(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2012-509872
(P2012-509872A)
(43)公表日　平成24年4月26日(2012.4.26)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 45/00	(2006.01)	A61K	45/00	ZNA	4B024
A61K 38/00	(2006.01)	A61K	37/02		4C084
A61K 38/46	(2006.01)	A61K	37/54		4C085
A61K 39/395	(2006.01)	A61K	39/395	D	4C086
A61P 7/02	(2006.01)	A61K	39/395	N	4H045

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 341 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2011-537433 (P2011-537433)
(86)(22)出願日　平成21年11月24日 (2009.11.24)
(85)翻訳文提出日　平成23年7月25日 (2011.7.25)
(86)国際出願番号　PCT/US2009/006266
(87)国際公開番号　WO2010/065077
(87)国際公開日　平成22年6月10日 (2010.6.10)
(31)優先権主張番号　12/366,567
(32)優先日　平成21年2月5日 (2009.2.5)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　12/502,581
(32)優先日　平成21年7月14日 (2009.7.14)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　61/117,811
(32)優先日　平成20年11月25日 (2008.11.25)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　506137550
アルダー　バイオファーマスーティカルズ、インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　９８０１１　ワシントン、ボーテル、　ノース　クリーク　パークウェイ　サウス　１１８０４
(74)代理人　110000855
特許業務法人浅村特許事務所
(74)代理人　100066692
弁理士　浅村　皓
(74)代理人　100072040
弁理士　浅村　肇
(74)代理人　100088926
弁理士　長沼　暉夫

最終頁に続く

(54)【発明の名称】血栓症を予防または治療するためのＩＬ－６のアンタゴニスト

(57)【要約】
本発明は、異常な血液凝固または線維素溶解に関連する疾病における血栓症を予防または治療するために、ＩＬ－６への結合特異性を有する抗体およびそのフラグメント等のＩＬ－６アンタゴニストを使用する治療方法を対象とする。好ましい実施形態では、これらの患者には、Ｄダイマーまたは他の凝固カスケード関連タンパク質の上昇を示す患者が含まれ、随意で、治療前にＣ反応性タンパク質の上昇をさらに示す。主題の療法はまた、化学療法剤、抗凝固剤、スタチン等の他の活性物質の投与を含み得る。

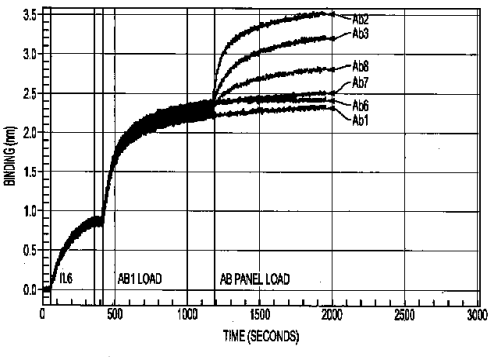


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
凝固亢進に関連する疾病または状態を有する患者を治療する方法であって、前記患者にＩＬ－６アンタゴニストを投与し、それによって前記患者の凝固プロファイルが改善または正常な状態に回復されることと、凝固プロファイルを評価するために前記患者を監視することと、を含む、方法。
【請求項２】
前記患者が治療前に上昇した血清Ｄダイマーを有する、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記患者が治療前に上昇したＣ反応性タンパク質（ＣＲＰ）も有する、請求項２に記載の方法。
【請求項４】
前記方法は、少なくとも１つのスタチンの投与をさらに含む、請求項３に記載の方法。
【請求項５】
前記ＩＬ－６アンタゴニストは、ＩＬ－６、ＩＬ－６受容体アルファ、ｇｐ１３０、ｐ３８ＭＡＰキナーゼ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、ＳＹＫ、またはこれらの任意の組み合わせを標的とする、請求項１に記載の方法。
【請求項６】
前記ＩＬ－６アンタゴニストは、抗体、抗体フラグメント、ペプチド、グリコアルコイド、アンチセンス核酸、リボザイム、レチノイド、アビミール、小分子、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項５に記載の方法。
【請求項７】
前記ＩＬ－６アンタゴニストは、抗ＩＬ－６Ｒ、抗ｇｐ１３０、抗ｐ３８ＭＡＰキナーゼ、抗ＪＡＫ１、抗ＪＡＫ２、抗ＪＡＫ３、または抗ＳＹＫ抗体もしくは抗体フラグメントを含む、請求項８に記載の方法。
【請求項８】
前記小分子は、サリドマイド、レナリドミド、またはこれらの任意の組み合わせを含む、請求項５に記載の方法。
【請求項９】
前記アンタゴニストは、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントを含む、請求項１に記載の方法。
【請求項１０】
前記抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、無傷ヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ９、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、またはＡｂ３６を含む抗ＩＬ－６抗体と同一の線状または立体構造エピトープに特異的に結合する、および／または同一の線状または立体構造エピトープへの結合に対して競合する、請求項９に記載の方法。
【請求項１１】
前記抗ＩＬ－６抗体は、無傷ヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、Ａｂ１と同一の線状または立体構造エピトープに結合する、および／または同一の線状または立体構造エピトープへの結合に対して競合する、請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】
前記抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、無傷ヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１０、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３

２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、またはＡｂ３６を含む抗ＩＬ－６抗体と同一の線状または立体構造エピトープに特異的に結合する、請求項１０に記載の方法。
【請求項１３】
前記抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、無傷ヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、Ａｂ１と同一の線状または立体構造エピトープに特異的に結合する、請求項１０に記載の方法。
【請求項１４】
前記抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、無傷ＩＬ－６ポリペプチドまたはその抗体フラグメント上で、Ａｂ１によって特異的に結合される同一の線状または立体構造エピトープに特異的に結合し、前記エピトープは、天然ヒトＩＬ－６ポリペプチドの全長に及ぶ重複線状ペプチドフラグメントを使用するエピトープマッピングによって確認される時に、それぞれ、アミノ酸残基３７～５１、アミノ酸残基７０～８４、アミノ酸残基１６９～１８３、アミノ酸残基３１～４５、および／またはアミノ酸残基５８～７２を含包するものから選択される、ＩＬ－６フラグメントに含まれる１つ以上の残基を含む、請求項１０に記載の方法。
【請求項１５】
前記抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、各可変軽鎖および可変重鎖領域に、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１０、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、またはＡｂ３６を含む抗ＩＬ－６抗体に含有されるそれらと同一である少なくとも２つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、請求項１０に記載の方法。
【請求項１６】
前記抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、各可変軽鎖および可変重鎖領域に、Ａｂ１に含有されるそれらと同一である少なくとも２つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、請求項１５に記載の方法。
【請求項１７】
前記抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメント中の前記ＣＤＲの全ては、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、もしくはＡｂ３６、またはそれぞれ配列番号６５７および配列番号７０９のＶＨおよびＶＬ配列を含む抗体、または図３４～３７に示される前記抗ＩＬ－６のＶＨおよびＶＬ配列のいずれかに含有されるＣＤＲと同一である、請求項１５に記載の方法。
【請求項１８】
前記抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメント中の前記ＣＤＲの全ては、Ａｂ１に含有されるＣＤＲと同一である、請求項１５に記載の方法。
【請求項１９】
前記抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、脱グリコシル化される、請求項１０に記載の方法。
【請求項２０】
前記抗体は、それぞれ、配列番号６５７および配列番号７０９の可変重鎖および可変軽鎖ポリペプチドを含有する、請求項１８に記載の方法。
【請求項２１】
前記抗体は、図３４～３７の可変重鎖および可変軽鎖ポリペプチドの任意の組み合わせを含有する、請求項１８に記載の方法。
【請求項２２】
前記抗体は、配列番号５８８および配列番号５８６の重鎖および軽鎖定常領域を含む、

請求項２０または２１に記載の方法。
【請求項２３】
前記抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、エフェクター機能、半減期、タンパク質分解、および／またはグリコシル化を変化させるために修飾されたＦｃ領域を含有する、請求項１０、２０、２１、または２２に記載の方法。
【請求項２４】
前記Ｆｃ領域は、グリコシル化を排除するために修飾される、請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
前記抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、ヒト、ヒト化、単鎖、またはキメラ抗体である、請求項１０に記載の方法。
【請求項２６】
前記抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、ウサギ（親）抗ＩＬ－６抗体に由来するヒト化抗体である、請求項２５に記載の方法。
【請求項２７】
前記抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントの前記可変軽鎖領域および前記可変重鎖領域内のフレームワーク領域（ＦＲ）は、それぞれ、修飾されていないか、または前記親ウサギ抗体の対応するＦＲ残基で、前記可変軽鎖または重鎖領域内の最大限で２つまたは３つのヒトＦＲ残基を置換することによって修正された、ヒトＦＲであり、前記ヒトＦＲは、ヒト生殖細胞系列抗体配列のライブラリに含有される他のヒト生殖細胞系列抗体配列と比較して、前記対応するウサギ可変重鎖または軽鎖領域との高レベルの相同性に基づいて前記ライブラリから選択された、ヒト可変重鎖および軽鎖抗体配列に由来する、請求項２６に記載の方法。
【請求項２８】
前記抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、最大限でも約４週間に一度の頻度で、前記患者に投与される、請求項１０、２０、２１、または２２に記載の方法。
【請求項２９】
前記抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、最大限で約８週間に一度の頻度で、前記患者に投与される、請求項２８に記載の方法。
【請求項３０】
前記抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、最大限で約１２週間に一度の頻度で、前記患者に投与される、請求項２９に記載の方法。
【請求項３１】
前記抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、最大限で約１６週間に一度の頻度で、前記患者に投与される、請求項３０に記載の方法。
【請求項３２】
前記患者の凝固プロファイルが、２回の連続した抗ＩＬ－６抗体投与の全期間中、改善されたままである、請求項２７から３０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３３】
前記患者は、棘細胞腫、腺房細胞癌、聴神経腫、末端性黒子性黒色腫、先端汗腺腫、急性好酸球性白血病、急性リンパ性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単球性白血病、成熟急性骨髄芽球性白血病、急性骨髄樹状細胞白血病、急性骨髄性白血病、急性前骨髄球性白血病、アダマンチノーマ、腺癌、腺様嚢胞癌、腺腫、腺様歯原性腫瘍、副腎皮質癌、成人Ｔ細胞白血病、侵攻性ＮＫ細胞白血病、ＡＩＤＳ関連癌、ＡＩＤＳ関連リンパ腫、胞状軟部肉腫、エナメル上皮線維腫、肛門癌、未分化大細胞リンパ腫、未分化甲状腺癌、血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫、血管筋脂肪腫、血管肉腫、虫垂癌、星状細胞腫、非定型奇形腫様横紋筋様腫瘍、基底細胞癌、基底細胞型癌腫、Ｂ細胞白血病、Ｂ細胞リンパ腫、ベリニ管癌、胆道癌、膀胱癌、芽細胞腫、骨肉腫、骨腫瘍、脳幹神経膠腫、脳腫瘍、乳癌、ブレンナー腫瘍、気管支腫瘍、細気管支肺胞癌腫、褐色腫、バーキットリンパ腫、未知の原発部位の癌、カルチノイド腫瘍、癌腫、上皮内癌、陰茎癌、未知の原発部位の癌腫、癌肉

腫、キャッスルマン病、中枢神経系胚芽腫、小脳星細胞腫、大脳星細胞腫、子宮頸癌、胆管癌、軟骨腫、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛腫、脈絡叢乳頭腫、慢性リンパ球性白血病、慢性単球性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄増殖性疾患、慢性好中球性白血病、透明細胞腫瘍、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚Ｔ細胞性リンパ腫、デゴス病、隆起性皮膚線維肉腫、皮様嚢腫、線維形成性小円形細胞腫瘍、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、胎生期癌、内胚葉洞腫瘍、子宮内膜癌、子宮内膜子宮癌、子宮内膜性腫瘍、腸疾患関連Ｔ細胞リンパ腫、上衣芽細胞腫、上衣細胞腫、類上皮肉腫、赤白血病、食道癌、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング腫瘍ファミリー、ユーイング肉腫ファミリー、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管癌、乳房外ページェット病、卵管癌、封入奇形、線維腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性甲状腺癌、胆嚢癌、胆嚢癌、神経節膠腫、神経節細胞腫、胃癌、胃リンパ腫、消化管癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、消化管間質腫瘍、胚細胞腫瘍、胚細胞腫、妊娠性絨毛癌、妊娠性絨毛腫瘍、骨巨細胞腫、多形性膠芽腫、神経膠腫、大脳膠腫症、グロムス腫瘍、グルカゴン産生腫瘍、性腺芽細胞腫、顆粒膜細胞腫、ヘアリー細胞白血病、ヘアリー細胞白血病、頭頸部癌、頭頸部癌、心臓癌、血管芽細胞腫、血管周囲細胞腫、血管肉腫、血液学的悪性腫瘍、肝細胞癌、肝脾Ｔ細胞リンパ腫、遺伝性乳－卵巣癌症候群、ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、視床下部膠腫、炎症性乳癌、眼内黒色腫、島細胞癌、島細胞腫、若年性骨髄単球性白血病、カポジ肉腫、カポジ肉腫、腎臓癌、クラッキン腫瘍、クルッケンベルグ腫瘍、喉頭癌、喉頭癌、悪性黒子型黒色腫、白血病、白血病、口唇癌および口腔癌、脂肪肉腫、肺癌、黄体腫、リンパ管腫、リンパ管肉腫、リンパ上皮腫、リンパ性白血病、リンパ腫、マクログロブリン血症、悪性線維性組織球腫、悪性線維性組織球腫、骨悪性線維性組織球腫、悪性神経膠腫、悪性中皮腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、悪性横紋筋様腫瘍、悪性トリトン腫瘍、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、マスト細胞白血病、縦隔胚細胞腫瘍、縦隔腫瘍、甲状腺髄様癌、髄芽細胞腫、髄芽細胞腫、髄様上皮腫、黒色腫、黒色腫、髄膜腫、メルケル細胞癌、中皮腫、中皮腫、原発不明転移性扁平上皮性頸部癌、転移性尿路上皮癌、ミュラー管混合腫瘍、単球性白血病、口腔癌、粘液性腫瘍、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫、多発性骨髄腫、菌状息肉腫、菌状息肉腫、骨髄異形成疾患、骨髄異形成症候群、骨髄性白血病、骨髄性肉腫、骨髄増殖性疾患、粘液腫、鼻腔癌、上咽頭癌、鼻咽腔癌、新生物、神経線維腫症、神経芽細胞腫、神経芽細胞腫、神経繊維腫、神経腫、結節型黒色腫、非ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、非黒色腫皮膚癌、非小細胞肺癌、眼癌、乏突起星細胞腫、乏突起膠腫、好酸性顆粒細胞腫、視神経鞘髄膜腫、口腔癌、口腔癌、口腔咽頭癌、骨肉腫、骨肉腫、卵巣癌、卵巣癌、上皮性卵巣癌、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍、乳房パジェット病、パンコースト腫瘍、膵臓癌、膵臓癌、甲状腺乳頭癌、乳頭腫、傍神経節腫、副鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、血管周囲類上皮細胞腫瘍、咽頭癌、褐色細胞腫、中間分化型松果体実質腫瘍、松果体芽細胞腫、下垂体細胞腫、下垂体腺腫、下垂体部腫瘍、形質細胞腫、胸膜肺芽腫、多胚芽腫、前駆Ｔリンパ芽球性リンパ腫、中枢神経系原発リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、原発性肝細胞癌、原発性肝臓癌、原発性腹膜癌、原始神経外胚葉腫瘍、前立腺癌、腹膜偽粘液腫、直腸癌、腎細胞癌、第１５染色体上のＮＵＴ遺伝子に関連する気道癌、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、リヒタートランスフォーメーション、仙尾部奇形腫、唾液腺癌、肉腫、シュワン細胞腫、脂腺癌、二次腫瘍、精上皮腫、漿液腫、セルトリライディッヒ細胞腫瘍、性索間質腫瘍、セザリー症候群、印環細胞癌、皮膚癌、小青色円形細胞腫瘍、小細胞癌腫、小細胞肺癌、小細胞リンパ腫、小腸癌、軟部組織肉腫、ソマトスタチン産生腫瘍、煤煙性疣贅、脊髄腫瘍、脊髄腫瘍、脾性辺縁帯リンパ腫、扁平上皮細胞癌、胃癌、表在拡大型黒色腫、テント上原始神経外胚葉腫瘍、表層上皮性間質性腫瘍、滑膜肉腫、Ｔ細胞急性リンパ性白血病、Ｔ細胞大型顆粒リンパ球性白血病、Ｔ細胞白血病、Ｔ細胞リンパ腫、Ｔ細胞前リンパ球性白血病、奇形腫、末端リンパ腺癌、睾丸癌、莢膜細胞腫、咽喉癌、胸腺癌、胸腺腫、甲状腺癌、腎盂および尿管の移行上皮癌、移行上皮癌、尿膜管癌、尿道癌、泌尿生殖器腫瘍、子宮肉腫、ブドウ膜黒色腫、膣癌、ヴァーナーモリソン症候群、疣状癌、視経路神経膠腫、外陰癌、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、ワルチン

腫瘍、ウィルムス腫瘍、またはそれらの任意の組み合わせから選択される癌と診断されている、請求項１に記載の方法。

【請求項３４】

前記癌は、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、胆管癌、中皮腫、キャッスルマン病、腎細胞癌、またはそれらの任意の組み合わせから選択される、請求項３３に記載の方法。

【請求項３５】

前記抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、配列番号３、１８、１９、２２、３８、５４、７０、８６、１０２、１１７、１１８、１２３、１３９、１５５、１７１、１８７、２０３、２１９、２３５、２５１、２６７、２８３、２９９、３１５、３３１、３４７、３６３、３７９、３９５、４１１、４２７、４４３、４５９、４７５、４９１、５０７、５２３、５３９、５５５、５７１、６５２、６５６、６５７、６５８、６６１、６６４、６６５、６６８、６７２、６７６、６８０、６８４、６８８、６９１、６９２、７０４、もしくは７０８を含むV_Hポリペプチド配列を含み、配列番号２、２０、２１、３７、５３、６９、８５、１０１、１１９、１２２、１３８、１５４、１７０、１８６、２０２、２１８、２３４、２５０、２６６、２８２、２９８、３１４、３３０、３４６、３６２、３７８、３９４、４１０、４２６、４４２、４５８、４７４、４９０、５０６、５２２、５３８、５５４、５７０、６４７、６５１、６６０、６６６、６６７、６７１、６７５、６７９、６８３、６８７、６９３、６９９、７０２、７０６、もしくは７０９を含むV_Lポリペプチド配列、または図３４～３７のＶＨもしくはＶＬ配列のいずれかまたはその変異体をさらに含み、前記V_HまたはV_Lポリペプチド中の前記フレームワーク残基（ＦＲ残基）のうちの１つ以上は、別のアミノ酸残基と置換され、その結果、ヒトＩＬ－６に特異的に結合する抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントとなっている、請求項１０に記載の方法。

【請求項３６】

前記ＦＲ残基のうちの１つ以上は、前記V_HまたはV_Lポリペプチドに含有される前記相補性決定領域（ＣＤＲ）が由来した、親ウサギ抗ＩＬ－６抗体の前記対応する部位に存在するアミノ酸、または保存的アミノ酸置換によって置換される、請求項３５に記載の方法。

【請求項３７】

前記抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントはヒト化される、請求項３６に記載の抗体。

【請求項３８】

前記抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントはキメラである、請求項３６に記載の抗体。

【請求項３９】

前記抗体は、それぞれ、配列番号６５７および配列番号７０９の可変重鎖および可変軽鎖ポリペプチドを含有する、請求項３６に記載の方法。

【請求項４０】

前記抗体は、図３４～３７の可変重鎖および可変軽鎖ポリペプチドの任意の組み合わせを含有する、請求項３６に記載の方法。

【請求項４１】

前記抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、ヒトＦｃをさらに含む、請求項３６、３７、３８、３９、または４０に記載の抗体。

【請求項４２】

前記ヒトＦｃは、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＧ５、ＩｇＧ６、ＩｇＧ７、ＩｇＧ８、ＩｇＧ９、ＩｇＧ１０、ＩｇＧ１１、ＩｇＧ１２、ＩｇＧ１３、ＩｇＧ１４、ＩｇＧ１５、ＩｇＧ１６、ＩｇＧ１７、ＩｇＧ１８、またはＩｇＧ１９に由来する、請求項４１に記載の方法。

【請求項４３】

前記抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、配列番号３、１８、１９、２２、３８

、５４、７０、８６、１０２、１１７、１１８、１２３、１３９、１５５、１７１、１８７、２０３、２１９、２３５、２５１、２６７、２８３、２９９、３１５、３３１、３４７、３６３、３７９、３９５、４１１、４２７、４４３、４５９、４７５、４９１、５０７、５２３、５３９、５５５、５７１、６５２、６５６、６５７、６５８、６６１、６６４、６６５、６６８、６７２、６７６、６８０、６８４、６８８、６９１、６９２、７０４、７０８、２、２０、２１、３７、５３、６９、８５、１０１、１１９、１２２、１３８、１５４、１７０、１８６、２０２、２１８、２３４、２５０、２６６、２８２、２９８、３１４、３３０、３４６、３６２、３７８、３９４、４１０、４２６、４４２、４５８、４７４、４９０、５０６、５２２、５３８、５５４、５７０、６４７、６５１、６６０、６６６、６６７、６７１、６７５、６７９、６８３、６８７、６９３、６９９、７０２、７０６、もしくは７０９のポリペプチド配列、または図３４～３７のポリペプチド配列のいずれかの１つ以上に対して、少なくとも９０％の配列相同性を有するポリペプチドを含む、請求項１０に記載の方法。

【請求項４４】

前記抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、少なくとも約２２日間の排出半減期を有する、請求項１０または４３に記載の方法。

【請求項４５】

前記抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、少なくとも約２５日間の排出半減期を有する、請求項４４に記載の方法。

【請求項４６】

前記抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、少なくとも約３０日間の排出半減期を有する、請求項４５に記載の方法。

【請求項４７】

前記ＩＬ－６アンタゴニストは、化学療法剤または別の治療化合物の投与を含む投与計画の一部として投与される、請求項１に記載の方法。

【請求項４８】

前記化学療法剤は、ＶＥＧＦアンタゴニスト、ＥＧＦＲアンタゴニスト、プラチン、タキソール、イリノテカン、５－フルオロウラシル、ゲムシタビン、ロイコボリン、ステロイド、シクロホスファミド、メルファラン、ビンカアルカロイド、マスチン、チロシンキナーゼ阻害剤、放射線治療、性ホルモンアンタゴニスト、選択的アンドロゲン受容体モジュレーター、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、ＰＤＧＦアンタゴニスト、ＴＮＦアンタゴニスト、ＩＬ－１アンタゴニスト、インターロイキン、ＩＬ－１２Ｒアンタゴニスト、毒素結合モノクローナル抗体、腫瘍抗原特異的モノクローナル抗体、Ｅｒｂｉｔｕｘ（商標）、Ａｖａｓｔｉｎ（商標）、ペルツズマブ、抗ＣＤ２０抗体、Ｒｉｔｕｘａｎ（登録商標）、オクレリズマブ、オファツムマブ、ＤＸＬ６２５、Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（登録商標）、またはそれらの任意の組み合わせから選択される、請求項４７に記載の方法。

【請求項４９】

前記インターロイキンは、ＩＬ－１２およびＩＬ－２を含む、請求項４８に記載の方法。

【請求項５０】

前記ビンカアルカロイドは、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、または酒石酸ビノレルビンを含む、請求項４８に記載の方法。

【請求項５１】

前記別の治療化合物はスタチンである、請求項４６に記載の方法。

【請求項５２】

前記抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、検出可能ラベルまたは治療薬に、直接的または間接的に付着される、請求項１０に記載の方法。

【請求項５３】

前記抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、Ａｂ１またはそのフラグメントである

、請求項１０に記載の方法。
【請求項５４】
前記疾病または状態は、急性静脈血栓症、肺塞栓症、妊娠中の血栓症、出血性皮膚壊死、急性または慢性播種性血管内凝固症候群（ＤＩＣ）、手術による血栓形成、長期床上安静、長期不動化、静脈血栓症、劇症髄膜炎菌血症、急性血栓性脳卒中、急性冠動脈閉塞、急性末梢動脈閉塞、広範囲肺塞栓症、腋窩静脈血栓症、広範囲腸骨大腿骨静脈血栓症、閉塞動脈カニューレ、閉塞静脈カニューレ、心筋症、肝静脈閉塞症、低血圧症、心拍出量の低下、血管抵抗の低下、肺高血圧症、肺コンプライアンスの低下、白血球減少症、血小板減少症、ヘパリン起因性血小板減少症（ＨＩＴ）、ヘパリン起因性血小板減少症および血栓症（ＨＩＴＴ）、心房細動、人工心臓弁の移植、血栓症に対する遺伝的感受性、第Ｖ因子ライデン、プロトロンビン遺伝子突然変異、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素（ＭＴＨＦＲ）多型、血小板受容体多型、心的外傷、骨折、火傷、またはそれらの任意の組み合わせから選択される、請求項１に記載の方法。
【請求項５５】
１つ以上の抗凝固剤またはスタチンの投与をさらに含む、請求項１に記載の方法。
【請求項５６】
前記１つ以上の抗凝固剤は、アブシキシマブ（ＲｅｏＰｒｏ（商標））、アセノクマロール、アンチトロンビンＩＩＩ、アルガトロバン、アスピリン、ビバリルジン（Ａｎｇｉｏｍａｘ（商標））、クロピドグレル、ダビガトラン、ダビガトランエテキシレート（Ｐｒａｄａｘａ（商標）／Ｐｒａｄａｘ（商標））、デシルジン（Ｒｅｖａｓｃ（商標）／Ｉｐｒｉｖａｓｋ（商標））、ジピリダモール、エプチフィバチド（Ｉｎｔｅｇｒｉｌｉｎ（商標））、フォンダパリヌクス、ヘパリン、ヒルジン、イドラパリナックス、レピルジン（Ｒｅｆｌｕｄａｎ（商標））、低分子量ヘパリン、メラガトラン、フェニンジオン、フェンプロクモン、チクロピジン、チロフィバン（Ａｇｇｒａｓｔａｔ（商標））、ワルファリン、キシメラガトラン、キシメラガトラン（Ｅｘａｎｔａ（商標）／Ｅｘａｒｔａ（商標））、またはそれらの任意の組み合わせから選択される、請求項５５に記載の方法。
【請求項５７】
前記１つ以上のスタチンは、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シムバスタチン、またはそれらの任意の組み合わせから選択される、請求項５６に記載の方法。
【請求項５８】
前記患者の凝固プロファイルが、Ｄダイマー、第ＩＩ因子、第Ｖ因子、第ＶＩＩＩ因子、第ＩＸ因子、第ＸＩ因子、第ＸＩＩ因子、Ｆ／フィブリン分解生成物、トロンビン抗トロンビンＩＩＩ複合体、フィブリノーゲン、プラスミノーゲン、プロトロンビン、およびフォンヴィレブランド因子の１つ以上の患者の血清レベルの測定によって評価される、請求項１に記載の方法。
【請求項５９】
前記患者の凝固プロファイルが、凝固能の機能的測定によって評価される、請求項１に記載の方法。
【請求項６０】
凝固能の機能的測定は、プロトロンビン時間（ＰＴ）、プロトロンビン比（ＰＲ）、国際標準比（ＩＮＲ）、またはそれらの任意の組み合わせから選択される、請求項５９に記載の方法。
【請求項６１】
前記ＩＬ－６アンタゴニストの投与前に、前記患者の国際標準比（ＩＮＲ）を測定することと、前記患者のＩＮＲが約０．９未満の場合に、ＩＬ－６アンタゴニストを前記患者に投与することと、を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項６２】
前記ＩＬ－６アンタゴニストの投与前に、前記患者の国際標準比（ＩＮＲ）を測定する

こととと、前記患者のＩＮＲが約０．５未満の場合に、ＩＬ－６アンタゴニストを前記患者に投与することと、を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項６３】
前記患者のＩＮＲは、ＩＬ－６アンタゴニストを前記患者に投与して４週間以内に、約０．９より高く上昇する、請求項１に記載の方法。
【請求項６４】
前記ＩＬ－６アンタゴニストの投与前に、前記患者の血清Ｄダイマーレベルを測定することと、前記患者の血清Ｄダイマーレベルが正常基準範囲を超える場合に、前記ＩＬ－６アンタゴニストを投与することと、を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項６５】
前記患者の血清Ｄダイマーレベルは、ＩＬ－６アンタゴニストを前記患者に投与して４週間以内に正常基準範囲の上限未満に低下する、請求項１に記載の方法。
【請求項６６】
前記患者の凝固プロファイルにおける長期改善をもたらす、請求項１に記載の方法。
【請求項６７】
前記患者の凝固プロファイルが、前記ＩＬ－６アンタゴニストの投与の約２週間以内に、測定可能な程度に改善される、請求項１に記載の方法。
【請求項６８】
前記患者の凝固プロファイルが、ＩＬ－６アンタゴニストを患者に投与して約１２週間後、測定可能な程度に改善されたままである、請求項６７に記載の方法。
【請求項６９】
前記患者の生存率が改善される、請求項１に記載の方法。
【請求項７０】
前記ＩＬ－６アンタゴニストは、アンチセンス核酸または干渉ＲＮＡである、請求項１に記載の方法。
【請求項７１】
前記アンチセンス核酸または干渉ＲＮＡ（ｉＲＮＡ）は、ＩＬ－６、ＩＬ－６受容体アルファ、ｇｐ１３０、ｐ３８ＭＡＰキナーゼ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、またはＳＹＫをコードする配列の、少なくとも約１０個のヌクレオチドを含む、請求項７０に記載の方法。
【請求項７２】
前記アンチセンス核酸または干渉ＲＮＡ（ｉＲＮＡ）は、ＤＮＡ、ＲＮＡ、ペプチド核酸、ロックド核酸、モルフォリノ（ホスホロジアミダイトモルフォリノオリゴ）、グリセロール核酸、トレオース核酸、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項７０に記載の方法。
【請求項７３】
前記ＩＬ－６アンタゴニストは、アクテムラ（商標）（トシリズマブ）、レミケード（登録商標）、ゼナパックス（商標）、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項１に記載の方法。
【請求項７４】
前記ＩＬ－６アンタゴニストは、ＩＬ－６のフラグメント、ＩＬ－６受容体アルファ、ｇｐ１３０、ｐ３８ＭＡＰキナーゼ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、またはＳＹＫを含む配列を有するポリペプチドを含む、請求項１に記載の方法。
【請求項７５】
前記ＩＬ－６アンタゴニストは、少なくとも４０アミノ酸長である、請求項７４に記載の方法。
【請求項７６】
前記ＩＬ－６アンタゴニストは、可溶ＩＬ－６、ＩＬ－６受容体アルファ、ｇｐ１３０、ｐ３８ＭＡＰキナーゼ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、ＳＹＫ、またはこれらの任意の組み合わせを含む、請求項７４に記載の方法。

【請求項７７】
前記ＩＬ－６アンタゴニストは、半減期増加部分と結合される、請求項７４に記載の方法。
【請求項７８】
ＩＬ－６アンタゴニストおよびスタチンを含む、組成物。
【請求項７９】
前記スタチンは、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シムバスタチン、またはそれらの任意の組み合わせから選択される、請求項７８に記載の組成物。
【請求項８０】
ＩＬ－６アンタゴニストおよび抗凝固剤を含む、組成物。
【請求項８１】
前記１つ以上の抗凝固剤は、アブシキシマブ（ＲｅｏＰｒｏ（商標））、アセノクマロール、アンチトロンビンＩＩＩ、アルガトロバン、アスピリン、ビバリルジン（Ａｎｇｉｏｍａｘ（商標））、クロピドグレル、ダビガトラン、ダビガトランエテキシレート（Ｐｒａｄａｘａ（商標）／Ｐｒａｄａｘ（商標））、デシルジン（Ｒｅｖａｓｃ（商標）／Ｉｐｒｉｖａｓｋ（商標））、ジピリダモール、エプチフィバチド（Ｉｎｔｅｇｒｉｌｉｎ（商標））、フォンダパリヌクス、ヘパリン、ヒルジン、イドラパリナックス、レピルジン（Ｒｅｆｌｕｄａｎ（商標））、低分子量ヘパリン、メラガトラン、フェニンジオン、フェンプロクモン、チクロピジン、チロフィバン（Ａｇｇｒａｓｔａｔ（商標））、ワルファリン、キシメラガトラン、キシメラガトラン（Ｅｘａｎｔａ（商標）／Ｅｘａｒｔａ（商標））、またはそれらの任意の組み合わせから選択される、請求項８０に記載の組成物。
【請求項８２】
ＩＬ－６アンタゴニストおよび化学療法剤を含む、組成物。
【請求項８３】
前記化学療法剤は、ＶＥＧＦアンタゴニスト、ＥＧＦＲアンタゴニスト、プラチン、タキソール、イリノテカン、５－フルオロウラシル、ゲムシタビン、ロイコボリン、ステロイド、シクロホスファミド、メルファラン、ビンカアルカロイド、マスチン、チロシンキナーゼ阻害剤、放射線治療、性ホルモンアンタゴニスト、選択的アンドロゲン受容体モジュレーター、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、ＰＤＧＦアンタゴニスト、ＴＮＦアンタゴニスト、ＩＬ－１アンタゴニスト、インターロイキン、ＩＬ－１２Ｒアンタゴニスト、毒素結合モノクローナル抗体、腫瘍抗原特異的モノクローナル抗体、Ｅｒｂｉｔｕｘ（商標）、Ａｖａｓｔｉｎ（商標）、ペルツズマブ、抗ＣＤ２０抗体、Ｒｉｔｕｘａｎ（登録商標）、オクレリズマブ、オファツムマブ、ＤＸＬ６２５、Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（登録商標）、またはそれらの任意の組み合わせから選択される、請求項８２に記載の組成物。
【請求項８４】
前記化学療法剤は、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、またはＳＹＫの阻害剤を含む、請求項８３に記載の方法。
【請求項８５】
前記インターロイキンは、ＩＬ－１２およびＩＬ－２を含む、請求項８４に記載の方法。
【請求項８６】
前記ビンカアルカロイドは、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、または酒石酸ビノレルビンを含む、請求項８３に記載の方法。
【請求項８７】
前記投与されるＩＬ－６アンタゴニストは、Ａｂ１の前記ＣＤＲの全てを含む抗ＩＬ－６抗体を含む、請求項３３～７７のいずれかに記載の方法。
【請求項８８】

前記ＩＬ－６アンタゴニスト抗体は、配列番号６５７の可変重鎖配列および配列番号７０９の可変軽鎖配列、または図３４～３７に含有される他の可変重鎖および軽鎖配列のいずれかを含む、請求項８７に記載の方法。

【請求項８９】

前記ＩＬ－６アンタゴニストは、Ａｂ１のＣＤＲを含む抗ＩＬ－６抗体を含む、請求項７８～８３のいずれかに記載の組成物。

【請求項９０】

前記ＩＬ－６アンタゴニスト抗体は、配列番号６５７の可変重鎖配列および配列番号７０９の可変軽鎖配列、または図３４～３７に含有される他の可変重鎖および軽鎖配列のいずれかを含む、請求項８９に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願に対する相互参照

本願は、全てが２００８年１１月２５日に出願された米国暫定特許出願第６１／１１７，８１１号、６１／１１７，８６１号、および第６１／１１７，８３９号に対する優先権の利益を主張し、さらに、２００９年７月１４日に出願された米国出願第１２／５０２，５８１号、２００９年３月６日に出願された米国第１２／３９９，１５６号、２００９年２月２４日に出願された米国第１２／３９１，７１７号、および２００９年２月５日に出願された米国第１２／３６６，５６７号の一部継続出願であり、そのそれぞれの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０００２】

２００９年１１月２４日に作成された３３１，８９９バイトの大きさの、「６７８５８ｏ７０８００２．ｔｘｔ」という名前のファイル内の配列表は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

発明の背景

【０００３】

本発明は、新規抗ＩＬ－６抗体、ならびに抗ＩＬ－６抗体、好ましくは本明細書に記載される抗体を使用する新規療法および治療プロトコルに関する、上で参照される特許出願で開示された出願者の先願発明の延長である。特に、本発明は、血栓症の予防または治療を、それを必要とする患者において行う方法に関し、本方法は、患者にＩＬ－６アンタゴニスト、例えば、本明細書で参照される出願者の以前の特許出願で開示される、抗ＩＬ－６抗体を投与することを含み、それによって患者の凝固プロファイルが改善される。

【０００４】

別の実施形態では、本発明は、少なくとも１つのＩＬ－６アンタゴニストおよび少なくとも１つの他の治療化合物、例えば、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シムバスタチン、またはそれらの任意の組み合わせを含むが、それらに限定されないスタチン化合物の投与によって、血栓症が予防または治療される、新規の併用療法を提供する。

【０００５】

別の実施形態では、本発明は、凝固亢進状態の患者において、血栓症を予防または治療する方法に関し、患者に抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントを投与し、それによって患者の凝固プロファイルが改善または正常な状態に回復されること、および凝固プロファイルを評価するために患者を監視することを含み、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、無傷ヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、または

Ａｂ３６を含む抗ＩＬ－６抗体、ならびに上で特定される抗体のＣＤＲの大部分または全てを含有するキメラ、ヒト、ヒト化抗体または抗体フラグメントと同一の線状または立体構造エピトープに特異的に結合する、および／または同一の線状または立体構造エピトープへの結合に対して競合する。好ましくは、これらの抗体は脱グリコシル化される。

【０００６】

本発明はさらに、ＩＬ－６抗体、好ましくは、少なくとも約２５日である排出半減期を持つヒト化抗体を使用して、血栓症の予防または治療を、それを必要とする患者において行う、新規方法に関する。

【背景技術】

【０００７】

血栓症は、癌患者の死亡の重大な原因である。Ｂｉｃｋ，Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ ３４９：１０９－１１１（２００３）。例えば、深刻な生死にかかわる血栓事象が、約６％の肺癌患者に発生する。Ａｌｇｕｉｒｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ ２００４ Ｖｏｌ ２２（Ｊｕｌｙ １５ｔｈ Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔ）Ｎｏ．１４Ｓ：８０８２。癌患者は、凝固システムが増加凝固傾向を有する、凝固亢進をしばしば示す。Ｒｉｃｋｌｅｓ ａｎｄ Ｅｄｗａｒｄｓ，Ｂｌｏｏｄ ６２：１４－３１（１９８３）。凝固亢進のマーカーは、少なくともいくつかの癌では患者予後不良と相関する。Ｂｉｃｋ，Ｓｅｍｉｎ Ｔｈｒｏｍｂ Ｈｅｍｏｓｔａｔ １８：３５３－３７２（１９９２）、Ｂｕｃｃｈｅｒｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ ９７：３０４４－３０５２（２００３）、Ｗｏｊｔｕｋｉｅｗｉｃｚ，Ｂｌｏｏｄ Ｃｏａｇｕｌ Ｆｉｂｒｉｎｏｌｙｓｉｓ ３：４２９－４３７（１９９２）。凝固亢進の原因には、癌自体および癌治療（例えば化学療法）が含まれる。凝固亢進は、血栓事象の危険性増加をもたらし、患者が寝たきりになるとさらに悪化し得る。禁忌でない時に、抗凝固剤治療がいくつかの癌において延命効果を与えている。Ｌｅｂｅａｕ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ ７４：３８－４５（１９９４）、Ｃｈａｈｉｎｉａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ ７：９９３－１００２（１９８９）。しかしながら、多くの癌患者が大量出血の危険性増加にあるため、治療の選択肢はしばしば制限され、血栓症の危険性を減少するために、さもなければ予防的に与えられ得る抗凝固剤の投与を排除する。つまり、癌患者の血栓症の予防のための有用な方法は意に満たず、したがって、新療法が必要である。そのような治療は、癌患者の生存を高め、よりよい生活の質を促進するであろう。

【０００８】

血栓症はまた、慢性疾患または慢性炎症を有する患者、外科患者、寝たきりの患者、および整形外科患者を含む、他の患者群の有害事象および死亡の重大な原因になり得る。別様に禁忌でない場合、予防法には、ふくらはぎ圧迫および抗凝固剤（例えば、低分子量ヘパリン）が含まれる。これらの予防法は、血栓症の危険性を減少し得るが、排除しない。これらの予防法は常に効果的であるわけではなく、一部の患者にとって禁忌であるため、また抗凝固剤は、大量出血等の潜在的に致命的な副作用を引き起こし得るため、これらの患者の血栓症を予防するための代替方法が必要である。そのような方法は、患者予後を改善するはずである。

【０００９】

インターロイキン－６（以下「ＩＬ－６」）（インターフェロン－β_2、Ｂ細胞分化因子、Ｂ細胞刺激因子－２、肝細胞刺激因子、ハイブリドーマ増殖因子、および骨髄腫増殖因子としても知られている）は、急性炎症反応の調節、Ｂ細胞およびＴ細胞の分化、骨代謝、血小板産生、表皮増殖、月経、神経細胞分化、神経防護作用、老化、癌、およびアルツハイマー病で起こる炎症反応を含む特異的免疫反応の調節等の多数の生物過程に関与する、多機能サイトカインである。Ａ．Ｐａｐａｓｓｏｔｉｒｏｐｏｕｌｏｓ ｅｔ ａｌ，Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌｏｇｙ ｏｆ Ａｇｉｎｇ，２２：８６３－８７１（２００１）を参照されたい。

【００１０】

ＩＬ－６は、信号変換糖タンパク質ｇｐ１３０およびＩＬ－６受容体（「ＩＬ－６Ｒ」

）（ｇｐ８０としても知られている）の少なくとも１つのサブユニットから成る受容体複合体を通して、細胞反応を推進するサイトカインファミリーのメンバーである。ＩＬ－６Ｒはまた、可溶形態（「ｓＩＬ－６Ｒ」）で存在し得る。ＩＬ－６はＩＬ－６Ｒに結合し、次いで、信号変換受容体ｇｐ１３０を二量体化する。Ｊｏｎｅｓ，ＳＡ，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，１７５：３４６３－３４６８（２００５）を参照されたい。

【００１１】

ヒトにおいて、ＩＬ－６をコードする遺伝子は、５つのエクソンおよび４つのイントロンで編成され、７ｐ２１で７番染色体の短腕に位置する。ＩＬ－６ＲＮＡの翻訳および翻訳後過程は、その成熟形態で、１８４アミノ酸を伴って、２１から２８ｋＤａタンパク質の形成をもたらす。Ａ．Ｐａｐａｓｓｏｔｉｒｏｐｏｕｌｏｓ，ｅｔ ａｌ，Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌｏｇｙ ｏｆ Ａｇｉｎｇ，２２：８６３－８７１（２００１）を参照されたい。

【００１２】

本明細書でより詳しく示す、ＩＬ－６は、疲労、悪液質、自己免疫疾患、骨格系の疾病、癌、心臓病、肥満、糖尿病、喘息、アルツハイマー病、および多発性硬化症を含むが、それらに限定されない、多数の疾病および疾患の発症において役割を果たすと考えられている。認識されている広範な疾病および疾患におけるＩＬ－６の関与のため、ＩＬ－６に関連する疾病を防止または治療するために有用な組成物および方法、ならびにＩＬ－６に関連する疾病または疾患を有する患者を特定するためのスクリーニングの方法が、当技術分野において依然として必要とされている。特に好ましい抗ＩＬ－６組成物は、患者に投与される際、最小限の副作用を有するまたは副作用を最小限とするものである。ＩＬ－６に関連する疾病または疾患を軽減または阻害する組成物または方法は、それを必要とする患者に有益である。

【００１３】

ＩＬ－６の作用は、造血、血小板産生、破骨細胞形成、Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）および血清アミロイドＡ（ＳＡＡ）タンパク質の上昇をもたらす肝臓の急性期反応の誘発において作用するため、免疫反応に限定されない。これは、表皮角化細胞、腎メサンギウム細胞、骨髄腫および形質細胞腫細胞のための増殖因子として知られている（Ｇｒｏｓｓｍａｎ ｅｔ ａｌ．，１９８９ Ｐｒｏｔ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ．，８６，（１６）６３６７－６３７１、Ｈｏｒｉｉ ｅｔ ａｌ．，１９８９、Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ，１４３，１２，３９４９－３９５５、Ｋａｗａｎｏ ｅｔ ａｌ．，１９８８、Ｎａｔｕｒｅ３３２、６１５９、８３－８５）。ＩＬ－６は、単球／マクロファージ、線維芽細胞、表皮角化細胞、血管内皮細胞、腎メサンギウム細胞、グリア細胞、コンドロイチン、ＴおよびＢ細胞、およびある種の腫瘍細胞を含む、広範囲の細胞型によって産生される（Ａｋｉｒａ ｅｔ ａｌ，１９９０，ＦＡＳＥＢ Ｊ．，４，１１，２８６０－２８６７）。ＩＬ－６を構造的に産生する腫瘍細胞を除いて、正常細胞は、適切に刺激されない限りＩＬ－６を発現しない。

【００１４】

ＩＬ－６レベルの上昇は、乳癌、白血病、卵巣癌、前立腺癌、膵臓癌、リンパ腫、肺癌、腎細胞癌、結腸直腸癌、および多発性骨髄腫を含む多くのタイプの癌で観察されている（例えば、Ｃｈｏｐｒａ ｅｔ ａｌ．，２００４、ＭＪＡＦＩ６０：４５－４９；Ｓｏｎｇｕｒ ｅｔ ａｌ．，２００４、Ｔｕｍｏｒｉ９０：１９６－２００、Ｂｌａｙ ｅｔ ａｌ．，１９９２、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ５２：３３１７－３３２２、Ｎｉｋｉｔｅａｓ ｅｔ ａｌ．，２００５、Ｗｏｒｌｄ Ｊ．Ｇａｓｔｅｒｅｎｔｅｒｏｌ．１１：１６３９－１６４３、Ｈｅｉｋｋｉｌａ ｅｔ ａｌ．，２００８、Ｅｕｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，４４：９３７－９４５で概説）。上述のように、ＩＬ－６は、少なくともいくつかのタイプの癌の増殖または生存を推進する役割を果たすことが知られているか、または疑われている。さらに、これらの研究のいくつかは、ＩＬ－６レベルと患者予後との間の相関関係を示している。同時に、これらの結果は、ＩＬ－６の阻害が治療に有益になり得る可能性を示唆する。実際に、臨床研究（Ｔｒｉｋｈａ ｅｔ ａｌ．，２０

０３，Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ９：４６５３－４６６５で概説）は、種々の抗ＩＬ－６抗体の投与によって、患者予後において、特に、ＩＬ－６が癌細胞増殖または生存を推進する直接的な役割を果たす癌において、いくらかの改善を示している。

【００１５】

上述のように、ＩＬ－６は、肝臓の急性期反応を刺激し、より多いＣＲＰの産生および高血清ＣＲＰレベルをもたらす。このため、Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）は、ＩＬ－６活性の代理マーカーを成すことが報告されている。したがって、ＩＬ－６活性の上昇を、血清ＣＲＰの測定を通して検出することができる。逆に、例えば、中和抗ＩＬ－６抗体の投与を通してのＩＬ－６活性の効果的な抑制を、血清ＣＲＰレベルの結果的減少によって検出することができる。

【００１６】

最近の臨床試験は、ＣＲＰの上昇（２．０ｍｇ／Ｌより大きい）を有する見かけ上健常者へのロスバスタチンの投与は、彼らのＣＲＰレベルを３７％低下させ、心筋梗塞、脳梗塞、動脈血行再建、不安定狭心症のための入院、または心臓血管原因による死の発生率を大いに減少させたことを示している。Ｒｉｄｋｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ．２００８ Ｎｏｖ ９［Ｅｐｕｂ ａｈｅａｄ ｏｆ ｐｒｉｎｔ］。

【００１７】

いくつかの癌および他の疾病の発症におけるその直接的な役割に加えて、慢性的なＩＬ－６レベルの上昇は、患者の健康および生活の質に悪影響を及ぼすと見られる。例えば、ＩＬ－６レベルの上昇は、悪液質および発熱、また低下した血清アルブミンに関連することが報告されている。Ｇａｕｌｄｉｅ ｅｔ ａｌ．，１９８７，ＰＮＡＳ８４：７２５１－７２５３、Ｈｅｉｎｒｉｃ ｅｔ ａｌ．，１９９０，２６５：６２１－６３６、Ｚａｍｉｒ ｅｔ ａｌ．，１９９３，Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ４２：２０４－２０８、Ｚａｍｉｒ ｅｔ ａｌ．，１９９２，Ａｒｃｈ Ｓｕｒｇ，１２７：１７０－１７４。これらの患者の血清アルブミンレベルは報告されていないが、中和抗体によるＩＬ－６の阻害は、癌患者の発熱および悪液質を改善すると報告されている（Ｅｍｉｌｌｅ ｅｔ ａｌ．，１９９４，Ｂｌｏｏｄ，８４：２４７２－２４７９、Ｂｌａｙ ｅｔ ａｌ．，１９９２，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ５２：３３１７－３３２２、Ｂａｔａｉｌｌｅ ｅｔ ａｌ．，１９９５，Ｂｌｏｏｄ，８６：６８５－６９１）。

【００１８】

多数の研究が、ＣＲＰは、その高レベルが不良転帰を予測する、癌患者における重要な予後因子であることを示している。例えば、Ｈｅｆｌｅｒ ｅｔ ａｌ，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００８ Ｆｅｂ １；１４（３）：７１０－４、Ｎａｇａｏｋａ ｅｔ ａｌ，Ｌｉｖｅｒ Ｉｎｔ，２００７ Ｏｃｔ；２７（８）：１０９１－７、Ｈｅｉｋｋｉｌａ ｅｔ ａｌ，Ｊ Ｅｐｉｄｅｍｉｏｌ Ｃｏｍｍｕｎｉｔｙ Ｈｅａｌｔｈ，２００７ Ｓｅｐ；６１（９）：８２４－３３，Ｒｅｖｉｅｗ、Ｈａｒａ ｅｔ ａｌ，Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００７ Ｊｕｌ－Ａｕｇ；２７（４Ｃ）：３００１－４、Ｐｏｌｔｅｒａｕｅｒ ｅｔ ａｌ，Ｇｙｎｅｃｏｌ Ｏｎｃｏｌ，２００７ Ｏｃｔ；１０７（１）：１１４－７，Ｅｐｕｂ ２００７ Ｊｕｌ ６、Ｔｉｎｇｓｔｅｄｔ ｅｔ ａｌ，Ｓｃａｎｄ Ｊ Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ，２００７ Ｊｕｎ；４２（６）：７５４－９、Ｓｕｈ ｅｔ ａｌ，Ｓｕｐｐｏｒｔ Ｃａｒｅ Ｃａｎｃｅｒ，２００７ Ｊｕｎ；１５（６）：６１３－２０，Ｅｐｕｂ ２００７ Ｊａｎ １８、Ｇｅｒｈａｒｄｔ ｅｔ ａｌ，Ｗｏｒｌｄ Ｊ Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ，２００６ Ｓｅｐ １４；１２（３４）：５４９５－５００、ＭｃＡｒｄｌｅ ｅｔ ａｌ，Ｕｒｏｌ Ｉｎｔ，２００６；７７（２）：１２７－９、Ｇｕｉｌｌｅｍ ｅｔ ａｌ，Ｄｉｓ Ｅｓｏｐｈａｇｕｓ，２００５；１８（３）：１４６－５０、Ｂｒｏｗｎ ｅｔ ａｌ，Ｃａｎｃｅｒ，２００５ Ｊａｎ １５；１０３（２）：３７７－８２を参照されたい。低下した血清アルブミン（低アルブミン血症）はまた、癌を含む多くの重病における疾病率および死亡率の増加に関連する（例えば、Ｖｉｇａｎｏ ｅｔ ａｌ．，Ａｒ

ｃｈ Ｉｎｔｅｒｎ Ｍｅｄ，２０００ Ｍａｒ ２７；１６０（６）：８６１－８；Ｈａｕｓｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｓｕｐｐｏｒｔ Ｃａｒｅ Ｃａｎｃｅｒ，２００６ Ｏｃｔ；１４（１０）：９９９－１０１１；Ｓｅｖｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ，２００６ Ｄｅｃ １；１０７（１１）：２６９８－７０５）。低アルブミン血症と患者予後不良との間の明らかな関連は、直接のアルブミン注入を通してアルブミンレベルを回復することにより、患者の生存を促進し得るが、しかしながら、アルブミン注入は、進行癌患者（Ｄｅｍｉｒｋａｚｉｋ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ａｍ Ｓｏｃ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ ２１： ２００２（ａｂｓｔｒ２８９２））または他の重病患者群（Ｗｉｌｋｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ Ｉｎｔｅｒｎ Ｍｅｄ，２００１ Ａｕｇ ７；１３５（３）：１４９－６４で概説）の生存を改善していない。

【００１９】

グラスゴー予後スコア（Ｇｌａｓｇｏｗ Ｐｒｏｇｎｏｓｔｉｃ Ｓｃｏｒｅ、ＧＰＳ）は、アルブミン（３５ｍｇ／Ｌ未満＝１ポイント）およびＣＲＰ（１０ｍｇ／Ｌ超＝１ポイント）のレベルを組み合わせる、炎症に基づく予後スコアである（Ｆｏｒｒｅｓｔ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，２００４ Ｍａｙ ４；９０（９）：１７０４－６）。２００４年のこの導入以来、グラスゴー予後スコアは、胃食道癌、非小細胞肺癌、結腸直腸癌、乳癌、卵巣癌、気管支癌、および転移性腎癌を含む多数の癌における死亡率の予測因子として、予後診断において価値を有することがすでに示されている（Ｆｏｒｒｅｓｔ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，２００４ Ｍａｙ ４；９０（９）：１７０４－６、Ｓｈａｒｍａ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃｏｌｏｒｅｃｔａｌ Ｃａｎｃｅｒ，２００８ Ｓｅｐ；７（５）：３３１－７、Ｓｈａｒｍａ ｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，２００８ Ｊａｎ；４４（２）：２５１－６、ＭｃＭｉｌｌａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｔｒ Ｃａｎｃｅｒ，２００１；４１（１－２）：６４－９、ＭｃＭｉｌｌａｎ、Ｐｒｏｃ Ｎｕｔｒ Ｓｏｃ，２００８ Ａｕｇ；６７（３）：２５７－６２、Ｒａｍｓｅｙ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ、２００７ Ｊａｎ １５；１０９（２）：２０５－１２）。ＣＲＰの上昇とアルブミンの低下の組み合わせは癌患者の死亡率を予測するため、ＣＲＰを低下させるとともにアルブミンを上昇させる治療は、患者の生存率も促進する強い可能性を示唆するであろう。

【００２０】

米国特許出願公開第２００８００８１０４１号（抗ＩＬ－６抗体を使用しての癌治療に関する）は、ＩＬ－６は疾患活性に関連するため、およびＣＲＰはＩＬ－６活性の代理マーカーであるため、それらの抗ＩＬ－６抗体（ＣＮＴＯ３２８，Ｚａｋｉ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，２００４ Ｓｅｐ １０；１１１（４）：５９２－５）によるＩＬ－６の中和によるＣＲＰの継続的抑制は、生物活性を達成するために必要であると推測され得ることが開示されている。

【００２１】

同特許出願は、良性および悪性前立腺疾患を有する患者のＩＬ－６とＣＲＰとの間の関連性が、ＭｃＡｒｄｌｅ（ＭｃＡｒｄｌｅ ｅｔ ａｌ． ２００４ Ｂｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ ９１（１０）：１７５５－１７５７）によって以前に調査されたことを示す。ＭｃＡｒｄｌｅは、報告によれば、前立腺癌患者と比較して、良性疾患を有する患者のＩＬ－６およびＣＲＰの濃度の間で、著しい差異を見出さず、癌患者において、腫瘍悪性度の増加とともに、ＩＬ－６およびＣＲＰ濃度の両方で著しい増加があった。前立腺癌を有する８６人の被験者の血清ＣＲＰの中央値は、１．８ｍｇ／Ｌであった。それに基づいて、この特許出願の発明者は、抗ＩＬ－６抗体（ＣＮＴＯ３２８）の６ｍｇ／ｋｇが２週間毎に投与される、提案される投与量およびスケジュールを仮定し、転移性ＨＲＰＣを伴う対象におけるＣＲＰの継続的抑制を達成し得ることを主張する。

【００２２】

ＩＬ－６シグナル伝達は、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、およびＪＡＫ３を含む細胞質チロシンキナーゼのＪａｋ－Ｔｙｋファミリーによって媒介されるＭｕｒｒａｙ Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ． ２００７ Ｍａｒ １；１７８（５）：２６２３－９で概説）。Ｓｉｖａｓｈ

ｅｔ　ａｌ．は、口腔扁平癌細胞における、シクロペンテノンプロスタグランジン１５ｄ－ＰＧＪ$_2$によるＩＬ－６－媒介ＪＡＫシグナル伝達破棄を報告する。Ｂｒｉｔｉｓｈ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ（２００４）９１、１０７４－１０８０。これらの結果は、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、またはＪＡＫ３の阻害剤が、ＩＬ－６アンタゴニストとして採用され得ることを示唆する。

【００２３】

Ｕｌａｎｏｖａ　ｅｔ　ａｌ．は、非受容体タンパク質チロシンキナーゼＳｙｋ（ｓｉＲＮＡを使用して）の阻害は、上皮細胞によるＩＬ－６の産生を減少させたことを報告する。Ａｍ Ｊ Ｐｈｙｓｉｏｌ Ｌｕｎｇ Ｃｅｌｌ Ｍｏｌ Ｐｈｙｓｉｏｌ．２００５ Ｍａｒ；２８８（３）：Ｌ４９７－５０７。これらの結果は、Ｓｙｋの阻害剤はＩＬ－６アンタゴニストとして採用され得ることを示唆する。

【００２４】

Ｋｅｄａｒ　ｅｔ　ａｌ．は、サリドマイドでの治療は、腎細胞癌患者のかなりの割合において、ＣＲＰおよびＩＬ－６の血清レベルを正常または正常に近いレベルまで著しく低下させたことを報告する。Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ．２００４ Ｊｕｎ １０；１１０（２）：２６０－５。これらの結果は、サリドマイド、およびレナリドミド等のおそらくその誘導体が、ＩＬ－６の有用なアンタゴニストであり得ることを示唆する。

【００２５】

加えて、もう１つの開示された特許出願、米国号第２００７０２９２４２０号は、進行多発性骨髄腫の不応性患者を治療するための、抗ＩＬ－６（ｃＣＬＢ－８）抗体を使用しての第１相投与量増加研究（Ｎ＝１２）を教授し、この研究は、いくらかの患者が疾病安定を有したことを示したことを示す。その出願はまた、治療の中断後、Ｍタンパク質レベルの増加の促進があったことを報告し、治療の中止後、疾病の跳ね返りを示唆した。抗ＩＬ－６ｃＣＬＢ－８抗体は、自由循環ＩＬ－６を阻害した。

【００２６】

この出願はまた、この抗体試験は、毒性をもたらさず（大量の前治療を受けた２名の患者における一過性血小板減少症を除く）アレルギー反応も観察されず、Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）は全ての患者において、検出レベルを下回って減少したことを示す。これらの抗体（ｃＣＬＢ－８抗体）は、１７．８日の循環半減期を有したと報告されており、ヒト抗キメラ抗体（ＨＡＣＡ）免疫反応は観察されなかった（ｖａｎ　Ｚａａｎｅｎ　ｅｔ　ａｌ．１９９８）。彼らは、ＣＮＴＯ３２８の投与は、血圧、脈拍数、体温、ヘモグロビン、肝機能、および腎機能において変化をもたらさなかったと主張する。大量の前治療を受けた２名の患者における一過性血小板減少症を除いて、毒性もアレルギー反応も観察されず、ヒト抗キメラ抗体（ＨＡＣＡ）免疫反応は観察されなかった。それらの研究での３名の患者は、治療中、感染症による合併症を発症したと報告されたが、しかしながら、感染合併症は末期多発性骨髄腫においてよく見られ、主な死亡原因と報告されているため、この発明者は、抗ＩＬ－６ｃＣＬＢ－８抗体との考えられる関係は可能性が少ないと結論付けている。彼らは、これらの結果に基づいて、この抗ＩＬ－６ｃＣＬＢ－８抗体は、多発性骨髄腫患者には安全であったと結論付けている。

【発明の概要】

【００２７】

本発明は、ＩＬ－６への結合特異性を有する、特異抗体、およびそのフラグメント、特に、特定のエピトープ特異性および／または機能特性を有する抗体、ならびにこれらおよび他の抗ＩＬ－６抗体を使用する新治療法を対象とする、出願者の先願発明の延長である。その先願発明の１つの実施形態は、ＩＬ－６および／またはＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ複合体に結合することができる、ヒト化特異抗体ならびにそのフラグメントを含む。これらの抗体は、可溶性ＩＬ－６または細胞表面に発現するＩＬ－６に結合し得る。また、これらの抗体は、ＩＬ－６、ＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ複合体、ＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ／ｇｐ１３０複合体、および／またはＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ／ｇｐ１３０の多重体のうちの１つ以上の形成または生物学的作用を阻害し得る。本発明は、抗ＩＬ－６抗体、好ましくは、本明細

書および本明細書の参照によって組み込まれる出願者の以前の出願に記載されるそれらを使用する新治療法および治療プロトコルに関する。特に、本発明は、血栓症の予防または治療を、それを必要とする患者、例えば、治療前にＤダイマーおよび／またはＣＲＰレベルの上昇を示す患者において行う方法に関し、以下に特定されるもの、例えば、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメント等のＩＬ－６アンタゴニストを患者に投与し、それによって患者の凝固プロファイルが正常な状態に改善または回復されることを含む。いくつかの実施形態では、これらの方法は、ＩＬ－６アンタゴニストのさらなる助けとなり得る（相乗効果を与え得る）スタチン等の他の活性物質の投与をさらに含む場合もあり、それによって血栓症をより効果的に治療または予防する。

【００２８】

好ましい実施形態では、これは、本明細書に記載される抗体の投与によってもたらされ、本明細書に記載されるV_H、V_L、およびＣＤＲポリペプチドの配列、およびそれらの配列ををコードするポリヌクレオチドを含む。本発明のより具体的な実施形態では、これらの抗体は、ｇｐ１３０活性剤を阻止し、および／または５０ピコモル未満の結合親和性（Ｋｄｓ）および／または$10^{-4}S^{-1}$未満または等しいK_{off}値を持つ。

【００２９】

本発明の別の実施形態では、これらの抗体およびヒト化変形は、ウサギ免疫細胞（Ｂリンパ球）に由来し、ヒト生殖細胞系配列に対するそれらの相同性（配列同一性）に基づいて選択され得る。これらの抗体は、最小限の配列修飾しか必要としないか、またはそれを必要としない可能性があり、それによって、ヒト化後に機能特性の保有を促進する。

【００３０】

本発明の別の実施形態では、主題抗体は、ＩＬ－６誘導Ｔ１１６５増殖アッセイ、ＩＬ－６刺激ＨｅｐＧ２ハプトグロビン産生アッセイ等の、機能アッセイにおけるそれらの活性に基づいて選択され得る。本発明のさらなる実施形態は、例えば、ウサギ免疫細胞に由来する、V_H、V_L、およびＣＤＲポリペプチド、ならびにそれをコードするポリヌクレオチドを含包する抗ＩＬ－６抗体からのフラグメント、ならびに新規抗体およびＩＬ－６および／またはＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ複合体またはＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ／ｇｐ１３０複合体および／またはその多重体を認識することができるポリペプチド組成物の形成において、これらの抗体フラグメントおよびそれらをコードするポリヌクレオチドの使用を対象とする。

【００３１】

本発明はまた、抗ＩＬ－６抗体および１つ以上の機能的または検出可能な成分に結合するその結合フラグメントの複合体の投与を企図する。本発明はまた、該ヒト化抗ＩＬ－６または抗ＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ複合体抗体およびその結合フラグメントを作製する方法を企図する。１つの実施形態では、結合フラグメントは、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、$F(ab')_2$、Ｆｖ、およびｓｃＦｖフラグメントを含むが、それらに限定されない。

【００３２】

本発明の実施形態は、ＩＬ－６または異常なその発現に関連する疾病および疾患の診断、評価、および治療のための抗ＩＬ－６抗体の使用に関する。本発明はまた、ＩＬ－６またはその異常な発現に関連する疾病および疾患の診断、評価、および治療のための抗ＩＬ－６抗体のフラグメントの使用を企図する。主題抗体の好ましい用法は、癌に関連する疲労、および／または悪液質、および関節リウマチの治療および予防である。

【００３３】

他の本発明の実施形態は、組換え宿主細胞、好ましくは、二倍体ピキアおよび他の酵母菌株等の二倍体酵母において、抗ＩＬ－６抗体の産生に関する。

【００３４】

本発明の別の実施形態は、癌と診断された患者の生存率または生活の質を改善する方法に関し、患者に抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントを投与し、それによって患者の血清Ｃ反応性タンパク質（「ＣＲＰ」）レベルが低下すること、および患者の血清ＣＲＰレベルの低下を評価するために患者を監視することを含み、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラ

グメントは、無傷ヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、またはＡｂ３６を含む抗ＩＬ－６抗体、ならびに上で特定される抗体のＣＤＲの大部分または全てを含有するキメラ、ヒト、ヒト化抗体および抗体フラグメントと同一の線状または立体構造エピトープに特異的に結合し得る、および／または同一の線状または立体構造エピトープへの結合に対して競合し得、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、好ましくは脱グリコシル化される。

【００３５】

本発明の別の実施形態は、癌と診断された患者において、筋力を改善する方法に関し、患者に抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントを投与し、それによって患者の筋力は改善されること、および筋力を評価するために患者を監視することを含み、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、無傷ヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、またはＡｂ３６を含む抗ＩＬ－６抗体、ならびに上で特定される抗体のＣＤＲの大部分または全てを含有するキメラ、ヒト、ヒト化抗体および抗体フラグメントと同一の線状または立体構造エピトープに特異的に結合し得る、および／または同一の線状または立体構造エピトープへの結合に対して競合し得、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、好ましくは脱グリコシル化される。そのような方法では、好ましくは、患者の筋力は、握力試験によって測定して、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメント投与の約４週間以内に、少なくとも約１５％改善され、より好ましくは、患者の筋力は、握力試験によって測定して、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメント投与の約４週間以内に、少なくとも約２０％改善される。

【００３６】

本発明の別の実施形態は、改善を必要とする患者において、血清アルブミンを増加させる方法に関し、患者に抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントを投与し、それによって患者の血清アルブミンレベルが改善されること、および血清アルブミンレベルを評価するために患者を監視することを含み、無傷ヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、またはＡｂ３６を含む抗ＩＬ－６抗体、ならびに上で特定される抗体のＣＤＲの大部分または全てを含有するキメラ、ヒト、ヒト化抗体および抗体フラグメントと同一の線状または立体構造エピトープに特異的に結合し得る、および／または同一の線状または立体構造エピトープへの結合に対して競合し得、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、好ましくは脱グリコシル化される。好ましくは、これらの方法は、患者の生存率が改善される条件下、および／または抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメント投与の約６週間以内に、血清アルブミンレベルが約５ｇ／Ｌ増加する条件下でもたらされる。これらの患者には、制限なしに、関節リウマチ、癌、進行癌、肝疾患、腎疾患、炎症性腸疾患、セリアック病、外傷、熱傷、血清アルブミンの低下に関連する他の疾病、またはそれらの任意の組み合わせと診断される患者が含まれる。

【００３７】

本発明の別の実施形態は、血栓症の予防または治療を、疾病または治療レジメン（例えば、化学療法）のため、凝固亢進状態となっている患者、または凝固亢進にかかりやすい

患者において行う方法に関し、患者にＩＬ－６アンタゴニスト、例えば、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントを投与し、それによって患者の凝固プロファイルが改善または正常な状態に回復されること、および凝固プロファイルを評価するために患者を監視することを含む。そのような方法では、ＩＬ－６アンタゴニストが抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントの場合、好ましくは、この抗体は、無傷ヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、またはＡｂ３６を含む抗ＩＬ－６抗体、ならびに上で特定される抗体のＣＤＲの大部分または全てを含有するキメラ、ヒト、ヒト化抗体または抗体フラグメントと同一の線状または立体構造エピトープに特異的に結合し得る、および／または同一の線状または立体構造エピトープへの結合に対して競合し得、抗体は好ましくは脱グリコシル化される。血栓症を予防または治療する発明の方法では、患者の凝固プロファイルが、Ｄダイマー、第ＩＩ因子、第Ｖ因子、第ＶＩＩＩ因子、第ＩＸ因子、第ＸＩ因子、第ＸＩＩ因子、Ｆ／フィブリン分解生成物、トロンビン抗トロンビンＩＩＩ複合体、フィブリノーゲン、プラスミノーゲン、プロトロンビン、およびフォンヴィレブランド因子の１つ以上の患者の血清レベルの測定によって、および好ましくは、抗ＩＬ－６抗体の投与前に患者の血清Ｄダイマーレベルを測定すること、および患者の血清Ｄダイマーレベルが上昇している場合、抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントを投与することを含む方法によって評価される。加えて、Ｃ反応性タンパク質のレベルもまた、治療前の患者において評価される場合もあり、上昇している場合、これは患者の血栓症の危険性の増加に関するさらなる指標として使用され得る。

【００３８】

本発明の実施形態は、凝固亢進に関連する疾患または状態を有する患者を治療する方法に関し、ＩＬ－６アンタゴニストを患者に投与し、それによって患者の凝固プロファイルが改善または正常な状態に回復されること、および凝固プロファイルを評価するために患者を監視することを含み得る。

【００３９】

本発明の実施形態では、患者は治療前に、上昇した血清Ｄダイマーレベルを有し得る。

【００４０】

本発明の実施形態では、患者は治療前に上昇したＣ反応性タンパク質（ＣＲＰ）を有し得る。

【００４１】

本発明の実施形態では、本方法は、少なくとも１つのスタチンの投与をさらに含み得る。

【００４２】

本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニストは、ＩＬ－６、ＩＬ－６受容体アルファ、ｇｐ１３０、ｐ３８ＭＡＰキナーゼ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、ＳＹＫ、またはそれらの任意の組み合わせを標的とし得る。

【００４３】

本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニストは、抗体、抗体フラグメント、ペプチド、グリコアルコイド、アンチセンス核酸、リボザイム、レチノイド、アベミール、小分子、またはそれらの任意の組み合わせを含み得る。

【００４４】

本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニストは、抗ＩＬ－６Ｒ、抗ｇｐ１３０、抗ｐ３８ＭＡＰキナーゼ、抗ＪＡＫ１、抗ＪＡＫ２、抗ＪＡＫ３、または抗ＳＹＫ抗体もしくは抗体フラグメントを含み得る。

【００４５】

本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニストは、サリドマイド、レナリドミ

ド、またはそれらの任意の組み合わせを含む小分子を含み得る。

【００４６】

本発明の実施形態では、アンタゴニストは、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントを含み得る。

【００４７】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、無傷ヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、またはＡｂ３６を含む抗ＩＬ－６抗体、ならびに上で特定される抗体のＣＤＲの大部分または全てを含有するキメラ、ヒト、ヒト化抗体または抗体フラグメントと同一の線状または立体構造エピトープに特異的に結合し得る、および／または同一の線状または立体構造エピトープへの結合に対して競合し得、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、好ましくは脱グリコシル化される。

【００４８】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、無傷ヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、Ａｂ１と同一の線状または立体構造エピトープに結合し得る、および／または同一の線状または立体構造エピトープへの結合に対して競合し得る。

【００４９】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、無傷ヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、およびＡｂ３６を含む抗ＩＬ－６抗体、ならびに上で特定される抗体のＣＤＲの大部分または全てを含有するキメラ、ヒト、ヒト化抗体または抗体フラグメントと同一の線状または立体構造エピトープに特異的に結合し得、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、好ましくは脱グリコシル化される。

【００５０】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、無傷ヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、Ａｂ１またはＡｂ１と同一のＣＤＲを含む抗体と同一の線状または立体構造エピトープに結合し得る。

【００５１】

本発明の別の実施形態は、ウサギおよびヒト化型を含む、Ａｂ１、ならびにその重鎖、軽鎖、フラグメント、変異体、およびＣＤＲに関する。実施例で提示されるヒト臨床試験では、Ａｂ１のヒト化型が投与された。

【００５２】

好ましい実施形態では、ヒト化抗ＩＬ－６抗体は、それぞれ、配列番号６５７および配列番号７０９の可変重鎖および可変軽鎖配列に含有される重鎖および軽鎖定常領域を含み、好ましくは、それぞれ、配列番号５８８および配列番号５８６に含有される重鎖および軽鎖定常領域、ならびに図３４～３７に含有されるＶＨおよびＶＬ配列のいずれか、ならびにＩＬ－６結合および／または所望のエフェクター機能に実質的に影響を及ぼさない、１つ以上のアミノ酸置換または欠失を含有するその変異体をさらに含む。本実施形態はまた、可変重鎖（配列番号７００）および可変軽鎖（配列番号７２３）配列および定常領域重鎖（配列番号５８９）および定常領域軽鎖（配列番号５８７）配列をコードする１つ以上の核酸を含む、またはあるいはそれらから成る、ポリヌクレオチドも企図する。本実施形態は、それぞれ、配列番号６５７の可変重鎖および配列番号７０９に含有される可変軽鎖配列、およびそれぞれ、配列番号５８８の重鎖および配列番号５８６に含有される軽鎖

定常領域に対して、ＩＬ－６結合および／または所望のエフェクター機能に実質的に影響を及ぼさない、１つ以上のアミノ酸置換または欠失を含む変異体をコードする核酸をさらに企図する。

【００５３】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、無傷ＩＬ－６ポリペプチドまたはその抗体フラグメント上で、Ａｂ１によって特異的に結合される同一の線状または立体構造エピトープに特異的に結合し得、該エピトープは、天然ヒトＩＬ－６ポリペプチドの全長に及ぶ重複線状ペプチドフラグメントを使用するエピトープマッピングによって解明される時に、それぞれ、アミノ酸残基３７～５１、アミノ酸残基７０～８４、アミノ酸残基１６９～１８３、アミノ酸残基３１～４５、および／またはアミノ酸残基５８～７２を含むものから選択されるＩＬ－６フラグメント中に含まれる１つ以上の残基を含む。

【００５４】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、各可変軽鎖および可変重鎖領域内それぞれに、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、またはＡｂ３６を含む抗ＩＬ－６抗体、ならびに上で特定される抗体のＣＤＲの大部分または全てを含有するキメラ、ヒト、ヒト化抗体または抗体フラグメントと同一の少なくとも２つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含み得、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、好ましくは脱グリコシル化される。

【００５５】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、Ａｂ１中に含有されるそれらと同一の各可変軽鎖および可変重鎖領域内で、少なくとも２つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含み得る。

【００５６】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントのＣＤＲの全ては、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、またはＡｂ３６を含む抗ＩＬ－６抗体、ならびに上で特定される抗体のＣＤＲの大部分または全てを含有するキメラ、ヒト、ヒト化抗体または抗体フラグメントに含有されるＣＤＲと同一であり得、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、好ましくは脱グリコシル化される。

【００５７】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントのＣＤＲの全ては、Ａｂ１に含有されるＣＤＲと同一であり得る。

【００５８】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは脱グリコシル化され得る。

【００５９】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、エフェクター機能、半減期、タンパク質分解、および／またはグリコシル化を変化させるために修飾されたＦｃ領域を含有し得る。好ましくは、Ｆｃ領域は、存在する場合、グリコシル化を排除するために修飾される。

【００６０】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、ヒト、ヒト化、単鎖、またはキメラ抗体であり得る。

【００６１】
本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、ウサギ（親）抗ＩＬ－６抗体に由来するヒト化抗体であり得る。
【００６２】
本発明の実施形態では、該抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントの可変軽鎖領域および可変重鎖領域内のフレームワーク領域（ＦＲ）は、それぞれ、修飾されない、または可変軽鎖または重鎖領域中の多くとも２または３つのヒトＦＲ残基を親ウサギ抗体の対応するＦＲ残基によって置換することによって修飾されたヒトＦＲであり得、ヒトＦＲは、ライブラリに含まれる他のヒト生殖細胞系列抗体配列と比較して、対応するウサギ可変重または軽鎖領域への高度の相同性に基づいて、ヒト生殖細胞系列抗体配列のライブラリから選択された、ヒト可変重および軽鎖抗体配列から得られたものであり得る。
【００６３】
本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、多くとも約４週間毎に１回、約８週間毎に１回、約１２週間毎に１回、約１６週間毎に１回、約２０週間毎に１回、または約２４週間毎に１回の頻度で、患者に投与され得る。
【００６４】
本発明の実施形態では、患者の凝固プロファイルが、２回の連続した抗ＩＬ－６抗体投与の全期間中、改善されたままであり得る。
【００６５】
本発明の実施形態では、患者は、棘細胞腫、腺房細胞癌、聴神経腫、末端性黒子性黒色腫、先端汗腺腫、急性好酸球性白血病、急性リンパ性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単球性白血病、成熟急性骨髄芽球性白血病、急性骨髄樹状細胞白血病、急性骨髄性白血病、急性前骨髄球性白血病、アダマンチノーマ、腺癌、腺様嚢胞癌、腺腫、腺様歯原性腫瘍、副腎皮質癌、成人Ｔ細胞白血病、侵攻性ＮＫ細胞白血病、エイズ関連癌、エイズ関連リンパ腫、胞状軟部肉腫、エナメル上皮線維腫、肛門癌、未分化大細胞リンパ腫、未分化甲状腺癌、血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫、血管筋脂肪腫、血管肉腫、虫垂癌、星状細胞腫、非定型奇形腫様横紋筋様腫瘍、基底細胞癌、基底細胞型癌腫、Ｂ細胞白血病、Ｂ細胞リンパ腫、ベリニ管癌、胆道癌、膀胱癌、芽細胞腫、骨肉腫、骨腫瘍、脳幹神経膠腫、脳腫瘍、乳癌、ブレンナー腫瘍、気管支腫瘍、細気管支肺胞癌腫、褐色腫、バーキットリンパ腫、未知の原発部位の癌、カルチノイド腫瘍、癌腫、上皮内癌、陰茎癌、未知の原発部位の癌腫、癌肉腫、キャッスルマン病、中枢神経系胚芽腫、小脳星細胞腫、大脳星細胞腫、子宮頸癌、胆管癌、軟骨腫、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛腫、脈絡叢乳頭腫、慢性リンパ球性白血病、慢性単球性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄増殖性疾患、慢性好中球性白血病、透明細胞腫瘍、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚Ｔ細胞性リンパ腫、デゴス病、隆起性皮膚線維肉腫、皮様嚢腫、線維形成性小円形細胞腫瘍、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、胎生期癌、内胚葉洞腫瘍、子宮内膜癌、子宮内膜子宮癌、子宮内膜性腫瘍、腸疾患関連Ｔ細胞リンパ腫、上衣芽細胞腫、上衣細胞腫、類上皮肉腫、赤白血病、食道癌、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング腫瘍ファミリー、ユーイング肉腫ファミリー、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管癌、乳房外ページェット病、卵管癌、封入奇形、線維腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性甲状腺癌、胆嚢癌、胆嚢癌、神経節膠腫、神経節細胞腫、胃癌、胃リンパ腫、消化管癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、消化管間質腫瘍、胚細胞腫瘍、胚細胞腫、妊娠性絨毛癌、妊娠性絨毛腫瘍、骨巨細胞腫、多形性膠芽腫、神経膠腫、大脳膠腫症、グロムス腫瘍、グルカゴン産生腫瘍、性腺芽細胞腫、顆粒膜細胞腫、ヘアリー細胞白血病、ヘアリー細胞白血病、頭頸部癌、頭頸部癌、心臓癌、血管芽細胞腫、血管周囲細胞腫、血管肉腫、血液学的悪性腫瘍、肝細胞癌、肝脾Ｔ細胞リンパ腫、遺伝性乳－卵巣癌症候群、ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、視床下部膠腫、炎症性乳癌、眼内黒色腫、島細胞癌、島細胞腫、若年性骨髄単球性白血病、カポジ肉腫、カポジ肉腫、腎臓癌、クラッキン腫瘍、クルッケンベルグ腫瘍、喉頭癌、喉頭癌、悪性黒子型黒色腫、白血病、白血病、口唇癌および口腔癌、脂肪肉腫、肺癌、黄体腫、リンパ管腫、リンパ管肉腫、リ

ンパ上皮腫、リンパ性白血病、リンパ腫、マクログロブリン血症、悪性線維性組織球腫、悪性線維性組織球腫、骨悪性線維性組織球腫、悪性神経膠腫、悪性中皮腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、悪性横紋筋様腫瘍、悪性トリトン腫瘍、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、マスト細胞白血病、縦隔胚細胞腫瘍、縦隔腫瘍、甲状腺髄様癌、髄芽細胞腫、髄芽細胞腫、髄様上皮腫、黒色腫、黒色腫、髄膜腫、メルケル細胞癌、中皮腫、中皮腫、原発不明転移性扁平上皮性頸部癌、転移性尿路上皮癌、ミュラー管混合腫瘍、単球性白血病、口腔癌、粘液性腫瘍、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫、多発性骨髄腫、菌状息肉腫、菌状息肉腫、骨髄異形成疾患、骨髄異形成症候群、骨髄性白血病、骨髄性肉腫、骨髄増殖性疾患、粘液腫、鼻腔癌、上咽頭癌、鼻咽腔癌、新生物、神経線維腫症、神経芽細胞腫、神経芽細胞腫、神経繊維腫、神経腫、結節型黒色腫、非ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、非黒色腫皮膚癌、非小細胞肺癌、眼癌、乏突起星細胞腫、乏突起膠腫、好酸性顆粒細胞腫、視神経鞘髄膜腫、口腔癌、口腔癌、口腔咽頭癌、骨肉腫、骨肉腫、卵巣癌、卵巣癌、上皮性卵巣癌、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍、乳房パジェット病、パンコースト腫瘍、膵臓癌、膵臓癌、甲状腺乳頭癌、乳頭腫、傍神経節腫、副鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、血管周囲類上皮細胞腫瘍、咽頭癌、褐色細胞腫、中間分化型松果体実質腫瘍、松果体芽細胞腫、下垂体細胞腫、下垂体腺腫、下垂体部腫瘍、形質細胞腫、胸膜肺芽腫、多胚芽腫、前駆Ｔリンパ芽球性リンパ腫、中枢神経系原発リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、原発性肝細胞癌、原発性肝臓癌、原発性腹膜癌、原始神経外胚葉腫瘍、前立腺癌、腹膜偽粘液腫、直腸癌、腎細胞癌、第１５染色体上のＮＵＴ遺伝子に関連する気道癌、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、リヒタートランスフォーメーション、仙尾部奇形腫、唾液腺癌、肉腫、シュワン細胞腫、脂腺癌、二次腫瘍、精上皮腫、漿液腫、セルトリライディッヒ細胞腫瘍、性索間質腫瘍、セザリー症候群、印環細胞癌、皮膚癌、小青色円形細胞腫瘍、小細胞癌腫、小細胞肺癌、小細胞リンパ腫、小腸癌、軟部組織肉腫、ソマトスタチン産生腫瘍、煤煙性疣贅、脊髄腫瘍、脊髄腫瘍、脾性辺縁帯リンパ腫、扁平上皮細胞癌、胃癌、表在拡大型黒色腫、テント上原始神経外胚葉腫瘍、表層上皮性間質性腫瘍、滑膜肉腫、Ｔ細胞急性リンパ性白血病、Ｔ細胞大型顆粒リンパ球性白血病、Ｔ細胞白血病、Ｔ細胞リンパ腫、Ｔ細胞前リンパ球性白血病、奇形腫、末端リンパ腺癌、睾丸癌、莢膜細胞腫、咽喉癌、胸腺癌、胸腺腫、甲状腺癌、腎盂および尿管の移行上皮癌、移行上皮癌、尿膜管癌、尿道癌、泌尿生殖器腫瘍、子宮肉腫、ブドウ膜黒色腫、膣癌、ヴァーナーモリソン症候群、疣状癌、視経路神経膠腫、外陰癌、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、ワルチン腫瘍、ウィルムス腫瘍、またはそれらの任意の組み合わせから選択される癌と診断されている可能性がある。

【００６６】

本発明の実施形態では、患者は、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、胆管癌、中皮腫、キャッスルマン疾病、腎細胞癌、またはそれらの任意の組み合わせから選択される癌と診断されている可能性がある。

【００６７】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、配列番号３、１８、１９、２２、３８、５４、７０、８６、１０２、１１７、１１８、１２３、１３９、１５５、１７１、１８７、２０３、２１９、２３５、２５１、２６７、２８３、２９９、３１５、３３１、３４７、３６３、３７９、３９５、４１１、４２７、４４３、４５９、４７５、４９１、５０７、５２３、５３９、５５５、５７１、６５２、６５６、６５７、６５８、６６１、６６４、６６５、６６８、６７２、６７６、６８０、６８４、６８８、６９１、６９２、７０４、もしくは７０８を含むＶＨポリペプチド配列、または図３４～３７に示される抗体に含有されるＶＨ配列を含み得、配列番号２、２０、２１、３７、５３、６９、８５、１０１、１１９、１２２、１３８、１５４、１７０、１８６、２０２、２１８、２３４、２５０、２６６、２８２、２９８、３１４、３３０、３４６、３６２、３７８、３９４、４１０、４２６、４４２、４５８、４７４、４９０、５０６、５２２、５３８、５５４、５７０、６４７、６５１、６６０、６６６、６６７、６７１、６７５、６７９、６８３、６８７、６９３、６９９、７０２、７０６、もしくは７０９を含むＶＬポ

リペプチド配列、または図３４～３７の可変重鎖および軽鎖配列のいずれかもしくはその変異体をさらに含み得、該ＶＨまたはＶＬポリペプチド中のフレームワーク残基（ＦＲ残基）のうちの１つ以上は、別のアミノ酸残基と置換され、ヒトＩＬ－６に特異的に結合する抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントをもたらしている場合がある。好ましくは、可変重鎖および軽鎖配列は、配列番号６５７および７０９のものを含む。

【００６８】

本発明の実施形態では、該ＦＲ残基のうちの１つ以上は、該ＶＨまたはＶＬポリペプチドに含有される相補性決定領域（ＣＤＲ）が得られる親ウサギ抗ＩＬ－６抗体において対応する部位で存在するアミノ酸と置換、または保存アミノ酸置換によって置換され得る。

【００６９】

本発明の実施形態では、該抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントはヒト化され得る。

【００７０】

本発明の実施形態では、該抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントはキメラであり得る。

【００７１】

本発明の実施形態では、該抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、ヒトＦｃをさらに含み得る。

【００７２】

本発明の実施形態では、前記ヒトＦｃは、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＧ５、ＩｇＧ６、ＩｇＧ７、ＩｇＧ８、ＩｇＧ９、ＩｇＧ１０、ＩｇＧ１１、ＩｇＧ１２、ＩｇＧ１３、ＩｇＧ１４、ＩｇＧ１５、ＩｇＧ１６、ＩｇＧ１７、ＩｇＧ１８、またはＩｇＧ１９に由来し得る。

【００７３】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、配列番号３、１８、１９、２２、３８、５４、７０、８６、１０２、１１７、１１８、１２３、１３９、１５５、１７１、１８７、２０３、２１９、２３５、２５１、２６７、２８３、２９９、３１５、３３１、３４７、３６３、３７９、３９５、４１１、４２７、４４３、４５９、４７５、４９１、５０７、５２３、５３９、５５５、５７１、６５２、６５６、６５７、６５８、６６１、６６４、６６５、６６８、６７２、６７６、６８０、６８４、６８８、６９１、６９２、７０４、７０８、２、２０、２１、３７、５３、６９、８５、１０１、１１９、１２２、１３８、１５４、１７０、１８６、２０２、２１８、２３４、２５０、２６６、２８２、２９８、３１４、３３０、３４６、３６２、３７８、３９４、４１０、４２６、４４２、４５８、４７４、４９０、５０６、５２２、５３８、５５４、５７０、６４７、６５１、６６０、６６６、６６７、６７１、６７５、６７９、６８３、６８７、６９３、６９９、７０２、７０６、もしくは７０９のポリペプチド配列、または図３４～３７に含まれるＶＨおよびＶＬ配列のいずれかの１つ以上に対して、少なくとも９０％の配列相同性を有するポリペプチドを含み得る。

【００７４】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、少なくとも約２２日、少なくとも約２５日、または少なくとも約３０日の排出半減期を有し得る。

【００７５】

本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニストは、制限なしに、ＶＥＧＦアンタゴニスト、ＥＧＦＲアンタゴニスト、白金、タキソール、イリノテカン、５－フルオロウラシル、ゲムシタビン、ロイコボリン、ステロイド、シクロホスファミド、メルファラン、ビンカアルカロイド（例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシンおよび酒石酸ビノレルビン）、マスチン、チロシンキナーゼ阻害剤、放射線治療、性ホルモンアンタゴニスト、選択的アンドロゲン受容体モジュレーター、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、ＰＤＧＦアンタゴニスト、ＴＮＦアンタゴニスト、ＩＬ－１アンタゴニスト、インターロイキン（例えばＩＬ－１２またはＩＬ－２）、ＩＬ－１２Ｒアンタゴニスト、毒素結合モノクローナル抗体、腫瘍抗原特異的モノクローナル抗体、Ｅｒｂｉｔｕｘ（商標

）、Ａｖａｓｔｉｎ（商標）、ペルツズマブ抗ＣＤ２０抗体、Ｒｉｔｕｘａｎ（登録商標）、オクレリズマブ、オファツムマブ、ＤＸＬ６２５、Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（登録商標）、またはそれらの任意の組み合わせを含む化学療法剤と、または化学療法を含む治療レジメンの一部として共投与され得る。

【００７６】

本発明の実施形態では、別の治療化合物はスタチンであり得る。

【００７７】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、検出可能ラベルまたは治療薬に、直接的または間接的に付着され得る。

【００７８】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、Ａｂ１またはそのフラグメントであり得る。

【００７９】

本発明の実施形態では、疾患または状態は、急性静脈血栓症、肺塞栓症、妊娠中の血栓症、出血性皮膚壊死、急性または慢性播種性血管内凝固症候群（ＤＩＣ）、手術による血栓形成、長期床上安静、長期不動化、静脈血栓症、劇症髄膜炎菌血症、急性血栓性脳卒中、急性冠動脈閉塞、急性末梢動脈閉塞、広範囲肺塞栓症、腋窩静脈血栓症、広範囲腸骨大腿骨静脈血栓症、閉塞動脈カニューレ、閉塞静脈カニューレ、心筋症、肝静脈閉塞症、低血圧症、心拍出量の低下、血管抵抗の低下、肺高血圧症、肺コンプライアンスの低下、白血球減少症、血小板減少症、ヘパリン起因性血小板減少症（ＨＩＴ）、ヘパリン起因性血小板減少症および血栓症（ＨＩＴＴ）、心房細動、人工心臓弁の移植、血栓症に対する遺伝的感受性、第Ｖ因子ライデン、プロトロンビン遺伝子突然変異、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素（ＭＴＨＦＲ）多型、血小板受容体多型、心的外傷、骨折、火傷、またはそれらの任意の組み合わせから選択され得る。

【００８０】

本発明の実施形態では、１つ以上の抗凝固剤またはスタチンの投与を含み得る。

【００８１】

本発明の実施形態では、１つ以上の抗凝固剤は、アブシキシマブ（ＲｅｏＰｒｏ（商標））、アセノクマロール、アンチトロンビンＩＩＩ、アルガトロバン、アスピリン、ビバリルジン（Ａｎｇｉｏｍａｘ（商標））、クロピドグレル、ダビガトラン、ダビガトランエテキシレート（Ｐｒａｄａｘａ（商標）／Ｐｒａｄａｘ（商標））、デシルジン（Ｒｅｖａｓｃ（商標）／Ｉｐｒｉｖａｓｋ（商標））、ジピリダモール、エプチフィバチド（Ｉｎｔｅｇｒｉｌｉｎ（商標））、フォンダパリヌクス、ヘパリン、ヒルジン、イドラパリナックス、レピルジン（Ｒｅｆｌｕｄａｎ（商標））、低分子量ヘパリン、メラガトラン、フェニンジオン、フェンプロクモン、チクロピジン、チロフィバン（Ａｇｇｒａｓｔａｔ（商標））、ワルファリン、キシメラガトラン、キシメラガトラン（Ｅｘａｎｔａ（商標）／Ｅｘａｒｔａ（商標））、またはそれらの任意の組み合わせから選択され得る。

【００８２】

本発明の実施形態では、１つ以上のスタチンは、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シムバスタチン、またはそれらの任意の組み合わせから選択され得る。

【００８３】

本発明の実施形態では、患者の凝固プロファイルが、Ｄダイマー、第ＩＩ因子、第Ｖ因子、第ＶＩＩＩ因子、第ＩＸ因子、第ＸＩ因子、第ＸＩＩ因子、Ｆ／フィブリン分解生成物、トロンビン抗トロンビンＩＩＩ複合体、フィブリノーゲン、プラスミノーゲン、プロトロンビン、およびフォンヴィレブランド因子の１つ以上の患者の血清レベルの測定によって評価され得る。

【００８４】

本発明の実施形態では、患者の凝固プロファイルが凝固能の機能的測定によって評価され得る。

【００８５】
本発明の実施形態では、凝固能の機能的測定は、プロトロンビン時間（ＰＴ）、プロトロンビン比（ＰＲ）、国際標準比（ＩＮＲ）、またはそれらの任意の組み合わせから選択され得る。
【００８６】
本発明の実施形態では、本方法は、ＩＬ－６アンタゴニストの投与前に患者の国際標準比（ＩＮＲ）を測定すること、および患者のＩＮＲが約０．９未満の場合、ＩＬ－６アンタゴニストを患者に投与することを含み得る。
【００８７】
本発明の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６アンタゴニストの投与前に患者の国際標準比（ＩＮＲ）を測定すること、および患者のＩＮＲが約０．５または０．９未満の場合、ＩＬ－６アンタゴニストを患者に投与することを含み得る。本発明の実施形態では、患者のＩＮＲは、ＩＬ－６アンタゴニストを患者に投与して４週間以内に、約０．９より高く上昇し得る。
【００８８】
本発明の実施形態では、本方法は、ＩＬ－６アンタゴニストの投与前に患者の血清Ｄダイマーレベルを測定すること、および患者の血清Ｄダイマーレベルが正常基準範囲を超える場合、ＩＬ－６アンタゴニストを投与することを含み得る。
【００８９】
本発明の実施形態では、患者の血清Ｄダイマーレベルは、ＩＬ－６アンタゴニストを患者に投与して４週間以内に正常基準範囲の上限未満に低下し得る。
【００９０】
本発明の実施形態では、本方法は、患者の凝固プロファイルにおける長期改善をもたらし得る。
【００９１】
Ｉ本発明の実施形態では、患者の凝固プロファイルが、ＩＬ－６アンタゴニストの投与の約２週間以内に、測定可能な程度に改善され得る。
【００９２】
本発明の実施形態では、患者の凝固プロファイルが、ＩＬ－６アンタゴニストを患者に投与して約１２週間、測定可能な程度に改善されたままであり得る。
【００９３】
本発明の実施形態では、患者の生存率が改善され得る。
【００９４】
本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニストは、アンチセンス核酸であり得る。
【００９５】
本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニストは、例えば、ＩＬ－６、ＩＬ－６受容体アルファ、ｇｐ１３０、ｐ３８ＭＡＰキナーゼ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、またはＳＹＫをコードする配列の少なくとも約１０ヌクレオチドを含む、アンチセンス核酸であり得る。
【００９６】
本発明の実施形態では、アンチセンス核酸または干渉ＲＮＡ（ｉＲＮＡ）は、ＤＮＡ、ＲＮＡ、ペプチド核酸、ロックド核酸、モルフォリノ（ホスホロジアミダイトモルフォリノオリゴ）、グリセロール核酸、トレオース核酸、またはそれらの任意の組み合わせを含み得る。
【００９７】
本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニストは、Ａｃｔｅｍｒａ（商標）（トシリズマブ）、Ｒｅｍｉｃａｄｅ（登録商標）、Ｚｅｎａｐａｘ（商標）（ｄａｃｌｉｚｕｍａｂ）、またはそれらの任意の組み合わせを含み得る。
【００９８】
本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニストは、少なくとも４０アミノ酸長である

フラグメントまたは全長ポリペプチド等の、ＩＬ－６のフラグメント、ＩＬ－６受容体アルファ、ｇｐ１３０、ｐ３８ＭＡＰキナーゼ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、ＳＹＫ、またはそれらの任意の組み合わせを含む配列を有するポリペプチドを含み得る。

【００９９】

本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニストは、ＩＬ－６、ＩＬ－６受容体アルファ、ｇｐ１３０、ｐ３８ＭＡＰキナーゼ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、ＳＹＫ、またはそれらの任意の組み合わせを含み得る。

【０１００】

本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニストは、半減期増加部分と結合され得る。

【０１０１】

本発明の実施形態では、本方法は、それに対する制限なしに、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シムバスタチン、またはそれらの任意の組み合わせを含む、１つ以上のスタチンの投与をさらに含み得る。

【０１０２】

本発明の別の実施形態は、ＩＬ－６アンタゴニストおよび抗凝固剤を含む組成物に関する。本発明の実施形態では、１つ以上の抗凝固剤は、アブシキシマブ（ＲｅｏＰｒｏ（商標））、アセノクマロール、アンチトロンビンＩＩＩ、アルガトロバン、アスピリン、ビバリルジン（Ａｎｇｉｏｍａｘ（商標））、クロピドグレル、ダビガトラン、ダビガトランエテキシレート（Ｐｒａｄａｘａ（商標）／Ｐｒａｄａｘ（商標））、デシルジン（Ｒｅｖａｓｃ（商標）／Ｉｐｒｉｖａｓｋ（商標））、ジピリダモール、エプチフィバチド（Ｉｎｔｅｇｒｉｌｉｎ（商標））、フォンダパリヌクス、ヘパリン、ヒルジン、イドラパリナックス、レピルジン（Ｒｅｆｌｕｄａｎ（商標））、低分子量ヘパリン、メラガトラン、フェニンジオン、フェンプロクモン、チクロピジン、チロフィバン（Ａｇｇｒａｓｔａｔ（商標））、ワルファリン、キシメラガトラン、キシメラガトラン（Ｅｘａｎｔａ（商標）／Ｅｘａｒｔａ（商標））、またはそれらの任意の組み合わせから選択され得る。

【０１０３】

本発明の別の実施形態は、ＩＬ－６アンタゴニストおよび化学療法剤を含む組成物に関する。本発明の実施形態では、化学療法剤は、ＶＥＧＦアンタゴニスト、ＥＧＦＲアンタゴニスト、白金、タキソール、イリノテカン、５－フルオロウラシル、ゲムシタビン、ロイコボリン、ステロイド、シクロホスファミド、メルファラン、ビンカアルカロイド（例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシンおよび酒石酸ビノレルビン）、マスチン、チロシンキナーゼ阻害剤、放射線治療、性ホルモンアンタゴニスト、選択的アンドロゲン受容体モジュレーター、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、ＰＤＧＦアンタゴニスト、ＴＮＦアンタゴニスト、ＩＬ－１アンタゴニスト、インターロイキン（例えばＩＬ－１２またはＩＬ－２）、ＩＬ－１２Ｒアンタゴニスト、毒素結合モノクローナル抗体、腫瘍抗原特異的モノクローナル抗体、アービタックス（商標）、アバスチン（商標）、ペルツズマブ抗ＣＤ２０抗体、リツキサン（登録商標）、オクレリズマブ、オファツムマブ、ＤＸＬ６２５、ハーセプチン（登録商標）、またはそれらの任意の組み合わせから選択され得る。

【図面の簡単な説明】

【０１０４】

【図１】種々の特異エピトープは、抗体選択プロトコルによって調製される抗ＩＬ－６抗体の集合によって認識されたことを示す。エピトープ可変性は、抗体－ＩＬ－６結合競合研究（ＦｏｒｔｅＢｉｏ　Ｏｃｔｅｔ）によって確認された。

【０１０５】

【図２】ウサギ抗体可変軽鎖および可変重鎖配列と相同ヒト配列および最終ヒト化配列との間の可変軽鎖および可変重鎖配列の整列を示す。フレームワーク領域はＦＲ１～ＦＲ４として特定される。相補性決定領域は、ＣＤＲ１～ＣＤＲ３として特定される。アミノ酸

残基は、示されるように番号を付けられる。最初のウサギ配列は、可変軽鎖および可変重鎖配列に対して、それぞれ、ＲｂｔＶＬおよびＲｂｔＶＨと呼ばれる。フレームワーク１からフレームワーク３の最後までに及ぶ、最も類似するヒト生殖細胞系列抗体配列の３つが、ウサギ配列の下に整列される。ウサギ配列と最も類似すると見なされるヒト配列が、最初に示される。この例では、これらの最も類似の配列は、軽鎖ではＬ１２Ａおよび重鎖では３－６４－０４である。ヒトＣＤＲ３配列は示されない。最も近いヒトフレームワーク４配列が、ウサギフレームワーク４配列の下に整列される。縦線は、ウサギ残基が、同位置において、ヒト残基のうちの１つ以上と同一である残基を示す。太字の残基は、その位置ににおけるヒト残基が、同位置において、ウサギ残基と同一であることを示す。最後のヒト化配列は、可変軽鎖および可変重鎖配列に対して、それぞれ、ＶＬｈおよびＶＨｈと呼ばれる。下線を付した残基は、残基が、その位置においてウサギ残基と同一であるが、３つの整列ヒト配列中でのその位置においてヒト残基とは異なることを示す。

【０１０６】

【図３】例示的なＩＬ－６プロトコルについての、産生されたＩｇＧと抗原特異性との間の高い相関関係を示す。１１ウェルのうちの９ウェルは、抗原認識との特異的ＩｇＧ相関関係を示した。

【０１０７】

【図４】１００μｇ／ｋｇ用量のヒトＩＬ－６の皮下注射の１時間後、異なる投与量で静脈内投与された抗体Ａｂ１に対する、α－２－マクログロブリン（Ａ２Ｍ）用量反応曲線を提供する。

【０１０８】

【図５】対照群に対する抗体Ａｂ１進行群の生存データを提供する。

【０１０９】

【図６】対照群に対する抗体Ａｂ１退行群の付加的な生存データを提供する。

【０１１０】

【図７】３日に１回の１０ｍｇ／ｋｇの静脈内注入でのポリクローナルヒトＩｇＧ（２７０～３２０ｍｇの腫瘍の大きさ）対３日に１回の１０ｍｇ／ｋｇの静脈内注入抗体Ａｂ１（２７０～３２０ｍｇの腫瘍の大きさ）についての、生存データを提供する。

【０１１１】

【図８】１０ｍｇ／ｋｇの点滴におけるポリクローナルヒトＩｇＧ（４００～５２７ｍｇの腫瘍の大きさ）対３日に１回の１０ｍｇ／ｋｇの点滴における抗体Ａｂ１（４００～５２７ｍｇの腫瘍の大きさ）に、生存データを提供する。

【０１１２】

【図９】カニクイザルにおける抗体Ａｂ１の薬物動態プロファイルを提供する。抗体Ａｂ１の血漿中濃度は、抗原検出ＥＬＩＳＡを通じて定量化された。このタンパク質は、他の全長ヒト化抗体と一致している、１２日～１７日間の半減期を示す。

【０１１３】

【図１０Ａ－Ｄ】それぞれ、抗体Ａｂ４、Ａｂ３、Ａｂ８、およびＡｂ２に対する、結合データを提供する。図１０Ｅは、Ａｂ１、Ａｂ６、およびＡｂ７に対する、結合データを提供する。

【０１１４】

【図１１】図１０（Ａ～Ｅ）の結合データを表形式で要約する。

【０１１５】

【図１２】実施例１４のペプチドマッピング実験で使用される１５アミノ酸ペプチドの配列を示す。

【０１１６】

【図１３】実施例１４で調製されるブロットの結果を示す。

【０１１７】

【図１４】実施例１４で調製されるブロットの結果を示す。

【０１１８】

【図１５Ａ】種々の種のＩＬ－６に対する、Ａｂ１の親和性および結合反応速度を示す。
【０１１９】
【図１５Ｂ】Ｔ１１６５細胞増殖アッセイにおける、Ａｂ１によるＩＬ－６の阻害を示す。
【０１２０】
【図１６】いくつかの用量群における、健常男性被験者へのＡｂ１の単回投与によって起こるＡｂ１の平均血漿濃度を示す。
【０１２１】
【図１７】図１６に示される用量群についての、血漿Ａｂ１濃度時間曲線（ＡＵＣ）下の平均面積を示す。
【０１２２】
【図１８】図１６に示される用量群に対する、平均最大血漿Ａｂ１濃度（C_{max}）を示す。
【０１２３】
【図１９】図１６に示される用量群のＡｂ１薬物動態測定を要約する。
【０１２４】
【図２０】進行癌の患者へのＡｂ１の単回投与によって起こるＡｂ１の平均血漿濃度を示す。
【０１２５】
【図２１】他の抗ＩＬ－６抗体と比較して、Ａｂ１の前例のない排出半減期を示す。
【０１２６】
【図２２】進行癌の患者へのＡｂ１の投与後の増加ヘモグロビン濃度を示す。
【０１２７】
【図２３】進行癌の患者へのＡｂ１の投与後の平均血漿中脂質濃度を示す。
【０１２８】
【図２４】進行癌の患者へのＡｂ１の投与後の平均好中球数を示す。
【０１２９】
【図２５】健常者における、血清ＣＲＰレベルの抑制を示す。
【０１３０】
【図２６Ａ－Ｂ】進行癌患者における、血清ＣＲＰレベルの抑制を示す。
【０１３１】
【図２７】マウス癌悪液質モデルにおける、Ａｂ１による体重減少の予防を示す。
【０１３２】
【図２８】癌悪液質モデルにおける、典型的なＡｂ１処置されたマウスおよび対照マウスの外見を示す。
【０１３３】
【図２９】Ａｂ１は、進行癌患者において、増量を推進することを示す。
【０１３４】
【図３０】Ａｂ１は、進行癌患者において、疲労を軽減することを示す。
【０１３５】
【図３１】Ａｂ１は、進行癌患者において、握力を推進することを示す。
【０１３６】
【図３２】Ａｂ１は、マウスにおいて、急性期タンパク質（血清アミロイドＡ）を抑制することを示す。
【０１３７】
【図３３】Ａｂ１は、進行癌患者において、血漿アルブミン濃度を増加させることを示す。
【０１３８】
【図３４】ウサギ抗体軽鎖および可変重鎖配列と相同ヒト配列および最終ヒト化配列との間の整列を示す。フレームワーク領域はＦＲ１～ＦＲ４として特定される。相補性決定領

域は、ＣＤＲ１～ＣＤＲ３として特定される。
【図３５】ウサギ抗体軽鎖および可変重鎖配列と相同ヒト配列および最終ヒト化配列との間の整列を示す。フレームワーク領域はＦＲ１～ＦＲ４として特定される。相補性決定領域は、ＣＤＲ１～ＣＤＲ３として特定される。
【０１３９】
【図３６】それぞれ、Ａｂ１の異なる型の軽鎖と可変重鎖配列との間の整列を示す。フレームワーク領域はＦＲ１～ＦＲ４として特定される。相補性決定領域は、ＣＤＲ１～ＣＤＲ３として特定される。ＣＤＲ領域内の配列の違いが強調されている。
【図３７】それぞれ、Ａｂ１の異なる型の軽鎖と可変重鎖配列との間の整列を示す。フレームワーク領域はＦＲ１～ＦＲ４として特定される。相補性決定領域は、ＣＤＲ１～ＣＤＲ３として特定される。ＣＤＲ領域内の配列の違いが強調されている。
【０１４０】
【図３８】Ａｂ１は、８０、１６０、または３２０ｍｇでの１２週間の投与後、平均ヘモグロビンを増加させることを示す。
【０１４１】
【図３９】図３８に示されるデータについての、基準ヘモグロビンからの平均変化を示す。
【０１４２】
【図４０】Ａｂ１は、１１ｇ／Ｌを下回った基準ヘモグロビンを有する患者において、１６０および３２０ｍｇでの１２週間の投与後、平均ヘモグロビンが増加させることを示す。
【０１４３】
【図４１】Ａｂ１は、８０、１６０、または３２０ｍｇでの１６週間の投与後、平均ヘモグロビンを増加させることを示す。
【０１４４】
【図４２】Ａｂ１は、８０、１６０、および３２０ｍｇでの１６週間の投与後に、プラセボにまさってＤダイマーレベルを下げることを示す。
【０１４５】
【図４３】図４２に対応する各投与濃度群からの、Ｄダイマー濃度の基準からの変化率（％）を示す。
【０１４６】
【図４４】１２週間にわたるＡｂ１モノクローナル抗体の各投与濃度群（プラセボ、８０ｍｇ、１６０ｍｇ、および３２０ｍｇ）からの平均体重変化データを示す。
【０１４７】
【図４５】図４４に対応する各投与濃度群からの体重の平均変化率（％）を示す。
【０１４８】
【図４６】図４４に対応する投与濃度群についての平均除脂肪体重データを示す。
【０１４９】
【図４７】８０、１６０、および３２０ｍｇで８週間投与した後の、患者集団における、いくつかの投与濃度群についての平均Ｆａｃｉｔ－Ｆ　ＦＳサブスケールスコアの増加を示す。
【０１５０】
【図４８】図４７に対応する基準Ｆａｃｉｔ－Ｆ　ＦＳサブスケールスコアからの変化を示す。
【発明を実施するための形態】
【０１５１】
定義
本発明は、示される特定の方法論、プロトコル、細胞株、動物種または属、および試薬は変更され得るので、それらには限定されないことを理解されたい。本明細書で使用される用語は、特定の実施形態のみを記述する目的のためであり、本発明の範囲を限定するこ

とを目的とせず、本発明の範囲は、添付の請求項によってのみ制限されることもまた理解されたい。

【０１５２】

本明細書で使用される、単数形「ａ」、「ａｎ」、および「ｔｈｅ」は、特に内容を明白に口述しない限り、複数指示対象を含む。したがって、例えば、「細胞（ａ ｃｅｌｌ）」への言及は、複数のそのような細胞を含み、「そのタンパク質（ｔｈｅ ｐｒｏｔｅｉｎ）」への言及は、１つ以上のタンパク質および当業者等に知られているその均等物を含む。本明細書で使用される全ての技術的および科学用語は、文脈が別様に明確に示さない限り、本発明が属する技術分野に精通するものに理解されるものと同じ意味を有する。

【０１５３】

インターロイキン－６（ＩＬ－６）：本明細書で使用される、インターロイキン６（ＩＬ－６）は、ＧｅｎＢａｎｋタンパク質受入番号ＮＰ＿０００５９１：ＭＮＳＦＳＴＳＡＦＧＰＶＡＦＳＬＧＬＬＬＶＬＰＡＡＦＰＡＰＶＰＰＧＥＤＳＫＤＶＡＡＰＨＲＱＰＬＴＳＳＥＲＩＤＫＱＩＲＹＩＬＤＧＩＳＡＬＲＫＥＴＣＮＫＳＮＭＣＥＳＳＫＥＡＬＡＥＮＮＬＮＬＰＫＭＡＥＫＤＧＣＦＱＳＧＦＮＥＥＴＣＬＶＫＩＩＴＧＬＬＥＦＥＶＹＬＥＹＬＱＮＲＦＥＳＳＥＥＱＡＲＡＶＱＭＳＴＫＶＬＩＱＦＬＱＫＫＡＫＮＬＤＡＩＴＴＰＤＰＴＴＮＡＳＬＬＴＫＬＱＡＱＮＱＷＬＱＤＭＴＴＨＬＩＬＲＳＦＫＥＦＬＱＳＳＬＲＡＬＲＱＭ（配列番号１）として有用な以下の４６８アミノ酸配列のみならず、このアミノ酸配列の任意のプレプロ、プロ、および成熟形態、ならびにこの配列の対立遺伝子多型を含む突然変異体および変異体も含む。

【０１５４】

ＩＬ－６アンタゴニスト：本明細書で使用される、「ＩＬ－６アンタゴニスト」という用語およびその文法上の変形は、ＩＬ－６シグナル伝達を防止する、阻害するか、または減少させる任意の組成物を含む。概して、そのようなアンタゴニストは、ＩＬ－６、ＩＬ－６受容体アルファ、ｇｐ１３０、またはＩＬ－６シグナル変換に関わる分子のレベルまたは活性を減少させ得、または前述のものの間の複合体のレベルまたは活性を減少させ得る（例えば、ＩＬ－６／ＩＬ－６受容体複合体の活性を減少させる）。アンタゴニストは、ＤＮＡ、ＲＮＡを含むアンチセンス核酸、またはペプチド核酸、ロックド核酸、モルフォリノ（ホスホロジアミダイトモルフォリノオリゴ）、グリセロール核酸、またはトレオース核酸等の核酸アナログを含む。Ｈｅａｓｍａｎ，Ｄｅｖ Ｂｉｏｌ．２００２ Ｍａｒ １５；２４３（２）：２０９－１４、Ｈａｎｎｏｎ ａｎｄ Ｒｏｓｓｉ，Ｎａｔｕｒｅ．２００４ Ｓｅｐ １６；４３１（７００６）：３７１－８、Ｐａｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２００２ Ｍａｙ；２０（５）：５０５－８、Ｚｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ａｍ Ｃｈｅｍ Ｓｏｃ．２００５ Ｍａｒ ３０；１２７（１２）：４１７４－５、Ｗａｈｌｅｓｔｅｄｔ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ Ｕ Ｓ Ａ．２０００ Ｍａｙ ９；９７（１０）：５６３３－８、Ｈａｎｖｅｙ ｅｔ ａｌ．，１９９２ Ｎｏｖ ２７；２５８（５０８７）：１４８１－５、Ｂｒａａｓｃｈ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ．２００２ Ａｐｒ ９；４１（１４）：４５０３－１０、Ｓｃｈｏｎｉｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ．２０００ Ｎｏｖ １７；２９０（５４９５）：１３４７－５１を参照されたい。加えて、ＩＬ－６アンタゴニストは、米国特許第６，５９９，８７５；６，１７２，０４２；６，８３８，４３３；６，８４１，５３３；５，２１０，０７５他のいずれかに示されるもの等のＩＬ－６シグナル伝達を阻止するペプチドを特に含む。また、本発明に記載のＩＬ－６アンタゴニストは、米国２００７００１０５２９他に報告されるもの等のｐ３８ＭＡＰキナーゼ阻害剤を、サイトカイン産生、特にＩＬ－６産生におけるこのキナーゼの役割を考慮すると、含み得る。さらに、本発明に記載のＩＬ－６アンタゴニストは、米国２００５００９０４５３で報告されるグリコアルカロイド化合物、ならびにそこで報告されるＩＬ－６アンタゴニストスクリーニングアッセイを使用して単離可能な他のＩＬ－６アンタゴニスト化合物を含む。他のＩＬ－６アンタゴニストは、抗ＩＬ－６抗体抗ＩＬ－６受容体アルファ抗体抗ｇｐ１３０抗体、および本明細書で開示される抗ＩＬ－６抗体

、Ａｃｔｅｍｒａ（商標）（トシリズマブ）、Ｒｅｍｉｃａｄｅ（登録商標）、Ｚｅｎａｐａｘ（商標）（ｄａｃｌｉｚｕｍａｂ）を含む（がそれらに限定されない）抗ｐ３８ＭＡＰキナーゼ抗体等の抗体、またはそれらの任意の組み合わせを含む。他のＩＬ－６アンタゴニストは、未変性、突然変異体、または変異体配列であり得、任意で他の成分（半減期増加部分等、例えばＦｃドメイン）と結合され得るＩＬ－６、ＩＬ－６受容体アルファ、およびｇｐ１３０等のＩＬ－６シグナル伝達に関わる分子の部分またはフラグメントを含む。例えば、ＩＬ－６アンタゴニストは、可溶性ＩＬ－６受容体またはフラグメント、可溶性ＩＬ－６受容体：Ｆｃ融合タンパク質、ＩＬ－６の小分子阻害剤、抗ＩＬ－６受容体抗体または抗体フラグメント、アンチセンス核酸他であり得る。他のＩＬ－６アンタゴニストは、Ｃ３２６等のａｖｅｍｉｒ（Ｓｉｌｖｅｒｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２００５ Ｄｅｃ；２３（１２）：１５５６－６１）、および合成レチノイドＡＭ８０（タミバロテン）等の小分子（Ｔａｋｅｄａ ｅｔ ａｌ．，Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ Ｔｈｒｏｍｂ Ｖａｓｃ Ｂｉｏｌ．２００６ Ｍａｙ；２６（５）：１１７７－８３）を含む。そのようなＩＬ－６アンタゴニストは、前述のポリペプチドまたはアンチセンス配列のいずれかをコードまたは発現させる核酸で対象と接触することを含む、当技術分野で知られているいずれの手段によって投与され得る。

【０１５５】

血栓症：本明細書で使用される、血栓症は、血管内の血栓（血餅）を指す。この用語は、制限なしに、深部静脈血栓症、門脈血栓症、頸静脈血栓症、腎静脈血栓症、脳卒中、心筋梗塞、バッドキアリ症候群、パジェットシュレッター症候群、および脳静脈洞血栓症を含む動脈および静脈血栓症を包含する。血栓症に関連する疾病および状態は、制限なしに、急性静脈血栓症、肺塞栓症、妊娠中の血栓症、出血性皮膚壊死、急性または慢性播種性血管内凝固症候群（ＤＩＣ）、手術による血栓形成、長期床上安静、長期不動化、静脈血栓症、劇症髄膜炎菌血症、急性血栓性脳卒中、急性冠動脈閉塞、急性末梢動脈閉塞、広範囲肺塞栓症、腋窩静脈血栓症、広範囲腸骨大腿骨静脈血栓症、閉塞動脈カニューレ、閉塞静脈カニューレ、心筋症、肝静脈閉塞症、低血圧症、心拍出量の低下、血管抵抗の低下、肺高血圧症、肺コンプライアンスの低下、白血球減少症、および血小板減少症を含む。

【０１５６】

Ｄダイマー：本明細書で使用される、Ｄダイマーは、酵素プラスミンによる血餅の分解中に産生されるフィブリン分解生成物を指す。Ｄダイマーに対して特に反応を示す単クローン抗体、例えば、ＤＤ－３Ｂ６／２２は、容易に入手可能である（Ｅｌｍｓ ｅｔ ａｌ．，１９８６，Ａｍ Ｊ Ｃｌｉｎ Ｐａｔｈｏｌ．８５：３６０－４）。Ｄダイマーレベルの臨床的測定は、例えば、赤血球凝集試験、ＥＬＩＳＡ等を使用して、日常的に実行される（Ｄｅｍｐｆｌｅ，Ｓｅｍｉｎ Ｖａｓｃ Ｍｅｄ，２００５ Ｎｏｖ；５（４）：３１５－２０で概説）。Ｄダイマーの測定値は、測定方法および試験研究室によって異なり得るが、それにもかかわらず、正常な「基準範囲」は、例えば、健常な個人から測定値を得ることによって、いずれの特定の方法および試験研究室のためにも容易に確立され得る。したがって、Ｄダイマーレベルの上昇は、特定の方法および試験研究室に対する基準範囲を超えているＤダイマーレベルを指すことが、当業者によって理解される。

【０１５７】

凝固プロファイル：明細書で使用される、凝固プロファイルは、概して、凝固システムの機能を指す。凝固の組織因子（外因性）および接触活性化（内因性）経路は、双方ともに、凝固プロファイルの要素である。正常な凝固プロファイルは、普通の健常者における凝固機能、すなわち、出血を制御する能力と過剰な凝固への傾向（血栓傾向）との間のバランスを維持することを指す。異常な凝固プロファイルは、凝固傾向の減少または増加であり得る。１つの特に異常な凝固プロファイルは凝固亢進であり、過剰な血栓形成の著しく増加した危険性を指し、血栓症の高い危険性をもたらす。凝固プロファイルは、活性化部分トロンボプラスチン時間（ａＰＴＴ）試験、プロトロンビン時間（ＰＴ）試験（１２から１５秒の典型的な基準範囲）、プロトロンビン比（ＰＲ）および国際標準比（ＩＮＲ）（０．８から１．２の典型的な基準範囲）等のＰＴ試験から得られる測定値、フィブリ

ノーゲン試験（例えば、Ｃｌａｕｓｓ法（Ｃｌａｕｓｓ Ａ、「Ｒａｐｉｄ Ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｃｏａｇｕｌａｔｉｏｎ Ｍｅｔｈｏｄ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｄｅｔｅｒｍｉｎａｔｉｏｎ ｏｆ Ｆｉｂｒｉｎｏｇｅｎ ［Ｇｅｒｍａｎ］」、Ａｃｔａ Ｈａｅｍａｔｏｌ，１９５７，１７：２３７－４６）またはＥｌｌｉｓ法（Ｅｌｌｉｓ ＢＣおよびＳｔｒａｎｓｋｙ Ａ、「Ａ Ｑｕｉｃｋ ａｎｄ Ａｃｃｕｒａｔｅ Ｍｅｔｈｏｄ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｄｅｔｅｒｍｉｎａｔｉｏｎ ｏｆ Ｆｉｂｒｉｎｏｇｅｎ ｉｎ Ｐｌａｓｍａ」、Ｊ Ｌａｂ Ｃｌｉｎ Ｍｅｄ，１９６１，５８：４７７－８８）、活性タンパク質Ｃ耐性、タンパク質Ｃ、タンパク質Ｓ、および抗トロンビンのためのアッセイ、抗リン脂質抗体（ループス性抗凝固因子および抗カルジオリピン抗体）のためのアッセイ、上昇したホモシステイン、プラスミノーゲンのためのアッセイ、異常フィブリノーゲン血症、ヘパリン副因子ＩＩ、または血小板過凝集性等の、当技術分野で知られている種々の試験およびアッセイによって評価され得る。凝固プロファイルを評価するために有用な他のアッセイは、Ｄダイマー、第ＩＩ因子、第Ｖ因子、第ＶＩＩＩ因子、第ＩＸ因子、第ＸＩ因子、第ＸＩＩ因子、Ｆ／フィブリン分解生成物、トロンビン抗トロンビンＩＩＩ複合体、血小板増加症、フィブリノーゲン、プラスミノーゲン、プロトロンビン、およびフォンヴィレブランド因子の血清レベル等の凝固因子および／または凝固の指標の測定を含む。「凝固プロファイルの悪化」は、凝固の指標、例えば、前述のアッセイのいずれかにおける測定可能な変化を指し、測定された値が異常になるか、または以前よりもさらに大きく正常な範囲逸脱するように、正常な凝固傾向の悪化を反映する。「凝固プロファイルの改善」は、凝固の指標、例えば、前述のアッセイのいずれかにおける測定可能な変化を指し、正常な凝固傾向の部分的または完全な回復を反映し、すなわち、抗ＩＬ－６抗体の投与等の治療的介入後、測定された値が正常な範囲にあるか、または治療的介入前よりも正常な範囲に近いことである。

【０１５８】

疾病または状態：本明細書で使用される、「疾病または状態」は、患者が、特にＩＬ－６の上昇に関連する疾病または状態を有すると診断または疑われた疾病または状態を指す。疾病または状態は、それに対して制限なしに、薬物または治療（放射線治療等）の副作用、ならびにＩＬ－６の上昇を含む症状によって特徴付けられる特発性状態を含む。

【０１５９】

悪液質：本明細書で使用される、消耗性疾患としても知られている悪液質は、慢性炎症反応の状況における、進行性衰弱、衰弱、略健康障害、栄養失調症、体重の減少、筋肉量の減少、または骨格筋の加速減少によって特徴付けられる、いずれの疾病をも指す（Ｋｏｔｌｅｒ，Ａｎｎ Ｉｎｔｅｒｎ Ｍｅｄ．２０００ Ｏｃｔ １７；１３３（８）：６２２－３４で概説）。悪液質が頻繁に観察される疾病および状態は、癌、関節リウマチ、エイズ、心臓病、脱水症、栄養失調症、鉛曝露、マラリア、呼吸器疾患、老齢、状腺機能低下症、結核、下垂体機能低下症、神経虚弱症、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、腎疾患、脾性悪液質、強直性脊椎炎、成長障害（成長停滞）および他の疾病、特に慢性病を含む。悪液質はまた、特発性（不確かな原因から起こる）であり得る。患者における重量評価は、増殖または液体貯留、例えば、腫瘍重量、血管外液体貯留等を除外すると考えられている。悪液質は、患者の全体重（増殖または液体貯留を除いて）、全除脂肪（無脂肪）体重、腕および脚の除脂肪体重（四肢の除脂肪体重、例えば、二重エネルギーＸ線吸収法または生体電気インピーダンス分光法を使用して測定される）、および／または除脂肪ボディマス指数（患者の除脂肪体重を身長の二乗で除す）の測定によって評価され得る。Ｓｅｅ Ｋｏｔｌｅｒ，Ａｎｎ Ｉｎｔｅｒｎ Ｍｅｄ．２０００ Ｏｃｔ １７；１３３（８）：６２２－３４；Ｍａｒｃｏｒａ ｅｔ ａｌ．，Ｒｈｅｕｍａｔｏｌｏｇｙ（Ｏｘｆｏｒｄ）．２００６ Ｎｏｖ；４５（１１）：１３８５－８．２００６ Ｎｏｖ；４５（１１）：１３８５－８を参照されたい。

【０１６０】

虚弱：本明細書で使用される、虚弱は、典型的には筋力および／または耐久力の減少として現れる肉体的疲労を指す。虚弱は、中枢性（体の筋肉の大部分または全てに影響を及

ぼす）または末梢性（一部の筋肉に影響を及ぼす）であり得る。虚弱は、患者の筋肉が最高および／または持続力出力のいくらかの測定における減少を有する「真の虚弱」、および患者が、客観的に測定される体力はほぼ同じままであり、患者によって客観的に測定または自己報告され得るが、作業実行のためにより大きな労力が必要とされると認知する「認知された虚弱」を含む。例えば、虚弱は、握力試験（筋肉を評価するために、医学的に認識された試験）を使用することによって、典型的には、ハンドグリップ動力計を採用することによって、客観的に測定され得る。

【０１６１】

疲労：本明細書で使用される、疲労は、精神的疲労（肉体的疲労については「虚弱」を参照）を指す。疲労は、眠気（傾眠）および／または低下した注意力を含む。疲労は、ＦＡＣＩＴ－Ｆ（慢性病治療－疲労の機能的評価）試験等の、当技術分野で知られている種々の試験を使用して測定され得る。例えば、Ｃｅｌｌａ，Ｄ．，Ｌａｉ，Ｊ．Ｓ．，Ｃｈａｎｇ，Ｃ．Ｈ．，Ｐｅｔｅｒｍａｎ，Ａ．，＆ Ｓｌａｖｉｎ，Ｍ．（２００２）．Ｆａｔｉｇｕｅ ｉｎ ｃａｎｃｅｒ ｐａｔｉｅｎｔｓ ｃｏｍｐａｒｅｄ ｗｉｔｈ ｆａｔｉｇｕｅ ｉｎ ｔｈｅ ｇｅｎｅｒａｌ ｐｏｐｕｌａｔｉｏｎ．Ｃａｎｃｅｒ，９４（２），５２８－５３８、Ｃｅｌｌａ，Ｄ．，Ｅｔｏｎ，Ｄ．Ｔ．，Ｌａｉ，ＦＪ－Ｓ．，Ｐｅｔｅｒｍａｎ，Ａ．Ｈ＆Ｍｅｒｋｅｌ，Ｄ．Ｅ．（２００２）．Ｃｏｍｂｉｎｉｎｇ ａｎｃｈｏｒ ａｎｄ ｄｉｓｔｒｉｂｕｔｉｏｎ ｂａｓｅｄ ｍｅｔｈｏｄｓ ｔｏ ｄｅｒｉｖｅ ｍｉｎｉｍａｌ ｃｌｉｎｉｃａｌｌｙ ｉｍｐｏｒｔａｎｔ ｄｉｆｆｅｒｅｎｃｅｓ ｏｎ ｔｈｅ Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ ａｎｅｍｉａ ａｎｄ ｆａｔｉｇｕｅ ｓｃａｌｅｓ．Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐａｉｎ ＆ Ｓｙｍｐｔｏｍ Ｍａｎａｇｅｍｅｎｔ，２４（６）５４７－５６１を参照されたい。

【０１６２】

発熱：本明細書で使用される、「発熱」は、少なくとも摂氏１から２度高い体温設定点を指す。発熱はしばしば、冷覚、震え、個人の体が増加設定点に達することによって増加する心拍数および呼吸数として示される低体温の主観的感覚に関連する。医学分野においてよく理解されるように、正常な体温は、典型的には、活動レベルおよび時刻によって変化し、最高体温は午後および夕方に観察され、最低体温は睡眠周期の後期中に観察されて、体温測定は、口呼吸、食物または飲料の消費、喫煙、または周辺温度（測定の種類による）等の外的要因によって影響され得る。さらに、個人の正常な体温設定点は、最高で摂氏約０．５度まで変化し得、したがって、医療専門家は、発熱があるかを診断するために、これらの要因を考慮して個人の体温を解釈し得る。一般的に言えば、発熱は、典型的には、摂氏３８．０度を超える中核体温、摂氏３７．５度を超える口腔体温、または摂氏３７．２度を超える腋窩温によって診断される。

【０１６３】

改善される：本明細書で使用される、「改善される」、「改善」、および他の文法的変形は、治療からもたらされるいずれの有益な変化をも含む。有益な変化は、患者の状態が、治療が存在しなかった時よりも良好である、いずれかの状態である。「改善される」は、好ましくない状態の予防、状態が悪化する速度の減速、好ましくない状態の進行の遅延、および本質的に正常な状態への回復を含む。例えば、悪液質の改善は、全体重（例えば、腫瘍重量、血管外液体貯留等の、悪液質の評価中に通常は除外される体重を除外する）、除脂肪体重、および／または四肢の除脂肪体重等の、患者の体重におけるいずれの増加、ならびに体重の減少速度におけるいずれの遅延または減速、または患者が診断された疾病または状態に関連する体重の減少の予防または減速を含む。別の例では、虚弱の改善は、患者の体力におけるいずれの増加、ならびに体力の減少速度におけるいずれの遅延または減速、または患者が診断された疾病または状態に関連する体力の減少の予防または減速を含む。別の例では、疲労の改善は、患者の疲労におけるいずれの減少、ならびに疲労の増加速度におけるいずれの遅延または減速、または患者が診断された疾病または状態に関連する疲労の増加の予防または減速を含む。別の例では、発熱の改善は、患者の発熱にお

けるいずれの減少、ならびに発熱の増加速度におけるいずれの遅延または減速、または患者が診断された疾病または状態に関連する発熱の増加の予防または減速を含む。

【０１６４】

Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）：本明細書で使用される、Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）は、ＧｅｎＢａｎｋタンパク質受入番号ＮＰ＿０００５５８として利用可能な以下の２２４アミノ酸配列：ＭＥＫＬＬＣＦＬＶＬＴＳＬＳＨＡＦＧＱＴＤＭＳＲＫＡＦＶＦＰＫＥＳＤＴＳＹＶＳＬＫＡＰＬＴＫＰＬＫＡＦＴＶＣＬＨＦＹＴＥＬＳＳＴＲＧＹＳＩＦＳＹＡＴＫＲＱＤＮＥＩＬＩＦＷＳＫＤＩＧＹＳＦＴＶＧＧＳＥＩＬＦＥＶＰＥＶＴＶＡＰＶＨＩＣＴＳＷＥＳＡＳＧＩＶＥＦＷＶＤＧＫＰＲＶＲＫＳＬＫＫＧＹＴＶＧＡＥＡＳＩＩＬＧＱＥＱＤＳＦＧＧＮＦＥＧＳＱＳＬＶＧＤＩＧＮＶＮＭＷＤＦＶＬＳＰＤＥＩＮＴＩＹＬＧＧＰＦＳＰＮＶＬＮＷＲＡＬＫＹＥＶＱＧＥＶＦＴＫＰＱＬＷＰ（配列番号７２６）のみならず、このＣＲＰアミノ酸配列の任意のプレプロ、プロ、および成熟形態、ならびにこの配列の対立遺伝子多型を含む突然変異体および変異体も含む。例えば、血清、肝臓、腫瘍、または体の他の部分のＣＲＰレベルは、例えば、ＥＬＩＳＡ、抗体試験条片、免疫比濁法、急速免疫拡散法、視覚的凝集、ウエスタンブロット、ノーザンブロット等の、所定の方法および市販の試薬を使用することによって、容易に測定することができる。前述のように、ＣＲＰレベルは、加えて、本発明に記載の血栓症を有するか、または血栓症を発症する危険性のある患者で測定され得る。

【０１６５】

インターロイキン－６受容体（ＩＬ－６Ｒ）（ＩＬ－６受容体アルファ（ＩＬ－６ＲＡ）とも呼ばれる）：本明細書で使用される、「インターロイキン６受容体」（「ＩＬ－６Ｒ」、また「ＩＬ－６受容体アルファ」または「ＩＬ－６ＲＡ」）は、Ｓｗｉｓｓ－ＰｒｏｔタンパクＰ０８８８７として利用可能な以下の４６８アミノ酸配列：ＭＬＡＶＧＣＡＬＬＡＡＬＬＡＡＰＧＡＡＬＡＰＲＲＣＰＡＱＥＶＡＲＧＶＬＴＳＬＰＧＤＳＶＴＬＴＣＰＧＶＥＰＥＤＮＡＴＶＨＷＶＬＲＫＰＡＡＧＳＨＰＳＲＷＡＧＭＧＲＲＬＬＬＲＳＶＱＬＨＤＳＧＮＹＳＣＹＲＡＧＲＰＡＧＴＶＨＬＬＶＤＶＰＰＥＥＰＱＬＳＣＦＲＫＳＰＬＳＮＶＶＣＥＷＧＰＲＳＴＰＳＬＴＴＫＡＶＬＬＶＲＫＦＱＮＳＰＡＥＤＦＱＥＰＣＱＹＳＱＥＳＱＫＦＳＣＱＬＡＶＰＥＧＤＳＳＦＹＩＶＳＭＣＶＡＳＳＶＧＳＫＦＳＫＴＱＴＦＱＧＣＧＩＬＱＰＤＰＰＡＮＩＴＶＴＡＶＡＲＮＰＲＷＬＳＶＴＷＱＤＰＨＳＷＮＳＳＦＹＲＬＲＦＥＬＲＹＲＡＥＲＳＫＴＦＴＴＷＭＶＫＤＬＱＨＨＣＶＩＨＤＡＷＳＧＬＲＨＶＶＱＬＲＡＱＥＥＦＧＱＧＥＷＳＥＷＳＰＥＡＭＧＴＰＷＴＥＳＲＳＰＰＡＥＮＥＶＳＴＰＭＱＡＬＴＴＮＫＤＤＤＮＩＬＦＲＤＳＡＮＡＴＳＬＰＶＱＤＳＳＳＶＰＬＰＴＦＬＶＡＧＧＳＬＡＦＧＴＬＬＣＩＡＩＶＬＲＦＫＫＴＷＫＬＲＡＬＫＥＧＫＴＳＭＨＰＰＹＳＬＧＱＬＶＰＥＲＰＲＰＴＰＶＬＶＰＬＩＳＰＰＶＳＰＳＳＬＧＳＤＮＴＳＳＨＮＲＰＤＡＲＤＰＲＳＰＹＤＩＳＮＴＤＹＦＦＰＲ（配列番号７２７）のみならず、このアミノ酸配列の任意のプレプロ、プロ、および成熟形態、ならびにこの配列の対立遺伝子多型を含む突然変異体および変異体も含む。

【０１６６】

ｇｐ１３０：本明細書で使用される、ｇｐ１３０（インターロイキン６受容体ヘータサブユニットとも呼ばれる）は、Ｓｗｉｓｓ－ＰｒｏｔタンパクＰ４０１８９として利用可能な以下の９１８前駆体アミノ酸配列：ＭＬＴＬＱＴＷＶＶＱＡＬＦＩＦＬＴＴＥＳＴＧＥＬＬＤＰＣＧＹＩＳＰＥＳＰＶＶＱＬＨＳＮＦＴＡＶＣＶＬＫＥＫＣＭＤＹＦＨＶＮＡＮＹＩＶＷＫＴＮＨＦＴＩＰＫＥＱＹＴＩＩＮＲＴＡＳＳＶＴＦＴＤＩＡＳＬＮＩＱＬＴＣＮＩＬＴＦＧＱＬＥＱＮＶＹＧＩＴＩＩＳＧＬＰＰＥＫＰＫＮＬＳＣＩＶＮＥＧＫＫＭＲＣＥＷＤＧＧＲＥＴＨＬＥＴＮＦＴＬＫＳＥＷＡＴＨＫＦＡＤＣＫＡＫＲＤＴＰＴＳＣＴＶＤＹＳＴＶＹＦＶＮＩＥＶＷＶＥＡＥＮＡＬＧＫＶＴＳＤＨＩＮＦＤＰＶＹＫＶＫＰＮＰＰＨＮＬＳＶＩＮＳＥＥＬＳＳＩＬＫＬＴＷＴＮＰＳＩＫＳＶＩＩＬＫＹＮＩＱＹＲＴＫＤＡＳＴＷＳＱＩＰＰＥＤＴＡＳＴＲＳＳＦＴＶＱＤＬＫＰＦＴＥＹＶＦＲＩＲＣＭＫＥＤＧＫＧＹＷＳＤＷＳＥＥＡＳＧＩＴＹＥＤＲＰＳＫＡＰＳＦＷＹＫＩＤＰＳＨＴＱＧＹＲＴＶＱＬＶＷＫＴＬＰＰＦＥＡＮＧＫＩＬＤＹＥＶＴＬＴＲＷＫＳＨＬ

ＱＮＹＴＶＮＡＴＫＬＴＶＮＬＴＮＤＲＹＬＡＴＬＴＶＲＮＬＶＧＫＳＤＡＡＶＬＴＩＰ
ＡＣＤＦＱＡＴＨＰＶＭＤＬＫＡＦＰＫＤＮＭＬＷＶＥＷＴＴＰＲＥＳＶＫＫＹＩＬＥＷ
ＣＶＬＳＤＫＡＰＣＩＴＤＷＱＱＥＤＧＴＶＨＲＴＹＬＲＧＮＬＡＥＳＫＣＹＬＩＴＶＴ
ＰＶＹＡＤＧＰＧＳＰＥＳＩＫＡＹＬＫＱＡＰＰＳＫＧＰＴＶＲＴＫＫＶＧＫＮＥＡＶＬ
ＥＷＤＱＬＰＶＤＶＱＮＧＦＩＲＮＹＴＩＦＹＲＴＩＩＧＮＥＴＡＶＮＶＤＳＳＨＴＥＹ
ＴＬＳＳＬＴＳＤＴＬＹＭＶＲＭＡＡＹＴＤＥＧＧＫＤＧＰＥＦＴＦＴＴＰＫＦＡＱＧＥ
ＩＥＡＩＶＶＰＶＣＬＡＦＬＬＴＴＬＬＧＶＬＦＣＦＮＫＲＤＬＩＫＫＨＩＷＰＮＶＰＤ
ＰＳＫＳＨＩＡＱＷＳＰＨＴＰＰＲＨＮＦＮＳＫＤＱＭＹＳＤＧＮＦＴＤＶＳＶＶＥＩＥ
ＡＮＤＫＫＰＦＰＥＤＬＫＳＬＤＬＦＫＫＥＫＩＮＴＥＧＨＳＳＧＩＧＧＳＳＣＭＳＳＳ
ＲＰＳＩＳＳＳＤＥＮＥＳＳＱＮＴＳＳＴＶＱＹＳＴＶＶＨＳＧＹＲＨＱＶＰＳＶＱＶＦ
ＳＲＳＥＳＴＱＰＬＬＤＳＥＥＲＰＥＤＬＱＬＶＤＨＶＤＧＧＤＧＩＬＰＲＱＱＹＦＫＱ
ＮＣＳＱＨＥＳＳＰＤＩＳＨＦＥＲＳＫＱＶＳＳＶＮＥＥＤＦＶＲＬＫＱＱＩＳＤＨＩＳ
ＱＳＣＧＳＧＱＭＫＭＦＱＥＶＳＡＡＤＡＦＧＰＧＴＥＧＱＶＥＲＦＥＴＶＧＭＥＡＡＴ
ＤＥＧＭＰＫＳＹＬＰＱＴＶＲＱＧＧＹＭＰＱ（配列番号７２８）のみならず、示される配列のアミノ酸２３から９１８によってコードされる成熟形態等の、このアミノ酸配列の任意のプレプロ、プロ、および成熟形態、ならびにこの配列の対立遺伝子多型を含む突然変異体および変異体も含む。

【０１６７】

グラスゴー予後スコア（Ｇｌａｓｇｏｗ　Ｐｒｏｇｎｏｓｔｉｃ　Ｓｃｏｒｅ（ＧＰＳ））：本明細書で使用される、グラスゴー予後スコア（Ｇｌａｓｇｏｗ　Ｐｒｏｇｎｏｓｔｉｃ　Ｓｃｏｒｅ（ＧＰＳ））は、３５ｍｇ／Ｌ未満の血清アルブミンレベルで１ポイント、および１０ｍｇ／Ｌ以上のＣＲＰレベルで１ポイント与える、炎症に基づく予後スコアを指す。したがって、０のＧＰＳは、正常なアルブミンおよびＣＲＰを示し、１のＧＰＳは、アルブミンの低下またはＣＲＰの上昇を示し、２のＧＰＳは、アルブミンの低下およびＣＲＰの上昇の両方を示す。

【０１６８】

有効な量：本明細書で使用される、「有効な量」、「に有効な量」、「に有効なＸの量」等は、化合物が投与された時、治療を必要とする疾病の症状の１つ以上をある程度軽減もしくは低減するか、または臨床的指標の開始もしくは予防を必要とする疾病の症状を遅延させるのに有効である活性成分の量を指す。したがって、有効量は、（ｉ）疾病の進行速度を逆転させ、（ｉｉ）疾病のさらなる進行をある程度阻害し、および／または（ｉｉｉ）疾病に関連する１つ以上の症状をある程度軽減する（または、好ましくは排除する）等の効果を示す活性成分の量を指す。有効量は、治療を必要とする疾病のための、知られている生体内および体外モデルシステムに関与している化合物を実験することによって、経験的に決定され得る。語句「有効量」が使用される文脈は、特定の所望の効果を示し得る。例えば、「凝固能亢進状態を予防または治療するのに効果的な抗ＩＬ－６抗体の量」および同様の語句は、対象に投与された時に、対象の凝固プロファイルの測定可能な改善を引き起こす、または対象にとって危険性のある凝固プロファイルの悪化を阻止する、鈍化させる、遅延させる、もしくは抑止する抗ＩＬ－６抗体の量を指す。有効量は、個人の体重、性別、年齢、および病歴、ならびに患者の状態の重症度、疾病の種類、投与方法等によって異なる。有効量は、例えば、滴定（有効量が見出されるまで増加量の投与）および／または以前の患者にとって有効であった量への参照によって、通常の実験を使用して容易に決定され得る。該して、本発明の抗ＩＬ－６抗体は、患者の体重の約０．１ｍｇ／ｋｇから約２０ｍｇ／ｋｇの範囲の用量で投与される。

【０１６９】

凝固プロファイルの長期改善：本明細書で使用される、「凝固プロファイルの長期改善」および同様の語句は、対象の初期の凝固プロファイル（すなわち、治療開始前の凝固プロファイル）に対する、治療開始時（例えば、Ａｂ１等のＩＬ－６アンタゴニストの投与）から約１週間以内に検出可能であり、長期間、例えば、治療開始時から少なくとも約１４日間、少なくとも約２１日間、少なくとも約２８日間、少なくとも約３５日間、少なく

とも約４０日間、少なくとも約５０日間、少なくとも約６０日間、少なくとも約７０日間、少なくとも約１１週間、または少なくとも約１２週間、改善されたままである、凝固プロファイルの測定可能な改善を指す。

【０１７０】

血清ＣＲＰにおける長期減少：本明細書で使用される、「血清ＣＲＰにおける長期減少」および同様の語句は、治療が開始されてから（例えば、抗ＩＬ－６抗体の投与）、約１週間以内に検出可能であり、治療が開始されてから、例えば、少なくとも約１４日、少なくとも約２１日、少なくとも約２８日、少なくとも約３５日、少なくとも約４０日、少なくとも約５０日、少なくとも約６０日、少なくとも約７０日、少なくとも約１１週間、または少なくとも約１２週間等の長期間、初期の血清ＣＲＰレベルを下回ったままである、初期の血清ＣＲＰレベル（例えば、治療が開始される前の１回の血清ＣＲＰレベル）に対して、血清ＣＲＰレベルにおける測定可能な減少を指す。

【０１７１】

血清アルブミンの長期増加：本明細書で使用される、「血清アルブミンの長期増加」および同様の語句は、治療が開始されてから（例えば、抗ＩＬ－６抗体の投与）、約１週間以内に検出可能であり、治療が開始されてから、例えば、少なくとも約１４日、少なくとも約２１日、少なくとも約２８日、少なくとも約３５日、少なくとも約４０日、少なくとも約５０日、少なくとも約６０日、少なくとも約７０日、少なくとも約１１週間、または少なくとも約１２週間等の長期間、初期の血清アルブミンレベルを超えたままである、初期の血清アルブミンレベル（すなわち、治療が開始される前の一時点における血清アルブミンレベル）に対する、血清アルブミンレベルにおける測定可能な減少を指す。

【０１７２】

悪液質の長期改善：本明細書で使用される、「悪液質の長期改善」は、約４週間以内に検出可能であり、治療が開始されてから、例えば、少なくとも約３５日、少なくとも約４０日、少なくとも約５０日、少なくとも約６０日、少なくとも約７０日、少なくとも約１１週間、または少なくとも約１２週間等の長期間、改善されたままである、初期レベル（すなわち、治療が開始される前の一時点におけるレベル）に対する、患者の体重、除脂肪体重、四肢の除脂肪体重，および／または除脂肪ボディマス指数における測定可能な改善を指す。

【０１７３】

虚弱の長期改善：本明細書で使用される、「虚弱の長期改善」は、約２週間以内に検出可能であり、治療が開始されてから、例えば、少なくとも約２１日、少なくとも約２８日、少なくとも約３５日、少なくとも約４０日、少なくとも約５０日、少なくとも約６０日、少なくとも約７０日、少なくとも約１１週間、または少なくとも約１２週間等の長期間、改善されたままである、初期レベル（すなわち、治療開始前の一時点におけるレベル）に対する、筋力における測定可能な改善を指す。

【０１７４】

疲労の長期改善：本明細書で使用される、「疲労の長期改善」は、約１週間以内に検出可能であり、治療が開始されてから、例えば、少なくとも約１４日、少なくとも約２１日、少なくとも約２８日、少なくとも約３５日、少なくとも約４０日、少なくとも約５０日、少なくとも約６０日、少なくとも約７０日、少なくとも約１１週間、または少なくとも約１２週間等の長期間、改善されたままである、初期レベル（すなわち、治療が開始される前の一時点におけるレベル）に対する、疲労における測定可能な改善を指す。

【０１７５】

発熱における長期改善：本明細書で使用される、「発熱における長期改善」は、約１週間以内に検出可能であり、治療が開始されてから、例えば、少なくとも約１４日、少なくとも約２１日、少なくとも約２８日、少なくとも約３５日、少なくとも約４０日、少なくとも約５０日、少なくとも約６０日、少なくとも約７０日、少なくとも約１１週間、または少なくとも約１２週間等の長期間、改善されたままである、初期レベル（すなわち、治療が開始される前の一時点におけるレベル）に対する、発熱（例えば、最高体温または体

温が上昇する時間）における測定可能な減少を指す。

【０１７６】

接合コンピテント酵母種：本発明では、培養物中で培養することができる任意の二倍体または四倍体酵母を広範囲に含むことを目的とする。酵母のそのような種は、半数体、二倍体、または四倍体品種で生存し得る。所与の倍数性の細胞は、適切な状態下で、その品種における不定数の産生を増殖し得る。二倍体細胞はまた、半数体細胞を形成するために胞子形成し得る。順次接合は、二倍体株のさらなる接合または融合を介して四倍体株をもたらすことができる。本発明では、二倍体または倍数性酵母細胞は、接合またはスフェロプラスト融合によって好ましくは産生される。

【０１７７】

本発明の１つの実施形態では、接合コンピテント酵母は、属として、アーキシオジマ、アスコボトリオジマ（Ａｓｃｏｂｏｔｒｙｏｚｙｍａ）、サイテロマイセス、デバリオミケス、デッケラ、エレモテシウム、イサチェンキア、カザツタニア、クルイウェロマイセス、コダマエア、ロデロマイセス、パチソレン、ピキア、サッカロミセス、サツニスポラ、テトラピシスポラ、トルラスポラ、ウィリオプシス、およびチゴサッカロミセスを含む、サッカロミセスファミリーのメンバーである。本発明において潜在的に有用な酵母の他の種類は、ヤロウイア、ロドスポリジウム、カンジダ、ハンゼヌラ、フィロバシウム、スポリディオボラス、ブレラ、ロイコスポリジウム、およびフィロバシデッラを含む。

【０１７８】

本発明の好ましい実施形態では、接合コンピテント酵母は、ピキア属のメンバーである。本発明のさらなる好ましい実施形態では、ピキア属の接合コンピテント酵母は、以下の種：ピキアパストリス、ピキアメタノリカ、およびハンセヌラポリモーファ（ピキアアンガスタ）の１つである。本発明の特に好ましい実施形態では、ピキア属の接合コンピテント酵母は、ピキアパストリス種である。

【０１７９】

半数体酵母細胞：その正常なゲノム（染色体）補体の各遺伝子の単一配列を有する細胞。

【０１８０】

倍数体酵母細胞：その正常なゲノム（染色体）補体の１つより多い配列を有する細胞。

【０１８１】

二倍体酵母細胞：典型的には、２つの半数体細胞の融合（接合）の過程によって形成される、その正常なゲノム補体の本質的に全遺伝子の２つの配列（対立遺伝子）を有する細胞。

【０１８２】

四倍体酵母細胞：典型的には、２つの半数体細胞の融合（接合）の過程によって形成される、その正常なゲノム補体の本質的に全遺伝子の４つの配列（対立遺伝子）を有する細胞。四倍体は、２つ、３つ、４つ以上の異なる発現カセットを輸送し得る。このような四倍体は、栄養要求性二倍体を得るために、選択的接合ホモ接合性異体性ａ／ａおよびアルファ／アルファ二倍体によってＳ．ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅ内に、および半数体の順次接合によってピキアに含まれる場合もある。例えば、［ｍｅｔ　ｈｉｓ］半数体は、二倍体［ｈｉｓ］を得るために［ａｄｅ　ｈｉｓ］半数体と接合され得、［ｍｅｔ　ａｒｇ］半数体は、二倍体［ａｒｇ］を得るために［ａｄｅ　ａｒｇ］半数体接合され得、次いで二倍体［ｈｉｓ］は、四倍体原栄養体を得るために二倍体［ａｒｇ］と接合され得る。二倍体細胞の利益および使用への参照はまた、四倍体細胞に適用し得ることを当業者によって理解されるであろう。

【０１８３】

酵母接合：２つの半数体酵母細胞が自然に融合して、１つの二倍体酵母細胞を形成する過程。

【０１８４】

減数分裂：二倍体酵母細胞が還元分裂を経て、４つの半数体胞子生成物を形成する過程

。各胞子は、次いで発芽し、植物性に細胞株を培養する半数体を形成する。

【０１８５】

選択可能なマーカー：選択可能なマーカーは、例えば、形質転換現象を介して等、その遺伝子を受け取る細胞上で、増殖表現型（物理的増殖特徴）を与える、遺伝子または遺伝子フラグメントである。選択可能なマーカーは、選択可能なマーカー遺伝子を受け取らない細胞は培養できない条件下で、その細胞が選択的増殖培地において生存し、および培養することを可能にする。選択可能なマーカー遺伝子は、通常、ｔｓ突然変異体が交差されるか、またはｔｓ突然変異体が形質転換される時に、細胞抵抗に抗生物質または他の薬物を与える遺伝子等の陽性選択可能なマーカー遺伝子、生合成遺伝子を有さない全ての細胞によって必要とされる特定の栄養素なしで、細胞に培地で培養する能力を与える生合成遺伝子等の陰性選択可能なマーカー遺伝子、または野生型遺伝子を有さない細胞によっては成長できないようにする突然変異生合成遺伝子等を含むいくつかの種類に分類される。適切なマーカーは、ＺＥＯ、Ｇ４１８、ＬＹＳ３、ＭＥＴ１、ＭＥＴ３ａ、ＡＤＥ１、ＡＤＥ３、ＵＲＡ３等を含むが、それらに限定されない。

【０１８６】

発現ベクター：これらのＤＮＡベクターは、標的宿主細胞内で、外来性タンパク質の発現のための操作を促進する要素を含有する。好都合には、形質転換のためのＤＮＡの配列および産生の操作は、まず、例えば、Ｅ．ｃｏｌｉ等、細菌宿主で実行され、ベクターは通常、複製の細菌起源および適切な細菌選択マーカーを含む、そのような操作を促進するための配列を含むであろう。選択マーカーは、選択的培養基で培養される形質転換される宿主細胞の生存または増殖に必要なタンパク質をコードする。選択遺伝子を含有するベクターとともに形質転換されない宿主細胞は、培養基で生存しない。典型的な選択遺伝子は、（ａ）抗生物質または他の毒素に対する耐性を与え、（ｂ）栄養要求性欠乏を補完し、（ｃ）複合培地から入手不可能な重要な栄養素を供給するタンパク質をコードする。酵母の形質転換のための例示的なベクターおよび方法は、例えば、Ｂｕｒｋｅ，Ｄ．，Ｄａｗｓｏｎ，Ｄ．，＆ Ｓｔｅａｒｎｓ，Ｔ．（２０００）．Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ ｙｅａｓｔ ｇｅｎｅｔｉｃｓ：ａ Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ ｃｏｕｒｓｅ ｍａｎｕａｌ．Ｐｌａｉｎｖｉｅｗ，Ｎ．Ｙ．：Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓに記載されている。

【０１８７】

本発明の方法での使用のための発現ベクターは、形質転換された酵母菌株を識別するための選択可能な栄養要求性または薬物マーカーを含む酵母特定の配列をさらに含む。薬物マーカーは、酵母宿主細胞内のベクターのコピー数を増幅するためにさらに使用され得る。

【０１８８】

目的の配列をコードするポリペプチドは、酵母細胞でポリペプチドの発現を提供する転写および翻訳調節配列に操作可能に連結される。これらのベクター成分は、エンハンサー要素、プロモーター、および転写終結配列の１つ以上を含み得るが、それらに限定されない。ポリペプチドの分泌のための配列はまた、例えば、シグナル配列等のポリペプチドの分泌のための配列も含まれ得る。複製の酵母起源は、発現ベクターがしばしば酵母ゲノム内に組み込まれる時に任意である。

【０１８９】

本発明の１つの実施形態では、目的のポリペプチドは、酵母二倍体細胞からのポリペプチドの最適分泌を提供する配列に、操作可能に連結されるか、または融合される。

【０１９０】

核酸は、別の核酸配列との機能的な関係内に配置される時に、「操作可能に連結される」。例えば、シグナル配列のＤＮＡは、ポリペプチドの分泌に関与するプレタンパク質として発現される場合に、ポリペプチドのＤＮＡに操作可能に連結され、プロモーターまたはエンハンサーは、配列の転写に影響を及ぼす場合に、コード配列に操作可能に連結される。一般に、「操作可能に連結される」は、連結されるＤＮＡ配列は隣接しており、分泌

リーダーについては、隣接し、およびリーディングフレーム内に存在することを意味する。しかしながら、エンハンサーは隣接する必要はない。連結は、好都合な制限部位で、または当業者（Ｇａｔｅｗａｙ® Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ；Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｃａｒｌｓｂａｄ Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ）によく知られているＰＣＲ／組換え方法を介して、核酸連結によって達成される。そのような部位が存在しない場合、合成オリゴヌクレオチドアダプタまたはリンカーが、従来の実践に従って使用される。

【０１９１】

プロモーターは、それらが操作可能に連結される特定の核酸配列の転写および翻訳を制御する構造遺伝子（通常約１００から１０００ｂｐ以内）の開始コドンに対して上流（５’）に位置される非翻訳配列である。そのようなプロモーターは、いくつかのクラス、すなわち誘導性、恒常的、および抑制可能なプロモーター（リプレッサーの不在に応じて、転写レベルを増加する）に分類される。誘導性プロモーターは、例えば、栄養素の存在もしくは不在または温度変化等、培養物中のある変化に応じて、それらの制御下で、ＤＮＡからの転写の増加レベルを開始し得る。

【０１９２】

酵母プロモーターフラグメントはまた、酵母ゲノム中の同一の部位への、発現ベクターの相同組換えおよび組込み部位の役割を果たし得、あるいは、選択可能なマーカーが相同組換え部位として使用される。ピキア形質転換は、Ｃｒｅｇｇ ｅｔ ａｌ．（１９８５）Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．５：３３７６－３３８５に記載されている。

【０１９３】

ピキアからの適切なプロモーターの実施例は、ＡＯＸ１およびプロモーター（Ｃｒｅｇｇ ｅｔ ａｌ．（１９８９）Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．９：１３１６－１３２３）、ＩＣＬ１ ｐｒｏｍｏｔｅｒ（Ｍｅｎｅｎｄｅｚ ｅｔ ａｌ．（２００３）Ｙｅａｓｔ２０（１３）：１０９７－１０８）、グリセルアルデヒド－３－リン酸デヒドロゲナーゼ プロモーター（ＧＡＰ）（Ｗａｔｅｒｈａｍ ｅｔ ａｌ．（１９９７）Ｇｅｎｅ１８６（１）：３７－４４）、およびＦＬＤ１プロモーター（Ｓｈｅｎ ｅｔ ａｌ．（１９９８）Ｇｅｎｅ２１６（１）：９３－１０２）を含む。ＧＡＰプロモーターは強力な構成的プロモーターであり、ＡＯＸおよびＦＬＤ１プロモーターは誘導性である。

【０１９４】

他の酵母プロモーターは、ＡＤＨ１、アルコールデヒドロゲナーゼＩＩ、ＧＡＬ４、ＰＨＯ３、ＰＨＯ５、Ｐｙｋ、およびそれらに由来するキメラプロモーターを含む。加えて、非酵母プロモーターは、本発明では、哺乳類、昆虫、植物、爬虫類、両生類、ウイルス性、および鳥類プロモーター等が使用され得る。最も典型的には、プロモーターは、哺乳類プロモーター（発現遺伝子に対して潜在的に内在性である）を含み、または酵母系で効率的な転写を提供する酵母またはウイルス性プロモーターを含む。

【０１９５】

目的のポリペプチドは、直接的のみならず、例えば、成熟タンパク質またはポリペプチドのＮ終端で特異的切断部位を有するシグナル配列または他のポリペプチド等の異種ポリペプチドを伴う融合ポリペプチドとして、組換えで産生され得る。概して、シグナル配列は、ベクターの成分であり得、またはベクターに挿入される配列をコードするポリペプチドの一部であり得る。選択される異種シグナル配列は、好ましくは、宿主細胞内で入手可能な標準経路の１つを介して認識および処理されるものである。Ｓ．ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅアルファ係数プレプロシグナルは、ピキアパストリスからの種々の組換えタンパク質の分泌において、有効であると判明した。他の酵母シグナル配列は、アルファ接合因子シグナル配列、インベルターゼシグナル配列、および他の分泌酵母ポリペプチドに由来するシグナル配列を含む。加えて、これらのシグナルペプチド配列は、二倍体酵母発現系で改善された分泌を提供するために操作され得る。他の目的の分泌シグナルはまた、分泌タンパク質に対して異種であり得るか、または分泌タンパク質のための未変性の配列であり得る、哺乳類シグナル配列を含む。シグナル配列は、プレペプチド配列を含み、場合によってはプロペプチド配列を含む。例えば、Ｋ２８プレプロ毒素配列、ＰＨＡ－Ｅ、ＦＡＣＥ、

ヒトＭＣＰ－１、ヒト血清アルブミンシグナル配列、ヒトＩｇ重鎖、ヒトＩｇ軽鎖等の、免疫グロブリン鎖状で発見されたシグナル配列を含む、多くのそのようなシグナル配列が、当技術分野で知られている。例えば、Ｈａｓｈｉｍｏｔｏ ｅｔ．ａｌ．Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ １１（２）７５（１９９８）、およびＫｏｂａｙａｓｈｉ ｅｔ．ａｌ．Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ａｐｈｅｒｅｓｉｓ ２（４）２５７（１９９８）を参照されたい。

【０１９６】

転写は、転写活性化因子配列をベクターに挿入することによって増加され得る。これらの活性化因子は、その転写を増加するためにプロモーター上で作用する、通常約１０から３００ｂｐのＤＮＡのシス作用エレメントである。イントロン内で、ならびにそのコード配列内で、転写ユニットに対して５’および３’であることが見出された転写エンハンサーは、比較的配向、位置に依存しない。エンハンサーは、コード配列に対して５’または３’の位置で発現ベクターにスプライスされ得るが、好ましくは、プロモーターから５’部位で位置される。

【０１９７】

真核宿主細胞内で使用される発現ベクターはまた、転写の終結のために、およびｍＲＮＡを安定化するために必要である配列を含有し得る。そのような配列は、核性もしくはウイルス性ＤＮＡまたはｃＤＮＡの非翻訳領域において、３’から翻訳終結コドンで通常使用可能である。これらの領域は、ｍＲＮＡの非翻訳部分で、ポリアデニル化されたフラグメントとして転写されたヌクレオチドセグメントを含有する。

【０１９８】

上記に掲載される成分の１つ以上を含有する適切なベクターの構築は、標準核酸連結技術またはＰＣＲ／組換え方法を採用する。単離されたプラスミドまたはＤＮＡフラグメントは、必要とされるプラスミドを産生するための所望の形態で、または組換え方法を介して、切断され、調整され、および再結紮される。構築されたプラスミド中の正確な配列を確認するための分析のために、宿主細胞を形質転換するために、結紮混合物が使用され、適切な場合、良好な形質転換体を、抗生物質抵抗（例えば、アンピシリンまたはＺｅｏｃｉｎ（商標）（フレオマイシン））によって選択する。形質転換体からのプラスミドは、調製され、制限エンドヌクレアーゼ消化によって分析され、および／または配列決定される。

【０１９９】

フラグメントの制限および結紮の別の方法として、ａｔｔ部位および組換え酵素に基づく組換え方法は、ＤＮＡ配列をベクターに挿入するために使用され得る。そのような方法は、例えば、Ｌａｎｄｙ（１９８９）Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．５８：９１３－９４９に記載されており、当業者に知られている。そのような方法は、ラムダおよび大腸菌コードされた組換えタンパク質の混合によって媒介される分子間ＤＮＡ組換えを利用する。組換えは、相互作用ＤＮＡ分子上の特定付着（ａｔｔ）部位の間で生じる。ａｔｔ部位の説明には、Ｗｅｉｓｂｅｒｇ ａｎｄ Ｌａｎｄｙ（１９８３）Ｓｉｔｅ－Ｓｐｅｃｉｆｉｃ Ｒｅｃｏｍｂｉｎａｔｉｏｎ ｉｎ Ｐｈａｇｅ Ｌａｍｂｄａ、ｉｎ Ｌａｍｂｄａ ＩＩ、Ｗｅｉｓｂｅｒｇ、ｅｄ．（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ、ＮＹ：Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｒｅｓｓ）、ｐｐ．２１１～２５０を参照されたい。組換え部位を隣接するＤＮＡセグメントは、組換え後、ａｔｔ部位が、各親ベクターによって提供される配列から成るハイブリッド配列になるように転換される。組換えは、任意のトポロジーのＤＮＡ間で発生することができる。

【０２００】

ａｔｔ部位は、関心の配列を適切なベクター内に結紮することによって、特異的プライマーの使用を介して、ａｔｔＢ部位を含有するＰＣＲ生成物を産生することによって、ａｔｔ部位を含有する適切なベクターにクローン化されるｃＤＮＡライブラリを産生することによって等、目的の配列内に導入され得る。

【０２０１】

本明細書で使用される、フォールディングは、アミノ酸残基間の相互作用が構造を安定させるように作用する、ポリペプチドおよびタンパク質の三次元構造を指す。非共有相互作用が構造を決定する上で重要である一方、通常、目的のタンパク質は、２つのシステイン残基によって形成される、分子内および／または分子間共有ジスルフィド結合を有する。自然発生するタンパク質およびポリペプチドまたはその誘導体および変異体については、適切なフォールディングは、典型的には最適な生物活性をもたらす配置であり、好都合には、監視、例えば、リガンド結合、酵素活性等の活性のためのアッセイによって監視することができる。

【０２０２】

場合によっては、所望の生成物が合成起源である場合の例では、生物活性に基づくアッセイは、あまり有意義ではないだろう。そのような分子の適切なフォールディングは、物理的性質、エネルギー的考察、モデリング研究等に基づいて決定され得る。

【０２０３】

発現宿主は、フォールディングおよびジスルフィド結合形成を増強する、１つ以上の酵素、すなわち、フォルダース、シャペロニン等をコードする配列の導入によって、さらに修飾され得る。そのような配列は、当技術分野で知られているように、ベクター、マーカー等を使用して、酵母宿主細胞で、構造的にまたは誘導的に発現され得る。好ましくは、発現の所望のパターンに十分な転写調節要素を含む配列は、標的方法を介して、酵母ゲノム中に安定的に組み込まれる。

【０２０４】

例えば、真核性ＰＤＩは、タンパク質システイン酸化およびジスルフィド結合異性化の効率的な触媒であるばかりではなく、シャペロン活性も示す。ＰＤＩの共発現は、多重ジスルフィド結合を有する活性タンパク質の産生を促進することができる。さらに注目されるのは、ＢＩＰ（タンパク質に結合する免疫グロブリン重鎖）、サイクロフィリン等の発現である。本発明の１つの実施形態では、各半数体親株は、別々のフォールディング酵素を発現し、例えば、１つの株はＢＩＰを発現し得、他の株はＰＤＩまたはそれらの組み合わせを発現し得る。

【０２０５】

「所望のタンパク質」または「標的タンパク質」という用語は、互換的に使用され、本明細書に記載されるヒト化抗体またはその結合部分を通常指す。「抗体」という用語は、エピトープに適合し、および認識する特異形状を伴う分子構造を含有する任意のポリペプチド鎖を含むように意図し、１つ以上の非共有結合相互作用は、分子構造とエピトープとの間の複合体を安定させる。原型の抗体分子は免疫グロブリンであり、例えば、ヒト、齧歯類、ウサギ、ウシ、ヒツジ、ブタ、イヌ、他の哺乳類、ニワトリ、他の鳥類等の全ての供給源からの、全ての種類の免疫グロブリン、ＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＥ、ＩｇＤ等は、「抗体」であると見なされる。本発明に記載の出発原料として有用な抗体を産生すための好適な供給源は、ウサギである。多数の抗体コード配列が説明されており、他の抗体コード配列は、当技術分野でよく知られている方法によってもたらされ得る。その例は、キメラ抗体、ヒト抗体および他の非ヒト哺乳類抗体、ヒト化抗体、ｓｃＦｖｓ等の単鎖抗体、キャメルボディ、ナノボディ、ＩｇＮＡＲ（単鎖抗体に由来するサメ）、小分子免疫製剤（ＳＭＩＰｓ）、およびＦａｂｓＦａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$等の抗体フラグメントを含む。Ｓｔｒｅｌｔｓｏｖ ＶＡ，ｅｔ ａｌ．，Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ｏｆ ａ ｓｈａｒｋ ＩｇＮＡＲ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｖａｒｉａｂｌｅ ｄｏｍａｉｎ ａｎｄ ｍｏｄｅｌｉｎｇ ｏｆ ａｎ ｅａｒｌｙ－ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔａｌ ｉｓｏｔｙｐｅ，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉ．２００５ Ｎｏｖ；１４（１１）：２９０１－９．Ｅｐｕｂ ２００５ Ｓｅｐ ３０、Ｇｒｅｅｎｂｅｒｇ ＡＳ，ｅｔ ａｌ．，Ａ ｎｅｗ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｇｅｎｅ ｆａｍｉｌｙ ｔｈａｔ ｕｎｄｅｒｇｏｅｓ ｒｅａｒｒａｎｇｅｍｅｎｔ ａｎｄ ｅｘｔｅｎｓｉｖｅ ｓｏｍａｔｉｃ ｄｉｖｅｒｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｉｎ ｓｈａｒｋｓ，Ｎａｔｕｒｅ．１９９５ Ｍａｒ ９；３７４（６５１８）：１６８－７３、Ｎｕｔｔａｌｌ ＳＤ，ｅｔ ａｌ．，

Ｉｓｏｌａｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ ｎｅｗ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｆｒｏｍ ｗｏｂｂｅｇｏｎｇ ｓｈａｒｋｓ，ａｎｄ ｕｓｅ ａｓ ａ ｓｃａｆｆｏｌｄ ｆｏｒ ｔｈｅ ｄｉｓｐｌａｙ ｏｆ ｐｒｏｔｅｉｎ ｌｏｏｐ ｌｉｂｒａｒｉｅｓ，Ｍｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２００１ Ａｕｇ；３８（４）：３１３－２６、Ｈａｍｅｒｓ－Ｃａｓｔｅｒｍａｎ Ｃ，ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒａｌｌｙ ｏｃｃｕｒｒｉｎｇ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ｄｅｖｏｉｄ ｏｆ ｌｉｇｈｔ ｃｈａｉｎｓ，Ｎａｔｕｒｅ．１９９３ Ｊｕｎ ３；３６３（６４２８）：４４６－８、Ｇｉｌｌ ＤＳ，ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ ｄｒｕｇ ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ｕｓｉｎｇ ｎｏｖｅｌ ｐｒｏｔｅｉｎ ｓｃａｆｆｏｌｄｓ，Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２００６ Ｄｅｃ；１７（６）：６５３－８．Ｅｐｕｂ ２００６ Ｏｃｔ １９を参照されたい。

【０２０６】

例えば、抗体または抗原結合フラグメントは、遺伝子工学によって産生され得る。この技術では、他の方法と同様に、抗体産生細胞は、所望の抗原または免疫原に感作される。抗体産生細胞から単離されるメッセンジャーＲＮＡは、ＰＣＲ増幅を使用するｃＤＮＡを作るためのテンプレートとして使用される。各ベクターが初期の抗原特異性を保持する１つの重鎖遺伝子および１つの軽鎖遺伝子を含有するベクターのライブラリは、発現ベクターへの増幅免疫グロブリンｃＤＮＡの適切な部分の挿入によって産生される。組み合わせのライブラリは、重鎖遺伝子ライブラリと軽鎖遺伝子ライブラリを結合することによって作成される。これは、重鎖および軽鎖（抗体分子のＦａｂフラグメントまたは抗原結合フラグメントに類似する）を共発現するクローンのライブラリをもたらす。これらの遺伝子を持つベクターは、宿主細胞に共形質移入される。抗体遺伝子合成が形質移入宿主内で誘発される時に、活性抗体を産生するために自己組織化した重鎖および軽鎖タンパク質を、抗原または免疫原でのスクリーニングによって検出することができる。

【０２０７】

目的の抗体コード配列は、天然配列によってコードされるもの、ならびに遺伝子コードの縮重によって、開示される核酸と配列において同一ではない核酸、およびその変異体を含む。変異体ポリペプチドは、アミノ酸（ａａ）置換、付加、または欠失を含むことができる。アミノ酸置換は、グリコシル化部位を変化させるための、または作用に必要ではない１つ以上のシステイン残基の置換または欠失によるミスフォールディングを最小化するための等、不必要なアミノ酸を排除するための保存アミノ酸置換または置換であり得る。変異体を、タンパク質（例えば、機能的なドメイン、触媒アミノ酸残基等）の特定の領域の増強生物活性を保持または有するように設計することができる。変異体はまた、本明細書に開示されるポリペプチドのフラグメント、特に、機能的ドメインに対応する生物学的活性フラグメントおよび／またはフラグメントを含む。クローン化遺伝子の体外突然変異生成のための技術が知られている。また、主題発明に含まれるものは、タンパク質分解に対する抵抗を改善するために、または溶解特性を最適化するために、または治療薬としてより適切にするために、通常分子生物学的技術を使用して修飾されたポリペプチドである。

【０２０８】

キメラ抗体は、１つの種の抗体産生細胞から得られた可変軽鎖および重鎖領域（V_LおよびV_H）をもう１つの種からの定常軽鎖および重鎖領域と組み合わせることによる、組換え手段によって作成することができる。典型的には、キメラ抗体は、主にヒトドメインを有する抗体を生成するために、齧歯類またはウサギ可変領域およびヒト定常領域を利用する。そのようなキメラ抗体の産生は、当技術分野でよく知られており、標準手段（例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれている、米国特許第５，６２４，６５９号に記載されるような手段）によって達成され得る。本発明のキメラ抗体のヒト定常領域は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＧ５、ＩｇＧ６、ＩｇＧ７、ＩｇＧ８、ＩｇＧ９、ＩｇＧ１０、ＩｇＧ１１、ＩｇＧ１２、ＩｇＧ１３、ＩｇＧ１４、ＩｇＧ１５、ＩｇＧ１６、ＩｇＧ１７、ＩｇＧ１８、またはＩｇＧ１９定常領域から選択され得

ることがさらに検討される。

【０２０９】

ヒト化抗体は、よりヒト様の免疫グロブリンドメインを含有するように操作され、動物由来の抗体の相補性決定領域のみを組み込む。これは、モノクローナル抗体の可変領域の超可変ループの配列を注意深く調べることによって、およびそれらをヒト抗体鎖の構造に適合することによって達成される。表面的には複雑であるが、過程は実際には容易である。例えば、参照により本明細書に完全に組み込まれる、米国特許Ｎｏ．６，１８７，２８７を参照されたい。

【０２１０】

全免疫グロブリン（またはそれらの組換え対応物）に加えて、エピトープ結合部位（例えば、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、または他のフラグメント）を含む免疫グロブリンフラグメントを合成することができる。「断片」または最小限の免疫グロブリンは、組換え免疫グロブリン技術を利用することによって設計され得る。例えば、本発明で使用する「Ｆｖ」免疫グロブリンは、融合可変軽鎖領域および可変重鎖領域を合成することによって産生され得る。また、抗体の組み合わせとして、例えば、２つの別々のＦｖ特異性を含むディアボディ等にも着目する。本発明の別の実施形態では、ＳＭＩＰｓ（小分子免疫製剤）、キャメルボディ、ナノボディ、およびＩｇＮＡＲは、免疫グロブリンフラグメントに含まれる。

【０２１１】

免疫グロブリンおよびそのフラグメントは、例えば、化学的リンカー、蛍光色素、酵素、毒素、基質、生物発光物質、放射性物質、化学発光成分等の検出可能な成分、またはストレプトアビジン、アビジン、またはビオチン等の特定の結合成分等の効果または成分を加えるように、翻訳後に修飾され得、本発明の方法および組成物で利用され得る。付加的な効果または分子の実施例は、以下に提供される。

【０２１２】

「安定的に発現する、または長期間、所望の分泌される異種ポリペプチドを発現する、倍数性酵母」という用語は、少なくとも数日から１週間、より好ましくは少なくとも１ヶ月、さらにより好ましくは少なくとも１から６ヶ月、およびさらにより好ましくは１年以上、典型的には少なくとも１０～２５ｍｇ／Ｌの閾値発現レベルで、好ましくは閾値発現レベルより大幅に高いレベルで、該ポリペプチドを分泌する酵母培養物を指す。

【０２１３】

「組換えポリペプチドの所望の量を分泌する倍数性酵母培養物」という用語は、異種ポリペプチドの少なくとも１０～２５ｍｇ／／Ｌ、より好ましくは少なくとも５０～５００ｍｇ／Ｌ、および最も好ましくは５００～１０００ｍｇ／Ｌまたはそれ以上、安定的にまたは長期間分泌する培養物を指す。

【０２１４】

遺伝子コードに従ってのポリヌクレオチド配列の翻訳が、ポリペプチド配列を産生する（すなわち、ポリヌクレオチド配列がポリペプチド配列を「コード」する）場合、ポリヌクレオチド配列はポリペプチド配列に「対応」し、２つの配列が同一のポリペプチド配列をコードする場合、１つのポリヌクレオチド配列は別のポリヌクレオチド配列に「対応」する。

【０２１５】

ＤＮＡ構築物の「異種」領域またはドメインは、より大きな分子と関連して本来見出されないより大きなＤＮＡ分子内で、ＤＮＡの識別可能なセグメントである。したがって、異種領域が哺乳類遺伝子をコードする時に、遺伝子は、供給源生物のゲノム中の哺乳類ゲノムＤＮＡと隣接しないＤＮＡによって通常隣接される。異種領域の別の例は、コード配列自体は、本来見出されない構築物である（例えば、ゲノムコード配列がイントロンを含有するｃＤＮＡ、または未変性遺伝子とは異なるコドンを有する合成配列）。対立遺伝子変異または自然に発生する突然変異現象は、本明細書に定義されるように、ＤＮＡの異種領域を引き起こさない。

【０２１６】
「コード配列」は、（遺伝子コードを考慮して）タンパク質またはペプチド配列に対応する、またはコードするコドンのインフレーム配列である。配列またはそれらの相補配列が同一のアミノ酸配列コードする場合、２つのコード配列は相互に対応する。適切な調節配列に関連するコード配列は、ポリペプチドに転写および翻訳され得る。ポリアデニル化シグナルおよび転写終結配列は、コード配列に対して通常３’で位置する。「プロモーター配列」は、細胞内のＲＮＡポリメラーゼに結合し、下流（３’方向）コード配列の転写を開始することのできるＤＮＡ調節領域である。プロモーター配列は、典型的には、コード配列の転写にに影響を及ぼす調節分子（例えば、転写要因）の結合のための付加的な部位を含有する。コード配列は、ＲＮＡポリメラーゼが細胞内のプロモーター配列に結合し、コード配列をｍＲＮＡに転写する時に、プロモーター配列の「支配下」であり、またはプロモーターに「動作可能に連結」され、次に、ｍＲＮＡは、コード配列によってコードされるタンパク質に順に翻訳される。

【０２１７】
ベクターは、ＤＮＡ、ＲＮＡ、またはタンパク質等の異物を生物または宿主細胞に導入するために使用される。典型的なベクターは、組換えウイルス（ポリヌクレオチド用）およびリポソームまたは他の脂質凝集物（ポリペプチドおよび／またはポリヌクレオチド用）を含む。「ＤＮＡベクター」は、付着セグメントの複製をもたらすために、別のポリヌクレオチドセグメントが付着し得る、プラスミド、ファージ、またはコスミド等のレプリコンである。「発現ベクター」は、適切な宿主細胞によるポリペプチド合成を導く調節配列を含有するＤＮＡベクターである。これは、ＲＮＡポリメラーゼに結合し、ｍＲＮＡの転写を開始するプロモーター、ならびにｍＲＮＡのポリペプチドへの翻訳を指示するボソーム結合部位および開始シグナルを通常意味する。適切な部位で、および正確なリーディングフレーム内での、ポリヌクレオチド配列の発現ベクターへの組入れ、次いで、ベクターによって適切な宿主細胞の形質転換は、該ポリヌクレオチド配列によってコードされるポリペプチドの産生を可能にする。それらの使用のための例示的な発現ベクターおよび技術は、以下の刊行物に記載されている：Ｏｌｄ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｇｅｎｅ Ｍａｎｉｐｕｌａｔｉｏｎ：Ａｎ Ｉｎｔｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｔｏ Ｇｅｎｅｔｉｃ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，Ｂｌａｃｋｗｅｌｌ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎｓ，４ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，１９８９、Ｓａｍｂｒｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，１９８９、Ｓａｍｂｒｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，３ｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，２００１、Ｇｏｒｍａｎ，“Ｈｉｇｈ Ｅｆｆｉｃｉｅｎｃｙ Ｇｅｎｅ Ｔｒａｎｓｆｅｒ ｉｎｔｏ Ｍａｍｍａｌｉａｎ Ｃｅｌｌｓ，”ｉｎ ＤＮＡ Ｃｌｏｎｉｎｇ，Ｖｏｌｕｍｅ ＩＩ，Ｇｌｏｖｅｒ，Ｄ．Ｍ．，Ｅｄ．，ＩＲＬ Ｐｒｅｓｓ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｄ．Ｃ．，ｐｐ．１４３ １９０（１９８５）。

【０２１８】
例えば、リポソームまたは他の液体凝集物は、ホスファチジルコリン（レシチン）（ＰＣ）、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、リゾレシチン、リゾホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン（ＰＳ）、ホスファチジルグリセロール（ＰＧ）、ホスファチジルイノシトール（ＰＩ）、スフィンゴミエリン、カルジオリピン、ホスファチジン酸（ＰＡ）、脂肪酸、ガングリオシド、糖脂質、糖脂質、モノ、ジ、またはトリグリセリド、セラミド、セレブロシドおよびそれらの組み合わせ等の脂質、１，２－ジオレイルオキシ－３－（トリメチルアミノ）プロパン（ＤＯＴＡＰ）、Ｎ－コレステリルオキシカルバリル－３，７，１２－トリアザペンタデカン－１，１５－ジアミン（ＣＴＡＰ）、Ｎ－［１－（２，３、－ジテトラデシルオキシ）プロピル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ－ヒドロキシエチル臭化アンモニウム（ＤＭＲＩＥ）、Ｎ－［１－（２，３，－ジオレイ

ルオキシ）プロピル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ－ヒドロキシエチル臭化アンモニウム（ＤＯＲＩＥ）、Ｎ－［１－（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル］－Ｎ，Ｎ，Ｎ－塩化トリメチルアンモニウム（ＤＯＴＭＡ）、３ベータ［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）カルバモイル］コレステロール（ＤＣ－Ｃｈｏｉ）、およびジメチルジオクタデシルアンモニウム（ＤＤＡＢ）、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン（ＤＯＰＥ）、コレステロール含有ＤＯＰＣ、およびそれらの組み合わせ等の陽イオン性脂質（または他のカチオン性両親媒性化合物）、および／またはポリビニルピロリドン、ポリビニルメチルエーテル、ポリメチルオキサゾリン、ポリエチルオキサゾリン、ポリヒドロキシプロピルオキサゾリン、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド、ポリメタクリルアミド、ポリジメチルアクリルアミド、ポリヒドロキシプロピルメタクリレート、ポリヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリアスパルトアミド、およびそれらの組み合わせ等の親水性ポリマーを含み得る。他の適切な陽イオン性脂質は、Ｍｉｌｌｅｒ、Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．３７：１７６８　１７８５（１９９８）、およびＣｏｏｐｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｈｅｍ．Ｅｕｒ．Ｊ．４（１）：１３７　１５１（１９９８）に記載されている。リポソームは、架橋されても、部分的に架橋されてもよく、または架橋を含まなくてもよい。架橋したリポソームは、架橋成分、ならびに非架橋成分を含むことができる。適切な陽イオンリポソームまたはサイトフェクチンは、市販されており、Ｓｉｐｋｉｎｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，１９９８，４（５）：（１９９８），６２３　６２６に記載されるように、またはＭｉｌｌｅｒ，ｓｕｐｒａに記載されるように、調製することができる。例示的なリポソームは、重合可能な両性イオンまたは中性脂質、重合可能なインテグリン標的脂質、および核酸に結合するのに適切な重合可能な陽イオン性脂質を含む。リポソームは、例えば、米国特許第７，２９７，７５９号で示されるように、効率増加を提供するペプチドを任意で含むことができ、さらなる例示的なリポソームおよび他の液体凝集物は、米国特許第７，１６６，２９８号に記載されている。

【０２１９】

ポリヌクレオチド配列の「増幅」は、特定の核酸配列の多重複製の体外産生である。増幅配列は、通常ＤＮＡの形態である。そのような増幅を実行するための種々の技術は、Ｖａｎ　Ｂｒｕｎｔ（１９９０，Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌ．，８（４）：２９１－２９４）による総説に記載されている。ポリメラーゼ鎖反応またはＰＣＲは、核酸増幅の原型であり、本明細書でのＰＣＲの使用は、他の適切な増幅技術の模範であると見なされるべきである。

【０２２０】

脊椎動物における抗体の一般構造は、現在よく理解されている（Ｅｄｅｌｍａｎ，Ｇ．Ｍ．，Ａｎｎ．Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．，１９０：５（１９７１））。抗体は、分子量約２３，０００ダルトンの２つの同一軽ポリペプチド鎖（「軽鎖」）、および分子量５３，０００～７０，０００の２つの同一重鎖（「重鎖」）から成る。４つの鎖は、軽鎖が「Ｙ」配置の口で始まる重鎖を一括する「Ｙ」配置で、ジスルフィド結合によって連結される。「Ｙ」配置の「分岐」部分は、$Ｆ_{ａｂ}$領域と名付けられ、「Ｙ」配置の幹部は、Ｆｃ領域と名付けられる。アミノ酸配列の配向は、「Ｙ」配置の上部でのＮ－端末終端から、各鎖の下部でのＣ－端末終端の方向となる。Ｎ－端末終端は、それを誘発した抗原に対する特異性を有する可変領域を持ち、約１００アミノ酸長であるが、軽鎖と重鎖との間、および抗体間でわずかな違いがある。

【０２２１】

可変領域は、鎖の残りの長さに延在し、特定のクラス内で抗体（すなわち、それを誘発する抗原）の特異性とともに変化しない定常領域に対して各鎖で連結される。免疫グロブリン分子のクラスを決定する、定常領域の５つのよく知られた主要クラスがある（γ、μ、α、δ、およびε（ガンマ、ミュー、アルファ、デルタ、またはエプシロン）重鎖定常領域に対応する、ＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＤ、およびＩｇＥ）。定常領域またはクラスは、補体の活性（Ｋａｂａｔ、Ｅ．Ａ．，Ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ　Ｃｏｎｃｅｐｔｓ

ｉｎ ＩｍｍｕｎｏｌｏｇｙおよびＩｍｍｕｎｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２ｎｄ Ｅｄ．，ｐ．４１３－４３６，Ｈｏｌｔ，Ｒｉｎｅｈａｒｔ，Ｗｉｎｓｔｏｎ（１９７６））、および他の細胞反応（Ａｎｄｒｅｗｓ，Ｄ．Ｗ．，ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｉｍｍｕｎｏｂｉｏｌｏｇｙ，ｐｐ１－１８，Ｗ．Ｂ．Ｓａｎｄｅｒｓ（１９８０）、Ｋｏｈｌ，Ｓ．，ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，４８：１８７（１９８３））を含む抗体のその後のエフェクター機能を決定し、一方、可変領域は、それが反応するであろう抗原を決定する。軽鎖は、κ（カッパ）またはλ（ラムダ）のどちらかに分類される。各重鎖クラスは、カッパまたはラムダ軽鎖のどちらかと対になることができる。軽鎖および重鎖は相互に共有結合され、２つの重鎖の「尾」部分は、免疫グロブリンがハイブリドーマまたはＢ細胞のどちらかによって産生される時に、共有ジスルフィド連鎖によって相互に結合される。

【０２２２】

「可変領域」または「ＶＲ」という表現は、抗体を抗原に結合することに直接的に関与する、抗体中の軽鎖および重鎖の各対内のドメインを指す。各重鎖は、１つの末端で可変ドメイン（V_H）を有し、いくつかの定常ドメインが続く。各軽鎖は、１つの末端で可変ドメイン（V_L）およびその他の末端で定常ドメインを有し、軽鎖の定常ドメインは、重鎖の第１の定常ドメインと整列し、軽鎖可変ドメインは、重鎖の可変ドメインと整列する。

【０２２３】

「相補性決定領域」、「超可変領域」、または「ＣＤＲ」とうい表現は、抗体の軽鎖または重鎖の可変領域で見出される超可変または相補性決定領域（ＣＤＲ）の１つ以上を指す（Ｋａｂａｔ，Ｅ．Ａ．ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ、Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ、Ｍｄ．，（１９８７）を参照）。これらの表現は、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．（“Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，”Ｋａｂａｔ Ｅ．，ｅｔ ａｌ．，ＵＳ Ｄｅｐｔ．ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，１９８３）によって定義される、超可変領域、または抗体の三次元構造における超可変ループ（Ｃｈｏｔｈｉａ ａｎｄ Ｌｅｓｋ，Ｊ Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６，９０１－９１７（１９８７））を含む。各鎖内のＣＤＲは、フレームワーク領域によって接近して維持され、他方の鎖からのＣＤＲとともに、抗原結合部位の形成に寄与する。ＣＤＲ内で、抗体抗原相互作用において、ＣＤＲによって使用される必須の接触残基を表す選択性決定領域（ＳＤＲ）として説明される選択アミノ酸が存在する（Ｋａｓｈｍｉｒｉ、Ｓ．，Ｍｅｔｈｏｄ，３６：２５－３４（２００５））。例示的な抗ＩＬ－６抗体のためのＣＤＲが本明細書で提供される。「フレームワーク領域」または「ＦＲ」という表現は、抗体の軽鎖および重鎖の可変領域内のフレームワーク領域の１つ以上を指す（Ｋａｂａｔ，Ｅ．Ａ．ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ、Ｂｅｔｈｅｓｄａ、Ｍｄ．，（１９８７）を参照）。これらの表現は、抗体の軽鎖および重鎖の可変領域内で、ＣＤＲの間に挿入されるアミノ酸配列領域を含む。

抗ＩＬ－６抗体およびその結合フラグメント

【０２２４】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＮＮＥＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＲＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＡＳＧＶＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＹＳＬＲＮＩＤＮＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮ（配列番号２）またはＡＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＳＩＮＮＥＬＳＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＡＳＧＶＰ

ＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＧＹＳＬＲＮＩＤＮＡＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号７０９）。

【０２２５】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＬＳＮＹＹＶＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＹＧＳＤＥＴＡＹＡＴＷＡＩＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＤＳＳＤＷＤＡＫＦＮＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫ（配列番号３）またはＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＳＬＳＮＹＹＶＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＧＩＩＹＧＳＤＥＴＡＹＡＴＳＡＩＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＤＳＳＤＷＤＡＫＦＮＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号６５７）。

【０２２６】

本発明は、配列番号２または７０９の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４、配列番号５、および配列番号６のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号３もしくは配列番号６５７または図３４～３７に含有されるそれらの可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号７、配列番号８、および配列番号９のポリペプチド配列の１つ以上、またはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０２２７】

別の実施形態では、本発明は、配列番号２もしくは７０９または図３４～３７に含有される他のヒト化ＶＬ配列の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４、配列番号５、および配列番号６のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号７、配列番号８、および配列番号９のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。

【０２２８】

本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示すＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。好ましい実施形態では、ヒト化抗ＩＬ－６抗体は、それぞれ、配列番号６５７および配列番号７０９に含有される可変重鎖および可変軽鎖配列を含み、好ましくは、それぞれ、配列番号５８８および配列番号５８６に含有される重鎖および軽鎖定常領域、またはＡｂ１に由来する図３４～３７の他の可変重鎖および軽鎖配列の１つ以上を含む抗ＩＬ－６抗体、ならびにＩＬ－６結合および／または所望のエフェクター機能に実質的に影響を及ぼさない、１つ以上のアミノ酸置換または欠失を含有するそれらの変異体をさらに含む。本実施形態はまた、可変重鎖（配列番号７００）および可変軽鎖（配列番号７２３）配列および定常領域重鎖（配列番号５８９）および定常領域軽鎖（配列番号５８７）配列をコードする核酸の１つ以上を含む、またはあるいはそれらから成る、ポリヌクレオチドも企図する。本実施形態は、それぞれ、配列番号６５７および配列番号７０９に含有される可変重鎖および可変軽鎖配列、およびそれぞれ、配列番号５８８および配列番号５８６に含有される重鎖および軽鎖定常領域に対して、ＩＬ－６結合および／または所望のエフェクター機能に実質的に影響を及ぼさない、１つ以上のアミノ酸置換または欠失を含む変異体をコードする核酸をさらに企図する。

【０２２９】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号２または７０９のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号３または６５７のポリペプチド配列を含む、または

あるいはそれから成る。

【０２３０】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２または配列番号７０９の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５、および配列番号６のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０２３１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３または配列番号６５７の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号７、配列番号８、および配列番号９のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０２３２】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントの１つ以上を含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号２または７０９の可変軽鎖領域、配列番号３または配列番号６５７の可変重鎖領域、配列番号２または７０９の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号４、配列番号５、および配列番号６）、および配列番号３および６５７の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号７、配列番号８、および配列番号９）。

【０２３３】

本発明はまた、配列番号１８または配列番号１９の重鎖ポリペプチド配列のいずれかが、配列番号３または６５７の重鎖ポリペプチド配列に置換され、配列番号２０の軽鎖ポリペプチド配列が、配列番号２または配列番号７０９の軽鎖ポリペプチド配列に置換され、および配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ配列が、配列番号８の重鎖ＣＤＲ配列に置換される変異体を企図する。

【０２３４】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号２および配列番号３を有するＡｂ１、またはより詳しくは、配列番号６５７および配列番号７０９（それぞれ、配列番号７００および配列番号７２３の核酸配列によってコードされる）を含む抗体、または前項で示した代替配列番号から成り、本明細書で示す物学的活性の少なくとも１つを有する抗体である。好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、図３４～３７で示される、少なくとも１つのヒト化配列を含む。

【０２３５】

別の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＥＶＡＶＧＧＴ
ＶＴＩＮＣＱＡＳＥＴＩＹＳＷＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＱＡＳＤＬＡＳＧＶ
ＰＳＲＦＳＧＳＧＡＧＴＥＹＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＹＳＧＳＮＶＤ
ＮＶＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬ
ＬＮＮＦＹ（配列番号２１）。

【０２３６】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＥＱＬＫＥＳＧＧＲＬ
ＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＬＮＤＨＡＭＧＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＹＩＧＦＩ
ＮＳＧＧＳＡＲＹＡＳＷＡＥＧＲＦＴＩＳＲＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＬＴＴＥＤＴＡＴＹ
ＦＣＶＲＧＧＡＶＷＳＩＨＳＦＤＰＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰ
ＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫ（配列番号２２）。

【０２３７】

本発明は、配列番号２１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する配列番号２３、配列番号２４、および配列番号２５のポリペプチド配列の１

つ以上、および／または配列番号２２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する配列番号２６、配列番号２７および配列番号２８のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０２３８】

別の実施形態では、本発明は、配列番号２１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２３、配列番号２４、および配列番号２５のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号２２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２６、配列番号２７、および配列番号２８のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０２３９】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号２１のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号２２のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０２４０】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２１の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２３、配列番号２４、および配列番号２５のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０２４１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２２の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２６、配列番号２７、および配列番号２８のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０２４２】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントの１つ以上を含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号２１の可変軽鎖領域、配列番号２２の可変重鎖領域、配列番号２１の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号２３、配列番号２４、および配列番号２５）、および配列番号２２の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号２６、配列番号２７、および配列番号２８）。

【０２４３】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号２１および配列番号２２を含み、本明細書で示す生物学的活性の少なくとも１つを有するＡｂ２である。

【０２４４】

別の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＳＩＳＣＱＡＳＱＳＶＹＤＮＮＹＬＳＷＦＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＧＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＶＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＴＤＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＡＧＶＹＤＤＤＳＤＮＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮ（配列番号３７）。

【０２４５】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配

列を持つ抗体を含む：ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＬＳＶＹＹＭＮＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧ適合するＭＳＤＮＩＮＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＳＲＧＷＧＴＭＧＲＬＤＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫ（配列番号３８）。

【０２４６】

本発明は、配列番号３７の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３９、配列番号４０、および配列番号４１のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号３８の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４２、配列番号４３、および配列番号４４のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０２４７】

別の実施形態では、本発明は、配列番号３７の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３９、配列番号４０、および配列番号４１のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号３８の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４２、配列番号４３、および配列番号４４のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０２４８】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号３７のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号３８のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０２４９】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３７の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３９、配列番号４０、および配列番号４１のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０２５０】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３８の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４２、配列番号４３、および配列番号４４のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０２５１】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントの１つ以上を含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号３７の可変軽鎖領域、配列番号３８の可変重鎖領域、配列番号３７の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号３９、配列番号４０、および配列番号４１）、および配列番号３８の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号４２、配列番号４３、および配列番号４４）。

【０２５２】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号３７および配列番号３８を含み、本明細書で示す生物学的活性の少なくとも１つを有するＡｂ３である。

【０２５３】

別の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を

含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：
【０２５４】
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＩＣＤＰＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＰＶＧＧ
ＴＶＳＩＳＣＱＡＳＱＳＶＹＥＮＮＹＬＳＷＦＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＧＡＳＴＬＤ
ＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＴＤＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＡＧＶＹＤＤＤ
ＳＤＤＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶ
ＣＬＬＮＮ（配列番号５３）。
【０２５５】
本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＥＱＬＫＥＳＧＧＧＬ
ＶＴＰＧＧＴＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＬＮＡＹＹＭＮＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧ適合するＬＮＮＮＶＡＹＡＮＷＡＫＧＲＦＴＦＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＰＴＰＥＤＴＡＴ
ＹＦＣＡＲＳＲＧＷＧＡＭＧＲＬＤＬＷＧＨＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡ
ＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫ（配列番号５４）。
【０２５６】
本発明は、配列番号５３の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５５、配列番号５６、および配列番号５７のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号５４の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５８、配列番号５９、および配列番号６０のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。
【０２５７】
別の実施形態では、本発明は、配列番号５３の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５５、配列番号５６、および配列番号５７のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号５４の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５８、配列番号５９、および配列番号６０のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。
【０２５８】
本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号５３のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号５４のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。
【０２５９】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５３またはの可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５５、配列番号５６、および配列番号５７のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。
【０２６０】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５４の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５８、配列番号５９、および配列番号６０のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。
【０２６１】
本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントの１つ以上を含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含

む、またはあるいはそれから成る：配列番号５３の可変軽鎖領域、配列番号５４の可変重鎖領域、配列番号５３の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号５５、配列番号５６、および配列番号５７）、ならびに配列番号５４の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号５８、配列番号５９、および配列番号６０）。

【０２６２】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号５３および配列番号５４を含み、本明細書で示す生物学的活性の少なくとも１つを有するＡｂ４である。

【０２６３】

別の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０２６４】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＱＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＡＳＱＳＶＤＤＮＮＷＬＧＷＹＱＱＫＲＧＱＰＰＫＹＬＩＹＳＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＤＤＡＡＴＹＹＣＡＧＧＦＳＧＮＩＦＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦ（配列番号６９）。

【０２６５】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＳＹＡＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＧＧＦＧＴＴＹＹＡＴＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＲＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＧＰＧＮＧＧＤＩＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤ（配列番号７０）。

【０２６６】

本発明は、配列番号６９の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号７１、配列番号７２、および配列番号７３のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号７０の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号７４、配列番号７５、および配列番号７６のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０２６７】

別の実施形態では、本発明は、配列番号６９の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号７１、配列番号７２、および配列番号７３のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号７０の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号７４、配列番号７５、および配列番号７６のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０２６８】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号６９のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号７０のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０２６９】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号６９の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号７１、配列番号７２、および配列番号７３のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０２７０】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号７０の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号７４、配列番号７５、および配列番号７６のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。
【０２７１】
本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントの１つ以上を含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号６９の可変軽鎖領域、配列番号７０の可変重鎖領域、配列番号６９の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号７１、配列番号７２、および配列番号７３）、ならびに配列番号７０の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号７４、配列番号７５、および配列番号７６）。
【０２７２】
本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号６９および配列番号７０を含み、本明細書で示す生物学的活性の少なくとも１つを有するＡｂ５である。
【０２７３】
別の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：
【０２７４】
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＶＰＶＧＧ
ＴＶＴＩＫＣＱＳＳＱＳＶＹＮＮＦＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＱＡＳＫＬＡＳ
ＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＬＧＧＹＤＤＤＡ
ＤＮＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣ
ＬＬＮＮＦ（配列番号８５）。
【０２７５】
本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶ
ＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＩＤＬＳＤＹＡＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＹ
ＡＧＳＧＳＴＷＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹ
ＦＣＡＲＤＧＹＤＤＹＧＤＦＤＲＬＤＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬ
ＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤ（配列番号８６）。
【０２７６】
本発明は、配列番号８５の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号８７、配列番号８８、および配列番号８９のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号８６の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号９０、配列番号９１、および配列番号９２のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。
【０２７７】
別の実施形態では、本発明は、配列番号８５の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号８７、配列番号８８、および配列番号８９のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号８６の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号９０、配列番号９１、および配列番号９２のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。
【０２７８】
本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。

本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号８５のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号８６のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０２７９】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号８５の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号８７、配列番号８８、および配列番号８９のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０２８０】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号８６の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号９０、配列番号９１、および配列番号９２のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０２８１】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントの１つ以上を含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号８５の可変軽鎖領域、配列番号８６の可変重鎖領域、配列番号８５の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号８７、配列番号８８、および配列番号８９）、ならびに配列番号８６の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号９０、配列番号９１、および配列番号９２）。

【０２８２】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号８５および配列番号８６を含み、本明細書で示す生物学的活性の少なくとも１つを有するＡｂ６である。

【０２８３】

別の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０２８４】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＮＮＥＬＳＷＹＱＱＫＳＧＱＲＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＡＳＧＶＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＹＳＬＲＮＩＤＮＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦ（配列番号１０１）。

【０２８５】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＳＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＬＳＮＹＹＭＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＭＩＹＧＳＤＥＴＡＹＡＮＷＡＩＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＤＳＳＤＷＤＡＫＦＮＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫ（配列番号１０２）。

【０２８６】

本発明は、配列番号１０１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１０３、配列番号１０４、および配列番号１０５のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号１０２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１０６、配列番号１０７、および配列番号１０８のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０２８７】

別の実施形態では、本発明は、配列番号１０１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１０３、配列番号１０４、および配列番号１０５のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号１０２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１０６、配列番号１０７、および配列番号１０８のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０２８８】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１０１のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１０２のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０２８９】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１０１の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１０３、配列番号１０４、および配列番号１０５のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０２９０】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１０２の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１０６、配列番号１０７、および配列番号１０８のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０２９１】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントの１つ以上を含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号１０１の可変軽鎖領域、配列番号１０２の可変重鎖領域、配列番号１０１の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号１０３、配列番号１０４、および配列番号１０５）、ならびに配列番号１０２の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号１０６、配列番号１０７、および配列番号１０８）。

【０２９２】

本発明はまた、配列番号１１７または配列番号１１８の重鎖ポリペプチド配列のいずれかが、配列番号１０２の重鎖ポリペプチド配列に置換され、配列番号１１９の軽鎖ポリペプチド配列が、配列番号１０１の軽鎖ポリペプチド配列に置換され、および配列番号１２１の重鎖ＣＤＲ配列が、配列番号１０７の重鎖ＣＤＲ配列に置換される変異体を企図する。

【０２９３】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号１０１および配列番号１０２を含み、本明細書で示す生物学的活性の少なくとも１つを有するＡｂ７である。

【０２９４】

別の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０２９５】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＳＣＱＳＳＱＳＶＧＮＮＱＤＬＳＷＦＱＱＲＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＥＩＳＫＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＨＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＬＧＧＹＤＤＤＡＤＮＡ（配列番号１２２）。

【０２９６】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＨＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＳＲＴＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＹＩＷＳＧＧＳＴＹＹＡＴＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＬＧＤＴＧＧＨＡＹＡＴＲＬＮＬ（配列番号１２３）。

【０２９７】

本発明は、配列番号１２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１２４、配列番号１２５、および配列番号１２６のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号１２３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１２７、配列番号１２８、および配列番号１２９のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０２９８】

別の実施形態では、本発明は、配列番号１２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１２４、配列番号１２５、および配列番号１２６のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号１２３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１２７、配列番号１２８、および配列番号１２９のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０２９９】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１２２のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１２３のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３００】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１２２の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１２４、配列番号１２５、および配列番号１２６のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３０１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１２３の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１２７、配列番号１２８、および配列番号１２９のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３０２】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントの１つ以上を含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号１２２の可変軽鎖領域、配列番号１２３の可変重鎖領域、配列番号１２２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号１２４、配列番号１２５、および配列番号１２６）、ならびに配列番号１２３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号１２７、配列番号１２８、および配列番号１２９）。

【０３０３】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号１２２および配列番号１２３を含み、本明細書で示す生物学的活性の少なくとも１つを有するＡｂ８である。

【０３０４】

別の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０３０５】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＡＶＬＴＱＴＰＳＳＶＳＡＡＶＧＧＴＶＳＩＳＣＱＳＳＱＳＶＹＳＮＫＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＷＴＳＫＬＡＳＧＡＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＬＧＡＹＤＤＤＡＤＮＡ（配列番号１３８）。

【０３０６】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＫＰＤＥＴＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＬＥＧＧＹＭＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＳＹＤＳＧＳＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＬＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＶＲＳＬＫＹＰＴＶＴＳＤＤＬ（配列番号１３９）。

【０３０７】

本発明は、配列番号１３８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１４０、配列番号１４１、および配列番号１４２のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号１３９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１４３、配列番号１４４、および配列番号１４５のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０３０８】

別の実施形態では、本発明は、配列番号１３８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１４０、配列番号１４１、および配列番号１４２のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号１３９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１４３、配列番号１４４、および配列番号１４５のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０３０９】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１３８のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１３９のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３１０】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１３８の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１４０、配列番号１４１、および配列番号１４２のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３１１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１３９の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１４３、配列番号１４４、および配列番号１４５のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３１２】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントの１つ以上を含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含

む、またはあるいはそれから成る：配列番号１３８の可変軽鎖領域、配列番号１３９の可変重鎖領域、配列番号１３８の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号１４０、配列番号１４１、および配列番号１４２）、ならびに配列番号１３９の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号１４３、配列番号１４４、および配列番号１４５）。

【０３１３】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号１３８および配列番号１３９を含み、本明細書で示す生物学的活性の少なくとも１つを有するＡｂ９である。

【０３１４】

別の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０３１５】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＳＣＱＳＳＱＳＶＹＮＮＮＤＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＹＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＡＹＹＣＬＧＧＹＤＤＤＡＤＮＡ（配列番号１５４）。

【０３１６】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＬＳＬＳＳＮＴＩＮＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＹＩＷＳＧＧＳＴＹＹＡＳＷＶＮＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＧＹＡＳＧＧＹＰＹＡＴＲＬＤＬ（配列番号１５５）。

【０３１７】

本発明は、配列番号１５４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１５６、配列番号１５７、および配列番号１５８のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号１５５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１５９、配列番号１６０、および配列番号１６１のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０３１８】

別の実施形態では、本発明は、配列番号１５４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１５６、配列番号１５７、および配列番号１５８のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号１５５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１５９、配列番号１６０、および配列番号１６１のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０３１９】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１５４のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１５５のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３２０】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１５４の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１５６、配列番号１５７、および配列番号１５８のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３２１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１５５の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１５９、配列番号１６０、および配列番号１６１のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３２２】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントの１つ以上を含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号１５４の可変軽鎖領域、配列番号１５５の可変重鎖領域、配列番号１５４の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号１５６、配列番号１５７、および配列番号１５８）、ならびに配列番号１５５の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号１５９、配列番号１６０、および配列番号１６１）。

【０３２３】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号１５４および配列番号１５５を含み、本明細書で示す生物学的活性の少なくとも１つを有するＡｂ１０である。

【０３２４】

別の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０３２５】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＡＶＬＴＱＴＰＳＳＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＳＳＱＳＶＹＮＮＤＹＬＳＷＹＱＱＲＰＧＱＲＰＫＬＬＩＹＧＡＳＫＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＫＱＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＬＧＤＹＤＤＤＡＤＮＴ（配列番号１７０）。

【０３２６】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＴＬＳＴＮＹＹＬＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＹＰＳＧＮＴＹＣＡＫＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＮＹＧＧＤＥＳＬ（配列番号１７１）。

【０３２７】

本発明は、配列番号１７０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１７２、配列番号１７３、および配列番号１７４のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号１７１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１７５、配列番号１７６、および配列番号１７７のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０３２８】

別の実施形態では、本発明は、配列番号１７０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１７２、配列番号１７３、および配列番号１７４のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号１７１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１７５、配列番号１７６、および配列番号１７７のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０３２９】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１７０のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗

体フラグメントは、配列番号１７１のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３３０】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１７０の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１７２、配列番号１７３、および配列番号１７４のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３３１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１７１の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１７５、配列番号１７６、および配列番号１７７のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３３２】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントの１つ以上を含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号１７０の可変軽鎖領域、配列番号１７１の可変重鎖領域、配列番号１７０の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号１７２、配列番号１７３、および配列番号１７４）、ならびに配列番号１７１の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号１７５、配列番号１７６、および配列番号１７７）。

【０３３３】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号１７０および配列番号１７１を含み、本明細書で示す生物学的活性の少なくとも１つを有するＡｂ１１である。

【０３３４】

別の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０３３５】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＤＶＶＭＴＱＴＰＡＳＶＥＡＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＥＴＩＧＮＡＬＡＷＹＱＱＫＳＧＱＰＰＫＬＬＩＹＫＡＳＫＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＹＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＷＣＹＦＧＤＳＶ（配列番号１８６）。

【０３３６】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＴＶＬＫＧＶＱＣＱＥＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＥＧＳＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＤＦＳＳＧＹＹＭＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＡＣＩＦＴＩＴＴＮＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＴＬＱＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＬＣＡＲＧＩＹＳＤＮＮＹＹＡＬ（配列番号１８７）。

【０３３７】

本発明は、配列番号１８６の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１８８、配列番号１８９、および配列番号１９０のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号１８７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１９１、配列番号１９２、および配列番号１９３のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０３３８】

別の実施形態では、本発明は、配列番号１８６の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１８８、配列番号１８９、および配列番号１９０のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号１８７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１９１、配列番号１９２

、および配列番号１９３のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０３３９】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１８６のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１８７のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３４０】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１８６の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１８８、配列番号１８９、および配列番号１９０のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３４１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１８７の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１９１、配列番号１９２、および配列番号１９３のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３４２】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントの１つ以上を含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号１８６の可変軽鎖領域、配列番号１８７の可変重鎖領域、配列番号１８６の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号１８８、配列番号１８９、および配列番号１９０）、ならびに配列番号１８７の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号１９１、配列番号１９２、および配列番号１９３）。

【０３４３】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号１８６および配列番号１８７を含み、本明細書で示す生物学的活性の少なくとも１つを有するＡｂ１２である。

【０３４４】

別の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０３４５】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＤＶＶＭＴＱＴＰＡＳＶＥＡＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＥシグナルＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＫＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＡＤＡＡＡＹＹＣＱＷＣＹＦＧＤＳＶ（配列番号２０２）。

【０３４６】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＱＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＫＰＧＡＳＬＴＬＴＣＫＡＳＧＦＳＦＳＳＧＹＹＭＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＳＩＡＣＩＦＴＩＴＤＮＴＹＹＡＮＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＰＳＳＰＴＶＴＬＱＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＩＹＳＴＤＮＹＹＡＬ（配列番号２０３）。

【０３４７】

本発明は、配列番号２０２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２０４、配列番号２０５、および配列番号２０６のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号２０３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２０７、配列番号２０８、および配列番号２

０９のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０３４８】

別の実施形態では、本発明は、配列番号２０２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２０４、配列番号２０５、および配列番号２０６のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号２０３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２０７、配列番号２０８、および配列番号２０９のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０３４９】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号２０２のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号２０３のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３５０】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２０２の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２０４、配列番号２０５、および配列番号２０６のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３５１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２０３の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２０７、配列番号２０８、および配列番号２０９のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３５２】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントの１つ以上を含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号２０２の可変軽鎖領域、配列番号２０３の可変重鎖領域、配列番号２０２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号２０４、配列番号２０５、および配列番号２０６）、ならびに配列番号２０３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号２０７、配列番号２０８、および配列番号２０９）。

【０３５３】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号２０２および配列番号２０３を含み、本明細書で示す生物学的活性の少なくとも１つを有するＡｂ１３である。

【０３５４】

別の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０３５５】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＤＶＶＭＴＱＴＰＡＳＶＥＡＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＶＳＳＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＥＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＣＴＹＧＴＳＳＳＹＧＡＡ（配列番号２１８）。

【０３５６】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶ

ＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＩＳＬＳＳＮＡＩＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＳＹＳＧＴＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＤＰＴＴＶＭＶＭＬＩＰＦＧＡＧＭＤＬ（配列番号２１９）。

【０３５７】

本発明は、配列番号２１８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２２０、配列番号２２１、および配列番号２２２のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号２１９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２２３、配列番号２２４、および配列番号２２５のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０３５８】

別の実施形態では、本発明は、配列番号２１８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２２０、配列番号２２１、および配列番号２２２のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号２１９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２２３、配列番号２２４、および配列番号２２５のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０３５９】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号２１８のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号２１９のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３６０】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２１８の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２２０、配列番号２２１、および配列番号２２２のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３６１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２１９の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２２３、配列番号２２４、および配列番号２２５のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３６２】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントの１つ以上を含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号２１８の可変軽鎖領域、配列番号２１９の可変重鎖領域、配列番号２１８の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号２２０、配列番号２２１、および配列番号２２２）、ならびに配列番号２１９の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号２２３、配列番号２２４、および配列番号２２５）。

【０３６３】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号２１８および配列番号２１９を含み、本明細書で示す生物学的活性の少なくとも１つを有するＡｂ１４である。

【０３６４】

別の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０３６５】
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＱＶＬＴＱＴＡＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＡＳＱＳＶＹＫＮＮＹＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＧＬＩＹＳＡＳＴＬＤＳＧＶＰＬＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＬＧＳＹＤＣＳＳＧＤＣＹＡ（配列番号２３４）。
【０３６６】
本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＤＬＶＫＰＥＧＳＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＦＳＳＹＷＭＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＡＣＩＶＴＧＮＧＮＴＹＹＡＮＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＴＬＱＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＫＡＹＤＬ（配列番号２３５）。
【０３６７】
本発明は、配列番号２３４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２３６、配列番号２３７、および配列番号２３８のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号２３５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２３９、配列番号２４０、および配列番号２４１のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。
【０３６８】
別の実施形態では、本発明は、配列番号２３４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２３６、配列番号２３７、および配列番号２３８のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号２３５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２３９、配列番号２４０、および配列番号２４１のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。
【０３６９】
本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号２３４のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号２３５のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。
【０３７０】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２３４の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２３６、配列番号２３７、および配列番号２３８のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。
【０３７１】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２３５の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２３９、配列番号２４０、および配列番号２４１のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。
【０３７２】
本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントの１つ以上を含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号２３４の可変軽鎖領域、配列番号２３５の可変重鎖領域、配列番号２３４の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号２３６、配列番

号２３７、および配列番号２３８）、ならびに配列番号２３５の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号２３９、配列番号２４０、および配列番号２４１）。

【０３７３】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号２３４および配列番号２３５を含み、本明細書で示す生物学的活性の少なくとも１つを有するＡｂ１５である。

【０３７４】

別の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０３７５】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＳＴＦＡＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＳＩＳＣＱＡＳＱＳＶＹＤＮＮＹＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＧＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＴＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＴＤＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＡＧＶＦＮＤＤＳＤＤＡ（配列番号２５０）。

【０３７６】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＰＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＬＳＧＦＳＬＳＡＹＹＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧ適合するＬＳＤＨＩＳＹＡＲＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＳＲＧＷＧＡＭＧＲＬＤＬ（配列番号２５１）。

【０３７７】

本発明は、配列番号２５０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２５２、配列番号２５３、および配列番号２５４のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号２５１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２５５、配列番号２５６、および配列番号２５７のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０３７８】

別の実施形態では、本発明は、配列番号２５０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２５２、配列番号２５３、および配列番号２５４のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号２５１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２５５、配列番号２５６、および配列番号２５７のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０３７９】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号２５０のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号２５１のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３８０】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２５０の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２５２、配列番号２５３、および配列番号２５４のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３８１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２５１の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に

対応する、配列番号２５５、配列番号２５６、および配列番号２５７のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３８２】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントの１つ以上を含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号２５０の可変軽鎖領域、配列番号２５１の可変重鎖領域、配列番号２５０の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号２５２、配列番号２５３、および配列番号２５４）、ならびに配列番号２５１の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号２５５、配列番号２５６ま、および配列番号２５７）。

【０３８３】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号２５０および配列番号２５１を含み、本明細書で示す生物学的活性の少なくとも１つを有するＡｂ１６である。

【０３８４】

別の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０３８５】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＳＣＱＡＳＱＳＶＹＮＮＫＮＬＡＷＹＱＱＫＳＧＱＰＰＫＬＬＩＹＷＡＳＴＬＡＳＧＶＳＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＶＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＬＧＶＦＤＤＤＡＤＮＡ（配列番号２６６）。

【０３８６】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＬＳＳＹＳＭＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＹＩＧＶＩＧＴＳＧＳＴＹＹＡＴＷＡＫＧＲＦＴＩＳＲＴＳＴＴＶＡＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＶＲＳＬＳＳＩＴＦＬ（配列番号２６７）。

【０３８７】

本発明は、配列番号２６６の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、２６８、配列番号２６９、配列番号、および配列番号２７０のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号２６７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２７１、配列番号２７２、および配列番号２７３のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０３８８】

別の実施形態では、本発明は、配列番号２６６の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２６８、配列番号２６９、および配列番号２７０のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号２６７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２７１、配列番号２７２、および配列番号２７３のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０３８９】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号２６６のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号２６７のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３９０】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２６６の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２６８、配列番号２６９、および配列番号２７０のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。
【０３９１】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２６７の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２７１、配列番号２７２、および配列番号２７３のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。
【０３９２】
本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントの１つ以上を含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号２６６の可変軽鎖領域、配列番号２６７の可変重鎖領域、配列番号２６６の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号２６８、配列番号２６９、および配列番号２７０）、ならびに配列番号２６７の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号２７１、配列番号２７２、および配列番号２７３）。
【０３９３】
本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号２６６および配列番号２６７を含み、本明細書で示す生物学的活性の少なくとも１つを有するＡｂ１７である。
【０３９４】
別の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：
【０３９５】
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡＦＥＬＴＱＴＰＡＳＶＥＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＡＳＱＮＩＹＲＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＦＬＩＹＬＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＳＹＹＳＳＮＳＶＡ（配列番号２８２）。
【０３９６】
本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＥＱＬＶＥＳＧＧＤＬＶＱＰＥＧＳＬＴＬＴＣＴＡＳＥＬＤＦＳＳＧＹＷＩＣＷＶＲＱＶＰＧＫＧＬＥＷＩＧＣＩＹＴＧＳＳＧＳＴＦＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＴＬＱＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＹＳＧＦＧＹＦＫＬ（配列番号２８３）。
【０３９７】
本発明は、配列番号２８２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２８４、配列番号２８５、および配列番号２８６のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号２８３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２８７、配列番号２８８、および配列番号２８９のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。
【０３９８】
別の実施形態では、本発明は、配列番号２８２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２８４、配列番号２８５、および配列番号２８６のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号２８３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２８７、配列番号２８８、および配列番号２８９のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形

態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０３９９】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号２８２のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号２８３のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４００】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２８２の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２８４、配列番号２８５、および配列番号２８６のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４０１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２８３の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２８７、配列番号２８８、および配列番号２８９のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４０２】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントの１つ以上を含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号２８２の可変軽鎖領域、配列番号２８３の可変重鎖領域、配列番号２８２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号２８４、配列番号２８５、および配列番号２８６）、ならびに配列番号２８３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号２８７、配列番号２８８、および配列番号２８９）。

【０４０３】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号２８２および配列番号２８３を含み、本明細書で示す生物学的活性の少なくとも１つを有するＡｂ１８である。

【０４０４】

別の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０４０５】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＥＶＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＥＤＩＹＲＬＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＤＳＳＤＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＡＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＱＱＡＷＳＹＳＤＩＤＮＡ（配列番号２９８）。

【０４０６】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：

ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＬＳＳＹＹＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＴＴＳＧＮＴＦＹＡＳＷＡＫＧＲＬＴＩＳＲＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＴＳＤＩＦＹＹＲＮＬ（配列番号２９９）。

【０４０７】

本発明は、配列番号２９８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３００、配列番号３０１、および配列番号３０２のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号２９９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３０３、配列番号３０４、および配列番号３０５のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含

む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０４０８】

別の実施形態では、本発明は、配列番号２９８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３００、配列番号３０１、および配列番号３０２のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号２９９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３０３、配列番号３０４、および配列番号３０５のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０４０９】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号２９８のポリペプチドを含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号２９９のポリペプチドを含む、またはあるいはそれから成る。

【０４１０】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２９８の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３００、配列番号３０１、および配列番号３０２のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４１１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２９９の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３０３、配列番号３０４、および配列番号３０５のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４１２】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントの１つ以上を含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号２９８の可変軽鎖領域、配列番号２９９の可変重鎖領域、配列番号２９８の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号３００、配列番号３０１、および配列番号３０２）、ならびに配列番号２９９の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号３０３、配列番号３０４、および配列番号３０５）。

【０４１３】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号２９８および配列番号２９９を含み、本明細書で示す生物学的活性の少なくとも１つを有するＡｂ１９である。

【０４１４】

別の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０４１５】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＡＶＬＴＱＴＡＳＰＶＳＡＡＶＧＡＴＶＴＩＮＣＱＳＳＱＳＶＹＮＤＭＤＬＡＷＦＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＳＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＬＧＡＦＤＤＤＡＤＮＴ（配列番号３１４）。

【０４１６】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＴＲＨＡＩＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＣＩＷＳＧＧＳＴＹＹＡＴＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＲＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦ

ＣＡＲＶＩＧＤＴＡＧＹＡＹＦＴＧＬＤＬ（配列番号３１５）。

【０４１７】

本発明は、配列番号３１４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３１６、配列番号３１７、および配列番号３１８のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号３１５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３１９、配列番号３２０、および配列番号３２１のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０４１８】

別の実施形態では、本発明は、配列番号３１４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３１６、配列番号３１７、および配列番号３１８のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号３１５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３１９、配列番号３２０、および配列番号３２１のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０４１９】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号３１４のポリペプチドを含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号３１５のポリペプチドを含む、またはあるいはそれから成る。

【０４２０】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３１４の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３１６、配列番号３１７、および配列番号３１８のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４２１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３１５の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３１９、配列番号３２０、および配列番号３２１のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４２２】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントの１つ以上を含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号３１４の可変軽鎖領域、配列番号３１５の可変重鎖領域、配列番号３１４の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号３１６、配列番号３１７、および配列番号３１８）、ならびに配列番号３１５の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号３１９、配列番号３２０、および配列番号３２１）。

【０４２３】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号３１４および配列番号３１５を含み、本明細書で示す生物学的活性の少なくとも１つを有するＡｂ２０である。

【０４２４】

別の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０４２５】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＥＶＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＶＹＮＷＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＴＡＳＳＬＡＳＧ

ＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＧＶＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＹＴＳＤＶＤＮＶ（配列番号３３０）。

【０４２６】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列）を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＡＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＩＤＬＳＳＹＡＭＧＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＹＩＧＩＩＳＳＳＧＳＴＹＹＡＴＷＡＫＧＲＦＴＩＳＱＡＳＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＳＡＴＹＦＣＡＲＧＧＡＧＳＧＧＶＷＬＬＤＧＦＤＰ（配列番号３３１。

【０４２７】

本発明は、配列番号３３０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３３２、配列番号３３３、および配列番号３３４のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号３３１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３３５、配列番号３３６、および配列番号３３７のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０４２８】

別の実施形態では、本発明は、配列番号３３０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３３２、配列番号３３３、および配列番号３３４のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号３３１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３３５、配列番号３３６、および配列番号３３７のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０４２９】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号３３０のポリペプチドを含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号３３１のポリペプチドを含む、またはあるいはそれから成る。

【０４３０】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３３０の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３３２、配列番号３３３、および配列番号３３４のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４３１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３３１の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３３５、配列番号３３６、および配列番号３３７のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４３２】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントの１つ以上を含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号３３０の可変軽鎖領域、配列番号３３１の可変重鎖領域、配列番号３３０の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号３３２、配列番号３３３、および配列番号３３４）、ならびに配列番号３３１の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号３３５、配列番号３３６、および配列番号３３７）。

【０４３３】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号３３０および配列番号３

３１を含み、本明細書で示す生物学的活性の少なくとも１つを有するＡｂ２１である。
【０４３４】
別の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：
【０４３５】
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＫＣＡＤＶＶＭＴＱＴＰＡＳＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＡＳＥＮＩＹＮＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＴＶＧＤＬＡＳＧＶＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＹＳＳＳＹＶＤＮＶ（配列番号３４６）。
【０４３６】
本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＥＱＬＫＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＮＤＹＡＶＧＷＦＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＹＩＲＳＳＧＴＴＡＹＡＴＷＡＫＧＲＦＴＩＳＡＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＧＡＧＳＳＧＶＷＩＬＤＧＦＡＰ（配列番号３４７）。
【０４３７】
本発明は、配列番号３４６の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３４８、配列番号３４９、および配列番号３５０のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号３４７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３５１、配列番号３５２、および配列番号３５３のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。
【０４３８】
別の実施形態では、本発明は、配列番号３４６の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３４８、配列番号３４９、および配列番号３５０のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号３４７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３５１、配列番号３５２、および配列番号３５３のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。
【０４３９】
本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号３４６のポリペプチドを含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号３４７のポリペプチドを含む、またはあるいはそれから成る。
【０４４０】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３４６の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３４８、配列番号３４９、および配列番号３５０のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。
【０４４１】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３４７の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３５１、配列番号３５２、および配列番号３５３のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。
【０４４２】
本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントの１つ以上を含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗

体のフラグメントは、以下の抗体フラグメント）の全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号３４６の可変軽鎖領域、配列番号３４７の可変重鎖領域、配列番号３４６の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号３４８、配列番号３４９、および配列番号３５０）、ならびに配列番号３４７の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号３５１、配列番号３５２、および配列番号３５３。

【０４４３】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号３４６および配列番号３４７を含み、本明細書で示す生物学的活性の少なくとも１つを有するＡｂ２２である。

【０４４４】

別の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０４４５】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＱＶＬＴＱＴＰＳＳＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＡＳＱＳＶＹＱＮＮＹＬＳＷＦＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＧＡＡＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＤＤＡＡＴＹＹＣＡＧＡＹＲＤＶＤＳ（配列番号３６２）。

【０４４６】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＤＬＶＫＰＧＡＳＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＦＴＳＴＹＹＩＹＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＡＣＩＤＡＧＳＳＧＳＴＹＹＡＴＷＶＮＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＴＬＱＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＫＷＤＹＧＧＮＶＧＷＧＹＤＬ（配列番号３６３）。

【０４４７】

本発明は、配列番号３６２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３６４、配列番号３６５、および配列番号３６６のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号３６３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３６７、配列番号３６８、および配列番号３６９のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０４４８】

別の実施形態では、本発明は、配列番号３６２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３６４、配列番号３６５、および配列番号３６６のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号３６３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３６７、配列番号３６８、および配列番号３６９のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０４４９】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号３６２のポリペプチドを含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号３６３のポリペプチドを含む、またはあるいはそれから成る。

【０４５０】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３６２の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３６４、配列番号３６５、および配列番号３６６のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４５１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３６３の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３６７、配列番号３６８、および配列番号３６９のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４５２】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントの１つ以上を含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号３６２の可変軽鎖領域、配列番号３６３の可変重鎖領域、配列番号３６２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号３６４、配列番号３６５、および配列番号３６６）、ならびに配列番号３６３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号３６７、配列番号３６８、および配列番号３６９）。

【０４５３】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号３６２および配列番号３６３を含み、本明細書で示す生物学的活性の少なくとも１つを有するＡｂ２３である。

【０４５４】

別の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０４５５】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡＦＥＬＴＱＴＰＳＳＶＥＡＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＳＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＦＬＩＹＲＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＳＹＹＤＳＶＳＮＰ（配列番号３７８）。

【０４５６】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＤＬＶＫＰＥＧＳＬＴＬＴＣＫＡＳＧＬＤＬＧＴＹＷＦＭＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＡＣＩＹＴＧＳＳＧＳＴＦＹＡＳＷＶＮＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＴＬＱＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＹＳＧＹＧＹＦＫＬ（配列番号３７９）。

【０４５７】

本発明は、配列番号３７８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３８０、配列番号３８１、および配列番号３８２のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号３７９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３８３、配列番号３８４、および配列番号３８５のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０４５８】

別の実施形態では、本発明は、配列番号３７８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３８０、配列番号３８１、および配列番号３８２のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号３７９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３８３、配列番号３８４、および配列番号３８５のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０４５９】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号３７８のポリペプチドを含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フ

ラグメントは、配列番号３７９のポリペプチドを含む、またはあるいはそれから成る。
【０４６０】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３７８の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３８０、配列番号３８１、および配列番号３８２のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。
【０４６１】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３７９の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３８３、配列番号３８４、および配列番号３８５のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。
【０４６２】
本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントの１つ以上を含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号３７８の可変軽鎖領域、配列番号３７９の可変重鎖領域、配列番号３７８の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号３８０、配列番号３８１、および配列番号３８２）、ならびに配列番号３７９の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号３８３、配列番号３８４、および配列番号３８５）。
【０４６３】
本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号３７８および配列番号３７９を含み、本明細書で示す生物学的活性の少なくとも１つを有するＡｂ２４である。
【０４６４】
別の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：
【０４６５】
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＶＴＦＡＩＥＭＴＱＳＰＦＳＶＳＡＡＶＧＧＴＶＳＩＳＣＱＡＳＱＳＶＹＫＮＮＱＬＳＷＹＱＱＫＳＧＱＰＰＫＬＬＩＹＧＡＳＡＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＤＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＡＧＡＩＴＧＳＩＤＴＤＧ（配列番号３９４）。
【０４６６】
本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＤＬＶＫＰＧＡＳＬＴＬＴＣＴＴＳＧＦＳＦＳＳＳＹＦＩＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＡＣＩＹＧＧＤＧＳＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＴＬＱＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＲＥＷＡＹＳＱＧＹＦＧＡＦＤＬ（配列番号３９５）。
【０４６７】
本発明は、配列番号３９４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３９６、配列番号３９７、および配列番号３９８のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号３９５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３９９、配列番号４００、および配列番号４０１のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。
【０４６８】
別の実施形態では、本発明は、配列番号３９４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３９６、配列番号３９７、および配列番号３９８のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号３９５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３９９、配列番号４００、および配列番号４０１のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配

列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０４６９】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号３９４のポリペプチドを含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号３９５のポリペプチドを含む、またはあるいはそれから成る。

【０４７０】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３９４の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３９６、配列番号３９７、および配列番号３９８のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４７１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３９５の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３９９、配列番号４００、および配列番号４０１のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４７２】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントの１つ以上を含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号３９４の可変軽鎖領域、配列番号３９５の可変重鎖領域、配列番号３９４の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号３９６、配列番号３９７、および配列番号３９８）、ならびに配列番号３９５の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号３９９、配列番号４００、および配列番号４０１）。

【０４７３】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号３９４および配列番号３９５を含み、本明細書で示す生物学的活性の少なくとも１つを有するＡｂ２５である。

【０４７４】

別の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０４７５】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＤＶＶＭＴＱＴＰＡＳＶＥＡＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＥＤＩＳＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＡＡＳＮＬＥＳＧＶＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＹＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＣＴＹＧＴＩＳＩＳＤＧＮＡ（配列番号４１０）。

【０４７６】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＳＹＦＭＴＷＶＲＱＡＰＧＥＧＬＥＹＩＧＦＩＮＰＧＧＳＡＹＹＡＳＷＶＫＧＲＦＴＩＳＫＳＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＶＬＩＶＳＹＧＡＦＴＩ（配列番号４１１）。

【０４７７】

本発明は、配列番号４１０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４１２、配列番号４１３、および配列番号４１４のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号４１１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４１５、配列番号４１６、および配列番号４１７のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤ

Ｒもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０４７８】

別の実施形態では、本発明は、配列番号４１０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４１２、配列番号４１３、および配列番号４１４のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号４１１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４１５、配列番号４１６、および配列番号４１７のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０４７９】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号４１０のポリペプチドを含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号４１１のポリペプチドを含む、またはあるいはそれから成る。

【０４８０】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号４１０の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４１２、配列番号４１３、および配列番号４１４のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４８１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号４１１の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４１５、配列番号４１６、および配列番号４１７のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４８２】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントの１つ以上を含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号４１０の可変軽鎖領域、配列番号４１１の可変重鎖領域、配列番号４１０の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号４１２、配列番号４１３、および配列番号４１４）、ならびに配列番号４１１の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号４１５、配列番号４１６、および配列番号４１７）。

【０４８３】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号４１０および配列番号４１１を含み、本明細書で示す生物学的活性の少なくとも１つを有するＡｂ２６である。

【０４８４】

別の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０４８５】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＤＶＶＭＴＱＴＰＡＳＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＥＤＩＥＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＧＡＳＮＬＥＳＧＶＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＣＴＹＧＩＩＳＩＳＤＧＮＡ（配列番号４２６）。

【０４８６】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＳＹＦＭＴＷＶＲＱＡＰＧＥＧＬＥＹＩＧＦＭＮＴＧＤＮＡＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＶＬＶＶＡＹＧＡＦＮＩ（配列番号４２７）。

【０４８７】
本発明は、配列番号４２６の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４２８、配列番号４２９、および配列番号４３０のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号４２７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４３１、配列番号４３２、および配列番号４３３のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。
【０４８８】
別の実施形態では、本発明は、配列番号４２６の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４２８、配列番号４２９、および配列番号４３０のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号４２７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４３１、配列番号４３２、および配列番号４３３のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。
【０４８９】
本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号４２６のポリペプチドを含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号４２７のポリペプチドを含む、またはあるいはそれから成る。
【０４９０】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号４２６の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４２８、配列番号４２９、および配列番号４３０のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。
【０４９１】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－１に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号４２７の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４３１、配列番号４３２、および配列番号４３３のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。
【０４９２】
本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントの１つ以上を含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号４２６の可変軽鎖領域、配列番号４２７の可変重鎖領域、配列番号４２６の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号４２８、配列番号４２９、および配列番号４３０）、ならびに配列番号４２７の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号４３１、配列番号４３２、および配列番号４３３）。
【０４９３】
本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号４２６および配列番号４２７を含み、本明細書で示す生物学的活性の少なくとも１つを有するＡｂ２７である。
【０４９４】
別の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：
【０４９５】
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＥＰＶＧＧ
ＴＶＳＩＳＣＱＳＳＫＳＶＭＮＮＮＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＧＡＳＮＬＡ
ＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＱＧＧＹＴＧＹ

ＳＤＨＧＴ（配列番号４４２）。

【０４９６】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＫＰＤＥＴＬＴＬＴＣＴＶＳＧＩＤＬＳＳＹＰＭＮＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＦＩＮＴＧＧＴＩＶＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＳＹＶＳＳＧＹＡＹＹＦＮＶ（配列番号４４３）。

【０４９７】

本発明は、配列番号４４２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４４４、配列番号４４５、および配列番号４４６のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号４４３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４４７、配列番号４４８、および配列番号４４９のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０４９８】

別の実施形態では、本発明は、配列番号４４２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４４４、配列番号４４５、および配列番号４４６のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号４４３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４４７、配列番号４４８、および配列番号４４９のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０４９９】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号４４２のポリペプチドを含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号４４３のポリペプチドを含む、またはあるいはそれから成る。

【０５００】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号４４２の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４４４、配列番号４４５、および配列番号４４６のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０５０１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号４４３の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４４７、配列番号４４８、および配列番号４４９のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０５０２】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントの１つ以上を含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号４４２の可変軽鎖領域、配列番号４４３の可変重鎖領域、配列番号４４２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号４４４、配列番号４４５、および配列番号４４６）、ならびに配列番号４４３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号４４７、配列番号４４８、および配列番号４４９）。

【０５０３】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号４４２および配列番号４４３を含み、本明細書で示す生物学的活性の少なくとも１つを有するＡｂ２８である。

【０５０４】
別の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：
【０５０５】
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＳＩＳＣＱＳＳＱＳＶＹＮＮＮＷＬＳＷＦＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＫＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＶＱＣＤＤＶＡＴＹＹＣＡＧＧＹＬＤＳＶＩ（配列番号４５８）。
【０５０６】
本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＴＹＳＩＮＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＡＮＳＧＴＴＦＹＡＮＷＡＫＧＲＦＴＶＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＥＳＧＭＹＮＥＹＧＫＦＮＩ（配列番号４５９）。
【０５０７】
本発明は、配列番号４５８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４６０、配列番号４６１、および配列番号４６２のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号４５９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４６３、配列番号４６４、および配列番号４６５のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。
【０５０８】
別の実施形態では、本発明は、配列番号４５８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４６０、配列番号４６１、および配列番号４６２のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号４５９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４６３、配列番号４６４、および配列番号４６５のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。
【０５０９】
本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号４５８のポリペプチドを含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号４５９のポリペプチドを含む、またはあるいはそれから成る。
【０５１０】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号４５８の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４６０、配列番号４６１、および配列番号４６２のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。
【０５１１】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号４５９の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４６３、配列番号４６４、および配列番号４６５のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。
【０５１２】
本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントの１つ以上を含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含

む、またはあるいはそれから成る：配列番号４５８の可変軽鎖領域、配列番号４５９の可変重鎖領域、配列番号４５８の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号４６０、配列番号４６１、および配列番号４６２）、ならびに配列番号４５９の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号４６３、配列番号４６４、および配列番号４６５）。

【０５１３】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号４５８および配列番号４５９を含み、本明細書で示す生物学的活性の少なくとも１つを有するＡｂ２９である。

【０５１４】

別の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０５１５】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡＳＤＭＴＱＴＰＳＳＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＡＳＥＮＩＹＳＦＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＦＫＡＳＴＬＡＳＧＶＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＤＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＡＴＶＹＤＩＤＮＮ（配列番号４７４）。

【０５１６】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＩＤＬＳＡＹＡＭＩＷＶＲＱＡＰＧＥＧＬＥＷＩＴＩＩＹＰＮＧＩＴＹＹＡＮＷＡＫＧＲＦＴＶＳＫＴＳＴＡＭＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＡＥＳＳＫＮＡＹＷＧＹＦＮＶ（配列番号４７５）。

【０５１７】

本発明は、配列番号４７４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４７６、配列番号４７７、および配列番号４７８のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号４７５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４７９、配列番号４８０、および配列番号４８１のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０５１８】

別の実施形態では、本発明は、配列番号４７４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４７６、配列番号４７７、および配列番号４７８のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号４７５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４７９、配列番号４８０、および配列番号４８１のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。．本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０５１９】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号４７４のポリペプチドを含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号４７５のポリペプチドを含む、またはあるいはそれから成る。

【０５２０】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号４７４の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４７６、配列番号４７７、および配列番号４７８のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０５２１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメ

ントは、配列番号４７５の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４７９、配列番号４８０、および配列番号４８１のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０５２２】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントの１つ以上を含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号４７４の可変軽鎖領域、配列番号４７５の可変重鎖領域、配列番号４７４の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号４７６、配列番号４７７、および配列番号４７８）、ならびに配列番号４７５の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号４７９、配列番号４８０、および配列番号４８１）。

【０５２３】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号４７４および配列番号４７５を含み、本明細書で示す生物学的活性の少なくとも１つを有するＡｂ３０である。

【０５２４】

別の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０５２５】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡＳＤＭＴＱＴＰＳＳＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＡＳＥＮＩＹＳＦＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＦＲＡＳＴＬＡＳＧＶＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＤＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＡＴＶＹＤＩＤＮＮ（配列番号４９０）。

【０５２６】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＩＤＬＳＡＹＡＭＩＷＶＲＱＡＰＧＥＧＬＥＷＩＴＩＩＹＰＮＧＩＴＹＹＡＮＷＡＫＧＲＦＴＶＳＫＴＳＴＡＭＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＡＥＳＳＫＮＡＹＷＧＹＦＮＶ（配列番号４９１）。

【０５２７】

本発明は、配列番号４９０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４９２、配列番号４９３、および配列番号４９４のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号４９１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４９５、配列番号４９６、および配列番号４９７のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０５２８】

別の実施形態では、本発明は、配列番号４９０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４９２、配列番号４９３、および配列番号４９４のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号４９１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４９５、配列番号４９６、および配列番号４９７のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０５２９】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号４９０のポリペプチドを含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号４９１のポリペプチドを含む、またはあるいはそれから成る。

【０５３０】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号４９０の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４９２、配列番号４９３、および配列番号４９４のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。
【０５３１】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号４９１の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４９５、配列番号４９６、および配列番号４９７のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。
【０５３２】
本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントの１つ以上を含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号４９０の可変軽鎖領域、配列番号４９１の可変重鎖領域、配列番号４９０の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号４９２、配列番号４９３、および配列番号４９４）、ならびに配列番号４９１の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号４９５、配列番号４９６、および配列番号４９７）。
【０５３３】
本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号４９０および配列番号４９１を含み、本明細書で示す生物学的活性の少なくとも１つを有するＡｂ３１である。
【０５３４】
別の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：
【０５３５】
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＩＥＭＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＡＳＥＳＶＦＮＮＭＬＳＷＹＱＱＫＰＧＨＳＰＫＬＬＩＹＤＡＳＤＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＥＣＤＤＡＡＴＹＹＣＡＧＹＫＳＤＳＮＤＧＤＮＶ（配列番号５０６）。
【０５３６】
本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＮＲＮＳＩＴＷＶＲＱＡＰＧＥＧＬＥＷＩＧＩＩＴＧＳＧＲＴＹＹＡＮＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＨＰＧＬＧＳＧＮＩ（配列番号５０７）。
【０５３７】
本発明は、配列番号５０６の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５０８、配列番号５０９、および配列番号５１０のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号５０７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５１１、配列番号５１２、および配列番号５１３のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。
【０５３８】
別の実施形態では、本発明は、配列番号５０６の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５０８、配列番号５０９、および配列番号５１０のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号５０７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５１１、配列番号５１２、および配列番号５１３のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形

態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０５３９】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号５０６のポリペプチドを含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号５０７のポリペプチドを含む、またはあるいはそれから成る。

【０５４０】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５０６の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５０８、配列番号５０９、および配列番号５１０のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０５４１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５０７の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５１１、配列番号５１２、および配列番号５１３のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０５４２】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントの１つ以上を含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号５０６の可変軽鎖領域、配列番号５０７の可変重鎖領域、配列番号５０６の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号５０８、配列番号５０９、および配列番号５１０）、ならびに配列番号５０７の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号５１１、配列番号５１２、および配列番号５１３）。

【０５４３】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号５０６および配列番号５０７を含み、本明細書で示す生物学的活性の少なくとも１つを有するＡｂ３２である。

【０５４４】

別の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０５４５】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＱＶＬＴＱＴＡＳＳＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＳＳＱＳＶＹＮＮＹＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＴＡＳＳＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＥＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＱＧＹＹＳＧＰＩＩＴ（配列番号５２２）。

【０５４６】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＬＮＮＹＹＩＱＷＶＲＱＡＰＧＥＧＬＥＷＩＧＩＩＹＡＧＧＳＡＹＹＡＴＷＡＮＧＲＦＴＩＡＫＴＳＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＬＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＴＦＤＧＹＥＬ（配列番号５２３）。

【０５４７】

本発明は、配列番号５２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５２４、配列番号５２５、および配列番号５２６のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号５２３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５２７、配列番号５２８、および配列番号５２９のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０５４８】
別の実施形態では、本発明は、配列番号５２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５２４、配列番号５２５、および配列番号５２６のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号５２３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号５２７、配列番号５２８、および配列番号５２９のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。
【０５４９】
本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号５２２のポリペプチドを含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号５２３のポリペプチドを含む、またはあるいはそれから成る。
【０５５０】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５２２の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５２４、配列番号５２５、および配列番号５２６のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。
【０５５１】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５２３の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５２７、配列番号５２８、および配列番号５２９のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。
【０５５２】
本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントの１つ以上を含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号５２２の可変軽鎖領域、配列番号５２３の可変重鎖領域、配列番号５２２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号５２４、配列番号５２５、および配列番号５２６）、ならびに配列番号５２３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号５２７、配列番号５２８、および配列番号５２９）。
【０５５３】
本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号５２２および配列番号５２３を含み、本明細書で示す生物学的活性の少なくとも１つを有するＡｂ３３である。
【０５５４】
別の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：
【０５５５】
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＱＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＶＰＶＧＤＴＶＴＩＳＣＱＳＳＥＳＶＹＳＮＮＬＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＲＡＳＮＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＡＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＱＧＹＹＳＧＶＩＮＳ（配列番号５３８）。
【０５５６】
本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＳＹＦＭＳＷＶＲＱＡＰＧＥＧＬＥＹＩＧＦＩＮＰＧＧＳＡＹＹＡＳＷＡＳＧＲＬＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＩＬＩＶＳＹＧＡＦＴＩ（配列番号５３９）。
【０５５７】

本発明は、配列番号５３８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５４０、配列番号５４１、および配列番号５４２のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号５３９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５４３、配列番号５４４、および配列番号５４５のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０５５８】

別の実施形態では、本発明は、配列番号５３８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５４０、配列番号５４１、および配列番号５４２のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号５３９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５４３、配列番号５４４、および配列番号５４５のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０５５９】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号５３８のポリペプチドを含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号５３９のポリペプチドを含む、またはあるいはそれから成る。

【０５６０】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５３８の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５４０、配列番号５４１、および配列番号５４２のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０５６１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５３９の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５４３、配列番号５４４、および配列番号５４５のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０５６２】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントの１つ以上を含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号５３８の可変軽鎖領域、配列番号５３９の可変重鎖領域、配列番号５３８の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号５４０、配列番号５４１、および配列番号５４２）、ならびに配列番号５３９の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号５４３、配列番号５４４、および配列番号５４５）。

【０５６３】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号５３８および配列番号５３９を含み、本明細書で示す生物学的活性の少なくとも１つを有するＡｂ３４である。

【０５６４】

別の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０５６５】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＥＶＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＴＥＳＩＧＮＥＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＫＬＬＩＹＳＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＴＧＶＥＣＤＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＹＳＳＡＮＩＤＮＡ（配列番号５５４）。

【０５６６】
本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＫＹＹＭＳＷＶＲＱＡＰＥＫＧＬＫＹＩＧＹＩＤＳＴＴＶＮＴＹＹＡＴＷＡＲＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＳＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＳＴＹＦＴＤＧＧＨＲＬＤＬ（配列番号５５５）。
【０５６７】
本発明は、配列番号５５４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５５６、配列番号５５７、および配列番号５５８のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号５５５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５５９、配列番号５６０、および配列番号５６１のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。
【０５６８】
別の実施形態では、本発明は、配列番号５５４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５５６、配列番号５５７、および配列番号５５８のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号５５５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５５９、配列番号５６０、および配列番号５６１のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。
【０５６９】
本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号５５４のポリペプチドを含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号５５５のポリペプチドを含む、またはあるいはそれから成る。
【０５７０】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５５４の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５５６、配列番号５５７、および配列番号５５８のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。
【０５７１】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５５５の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５５９、配列番号５６０、および配列番号５６１のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。
【０５７２】
本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントの１つ以上を含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号５５４の可変軽鎖領域、配列番号５５５の可変重鎖領域、配列番号５５４の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号５５６、配列番号５５７、および配列番号５５８）、ならびに配列番号５５５の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号５５９、配列番号５６０、および配列番号５６１）。
【０５７３】
本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号５５４および配列番号５５５を含み、本明細書で示す生物学的活性の少なくとも１つを有するＡｂ３５である。
【０５７４】

別の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０５７５】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＥＶＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＴＥＳＩＧＮＥＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＫＬＬＩＹＳＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＴＧＶＥＣＤＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＹＳＳＡＮＩＤＮＡ（配列番号５７０）。

【０５７６】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＴＹＮＭＧＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＳＩＴＩＤＧＲＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＶＳＫＳＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＬＴＴＧＤＴＡＴＹＦＣＡＲＩＬＩＶＳＹＧＡＦＴＩ（配列番号５７１）。

【０５７７】

本発明は、配列番号５７０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５７２、配列番号５７３、および配列番号５７４のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号５７１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５７５、配列番号５７６、および配列番号５７７のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０５７８】

別の実施形態では、本発明は、配列番号５７０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５７２、配列番号５７３、および配列番号５７４のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号５７１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５７５、配列番号５７６、および配列番号５７７のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０５７９】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号５７０のポリペプチドを含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号５７１のポリペプチドを含む、またはあるいはそれから成る。

【０５８０】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５７０の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５７２、配列番号５７３、および配列番号５７４のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０５８１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５７１の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５７５、配列番号５７６、および配列番号５７７のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０５８２】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントの１つ以上を含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号５７０の可変軽鎖領域、配列番号５７１の可

変重鎖領域、配列番号５７０の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号５７２、配列番号５７３、および配列番号５７４）、ならびに配列番号５７１の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号５７５、配列番号５７６、および配列番号５７７）。

【０５８３】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号５７０および配列番号５７１を含み、本明細書で示す生物学的活性の少なくとも１つを有するＡｂ３６である。

【０５８４】

本発明の抗ＩＬ－６抗体の配列は、表１で示される表１。Ａｂ１からＡｂ７の重鎖および軽鎖の例示的な配列変異体他の代替形態が示される。本発明の抗体は、保存置換、１つ以上のＣＤＲ配列および／またはＦＲ配列等の置換を含む、付加的な配列変異体を含む。

【０５８５】

例示的なＡｂ１実施形態は、軽鎖および／または重鎖の変異体を含む抗体を含む。Ａｂ１の軽鎖の例示的な変異体は、示される任意のＡｂ１軽鎖の配列（すなわち、任意の配列番号２、２０、６４７、６５１、６６０、６６６、６９９、７０２、７０６、または７０９）を含み、全ＣＤＲ１配列が置換される、またはＣＤＲ１配列の１つ以上の残基が、示される任意の他の軽鎖ＣＤＲ１配列（すなわち、任意の配列番号２３、３９、５５、７１、８７、１０３、１２４、１４０、１５６、１７２、１８８、２０４、２２０、２３６、２５２、２６８、２８４、３００、３１６、３３２、３４８、３６４、３８０、３９６、４１２、４２８、４４４、４６０、４７６、４９２、５０８、５２４、５４０、５５６、または５７２）の対応する位置の残基によって置換される、および／または全ＣＤＲ２配列が置換される、またはＣＤＲ２配列の１つ以上の残基が、示される任意の他の軽鎖ＣＤＲ２配列（すなわち、任意の配列番号２４、４０、５６、７２、８８、１０４、１２５、１４１、１５７、１７３、１８９、２０５、２２１、２３７、２５３、２６９、２８５、３０１、３１７、３３３、３４９、３６５、３８１、３９７、４１３、４２９、４４５、４６１、４７７、４９３、５０９、５２５、５４１、５５７、または５７３）の対応する位置の残基によって置換される、および／または全ＣＤＲ３配列が置換される、またはＣＤＲ３配列の１つ以上の残基が、示される任意の他の軽鎖ＣＤＲ３配列（すなわち、任意の配列番号２５、４１、５７、７３、８９、１０５、１２６、１４２、１５８、１７４、１９０、２０６、２２２、２３８、２５４、２７０、２８６、３０２、３１８、３３４、３５０、３６６、３８２、３９８、４１４、４３０、４４６、４６２、４７８、４９４、５１０、５２６、５４２、５５８、または５７４）の対応する位置の残基によって置換される。

【０５８６】

Ａｂ１の重鎖の例示的な変異体は、示されるＡｂ１重鎖のいずれかの配列（すなわち、任意の配列番号３、１８、１９、６５２、６５６、６５７、６５８、６６１、６６４、６６５、７０４、または７０８のいずれか）を含み、全ＣＤＲ１配列が置換される、またはＣＤＲ１配列の１つ以上の残基が、示される任意の他の重鎖ＣＤＲ１配列（すなわち、任意の配列番号２６、４２、５８、７４、９０、１０６、１２７、１４３、１５９、１７５、１９１、２０７、２２３、２３９、２５５、２７１、２８７、３０３、３１９、３３５、３５１、３６７、３８３、３９９、４１５、４３１、４４７、４６３、４７９、４９５、５１１、５２７、５４３、５５９、または５７５）の対応する位置の残基によって置換される、および／または全ＣＤＲ２配列が置換される、もしくはＣＤＲ２配列中の１つ以上の残基が、表１で示されるもの（すなわち、配列番号８または１２０のいずれか）等のＡｂ１重鎖ＣＤＲ２の対応する位置の残基によって、または示される任意の他の重鎖ＣＤＲ２配列（すなわち、任意の配列番号２７、４３、５９、７５、９１、１０７、１２１、１２８、１４４、１６０、１７６、１９２、２０８、２２４、２４０、２５６、２７２、２８８、３０４、３２０、３３６、３５２、３６８、３８４、４００、４１６、４３２、４４８、４６４、４８０、４９６、５１２、５２８、５４４、５６０、または５７６）の対応する位置の残基によって置換される、および／または全ＣＤＲ３配列が置換される、またはＣＤＲ３配列の１つ以上の残基が示される任意の他の重鎖ＣＤＲ３配列（すなわち

、配列番号２８、４４、６０、７６、９２、１０８、１２９、１４５、１６１、１７７、１９３、２０９、２２５、２４１、２５７、２７３、２８９、３０５、３２１、３３７、３５３、３６９、３８５、４０１、４１７、４３３、４４９、４６５、４８１、４９７、５１３、５２９、５４５、５６１、または５７７）の対応する位置の残基によって置換される。

【０５８７】

別の実施形態では、本発明は、配列番号２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４、配列番号５、および配列番号６のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号３または配列番号１９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号７（ＣＤＲ１）、配列番号８（ＣＤＲ２）、配列番号１２０（ＣＤＲ２）、および配列番号９（ＣＤＲ３）のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラまたはヒト化抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、図２および３４～３７で示されるもの、および表１で特定されるものを含む上で示したＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０５８８】

別の実施形態では、本発明の抗ＩＬ－６抗体は、以下の少なくとも１つを含む抗体である：配列番号１２または配列番号６９４の配列によってコードされるＣＤＲ１軽鎖、配列番号１３の配列によってコードされる軽鎖ＣＤＲ２、配列番号１４または配列番号６９５の配列によってコードされる軽鎖ＣＤＲ３、配列番号１５の配列によってコードされる重鎖ＣＤＲ１、配列番号１６または配列番号６９６によってコードされる重鎖ＣＤＲ２、および配列番号１７または配列番号６９７によってコードされる重鎖ＣＤＲ３。加えて、本発明はそのような核酸配列およびその変異体を含有する。

【０５８９】

別の実施形態では、本発明は、配列番号４（ＣＤＲ１）、配列番号５（ＣＤＲ２）、配列番号６（ＣＤＲ３）、配列番号７、配列番号１２０、および配列番号９から選択される、該抗ＩＬ－６抗体のＣＤＲと対応するアミノ酸配列を対象とする。

【０５９０】

別の実施形態では、本発明の抗ＩＬ－６抗体は、配列番号１０、６６２、６９８、７０１、７０５、７２０、７２１、７２２、または７２３の軽鎖核酸配列、および／または配列番号１１、６６３、７００、７０３、７０７、７２４、または７２５の重鎖核酸配列を含む。加えて、本発明は、前述の核酸配列のいずれかおよびその組み合わせによってコードされる対応するポリペプチドを対象とする。

【０５９１】

本発明の具体的な実施形態では、抗ＩＬ－６抗体またはその一部分は、配列番号１０、１２、１３、１４、６６２、６９４、６９５、６９８、７０１、７０５、７２０、７２１、７２２、７２３、１１、１５、１６、１７、６６３、６９６、６９７、７００、７０３、７０７、７２４、および７２５から成るそれらから選択される核酸配列によってコードされる。例えば、軽鎖のＣＤＲ１は、配列番号１２または６９４によってコードされ得、軽鎖のＣＤＲ２は、配列番号１３によってコードされ得、軽鎖のＣＤＲ３は、配列番号１４または６９５によってコードされ得、重鎖のＣＤＲ１は、配列番号１５によってコードされ得、重鎖のＣＤＲ２は、配列番号１６または６９６によってコードされ得、重鎖のＣＤＲ３は、配列番号１７または６９７によってコードされ得る。下術のように、これらのＣＤＲを含有する抗体は、本明細書に開示されるヒト化方法に基づいて適切なヒトフレームワークを使用することによって構成され得る。

【０５９２】

本発明の別の具体的な実施例では、抗ＩＬ－６抗体の可変軽鎖は、配列番号１０、６６２、６９８、７０１、７０５、７２０、７２１、７２２、または７２３によってコードされ、抗ＩＬ－６抗体の可変重鎖は、列番号１１、６６３、７００、７０３、７０７、７２４、または７２５によってコードされる。

【０５９３】
より具体的な実施形態では、抗ＩＬ－６抗体の可変軽および重鎖は、それぞれ、配列番号１０および１１、または配列番号６９８および配列番号７００、または配列番号７０１および配列番号７０３、または配列番号７０５および配列番号７０７によってコードされる。
【０５９４】
別の具体的な実施形態では、本発明は、任意の前述の核酸配列およびそれらの組み合わせを含有する核酸構築物、ならびにこれらの核酸配列および構築物を含有する組換え細胞を含有し、これらの核酸配列または構築物は染色体であり得る、または宿主細胞ゲノム中に組み込まれ得る。
【０５９５】
別の具体的な実施形態では、本発明は、配列番号４、配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号８、配列番号１２０、配列番号９で列挙される任意のＣＤＲまたはそれらの組み合わせを含有するポリペプチド、または配列番号２、２０、６４７、６５１、６６０、６６６、６９９、７０２、７０６、または７０９に含まれる任意の可変軽ポリペプチドを含むポリペプチド、および／または配列番号３、１８、１９、６５２、６５６、６５７、６５８、６６１、６６４、６６５、７０４、または７０８に含まれる可変重ポリペプチドを包含する。これらのポリペプチドは、任意で、他の免疫グロブリンポリペプチドまたは治療または検出可能な実体等のエフェクター成分直接的または間接的に付着され得る。
【０５９６】
別の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、以下の少なくとも１つを含む抗体である：配列番号１０または配列番号６９８または配列番号７０１または配列番号７０５の配列によってコードされる可変軽鎖、配列番号１１または配列番号７００または配列番号７０３または配列番号７０７の配列によってコードされる可変重鎖。
【０５９７】
別の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、フレームワークおよび／またはＣＤＲ配列中で１つ以上の置換を含み、体外および／または体内投与後に、Ａｂ１の１つ以上の特性を有する、前述の配列の変異体である。
【０５９８】
これらの体外および体内の特性は、以下の実施例でより詳細に説明されており、ＩＬ－６および／またはそのペプチドへの結合に対してＡｂ１と競合すること、約５０ピコモル未満のＩＬ－６のために結合親和性（Ｋｄ）および／または$10^{-4}S^{-1}$未満もしくはそれに等しいＩＬ－６からの解離速度（K_{off}）を有すること、健康なヒト対象において少なくとも約２２日の体内半減期を有すること、低アルブミン血症を防止または治療する能力、ＣＲＰの上昇を防止または治療する能力、凝固異常を防止または治療する能力、および／または血栓症の危険増加に関連する疾病または状態を有する個人において、血栓症の危険性を減少させる能力を含む。抗ＩＬ－６活性のさらなる非限定実施例は、例えば「抗ＩＬ－６活性」の表題で本明細書で示される。
【０５９９】
別の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、Ａｂ１軽鎖および／または重鎖ＣＤＲ配列（表１参照）または体外および／もしくは体内投与後に、Ａｂ１の特性の１つ以上を有するその変異体の１つ以上を含む。当業者は、例えば、ヒトまたは他の哺乳類フレームワーク配列を含み得る１つ以上の足場への連鎖によって、またはＳＭＩＰ、キャメルボディ、ナノボディ、ＩｇＮＡＲ、または他の免疫グロブリンもしくは他の改変抗体に由来するそれらの機能的なオルソログによって、抗原結合表面を形成するために、これらのＣＤＲ配列をどのように結合するかを理解するであろう。例えば、実施形態は、ヒトＩＬ－６に特異的に結合し得、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ以上の以下のＣＤＲ配列またはその変異体を含む：
【０６００】

配列番号４の軽鎖ＣＤＲ１に対して、少なくとも７２．７％（すなわち、１１アミノ酸中、８アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、

【０６０１】

配列番号４の軽鎖ＣＤＲ１少なくとも８１．８％（すなわち、１１アミノ酸中、９アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、

【０６０２】

配列番号４の軽鎖ＣＤＲ１に対して、少なくとも９０．９％（すなわち、１１アミノ酸中、１０アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、

【０６０３】

配列番号４の軽鎖ＣＤＲ１に対して、１００％（すなわち、１１アミノ酸中、１１アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、

【０６０４】

配列番号５の軽鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも８５．７％（すなわち、７アミノ酸中、６アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、

【０６０５】

配列番号５の軽鎖ＣＤＲ２に対して、１００％（すなわち、７アミノ酸中、７アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、

【０６０６】

配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも５０％（すなわち、１２アミノ酸中、６アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、

【０６０７】

配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも５８．３％（すなわち、１２アミノ酸中、７アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、

【０６０８】

配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも６６．６％（すなわち、１２アミノ酸中、８アミノ酸）と同一性を有するポリペプチド、

【０６０９】

配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも７５％（すなわち、１２アミノ酸中、９アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、

【０６１０】

配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも８３．３％（すなわち、１２アミノ酸中、１０アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、

【０６１１】

配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも９１．６％（すなわち、１２アミノ酸中、１１アミノ酸）と同一性を有するポリペプチド、

【０６１２】

配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、１００％（すなわち、１２アミノ酸中、１２アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、

【０６１３】

配列番号７の重鎖ＣＤＲ１に対して、少なくとも８０％（すなわち、５アミノ酸中、４アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、

【０６１４】

配列番号７の重鎖ＣＤＲ１に対して、１００％（すなわち、５アミノ酸中、５アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、

【０６１５】

配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも５０％（すなわち、１６アミノ酸中、８アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、

【０６１６】

配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも５６．２％（すなわち、１６アミノ酸中、９アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、

【０６１７】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも６２．５％（すなわち、１６アミノ酸中、１０アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６１８】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも６８．７％（すなわち、１６アミノ酸中、１１アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６１９】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも７５％（すなわち、１６アミノ酸中、１２アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６２０】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも８１．２％（すなわち、１６アミノ酸中、１３アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６２１】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも８７．５％（すなわち、１６アミノ酸中、１４アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６２２】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも９３．７％（すなわち、１６アミノ酸中、１５アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６２３】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、１００％（すなわち、１６アミノ酸中、１６アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６２４】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも３３．３％（すなわち、１２アミノ酸中、４アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６２５】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも４１．６％（すなわち、１２アミノ酸中、５アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６２６】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも５０％（すなわち、１２アミノ酸中、６アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６２７】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも５８．３％（すなわち、１２アミノ酸中、７アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６２８】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも６６．６％（すなわち、１２アミノ酸中、８アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６２９】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも７５％（すなわち、１２アミノ酸中、９アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６３０】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも８３．３％（すなわち、１２アミノ酸中、１０アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６３１】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも９１．６％（すなわち、１２アミノ酸中、１１アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６３２】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、１００％（すなわち、１２アミノ酸中、１２アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６３３】
配列番号４の軽鎖ＣＤＲ１に対して、少なくとも９０．９％（すなわち、１１アミノ酸

中、１０アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０６３４】
配列番号４の軽鎖ＣＤＲ１に対して、１００％（すなわち、１１アミノ酸中、１１アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０６３５】
配列番号５の軽鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも８５．７％（すなわち、７アミノ酸中、６アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０６３６】
配列番号５の軽鎖ＣＤＲ２に対して、１００％（すなわち、７アミノ酸中、７アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０６３７】
配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも６６．６％（すなわち、１２アミノ酸中、８アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０６３８】
配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも７５％（すなわち、１２アミノ酸中、９アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０６３９】
配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも８３．３％（すなわち、１２アミノ酸中、１０アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０６４０】
配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも９１．６％（すなわち、１２アミノ酸中、１１アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０６４１】
配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、１００％（すなわち、１２アミノ酸中、１２アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０６４２】
配列番号７の重鎖ＣＤＲ１に対して、少なくとも８０％（すなわち、５アミノ酸中、４アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０６４３】
配列番号７の重鎖ＣＤＲ１に対して、１００％（すなわち、５アミノ酸中、５アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０６４４】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも５６．２％（すなわち、１６アミノ酸中、９アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０６４５】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも６２．５％（すなわち、１６アミノ酸中、１０アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０６４６】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも６８．７％（すなわち、１６アミノ酸中、１１アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０６４７】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも７５％（すなわち、１６アミノ酸中、１２アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０６４８】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも８１．２％（すなわち、１６アミノ酸中、１３アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０６４９】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも８７．５％（すなわち、１６アミノ酸中、１４アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０６５０】

配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも９３．７％（すなわち、１６アミノ酸中、１５アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、

【０６５１】

配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、１００％（すなわち、１６アミノ酸中、１６アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、

【０６５２】

配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも５０％（すなわち、１２アミノ酸中、６アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、

【０６５３】

配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも５８．３％（すなわち、１２アミノ酸中、７アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、

【０６５４】

配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも６６．６％（すなわち、１２アミノ酸中、８アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、

【０６５５】

配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも７５％（すなわち、１２アミノ酸中、９アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、

【０６５６】

配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも８３．３％（すなわち、１２アミノ酸中、１０アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、

【０６５７】

配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも９１．６％（すなわち、１２アミノ酸中、１１アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、

【０６５８】

配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、１００％（すなわち、１２アミノ酸中、１２アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド。

【０６５９】

他の例示的な実施形態は、例えば、ヒトＩＬ－６に特異的に結合し、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ以上の以下のＣＤＲまたはその変異体を含むポリペプチドをコードするポリヌクレオチド等の任意の前述のものをコードする、１つ以上のポリヌクレオチド含む：

【０６６０】

配列番号４の軽鎖ＣＤＲ１に対して、少なくとも７２．７％（すなわち、１１アミノ酸中、８アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０６６１】

配列番号４の軽鎖ＣＤＲ１に対して、少なくとも８１．８％（すなわち、１１アミノ酸中、９アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０６６２】

配列番号４の軽鎖ＣＤＲ１に対して、少なくとも９０．９％（すなわち、１１アミノ酸中、１０アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０６６３】

配列番号４の軽鎖ＣＤＲ１に対して、１００％（すなわち、１１アミノ酸中、１１アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０６６４】

配列番号５の軽鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも８５．７％（すなわち、７アミノ酸中、６アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０６６５】

配列番号５の軽鎖ＣＤＲ２に対して、１００％（すなわち、７アミノ酸中、７アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０６６６】

配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも５０％（すなわち、１２アミノ酸中、６アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０６６７】

配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも５８．３％（すなわち、１２アミノ酸中、７アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０６６８】

配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも６６．６％（すなわち、１２アミノ酸中、８アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０６６９】

配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも７５％（すなわち、１２アミノ酸中、９アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０６７０】

配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも８３．３％（すなわち、１２アミノ酸中、１０アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０６７１】

配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも９１．６％（すなわち、１２アミノ酸中、１１アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０６７２】

配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、１００％（すなわち、１２アミノ酸中、１２アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０６７３】

配列番号７の重鎖ＣＤＲ１に対して、少なくとも８０％（すなわち、５アミノ酸中、４アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０６７４】

配列番号７の重鎖ＣＤＲ１に対して、１００％（すなわち、５アミノ酸中、５アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０６７５】

配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも５０％（すなわち、１６アミノ酸中、８アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０６７６】

配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも５６．２％（すなわち、１６アミノ酸中、９アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０６７７】

配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも６２．５％（すなわち、１６アミノ酸中、１０アミノ酸）の同一性有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０６７８】

配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも６８．７％（すなわち、１６アミノ酸中、１１アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０６７９】

配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも７５％（すなわち、１６アミノ酸中、１２アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０６８０】

配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも８１．２％（すなわち、１６アミノ酸中、１３アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０６８１】

配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも８７．５％（すなわち、１６アミノ酸中、１４アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０６８２】

配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも９３．７％（すなわち、１６アミノ酸中、１５アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０６８３】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、１００％（すなわち、１６アミノ酸中、１６アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６８４】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも３３．３％（すなわち、１２アミノ酸中、４アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６８５】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも４１．６％（すなわち、１２アミノ酸中、５アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６８６】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも５０％（すなわち、１２アミノ酸中、６アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６８７】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも５８．３％（すなわち、１２アミノ酸中、７アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６８８】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも６６．６％（すなわち、１２アミノ酸中、８アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６８９】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも７５％（すなわち、１２アミノ酸中、９アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６９０】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも８３．３％（すなわち、１２アミノ酸中、１０アミノ酸）の同一性有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６９１】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも９１．６％（すなわち、１２アミノ酸中、１１アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６９２】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、１００％（すなわち、１２アミノ酸中、１２アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６９３】
配列番号４の軽鎖ＣＤＲ１に対して、少なくとも９０．９％（すなわち、１１アミノ酸中、１０アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６９４】
配列番号４の軽鎖ＣＤＲ１に対して、１００％（すなわち、１１アミノ酸中、１１アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６９５】
配列番号５の軽鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも８５．７％（すなわち、７アミノ酸中、６アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６９６】
配列番号５の軽鎖ＣＤＲ２に対して、１００％（すなわち、７アミノ酸中、７アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６９７】
配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも６６．６％（すなわち、１２アミノ酸中、８アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６９８】
配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも７５％（すなわち、１２アミノ酸中、９アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６９９】
配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも８３．３％（すなわち、１２アミノ酸

中、１０アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０７００】
配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも９１．６％（すなわち、１２アミノ酸中、１１アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０７０１】
配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、１００％（すなわち、１２アミノ酸中、１２アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０７０２】
配列番号７の重鎖ＣＤＲ１に対して、少なくとも８０％（すなわち、５アミノ酸中、４アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０７０３】
配列番号７の重鎖ＣＤＲ１に対して、１００％（すなわち、５アミノ酸中、５アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０７０４】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも５６．２％（すなわち、１６アミノ酸中、９アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０７０５】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも６２．５％（すなわち、１６アミノ酸中、１０アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０７０６】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも６８．７％（すなわち、１６アミノ酸中、１１アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０７０７】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも７５％（すなわち、１６アミノ酸中、１２アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０７０８】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも８１．２％（すなわち、１６アミノ酸中、１３アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０７０９】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも８７．５％（すなわち、１６アミノ酸中、１４アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０７１０】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも９３．７％（すなわち、１６アミノ酸中、１５アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０７１１】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、１００％（すなわち、１６アミノ酸中、１６アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０７１２】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも５０％（すなわち、１２アミノ酸中、６アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０７１３】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも５８．３％（すなわち、１２アミノ酸中、７アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０７１４】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも６６．６％（すなわち、１２アミノ酸中、８アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０７１５】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも７５％（すなわち、１２アミノ酸中、９アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０７１６】

配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも８３．３％（すなわち、１２アミノ酸中、１０アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０７１７】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも９１．６％（すなわち、１２アミノ酸中、１１アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０７１８】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、１００％（すなわち、１２アミノ酸中、１２アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド。
【０７１９】

【表１－１】

表１．例示的な抗ＩＬ－６抗体の配列

抗体	抗体鎖		CDR1		CDR2		CDR3	
	PRT.	Nuc.	PRT.	Nuc.	PRT.	Nuc.	PRT.	Nuc.
Ab1軽鎖*	2	10	4	12	5	13	6	14
	20	720	4	12	5	13	6	14
	647	721	4	12	5	13	6	14
	651		4	12	5	13	6	14
	660	662	4	12	5	13	6	14
	666	722	4	12	5	13	6	14
	699	698	4	694	5	13	6	695
	702	701	4	694	5	13	6	695
	706	705	4	694	5	13	6	695
	709	723	4	12	5	13	6	14
Ab1ヒト化で使用されるヒト軽鎖	648		710		713			
	649		711		714			
	650		712		715			
Ab1重鎖	3	11	7	15	8	16	9	17
	18		7	15	8	16	9	17
	19	724	7	15	120	696	9	17
	652	725	7	15	8	16	9	17
	656		7	15	8	16	9	17
	657	700	7	15	659	696	9	697
	658		7	15	120	696	9	17
	661	663	7	15	8	16	9	17
	664		7	15	8	16	9	17
	665		7	15	120	696	9	17
	704	703	7	15	120	696	9	697
	708	707	7	15	120	696	9	697
Ab1ヒト化で使用されるヒト重鎖	653		716		717			
	654		716		717			

【表１－２】

	655		74	82	718			
Ab2 軽鎖	21	29	23	31	24	32	25	33
	667	669	23	31	24	32	25	33
Ab2 重鎖	22	30	26	34	27	35	28	36
	668	670	26	34	27	35	28	36
Ab3 軽鎖	37	45	39	47	40	48	41	49
	671	673	39	47	40	48	41	49
Ab3 重鎖	38	46	42	50	43	51	44	52
	672	674	42	50	43	51	44	52
Ab4 軽鎖	53	61	55	63	56	64	57	65
	675	677	55	63	56	64	57	65
Ab4 重鎖	54	62	58	66	59	67	60	68
	676	678	58	66	59	67	60	68
Ab5 軽鎖	69	77	71	79	72	80	73	81
	679	681	71	79	72	80	73	81
Ab5 重鎖	70	78	74	82	75	83	76	84
	680	682	74	82	75	83	76	84
Ab6 軽鎖	85	93	87	95	88	96	89	97
	683	685	87	95	88	96	89	97
Ab6 重鎖	86	94	90	98	91	99	92	100
	684	686	90	98	91	99	92	100
Ab7 軽鎖	101	109	103	111	104	112	105	113
	119		103	111	104	112	105	113
	687	689	103	111	104	112	105	113
	693		103	111	104	112	105	113
Ab7 重鎖	102	110	106	114	107	115	108	116
	117		106	114	107	115	108	116
	118		106	114	121		108	116

【表１－３】

	688	690	106	114	107	115	108	116
	691		106	114	107	115	108	116
	692		106	114	121		108	116
Ab8 軽鎖	122	130	124	132	125	133	126	134
Ab8 重鎖	123	131	127	135	128	136	129	137
Ab9 軽鎖	138	146	140	148	141	149	142	150
Ab9 重鎖	139	147	143	151	144	152	145	153
Ab10 軽鎖	154	162	156	164	157	165	158	166
Ab10 重鎖	155	163	159	167	160	168	161	169
Ab11 軽鎖	170	178	172	180	173	181	174	182
Ab11 重鎖	171	179	175	183	176	184	177	185
Ab12 軽鎖	186	194	188	196	189	197	190	198
Ab12 重鎖	187	195	191	199	192	200	193	201
Ab13 軽鎖	202	210	204	212	205	213	206	214
Ab13 重鎖	203	211	207	215	208	216	209	217
Ab14 軽鎖	218	226	220	228	221	229	222	230
Ab14 重鎖	219	227	223	231	224	232	225	233
Ab15 軽鎖	234	242	236	244	237	245	238	246
Ab15 重鎖	235	243	239	247	240	248	241	249
Ab16 軽鎖	250	258	252	260	253	261	254	262
Ab16 重鎖	251	259	255	263	256	264	257	265
Ab17 軽鎖	266	274	268	276	269	277	270	278
Ab17 重鎖	267	275	271	279	272	280	273	281
Ab18 軽鎖	282	290	284	292	285	293	286	294
Ab18 重鎖	283	291	287	295	288	296	289	297
Ab19 軽鎖	298	306	300	308	301	309	302	310
Ab19 重鎖	299	307	303	311	304	312	305	313
Ab20 軽鎖	314	322	316	324	317	325	318	326
Ab20 重鎖	315	323	319	327	320	328	321	329

【表１－４】

Ab21 軽鎖	330	338	332	340	333	341	334	342
Ab21 重鎖	331	339	335	343	336	344	337	345
Ab22 軽鎖	346	354	348	356	349	357	350	358
Ab22 重鎖	347	355	351	359	352	360	353	361
Ab23 軽鎖	362	370	364	372	365	373	366	374
Ab23 重鎖	363	371	367	375	368	376	369	377
Ab24 軽鎖	378	386	380	388	381	389	382	390
Ab24 重鎖	379	387	383	391	384	392	385	393
Ab25 軽鎖	394	402	396	404	397	405	398	406
Ab25 重鎖	395	403	399	407	400	408	401	409
Ab26 軽鎖	410	418	412	420	413	421	414	422
Ab26 重鎖	411	419	415	423	416	424	417	425
Ab27 軽鎖	426	434	428	436	429	437	430	438
Ab27 重鎖	427	435	431	439	432	440	433	441
Ab28 軽鎖	442	450	444	452	445	453	446	454
Ab28 重鎖	443	451	447	455	448	456	449	457
Ab29 軽鎖	458	466	460	468	461	469	462	470
Ab29 重鎖	459	467	463	471	464	472	465	473
Ab30 軽鎖	474	482	476	484	477	485	478	486
Ab30 重鎖	475	483	479	487	480	488	481	489
Ab31 軽鎖	490	498	492	500	493	501	494	502
Ab31 重鎖	491	499	495	503	496	504	497	505
Ab32 軽鎖	506	514	508	516	509	517	510	518
Ab32 重鎖	507	515	511	519	512	520	513	521
Ab33 軽鎖	522	530	524	532	525	533	526	534
Ab33 重鎖	523	531	527	535	528	536	529	537
Ab34 軽鎖	538	546	540	548	541	549	542	550
Ab34 重鎖	539	547	543	551	544	552	545	553
Ab35 軽鎖	554	562	556	564	557	565	558	566
Ab35 重鎖	555	563	559	567	560	568	561	569

【表１－５】

Ab36 軽鎖	570	578	572	580	573	581	574	582
Ab36 重鎖	571	579	575	583	576	584	577	585

【０７２０】
＊重鎖および軽鎖の例示的な配列変異体形態は、別々の行で示される。
【０７２１】
ＰＲＴ．：ポリペプチド配列
【０７２２】
Ｎｕｃ．：例示的なコード配列
【０７２３】
参考として、表１に含まれるもの以外の配列識別子を、表２で要約する。
【０７２４】
【表２】

表２．本出願における配列識別子の要約

配列番号	説明
1	ヒト IL-6
586	カッパ定常軽鎖ポリペプチド配列
587	カッパ定常軽鎖ポリヌクレオチド配列
588	ガンマ-1 定常重鎖ポリペプチド配列
589	ガンマ-1 定常重鎖ポリヌクレオチド配列
590 - 646	ヒト IL-6 ペプチド(図 12 および実施例 14 参照)
719	ガンマ-1 定常重鎖ポリペプチド配列（２つの位置において配列番号 518 と異なる）
726	Ｃ反応性タンパク質ポリペプチド配列
727	IL-6 受容体アルファ
728	IL-6 受容体ベータ/gp130

【０７２５】
そのような抗体フラグメントは、以下の非限定形態の１つ以上で示され得る：Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖ、および単鎖Ｆｖ抗体形態。好ましい実施形態では、本明細書に記載される抗ＩＬ－６抗体は、以下に示す配列を含むカッパ定常軽鎖配列をさらに含む：
【０７２６】
ＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号５８６）。
【０７２７】
別の好ましい実施形態では、本明細書に記載される抗ＩＬ－６抗体は、以下に示す配列の１つを含むガンマ－１定常重鎖ポリペプチド配列をさらに含む：
【０７２８】
ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧ

ＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮ
ＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧ
ＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥ
ＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰ
ＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹ
ＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号５８８）

【０７２９】

および

【０７３０】

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶ
ＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱ
ＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧ
ＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮ
ＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧ
ＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤ
ＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰ
ＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹ
ＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号７１９）。

【０７３１】

本明細書に記載される抗体の実施形態は、ウサギＩｇリーダー、アルブミンプレペプチド、酵母接合因子プレプロ分泌リーダー配列（ピキアパストリスもしくは出芽酵母またはアルファ因子等）、またはヒトＨＡＳリーダー等のリーダー配列を含み得る。例示的なリーダー配列は、以下のように、図３６Ａおよび３７Ａで示されるポリペプチドのＮ終端でＦＲ１からオフセットして示される：配列番号：２および６６０（ＭＤ．．．）および配列番号：３および６６１（ＭＥ．．．）のウサギＩｇリーダー配列、ならびに配列番号：７０６および７０８の分泌を促進するアルブミンプレペプチド。改善された安定性または半減期等の所望の特性を与えるための、当技術分野で知られている他のリーダー配列も、対象への投与前に任意で切断され得る重鎖および／または軽鎖上で、単独でまたは互いに組み合わせて使用され得る。例えば、ポリペプチドは、例えば、リーダー配列を切断する膜結合型シグナルペプチダーゼ等のプロテアーゼを発現する、または含む（または、発現する、もしくは含むために修飾される）細胞または無細胞発現システム内で、発現され得る。

【０７３２】

別の実施形態では、配列番号３、１８、１９、２２、３８、５４、７０、８６、１０２、１１７、１１８、１２３、１３９、１５５、１７１、１８７、２０３、２１９、２３５、２５１、２６７、２８３、２９９、３１５、３３１、３４７、３６３、３７９、３９５、４１１、４２７、４４３、４５９、４７５、４９１、５０７、５２３、５３９、５５５、５７１、６５２、６５６、６５７、６５８、６６１、６６４、６６５、６６８、６７２、６７６、６８０、６８４、６８８、６９１、６９２、７０４、または７０８、または図３４～３７に示されるいずれかのＶＨ配列を含むV_Hポリペプチド配列、および配列番号２、２０、２１、３７、５３、６９、８５、１０１、１１９、１２２、１３８、１５４、１７０、１８６、２０２、２１８、２３４、２５０、２６６、２８２、２９８、３１４、３３０、３４６、３６２、３７８、３９４、４１０、４２６、４４２、４５８、４７４、４９０、５０６、５２２、５３８、５５４、５７０、６４７、６５１、６６０、６６６、６６７、６７１、６７５、６７９、６８３、６８７、６９３、６９９、７０２、７０６、または７０９、または図３４～３７に示されるいずれかのＶＬ配列、もしくはその変異体を含むV_Lポリペプチド配列を含み、該V_HまたはV_Lポリペプチドのフレームワーク残基（ＦＲ残基）の１つ以上が、別のアミノ酸残基と置換され、ＩＬ－６に特異的に結合する抗ＩＬ－６抗体をもたらす単離抗ＩＬ－６抗体を企図する。本発明は、これらの抗体のヒト化およびキメラ形態を企図する。キメラ抗体は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、Ｉ

ｇＧ４、ＩｇＧ５、ＩｇＧ６、ＩｇＧ７、ＩｇＧ８、ＩｇＧ９、ＩｇＧ１０、ＩｇＧ１１、ＩｇＧ１２、ＩｇＧ１３、ＩｇＧ１４、ＩｇＧ１５、ＩｇＧ１６、ＩｇＧ１７、ＩｇＧ１８、またはＩｇＧ１９定常領域、具体的には、配列番号５８８および配列番号５８６に含有される可変重鎖および軽鎖定常領域に由来するＦｃを含み得る。

【０７３３】

本発明の１つの実施形態では、抗体またはV_HもしくはV_Lポリペプチドは、本明細書で参照されるヒト化過程の開始前に、１つ以上のウサギＢ細胞集団から始まる、または選択される。

【０７３４】

本発明の別の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体およびそのフラグメントは、ヒトＩＬ－６タンパク質の霊長類相同体に対して結合特異性を有する。ヒトＩＬ－６タンパク質の霊長類相同体の非限定実施例は、カニクイザル（カニクイザルとしても知られている）および赤毛猿から得られたＩＬ－６である。本発明の別の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体およびそのフラグメントは、ＩＬ－６ＲとのＩＬ－６の会合、および／またはＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ／ｇｐ１３０複合体の産生、および／またはＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ／ｇｐ１３０多重体の産生を阻害し、および／または前述の１つ以上の生物学的作用を拮抗する。

【０７３５】

前述のように、抗体およびそのフラグメントは、化学的リンカー、例えば蛍光色素、酵素、基質、生物発光物質、放射性物質、および化学発光成分等の出可能な成分、または例えばストレプトアビジン、アビジン、ビオチン、細胞毒素、細胞毒性薬、および放射性物質等の機能的な成分等のエフェクター成分を付加するよう、翻訳後に修飾され得る。

【０７３６】

検出可能な成分に関して、さらなる例示的な酵素は、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アセチルコリンエステラーゼ、アルカリ性ホスファターゼ、ベータガラクトシダーゼ、および発光酵素を含むが、それらに限定されない。さらなる例示的な蛍光体は、ローダミン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、ウンベリフェロン、ジクロロトリアジニルアミン、およびフィコエリトリンと塩化ダンシルを含むが、それらに限定されない。さらなる例示的な化学発光成分は、ルミノールを含むが、それに限定されない。さらなる例示的な生物発光物質は、ルシフェリンおよびエクオリンを含むが、それらに限定されない。さらなる例示的な放射性物質は、ヨウ素１２５（^{125}Ｉ）、炭素１４（^{14}Ｃ）、硫黄３５（^{35}Ｓ）、三重水素（^{3}Ｈ）、およびリン３２（^{32}Ｐ）を含むが、それらに限定されない。

【０７３７】

機能的な成分に関して、例示的な細胞毒性薬は、メトトレキサート、アミノプテリン、６－メルカプトプリン、６－チオグアニン、シタラビン、５－フルオロウラシルデカルバジン、メクロレタミン、チオエパクロラムブシル、メルファラン、カルムスチン（ＢＳＮＵ）、マイトマイシンＣ、ロムスチン（ＣＣＮＵ）、１－メチルニトロソ尿素、シクロスファミド、メクロレタミン、ブスルファン、ジブロモマンニトール、ストレプトゾトシン、マイトマイシンＣ、シスジクロロジアミン白金（ＩＩ）（ＤＤＰ）シスプラチン、およびカルボプラチン（パラプラチン）等のアルキル化剤、ダウノルビシン（以前はウノマイシン）、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、デトルビシン、カルミノマイシン、イダルビシン、エピルビシン、ミトキサントロン、およびビサントレンを含むアントラサイクリン、ダクチノマイシン（アクチノマイシンＤ）、ブレオマイシン、カリケアマイシン、ミトラマイシン、およびアンスラマイシン（ＡＭＣ）を含む抗生物質、ならびにビンカアルカロイド、ビンクリスチン、およびビンブラスチン等の有糸分裂阻害剤を含むが、それらに限定されない。他の細胞毒性薬は、パクリタキセル（タキソール）、リシン、緑膿菌外毒素、ゲムシタビン、サイトカラシンＢ、グラミシジンＤ、エチジウムブロマイド、エメチン、エトポシド、テノポシド、コルヒチン、ジヒドロキシアントラセンジオン、１－デヒドロテストステロン、グルココルチコイド、プロカイン、テトラカイン、リドカイン、プロプラノロール、ピューロマイシン、プロカルバジン、ヒドロキシウレア、アスパ

ラギナーゼ、コルチコステロイド、ミトタン（Ｏ、Ｐ’－（ＤＤＤ））、インターフェロン、およびこれらの細胞毒性薬の混合を含む。

【０７３８】

さらなる細胞毒性薬は、カルボプラチン、シスプラチン、パクリタキセル、ゲムシタビン、カリケアマイシン、ドキソルビシン、５－フルオロウラシル、マイトマイシンＣ、アクチノマイシンＤ、シクロホスファミド、ビンクリスチン、ブレオマイシン、ＶＥＧＦアンタゴニスト、ＥＧＦＲアンタゴニスト、白金、タキソール、イリノテカン、５－フルオロウラシル、ゲムシタビン、ロイコボリン、ステロイド、シクロホスファミド、メルファラン、ビンカアルカロイド（例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシンおよび酒石酸ビノレルビン）、マスチン、チロシンキナーゼ阻害剤、放射線治療、性ホルモンアンタゴニスト、選択的アンドロゲン受容体モジュレーター、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、ＰＤＧＦアンタゴニスト、ＴＮＦアンタゴニスト、ＩＬ－１アンタゴニスト、インターロイキン（例えばＩＬ－１２またはＩＬ－２）、ＩＬ－１２Ｒアンタゴニスト、毒素結合モノクローナル抗体、腫瘍抗原特異的モノクローナル抗体、Ｅｒｂｉｔｕｘ（商標）、Ａｖａｓｔｉｎ（商標）、ペルツズマブ抗ＣＤ２０抗体、Ｒｉｔｕｘａｎ（登録商標）、オクレリズマブ、オファツムマブ、ＤＸＬ６２５、Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（登録商標）等の化学療法剤、またはそれらの任意の組み合わせを含むが、それらに限定されない。リシン、ジフテリア毒素、およびシュードモナス毒素等の植物および細菌からの毒性酵素は、細胞型特異的殺傷試薬を産生するために、ヒト化抗体またはその結合フラグメントに結合され得る（Ｙｏｕｌｅ，ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ　Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ７７：５４８３（１９８０）；Ｇｉｌｌｉｌａｎｄ，ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ　Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ７７：４５３９（１９８０）；Ｋｒｏｌｉｃｋ，ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ　Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ７７：５４１９（１９８０））。

【０７３９】

他の細胞毒性薬は、米国特許第６、６５３、１０４号のゴールデンバーグによって記述される、細胞傷害性リボヌクレアーゼを含む。本発明の実施形態はまた、アルファまたはベータ粒子を放射する放射性核種が、複合体形成剤の使用を伴って、または使用なしで、安定的に抗体またはその結合フラグメントに結合される、放射性免疫複合体に関する。そのような放射性核種は、リン３２（^{32}Ｐ）、スカンジウム４７（^{47}Ｓｃ）、銅６７（^{67}Ｃｕ）、ガリウム６７（^{67}Ｇａ）、イットリウム８８（^{88}Ｙ）、イットリウム９０（^{90}Ｙ）、ヨウ素１２５（^{125}Ｉ）、ヨウ素１３１（^{131}Ｉ）、サマリウム１５３（^{153}Ｓｍ）、ルテチウム１７７（^{177}Ｌｕ）、レニウム１８６（^{186}Ｒｅ）、またはレニウム１８８（^{188}Ｒｅ）等のベータ放射体、およびＡスタチン－２１１（^{211}Ａｔ）、鉛２１２（^{212}Ｐｂ）、ビスマス２１２（^{212}Ｂｉ）または－２１３（^{213}Ｂｉ）、またはアクチニウム２２５（^{225}Ａｃ）等のアルファ放射体を含む。

【０７４０】

抗体またはその結合フラグメントを検出可能な部分等に結合するための、Ｈｕｎｔｅｒ　ｅｔ　ａｌ，Ｎａｔｕｒｅ　１４４：９４５（１９６２）、Ｄａｖｉｄ　ｅｔ　ａｌ，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　１３：１０１４（１９７４）、Ｐａｉｎ　ｅｔ　ａｌ，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈ．４０：２１９（１９８１）、ならびにＮｙｇｒｅｎ，Ｊ．，Ｈｉｓｔｏｃｈｅｍ．およびＣｙｔｏｃｈｅｍ．３０：４０７（１９８２）によって説明されるそれらの方法等の方法は当技術分野で知られている。

【０７４１】

本明細書に記載される実施形態は、本明細書で示される、抗体、抗体フラグメント、ディアボディ、ＳＭＩＰ、キャメルボディ、ナノボディ、ＩｇＮＡＲ、ポリペプチド、可変領域、およびＣＤＲに実質的に類似する、変異体および同等物をさらに含む。これらは、例えば、保存置換変異体（すなわち、同様のアミノ酸による１つ以上のアミノ酸置換）を含有し得る。例えば、保存置換は、同一の一般クラス内で、１つの酸性アミノ酸と別の酸性アミノ酸、１つの塩基性アミノ酸と別の塩基性アミノ酸、または１つの中性アミノ酸に

よって別の中性アミノ酸等、別のアミノ酸とのアミノ酸置換を指す。保存アミノ酸置換によって何が意図されるかは、当技術分野でよく知られている。

【０７４２】

別の実施形態では、本発明は、本明細書で示される、抗体フラグメント、可変領域、およびＣＤＲのポリペプチド配列のいずれか１つ以上に対して、少なくとも９０％以上の配列相同性を有するポリペプチド配列を企図する。本発明は、本明細書で示される、抗体フラグメント、可変領域、およびＣＤＲのポリペプチド配列のいずれか１つ以上に対して、より好ましくは、少なくとも９５％以上の配列相同性、さらにより好ましくは、少なくとも９８％以上の配列相同性、およびさらにより好ましくは、少なくとも９９％以上の配列相同性を有するポリペプチド配列、ポリペプチド配列を企図する。核酸とアミノ酸配列との間の相同性を決定するための方法は、当業者によく知られている。

【０７４３】

別の実施形態では、本発明は、本明細書で示される、抗ＩＬ－６活性をさらに有する抗体フラグメント、可変領域、およびＣＤＲの上記で列挙されるポリペプチド相同体をさらに企図する。抗ＩＬ－６活性の非限定実施例は、例えば以下に「抗ＩＬ－６活性」の表題で、本明細書で示される。

【０７４４】

別の実施形態では、本発明は、任意の前述配列に結合する抗イディオタイプ抗体の産生および使用をさらに企図する。例示的な実施形態では、そのような抗イディオタイプ抗体を、抗ＩＬ－６抗体の効果を調節する、減少する、または中和するために、抗ＩＬ－６抗体を受けた対象に投与され得る。そのような抗イディオタイプ抗体はまた、抗ＩＬ－６抗体の存在によって特徴付けられる自己免疫疾患の治療に有用でもあり得る。そのような抗イディオタイプ抗体のさらなる例示的な使用は、例えば、対象の血液または他の体液に存在する抗ＩＬ－６抗体のレベルを監視するため等、本発明の抗ＩＬ－６抗体の検出のためである。

【０７４５】

本発明はまた、本明細書に記載される任意の他のポリヌクレオチド配列と置換される、本明細書に記載される任意のポリペプチドまたはポリヌクレオチド配列を含む抗ＩＬ－６抗体を企図する。例えば、それに対する制限なしに、本発明は、本明細書に記載される任意の可変軽鎖および可変重鎖配列の組み合わせを含む抗体を企図し、本明細書に記載される任意のＣＤＲ配列の、本明細書に記載される任意の他のＣＤＲ配列への置換によって得られる抗体をさらに企図する。

本発明のさらなる例示的実施形態

【０７４６】

別の実施形態では、本発明は、無傷ヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、またはＡｂ３６を含む抗ＩＬ－６抗体と同一の線状または立体構造エピトープに特異的に結合し得、および／または同一の線状または立体構造エピトープへの結合に対して競合し得る、１つ以上の抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントを企図する。好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体またはフラグメントは、無傷ヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、Ａｂ１を含む抗体と同一の線状または立体構造エピトープに特異的に結合し得、および／または同一の線状または立体構造エピトープへの結合に対して競合し得る。

【０７４７】

本発明の別の実施形態では、無傷ＩＬ－６ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、Ａｂ１によって特異的に結合される同一の線状または立体構造エピトープに特異的に結合し得る抗ＩＬ－６抗体は、天然ヒトＩＬ－６ポリペプチドの全長に及ぶ重複線状ペプチド

フラグメントを使用して、エピトープマッピングによって解明されるＩＬ－６エピトープに結合し得る。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６エピトープは、それぞれ、アミノ酸残基３７～５１、アミノ酸残基７０～８４、アミノ酸残基１６９～１８３、アミノ酸残基３１～４５、および／またはアミノ酸残基５８～７２を含むそれらから選択されるＩＬ－６フラグメント中に含まれる１つ以上の残基を含む、またはあるいはそれから成る。

【０７４８】

本発明はまた、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、およびＡｂ３６から選択される抗ＩＬ－６、ならびに上で特定される抗体のＣＤＲの全てまたは大部分を含有するそのキメラ、ヒト化、ヒト、またはフラグメントを含むが、それらに限定されない、本明細書で開示される抗体または抗体フラグメントと同一のＩＬ－６エピトープに結合し、および／またはＩＬ－６への結合に対して抗ＩＬ－６抗体と競合する抗ＩＬ－６抗体を対象とし、それらは、好ましくは脱グリコシル化された抗体である。

【０７４９】

別の実施形態では、本発明はまた、３、１８、１９、２２、３８、５４、７０、８６、１０２、１１７、１１８、１２３、１３９、１５５、１７１、１８７、２０３、２１９、２３５、２５１、２６７、２８３、２９９、３１５、３３１、３４７、３６３、３７９、３９５、４１１、４２７、４４３、４５９、４７５、４９１、５０７、５２３、５３９、５５５、５７１、６５２、６５６、６５７、６５８、６６１、６６４、６６５、６６８、６７２、６７６、６８０、６８４、６８８、６９１、６９２、７０４、または７０８を含むＶ$_H$ポリペプチド配列中に含有されるＣＤＲの１つ以上、および／または配列番号２、２０、２１、３７、５３、６９、８５、１０１、１１９、１２２、１３８、１５４、１７０、１８６、２０２、２１８、２３４、２５０、２６６、２８２、２９８、３１４、３３０、３４６、３６２、３７８、３９４、４１０、４２６、４４２、４５８、４７４、４９０、５０６、５２２、５３８、５５４、５７０、６４７、６５１、６６０、６６６、６６７、６７１、６７５、６７９、６８３、６８７、６９３、６９９、７０２、７０６、または７０９を含むＶ$_L$ポリペプチド配列中に含まれるＣＤＲの１つ以上、および本出願の図３４～３７中に含まれる抗体整列で示されるＶＨおよびＶＬ配列を含む抗ＩＬ－６抗体単独または抗体フラグメントを対象とする。

【０７５０】

本発明の１つの実施形態では、２節前で述べた抗ＩＬ－６抗体は、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、またはＡｂ３６を含む抗ＩＬ－６抗体、ならびに、上でに特定される抗体のＣＤＲの全てまたは大部分を含有するそのキメラ、ヒト化、ヒト、またはフラグメントに含有されるそれらと同一の各可変軽鎖および可変重鎖領域で、少なくとも２つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含み、好ましくは脱グリコシル化された抗体である。本発明の好ましい実施形態では、例えば、それぞれ、配列番号６５７および配列番号７０９中に含まれるＶＨおよびＶＬ配列から成る抗体、または図３４～３７中に含有するヒト化配列の任意の組み合わせを含む抗体等、上述の抗ＩＬ－６抗体の全てのＣＤＲは、Ａｂ１中に含有されるＣＤＲと同一である。

【０７５１】

好ましい実施形態では、上述の抗ＩＬ－６抗体は、各可変軽鎖および可変重鎖領域において、Ａｂ１中に含まれるものと同一の、少なくとも２つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む。別の実施形態では、上述の抗ＩＬ－６抗体の全てのＣＤＲは、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａ

ｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、またはＡｂ３６を含む抗ＩＬ－６抗体、ならびに、以前に特定されている抗体のＣＤＲの全てまたは大部分を含有するそのキメラ、ヒト化、ヒト、またはフラグメントに含有されるＣＤＲと同一であり、好ましくは脱グリコシル化された抗体である。

【０７５２】

本発明の好ましい実施形態では、上述の抗ＩＬ－６抗体のＣＤＲの全ては、Ａｂ１に含有されるＣＤＲと同一であり、より好ましくは、図３４～３７で示される可変重鎖および軽鎖抗体配列の１つに含まれる。

【０７５３】

本発明は、上述の１つ以上の抗ＩＬ－６抗体は脱グリコシル化され、エフェクター機能、半減期、タンパク質分解、および／またはグリコシル化を変化させるよう修飾されたＦｃ領域を含有し、ヒト、ヒト化、単鎖、またはキメラであり、ウサギ（親）抗ＩＬ－６抗体に由来するヒト化抗体であることをさらに企図する。ピキア属における脱グリコシル化抗体の産生を提供する例示的な定常領域は、それぞれ、配列番号５８９および配列番号５８７中の核酸配列によってコードされる配列番号５８８および配列番号５８６中に含まれる。

【０７５４】

本発明は、１つ以上の抗ＩＬ－６抗体をさらに企図し、該抗体の可変軽鎖領域および可変重鎖領域におけるフレームワーク領域（ＦＲ）は、それぞれ、修飾されないか、可変軽鎖または重鎖領域において、多くても２つまたは３つのヒトＦＲ残基を、親ウサギ抗体の対応するＦＲ残基によって置換することによって修飾されたヒトＦＲであり、該ヒトＦＲは、ライブラリに含有される他のヒト生殖細胞系列抗体配列と比較して、対応するウサギ可変重鎖または軽鎖領域に対する高レベルの相同性に基づいてヒト生殖細胞系列抗体配列のライブラリから選択されたヒト可変重鎖および軽鎖抗体配列から得られた。

【０７５５】

本発明の１つの実施形態では、抗ＩＬ－６抗体またはフラグメントは、ＩＬ－６を発現する細胞に関連する疾病を有する患者において、ヒト細胞上で、またはヒト細胞によって発現されるＩＬ－６を含む、ＩＬ－６分子を発現するヒト細胞、および／または体内の循環する可溶性ＩＬ－６分子に特異的に結合し得る。

【０７５６】

別の実施形態では、疾病は、全身疲労、運動誘発性疲労、癌に関連した疲労、ストレスに関連した疲労、炎症性疾患に関連した疲労、慢性疲労症候群、線維筋痛、癌に関連した悪液質、心臓に関連した悪液質、呼吸に関連した悪液質、腎臓に関連した悪液質、加齢に関連した悪液質、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、全身型若年性特発性関節炎、乾癬、乾癬性関節症、強直性脊椎炎、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、リウマチ性多発性筋痛、巨細胞性動脈炎、自己免疫性血管炎、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、シェーグレン症候群、成人発症スティル病、関節リウマチ、全身型若年性特発性関節炎、変形性関節症、骨粗しょう症、パジェット骨病、変形性関節症、多発性骨髄腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、前立腺癌、白血病、腎細胞癌、多中心性キャッスルマン疾病、卵巣癌、癌化学療法における薬物耐性における、癌化学療法毒性、虚血性心疾患、アテローム性動脈硬化症、肥満、糖尿病、喘息、多発性硬化症、アルツハイマー病、脳血管疾患、発熱、急性期反応、アレルギー、貧血、炎症貧血（慢性疾患に伴う貧血）、高血圧症、抑うつ症、慢性疾患に関連する抑うつ症、血栓症、血小板増加症、急性心不全、メタボリック症候群、流産、肥満、慢性前立腺炎、糸球体腎炎、骨盤内炎症性疾患、再灌流傷害、移植片拒絶反応、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、鳥インフルエンザ、天然痘、汎発性インフルエンザ、成人呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、重症急性呼吸器症候群（ＳＡＲＳ）、敗血症、および全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）から選択される。好ましい実施形態では、

疾病は、癌、炎症性疾患、ウイルス性疾患、または自己免疫疾患から選択される。特に好ましい実施形態では、疾病は、関節炎、悪液質、および虚弱症候群である。

【０７５７】

本発明は、検出可能ラベルまたは治療薬に直接的または間接的に付着される、抗ＩＬ－６抗体またはフラグメントをさらに企図する。

【０７５８】

本発明はまた、上で示される、酵母またはヒト好適なコドンを含む、またはあるいはそれから成るものを含む、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントの発現をもたらす、１つ以上の核酸配列を企図する。本発明はまた、該核酸配列を含むベクター（プラスミドまたは組換えウイルス性ベクターを含む）を企図する。本発明はまた、哺乳類、酵母、細菌、および昆虫細胞を含む、上で示される抗体の少なくとも１つを発現する宿主細胞または組換え宿主細胞を企図する。好ましい実施形態では、宿主細胞は酵母細胞である。さらに好ましい実施形態では、酵母細胞は二倍体酵母細胞である。より好ましい実施形態では、酵母細胞はピキア酵母である。

【０７５９】

本発明はまた、ＩＬ－６発現細胞に関連する疾病または状態を有する患者に、少なくとも１つの抗ＩＬ－６抗体またはフラグメントの治療に有効な量を投与することを含む治療方法を企図する。治療され得る疾病は、上で示される非限定リストで示される。好ましい実施形態では、疾病は、癌、自己免疫疾患、または炎症状態から選択される。特に好ましい実施形態では、疾病は癌またはウイルス感染である。別の実施形態では、治療は、別の治療薬の投与、または化学療法、放射線治療、サイトカイン投与、または遺伝子治療から選択されるレジメンをさらに含む。

【０７６０】

本発明は、少なくとも１つの抗ＩＬ－６抗体の診断上有効な量を投与することを含む、ＩＬ－６を発現する細胞の存在を検出する生体内造影の方法をさらに企図する。１つの実施形態では、該投与は、疾病部位を発現するＩＬ－６で抗体の検出を促進する、放射性核種または蛍光色素分子の投与をさらに含む。本発明の別の実施形態では、生体内造影の方法は、腫瘍もしくは転移を発現するＩＬ－６を検出するために使用され、または細胞を発現するＩＬ－６に関連する自己免疫疾患の部位の存在を検出するために使用される。さらなる実施形態では、該生体内造影方法の結果は、放射線治療、化学療法、またはそれらの組み合わせを含む適切な治療計画の設計を促進するために使用される。

抗ＩＬ－６抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド

【０７６１】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０７６２】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＣＴＡＴＧＡＴＡＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＧＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＣＡＴＴＡＡＣＡＡＴ
ＧＡＡＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＧＴＣＣＣＡ
ＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＡＧＧＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴ
ＣＴＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＴＣ
ＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡ
ＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＧＴＣＴＧＡＧＧＡＡＴＡＴＴＧＡ
ＴＡＡＴＧＣＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡＣＧＴ
ＡＣＧＧＴＡＧＣＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴＣＡＴＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣＴＧ
ＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＣＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧＣＣＴ

ＧＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴ（配列番号１０）。

【０７６３】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０７６４】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＡＣＴＡＣＴＡＣＧＴＧＡＣＣ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧ
ＧＡＡＴＣＡＴＴＴＡＴＧＧＴＡＧＴＧＡＴＧＡＡＡＣＧＧＣＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧ
ＧＧＣＧＡＴＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧ
ＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣＡＧＣＣＧＣＧＧＡＣＡＣＧＧ
ＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＡＴＧＡＴＡＧＴＡＧＴＧＡＣＴＧＧＧＡ
ＴＧＣＡＡＡＡＴＴＴＡＡＣＴＴＧＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＣＡＣＣＣＴＧＧＴＣＡＣＣ
ＧＴＣＴＣＧＡＧＣＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣＣＣＣ
ＴＧＧＣＡＣＣＣＴＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣＧＧＣ
ＣＣＴＧＧＧＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＧ（配列番号１１）。

【０７６５】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号７００の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０７６６】

ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＧＧＧＡＧＧＣＴＴＧＧＴＣＣＡＧ
ＣＣＴＧＧＧＧＧＧＴＣＣＣＴＧＡＧＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴＧＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴ
ＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＡＣＴＡＣＴＡＣＧＴＧＡＣＣＴＧＧＧＴＣＣＧＴＣＡＧＧＣ
ＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＣＧＧＣＡＴＣＡＴＣＴＡＴＧＧＴ
ＡＧＴＧＡＴＧＡＡＡＣＣＧＣＣＴＡＣＧＣＴＡＣＣＴＣＣＧＣＴＡＴＡＧＧＣＣＧＡＴ
ＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＴＴＣＣＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＴＧＴＡＴＣＴ
ＴＣＡＡＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＡＧＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣＴＧＣＴＧＴＧＴＡＴ
ＴＡＣＴＧＴＧＣＴＡＧＡＧＡＴＧＡＴＡＧＴＡＧＴＧＡＣＴＧＧＧＡＴＧＣＡＡＡＧＴ
ＴＣＡＡＣＴＴＧＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＧＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧ
Ｃ（配列番号７００）。

【０７６７】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号７２３の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０７６８】

ＧＣＴＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＴＴＣＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＧＣＡ
ＴＣＴＧＴＡＧＧＡＧＡＣＡＧＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣ
ＡＧＡＧＣＡＴＴＡＡＣＡＡＴＧＡＧＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣ
ＡＧＧＧＡＡＡＧＣＣＣＣＴＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＡＧＧＧＣＡＴＣＣＡＣＴ
ＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＡＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴ
ＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＣＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣ
ＴＧＡＴＧＡＴＴＴＴＧＣＡＡＣＴＴＡＴＴＡＣＴＧＣＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＧＴ
ＣＴＧＡＧＧＡＡＣＡＴＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＡＡＧＧ
ＴＧＧＡＡＡＴＣＡＡＡＣＧＴ（配列番号７２３）。

【０７６９】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメ

ントは、配列番号２もしくは配列番号７０９または図３４～３７に含有されるそれらのいずれかの可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１２、配列番号１３、および配列番号１４のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０７７０】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３もしくは配列番号６５７または図３４～３７に含有されるそれらのいずれかの可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１６、および配列番号１７のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０７７１】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列の１つ以上を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする以下のポリヌクレオチドの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれらから成る：配列番号２の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号１０、配列番号３の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号１１、配列番号６５７のＶＨ配列をコードするポリヌクレオチド７００、配列番号７０９に含有されるＶＬ配列をコードするポリヌクレオチド７２３、または図３４～３７に含有される他のＶＬもしくはＶＨポリペプチドのいずれか、配列番号１０の軽鎖可変領域（配列番号１２、配列番号１３、および配列番号１４）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド、および配列番号１１の重鎖可変領域（配列番号１５、配列番号１６、および配列番号１７）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド。

【０７７２】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号２１の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０７７３】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＣＴＡＴＧＡＴＡＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＴＧＴＧＧＡＧＧＴＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＡＣＣＡＴＴＴＡＣＡＧＴ
ＴＧＧＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡ
ＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＣＡＧＧＣＡＴＣＣＧＡＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴ
ＣＣＣＡＴＣＧＣＧＡＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＴＧＧＧＧＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＡＣ
ＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡ
ＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＧＴＧＧＴＡＧＴＡＡＴＧＴＴＧＡ
ＴＡＡＴＧＴＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡＣＧＴ
ＡＣＧＧＴＡＧＣＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴＣＡＴＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣＴＧ
ＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＣＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧＣＣＴ
ＧＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＡＧＡＧＧＣＣＡＡＡＧ（配列番号２９）
。

【０７７４】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号２２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０７７５】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＧＡＧＣＡＧＣＴＧＡＡＧＧＡＧＴＣＣＧ

ＧＧＧＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＴＡＣ
ＣＴＧＣＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＡＴＧＡＣＣＡＴＧＣＡＡＴＧ
ＧＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＡＣＡ
ＴＣＧＧＡＴＴＣＡＴＴＡＡＴＡＧＴＧＧＴＧＧＴＡＧＣＧＣＡＣＧＣＴＡＣＧＣＧＡＧ
ＣＴＧＧＧＣＡＧＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣ
ＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡ
ＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＴＣＡＧＡＧＧＧＧＧＴＧＣＴＧＴＴＴＧＧＡＧ
ＴＡＴＴＣＡＴＡＧＴＴＴＴＧＡＴＣＣＣＴＧＧＧＧＣＣＣＡＧＧＧＡＣＣＣＴＧＧＴＣ
ＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣ
ＣＣＣＴＧＧＣＡＣＣＣＴＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣ
ＧＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧ（配列番号３０）。

【０７７６】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２１の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３１、配列番号３２、および配列番号３３のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０７７７】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２２の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３４、配列番号３５、および配列番号３６のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０７７８】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列の１つ以上を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれらから成る：配列番号２１の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号２９、配列番号２２の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号３０、配列番号２９の軽鎖可変領域（配列番号３１、配列番号３２、および配列番号３３）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド、配列番号３０の重鎖可変領域（配列番号３４、配列番号３５、および配列番号３６）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド。

【０７７９】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号３７の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０７８０】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＣＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＴＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＧＣＡＴＣＡＧＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＧＡＣ
ＡＡＣＡＡＣＴＡＣＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＴＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣ
ＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣ
ＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＧＴＧＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡ
ＣＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＡＧＡＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧ
ＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＴＴＧＴＧＣＡＧＧＣＧＴＴＴＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＡＧ
ＴＧＡＴＡＡＴＧＣＣＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡ
ＣＧＴＡＣＧＧＴＡＧＣＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴＣＡＴＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴ
ＣＴＧＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＣＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧ

ＣＣＴＧＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴＣＴ（配列番号４５）。

【０７８１】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３８の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０７８２】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＧＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＣＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＧＴＣＴＡＣＴＡＣＡＴＧＡＡＣ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧ
ＧＡＴＴＣＡＴＴＡＣＡＡＴＧＡＧＴＧＡＴＡＡＴＡＴＡＡＡＴＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧ
ＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧ
ＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧ
ＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＧＡＧＴＣＧＴＧＧＣＴＧＧＧＧＴＡＣＡＡＴ
ＧＧＧＴＣＧＧＴＴＧＧＡＴＣＴＣＴＧＧＧＧＣＣＣＡＧＧＣＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣ
ＧＴＣＴＣＧＡＧＣＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣＣＣＣ
ＴＧＧＣＡＣＣＣＴＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣＧＧＣ
ＣＣＴＧＧＧＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＧ（配列番号４６）。

【０７８３】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３７の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４７、配列番号４８、および配列番号４９のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０７８４】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３８の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５０、配列番号５１、および配列番号５２のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０７８５】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列の１つ以上を含むポリヌクレオチド配列を企図する。　本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントまたは変異体をコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれらから成る：配列番号３７の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号４５、配列番号３８の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号４６、配列番号３７の軽鎖可変領域（配列番号４７、配列番号４８、および配列番号４９）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド、配列番号３８の重鎖可変領域（配列番号５０、配列番号５１、および配列番号５２）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド。

【０７８６】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号５３の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０７８７】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＴＡＴＧＴＧＡＣＣＣＴＧＴＧＣＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＴＣＣＣＧＴＡＴＣＴＧＣＡＣＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＧＣＡＴＣＡＧＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＧＡＧ

ＡＡＣＡＡＣＴＡＴＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＴＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣ
ＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣ
ＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡ
ＣＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＴＡＣＡＧＡＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧ
ＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＴＴＧＴＧＣＡＧＧＣＧＴＴＴＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＡＧ
ＴＧＡＴＧＡＴＧＣＣＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡ
ＣＧＴＡＣＧＧＴＡＧＣＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴＣＡＴＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴ
ＣＴＧＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＣＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧ
ＣＣＴＧＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴ（配列番号６１）。

【０７８８】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号５４の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０７８９】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＧＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＧＡＧＣＡＧＣＴＧＡＡＧＧＡＧＴＣＣＧ
ＧＡＧＧＡＧＧＣＣＴＧＧＴＡＡＣＧＣＣＴＧＧＡＧＧＡＡＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣ
ＣＴＧＣＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＡＴＧＣＣＴＡＣＴＡＣＡＴＧ
ＡＡＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡ
ＴＣＧＧＡＴＴＣＡＴＴＡＣＴＣＴＧＡＡＴＡＡＴＡＡＴＧＴＡＧＣＴＴＡＣＧＣＧＡＡ
ＣＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＴＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣ
ＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＣＣＣＧＡＧＧＡＣＡ
ＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＧＡＧＴＣＧＴＧＧＣＴＧＧＧＧＴＧＣ
ＡＡＴＧＧＧＴＣＧＧＴＴＧＧＡＴＣＴＣＴＧＧＧＧＣＣＡＴＧＧＣＡＣＣＣＴＧＧＴＣ
ＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣ
ＣＣＣＴＧＧＣＡＣＣＣＴＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣ
ＧＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＧ（配列番号６２）。

【０７９０】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５３の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号６３、配列番号６４、および配列番号６５のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０７９１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５４の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号６６、配列番号６７、および配列番号６８のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０７９２】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列の１つ以上を含むポリヌクレオチド配列を企図する。　本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントまたは変異体をコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれらから成る：配列番号５３の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号６１、配列番号５４の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号６２、配列番号５３の軽鎖可変領域（配列番号６３、配列番号６４、および配列番号６５）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド、配列番号５４の重鎖可変領域（配列番号６６、配列番号６７、および配列番号６８）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド。

【０７９３】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリ

ヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号６９の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０７９４】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＣＣＡＡＧＴＧＣＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＧＣＣＴＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＣＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＧＡＴＧＡＴ
ＡＡＣＡＡＣＴＧＧＴＴＡＧＧＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＧＡＧＧＧＣＡＧＣ
ＣＴＣＣＣＡＡＧＴＡＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＴＣＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣ
ＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡ
ＣＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧ
ＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＧＣＡＧＧＣＧＧＴＴＴＴＡＧＴＧＧＴＡＡＴＡＴ
ＣＴＴＴＧＣＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡＣＧＴ
ＡＣＧＧＴＡＧＣＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴＣＡＴＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣＴＧ
ＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＣＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧＣＣＴ
ＧＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴＣＴ（配列番号７７）。

【０７９５】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号７０の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０７９６】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＴＧＣＡＡＴＧＡＧＣ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＡＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＣＧ
ＧＡＡＴＣＡＴＴＧＧＴＧＧＴＴＴＴＧＧＴＡＣＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧ
ＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧ
ＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＧＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧ
ＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＧＴＧＧＴＣＣＴＧＧＴＡＡＴＧＧＴＧＧ
ＴＧＡＣＡＴＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＧＡＣＣＣＴＧＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣ
ＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣＣＣＣＴＧＧＣＡＣＣＣＴ
ＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣＧＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴＧ
ＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＧＡＣＴ（配列番号７８）。

【０７９７】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号６９の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号７９、配列番号８０、および配列番号８１のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０７９８】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号７０の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号８２、配列番号８３、および配列番号８４のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０７９９】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列の１つ以上を含むポリヌクレオチド配列を企図する。　本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントまたは変異体をコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドの全てを含む

、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれらから成る：配列番号６９の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号７７、配列番号７０の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号７８、配列番号６９の軽鎖可変領域（配列番号７９、配列番号８０、および配列番号８１）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド、配列番号７０の重鎖可変領域（配列番号８２、配列番号８３、および配列番号８４）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド。

【０８００】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号８５の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８０１】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＡＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡＣＣＣＡＧＡＣＡＣＣＡＴＣＧＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＴＡＣＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＴＡＡＴＴＴＣＴＴＡＴＣＧＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＣＡＧＧＣＡＴＣＣＡＡＡＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＧＡＴＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＴＡＧＧＣＧＧＴＴＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＣＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡＣＧＴＡＣＧＧＴＡＧＣＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴＣＡＴＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣＴＧＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＣＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧＣＣＴＧＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴＣ（配列番号９３）。

【０８０２】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号８６の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８０３】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＧＣＴＣＡＣＣＴＧＣＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＡＴＣＧＡＣＣＴＣＡＧＴＧＡＣＴＡＴＧＣＡＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧＧＡＡＴＣＡＴＴＴＡＴＧＣＴＧＧＴＡＧＴＧＧＴＡＧＣＡＣＡＴＧＧＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＡＴＧＧＡＴＡＣＧＡＴＧＡＣＴＡＴＧＧＴＧＡＴＴＴＣＧＡＴＣＧＡＴＴＧＧＡＴＣＴＣＴＧＧＧＧＣＣＣＡＧＧＣＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣＧＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣＣＣＣＴＧＧＣＡＣＣＣＴＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣＧＧＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＧＡＣＴ（配列番号９４）。

【０８０４】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号８５の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号９５、配列番号９６、および配列番号９７のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８０５】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号８６の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号９８、配列番号９９、および配列番号１００のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８０６】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列の１つ以上を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントまたは変異体をコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれらから成る：配列番号８５の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号９３、配列番号８６の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号９４、配列番号８５の軽鎖可変領域（配列番号９５、配列番号９６、および配列番号９７）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド、配列番号８６の重鎖可変領域（配列番号９８、配列番号９９、および配列番号１００）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド。

【０８０７】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号１０１の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８０８】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＣＴＡＴＧＡＴＡＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＧＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＡＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＣＡＴＴＡＡＣＡＡＴ
ＧＡＡＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＴＣＡＧＧＧＣＡＧＣＧＴＣＣＣＡ
ＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＡＧＧＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴ
ＣＴＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＴＣ
ＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡ
ＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＧＴＣＴＧＡＧＧＡＡＴＡＴＴＧＡ
ＴＡＡＴＧＣＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡＣＧＴ
ＡＣＧＧＴＡＧＣＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴＣＡＴＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣＴＧ
ＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＣＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧＣＣＴ
ＧＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴＣ（配列番号１０９）。

【０８０９】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号１０２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８１０】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＴＣＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＡＣＴＡＣＴＡＣＡＴＧＡＣＣ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧ
ＧＡＡＴＧＡＴＴＴＡＴＧＧＴＡＧＴＧＡＴＧＡＡＡＣＡＧＣＣＴＡＣＧＣＧＡＡＣＴＧ
ＧＧＣＧＡＴＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧ
ＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣＡＧＣＣＧＣＧＧＡＣＡＣＧＧ
ＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＡＴＧＡＴＡＧＴＡＧＴＧＡＣＴＧＧＧＡ
ＴＧＣＡＡＡＡＴＴＴＡＡＣＴＴＧＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＧＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣ
ＧＴＣＴＣＧＡＧＣＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣＣＣＣ

ＴＧＧＣＡＣＣＣＴＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣＧＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＧ（配列番号１１０）。

【０８１１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１０１の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１１１、配列番号１１２、および配列番号１１３のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８１２】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１０２の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１１４、配列番号１１５、および配列番号１１６のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８１３】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列の１つ以上を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれらから成る：配列番号１０１の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号１０９、配列番号１０２の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号１１０、配列番号１０１の軽鎖可変領域（配列番号１１１、配列番号１１２、および配列番号１１３）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド、配列番号１０２の重鎖可変領域（配列番号１１４、配列番号１１５、および配列番号１１６）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド。

【０８１４】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号１２２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８１５】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＡＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡＣＣＣＡＧＡＣＡＣＣＡＴＣＡＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＴＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＧＧＴＡＡＴＡＡＣＣＡＧＧＡＣＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＴＴＣＡＧＣＡＧＡＧＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＡＡＡＴＡＴＣＣＡＡＡＣＴＧＧＡＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣＡＣＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＣＧＴＡＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＴＡＧＧＣＧＧＴＴＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＣＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴ（配列番号１３０）。

【０８１６】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号１２３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８１７】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＣＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＧＴＣＧＴＡＣＡＡＴＧＴＣＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＣＧＧＡＴＡＣＡＴＴＴＧＧＡＧＴＧＧＴＧＧＴＡＧＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧ

ＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧ
ＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧ
ＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＴＴＧＧＧＣＧＡＴＡＣＴＧＧＴＧＧＴＣＡ
ＣＧＣＴＴＡＴＧＣＴＡＣＴＣＧＣＴＴＡＡＡＴＣＴＣ（配列番号１３１）。

【０８１８】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１２２の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１３２、配列番号１３３、および配列番号１３４のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８１９】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１２３の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１３５、配列番号１３６、および配列番号１３７のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８２０】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列の１つ以上を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれらから成る：配列番号１２２の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号１３０、配列番号１２３の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号１３１、配列番号１２２の軽鎖可変領域（配列番号１３２、配列番号１３３、および配列番号１３４）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド、配列番号１２３の重鎖可変領域（配列番号１３５、配列番号１３６、および配列番号１３７）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド。

【０８２１】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号１３８の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８２２】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＡＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＡＣＣＡＴＣＧＴＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＧＣＡＴＣＡＧＴＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＧＴ
ＡＡＴＡＡＧＴＡＣＣＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣ
ＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＴＧＧＡＣＡＴＣＣＡＡＡＣＴＧＧＣＡＴＣ
ＴＧＧＧＧＣＣＣＣＡＴＣＡＣＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡ
ＣＡＡＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧ
ＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＴＡＧＧＣＧＣＴＴＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＣ
ＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴ（配列番号１４６）。

【０８２３】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号１３９の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８２４】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＡＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＣＣＴＧＡＣＧＡＡＡＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＧＧＡＧＧＧＣＧＧＣＴＡＣＡＴＧＡＣＣ

ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧ
ＧＡＡＴＣＡＧＴＴＡＴＧＡＴＡＧＴＧＧＴＡＧＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧ
ＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＧＡＣＣＴＣＧＴＣＧＡＣＣ
ＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡ
ＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＣＧＴＣＡＧＡＴＣＡＣＴＡＡＡＡＴＡＴＣＣＴＡＣ
ＴＧＴＴＡＣＴＴＣＴＧＡＴＧＡＣＴＴＧ（配列番号１４７）。

【０８２５】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１３８の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１４８、配列番号１４９、および配列番号１５０のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８２６】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１３９の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１５１、配列番号１５２、および配列番号１５３のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８２７】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列の１つ以上を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれらから成る：配列番号１３８の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号１４６、配列番号１３９の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号１４７、配列番号１３８の軽鎖可変領域（配列番号１４８、配列番号１４９、および配列番号１５０）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド、配列番号１３９の重鎖可変領域（配列番号１５１、配列番号１５２、および配列番号１５３）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド。

【０８２８】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号１５４の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８２９】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＡＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＡＣＣＡＴＣＡＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＴＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＴ
ＡＡＴＡＡＣＧＡＣＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣ
ＣＴＣＣＴＡＡＡＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＴＡＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣ
ＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡ
ＣＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧ
ＣＴＧＣＣＧＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＴＡＧＧＣＧＧＴＴＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＣ
ＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴ（配列番号１６２）。

【０８３０】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号１５５の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８３１】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ

ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＧＴＡＴＣＴＧＧＡＴＴＡＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＧＣＡＡＴＡＣＡＡＴＡＡＡＣ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＣＧ
ＧＡＴＡＣＡＴＴＴＧＧＡＧＴＧＧＴＧＧＴＡＧＴＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧ
ＧＧＴＧＡＡＴＧＧＴＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧ
ＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧ
ＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＧＧＧＧＴＴＡＣＧＣＴＡＧＴＧＧＴＧＧ
ＴＴＡＴＣＣＴＴＡＴＧＣＣＡＣＴＣＧＧＴＴＧＧＡＴＣＴＣ（配列番号１６３）。

【０８３２】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１５４の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１６４、配列番号１６５、および配列番号１６６のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８３３】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１５５の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１６７、配列番号１６８、および配列番号１６９のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８３４】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列の１つ以上を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれらから成る：配列番号１５４の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号１６２、配列番号１５５の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号１６３、配列番号１５４の軽鎖可変領域（配列番号１６４、配列番号１６５、および配列番号１６６）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド、配列番号１５５の重鎖可変領域（配列番号１６７、配列番号１６８、および配列番号１６９）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド。

【０８３５】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号１７０の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８３６】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＡＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＡＣＣＡＴＣＣＴＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＴＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＴ
ＡＡＣＧＡＣＴＡＣＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＡＣＡＧＡＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＡＣ
ＧＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＡＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＴＴＣＣＡＡＡＣＴＧＧＣＡＴＣ
ＴＧＧＧＧＴＣＣＣＧＴＣＡＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＡＡ
ＣＡＧＴＴＴＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＧＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧ
ＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＴＧＧＧＣＧＡＴＴＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＣ
ＴＧＡＴＡＡＴＡＣＴ（配列番号１７８）。

【０８３７】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号１７１の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８３８】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＴＴＧ
ＣＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＡＣＣＣＴＣＡＧＴＡＣＣＡＡＣＴＡＣＴＡＣＣＴＧ
ＡＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＡＧＡＡＴＧＧＡ
ＴＣＧＧＡＡＴＣＡＴＴＴＡＴＣＣＴＡＧＴＧＧＴＡＡＣＡＣＡＴＡＴＴＧＣＧＣＧＡＡ
ＧＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＴＣＧ
ＡＣＣＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧ
ＡＣＡＣＡＧＣＣＡＣＧＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＡＡＴＴＡＴＧＧＴＧＧＴＧＡ
ＴＧＡＡＡＧＴＴＴＧ（配列番号１７９）。

【０８３９】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１７０の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１８０、配列番号１８１、および配列番号１８２のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８４０】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１７１の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１８３、配列番号１８４、および配列番号１８５のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８４１】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列の１つ以上を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれらから成る：配列番号１７０の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号１７８、配列番号１７１の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号１７９、配列番号１７０の軽鎖可変領域（配列番号１８０、配列番号１８１、および配列番号１８２）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド、配列番号１７１の重鎖可変領域（配列番号１８３、配列番号１８４、および配列番号１８５）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド。

【０８４２】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号１８６の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８４３】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＡＴＧＴＴＧＴＧＡＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＣＧＴＧＧＡＧＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＡＣＣＡＴＴＧＧＣＡＡＴ
ＧＣＡＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＴＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡ
ＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＡＡＧＧＣＡＴＣＣＡＡＡＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴ
ＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＡＣ
ＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡ
ＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＴＧＧＴＧＴＴＡＴＴＴＴＧＧＴＧＡＴＡＧＴＧＴＴ（配列番号１９４）を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８４４】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号１８７の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれ

から成る：

【０８４５】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＡＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＧＡＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＣＧ
ＧＧＧＧＡＧＧＣＣＴＧＧＴＣＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＡＴＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣ
ＣＴＧＣＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＧＡＣＴＴＣＡＧＴＡＧＣＧＧＣＴＡＣＴＡＣ
ＡＴＧＴＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴ
ＧＧＡＴＣＧＣＧＴＧＴＡＴＴＴＴＣＡＣＴＡＴＴＡＣＴＡＣＴＡＡＣＡＣＴＴＡＣＴＡ
ＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＧＡＣＣ
ＴＣＧＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＴＧＡＣＴＣＴＧＣＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣＡＧ
ＣＣＧＣＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＣＴＣＴＧＴＧＣＧＡＧＡＧＧＧＡＴＴＴＡ
ＴＴＣＴＧＡＴＡＡＴＡＡＴＴＡＴＴＡＴＧＣＣＴＴＧ（配列番号１９５）。

【０８４６】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１８６の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１９６、配列番号１９７、および配列番号１９８のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８４７】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１８７の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１９９、配列番号２００、および配列番号２０１のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８４８】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列の１つ以上を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれらから成る：配列番号１８６の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号１９４、配列番号１８７の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号１９５、配列番号１８６の軽鎖可変領域（配列番号１９６、配列番号１９７、および配列番号１９８）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド、配列番号１８７の重鎖可変領域（配列番号１９９、配列番号２００、および配列番号２０１）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド。

【０８４９】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号２０２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８５０】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＡＴＧＴＴＧＴＧＡＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＣＧＴＧＧＡＧＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＡＧＣＡＴＴＧＧＣＡＡＴ
ＧＣＡＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡ
ＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＡＡＧＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴ
ＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＴＣ
ＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＧ
ＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＴＧＧＴＧＴＴＡＴＴＴＴＧＧＴＧＡＴＡＧＴＧＴＴ（配列番号２１０）。

【０８５１】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号２０３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８５２】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＣＧ
ＧＧＧＧＡＧＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＣＣＧＧＧＧＧＧＣＡＴＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣ
ＣＴＧＣＡＡＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＴＴＣＡＧＴＡＧＣＧＧＣＴＡＣＴＡＣ
ＡＴＧＴＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴ
ＣＧＡＴＣＧＣＡＴＧＣＡＴＴＴＴＴＡＣＴＡＴＴＡＣＴＧＡＴＡＡＣＡＣＴＴＡＣＴＡ
ＣＧＣＧＡＡＣＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＧＣＣＣ
ＴＣＧＴＣＧＣＣＣＡＣＧＧＴＧＡＣＴＣＴＧＣＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣＡＧ
ＣＣＧＣＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＧＡＧＧＧＧＧＡＴＴＴＡ
ＴＴＣＴＡＣＴＧＡＴＡＡＴＴＡＴＴＡＴＧＣＣＴＴＧ（配列番号２１１）。

【０８５３】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２０２の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２１２、配列番号２１３、および配列番号２１４のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８５４】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２０３の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２１５、配列番号２１６、および配列番号２１７のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８５５】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列の１つ以上を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれらから成る：配列番号２０２の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号２１０、配列番号２０３の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号２１１、配列番号２０２の軽鎖可変領域（配列番号２１２、配列番号２１３、および配列番号２１４）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド、配列番号２０３の重鎖可変領域（配列番号２１５、配列番号２１６、および配列番号２１７）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド。

【０８５６】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号２１８の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８５７】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＡＴＧＴＴＧＴＧＡＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＣＧＴＧＧＡＧＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＣＧＴＴＡＧＴＡＧＣ
ＴＡＣＴＴＡＡＡＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡ
ＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＡＧＧＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＡＡＴＣＴＧＧＧＧＴ
ＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＴＣ
ＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡ
ＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＴＧＴＡＣＴＴＡＴＧＧＴＡＣＴＡＧＴＡＧＴＡＧＴＴＡ

ＴＧＧＴＧＣＴＧＣＴ（配列番号２２６）。

【０８５８】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号２１９の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８５９】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＣＧＴＣＴＣＴＧＧＴＡＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＧＣＡＡＴＧＣＡＡＴＡＡＧＣ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧ
ＧＡＡＴＣＡＴＴＡＧＴＴＡＴＡＧＴＧＧＴＡＣＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧ
ＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＴＣＧＡＣＣ
ＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＴＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡ
ＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＣＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＡＴＧＡＣＣＣＴＡＣＧＡＣＡＧＴ
ＴＡＴＧＧＴＴＡＴＧＴＴＧＡＴＡＣＣＴＴＴＴＧＧＡＧＣＣＧＧＣＡＴＧＧＡＣＣＴＣ
（配列番号２２７）。

【０８６０】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２１８の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２２８、配列番号２２９、および配列番号２３０のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８６１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２１９の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２３１、配列番号２３２、および配列番号２３３のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８６２】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列の１つ以上を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれらから成る：配列番号２１８の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号２２６、配列番号２１９の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号２２７、配列番号２１８の軽鎖可変領域（配列番号２２８、配列番号２２９、および配列番号２３０）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド、配列番号２１９の重鎖可変領域（配列番号２３１、配列番号２３２、および配列番号２３３）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド。

【０８６３】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号２３４の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８６４】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＣＣＡＡＧＴＧＣＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＧＣＡＴＣＧＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＣＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＧ
ＡＡＣＡＡＣＴＡＣＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣ
ＣＴＣＣＣＡＡＡＧＧＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＴＣＴＧＣＡＴＣＧＡＣＴＣＴＡＧＡＴＴＣ

ＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＴＧＣＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡ
ＣＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧ
ＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＴＡＧＧＣＡＧＴＴＡＴＧＡＴＴＧＴＡＧＴＡＧ
ＴＧＧＴＧＡＴＴＧＴＴＡＴＧＣＴ（配列番号２４２）。

【０８６５】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号２３５の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８６６】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＴＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＡＧＡＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＡＴＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＴＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＣＴＧＧＡＴＧＴＧＣ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＣＧ
ＣＡＴＧＣＡＴＴＧＴＴＡＣＴＧＧＴＡＡＴＧＧＴＡＡＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＡ
ＣＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＴＣＧ
ＡＣＣＡＣＧＧＴＧＡＣＴＣＴＧＣＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣＡＧＣＣＧＣＧＧ
ＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＴＴＧＴＧＣＧＡＡＡＧＣＣＴＡＴＧＡＣＴＴＧ（配列番号２４３）。

【０８６７】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２３４の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２４４、配列番号２４５、および配列番号２４６のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８６８】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２３５の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２４７、配列番号２４８、および配列番号２４９のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８６９】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列の１つ以上を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれらから成る：配列番号２３４の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号２４２、配列番号２３５の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号２４３、配列番号２３４の軽鎖可変領域（配列番号２４４、配列番号２４５、および配列番号２４６）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド、配列番号２３５の重鎖可変領域（配列番号２４７、配列番号２４８、および配列番号２４９）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド。

【０８７０】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号２５０の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８７１】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＴＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＣＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＴＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＧＣＡＴＣＡＧＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＧＡＣ

ＡＡＣＡＡＣＴＡＴＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＡＣＡＧＣ
ＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣ
ＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＣＧＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡ
ＣＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＡＧＡＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧ
ＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＴＴＧＴＧＣＡＧＧＣＧＴＴＴＴＴＡＡＴＧＡＴＧＡＴＡＧ
ＴＧＡＴＧＡＴＧＣＣ（配列番号２５８）。

【０８７２】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号２５１の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８７３】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＣＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＣＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＧＣＡＴＡＣＴＡＴＡＴＧＡＧＣ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧ
ＧＡＴＴＣＡＴＴＡＣＴＣＴＧＡＧＴＧＡＴＣＡＴＡＴＡＴＣＴＴＡＣＧＣＧＡＧＧＴＧ
ＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧ
ＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧ
ＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＧＡＧＴＣＧＴＧＧＣＴＧＧＧＧＴＧＣＡＡＴ
ＧＧＧＴＣＧＧＴＴＧＧＡＴＣＴＣ（配列番号２５９）。

【０８７４】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２５０の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２６０、配列番号２６１、および配列番号２６２のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８７５】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２５１の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２６３、配列番号２６４、および配列番号２６５のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８７６】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列の１つ以上を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれらから成る：配列番号２５０の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号２５８、配列番号２５１の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号２５９、配列番号２５０の軽鎖可変領域（配列番号２６０、配列番号２６１、および配列番号２６２）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド、配列番号２５１の重鎖可変領域（配列番号２６３、配列番号２６４、および配列番号２６５）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド。

【０８７７】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号２６６の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８７８】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＣＧＣＡＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡ

ＣＣＣＡＧＡＣＡＣＣＡＴＣＧＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＧＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＣ
ＡＡＣＡＡＡＡＡＴＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＴＣＡＧＧＧＣＡＧＣ
ＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＴＧＧＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣ
ＴＧＧＧＧＴＣＴＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡ
ＣＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＧＴＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧ
ＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＴＡＧＧＣＧＴＴＴＴＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＣ
ＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴ（配列番号２７４）。

【０８７９】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号２６７の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８８０】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＡＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＣＴＣＣＡＴＧＡＣＣ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＡＴＡＴＣＧ
ＧＡＧＴＣＡＴＴＧＧＴＡＣＴＡＧＴＧＧＴＡＧＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧ
ＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧ
ＧＴＧＧＣＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧ
ＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＴＣＡＧＧＡＧＴＣＴＴＴＣＴＴＣＴＡＴＴＡＣＴＴＴ
ＣＴＴＧ（配列番号２７５）。

【０８８１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２６６の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２７６、配列番号２７７、および配列番号２７８のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８８２】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２６７の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２７９、配列番号２８０、および配列番号２８１のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８８３】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列の１つ以上を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれらから成る：配列番号２６６の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号２７４、配列番号２６７の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号２７５、配列番号２６６の軽鎖可変領域（配列番号２７６、配列番号２７７、および配列番号２７８）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド、配列番号２６７の重鎖可変領域（配列番号２７９、配列番号２８０、および配列番号２８１）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド。

【０８８４】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号２８２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８８５】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＡＴＴＣＧＡＡＴＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＣＧＴＧＧＡＧＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＡＣＡＴＴＴＡＴＡＧＡ
ＴＡＣＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡ
ＡＧＴＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴ
ＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＴＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＴＣ
ＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡ
ＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＡＧＴＴＡＴＴＡＴＡＧＴＡＧＴＡＡＴＡＧＴＧＴＣＧＣ
Ｔ（配列番号２９０）。

【０８８６】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号２８３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８８７】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＧＡＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＣＧ
ＧＧＧＧＡＧＡＣＣＴＧＧＴＣＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＡＴＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣ
ＣＴＧＣＡＣＡＧＣＴＴＣＴＧＡＧＴＴＡＧＡＣＴＴＣＡＧＴＡＧＣＧＧＣＴＡＣＴＧＧ
ＡＴＡＴＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＴＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴ
ＧＧＡＴＣＧＧＡＴＧＣＡＴＴＴＡＴＡＣＴＧＧＴＡＧＴＡＧＴＧＧＴＡＧＣＡＣＴＴＴ
ＴＴＡＣＧＣＧＡＧＴＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡ
ＡＣＣＴＣＧＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＴＧＡＣＴＣＴＧＣＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡ
ＣＡＧＣＣＧＣＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＧＡＧＡＧＧＴＴＡ
ＴＡＧＴＧＧＣＴＴＴＧＧＴＴＡＣＴＴＴＡＡＧＴＴＧ（配列番号２９１）。

【０８８８】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２８２の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２９２、配列番号２９３、および配列番号２９４のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８８９】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２８３の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２９５、配列番号２９６、および配列番号２６７のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８９０】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列の１つ以上を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれらから成る：配列番号２８２の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号２９０、配列番号２８３の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号２９１、配列番号２８２の軽鎖可変領域（配列番号２９２、配列番号２９３、および配列番号２９４）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド、配列番号２８３の重鎖可変領域（配列番号２９５、配列番号２９６、および配列番号２９７）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド。

【０８９１】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号２９８の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチ

ド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８９２】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＣＴＡＴＧＡＴＡＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＴＧＴＧＧＡＧＧＴＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＧＡＣＡＴＴＴＡＴＡＧＧ
ＴＴＡＴＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＡＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡ
ＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＡＴＴＣＡＴＣＣＧＡＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴ
ＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＴＣ
ＡＣＴＣＴＣＧＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＴＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡ
ＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＣＴＴＧＧＡＧＴＴＡＴＡＧＴＧＡＴＡＴＴＧＡ
ＴＡＡＴＧＣＴ（配列番号３０６）。

【０８９３】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号２９９の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８９４】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＧＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＣＴＡＣＡＴＧＡＧＣ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧ
ＧＡＡＴＣＡＴＴＡＣＴＡＣＴＡＧＴＧＧＴＡＡＴＡＣＡＴＴＴＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧ
ＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＧＣＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧ
ＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧ
ＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＡＣＴＴＣＴＧＡＴＡＴＴＴＴＴＴＡＴＴＡ
ＴＣＧＴＡＡＣＴＴＧ（配列番号３０７）。

【０８９５】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２９８の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３０８、配列番号３０９、および配列番号３１０６のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８９６】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２９９の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３１１、配列番号３１２、および配列番号３１３のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８９７】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列の１つ以上を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれらから成る：配列番号２９８の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号３０６、配列番号２９９の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号３０７、配列番号２９８の軽鎖可変領域（配列番号３０８、配列番号３０９、および配列番号３１０）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド、配列番号２９９の重鎖可変領域（配列番号３１１、配列番号３１２、および配列番号３１３）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド。

【０８９８】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリ

ヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号３１４の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８９９】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＧＴＴＴＧＣＡＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡＣＣＣＡＧＡＣＴＧＣＡＴＣＡＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＣＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＣＣＡＣＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＣＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＴＧＡＣＡＴＧＧＡＣＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＴＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＴＣＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＧＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＴＡＧＧＣＧＣＴＴＴＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＣＴＧＡＴＡＡＴＡＣＴ（配列番号３２２）。

【０９００】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号３１５の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９０１】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧＴＣＧＣＣＴＧＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＣＴＡＧＧＣＡＴＧＣＡＡＴＡＡＣＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧＧＡＴＧＣＡＴＴＴＧＧＡＧＴＧＧＴＧＧＴＡＧＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＣＡＧＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＣＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＴＣＡＴＴＧＧＣＧＡＴＡＣＴＧＣＴＧＧＴＴＡＴＧＣＴＴＡＴＴＴＴＡＣＧＧＧＧＣＴＴＧＡＣＴＴＧ（配列番号３２３）。

【０９０２】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３１４の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３２４、配列番号３２５、および配列番号３２６のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９０３】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３１５の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３２７、配列番号３２８、および配列番号３２９のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９０４】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列の１つ以上を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれらから成る：配列番号３１４の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号３２２、配列番号３１５の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号３２３、配列番号３１４の軽鎖可変領域（配列番号３２４、配列番号３２５、および配列番号３２６）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド、配列番号３１５の重鎖可変領域（配列番号３２７、配列番号３２８、および配列番号３２９）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド。

【０９０５】
本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号３３０の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：
【０９０６】
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＣＴＡＴＧＡＴＡＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＴＧＴＧＧＡＧＧＴＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＴ
ＴＧＧＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡ
ＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＡＣＴＧＣＡＴＣＣＡＧＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴ
ＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＴＣ
ＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＧＡＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡ
ＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＣＴＡＧＴＧＡＴＧＴＴＧＡＴＡＡ
ＴＧＴＴ（配列番号３３８）。
【０９０７】
本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号３３１の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：
【０９０８】
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＧＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＡＴＣＧＡＣＣＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＴＧＣＡＡＴＧＧＧＣ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＡＣＡＴＣＧ
ＧＡＡＴＣＡＴＴＡＧＴＡＧＴＡＧＴＧＧＴＡＧＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧ
ＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＡＣＡＡＧＣＣＴＣＧＴＣＧＡＣＣ
ＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＴＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＴ
ＣＧＧＣＣＡＣＡＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＧＧＧＧＴＧＣＴＧＧＴＡＧＴＧＧ
ＴＧＧＴＧＴＴＴＧＧＣＴＧＣＴＴＧＡＴＧＧＴＴＴＴＧＡＴＣＣＣ（配列番号３３９）
。
【０９０９】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３３０の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３４０、配列番号３４１、および配列番号３４２のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。
【０９１０】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３３１の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３４３、配列番号３４４、および配列番号３４５のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。
【０９１１】
本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列の１つ以上を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれらから成る：配列番号３３０の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号３３８、配列番号３３１の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号３３９、配列番号３３０の軽鎖可変領域（配列番号３４０、配列

番号３４１、および配列番号３４２）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド、配列番号３３１の重鎖可変領域（配列番号３４３、配列番号３４４、および配列番号３４５）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド。

【０９１２】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号３４６の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９１３】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＡＡＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＴＴＧＴＧＡ
ＴＧＡＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧ
ＣＡＣＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＡＡＣＡＴＴＴＡＴ
ＡＡＴＴＧＧＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣ
ＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＡＣＴＧＴＡＧＧＣＧＡＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧ
ＧＧＴＣＴＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧ
ＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧ
ＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＴＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＧＴＡＧＴＡＧＴＴＡＴＧＴ
ＴＧＡＴＡＡＴＧＴＴ（配列番号３５４）。

【０９１４】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号３４７の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９１５】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＧＡＧＣＡＧＣＴＧＡＡＧＧＡＧＴＣＣＧ
ＧＧＧＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣ
ＣＴＧＣＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＡＴＧＡＣＴＡＴＧＣＡＧＴＧ
ＧＧＣＴＧＧＴＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡ
ＴＣＧＧＡＴＡＣＡＴＴＣＧＴＡＧＴＡＧＴＧＧＴＡＣＣＡＣＡＧＣＣＴＡＣＧＣＧＡＣ
ＣＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＧＣＴＡＣＣＴＣＧＡＣＣ
ＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡ
ＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＧＧＧＧＴＧＣＴＧＧＴＡＧＴＡＧ
ＴＧＧＴＧＴＧＴＧＧＡＴＣＣＴＴＧＡＴＧＧＴＴＴＴＧＣＴＣＣＣ（配列番号３５５）
。

【０９１６】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３４６の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３５６、配列番号３５７、および配列番号３５８のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９１７】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３４７の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３５９、配列番号３６０、および配列番号３６１のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９１８】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列の１つ以上を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドの全てを含む、１つ、２つ、

３つ以上を含む、またはあるいはそれらから成る：配列番号３４６の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号３５４、配列番号３４７の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号３５５、配列番号３４６の軽鎖可変領域（配列番号３５６、配列番号３５７、および配列番号３５８）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド、配列番号３４７の重鎖可変領域（配列番号３５９、配列番号３６０、および配列番号３６１）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド。

【０９１９】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号３６２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９２０】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＴＣＡＡＧＴＧＣＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＣＴＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＣＡＧ
ＡＡＣＡＡＣＴＡＣＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＴＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣ
ＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＧＧＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣ
ＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡ
ＣＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧ
ＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＧＣＡＧＧＣＧＣＴＴＡＴＡＧＧＧＡＴＧＴＧＧＡ
ＴＴＣＴ（配列番号３７０）。

【０９２１】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号３６３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９２２】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＴＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＡＧＡＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＣＣＴＧＧＧＧＣＡＴＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＴＴＴＡＣＴＡＧＴＡＣＣＴＡＣＴＡＣＡＴＣ
ＴＡＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡ
ＴＣＧＣＡＴＧＴＡＴＴＧＡＴＧＣＴＧＧＴＡＧＴＡＧＴＧＧＴＡＧＣＡＣＴＴＡＣＴＡ
ＣＧＣＧＡＣＣＴＧＧＧＴＧＡＡＴＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣ
ＴＣＧＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＧＴＧＡＣＴＣＴＧＣＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣＡＧ
ＣＣＧＣＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＧＡＡＡＴＧＧＧＡＴＴＡ
ＴＧＧＴＧＧＴＡＡＴＧＴＴＧＧＴＴＧＧＧＧＴＴＡＴＧＡＣＴＴＧ（配列番号３７１）
。

【０９２３】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３６２の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３７２、配列番号３７３、および配列番号３７４のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９２４】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３６３の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３７５、配列番号３７６、および配列番号３７７のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９２５】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド

配列の１つ以上を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれらから成る：配列番号３６２の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号３７０、配列番号３６３の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号３７１、配列番号３６２の軽鎖可変領域（配列番号３７２、配列番号３７３、および配列番号３７４）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド、配列番号３６３の重鎖可変領域（配列番号３７５、配列番号３７６、および配列番号３７７）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド。

【０９２６】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号３７８の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９２７】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＡＴＴＣＧＡＡＴＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＣＴＣＣＧＴＧＧＡＧＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＣＡＴＴＡＧＴＡＧＴ
ＴＡＣＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡ
ＡＧＴＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＡＧＧＧＣＧＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴ
ＣＣＣＡＴＣＧＣＧＡＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＴＣ
ＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡ
ＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＡＧＣＴＡＴＴＡＴＧＡＴＡＧＴＧＴＴＴＣＡＡＡＴＣＣ
Ｔ（配列番号３８６）。

【０９２８】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号３７９の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９２９】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＴＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＡＧＡＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＡＴＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＡＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＣＴＣＧＡＣＣＴＣＧＧＴＡＣＣＴＡＣＴＧＧＴＴＣＡＴＧ
ＴＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡ
ＴＣＧＣＴＴＧＴＡＴＴＴＡＴＡＣＴＧＧＴＡＧＴＡＧＴＧＧＴＴＣＣＡＣＴＴＴＣＴＡ
ＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧＴＧＡＡＴＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣ
ＴＣＧＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＴＧＡＣＴＣＴＧＣＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣＡＧ
ＣＣＧＣＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＴＴＡＴＴＴＴＴＧＴＧＣＧＡＧＡＧＧＴＴＡＴＡＧ
ＴＧＧＴＴＡＴＧＧＴＴＡＴＴＴＴＡＡＧＴＴＧ（配列番号３８７）。

【０９３０】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３７８の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３８８、配列番号３８９、および配列番号３９０のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９３１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３７９の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号３９１、配列番号３９２、および配列番号３９３のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９３２】
本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列の１つ以上を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれらから成る：配列番号３７８の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号３８６、配列番号３７９の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号３８７、配列番号３７８の軽鎖可変領域（配列番号３８８、配列番号３８９、および配列番号３９０）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド、配列番号３７９の重鎖可変領域（配列番号３９１、配列番号３９２、および配列番号３９３）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド。

【０９３３】
本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号３９４の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９３４】
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＴＣＡＣＡＴＴＴＧＣＣＡＴＣＧＡＡＡＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＧＴＣＣＡＴＴＣＴＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＧＣＡＴＣＡＧＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＧ
ＡＡＣＡＡＣＣＡＡＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＴＣＡＧＧＧＣＡＧＣ
ＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＧＧＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣ
ＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡ
ＧＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧ
ＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＧＣＡＧＧＣＧＣＴＡＴＴＡＣＴＧＧＴＡＧＴＡＴ
ＴＧＡＴＡＣＧＧＡＴＧＧＴ（配列番号４０２）。

【０９３５】
本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号３９５の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９３６】
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＴＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＡＧＡＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＣＣＴＧＧＧＧＣＡＴＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＡＣＴＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＴＴＣＡＧＴＡＧＣＡＧＣＴＡＣＴＴＣＡＴＴ
ＴＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡ
ＴＣＧＣＡＴＧＣＡＴＴＴＡＴＧＧＴＧＧＴＧＡＴＧＧＣＡＧＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣ
ＧＡＧＣＴＧＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧ
ＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＴＧＡＣＧＣＴＧＣＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣＡＧＣＣＧ
ＣＧＧＡＣＡＣＧＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＧＡＧＡＧＡＡＴＧＧＧＣＡＴＡ
ＴＡＧＴＣＡＡＧＧＴＴＡＴＴＴＴＧＧＴＧＣＴＴＴＴＧＡＴＣＴＣ（配列番号４０３）
。

【０９３７】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３９４の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４０４、配列番号４０５、および配列番号４０６のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９３８】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメ

ントは、配列番号３９５の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４０７、配列番号４０８、および配列番号４０９のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９３９】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列の１つ以上を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれらから成る：配列番号３９４の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号４０２、配列番号３９５の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号４０３、配列番号３９４の軽鎖可変領域（配列番号４０４、配列番号４０５、および配列番号４０６）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド、配列番号３９５の重鎖可変領域（配列番号４０７、配列番号４０８、および配列番号４０９）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド。

【０９４０】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号４１０の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９４１】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＡＴＧＴＴＧＴＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＣＧＴＧＧＡＧＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＧＡＴＡＴＴＡＧＴＡＧＣＴＡＣＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＣＴＧＣＡＴＣＣＡＡＴＣＴＧＧＡＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＴＣＡＴＣＧＣＧＡＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＡＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＡＣＴＧＴＣＡＡＴＧＴＡＣＴＴＡＴＧＧＴＡＣＴＡＴＴＴＣＴＡＴＴＡＧＴＧＡＴＧＧＴＡＡＴＧＣＴ（配列番号４１８）。

【０９４２】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号４１１の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９４３】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＡＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＣＴＴＣＡＴＧＡＣＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＧＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＡＣＡＴＣＧＧＡＴＴＣＡＴＴＡＡＴＣＣＴＧＧＴＧＧＴＡＧＣＧＣＴＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧＴＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＧＴＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＴＡＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＧＧＴＴＣＴＧＡＴＴＧＴＴＴＣＴＴＡＴＧＧＡＧＣＣＴＴＴＡＣＣＡＴＣ（配列番号４１９）。

【０９４４】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号４１０の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４２０、配列番号４２１、および配列番号４２２のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９４５】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号４１１の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４２３、配列番号４２４、および配列番号４２５のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。
【０９４６】
本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列の１つ以上を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれらから成る：配列番号４１０の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号４１８、配列番号４１１の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号４１９、配列番号４１０の軽鎖可変領域（配列番号４２０、配列番号４２１、および配列番号４２２）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド、配列番号４１１の重鎖可変領域（配列番号４２３、配列番号４２４、および配列番号４２５）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド。
【０９４７】
本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号４２６の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：
【０９４８】
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＡＴＧＴＴＧＴＧＡＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＧＡＣＡＴＴＧＡＡＡＧＣ
ＴＡＴＣＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡ
ＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＡＴＣＴＧＧＡＡＴＣＴＧＧＧＧＴ
ＣＴＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＴＣ
ＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡ
ＣＴＴＡＣＴＡＴＴＧＴＣＡＡＴＧＣＡＣＴＴＡＴＧＧＴＡＴＴＡＴＴＡＧＴＡＴＴＡＧ
ＴＧＡＴＧＧＴＡＡＴＧＣＴ（配列番号４３４）。
【０９４９】
本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号４２７の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：
【０９５０】
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＧＴＧＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＣＴＴＣＡＴＧＡＣＣ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＧＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＡＣＡＴＣＧ
ＧＡＴＴＣＡＴＧＡＡＴＡＣＴＧＧＴＧＡＴＡＡＣＧＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧ
ＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧ
ＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧ
ＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＧＧＴＴＣＴＴＧＴＴＧＴＴＧＣＴＴＡＴＧＧ
ＡＧＣＣＴＴＴＡＡＣＡＴＣ（配列番号４３５）。
【０９５１】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号４２６の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に

対応する、配列番号４３６、配列番号４３７、および配列番号４３８のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９５２】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号４２７の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４３９、配列番号４４０、および配列番号４４１のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９５３】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列の１つ以上を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれらから成る：配列番号４２６の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号４３４、配列番号４２７の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号４３５、配列番号４２６の軽鎖可変領域（配列番号４３６、配列番号４３７、および配列番号４３８）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド、配列番号４２７の重鎖可変領域（配列番号４３９、配列番号４４０、および配列番号４４１）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド。

【０９５４】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号４４２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９５５】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＣＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＴＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＡＡＣＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＧＣＡＴＣＡＧＴＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＡＡＧＡＧＴＧＴＴＡＴＧＡＡＴ
ＡＡＣＡＡＣＴＡＣＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣ
ＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＡＴＣＴＧＧＣＡＴＣ
ＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＡＣＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡ
ＣＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧ
ＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＧＧＣＧＧＴＴＡＴＡＣＴＧＧＴＴＡＴＡＧ
ＴＧＡＴＣＡＴＧＧＧＡＣＴ（配列番号４５０）。

【０９５６】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号４４３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９５７】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＣＣＴＧＡＣＧＡＡＡＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＡＴＣＧＡＣＣＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＴＣＣＡＡＴＧＡＡＣ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧ
ＧＡＴＴＣＡＴＴＡＡＴＡＣＴＧＧＴＧＧＴＡＣＣＡＴＡＧＴＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧ
ＧＧＣＡＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧ
ＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧ
ＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＧＣＡＧＴＴＡＴＧＴＴＴＣＡＴＣＴＧＧ
ＴＴＡＴＧＣＣＴＡＣＴＡＴＴＴＴＡＡＴＧＴＣ（配列番号４５１）。

【０９５８】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号４４２の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４５２、配列番号４５３、および配列番号４５４のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９５９】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号４４３の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４５５、配列番号４５６、および配列番号４５７のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９６０】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列の１つ以上を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれらから成る：配列番号４４２の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号４５０、配列番号４４３の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号４５１、配列番号４４２の軽鎖可変領域（配列番号４５２、配列番号４５３、および配列番号４５４）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド、配列番号４４３の重鎖可変領域（配列番号４５５、配列番号４５６、および配列番号４５７）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド。

【０９６１】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号４５８の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９６２】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＣＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＴＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＧＣＡＴＣＡＧＴＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＴ
ＡＡＣＡＡＣＴＧＧＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＴＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣ
ＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＡＡＧＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣ
ＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡ
ＣＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧ
ＴＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＧＣＧＧＧＧＣＧＧＴＴＡＴＣＴＴＧＡＴＡＧＴＧＴ
ＴＡＴＴ（配列番号４６６）。

【０９６３】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号４５９の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９６４】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＣＣＴＡＴＴＣＡＡＴＡＡＡＣ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＣＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧ
ＧＡＡＴＣＡＴＴＧＣＴＡＡＴＡＧＴＧＧＴＡＣＣＡＣＡＴＴＣＴＡＣＧＣＧＡＡＣＴＧ
ＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧ
ＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧ
ＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＡＧＡＧＴＧＧＡＡＴＧＴＡＣＡＡＴＧＡ

ＡＴＡＴＧＧＴＡＡＡＴＴＴＡＡＣＡＴＣ（配列番号４６７）。

【０９６５】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号４５８の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４６８、配列番号４６９、および配列番号４７０のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９６６】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号４５９の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４７１、配列番号４７２、および配列番号４７３のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９６７】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列の１つ以上を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれらから成る：配列番号４５８の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号４６６、配列番号４５９の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号４６７、配列番号４５８の軽鎖可変領域（配列番号４６８、配列番号４６９、および配列番号４７０）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド、配列番号４５９の重鎖可変領域（配列番号４７１、配列番号４７２、および配列番号４７３）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド。

【０９６８】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号４７４の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９６９】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＣＴＣＴＧＡＴＡＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＣＴＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＡＡＣＡＴＴＴＡＴＡＧＣ
ＴＴＴＴＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡ
ＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＴＣＡＡＧＧＣＴＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴ
ＣＴＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣＡＧＴＴＣ
ＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡ
ＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＴＧＣＴＡＣＴＧＴＧＴＡＴＧＡＴＡＴＴＧＡ
ＴＡＡＴＡＡＴ（配列番号４８２）。

【０９７０】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号４７５の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９７１】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＧＴＴＴＣＴＧＧＡＡＴＣＧＡＣＣＴＣＡＧＴＧＣＣＴＡＴＧＣＡＡＴＧＡＴＣ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＧＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＡ
ＣＡＡＴＣＡＴＴＴＡＴＣＣＴＡＡＴＧＧＴＡＴＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＡＣＴＧ
ＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＧＣＧ

ＡＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧ
ＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＡＴＧＣＡＧＡＡＡＧＴＡＧＴＡＡＧＡＡ
ＴＧＣＴＴＡＴＴＧＧＧＧＣＴＡＣＴＴＴＡＡＣＧＴＣ（配列番号４８３）。

【０９７２】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号４７４の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４８４、配列番号４８５、および配列番号４８６のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９７３】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号４７５の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４８７、配列番号４８８、および配列番号４８９のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９７４】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列の１つ以上を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれらから成る：配列番号４７４の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号４８２、配列番号４７５の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号４８３、配列番号４７４の軽鎖可変領域（配列番号４８４、配列番号４８５、および配列番号４８６）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド、配列番号４７５の重鎖可変領域（配列番号４８７、配列番号４８８、および配列番号４８９）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド。

【０９７５】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号４９０の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９７６】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＣＴＣＴＧＡＴＡＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＣＴＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＡＡＣＡＴＴＴＡＴＡＧＣ
ＴＴＴＴＴＧＧＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡ
ＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＴＣＡＧＧＧＣＴＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴ
ＣＴＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣＡＧＴＴＣ
ＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡ
ＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＴＧＣＴＡＣＴＧＴＧＴＡＴＧＡＴＡＴＴＧＡ
ＴＡＡＴＡＡＴ（配列番号４９８）。

【０９７７】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号４９１の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９７８】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＧＴＴＴＣＴＧＧＡＡＴＣＧＡＣＣＴＣＡＧＴＧＣＣＴＡＴＧＣＡＡＴＧＡＴＣ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＧＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＡ

ＣＡＡＴＣＡＴＴＴＡＴＣＣＴＡＡＴＧＧＴＡＴＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＡＣＴＧ
ＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＧＣＧ
ＡＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧ
ＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＡＴＧＣＡＧＡＡＡＧＴＡＧＴＡＡＧＡＡ
ＴＧＣＴＴＡＴＴＧＧＧＧＣＴＡＣＴＴＴＡＡＣＧＴＣ（配列番号４９９）。

【０９７９】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号４９０の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５００、配列番号５０１、および配列番号５０２のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９８０】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号４９１の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５０３、配列番号５０４、および配列番号５０５のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９８１】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列の１つ以上を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれらから成る：配列番号４９０の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号４９８、配列番号４９１の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号４９９、配列番号４９０の軽鎖可変領域（配列番号５００、配列番号５０１、および配列番号５０２）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド、配列番号４９１の重鎖可変領域（配列番号５０３、配列番号５０４、および配列番号５０５）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド。

【０９８２】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号５０６の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９８３】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＣＡＴＴＧＡＡＡＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＣＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＣＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＡＧＴＧＴＴＴＴＴＡＡＴ
ＡＡＴＡＴＧＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＣＴＣＴＣ
ＣＴＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＡＴＧＣＡＴＣＣＧＡＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧ
ＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＧＡＣＡＣＡＧ
ＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＴＧＧＣＧＴＧＧＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣＴＧ
ＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＴＴＧＴＧＣＡＧＧＧＴＡＴＡＡＡＡＧＴＧＡＴＡＧＴＡＡＴＧＡ
ＴＧＧＣＧＡＴＡＡＴＧＴＴ（配列番号５１４）。

【０９８４】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号５０７の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９８５】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ

ＣＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＡＣＡＧＧＡＡＴＴＣＡＡＴＡＡＣＣ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＧＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧ
ＧＡＡＴＣＡＴＴＡＣＴＧＧＴＡＧＴＧＧＴＡＧＡＡＣＧＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＡＣＴＧ
ＧＧＣＡＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧ
ＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧ
ＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＧＣＣＡＴＣＣＴＧＧＴＣＴＴＧＧＴＡＧ
ＴＧＧＴＡＡＣＡＴＣ（配列番号５１５）。

【０９８６】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５０６の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５１６、配列番号５１７、および配列番号５１８のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９８７】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５０７の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５１９、配列番号５２０、および配列番号５２１のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９８８】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列の１つ以上を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれらから成る：配列番号５０６の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号５１４、配列番号５０７の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号５１５、配列番号５０６の軽鎖可変領域（配列番号５１６、配列番号５１７、および配列番号５１８）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド、配列番号５０７の重鎖可変領域（配列番号５１９、配列番号５２０、および配列番号５２１）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド。

【０９８９】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号５２２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９９０】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＧＣＡＡＧＴＧＣＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＧＣＡＴＣＧＴＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＴＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＴ
ＡＡＣＴＡＣＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣ
ＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＡＣＴＧＣＡＴＣＣＡＧＣＣＴＧＧＧＣＡＴＣＴＧＧ
ＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＧＡＣＡＣＡＧ
ＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＡＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣＴＧ
ＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＧＧＣＴＡＴＴＡＴＡＧＴＧＧＴＣＣＴＡＴＡＡＴ
ＴＡＣＴ（配列番号５３０）。

【０９９１】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号５２３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９９２】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ

ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＡＴＡＡＣＴＡＣＴＡＣＡＴＡＣＡＡ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＧＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧ
ＧＧＡＴＣＡＴＴＴＡＴＧＣＴＧＧＴＧＧＴＡＧＣＧＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧ
ＧＧＣＡＡＡＣＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＧＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＴＣＧＡＣＣ
ＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＧＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡ
ＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＧＧＡＣＡＴＴＴＧＡＴＧＧＴＴＡ
ＴＧＡＧＴＴＧ（配列番号５３１）。

【０９９３】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５２２の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５３２、配列番号５３３、および配列番号５３４のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９９４】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５２３の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５３５、配列番号５３６、および配列番号５３７のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９９５】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列の１つ以上を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれらから成る：配列番号５２２の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号５３０、配列番号５２３の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号５３１、配列番号５２２の軽鎖可変領域（配列番号５３２、配列番号５３３、および配列番号５３４）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド、配列番号５２３の重鎖可変領域（配列番号５３５、配列番号５３６、および配列番号５３７）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド。

【０９９６】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号５３８の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９９７】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＣＣＡＡＧＴＧＣＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＣＣＣＴＧＴＧＴＣＴＧＴＣＣＣＴＧＴＧＧＧＡＧＡＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＴＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＧＡＧＡＧＣＧＴＴＴＡＴＡＧＴ
ＡＡＴＡＡＣＣＴＣＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣ
ＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＡＧＧＧＣＡＴＣＣＡＡＴＣＴＧＧＣＡＴＣ
ＴＧＧＴＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡ
ＣＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＧＣＧＣＡＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧ
ＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＧＧＣＴＡＴＴＡＴＡＧＴＧＧＴＧＴＣＡＴ
ＴＡＡＴＡＧＴ（配列番号５４６）。

【０９９８】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号５３９の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９９９】
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＧＴＧＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＣＴＴＣＡＴＧＡＧＣ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＧＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＡＣＡＴＣＧ
ＧＡＴＴＣＡＴＴＡＡＴＣＣＴＧＧＴＧＧＴＡＧＣＧＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧ
ＧＧＣＧＡＧＴＧＧＣＣＧＡＣＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧ
ＧＴＡＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧ
ＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＧＡＴＴＣＴＴＡＴＴＧＴＴＴＣＴＴＡＴＧＧ
ＡＧＣＣＴＴＴＡＣＣＡＴＣ（配列番号５４７）。

【１０００】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５３８の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５４８、配列番号５４９、および配列番号５５０のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【１００１】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５３９の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５５１、配列番号５５２、および配列番号５５３のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【１００２】
本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列の１つ以上を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれらから成る：配列番号５３８の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号５４６、配列番号５３９の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号５４７、配列番号５３８の軽鎖可変領域（配列番号５４８、配列番号５４９、および配列番号５５０）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド、配列番号５３９の重鎖可変領域（配列番号５５１、配列番号５５２、および配列番号５５３）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド。

【１００３】
本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号５５４の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【１００４】
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＣＴＡＴＧＡＴＡＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＴＧＴＧＧＡＧＧＴＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＣＴＧＡＧＡＧＣＡＴＴＧＧＣＡＡＴ
ＧＡＧＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＧＣＴＣＣＣＡ
ＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＴＣＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴ
ＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣＡＧＴＴＣ
ＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＣＧＧＣＧＴＧＧＡＧＴＧＴＧＡＴＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡ
ＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＧＴＡＧＴＧＣＴＡＡＴＡＴＴＧＡ
ＴＡＡＴＧＣＴ（配列番号５６２）。

【１００５】
本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号５５５の可

変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【１００６】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＣＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＡＧＴＡＣＴＡＣＡＴＧＡＧＣ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＡＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＡＡＡＴＡＣＡＴＣＧ
ＧＡＴＡＣＡＴＴＧＡＴＡＧＴＡＣＴＡＣＴＧＴＴＡＡＴＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣ
ＣＴＧＧＧＣＧＡＧＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣ
ＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＧＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＧＴＧＡＧＧＡＣＡ
ＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＧＡＡＧＴＡＣＴＴＡＴＴＴＴＡＣ
ＴＧＡＴＧＧＡＧＧＣＣＡＴＣＧＧＴＴＧＧＡＴＣＴＣ（配列番号５６３）。

【１００７】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５５４の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５６４、配列番号５６５、および配列番号５６６のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【１００８】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５５５の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５６７、配列番号５６８、および配列番号５６９のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【１００９】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列の１つ以上を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれらから成る：配列番号５５４の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号５６２、配列番号５５５の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号５６３、配列番号５５４の軽鎖可変領域（配列番号５６４、配列番号５６５、および配列番号５６６）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド、配列番号５５５の重鎖可変領域（配列番号５６７、配列番号５６８、および配列番号５６９）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド。

【１０１０】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号５７０の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【１０１１】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＣＴＡＴＧＡＴＡＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＴＧＴＧＧＡＧＧＴＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＣＴＧＡＧＡＧＣＡＴＴＧＧＣＡＡＴ
ＧＡＧＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＧＣＴＣＣＣＡ
ＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＴＣＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴ
ＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣＡＧＴＴＣ
ＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＣＧＧＧＣＧＴＧＧＡＧＴＧＴＧＡＴＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡ
ＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＧＴＡＧＴＧＣＴＡＡＴＡＴＴＧＡ
ＴＡＡＴＧＣＴ（配列番号５７８）。

【１０１２】
本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号５７１の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：
【１０１３】
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＡＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＣＣＴＡＣＡＡＣＡＴＧＧＧＣＴＧＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧＧＡＡＧＴＡＴＴＡＣＴＡＴＴＧＡＴＧＧＴＣＧＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＣＡＡＡＡＧＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣＡＡＣＣＧＧＧＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＧＡＴＴＣＴＴＡＴＴＧＴＴＴＣＴＴＡＴＧＧＧＧＣＣＴＴＴＡＣＣＡＴＣ（配列番号５７９）。
【１０１４】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５７０の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５８０、配列番号５８１、および配列番号５８２のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。
【１０１５】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５７１の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号５８３、配列番号５８４、および配列番号５８５のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。
【１０１６】
本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列の１つ以上を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれらから成る：配列番号５７０の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号５７８、配列番号５７１の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号５７９、配列番号５７０の軽鎖可変領域（配列番号５８０、配列番号５８１、および配列番号５８２）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド、配列番号５７１の重鎖可変領域（配列番号５８３、配列番号５８４、および配列番号５８５）の相補性決定領域をコードするポリヌクレオチド。
【１０１７】
本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号５８６のカッパ定常軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列をさらに含む：
【１０１８】
ＧＴＧＧＣＴＧＣＡＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴＣＡＴＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣＴＧＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＣＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧＣＣＴＧＣＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＡＧＡＧＧＣＣＡＡＡＧＴＡＣＡＧＴＧＧＡＡＧＧＴＧＧＡＴＡＡＣＧＣＣＣＴＣＣＡＡＴＣＧＧＧＴＡＡＣＴＣＣＣＡＧＧＡＧＡＧＴＧＴＣＡＣＡＧＡＧＣＡＧＧＡＣＡＧＣＡＡＧＧＡＣＡＧＣＡＣＣＴＡＣＡＧＣＣＴＣＡＧＣＡＧＣＡＣＣＣＴＧＡＣＧＣＴＧＡＧＣＡＡＡＧＣＡＧＡＣＴＡＣＧＡＧＡＡＡＣＡＣＡＡＡＧＴＣＴＡＣＧＣＣＴＧＣＧＡＡＧＴＣＡＣＣＣＡＴＣＡＧＧＧＣＣＴＧＡＧＣＴＣＧＣＣＣＧＴＣＡＣＡＡＡＧＡＧＣＴＴＣＡＡＣＡＧＧＧＧＡＧＡＧＴＧＴ（配列番号５８７）。
【１０１９】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号５８８のガンマ－１定常重鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列をさらに含む：

【１０２０】

ＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣＣＣＣＴＧＧＣＡＣＣＣ
ＴＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣＧＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴ
ＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＧＡＣＴＡＣＴＴＣＣＣＣＧＡＡＣＣＧＧＴＧＡＣＧＧＴＧＴＣ
ＧＴＧＧＡＡＣＴＣＡＧＧＣＧＣＣＣＴＧＡＣＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＣＡＣＣＴＴＣ
ＣＣＧＧＣＴＧＴＣＣＴＡＣＡＧＴＣＣＴＣＡＧＧＡＣＴＣＴＡＣＴＣＣＣＴＣＡＧＣＡ
ＧＣＧＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＣＣＣＴＣＣＡＧＣＡＧＣＴＴＧＧＧＣＡＣＣＣＡＧＡＣ
ＣＴＡＣＡＴＣＴＧＣＡＡＣＧＴＧＡＡＴＣＡＣＡＡＧＣＣＣＡＧＣＡＡＣＡＣＣＡＡＧ
ＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＡＧＴＴＧＡＧＣＣＣＡＡＡＴＣＴＴＧＴＧＡＣＡＡＡＡＣＴＣ
ＡＣＡＣＡＴＧＣＣＣＡＣＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＣＣＴＧＡＡＣＴＣＣＴＧＧＧＧＧＧ
ＡＣＣＧＴＣＡＧＴＣＴＴＣＣＴＣＴＴＣＣＣＣＣＣＡＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧＡＣＡＣＣ
ＣＴＣＡＴＧＡＴＣＴＣＣＣＧＧＡＣＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＣＡＴＧＣＧＴＧＧＴＧＧ
ＴＧＧＡＣＧＴＧＡＧＣＣＡＣＧＡＡＧＡＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＡＧＴＴＣＡＡＣＴＧ
ＧＴＡＣＧＴＧＧＡＣＧＧＣＧＴＧＧＡＧＧＴＧＣＡＴＡＡＴＧＣＣＡＡＧＡＣＡＡＡＧ
ＣＣＧＣＧＧＧＡＧＧＡＧＣＡＧＴＡＣＧＣＣＡＧＣＡＣＧＴＡＣＣＧＴＧＴＧＧＴＣＡ
ＧＣＧＴＣＣＴＣＡＣＣＧＴＣＣＴＧＣＡＣＣＡＧＧＡＣＴＧＧＣＴＧＡＡＴＧＧＣＡＡ
ＧＧＡＧＴＡＣＡＡＧＴＧＣＡＡＧＧＴＣＴＣＣＡＡＣＡＡＡＧＣＣＣＴＣＣＣＡＧＣＣ
ＣＣＣＡＴＣＧＡＧＡＡＡＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＧＣＣＡＡＡＧＧＧＣＡＧＣＣＣＣ
ＧＡＧＡＡＣＣＡＣＡＧＧＴＧＴＡＣＡＣＣＣＴＧＣＣＣＣＣＡＴＣＣＣＧＧＧＡＧＧＡ
ＧＡＴＧＡＣＣＡＡＧＡＡＣＣＡＧＧＴＣＡＧＣＣＴＧＡＣＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＡ
ＧＧＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＧＣＣＧＴＧＧＡＧＴＧＧＧＡＧＡＧＣＡ
ＡＴＧＧＧＣＡＧＣＣＧＧＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＡＡＧＡＣＣＡＣＧＣＣＴＣＣＣＧＴ
ＧＣＴＧＧＡＣＴＣＣＧＡＣＧＧＣＴＣＣＴＴＣＴＴＣＣＴＣＴＡＣＡＧＣＡＡＧＣＴＣ
ＡＣＣＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＣＡＧＧＴＧＧＣＡＧＣＡＧＧＧＧＡＡＣＧＴＣＴＴＣＴ
ＣＡＴＧＣＴＣＣＧＴＧＡＴＧＣＡＴＧＡＧＧＣＴＣＴＧＣＡＣＡＡＣＣＡＣＴＡＣＡＣ
ＧＣＡＧＡＡＧＡＧＣＣＴＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＣＣＧＧＧＴＡＡＡ（配列番号５８９）
。

【１０２１】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号７００の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列をさらに含む：

【１０２２】

ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＧＧＧＡＧＧＣＴＴＧＧＴＣＣＡＧ
ＣＣＴＧＧＧＧＧＧＧＴＣＣＣＴＧＡＧＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴＧＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴ
ＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＡＣＴＡＣＴＡＣＧＴＧＡＣＣＴＧＧＧＴＣＣＧＴＣＡＧＧＣ
ＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＣＧＧＣＡＴＣＡＴＣＴＡＴＧＧＴ
ＡＧＴＧＡＴＧＡＡＡＣＣＧＣＣＴＡＣＧＣＴＡＣＣＴＣＣＧＣＴＡＴＡＧＧＣＣＧＡＴ
ＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＴＴＣＣＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＴＧＴＡＴＣＴ
ＴＣＡＡＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＡＧＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣＴＧＣＴＧＴＧＴＡＴ
ＴＡＣＴＧＴＧＣＴＡＧＡＧＡＴＧＡＴＡＧＴＡＧＴＧＡＣＴＧＧＧＡＴＧＣＡＡＡＧＴ
ＴＣＡＡＣＴＴＧＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＧＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧ
Ｃ（配列番号７００）。

【１０２３】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号７２３の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列をさらに含む：

【１０２４】

ＧＣＴＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＴＴＣＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＧＣＡ
ＴＣＴＧＴＡＧＧＡＧＡＣＡＧＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣ
ＡＧＡＧＣＡＴＴＡＡＣＡＡＴＧＡＧＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣ

ＡＧＧＧＡＡＡＧＣＣＣＴＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＡＧＧＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＡＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＣＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣＴＧＡＴＧＡＴＴＴＴＧＣＡＡＣＴＴＡＴＴＡＣＴＧＣＣＡＡＣＡＧＧＧＧＴＴＡＴＡＧＴＣＴＧＡＧＧＡＡＣＡＴＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＡＡＴＣＡＡＡＣＧＴ（配列番号７２３）。

【１０２５】

１つの実施形態では、本発明は、配列番号３、１８、１９、２２、３８、５４、７０、８６、１０２、１１７、１１８、１２３、１３９、１５５、１７１、１８７、２０３、２１９、２３５、２５１、２６７、２８３、２９９、３１５、３３１、３４７、３６３、３７９、３９５、４１１、４２７、４４３、４５９、４７５、４９１、５０７、５２３、５３９、５５５、５７１、６５２、６５６、６５７、６５８、６６１、６６４、６６５、６６８、６７２、６７６、６８０、６８４、６８８、６９１、６９２、７０４、もしくは７０８、または図３４～３７で示される別の配列番号から選択される抗ＩＬ－６V_H抗体アミノ酸配列をコードする、またはその変異体をコードするポリヌクレオチドを含む単離ポリヌクレオチドを対象とし、少なくとも１つのフレームワーク残基（ＦＲ残基）が、ウサギ抗ＩＬ－６抗体V_Hポリペプチドまたは保存アミノ酸置換の対応する位置で存在するアミノ酸と置換されている。

【１０２６】

別の実施形態では、本発明は、配列番号２、２０、２１、３７、５３、６９、８５、１０１、１１９、１２２、１３８、１５４、１７０、１８６、２０２、２１８、２３４、２５０、２６６、２８２、２９８、３１４、３３０、３４６、３６２、３７８、３９４、４１０、４２６、４４２、４５８、４７４、４９０、５０６、５２２、５３８、５５４、５７０、６４７、６５１、６６０、６６６、６６７、６７１、６７５、６７９、６８３、６８７、６９３、６９９、７０２、７０６、もしくは７０９、または図３４～３７で示される別の配列番号の抗ＩＬ－６V_L抗体アミノ酸配列をコードする、またはその変異体をコードするポリヌクレオチドを含む単離ポリヌクレオチドを対象とし、少なくとも１つのフレームワーク残基（ＦＲ残基）が、ウサギ抗ＩＬ－６抗体V_Lポリペプチドまたは保存アミノ酸置換の対応する位置で存在するアミノ酸と置換されている。

【１０２７】

さらに別の実施形態では、本発明は、配列番号２および配列番号３、配列番号２および配列番号１８、配列番号２および配列番号１９、配列番号２０および配列番号３、配列番号２０および配列番号１８、配列番号２０および配列番号１９、配列番号２１および配列番号２２、配列番号３７および配列番号３８、配列番号５３および配列番号５４、配列番号６９および配列番号７０、配列番号８５および配列番号８６、配列番号１０１および配列番号１０２、配列番号１０１および配列番号１１７、配列番号１０１および配列番号１１８、配列番号１１９および配列番号１０２、配列番号１１９および配列番号１１７、配列番号１１９および配列番号１１８、配列番号１２２および配列番号１２３、配列番号１３８および配列番号１３９、配列番号１５４および配列番号１５５、配列番号１７０および配列番号１７１、配列番号１８６および配列番号１８７、配列番号２０２および配列番号２０３、配列番号２１８および配列番号２１９、配列番号２３４および配列番号２３５、配列番号２５０および配列番号２５１、配列番号２６６および配列番号２６７、配列番号２８２および配列番号２８３、配列番号２９８および配列番号２９９、配列番号３１４および配列番号３１５、配列番号３３０および配列番号３３１、配列番号３４６および配列番号３４７、配列番号３６２および配列番号３６３、配列番号３７８および配列番号３７９、配列番号３９４および配列番号３９５、配列番号４１０および配列番号４１１、配列番号４２６および配列番号４２７、配列番号４４２および配列番号４４３、配列番号４５８および配列番号４５９、配列番号４７４および配列番号４７５、配列番号４９０および配列番号４９１、配列番号５０６および配列番号５０７、配列番号５２２および配列番号５２３、配列番号５３８および配列番号５３９、配列番号５５４および配列番号５５５

、または配列番号５７０、および配列番号５７１、ならびに図３４～３７に示されるＡｂ１に由来する抗体に含有される可変重鎖および軽鎖配列の他の組み合わせに含有されるポリペプチドをコードする配列を含む、１つ以上の異種ポリヌクレオチドを対象とする。好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、それぞれ、配列番号６５７および配列番号７０９のＶＨおよびＶＬを含む抗ＩＬ－６抗体にＣＤＲを含む。

【１０２８】

別の実施形態では、本発明は、抗ＩＬ－６抗体に由来する少なくとも１つのＣＤＲポリペプチドを含有するポリペプチドを発現する単離ポリヌクレオチドを対象とし、該発現されるポリペプチドは、単独でＩＬ－６に特異的に結合する、または抗ＩＬ－６抗体に由来する少なくとも１つのＣＤＲポリペプチドを含有するポリペプチドを発現する別のポリヌクレオチド配列と関連して発現される時に、ＩＬ－６に特異的に結合し、該少なくとも１つのＣＤＲは、配列番号３、１８、１９、２２、３８、５４、７０、８６、１０２、１１７、１１８、１２３、１３９、１５５、１７１、１８７、２０３、２１９、２３５、２５１、２６７、２８３、２９９、３１５、３３１、３４７、３６３、３７９、３９５、４１１、４２７、４４３、４５９、４７５、４９１、５０７、５２３、５３９、５５５、５７１、６５２、６５６、６５７、６５８、６６１、６６４、６６５、６６８、６７２、６７６、６８０、６８４、６８８、６９１、６９２、７０４、７０８、２、２０、２１、３７、５３、６９、８５、１０１、１１９、１２２、１３８、１５４、１７０、１８６、２０２、２１８、２３４、２５０、２６６、２８２、２９８、３１４、３３０、３４６、３６２、３７８、３９４、４１０、４２６、４４２、４５８、４７４、４９０、５０６、５２２、５３８、５５４、５７０、６４７、６５１、６６０、６６６、６６７、６７１、６７５、６７９、６８３、６８７、６９３、６９９、７０２、７０６、または７０９に含有されるＶ$_{L}$またはＶ$_{H}$ポリペプチドに含有されるそれらから選択される。配列番号６５７および配列番号７０９のＶＨおよびＶＬポリペプチドをコードする例示的な核酸配列は、それぞれ、配列番号７００および配列番号７２３に含まれ、可変重鎖および軽鎖配列は、図３４～３７に含有される。

【１０２９】

該ポリヌクレオチドを含む宿主細胞およびベクターもまた企図される。

【１０３０】

別の具体的な実施形態では、本発明は、任意の前述の核酸配列およびそれらの組み合わせを含有する核酸構築物、ならびに任意の前述の核酸配列およびそれらの組み合わせを含有するこれらの核酸配列および構築物を含有する組換え細胞を包含し、これらの核酸配列または構築物は、染色体外であり得る、または宿主細胞ゲノムに組み込まれ得る。

【１０３１】

本発明は、可変重鎖および軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列、ならびに本明細書で示される各相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）を含むベクター、ならびに該配列を含む宿主細胞をさらに企図する。本発明の１つの実施形態では、宿主細胞は酵母細胞である。本発明の別の実施形態では、酵母宿主細胞はピキア属に属する。特に、本発明は、配列番号６５７および７０９の可変重鎖および軽鎖ポリペプチドをコードするそれ、ならびに図３４～３７に含有されるそれらの他の可変重鎖および軽鎖ポリペプチド、ならびに特に配列番号７００および７２３に含有される配列番号６５７および７０９をコードする配列番号に含有される核酸配列、または図３４～３７に含有される他のＶＨおよびＶＬポリペプチド配列をコードするそれらを含有する核酸配列およびベクターを含む。

【１０３２】

場合によっては、表３で要約されるように、得られるポリペプチド配列をコードする１つ以上の例示的なポリヌクレオチドが提供される。

【１０３３】

【表３－１】

表３．特定のポリペプチドをコードする多重例示的なポリヌクレオチド

ポリペプチド配列番号	例示的なコード配列番号
4	12, 111, 694
5	13, 112, 389, 501
6	14, 113, 695
9	17, 116, 697
39	47, 260
40	48, 261
60	68, 265
72	80, 325, 565, 581
89	97, 134, 166
103	12, 111, 694
104	13, 112, 389, 501
105	14, 113, 695
108	17, 116, 697
126	97, 134, 166
158	97, 134, 166
190	198, 214
191	199, 215
205	213, 469, 485
206	198, 214
207	199, 215
252	47, 260
253	48, 261
257	68, 265
317	80, 325, 565, 581
333	341, 533
381	13, 112, 389, 501
415	423, 439
431	423, 439
461	213, 469, 485
475	483, 499
476	484, 500
477	213, 469, 485
478	486, 502
479	487, 503
480	488, 504
481	489, 505
491	483, 499
492	484, 500
493	13, 112, 389, 501
494	486, 502
495	487, 503
496	488, 504
497	489, 505
525	341, 533
545	553, 585
554	562, 578
556	564, 580
557	80, 325, 565, 581

【表３－２】

558	566, 582
570	562, 578
572	564, 580
573	80, 325, 565, 581
574	566, 582
577	553, 585

【１０３４】

場合によっては、多重の配列識別子は、表４で要約されるように、同一のポリペプチドまたはポリヌクレオチド配列を指す。これらの配列識別子への参照は、別途文脈により示す場合を除いて、互換的であると理解されたい。

【１０３５】

【表４】

表４．反復配列各細胞は、配列表に含まれる反復配列群を記載する。

反復配列の配列番号
4, 103
5, 104, 381, 493
6, 105
9, 108
12, 111
13, 112
14, 113
17, 116
39, 252
40, 253
48, 261
60, 257
68, 265
72, 317, 557, 573
80, 325, 565, 581
89, 126, 158
97, 134, 166
120, 659
190, 206
191, 207
198, 214
199, 215
205, 461, 477
213, 469
333, 525
415, 431
423, 439
475, 491
476, 492
478, 494
479, 495
480, 496
481, 497
483, 499
484, 500
486, 502
487, 503
488, 504
489, 505
545, 577
554, 570
556, 572
558, 574
562, 578
564, 580
566, 582

【１０３６】

ある例示的な実施形態は、中または高ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下で、表１で列挙される例示的なコード配列の１つを有するポリヌクレオチドにハイブリッド形成するポリヌクレオチドを含み、また中または高ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下で、表１で列挙される例示的なコード配列の１つを有するポリヌクレオチドと同一のポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、または任意の前述のポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチドを含む。

【１０３７】

「高ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件」という語句は、典型的には核酸の複合混合物中で、プローブがその標的物質にハイブリッド形成するが、他の配列にはハイブリッド形成しない条件を指す。高ストリンジェンシー条件は配列依存性であり、異なる状況において異なる。より長い配列は、より高い温度で特異的にハイブリッド形成する。核酸のハイブリダイゼーションの広範なガイドは、Ｔｉｊｓｓｅｎ，Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ｉｎ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ－－Ｈｙｂｒｉｄｉｚａｔｉｏｎ ｗｉｔｈ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ｐｒｏｂｅｓ，“Ｏｖｅｒｖｉｅｗ ｏｆ ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ ｈｙｂｒｉｄｉｚａｔｉｏｎ ａｎｄ ｔｈｅ ｓｔｒａｔｅｇｙ ｏｆ ｎｕｃｌｅｉｃ ａｃｉｄ ａｓｓａｙｓ”（１９９３）で見出される。通常、高ストリンジェンシー条件は、定義されるイオン強度ｐＨで特定の配列に対する、熱融点（Ｔｍ）よりも約５～１０℃低くなるよう選択される。Ｔｍは、標的に相補的であるプローブの５０％が、平衡状態で標的配列にハイブリッド形成する温度（定義されるイオン強度、ｐＨ、および核濃度下）である（Ｔｍにおいて標的配列が過度に存在すると、プローブの５０％は平衡状態で占有される）。高ストリンジェンシー条件は、塩濃度は約１．０Ｍナトリウムイオン未満、典型的には、ｐＨ７．０から８．３において約０．０１から１．０Ｍナトリウムイオン濃度（または他の塩）である条件であり、温度は、短いプローブ（例えば、１０から５０ヌクレオチド）では少なくとも約３０℃、および長いプローブ（例えば、５０ヌクレオチドより大きい）では少なくとも約６０℃である。高ストリンジェンシー条件はまた、ホルムアミド等の不安定薬剤の付加によって達成され得る。選択的または特定のハイブリダイゼーションについては、陽性シグナルは少なくともバックグラウンドの２倍であり、任意でバックグラウンドハイブリダイゼーションの１０倍である。例示的な高ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件は、以下の通りであり得る：５０％ホルムアミド、５×ＳＳＣ、および１％ＳＤＳ、４２℃でインキュベートする、または、５×ＳＳＣ、１％ＳＤＳ、０．２×ＳＳＣでの洗浄を伴って、６５℃でインキュベートする、および６５℃で０．１％ＳＤＳであることができる。そのようなハイブリダイゼーションおよび洗浄ステップを、例えば、１分間、２分間、５分間、１０分間、１５分間、３０分間、６０分間以上で実行することができる。

【１０３８】

高ストリンジェンシー条件下で相互にハイブリッド形成しない核酸は、それらがコードするポリペプチドが実質的に関連している場合、さらに実質的に関連している。これは例えば、核酸の複製が遺伝子コードによって許容される最大コドン縮重を使用して作られる時に発生する。このような場合において、核酸は、典型的には中ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件下でハイブリッド形成する。例示的な「中ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件」は、４０％ホルムアミドの中のハイブリダイゼーション、１Ｍ ＮａＣｌ、３７℃で１％ＳＤＳ、および４５℃で１×ＳＳＣ中での洗浄を含む。そのようなハイブリダイゼーションおよび洗浄ステップを、例えば、１分間、２分間、５分間、１０分間、１５分間、３０分間、６０分間、またはそれ以上で実行することができる。陽性ハイブリダイゼーションは、少なくともバックグラウンドの２倍である。当業者は、代替ハイブリダイゼーションおよび洗浄条件が、同様のストリンジェンシーの条件を提供するために利用することができることを容易に認識するであろう。

【１０３９】

重鎖および軽鎖ポリペプチドおよびポリヌクレオチドの例示的な実施形態

【１０４０】

この項では、重鎖および軽鎖ポリペプチドの例示的な実施形態、ならびにポリペプチド等をコードする例示的なポリヌクレオチドを列挙する。これらの例示的なポリヌクレオチドは、開示されるピキア属発現システムにおける発現に適している。

【１０４１】

ある実施形態では、本発明は、本出願で列挙される、ポリヌクレオチドに対して、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％等、少なくとも７０％の同一性を有するポリヌクレオチド、または本出願で列挙されるポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、もしくは低ストリンジェンシー、中ストリンジェンシー、または高ストリンジェンシーの条件下で、該ポリヌクレオチドにハイブリッド形成するポリヌクレオチド、好ましくは、それに対する制限なしに、ＩＬ－６ポリペプチドへの特異結合を含む、本明細書で示される少なくとも１つの生物学的活性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド（例えば、免疫グロブリン重鎖および軽鎖、単鎖抗体、抗体フラグメント等）を含む。別の様態では、本発明は、そのようなポリヌクレオチドによってコードされるそのようなポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチドを含む組成物を含む。さらに別の様態では、本発明は、ＩＬ－６に関連する、またはそのようなポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチドを含む組成物の投与を含む、Ａｂ１等のＩＬ－６アンタゴニストで防止される、治療される、または改善される、疾病または状態の治療の方法を含む。

【１０４２】

ある好ましい実施形態では、重鎖ポリペプチドは、本明細書で列挙される重鎖および／または軽鎖ポリペプチドのＣＤＲ配列の１つ以上（本明細書で列挙される重鎖および軽鎖ポリペプチド中に含有されるそれらを含む）、および図２および３４～３７または表１で示され、本明細書で列挙される重鎖および軽鎖ポリペプチド配列中に含有されるそれらを含む、本明細書で列挙されるフレームワーク領域ポリペプチドの１つ以上を含む。ある好ましい実施形態では、重鎖ポリペプチドは、図２および３４～３７もしくは表１で示されるような、または本明細書で列挙される重鎖または軽鎖ポリペプチド中に含有されるような、１つ以上のフレームワーク４領域配列を含むであろう。

【１０４３】

ある好ましい実施形態では、軽鎖ポリペプチドは、本明細書で列挙される重鎖および／または軽鎖ポリペプチドのＣＤＲ配列の１つ以上（本明細書で列挙される重鎖および軽鎖ポリペプチド中に含有されるそれらを含む）、および図２および３４～３７または表１で示され、本明細書で列挙される重鎖および軽鎖ポリペプチド配列中に含有されるそれらを含む、本明細書で列挙されるフレームワーク領域ポリペプチドの１つ以上を含む。ある好ましい実施形態では、軽鎖ポリペプチドは、図２および３４～３７もしくは表１で示されるような、または本明細書で列挙される重鎖または軽鎖ポリペプチド中に含有されるような、１つ以上のフレームワーク４領域配列を含むであろう。

【１０４４】

本明細書で列挙される任意の実施形態において、列挙されるある配列は、別途文脈が示さない限り、相互に置換され得る。特定の配列が相互に置換され得る列挙は、そのように列挙される際、限定的ではなく説明的であると理解され、また、置換の説明的実施例が列挙されない時でさえもそのような置換は含まれると理解される。例として、１つ以上のＡｂ１軽鎖ポリペプチド、例えば、配列番号２、２０、６４７、６５１、６６０、６６６、６９９、７０２、７０６、または７０９うちのいずれかが列挙される場合はいつでも、別途文脈が示さない限り、別のＡｂ１軽鎖ポリペプチドが置換され得る。同様に、Ａｂ１重鎖ポリペプチドの１つ、例えば、配列番号３、１８、１９、６５２、６５６、６５７、６５８、６６１、６６４、６６５、７０４、または７０８のうちのいずれかが列挙される場合はいつでも、別途文脈が示さない限り、別のＡｂ１重鎖ポリペプチドが置換され得る。同様に、Ａｂ１軽鎖ポリヌクレオチドの１つ、例えば、配列番号１０、６６２、６９８、

７０１、または７０５のうちのいずれかが列挙される場合はいつでも、別途文脈が示さない限り、別のＡｂ１軽鎖ポリヌクレオチドが置換され得る。同様に、Ａｂ１重鎖ポリヌクレオチドの１つ、例えば、配列番号１１、６６３、７００、７０３、または７０７のうちのいずれかが列挙される場合はいつでも、別途文脈が示さない限り、別のＡｂ１重鎖ポリヌクレオチドが置換され得る。加えて、任意の数の任意の以下の群の列挙は、以下のように、その群の任意の他の成員による置換を含むことが理解される：Ａｂ２軽鎖ポリペプチド（配列番号２１および６６７）、Ａｂ２軽鎖ポリヌクレオチド（配列番号２９および６６９）、Ａｂ２重鎖ポリペプチド（配列番号２２および６６８）、Ａｂ２重鎖ポリヌクレオチド（配列番号３０および６７０）、Ａｂ３軽鎖ポリペプチド（配列番号３７および６７１）、Ａｂ３軽鎖ポリヌクレオチド（配列番号４５および６７３）、Ａｂ３重鎖ポリペプチド（配列番号３８および６７２）、Ａｂ３重鎖ポリヌクレオチド（配列番号４６および６７４）、Ａｂ４軽鎖ポリペプチド（配列番号５３および６７５）、Ａｂ４軽鎖ポリヌクレオチド（配列番号６１および６７７）、Ａｂ４重鎖ポリペプチド（配列番号５４および６７６）、Ａｂ４重鎖ポリヌクレオチド（配列番号６２および６７８）、Ａｂ５軽鎖ポリペプチド（配列番号６９および６７９）、Ａｂ５軽鎖ポリヌクレオチド（配列番号７７および６８１）、Ａｂ５重鎖ポリペプチド（配列番号７０および６８０）、Ａｂ５重鎖ポリヌクレオチド（配列番号７８および６８２）、Ａｂ６軽鎖ポリペプチド（配列番号８５および６８３）、Ａｂ６軽鎖ポリヌクレオチド（配列番号９３および６８５）、Ａｂ６重鎖ポリペプチド（配列番号８６および６８４）、Ａｂ６重鎖ポリヌクレオチド（配列番号９４および６８６）、Ａｂ７軽鎖ポリペプチド（配列番号１０１、１１９、６８７、６９３）、Ａｂ７軽鎖ポリヌクレオチド（配列番号１０９および６８９）、Ａｂ７重鎖ポリペプチド（配列番号１０２、１１７、１１８、６８８、６９１、および６９２）、Ａｂ７重鎖ポリヌクレオチド（配列番号１１０および６９０）、Ａｂ１軽鎖ＣＤＲ１ポリヌクレオチド（配列番号１２および６９４）、Ａｂ１軽鎖ＣＤＲ３ポリヌクレオチド（配列番号１４および６９５）、Ａｂ１重鎖ＣＤＲ２ポリヌクレオチド（配列番号１６および６９６）、およびＡｂ１重鎖ＣＤＲ３ポリヌクレオチド（配列番号１７および６９７）。

抗ＩＬ－６活性

【１０４５】

前項で述べたように、ＩＬ－６は、信号変換糖タンパク質ｇｐ１３０およびＩＬ－６受容体（ＩＬ－６Ｒ）の少なくとも１つのサブユニットを含む受容体複合体を介して、細胞反応を推進するサイトカイン群の一員である。ＩＬ－６Ｒはまた、可溶型（ｓＩＬ－６Ｒ）で存在し得る。ＩＬ－６は、ＩＬ－６Ｒに結合し、ＩＬ－６Ｒは次いで信号変換受容体ｇｐ１３０を二量体化する。

【１０４６】

本発明の抗ＩＬ－６抗体、またはそのＩＬ－６結合フラグメントは、抗ＩＬ－６活性を示すことによって有用であると考えられる。本発明の１つの非限定的な実施形態では、本発明の抗ＩＬ－６抗体またはそのＩＬ－６結合フラグメントは、可溶性ＩＬ－６もしくは細胞表面で発現するＩＬ－６であり得るＩＬ－６に結合することによって抗ＩＬ－６活性を示し、および／またはＩＬ－６のＩＬ－６Ｒへの結合、および／またはｇｐ１３０信号変換糖タンパク質の活性化（二量体化）、およびＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ／ｇｐ１３０多量体の形成、および前述のうちのいずれかの生物学的作用を防止または阻害し得る。主題の抗ＩＬ－６抗体は、特定の抗体がどこでＩＬ－６に結合するか（すなわち、エピトープ）、および／またはそれがどのように前述のＩＬ－６複合体および／または多重体およびその生物学的作用の形成に影響を及ぼすかに基づく、異なるアンタゴニスト活性を有し得る。したがって、本発明に記載の異なる抗ＩＬ－６抗体は、例えば、関節リウマチ等の、かなりの可溶性ＩＬ－６の形成および蓄積を伴う状態を予防する、または治療するのにより適し得る一方、他の抗体は、ＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ／ｇｐ１３０またはＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ／ｇｐ１３０多重体の防止が所望の治療結果である治療において好適である。これは、結合および他のアッセイにおいて決定することができる。

【１０４７】

本発明の抗ＩＬ－６抗体の抗ＩＬ－６活性およびＩＬ－６に対して結合特異性を有するそのフラグメントはまた、それらの結合の強度、またはそれらのＩＬ－６への親和性によって説明され得る。これはまた、治療特性に影響を及ぼし得る。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＬ－６抗体およびＩＬ－６に対して結合特異性を有するそのフラグメントは、５ｘ１０$^{-7}$、１０$^{-7}$、５ｘ１０$^{-8}$、１０$^{-8}$、５ｘ１０$^{-9}$、１０$^{-9}$、５ｘ１０$^{-10}$、１０$^{-10}$、５ｘ１０$^{-11}$、１０$^{-11}$、５ｘ１０$^{-12}$、１０$^{-12}$、５ｘ１０$^{-13}$、１０$^{-13}$、５ｘ１０$^{-14}$、１０$^{-14}$、５ｘ１０$^{-15}$、または１０$^{-15}$以下の解離定数（K_D）でＩＬ－６に結合する。好ましくは、抗ＩＬ－６抗体およびそのフラグメントは、５ｘ１０$^{-10}$以下の解離定数でＩＬ－６に結合する。

【１０４８】

本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＩＬ－６抗体およびＩＬ－６に対して結合特異性を有するそのフラグメントの抗ＩＬ－６活性は、１０$^{-4}$Ｓ$^{-1}$、５ｘ１０$^{-5}$Ｓ$^{-1}$、１０$^{-5}$Ｓ$^{-1}$、５ｘ１０$^{-6}$Ｓ$^{-1}$、１０$^{-6}$Ｓ$^{-1}$、５ｘ１０$^{-7}$Ｓ$^{-1}$、または１０$^{-7}$Ｓ$^{-1}$以下のオフ速度でＩＬ－６に結合する。本発明の一実施形態では、本発明およびＩＬ－６に特異的結合を有するそのフラグメントの抗ＩＬ－６抗体は、直線状または立体構造ＩＬ－６エピトープに結合する。

【１０４９】

本発明のさらなるの実施形態では、本発明の抗ＩＬ－６抗体およびＩＬ－６に対して結合特異性を有するそのフラグメントの抗ＩＬ－６活性は、ＩＬ－６に関連する疾病および疾患の症状を改善もしくは軽減する、または治療する、もしくは防止することによって、抗ＩＬ－６活性を示す。ＩＬ－６に関連する疾病および疾患の非限定実施例は、以下に示される。述べたように、癌に関連した疲労、悪液質、および関節リウマチは、主題の抗ＩＬ－６抗体の好適な適応症である。

【１０５０】

本発明の別の実施形態では、本明細書に記載される抗ＩＬ－６抗体、またはそのＩＬ－６結合フラグメントは、ＩＬ－６Ｒまたはｇｐ－１３０信号変換グリコタンパク質への結合特異性を有さない。

Ｂ細胞のスクリーニングおよび単離

【１０５１】

１つの実施形態では、本発明は、少なくとも１つの抗原特異的細胞を単離するために使用され得る、抗原特異的Ｂ細胞のクローン集団を単離する方法を提供する。以下に説明および例示されるこれらの方法を、独立して、組み合わせで、経時的に、反復して、または周期的に使用することができる、一連の培養および選択ステップを含有する。好ましくは、これらの方法は、少なくとも１つの抗原特異的細胞を単離するために使用され、所望の抗原またはそのような抗体に対応する核酸配列に特異的である、モノクローナル抗体を産生するために使用されることができる。

【１０５２】

１つの実施形態では、本発明は、以下のステップを含む方法を提供する。

【１０５３】

ａ．少なくとも１つの抗原特異的Ｂ細胞を含む細胞集団を調製し、

【１０５４】

ｂ．少なくとも１つの抗原特異的Ｂ細胞を含む濃縮された細胞集団を形成するために、例えば、クロマトグラフィーによって細胞集団を濃縮し、

【１０５５】

ｃ．濃縮されたＢ細胞集団から単一Ｂ細胞を単離し、および

【１０５６】

ｄ．単一Ｂ細胞が抗原に特異的である抗体を産生するかを決定する。

【１０５７】

別の実施形態では、本発明は、単一抗体産生Ｂ細胞改善を単離する方法の改善を提供し、その改善には、免疫した、または抗原に自然曝露された宿主から得た濃縮Ｂ細胞集団濃

縮を含み、そこでは、濃縮ステップがいかなる選択ステップに先行し、少なくとも１つの培養ステップを含み、該抗原に特異的である単一モノクローナル抗体を産生するＢ細胞のクローン集団をもたらす。

【１０５８】

本出願を通して、「Ｂ細胞のクローン集団」は、所望の抗原に特異的である単一抗体のみを分泌するＢ細胞の集団を指す。すなわち、これらの細胞は、所望の抗原に特異的であるモノクローナルの１つの種類のみを産生する。

【１０５９】

本出願では、細胞集団を「濃縮する」ことは、例えば、所望の抗原に対して免疫される宿主に由来するＢ細胞含有単離細胞集団等の混合細胞集団に含有される、所望の細胞、典型的には抗原特異的細胞の頻度の増加を意味する。したがって、濃縮された細胞集団は、濃縮ステップの結果として、抗原特異的細胞の高頻度を有する細胞集団を含むが、この細胞集団は、異なる抗体を含有および産生し得る。

【１０６０】

「細胞集団」という一般用語は、複数の濃縮ステップが実行される時に細胞集団は前濃縮および後濃縮の両方であることができることに留意して、前濃縮および後濃縮細胞集団を含む。例えば１つの実施形態では、本発明は、以下の方法を提供する。

【１０６１】

ａ．採取された細胞集団を得るために、免疫宿主から細胞集団を採取し、

【１０６２】

ｂ．採取された細胞集団から少なくとも１つの単一細胞懸濁液を作り、

【１０６３】

ｃ．第１の濃縮された細胞集団を形成するために、少なくとも１つの単一細胞懸濁液を濃縮し、

【１０６４】

ｄ．第２の濃縮された細胞集団を形成するために、第１の濃縮された細胞集団を濃縮し、

【１０６５】

ｅ．第３の濃縮された細胞集団を形成するために、第２の濃縮された細胞集団を濃縮し、および

【１０６６】

ｆ．第３の濃縮された細胞集団の抗原特異的細胞によって産生される抗体を選択する。

【１０６７】

各細胞集団は、次のステップで直接的に使用され得、または後のステップのために、長期間もしくは短期間貯蔵のために、または後のステップのために、部分的もしくは全体的に凍結することができる。また、単一細胞懸濁液を産生するために、細胞集団からの細胞を個々に懸濁することができる。単一細胞懸濁液が前濃縮細胞集団として役立つように、単一細胞懸濁液を濃縮することができる。次いで、１つ以上の抗原特異的単一細胞懸濁液はともに、濃縮された細胞集団を形成し、例えば、さらなる分析および／または抗体産生のために再び蒔かれる等、抗原特異的単一細胞懸濁液をともに分類することができる。

【１０６８】

１つの実施形態では、本発明は、約５０％から約１００％またはその中の増分の抗原特異的細胞の頻度を有する、濃縮された細胞集団を産生するために、細胞集団を濃縮する方法を提供する。好ましくは、濃縮された細胞集団は、約５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、９０％、９５％、９９％以上、または１００％の抗原特異的細胞の頻度を有する。

【１０６９】

別の実施形態では、本発明は、抗原特異的細胞の頻度が、少なくとも約２倍、５倍、１０倍、２０倍、５０倍、１００倍、またはその中の増分で増加される、細胞集団を濃縮する方法を提供する。

【１０７０】
本出願を通して、「増分」という用語は、例えば、最近の１０、１、０．１、０．０１等の異なる精度における数値を定義するために使用される。増分は、任意の測定可能な精度に四捨五入することができ、増分は、範囲の両側上で同一の精度に四捨五入する必要はない。例えば、１から１００の範囲またはその中の増分は、２０から８０、５から５０、および０．４から９８等の範囲を含む。例えば１００未満の範囲等、範囲が開かれている場合、その中の増分は、１００と測定可能な限度との間の増分を意味する。例えば、１００未満またはその中の増分は、例えば温度等の特徴が０までに制限されることがない場合を除いて、０から１００またはその中の増分を意味する。
【１０７１】
抗原特異性は、任意の抗原に対して、測定することができる。抗原は、ペプチド、タンパク質またはそのフラグメント、炭水化物、有機および無機分子、動物細胞、細菌細胞、およびウイルスによって産生される受容体、酵素、生物学的経路のアゴニストおよびアンタゴニスト、ホルモン、およびサイトカインを含むが、それらに限定されない、抗体が結合することができる、任意の物質であることができる。例示的な抗原は、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－６、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、ＩＬ－１３、ＩＬ－１８、ＩＦＮ－α、ＩＦＮ－γ、ＢＡＦＦ、ＣＸＣＬ１３、ＩＰ－１０、ＶＥＧＦ、ＥＰＯ、ＥＧＦ、ＨＲＧ、肝細胞増殖因子（ＨＧＦ）、およびヘプシジンを含むが、それらに限定されない。好適な抗原は、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＴＮＦ－α、ＶＥＧＦ－α、肝細胞増殖因子（ＨＧＦ）、およびヘプシジンを含む。１つより多い濃縮ステップを利用する方法では、各濃縮ステップで使用される抗原は、相互で同一であることができる、または異なることができる。同一の抗原での複数の濃縮ステップは、抗原特異的細胞の多数および／または多様な集団を産生し得、異なる抗原での複数の濃縮ステップは、異なる抗原に対して交差特異性を有する濃縮された細胞集団を産生し得る。
【１０７２】
濃縮細胞集団は、当技術分野で知られている、抗原特異的細胞を単離するための任意の細胞選択手段によって実行することができる。例えば、細胞集団を、例えば、Ｍｉｌｔｅｎｙｉビーズまたは電磁ビーズ技術等のクロマトグラフ技術によって濃縮することができる。ビーズを、直接的または間接的に目的の抗原に付着させることができる。好ましい実施形態では、細胞集団を濃縮する方法は、少なくとも１つのクロマトグラフ濃縮ステップを含む。
【１０７３】
細胞集団はまた、例えば、ＥＬＩＳＡアッセイまたはハロアッセイ等の当技術分野で知られている任意の抗原特異性アッセイ技術を実行することによって、濃縮することができる。ＥＬＩＳＡアッセイは、選択的抗原固定化（例えば、ストレプトアビジン、アビジン、またはニュートラアビジン被覆プレートによるビオチン化抗原検出）、非特異的抗原プレートコーディング、抗原増強戦略（例えば、選択的抗原検出、次いでヘテロマータンパク質抗原複合体を生産するための結合パートナー添加）を介することを含むが、それらに限定されない。例えば、カラム等の固体マトリクスまたはサポートに直接的または間接的に抗原を付着することができる。ハロアッセイは、Ｂ細胞を採取するために使用される宿主に特異的である、抗原負荷ビーズおよび標識抗宿主抗体の細胞との接触を含む。標識は、例えば、蛍光色素分子であることができる。１つの実施形態では、少なくとも１つのアッセイ濃縮ステップは、少なくとも１つの単一細胞懸濁液で実行される。別の実施形態では、細胞集団を濃縮する方法は、少なくとも１つのクロマトグラフ濃縮ステップおよび少なくとも１つのアッセイ濃縮ステップを含む。
【１０７４】
大きさまたは密度によって細胞集団を「濃縮する」方法は、当技術分野で知られている。例えば、米国特許５，６２７，０５２を参照されたい。これらのステップは、抗原特異性によって細胞集団を濃縮することに加えて、本方法で使用することができる。
【１０７５】

本発明の細胞集団は、抗原を認識することのできる少なくとも１つの細胞を含有する。抗原認識細胞は、Ｂ細胞、血漿細胞、およびその子孫を含むが、それらに限定されない。１つの実施形態では、本発明は、抗原特異的Ｂ細胞の単一種類を含有するクローン細胞集団を提供し、すなわち、細胞集団は、所望の抗原に特異的である単一モノクローナル抗体を産生する。

【１０７６】

そのような実施形態では、Ｂ細胞クローン抗原特異的集団は、本明細書で提供される新規培養および選択プロトコルによって得られる抗原特異的な抗体分泌細胞から主に成ると考えられる。従って、本発明はまた、少なくとも１つの抗原特異的な抗体分泌細胞を含有する濃縮された細胞集団を得るための方法を提供する。１つの実施形態では、本発明は、約５０％から約１００％、もしくはその中の増分、または約６０％、７０％、８０％、９０％以上、もしくは１００％の抗原特異的な抗体分泌細胞を含有する濃縮された細胞集団を提供する。

【１０７７】

１つの実施形態では、本発明は、例えば、特定のＢ細胞を細胞集団から選択する、および／または特定の細胞によって産生される抗体を選択する等、いかなる選択ステップよりも前に、宿主から得られる細胞集団を濃縮することによって単一Ｂ細胞を単離する方法を提供する。濃縮ステップは、１つ、２つ、３つ以上のステップとして実行することができる。１つの実施形態では、単一Ｂ細胞が抗原特異性および／または所望の性質を有する抗体を分泌するかどうかを確認する前に、単一Ｂ細胞は濃縮された細胞集団から単離される。

【１０７８】

１つの実施形態では、細胞集団を濃縮する方法は、抗体産生および／または選択のための方法において使用される。したがって、本発明は、抗体を選択する前に細胞集団を濃縮することを含む方法を提供する。該方法は、少なくとも１つの抗原特異的細胞を含む細胞集団を調製し、少なくとも１つの抗原特異的細胞を単離することによって細胞集団を濃縮して、濃縮された細胞集団を形成し、および少なくとも１つの抗原特異的細胞から抗体産生を誘導するステップを含むことができる。好ましい実施形態では、濃縮された細胞集団は、１つより多い抗原特異的細胞を含有する。１つの実施形態では、濃縮された集団の各抗原特異的細胞は、それから細胞を産生する抗体を単離する前に、および／または該Ｂ細胞やそのような抗体に対応する核酸配列抗体を使用して抗体を産生する前に、クローン抗原特異的Ｂ細胞集団を産生する条件下で培養される。抗体が抗原特異的細胞が低頻度である細胞集団から産生される従前の技術とは異なり、本発明は、高頻度の抗原特異的細胞の中からの抗体選択を許容する。濃縮ステップが抗体選択前に使用されるため、抗体産生のために使用される細胞の大部分、好ましくは実質的に細胞の全ては、抗原特異的である。抗原特異性の増加した頻度を有する細胞の集団から抗体を産生することによって、抗体の量および種類が増加する。

【１０７９】

本発明の抗体選択方法では、抗体は、好ましくは、抗原特異的Ｂ細胞のクローン集団をもたらす濃縮ステップおよび培養ステップ後に、選択される。本方法は、１つ以上の単離抗原特異的細胞から、選択された抗体またはその部分を配列決定するステップをさらに含むことができる。当技術分野で知られている、配列決定のための任意の方法を、重鎖、軽鎖、可変領域、および／または相補性決定領域（ＣＤＲ）を配列決定することに用いることができる、および含むことができる。

【１０８０】

濃縮ステップに加えて、抗体選択のための方法はまた、抗原認識および／または抗体機能に関して、細胞集団をスクリーニングするステップの１つ以上を含むことができる。例えば、所望の抗体は、特定のエピトープまたは特定の構造の模倣に結合すること、アンタゴニストまたはアゴニスト活性、例えば、抗原とリガンドとの間の結合を阻害する等、活性を中和すること等の特定の構造的特徴を有し得る。１つの実施形態では、抗体機能ス

リーンは、リガンド依存性である。抗体機能に関するスクリーニングは、組換え受容体タンパク質との抗原リガンドの自然な相互作用を再現する体外のタンパク質－タンパク質相互作用アッセイ、およびリガンド依存性であり、容易に監視される、細胞に基づいた反応（例えば、増殖反応）を含むが、それらに限定されない。１つの実施形態では、抗体選択のための方法は、阻害濃度（ＩＣ５０）を測定することによって、抗体機能に関して細胞集団をスクリーニングするステップを含む。１つの実施形態では、少なくとも１つの単離抗原特異的細胞は、約１００、５０、３０、２５、１０μｇ／ｍＬ未満、またはその中の増分のＩＣ５０を有する抗体を産生する。

【１０８１】

濃縮ステップに加えて、抗体選択のための方法はまた、抗体結合力に関して、細胞集団をスクリーニングするステップの１つ以上を含むことができる。抗体結合力は、当技術分野で知られている任意の方法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（商標））によって測定することができる。１つの実施形態では、少なくとも１つの単離抗原特異的細胞は、例えば、約５ｘ１０$^{-10}$未満のＭ－１、好ましくは、約１×１０$^{-13}$から５×１０$^{-10}$、１×１０$^{-12}$から１×１０$^{-10}$、１×１０$^{-12}$から７．５×１０$^{-11}$、１×１０$^{-11}$から２×１０$^{-11}$、約１．５×１０$^{-11}$未満、またはその中の増分の解離定数（Ｋｄ）の高抗原親和性を有する抗体を産生する。本実施形態では、抗体は、親和性成熟であると言われる。好ましい実施形態では、抗体の親和性は、Ｐａｎｏｒｅｘ（登録商標）（エドレコロマブ）、Ｒｉｔｕｘａｎ（登録商標）（リツキシマブ）、Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（登録商標）（トラスツズマブ）、Ｍｙｌｏｔａｒｇ（登録商標）（ゲンツズマブ）、Ｃａｍｐａｔｈ（登録商標）（アレムツズマブ）、Ｚｅｖａｌｉｎ（商標）（イブリツモマブ）、Ｅｒｂｉｔｕｘ（商標）（セツキシマブ）、Ａｖａｓｔｉｎ（商標）（ベバシズマブ）、Ｒａｐｔｉｖａ（商標）（エファリズマブ）、Ｒｅｍｉｃａｄｅ（登録商標）（インフリキシマブ）、Ｈｕｍｉｒａ（商標）（アダリムマブ）、およびＸｏｌａｉｒ（商標）（オマリズマブ）のいずれの１つの親和性に相当する、またはそれより高い。好ましくは、抗体の親和性は、Ｈｕｍｉｒａ（商標）の親和性に相当する、またはそれより高い。抗体の親和性はまた、知られている親和性成熟技術によって増加させることができる。１つの実施形態では、少なくとも１つの細胞集団が、抗体機能および抗体結合力のうちの少なくとも１つ、好ましくは両方に関してスクリーニングされる。

【１０８２】

濃縮ステップに加えて、抗体選択のための方法はまた、抗体配列相同性、特にヒト相同性に関して、細胞集団をスクリーニングするステップの１つ以上を含むことができる。１つの実施形態では、少なくとも１つの単離抗原特異的細胞は、ヒト抗体に対して、約５０％から約１００％、またはその中の増分の相同性、または約６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、または９５％の相同性を有する抗体を産生する。ヒト配列に対する相同性を増加させるために、ＣＤＲグラフティングまたは選択性決定残基グラフティング（ＳＤＲ）等の当技術分野で知られている技術によって、抗体をヒト化することができる。

【１０８３】

別の実施形態では、本発明はまた、ＩＣ５０、Ｋｄ、および／または相同性に関して上述の任意の実施形態に記載の抗体そのものを提供する。

【１０８４】

本明細書で開示されるＢ細胞選択プロトコルは、抗体分泌Ｂ細胞および所望の標的抗原に特異的であるモノクローナル抗体を得るための他の方法に対して、多数の内在利点を有する。これらの利点は、以下を含むが、それらに限定されない。

【１０８５】

第１に、これらの選択手順が、ＩＬ－６またはＴＮＦ－α等の所望の抗原で利用される時に、本方法は、実質的には抗体の網羅的補体、すなわち、抗原の種々の異なるエピトープに結合する抗体と思われるようなものを産生する能力のある抗原特異的Ｂ細胞を再現性よくもたらすことが見出された。理論によって縛られることなく、網羅的補体は、初期のＢ細胞回収前に実行される抗原濃縮ステップに起因すると仮定される。さらに、この利点

は、これらの特性が特定の抗体のエピトープ特異性によって変化し得るので、異なる特性を有する抗体の単離および選択を可能にする。

【１０８６】

第２に、Ｂ細胞選択プロトコルは、比較的高い結合親和性、すなわち、ピコモルまたはよりよい抗原結合親和性で、通常所望の抗原に結合する単一モノクローナル抗体を分泌する、単一Ｂ細胞を含有するクローンＢ細胞培養、またはその子孫を再現性よく産生することが見出された。それに反して、従前の抗体選択方法は、比較的少数の高い親和性抗体を産生する傾向があり、したがって、治療可能性を伴う抗体を単離するために広範なスクリーニング手順を必要とする。理論によって縛られることなく、このプロトコルは、宿主の体内のＢ細胞免疫化（二次抗原刺激ステップ）、それに続く、回収したクローンＢ細胞の抗原標的に特異的である単一高親和性モノクローナル抗体を分泌する能力および傾向を増強し得る第２の体外のＢ細胞刺激の両方をもたらすことが仮定される。

【１０８７】

第３に、Ｂ細胞選択プロトコルは、（ＩＬ－６特異的Ｂ細胞を伴って本明細書に示されるように）所望の標的に対して、平均して高度選択的（抗原特異的）であるＩｇＧを産生する、濃縮されたＢ細胞を再現性よく産生することが観察された。これらの方法によって回収される抗原濃縮されたＢ細胞は、上述のように、エピトープ特異性の所望の全補体を産生することのできるＢ細胞を含有すると考えられる。

【１０８８】

第４に、Ｂ細胞選択プロトコルは、小さな抗原、すなわち、例えば５～５０アミノ酸長の１００アミノ酸またはそれ未満のペプチドで使用される時でさえ、ペプチドに単一高親和性抗体を分泌するクローンＢ細胞培養を再現性よく引き起こすことが観察された。これは通常かなり困難で、労働集約的で、小さなペプチドに高親和性抗体を産生することでさえ時々実行不可能であるため、これは非常な驚きである。したがって、本発明は、例えば、ウイルス性、細菌、または自己抗原ペプチド等の所望のペプチド標的に治療抗体を産生するために使用することができ、それによって、異なるペプチド標的、例えば異なるウイルス株に、非常に別個の結合特性を有するモノクローナル抗体の産生、またはモノクローナル抗体の混合物の産生を可能にする。この利点は、異なるＨＰＶ株に感染防御免疫を誘発するＨＰＶワクチン等の、所望の価数を有する治療または予防ワクチンの産生において特に有用であり得る。

【１０８９】

第５に、Ｂ細胞選択プロトコルは、特にウサギに由来するＢ細胞で使用される時に、内因性ヒト免疫グロブリンに非常に類似し（アミノ酸レベルで約９０％類似する）、非常にヒト免疫グロブリンに類似した長さを持つＣＤＲを含有し、したがって、潜在的免疫原性の懸念を排除するために、ごくわずかの配列修飾しか必要としない、または全く必要としない抗原特異的抗体配列を再現性よく産生する傾向がある。具体的には、好ましくは、組換え抗体は、抗原認識および全体のＣＤＲ３に必要な宿主（ウサギ）ＣＤＲ１およびＣＤＲ２残基を含有するであろう。その結果、Ｂ細胞および抗体選択プロトコルに従って産生される回収された抗体配列の高抗原結合親和性は、ヒト化を伴っても無傷のまま、または実質的に無傷のままである。

【１０９０】

要約すると、これらの方法は、以前に知られているより効率的なプロトコルの使用によって、より異なる別個のエピトープに対してより高い結合親和性を示す抗体を産生するために使用することができる。

【１０９１】

具体的な実施形態では、本発明は、以下のステップを含む過程によって、所望の抗原に特異的である抗体を分泌し、親和性、結合活性、細胞溶解活性等の、少なくとも１つの所望の機能的性質を任意で持つ単一Ｂ細胞を同定するための方法を提供する。

【１０９２】

ａ．抗原に対して宿主を免疫し、

【１０９３】
ｂ．宿主からＢ細胞を採取し、
【１０９４】
ｃ．抗原特異的細胞の頻度を増加させるために、採取されたＢ細胞を濃縮し、
【１０９５】
ｄ．少なくとも１つの単一細胞懸濁液を作成し、
【１０９６】
ｅ．培養ウェルごとに単一抗原特異的Ｂ細胞の生存に好適な条件下で、単一細胞懸濁液から亜集団を培養し、
【１０９７】
ｆ．亜集団からＢ細胞を単離し、および
【１０９８】
ｇ．単一Ｂ細胞が抗原に特異的である抗体を産生するかを決定する。
【１０９９】
典型的には、これらの方法は、所望の抗体をコードするポリペプチドおよび核酸配列を全体的または部分的に単離および配列決定する付加的なステップをさらに含む。所望の抗原に組換え抗体を産生するために、これらの配列または修飾されたバージョンまたはその部分を所望の宿主細胞で発現することができる。
【１１００】
上述のように、Ｂ細胞のクローン集団は、所望の抗原に対して抗体を産生する抗体分泌Ｂ細胞を主に含むと考えられる。いくつかの抗原および異なるＢ細胞集団で得られた実験結果に基づいて、クローン産生されるＢ細胞および本発明に従って産生されるそれに由来する単離抗原特異的Ｂ細胞は、培養抗原特異的Ｂ細胞からモノクローナル抗体を得る他の方法と比較して、典型的には比較的高い親和性があり、さらにより大きなエピトープ可変性のモノクローナル抗体の選択を、効率的におよび再現性よく産生する能力のあるモノクローナル抗体を分泌するとも考えられる。例示的な実施形態では、そのようなＢ細胞選択方法で使用される免疫細胞の集団は、ウサギに由来する。しかしながら、非ヒトおよびヒト宿主を含む抗体を産生する他の宿主を、免疫Ｂ細胞の供給源として代わりに使用することができる。Ｂ細胞の供給源としてのウサギの使用は、該方法によって得られ得るモノクローナル抗体の多様性を増強し得ると考えられる。また、本発明に記載のウサギに由来する抗体配列は、ヒト抗体配列に対して、典型的には高度の配列同一性を有する配列を有し、それらはほとんど抗原性を持たないであろうという理由で、ヒト中での使用に好適となる。ヒト化の過程では、最終のヒト化抗体は、グラフティングで使用されるヒト標的配列に対して、それらの性質により劇的に異なる宿主ＣＤＲ残基の一部に通常制限される、非常に低い外来性／宿主残基量を含有する。これは、ヒト化抗体タンパク質における完全な活性の回復の可能性を増強する。
【１１０１】
本明細書に開示される濃縮ステップを使用する抗体選択の方法は、免疫宿主から免疫細胞含有細胞集団を得るステップを含む。免疫宿主から免疫細胞含有細胞集団を得る方法は、当技術分野で知られており、１つ以上の細胞集団を得るために、通常、宿主で免疫反応を誘発し、宿主から細胞を採取することを含む。反応は、所望の抗原に対して宿主を免疫することによって誘発することができる。あるいは、そのような免疫細胞の供給源として使用される宿主を、細菌またはウイルス等の特定の病原体に感染し、あるいは、個人が罹患している癌に対する特異的抗体反応を開始している個人等の所望の抗原に、自然に曝露することができる。
【１１０２】
宿主動物は、当技術分野でよく知られており、モルモット、ウサギ、マウス、ラット、非ヒト霊長類、ヒト、ならびに他の哺乳類および齧歯類、ニワトリ、ウシ、ブタ、ヤギ、およびヒツジを含むが、それらに限定されない。好ましくは、宿主は哺乳動物であり、より好ましくは、ウサギ、マウス、ラット、またはヒトである。抗原曝露される時に、宿主は

、抗原に対する自然免疫反応の一部として抗体を産生する。述べたように、免疫反応は、疾病の結果として自然に発生し得、または抗原による免疫化によって誘発することができる。免疫化は、完全または不完全フロイントアジュバント等の免疫反応を増強するための薬剤を伴う、または伴わない抗原の１回以上の注射によって等の、当技術分野で知られている任意の方法によって実行することができる。別の実施形態では、本発明はまた、脾臓免疫を企図する。宿主動物体内に免疫する代替案として、本方法は、体外で宿主細胞培養を免疫することを含むことができる。

【１１０３】

免疫反応のための時間を許した後（例えば、血清抗体検出によって測定されるように）、宿主動物細胞は、１つ以上の細胞集団を得るために採取される。好ましい実施形態では、採取された細胞集団は、抗体結合力および／または抗体機能に関してスクリーニングされる。採取された細胞集団は、好ましくは、脾臓、リンパ節、骨髄、および／または末梢血単核球（ＰＢＭＣｓ）の少なくとも１つからである。細胞を、１つより多い供給源から採取し、貯蔵することができる。ある種の供給源が、ある抗原に好適であり得る。例えば、脾臓、リンパ節、およびＰＢＭＣは、ＩＬ－６に好適であり、およびリンパ節は、ＴＮＦに好適である。細胞集団は、免疫後、約２０から約９０日またはその中の増分、好ましくは、約５０から約６０日に採取される。採取された細胞集団および／またはそれからの単一細胞懸濁液を、抗体選択のために、濃縮し、スクリーニングし、培養することができる。採取された細胞集団内での抗原特異的細胞の頻度は、通常、約１％から約５％、またはその中の増分である。

【１１０４】

１つの実施形態では、採取された細胞集団からの単一細胞懸濁液が、好ましくは、Ｍｉｌｔｅｎｙｉビーズを使用することによって濃縮される。約１％から約５％の抗原特異的細胞の頻度を有する採取された細胞集団から、そのようにして、１００％に近づく抗原特異的細胞の頻度を有する、濃縮された細胞集団が得られる。

【１１０５】

濃縮ステップを使用する抗体選択の方法は、濃縮された細胞集団からの少なくとも１つの抗原特異的細胞から、抗体を産生するステップを含む。体外で抗体を産生する方法は、当技術分野でよく知られており、任意の適切な方法を用いることができる。１つの実施形態では、採取された細胞集団からの抗原特異的単一細胞懸濁液等の濃縮された細胞集団は、ウェルごとに、５０、１００、２５０、５００、または１細胞と１０００細胞との間の他の増分等の種々の細胞密度で蒔かれる。好ましくは、亜集団は、約１０，０００以上の抗原特異的抗体分泌細胞は含まず、より好ましくは、約５０～１０，０００、約５０～５，０００、約５０～１，０００、約５０～５００、約５０～２５０の抗原特異的抗体分泌細胞、またはその中の増分を含む。次いで、これらの亜集団は、支持細胞層での適切な培地（例えば、活性化Ｔ細胞馴化培地、特に１～５％の活性化ウサギＴ細胞馴化培地）、好ましくは、培養ウェルごとの単一増殖抗体分泌細胞の生存に好適な条件下で培養される。通常照射細胞物質、例えばＥＬ４Ｂ細胞から成る支持細胞層は、細胞集団の部分を構成しない。細胞は、例えば、約１日から約２週間、約１日から約１０日、少なくとも約３日、約３から約５日、約５日から約７日、少なくとも約７日、または他のその中の増分等、抗体産生に十分な時間をかけて、適切な培地で培養される。１つの実施形態では、１つより多い亜集団が同時に培養される。好ましくは、単一抗体産生細胞およびその子孫は各ウェルで生存し、その結果、抗原特異的Ｂ細胞のクローン集団を各ウェルで提供する。この段階において、クローン集団によって産生される免疫グロブリンＧ（ＩｇＧ）は、抗原特異性と高相関性がある。好ましい実施形態では、ＩｇＧｓは、約５０％以上、より好ましくは、７０％、８５％、９０％、９５％、９９％以上、またはその中の増分の抗原特異性との相関関係を示す。ＩＬ－６についての例示的な相互関係を示す図３を指す。相関関係は、ウェルごとに単一抗原特異的抗体生成物を樹立するような、制約条件下でＢ細胞培養を構成することによって示された。抗原特異的対一般的ＩｇＧ合成が比較された。３つの集団、すなわち抗原（ビオチン化および直接被覆）の単形態を認識するＩｇＧ、固定化に無

関係に検出可能なＩｇＧおよび抗原認識、およびＩｇＧ産生のみが観察された。ＩｇＧ産生は、抗原特異性と高相関性があった。

【１１０６】

抗体を含有する上清を、任意で回収することができ、それを上述のステップに従って、抗体選択のために濃縮し、スクリーニングし、および／または培養することができる。１つの実施形態では、上清は濃縮され（好ましくは、抗原特異性アッセイ、特にＥＬＩＳＡアッセイによって）、および／または抗体機能に関してスクリーニングされる。

【１１０７】

別の実施形態では、上述の上清が所望の分泌されるモノクローナル抗体の存在を検出するために任意でスクリーニングされる、濃縮、好ましくは、クローン化抗原特異的Ｂ細胞集団は、数個のＢ細胞、好ましくは単一Ｂ細胞の単離のために使用され、次いで、クローンＢ細胞集団中の単一抗体産生Ｂ細胞の存在を確認するために適切なアッセイで検査される。１つの実施形態では、約１から約２０細胞、好ましくは、約１５、１２、１０、５、または３細胞未満、またはその中の増分、最も好ましくは、単一細胞が、クローンＢ細胞集団から単離される。スクリーニングは、好ましくは抗原特異性アッセイによって、特にハロアッセイによって達成される。ハロアッセイは、全長タンパク質、またはそのフラグメントで実行することができる。抗体含有上清はまた、抗原結合親和性、抗原リガンド結合の受容体活性化作用または拮抗作用、特異的標的細胞型の増殖の誘発または阻害、標的細胞の溶解の誘発または阻害、および抗原を含む生物学的経路の誘発または阻害のうちの少なくとも１つに関してスクリーニングすることができる。

【１１０８】

特定されてた抗原特異的細胞は、所望のモノクローナル抗体をコードする対応する核酸配列を得るために使用することができる。（ＡｌｕＩ消化物は、単一モノクローナル抗体種類のみがウェルごとに産生されることを確認することができる。）上述のように、これらの配列は、ヒト薬物での使用に適するために、ヒト化等によって変異させることができる。

【１１０９】

上述のように、この過程で使用される濃縮Ｂ細胞集団はまた、上述のステップに従って、抗体選択のためにさらに濃縮し、スクリーニングし、および／または培養することができ、これは異なる順序で反復または実行することができる。好ましい実施形態では、濃縮、好ましくはクローン化抗原特異的細胞集団のうちの少なくとも１つの細胞が、抗体選択のために単離され、培養され、および使用される。

【１１１０】

したがって、１つの実施形態では、本発明は、

【１１１１】

ａ．採取された細胞集団を得るために、免疫宿主から細胞集団を採取し、

【１１１２】

ｂ．採取された細胞集団から少なくとも１つの単一細胞懸濁液を作成し、

【１１１３】

ｃ．第１の濃縮された細胞集団を形成するために、少なくとも１つの単一細胞懸濁液を、好ましくはクロマトグラフィーによって濃縮し、

【１１１４】

ｄ．好ましくはクローンであり、すなわち、抗原特異的Ｂ細胞の単一種類のみを含有する、第２の濃縮された細胞集団を形成するために、第１の濃縮された細胞集団を、好ましくはＥＬＩＳＡアッセイによって濃縮し、

【１１１５】

ｅ．所望の抗原に特異的である抗体を産生する単一または少数のＢ細胞を含有する、第３の濃縮された細胞集団を形成するために、第２の濃縮された細胞集団を、好ましくはハロアッセイによって濃縮し、および

【１１１６】

ｆ．抗原特異的細胞によって産生される抗体を選択し、第３の濃縮された細胞集団から単離される抗原特異的細胞によって産生される抗体を選択することを含む方法を提供する。

【１１１７】

該方法は、抗体結合力（親和性、結合活性）および／または抗体機能に関して採取された細胞集団をスクリーニングするステップのうちの１つ以上のステップをさらに含むことができる。適切なスクリーニングステップには、特定された抗原特異的Ｂ細胞によって産生される抗体が、最小限の抗原結合親和性を持つ抗体を産生するかどうか、抗体がリガンドに対して所望の抗原の結合を刺激する、またはあるいは拮抗するか、抗体が特定の細胞型の増殖を誘発する、またはあるいは阻害するか、抗体が標的細胞に対して細胞溶解反応を誘発するまたは引き出すかどうか、抗体が特定のエピトープに結合するかどうか、および抗体が抗原に関与する特定の生物学的経路を調節（阻害または刺激）するかどうかを検出するアッセイ方法が含まれるが、それらに限定されない。

【１１１８】

同様に、本方法は、抗体結合力および／または抗体機能に関して、第２の濃縮された細胞集団をスクリーニングするステップのうちの１つ以上のステップを含むことができる。

【１１１９】

本方法は、選択された抗体のポリペプチド配列または対応する核酸配列を配列決定するステップをさらに含むことができる。該方法はまた、配列、そのフラグメント、または選択された抗体の遺伝的に修飾された変形を使用して、組換え抗体を産生するステップを含むことができる。所望の特性を保持するために抗体配列を変異させるための方法は、当業者によく知られており、ヒト化、キメラ化、単鎖抗体の産生を含み、これらの変異方法は、所望のエフェクター機能、免疫原性、安定性、グリコシルの除去または付加等を持つ組換え抗体を産生することができる。ＣＨＯ、ＣＯＳ、ＢＨＫ、ＨＥＫ－２９３等の哺乳類細胞、細菌細胞、酵母細胞、植物細胞、昆虫細胞、および両生類細胞を含むが、それらに限定されない、任意の適切な組換え細胞によって、組換え抗体を産生することができる。１つの実施形態では、抗体は、倍数性酵母細胞、すなわち二倍体酵母細胞、特にピキアで発現される。

【１１２０】

１つの実施形態では、本方法は、

【１１２１】

ａ．宿主抗体を産生するために、抗原に対して宿主を免疫し、

【１１２２】

ｂ．抗原特異性および中和に関して、宿主抗体をスクリーニングし、

【１１２３】

ｃ．宿主からＢ細胞を採取し、

【１１２４】

ｄ．抗原特異的細胞の増加頻度を有する濃縮された細胞集団を作成するために、採取されたＢ細胞を濃縮し、

【１１２５】

ｅ．少なくとも１つの培養ウェルでクローン集団を産生するために、単一Ｂ細胞の生存に好適な条件下で、濃縮された細胞集団から１つ以上の亜集団を培養し、

【１１２６】

ｆ．クローン集団が抗原に特異的である抗体を産生するかを決定し、

【１１２７】

ｇ．単一Ｂ細胞から単離し、および

【１１２８】

ｈ．単一Ｂ細胞によって産生される抗体の核酸配列を配列決定することを含む。

抗体をヒト化する方法

【１１２９】

本発明の別の実施形態では、抗体重鎖および軽鎖をヒト化するための方法が提供される。本実施形態では、重鎖および軽鎖のヒト化のために以下の方法に従う。

【１１３０】

軽鎖

【１１３１】

１．シグナルペプチド配列に従う第１のアミノ酸であるアミノ酸を特定する。これが、フレームワーク１の開始である。シグナルペプチドは、第１の開始メチオニンで開始し、典型的にであって、必ずしも常にではないが、ウサギ軽鎖タンパク質配列に対して２２アミノ酸長である。成熟ポリペプチドの開始はまた、Ｎ端末タンパク質配列決定によって実験的に決定することができ、または、予測アルゴリズムを使用して予測することができる。これはまた、当業者によって古典的に定義されるように、フレームワーク１の開始である。

【１１３２】

例：図２中の「ＡＹＤＭ…」で始まるＲｂｔＶＬアミノ酸残基１

【１１３３】

２．フレームワーク３の末端を特定する。これは、典型的にはフレームワーク１の開始に続く８６～９０アミノ酸であり、典型的には２つのチロシン残基によって先行されるシステイン残基である。これは、当業者によって古典的に定義されるように、フレームワーク３の末端である。

【１１３４】

例：図２中の「ＴＹＹＣ」で終わるＲｂｔＶＬアミノ酸残基８８

【１１３５】

３．上で定義される、フレームワーク１の開始から始まり、フレームワーク３の末端までのポリペプチドのウサギ軽鎖配列を使用し、最類似ヒト抗体タンパク質配列の配列相同性検索を実行する。これは、典型的には、免疫原性の可能性を低減するために、抗体成熟前のヒト生殖細胞系列配列に反対する検索であろうが、しかしながら、任意のヒト配列を使用することができる。典型的には、ＢＬＡＳＴ等のプログラムを、最大相同性のための配列のデータベースを検索するために使用することができる。ヒト抗体配列のデータベースは、ＮＣＢＩ（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｅｎｔｅｒ ｆｏｒ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ）等の種々の供給源から見出すことができる。

【１１３６】

例：図２中の１から８８で番号付けられた残基からのＲｂｔＶＬアミノ酸配列は、ヒト抗体生殖細胞系列データベースに対してＢＬＡＳＴを用いてされる。結果の上位３つの固有配列が、Ｌ１２Ａ、Ｖ１、およびＶｘ０２として図２で示される。

【１１３７】

４．通常、最大相同ヒト生殖細胞系列可変軽鎖配列が、次いで、ヒト化の基本として使用される。しかしながら、当業者は、配列ギャップおよびフレームワーク類似性を含む他の要因に基づいて、相同性アルゴリズムによって決定して最高相同性ではなかった別の配列を使用することを決定し得る。

【１１３８】

例：図２では、Ｌ１２Ａは、最も相同のヒト生殖細胞系列可変軽鎖配列であり、ＲｂｔＶＬのヒト化の基本として使用される。

【１１３９】

５．軽鎖ヒト化のために使用されるヒト相同体のためのフレームワークおよびＣＤＲ配置（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ１＆ＣＤＲ２）を決定する。これは、当分野で説明される、従来のレイアウトを使用する。ヒト相同体とともにウサギ可変軽鎖配列を整列し、一方、フレームワークおよびＣＤＲ領域のレイアウトを維持する。

【１１４０】

例：図２では、ＲｂｔＶＬ配列は、ヒト相同性配列Ｌ１２Ａとともに整列し、フレームワークおよびＣＤＲドメインが示される。

【１１４１】
６．ヒト相同軽鎖配列ＣＤＲ１およびＣＤＲ２領域をウサギ配列からのＣＤＲ１およびＣＤＲ２配列で置換する。ウサギとヒトＣＤＲ配列との間で長さの差異がある場合、全体のウサギＣＤＲ配列およびそれらの長さを使用する。結果として生じるヒト化抗体の特異性、親和性、および／または免疫原性は、より小さいまたはより大きい配列交換が実行される場合、または特定の残基が変化する場合、不変であり得る可能性があるが、しかしながら、説明されるような交換はうまく使用されたが、他の変化が許容され得る可能性を除外しない。
【１１４２】
例：図２では、ヒト相同可変軽鎖Ｌ１２ＡのＣＤＲ１およびＣＤＲ２アミノ酸残基が、ＲｂｔＶＬウサギ抗体軽鎖配列からＣＤＲ１およびＣＤＲ２アミノ酸配列で置換される。ヒトＬ１２Ａフレームワーク１、２、および３は、不変である。結果として生じるヒト化配列は、１から８８で番号付けられた残基からのＶＬｈとして以下に示される。Ｌ１２Ａヒト配列と異なる残基のみ下線が引かれており、したがって、ウサギ由来のアミノ酸残基であることを指摘する。この例では、８８残基のうちの８残基のみがヒト配列と異なる。
【１１４３】
７．新規ハイブリッド配列のフレームワーク３が、ステップ６で作成された後、ウサギ軽鎖抗体配列の全体のＣＤＲ３を付着する。ＣＤＲ３配列は、種々の長さであることができるが、典型的には、９から１５アミノ酸残基長である。ＣＤＲ３領域およびそれに続くフレームワーク４領域の開始は、当業者によって古典的におよび識別可能に定義される。典型的にはフレームワーク４の開始、したがって、ＣＤＲ３の末端の後で、配列「ＦＧＧＧ…」を含むが、いくつかの変動がこれらの残基中に存在し得る。
【１１４４】
例：図２では、ＲｂｔＶＬのＣＤＲ３（８９－１００で番号付けられたアミノ酸残基）は、ＶＬｈとして示されるように、ヒト化配列中に、フレームワーク３の末端の後に付加される。
【１１４５】
８．典型的には、可変軽鎖の最後の１１アミノ酸残基であり、上記のステップ７で示されるように開始し、典型的にはアミノ酸配列「…ＶＶＫＲ」で終了するウサギ軽鎖フレームワーク４は、通常、生殖細胞系列配列から最も近いヒト軽鎖フレームワーク４相同体と置換される。しばしば、このヒト軽鎖フレームワーク４は、配列「ＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲ」である。最大相同ではなく、またはさもなければ異なる他のヒト軽鎖フレームワーク４配列が、結果として生じるヒト化抗体の特異性、親和性、および／または免疫原性に影響を及ぼすことなく使用され得る可能性がある。このヒト軽鎖フレームワーク４配列は、上可変軽鎖ヒト化配列の末端に、上記のステップ７からのＣＤＲ３配列の直後に付加される。これは、可変軽鎖ヒト化アミノ酸配列の末端となる。
【１１４６】
例：図２では、ＲｂｔＶＬウサギ軽鎖配列のフレームワーク４（ＦＲ４）が、相同ヒトＦＲ４配列の上に示される。ヒトＦＲ４配列は、ヒト化可変軽鎖配列（ＶＬｈ）に、上記のステップ７で付加されたＣＤ３領域の末端の直後に付加される。
【１１４７】
重鎖
【１１４８】
１．シグナルペプチド配列に従う第１のアミノ酸であるアミノ酸を特定する。これは、フレームワーク１の開始である。シグナルペプチドは、第１の開始メチオニンで開始し、典型的には、ウサギ重鎖タンパク質配列については１９アミノ酸長である。典型的であるが必ずしもそうであるわけではないが、ウサギ重鎖シグナルペプチドの最後の３アミノ酸残基は「…ＶＱＣ」であり、次いで、フレームワーク１の開始が続く。成熟ポリペプチドの開始はまた、Ｎ端末タンパク質配列決定によって実験的に決定され、または予測アルゴリズムを使用して予測することができる。これはまた、当業者によって古典的に定義され

るように、フレームワーク１の開始である。
【１１４９】
例：図２中の「ＱＥＱＬ…」で始まるＲｂｔＶＨアミノ酸残基１
【１１５０】
２．フレームワーク３の末端を特定する。これは典型的には、フレームワーク１の開始に続く９５～１００アミノ酸であり、典型的には「…ＣＡＲ」の最終配列を有する（アラニンはバリンでもあることができるが）。これは、当業者によって古典的に定義されるように、フレームワーク３の末端である。
【１１５１】
例：図２中の「…ＦＣＶＲ」で終わるＲｂｔＶＨアミノ酸残基９８
【１１５２】
３．上記で定義される、フレームワーク１の開始から始まり、フレームワーク３の末端までのポリペプチドのウサギ重鎖配列を使用し、最も相同のヒト抗体タンパク質配列に対する配列相同性検索を実行する。これは、典型的には、免疫原性の可能性を低減するために、抗体成熟前のヒト生殖細胞系列配列のデータベースに対するものであるが、しかしながら、任意のヒト配列を使用することができる。典型的には、最大相同性のための配列のデータベースを検索するために、ＢＬＡＳＴ等のプログラムを使用することができる。ヒト抗体配列のデータベースは、ＮＣＢＩ（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｅｎｔｅｒ ｆｏｒ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ）等の種々の供給源から見出すことができる。
【１１５３】
例：図２中の１から９８で番号付けられた残基からのＲｂｔＶＨアミノ酸配列が、ヒト抗体生殖細胞系列データベースに対してＢＬＡＳＴを用いて検索される。結果の上位３つの固有配列は、３－６４－０４、３－６６－０４、および３－５３－０２として、図２で示される。
【１１５４】
４．通常、最大相同ヒト生殖細胞系列可変重鎖配列が、次いで、ヒト化の基本として使用される。しかしながら、当業者は、配列ギャップおよびフレームワーク類似性を含む他の要因に基づいて、相同性アルゴリズムによって決定して最高相同性ではなかった別の配列を使用することを決定し得る。
【１１５５】
例：図２の３－６４－０４は、最も相同のヒト生殖細胞系列可変重鎖配列であり、ＲｂｔＶＨのヒト化の基本として使用される。
【１１５６】
５．重鎖ヒト化のために使用されるヒト相同体のためのフレームワークおよびＣＤＲ配置（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ１＆ＣＤＲ２）を決定する。これは、当分野で説明される、従来のレイアウトを使用する。ヒト相同体とともにウサギ可変重鎖配列を整列し、一方、フレームワークおよびＣＤＲ領域のレイアウトを維持する。
【１１５７】
例：図２では、ＲｂｔＶＨ配列は、ヒト相同性配列３－６４－０４と整列し、フレームワークおよびＣＤＲドメインが示される。
【１１５８】
６．ヒト相同重鎖配列ＣＤＲ１およびＣＤＲ２領域をウサギ配列からのＣＤＲ１およびＣＤＲ２配列で置換する。ウサギとヒトＣＤＲ配列との間で長さの差異がある場合、全体のウサギＣＤＲ配列およびそれらの長さを使用する。加えて、ヒト重鎖フレームワーク１領域の最後の３つのアミノ酸を、ウサギ重鎖フレームワーク１の最後の３つのアミノ酸で置換することが必要であり得る。典型的であるが常にではないが、ウサギ重鎖フレームワーク１では、これらの３つの残基は、セリン残基によって先行されるグリシン残基に続く。加えて、ヒト重鎖フレームワーク２領域の最後のアミノ酸を、ウサギ重鎖フレームワーク２の最後のアミノ酸で置換することが必要であり得る。典型的であるが必ずしもそうで

あるわけではないが、これは、ウサギ重鎖フレームワーク２のイソロイシン残基によって先行されるグリシン残基である。結果として生じるヒト化抗体の特異性、親和性、および／または免疫原性は、より小さいまたはより大きい配列交換が実行される場合、または特定の残基が変化する場合、不変であり得る可能性があるが、しかしながら、説明されるような交換はうまく使用されたが、他の変化が許容され得る可能性を除外しない。例えば、トリプトファンアミノ酸残基が、典型的には、ウサギ重鎖ＣＤＲ２領域末端の４残基前に出現するが、ヒト重鎖ＣＤＲ２においては、この残基は典型的にはセリン残基である。この位置でこのウサギトリプトファン残基をヒトセリン残基に変化することは、ヒト化抗体の特異性または親和性に最小の影響から無影響を及ぼすことが示されており、したがって、ヒト化配列において、ウサギ配列由来のアミノ酸残基の含有量をさらに最小化する。

【１１５９】

例：図２では、ヒト相同可変重鎖のＣＤＲ１およびＣＤＲ２アミノ酸残基が、ウサギ配列（位置番号６３）でトリプトファンであり、ヒト配列中の同位置でセリンであり、ヒトセリン残基として保持される、ボックスで囲まれた残基を除いて、ＲｂｔＶＨウサギ抗体軽鎖配列からＣＤＲ１およびＣＤＲ２アミノ酸配列で置換される。ＣＤＲ１およびＣＤＲ２の変化に加えて、フレームワーク１（位置２８～３０）の最終の３つのアミノ酸、ならびにフレームワーク２（位置４９）の最終の残基は、ヒトの代わりにウサギアミノ酸残基として保持される。結果として生じるヒト化配列は、１から９８で番号付けられた残基からのＶＨｈとして下に示される。結果として生じるヒト化配列は、１から８８で番号付けられた残基からのＶＬｈとして以下に示される。３－６４－０４ヒト配列と異なる残基のみ下線が引かれており、したがって、ウサギ由来のアミノ酸残基であることを指摘する。この例では、９８残基のうちの１５残基のみがヒト配列と異なる。

【１１６０】

７．新規ハイブリッド配列のフレームワーク３が、ステップ６で作成された後、ウサギ重鎖抗体配列の全体のＣＤＲ３を付着する。ＣＤＲ３配列は、種々の長さであることができるが、典型的には、５から１９アミノ酸残基長である。ＣＤＲ３領域およびそれに続くフレームワーク４領域の開始は、当業者によって古典的におよび識別可能に定義される。典型的にはフレームワーク４の開始、したがって、ＣＤＲ３の末端の後で、配列「ＷＧＸＧ…」（Ｘが通常ＱまたはＰである場合）を含むが、いくつかの変動がこれらの残基中に存在し得る。

【１１６１】

例：ＲｂｔＶＨのＣＤＲ３（９９－１１０で番号付けられたアミノ酸残基）は、ＶＨｈとして示されるように、ヒト化配列中に、フレームワーク３の末端の後に付加される。

【１１６２】

８．典型的には、可変重鎖の最終の１１アミノ酸残基であり、上記のステップ７で示されるように開始し、典型的にはアミノ酸配列「…ＴＶＳＳ」で終了するウサギ重鎖フレームワーク４は、通常、生殖細胞系列配列から最も近いヒト軽鎖フレームワーク４相同体と置換される。しばしば、このヒト重鎖フレームワーク４は、配列「ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ」である。最大相同ではなく、またはさもなければ異なる他のヒト重鎖フレームワーク４配列が、結果として生じるヒト化抗体の特異性、親和性、および／または免疫原性に影響を及ぼすことなく使用され得る可能性がある。このヒト重鎖フレームワーク４配列は、可変重鎖ヒト化配列の末端に、上記のステップ７からのＣＤＲ３配列の直後に付加される。これは、可変重鎖ヒト化アミノ酸配列の末端となる。

【１１６３】

例：図２では、ＲｂｔＶＨウサギ重鎖配列のフレームワーク４（ＦＲ４）が、相同ヒト重ＦＲ４配列の上に示される。ヒトＦＲ４配列は、ヒト化可変重鎖配列（ＶＨｈ）に、上記のステップ７で付加されたＣＤ３領域の末端の直後に付加される。

抗体およびそのフラグメントを産生する方法

【１１６４】

本発明はまた、抗体本明細書に記載される抗体またはそのフラグメントの産生を対象と

する。本明細書に記載される抗体またはそのフラグメントに対応する組換えポリペプチドは、接合コンピテント酵母の倍数性、好ましくは、二倍体または四倍体株から分泌される。例示的な実施形態では、本発明は、倍数性酵母を含む培養を使用して、分泌型で長期間、すなわち、少なくとも数日から１週間、より好ましくは、少なくとも１ヶ月または数ヶ月、およびさらにより好ましくは、少なくとも６ヶ月から１年、またはそれ以上、これらの組換えポリペプチドを産生する方法を対象とする。これらの倍数性酵母培養物は、ポリペプチドの少なくとも１０～２５ｍｇ／Ｌ、より好ましくは、少なくとも５０～２５０ｍｇ／Ｌ、さらにより好ましくは、少なくとも５００～１０００ｍｇ／Ｌ、および最も好ましくは、１Ｌ当たり１グラム、またはより多くの組換えポリペプチドを発現する。

【１１６５】

本発明の１つの実施形態では、遺伝的に特徴付けられる酵母半数体細胞の一対は、所望のヘテロ多量体タンパク質のサブユニットを含む発現ベクターで形質転換される。１つの半数体細胞は第１の発現ベクターを含み、第２の半数体細胞は第２の発現ベクターを含む。別の実施形態では、二倍体酵母細胞は、組換えポリペプチドのうちの１つ以上の発現および分泌を提供する、１つ以上の発現ベクターで形質転換されるであろう。さらに別の実施形態では、単一半数体細胞は、１つ以上のベクターで形質転換され得、融合または接合ストラテジーによって倍数性酵母を産生するために使用され得る。さらに別の実施形態では、二倍体酵母培養物は、所望のポリペプチドまたはポリペプチドの発現および分泌を提供する、１つ以上のベクターで形質転換され得る。これらのベクターは、例えば、相同組換えを介して、またはＣｒｅ／ＬｏｘまたはＦｌｐ／Ｆｒｔ等のリコンビナーゼを使用して、酵母細胞のゲノム内にランダムに組み込む線状プラスミドまたは他の線状ＤＮＡ生成物等のベクターを含み得る。任意で、付加的な発現ベクターが半数体または二倍体細胞に導入され得、または第１または第２の発現ベクターは、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体等の合成のための付加的なコード配列を含み得る。同一でないポリペプチドの発現レベルは、個々に較正され、適切な選択、ベクターコピー番号、プロモーター強度、および／または誘発等を介して調整される。形質転換された半数体細胞は、遺伝的に交差される、または融合される。結果として生じる二倍体または四倍体株は、完全構築された生物学的に機能的なタンパク質、本明細書に記載されるヒト化抗体またはそのフラグメントを産生および分泌するために利用される。

【１１６６】

タンパク質産生のための二倍体または四倍体細胞の使用は、予想外の利益を提供する。細胞は、半数体細胞の増殖に有害である可能性があり、高細胞密度、最小培地における増殖、低温での増殖、選択圧の非存在下での安定増殖を含み得、時間とともに異種遺伝子配列完全性の維持および高レベル発現の維持を提供し得る条件下で、長時間、産生目的、すなわち、規模拡大のために培養することができる。それによって束縛されることを望むことなく、本発明者は、これらの利益は、少なくとも一部分において、２つの別々の親半数体株からの二倍体株の作成から起こり得ると理論化する。このような半数体株は、多数の小さな独立栄養性変異を含むことができ、その変異は二倍体または四倍体で補完され、増殖を可能にし、高選択状態下で産生を増強する。

【１１６７】

形質転換接合コンピテント半数体酵母細胞は、所望のタンパク質のサブユニット対合を可能にする遺伝子法を提供する。半数体酵母菌株は、２つの各発現ベクターで形質転換され、第１のベクターは１つのポリペプチド鎖の合成に導き、第２のベクターは、第２の同一でないポリペプチド鎖の合成に導く。２つの半数体株は、最適化された標的タンパク質産生が得られる二倍体宿主を提供するために接合される。

【１１６８】

任意で、付加的な同一でないコード配列が提供される。そのような配列は、付加的な発現ベクター上で、または第１もしくは第２の発現ベクター中で存在し得る。当技術分野で知られているように、多重コード配列は単一のプロモーターから独立して発現され得、またはシストロン（タンパク質コード領域）のＡＴＧ等の開始コドンに直接的内部リボソー

ム侵入を推進する要素である「内部リボソーム侵入部位」もしくは「ＩＲＥＳ」の封入を介して協調的に発現され得、その結果、遺伝子のキャップ非依存的翻訳に導く。酵母中で機能的なＩＲＥＳ要素は、Ｔｈｏｍｐｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．（２００１）Ｐ．Ｎ．Ａ．Ｓ．９８：１２８６６－１２８６８によって説明される。

【１１６９】

本発明の１つの実施形態では、抗体配列は、ＩｇＡの増強された安定性を提供する分泌型Ｊ鎖との組み合わせで産生される（米国特許第５，９５９，１７７号および５，２０２，４２２号参照）。

【１１７０】

好ましい実施形態では、２つの半数体酵母菌株は、それぞれ栄養要求性であり、半数体細胞の増殖のために培地の補給を必要とする。栄養要求体の対は、二倍体生成物が半数体細胞に必要な補充なく培養するために、相補的である。多くのそのような遺伝子マーカーは、アミノ酸（例えば、ｍｅｔ、ｌｙｓ、ｈｉｓ、ａｒｇ等）、ヌクレオシド（例えば、ｕｒａ３、ａｄｅ１等）の要求等を含み、酵母では知られている。アミノ酸マーカーは、本発明の方法に好適であり得る。あるいは、所望のベクターを含有する二倍体細胞は、他の手段、例えば、緑色蛍光タンパク質、抗生物質抵抗遺伝子、種々の優性選択可能なマーカー等の他のマーカーの使用によって選択することができる。

【１１７１】

２つの形質転換半数体細胞は、遺伝的に交差され得、それらのハイブリッド栄養要求量および／または抗生物質耐性スペクトルによって選択されるこの接合イベントから起こる二倍体株であり得る。あるいは、２つの形質転換半数体株の集団は、スフェロプラストおよび融合され、二倍体子孫が再生成および選択される。いずれの方法によっても、二倍体株を特定することができ、それらの親とは異なる培地で培養するそれらの能力に基づいて選択的に培養することができる。例えば、二倍体細胞は、抗生物質を含み得る最小培地中で培養され得る。二倍体合成戦略はいくつかの利点を有する。二倍体株は、組換えタンパク質の産生および／または分泌に影響し得る、基礎変異体に対するより広範な相補性を介して、異種タンパク質の増強されたレベルを産生する可能性を有する。さらに、いったん安定株が得られると、それらの株を選択するために使用される任意の抗生物質は、増殖培地で連続的に存在する必要は必ずしもない。

【１１７２】

上述のように、いくつかの実施形態では、半数体酵母は、該ベクターまたはベクターを含有する二倍体細胞を産生するために、単一または多重ベクターで形質転換され得、非形質転換細胞と接合または融合され得る。別の実施形態では、二倍体酵母細胞は、二倍体酵母細胞によって、所望の異種ポリペプチドの発現および分泌を提供する１つ以上のベクターで形質転換され得る。

【１１７３】

本発明の１つの実施形態では、２つの半数体株は、ポリペプチドのライブラリ、例えば、抗体重鎖または軽鎖のライブラリで形質転換される。ポリペプチドを合成する形質転換半数体細胞は、相補性半数体細胞と接合される。結果として生じる二倍体細胞は、機能的なタンパク質についてスクリーニングされる。二倍体細胞は、機能試験用のポリペプチドの多数の組合せを迅速に、簡便に、そして安価で集める手段を提供する。この技術は、ヘテロ二量体タンパク質生成物の産生に特に適用可能であり、そこでは最適化されたサブユニット合成レベルは、機能的タンパク質発現および分泌に重大な意味を持つ。

【１１７４】

本発明の別の実施形態では、２つのサブユニットの発現レベル比が、生成物産生を最大にするために制御される。ヘテロ二量体サブユニットタンパク質レベルが、最終の生成物産生に影響を及ぼすことが以前に示されている（Ｓｉｍｍｏｎｓ　ＬＣ，Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　Ｍｅｔｈｏｄｓ．２００２　Ｍａｙ　１；２６３（１－２）：１３３－４７）。発現ベクター上で示されるマーカーの選択によって、接合ステップの前に達成することができる。ベクターの複製数を安定して増加させることにより、発現レベルを増加させること

ができる。場合によっては、ポリペプチドのサブユニット間の平衡した比率に到達するように、一方の鎖のレベルを他方に対して増加させることが望ましい場合もある。例えば、Ｚｅｏｃｉｎ（商標）（フレオマイシン）耐性マーカー、Ｇ４１８耐性等の、抗生物質耐性マーカーはこの目的にとって有用であり、Ｚｅｏｃｉｎ（商標）（フレオマイシン）またはＧ４１８のより高いレベルに耐性を有する形質転換体のために選択することによって、株中に発現ベクターの多重組み込み配列を含有する株のための濃縮の手段を提供する。例えば、１：１、１：２等のサブユニット遺伝子の適切な比は、効率的なタンパク質産生に重要であり得る。同一のプロモーターが両方のサブユニットを転写するために使用される時でさえ、多くの他の要因は、発現されるタンパク質の最終レベルに寄与し、したがって、一方のコード遺伝子の複製数を他方に対して増加させることが有用であり得る。あるいは、単一複製ベクター株に対して、２ポリペプチドのより高いレベルを産生する二倍体株は、両者ともに発現ベクターの多重配列を有する２つの半数体株を接合することによって作成される。

【１１７５】

宿主細胞は、上述の発現ベクターで形質転換され、二倍体株を形成するために接合され、およびプロモーターを誘発し、形質転換体を選択し、または所望の配列をコードする遺伝子を増幅のに適切なように変更された従来の栄養素培地中で培養される。酵母の増殖に適切な多くの最小培地が当技術分野で知られている。これらの培地のいずれもが、必要に応じて、塩（塩化ナトリウム、カルシウム、マグネシウム、およびリン酸塩等）、緩衝液（リン酸塩、ＨＥＰＥＳ等）、ヌクレオシド（アデノシンおよびチミジン等）、抗生物質、微量元素、およびブドウ糖、または同等のエネルギー供給源で補充され得る。任意の他の必要な補充はまた、当業者に知られているであろう適切な濃度で含まれ得る。温度、ｐＨ等の培養条件は、発現のために選択される宿主細胞とともに以前に使用されたものであり、当業者に明らかである。

【１１７６】

分泌タンパク質は、培養基から回収される。フェニルメチルスルホニルフッ化物（ＰＭＳＦ）等のプロテアーゼ阻害剤は、精製中、タンパク質分解を阻害するために有用であり得、抗生物質は、外来性汚染物質の増殖を防止するために含まれ得る。組成物は、当技術分野で知られている方法を使用して、濃縮され、濾過され、透析等され得る。

【１１７７】

本発明の二倍体細胞は、産生目的のために培養される。そのような産生目的は、望ましくは、培地、例えば、窒素供給源としてアンモニア、エネルギーおよび炭素供給源としてブドウ糖、リン酸塩、カルシウム等の供給源として塩を含む培地が事前形成されたアミノ酸および他の複合体生体分子を欠乏する最小培地中の増殖を含む。好ましくは、そのような産生培地は、抗生物質、アミノ酸、プリン、ピリミジン等の選択薬剤を欠く。例えば、少なくとも約５０ｇ／Ｌ、より通常では少なくとも約１００ｇ／Ｌ、および少なくとも約３００、約４００、約５００ｇ／Ｌ、またはそれ以上であり得る高細胞密度に、二倍体細胞を培養することができる。

【１１７８】

本発明の１つの実施形態では、産生目的のための本主題の細胞の増殖は低温で実施され、その温度は、対数期の間、静止期の間、またはその両方で低下させ得る。「低温」という用語は、少なくとも約１５℃，より通常では少なくとも約１７℃の温度を参照し、約２０℃であり得、および通常約２５℃以上ではなく、より通常では約２２℃以上ではない。本発明の別の実施形態では、低温は、通常約２８℃以上ではない。成長温度は、産生培養中の完全長の分泌タンパク質の産生に影響を及ぼし得、培養成長温度を減少させることは、無傷生成物産生を強く増強することができる。低下温度は、細胞プロテアーゼ分解の減少とともに、標的生成物を産生するために、宿主によって使用されるフォールディングおよび翻訳後過程経路を介する細胞内移動を補助するようである。

【１１７９】

本発明の方法は、分泌活性タンパク質、好ましくは哺乳類タンパク質の発現を提供する

。１つの実施形態では、本明細書で使用される、分泌される「活性抗体」は、その同種抗原に正確に結合する、少なくとも２つの適切に対合した鎖の、正確に折り畳まれた多重体を指す。活性タンパク質の発現レベルは、通常は少なくとも約１０～５０ｍｇ／Ｌ培養物、より通常は少なくとも約１００ｍｇ／Ｌ、好ましくは少なくとも約５００ｍｇ／Ｌであり、１０００ｍｇ／Ｌまたはそれ以上であり得る。

【１１８０】

本発明の方法は、産生中、宿主および異種コード配列の増加された安定性を提供することができる。安定性は、例えば、時間の発現の高レベルの維持によって証明され、発現の開始レベルは、約２０の倍増、５０の倍増、１００の倍増、またはそれ以上にわたって、２０％を超えて減少することはなく、通常１０％を超えることはなく、また約５％を超えて減少することがない可能性がある。

【１１８１】

株安定性はまた、異種遺伝子配列完全性の経時的な維持を提供し、活性コード配列の配列および必要な転写調節要素は、約２０回の倍増、５０回の倍増、１００回の倍増、またはそれ以上にわたって、二倍体細胞の少なくとも約９９％、通常二倍体細胞の少なくとも約９９．９％、および好ましくは、二倍体細胞の少なくとも約９９．９９％維持される。好ましくは、実質的に全ての二倍体細胞は、活性コード配列および必要な転写調節要素の配列を維持する。

【１１８２】

抗体を産生する他の方法が、当業者によく知られている。例えば、キメラ抗体を産生する方法が、現在当技術分野でよく知られている（例えば、米国特許第４，８１６，５６７号のＣａｂｉｌｌｙ　ｅｔ　ａｌ．、Ｍｏｒｒｉｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐ．Ｎ．Ａ．Ｓ．ＵＳＡ，８１：８６５１－５５（１９８４）、Ｎｅｕｂｅｒｇｅｒ，Ｍ．Ｓ．ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３１４：２６８－２７０（１９８５）、Ｂｏｕｌｉａｎｎｅ，Ｇ．Ｌ．ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３１２：６４３－４６（１９８４）を参照されたく、それぞれの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。

【１１８３】

同様に、ヒト化抗体を産生する他の方法が、現在当技術分野でよく知られている（例えば、Ｑｕｅｅｎらの米国特許第５，５３０，１０１号、５，５８５，０８９号、５，６９３，７６２号、および６，１８０，３７０号、Ｗｉｎｔｅｒの米国特許第５，２２５，５３９号および６，５４８，６４０号、Ｃａｒｔｅｒらの米国特許第６，０５４，２９７号、６，４０７，２１３号、および６，６３９，０５５号、Ａｄａｉｒの米国特許第６，６３２，９２７号、Ｊｏｎｅｓ，Ｐ．Ｔ．らのＮａｔｕｒｅ，３２１：５２２－５２５（１９８６）、Ｒｅｉｃｈｍａｎｎ，Ｌ．らのＮａｔｕｒｅ，３３２：３２３－３２７（１９８８）、Ｖｅｒｈｏｅｙｅｎ，ＭらのＳｃｉｅｎｃｅ，２３９：１５３４－３６（１９８８）を参照されたく、それぞれの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。

【１１８４】

ＩＬ－６結合特異性を有する本発明の抗体ポリペプチドはまた、当業者によく知られている従来の技術を作成し、使用することによって産生され得、発現ベクターは、オペロンおよび抗体重鎖をコードするＤＮＡ配列を含有し、ここで抗体特異性に必要とされるＣＤＲをコードするＤＮＡ配列は、非ヒト細胞源、好ましくはウサギＢ細胞源に由来し、一方、抗体鎖の残る部分をコードするＤＮＡ配列は、ヒト細胞源に由来する。

【１１８５】

第２の発現ベクターは、当業者によく知られている同一の従来の手段を使用して産生され、該発現ベクターは、オペロンおよび抗体軽鎖をコードするＤＮＡ配列コードを含有し、ここで抗体特異性に必要とされるＣＤＲをコードするＤＮＡ配列は、非ヒト細胞源、好ましくはウサギＢ細胞源に由来し、一方、抗体鎖の残る部分をコードするＤＮＡ配列は、ヒト細胞源に由来する。

【１１８６】

発現ベクターは、形質移入された宿主細胞を産生するために、当業者によく知られている従来の技術によって宿主細胞内に形質移入され、該形質移入された宿主細胞は、該抗体ポリペプチドを産生するために、当業者によく知られている従来の技術によって培養される。

【１１８７】

宿主細胞は、上述の２つの発現ベクターで共形質移入し得、第１の発現ベクターは、オペロンおよび軽鎖由来ポリペプチドをコードするＤＮＡを含有し、および第２のベクターは、オペロンおよび重鎖由来ポリペプチドをコードするＤＮＡを含有する。２つのベクターは、異なる選択可能なマーカーを含有するが、好ましくは、重鎖および軽鎖ポリペプチドの同等の発現を実質的に達成する。あるいは、単一ベクターを使用することができ、そのベクターは、重鎖および軽鎖ポリペプチドの両方をコードするＤＮＡを含む。重鎖および軽鎖のためのコード配列は、ｃＤＮＡを含み得る。

【１１８８】

抗体ポリペプチドを発現するために使用される宿主細胞は、大腸菌等の細菌細胞または真核細胞のいずれかであり得る。本発明の特に好ましい実施形態では、形質細胞腫細胞またはチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞株等の、この目的のために正しく定義された種類の哺乳類細胞が使用され得る。

【１１８９】

ベクターが作成され得る一般的な方法は、宿主細胞を産生するために必要とされる形質移入方法、および該宿主細胞から抗体ポリペプチドを産生するのに必要とされる培養方法は、全て従来の技術を含む。好ましくは、抗体を産生するために使用される細胞株は哺乳類細胞株であるが、大腸菌由来の細菌株当為の細菌細胞株または酵母細胞株等の任意の他の適切な細胞株を、代わりに使用することができる。

【１１９０】

同様に、いったん産生されると、抗体ポリペプチドは、例えば、クロスフロー濾過、硫酸アンモニウム沈殿、親和性カラムクロマトグラフィー等の当技術分野の標準手順に従って精製することができる。

【１１９１】

本明細書に記載される抗体ポリペプチドはまた、本発明の抗体ポリペプチドと同一の治療応用に有用であろうペプチド又は非ペプチドのいずれかの模倣体の設計および合成に使用され得る。例えば、その内容がその全体において参照により本明細書に組み込まれる、Ｓａｒａｇｏｂｉ　ｅｔ　ａｌ，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２５３：７９２－７９５（１９９１）を参照されたい。

スクリーニングアッセイ

【１１９２】

本発明はまた、疾病または疾患に関連するＩＬ－６の症状を示す患者において、ＩＬ－６に関連する疾病および疾患の特定を補助するために設計されるスクリーニングアッセイを含む。

【１１９３】

本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＬ－６抗体、またはそのＩＬ－６結合フラグメントは、ＩＬ－６に関連する疾病または疾患の症状を示す患者から得られる生体サンプル中で、ＩＬ－６の存在を検出するために使用される。ＩＬ－６の存在、または同等な生体サンプル中のＩＬ－６の疾病前の値と比較する時のその上昇値は、ＩＬ－６に関連する疾病または疾患を診断するのに有益であり得る。

【１１９４】

本発明の別の実施形態は、本明細書で特定されているＩＬ－６に関連する疾病または疾患の症状を示す患者において、ＩＬ－６に関連する疾病または疾患の診断を補助するための診断またはスクリーニングアッセイを提供し、翻訳後に修飾される抗ＩＬ－６抗体またはその結合フラグメントを使用して、患者からの生体サンプル中でＩＬ－６発現のレベルをアッセイすることを含む。抗ＩＬ－６抗体またはその結合フラグメントは、以前に開示

で示されるもの等の検出可能な部分を含むように、翻訳後に修飾され得る。
【１１９５】
生体サンプルのＩＬ－６レベルは、本明細書で示される、修飾された抗ＩＬ－６抗体またはその結合フラグメントを使用して決定され、生体サンプル中のＩＬ－６のレベルをＩＬ－６の標準レベル例えば、正常な生体サンプル中のレベル）に対して比較する。熟練した臨床医は、いくらかのばらつきが正常な生体サンプルの間で存在し得ることを理解し、結果を評価する時にそれを考慮に入れるであろう。
【１１９６】
上記に列挙されるアッセイは、疾病または疾患を監視するのに有用であり得、ＩＬ－６に関連する疾病または疾患を有すると考えられる患者からの生体サンプル中で得られたＩＬ－６のレベルが、該患者のＩＬ－６レベルが、例えば、治療計画とともに患者が変化しているかを確認するために、同一患者からの以前の生体サンプル中のＩＬ－６のレベルと比較される。
【１１９７】
本発明はまた、診断組成物の診断上の有効量を投与することを含むＩＬ－６を発現する細胞の存在を検出する、生体内造影の方法を対象とする。該生体内造影は、例えば、ＩＬ－６を発現する腫瘍または転移、およびＩＬ－６を発現する炎症部位の検出および造影に有用であり、有効な癌または関節炎治療プロトコルの設計のための計画投与の一部として使用することができる。治療プロトコルは、例えば、放射線、化学療法、サイトカイン治療、遺伝子治療、および抗体治療のうちの１つ以上、ならびに抗ＩＬ－６抗体またはそのフラグメントを含み得る。
【１１９８】
熟練した臨床医は、生体サンプルは、血清、プラズマ、尿、唾液、粘膜、胸水、滑液および髄液を含むが、それらに限定されないことを理解するであろう。
ＩＬ－６に関連する疾病および疾患の症状を改善もしくは軽減し、またはその疾病および疾患の症状を治療もしくは防止する方法
【１１９９】
本発明の実施形態では、本明細書に記載されるＩＬ－６アンタゴニストは、ＩＬ－６に関連する疾病および疾患の症状を改善もしくは軽減し、またはその疾病および疾患を治療もしくは防止するのに有用である。本明細書に記載されるＩＬ－６アンタゴニストはまた、以下により詳しく説明される医薬組成物の形で、ＩＬ－６に関連する疾病および疾患の治療を必要とする患者に、治療に有効な量で投与することができる。
【１２００】
本発明の１つの実施形態では、本明細書に記載されるＩＬ－６アンタゴニストは、Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）の上昇に関連する疾病および疾患の症状を改善もしくは軽減し、またはその疾病および疾患を治療もしくは防止するのに有用である。このような疾病は、例えば、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、乾癬、乾癬性関節症、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス、クローン病、潰瘍性大腸炎、天疱瘡、皮膚筋炎、多発性筋炎、リウマチ性多発性筋痛、巨細胞性動脈炎、血管炎、結節性多発性動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、川崎病、単離したＣＮＳ血管炎、チャーグ－ストラウス動脈炎、顕微鏡的多発性動脈炎、顕微鏡的多発性血管炎、ヘノッホ－シェーンライン紫斑病、本態性クリオグロブリン血症性血管炎、リウマチ性血管炎、クリオグロブリン血症、再発性多発性軟骨炎、ベーチェット病、高安動脈炎、虚血性心疾患、脳梗塞、多発性硬化症、敗血症、ウイルス感染に続発する血管炎（例えば、Ｂ型肝炎、Ｃ型肝炎、ＨＩＶ、サイトメガロウイルス、エプスタインバーウイルス、パルボＢ１９ウイルス等）、バージャー病、癌、進行癌、変形性関節症、全身性硬化症、クレスト症候群、ライター病、骨パジェット病、シェーグレン症候群、１型糖尿病、２型糖尿病、家族性地中海熱、自己免疫性血小板減少症、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性甲状腺疾患、悪性貧血、白斑、円形脱毛症、原発性胆汁性肝硬変症、自己免疫性慢性活動性肝炎、アルコール性肝硬変、ＢおよびＣ型肝炎を含むウイルス性肝炎、他の器官特異の自己免疫疾患、熱傷、特発性肺線維症、慢性閉塞性肺疾患、アレル

ギー喘息、他のアレルギー状態、またはそれらの任意の組み合わせの、慢性炎症を示す任意の疾病を含む。

【１２０１】

本発明の１つの実施形態では、本明細書に記載されるＩＬ－６アンタゴニストは、例えば、関節リウマチ、癌、進行癌、肝疾患、腎疾患、炎症性腸疾患、セリアック病、外傷、熱傷、血清アルブミンの低下に関連する他の疾病、またはそれらの任意の組み合わせの、血清アルブミンの低下に関連する疾病および疾患の症状を改善もしくは軽減し、またはその疾病および疾患を治療もしくは防止するのに有用である。

【１２０２】

本発明の別の実施形態では、本明細書に記載されるＩＬ－６アンタゴニストは、別の活性薬剤との組み合わせで、患者に投与される。例えば、ＩＬ－６アンタゴニストは、ＶＥＧＦアンタゴニスト、ＥＧＦＲアンタゴニスト、白金、タキソール、イリノテカン、５－フルオロウラシル、ゲムシタビン、ロイコボリン、ステロイド、シクロホスファミド、メルファラン、ビンカアルカロイド（例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシンおよび酒石酸ビノレルビン）、マスチン、チロシンキナーゼ阻害剤、放射線治療、性ホルモンアンタゴニスト、選択的アンドロゲン受容体モジュレーター、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、ＰＤＧＦアンタゴニスト、ＴＮＦアンタゴニスト、ＩＬ－１アンタゴニスト、インターロイキン（例えばＩＬ－１２またはＩＬ－２）、ＩＬ－１２Ｒアンタゴニスト、毒素結合モノクローナル抗体、腫瘍抗原特異的モノクローナル抗体、Ｅｒｂｉｔｕｘ（商標）、Ａｖａｓｔｉｎ（商標）、ペルツズマブ抗ＣＤ２０抗体、Ｒｉｔｕｘａｎ（登録商標）、オクレリズマブ、オファツムマブ、ＤＸＬ６２５、Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（登録商標）、またはそれらの任意の組み合わせ等の、１つ以上の化学療法剤とともに共投与され得る。

【１２０３】

本発明の１つの実施形態では、本明細書に記載される抗ＩＬ－６抗体、またはそのフラグメントは、疲労に関連する疾病および疾患の症状を改善もしくは軽減し、またはその疾病および疾患を治療もしくは防止するのに有用である。疲労に関連する疾病および疾患は、全身疲労、運動誘発性疲労、癌に関連した疲労、線維筋痛、炎症性疾患に関連した疲労、および慢性疲労症候群を含むが、それらに限定されない。例えば、Ｅｓｐｅｒ ＤＨ, ｅｔ ａｌ, Ｔｈｅ ｃａｎｃｅｒ ｃａｃｈｅｘｉａ ｓｙｎｄｒｏｍｅ：ａ ｒｅｖｉｅｗ ｏｆ ｍｅｔａｂｏｌｉｃ ａｎｄ ｃｌｉｎｉｃａｌ ｍａｎｉｆｅｓｔａｔｉｏｎｓ, Ｎｕｔｒ Ｃｌｉｎ Ｐｒａｃｔ., ２００５ Ａｕｇ；２０（４）：３６９－７６、Ｖｇｏｎｔｚａｓ ＡＮ, ｅｔ ａｌ, ＩＬ－６ ａｎｄ ｉｔｓ ｃｉｒｃａｄｉａｎ ｓｅｃｒｅｔｉｏｎ ｉｎ ｈｕｍａｎｓ, Ｎｅｕｒｏｉｍｍｕｎｏｍｏｄｕｌａｔｉｏｎ, ２００５；１２（３）：１３１－４０、Ｒｏｂｓｏｎ－Ａｎｓｌｅｙ, ＰＪ, ｅｔ ａｌ, Ａｃｕｔｅ ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－６ ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ ｉｍｐａｉｒｓ ａｔｈｌｅｔｉｃ ｐｅｒｆｏｒｍａｎｃｅ ｉｎ ｈｅａｌｔｈｙ, ｔｒａｉｎｅｄ ｍａｌｅ ｒｕｎｎｅｒｓ, Ｃａｎ Ｊ Ａｐｐｌ Ｐｈｙｓｉｏｌ., ２００４ Ａｕｇ；２９（４）：４１１－８、Ｓｈｅｐｈａｒｄ ＲＪ., Ｃｙｔｏｋｉｎｅ ｒｅｓｐｏｎｓｅｓ ｔｏ ｐｈｙｓｉｃａｌ ａｃｔｉｖｉｔｙ, ｗｉｔｈ ｐａｒｔｉｃｕｌａｒ ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ ｔｏ ＩＬ－６：ｓｏｕｒｃｅｓ, ａｃｔｉｏｎｓ, ａｎｄ ｃｌｉｎｉｃａｌ ｉｍｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ, Ｃｒｉｔ Ｒｅｖ Ｉｍｍｕｎｏｌ., ２００２；２２（３）：１６５－８２、Ａｒｎｏｌｄ, ＭＣ, ｅｔ ａｌ, Ｕｓｉｎｇ ａｎ ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－６ ｃｈａｌｌｅｎｇｅ ｔｏ ｅｖａｌｕａｔｅ ｎｅｕｒｏｐｓｙｃｈｏｌｏｇｉｃａｌ ｐｅｒｆｏｒｍａｎｃｅ ｉｎ ｃｈｒｏｎｉｃ ｆａｔｉｇｕｅ ｓｙｎｄｒｏｍｅ, Ｐｓｙｃｈｏｌ Ｍｅｄ., ２００２ Ａｕｇ；３２（６）：１０７５－８９、Ｋｕｒｚｒｏｃｋ Ｒ., Ｔｈｅ ｒｏｌｅ ｏｆ ｃｙｔｏｋｉｎｅｓ ｉｎ ｃａｎｃｅｒ－ｒｅｌａｔｅｄ ｆａｔｉｇｕｅ, Ｃａｎｃｅｒ, ２００１ Ｓｅｐ １５；９２（６ Ｓｕｐｐｌ）：１６８４－８、Ｎｉｓｈｉｍｏｔｏ Ｎ, ｅｔ ａｌ, Ｉｍｐｒｏｖｅｍｅｎｔ ｉｎ Ｃａｓ

tleman's disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy, Blood, 2000 Jan 1;95(1):56-61、Vgontzas AN, et al, Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep, J Clin Endocrinol Metab., 1999 Aug;84(8):2603-7、およびSpath-Schwalbe E, et al, Acute effects of recombinant human interleukin 6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men, J Clin Endocrinol Metab., 1998 May;83(5):1573-9を参照されたく、それぞれの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【1204】

本発明の好ましい実施形態では、本明細書に記載される抗IL-6抗体またはそのフラグメントは、悪液質の症状を改善もしくは軽減し、または悪液質を治療もしくは防止するのに有用である。悪液質に関連する疾病および疾患は、癌に関連した悪液質、心臓に関連した悪液質、呼吸器に関連した悪液質、腎臓に関連した悪液質、および年齢に関連した悪液質を含むが、それらに限定されない。例えば、Barton, BE., Interleukin-6 and new strategies for the treatment of cancer, hyperproliferative diseases and paraneoplastic syndromes, Expert Opin Ther Targets, 2005 Aug;9(4):737-52、Zaki MH, et al, CNTO 328, a monoclonal antibody to IL-6, inhibits human tumor-induced cachexia in nude mice, Int J Cancer, 2004 Sep 10;111(4):592-5、Trikha M, et al, Targeted anti-interleukin-6 monoclonal antibody therapy for cancer:a review of the rationale and clinical evidence, Clin Cancer Res., 2003 Oct 15;9(13):4653-65、Lelli G, et al, Treatment of the cancer anorexia-cachexia syndrome:a critical reappraisal, J Chemother., 2003 Jun;15(3):220-5;Argiles JM, et al, Cytokines in the pathogenesis of cancer cachexia, Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2003 Jul;6(4):401-6、Barton BE., IL-6-like cytokines and cancer cachexia:consequences of chronic inflammation, Immunol Res., 2001;23(1):41-58、Yamashita JI, et al, Medroxyprogesterone acetate and cancer cachexia:interleukin-6 involvement, Breast Cancer, 2000;7(2):130-5、Yeh SS, et al, Geriatric cachexia:the role of cytokines, Am J Clin Nutr., 1999 Aug;70(2):183-97、Strassmann G, et al, Inhibition of experimental cancer cachexia by anti-cytokine and anti-cytokine-receptor therapy, Cytokines Mol Ther., 1995 Jun;1(2):107-13、Fujita J, et al, Anti-interleukin-6 receptor antibody prevents muscle atrophy in

colon－26 adenocarcinoma－bearing mice with modulation of lysosomal and ATP－ubiquitin－dependent proteolytic pathways, Int J Cancer, 1996 Nov 27；68（5）：637－43、Tsujinaka T, et al, Interleukin 6 receptor antibody inhibits muscle atrophy and modulates proteolytic systems in interleukin 6 transgenic mice, J Clin Invest., 1996 Jan l；97（l）：244－9；Emilie D, et al, Administration of an anti－interleukin－6 monoclonal antibody to patients with acquired immunodeficiency syndrome and lymphoma：effect on lymphoma growth and on B clinical Symptoms, Blood, 1994 Oct 15；84（8）：2472－9、およびStrassmann G, et al, Evidence for the involvement of interleukin 6 in experimental cancer cachexia, J Clin Invest., 1992 May；89（5）：1681－4を参照されたく、それぞれの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【1205】

本発明の別の実施形態では、本明細書に記載される抗ＩＬ－６抗体、またはそのフラグメントは、自己免疫性疾病および疾患の症状を改善もしくは軽減し、または自己免疫性疾病および疾患を治療もしくは防止するのに有用である。自己免疫に関連する疾病および疾患は、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、全身型若年性特発性関節炎、乾癬、乾癬性関節症、強直性脊椎炎、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、リウマチ性多発性筋痛、巨細胞性動脈炎、自己免疫性血管炎、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、シェーグレン症候群、成人発症スティル病を含むが、それらに限定されない。本発明の好ましい実施形態では、本明細書に記載されるヒト化抗ＩＬ－６抗体、またはそのフラグメントは、関節リウマチおよび全身型若年性特発性関節炎の症状を改善もしくは軽減し、または関節リウマチおよび全身型若年性特発性関節炎を治療もしくは防止するのに有用である。例えば、Nishimoto N., Clinical studies in patients with Castleman's disease, Crohn's disease, and rheumatoid arthritis in Japan, Clin Rev Allergy Immunol., 2005 Jun；28（3）：221－30、Nishimoto N, et al, Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti－interleukin－6 receptor antibody：a multicenter, double－blind, placebo－controlled trial, Arthritis Rheum., 2004 Jun；50（6）：1761－9、Choy E., Interleukin 6 receptor as a target for the treatment of rheumatoid arthritis, Ann Rheum Dis., 2003 Nov；62 Suppl 2：ii68－9、Nishimoto N, et al, Toxicity, pharmacokinetics, and dose－finding study of repetitive treatment with the humanized anti－interleukin 6 receptor antibody MRA in rheumatoid arthritis. Phase I／II clinical study, J Rheumatol., 2003 Jul；30（7）：1426－35、Mihara M, et al, Humanized antibody to human interleukin－6 receptor inhibits t

he development of collagen arthritis in cynomolgus monkeys, Clin Immunol., 2001 Mar;98(3):319-26、Nishimoto N, et al, Anti-interleukin 6 receptor antibody treatment in rheumatic disease, Ann Rheum Dis., 2000 Nov;59 Suppl 1:i21-7、Tackey E, et al, Rationale for interleukin-6 blockade in systemic lupus erythematosus, Lupus, 2004;13(5):339-43、Finck BK, et al, Interleukin 6 promotes murine lupus in NZB/NZW Fl mice, J Clin Invest., 1994 Aug;94(2):585-91、Kitani A, et al, Autostimulatory effects of IL-6 on excessive B cell differentiation in patients with systemic lupus erythematosus:analysis of IL-6 production and IL-6R expression, Clin Exp Immunol., 1992 Apr;88(1):75-83、Stuart RA, et al, Elevated serum interleukin-6 levels associated with active disease in systemic connective tissue disorders, Clin Exp Rheumatol., 1995 Jan-Feb;13(1):17-22、Mihara M, et al, IL-6 receptor blockage inhibits the onset of autoimmune kidney disease in NZB/W Fl mice, Clin Exp Immunol., 1998 Jun;12(3):397-402、Woo P, et al, Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis:proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement, Arthritis Res Ther., 2005;7(6):RI281-8. Epub 2005 Sep 15、Yokota S, et al, Clinical study of tocilizumab in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis, Clin Rev Allergy Immunol., 2005 Jun;28(3):231-8、Yokota S, et al, Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis, Arthritis Rheum., 2005 Mar;52(3):818-25、de Benedetti F, et al, Targeting the interleukin-6 receptor:a new treatment for systemic juvenile idiopathic arthritis?, Arthritis Rheum., 2005 Mar;52(3):687-93、De Benedetti F, et al, Is systemic juvenile rheumatoid arthritis an interleukin 6 mediated disease?, J Rheumatol., 1998 Feb;25(2):203-7、Ishihara K, et al, IL-6 in autoimmune disease and chron

ic inflammatory proliferative disease, Cytokine Growth Factor Rev., 2002 Aug-Oct;13(4-5):357-68、Gilhar A, et al, In vivo effects of cytokines on psoriatic skin grafted on nude mice:involvement of the tumor necrosis factor (TNF) receptor, Clin Exp Immunol., 1996 Oct;106(1):134-42、Spadaro A, et al, Interleukin-6 and soluble interleukin-2 receptor in psoriatic arthritis:correlations with clinical and laboratory parameters, Clin Exp Rheumatol., 1996 Jul-Aug;14(4):413-6、Ameglio F, et al, Interleukin-6 and tumor necrosis factor levels decrease in the suction blister fluids of psoriatic patients during effective therapy Dermatology, 1994;189(4):359-63、Wendling D, et al, Combination therapy of anti-CD4 and anti-IL-6 monoclonal antibodies in a case of severe spondylarthropathy, Br J Rheumatol., 1996 Dec;35(12):1330、Gratacos J, et al, Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis:a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity, Br J Rheumatol., 1994 Oct;33(10):927-31、Ito H., Treatment of Crohn's disease with anti-IL-6 receptor antibody, J Gastroenterol., 2005 Mar;40 Suppl 16:32-4、Ito H, et al, A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease, Gastroenterology, 2004 Apr;126(4):989-96;discussion 947、Ito H., IL-6 and Crohn's disease, Curr Drug Targets Inflamm Allergy, 2003 Jun;2(2):12530、Ito H, et al, Anti-IL-6 receptor monoclonal antibody inhibits leukocyte recruitment and promotes T-cell apoptosis in a murine model of Crohn's disease, J Gastroenterol., 2002 Nov;37 Suppl 14:56-61、Ito H., Anti-interleukin-6 therapy for Crohn's disease, Curr Pharm Des., 2003;9(4):295-305;Salvarani C, et al, Acute-phase reactants and the risk of relapse/recurrence in polymyalgia rheumatica:a prospective follow-up study, Arthritis Rheum., 2005 Feb 15;53(1):33-8、Roche NE, et al, Correlation of interleukin-6 production and disease activity in p

olymyalgia rheumatica and giant cell arteritis, Arthritis Rheum., 1993 Sep;36(9):1286-94、Gupta M, et al, Cytokine modulation with immune gamma-globulin in peripheral blood of normal children and its implications in Kawasaki disease treatment, J Clin Immunol., 2001 May;21(3):193-9、Noris M, et al, Interleukin-6 and RANTES in Takayasu arteritis:a guide for therapeutic decisions?, Circulation, 1999 Jul 6;100(1):55-60、Besbas N, et al, The role of cytokines in Henoch Schonlein purpura, Scand J Rheumatol., 1997;26(6):456-60、Hirohata S, et al, Cerebrospinal fluid interleukin-6 in progressive Neuro-Behcet's syndrome, Clin Immunol Immunopathol., 1997 Jan;82(1):12-7、Yamakawa Y, et al, Interleukin-6(IL-6) in patients with Behcet's disease, J Dermatol Sci., 1996 Mar;11(3):189-95、Kim DS., Serum interleukin-6 in Kawasaki disease, Yonsei Med J., 1992 Jun;33(2):183-8、Lange, A., et al, Cytokines, adhesion molecules(E-selectin and VCAM-l) and graft-versus-host disease, Arch. Immunol Ther Exp., 1995, 43(2):99-105、Tanaka, J., et al, Cytokine gene expression after allogeneic bone marrow transplantation, Leuk. Lymphoma, 1995 16(5-6):413-418、Dickenson, AM, et al, Predicting outcome in hematological stem cell transplantation, Arch Immunol Ther Exp., 2002 50(6):371-8、Zeiser, R, et al, Immunopathogenesis of acute graft-versus-host disease:implications for novel preventive and therapeutic strategies, Ann Hematol., 2004 83(9):551-65、Dickinson, AM, et al, Genetic polymorphisms predicting the outcome of bone marrow transplants, Br J Haematol., 2004 127(5):479-90、およびScheinberg MA, et al, Interleukin 6:a possible marker of disease activity in adult onset Still's disease, Clin Exp Rheumatol., 1996 Nov-Dec;14(6):653-5を参照されたく、それぞれの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【1206】

本発明の別の実施形態では、本明細書に記載される抗IL-6抗体、またはそのフラグメントは、骨格系に関連する疾病および疾患の症状を改善もしくは軽減し、またはその疾病および疾患を治療もしくは防止するのに有用である。骨格系に関連する疾病および疾患は、変形性関節症、骨粗しょう症、およびパジェット骨病を含むが、それらに限定されない。本発明の好ましい実施形態では、本明細書に記載されるヒト化抗IL-6抗体、またはそのフラグメントは、変形性関節症の症状を改善もしくは軽減し、または変形性関節症

を治療もしくは防止するのに有用である。例えば、Malemud CJ., Cytokines as therapeutic targets for osteoarthritis, BioDrugs, 2004;18(1):23-35;Westacott CI, et al, Cytokines in osteoarthritis: mediators or markers of joint destruction?, Semin Arthritis Rheum., 1996 Feb;25(4):254-72、Sugiyama T., Involvement of interleukin-6 and prostaglandin E2 in particular osteoporosis of postmenopausal women with rheumatoid arthritis, J Bone Miner Metab., 2001;19(2):89-96、Abrahamsen B, et al, Cytokines and bone loss in a 5-year longitudinal study - hormone replacement therapy suppresses serum soluble interleukin-6 receptor and increases interleukin-1-receptor antagonist: the Danish Osteoporosis Prevention Study, J Bone Miner Res., 2000 Aug;15(8):1545-54、Straub RH, et al, Hormone replacement therapy and interrelation between serum interleukin-6 and body mass index in postmenopausal women: a population-based study, J Clin Endocrinol Metab., 2000 Mar;85(3):1340-4、Manolagas SC, The role of IL-6 type cytokines and their receptors in bone, Ann N Y Acad Sci., 1998 May 1;840:194-204、Ershler WB, et al, Immunologic aspects of osteoporosis, Dev Comp Immunol., 1997 Nov-Dec;21(6):487-99、Jilka RL, et al, Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6, Science, 1992 Jul 3;257(5066):88-91、Kallen KJ, et al, New developments in IL-6 dependent biology and therapy: where do we stand and what are the options?, Expert Opin Investig Drugs, 1999 Sep;8(9):1327-49、Neale SD, et al, The influence of serum cytokines and growth factors on osteoclast formation in Paget's disease, QJM, 2002 Apr;95(4):233-40、Roodman GD, Osteoclast function In Paget's disease and multiple myeloma, Bone, 1995 Aug;17(2 Suppl):57S-61S、Hoyland JA, et al, Interleukin-6, IL-6 receptor, and IL-6 nuclear factor gene expression in Paget's disease, J Bone Miner Res., 1994 Jan;9(1):75-80、およびRoodman GD, et al, Interleukin 6. A potential autocrine/paracrine factor in Paget's disease of bone, J Clin Invest., 1992 Jan;89(1):46-52を参照されたく、それぞれの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【１２０７】

本発明の別の実施形態では、本明細書に記載される抗ＩＬ－６抗体、またはそのフラグメントは、癌に関連する疾病および疾患の症状を改善もしくは軽減し、またはその疾病および疾患を治療もしくは防止するのに有用である。癌に関連する疾病および疾患は、棘細胞腫、腺房細胞癌、聴神経腫、末端性黒子性黒色腫、先端汗腺腫、急性好酸球性白血病、急性リンパ性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単球性白血病、成熟急性骨髄芽球性白血病、急性骨髄樹状細胞白血病、急性骨髄性白血病、急性前骨髄球性白血病、アダマンチノーマ、腺癌、腺様嚢胞癌、腺腫、腺様歯原性腫瘍、副腎皮質癌、成人Ｔ細胞白血病、侵攻性ＮＫ細胞白血病、エイズ関連癌、エイズ関連リンパ腫、胞状軟部肉腫、エナメル上皮線維腫、肛門癌、未分化大細胞リンパ腫、未分化甲状腺癌、血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫、血管筋脂肪腫、血管肉腫、虫垂癌、星状細胞腫、非定型奇形腫様横紋筋様腫瘍、基底細胞癌、基底細胞型癌腫、Ｂ細胞白血病、Ｂ細胞リンパ腫、ベリニ管癌、胆道癌、膀胱癌、芽細胞腫、骨肉腫、骨腫瘍、脳幹神経膠腫、脳腫瘍、乳癌、ブレンナー腫瘍、気管支腫瘍、細気管支肺胞癌腫、褐色腫、バーキットリンパ腫、未知の原発部位の癌、カルチノイド腫瘍、癌腫、上皮内癌、陰茎癌、未知の原発部位の癌腫、癌肉腫、キャッスルマン病、中枢神経系胚芽腫、小脳星細胞腫、大脳星細胞腫、子宮頸癌、胆管癌、軟骨腫、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛腫、脈絡叢乳頭腫、慢性リンパ球性白血病、慢性単球性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄増殖性疾患、慢性好中球性白血病、透明細胞腫瘍、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚Ｔ細胞性リンパ腫、デゴス病、隆起性皮膚線維肉腫、皮様嚢腫、線維形成性小円形細胞腫瘍、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、胎生期癌、内胚葉洞腫瘍、子宮内膜癌、子宮内膜子宮癌、子宮内膜性腫瘍、腸疾患関連Ｔ細胞リンパ腫、上衣芽細胞腫、上衣細胞腫、類上皮肉腫、赤白血病、食道癌、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング腫瘍ファミリー、ユーイング肉腫ファミリー、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管癌、乳房外ページェット病、卵管癌、封入奇形、線維腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性甲状腺癌、胆嚢癌、胆嚢癌、神経節膠腫、神経節細胞腫、胃癌、胃リンパ腫、消化管癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、消化管間質腫瘍、胚細胞腫瘍、胚細胞腫、妊娠性絨毛癌、妊娠性絨毛腫瘍、骨巨細胞腫、多形性膠芽腫、神経膠腫、大脳膠腫症、グロムス腫瘍、グルカゴン産生腫瘍、性腺芽細胞腫、顆粒膜細胞腫、ヘアリー細胞白血病、ヘアリー細胞白血病、頭頸部癌、頭頸部癌、心臓癌、血管芽細胞腫、血管周囲細胞腫、血管肉腫、血液学的悪性腫瘍、肝細胞癌、肝脾Ｔ細胞リンパ腫、遺伝性乳－卵巣癌症候群、ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、視床下部膠腫、炎症性乳癌、眼内黒色腫、島細胞癌、島細胞腫、若年性骨髄単球性白血病、カポジ肉腫、カポジ肉腫、腎臓癌、クラッキン腫瘍、クルッケンベルグ腫瘍、喉頭癌、喉頭癌、悪性黒子型黒色腫、白血病、白血病、口唇癌および口腔癌、脂肪肉腫、肺癌、黄体腫、リンパ管腫、リンパ管肉腫、リンパ上皮腫、リンパ性白血病、リンパ腫、マクログロブリン血症、悪性線維性組織球腫、悪性線維性組織球腫、骨悪性線維性組織球腫、悪性神経膠腫、悪性中皮腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、悪性横紋筋様腫瘍、悪性トリトン腫瘍、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、マスト細胞白血病、縦隔胚細胞腫瘍、縦隔腫瘍、甲状腺髄様癌、髄芽細胞腫、髄芽細胞腫、髄様上皮腫、黒色腫、黒色腫、髄膜腫、メルケル細胞癌、中皮腫、中皮腫、原発不明転移性扁平上皮性頸部癌、転移性尿路上皮癌、ミュラー管混合腫瘍、単球性白血病、口腔癌、粘液性腫瘍、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫、多発性骨髄腫、菌状息肉腫、菌状息肉腫、骨髄異形成疾患、骨髄異形成症候群、骨髄性白血病、骨髄性肉腫、骨髄増殖性疾患、粘液腫、鼻腔癌、上咽頭癌、鼻咽腔癌、新生物、神経線維腫症、神経芽細胞腫、神経芽細胞腫、神経繊維腫、神経腫、結節型黒色腫、非ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、非黒色腫皮膚癌、非小細胞肺癌、眼癌、乏突起星細胞腫、乏突起膠腫、好酸性顆粒細胞腫、視神経鞘髄膜腫、口腔癌、口腔癌、口腔咽頭癌、骨肉腫、骨肉腫、卵巣癌、卵巣癌、上皮性卵巣癌、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍、乳房パジェット病、パンコースト腫瘍、膵臓癌、膵臓癌、甲状腺乳頭癌、乳頭腫、傍神経節腫、副鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、血管周囲類上皮細胞腫瘍、咽頭癌、褐色細胞腫、中間分化型松果体実質腫瘍、松果体芽細胞腫、下垂体細胞腫、下垂

体腺腫、下垂体部腫瘍、形質細胞腫、胸膜肺芽腫、多胚芽腫、前駆Ｔリンパ芽球性リンパ腫、中枢神経系原発リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、原発性肝細胞癌、原発性肝臓癌、原発性腹膜癌、原始神経外胚葉腫瘍、前立腺癌、腹膜偽粘液腫、直腸癌、腎細胞癌、第１５染色体上のＮＵＴ遺伝子に関連する気道癌、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、リヒタートランスフォーメーション、仙尾部奇形腫、唾液腺癌、肉腫、シュワン細胞腫、脂腺癌、二次腫瘍、精上皮腫、漿液腫、セルトリライディッヒ細胞腫瘍、性索間質腫瘍、セザリー症候群、印環細胞癌、皮膚癌、小青色円形細胞腫瘍、小細胞癌腫、小細胞肺癌、小細胞リンパ腫、小腸癌、軟部組織肉腫、ソマトスタチン産生腫瘍、煤煙性疣贅、脊髄腫瘍、脊髄腫瘍、脾性辺縁帯リンパ腫、扁平上皮細胞癌、胃癌、表在拡大型黒色腫、テント上原始神経外胚葉腫瘍、表層上皮性間質性腫瘍、滑膜肉腫、Ｔ細胞急性リンパ性白血病、Ｔ細胞大型顆粒リンパ球性白血病、Ｔ細胞白血病、Ｔ細胞リンパ腫、Ｔ細胞前リンパ球性白血病、奇形腫、末端リンパ腺癌、睾丸癌、莢膜細胞腫、咽喉癌、胸腺癌、胸腺腫、甲状腺癌、腎盂および尿管の移行上皮癌、移行上皮癌、尿膜管癌、尿道癌、泌尿生殖器腫瘍、子宮肉腫、ブドウ膜黒色腫、膣癌、ヴァーナーモリソン症候群、疣状癌、視経路神経膠腫、外陰癌、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、ワルチン腫瘍、ウィルムス腫瘍、またはそれらの任意の組み合わせ、ならびに癌化学療法および癌化学療法毒性における薬物耐性を含むが、それらに限定されない。例えば、Ｈｉｒａｔａ Ｔ，ｅｔ ａｌ，Ｈｕｍａｎｉｚｅｄ ａｎｔｉ－ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－６ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｉｎｄｕｃｅｄ ａｐｏｐｔｏｓｉｓ ｏｆ ｆｒｅｓｈ ａｎｄ ｃｌｏｎｅｄ ｈｕｍａｎ ｍｙｅｌｏｍａ ｃｅｌｌｓ ｉｎ ｖｉｔｒｏ，Ｌｅｕｋ Ｒｅｓ．，２００３ Ａｐｒ；２７（４）：３４３－９、Ｂａｔａｉｌｌｅ Ｒ，ｅｔ ａｌ，Ｂｉｏｌｏｇｉｃ ｅｆｆｅｃｔｓ ｏｆ ａｎｔｉ－ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－６ ｍｕｒｉｎｅ ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｉｎ ａｄｖａｎｃｅｄ ｍｕｌｔｉｐｌｅ ｍｙｅｌｏｍａ Ｂｌｏｏｄ，１９９５ Ｊｕｌ １５；８６（２）：６８５－９１、Ｇｏｔｏ Ｈ，ｅｔ ａｌ，Ｍｏｕｓｅ ａｎｔｉ－ｈｕｍａｎ ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－６ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｉｎｈｉｂｉｔｓ ｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｏｎ ｏｆ ｆｒｅｓｈ ｈｕｍａｎ ｍｙｅｌｏｍａ ｃｅｌｌｓ ｉｎ ｖｉｔｒｏ，Ｊｐｎ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．，１９９４ Ｓｅｐ；８５（９）：９５８－６５、Ｋｌｅｉｎ Ｂ，ｅｔ ａｌ，Ｍｕｒｉｎｅ ａｎｔｉ－ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－６ ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｔｈｅｒａｐｙ ｆｏｒ ａ ｐａｔｉｅｎｔ ｗｉｔｈ ｐｌａｓｍａ ｃｅｌｌ ｌｅｕｋｅｍｉａ，Ｂｌｏｏｄ，１９９１ Ｓｅｐ １；７８（５）：１１９８－２０４、Ｍａｕｒａｙ Ｓ，ｅｔ ａｌ，Ｅｐｓｔｅｉｎ－Ｂａｒｒ ｖｉｒｕｓ－ｄｅｐｅｎｄｅｎｔ ｌｙｍｐｈｏｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｖｅ ｄｉｓｅａｓｅ：ｃｒｉｔｉｃａｌ ｒｏｌｅ ｏｆ ＩＬ－６，Ｅｕｒ Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ．，２０００ Ｊｕｌ；３０（７）：２０６５－７３、Ｔｓｕｎｅｎａｒｉ Ｔ，ｅｔ ａｌ，Ｎｅｗ ｘｅｎｏｇｒａｆｔ ｍｏｄｅｌ ｏｆ ｍｕｌｔｉｐｌｅ ｍｙｅｌｏｍａ ａｎｄ ｅｆｆｉｃａｃｙ ｏｆ ａ ｈｕｍａｎｉｚｅｄ ａｎｔｉｂｏｄｙ ａｇａｉｎｓｔ ｈｕｍａｎ ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－６ ｒｅｃｅｐｔｏｒ，Ｂｌｏｏｄ，１９９７ Ｓｅｐ １５；９０（６）：２４３７－４４、Ｅｍｉｌｉｅ Ｄ，ｅｔ ａｌ，Ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－６ ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｉｎ ｈｉｇｈ－ｇｒａｄｅ Ｂ ｌｙｍｐｈｏｍａｓ：ｃｏｒｒｅｌａｔｉｏｎ ｗｉｔｈ ｔｈｅ ｐｒｅｓｅｎｃｅ ｏｆ ｍａｌｉｇｎａｎｔ ｉｍｍｕｎｏｂｌａｓｔｓ ｉｎ ａｃｑｕｉｒｅｄ ｉｍｍｕｎｏｄｅｆｉｃｉｅｎｃｙ ｓｙｎｄｒｏｍｅ ａｎｄ ｉｎ ｈｕｍａｎ ｉｍｍｕｎｏｄｅｆｉｃｉｅｎｃｙ ｖｉｒｕｓ－ｓｅｒｏｎｅｇａｔｉｖｅ ｐａｔｉｅｎｔｓ，Ｂｌｏｏｄ，１９９２ Ｊｕｌ １５；８０（２）：４９８－５０４、Ｅｍｉｌｉｅ Ｄ，ｅｔ ａｌ，Ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ ｏｆ ａｎ ａｎｔｉ－ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－６ ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｔｏ ｐａｔｉｅｎｔｓ ｗｉｔｈ ａｃｑｕｉｒｅｄ ｉｍｍｕｎｏｄｅｆｉｃｉｅｎｃｙ ｓｙｎｄｒｏｍｅ ａｎｄ ｌｙｍｐｈｏｍａ：ｅｆｆｅｃｔ ｏｎ ｌｙｍｐｈｏｍａ ｇｒｏｗ

th and on B clinical Symptoms, Blood, 1994 Oct 15;84(8):2472-9、Smith PC, et al, Anti-interleukin-6 monoclonal antibody induces regression of human prostate cancer xenografts in nude mice, Prostate, 2001 Jun 15;48(1):47-53、Smith PC, et al, Interleukin-6 and prostate cancer progression, Cytokine Growth Factor Rev., 2001 Mar;12(1):33-40、Chung TD, et al, Characterization of the role of IL-6 in the progression of prostate cancer, Prostate, 1999 Feb 15;38(3):199-207、Okamoto M, et al, Interleukin-6 as a paracrine and autocrine growth factor in human prostatic carcinoma cells in vitro, Cancer Res., 1997 Jan 1;57(1):141-6、Reittie JE, et al, Interleukin-6 inhibits apoptosis and tumor necrosis factor induced proliferation of B-chronic lymphocytic leukemia, Leuk Lymphoma, 1996 Jun;22(1-2):83-90, follow 186, color plate VI、Sugiyama H, et al, The expression of IL-6 and its related genes in acute leukemia, Leuk Lymphoma, 1996 Mar;21(1-2):49-52、Bataille R, et al, Effects of an anti-interleukin-6 (IL-6) murine monoclonal antibody in a patient with acute monoblastic leukemia, Med Oncol Tumor Pharmacother., 1993;10(4):185-8、Kedar I, et al, Thalidomide reduces serum C反応性タンパク質and interleukin-6 and induces response to IL-2 in a fraction of metastatic renal cell cancer patients who failed IL-2-based therapy, Int J Cancer, 2004 Jun 10;110(2):260-5、Angelo LS, Talpaz M, Kurzrock R, Autocrine interleukin-6 production in renal cell carcinoma: evidence for the involvement of p53, Cancer Res., 2002 Feb 1;62(3):932-40、Nishimoto N, Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease, Blood, 2005 Oct 15;106(8):2627-32, Epub 2005 Jul 5、Katsume A, et al, Anti-interleukin 6 (IL-6) receptor antibody suppresses Castleman's disease like symptoms emerged in IL-6 transgenic mice, Cytokine, 2002 Dec 21;20(6):304-11、Nishimoto N, et al, Improvement in Castleman's disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy, Blood, 2000 Jan 1;9

5(1):56-61、Screpanti I, Inactivation of the IL-6 gene prevents development of multicentric Castleman's disease in C/EBP beta-deficient mice, J Exp Med., 1996 Oct 1;184(4):1561-6、Hsu SM, et al, Expression of interleukin-6 in Castleman's disease, Hum Pathol., 1993 Aug;24(8):833-9、Yoshizaki K, et al, Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease, Blood, 1989 Sep;74(4):1360-7、Nilsson MB, et al, Interleukin-6, secreted by human ovarian carcinoma cells, is a potent proangiogenic cytokine, Cancer Res., 2005 Dec 1;65(23):10794-800、Toutirais O, et al, Constitutive expression of TGF-betal, interleukin-6 and interleukin-8 by tumor cells as a major component of immune escape in human ovarian carcinoma, Eur Cytokine Netw., 2003 Oct-Dec;14(4):246-55、Obata NH, et al, Effects of interleukin 6 on in vitro cell attachment, migration and invasion of human ovarian carcinoma, Anticancer Res., 1997 Jan-Feb;17(lA):337-42、Dedoussis GV, et al, Endogenous interleukin 6 conveys resistance to cis-diamminedichloroplatinum-mediated apoptosis of the K562 human leukemic cell line, Exp Cell Res., 1999 Jun 15;249(2):269-78、Borsellino N, et al, Blocking signaling through the Gp130 receptor chain by interleukin-6 and oncostatin M inhibits PC-3 cell growth and sensitizes the tumor cells to etoposide and cisplatin-mediated cytotoxicity, Cancer, 1999 Jan 1;85(1):134-44、Borsellino N, et al, Endogenous interleukin 6 is a resistance factor for cis-diamminedichloroplatinum and etoposide-mediated cytotoxicity of human prostate carcinoma cell lines, Cancer Res., 1995 Oct 15;55(20):4633-9、Mizutani Y, et al, Sensitization of human renal cell carcinoma cells to cis-diamminedichloroplatinum(II) by anti-interleukin 6 monoclonal antibody or anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody;Cancer Res., 1995 Feb 1;55(3):590-6、Yusuf RZ, et al, Paclitaxel resistance:molecular mechanisms and pharmacologic manipulation, Curr Cancer Drug Targets, 2003 Feb;3(1):1-19、Duan Z, et al, Overexpression of IL-6 but not IL-8 increases paclitaxel resis

tance of U－20S human osteosarcoma cells, Cytokine, 2002 Mar 7；17（5）：234－42、Conze D, et al, Autocrine production of interleukin 6 causes multidrug resistance in breast cancer cells, Cancer Res., 2001 Dec 15；61（24）：8851－8、Rossi JF, et al, Optimizing the use of anti－interleukin－6 monoclonal antibody with dexamethasone and 140mg／m2 of melphalan in multiple myeloma：results of a pilot study including biological aspects, Bone Marrow Transplant, 2005 Nov；36（9）：771－9、およびTonini G, et al, Oxaliplatin may induce cytokine－release syndrome in colorectal cancer patients, J Biol Regul Homeost Agents, 2002 Apr－Jun；16（2）：105－9を参照されたく、それぞれの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【1208】

本発明の別の実施形態では、本明細書に記載される抗IL－6抗体、またはそのフラグメントは、虚血性心疾患、アテローム性動脈硬化症、肥満、糖尿病、喘息、多発性硬化症、アルツハイマー病、脳血管疾患、発熱、急性期反応、アレルギー、貧血、炎症貧血（慢性疾患に伴う貧血）、高血圧症、抑うつ症、慢性疾患に関連する抑うつ症、血栓症、血小板増加症、急性心不全、メタボリック症候群、流産、肥満、慢性前立腺炎、糸球体腎炎、骨盤内炎症性疾患、再灌流傷害、および移植片拒絶反応の症状を改善もしくは軽減し、またはそれらを治療もしくは防止するのに有用である。例えば、Tzoulaki I, et al, C－reactive protein, interleukin－6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population：Edinburgh Artery Study, Circulation, 2005 Aug 16；112（7）：976－83、Epub 2005 Aug 8、Rattazzi M, et al, C－reactive protein and interleukin－6 in vascular disease：culprits or passive bystanders?, J Hypertens., 2003 Oct；21（10）：1787－803、Ito T, et al, HMG－CoA reductase inhibitors reduce interleukin－6 synthesis in human vascular smooth muscle cells, Cardiovasc Drugs Ther., 2002 Mar；16（2）：121－6、Stenvinkel P, et al, Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in ESRD：what is the role of interleukin－6?, Kidney Int Suppl., 2002 May；（80）：103－8、Yudkin JS, et al, Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease：is interleukin－6 the link?, Atherosclerosis, 2000 Feb；148（2）：209－14、Huber SA, et al, Interleukin－6 exacerbates early atherosclerosis in mice, Arterioscler Thromb Vasc Biol., 1999 Oct；19（10）：2364－7、Kado S, et al, Circulating levels of interleukin－6, its soluble receptor

and interleukin-6/interleukin-6 receptor complexes in patients with type 2 diabetes mellitus, Acta Diabetol., 1999 Jun;36(1-2):67-72、Sukovich DA, et al, Expression of interleukin-6 in atherosclerotic lesions of male ApoE-knockout mice: inhibition by 17beta-estradiol, Arterioscler Thromb Vasc Biol., 1998 Sept;8(9):1498-505、Klover PJ, t al, Interleukin-6 depletion selectively improves hepatic insulin action in obesity, Endocrinology, 2005 Aug;146(8):3417-27, Epub 2005 Apr 21、Lee YH, et al, The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome, Curr Diab Rep., 2005 Feb;5(1):70-5、Diamant M, et al, The association between abdominal visceral fat and carotid stiffness is mediated by circulating inflammatory markers in uncomplicated type 2 diabetes, J Clin Endocrinol Metab., 2005 Mar;90(3):1495-501、Epub 2004 Dec 21、Bray GA, Medical consequences of obesity, J Clin Endocrinol Metab., 2004 Jun;89(6):2583 9、Klover PJ, et al, Chronic exposure to interleukin-6 causes hepatic insulin resistance in mice, Diabetes, 2003 Nov;52(11):2784-9、Yudkin JS, et al, Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link?, Atherosclerosis, 2000 Feb;148(2):209-14、Doganci A, et al, Pathological role of IL-6 in the experimental allergic bronchial asthma in mice, Clin Rev Allergy Immunol., 2005 Jun;28(3):257-70、Doganci A, et al, The IL-6R alpha chain controls lung CD4+CD25+Treg development and function during allergic airway inflammation in vivo, J Clin Invest., 2005 Feb;l15(2):31325, (Erratum in: J Clin Invest., 2005 May;l15(5):1388, Lehr, Hans A [added])、Stelmasiak Z, et al, IL 6 and sIL-6R concentration in the cerebrospinal fluid and serum of MS patients, Med Sci Monit., 2001 Sep-Oct;7(5):914-8、Tilgner J, et al, Continuous interleukin-6 application in vivo via macroencapsulation of interleukin-6-expressing COS-7 cells induces massive gliosis, Glia, 2001 Sep;35(3):234-45、Brunello AG, et al, Astrocytic alterations in interleukin-6 Soluble interleukin-6 receptor alpha double-transgenic mice, Am J Pathol., 20

００ Ｎｏｖ；１５７（５）：１４８５－９３、Ｈａｍｐｅｌ Ｈ，ｅｔ ａｌ，Ｐａｔｔｅｒｎ ｏｆ ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－６ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｃｏｍｐｌｅｘ ｉｍｍｕｎｏｒｅａｃｔｉｖｉｔｙ ｂｅｔｗｅｅｎ ｃｏｒｔｉｃａｌ ｒｅｇｉｏｎｓ ｏｆ ｒａｐｉｄ ａｕｔｏｐｓｙ ｎｏｒｍａｌ ａｎｄ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ ｂｒａｉｎ，Ｅｕｒ Ａｒｃｈ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ Ｃｌｉｎ Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．，２００５ Ａｕｇ；２５５（４）：２６９－７８，Ｅｐｕｂ ２００４ Ｎｏｖ ２６、Ｃａｃｑｕｅｖｅｌ Ｍ，ｅｔ ａｌ，Ｃｙｔｏｋｉｎｅｓ ｉｎ ｎｅｕｒｏｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ ａｎｄ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ，Ｃｕｒｒ Ｄｒｕｇ Ｔａｒｇｅｔｓ，２００４ Ａｕｇ；５（６）：５２９－３４、Ｑｕｉｎｔａｎｉｌｌａ ＲＡ，ｅｔ ａｌ，Ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ ６ ｉｎｄｕｃｅｓ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ－ｔｙｐｅ ｐｈｏｓｐｈｏｒｙｌａｔｉｏｎ ｏｆ ｔａｕ ｐｒｏｔｅｉｎ ｂｙ ｄｅｒｅｇｕｌａｔｉｎｇ ｔｈｅ ｃｄｋ５／ｐ３５ ｐａｔｈｗａｙ，Ｅｘｐ Ｃｅｌｌ Ｒｅｓ．，２００４ Ａｐｒ １５、２９５（１）：２４５－５７、Ｇａｄｉｅｎｔ ＲＡ，ｅｔ ａｌ，Ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－６（ＩＬ－６）－－ａ ｍｏｌｅｃｕｌｅ ｗｉｔｈ ｂｏｔｈ ｂｅｎｅｆｉｃｉａｌ ａｎｄ ｄｅｓｔｒｕｃｔｉｖｅ ｐｏｔｅｎｔｉａｌｓ，Ｐｒｏｇ Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌ．，１９９７ Ａｕｇ；５２（５）：３７９－９０、Ｈｕｌｌ Ｍ，ｅｔ ａｌ，Ｏｃｃｕｒｒｅｎｃｅ ｏｆ ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－６ ｉｎ ｃｏｒｔｉｃａｌ ｐｌａｑｕｅｓ ｏｆ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ ｐａｔｉｅｎｔｓ ｍａｙ ｐｒｅｃｅｄｅ ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎ ｏｆ ｄｉｆｆｕｓｅ ｉｎｔｏ ｎｅｕｒｉｔｉｃ ｐｌａｑｕｅｓ，Ａｎｎ Ｎ Ｙ Ａｃａｄ Ｓｃｉ．，１９９６ Ｊａｎ １７；７７７：２０５－１２、Ｒａｌｌｉｄｉｓ ＬＳ，ｅｔ ａｌ，Ｉｎｆｌａｍｍａｔｏｒｙ ｍａｒｋｅｒｓ ａｎｄ ｉｎ－ｈｏｓｐｉｔａｌ ｍｏｒｔａｌｉｔｙ ｉｎ ａｃｕｔｅ ｉｓｃｈａｅｍｉｃ ｓｔｒｏｋｅ，Ａｔｈｅｒｏｓｃｌｅｒｏｓｉｓ，２００５ Ｄｅｃ ３０、Ｅｍｓｌｅｙ ＨＣ，ｅｔ ａｌ，Ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－６ ａｎｄ ａｃｕｔｅ ｉｓｃｈａｅｍｉｃ ｓｔｒｏｋｅ，Ａｃｔａ Ｎｅｕｒｏｌ Ｓｃａｎｄ．，２００５ Ｏｃｔ；１１２（４）：２７３－４、Ｓｍｉｔｈ ＣＪ，ｅｔ ａｌ，Ｐｅａｋ ｐｌａｓｍａ ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－６ ａｎｄ ｏｔｈｅｒ ｐｅｒｉｐｈｅｒａｌ ｍａｒｋｅｒｓ ｏｆ ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ ｉｎ ｔｈｅ ｆｉｒｓｔ ｗｅｅｋ ｏｆ ｉｓｃｈａｅｍｉｃ ｓｔｒｏｋｅ ｃｏｒｒｅｌａｔｅ ｗｉｔｈ ｂｒａｉｎ ｉｎｆａｒｃｔ ｖｏｌｕｍｅ，ｓｔｒｏｋｅ ｓｅｖｅｒｉｔｙ ａｎｄ ｌｏｎｇ－ｔｅｒｍ ｏｕｔｃｏｍｅ，ＢＭＣ Ｎｅｕｒｏｌ．，２００４ Ｊａｎ １５；４：２、Ｖｉｌａ Ｎ，ｅｔ ａｌ，Ｐｒｏｉｎｆｌａｍｍａｔｏｒｙ ｃｙｔｏｋｉｎｅｓ ａｎｄ ｅａｒｌｙ ｎｅｕｒｏｌｏｇｉｃａｌ ｗｏｒｓｅｎｉｎｇ ｉｎ ｉｓｃｈｅｍｉｃ ｓｔｒｏｋｅ，Ｓｔｒｏｋｅ，２０００ Ｏｃｔ；３１（１０）：２３２５－９、およびＴａｒｋｏｗｓｋｉ Ｅ，ｅｔ ａｌ，Ｅａｒｌｙ ｉｎｔｒａｔｈｅｃａｌ ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｏｆ ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－６ ｐｒｅｄｉｃｔｓ ｔｈｅ ｓｉｚｅ ｏｆ ｂｒａｉｎ ｌｅｓｉｏｎ ｉｎ ｓｔｒｏｋｅ，Ｓｔｒｏｋｅ，１９９５ Ａｕｇ；２６（８）：１３９３－８
を参照されたく、それぞれの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【１２０９】

本発明の別の実施形態では、本明細書に記載される抗ＩＬ－６抗体、またはそのフラグメントは、サイトカインストームに関連する疾病および疾患の症状を改善もしくは軽減し、またはその疾病および疾患を治療もしくは防止するのに有用である。サイトカインストームに関連する疾病および疾患は、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、鳥インフルエンザ、天然痘，　汎発性インフルエンザ、成人呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、重症急性呼吸器症候群（ＳＡＲＳ）、敗血症、および全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）を含むが、それらに限定されない。例えば、Ｃｅｃｉｌ，Ｒ．　Ｌ．，Ｇｏｌｄｍａｎ，Ｌ．，＆Ｂｅｎｎｅｔｔ，Ｊ．Ｃ．（２０００）．Ｃｅｃｉｌ ｔｅｘｔｂｏｏｋ ｏｆ ｍｅｄｉｃｉｎｅ．Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ：Ｗ．Ｂ．　Ｓａｕｎｄｅｒｓ、Ｆｅｒｒａｒａ ＪＬ，ｅ

t al.,Cytokine storm of graft−versus−host disease:a critical effector role for interleukin−1,Transplant Proc.1993 Feb;25(1 Pt 2):1216−7、Osterholm MT,Preparing for the Next Pandemic,N Engl J Med.2005 May 5;352(18):1839−42、Huang KJ,et al.,An interferon−gamma−related cytokine storm in SARS patients,J Med Virol.2005 Feb;75(2):185−94、およびCheung CY,et al.,Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses:a mechanism for the unusual severity of human disease?Lancet.2002 Dec 7;360(9348):1831−7を参照されたい。

【１２１０】

本発明の別の実施形態では、本明細書に記載される抗ＩＬ−６抗体、またはそのフラグメントは、覚醒補助として有用である。

投与

【１２１１】

本発明の１つの実施形態では、本明細書に記載される抗ＩＬ−６抗体またはそのＩＬ−６結合フラグメント、ならびに該抗体フラグメントの組み合わせは、受容対象の体重１ｋｇあたり、約０．４ｍｇ／ｋｇ、約０．８ｍｇ／ｋｇ、約１．６ｍｇ／ｋｇ、または約４ｍｇ／ｋｇ等の、約０．１と２０ｍｇ／ｋｇとの間の濃度で、対象に投与される。本発明の好ましい実施形態では、本明細書に記載される抗ＩＬ−６抗体またはそのＩＬ−６結合フラグメント、ならびに該抗体フラグメントの組み合わせは、受容対象の体重１ｋｇあたり、約０．４ｍｇ／ｋｇの濃度で、対象に投与される。本発明の好ましい実施形態では、本明細書に記載される抗ＩＬ−６抗体またはそのＩＬ−６結合フラグメント、ならびに該抗体フラグメントの組み合わせは、１６週間またはそれ以下に１回、８週間またはそれ以下に１回、４週間またはそれ以下に１回等、２６週間またはそれ以下に１回の頻度で、受容対象に投与される。別の好ましいの実施形態では、本発明本明細書に記載される抗ＩＬ−６抗体またはそのＩＬ−６結合フラグメント、ならびにそれらの組み合わせは、多くても約２週間毎に１回、多くても約４週間毎に１回、多くても約８週間毎に１回、多くても約１２週間毎に１回、多くても約１６週間毎に１回、多くても約２４週間毎に１回等、多くても約１週間毎に１回の頻度で、受容対象に投与される。

【１２１２】

有効量は、例えば、年齢、性別、妊娠の有無、ボディマス指数、除脂肪体重、状態、または組成物が与えられる条件、組成物の代謝または耐性に影響を与え得る受容対象の他の健康状態、受容対象のＩＬ−６レベル、および組成物に対する抵抗性（例えば、患者が組成物に対する抗体を発現することから生じる）等の対象の特質に依存し得ることが理解される。当業者であれば、例えば、本明細書の開示およびＧｏｏｄｍａｎ，Ｌ．Ｓ．，Ｇｉｌｍａｎ，Ａ．，Ｂｒｕｎｔｏｎ，Ｌ．Ｌ．，Ｌａｚｏ，Ｊ．Ｓ．，＆Ｐａｒｋｅｒ，Ｋ．Ｌ．（２００６）、Ｇｏｏｄｍａｎ＆Ｇｉｌｍａｎ’ｓ ｔｈｅ ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ ｂａｓｉｓ ｏｆ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ．Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：ＭｃＧｒａｗ−Ｈｉｌｌ、Ｈｏｗｌａｎｄ，Ｒ．Ｄ．，Ｍｙｃｅｋ，Ｍ．Ｊ．，Ｈａｒｖｅｙ，Ｒ．Ａ．，Ｃｈａｍｐｅ，Ｐ．Ｃ．，＆ Ｍｙｃｅｋ，Ｍ．Ｊ．（２００６）、Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ．Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ’ｓ ｉｌｌｕｓｔｒａｔｅｄ ｒｅｖｉｅｗｓ．Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ：Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ＆Ｗｉｌｋｉｎｓ、およびＧｏｌａｎ，Ｄ．Ｅ．（２００８）、Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ：ｔｈｅ ｐａｔｈｏｐｈｙｓｉｏｌｏｇｉｃ ｂａｓｉｓ ｏｆ ｄｒｕｇ ｔｈｅｒａｐｙ．Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，Ｐａ．，［ｅｔｃ．］：Ｌｉ

ｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ&Ｗｉｌｋｉｎｓに記載の技術による手引きにより、日常の実験を通して、投与の有効量および頻度決定することができるであろう。

【１２１３】

本発明の別の実施形態では、本明細書に記載される抗ＩＬ－６抗体またはそのＩＬ－６結合フラグメント、ならびに該抗体フラグメントの組み合わせは、製剤処方で対象に投与される。

【１２１４】

「医薬組成物」は、哺乳動物への投与に適切である化学的または生物学的組成物を指す。そのような組成物は、頬内、表皮、硬膜外、吸入、動脈内、心臓内、脳室内、皮内、筋肉内、鼻腔内、眼内、腹腔内、脊髄内、鞘内、静脈内、経口、非経口、浣腸剤又は坐剤により直腸へ、皮下、真皮下、舌下、経皮、および経粘膜を含むが、それらに限定されない多数の経路の１つ以上を介した投与のために、特定的に製剤化され得る。加えて、投与は、注射剤、散剤、液剤、ゲル剤、滴剤の手段、または他の投与手段によって発生し得る。

【１２１５】

本発明の１つの実施形態では、本明細書に記載される抗ＩＬ－６抗体またはそのＩＬ－６結合フラグメント、ならびに該抗体フラグメントの組み合わせは、任意で１つ以上の活性薬剤との組み合わせで投与され得る。このような活性薬剤は、鎮痛剤、解熱剤、抗炎症剤、抗生剤、抗ウイルス剤、および抗サイトカイン剤を含む。活性薬剤は、アゴニスト，アンタゴニスト、およびＴＮＦ－α、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－６、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、ＩＬ－１３、ＩＬ－１８、ＩＦＮ－α、ＩＦＮ－γ、ＢＡＦＦ、ＣＸＣＬ１３、ＩＰ－１０、ＶＥＧＦ、ＥＰＯ、ＥＧＦ、ＨＲＧ、肝細胞成長因子（ＨＧＦ）、ヘプシジンのモジュレーターを含み、前述の任意に対して反作用を示す抗体、および任意のそれらの受容体に対して反作用を示す抗体を含む。活性薬剤はまた、２－アリールプロピオン酸、アセクロフェナク、アセメタシン、アセチルサリチル酸（アスピリン）、アルクロフェナク、アルミノプロフェン、アモキシプリン、アンピロン、アリールアルカン酸、アザプロパゾン、ベノリレート／ベノリラート、ベノキサプロフェン、ブロムフェナク、カルプロフェン、セレコキシブ、コリンマグネシウムサリチル酸、クロフェゾン、ＣＯＸ－２阻害剤、デクスイブプロフェン、デクスケトプロフェン、ジクロフェナク、ジフルニサール、ドロキシカム、エテンザミド、エトドラク、エトリコキシブ、ファイスラミン、フェナム酸、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルフェナム酸、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、イブプロキサム、インドメタシン、インドプロフェン、ケブゾン、ケトプロフェン、ケトロラク、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、ルミラコキシブ、サリチル酸マグネシウム、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、メタミゾール、サリチル酸メチル、モフェブタゾン、ナブメトン、ナプロキセン、アリルアシルアミド、Ｎ－アリールアントラニル酸、オキサメタシン、オキサプロジン、オキシカム、オキシフェンブタゾン、パレコキシブ、フェナゾン、フェニルブタゾン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、ピルプロフェン、プロフェン、プログルメタシン、ピラゾリジン誘導体、ロフェコキシブ、サリチルサリチラート、サリチルアミド、サリチル酸、スルフィンピラゾン、スリンダク、スプロフェン、テノキシカム、チアプロフェン酸、トルフェナム酸、トルメチン、およびバルデコキシブを含む。抗生物質は、アミカシン、アミノグルコシド、アモキシシリン、アンピシリン、アンサマイシン、アルスフェナミン、アジスロマイシン、アズロシリン、アザクタム、バシトラシン、カルバセフェム、カルバペネム、カルベニシリン、セファクロル、セファドロキシル、セファレキシン、セファロシン、セファロチン、セファマンドール、セファゾリン、セフジニル、セフジトレン、セフェピム、セフィキシム、セフォペラゾン、セホタキシム、セフォキシチン、セフポドキシム、セフプロジル、セフタジジム、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトビプロール、セフトリアキソン、セフロキシム、セファロスポリン、クロラムフェニコール、シラスタチン、シプロフロキサシン、クラリスロマイシン、クリンダマイシン、クロキサシリン、コリスチン、コトリモキサゾール、ダルフォプリスチン、デメクロサイクリン、ジクロキサシリン、ジリスロマイシン、ドリペネム、ドキシサイクリン、エノキサシン、エルタペ

ネム、エリスロマイシン、エタンブトール、フルクロキサシリン、ホスホマイシン、フラゾリドン、フシジン酸、ガチフロキサシン、ゲルダナマイシン、ゲンタマイシン、グリコペプチド、ハービマイシン、イミペネム、イソニアジド、カナマイシン、レボフロキサシン、リンコマイシン、リネゾリド、ロメフロキサシン、ロラカルベフ、マクロライド、マフェナイド、メロペネム、メチシリン、メトロニダゾール、メズロシリン、ミノサイクリン、モノバクタム、モキシフロキサシン、ムピロシン、ナフシリン、ネオマイシン、ネチルマイシン、ニトロフラントイン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、オキサシリン、オキシテトラサイクリン、パロモマイシン、ペニシリン、ペニシリン、ピペラシリン、プラテンシマイシン、ポリミキシンＢ，ポリペプチド、プロントジル、ピラジナミド、キノロン、キヌプリスチン、リファンピシン、リファンピン、ロキシスロマイシン、スペクチノマイシン、ストレプトマイシン、スルファセタミド、スルファメチゾール、スルファニルアミド、スルファサラジン、スルフイソキサゾール、スルフォンアミド、タイコプラニン、テリスロマイシン、テトラサイクリン、テトラサイクリン、チカルシリン、チニダゾール、トブラマイシン、トリメトプリム、トリメトプリムスルファメトキサゾール、トロレアンドマイシン、トロバフロキサシン、およびバンコマイシンを含む。活性薬剤はまた、アルドステロン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、コルチコステロイド、コルチゾール、酢酸コルチゾン、酢酸デオキシコルチコステロン、デキサメタゾン、酢酸フルドロコルチゾン、グルココルチコイド、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、ステロイド、およびトリアムシノロンを含む。抗ウイルス性剤は、アバカビル、アシクロビル、アシクロビル、アデフォビル、アマンタジン、アンプレナビル、抗レトロウイルス性固定用量配合剤、抗レトロウイルス性相乗的エンハンサー、アルビドル、アタザナビル、アトリプラ、ブリブジン、シドフォビル、コンビビル、ダルナビル、デラビルジン、ジダノシン、ドコサノール、エドクスジン、エファビレンツ、エムトリシタビン、エンフビルチド、エンテカビル、侵入阻害剤、ファムシクロビル、ホミビルセン、ホスアンプレナビル、フォスカルネット、フォスフォネット、融合阻害剤、ガンシクロビル、ガーダシル、イバシタビン、イドクスウリジン、イミキモド、イムノビル、インジナビル、イノシン、インテグラーゼ阻害剤、インターフェロン、インターフェロンタイプＩ、インターフェロンタイプＩＩ、インターフェロンタイプＩＩＩ、ラミブジン、ロピナビル、ロビリド、マラビロク、ＭＫ－０５１８、モロキシジン、ネルフィナビル、ネビラピン、ネクサバール、ヌクレオシドアナログ、オセルタミビル、ペンシクロビル、ペラミビル、プレコナリル、ポドフィロトキシン、プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、リバビリン、リマンタジン、リトナビル、サクイナビル、スタブジン、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、チプラナビル、トリフルリジン、トリジビル、トロマンタジン、ツルバダ、バラシクロビル、バルガンシクロビル、ビクリビロク、ビダラビン、ビラミジン、ザルシタビン、ザナミビル、およびジドブジンを含む。これらの活性薬剤の任意の適切な組み合わせもまた企図され、または本発明に記載の抗ＩＬ－６抗体を伴うこれらの薬剤の投与を含む投与計画も企図される。

【１２１６】

「医薬品賦形剤」または「医薬的に許容可能な賦形剤」は担体であり、通常、その中で活性治療薬が製剤化される液体である。本発明の１つの実施形態では、活性治療薬は、本明細書に記載されるヒト化抗体、または１つ以上のそのフラグメントである。賦形剤は化学的および／または生物学的安定性、ならびに放出特性を提供し得るが、通常、製剤にいずれの薬理学的活性も提供しない。例示的な製剤は、例えば、参照により組み込まれるＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１９ｔｈ Ｅｄ．，Ｇｒｅｎｎａｒｏ，Ａ．，Ｅｄ．，１９９５で見出すことができる。

【１２１７】

本明細書で使用される、「医薬的に許容される担体」または「賦形剤」は、生理学的適合性がある、ありとあらゆる溶剤、分散媒体、コーティング剤、抗菌および抗真菌薬、等張性および吸収遅延剤を含む。１つの実施形態では、担体は、非経口的投与に適している。あるいは担体は、静脈内、腹腔内、筋肉内、または舌下の投与に適し得る。医薬的に許

容される担体は、医薬的に許容される担体には、無菌の水溶液剤または分散剤および無菌の注射可能な溶剤または分散剤の即時調製のための無菌散剤を含む。医薬活性物質へのこのような媒体および薬剤の使用は、当技術分野でよく知られている。いずれの従来の媒体または薬剤も活性化合物と不適合であることを除いた限りにおいて、本発明の医薬組成物におけるその使用が企図される。補充の活性化合物もまた、組成物に組み込むことができる。

【１２１８】

Ａｂ１を含む、癌の徴候のための本発明の抗体を静脈内投与するために使用され得る本発明の１つの実施形態では、投与製剤は、約１０．５ｍｇ／ｍＬの抗体、２５ｍＭのヒスチジン塩基、ｐＨ６にするために適量のリン酸、および２５０ｍＭのソルビトールを含む、またはあるいはから成る。

【１２１９】

Ａｂ１を含む、癌の適応症のための本発明の抗体を静脈内投与するために使用され得る本発明の別の実施形態では、投与製剤は、約１０．５ｍｇ／ｍＬの抗体、１２．５ｍＭのヒスチジン塩基、１２．５ｍＭのヒスチジンＨＣｌ（または２５ｍＭのヒスチジン塩基およびｐＨ６にするために適量の塩酸）、２５０ｍＭのソルビトール、および０．０１５％（ｗ／ｗ）のポリソルベート８０を含む、またはあるいはから成る。

【１２２０】

Ａｂ１を含む、関節リウマチの徴候のための本発明の抗体を静脈内投与するために使用され得る本発明の１つの実施形態では、投与製剤は、約５０または１００ｍｇ／ｍＬの抗体、約５ｍＭのヒスチジン塩基、最終ｐＨ６にするための約５ｍＭのヒスチジンＨＣｌ、２５０ｍＭのソルビトール、および０．０１５％（ｗ／ｗ）のポリソルベート８０を含む、またはあるいはから成る。

【１２２１】

Ａｂ１を含む、関節リウマチの適応症のための本発明の抗体を静脈内投与するために使用され得る本発明の別の実施形態では、投与製剤は、約２０または１００ｍｇ／ｍＬの抗体、約５ｍＭのヒスチジン塩基、最終ｐＨ６にするための約５ｍＭのヒスチジンＨＣｌ、２５０から２８０ｍＭのソルビトール（またはスクロースと組み合わせたソルビトール）、および０．０１５％（ｗ／ｗ）のポリソルベート８０、シッピングバイアル中に窒素ヘッドスペースを有する該製剤を含む、またはあるいはから成る。

【１２２２】

医薬組成物は、典型的には、製造および貯蔵の条件下で、無菌および安定でなくてはならない。本発明は、医薬組成物が凍結乾燥型で存在することを企図する。溶剤、マイクロエマルジョン、リポソーム、または高い薬物濃度に適した他の秩序構造として、組成物を製剤化することができる。担体は、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコール）、およびそれらの適切な混合を含有する溶剤または分散媒体であることができる。本発明は、医薬組成物中で安定剤の包含をさらに企図する。

【１２２３】

多くの場合、組成物中に、例えば、糖類、マンニトール、ソルビトール、または塩化ナトリウム等の多価アルコールの等張性薬剤を含むのが好ましいであろう。注射可能な組成物の長期吸収は、組成物中に、吸収を遅延する薬剤、例えば、モノステアレート塩およびゼラチンを含めることによってもたらすことができる。さらに、例えば、持続放出ポリマーを含む組成物中の徐放製剤中で、アルカリ性ポリペプチドを製剤化することができる。移植片およびマイクロカプセル化運搬システムを含む、迅速放出から制御放出製剤等の化合物を保護するであろう担体とともに、活性化合物を調製することができる。エチレン酢酸ビニール、ポリ酸無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、ポリ乳酸およびポリ乳、ポリグリコールコポリマー（ＰＬＧ）等の生分解性、生体適合性ポリマーを使用することができる。そのような製剤の調製のための多くの方法が、当業者に知られている。

【１２２４】
列挙される実施形態のそれぞれのために、化合物を種々の剤形によって投与することができる。当業者に知られている任意の生物学的に許容可能な剤形およびそれらの組み合わせが企図される。そのような剤形の例は、制限なく、再構成可能な散剤、エリキシル剤、液体、溶剤、懸濁液、乳剤、散剤、顆粒剤、粒子、微小粒子、分散性顆粒剤、カプセル、吸入剤、エアロゾル吸入剤、パッチ、粒子吸入剤、移植片、デポー移植片、注射剤（皮下、筋内、静脈内、および皮内を含む）、注入、およびそれらの組み合わせを含む。
【１２２５】
種々の例証された本発明の実施形態の上記説明は、網羅的であるように意図されておらず、または本発明を開示されたその通りの形態に限定するように意図されていない。本発明の具体的な実施形態および本発明のための実施例が、例証目的のために本明細書に記載されているが、種々の同等の修正は、当業者が認識するであろうように、本発明の範囲内で可能である。本発明の本明細書に提供される教示は、上述の実施例に加えて、他の目的に適用することができる。
【１２２６】
これらおよび他の変更は、上記の詳細説明を考慮に入れて、本発明に対して行うことができる。概して、以下の請求項では、使用される用語が、本発明を明細書および請求項で開示される具体的な実施形態に限定と、解釈されるべきではない。したがって、本発明は本開示によって限定されなず、その代わりに、本発明の範囲は以下の請求項によって完全に決定される。
【１２２７】
本発明は、前述の説明および実施例で具体的に説明される以外の方法で実行され得る。上記の教示を考慮に入れて、本発明の多数の修正および変更が、可能であり、したがって、それらは添付の請求項の範囲内である。
【１２２８】
抗原特異的Ｂ細胞のクローン集団を得るための方法に関連するある教示が、２００６年５月１９日に出願の米国仮特許出願第６０／８０１，４１２号に開示され、これらの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【１２２９】
ウサギ由来のモノクローナル抗体のヒト化および抗原結合親和性を維持するための好ましい配列修飾に関連するある教示が、２００８年５月２８日に出願の代理人整理番号６７８５８．７０４００１の表題「新規ウサギ抗体ヒト化方法およびヒト化ウサギ抗体」に相当する、国際出願第１２／１２４，７２３号に開示され、これらの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【１２３０】
接合コンピテント酵母を用いた、抗体またはそのフラグメントを産生することに関連するある教示、および対応する方法が、２００６年５月８日に出願の米国特許出願第１１／４２９，０５３号（米国特許出願公開第ＵＳ２００６／０２７００４５号）に開示され、これらの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【１２３１】
抗ＩＬ－６抗体、および接合コンピテント酵母を用いた、抗体またはそのフラグメントを産生するための方法に関連するある教示、および対応する方法が、２００７年５月２１日に出願の米国仮特許出願第６０／９２４，５５０号に開示され、これらの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【１２３２】
抗ＩＬ－６抗体、および血栓症または凝固亢進疾患を治療するためのこれらの抗体またはそのフラグメントを使用する方法に関連するある教示が、２００８年１１月２５日に出願の米国仮特許出願第６１／１１７，８１１号に開示され、これらの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【１２３３】

ある抗ＩＬ－６抗体のポリヌクレオチドおよびポリペプチドは、本特許出願に添付する配列表で開示され、該配列表の開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【１２３４】

背景技術、関連技術の説明、および実施例において、引用される各文書（特許、特許出願、論文、要約、取扱説明書、本、または他の開示）の全開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【１２３５】

以下の実施例は、本発明の作製方法および使用方法の完全な開示および説明を当業者に提供するために提示されるものであって、本発明として見なされるものの範囲を限定することを意図するものではない。使用される数字（例えば、量、温度、濃度等）に関して正確さを保証するために努力がなされたが、いくつかの実験誤差および偏差は、許容されるべきである。別途示されない限り、割合は、重量による割合であり、分子量は、平均分子量、温度は、摂氏度であり、圧力は、大気圧であるか、または近大気圧である。

実施例

実施例１　濃縮された抗原特異的Ｂ細胞抗体培養物の産生

【１２３６】

従来の抗体宿主動物を免疫化して、目的の標的抗原への自然の免疫反応を利用することによって、抗体のパネルが得られる。典型的には、免疫化に使用する宿主は、ウサギであるか、または同様の成熟化過程を用いて抗体を産生して、匹敵する多様性、例えば、エピトープ多様性の抗体を産生する抗原特異的Ｂ細胞の集団をもたらす他の宿主である。初期の抗原免疫化は、完全フロイントアジュバント（ＣＦＡ）を用いて実行することができ、後続の追加免疫は、不完全アジュバントで達成することができる。免疫化から約５０～６０日後、好ましくは５５日目に、抗体力価を試験して、適切な力価が確立される場合、抗体選択（ＡＢＳ）過程を開始する。ＡＢＳ開始の鍵となる２つの判定基準は、ポリクローナル血清における強力な抗原認識および機能修正活性である。

【１２３７】

陽性の抗体力価が確立された時点で、動物を殺処分し、Ｂ細胞源を単離する。これらの供給源には、脾臓、リンパ節、骨髄、および末梢血単核球（ＰＢＭＣ）が含まれる。単一細胞懸濁液を生成し、この細胞懸濁液を洗浄して、それらを低温長期貯蔵に適合可能なものとする。次いで、この細胞を典型的には凍結させる。

【１２３８】

抗体同定過程を開始するために、凍結させた細胞懸濁液の小画分を解凍し、洗浄して、組織培養培地中に入れる。次いで、これらの懸濁液を、動物の免疫反応を発生させるために使用した抗原のビオチニル化形態と混合し、Ｍｉｌｔｅｎｙｉの電磁ビーズ細胞選択の方法を用いて、抗原特異的な細胞を回収する。ストレプトアビジンビーズを用いて、特異的な濃縮を実行する。濃縮された集団を回収して、特異的Ｂ細胞単離の次段階へ進める。

実施例２　クローンの抗原特異的Ｂ細胞含有培養物の産生

【１２３９】

次いで、実施例１に従って産生した濃縮Ｂ細胞は、９６ウェルマイクロタイタープレートにおいて、１ウェル当たりの様々な細胞密度でプレート培養する。通常、これは、１群当たり１０個のプレートを用いて、１ウェル当たり５０、１００、２５０、または５００個の細胞である。この培地に、４％の活性化ウサギＴ細胞条件付け培地を５０Ｋ凍結照射ＥＬ４Ｂフィーダー細胞とともに補充する。これらの培養物を５～７日間静置して、その時点で、上清を含有する分泌された抗体を採取して、別のアッセイ設定において標的特性を評価する。残りの上清は無傷なままとして、プレートを－７０℃で凍結させる。これらの条件の下で、培養過程は、典型的には、抗原特異的Ｂ細胞のクローン集団を含む、混合した細胞集団を含有するウェルをもたらす、すなわち、単一のウェルは、所望の抗原に特異的な単一のモノクローナル抗体のみを含有する。

実施例３　所望の特異性および／または機能特性のモノクローナル抗体についての抗体上清のスクリーニング

【１２４０】
実施例２に従って産生されたクローン抗原特異的Ｂ細胞集団を含有するウェルに由来する抗体含有上清を、最初に、ＥＬＩＳＡ法を用いて抗原認識をスクリーニングする。これには、選択的な抗原固定化（例えば、ストレプタビジンコート化プレートによるビオチニル化抗原の捕捉）、非特異的な抗原のプレートコーティング、またあるいは、抗原組立戦略を介すること（例えば、選択的な抗原捕捉に続いて、結合パートナーを付加し、ヘテロマーのタンパク質－抗原複合体を産生すること）が含まれる。次いで、抗原陽性のウェルの上清を、リガンドに厳密に依存する機能修飾アッセイにおいて、任意に、試験する。１つのかかる例は、抗原リガンドの組換え受容体タンパク質との天然の相互作用を再現する体外のタンパク質－タンパク質相互作用アッセイである。代替として、リガンド依存型であり、容易にモニタリングされる細胞ベースの応答（例えば、増殖応答）を利用する。有意な抗原認識および力価を示す上清を陽性ウェルとみなす。次いで、元の陽性ウェルに由来する細胞を抗体回収段階へ移す。

実施例４　所望の抗原特異性のある単一の抗体産生Ｂ細胞の回収

【１２４１】
単一の抗体配列を分泌する、抗原特異的Ｂ細胞のクローン集団（実施例２または３に従って産生された）を含有するウェルより細胞を単離する。次いで、この単離した細胞をアッセイして、単一の抗体分泌細胞を単離する。Ｄｙｎａｌストレプタビジンビーズを緩衝培地下にビオチニル化標的抗原でコートして、細胞の生存能力と適合する抗原含有マイクロビーズを調製する。次に、抗原負荷ビーズ、陽性ウェルからの抗体産生細胞、およびフルオレセインイソチオシアネート（ＦＩＴＣ）標識化した抗宿主Ｈ＆ＬＩｇＧ抗体（注記したように、宿主は、いかなる哺乳動物の宿主（例、ウサギ、マウス、ラット等）であり得る）を３７℃で一緒にインキュベートする。次いで、この混合物を、各アリコートが平均して単一の抗体産生Ｂ細胞を有するように、スライドガラス上へアリコートで再ピペッティングする。次いで、蛍光顕微鏡により、抗原特異的な抗体分泌細胞を検出する。分泌された抗体は、結合した抗原により隣接ビーズ上へ局所的に濃縮されて、強力な蛍光シグナルに基づいた局在化情報を提供する。分泌細胞の隣に形成される抗体－抗原複合体のＦＩＴＣ検出により、抗体分泌細胞を同定する。次いで、この複合体の中心に見出される単一細胞を、マイクロマニピュレータを用いて回収する。この細胞は、抗体配列の回収を始めるまで、－８０℃での保存のためにエッペンドルフＰＣＲ管において瞬間凍結させる。

実施例５　抗原特異的Ｂ細胞からの抗体配列の単離

【１２４２】
実施例４に従って産生された単一の単離Ｂ細胞、または実施例２に従って得られたクローンＢ細胞集団から単離される抗原特異的Ｂ細胞より、組み合わせたＲＴ－ＰＣＲベースの方法を用いて、抗体配列を回収する。プライマーを、ウサギ免疫グロブリン配列等の標的免疫グロブリン遺伝子（重鎖および軽鎖）の保存および定常領域においてアニールするように設計して、２工程のネストＰＣＲ回収工程を使用して抗体配列を得る。各ウェルからのアンプリコンを、回収とサイズ完全性について分析する。次いで、結果として生じるフラグメントをＡｌｕＩで消化して、配列クローン性のフィンガープリントを取る。同一の配列は、それらの電気泳動分析において、共通したフラグメンテーションパターンを示す。重要にも、細胞クローン性を証明するこの共通のフラグメンテーションパターンは、一般に、初めに１０００細胞／ウェルまでプレート培養したウェルにおいても観察される。次いで、元の重鎖および軽鎖アンプリコンフラグメントを、ＨｉｎｄＩＩＩおよびＸｈｏＩまたはＨｉｎｄＩＩＩおよびＢｓｉｗＩで制限酵素消化して、クローニング用ＤＮＡのそれぞれの切片を調製する。次いで、結果として生じる消化物を発現ベクター中へライゲートして、プラスミドの増殖および産生用のために細菌へ形質転換させる。配列の特徴付けのためにコロニーを選択する。

実施例６　所望の抗原特異性および／または機能特性のモノクローナル抗体の組換え産生

【１２４３】
単一のモノクローナル抗体を含有する各ウェルについて正確な完全長の抗体配列を確立

して、Ｑｉａｇｅｎ固相法の方法を用いてミニプレプＤＮＡを調製する。次いで、ＤＮＡを使用して哺乳動物細胞を形質移入して、組換え完全長抗体を産生する。抗原認識と機能特性について粗抗体産物を試験して、元の特徴がこの組換え抗体タンパク質に見出されることを確認する。適宜、大規模な一過性の哺乳動物トランスフェクションを完了して、タンパク質Ａ親和性クロマトグラフィーにより抗体を精製する。標準法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（商標））を用いてＫｄを評価するとともに、力価アッセイにおいてＩＣ５０を評価する。

実施例７　ヒトＩＬ－６に結合する抗体の調製

【１２４４】

本明細書に記載される抗体選択プロトコルを使用することによって、広範な抗体のパネルを産生することができる。この抗体は、ＩＬ－６に対する高親和性（１桁～２桁のｐＭＫｄ）を有し、多重細胞ベースのスクリーニングシステム（Ｔ１１６５およびＨｅｐＧ２）において、ＩＬ－６の強力な拮抗作用を示す。さらに、抗体の回収は、ＩＬ－６誘導過程に関して拮抗作用の別々の様式を示す。

【１２４５】

免疫化戦略

【１２４６】

ｈｕＩＬ－６（Ｒ＆Ｒ）でウサギを免疫化した。免疫化は、完全フロイントアジュバント（ＣＦＡ）（Ｓｉｇｍａ）中の１００μｇの第１の皮下（ｓｃ）注射に続いて、各回５０μｇの２週間の間を空けた、不完全フロイントアジュバント（ＩＦＡ）（Ｓｉｇｍａ）中の２回の追加免疫から構成された。５５日目に動物を採血し、ＥＬＩＳＡ（抗原認識）およびＴ１１６５細胞株を用いた非放射性増殖アッセイ（Ｐｒｏｍｅｇａ）により、血清力価を決定した。

【１２４７】

抗体選択力価の評価

【１２４８】

Ｉｍｍｕｌｏｎ４プレート（Ｔｈｅｒｍｏ）を、リン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ、Ｈｙｃｌｏｎ社）中の１μｇ／ｍＬのｈｕＩＬ－６（５０μＬ／ウェル）で、一晩４℃でコーティングすることにより、抗原認識を決定した。アッセイ当日に、ＰＢＳ／Ｔｗｅｅｎ２０（ＰＢＳＴ錠剤、Ｃａｌｂｉｏｃｈｅｍ）でプレートを３回洗浄した。ＰＢＳ中の０．５％の魚皮ゼラチン（ＦＳＧ、Ｓｉｇｍａ）の２００μＬ／ウェルを用いて、プレートを３７℃で３０分間ブロックした。ブロッキング溶液を除去し、プレートをブロットした。血清サンプル（採血後および採血前）は、初期希釈率１：１００で作製（すべての希釈液はＦＳＧ５０μＬ／ウェルで作製）し、続いて、プレートに渡って希釈率が１：１０になるようにした（カラム１２はバックグラウンド対照のために空にした）。プレートを３７℃で３０分間インキュベートした。プレートをＰＢＳ／Ｔｗｅｅｎ２０で３回洗浄した。１：５０００に希釈したヤギ抗ウサギＦＣ－ＨＲＰ（Ｐｉｅｒｃｅ）を全ウェルに添加し（５０μＬ／ウェル）、プレートを３７℃で３０分間インキュベートした。プレートを上述したように洗浄した。５０μＬ／ウェルのＴＭＢ－Ｓｔａｂｌｅ　ｓｔｏｐ（Ｆｉｔｚｇｅｒａｌｄ　Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ）をプレートに添加し、通常３～５分間発色させた。現像反応を５０μＬ／ウェルの０．５Ｍ　ＨＣｌで停止させた。プレートは４５０ｎｍで読み取った。光学密度（ＯＤ）対希釈率をＧｒａｐｈ　Ｐａｄ　Ｐｒｉｚｍソフトウェアを用いてプロットし、力価を決定した。

【１２４９】

機能力価の評価

【１２５０】

サンプルの機能活性を、Ｔ１１６５増殖アッセイによって決定した。ヘペス、ピルビン酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、Ｌ－グルタミン酸、高グルコース、ペニシリン／ストレプトマイシン、１０％の加熱不活性化ＦＢＳ（全てＨｙｃｌｏｎｅより調達）、２－メルカプトエタノール（Ｓｉｇｍａ）、および１０ｎｇ／ｍＬのヒトＩＬ－６（Ｒ＆Ｄ）を

添加した改変ＲＰＭＩ培地（Ｈｙｃｌｏｎｅ）中で、規定通りに、Ｔ１１６５細胞を維持した。アッセイ当日に、トリパンブルー（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社）によって細胞の生存率を決定し、細胞を２０，０００細胞／ウェルの一定密度で播種した。播種する前に、細胞を、（１３０００ｒｐｍ／５分で遠心分離機にかけて上清を廃棄することにより）ヒトＩＬ－６を含まない、上述の培地で２回洗浄した。最後の洗浄後、５０μＬ／ウェルに相当する体積で、洗浄に使用したのと同じ培地に、細胞を再懸濁した。細胞は室温で放置した。

【１２５１】

丸底の９６ウェルプレート（Ｃｏｓｔａｒ）に、血清サンプルを３０μＬ／ウェルで、１：１００から始めて、プレートに渡って（２～１０列まで）希釈率が１：１０になるように添加し、これを5回繰り返した（Ｂ～Ｆ行：ヒトＩＬ－６を含まない上述の培地で作製されて希釈）。１１列は、ＩＬ－６対照のために培地のみとした。３０μＬ／ウェルのヒトＩＬ－６を、最終ＥＣ５０（以前に決定した濃度）の４倍濃度で全ウェルに添加した（ヒトＩＬ－６は上述した培地中で希釈した）。ウェルを３７℃で１時間インキュベートして、抗体結合を発生させた。１時間後、丸底プレートに既定されたプレートマップフォーマットに従って、５０μＬ／ウェルの抗体－抗原（Ａｂ－Ａｇ）複合体を平底の９６ウェルプレート（Ｃｏｓｔａｒ）に移した。バックグラウンド対照のために、５０μＬ／ウェルの培地をＧ行の全ウェルに添加した（２～１１列）。とっておいた５０μＬ／ウェルの細胞懸濁液を全ウェルに添加した（２～１１列、Ｂ～Ｇ行）。試験ウェルの蒸発を防ぐため、およびエッジ効果を最小限に抑えるために、１および１２列ならびにＡおよびＨ行に２００μＬ／ウェルの培地を添加した。プレートを３７℃、４％CO_2で７２時間インキュベートした。７２時間後、２０μＬ／ウェルのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ９６（Ｐｒｏｍｅｇａ）試薬を、製造者のプロトコルに従って全ての試験ウェルに添加し、プレートを３７℃で２時間インキュベートした。２時間後、プレートをオービタルシェーカー（ｏｒｂｉｔａｌ　ｓｈａｋｅｒ）で穏やかに混合して細胞を分散させ、試験ウェル内で均一化させた。プレートは４９０ｎｍの波長で読み取った。光学密度（ＯＤ）対希釈率をＧｒａｐｈ　Ｐａｄ　Ｐｒｉｚｍソフトウェアを用いてプロットし、機能力価を決定した。陽性アッセイ対照プレートを、ＭＡＢ２０６１（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ）を用いて、開始濃度の１μｇ／ｍＬ（最終濃度）に続いて、プレートに渡って希釈率が１：３で、上述のように実行した。

【１２５２】

組織採取

【１２５３】

許容できる力価が確立されてから、ウサギを殺処分した。脾臓、リンパ節、および全血を採取し、以下の通りに処理した。

【１２５４】

脾臓およびリンパ節を、組織を分離して、２０ｃｃシリンジのプランジャーを用いて７０μｍの滅菌ワイヤーメッシュ（Ｆｉｓｈｅｒ）を通過させることで、単一細胞懸濁液に処理した。ヒトＩＬ－６は含まないが低グルコースを含む、上述の改変ＲＰＭＩ培地で、細胞を収集した。遠心分離することで細胞を２回洗浄した。最後の洗浄後、トリパンブルーによって細胞密度を決定した。細胞を１５００ｒｐｍで１０分間遠心分離機にかけて、上清を廃棄した。ＦＢＳ（Ｈｙｃｌｏｎｅ）中の適量の１０％ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ、Ｓｉｇｍａ）に細胞を再懸濁して、１ｍｌ／バイアルで分注した。次いで、長期間貯蔵のために液体窒素（LN_2）タンクに収納する前に、バイアルを－７０℃で２４時間保存した。

【１２５５】

ＦＢＳを含まない、等量の上記の低グルコース培地に全血を混合することにより、末梢血単核球（ＰＢＭＣ）を単離した。４５ｍｌの円錐管（Ｃｏｒｎｉｎｇ）に入った、８ｍｌのＬｙｍｐｈｏｌｙｔｅ　Ｒａｂｂｉｔ（Ｃｅｄａｒｌａｎｅ）の上に、３５ｍｌの全血混合液を注意深く載せ、室温で３０分間２５００ｒｐｍで、休まず遠心分離した。遠心

分離した後、ガラス製パスツールピペット（ＶＷＲ）を用いてＰＢＭＣ層を慎重に除去し、無菌５０ｍｌバイアルに注いだ。室温で１０分間、１５００ｒｐｍで遠心分離することにより上記の改変培地で細胞を２回洗浄し、トリパンブルー染色によって細胞密度を決定した。最後の洗浄後、適量の１０％ＤＭＳＯ／ＦＢＳ培地に細胞を再懸濁させ、上記のように凍結させた。

【１２５６】

Ｂ細胞の培養

【１２５７】

Ｂ細胞の培養を開始する当日に、ＰＢＭＣ、脾細胞、またはリンパ節のバイアルを使用するために解凍した。LN_2タンクからバイアルを取り出し、解凍するまで３７℃の水浴中に入れた。１５ｍｌの円錐形の遠心分離管（Ｃｏｒｎｉｎｇ社）に、バイアルの内容物を移し、１０ｍｌの上記の改変ＲＰＭＩを徐々に管に添加した。細胞を１．５Ｋｒｐｍで５分間遠心分離して、上清を廃棄した。細胞を１０ｍｌの新しい培地に再懸濁した。トリパンブルーによって、細胞密度および生存率を決定した。細胞を再度洗浄し、１Ｅ０７細胞／８０μＬ培地で再懸濁した。ビオチン化ヒトＩＬ－６（ＢヒトＩＬ－６）を、３ｕｇ／ｍＬの最終濃度で細胞懸濁液に添加し、４℃で３０分間インキュベートした。非結合ＢヒトＩＬ－６は、１０ｍｌのリン酸緩衝フッ化物（ＰＢＦ）：Ｃａ／ＭｇフリーＰＢＳ（Ｈｙｃｌｏｎｅ）、２ｍＭのエチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、０．５％ウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）（Ｓｉｇｍａ－ビオチンフリー）で２回洗浄して、除去した。２回目の洗浄後、１Ｅ０７細胞／８０μＬのＰＢＦで細胞を再懸濁した。２０μＬのＭＡＣＳ（登録商標）ストレプトアビジンビーズ（Ｍｉｌｔｅｎｉ）／１０Ｅ７細胞を、細胞懸濁液に添加した。細胞を４℃で１５分間インキュベートした。２ｍｌのＰＢＦ／１０Ｅ７細胞で、細胞を１度洗浄した。洗浄後、細胞を１Ｅ０８細胞／５００μＬのＰＢＦで再懸濁し、別にとっておいた。ＭＡＣＳ（登録商標）ＭＳカラム（Ｍｉｌｔｅｎｉ）を、磁気スタンド（Ｍｉｌｔｅｎｉ）上で５００ｍｌのＰＢＦで事前にすすいだ。プレフィルタを通して細胞懸濁液をカラムにかけ、非結合画分を収集した。１．５ｍｌのＰＢＦ緩衝液で、カラムを洗浄した。磁気スタンドからカラムを除去し、きれいに滅菌した５ｍｌのポリプロピレンのファルコンチューブに移した。１ｍｌのＰＢＦ緩衝液をカラムの頂部に添加し、陽性の選択した細胞を収集した。陽性および陰性の細胞画分の収率および生存率を、トリパンブルー染色によって決定した。陽性選択により、平均１％の初期細胞濃度が得られた。

【１２５８】

培養物の播種レベルに関する情報を提供するために、試験的な細胞スクリーニングを確立した。３つの１０プレート群（合計３０プレート）を、５０、１００、および２００個の濃縮Ｂ細胞／ウェルで播種した。加えて、各ウェルは、最終体積２５０μＬ／ウェルの高グルコース改変ＲＰＭＩ培地中に、５０Ｋ個の細胞／ウェルの照射ＥＬ－４．Ｂ５細胞（５，０００ラド）および適切なレベルのＴ細胞上清（調製に依存して１～５％の範囲）を含有した。培養物を、３７℃、４％CO_2で５～７日間インキュベートした。

【１２５９】

選択的抗体分泌Ｂ細胞の同定

【１２６０】

５日目と７日目の間に、培養物を抗原認識および機能活性について検査した。

【１２６１】

抗原認識スクリーニング

【１２６２】

使用したＥＬＩＳＡフォーマットは、抗体源としてＢ細胞培養物（ＢＣＣ）ウェル（全３０プレート）からの５０μＬの上清を用いたことを除いて上記の通りである。馴化培地を、抗原でコーティングしたプレートに移した。陽性ウェルを同定した後、上清を除去して９６ウェルのマスタープレートに移した。次いで、元の培養プレートは、４０μＬ／ウェルを除く全ての上清を除去して、６０μＬ／ウェルのＦＢＳ中の１６％　ＤＭＳＯに加

えることにより、凍結した。凍結を遅らせるためにプレートをペーパータオルで包んでから－７０℃の温度下においた。

【１２６３】

機能活性スクリーニング

【１２６４】

次いで、前述のように、Ｔ１１６５増殖アッセイにおいてマスタープレートを機能活性についてスクリーニングしたが、Ｂ行はバックグラウンド対照のために媒体のみ、Ｃ行は陽性増殖対照のために媒体＋ＩＬ－６、Ｄ～Ｇ行および２～１１列はＢＣＣからのウェル（５０μＬ／ウェル、単一点）であった。培地の行を除く全ウェルに、４０μＬのＩＬ－６をアッセイのために決定したＥＣ５０濃度の２．５倍で添加した。１時間インキュベートした後、Ａｂ／Ａｇ複合体を、組織培養物（ＴＣ）で処理した９６ウェル平底プレートに移した。ヒトＩＬ－６を含まない（２０，０００細胞／ウェルのＴ１１６５）改変ＲＰＭＩ培地中の２０μＬの細胞懸濁液を、全ウェルに添加した（１ウェル当たりの最終体積は１００μＬ）。バックグラウンドを差し引いて、観察されたＯＤ値を阻害率（％）に変換した。

【１２６５】

Ｂ細胞の回収

【１２６６】

対象となるウェルを含有するプレートを、－７０℃から取り出して、各ウェルの細胞を５～２００μＬの培地／ウェルの洗浄で回収した。洗浄液を１．５ｍｌの滅菌した遠心分離管に入れ、２分間１５００ｒｐｍで遠心分離して細胞をペレット状にした。

【１２６７】

管を反転させて回転を繰り返し、上清を慎重に除去した。細胞を１００μＬ／管の培地に再懸濁した。１００μＬのビオチン化ＩＬ－６でコーティングしたストレプトアビジンＭ２８０ダイナビーズ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）と、培地中に１：１００で希釈した、１６μＬのヤギ抗ウサギＨ＆Ｌ　ＩｇＧ－ＦＩＴＣを細胞懸濁液に添加した。

【１２６８】

２０μＬの細胞／ビーズ／ＦＩＴＣ懸濁液を除去して、シグマコート（Ｓｉｇｍａ）および不浸透性バリア（３５～４０液滴／スライド）で事前に処理したスライドガラス（Ｃｏｒｎｉｎｇ）に、３５～４０液滴／スライドで、５μｌの液滴を調製した。パラフィン油の不浸透性バリア（ＪＴ　Ｂａｋｅｒ）を、液滴を浸漬するために添加し、このスライドを３７℃、４％CO_2で９０分間暗所でインキュベートした。

【１２６９】

抗体を産生する特異的Ｂ細胞は、抗体の分泌、ビーズに関連するビオチン化抗原の認識、およびそれに続く蛍光－ＩｇＧ検出試薬を用いた検出により、それらの周囲を蛍光のリングによって同定することができる。対象となる細胞が同定されてから、蛍光リングの中心にある細胞を、マイクロマニピュレーター（Ｅｐｐｅｎｄｏｒｆ）を用いて回収した。抗体を合成して運搬する単一の細胞を、２５０μＬの微量遠心管に移してドライアイス中に置いた。対象となる細胞を全て回収した後で、これらを長期間貯蔵のために－７０℃の温度下に置いた。

実施例８　酵母細胞発現

【１２７０】

抗体遺伝子：キメラのヒト化ウサギモノクローナル抗体の合成を導いた、遺伝子をクローン化し、構築した。

【１２７１】

発現ベクター：該ベクターは、以下の機能的な成分を含有する。１）細菌である大腸菌の細胞内のプラスミドベクターの複製を促進する、突然変異体ＣｏｌＥ１の複製起点、２）抗生物質Ｚｅｏｃｉｎ（商標）（フレオマイシン）への耐性を与え、大腸菌およびメタノール資化酵母の両方の形質転換に対して選択可能なマーカーとしての機能を果たす、細菌のＳｈ　ｂｌｅ遺伝子、３）グリセルアルデヒドデヒドロゲナーゼ遺伝子（ＧＡＰ遺伝

子）プロモーターからなり、出芽酵母アルファ接合因子プレプロ分泌リーダー配列をコードする配列に融合し、続いて、メタノール資化酵母アルコールオキシダーゼＩ遺伝子（ＡＯＸ１）からのピキアパストリス転写終結シグナルをコードする配列が続く、発現カセット。Ｚｅｏｃｉｎ（商標）（フレオマイシン）耐性マーカー遺伝子は、高レベルのＺｅｏｃｉｎ（商標）（フレオマイシン）に耐性を示す、形質転換体に対して選択することによって、株内にある発現ベクターの複数の統合された複製物を含有する株に対する濃縮する手段を提供する。

【１２７２】

ピキアパストリス：ピキアパストリス株ｍｅｔ１、ｌｙｓ３、ｕｒａ３、およびａｄｅ１が、使用され得る。栄養要求性株のうちのいずれか２つの相補的セットは、２倍体株の構築および維持のために使用され得、これらの２つの株は、特に、２つの理由でこの方法に適している。第１に、それらは、それらの接合または融合の結果として、２倍体株よりも緩やかに増殖する。したがって、少数の半数体ａｄｅ１またはｕｒａ３細胞が、培養物に存在したままであるか、または減数分裂または他の機序によって生じる場合、２倍体株は、培養物中でそれらよりも多く増殖するはずである。

【１２７３】

第２は、それらの接合から生じる２倍体Ａｄｅ＋コロニーが、正常な白色またはクリーム色である一方、半数体ａｄｅ１変異体であるいずれの株の細胞も、明らかに異なるピンク色であるため、これらの株の有性状態を容易に監視することである。加えて、半数体ｕｒａ３変異体であるいかなる株も、薬物５－フルオロオロト酸（ＦＯＡ）に対して耐性を示し、ＦＯＡを伴う最小培地＋ウラシルのプレート上に培養物のサンプルをプレート培養することによって高感度に同定することができる。これらのプレート上で、ウラシル要求性ｕｒａ３変異体（恐らく、半数体）株のみが、増殖し、コロニーを形成することができる。したがって、ａｄｅ１およびｕｒａ３で標識した半数体の親株を用いて、結果として生じる抗体産生する２倍体株（半数体対２倍体）の有性状態を容易に監視することができる。

【１２７４】

方法

【１２７５】

軽鎖および重鎖抗体遺伝子の転写用ｐＧＡＰＺ－アルファ発現ベクター群の作成。ヒト化軽鎖および重鎖フラグメントを、ＰＣＲによる過程を通してｐＧＡＰＺ発現ベクターにクローン化した。回収したヒト化構築物は、標準ＫＯＤポリメラーゼ（Ｎｏｖａｇｅｎ）キット条件下（（１）９４℃、２分、（２）９４℃、３０秒（３）５５℃、３０秒、（４）７２℃、ステップ２～４を通して、３５回、３０秒サイクル、（５）７２℃、２分）で、増幅に供し、以下のプライマーを採用する（１）軽鎖の順方向

ＡＧＣＧＣＴＴＡＴＴＣＣＧＣＴＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣ

（ＡｆｅＩ部位は、一重線）。ＨＳＡシグナル配列の末端は、二重線、続いて、成熟可変軽鎖の配列（下線なし）、逆方向ＣＧＴＡＣＧＴＴＴＧＡＴＴＴＣＣＡＣＣＴＴＧである。

【１２７６】

可変軽鎖逆方向プライマー。ＢｓｉＷＩ部位は、下線が引かれており、続いて、可変軽鎖の３’末端の逆相補配列である。制限酵素が、ＡｆｅＩおよびＢｓｉＷＩで消化すると、これにより、輸出のためのヒトκ軽鎖定常領域とインフレームのヒトＨＡＳリーダー配列を用いて、ｐＧＡＰＺベクターとのインフレームの挿入を可能にする。（２）同様の戦略が、重鎖に対して実行される。採用した順方向プライマーは、

AGCGCTTATTCCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTC

である。ＡｆｅＩ部位は、一重線である。ＨＳＡシグナル配列の末端は、二重線であり、続いて、成熟可変重鎖の配列（下線なし）である。逆方法重鎖プライマーは、ＣＴＣＧＡＧＡＣＧＧＴＧＡＣＧＡＧＧＧＴである。ＸｈｏＩ部位は、下線が引かれており、続いて、可変重鎖の３’末端の逆相補配列である。これにより、匹敵する方向性クローニング（ｄｉｒｅｃｔｉｏｎａｌ　ｃｌｏｎｉｎｇ）戦略を用いて、ｐＧＡＰＺ内に以前挿入されたＩｇＧ－γ１　ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３領域とインフレームの重鎖のクローニングを可能にする。

【１２７７】

ピキアパストリスの半数体ａｄｅ１、ｕｒａ３、ｍｅｔ１、およびｌｙｓ３宿主株への発現ベクターの形質転換。半数体のピキアパストリス株の形質転換およびピキアパストリスの性周期の遺伝子操作に使用される全ての方法は、Ｈｉｇｇｉｎｓ，Ｄ．Ｒ．，ａｎｄ　Ｃｒｅｇｇ，Ｊ．Ｍ．，Ｅｄｓ．１９９８．Ｐｉｃｈｉａ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ．Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ．Ｈｕｍａｎａ　Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪに記載される通りである。

【１２７８】

形質転換する前に、それぞれの発現ベクターは、ピキアパストリスゲノムのＧＡＰプロモーター遺伝子座へのベクターの組込みを導くために、ＡｖｒＩＩでＧＡＰプロモーター配列内で線状化される。次いで、それぞれのベクターのサンプルを、個々に、エレクトロポレーションによってａｄｅ１、ｕｒａ３、ｍｅｔ１、およびｌｙｓ３株をエレクトロポレーション用の培養物に形質転換し、良好な形質転換体は、この抗生物質に対するそれらの耐性によってＹＰＤ　Ｚｅｏｃｉｎ（商標）（フレオマイシン）プレート上に選択する。結果として生じるコロニーを、選択し、ＹＰＤ　Ｚｅｏｃｉｎ（商標）（フレオマイシン）プレート上に単一コロニーに対して画線培養し、次いで、適切な抗体遺伝子挿入のために各株から抽出したゲノムＤＮＡにつきＰＣＲアッセイ法によって該抗体遺伝子挿入の存在、および／または各株の抗体鎖を合成する能力についてはコロニーリフト法／免疫ブロット法によって試験を行う（Ｗｕｎｇ　ｅｔ　ａｌ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ　２１　８０８－８１２（１９９６）。３種の重鎖構成物の１つを発現する半数体ａｄｅ１、ｍｅｔ１、およびｌｙｓ３株を、２倍体作成用に軽鎖遺伝子を発現する半数体ｕｒａ３株とともに回収する。重鎖遺伝子を発現する半数体を適切な軽鎖半数体ｕｒａ３と接合させて２倍体分泌タンパク質を産生する。

【１２７９】

単一抗体鎖を合成する半数体株の接合、および四量体機能的抗体を合成する２倍体誘導体の選択。ピキアパストリスの半数体株を接合するために、交雑させる各ａｄｅ１（またはｍｅｔ１またはｌｙｓ３）重鎖産生菌株を、富ＹＰＤプレートに横断的に画線をし、該ｕｒａ３軽鎖産生株は、２枚目のＹＰＤプレートで横断的に画線をした（１プレート当たり約１０線）。３０℃で１日または２日インキュベートした後、重鎖株を含有する１つのプレートおよびｕｒａ３軽鎖株を含有する１つのプレートから細胞を、レプリカ平板ブロック上の滅菌ベルベット布に斜交平行模様で移して、各重鎖株が各軽鎖株と混合する細胞の斑を含有するようにする。次いで、該交差－画線レプリカプレートした細胞を、接合プレートに移し、２５℃でインキュベートして株間の接合の開始を刺激する。２日後、接合プレート上の細胞を、再びレプリカプレートしたブロック上の滅菌ベルベットに移し、次いで、最小培地プレートに移す。これらのプレートを、３０℃で３日間インキュベートし、原栄養２倍体株のコロニーの選択的増殖を可能にさせる。生じたコロニーを採取し、第２の最小培地プレート上に画線して単一コロニーを単離し、各２倍体株を精製する。次いで、結果として生じる２倍体細胞株を、抗体産生に関して検査する。

【１２８０】
推定上の２倍体株は、それらが２倍体で抗体産生用の両方の発現ベクターを含有することを示すための試験を行う。２倍性について、株のサンプルを接合プレート上に広げて減数分裂を行い、胞子を形成するように刺激する。半数体の胞子生成物を収集し、表現型につき試験を行う。結果として生じる胞子生成物の多くの割合が、一種または二種の栄養要求性である場合、原株は２倍体であったに違いないと結論付けることができる。２倍体株は、各々からゲノムＤＮＡを抽出し、このＤＮＡを各遺伝子に特異的なＰＣＲ反応において使用することによって両方の抗体遺伝子の存在について検査する。
【１２８１】
単一抗体鎖を合成する半数体株の融合、および四量体機能的抗体を合成する２倍体誘導体の選択。上記の接合手順に代わるものとして、半数体ａｄｅ１およびｕｒａ３株を産生する単鎖抗体の個々の培養物を、スフェロプラスト化し、それらの結果として生じるスフェロプラストを、ポリエチレングリコール／$CaCl_2$を用いて融合させる。次いで、融合した半数体株を、１Ｍソルビトールおよび最小培地を含有する寒天に埋め込み、２倍体株にそれらの細胞壁を再生させ、目に見えるコロニーに増殖させる。結果として生じるコロニーを、寒天から採取して、最小培地プレート上に画線し、該プレートを、３０℃で２日間インキュベートして２倍体細胞株の単一細胞を生じさせる。次いで、結果として生じる推定上の２倍体細胞株は、上記したように２倍性および抗体産生について検査する。
【１２８２】
抗体の精製およびアッセイ。上記の方法を用いた、ｍｅｔ１軽鎖およびｌｙｓ３重鎖の接合により、全長抗体の産生用の２倍体株を生じる。２倍体のピキアパストリス発現株の振とうフラスコまたは発酵槽培養からの培養培地を回収し、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ、およびヒトＩｇＧの重鎖や軽鎖、または具体的には、ＩｇＧの重鎖に対して向けられる抗体を用いた免疫ブロット法により、抗体タンパク質の存在について検査する。
【１２８３】
酵母を分泌する抗体を精製するために、抗体産生培養物から浄化した培地は、タンパク質Ａカラムを通過させ、２０ｍＭリン酸ナトリウム、ｐＨ７．０、結合緩衝液で洗浄した後、タンパク質Ａ結合タンパク質を０．１ＭグリシンＨＣｌ緩衝液、ｐＨ３．０を用いて溶出する。最も多くのタンパク質を含有する画分を、クマシーブルー染色したＳＤＳ－ＰＡＧＥによって検査し、抗体タンパク質については免疫ブロッティング法で検査する。抗体は、ＩＬ－６認識に対して、上記のＥＬＩＳＡを用いて特徴付けられる。
【１２８４】
抗体活性についてのアッセイ。組み換え酵母由来ヒト化抗体は、上記のＩＬ－６誘導Ｔ１１６５細胞増殖アッセイおよびＩＬ－６刺激ＨｅｐＧ２ハプトグロビンアッセイを通して機能的活性について評価する。
実施例９　抗ＩＬ－６抗体Ａｂ１の静脈内投与による急性期応答の中和
【１２８５】
ヒトＩＬ－６は、ラットにおいて、急性期応答を誘発することができ、ラットにおいて刺激される主要の急性期タンパク質の１つは、α－２マクログロブリン（Ａ２Ｍ）である。研究は、抗体Ａｂ１の異なる投与量（０．０３、０．１、０．３、１、および３ｍｇ／ｋｇ）を静脈内投与してから１時間後に与えられた１００μｇのヒトＩＬ－６の単回皮下注射に対してＡ２Ｍ応答をなくすために必要とされる抗体Ａｂ１の投与量（ｎ＝１０匹のラット／用量レベル）、または対照としてポリクローナルヒトＩｇＧ１（ｎ＝１０匹のラット）を評価するために設計された。血漿を回収し、Ａ２Ｍを、市販のサンドイッチＥＬＩＳＡキット（ＩＣＬ　Ｉｎｃ．，Ｎｅｗｂｅｒｇまたは、カタログ番号－Ｅ－２５Ａ２Ｍ）を介して定量化した。エンドポイントは、２４時間の時点（Ａｂ１後）でのＡ２Ｍの血漿濃度の差異であった。結果を図４に示す。
【１２８６】
抗体Ａｂ１のＩＤ５０は０．１ｍｇ／ｋｇであり、０．３ｍｇ／ｋｇで、Ａ２Ｍ応答を完全抑制した。これは、ヒトＩＬ－６の生体内の中和が、抗体Ａｂ１によって達成され得

ることを確証する。
実施例１０　ＲＸＦ３９３悪液質モデル研究１
【１２８７】
序
【１２８８】
ヒト腎細胞癌細胞株のＲＸＦ３９３は、無胸腺ヌードマウスに移植された場合、著しい体重減少を引き起こす。体重減少は、全ての動物の８０％で、移植から約１５日で始まり、移植から１８～２０日後で、それらの全体重のうちの少なくとも３０％体重減少する。ＲＸＦ３９３は、ヒトＩＬ－６を分泌し、これらの動物において、ヒトＩＬ－６の血漿濃度は、約１０ｎｇ／ｍＬで非常に高い。ヒトＩＬ－６は、マウス可溶性ＩＬ－６受容体に結合し、マウスにおいてＩＬ－６応答を活性化することができる。ヒトＩＬ－６は、マウスで、ＩＬ－６応答の活性化において、マウスＩＬ－６よりも約１０倍低い。この研究の目的は、ヒト腎細胞癌細胞株のＲＸＦ３９３を移植した無胸腺ヌードマウスにおいて、生存率、体重、血清アミロイドＡタンパク質、血液学パラメータ、および腫瘍成長における、抗体Ａｂ１の効果を決定することである。
【１２８９】
方法
【１２９０】
８０匹の、６週齢の雄の無胸腺ヌードマウスは、右腹部の皮下にＲＸＦ３９３腫瘍フラグメント（３０～４０ｍｇ）を埋め込んだ。次いで、動物は、１０匹のマウスの８つの群に分割された。３つの群は、移植から１日目、８日目、１５日目、および２２日目に、週１回、３ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、または３０ｍｇ／ｋｇのいずれかで、抗体Ａｂ１を静脈内投与した（進行群）。別の３つの群は、移植から８日目、１５日目、および２２日目に、週１回、３ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、または３０ｍｇ／ｋｇのいずれかで、抗体Ａｂ１を静脈内投与した（退行群）。最後に、１つの対照群は、ポリクローナルヒトＩｇＧ　３０ｍｇ／ｋｇを投与し、第２の対照群は、移植から１日目、８日目、１５日目、および２２日目に、週１回、３ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、または３０ｍｇ／ｋｇのいずれかで、リン酸緩衝食塩水を投与した。
【１２９１】
動物は、２８日目に、または腫瘍が４，０００ｍｍ^{3}に達するか、または動物が衰弱した場合（体重の＞３０％減少）安楽死させた。動物は、移植から１日目、６日目、次いで、９日目から２８日目まで、毎日体重を測った。平均体重パーセント（ＭＰＢＷ）は、研究中、体重減少を監視するための一次パラメータとして使用した。それは以下の通りに計算した。（体重－腫瘍重量）／基準体重×１００。腫瘍重量は、移植から１日目、６日目、９日目、１２日目、１５日目、１８日目、２２日目、２５日目、および２８日目に測定した。血液は、麻酔下で、５日目および１３日目において各群において、５匹のマウスから採血し、安楽死した際（ほとんどの場合、２８日目）、各群において、全て１０匹のマウスで採血した。血液は、血液学および血清アミロイドＡタンパク質（ＳＡＡ）濃度について分析した。追加群の１０匹の非腫瘍担持６週齢の無胸腺ヌードマウスは、基準値としての役割を果たす血液学およびＳＡＡ濃度の見積もりのために血液サンプルのために採血した。
【１２９２】
結果－生存
【１２９３】
２８日目の研究終結日前に、抗体Ａｂ１群のいずれにおいても、動物は安楽死させず、または死亡しなかった。２つの対照群において、１５匹の動物（ポリクローナルヒトＩｇＧ群において、７／９およびリン酸緩衝食塩水群において、８／１０）は、死亡が認められたか、または非常に衰弱していたため（体重＞３０％の減少）安楽死させた。両方の対照群において、平均生存時間は、２０日であった。
【１２９４】

２つの対照群に対する生存曲線および抗体Ａｂ１の進行（研究の１日目から投与）群を、図５に示す。

【１２９５】

２つの対照群に対する生存曲線および抗体Ａｂ１の退行（研究の８日目から投与）群を、図６に示す。

【１２９６】

ポリクローナルヒトＩｇＧ（ｐ＝０．００３８）およびリン酸緩衝食塩水（ｐ＝０．００３）対照群の生存曲線と６つの抗体Ａｂ１群の生存曲線との間で統計的に有意な差異を示した。２つの対照群の間で統計的に有意な差異を示さなかった（ｐ＝０．９７）。

【１２９７】

結果－腫瘍の大きさ

【１２９８】

生存マウスにおいて、腫瘍の大きさは、触診によって推定された。研究から初めの１５日間については、いずれの群におけるマウスにおいても死亡も認められず、または安楽死させなかったため、これらの日における群間の腫瘍の大きさは、サンプリングバイアスはなかった。１５日まで、抗体Ａｂ１進行群または退行群と対照群の間で腫瘍の大きさにおける差異は、観察されなかった。対照において、死亡率の発生した後（１５日目において）で、対照および処置群における生存マウス間の腫瘍の大きさの比較は、生存対照マウスの腫瘍の大きさは、偏りがあると推定されたため、着手されず、したがって、かかる比較の結果は、有意ではない。

【１２９９】

抗体Ａｂ１の投与は、腫瘍の大きさにおいて明らかな減少がなく生存を推進したため、血清ＩＬ－６の上昇は、腫瘍成長と無関係である機序を通して死亡率の一因となり得る。これらの観察は、抗体Ａｂ１が、腫瘍成長に直接影響を与えることなく、場合により、一般患者の健康を増進することによって、癌患者の生存率を推進することができることを支持している。

【１３００】

結果－体重減少

【１３０１】

平均体重パーセント（ＭＰＢＷ）（±標準誤差）対時間が、図２７に示される。対照と比較して、Ａｂ１を投与したマウスは、体重減少から保護された。１８日目において、対照マウスにおけるＭＰＢＷは、７５％であり、２５％の平均体重パーセント減少に相当する。対照的に、同日において、Ａｂ－１処置群におけるＭＰＢＷは、最小限の変化（９７％～１０３％）であった。対照（ポリクローナルヒトＩｇＧまたはＰＢＳを受容）に対するＭＰＢＷ曲線と１０ｍｇ／ｋｇ用量群（ｐ＜０．０００１）または３ｍｇ／ｋｇおよび３０ｍｇ／ｋｇ用量群（ｐ＜０．０００５）との間で統計的に有意な差異を示した。２つの対照群の間で統計的に有意な差異を示さなかった。

【１３０２】

対照およびＡｂ１処置マウスの典型的な写真（図２８）は、研究の終了時で、Ａｂ１－処置マウスの正常な見かけと比較して、対照マウスの虚弱した状態を例示する（注：右腹部における外部から目に見える腫瘍部位）。

【１３０３】

これらの結果は、Ａｂ１が、ヒトにおいて、ＩＬ－６の上昇によって生じる悪液質を防止するまたは治療するために有用であり得ることを示唆している。

【１３０４】

結果－血漿血清アミロイドＡ

【１３０５】

２つの対照群ならびに抗体Ａｂ１進行（研究の１日後から投与）および退行（研究の８日目から投与）群における平均（±標準誤差）血漿血清アミロイドＡ濃度対時間を、表５およびグラフを使って図３２に示す。

【表５】

表５：平均血漿ＳＡＡ－抗体Ａｂ１、全ての群対対照群

	平均血漿 SAA±標準誤差、5 日目(μg/mL)	平均血漿 SAA±標準誤差、13 日目(μg/mL)	平均血漿 SAA±標準誤差、最終採血(μg/mL)
1 日目から週１回、ポリクローナル IgG を静脈内投与	675 ± 240 (n=5)	3198 ± 628 (n=4)	13371 ± 2413 (n=4)
1 日目から週１回、PBS を静脈内投与	355 ± 207 (n=5)	4844 ± 1126 (n=5)	15826 ± 802 (n=3)
1 日目から週１回、Ab1 を 30mg/kg 静脈内投与	246 ± 100 (n=5)	2979 ± 170 (n=5)	841 ± 469 (n=10)
1 日目から週１回、Ab1 を 10mg/kg 静脈内投与	3629 ± 624 (n=5)	3096 ± 690 (n=5)	996 ± 348 (n=10)
1 日目から週１回、Ab1 を 3mg/kg 静脈内投与	106 ± 9 (n=5)	1623 ± 595 (n=4)	435 ± 70 (n=9)
8 日目から週１回、Ab1 を 30mg/kg 静脈内投与	375 ± 177 (n=5)	1492 ± 418 (n=4)	498 ± 83 (n=9)
8 日目から週１回、Ab1 を 10mg/kg 静脈内投与	487 ± 170 (n=5)	1403 ± 187 (n=5)	396 ± 58 (n=10)
8 日目から週１回、Ab1 を 3mg/kg 静脈内投与	1255 ± 516 (n=5)	466 ± 157 (n=5)	685 ± 350 (n=5)

【１３０６】

ＳＡＡは、ヒトＩＬ－６の刺激を介して上方調節され、この応答は、埋め込まれた腫瘍に由来するヒトＩＬ－６の血中濃度と直接的に相関する。代理マーカーは、活性ヒトＩＬ－６についての間接的な読み出しを提供する。したがって、上記の２つの処置群において、腫瘍由来のヒトＩＬ－６の中和のため、ＳＡＡの著しい減少がある。これにより、抗体Ａｂ１が生体内の有効性を示すことをさらに支持している。

実施例１１　ＲＸＦ３９３悪液質モデル研究２

【１３０７】

序

【１３０８】

第２の研究は、抗体Ａｂ１による治療を後期（移植後１０および１３日目）で開始し、

およびさらに長期処置段階（移植後４９日目まで）のＲＸＦ－３９３悪液質モデルにおいて実行した。抗体Ａｂ１による投与間隔は、７日から３日に短縮され、毎日の食物消費量も測定された。抗体Ａｂ１による投与を開始する時点での腫瘍の大きさを標準化することも試みられた。

【１３０９】

方法

【１３１０】

８０匹の、６週齢の雄の無胸腺ヌードマウスは、右腹部の皮下にＲＸＦ３９３腫瘍フラグメント（３０～４０ｍｇ）を埋め込んだ。腫瘍が、２７０～３２０ｍｇの大きさに達した２０匹のマウスを選択し、２つの群に分割した。１つの群は、３日に１回の１０ｍｇ／ｋｇの抗体Ａｂ１の静脈内投与を受け、他の群は、その時点から（移植後１０日目）３日に１回の１０ｍｇ／ｋｇのポリクローナルヒトＩｇＧを受けた。それらの腫瘍の大きさが４００～５２７ｍｇの大きさに達した際、別の２０匹のマウスを選択し、２つの群に分割した。１つの群は、３日に１回の１０ｍｇ／ｋｇの抗体Ａｂ１の静脈内投与を受け、他の群は、その時点から（移植後１３日目）３日に１回の１０ｍｇ／ｋｇのポリクローナルヒトＩｇＧを受けた。残りの４０匹のマウスは、研究においてこれ以上参加させず、４９日目に、または腫瘍が４，０００ｍｍ^{3}に達するか、または動物が非常に衰弱した場合（体重＞３０％の減少）安楽死させた。

【１３１１】

移植後１日目から４９日目の３～４日に１回、動物の体重を測った。平均体重パーセント（ＭＰＢＷ）は、研究中、体重減少を監視するための一次パラメータとして使用した。それは以下の通りに計算した。（（体重－腫瘍重量）／基準体重）×１００。腫瘍重量は、移植後5日目から４９日目の３～４日に１回、測定した。２７０～３２０ｍｇの腫瘍群において、１０日目から、および４００～５２７ｍｇの腫瘍群において１３日目から毎日の食物の消費量を測定した（各処置群ごとに２４時間で消費した重量（ｇ））。

【１３１２】

結果－生存

【１３１３】

３日に１回の１０ｍｇ／ｋｇの静脈投与における抗体Ａｂ１（２７０～３２０ｍｇの腫瘍の大きさ）および３日に１回の１０ｍｇ／ｋｇの静脈投与におけるポリクローナルヒトＩｇＧ（２７０～３２０ｍｇの腫瘍の大きさ）の生存曲線を図７に示す。

【１３１４】

３日に１回の１０ｍｇ／ｋｇの静脈投与における抗体Ａｂ１（２７０～３２０ｍｇの腫瘍の大きさ）の平均生存は、４６日であり、および３日に１回の１０ｍｇ／ｋｇの静脈投与におけるポリクローナルヒトＩｇＧ（２７０～３２０ｍｇの腫瘍の大きさ）の平均生存は、３２．５日であった（ｐ＝０．００７１）。

【１３１５】

３日に１回の１０ｍｇ／ｋｇの静脈投与における抗体Ａｂ１（４００～５２７ｍｇの腫瘍の大きさ）および３日に１回の１０ｍｇ／ｋｇの静脈投与におけるポリクローナルヒトＩｇＧ（４００～５２７ｍｇの腫瘍の大きさ）の生存曲線を図８に示す。３日に１回の１０ｍｇ／ｋｇの静脈投与における抗体Ａｂ１（４００～５２７ｍｇの腫瘍の大きさ）の平均生存は、４６．５日であり、３日に１回の１０ｍｇ／ｋｇの静脈投与におけるポリクローナルヒトＩｇＧ（４００～５２７ｍｇの腫瘍の大きさ）の平均生存は、２７日であった（ｐ＝０．０４８１）。

実施例１２　非ヒト霊長類における、抗体Ａｂ１の複数回投与の薬物動態評価

【１３１６】

抗体Ａｂ１は、１匹の雄および１匹の雌のカニクイザルに、リン酸緩衝食塩水中の単回ボーラス注入にて投与した。血漿サンプルを、一定の時間間隔で取り出し、抗体Ａｂ１のレベルを、抗原捕捉ＥＬＩＳＡアッセイの使用を通して定量化した。ビオチン化ＩＬ－６（５０μＬの３μｇ／ｍＬ）を、ストレプトアビジンでコーティングした９６ウェルマイ

クロタイタープレート上に捕捉した。プレートを洗浄し、０．５％の魚皮ゼラチンを用いて、ブロックした。適切に希釈した血漿サンプルを添加し、室温で１時間インキュベートした。上清を除去し、抗ｈＦｃ－ＨＲＰ共役した第２の抗体を適用し、室温で放置した。

【１３１７】

次いで、プレートを吸引し、抗体の量を可視化するためにＴＭＢを添加した。次いで、特異値を、標準曲線の使用を通して決定した。抗体Ａｂ１の第２の投与量を、同一の２匹のカニクイザルに、３５日目に投与し、同様のサンプリング計画を用いて実験を反復した。次いで、結果として生じる濃度を、図９に示されるように、時間に対してプロットする。

【１３１８】

このヒト化全長脱グリコシル化された抗体発現および精製されたピキアパストリスは、哺乳類発現タンパク質と類似の特徴を示す。加えて、この生成物の複数回投与は、この生成物プラットフォームが、免疫原性の増強を示す生成物を生成しないことを暗示する再生可能な半減期を示す。

実施例１３　抗体タンパク質のオクテット機序の特徴付け

【１３１９】

ＩＬ－６のシグナル伝達は、ＩＬ－６と、２つの受容体であるＩＬ－６Ｒ１（ＣＤ１２６）およびｇｐ１３０（ＩＬ－６シグナル伝達物質）との相互作用に依存する。抗体作用機序を決定するために、機序研究が、Ｏｃｔｅｔ　ＱＫ装置（ＦｏｒｔｅＢｉｏ；Ｍｅｎｌｏ　Ｐａｒｋ，ＣＡ）を用いて、バイオレイヤー（ｂｉｏ－ｌａｙｅｒ）干渉分光法を用いて実行された。研究は、２つの異なる構成において実行された。第１の方向では、ビオチン化ＩＬ－６（製造業者のプロトコルに従って、Ｐｉｅｒｃｅ　ＥＺ－ｌｉｎｋ　ｓｕｌｆｏ－ＮＨＳ－ＬＣ－ＬＣ－ビオチンの製品番号２１３３８を用いてビオチン化された、Ｒ＆Ｄシステム部品番号２０６－ＩＬ－００１ＭＧ／ＣＦ）を、最初に、ストレプトアビジンでコーティングされたバイオセンサー（ＦｏｒｔｅＢｉｏ部品番号１８－５００６）に結合した。結合は、シグナルの増加として監視される。

【１３２０】

次いで、センサーに結合されたＩＬ－６は、対象の抗体、あるいは希釈された溶液のみとともにインキュベートされた。次いで、センサーは、可溶性ＩＬ－６Ｒ１（Ｒ＆Ｄシステム製品番号２２７－ＳＲ－０２５／ＣＦ）分子とともにインキュベートされた。ＩＬ－６Ｒ１分子が結合できない場合、抗体は、ＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ１相互作用をブロックしたと見なされた。これらの複合体は、安定性の目的のためにＩＬ－６Ｒ１の存在下で、ｇｐ１３０（Ｒ＆Ｄシステム２２８－ＧＰ－０１０／ＣＦ）でインキュベートされた。ｇｐ１３０が結合しなかった場合、抗体が、ＩＬ－６とｇｐ１３０の相互作用をブロックしたと結論付けられた。

【１３２１】

第２の方向では、抗体は、抗ヒトＩｇＧ１　Ｆｃに特異的な試薬（ＦｏｒｔｅＢｉｏ部品番号１８－５００１）でコーティングされたバイオセンサーに結合された。ＩＬ－６は、固定化抗体に結合され、センサーは、ＩＬ－６Ｒ１とともにインキュベートされた。ＩＬ－６Ｒ１がＩＬ－６と相互作用しなかった場合、ＩＬ－６結合抗体が、ＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ１の相互作用をブロックしたと結論付けられた。抗体／ＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ１が観察された状況では、複合体は、ＩＬ－６Ｒ１の存在下で、ｇｐ１３０とともにインキュベートされた。ｇｐ１３０が相互作用しなかった場合、抗体が、ＩＬ－６／ｇｐ１３０の相互作用をブロックしたと結論付けられた。全ての研究は、２００μＬ最終容量、３０℃および１０００ｒｐｍで実行された。これらの研究について、全てのタンパク質は、ＦｏｒｔｅＢｉｏのサンプル希釈緩衝液（部位番号１８－５０２８）を用いて希釈された。

【１３２２】

結果を、図１０（Ａ～Ｅ）および図１１に示す。

実施例１４　ペプチドマッピング

【１３２３】

ヒトＩＬ－６における、Ａｂ１によって認識されるエピトープを決定するために、抗体を、ウエスタンブロットベースのアッセイに用いた。この実施例において利用されたヒトＩＬ－６型は、１８３アミノ酸長の配列を有した（以下に示す）。この配列を包含する１５アミノ酸ペプチドを重複する５７メンバーのライブラリは、商業的に合成され、ＰｅｐＳｐｏｔｓニトロセルロース膜（ＪＰＴ　Ｐｅｐｔｉｄｅ　ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、Ｂｅｒｌｉｎ、Ｇｅｒｍａｎｙ）に共有結合された。重複１５アミノ酸ペプチドの配列を図１２に示す。製造業者の推奨に従ってブロットを調製し、プローブした。

【１３２４】

簡潔に言えば、ブロットは、メタノール中で前湿潤させ、ＰＢＳ中ですすぎ、ＰＢＳ／０．０５％のＴｗｅｅｎ（ブロッキング溶液）中の１０％の脱脂ミルク中で２時間以上の間、ブロックした。Ａｂ１抗体は、１ｍｇ／ｍＬの最終希釈で使用し、ＨＲＰ共役したマウス抗ヒト－カッパ第の抗体（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ　ＢｉｏＴｅｃｈ　＃９２２０－０５）を１：５０００の希釈で使用した。抗体の希釈／インキュベーションは、ブロッキング溶液中で実行された。ブロットは、Ａｍｅｒｓｈａｍ　ＥＣＬ　ａｄｖａｎｃｅ試薬（ＧＥ＃ＲＰＮ２１３５）を用いて現像し、化学発光シグナルは、ＣＣＤカメラ（ＡｌｐｈａＩｎｎｏｔｅｃ）を用いて文書化した。ブロットの結果を図１３および図１４に示す。

【１３２５】

ペプチドライブラリを生成するために利用されたヒトＩＬ－６型の配列を以下に示す。

ＶＰＰＧＥＤＳＫＤＶＡＡＰＨＲＱＰＬＴＳＳＥＲＩＤＫＱＩＲＹＩＬＤＧＩＳＡＬＲＫＥＴＣＮＫＳＮＭＣＥＳＳＫＥＡＬＡＥＮＮＬＮＬＰＫＭＡＥＫＤＧＣＦＱＳＧＦＮＥＥＴＣＬＶＫＩＩＴＧＬＬＥＦＥＶＹＬＥＹＬＱＮＲＦＥＳＳＥＥＱＡＲＡＶＱＭＳＴＫＶＬＩＱＦＬＱＫＫＡＫＮＬＤＡＩＴＴＰＤＰＴＴＮＡＳＬＬＴＫＬＱＡＱＮＱＷＬＱＤＭＴＴＨＬＩＬＲＳＦＫＥＦＬＱＳＳＬＲＡＬＲＱＭ（配列番号１）

実施例１５　Ａｂ１はＩＬ－６に対して高親和性を有する

【１３２６】

表面プラズモン共鳴を、２５℃で、ラット、マウス、イヌ、ヒト、およびカニクイザルからのＩＬ－６へのＡｂ１についての会合速度（K_a）、解離速度（K_d）、および解離定数（K_D）を測定するために使用した（図１５Ａ）。ヒトＩＬ－６の解離定数は、４ｐＭであり、非常に高い親和性を示した。予想通りに、親和性は、通常、ヒトとの系統的距離とともに減少した。カニクイザル、ラット、およびマウスのＩＬ－６に対するＡｂ１の解離定数は、それぞれ、３１ｐＭ、１．４ｎＭ、および０．４ｎＭであった。イヌＩＬ－６に対するＡｂ１の親和性は、実験の定量化の限度を下回った。

【１３２７】

マウス、ラット、およびカニクイザルのＩＬ－６に対するＡｂ１の高親和性は、Ａｂ１が、これらの種のＩＬ－６を阻害するために使用され得ることを示唆している。この仮説は、細胞増殖アッセイを用いて、試験した。簡潔に言えば、各種のＩＬ－６を、Ｔ１１６５細胞の増殖を刺激するために使用し、Ａｂ１が、増殖の５０％（ＩＣ５０）を阻害することができる濃度を測定した。阻害は、測定した解離定数と一致した（図１５Ｂ）。これらの結果は、Ａｂ１が、これらの種の天然ＩＬ－６を阻害することができることを示し、Ａｂ１によるＩＬ－６阻害の体外のまたは生体内のモデリングにおけるこれらの生物の使用を示唆している。

実施例１６　健常なヒト志願者における抗体Ａｂ１の複数回投与の薬物動態評価

【１３２８】

抗体Ａｂ１は、健常なヒト志願者に、ヒスチジンおよびソルビトール中の単回ボーラス注入にて投与された。１ｍｇ、３ｍｇ、１０ｍｇ、３０ｍｇ、または１００ｍｇの用量を、５人～６人の個人を含む投与群の、各個人に投与した。血漿サンプルを、最長１２週間、一定の時間間隔で取り出した。ヒト血漿は、ＥＤＴＡを含有する真空回収管に静脈穿刺を介して回収した。血漿は、以下の通りに、分離し、Ａｂ１に対して特異的なモノクローナル抗体を用いて、Ａｂ１の血中濃度を評価するために使用した。９６ウェルマイクロタイタープレートは、４℃で終夜１Ｘ　ＰＢＳ中でＡｂ１に対して特異的なモノクローナル

抗体を用いて、終夜コーティングした。残りのステップは、室温で行われた。ウェルを、吸引し、続いて、１Ｘ　ＰＢＳ中の０．５％の魚皮ゼラチン（ＦＳＧ）（Ｓｉｇｍａ）を用いて、６０分間ブロックした。次いで、ヒト血漿サンプルを添加し、６０分間インキュベートし、吸引し、５０μＬの１μｇ／ｍＬのビオチン化ＩＬ－６を各ウェルに添加し、６０分間インキュベートした。ウェルを、吸引し、０．５％のＦＳＧ／ＰＢＳ中に１：５，０００で希釈した、５０μＬのストレプトアビジン－ＨＲＰ（Ｐｈａｒｍｉｎｇｅｎ）を添加し、４５分間インキュベートした。検出のためにＴＭＢを採用する標準方法を用いて、展開を行った。比較形式において調製された、標準曲線と比較して、レベルを決定した。

【１３２９】

各用量群についてのＡｂ１の平均血漿濃度対時間を、図１６に示す。平均ＡＵＣおよびC_{max}は、用量とともに直線的に増加した（それぞれ、図１７および図１８）。３０ｍｇおよびそれ以上の用量については、各用量群における、Ａｂ１の平均半減期は、約２５から３０日であった（図１９）。

実施例１７　進行癌に罹患している患者におけるＡｂ１の薬物動態

【１３３０】

抗体Ａｂ１は、進行癌に罹患している５人の個人に、リン酸緩衝食塩水中の単回ボーラス注入にて投与された。各個人は、８０ｍｇ（ｎ＝２）または１６０ｍｇ（ｎ＝３）の用量のＡｂ１を受けた。血漿サンプルを、週１回、採血し、実施例１６にあるように、抗体Ａｂ１のレベルを定量化した。

【１３３１】

時間の関数として、これらの個人におけるＡｂ１の平均血漿濃度を図２０に示す。Ａｂ１の平均半減期は、約３１日であった。

実施例１８　Ａｂ１の前例のない半減期

【１３３２】

概して、Ａｂ１の平均半減期は、ヒト（１０ｍｇおよびそれ以上の用量に対して）において、約３１日、およびカニクイザルにおいて、約１５～２１日であった。ヒトおよびカニクイザルにおいて、Ａｂ１の半減期は、他の抗ＩＬ－６抗体の半減期と比較した場合、前例のないものであった（図２１）。上記のように、Ａｂ１は、ウサギ抗体のヒト化に由来し、脱グリコシル化された形態で、ピキアパストリスから産生される。これらの特徴は、ヒトにおいて、非常に低い免疫原性を有する抗体をもたらす。さらに、グリコシル化の欠如は、Ａｂ１がＦｃ受容体または補体と相互作用するのを防ぐ。理論によって限定されることを意図せずに、Ａｂ１の前例のない半減期は、ヒト化および／またはグリコシル化の欠如に少なくとも部分的に起因すると考えられる。抗原結合表面の特定の配列および／または構造はまた、Ａｂ１の半減期の一因となり得る。

実施例１９　進行癌に罹患している患者におけるヘモグロビン濃度、血漿中脂質濃度、および好中球数へのＡｂ１の効果

【１３３３】

抗体Ａｂ１は、進行癌（ＮＳＣＬＣ、結腸直腸癌、胆管癌、または中皮腫）に罹患している８人の個人に、リン酸緩衝食塩水中の単回ボーラス注入にて投与された。各個人は、８０ｍｇ、１６０ｍｇ、または３２０ｍｇのＡｂ１の投与を受けた。血液サンプルを、注入直前および６週間の一定の時間間隔で取り出し、ヘモグロビン濃度、血漿液濃度、および好中球数を決定した。平均ヘモグロビン濃度はわずかに増加し、総コレステロールおよびトリグリセリド（図２３）も同様であったが、（図２２）、平均好中球数は、わずかに減少した（図２４）。

【１３３４】

これらの結果は、慢性疾患個人へのＡｂ１の投与の有益な効果のいくつかをさらに示す。ＩＬ－６は、慢性疾患に伴う貧血（癌に関連した貧血を含む）の原因である主なサイトカインであるため、Ａｂ１によるＩＬ－６の中和は、これらの個人においてヘモグロビン濃度を増加させる。同様に、ＩＬ－６は、主として、炎症において、好中球数を増加させ

るのに重要であるため、観察された好中球数のわずかな減少は、Ａｂ１が、ＩＬ－６を阻害することをさらに確認する。最後に、ＩＬ－６は、これらの患者において、拒食症、および悪液質を引き起こし、Ａｂ１によるＩＬ－６の中和は、食欲の回復、悪液質の好転をもたらす。血漿中脂質濃度の増加は、患者の改善された栄養状態を反映する。総合すれば、これらの結果は、Ａｂ１が、これらの患者において、ＩＬ－６のこれらの悪影響を効果的に逆転することをさらに示す。

実施例２０　Ａｂ１は健常な志願者および進行癌に罹患している患者において血清ＣＲＰを抑制する

【１３３５】

序

【１３３６】

血清ＣＲＰ濃度は、ある種の癌型に罹患している患者における、強力な予後指標として特定されている。例えば、Ｈａｓｈｉｍｏｔｏらは、生存および疾病の再発に影響を及ぼす要因を特定するために、肝細胞癌に罹患している患者において、術前の血清ＣＲＰ濃度の単変量および多変量解析を実行した（Ｈａｓｈｉｍｏｔｏ，Ｋ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ，１０３（９）：１８５６－１８６４（２００５））。患者は、血清ＣＲＰレベル＞１．０ｍｇ／ｄＬを有する者（「ＣＲＰ陽性群」）および血清ＣＲＰレベル＜１．０ｍｇ／ｄＬを有する者（「ＣＲＰ陰性群」）の２つの群に分類された。著者は、「術前の血清ＣＲＰレベルと腫瘍の大きさとの間で有意な相関関係」を特定した。同文献。さらに、著者は、「ＣＲＰ陽性群の全生存率および無再発生存率が、ＣＲＰ陰性群の生存率と比較して著しく低かった」ことを見出した。同文献。著者は、患者の術前のＣＲＰレベルは、肝細胞癌に罹患している患者における、予後不良および早期再発の独立した、有意な予測指標であると結論付けている。

【１３３７】

同様の相関関係が、他の研究者によって特定されている。例えば、Ｋａｒａｋｉｅｗｉｃｚらは、血清ＣＲＰが、腎細胞癌特定の死亡率の、独立した、有益な指標であることを決定した（Ｋａｒａｋｉｅｗｉｃｚ，Ｐ．Ｉ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ，１１０（６）：１２４１－１２４７（２００７））。したがって、当技術分野において、癌患者、および特に進行癌を有するものの血清Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）濃度を減少させる方法および／または治療の必要性が未だ存在する。

【１３３８】

方法

【１３３９】

健常な志願者が、１００ｍｇ（５人の患者）、３０ｍｇ（５人の患者）、１０ｍｇ（６人の患者）、３ｍｇ（６人の患者）、または１ｍｇ（６人の患者）のいずれかのＡｂ１モノクローナル抗体の単回１時間の静脈内（ＩＶ）注入を受け、一方、別の１４人の健常な志願者は、プラセボの静脈内投与を受けた。比較上、進行型の結腸直腸癌に罹患している２人の患者が、８０ｍｇのＡｂ１モノクローナル抗体の単回１時間の静脈内（ＩＶ）注入を受けた。Ａｂ１モノクローナル抗体のさらなる用量は、この試験集団には投与されなかった。

【１３４０】

その投与量の投与前、およびそれ以降、投与後少なくとも少なくとも５週間、週ごとに患者を評価した。各評価時点で、血清ＣＲＰ濃度について患者をスクリーニングをした。

【１３４１】

結果

【１３４２】

健常な志願者

【１３４３】

上述のように、血清ＣＲＰレベルは、炎症のマーカーであり、したがって、ＣＲＰ基準レベルは、典型的には、健常者において低い。低ＣＲＰ基準レベルは、ＣＲＰレベルのさ

らなる減少を検出することを困難にし得る。それにもかかわらず、血清ＣＲＰ濃度の実質的減少が、対照と比較して、全ての濃度のＡｂ１モノクローナル抗体を受けた健常な志願者において検出可能であった（図２５）。血清ＣＲＰレベルの減少は、急速であり、抗体投与から１週間以内で生じ、少なくとも最終の測定を得るまで持続した（抗体投与から８または１２週間）。

【１３４４】

癌患者

【１３４５】

血清ＣＲＰレベルの上昇を有する５人の進行癌患者（結腸直腸癌、胆管癌、またはＮＳＣＬＣ）に、８０ｍｇまたは１６０ｍｇのＡｂ１を投与した。血清ＣＲＰレベルは、これらの患者において、大幅に低下した（図２６Ａ）。血清ＣＲＰレベルの減少は、急速であり、Ａｂ１投与から１週間以内で９０％の減少を生じ、長期にわたって、少なくとも最終の測定を得るまで持続した（最長１２週間）。２人の代表的な個人のＣＲＰレベルを図２６Ｂに示す。これらの個人において、ＣＲＰレベルは、１週間以内で、正常な参照範囲（５～６ｍｇ／Ｌ未満）を下回るように低下した。したがって、進行癌患者へのＡｂ１の投与は、血清ＣＲＰレベルの急速かつ持続した抑制を生じ得る。

実施例２１　Ａｂ１は進行癌を有する患者の筋力を改善し、体重を改善し、疲労を減少させた

【１３４６】

序

【１３４７】

体重減少および疲労（ならびに付随する筋力低下）は、進行した形態の癌を有する患者の非常に一般的な症状であり、癌が進行を続けるに従い、これらの症状は悪化する。疲労、体重減少、および筋力低下は、例えば、生活様式および人間関係を乱すこと、および患者の癌治療を継続する意欲または能力に影響を及ぼすことにより、進行した形態の癌を有する患者の回復に著しい悪影響を及ぼし得る。疲労、体重減少、および筋力低下に対処する知られている方法には、定期的な日常的健康維持および運動、患者のエネルギーを維持する方法、ならびに貧血によって誘発される疲労および筋力低下に対処する治療が含まれる。しかしながら、癌患者の疲労、体重減少、および筋力低下を改善する方法および／または治療の必要性が未だ存在する。

【１３４８】

方法

【１３４９】

進行した形態の癌を有する４人の患者（結腸直腸癌（２）、ＮＳＣＬＣ（１）、胆管癌（１））が、８０ｍｇまたは１６０ｍｇのいずれかのＡｂ１モノクローナル抗体の、１時間の単回静脈内（ＩＶ）注入を受けた。Ａｂ１モノクローナル抗体のさらなる用量は、この試験集団には投与されなかった。

【１３５０】

その投与量の投与前、およびそれ以降、投与後少なくとも６週間、患者を評価した。各診断時に、患者は、以下：ａ．）体重の何らかの変化、ｂ．）疲労を評価するための医学的に認識されている試験である、Ｆａｃｉｔ－Ｆ疲労サブスケール質問表を使用して測定される、疲労（例えば、Ｃｅｌｌａ，Ｄ．，Ｌａｉ，Ｊ．Ｓ．，Ｃｈａｎｇ，Ｃ．Ｈ．，Ｐｅｔｅｒｍａｎ，Ａ．，＆　Ｓｌａｖｉｎ，Ｍ．（２００２）．Ｆａｔｉｇｕｅ ｉｎ ｃａｎｃｅｒ ｐａｔｉｅｎｔｓ ｃｏｍｐａｒｅｄ ｗｉｔｈ ｆａｔｉｇｕｅ ｉｎ ｔｈｅ ｇｅｎｅｒａｌ ｐｏｐｕｌａｔｉｏｎ．Ｃａｎｃｅｒ，９４（２），５２８－５３８、Ｃｅｌｌａ，Ｄ．，Ｅｔｏｎ，Ｄ．Ｔ．，Ｌａｉ，Ｆ Ｊ－Ｓ．，Ｐｅｔｅｒｍａｎ，Ａ．Ｈ＆Ｍｅｒｋｅｌ，Ｄ．Ｅ．（２００２）．Ｃｏｍｂｉｎｉｎｇ ａｎｃｈｏｒ ａｎｄ ｄｉｓｔｒｉｂｕｔｉｏｎ ｂａｓｅｄ ｍｅｔｈｏｄｓ ｔｏ ｄｅｒｉｖｅ ｍｉｎｉｍａｌ ｃｌｉｎｉｃａｌｌｙ ｉｍｐｏｒｔａｎｔ ｄｉｆｆｅｒｅｎｃｅｓ ｏｎ ｔｈｅ Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｏｆ Ｃａ

ｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ ａｎｅｍｉａ ａｎｄ ｆａｔｉｇｕｅ ｓｃａｌｅｓ．Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐａｉｎ ＆ Ｓｙｍｐｔｏｍ Ｍａｎａｇｅｍｅｎｔ，２４（６）５４７－５６１を参照のこと）、ならびに握力（典型的にはハンドグリップ動力計を採用する、筋力を評価するための医学的に認識される試験）。

【１３５１】

結果

【１３５２】

体重変化

【１３５３】

Ａｂ１モノクローナル抗体の両方の投与濃度（８０ｍｇおよび１６０ｍｇ）の平均データは、６週間にわたって患者１人につき体重約２キログラムの増加を示した（図２９）。

【１３５４】

疲労

【１３５５】

Ａｂ１モノクローナル抗体の両方の投与濃度（８０ｍｇおよび１６０ｍｇ）の平均データは、６週間にわたって患者集団の間で、平均Ｆａｃｉｔ－Ｆ　ＦＳサブスケールスコアにおいて少なくとも約１０ポイントの増加を示した（図３０）。

【１３５６】

握力

【１３５７】

Ａｂ１モノクローナル抗体の両方の投与濃度（８０ｍｇおよび１６０ｍｇ）の平均データは、６週間にわたって患者集団の間で、少なくとも約１０パーセントの平均握力の増加を示した（図３１）。

実施例２２　血栓症の予防のためのＡｂ１

【１３５８】

従前の研究で、抗ＩＬ－６抗体の投与が血小板数の減少を引き起こし得ることが示された。Ｅｍｉｌｉｅ，Ｄ．ｅｔ　ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ，８４（８）：２４７２－９（１９９４）、Ｂｌａｙ　ｅｔ　ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，７２（３）：４２４－３０（１９９７）。これらの結果は、血小板数のさらなる減少が出血等の合併症を引き起こし得うる、見た目は潜在的な危険性の指標と見なされている。しかしながら、出願者は、ＩＬ－６を阻害することは、正常な凝固プロファイルを回復させ、出願者が予測するには、それが血栓症を予防するであろうことを理解している。ＩＬ－６の阻止に由来する減少した血小板数は、潜在的な危険性の兆候ではなく、むしろ正常な凝固の有益な回復を反映する。

【１３５９】

正常な凝固が回復されることによる機序は、ＩＬ－６と急性期応答との間の相互作用に由来すると考えられる。ＩＬ－６レベルの上昇に応答して、例として癌患者において、肝臓は急性期タンパク質を産生する。これらの急性期タンパク質は、第ＩＩ因子、第Ｖ因子、第ＶＩＩＩ因子、第ＩＸ因子、第ＸＩ因子、第ＸＩＩ因子、Ｆ／フィブリン分解生成物、トロンビン抗トロンビンＩＩＩ複合体、フィブリノーゲン、プラスミノーゲン、プロトロンビン、およびフォンヴィレブランド因子等の凝固因子を含む。凝固因子のこの増加は、直接に測定され得るか、または凝固能の機能的測定から推察される。Ａｂ１等のＩＬ－６のアンタゴニストは、急性期タンパク質、例えば、血清アミロイドＡを抑制する（図３２および実施例１０を参照）。出願者は、急性期タンパク質のこの抑制は、正常な凝固プロファイルを回復させ、それによって血栓症を予防すると予測する。正常な凝固の回復は、血小板数のわずかな低下を引き起こし得るが、患者は、それでも正常な凝固能を保持し、したがって、出血の危険性増加を有さない。そのような治療は、有用性が大量出血等の有害な副作用の危険性に制限される、現在使用できる抗凝固治療にまさる、大幅な改善を意味する。

【１３６０】

出願者は、ＩＬ－６を阻害する同一の有益な効果が、阻害の方法にかかわらず得られると企図する。ＩＬ－６を阻害する適切な方法は、別個の、あるいは組み合わせでの抗ＩＬ－６抗体、アンチセンス治療、可溶性ＩＬ－６受容体等の投与を含む。

実施例２３　Ａｂ１は進行癌を有する患者における血漿アルブミン濃度を増加する

【１３６１】

序

【１３６２】

血清アルブミン濃度は、癌患者の生存および／または回復の成功を予測する指標であると認識されている。低アルブミン血症は、癌の多数の形態における患者の不良なパフォーマンスと強く相関する。例えば、１つの研究では、転移性膵臓腺癌のための全身化学療法を受け、３．５ｇ／ｄＬ未満の血清アルブミンレベルを有する患者で、全身化学療法にうまく応答した者は一人もいなかった（Ｆｕｊｉｓｈｉｒｏ，Ｍ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｈｅｐａｔｏｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ，４７（３６）：１７４４－４６（２０００））。著者は、「低アルブミン血症…を有する患者は…全身化学療法に対して不適切な候補者であり得、他の実験手段または対症療法で治療され得る」と結論付けている。同文献。

【１３６３】

同様に、ＳｅｎｉｏｒおよびＭａｒｏｎｉは、「低アルブミン血症が、末期腎疾患における死亡率の最も強力な予測指標であるという最近の認識は、適切なタンパク質摂取量を保証することがこの患者集団において極めて重要であることを強調している」と記載している（Ｊ．Ｒ．ＳｅｎｉｏｒおよびＢ．Ｊ．Ｍａｒｏｎｉ，Ａｍ．Ｓｏｃ．Ｎｕｔｒ．Ｓｃｉ．，１２９：３１３Ｓ－３１４Ｓ（１９９９））。

【１３６４】

少なくとも１つの研究では、正常な血清アルブミンレベル（＞３．５ｇ／ｄＬ）が達成されるまで、２０ｇの１日１回の静脈内アルブミン注入によって転移性癌を有する２７人の患者の低アルブミン血症を矯正する試みは、ほとんど成功しなかった。著者は、「進行癌患者へのアルブミン注入は、臨床診療においては限られた価値しか有さない。ＰＳ４および低アルブミン血症を有する患者は、より不良な予後を有する」と記述している（Ｄｅｍｉｒｋａｚｉｋ，Ａ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ａｍ．Ｓｏｃ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．，２１：Ａｂｓｔｒ２８９２（２００２））。

【１３６５】

したがって、当技術分野において、癌患者の血清アルブミン濃度を改善し、癌患者、特に進行癌を有する患者の低アルブミン血症状態に対処する、方法および／または治療の必要性が未だ存在する。

【１３６６】

方法

【１３６７】

進行した形態の癌を有する４人の患者（結腸直腸癌（２）、ＮＳＣＬＣ（１）、胆管癌（１））が、８０ｍｇまたは１６０ｍｇのいずれかのＡｂ１モノクローナル抗体の、１時間の単回静脈内（ＩＶ）注入を受けた。Ａｂ１モノクローナル抗体のさらなる用量は、この試験集団には投与されなかった。

【１３６８】

その投与量の投与前、およびそれ以降、投与後少なくとも６週間、患者を評価した。各評価時点で、血漿アルブミン濃度について患者をスクリーニングした。

【１３６９】

結果

【１３７０】

Ａｂ１モノクローナル抗体の両方の投与濃度（８０ｍｇおよび１６０ｍｇ）の平均データは、６週間にわたって患者１人につき約５ｇ／Ｌの血漿アルブミン濃度の増加を示した（図３３）。

実施例２４　Ａｂ１は進行癌を有する患者においてヘモグロビンを増加させる
【１３７１】
抗体Ａｂ１は、非小細胞肺癌を有する９３個人に、リン酸塩緩衝食塩水中のＡｂ１の８０ｍｇ、１６０ｍｇ、または３２０ｍｇで投薬された。非小細胞肺癌を有する３１個人のプラセボ群は、リン酸塩緩衝食塩水のみで投薬された。血液サンプルを投薬前に（０週間）、ならびに、２週間、４週間、８週間、１２週間で取り出し、ヘモグロビン濃度を決定した。平均ヘモグロビン濃度は、抗体Ａｂ１を受けた患者で上昇し、一方、プラセボを受けた患者の平均ヘモグロビン濃度は、投薬前（０週間）の濃度と比較すると、１２週間後に上昇しなかった（図３８および３９）。
【１３７２】
研究集団の一部は、１１ｇ／Ｌを下回る基準ヘモグロビン濃度として定義される、ヘモグロビンの低レベルを対象とした研究を開始した。平均ヘモグロビン濃度は、１６０ｍｇおよび３２０ｍｇの投与量で、抗体Ａｂ１を受けた患者で、８週間後に１１ｇ／Ｌを超えて上昇し、一方、８０ｍｇの投与量で、抗体Ａｂ１を受けた患者の平均ヘモグロビン濃度またはプラセボは、８週間後に１１ｇ／Ｌを超えて上昇しなかった（図４０）。
【１３７３】
これらの結果は、慢性疾患個人へのＡｂ１の投与の有益な効果のいくつかをさらに示す。ＩＬ－６は、慢性疾患に伴う貧血（癌に関連した貧血を含む）の原因である主なサイトカインであるため、Ａｂ１によるＩＬ－６の中和は、これらの個人においてヘモグロビン濃度を増加させる。
実施例２５　Ａｂ１は関節リウマチを有する患者においてヘモグロビンを増加させる
【１３７４】
ヘモグロビンレベルを、Ａｂ１抗体での治療中、関節リウマチを有する患者においてアッセイした。Ａｂ１抗体は、関節リウマチを有する９４個人に、リン酸塩緩衝食塩水中の８０ｍｇ、１６０ｍｇ、または３２０ｍｇで投薬した。関節リウマチを有する３３個人のプラセボ群は、リン酸塩緩衝食塩水のみで投薬された。血液サンプルを投薬前に（０週間）、ならびに、１週間、２週間、３週間、４週間、６週間、８週間、１０週間、１２週間、１６週間で取り出し、ヘモグロビン濃度を決定した。平均ヘモグロビン濃度は、抗体Ａｂ１を受けた患者で上昇し、一方、プラセボを受けた患者の平均ヘモグロビン濃度は、投薬前（０週間）の濃度と比較すると、１６週間後にほとんど上昇しなかった（図４１）。
【１３７５】
これらの結果は、慢性疾患個人へのＡｂ１の投与の有益な効果のいくつかをさらに示す。ＩＬ－６は、慢性疾患に伴う貧血（癌に関連した貧血を含む）の原因である主なサイトカインであるため、Ａｂ１によるＩＬ－６の中和は、ヘモグロビン濃度を増加させる。
実施例２６　Ａｂ１は進行癌を有する患者においてＤダイマーレベルを減少させる
【１３７６】
序
【１３７７】
Ｄダイマー濃度は、患者における血栓事象の危険性を予測する有用な診断用道具と認識されている（Ａｄａｍ　ｅｔ　ａｌ．，１１３　Ｂｌｏｏｄ　２８７８－８７（２００９））。Ｄダイマーに対して陰性である患者は、血栓症の低い可能性を有する。例えば、Ｄダイマー分析は、患者における疑わしい下肢深部静脈血栓症を除外することができる（Ｗｅｌｌｓ　ｅｔ　ａｌ．，３４９　Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．１２２７－３５（２００３））。陰性のＤダイマー試験との併用での臨床評価は、肺塞栓症の発生を０．５％に効果的に低下させることができる（Ｖａｎ　Ｂｅｌｌｅ　ｅｔ　ａｌ．，２９５　ＪＡＭＡ　１７２－７９（２００６）、Ｋｒｕｉｐ　ｅｔ　ａｌ．，１６２　Ａｒｃｈ．Ｉｎｔｅｒｎ．Ｍｅｄ．１６３１－３５（２００２）、Ｗｅｌｌｓ　ｅｔ　ａｌ．，１３５　Ａｎｎ．Ｉｎｔｅｒｎ．Ｍｅｄ．９８－１０７（２００１））。
【１３７８】
Ｄダイマー分析は、凝固疾患を治療する過程を追跡することにおいて有用性を有し得る

。１つの研究は、急性静脈血栓塞栓症の治療がＤダイマー濃度の漸減をもたらしたことを示した（Ａｄａｍ　ｅｔ　ａｌ．，１１３　Ｂｌｏｏｄ　２８７８－８７（２００９）、Ｓｃｈｕｔｇｅｎｓ　ｅｔ　ａｌ．，１４４　Ｊ．Ｌａｂ．Ｃｌｉｎ．Ｍｅｄ．１００－０７（２００４））。この発見により、Ｄダイマーレベルの監視を使用して、治療反応性を評価することができるという結論が導れた（Ａｄａｍ　ｅｔ　ａｌ．，１１３　Ｂｌｏｏｄ　ａｔ　２８８３）。

【１３７９】

癌を有する患者にとって、癌が血栓症の有病率を増加させるにつれて、Ｄダイマー分析はさらなる有意性を有し得る（Ａｄａｍ　ｅｔ　ａｌ．，１１３　Ｂｌｏｏｄ　２８７８－８７（２００９））。癌患者を対象とした１つの研究は、Ｄダイマー濃度は肺塞栓症の診断における高い陰性適中率および高い感度を有することを示した（Ｋｉｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，２４７　Ｒａｄｉｏｌｏｇｙ　８５４－６１（２００８））。深部静脈血栓症は、深部静脈血栓症を発症する低い可能性およびＤダイマーの陰性試験で、このような組み合わせの可能性は、あまり癌患者に高くはないが、同様に除外することができる（Ｌｅｅ　ｅｔ　ａｌ．，１２３　Ｔｈｒｏｍｂ．Ｒｅｓ．１７７－８３（２００８））。陰性Ｄダイマー結果のより高い閾値は、癌患者において必要であり得る（Ｒｉｇｈｉｎｉ　ｅｔ　ａｌ．，９５　Ｈａｅｍｏｓｔ．７１５－１９（２００６））。

【１３８０】

したがって、当技術分野において、癌患者におけるＤダイマー濃度を改善し、癌患者、特に進行癌を有する患者の上昇するＤダイマー状態に対処する、方法および／または血栓症の治療に対する必要性が未だ存在する。

【１３８１】

方法

【１３８２】

非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）を有する１２４人の患者を、４つの治療群に分けた。１つの群の患者は、プラセボ（ｎ＝３１）、Ａｂ１モノクローナル抗体８０ｍｇ（ｎ＝２９）、１６０ｍｇ（ｎ＝３２）、または３２０ｍｇ（ｎ＝３２）のいずれかの１時間の静脈内（ＩＶ）注入を、８週間に１回、２４週間にわたって計３回受けた。Ｄダイマー濃度についてのデータを治療の最初の８週間収集した。Ｄダイマーデータ濃度は、Ｄダイマー免疫比濁アッセイによって定量化した。簡潔に言えば、アッセイは、測光法によって測定される微粒子懸濁の濁度の変化に基づく。約１．５ｍＬの患者試料クエン酸ナトリウム血漿を収集し、プラスチック製収集チューブに保管した。Ｄダイマーに対して特異的な単クローン抗体との共有結合によってコーティングされたラテックス微粒子の懸濁液を、患者のＤダイマーレベルがアッセイされる試験血漿とともに混合した。ラテックス微粒子の凝集に導く抗原抗体反応は、反応培地の濁度の増加を誘発した。この濁度の増加は、吸光度の増加に反映され、後者はＳＴＡＧＯ　ＳＴＡ分析計を使用して測光法で測定された。吸光度の増加は、試験試料に存在するＤダイマーレベルの関数である。

【１３８３】

結果

【１３８４】

Ａｂ１単クローン抗体の各投与濃度（プラセボ、８０ｍｇ、１６０ｍｇ、および３２０ｍｇ）に対する平均データを、図５４にプロットする。明瞭さのために、図式からエラーバーを省略した。Ｄダイマー濃度の基準からの変化率（％）を図５５にプロットする。Ａｂ１抗体の全ての投与レベルは、８週間わたってプラセボにまさるＤダイマーレベルの低下を示した。

実施例２７　Ａｂ１は進行癌を有する患者において体重を改善し、疲労を軽減した

【１３８５】

序

【１３８６】

体重減少および疲労は、進行型癌を有する患者の非常に一般的な症状であり、これらの

症状は、癌が進行し続けるにつれて悪化し得る。疲労および体重減少は、例えば、生活習慣および人間関係を乱し、患者の癌治療を継続する意欲および能力に影響を及ぼすことによって、進行型癌を有する患者の回復で著しい悪影響を及ぼし得る。疲労および体重減少に取り組む知られている方法は、フィットネスおよび運動の規則的な日常課程、患者のエネルギーを保存する方法、および貧血によって誘発される疲労に取り組む治療を含む。それにもかかわらず、癌患者における疲労および体重減少を改善する方法および／または治療のために、当技術分野において必要性が未だ存在する。

【１３８７】

方法

【１３８８】

非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）を有する１２４人の患者を、４つの治療群に分けた。１つの群の患者は、プラセボ（ｎ＝３１）、Ａｂ１モノクローナル抗体８０ｍｇ（ｎ＝２９）、１６０ｍｇ（ｎ＝３２）、または３２０ｍｇ（ｎ＝３２）のいずれかの１時間の静脈内（ＩＶ）注入を、８週間に１回、２４週間を超えて計３回受けた。

【１３８９】

その投与量の投与前、およびそれ以降、投与後少なくとも１２週間の間患者を評価した。各診断時に、患者は、以下についてスクリーニングされた：ａ．）体重のいくらかの変化、およびｂ．）疲労を診断するために医学的に認識された試験である、Ｆａｃｉｔ－Ｆ疲労サブスケール質問表を使用して測定される疲労（例えば、Ｃｅｌｌａ，Ｄ．，Ｌａｉ，Ｊ．Ｓ．，Ｃｈａｎｇ，Ｃ．Ｈ．，Ｐｅｔｅｒｍａｎ，Ａ．，＆Ｓｌａｖｉｎ，Ｍ．（２００２）。Ｆａｔｉｇｕｅ ｉｎ ｃａｎｃｅｒ ｐａｔｉｅｎｔｓ ｃｏｍｐａｒｅｄ ｗｉｔｈ ｆａｔｉｇｕｅ ｉｎ ｔｈｅ ｇｅｎｅｒａｌ ｐｏｐｕｌａｔｉｏｎ．Ｃａｎｃｅｒ，９４（２），５２８－５３８、Ｃｅｌｌａ，Ｄ．，Ｅｔｏｎ，Ｄ．Ｔ．，Ｌａｉ，Ｆ Ｊ－Ｓ．，Ｐｅｔｅｒｍａｎ，Ａ．Ｈ＆Ｍｅｒｋｅｌ，Ｄ．Ｅ．（２００２）。Ｃｏｍｂｉｎｉｎｇ ａｎｃｈｏｒ ａｎｄ ｄｉｓｔｒｉｂｕｔｉｏｎ ｂａｓｅｄ ｍｅｔｈｏｄｓ ｔｏ ｄｅｒｉｖｅ ｍｉｎｉｍａｌ ｃｌｉｎｉｃａｌｌｙ ｉｍｐｏｒｔａｎｔ ｄｉｆｆｅｒｅｎｃｅｓ ｏｎ ｔｈｅ Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ ａｎｅｍｉａ ａｎｄ ｆａｔｉｇｕｅ ｓｃａｌｅｓ．Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐａｉｎ＆Ｓｙｍｐｔｏｍ Ｍａｎａｇｅｍｅｎｔ，２４（６）５４７－５６１を参照）。

【１３９０】

結果

【１３９１】

体重変化

【１３９２】

１２週間にわたるＡｂ１　モノクローナル抗体の各投与濃度群（プラセボ、８０ｍｇ、１６０ｍｇ、および３２０ｍｇ）からの平平均体重パーセント変化データを、図４４にプロットする。各投与濃度からの体重の平均変化率を、図４５にプロットする。投与濃度群のための平均除脂肪体重データを、図４６にプロットする。

【１３９３】

疲労

【１３９４】

Ａｂ１モノクローナル抗体の各投与濃度群（プラセボ、８０ｍｇ、１６０ｍｇ、および３２０ｍｇ）からの平均疲労は、８週間にわたって、患者集団におけるいくつかの投与濃度群の平均Ｆａｃｉｔ－Ｆ　ＦＳサブスケールスコアで増加を示した（図４７）。基準Ｆａｃｉｔ－Ｆサブスケールスコアからの変化を、図４８にプロットする。

配列表

本明細書で参照される生物学的配列を、以下に提供する。

配列番号１

ＶＰＰＧＥＤＳＫＤＶＡＡＰＨＲＱＰＬＴＳＳＥＲＩＤＫＱＩＲＹＩＬＤＧＩＳＡＬＲＫ

ETCNKSNMCESSKEALAENNLNLPKMAEKDGCFQSGFNEE
TCLVKIITGLLEFEVYLEYLQNRFESSEEQARAVQMSTKV
LIQFLQKKAKNLDAITTPDPTTNASLLTKLQAQNQWLQDM
TTHLILRSFKEFLQSSLRALRQM

配列番号２

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAYDMTQTPASVSAAVGGT
VTIKCQASQSINNELSWYQQKPGQRPKLLIYRASTLASGV
SSRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYCQQGYSLRNID
NAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL
LNN

配列番号３

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTC
TASGFSLSNYYVTWVRQAPGKGLEWIGIIYGSDETAYATW
AIGRFTISKTSTTVDLKMTSLTAADTATYFCARDDSSDWD
AKFNLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVK

配列番号４

QASQSINNELS

配列番号５

RASTLAS

配列番号６

QQGYSLRNIDNA

配列番号７

NYYVT

配列番号８

IIYGSDETAYATWAIG

配列番号９

DDSSDWDAKFNL

配列番号１０

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGTGCCTATGATATGAC
CCAGACTCCAGCCTCGGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACA
GTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAACAATG
AATTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCGTCCCAA
GCTCCTGATCTATAGGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTC
TCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCA
CTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCAC
TTACTACTGTCAACAGGGTTATAGTCTGAGGAATATTGAT
AATGCTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTA
CGGTAGCGGCCCCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGA
TGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTG
CTGAATAACTT

配列番号１１

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGG
TCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGC
ACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAACTACTACGTGACCT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGG
AATCATTTATGGTAGTGATGAAACGGCCTACGCGACCTGG
GCGATAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGG

TGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACACGGC
CACCTATTTCTGTGCCAGAGATGATAGTAGTGACTGGGAT
GCAAAATTTAACTTGTGGGGCCAAGGCACCCTGGTCACCG
TCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCT
GGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC
CTGGGCTGCCTGGTCAAGG

配列番号１２

CAGGCCAGTCAGAGCATTAACAATGAATTATCC

配列番号１３

AGGGCATCCACTCTGGCATCT

配列番号１４

CAACAGGGTTATAGTCTGAGGAATATTGATAATGCT

配列番号１５

AACTACTACGTGACC

配列番号１６

ATCATTTATGGTAGTGATGAAACGGCCTACGCGACCTGGG
CGATAGGC

配列番号１７

GATGATAGTAGTGACTGGGATGCAAAATTTAACTTG

配列番号１８

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSNYYVTWVRQA
PGKGLEWVGIIYGSDETAYATWAIGRFTISRDNSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCARDDSSDWDAKFNL

配列番号１９

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSNYYVTWVRQA
PGKGLEWVGIIYGSDETAYATSAIGRFTISRDNSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCARDDSSDWDAKFNL

配列番号２０

IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSINNELSWYQQKPG
KAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPD
DFATYYCQQGYSLRNIDNA

配列番号２１

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAYDMTQTPASVEVAVGGT
VTINCQASETIYSWLSWYQQKPGQPPKLLIYQASDLASGV
PSRFSGSGAGTEYTLTISGVQCDDAATYYCQQGYSGSNVD
NVFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL
LNNFYPREAK

配列番号２２

METGLRWLLLVAVLKGVQCQEQLKESGGRLVTPGTPLTLT
CTASGFSLNDHAMGWVRQAPGKGLEYIGFINSGGSARYAS
WAEGRFTISRTSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCVRGGAVWS
IHSFDPWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVK

配列番号２３

QASETIYSWLS

配列番号２４

QASDLAS

配列番号２５

QQGYSGSNVDNV

配列番号２６

ＤＨＡＭＧ
配列番号２７
ＦＩＮＳＧＧＳＡＲＹＡＳＷＡＥＧ
配列番号２８
ＧＧＡＶＷＳＩＨＳＦＤＰ
配列番号２９
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＣＴＡＴＧＡＴＡＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＴＧＴＧＧＡＧＧＴＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＡＣＣＡＴＴＴＡＣＡＧＴＴ
ＧＧＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＡ
ＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＣＡＧＧＣＡＴＣＣＧＡＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣ
ＣＣＡＴＣＧＣＧＡＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＴＧＧＧＧＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＡＣＡ
ＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣ
ＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＧＴＧＧＴＡＧＴＡＡＴＧＴＴＧＡＴ
ＡＡＴＧＴＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡＣＧＴＡ
ＣＧＧＴＡＧＣＧＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴＣＡＴＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣＴＧＡ
ＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＣＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧＣＣＴＧ
ＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＡＧＡＧＧＣＣＡＡＡＧ
配列番号３０
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＧＡＧＣＡＧＣＴＧＡＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧ
ＧＧＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＴＡＣＣ
ＴＧＣＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＡＴＧＡＣＣＡＴＧＣＡＡＴＧＧ
ＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＡＣＡＴ
ＣＧＧＡＴＴＣＡＴＴＡＡＴＡＧＴＧＧＴＧＧＴＡＧＣＧＣＡＣＧＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣ
ＴＧＧＧＣＡＧＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡ
ＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣ
ＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＴＣＡＧＡＧＧＧＧＧＴＧＣＴＧＴＴＴＧＧＡＧＴ
ＡＴＴＣＡＴＡＧＴＴＴＴＧＡＴＣＣＣＴＧＧＧＧＣＣＣＡＧＧＧＡＣＣＣＴＧＧＴＣＡ
ＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣＣ
ＣＣＴＧＧＣＡＣＣＣＴＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣＧ
ＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧ
配列番号３１
ＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＡＣＣＡＴＴＴＡＣＡＧＴＴＧＧＴＴＡＴＣＣ
配列番号３２
ＣＡＧＧＣＡＴＣＣＧＡＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴ
配列番号３３
ＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＧＴＧＧＴＡＧＴＡＡＴＧＴＴＧＡＴＡＡＴＧＴＴ
配列番号３４
ＧＡＣＣＡＴＧＣＡＡＴＧＧＧＣ
配列番号３５
ＴＴＣＡＴＴＡＡＴＡＧＴＧＧＴＧＧＴＡＧＣＧＣＡＣＧＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧ
ＣＡＧＡＡＧＧＣ
配列番号３６
ＧＧＧＧＧＴＧＣＴＧＴＴＴＧＧＡＧＴＡＴＴＣＡＴＡＧＴＴＴＴＧＡＴＣＣＣ
配列番号３７
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴ
ＶＳＩＳＣＱＡＳＱＳＶＹＤＮＮＹＬＳＷＦＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＧＡＳＴＬＡＳ
ＧＶＰＳＲＦＶＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＴＤＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＡＧＶＹＤＤＤＳ

D N A F G G G T E V V V K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C
L L N N F
配列番号３８
M E T G L R W L L L V A V L K G V Q C Q S L E E S G G R L V T P G T P L T L T C
T A S G F S L S V Y Y M N W V R Q A P G K G L E W I G F I T M S D N I N Y A S W
A K G R F T I S K T S T T V D L K M T S P T T E D T A T Y F C A R S R G W G T M
G R L D L W G P G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A
L G C L V K
配列番号３９
Q A S Q S V Y D N N Y L S
配列番号４０
G A S T L A S
配列番号４１
A G V Y D D D S D N A
配列番号４２
V Y Y M N
配列番号４３
F I T M S D N I N Y A S W A K G
配列番号４４
S R G W G T M G R L D L
配列番号４５
A T G G A C A C G A G G G C C C C C A C T C A G C T G C T G G G G C T C C T G C
T G C T C T G G C T C C C A G G T G C C A C A T T T G C C G C C G T G C T G A C
C C A G A C T C C A T C T C C C G T G T C T G C A G C T G T G G G A G G C A C A
G T C A G C A T C A G T T G C C A G G C C A G T C A G A G T G T T T A T G A C A
A C A A C T A C T T A T C C T G G T T T C A G C A G A A A C C A G G G C A G C C
T C C C A A G C T C C T G A T C T A T G G T G C A T C C A C T C T G G C A T C T
G G G G T C C C A T C G C G G T T C G T G G G C A G T G G A T C T G G G A C A C
A G T T C A C T C T C A C C A T C A C A G A C G T G C A G T G T G A C G A T G C
T G C C A C T T A C T A T T G T G C A G G C G T T T A T G A T G A T G A T G A T A G T
G A T A A T G C C T T C G G C G G A G G G A C C G A G G T G G T G G T C A A A C
G T A C G G T A G C G G C C C C A T C T G T C T T C A T C T T C C C G C C A T C
T G A T G A G C A G T T G A A A T C T G G A A C T G C C T C T G T T G T G T G C
C T G C T G A A T A A C T T C T
配列番号４６
A T G G A G A C T G G G C T G C G C T G G C T T C T C C T G G T G G C T G T G C
T C A A A G G T G T C C A G T G T C A G T C G C T G G A G G A G T C C G G G G G
T C G C C T G G T C A C C C C T G G G A C A C C C C T G A C A C T C A C C T G C
A C A G C C T C T G G A T T C T C C C T C A G T G T C T A C T A C A T G A A C T
G G G T C C G C C A G G C T C C A G G G A A G G G G C T G G A A T G G A T C G G
A T T C A T T A C A A T G A G T G A T A A T A T A A A T T A C G C G A G C T G G
G C G A A A G G C C G A T T C A C C A T C T C C A A A A C C T C G A C C A C G G
T G G A T C T G A A A A T G A C C A G T C C G A C A A C C G A G G A C A C G G C
C A C C T A T T T C T G T G C C A G G A G T C G T G G C T G G G G T A C A A T G
G G T C G G T T G G A T C T C T G G G G C C C A G G C A C C C T C G T C A C C G
T C T C G A G C G C C T C C A C C A A G G G C C C A T C G G T C T T C C C C C T
G G C A C C C T C C T C C A A G A G C A C C T C T G G G G G C A C A G C G G C C
C T G G G C T G C C T G G T C A A G G
配列番号４７
C A G G C C A G T C A G A G T G T T T A T G A C A A C A A C T A C T T A T C C

配列番号４８
ＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴ
配列番号４９
ＧＣＡＧＧＣＧＴＴＴＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＡＧＴＧＡＴＡＡＴＧＣＣ
配列番号５０
ＧＴＣＴＡＣＴＡＣＡＴＧＡＡＣ
配列番号５１
ＴＴＣＡＴＴＡＣＡＡＴＧＡＧＴＧＡＴＡＡＴＡＴＡＡＡＴＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧ
ＣＧＡＡＡＧＧＣ
配列番号５２
ＡＧＴＣＧＴＧＧＣＴＧＧＧＧＴＡＣＡＡＴＧＧＧＴＣＧＧＴＴＧＧＡＴＣＴＣ
配列番号５３
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＩＣＤＰＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＰＶＧＧＴ
ＶＳＩＳＣＱＡＳＱＳＶＹＥＮＮＹＬＳＷＦＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＧＡＳＴＬＤＳ
ＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＴＤＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＡＧＶＹＤＤＤＳ
ＤＤＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣ
ＬＬＮＮ
配列番号５４
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＥＱＬＫＥＳＧＧＧＬＶＴＰＧＧＴＬＴＬＴ
ＣＴＡＳＧＦＳＬＮＡＹＹＭＮＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＦＩＴＬＮＮＮＶＡＹＡＮ
ＷＡＫＧＲＦＴＦＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＰＴＰＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＳＲＧＷＧＡ
ＭＧＲＬＤＬＷＧＨＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡ
ＡＬＧＣＬＶＫ
配列番号５５
ＱＡＳＱＳＶＹＥＮＮＹＬＳ
配列番号５６
ＧＡＳＴＬＤＳ
配列番号５７
ＡＧＶＹＤＤＤＳＤＤＡ
配列番号５８
ＡＹＹＭＮ
配列番号５９
ＦＩＴＬＮＮＮＶＡＹＡＮＷＡＫＧ
配列番号６０
ＳＲＧＷＧＡＭＧＲＬＤＬ
配列番号６１
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＴＡＴＧＴＧＡＣＣＣＴＧＴＧＣＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＴＣＣＣＧＴＡＴＣＴＧＣＡＣＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＧＣＡＴＣＡＧＴＴＧＣＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＧＡＧＡ
ＡＣＡＡＣＴＡＴＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＴＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣ
ＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴ
ＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣ
ＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＴＡＣＡＧＡＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣ
ＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＴＴＧＴＧＣＡＧＧＣＧＴＴＴＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＡＧＴ
ＧＡＴＧＡＴＧＣＣＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡＣ
ＧＴＡＣＧＧＴＡＧＣＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴＣＡＴＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣ
ＴＧＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＣＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧＣ
ＣＴＧＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴ
配列番号６２

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTGGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGG
AGGAGGCCTGGTAACGCCCTGGAGGAACCCTGACACTCACC
TGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAATGCCTACTACATGA
ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGAT
CGGATTCATTACTCTGAATAATAATGTAGCTTACGCGAAC
TGGGCGAAAGGCCGATTCACCTTCTCCAAAACCTCGACCA
CGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCCGACACCCGAGGACAC
GGCCACCTATTTCTGTGCCAGGAGTCGTGGCTGGGGTGCA
ATGGGTCGGTTGGATCTCTGGGGCCATGGCACCCTGGTCA 10
CCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCC
CCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCG
GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG
配列番号６３
CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGAGAACAACTATTTATCC
配列番号６４
GGTGCATCCACTCTGGATTCT
配列番号６５
GCAGGCGTTTATGATGATGATAGTGATGATGCC
配列番号６６ 20
GCCTACTACATGAAC
配列番号６７
TTCATTACTCTGAATAATAATGTAGCTTACGCGAACTGGG
CGAAAGGC
配列番号６８
AGTCGTGGCTGGGGTGCAATGGGTCGGTTGGATCTC
配列番号６９
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAQVLTQTPSPVSAAVGGT
VTINCQASQSVDDNNWLGWYQQKRGQPPKYLIYSASTLAS
GVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECDDAATYYCAGGFSGNI 30
FAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL
LNNF
配列番号７０
METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTC
TVSGFSLSSYAMSWVRQAPGKGLEWIGIIGGFGTTYYATW
AKGRFTISKTSTTVDLRITSPTTEDTATYFCARGGPGNGG
DIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKD
配列番号７１
QASQSVDDNNWLG 40
配列番号７２
SASTLAS
配列番号７３
AGGFSGNIFA
配列番号７４
SYAMS
配列番号７５
IIGGFGTTYYATWAKG
配列番号７６
GGPGNGGDI 50

配列番号７７
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＣＣＡＡＧＴＧＣＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＧＣＣＴＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＣＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＧＡＴＧＡＴＡ
ＡＣＡＡＣＴＧＧＴＴＡＧＧＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＧＡＧＧＧＣＡＧＣＣ
ＴＣＣＣＡＡＧＴＡＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＴＣＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴ
ＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣ
ＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣ
ＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＧＣＡＧＧＣＧＧＴＴＴＴＡＧＴＧＧＴＡＡＴＡＴＣ
ＴＴＴＧＣＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡＣＧＴＡ
ＣＧＧＴＡＧＣＧＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴＣＡＴＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣＴＧＡ
ＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＣＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧＣＣＴＧ
ＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴＣＴ
配列番号７８
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧ
ＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣ
ＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＴＧＣＡＡＴＧＡＧＣＴ
ＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＡＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＣＧＧ
ＡＡＴＣＡＴＴＧＧＴＧＧＴＴＴＴＧＧＴＡＣＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧＧ
ＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧ
ＴＧＧＡＴＣＴＧＡＧＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣ
ＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＧＴＧＧＴＣＣＴＧＧＴＡＡＴＧＧＴＧＧＴ
ＧＡＣＡＴＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＧＡＣＣＣＴＧＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣＧ
ＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣＣＣＣＴＧＧＣＡＣＣＣＴＣ
ＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣＧＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴＧＣ
ＣＴＧＧＴＣＡＡＧＧＡＣＴ
配列番号７９
ＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＧＡＴＧＡＴＡＡＣＡＡＣＴＧＧＴＴＡＧＧＣ
配列番号８０
ＴＣＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴ
配列番号８１
ＧＣＡＧＧＣＧＧＴＴＴＴＡＧＴＧＧＴＡＡＴＡＴＣＴＴＴＧＣＴ
配列番号８２
ＡＧＣＴＡＴＧＣＡＡＴＧＡＧＣ
配列番号８３
ＡＴＣＡＴＴＧＧＴＧＧＴＴＴＴＧＧＴＡＣＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧＧＧ
ＣＧＡＡＡＧＧＣ
配列番号８４
ＧＧＴＧＧＴＣＣＴＧＧＴＡＡＴＧＧＴＧＧＴＧＡＣＡＴＣ
配列番号８５
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＶＰＶＧＧＴ
ＶＴＩＫＣＱＳＳＱＳＶＹＮＮＦＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＱＡＳＫＬＡＳＧ
ＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＬＧＧＹＤＤＤＡＤ
ＮＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬ
ＬＮＮＦ
配列番号８６
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣ
ＴＶＳＧＩＤＬＳＤＹＡＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＹＡＧＳＧＳＴＷＹＡＳ

W A K G R F T I S K T S T T V D L K I T S P T T E D T A T Y F C A R D G Y D D Y
G D F D R L D L W G P G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G
T A A L G C L V K D
配列番号８７
Q S S Q S V Y N N F L S
配列番号８８
Q A S K L A S
配列番号８９
L G G Y D D D A D N A
配列番号９０
D Y A M S
配列番号９１
I I Y A G S G S T W Y A S W A K G
配列番号９２
D G Y D D Y G D F D R L D L
配列番号９３
A T G G A C A C G A G G G C C C C A C T C A G C T G C T G G G G C T C C T G C
T G C T C T G G C T C C C A G G T G C C A C A T T T G C A G C C G T G C T G A C
C C A G A C A C C A T C G C C C G T G T C T G T A C C T G T G G G A G G C A C A
G T C A C C A T C A A G T G C C A G T C C A G T C A G A G T G T T T A T A A T A
A T T T C T T A T C G T G G T A T C A G C A G A A A C C A G G G C A G C C T C C
C A A G C T C C T G A T C T A C C A G G C A T C C A A A C T G G C A T C T G G G
G T C C C A G A T A G G T T C A G C G G C A G T G G A T C T G G G A C A C A G T
T C A C T C T C A C C A T C A G C G G C G T G C A G T G T G A C G A T G C T G C
C A C T T A C T A C T G T C T A G G C G G T T A T G A T G A T G A T G C T G A T
A A T G C T T T C G G C G G A G G G A C C G A G G T G G T G G T C A A A C G T A
C G G T A G C G G C C C C A T C T G T C T T C A T C T T C C C G C C A T C T G A
T G A G C A G T T G A A A T C T G G A A C T G C C T C T G T T G T G T G C C T G
C T G A A T A A C T T C
配列番号９４
A T G G A G A C T G G G C T G C G C T G G C T T C T C C T G G T C G C T G T G C
T C A A A G G T G T C C A G T G T C A G T C G G T G G A G G A G T C C G G G G G
T C G C C T G G T C A C G C C T G G G A C A C C C C T G A C G C T C A C C T G C
A C A G T C T C T G G A A T C G A C C T C A G T G A C T A T G C A A T G A G C T
G G G T C C G C C A G G C T C C A G G G A A G G G G C T G G A A T G G A T C G G
A A T C A T T T A T G C T G G T A G T G G T A G C A C A T G G T A C G C G A G C
T G G G C G A A A G G C C G A T T C A C C A T C T C C A A A A C C T C G A C C A
C G G T G G A T C T G A A A A T C A C C A G T C C G A C A A C C G A G G A C A C
G G C C A C C T A T T T C T G T G C C A G A G A T G G A T A C G A T G A C T A T
G G T G A T T T C G A T C G A T T G G A T C T C T G G G G C C C A G G C A C C C
T C G T C A C C G T C T C G A G C G C C T C C A C C A A G G G C C C A T C G G T
C T T C C C C C T G G C A C C C T C C T C C A A G A G C A C C T C T G G G G G C
A C A G C G G C C C T G G G C T G C C T G G T C A A G G A C T
配列番号９５
C A G T C C A G T C A G A G T G T T T A T A A T A A T T T C T T A T C G
配列番号９６
C A G G C A T C C A A A C T G G C A T C T
配列番号９７
C T A G G C G G T T A T G A T G A T G A T G C T G A T A A T G C T
配列番号９８

GACTATGCAATGAGC
配列番号９９
ATCATTTATGCTGGTAGTGGTAGCACATGGTACGCGAGCT
GGGCGAAAGGC
配列番号１００
GATGGATACGATGACTATGGTGATTTCGATCGATTGGATC
TC
配列番号１０１
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAYDMTQTPASVSAAVGGT
VTIKCQASQSINNELSWYQQKSGQRPKLLIYRASTLASGV
SSRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYCQQGYSLRNID
NAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL
LNNF
配列番号１０２
METGLRWLLLVAVLSGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTC
TASGFSLSNYYMTWVRQAPGKGLEWIGMIYGSDETAYANW
AIGRFTISKTSTTVDLKMTSLTAADTATYFCARDDSSDWD
AKFNLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVK
配列番号１０３
QASQSINNELS
配列番号１０４
RASTLAS
配列番号１０５
QQGYSLRNIDNA
配列番号１０６
NYYMT
配列番号１０７
MIYGSDETAYANWAIG
配列番号１０８
DDSSDWDAKFNL
配列番号１０９
ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGTGCCTATGATATGAC
CCAGACTCCAGCCTCGGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACA
GTCACCATCAAATGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAACAATG
AATTATCCTGGTATCAGCAGAAATCAGGGCAGCGTCCCAA
GCTCCTGATCTATAGGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTC
TCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCA
CTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCAC
TTACTACTGTCAACAGGGTTATAGTCTGAGGAATATTGAT
AATGCTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTA
CGGTAGCGGCCCCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGA
TGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTG
CTGAATAACTTC
配列番号１１０
ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC
TCTCAGGTGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGG
TCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGC
ACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAACTACTACATGACCT

GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGG
AATGATTTATGGTAGTGATGAAACAGCCTACGCGAACTGG
GCGATAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGG
TGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACACGGC
CACCTATTTCTGTGCCAGAGATGATAGTAGTGACTGGGAT
GCAAAATTTAACTTGTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCG
TCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCT
GGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC
CTGGGCTGCCTGGTCAAGG

配列番号１１１

10

CAGGCCAGTCAGAGCATTAACAATGAATTATCC

配列番号１１２

AGGGCATCCACTCTGGCATCT

配列番号１１３

CAACAGGGTTATAGTCTGAGGAATATTGATAATGCT

配列番号１１４

AACTACTACATGACC

配列番号１１５

ATGATTTATGGTAGTGATGAAACAGCCTACGCGAACTGGG
CGATAGGC

20

配列番号１１６

GATGATAGTAGTGACTGGGATGCAAAATTTAACTTG

配列番号１１７

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSNYYMTWVRQA
PGKGLEWVGMIYGSDETAYANWAIGRFTISRDNSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCARDDSSDWDAKFNL

配列番号１１８

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSNYYMTWVRQA
PGKGLEWVGMIYGSDETAYANSAIGRFTISRDNSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCARDDSSDWDAKFNL

30

配列番号１１９

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSINNELSWYQQKP
GKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQP
DDFATYYCQQGYSLRNIDNA

配列番号１２０

IIYGSDETAYATSAIG

配列番号１２１

MIYGSDETAYANSAIG

配列番号１２２

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAAVLTQTPSPVSAAVGGT

40

VTISCQSSQSVGNNQDLSWFQQRPGQPPKLLIYEISKLES
GVPSRFSGSGSGTHFTLTISGVQCDDAATYYCLGGYDDDA
DNA

配列番号１２３

METGLRWLLLVAVLKGVQCHSVEESGGRLVTPGTPLTLTC
TVSGFSLSSRTMSWVRQAPGKGLEWIGYIWSGGSTYYATW
AKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARLGDTGGH
AYATRLNL

配列番号１２４

QSSQSVGNNQDLS

50

配列番号１２５
ＥＩＳＫＬＥＳ
配列番号１２６
ＬＧＧＹＤＤＤＡＤＮＡ
配列番号１２７
ＳＲＴＭＳ
配列番号１２８
ＹＩＷＳＧＧＳＴＹＹＡＴＷＡＫＧ
配列番号１２９
ＬＧＤＴＧＧＨＡＹＡＴＲＬＮＬ
配列番号１３０
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＡＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＡＣＣＣＡＴＣＡＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＴＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＧＧＴＡＡＴＡ
ＡＣＣＡＧＧＡＣＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＴＴＣＡＧＣＡＧＡＧＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣ
ＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＡＡＡＴＡＴＣＣＡＡＡＣＴＧＧＡＡＴＣＴ
ＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣ
ＡＣＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＣＧＴＡＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣ
ＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＴＡＧＧＣＧＧＴＴＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＣＴ
ＧＡＴＡＡＴＧＣＴ
配列番号１３１
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＣＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧ
ＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣ
ＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＧＴＣＧＴＡＣＡＡＴＧＴＣＣＴ
ＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＣＧＧ
ＡＴＡＣＡＴＴＴＧＧＡＧＴＧＧＴＧＧＴＡＧＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧＧ
ＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧ
ＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣ
ＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＴＴＧＧＧＣＧＡＴＡＣＴＧＧＴＧＧＴＣＡＣ
ＧＣＴＴＡＴＧＣＴＡＣＴＣＧＣＴＴＡＡＡＴＣＴＣ
配列番号１３２
ＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＧＧＴＡＡＴＡＡＣＣＡＧＧＡＣＴＴＡＴＣＣ
配列番号１３３
ＧＡＡＡＴＡＴＣＣＡＡＡＣＴＧＧＡＡＴＣＴ
配列番号１３４
ＣＴＡＧＧＣＧＧＴＴＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＣＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴ
配列番号１３５
ＡＧＴＣＧＴＡＣＡＡＴＧＴＣＣ
配列番号１３６
ＴＡＣＡＴＴＴＧＧＡＧＴＧＧＴＧＧＴＡＧＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧＧＧ
ＣＧＡＡＡＧＧＣ
配列番号１３７
ＴＴＧＧＧＣＧＡＴＡＣＴＧＧＴＧＧＴＣＡＣＧＣＴＴＡＴＧＣＴＡＣＴＣＧＣＴＴＡＡ
ＡＴＣＴＣ
配列番号１３８
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＡＶＬＴＱＴＰＳＳＶＳＡＡＶＧＧＴ
ＶＳＩＳＣＱＳＳＱＳＶＹＳＮＫＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＷＴＳＫＬＡＳ
ＧＡＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＬＧＡＹＤＤＤＡ

ＤＮＡ
配列番号１３９
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＫＰＤＥＴＬＴＬＴＣ
ＴＡＳＧＦＳＬＥＧＧＹＭＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＳＹＤＳＧＳＴＹＹＡＳＷ
ＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＬＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＶＲＳＬＫＹＰＴ
ＶＴＳＤＤＬ
配列番号１４０
ＱＳＳＱＳＶＹＳＮＫＹＬＡ
配列番号１４１
ＷＴＳＫＬＡＳ
配列番号１４２
ＬＧＡＹＤＤＤＡＤＮＡ
配列番号１４３
ＧＧＹＭＴ
配列番号１４４
ＩＳＹＤＳＧＳＴＹＹＡＳＷＡＫＧ
配列番号１４５
ＳＬＫＹＰＴＶＴＳＤＤＬ
配列番号１４６
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＡＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＡＣＣＡＴＣＧＴＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＧＣＡＴＣＡＧＴＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＧＴＡ
ＡＴＡＡＧＴＡＣＣＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣ
ＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＴＧＧＡＣＡＴＣＣＡＡＡＣＴＧＧＣＡＴＣＴ
ＧＧＧＧＣＣＣＣＡＴＣＡＣＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣ
ＡＡＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣ
ＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＴＡＧＧＣＧＣＴＴＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＣＴ
ＧＡＴＡＡＴＧＣＴ
配列番号１４７
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＡＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧ
ＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＣＣＴＧＡＣＧＡＡＡＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣ
ＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＧＧＡＧＧＧＣＧＧＣＴＡＣＡＴＧＡＣＣＴ
ＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧＧ
ＡＡＴＣＡＧＴＴＡＴＧＡＴＡＧＴＧＧＴＡＧＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧ
ＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＧＡＣＣＴＣＧＴＣＧＡＣＣＡ
ＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣ
ＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＣＧＴＣＡＧＡＴＣＡＣＴＡＡＡＡＴＡＴＣＣＴＡＣＴ
ＧＴＴＡＣＴＴＣＴＧＡＴＧＡＣＴＴＧ
配列番号１４８
ＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＧＴＡＡＴＡＡＧＴＡＣＣＴＡＧＣＣ
配列番号１４９
ＴＧＧＡＣＡＴＣＣＡＡＡＣＴＧＧＣＡＴＣＴ
配列番号１５０
ＣＴＡＧＧＣＧＣＴＴＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＣＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴ
配列番号１５１
ＧＧＣＧＧＣＴＡＣＡＴＧＡＣＣ
配列番号１５２
ＡＴＣＡＧＴＴＡＴＧＡＴＡＧＴＧＧＴＡＧＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧ

C G A A A G G C
配列番号１５３
T C A C T A A A A T A T C C T A C T G T T A C T T C T G A T G A C T T G
配列番号１５４
M D T R A P T Q L L G L L L L W L P G A T F A A V L T Q T P S P V S A A V G G T
V T I S C Q S S Q S V Y N N N D L A W Y Q Q K P G Q P P K L L I Y Y A S T L A S
G V P S R F K G S G S G T Q F T L T I S G V Q C D D A A A Y Y C L G G Y D D D A
D N A
配列番号１５５
M E T G L R W L L L V A V L K G V Q C Q S V E E S G G R L V T P G T P L T L T C
T V S G L S L S S N T I N W V R Q A P G K G L E W I G Y I W S G G S T Y Y A S W
V N G R F T I S K T S T T V D L K I T S P T T E D T A T Y F C A R G G Y A S G G
Y P Y A T R L D L
配列番号１５６
Q S S Q S V Y N N N D L A
配列番号１５７
Y A S T L A S
配列番号１５８
L G G Y D D D A D N A
配列番号１５９
S N T I N
配列番号１６０
Y I W S G G S T Y Y A S W V N G
配列番号１６１
G G Y A S G G Y P Y A T R L D L
配列番号１６２
A T G G A C A C G A G G G C C C C A C T C A G C T G C T G G G G C T C C T G C
T G C T C T G G C T C C C A G G T G C C A C A T T T G C A G C C G T G C T G A C
C C A G A C A C C A T C A C C C G T G T C T G C A G C T G T G G G A G G C A C A
G T C A C C A T C A G T T G C C A G T C C A G T C A G A G T G T T T A T A A T A
A T A A C G A C T T A G C C T G G T A T C A G C A G A A A C C A G G G C A G C C
T C C T A A A C T C C T G A T C T A T T A T G C A T C C A C T C T G G C A T C T
G G G G T C C C A T C G C G G T T C A A A G G C A G T G G A T C T G G G A C A C
A G T T C A C T C T C A C C A T C A G C G G C G T G C A G T G T G A C G A T G C
T G C C G C T T A C T A C T G T C T A G G C G G G T T A T G A T G A T G A T G C T
G A T A A T G C T
配列番号１６３
A T G G A G A C T G G G C T G C G C T G G C T T C T C C T G G T C G C T G T G C
T C A A A G G T G T C C A G T G T C A G T C G G T G G A G G A G T C C G G G G G
T C G C C T G G T C A C G C C T G G G A C A C C C C T G A C A C T C A C C T G C
A C A G T A T C T G G A T T A T C C C T C A G T A G C A A T A C A A T A A A C T
G G G T C C G C C A G G C T C C A G G G A A G G G G C T G G A G T G G A T C G G
A T A C A T T T G G A G T G G T G G T A G T A C A T A C T A C G C G A G C T G G
G T G A A T G G T C G A T T C A C C A T C T C C A A A A C C T C G A C C A C G G
T G G A T C T G A A A A T C A C C A G T C C G A C A A C C G A G G A C A C G G C
C A C C T A T T T C T G T G C C A G A G G G G G T T A C G C T A G T G G T G G T
T A T C C T T A T G C C A C T C G G T T G G A T C T C
配列番号１６４
C A G T C C A G T C A G A G T G T T T A T A A T A A T A A C G A C T T A G C C
配列番号１６５

TATGCATCCACTCTGGCATCT
配列番号１６６
CTAGGCGGTTATGATGATGATGCTGATAATGCT
配列番号１６７
AGCAATACAATAAAC
配列番号１６８
TACATTTGGAGTGGTGGTAGTACATACTACGCGAGCTGGG
TGAATGGT
配列番号１６９
GGGGGTTACGCTAGTGGTGGTTATCCTTATGCCACTCGGT
TGGATCTC
配列番号１７０
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAAVLTQTPSSVSAAVGGT
VTINCQSSQSVYNNDYLSWYQQRPGQRPKLLIYGASKLAS
GVPSRFKGSGSGKQFTLTISGVQCDDAATYYCLGDYDDDA
DNT
配列番号１７１
METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTC
TVSGFTLSTNYYLSWVRQAPGKGLEWIGIIYPSGNTYCAK
WAKGRFTISKTSSTTVDLKMTSPTTEDTATYFCARNYGGD
ESL
配列番号１７２
QSSQSVYNNDYLS
配列番号１７３
GASKLAS
配列番号１７４
LGDYDDDADNT
配列番号１７５
TNYYLS
配列番号１７６
IIYPSGNTYCAKWAKG
配列番号１７７
NYGGDESL
配列番号１７８
ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGCCACATTTGCAGCCGTGCTGAC
CCAGACACCATCCTCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACA
GTCACCATCAATTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAATA
ACGACTACTTATCCTGGTATCAACAGAGGCCAGGGGCAACG
TCCCAAGCTCCTAATCTATGGTGCTTCCAAACTGGCATCT
GGGGTCCCGTCACGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGAAAC
AGTTTACTCTCACCATCAGCGGCGTGCAGTGTGACGATGC
TGCCACTTACTACTGTCTGGGCGATTATGATGATGATGCT
GATAATACT
配列番号１７９
ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGG
TCGCCTGGTCACGCCCTGGGACACCCCTGACACTCACTTGC
ACAGTCTCTGGATTCACCCTCAGTAGCAACTACTACCTGA
GCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTAGAATGGAT

CGGAATCATTTATCCTAGTGGTAACACATATTGCGCGAAG
TGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGTCGA
CCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCCGACAACCGAGGA
CACAGCCACGTATTTCTGTGCCAGAAATTATGGTGGTGAT
GAAAGTTTG
配列番号１８０
CAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAATAACGACTACTTATCC
配列番号１８１
GGTGCTTCCAAACTGGCATCT
配列番号１８２
CTGGGCGATTATGATGATGATGCTGATAATACT
配列番号１８３
ACCAACTACTACCTGAGC
配列番号１８４
ATCATTTATCCTAGTGGTAACACATATTGCGCGAAGTGGG
CGAAAGGC
配列番号１８５
AATTATGGTGGTGATGAAAGTTTG
配列番号１８６
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCDVVMTQTPASVEAAVGGT
VTIKCQASETIGNALAWYQQKSGQPPKLLIYKASKLASGV
PSRFKGSGSGTEYTLTISDLECADAATYYCQWCYFGDSV
配列番号１８７
METGLRWLLLVTVLKGVQCQEQLVESGGGLVQPEGSLTLT
CTASGFDFSSGYYMCWVRQAPGKGLEWIACIFTITTNTYY
ASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYLCARGIY
SDNNYYAL
配列番号１８８
QASETIGNALA
配列番号１８９
KASKLAS
配列番号１９０
QWCYFGDSV
配列番号１９１
SGYYMC
配列番号１９２
CIFTITTNTYYASWAKG
配列番号１９３
GIYSDNNYYAL
配列番号１９４
ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGTGATGTTGTGATGAC
CCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGCTGTGGGAGGCACA
GTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTGAGACCATTGGCAATG
CATTAGCCTGGTATCAGCAGAAATCAGGGCAGCCTCCCAA
GCTCCTGATCTACAAGGCATCCAAACTGGCATCTGGGGTC
CCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTACA
CTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCAC
TTACTACTGTCAATGGTGTTATTTTGGTGATAGTGTT
配列番号１９５

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCACTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGGAGCAGCTGGTGGAGTCCGG
GGGAGGCCTGGTCCAGCCTGAGGGATCCCTGACACTCACC
TGCACAGCCTCTGGATTCGACTTCAGTAGCGGCTACTACA
TGTGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG
GATCGCGTGTATTTTCACTATTACTACTAACACTTACTAC
GCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAGACCT
CGTCGACCACGGTGACTCTGCAAATGACCAGTCTGACAGC
CGCGGACACGGCCACCTATCTCTGTGCGAGAGGGATTTAT
TCTGATAATAATTATTATGCCTTG 10
配列番号１９６
CAGGCCAGTGAGACCATTGGCAATGCATTAGCC
配列番号１９７
AAGGCATCCAAACTGGCATCT
配列番号１９８
CAATGGTGTTATTTTGGTGATAGTGTT
配列番号１９９
AGCGGCTACTACATGTGC
配列番号２００
TGTATTTTCACTATTACTACTAACACTTACTACGCGAGCT 20
GGGCGAAAGGC
配列番号２０１
GGGATTTATTCTGATAATAATTATTATGCCTTG
配列番号２０２
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCDVVMTQTPASVEAAVGGT
VTIKCQASESIGNALAWYQQKPGQPPKLLIYKASTLASGV
PSRFSGSGSGTEFTLTISGVQCADAAAYYCQWCYFGDSV
配列番号２０３
METGLRWLLLVAVLKGVQCQQQLVESGGGLVKPGASLTLT
CKASGFSFSSGYYMCWVRQAPGKGLESIACIFTITDNTYY 30
ANWAKGRFTISKPSSPTVTLQMTSLTAADTATYFCARGIY
STDNYYAL
配列番号２０４
QASESIGNALA
配列番号２０５
KASTLAS
配列番号２０６
QWCYFGDSV
配列番号２０７
SGYYMC 40
配列番号２０８
CIFTITDNTYYANWAKG
配列番号２０９
GIYSTDNYYAL
配列番号２１０
ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGTGATGTTGTGATGAC
CCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGCTGTGGGAGGCACA
GTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTGAGAGCATTGGCAATG
CATTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAA 50

GCTCCTGATCTACAAGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTC
CCATCGCGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCA
CTCTCACCATCAGCGGCGTGCAGTGTGCCGATGCTGCCGC
TTACTACTGTCAATGGTGTTATTTTGGTGATAGTGTT
配列番号２１１
ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGCAGCAGCTGGTGGAGTCCGG
GGGAGGCCTGGTCAAGCCGGGGGGCATCCCTGACACTCACC
TGCAAAGCCTCTGGATTCTCCTTCAGTAGCGGCTACTACA
TGTGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTC
GATCGCATGCATTTTTACTATTACTGATAACACTTACTAC
GCGAACTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAGCCCT
CGTCGCCCACGGTGACTCTGCAAATGACCAGTCTGACAGC
CGCGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCGAGGGGGGATTTAT
TCTACTGATAATTATTATGCCTTG
配列番号２１２
CAGGCCAGTGAGAGCATTGGCAATGCATTAGCC
配列番号２１３
AAGGCATCCACTCTGGCATCT
配列番号２１４
CAATGGTGTTATTTTGGTGATAGTGTT
配列番号２１５
AGCGGCTACTACATGTGC
配列番号２１６
TGCATTTTTACTATTACTGATAACACTTACTACGCGAACT
GGGCGAAAGGC
配列番号２１７
GGGATTTATTCTACTGATAATTATTATGCCTTG
配列番号２１８
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCDVVMTQTPASVEAAVGGT
VTIKCQASQSVSSYLNWYQQKPGQPPKLLIYRASTLESGV
PSRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYCQCTYGTSSSY
GAA
配列番号２１９
METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTC
TVSGISLSSNAISWVRQAPGKGLEWIGIISYSGTTYYASW
AKGRFTISKTSSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARDDPTTV
MVMLIPFGAGMDL
配列番号２２０
QASQSVSSYLN
配列番号２２１
RASTLES
配列番号２２２
QCTYGTSSSYGAA
配列番号２２３
SNAIS
配列番号２２４
IISYSGTTYYASWAKG
配列番号２２５
DDPTTVMVMLIPFGAGMDL

配列番号２２６
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＡＴＧＴＴＧＴＧＡＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＣＧＴＧＧＡＧＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＣＧＴＴＡＧＴＡＧＣＴ
ＡＣＴＴＡＡＡＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＡ
ＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＡＧＧＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＡＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣ
ＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＴＣＡ
ＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣ
ＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＴＧＴＡＣＴＴＡＴＧＧＴＡＣＴＡＧＴＡＧＴＡＧＴＴＡＴ
ＧＧＴＧＣＴＧＣＴ
配列番号２２７
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧ
ＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣ
ＡＣＣＧＴＣＴＣＴＧＧＴＡＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＧＣＡＡＴＧＣＡＡＴＡＡＧＣＴ
ＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧＧ
ＡＡＴＣＡＴＴＡＧＴＴＡＴＡＧＴＧＧＴＡＣＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧ
ＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＴＣＧＡＣＣＡ
ＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＴＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣ
ＧＧＣＣＡＣＣＴＡＣＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＡＴＧＡＣＣＣＴＡＣＧＡＣＡＧＴＴ
ＡＴＧＧＴＴＡＴＧＴＴＧＡＴＡＣＣＴＴＴＴＧＧＡＧＣＣＧＧＣＡＴＧＧＡＣＣＴＣ
配列番号２２８
ＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＣＧＴＴＡＧＴＡＧＣＴＡＣＴＴＡＡＡＣ
配列番号２２９
ＡＧＧＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＡＡＴＣＴ
配列番号２３０
ＣＡＡＴＧＴＡＣＴＴＡＴＧＧＴＡＣＴＡＧＴＡＧＴＡＧＴＴＡＴＧＧＴＧＣＴＧＣＴ
配列番号２３１
ＡＧＣＡＡＴＧＣＡＡＴＡＡＧＣ
配列番号２３２
ＡＴＣＡＴＴＡＧＴＴＡＴＡＧＴＧＧＴＡＣＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧ
ＣＧＡＡＡＧＧＣ
配列番号２３３
ＧＡＴＧＡＣＣＣＴＡＣＧＡＣＡＧＴＴＡＴＧＧＴＴＡＴＧＴＴＧＡＴＡＣＣＴＴＴＴＧ
ＧＡＧＣＣＧＧＣＡＴＧＧＡＣＣＴＣ
配列番号２３４
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＱＶＬＴＱＴＡＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴ
ＶＴＩＮＣＱＡＳＱＳＶＹＫＮＮＹＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＧＬＩＹＳＡＳＴＬＤＳ
ＧＶＰＬＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＬＧＳＹＤＣＳＳ
ＧＤＣＹＡ
配列番号２３５
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＤＬＶＫＰＥＧＳＬＴＬＴＣ
ＴＡＳＧＦＳＦＳＳＹＷＭＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＡＣＩＶＴＧＮＧＮＴＹＹＡＮ
ＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＴＬＱＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＫＡＹＤＬ
配列番号２３６
ＱＡＳＱＳＶＹＫＮＮＹＬＳ
配列番号２３７
ＳＡＳＴＬＤＳ
配列番号２３８

L G S Y D C S S G D C Y A
配列番号２３９
S Y W M C
配列番号２４０
C I V T G N G N T Y Y A N W A K G
配列番号２４１
A Y D L
配列番号２４２
A T G G A C A C G A G G G C C C C A C T C A G C T G C T G G G G C T C C T G C
T G C T C T G G C T C C C A G G T G C C A C A T T T G C C C A A G T G C T G A C
C C A G A C T G C A T C G C C C G T G T C T G C A G C T G T G G G A G G C A C A
G T C A C C A T C A A C T G C C A G G C C A G T C A G A G T G T T T A T A A G A
A C A A C T A C T T A T C C T G G T A T C A G C A G A A A C C A G G G C A G C C
T C C C A A A G G C C T G A T C T A T T C T G C A T C G A C T C T A G A T T C T
G G G G T C C C A T T G C G G T T C A G C G G C A G T G G A T C T G G G A C A C
A G T T C A C T C T C A C C A T C A G C G A C G T G C A G T G T G A C G A T G C
T G C C A C T T A C T A C T G T C T A G G C A G T T A T G A T T G T A G T A G T
G G T G A T T G T T A T G C T
配列番号２４３
A T G G A G A C T G G G C T G C G C T G G C T T C T C C T G G T C G C T G T G C
T C A A A G G T G T C C A G T G T C A G T C G T T G G A G G A G T C C G G G G G
A G A C C T G G T C A A G C C T G A G G G A T C C C T G A C A C T C A C C T G C
A C A G C C T C T G G A T T C T C C T T C A G T A G C T A C T G G A T G T G C T
G G G T C C G C C A G G C T C C A G G G A A G G G G C T G G A G T G G A T C G C
A T G C A T T G T T A C T G G T A A T G G T A A C A C T T A C T A C G C G A A C
T G G G C G A A A G G C C G A T T C A C C A T C T C C A A A A C C T C G T C G A
C C A C G G T G A C T C T G C A A A T G A C C A G T C T G A C A G C C G C G G A
C A C G G C C A C C T A T T T T T G T G C G A A A G C C T A T G A C T T G
配列番号２４４
C A G G C C A G T C A G A G T G T T T A T A A G A A C A A C T A C T T A T C C
配列番号２４５
T C T G C A T C G A C T C T A G A T T C T
配列番号２４６
C T A G G C A G T T A T G A T T G T A G T A G T G G T G A T T G T T A T G C T
配列番号２４７
A G C T A C T G G A T G T G C
配列番号２４８
T G C A T T G T T A C T G G T A A T G G T A A C A C T T A C T A C G C G A A C T
G G G C G A A A G G C
配列番号２４９
G C C T A T G A C T T G
配列番号２５０
M D T R A P T Q L L G L L L L W L P G S T F A A V L T Q T P S P V S A A V G G T
V S I S C Q A S Q S V Y D N N Y L S W Y Q Q K P G Q P P K L L I Y G A S T L A S
G V P S R F K G T G S G T Q F T L T I T D V Q C D D A A T Y Y C A G V F N D D S
D D A
配列番号２５１
M E T G L R W L L L V A V P K G V Q C Q S L E E S G G R L V T P G T P L T L T C
T L S G F S L S A Y Y M S W V R Q A P G K G L E W I G F I T L S D H I S Y A R W
A K G R F T I S K T S T T V D L K M T S P T T E D T A T Y F C A R S R G W G A M

G R L D L
配列番号２５２
Q A S Q S V Y D N N Y L S
配列番号２５３
G A S T L A S
配列番号２５４
A G V F N D D S D D A
配列番号２５５
A Y Y M S
配列番号２５６
F I T L S D H I S Y A R W A K G
配列番号２５７
S R G W G A M G R L D L
配列番号２５８
A T G G A C A C G A G G G C C C C C A C T C A G C T G C T G G G G C T C C T G C
T G C T C T G G C T C C C A G G T T C C A C A T T T G C C G C C G T G C T G A C
C C A G A C T C C A T C T C C C G T G T C T G C A G C T G T G G G A G G C A C A
G T C A G C A T C A G T T G C C A G G C C A G T C A G A G T G T T T A T G A C A
A C A A C T A T T T A T C C T G G T A T C A G C A G A A A C C A G G A C A G C C
T C C C A A G C T C C T G A T C T A T G G T G C A T C C A C T C T G G C A T C T
G G G G T C C C A T C G C G G T T C A A A G G C A C G G G A T C T G G G A C A C
A G T T C A C T C T C A C C A T C A C A G A C G T G C A G T G T G A C G A T G C
T G C C A C T T A C T A T T G T G C A G G C G T T T T T A A T G A T G A T A G T
G A T G A T G C C
配列番号２５９
A T G G A G A C T G G G C T G C G C T G G C T T C T C C T G G T C G C T G T G C
C C A A A G G T G T C C A G T G T C A G T C G C T G G A G G A G T C C G G G G G
T C G C C T G G T C A C G C C T G G G A C A C C C C T G A C A C T C A C C T G C
A C A C T C T C T G G A T T C T C C C T C A G T G C A T A C T A T A T G A G C T
G G G T C C G C C A G G C T C C A G G G A A G G G G C T G G A A T G G A T C G G
A T T C A T T A C T C T G A G T G A T C A T A T A T C T T A C G C G A G G T G G
G C G A A A G G C C G A T T C A C C A T C T C C A A A A C C T C G A C C A C G G
T G G A T C T G A A A A T G A C C A G T C C G A C A A C C G A G G A C A C G G C
C A C C T A T T T C T G T G C C A G G A G T C G T G G C T G G G G T G C A A T G
G G T C G G T T G G A T C T C
配列番号２６０
C A G G C C A G T C A G A G T G T T T A T G A C A A C A A C T A T T T A T C C
配列番号２６１
G G T G C A T C C A C T C T G G C A T C T
配列番号２６２
G C A G G C G T T T T T A A T G A T G A T A G T G A T G A T G C C
配列番号２６３
G C A T A C T A T A T G A G C
配列番号２６４
T T C A T T A C T C T G A G T G A T C A T A T A T C T T A C G C G A G G T G G G
C G A A A G G C
配列番号２６５
A G T C G T G G C T G G G G T G C A A T G G G T C G G T T G G A T C T C
配列番号２６６
M D T R A P T Q L L G L L L L W L P G A T F A A V L T Q T P S P V S A A V G G T

V T I S C Q A S Q S V Y N N K N L A W Y Q Q K S G Q P P K L L I Y W A S T L A S
G V S S R F S G S G S G T Q F T L T V S G V Q C D D A A T Y Y C L G V F D D D A
D N A

配列番号２６７

M E T G L R W L L L V A V L K G V Q C Q S V E E S G G R L V T P G T P L T L T C
T A S G F S L S S Y S M T W V R Q A P G K G L E Y I G V I G T S G S T Y Y A T W
A K G R F T I S R T S T T V A L K I T S P T T E D T A T Y F C V R S L S S I T F
L

配列番号２６８

Q A S Q S V Y N N K N L A

配列番号２６９

W A S T L A S

配列番号２７０

L G V F D D D A D N A

配列番号２７１

S Y S M T

配列番号２７２

V I G T S G S T Y Y A T W A K G

配列番号２７３

S L S S I T F L

配列番号２７４

A T G G A C A C G A G G G C C C C C A C T C A G C T G C T G G G G C T C C T G C
T G C T C T G G C T C C C A G G T G C C A C A T T C G G C A G C C G T G C T G A C
C C A G A C A C C A T C G C C C G T G T C T G C G G C T G T G G G A G G C A C A
G T C A C C A T C A G T T G C C A G G C C A G T C A G A G T G T T T A T A A C A
A C A A A A A T T T A G C C T G G T A T C A G C A G A A A T C A G G G C A G C C
T C C C A A G C T C C T G A T C T A C T G G G C A T C C A C T C T G G C A T C T
G G G G T C T C A T C G C G G T T C A G C G G G C A G T G G A T C T G G G A C A C
A G T T C A C T C T C A C C G T C A G C G G G C G T G C A G T G T G A C G A T G C
T G C C A C T T A C T A C T G T C T A G G G C G T T T T T G A T G A T G A T G C T
G A T A A T G C T

配列番号２７５

A T G G A G A C T G G G C T G C G C T G G C T T C T C C T G G T C G C T G T G C
T C A A A G G T G T C C A A T G T C A G T C G G T G G A G G A G T C C G G G G G
T C G C C T G G T C A C G C C T G G G A C A C C C C T G A C A C T C A C C T G C
A C A G C C T C T G G A T T C T C C C T C A G T A G C T A C T C C A T G A C C T
G G G T C C G C C A G G C T C C A G G G A A G G G G C T G G A A T A T A T C G G
A G T C A T T G G T A C T A G T G G T A G C A C A T A C T A C G C G A C C T G G
G C G A A A G G C C G A T T C A C C A T C T C C A G A A C C T C G A C C A C G G
T G G C T C T G A A A A T C A C C A G T C C G A C A A C C G A G G A C A C G G C
C A C C T A T T T C T G T G T C A G G A G T C T T T C T T C T A T T A C T T T C
T T G

配列番号２７６

C A G G C C A G T C A G A G T G T T T A T A A C A A C A A A A A T T T A G C C

配列番号２７７

T G G G C A T C C A C T C T G G C A T C T

配列番号２７８

C T A G G C G T T T T T G A T G A T G A T G C T G A T A A T G C T

配列番号２７９

A G C T A C T C C A T G A C C

配列番号２８０
ＧＴＣＡＴＴＧＧＴＡＣＴＡＧＴＧＧＴＡＧＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧＧＧ
ＣＧＡＡＡＧＧＣ
配列番号２８１
ＡＧＴＣＴＴＴＣＴＴＣＴＡＴＴＡＣＴＴＴＣＴＴＧ
配列番号２８２
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡＦＥＬＴＱＴＰＡＳＶＥＡＡＶＧＧＴ
ＶＴＩＮＣＱＡＳＱＮＩＹＲＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＦＬＩＹＬＡＳＴＬＡＳＧＶ
ＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＳＹＹＳＳＮＳＶＡ
配列番号２８３
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＥＱＬＶＥＳＧＧＤＬＶＱＰＥＧＳＬＴＬＴ
ＣＴＡＳＥＬＤＦＳＳＧＹＷＩＣＷＶＲＱＶＰＧＫＧＬＥＷＩＧＣＩＹＴＧＳＳＧＳＴＦ
ＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＴＬＱＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＹ
ＳＧＦＧＹＦＫＬ
配列番号２８４
ＱＡＳＱＮＩＹＲＹＬＡ
配列番号２８５
ＬＡＳＴＬＡＳ
配列番号２８６
ＱＳＹＹＳＳＮＳＶＡ
配列番号２８７
ＳＧＹＷＩＣ
配列番号２８８
ＣＩＹＴＧＳＳＧＳＴＦＹＡＳＷＡＫＧ
配列番号２８９
ＧＹＳＧＦＧＹＦＫＬ
配列番号２９０
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＡＴＴＣＧＡＡＴＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＣＧＴＧＧＡＧＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＡＣＡＴＴＴＡＴＡＧＡＴ
ＡＣＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＡ
ＧＴＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣ
ＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＴＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＴＣＡ
ＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣ
ＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＡＧＴＴＡＴＴＡＴＡＧＴＡＧＴＡＡＴＡＧＴＧＴＣＧＣＴ
配列番号２９１
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＧＡＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＣＧＧ
ＧＧＧＡＧＡＣＣＴＧＧＴＣＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＡＴＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣ
ＴＧＣＡＣＡＧＣＴＴＣＴＧＡＧＴＴＡＧＡＣＴＴＣＡＧＴＡＧＣＧＧＣＴＡＣＴＧＧＡ
ＴＡＴＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＴＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧ
ＧＡＴＣＧＧＡＴＧＣＡＴＴＴＡＴＡＣＴＧＧＴＡＧＴＡＧＴＧＧＴＡＧＣＡＣＴＴＴＴ
ＴＡＣＧＣＧＡＧＴＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡ
ＣＣＴＣＧＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＴＧＡＣＴＣＴＧＣＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣ
ＡＧＣＣＧＣＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＧＡＧＡＧＧＴＴＡＴ
ＡＧＴＧＧＣＴＴＴＧＧＴＴＡＣＴＴＴＡＡＧＴＴＧ
配列番号２９２
ＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＡＣＡＴＴＴＡＴＡＧＡＴＡＣＴＴＡＧＣＣ
配列番号２９３

CTGGCATCTACTCTGGCATCT
配列番号２９４
CAAAGTTATTATAGTAGTAATAGTGTCGCT
配列番号２９５
AGCGGCTACTGGATATGC
配列番号２９６
TGCATTTATACTGGTAGTAGTGGTAGCACTTTTTACGCGA
GTTGGGCGAAAGGC
配列番号２９７
GGTTATAGTGGCTTTGGTTACTTTAAGTTG
配列番号２９８
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAYDMTQTPASVEVAVGGT
VTIKCQASEDIYRLLAWYQQKPGQPPKLLIYDSSDLASGV
PSRFKGSGSGTEFTLAISGVQCDDAATYYCQQAWSYSDID
NA
配列番号２９９
METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTC
TASGFSLSSYYMSWVRQAPGKGLEWIGIITTSGNTFYASW
AKGRLTISRTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARTSDIFYY
RNL
配列番号３００
QASEDIYRLLA
配列番号３０１
DSSDLAS
配列番号３０２
QQAWSYSDIDNA
配列番号３０３
SYYMS
配列番号３０４
IITTSGNTFYASWAKG
配列番号３０５
TSDIFYYRNL
配列番号３０６
ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGTGCCTATGATATGAC
CCAGACTCCAGCCTCTGTGGAGGTAGCTGTGGGAGGCACA
GTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTGAGGACATTTATAGGT
TATTGGCCTGGTATCAACAGAAACCAGGGGCAGCCTCCCAA
GCTCCTGATCTATGATTCATCCGATCTGGCATCTGGGGTC
CCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCA
CTCTCGCCATCAGCGGTGTGCAGTGTGACGATGCTGCCAC
TTACTACTGTCAACAGGCTTGGAGTTATAGTGATATTGAT
AATGCT
配列番号３０７
ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGG
TCGCCTGGTCACGCCGGGGACACCCCTGACACTCACCTGC
ACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGCTACTACATGAGCT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGG
AATCATTACTACTAGTGGTAATACATTTTACGCGAGCTGG

GCGAAAGGCCGGCTCACCATCTCCAGAACCTCGACCACGG
TGGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGGACACGGC
CACCTATTTCTGTGCCAGAACTTCTGATATTTTTTATTAT
CGTAACTTG
配列番号３０８
CAGGCCAGTGAGGACATTTATAGGTTATTGGCC
配列番号３０９
GATTCATCCGATCTGGCATCT
配列番号３１０
CAACAGGCTTGGAGTTATAGTGATATTGATAATGCT
配列番号３１１
AGCTACTACATGAGC
配列番号３１２
ATCATTACTACTAGTGGTAATACATTTTACGCGAGCTGGG
CGAAAGGC
配列番号３１３
ACTTCTGATATTTTTTATTATCGTAACTTG
配列番号３１４
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAAVLTQTASPVSAAVGAT
VTINCQSSSQSVYNDMDLAWFQQKPGQPPKLLIYSASTLAS
GVPSRFSGSGSGTEFTLTISGVQCDDAATYYCLGAFDDDA
DNT
配列番号３１５
METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTC
TVSGFSLTRHAITWVRQAPGKGLEWIGCIWSGGSTYYATW
AKGRFTISKTSTTVDLRITSPTTEDTATYFCARVIGDTAG
YAYFTGLDL
配列番号３１６
QSSQSVYNDMDLA
配列番号３１７
SASTLAS
配列番号３１８
LGAFDDDADNT
配列番号３１９
RHAIT
配列番号３２０
CIWSGGSTYYATWAKG
配列番号３２１
VIGDTAGYAYFTGLDL
配列番号３２２
ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGCCACGTTTGCAGCCGTGCTGAC
CCAGACTGCATCACCCGTGTCTGCCGCTGTGGGAGCCACA
GTCACCATCAACTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAATG
ACATGGACTTAGCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGCAGCC
TCCCAAGCTCCTGATCTATTCTGCATCCACTCTGGCATCT
GGGGTCCCATCGCGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAG
AGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGCAGTGTGACGATGC
TGCCACTTACTACTGTCTAGGCGCTTTTGATGATGATGCT
GATAATACT

配列番号３２３
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧ
ＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣ
ＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＣＴＡＧＧＣＡＴＧＣＡＡＴＡＡＣＣＴ
ＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧＧ
ＡＴＧＣＡＴＴＴＧＧＡＧＴＧＧＴＧＧＴＡＧＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧＧ
ＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧ
ＴＧＧＡＴＣＴＣＡＧＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣ
ＣＡＣＣＴＡＣＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＴＣＡＴＴＧＧＣＧＡＴＡＣＴＧＣＴＧＧＴ
ＴＡＴＧＣＴＴＡＴＴＴＴＡＣＧＧＧＧＣＴＴＧＡＣＴＴＧ
配列番号３２４
ＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＴＧＡＣＡＴＧＧＡＣＴＴＡＧＣＣ
配列番号３２５
ＴＣＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴ
配列番号３２６
ＣＴＡＧＧＣＧＣＴＴＴＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＣＴＧＡＴＡＡＴＡＣＴ
配列番号３２７
ＡＧＧＣＡＴＧＣＡＡＴＡＡＣＣ
配列番号３２８
ＴＧＣＡＴＴＴＧＧＡＧＴＧＧＴＧＧＴＡＧＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧＧＧ
ＣＧＡＡＡＧＧＣ
配列番号３２９
ＧＴＣＡＴＴＧＧＣＧＡＴＡＣＴＧＣＴＧＧＴＴＡＴＧＣＴＴＡＴＴＴＴＡＣＧＧＧＧＣ
ＴＴＧＡＣＴＴＧ
配列番号３３０
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＥＶＡＶＧＧＴ
ＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＶＹＮＷＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＴＡＳＳＬＡＳＧＶ
ＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＧＶＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＹＴＳＤＶＤＮ
Ｖ
配列番号３３１
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＡＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣ
ＴＶＳＧＩＤＬＳＳＹＡＭＧＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＹＩＧＩＩＳＳＳＧＳＴＹＹＡＴＷ
ＡＫＧＲＦＴＩＳＱＡＳＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＳＡＴＹＦＣＡＲＧＧＡＧＳＧ
ＧＶＷＬＬＤＧＦＤＰ
配列番号３３２
ＱＡＳＱＳＶＹＮＷＬＳ
配列番号３３３
ＴＡＳＳＬＡＳ
配列番号３３４
ＱＱＧＹＴＳＤＶＤＮＶ
配列番号３３５
ＳＹＡＭＧ
配列番号３３６
ＩＩＳＳＳＧＳＴＹＹＡＴＷＡＫＧ
配列番号３３７
ＧＧＡＧＳＧＧＶＷＬＬＤＧＦＤＰ
配列番号３３８
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＣＴＡＴＧＡＴＡＴＧＡＣ

CCAGACTCCAGCCTCTGTGGAGGTAGCTGTGGGAGGCACA
GTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATAATT
GGTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAA
GCTCCTGATCTATACTGCATCCAGTCTGGCATCTGGGGTC
CCATCGCGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCA
CTCTCACCATCAGCGGCGTGGAGTGTGCCGATGCTGCCAC
TTACTACTGTCAACAGGGTTATACTAGTGATGTTGATAAT
GTT
配列番号３３９
ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGGCCGGGGG
TCGCCTGGTCACGCCCTGGGACACCCCTGACACTCACCCTGC
ACAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTAGCTATGCAATGGGCT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATACATCGG
AATCATTAGTAGTAGTGGTAGCACATACTACGCGACCCTGG
GCGAAAGGCCGATTCACCATCTCACAAGCCTCGTCGACCA
CGGTGGATCTGAAAAATTACCAGTCCGACAACCGAGGACTC
GGCCACATATTTCTGTGCCAGAGGGGGTGCTGGTAGTGGT
GGTGTTTGGCTGCTTGATGGTTTTGATCCC
配列番号３４０
CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATAATTGGTTATCC
配列番号３４１
ACTGCATCCAGTCTGGCATCT
配列番号３４２
CAACAGGGTTATACTAGTGATGTTGATAATGTT
配列番号３４３
AGCTATGCAATGGGC
配列番号３４４
ATCATTAGTAGTAGTGGTAGCACATACTACGCGACCTGGG
CGAAAGGC
配列番号３４５
GGGGGTGCTGGTAGTGGTGGTGTTTGGCTGCTTGATGGTT
TTGATCCC
配列番号３４６
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGAKCADVVMTQTPASVSAAVGG
TVTINCQASENIYNWLAWYQQKPGQPPKLLIYTVGDLASG
VSSRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYCQQGYSSSYV
DNV
配列番号３４７
METGLRWLLLVAVLKGVQCQEQLKESGGRLVTPGTPLTLT
CTVSGFSLNDYAVGWFRQAPGKGLEWIGYIRSSGTTAYAT
WAKGRFTISATSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARGGAGSS
GVWILDGFAP
配列番号３４８
QASENIYNWLA
配列番号３４９
TVGDLAS
配列番号３５０
QQGYSSSYVDNV
配列番号３５１

D Y A V G
配列番号３５２
Y I R S S G T T A Y A T W A K G
配列番号３５３
G G A G S S G V W I L D G F A P
配列番号３５４
A T G G A C A C G A G G G C C C C A C T C A G C T G C T G G G G C T C C T G C
T G C T C T G G C T C C C A G G T G C C A A A T G T G C C G A T G T T G T G A T
G A C C C A G A C T C C A G C C T C C G T G T C T G C A G C T G T G G G A G G C
A C A G T C A C C A T C A A T T G C C A G G C C A G T G A G A A C A T T T A T A
A T T G G T T A G C C T G G T A T C A G C A G A A A C C A G G G C A G C C T C C
C A A G C T C C T G A T C T A T A C T G T A G G C G A T C T G G C A T C T G G G
G T C T C A T C G C G G T T C A A A G G C A G T G G A T C T G G G A C A G A G T
T C A C T C T C A C C A T C A G C G A C C T G G A G T G T G C C G A T G C T G C
C A C T T A C T A T T G T C A A C A G G G T T A T A G T A G T A G T T A T G T T
G A T A A T G T T
配列番号３５５
A T G G A G A C T G G G C T G C G C T G G C T T C T C C T G G T C G C T G T G C
T C A A A G G T G T C C A G T G T C A G G A G C A G C T G A A G G A G T C C G G
G G G T C G C C C T G G T C A C G G C C T G G G G A C A C C C C T G A C A C T C A C C
T G C A C A G T C T C T G G A T T C T C C C T C A A T G A C T A T G C A G T G G
G C T G G G T T C C G C C C A G G G C T C C A G G G G A A G G G G G C T G G A A T G G A T
C G G A T A C A T T C G T A G T A G T G G T A C C A C A G C C T A C G C G A C C
T G G G C G A A A G G C C G A T T C A C C A T C T C C G C T A C C T C G A C C A
C G G T G G A T C T G A A A A T C A C C A G T C C G A C A A C C G A G G A C A C
G G C C A C C T A T T T C T G T G C C A G A G G G G G G T G C T G G T A G T A G T
G G T G T G T G G A T C C C T T G A T G G T T T T G C T C C C
配列番号３５６
C A G G C C A G T G A G A A C A T T T A T A A T T G G T T A G C C
配列番号３５７
A C T G T A G G C G A T C T G G C A T C T
配列番号３５８
C A A C A G G G T T A T A G T A G T A G T T A T G T T G A T A A T G T T
配列番号３５９
G A C T A T G C A G T G G G C
配列番号３６０
T A C A T T C G T A G T A G T G G T A C C A C A G C C T A C G C G A C C T G G G
C G A A A G G C
配列番号３６１
G G G G G T G C T G G T A G T A G T G G T G T G T G G A T C C T T G A T G G T T
T T G C T C C C
配列番号３６２
M D T R A P T Q L L G L L L L W L P G A T F A Q V L T Q T P S S V S A A V G G T
V T I N C Q A S Q S V Y Q N N Y L S W F Q Q K P G Q P P K L L I Y G A A T L A S
G V P S R F K G S G S G T Q F T L T I S D L E C D D A A T Y Y C A G A Y R D V D
S
配列番号３６３
M E T G L R W L L L V A V L K G V Q C Q S L E E S G G D L V K P G A S L T L T C
T A S G F S F T S T Y Y I Y W V R Q A P G K G L E W I A C I D A G S S G S T Y Y
A T W V N G R F T I S K T S S T T V T L Q M T S L T A A D T A T Y F C A K W D Y

G G N V G W G Y D L
配列番号３６４
Q A S Q S V Y Q N N Y L S
配列番号３６５
G A A T L A S
配列番号３６６
A G A Y R D V D S
配列番号３６７
S T Y Y I Y
配列番号３６８
C I D A G S S G S T Y Y A T W V N G
配列番号３６９
W D Y G G N V G W G Y D L
配列番号３７０
A T G G A C A C G A G G G C C C C C A C T C A G C T G C T G G G G C T C C T G C
T G C T C T G G C T C C C A G G T G C C A C A T T T G C T C A A G T G C T G A C
C C A G A C T C C A T C C C T C C G T G T C T G C A G C T G T G G G A G G C A C A
G T C A C C A T C A A T T G C C A G G C C A G T C A G A G T G T T T A T C A G A
A C A A C T A C T T A T C C T G G T T T C A G C A G A A A C C A G G G C A G C C
T C C C A A G C T C C T G A T C T A T G G T G C G G C C A C T C T G G C A T C T
G G G G T C C C A T C G C G G T T C A A A G G C A G T G G A T C T G G G A C A C
A G T T C A C T C T C A C C A T C A G C G A C C T G G A G T G T G A C G A T G C
T G C C A C T T A C T A C T G T G C A G G C G C T T A T A G G G A T G T G G A T
T C T
配列番号３７１
A T G G A G A C T G G G C T G C G C T G G C T T C T C C T G G T C G C T G T G C
T C A A A G G T G T C C A G T G T C A G T C G T T G G A G G A G T C C G G G G G
A G A C C T G G T C A A G C C T G G G G C A T C C C T G A C A C T C A C C T G C
A C A G C C T C T G G A T T C T C C T T T A C T A G T A C C T A C T A C A T C T
A C T G G G T C C G C C A G G C T C C A G G G A A G G G G C T G G A G T G G A T
C G C A T G T A T T G A T G C T G G T A G T A G T G G T A G C A C T T A C T A C
G C G A C C T G G G T G A A T G G C C G A T T C A C C A T C T C C A A A A C C T
C G T C G A C C A C G G T G A C T C T G C A A A T G A C C A G T C T G A C A G C
C G C G G A C A C G G C C A C C T A T T T C T G T G C G A A A T G G G A T T A T
G G T G G T A A T G T T G G T T G G G G T T A T G A C T T G
配列番号３７２
C A G G C C A G T C A G A G T G T T T A T C A G A A C A A C T A C T T A T C C
配列番号３７３
G G T G C G G C C A C T C T G G C A T C T
配列番号３７４
G C A G G C G C T T A T A G G G A T G T G G A T T C T
配列番号３７５
A G T A C C T A C T A C A T C T A C
配列番号３７６
T G T A T T G A T G C T G G T A G T A G T G G T A G C A C T T A C T A C G C G A
C C T G G G T G A A T G G C
配列番号３７７
T G G G A T T A T G G T G G T A A T G T T G G T T G G G G T T A T G A C T T G
配列番号３７８
M D T R A P T Q L L G L L L L W L P G A R C A F E L T Q T P S S V E A A V G G T

V T I K C Q A S Q S I S S Y L A W Y Q Q K P G Q P P K F L I Y R A S T L A S G V
P S R F K G S G S G T E F T L T I S D L E C A D A A T Y Y C Q S Y Y D S V S N P
配列番号３７９
M E T G L R W L L L V A V L K G V Q C Q S L E E S G G D L V K P E G S L T L T C
K A S G L D L G T Y W F M C W V R Q A P G K G L E W I A C I Y T G S S G S T F Y
A S W V N G R F T I S K T S S T T V T L Q M T S L T A A D T A T Y F C A R G Y S
G Y G Y F K L
配列番号３８０
Q A S Q S I S S Y L A
配列番号３８１
R A S T L A S
配列番号３８２
Q S Y Y D S V S N P
配列番号３８３
T Y W F M C
配列番号３８４
C I Y T G S S G S T F Y A S W V N G
配列番号３８５
G Y S G Y G Y F K L
配列番号３８６
A T G G A C A C G A G G G C C C C C A C T C A G C T G C T G G G G C T C C T G C
T G C T C T G G C T C C C A G G T G C C A G A T G T G C A T T C G A A T T G A C
C C A G A C T C C A T C C T C C G T G G A G G C A G C T G T G G G A G G C A C A
G T C A C C A T C A A G T G C C A G G C C A G T C A G A G C A T T A G T A G T T
A C T T A G C C T G G T A T C A G C A G A A A C C A G G G C A G C C T C C C A A
G T T C C T G A T C T A C A G G G C G T C C A C T C T G G C A T C T G G G G T C
C C A T C G C G A T T C A A A G G C A G T G G A T C T G G G A C A G A G T T C A
C T C T C A C C A T C A G C G A C C T G G A G T G T G C C G A T G C T G C C A C
T T A C T A C T G T C A A A G C T A T T A T G A T A G T G T T T C A A A T C C T
配列番号３８７
A T G G A G A C T G G G C T G C G C T G G C T T C T C C T G G T C G C T G T G C
T C A A A G G T G T C C A G T G T C A G T C G T T G G A G G A G T C C G G G G G
A G A C C T G G T C A A G C C T G A G G G A T C C C T G A C A C T C A C C T G C
A A A G C C T C T G G A C T C G A C C T C G G T A C C T A C T G G T T C A T G T
G C T G G G T C C G C C A G G C T C C A G G G A A G G G G C T G G A G T G G A T
C G C T T G T A T T T A T A C T G G T A G T A G T G G T T C C A C T T T C T A C
G C G A G C T G G G T G A A T G G C C G A T T C A C C A T C T C C A A A A C C T
C G T C G A C C A C G G T G A C T C T G C A A A T G A C C A G T C T G A C A G C
C G C G G A C A C G G C C A C T T A T T T T T G T G C G A G A G G T T A T A G T
G G T T A T G G T T A T T T T A A G T T G
配列番号３８８
C A G G C C A G T C A G A G C A T T A G T A G T T A C T T A G C C
配列番号３８９
A G G G C G T C C A C T C T G G C A T C T
配列番号３９０
C A A A G C T A T T A T G A T A G T G T T T C A A A T C C T
配列番号３９１
A C C T A C T G G T T C A T G T G C
配列番号３９２
T G T A T T T A T A C T G G T A G T A G T G G T T C C A C T T T C T A C G C G A

GCTGGGTGAATGGC
配列番号３９３
GGTTATAGTGGTTATGGTTATTTTAAGTTG
配列番号３９４
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGVTFAIEMTQSPFSVSAAVGGT
VSISCQASQSVYKNNQLSWYQQKSGQPPKLLIYGASALAS
GVPSRFKGSGSGTEFTLTISDVQCDDAATYYCAGAITGSI
DTDG
配列番号３９５
METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGDLVKPGASLTLTC
TTSGFSFSSSYFICWVRQAPGKGLEWIACIYGGDGSTYYA
SWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARREWAY
SQGYFGAFDL
配列番号３９６
QASQSVYKNNQLS
配列番号３９７
GASALAS
配列番号３９８
AGAITGSIDTDG
配列番号３９９
SSYFIC
配列番号４００
CIYGGDGSTYYASWAKG
配列番号４０１
EWAYSQGYFGAFDL
配列番号４０２
ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGTCACATTTGCCCATCGAAATGAC
CCAGAGTCCATTCTCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACA
GTCAGCATCAGTTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATAAGA
ACAACCAATTATCCTGGTATCAGCAGAAATCAGGGCAGCC
TCCCAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCGGCTCTGGCATCT
GGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAG
AGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGACGATGC
TGCCACTTACTACTGTGCAGGCGCTATTACTGGTAGTATT
GATACGGATGGT
配列番号４０３
ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGTCGTTGGAGGAGTCCGGGGG
AGACCTGGTCAAGCCTGGGGGCATCCCTGACACTCACCTGC
ACAACTTCTGGATTCTCCTTCAGTAGCAGCTACTTCATTT
GCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGAT
CGCATGCATTTATGGTGGGTGATGGCAGCACATACTACGCG
AGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGT
CGACCACGGTGACGCTGCAAATGACCAGTCTGACAGCCGC
GGACACGGCCACCTATTTCTGTGCGAGAGAATGGGCATAT
AGTCAAGGTTATTTTGGTGCTTTTGATCTC
配列番号４０４
CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATAAGAACAACCAATTATCC
配列番号４０５

ＧＧＴＧＣＡＴＣＧＧＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴ
配列番号４０６
ＧＣＡＧＧＣＧＣＴＡＴＴＡＣＴＧＧＴＡＧＴＡＴＴＧＡＴＡＣＧＧＡＴＧＧＴ
配列番号４０７
ＡＧＣＡＧＣＴＡＣＴＴＣＡＴＴＴＧＣ
配列番号４０８
ＴＧＣＡＴＴＴＡＴＧＧＴＧＧＴＧＡＴＧＧＣＡＧＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴ
ＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣ
配列番号４０９
ＧＡＡＴＧＧＧＣＡＴＡＴＡＧＴＣＡＡＧＧＴＴＡＴＴＴＴＧＧＴＧＣＴＴＴＴＧＡＴＣ
ＴＣ
配列番号４１０
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＤＶＶＭＴＱＴＰＡＳＶＥＡＡＶＧＧＴ
ＶＴＩＫＣＱＡＳＥＤＩＳＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＡＡＳＮＬＥＳＧＶ
ＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＹＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＣＴＹＧＴＩＳＩＳ
ＤＧＮＡ
配列番号４１１
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣ
ＴＶＳＧＦＳＬＳＳＹＦＭＴＷＶＲＱＡＰＧＥＧＬＥＹＩＧＦＩＮＰＧＧＳＡＹＹＡＳＷ
ＶＫＧＲＦＴＩＳＫＳＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＶＬＩＶＳＹＧ
ＡＦＴＩ
配列番号４１２
ＱＡＳＥＤＩＳＳＹＬＡ
配列番号４１３
ＡＡＳＮＬＥＳ
配列番号４１４
ＱＣＴＹＧＴＩＳＩＳＤＧＮＡ
配列番号４１５
ＳＹＦＭＴ
配列番号４１６
ＦＩＮＰＧＧＳＡＹＹＡＳＷＶＫＧ
配列番号４１７
ＶＬＩＶＳＹＧＡＦＴＩ
配列番号４１８
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＡＴＧＴＴＧＴＧＡＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＣＧＴＧＧＡＧＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＧＡＴＡＴＴＡＧＴＡＧＣＴ
ＡＣＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＡ
ＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＣＴＧＣＡＴＣＣＡＡＴＣＴＧＧＡＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣ
ＴＣＡＴＣＧＣＧＡＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＡＣＡ
ＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣ
ＣＴＡＴＴＡＣＴＧＴＣＡＡＴＧＴＡＣＴＴＡＴＧＧＴＡＣＴＡＴＴＴＣＴＡＴＴＡＧＴ
ＧＡＴＧＧＴＡＡＴＧＣＴ
配列番号４１９
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＡＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧ
ＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣ
ＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＣＴＴＣＡＴＧＡＣＣＴ
ＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＧＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＡＣＡＴＣＧＧ

ＡＴＴＣＡＴＴＡＡＴＣＣＴＧＧＴＧＧＴＡＧＣＧＣＴＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧ
ＧＴＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＧＴＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧ
ＴＡＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣ
ＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＧＧＴＴＣＴＧＡＴＴＧＴＴＴＣＴＴＡＴＧＧＡ
ＧＣＣＴＴＴＡＣＣＡＴＣ

配列番号４２０

ＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＧＡＴＡＴＴＡＧＴＡＧＣＴＡＣＴＴＡＧＣＣ

配列番号４２１

ＧＣＴＧＣＡＴＣＣＡＡＴＣＴＧＧＡＡＴＣＴ

配列番号４２２

ＣＡＡＴＧＴＡＣＴＴＡＴＧＧＴＡＣＴＡＴＴＴＣＴＡＴＴＡＧＴＧＡＴＧＧＴＡＡＴＧ
ＣＴ

配列番号４２３

ＡＧＣＴＡＣＴＴＣＡＴＧＡＣＣ

配列番号４２４

ＴＴＣＡＴＴＡＡＴＣＣＴＧＧＴＧＧＴＡＧＣＧＣＴＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧ
ＴＧＡＡＡＧＧＣ

配列番号４２５

ＧＴＴＣＴＧＡＴＴＧＴＴＴＣＴＴＡＴＧＧＡＧＣＣＴＴＴＡＣＣＡＴＣ

配列番号４２６

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＤＶＶＭＴＱＴＰＡＳＶＳＡＡＶＧＧＴ
ＶＴＩＫＣＱＡＳＥＤＩＥＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＧＡＳＮＬＥＳＧＶ
ＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＣＴＹＧＩＩＳＩＳ
ＤＧＮＡ

配列番号４２７

ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣ
ＴＶＳＧＦＳＬＳＳＹＦＭＴＷＶＲＱＡＰＧＥＧＬＥＹＩＧＦＭＮＴＧＤＮＡＹＹＡＳＷ
ＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＶＬＶＶＡＹＧ
ＡＦＮＩ

配列番号４２８

ＱＡＳＥＤＩＥＳＹＬＡ

配列番号４２９

ＧＡＳＮＬＥＳ

配列番号４３０

ＱＣＴＹＧＩＩＳＩＳＤＧＮＡ

配列番号４３１

ＳＹＦＭＴ

配列番号４３２

ＦＭＮＴＧＤＮＡＹＹＡＳＷＡＫＧ

配列番号４３３

ＶＬＶＶＡＹＧＡＦＮＩ

配列番号４３４

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＡＴＧＴＴＧＴＧＡＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＧＡＣＡＴＴＧＡＡＡＧＣＴ
ＡＴＣＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＡ
ＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＡＴＣＴＧＧＡＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣ
ＴＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＴＣＡ
ＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣ

TTACTATTGTCAATGCACTTATGGTATTATTAGTATTAGT
GATGGTAATGCT
配列番号４３５
ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGG
TCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGC
ACAGTGTCTGGATTCTCCCTCAGTAGCTACTTCATGACCT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGGAGGGGCTGGAATACATCGG
ATTCATGAATACTGGTGATAACGCATACTACGCGAGCTGG
GCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGG
TGGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGGACACGGC
CACCTATTTCTGTGCCAGGGTTCTTGTTGTTGCTTATGGA
GCCTTTAACATC
配列番号４３６
CAGGCCAGTGAGGACATTGAAAGCTATCTAGCC
配列番号４３７
GGTGCATCCAATCTGGAATCT
配列番号４３８
CAATGCACTTATGGTATTATTAGTATTAGTGATGGTAATG
CT
配列番号４３９
AGCTACTTCATGACC
配列番号４４０
TTCATGAATACTGGTGATAACGCATACTACGCGAGCTGGG
CGAAAGGC
配列番号４４１
GTTCTTGTTGTTGCTTATGGAGCCTTTAACATC
配列番号４４２
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAAVLTQTPSPVSEPVGGT
VSISCQSSKSVMNNNYLAWYQQKPGQPPKLLIYGASNLAS
GVPSRFSGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCQGGYTGYS
DHGT
配列番号４４３
METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVKPDETLTLTC
TVSGIDLSSYPMNWVRQAPGKGLEWIGFINTGGTIVYASW
AKGRFTISKTSTTVDLKMTSPTTEDTATYFCARGSYVSSG
YAYYFNV
配列番号４４４
QSSKSVMNNNYLA
配列番号４４５
GASNLAS
配列番号４４６
QGGYTGYSDHGT
配列番号４４７
SYPMN
配列番号４４８
FINTGGTIVYASWAKG
配列番号４４９
GSYVSSGYAYYFNV
配列番号４５０

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGCCACACATTTGCCGCCGTGCTGAC
CCAGACTCCATCTCCCGTGTCTGAACCTGTGGGAGGCACA
GTCAGCATCAGTTGCCAGTCCAGTAAGAGTGTTATGAATA
ACAACTACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCC
TCCCAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAATCTGGCATCT
GGGGTCCCATCACGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAC
AGTTCACTCTCACCCATCAGCGACGTGCAGTGTGACGATGC
TGCCACTTACTACTGTCAAGGCGGTTATACTGGTTATAGT
GATCATGGGACT 10

配列番号４５１

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGG
TCGCCTGGTCAAGCCTGACGAAACCCTGACACTCACCTGC
ACAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTAGCTATCCAATGAACT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGG
ATTCATTAATACTGGTGGTACCATAGTCTACGCGAGCTGG
GCAAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGG
TGGATCTGAAAATGACCAGTCCGACAACCGAGGACACGGC
CACCTATTTCTGTGCCAGAGGCAGTTATGTTTCATCTGGT 20
TATGCCTACTATTTTAATGTC

配列番号４５２

CAGTCCAGTAAGAGTGTTATGAATAACAACTACTTAGCC

配列番号４５３

GGTGCATCCAATCTGGCATCT

配列番号４５４

CAAGGCGGTTATACTGGTTATAGTGATCATGGGACT

配列番号４５５

AGCTATCCAATGAAC

配列番号４５６ 30

TTCATTAATACTGGTGGTACCATAGTCTACGCGAGCTGGG
CAAAAGGC

配列番号４５７

GGCAGTTATGTTTCATCTGGTTATGCCTACTATTTTAATG
TC

配列番号４５８

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAAVLTQTPSPVSAAVGGT
VSISCQSSSQSVYNNNWLSWFQQKPGQPPKLLIYKASTLAS
GVPSRFKGSGSGTQFTLTISDVQCDDVATYYCAGGYLDSV
I 40

配列番号４５９

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTC
TVSGFSLSTYSINWVRQAPGKGLEWIGIIANSGTTFYANW
AKGRFTVSKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARESGMYNE
YGKFNI

配列番号４６０

QSSQSVYNNNWLS

配列番号４６１

KASTLAS

配列番号４６２ 50

A G G Y L D S V I
配列番号４６３
T Y S I N
配列番号４６４
I I A N S G T T F Y A N W A K G
配列番号４６５
E S G M Y N E Y G K F N I
配列番号４６６
A T G G A C A C G A G G G C C C C A C T C A G C T G C T G G G G C T C C T G C
T G C T C T G G C T C C C A G G T G C C A C A T T T G C C G C C G T G C T G A C
C C A G A C T C C A T C T C C C G T G T C T G C A G C T G T G G G A G G C A C A
G T C A G C A T C A G T T G C C A G T C C A G T C A G A G T G T T T A T A A T A
A C A A C T G G T T A T C C T G G T T T C A G C A G A A A C C A G G G C A G C C
T C C C A A G C T C C T G A T C T A C A A G G C A T C C A C T C T G G C A T C T
G G G G T C C C A T C G C G G T T C A A A G G C A G T G G A T C T G G G A C A C
A G T T C A C T C T C A C C A T C A G C G A C G T G C A G T G T G A C G A T G T
T G C C A C T T A C T A C T G T G C G G G G C G G T T A T C T T G A T A G T G T T
A T T
配列番号４６７
A T G G A G A C T G G G C T G C G C T G G C T T C T C C T G G T C G C T G T G C
T C A A A G G T G T C C A G T G T C A G T C G G T G G A G G A G T C C G G G G G
T C G C C T G G T C A C G C C T G G G A C A C C C C T G A C A C T C A C C T G C
A C A G T C T C T G G A T T C T C C C T C A G T A C C T A T T C A A T A A A C T
G G G T C C G C C A G G C T C C A G G G A A G G G C C T G G A A T G G A T C G G
A A T C A T T G C T A A T A G T G G T A C C A C A T T C T A C G C G A A C T G G
G C G A A A G G C C G A T T C A C C G T C T C C A A A A C C T C G A C C A C G G
T G G A T C T G A A A A T C A C C A G T C C G A C A A C C G A G G A C A C G G C
C A C C T A T T T C T G T G C C A G A G A G A G T G G A A T G T A C A A T G A A
T A T G G T A A A T T T A A C A T C
配列番号４６８
C A G T C C A G T C A G A G T G T T T A T A A T A A C A A C T G G T T A T C C
配列番号４６９
A A G G C A T C C A C T C T G G C A T C T
配列番号４７０
G C G G G C G G T T A T C T T G A T A G T G T T A T T
配列番号４７１
A C C T A T T C A A T A A A C
配列番号４７２
A T C A T T G C T A A T A G T G G T A C C A C A T T C T A C G C G A A C T G G G
C G A A A G G C
配列番号４７３
G A G A G T G G A A T G T A C A A T G A A T A T G G T A A A T T T A A C A T C
配列番号４７４
M D T R A P T Q L L G L L L L W L P G A R C A S D M T Q T P S S V S A A V G G T
V T I N C Q A S E N I Y S F L A W Y Q Q K P G Q P P K L L I F K A S T L A S G V
S S R F K G S G S G T Q F T L T I S D L E C D D A A T Y Y C Q Q G A T V Y D I D
N N
配列番号４７５
M E T G L R W L L L V A V L K G V Q C Q S L E E S G G R L V T P G T P L T L T C
T V S G I D L S A Y A M I W V R Q A P G E G L E W I T I I Y P N G I T Y Y A N W

A K G R F T V S K T S T A M D L K I T S P T T E D T A T Y F C A R D A E S S K N
A Y W G Y F N V
配列番号４７６
Q A S E N I Y S F L A
配列番号４７７
K A S T L A S
配列番号４７８
Q Q G A T V Y D I D N N
配列番号４７９
A Y A M I
配列番号４８０
I I Y P N G I T Y Y A N W A K G
配列番号４８１
D A E S S K N A Y W G Y F N V
配列番号４８２
A T G G A C A C G A G G G C C C C C A C T C A G C T G C T G G G G C T C C T G C
T G C T C T G G C T C C C A G G T G C C A G A T G T G C C T C T G A T A T G A C
C C A G A C T C C A T C C T C C G T G T C T G C A G C T G T G G G A G G C A C A
G T C A C C A T C A A T T G C C A G G C C A G T G A G A A C A T T T A T A G C T
T T T T G G C C T G G T A T C A G C A G A A A C C A G G G C A G C C T C C C A A
G C T C C T G A T C T T C A A G G C T T C C A C T C T G G C A T C T G G G G T C
T C A T C G C G G T T C A A A G G C A G T G G A T C T G G G A C A C A G T T C A
C T C T C A C C A T C A G C G A C C T G G A G T G T G A C G A T G C T G C C A C
T T A C T A C T G T C A A C A G G G T G C T A C T G T G T A T G A T A T T G A T
A A T A A T
配列番号４８３
A T G G A G A C T G G G C T G C G C T G G C T T C T C C T G G T C G C T G T G C
T C A A A G G T G T C C A G T G T C A G T C G C T G G A G G A G T C C G G G G G
T C G C C T G G T C A C G C C T G G G A C A C C C C T G A C A C T C A C C T G C
A C A G T T T C T G G A A T C G A C C T C A G T G C C T A T G C A A T G A T C T
G G G T C C G C C A G G C T C C A G G G G A G G G G C T G G A A T G G A T C A C
A A T C A T T T A T C C T A A T G G T A T C A C A T A C T A C G C G A A C T G G
G C G A A A G G C C G A T T C A C C G T C T C C A A A A C C T C G A C C G C G A
T G G A T C T G A A A A T C A C C A G T C C G A C A A C C G A G G A C A C G G C
C A C C T A T T T C T G T G C C A G A G A T G C A G A A A G T A G T A A G A A T
G C T T A T T G G G G C T A C T T T A A C G T C
配列番号４８４
C A G G C C A G T G A G A A C A T T T A T A G C T T T T T G G C C
配列番号４８５
A A G G C T T C C A C T C T G G C A T C T
配列番号４８６
C A A C A G G G T G C T A C T G T G T A T G A T A T T G A T A A T A A T
配列番号４８７
G C C T A T G C A A T G A T C
配列番号４８８
A T C A T T T A T C C T A A T G G T A T C A C A T A C T A C G C G A A C T G G G
C G A A A G G C
配列番号４８９
G A T G C A G A A A G T A G T A A G A A T G C T T A T T G G G G C T A C T T T A
A C G T C

配列番号４９０
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡＳＤＭＴＱＴＰＳＳＶＳＡＡＶＧＧＴ
ＶＴＩＮＣＱＡＳＥＮＩＹＳＦＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＦＲＡＳＴＬＡＳＧＶ
ＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＤＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＡＴＶＹＤＩＤ
ＮＮ
配列番号４９１
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣ
ＴＶＳＧＩＤＬＳＡＹＡＭＩＷＶＲＱＡＰＧＥＧＬＥＷＩＴＩＩＹＰＮＧＩＴＹＹＡＮＷ
ＡＫＧＲＦＴＶＳＫＴＳＴＡＭＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＡＥＳＳＫＮ
ＡＹＷＧＹＦＮＶ
配列番号４９２
ＱＡＳＥＮＩＹＳＦＬＡ
配列番号４９３
ＲＡＳＴＬＡＳ
配列番号４９４
ＱＱＧＡＴＶＹＤＩＤＮＮ
配列番号４９５
ＡＹＡＭＩ
配列番号４９６
ＩＩＹＰＮＧＩＴＹＹＡＮＷＡＫＧ
配列番号４９７
ＤＡＥＳＳＫＮＡＹＷＧＹＦＮＶ
配列番号４９８
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＣＴＣＴＧＡＴＡＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＣＴＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＡＡＣＡＴＴＴＡＴＡＧＣＴ
ＴＴＴＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＡ
ＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＴＣＡＧＧＧＣＴＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣ
ＴＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣＡＧＴＴＣＡ
ＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣ
ＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＴＧＣＴＡＣＴＧＴＧＴＡＴＧＡＴＡＴＴＧＡＴ
ＡＡＴＡＡＴ
配列番号４９９
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧ
ＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣ
ＡＣＡＧＴＴＴＣＴＧＧＡＡＴＣＧＡＣＣＴＣＡＧＴＧＣＣＴＡＴＧＣＡＡＴＧＡＴＣＴ
ＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＧＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＡＣ
ＡＡＴＣＡＴＴＴＡＴＣＣＴＡＡＴＧＧＴＡＴＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＡＣＴＧＧ
ＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＧＣＧＡ
ＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣ
ＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＡＴＧＣＡＧＡＡＡＧＴＡＧＴＡＡＧＡＡＴ
ＧＣＴＴＡＴＴＧＧＧＧＣＴＡＣＴＴＴＡＡＣＧＴＣ
配列番号５００
ＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＡＡＣＡＴＴＴＡＴＡＧＣＴＴＴＴＴＧＧＣＣ
配列番号５０１
ＡＧＧＧＣＴＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴ
配列番号５０２
ＣＡＡＣＡＧＧＧＴＧＣＴＡＣＴＧＴＧＴＡＴＧＡＴＡＴＴＧＡＴＡＡＴＡＡＴ

配列番号５０３
ＧＣＣＴＡＴＧＣＡＡＴＧＡＴＣ
配列番号５０４
ＡＴＣＡＴＴＴＡＴＣＣＴＡＡＴＧＧＴＡＴＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＡＣＴＧＧＧ
ＣＧＡＡＡＧＧＣ
配列番号５０５
ＧＡＴＧＣＡＧＡＡＡＧＴＡＧＴＡＡＧＡＡＴＧＣＴＴＡＴＴＧＧＧＧＣＴＡＣＴＴＴＡ
ＡＣＧＴＣ
配列番号５０６
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＩＥＭＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴ
ＶＴＩＮＣＱＡＳＥＳＶＦＮＮＭＬＳＷＹＱＱＫＰＧＨＳＰＫＬＬＩＹＤＡＳＤＬＡＳＧ
ＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＥＣＤＤＡＡＴＹＹＣＡＧＹＫＳＤＳＮＤ
ＧＤＮＶ
配列番号５０７
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣ
ＴＶＳＧＦＳＬＮＲＮＳＩＴＷＶＲＱＡＰＧＥＧＬＥＷＩＧＩＩＴＧＳＧＲＴＹＹＡＮＷ
ＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＨＰＧＬＧＳ
ＧＮＩ
配列番号５０８
ＱＡＳＥＳＶＦＮＮＭＬＳ
配列番号５０９
ＤＡＳＤＬＡＳ
配列番号５１０
ＡＧＹＫＳＤＳＮＤＧＤＮＶ
配列番号５１１
ＲＮＳＩＴ
配列番号５１２
ＩＩＴＧＳＧＲＴＹＹＡＮＷＡＫＧ
配列番号５１３
ＧＨＰＧＬＧＳＧＮＩ
配列番号５１４
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＣＡＴＴＧＡＡＡＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＣＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＣＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＡＧＴＧＴＴＴＴＴＡＡＴＡ
ＡＴＡＴＧＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＣＴＣＴＣＣ
ＴＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＡＴＧＣＡＴＣＣＧＡＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧ
ＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣＡＧＴ
ＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＴＧＧＣＧＴＧＧＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣＴＧＣ
ＣＡＣＴＴＡＣＴＡＴＴＧＴＧＣＡＧＧＧＴＡＴＡＡＡＡＧＴＧＡＴＡＧＴＡＡＴＧＡＴ
ＧＧＣＧＡＴＡＡＴＧＴＴ
配列番号５１５
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧ
ＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣ
ＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＡＣＡＧＧＡＡＴＴＣＡＡＴＡＡＣＣＴ
ＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＧＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧＧ
ＡＡＴＣＡＴＴＡＣＴＧＧＴＡＧＴＧＧＴＡＧＡＡＣＧＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＡＣＴＧＧ
ＧＣＡＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧ
ＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣ

CACCTATTTCTGTGCCAGAGGCCATCCTGGTCTTGGTAGT
GGTAACATC
配列番号５１６
CAGGCCAGTGAGAGTGTTTTTAATAATATGTTATCC
配列番号５１７
GATGCATCCGATCTGGCATCT
配列番号５１８
GCAGGGTATAAAAGTGATAGTAATGATGGCGATAATGTT
配列番号５１９
AGGAATTCAATAACC
配列番号５２０
ATCATTACTGGTAGTGGTAGAACGTACTACGCGAACTGGG
CAAAAGGC
配列番号５２１
GGCCATCCTGGTCTTGGTAGTGGTAACATC
配列番号５２２
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAQVLTQTASSVSAAVGGT
VTINCQSSQSVYNNYLSWYQQKPGQPPKLLIYTASSLASG
VPSRFKGSGSGTQFTLTISEVQCDDAATYYCQGYYSGPII
T
配列番号５２３
METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTC
TASGFSLNNYYIQWVRQAPGEGLEWIGIIYAGGSAYYATW
ANGRFTIAKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGTFDGY
EL
配列番号５２４
QSSQSVYNNYLS
配列番号５２５
TASSLAS
配列番号５２６
QGYYSGPIIT
配列番号５２７
NYYIQ
配列番号５２８
IIYAGGSAYYATWANG
配列番号５２９
GTFDGYEL
配列番号５３０
ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGCCACATTTGCGCAAGTGCTGAC
CCAGACTGCATCGTCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACA
GTCACCATCAATTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAATA
ACTACTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCC
CAAGCTCCTGATCTATACTGCATCCAGCCTGGCATCTGGG
GTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGT
TCACTCTCACCATCAGCGAAGTGCAGTGTGACGATGCTGC
CACTTACTACTGTCAAGGCTATTATAGTGGTCCTATAATT
ACT
配列番号５３１
ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC

TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGG
TCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGC
ACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAATAACTACTACATACAAT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGGAGGGGCTGGAATGGATCGG
GATCATTTATGCTGGTGGTAGCGCATACTACGCGACCTGG
GCAAACGGCCGATTCACCATCGCCAAAACCTCGTCGACCA
CGGTGGATCTGAAGATGACCAGTCTGACAACCGAGGACAC
GGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGACATTTGATGGTTAT
GAGTTG
配列番号532
CAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAATAACTACTTATCC
配列番号533
ACTGCATCCAGCCTGGCATCT
配列番号534
CAAGGCTATTATAGTGGTCCTATAATTACT
配列番号535
AACTACTACATACAA
配列番号536
ATCATTTATGCTGGTGGTAGCGCATACTACGCGACCTGGG
CAAACGGC
配列番号537
GGGACATTTGATGGTTATGAGTTG
配列番号538
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAQVLTQTPSPVSVPVGDT
VTISCQSSESVYSNNLLSWYQQKPGQPPKLLIYRASNLAS
GVPSRFKGSGSGTQFTLTISGAQCDDAATYYCQGYYSGVI
NS
配列番号539
METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTC
TVSGFSLSSYFMSWVRQAPGEGLEYIGFINPGGSAYYASW
ASGRLTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARILIVSYG
AFTI
配列番号540
QSSESVYSNNLLS
配列番号541
RASNLAS
配列番号542
QGYYSGVINS
配列番号543
SYFMS
配列番号544
FINPGGSAYYASWASG
配列番号545
ILIVSYGAFTI
配列番号546
ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGCCACATTTGCCCAAGTGCTGAC
CCAGACTCCATCCCCCTGTGTCTGTCCCTGTGGGAGACACA
GTCACCATCAGTTGCCAGTCCAGTGAGAGCGTTTATAGTA
ATAACCTCTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCC

TCCCAAGCTCCTGATCTACAGGGCATCCAATCTGGCATCT
GGTGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAC
AGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGCACAGTGTGACGATGC
TGCCACTTACTACTGTCAAGGCTATTATAGTGGTGTCATT
AATAGT

配列番号５４７

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGG
TCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGC
ACAGTGTCTGGATTCTCCCTCAGTAGCTACTTCATGAGCT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGGAGGGGCTGGAATACATCGG
ATTCATTAATCCTGGTGGTAGCGCATACTACGCGAGCTGG
GCGAGTGGCCGACTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGG
TAGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGGACACGGC
CACCTATTTCTGTGCCAGGATTCTTATTGTTTCTTATGGA
GCCTTTACCATC

配列番号５４８

CAGTCCAGTGAGAGCGTTTATAGTAATAACCTCTTATCC

配列番号５４９

AGGGCATCCAATCTGGCATCT

配列番号５５０

CAAGGCTATTATAGTGGTGTCATTAATAGT

配列番号５５１

AGCTACTTCATGAGC

配列番号５５２

TTCATTAATCCTGGTGGTAGCGCATACTACGCGAGCTGGG
CGAGTGGC

配列番号５５３

ATTCTTATTGTTTCTTATGGAGCCTTTACCATC

配列番号５５４

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAYDMTQTPASVEVAVGGT
VTIKCQATESIGNELSWYQQKPGQAPKLLIYSASTLASGV
PSRFKGSGSGTQFTLTITGVECDDAATYYCQQGYSSANID
NA

配列番号５５５

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTC
TVSGFSLSKYYMSWVRQAPEKGLKYIGYIDSTTVNTYYAT
WARGRFTISKTSTTVDLKITSPTSEDTATYFCARGSTYFT
DGGHRLDL

配列番号５５６

QATESIGNELS

配列番号５５７

SASTLAS

配列番号５５８

QQGYSSANIDNA

配列番号５５９

KYYMS

配列番号５６０

YIDSTTVNTYYATWARG

配列番号５６１

G S T Y F T D G G H R L D L
配列番号５６２
A T G G A C A C G A G G G C C C C A C T C A G C T G C T G G G G C T C C T G C
T G C T C T G G C T C C C A G G T G C C A G A T G T G C C T A T G A T A T G A C
C C A G A C T C C A G C C T C T G T G G A G G T A G C T G T G G G A G G C A C A
G T C A C C A T C A A G T G C C A G G C C A C T G A G A G C A T T G G C A A T G
A G T T A T C C T G G T A T C A G C A G A A A C C A G G G C A G G C T C C C A A
G C T C C T G A T C T A T T C T G C A T C C A C T C T G G C A T C T G G G G T C
C C A T C G C G G T T C A A A G G C A G T G G A T C T G G G A C A C A G T T C A
C T C T C A C C A T C A C C G G C G T G G A G T G T G A T G A T G C T G C C A C
T T A C T A C T G T C A A C A G G G T T A T A G T A G T G C T A A T A T T G A T
A A T G C T
配列番号５６３
A T G G A G A C T G G G C T G C G C T G G C T T C T C C T G G T C G C T G T G C
T C A A A G G T G T C C A G T G T C A G T C G C T G G A G G A G T C C G G G G G
T C G C C T G G T C A C G C C T G G G A C A C C C C T G A C A C T C A C C T G C
A C C G T C T C T G G A T T C T C C C T C A G T A A G T A C T A C A T G A G C T
G G G T C C G C C A G G C T C C A G A G A A G G G G C T G A A A T A C A T C G G
A T A C A T T G A T A G T A C T A C T G T T A A T A C A T A C T A C G C G A C C
T G G G C G A G A G G C C G A T T C A C C A T C T C C A A A A C C T C G A C C A
C G G T G G A T C T G A A G A T C A C C A G T C C G A C A A G T G A G G A C A C
G G C C A C C T A T T T C T G T G C C A G A G G A A G T A C T T A T T T T A C T
G A T G G A G G C C A T C G G T T G G A T C T C
配列番号５６４
C A G G C C A C T G A G A G C A T T G G C A A T G A G T T A T C C
配列番号５６５
T C T G C A T C C A C T C T G G C A T C T
配列番号５６６
C A A C A G G G T T A T A G T A G T G C T A A T A T T G A T A A T G C T
配列番号５６７
A A G T A C T A C A T G A G C
配列番号５６８
T A C A T T G A T A G T A C T A C T G T T A A T A C A T A C T A C G C G A C C T
G G G C G A G A G G C
配列番号５６９
G G A A G T A C T T A T T T T A C T G A T G G A G G C C A T C G G T T G G A T C
T C
配列番号５７０
M D T R A P T Q L L G L L L L W L P G A R C A Y D M T Q T P A S V E V A V G G T
V T I K C Q A T E S I G N E L S W Y Q Q K P G Q A P K L L I Y S A S T L A S G V
P S R F K G S G S G T Q F T L T I T G V E C D D A A T Y Y C Q Q G Y S S A N I D
N A
配列番号５７１
M E T G L R W L L L V A V L K G V Q C Q S L E E S G G R L V T P G T P L T L T C
T V S G F S L S T Y N M G W V R Q A P G K G L E W I G S I T I D G R T Y Y A S W
A K G R F T V S K S S T T V D L K M T S L T T G D T A T Y F C A R I L I V S Y G
A F T I
配列番号５７２
Q A T E S I G N E L S
配列番号５７３

ＳＡＳＴＬＡＳ
配列番号５７４
ＱＱＧＹＳＳＡＮＩＤＮＡ
配列番号５７５
ＴＹＮＭＧ
配列番号５７６
ＳＩＴＩＤＧＲＴＹＹＡＳＷＡＫＧ
配列番号５７７
ＩＬＩＶＳＹＧＡＦＴＩ
配列番号５７８
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＣＴＡＴＧＡＴＡＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＴＧＴＧＧＡＧＧＴＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＣＴＧＡＧＡＧＣＡＴＴＧＧＣＡＡＴＧ
ＡＧＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＧＣＴＣＣＣＡＡ
ＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＴＣＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣ
ＣＣＡＴＣＧＣＧＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣＡＧＴＴＣＡ
ＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＣＧＧＣＧＴＧＧＡＧＴＧＴＧＡＴＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣ
ＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＧＴＡＧＴＧＣＴＡＡＴＡＴＴＧＡＴ
ＡＡＴＧＣＴ
配列番号５７９
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧ
ＴＣＧＣＣＴＧＧＴＡＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣ
ＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＣＣＴＡＣＡＡＣＡＴＧＧＧＣＴ
ＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧＧ
ＡＡＧＴＡＴＴＡＣＴＡＴＴＧＡＴＧＧＴＣＧＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧ
ＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＣＡＡＡＡＧＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧ
ＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣＡＡＣＣＧＧＧＧＡＣＡＣＧＧＣ
ＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＧＡＴＴＣＴＴＡＴＴＧＴＴＴＣＴＴＡＴＧＧＧ
ＧＣＣＴＴＴＡＣＣＡＴＣ
配列番号５８０
ＣＡＧＧＣＣＡＣＴＧＡＧＡＧＣＡＴＴＧＧＣＡＡＴＧＡＧＴＴＡＴＣＣ
配列番号５８１
ＴＣＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴ
配列番号５８２
ＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＧＴＡＧＴＧＣＴＡＡＴＡＴＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴ
配列番号５８３
ＡＣＣＴＡＣＡＡＣＡＴＧＧＧＣ
配列番号５８４
ＡＧＴＡＴＴＡＣＴＡＴＴＧＡＴＧＧＴＣＧＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧ
ＣＧＡＡＡＧＧＣ
配列番号５８５
ＡＴＴＣＴＴＡＴＴＧＴＴＴＣＴＴＡＴＧＧＧＧＣＣＴＴＴＡＣＣＡＴＣ
配列番号５８６
ＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫ
ＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨ
ＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ
配列番号５８７
ＧＴＧＧＣＴＧＣＡＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴＣＡＴＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣＴＧＡＴＧ

AGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT
GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAG
GTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTG
TCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAG
CAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCT
CGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
配列番号５８８
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK
配列番号５８９
GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCT
CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTG
CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG
TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCC
CGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG
CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC
TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG
TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCA
CACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGA
CCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCC
TCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGT
GGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG
TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGC
CGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAG
CGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG
GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCC
CCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCG
AGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAG
ATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG
GCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAA
TGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCA
CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACG
CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
配列番号５９０
VPPGEDSKDVAAPHR
配列番号５９１
GEDSKDVAAPHRQPL
配列番号５９２
SKDVAAPHRQPLTSS
配列番号５９３

V A A P H R Q P L T S S E R I
配列番号５９４
P H R Q P L T S S E R I D K Q
配列番号５９５
Q P L T S S E R I D K Q I R Y
配列番号５９６
T S S E R I D K Q I R Y I L D
配列番号５９７
E R I D K Q I R Y I L D G I S
配列番号５９８
D K Q I R Y I L D G I S A L R
配列番号５９９
I R Y I L D G I S A L R K E T
配列番号６００
I L D G I S A L R K E T C N K
配列番号６０１
G I S A L R K E T C N K S N M
配列番号６０２
A L R K E T C N K S N M C E S
配列番号６０３
K E T C N K S N M C E S S K E
配列番号６０４
C N K S N M C E S S K E A L A
配列番号６０５
S N M C E S S K E A L A E N N
配列番号６０６
C E S S K E A L A E N N L N L
配列番号６０７
S K E A L A E N N L N L P K M
配列番号６０８
A L A E N N L N L P K M A E K
配列番号６０９
E N N L N L P K M A E K D G C
配列番号６１０
L N L P K M A E K D G C F Q S
配列番号６１１
P K M A E K D G C F Q S G F N
配列番号６１２
A E K D G C F Q S G F N E E T
配列番号６１３
D G C F Q S G F N E E T C L V
配列番号６１４
F Q S G F N E E T C L V K I I
配列番号６１５
G F N E E T C L V K I I T G L
配列番号６１６
E E T C L V K I I T G L L E F
配列番号６１７
C L V K I I T G L L E F E V Y
配列番号６１８

K I I T G L L E F E V Y L E Y
配列番号６１９
T G L L E F E V Y L E Y L Q N
配列番号６２０
L E F E V Y L E Y L Q N R F E
配列番号６２１
E V Y L E Y L Q N R F E S S E
配列番号６２２
L E Y L Q N R F E S S E E Q A
配列番号６２３
L Q N R F E S S E E Q A R A V
配列番号６２４
R F E S S E E Q A R A V Q M S
配列番号６２５
S S E E Q A R A V Q M S T K V
配列番号６２６
E Q A R A V Q M S T K V L I Q
配列番号６２７
R A V Q M S T K V L I Q F L Q
配列番号６２８
Q M S T K V L I Q F L Q K K A
配列番号６２９
T K V L I Q F L Q K K A K N L
配列番号６３０
L I Q F L Q K K A K N L D A I
配列番号６３１
F L Q K K A K N L D A I T T P
配列番号６３２
K K A K N L D A I T T P D P T
配列番号６３３
K N L D A I T T P D P T T N A
配列番号６３４
D A I T T P D P T T N A S L L
配列番号６３５
T T P D P T T N A S L L T K L
配列番号６３６
D P T T N A S L L T K L Q A Q
配列番号６３７
T N A S L L T K L Q A Q N Q W
配列番号６３８
S L L T K L Q A Q N Q W L Q D
配列番号６３９
T K L Q A Q N Q W L Q D M T T
配列番号６４０
Q A Q N Q W L Q D M T T H L I
配列番号６４１
N Q W L Q D M T T H L I L R S
配列番号６４２
L Q D M T T H L I L R S F K E
配列番号６４３

M T T H L I L R S F K E F L Q
配列番号６４４
H L I L R S F K E F L Q S S L
配列番号６４５
L R S F K E F L Q S S L R A L
配列番号６４６
F K E F L Q S S L R A L R Q M
配列番号６４７
A Y D M T Q T P A S V S A A V G G T V T I K C Q A S Q S I N N E L S W Y Q Q K P
G Q R P K L L I Y R A S T L A S G V S S R F K G S G S G T E F T L T I S D L E C
A D A A T Y Y C Q Q G Y S L R N I D N A F G G G T E V V V K R
配列番号６４８
A I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q G I R N D L G W Y Q Q K P
G K A P K L L I Y A A S S L Q S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P
E D F A T Y Y C
配列番号６４９
D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q G I S N Y L A W Y Q Q K P
G K V P K L L I Y A A S T L Q S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P
E D V A T Y Y C
配列番号６５０
D I Q M T Q S P S T L S A S V G D R V T I T C R A S Q S I S S W L A W Y Q Q K P
G K A P K L L I Y K A S S L E S G V P S R F S G S G S G T E F T L T I S S L Q P
D D F A T Y Y C
配列番号６５１
A I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C Q A S Q S I N N E L S W Y Q Q K P
G K A P K L L I Y R A S T L A S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P
E D F A T Y Y C Q Q G Y S L R N I D N A F G G G T K V E I K R
配列番号６５２
Q S L E E S G G R L V T P G T P L T L T C T A S G F S L S N Y Y V T W V R Q A P
G K G L E W I G I I Y G S D E T A Y A T W A I G R F T I S K T S T T V D L K M T
S L T A A D T A T Y F C A R D D S S D W D A K F N L W G Q G T L V T V S S
配列番号６５３
E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T V S S N Y M S W V R Q A
P G K G L E W V S V I Y S G G S T Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L
Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R
配列番号６５４
E V Q L V E S G G G L I Q P G G S L R L S C A A S G F T V S S N Y M S W V R Q A
P G K G L E W V S V I Y S G G S T Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L
Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R
配列番号６５５
E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S S Y A M S W V R Q A
P G K G L E W V S V I Y S G G S S T Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y
L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A K
配列番号６５６
E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F S L S N Y Y V T W V R Q A
P G K G L E W V G I I Y G S D E T A Y A T W A I G R F T I S R D N S K N T L Y L
Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R D D S S D W D A K F N L W G Q G T L V T V S S
配列番号６５７
E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F S L S N Y Y V T W V R Q A
P G K G L E W V G I I Y G S D E T A Y A T S A I G R F T I S R D N S K N T L Y L

Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R D D S S D W D A K F N L W G Q G T L V T V S S
配列番号６５８
M E T G L R W L L L V A V L K G V Q C Q S L E E S G G R L V T P G T P L T L T C
T A S G F S L S N Y Y V T W V R Q A P G K G L E W I G I I Y G S D E T A Y A T S
A I G R F T I S K T S T T V D L K M T S L T A A D T A T Y F C A R D D S S D W D
A K F N L W G Q G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A
L G C L V K
配列番号６５９
Ｉ Ｉ Y G S D E T A Y A T S A I G
配列番号６６０
M D T R A P T Q L L G L L L L W L P G A R C A Y D M T Q T P A S V S A A V G G T
V T I K C Q A S Q S I N N E L S W Y Q Q K P G Q R P K L L I Y R A S T L A S G V
S S R F K G S G S G T E F T L T I S D L E C A D A A T Y Y C Q Q G Y S L R N I D
N A
配列番号６６１
M E T G L R W L L L V A V L K G V Q C Q S L E E S G G R L V T P G T P L T L T C
T A S G F S L S N Y Y V T W V R Q A P G K G L E W I G I I Y G S D E T A Y A T W
A I G R F T I S K T S T T V D L K M T S L T A A D T A T Y F C A R D D S S D W D
A K F N L
配列番号６６２
A T G G A C A C G A G G G C C C C C A C T C A G C T G C T G G G G C T C C T G C
T G C T C T G G C T C C C A G G T G C C A G A T G T G C C T A T G A T A T G A C
C C A G A C T C C A G C C T C G G T G T C T G C A G C T G T G G G A G G C A C A
G T C A C C A T C A A G T G C C A G G C C A G T C A G A G C A T T A A C A A T G
A A T T A T C C T G G T A T C A G C A G A A A C C A G G G C A G C G T C C C A A
G C T C C T G A T C T A T A G G G C A T C C A C T C T G G C A T C T G G G G T C
T C A T C G C G G T T C A A A G G C A G T G G A T C T G G G A C A G A G T T C A
C T C T C A C C A T C A G C G A C C T G G A G T G T G C C G A T G C T G C C A C
T T A C T A C T G T C A A C A G G G T T A T A G T C T G A G G A A T A T T G A T
A A T G C T
配列番号６６３
A T G G A G A C T G G G C T G C G C T G G C T T C T C C T G G T C G C T G T G C
T C A A A G G T G T C C A G T G T C A G T C G C T G G A G G A G T C C G G G G G
T C G C C T G G T C A C G C C T G G G A C A C C C C T G A C A C T C A C C T G C
A C A G C C T C T G G A T T C T C C C T C A G T A A C T A C T A C G T G A C C T
G G G T C C G C C A G G C T C C A G G G A A G G G G C T G G A A T G G A T C G G
A A T C A T T T A T G G T A G T G A T G A A A C G G C C T A C G C G A C C T G G
G C G A T A G G C C G A T T C A C C A T C T C C A A A A C C T C G A C C A C G G
T G G A T C T G A A A A T G A C C A G T C T G A C A G C C G C G G A C A C G G C
C A C C T A T T T C T G T G C C A G A G A T G A T A G T A G T G A C T G G G A T
G C A A A A T T T A A C T T G
配列番号６６４
E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F S L S N Y Y V T W V R Q A
P G K G L E W V G I I Y G S D E T A Y A T W A I G R F T I S R D N S K N T L Y L
Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R D D S S D W D A K F N L W G Q G T L V T V S S
A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S
W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T
Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T C P P C P A P E L L G G
P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W
Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y A S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K

E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E
L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V
L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T
Q K S L S L S P G K

配列番号６６５

E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F S L S N Y Y V T W V R Q A
P G K G L E W V G I I Y G S D E T A Y A T S A I G R F T I S R D N S K N T L Y L
Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R D D S S D W D A K F N L W G Q G T L V T V S S
A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S
W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T
Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T C P P C P A P E L L G G
P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W
Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y A S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K
E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E
L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V
L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T
Q K S L S L S P G K

配列番号６６６

I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C Q A S Q S I N N E L S W Y Q Q K P G
K A P K L L I Y R A S T L A S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P D
D F A T Y Y C Q Q G Y S L R N I D N A F G G G T K V E I K R T V A A P S V F I F
P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N
S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H
Q G L S S P V T K S F N R G E C

配列番号６６７

M D T R A P T Q L L G L L L L W L P G A R C A Y D M T Q T P A S V E V A V G G T
V T I N C Q A S E T I Y S W L S W Y Q Q K P G Q P P K L L I Y Q A S D L A S G V
P S R F S G S G S G A G T E Y T L T I S G V Q C D D A A T Y Y C Q Q G Y S G S N V D
N V

配列番号６６８

M E T G L R W L L L V A V L K G V Q C Q E Q L K E S G G R L V T P G T P L T L T
C T A S G F S L N D H A M G W V R Q A P G K G L E Y I G F I N S G G S A R Y A S
W A E G R F T I S R T S T T V D L K M T S L T T E D T A T Y F C V R G G A V W S
I H S F D P

配列番号６６９

A T G G A C A C G A G G G C C C C C A C T C A G C T G C T G G G G C T C C T G C
T G C T C T G G C T C C C A G G T G C C A G A T G T G C C T A T G A T A T G A C
C C A G A C T C C A G C C T C T G T G G A G G T A G C T G T G G G A G G C A C A
G T C A C C A T C A A T T G C C A G G C C A G T G A G A C C A T T T A C A G T T
G G T T A T C C T G G T A T C A G C A G A A G C C A G G G C A G C C T C C C A A
G C T C C T G A T C T A C C A G G C A T C C G A T C T G G C A T C T G G G G T C
C C A T C G C G A T T C A G C G G C A G T G G G G C T G G G A C A G A G T A C A
C T C T C A C C A T C A G C G G C G T G C A G T G T G A C G A T G C T G C C A C
T T A C T A C T G T C A A C A G G G T T A T A G T G G T A G T A A T G T T G A T
A A T G T T

配列番号６７０

A T G G A G A C T G G G C T G C G C T G G C T T C T C C T G G T C G C T G T G C
T C A A A G G T G T C C A G T G T C A G G A G C A G C T G A A G G A G T C C G G
G G G T C G C C T G G T C A C G C C T G G G A C A C C C C T G A C A C T T A C C
T G C A C A G C C T C T G G A T T C T C C C T C A A T G A C C A T G C A A T G G

GCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATACAT
CGGATTCATTAATAGTGGTGGTAGCGCACGCTACGCGAGC
TGGGCAGAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAACCTCGACCA
CGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACAC
GGCCACCTATTTCTGTGTCAGAGGGGGTGCTGTTTGGAGT
ATTCATAGTTTTGATCCC

配列番号671

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAAVLTQTPSPVSAAVGGT
VSISCQASQSVYDNNYLSWFQQKPGQPPKLLIYGASTLAS
GVPSRFVGSGSGTQFTLTITDVQCDDAATYYCAGVYDDDS
DNA

配列番号672

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTC
TASGFSLSVYYMNWVRQAPGKGLEWIGFITMSDNINYASW
AKGRFTISKTSTTVDLKMTSPTTEDTATYFCARSRGWGTM
GRLDL

配列番号673

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGCCACATTTGCCGCCGTGCTGAC
CCAGACTCCATCTCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACA
GTCAGCATCAGTTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGACA
ACAACTACTTATCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGCAGCC
TCCCAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCACTCTGGCATCT
GGGGTCCCATCGCGGTTCGTGGGCAGTGGATCTGGGACAC
AGTTCACTCTCACCATCAGCAGACGTGCAGTGTGACGATGC
TGCCACTTACTATTGTGCAGGCGTTTATGATGATGATAGT
GATAATGCC

配列番号674

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTGGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGG
TCGCCTGGTCACCCCCTGGGACACCCCCTGACACTCACCTGC
ACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTGTCTACTACATGAACT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGG
ATTCATTACAATGAGTGATAATATAAATTACGCGAGCTGG
GCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGG
TGGATCTGAAAATGACCAGTCCGACAACCGAGGACACGGC
CACCTATTTCTGTGCCAGGAGTCGTGGCTGGGGTACAATG
GGTCGGTTGGATCTC

配列番号675

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGAICDPVLTQTPSPVSAPVGGT
VSISCQASQSVYENNYLSWFQQKPGQPPKLLIYGASTLDS
GVPSRFKGSGSGTQFTLTITDVQCDDAATYYCAGVYDDDS
DDA

配列番号676

METGLRWLLLVAVLKGVQCQEQLKESGGGLVTPGGTLTLT
CTASGFSLNAYYMNWVRQAPGKGLEWIGFITLNNNVAYAN
WAKGRFTFSKTSTTVDLKMTSPTPEDTATYFCARSRGWGA
MGRLDL

配列番号677

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC

TGCTCTGGCTCCCAGGTGCCATATGTGACCCTGTGCTGAC
CCAGACTCCATCTCCCGTATCTGCACCTGTGGGAGGCACA
GTCAGCATCAGTTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGAGA
ACAACTATTTATCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGCAGCC
TCCCAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCACTCTGGATTCT
GGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAC
AGTTCACTCTCACCATTACAGACGTGCAGTGTGACGATGC
TGCCACTTACTATTGTGCAGGCGTTTATGATGATGATAGT
GATGATGCC

配列番号６７８

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTGGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGG
AGGAGGCCTGGTAACGCCTGGAGGAACCCTGACACTCACC
TGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAATGCCTACTACATGA
ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGAT
CGGATTCATTACTCTGAATAATAATGTAGCTTACGCGAAC
TGGGCGAAAGGCCGATTCACCTTCTCCAAAACCTCGACCA
CGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCCGACACCCGAGGACAC
GGCCACCTATTTCTGTGCCAGGAGTCGTGGCTGGGGTGCA
ATGGGTCGGTTGGATCTC

配列番号６７９

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAQVLTQTPSPVSAAVGGT
VTINCQASQSVDDNNWLGWYQQKRGQPPKYLIYSASTLAS
GVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECDDAATYYCAGGFSGNI
FA

配列番号６８０

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTC
TVSGFSLSSYAMSWVRQAPGKGLEWIGIIGGFGTTYYATW
AKGRFTISKTSTTVDLRITSPTTEDTATYFCARGGPGNGG
DI

配列番号６８１

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGCCACATTTGCCCAAGTGCTGAC
CCAGACTCCATCGCCTGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACA
GTCACCATCAACTGGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTGATGATA
ACAACTGGTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACGAGGGCAGCC
TCCCAAGTACCTGATCTATTCTGCATCCACTCTGGCATCT
GGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAC
AGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGACGATGC
TGCCACTTACTACTGTGCAGGCGGTTTTAGTGGTAATATC
TTTGCT

配列番号６８２

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGG
TCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGC
ACAGTCTCTGGCTTCTCCCTCAGTAGCTATGCAATGAGCT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGGCTGGAGTGGATCGG
AATCATTGGTGGTTTTGGTACCACATACTACGCGACCCTGG
GCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGG
TGGATCTGAGAATCACCAGTCCGACAACCGAGGACACGGC

CACCTATTTCTGTGCCAGAGGTGGTCCTGGTAATGGTGGT
GACATC

配列番号６８３

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAAVLTQTPSPVSVPVGGT
VTIKCQSSQSVYNNFLSWYQQKPGQPPKLLIYQASKLASG
VPDRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCLGGYDDDAD
NA

配列番号６８４

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTC
TVSGIDLSDYAMSWVRQAPGKGLEWIGIIYAGSGSTWYAS
WAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARDGYDDY
GDFDRLDL

配列番号６８５

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGCCACATTTGCAGCCGTGCTGAC
CCAGACACCATCGCCCGTGTCTGTACCTGTGGGAGGCACA
GTCACCATCAAGTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAATA
ATTTCTTATCGTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCC
CAAGCTCCTGATCTACCAGGCATCCAAACTGGCATCTGGG
GTCCCAGATAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACACAGT
TCACTCTCACCATCAGCGGCGTGCAGTGTGACGATGCTGC
CACTTACTACTGTCTAGGCGGTTATGATGATGATGCTGAT
AATGCT

配列番号６８６

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGG
TCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACGCTCACCTGC
ACAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTGACTATGCAATGAGCT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGG
AATCATTTATGCTGGTAGTGGTAGCACATGGTACGCGAGC
TGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCA
CGGTGGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGGACAC
GGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGATGGATACGATGACTAT
GGTGATTTCGATCGATTGGATCTC

配列番号６８７

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAYDMTQTPASVSAAVGGT
VTIKCQASQSINNELSWYQQKSGQRPKLLIYRASTLASGV
SSRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYCQQGYSLRNID
NA

配列番号６８８

METGLRWLLLVAVLSGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTC
TASGFSLSNYYMTWVRQAPGKGLEWIGMIYGSDETAYANW
AIGRFTISKTSTTVDLKMTSLTAADTATYFCARDDSSDWD
AKFNL

配列番号６８９

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGTGCCTATGATATGAC
CCAGACTCCCAGCCTCGGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACA
GTCACCATCAAATGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAACAATG
AATTATCCTGGTATCAGCAGAAATCAGGGCAGCGTCCCAA

GCTCCTGATCTATAGGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTC
TCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCA
CTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCAC
TTACTACTGTCAACAGGGTTATAGTCTGAGGAATATTGAT
AATGCT

配列番号６９０

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC
TCTCAGGTGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGG
TCGCCTGGTCACGCCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGC
ACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAACTACTACATGACCT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGG
AATGATTTATGGTAGTGATGAAACAGCCTACGCGAACTGG
GCGATAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGG
TGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACACGGC
CACCTATTTCTGTGCCAGAGATGATAGTAGTGACTGGGAT
GCAAAATTTAACTTG

配列番号６９１

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSNYYMTWVRQA
PGKGLEWVGMIYGSDETAYANWAIGRFTISRDNSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCARDDSSDWDAKFNLWGQGTLVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK

配列番号６９２

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSNYYMTWVRQA
PGKGLEWVGMIYGSDETAYANSAIGRFTISRDNSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCARDDSSDWDAKFNLWGQGTLVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK

配列番号６９３

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSINNELSWYQQKP
GKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQP
DDFATYYCQQGYSLRNIDNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG
NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT
HQGLSSPVTKSFNRGEC

配列番号６９４

CAGGCCAGTCAGAGCATTAACAATGAGTTATCC
配列番号６９５
CAACAGGGTTATAGTCTGAGGAACATTGATAATGCT
配列番号６９６
ATCATCTATGGTAGTGATGAAACCGCCTACGCTACCTCCG
CTATAGGC
配列番号６９７
GATGATAGTAGTGACTGGGATGCAAAGTTCAACTTG
配列番号６９８
GCTATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCTCCCTGTCTGCAT
CTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCCAGTCA
GAGCATTAACAATGAGTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAGGGCATCCACTC
TGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATC
TGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGGGTTATAGTC
TGAGGAACATTGATAATGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGT
GGAAATCAAACGTACG
配列番号６９９
AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSINNELSWYQQKP
GKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
DDFATYYCQQGYSLRNIDNAFGGGTKVEIKRT
配列番号７００
GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGC
CTGGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT
CTCCCTCAGTAACTACTACGTGACCTGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGCATCATCTATGGTA
GTGATGAAACCGCCTACGCTACCTCCGCTATAGGCCGATT
CACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTT
CAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATT
ACTGTGCTAGAGATGATAGTAGTGACTGGGATGCAAAGTT
CAACTTGTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC
配列番号７０１
GCTATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCTCCCTGTCTGCAT
CTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCCAGTCA
GAGCATTAACAATGAGTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAGGGCATCCACTC
TGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATC
TGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGGGTTATAGTC
TGAGGAACATTGATAATGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGT
GGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC
TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCT
CTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGC
CAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT
AACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACA
GCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC
AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC
CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACA
GGGGAGAGTGT

配列番号７０２

ＡＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＳＩＮＮＥＬＳＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＧＹＳＬＲＮＩＤＮＡＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩ
ＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧ
ＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴ
ＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ

配列番号７０３

ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＧＧＧＡＧＧＣＴＴＧＧＴＣＣＡＧＣ
ＣＴＧＧＧＧＧＧＴＣＣＣＴＧＡＧＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴＧＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴ
ＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＡＣＴＡＣＴＡＣＧＴＧＡＣＣＴＧＧＧＴＣＣＧＴＣＡＧＧＣＴ
ＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＣＧＧＣＡＴＣＡＴＣＴＡＴＧＧＴＡ
ＧＴＧＡＴＧＡＡＡＣＣＧＣＣＴＡＣＧＣＴＡＣＣＴＣＣＧＣＴＡＴＡＧＧＣＣＧＡＴＴ
ＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＴＴＣＣＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＴＧＴＡＴＣＴＴ
ＣＡＡＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＡＧＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣＴＧＣＴＧＴＧＴＡＴＴ
ＡＣＴＧＴＧＣＴＡＧＡＧＡＴＧＡＴＡＧＴＡＧＴＧＡＣＴＧＧＧＡＴＧＣＡＡＡＧＴＴ
ＣＡＡＣＴＴＧＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＧＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣ
ＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣＣＣＣＴＧＧＣＡＣＣＣＴ
ＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣＧＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴＧ
ＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＧＡＣＴＡＣＴＴＣＣＣＣＧＡＡＣＣＧＧＴＧＡＣＧＧＴＧＴＣＧ
ＴＧＧＡＡＣＴＣＡＧＧＣＧＣＣＣＴＧＡＣＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＣＡＣＣＴＴＣＣ
ＣＧＧＣＴＧＴＣＣＴＡＣＡＧＴＣＣＴＣＡＧＧＡＣＴＣＴＡＣＴＣＣＣＴＣＡＧＣＡＧ
ＣＧＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＣＣＣＴＣＣＡＧＣＡＧＣＴＴＧＧＧＣＡＣＣＣＡＧＡＣＣ
ＴＡＣＡＴＣＴＧＣＡＡＣＧＴＧＡＡＴＣＡＣＡＡＧＣＣＣＡＧＣＡＡＣＡＣＣＡＡＧＧ
ＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＡＧＴＴＧＡＧＣＣＣＡＡＡＴＣＴＴＧＴＧＡＣＡＡＡＡＣＴＣＡ
ＣＡＣＡＴＧＣＣＣＡＣＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＣＣＴＧＡＡＣＴＣＣＴＧＧＧＧＧＧＡ
ＣＣＧＴＣＡＧＴＣＴＴＣＣＴＣＴＴＣＣＣＣＣＣＣＡＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧＡＣＡＣＣＣ
ＴＣＡＴＧＡＴＣＴＣＣＣＧＧＡＣＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＣＡＴＧＣＧＴＧＧＴＧＧＴ
ＧＧＡＣＧＴＧＡＧＣＣＡＣＧＡＡＧＡＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＡＧＴＴＣＡＡＣＴＧＧ
ＴＡＣＧＴＧＧＡＣＧＧＣＧＴＧＧＡＧＧＴＧＣＡＴＡＡＴＧＣＣＡＡＧＡＣＡＡＡＧＣ
ＣＧＣＧＧＧＡＧＧＡＧＣＡＧＴＡＣＧＣＣＡＧＣＡＣＧＴＡＣＣＧＴＧＴＧＧＴＣＡＧ
ＣＧＴＣＣＴＣＡＣＣＧＴＣＣＴＧＣＡＣＣＡＧＧＡＣＴＧＧＣＴＧＡＡＴＧＧＣＡＡＧ
ＧＡＧＴＡＣＡＡＧＴＧＣＡＡＧＧＴＣＴＣＣＡＡＣＡＡＡＧＣＣＣＴＣＣＣＡＧＣＣＣ
ＣＣＡＴＣＧＡＧＡＡＡＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＧＣＣＡＡＡＧＧＧＣＡＧＣＣＣＣＧ
ＡＧＡＡＣＣＡＣＡＧＧＴＧＴＡＣＡＣＣＣＴＧＣＣＣＣＣＡＴＣＣＣＧＧＧＡＧＧＡＧ
ＡＴＧＡＣＣＡＡＧＡＡＣＣＡＧＧＴＣＡＧＣＣＴＧＡＣＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＡＧ
ＧＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＧＣＣＧＴＧＧＡＧＴＧＧＧＡＧＡＧＣＡＡ
ＴＧＧＧＣＡＧＣＣＧＧＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＡＡＧＡＣＣＡＣＧＣＣＴＣＣＣＧＴＧ
ＣＴＧＧＡＣＴＣＣＧＡＣＧＧＣＴＣＣＴＴＣＴＴＣＣＴＣＴＡＣＡＧＣＡＡＧＣＴＣＡ
ＣＣＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＣＡＧＧＴＧＧＣＡＧＣＡＧＧＧＧＡＡＣＧＴＣＴＴＣＴＣ
ＡＴＧＣＴＣＣＧＴＧＡＴＧＣＡＴＧＡＧＧＣＴＣＴＧＣＡＣＡＡＣＣＡＣＴＡＣＡＣＧ
ＣＡＧＡＡＧＡＧＣＣＴＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＣＣＧＧＧＴＡＡＡ

配列番号７０４

ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＳＬＳＮＹＹＶＴＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＶＧＩＩＹＧＳＤＥＴＡＹＡＴＳＡＩＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬ
ＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＤＳＳＤＷＤＡＫＦＮＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳ
ＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴ
ＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧ
ＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷ

Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y A S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K
E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E
M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V
L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T
Q K S L S L S P G K

配列番号７０５

A T G A A G T G G G T A A C C T T T A T T T C C C T T C T G T T T C T C T T T A
G C A G C G C T T A T T C C G C T A T C C A G A T G A C C C A G T C T C C T T C
C T C C C T G T C T G C A T C T G T A G G A G A C A G A G T C A C C A T C A C T
T G C C A G G C C A G T C A G A G C A T T A A C A A T G A G T T A T C C T G G T
A T C A G C A G A A A C C A G G G A A A G C C C C T A A G C T C C T G A T C T A
T A G G G C A T C C A C T C T G G C A T C T G G G G T C C C A T C A A G G T T C
A G C G G C A G T G G A T C T G G G A C A G A C T T C A C T C T C A C C A T C A
G C A G C C T G C A G C C T G A T G A T T T T G C A A C T T A T T A C T G C C A
A C A G G G T T A T A G T C T G A G G A A C A T T G A T A A T G C T T T C G G C
G G A G G G A C C A A G G T G G A A A T C A A A C G T A C G G T G G C T G C A C
C A T C T G T C T T C A T C T T C C C G C C A T C T G A T G A G C A G T T G A A
A T C T G G A A C T G C C T C T G T T G T G T G C C T G C T G A A T A A C T T C
T A T C C C A G A G A G G C C A A A G T A C A G T G G A A G G T G G A T A A C G
C C C T C C A A T C G G G T A A C T C C C A G G A G A G T G T C A C A G A G C A
G G A C A G C A A G G A C A G C A C C T A C A G C C T C A G C A G C A C C C T G
A C G C T G A G C A A A G C A G A C T A C G A G A A A C A C A A A G T C T A C G
C C T G C G A A G T C A C C C A T C A G G G C C T G A G C T C G C C C G T C A C
A A A G A G C T T C A A C A G G G G A G A G T G T

配列番号７０６

M K W V T F I S L L F L F S S A Y S A I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T
C Q A S Q S I N N E L S W Y Q Q K P G K A P K L L I Y R A S T L A S G V P S R F
S G S G S G T D F T L T I S S L Q P D D F A T Y Y C Q Q G Y S L R N I D N A F G
G G T K V E I K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F
Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L
T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C

配列番号７０７

A T G A A G T G G G T A A C C T T T A T T T C C C T T C T G T T T C T C T T T A
G C A G C G C T T A T T C C G A G G T G C A G C T G G T G G A G T C T G G G G G
A G G C T T G G T C C A G C C T G G G G G G G T C C C T G A G A C T C T C C T G T
G C A G C C T C T G G A T T C T C C C T C A G T A A C T A C T A C G T G A C C T
G G G T C C G T C A G G C T C C A G G G A A G G G G C T G G A G T G G G T C G G
C A T C A T C T A T G G T A G T G A T G A A A C C G C C T A C G C T A C C T C C
G C T A T A G G C C G A T T C A C C A T C T C C A G A G A C A A T T C C A A G A
A C A C C C T G T A T C T T C A A A T G A A C A G C C T G A G A G C T G A G G A
C A C T G C T G T G T A T T A C T G T G C T A G A G A T G A T A G T A G T G A C
T G G G A T G C A A A G T T C A A C T T G T G G G G C C A A G G G A C C C T C G
T C A C C G T C T C G A G C G C C T C C A C C A A G G G C C C A T C G G T C T T
C C C C C T G G C A C C C T C C T C C A A G A G C A C C T C T G G G G G C A C A
G C G G C C C T G G G C T G C C T G G T C A A G G A C T A C T T C C C C G A A C
C G G T G A C G G T G T C G T G G A A C T C A G G C G C C C T G A C C A G C G G
C G T G C A C A C C T T C C C G G C T G T C C T A C A G T C C T C A G G A C T C
T A C T C C C T C A G C A G C G T G G T G A C C G T G C C C T C C A G C A G C T
T G G G C A C C C A G A C C T A C A T C T G C A A C G T G A A T C A C A A G C C
C A G C A A C A C C A A G G T G G A C A A G A G A G T T G A G C C C A A A T C T

TGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG
AACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAA
ACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGG
TCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA
TGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACG
TACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT
GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA
AGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC
CATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGAC
CTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG
GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGA
CCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT
CTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC
ACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG
TAAA

配列番号７０８

MKWVTFISLLFLFSSAYSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC
AASGFSLSNYYVTWVRQAPGKGLEWVGIIYGSDETAYATS
AIGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDDSSD
WDAKFNLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS
CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

配列番号７０９

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSINNELSWYQQKP
GKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
DDFATYYCQQGYSLRNIDNAFGGGTKVEIKR

配列番号７１０

RASQGIRNDLG

配列番号７１１

RASQGISNYLA

配列番号７１２

RASQSISSWLA

配列番号７１３

AASSLQS

配列番号７１４

AASTLQS

配列番号７１５

KASSLES

配列番号７１６

SNYMS

配列番号７１７

V I Y S G G S T Y Y A D S V K G
配列番号７１８
V I Y S G G S S T Y Y A D S V K G
配列番号７１９
A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S
W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T
Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T C P P C P A P E L L G G
P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W
Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y A S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K
E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E
L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V
L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T
Q K S L S L S P G K
配列番号７２０
A T C C A G A T G A C C C A G T C T C C T T C C T C C C T G T C T G C A T C T G
T A G G A G A C A G A G T C A C C A T C A C T T G C C A G G C C A G T C A G A G
C A T T A A C A A T G A G T T A T C C T G G T A T C A G C A G A A A C C A G G G
A A A G C C C C T A A G C T C C T G A T C T A T A G G G C A T C C A C T C T G G
C A T C T G G G G T C C C A T C A A G G T T C A G C G G C A G T G G A T C T G G
G A C A G A C T T C A C T C T C A C C A T C A G C A G C C T G C A G C C T G A T
G A T T T T G C A A C T T A T T A C T G C C A A C A G G G T T A T A G T C T G A
G G A A C A T T G A T A A T G C T
配列番号７２１
G C C T A T G A T A T G A C C C A G A C T C C A G C C T C G G T G T C T G C A G
C T G T G G G A G G C A C A G T C A C C A T C A A G T G C C A G G C C A G T C A
G A G C A T T A A C A A T G A A T T A T C C T G G T A T C A G C A G A A A C C A
G G G C A G C G T C C C A A G C T C C T G A T C T A T A G G G C A T C C A C T C
T G G C A T C T G G G G T C T C A T C G C G G T T C A A A G G C A G T G G A T C
T G G G A C A G A G T T C A C T C T C A C C A T C A G C G A C C T G G A G T G T
G C C G A T G C T G C C A C T T A C T A C T G T C A A C A G G G T T A T A G T C
T G A G G A A T A T T G A T A A T G C T T T C G G C G G A G G G A C C G A G G T
G G T G G T C A A A C G T
配列番号７２２
A T C C A G A T G A C C C A G T C T C C T T C C T C C C T G T C T G C A T C T G
T A G G A G A C A G A G T C A C C A T C A C T T G C C A G G C C A G T C A G A G
C A T T A A C A A T G A G T T A T C C T G G T A T C A G C A G A A A C C A G G G
A A A G C C C C T A A G C T C C T G A T C T A T A G G G C A T C C A C T C T G G
C A T C T G G G G T C C C A T C A A G G T T C A G C G G C A G T G G A T C T G G
G A C A G A C T T C A C T C T C A C C A T C A G C A G C C T G C A G C C T G A T
G A T T T T G C A A C T T A T T A C T G C C A A C A G G G T T A T A G T C T G A
G G A A C A T T G A T A A T G C T T T C G G C G G A G G G A C C A A G G T G G A
A A T C A A A C G T A C G G T G G C T G C A C C A T C T G T C T T C A T C T T C
C C G C C A T C T G A T G A G C A G T T G A A A T C T G G A A C T G C C T C T G
T T G T G T G C C T G C T G A A T A A C T T C T A T C C C A G A G A G G C C A A
A G T A C A G T G G A A G G T G G A T A A C G C C C T C C A A T C G G G T A A C
T C C C A G G A G A G T G T C A C A G A G C A G G A C A G C A A G G A C A G C A
C C T A C A G C C T C A G C A G C A C C C T G A C G C T G A G C A A A G C A G A
C T A C G A G A A A C A C A A A G T C T A C G C C T G C G A A G T C A C C C A T
C A G G G C C T G A G C T C G C C C G T C A C A A A G A G C T T C A A C A G G G
G A G A G T G T

配列番号７２３
GCTATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCTCCCTGTCTGCAT
CTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCCAGTCA
GAGCATTAACAATGAGTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAGGGCATCCACTC
TGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATC
TGGGACAGACTTCACTCTCACCCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGGGTTATAGTC
TGAGGAACATTGATAATGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGT
GGAAATCAAACGT
配列番号７２４
GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGC
CTGGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT
CTCCCTCAGTAACTACTACGTGACCTGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGCATCATCTATGGTA
GTGATGAAACCGCCTACGCTACCTCCGCTATAGGCCGATT
CACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTT
CAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATT
ACTGTGCTAGAGATGATAGTAGTGACTGGGATGCAAAGTT
CAACTTG
配列番号７２５
CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTG
GGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTC
CCTCAGTAACTACTACGTGACCTGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAATCATTTATGGTAGTG
ATGAAACGGCCTACGCGACCTGGGCGATAGGCCGATTCAC
CATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACC
AGTCTGACAGCCGCGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCA
GAGATGATAGTAGTGACTGGGATGCAAAATTTAACTTGTG
GGGCCAAGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGC
配列番号７２６
MEKLLCFLVLTSLSHAFGQTDMSRKAFVFPKESDTSYVSL
KAPLTKPLKAFTVCLHFYTELSSTRGYSIFSYATKRQDNE
ILIFWSKDIGYSFTVGGSEILFEVPEVTVAPVHICTSWES
ASGIVEFWVDGKPRVRKSLKKGYTVGAEASIILGQEQDSF
GGNFEGSQSLVGDIGNVNMWDFVLSPDEINTIYLGGPFSP
NVLNWRALKYEVQGEVFTKPQLWP
配列番号７２７
MLAVGCALLAALLAAPGAALAPRRCPAQEVARGVLTSLPG
DSVTLTCPGVEPEDNATVHWVLRKPAAGSHPSRWAGMGRR
LLLRSVQLHDSGNYSCYRAGRPAGTVHLLVDVPPEEPQLS
CFRKSPLSNVVCEWGPRSTPSLTTKAVLLVRKFQNSPAED
FQEPCQYSQESQKFSCQLAVPEGDSSFYIVSMCVASSVGS
KFSKTQTFQGCGILQPDPPANITVTAVARNPRWLSVTWQD
PHSWNSSFYRLRFELRYRAERSKTFTTWMVKDLQHHCVIH
DAWSGLRHVVQLRAQEEFGQGEWSEWSPEAMGTPWTESRS
PPAENEVSTPMQALTTNKDDDNILFRDSANATSLPVQDSS
SVPLPTFLVAGGSLAFGTLLCIAIVLRFKKTWKLRALKEG
KTSMHPPYSLGQLVPERPRPTPVLVPLISPPVSPSSLGSD
NTSSHNRPDARDPRSPYDISNTDYFFPR

配列番号７２８

MLTLQTWVVQALFIFLTTESTGELLDPCGYISPESPVVQL
HSNFTAVCVLKEKCMDYFHVNANYIVWKTNHFTIPKEQYT
IINRTASSVTFTDIASLNIQLTCNILTFGQLEQNVYGITI
ISGLPPEKPKNLSCIVNEGKKMRCEWDGGRETHLETNFTL
KSEWATHKFADCKAKRDTPTSCTVDYSTVYFVNIEVWVEA
ENALGKVTSDHINFDPVYKVKPNPPHNLSVINSEELSSIL
KLTWTNPSIKSVIILKYNIQYRTKDASTWSQIPPEDTAST
RSSFTVQDLKPFTEYVFRIRCMKEDGKGYWSDWSEEASGI
TYEDRPSKAPSFWYKIDPSHTQGYRTVQLVWKTLPPFEAN
GKILDYEVTLTRWKSHLQNYTVNATKLTVNLTNDRYLATL
TVRNLVGKSDAAVLTIPACDFQATHPVMDLKAFPKDNMLW
VEWTTPRESVKKYILEWCVLSDKAPCITDWQQEDGTVHRT
YLRGNLAESKCYLITVTPVYADGPGSPESIKAYLKQAPPS
KGPTVRTKKVGKNEAVLEWDQLPVDVQNGFIRNYTIFYRT
IIGNETAVNVDSSHTEYTLSSLTSDTLYMVRMAAYTDEGG
KDGPEFTFTTPKFAQGEIEAIVVPVCLAFLLTTLLGVLFC
FNKRDLIKKHIWPNVPDPSKSHIAQWSPHTPPRHNFNSKD
QMYSDGNFTDVSVVEIEANDKKPFPEDLKSLDLFKKEKIN
TEGHSSGIGGSSCMSSSRPSISSSDENESSQNTSSTVQYS
TVVHSGYRHQVPSVQVFSRSESTQPLLDSEERPEDLQLVD
HVDGGDGILPRQQYFKQNCSQHESSPDISHFERSKQVSSV
NEEDFVRLKQQISDHISQSCGSGQMKMFQEVSAADAFGPG
TEGQVERFETVGMEAATDEGMPKSYLPQTVRQGGYMPQ

【図２】

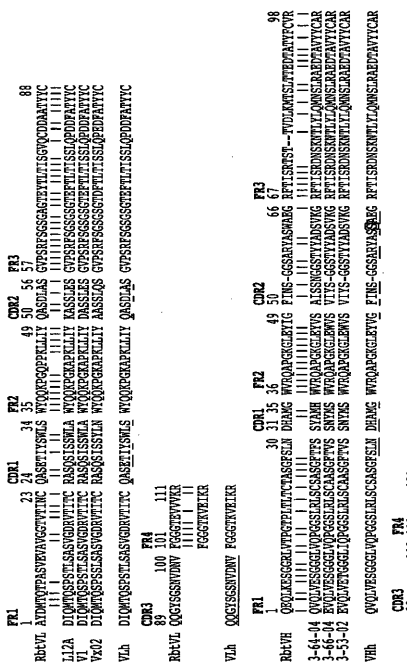


FIG. 2

【図１３】

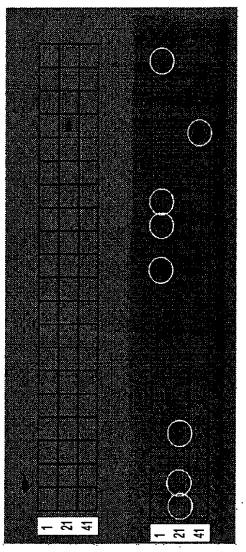


FIG. 13

【図１４】

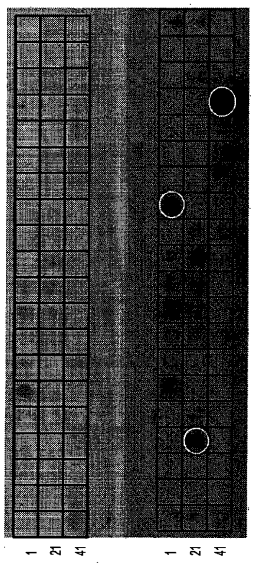
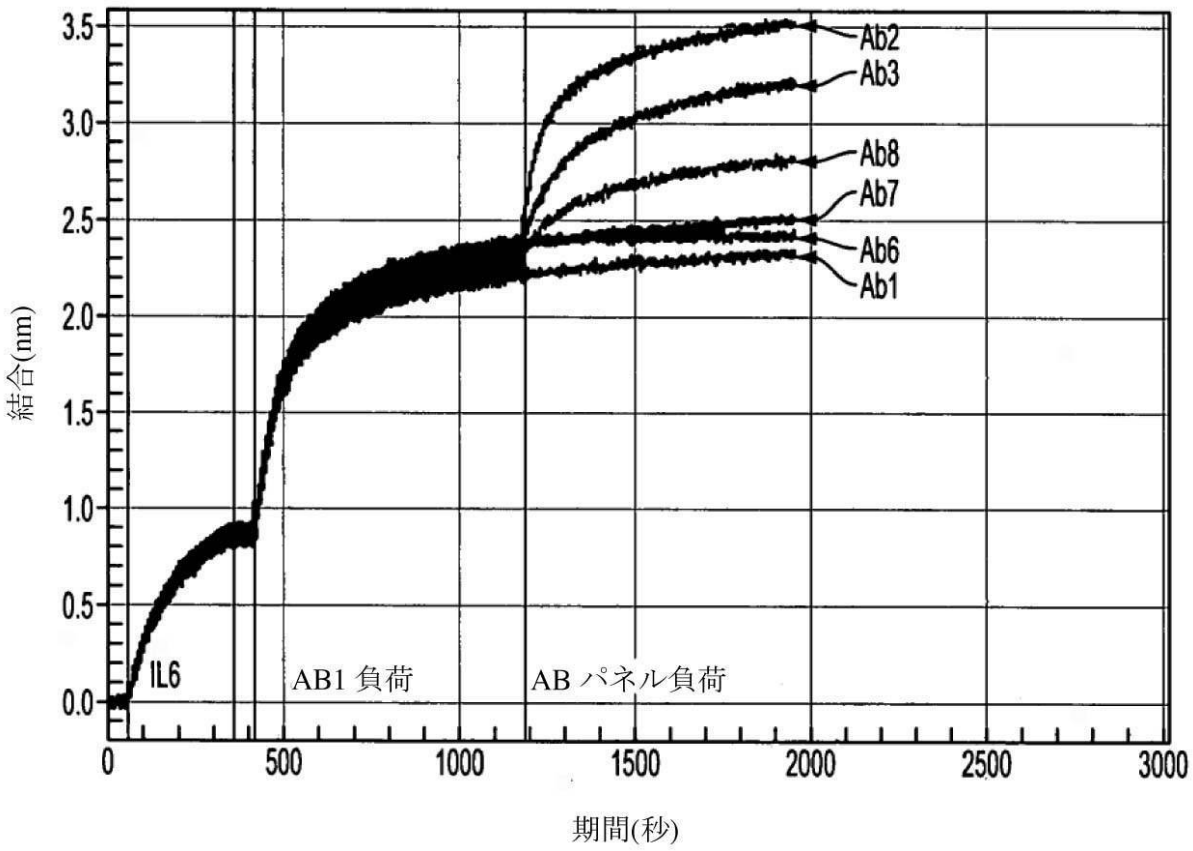
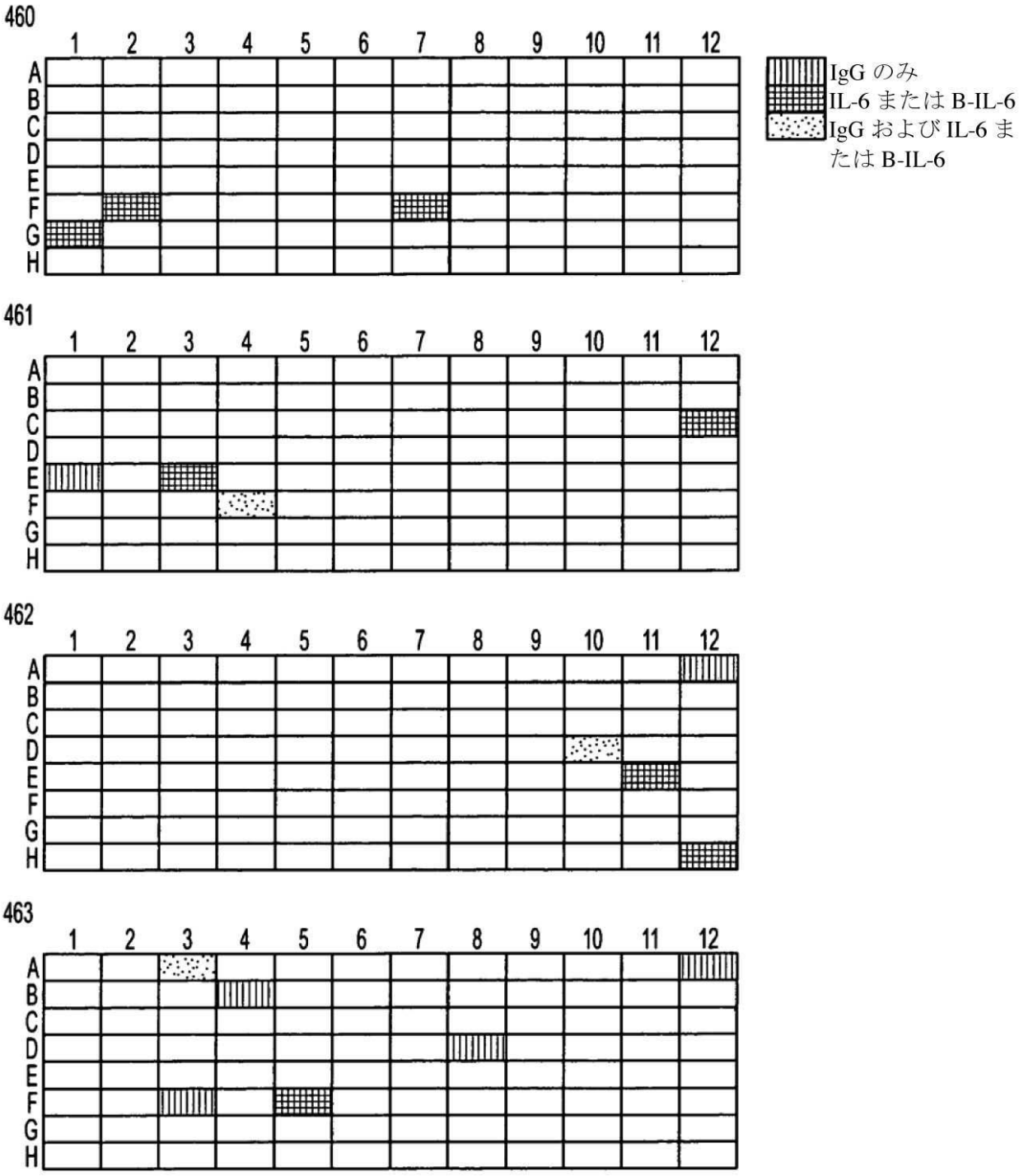

1
21
41
1
21
41

FIG. 14

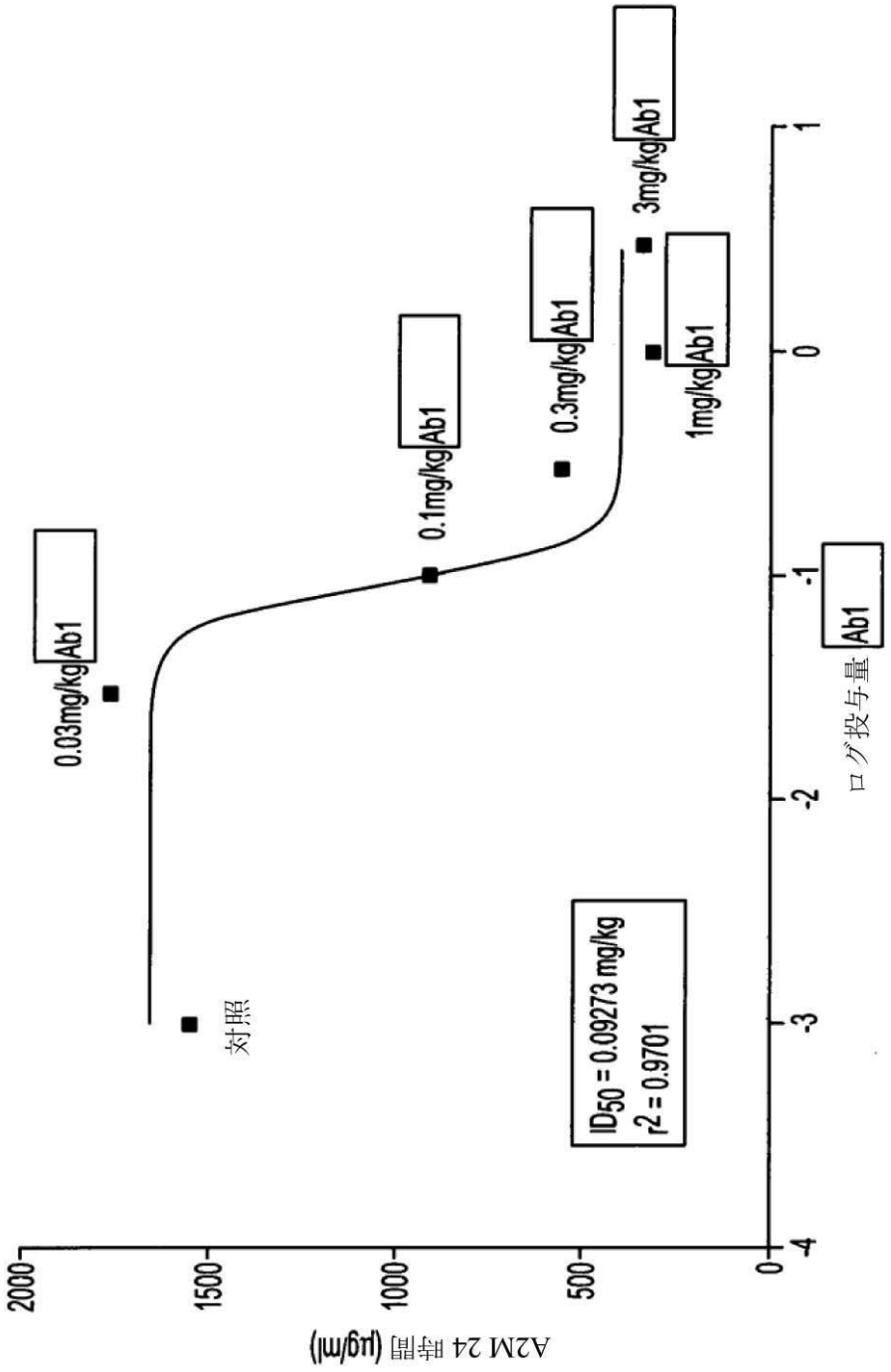
【図１】


3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
結合(nm)
Ab2
Ab3
Ab8
Ab7
Ab6
Ab1
IL6
AB1 負荷
AB パネル負荷
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
期間(秒)

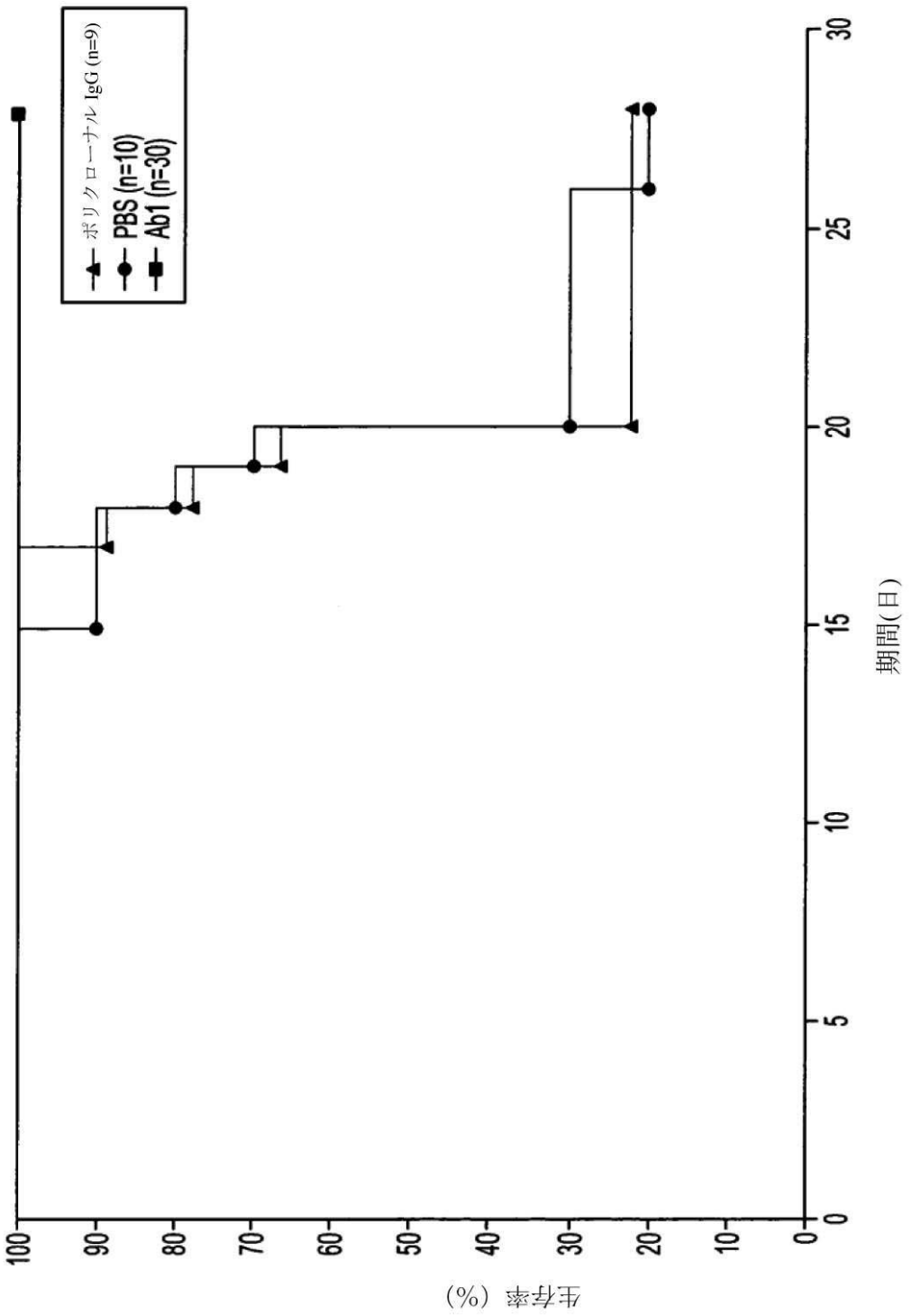
【図３】


460
461
462
463
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
A B C D E F G H
IgG のみ
IL-6 または B-IL-6
IgG および IL-6 または B-IL-6

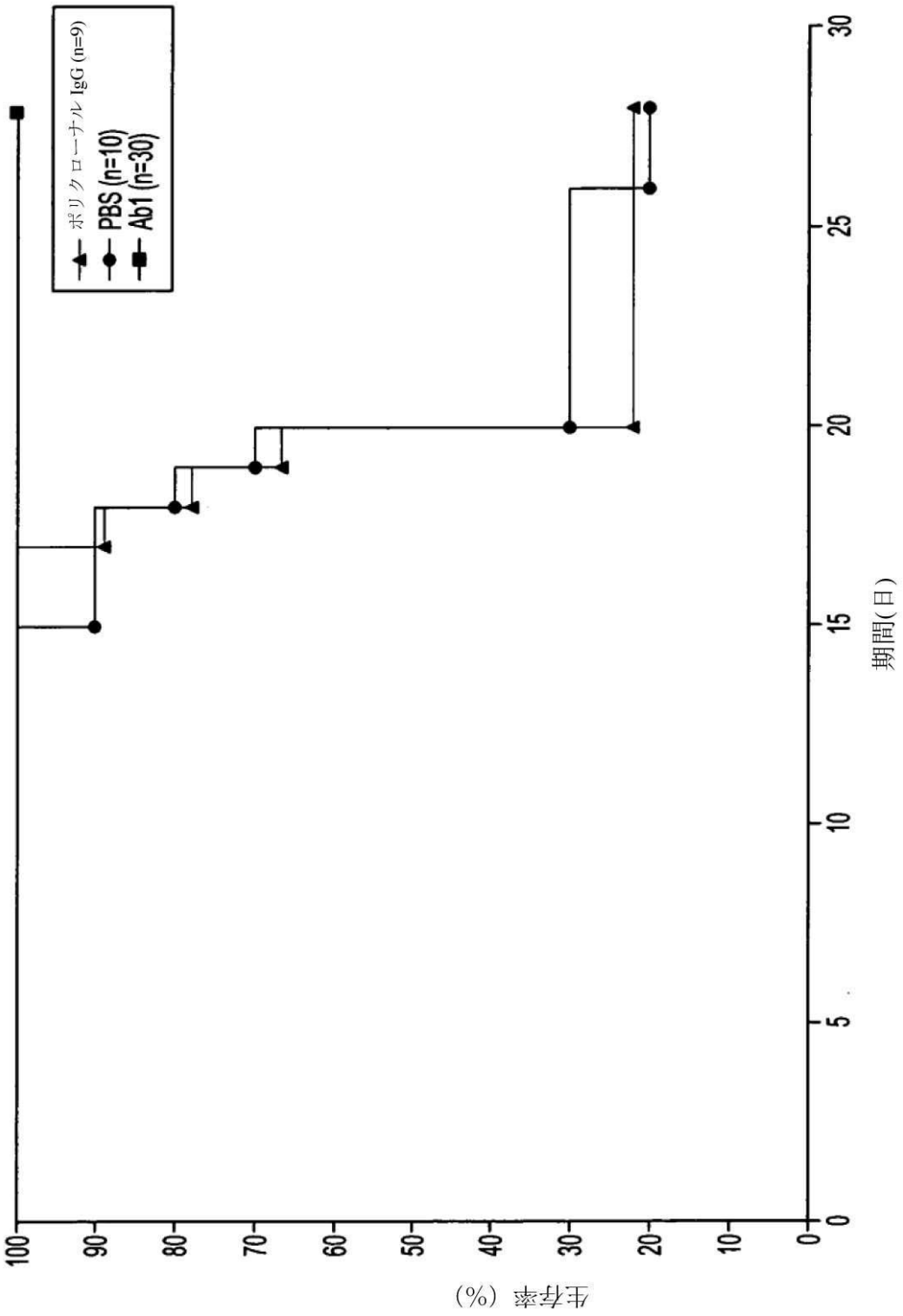
【図４】


A2M 24 時間 (μg/ml)
2000
1500
1000
500
0
-4
-3
-2
-1
0
1
ログ投与量 Ab1
対照
0.03mg/kg Ab1
0.1mg/kg Ab1
0.3mg/kg Ab1
1mg/kg Ab1
3mg/kg Ab1
ID50 = 0.09273 mg/kg
r2 = 0.9701

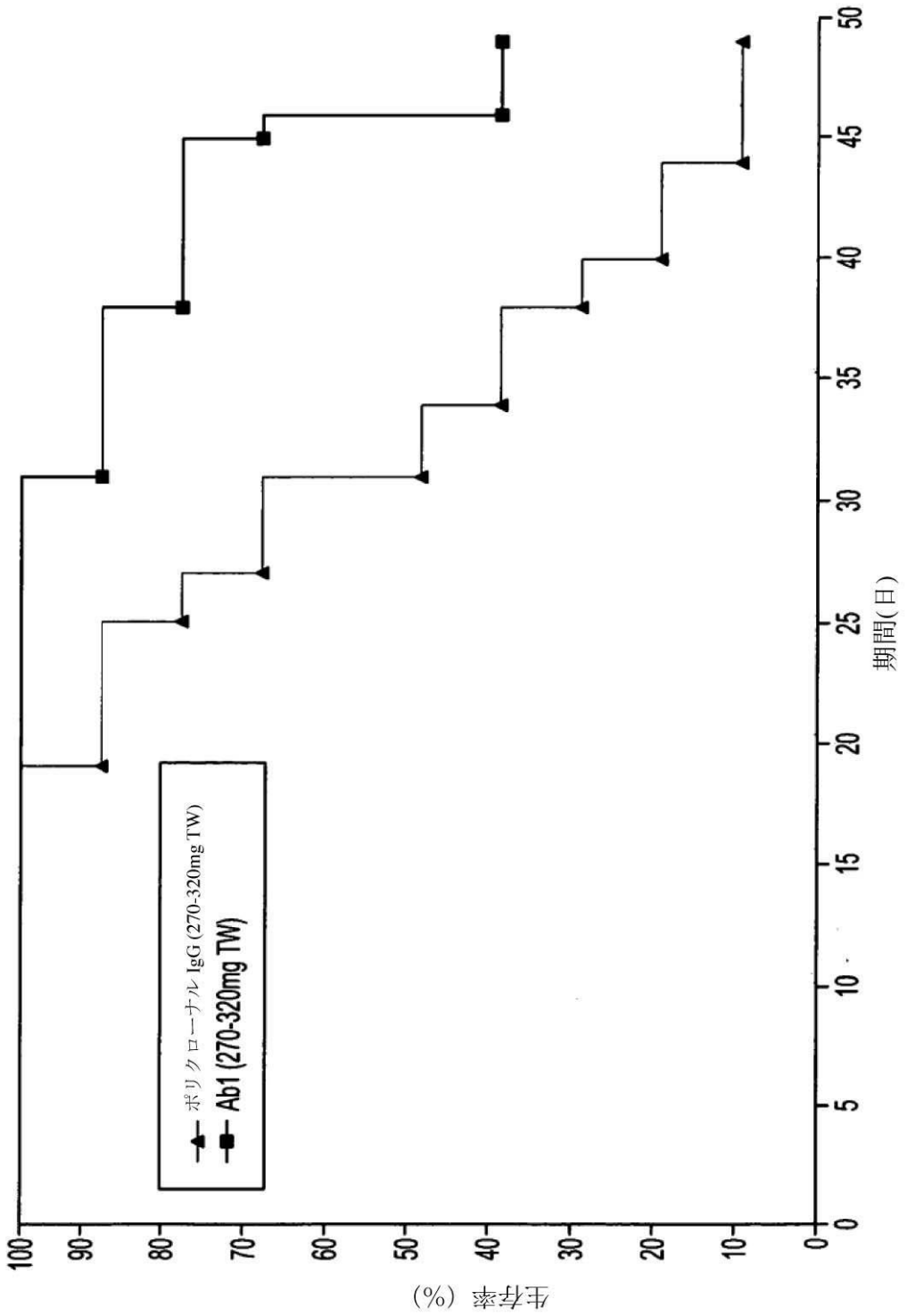
【図５】


ポリクローナル IgG (n=9)
PBS (n=10)
Ab1 (n=30)
生存率（%）
期間(日)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
5
10
15
20
25
30

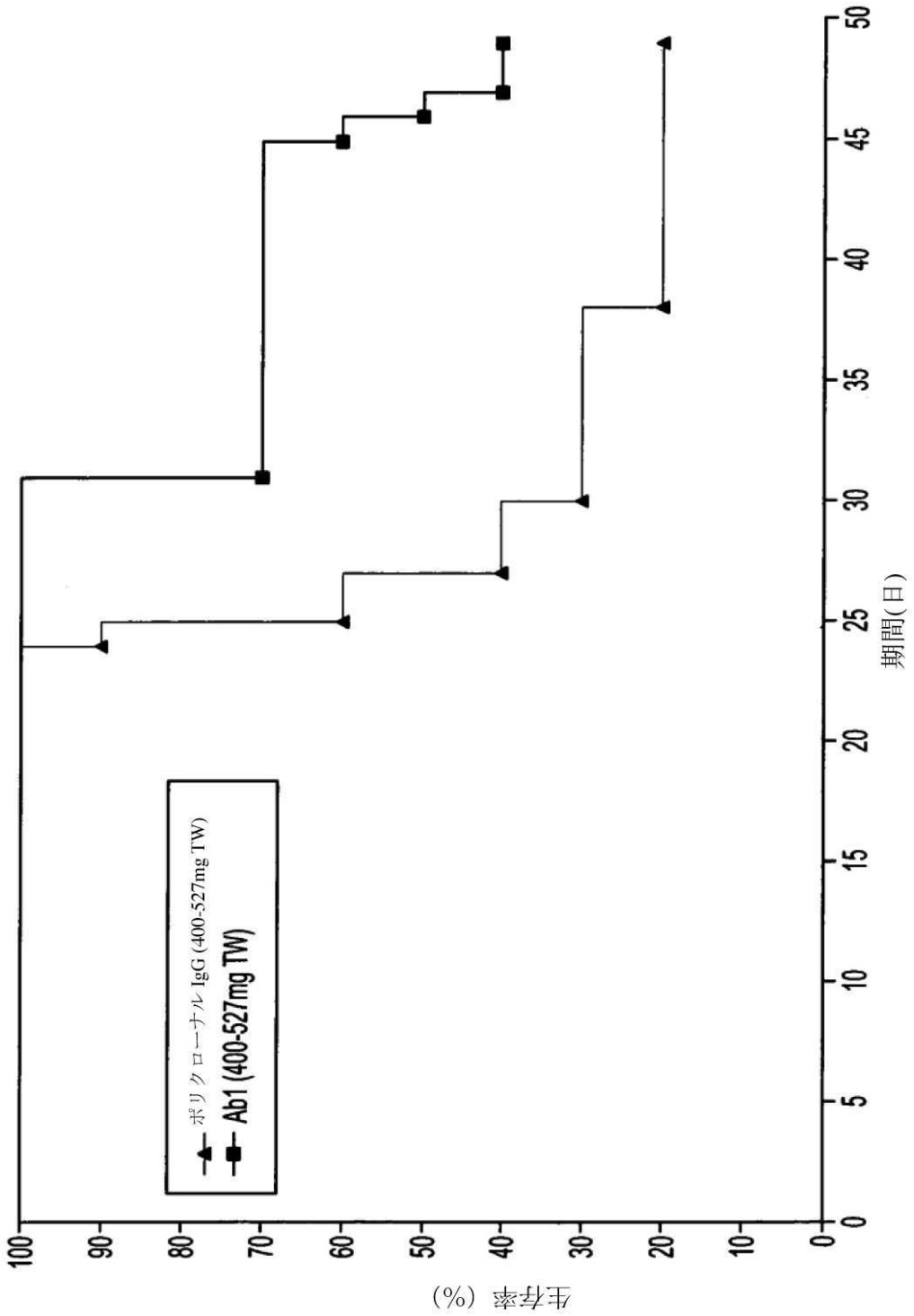
【図６】


ポリクローナル IgG (n=9)
PBS (n=10)
Ab1 (n=30)
生存率（%）
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
5
10
15
20
25
30
期間(日)

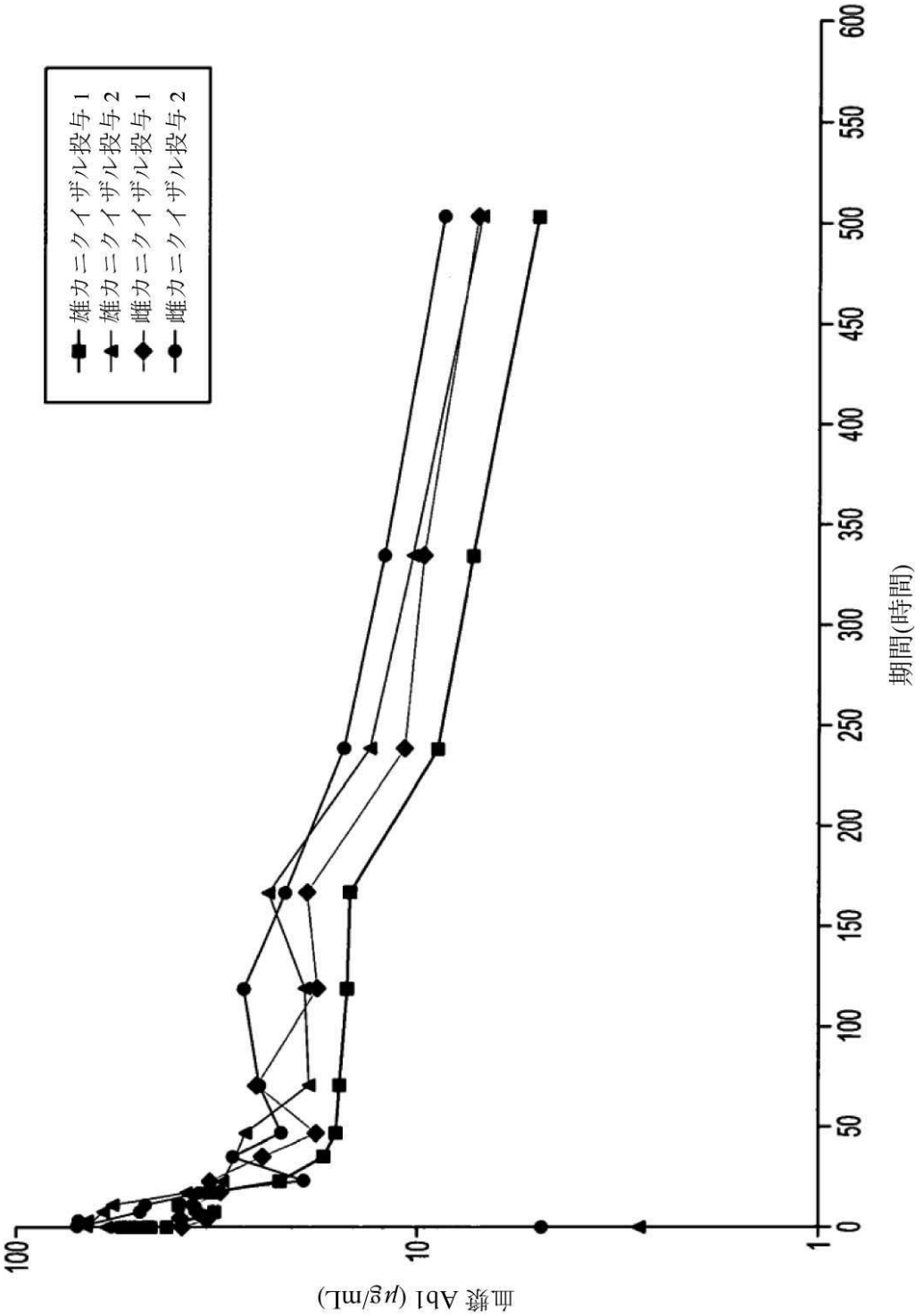
【図７】


生存率（%）
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
期間(日)
ポリクローナル IgG (270-320mg TW)
Ab1 (270-320mg TW)

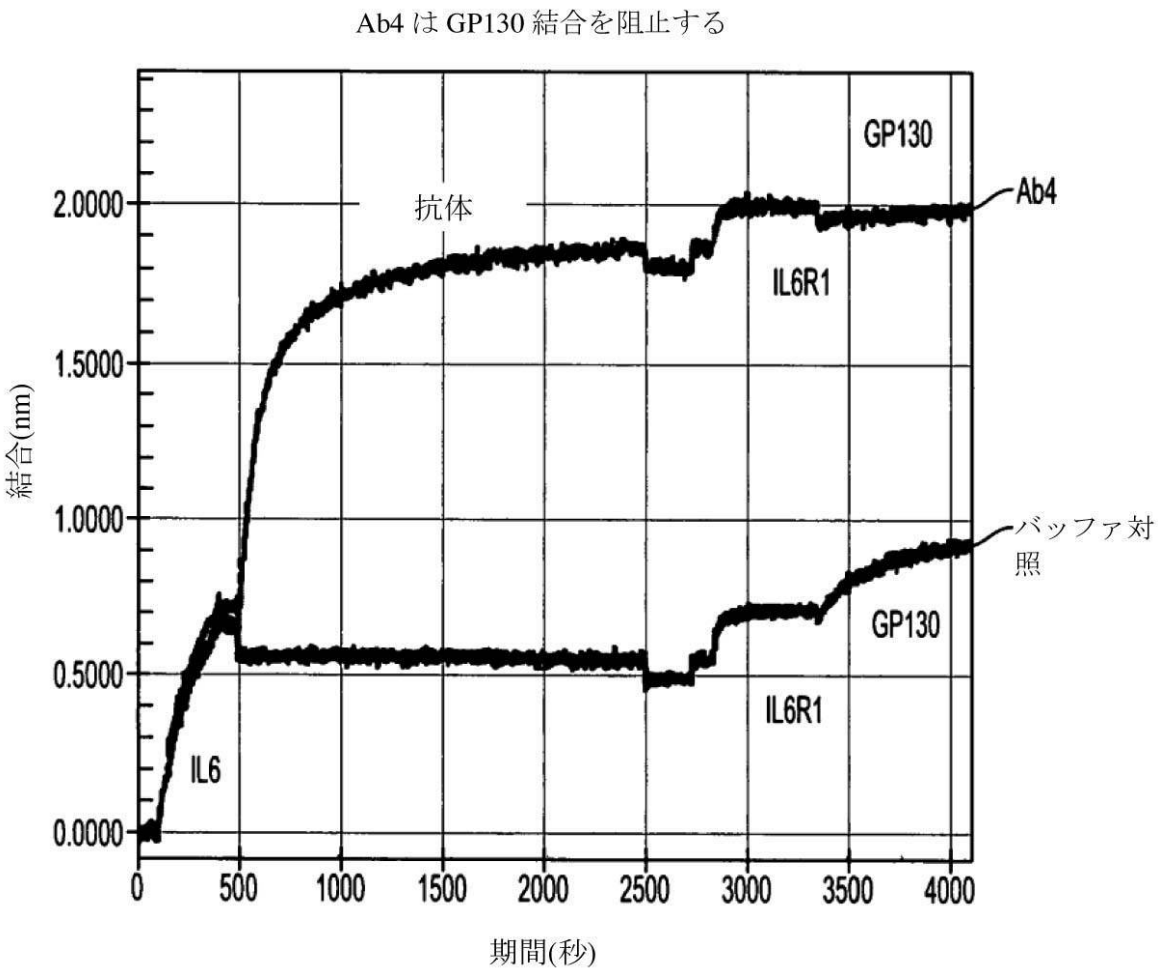
【図８】


生存率（%）
期間(日)
ポリクローナル IgG (400-527mg TW)
Ab1 (400-527mg TW)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

【図９】

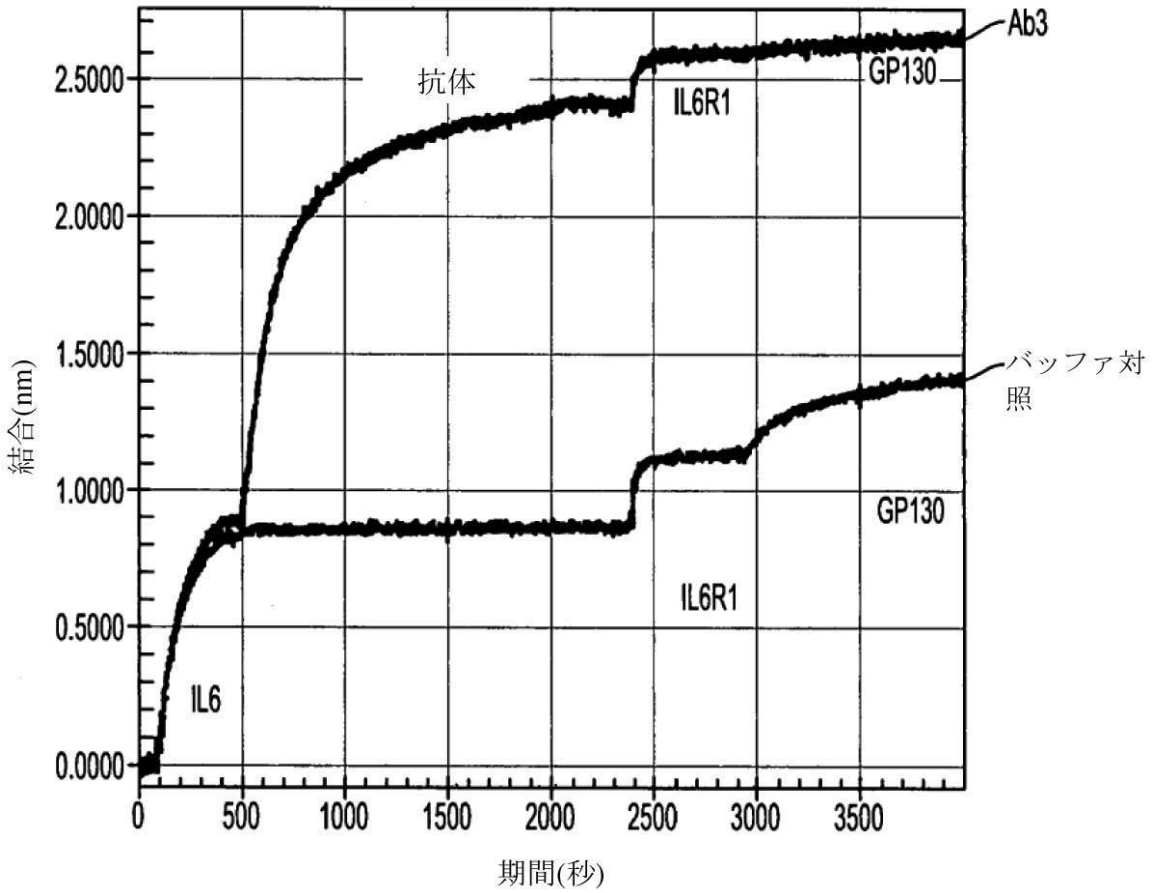

雄カニクイザル投与１
雄カニクイザル投与２
雌カニクイザル投与１
雌カニクイザル投与２
血漿 Ab1 (μg/mL)
100
10
1
0
50
100
150
200
250
300
350
400
450
500
550
600
期間(時間)

【図１０Ａ】

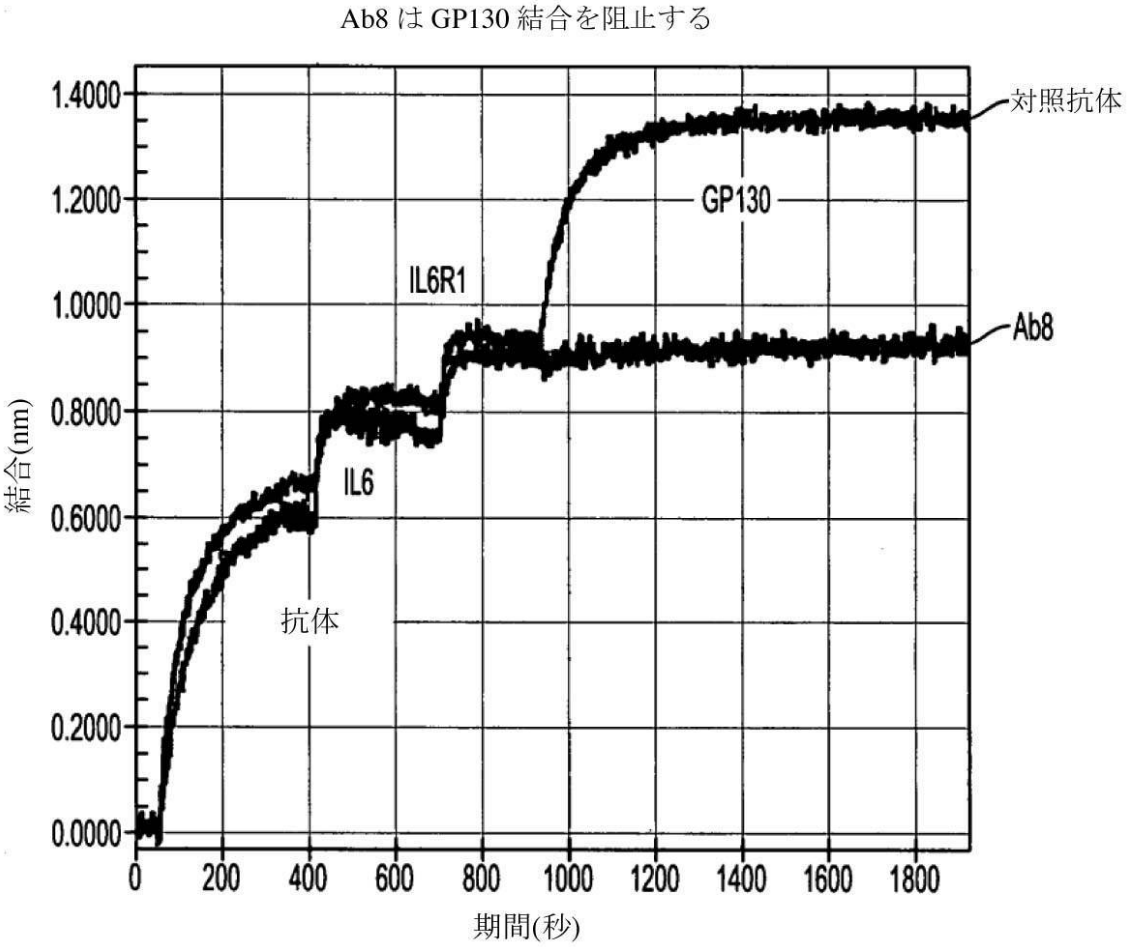

Ab4 は GP130 結合を阻止する
GP130
抗体
Ab4
IL6R1
バッファ対照
GP130
IL6R1
IL6
結合(nm)
2.0000
1.5000
1.0000
0.5000
0.0000
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
3500
4000
期間(秒)

【図１０Ｂ】

Ab3 は GP130 結合を阻止する

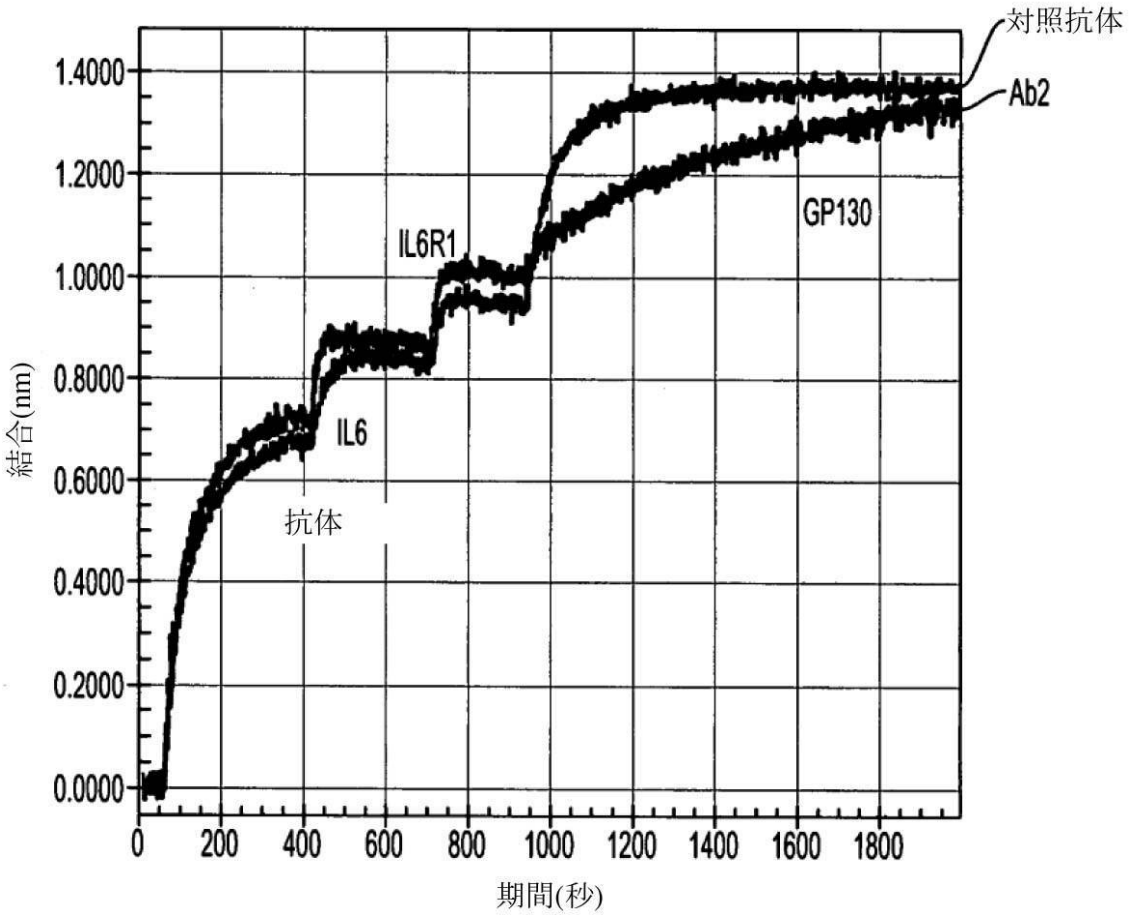


【図１０Ｃ】


Ab8 は GP130 結合を阻止する
1.4000
1.2000
1.0000
0.8000
0.6000
0.4000
0.2000
0.0000
結合(nm)
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
1800
期間(秒)
対照抗体
GP130
IL6R1
Ab8
IL6
抗体

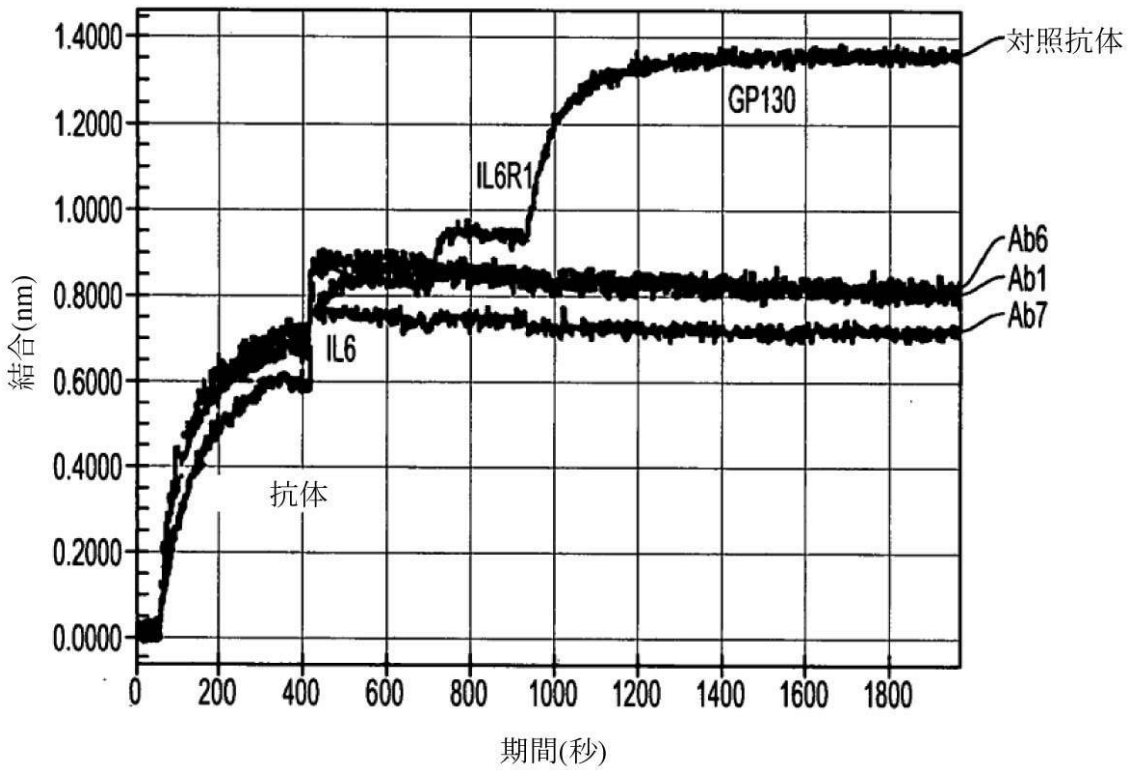
【図１０Ｄ】

Ab2 は GP130 結合を阻害する



【図１０Ｅ】

Ab1、Ab6、および Ab7 は、IL6R1 および GP130 結合を阻止する



【図１１】

抗体	R1 に結合する IL6 を阻止する	GP130 に結合する IL6 を阻止する	参照
Ab1	はい	はい	021051
Ab2	いいえ	一部	021050
Ab3	いいえ	はい	021030
Ab4	いいえ	はい	021050
Ab6	はい	はい	021051
Ab7	はい	はい	021051
Ab8	いいえ	はい	021051

【図１２】

1	VPPGEDSKDVAAPHR	(	配列番号	590)	20	ENNLNLPKMAEKDGC	(	配列番号	609)	39	QMSTKVLIQFLQKKA	(	配列番号	628)
2	GEDSKDVAAPHRQPL	(	配列番号	591)	21	LNLPKMAEKDGCFQS	(	配列番号	610)	40	TKVLIQFLQKKAKNL	(	配列番号	629)
3	SKDVAAPHRQPLTSS	(	配列番号	592)	22	PKMAEKDGCFQSGFN	(	配列番号	611)	41	LIQFLQKKAKNLDAI	(	配列番号	630)
4	VAAPHRQPLTSSERI	(	配列番号	593)	23	AEKDGCFQSGFNEET	(	配列番号	612)	42	FLQKKAKNLDAITTP	(	配列番号	631)
5	PHRQPLTSSERIDKQ	(	配列番号	594)	24	DGCFQSGFNEETCLV	(	配列番号	613)	43	KKAKNLDAITTPDPT	(	配列番号	632)
6	QPLTSSERIDKQIRY	(	配列番号	595)	25	FQSGFNEETCLVKII	(	配列番号	614)	44	KNLDAITTPDPTTNA	(	配列番号	633)
7	TSSERIDKQIRYILD	(	配列番号	596)	26	GFNEETCLVKIITGL	(	配列番号	615)	45	DAITTPDPTTNASLL	(	配列番号	634)
8	ERIDKQIRYILDGIS	(	配列番号	597)	27	EETCLVKIITGLLEF	(	配列番号	616)	46	TTPDPTTNASLLTKL	(	配列番号	635)
9	DKQIRYILDGISALR	(	配列番号	598)	28	CLVKIITGLLEFEVY	(	配列番号	617)	47	DPTTNASLLTKLQAQ	(	配列番号	636)
10	IRYILDGISALRKET	(	配列番号	599)	29	KIITGLLEFEVYLEY	(	配列番号	618)	48	TNASLLTKLQAQNQW	(	配列番号	637)
11	ILDGISALRKETCNK	(	配列番号	600)	30	TGLLEFEVYLEYLQN	(	配列番号	619)	49	SLLTKLQAQNQWLQD	(	配列番号	638)
12	GISALRKETCNKSNM	(	配列番号	601)	31	LEFEVYLEYLQNRFE	(	配列番号	620)	50	TKLQAQNQWLQDMTT	(	配列番号	639)
13	ALRKETCNKSNMCES	(	配列番号	602)	32	EVYLEYLQNRFESSE	(	配列番号	621)	51	QAQNQWLQDMTTHLI	(	配列番号	640)
14	KETCNKSNMCESSKE	(	配列番号	603)	33	LEYLQNRFESSEEQA	(	配列番号	622)	52	NQWLQDMTTHLILRS	(	配列番号	641)
15	CNKSNMCESSKEALA	(	配列番号	604)	34	LQNRFESSEEQARAV	(	配列番号	623)	53	LQDMTTHLILRSFKE	(	配列番号	642)
16	SNMCESSKEALAENN	(	配列番号	605)	35	RFESSEEQARAVQMS	(	配列番号	624)	54	MTTHLILRSFKEFLQ	(	配列番号	643)
17	CESSKEALAENNLNL	(	配列番号	606)	36	SSEEQARAVQMSTKV	(	配列番号	625)	55	HLILRSFKEFLQSSL	(	配列番号	644)
18	SKEALAENNLNLPKM	(	配列番号	607)	37	EQARAVQMSTKVLIQ	(	配列番号	626)	56	LRSFKEFLQSSLRAL	(	配列番号	645)
19	ALAENNLNLPKMAEK	(	配列番号	608)	38	RAVQMSTKVLIQFLQ	(	配列番号	627)	57	FKEFLQSSLRALRQM	(	配列番号	646)

A. 表面プラズモン共鳴: AB1 の IL-6 について 25℃で決定された平均結合定数

種類(IL-6)	K_a ($M^{-1}s^{-1}$)	K_d (s^{-1})	K_D
ラット	$1.6e^{6}$	$2.2e^{-3}$	1.4 nM
マウス	$1.1e^{6}$	$4.0e^{-4}$	0.4 nM
イヌ	LOQ[a] を下回る	LOQ[a] を下回る	LOQ[a] を下回る
ヒト	$1.6e^{5}$	$5e^{-7}$	4 pM
カニクイザル	$9.6e^{4}$	$3e^{-6}$	31 pM

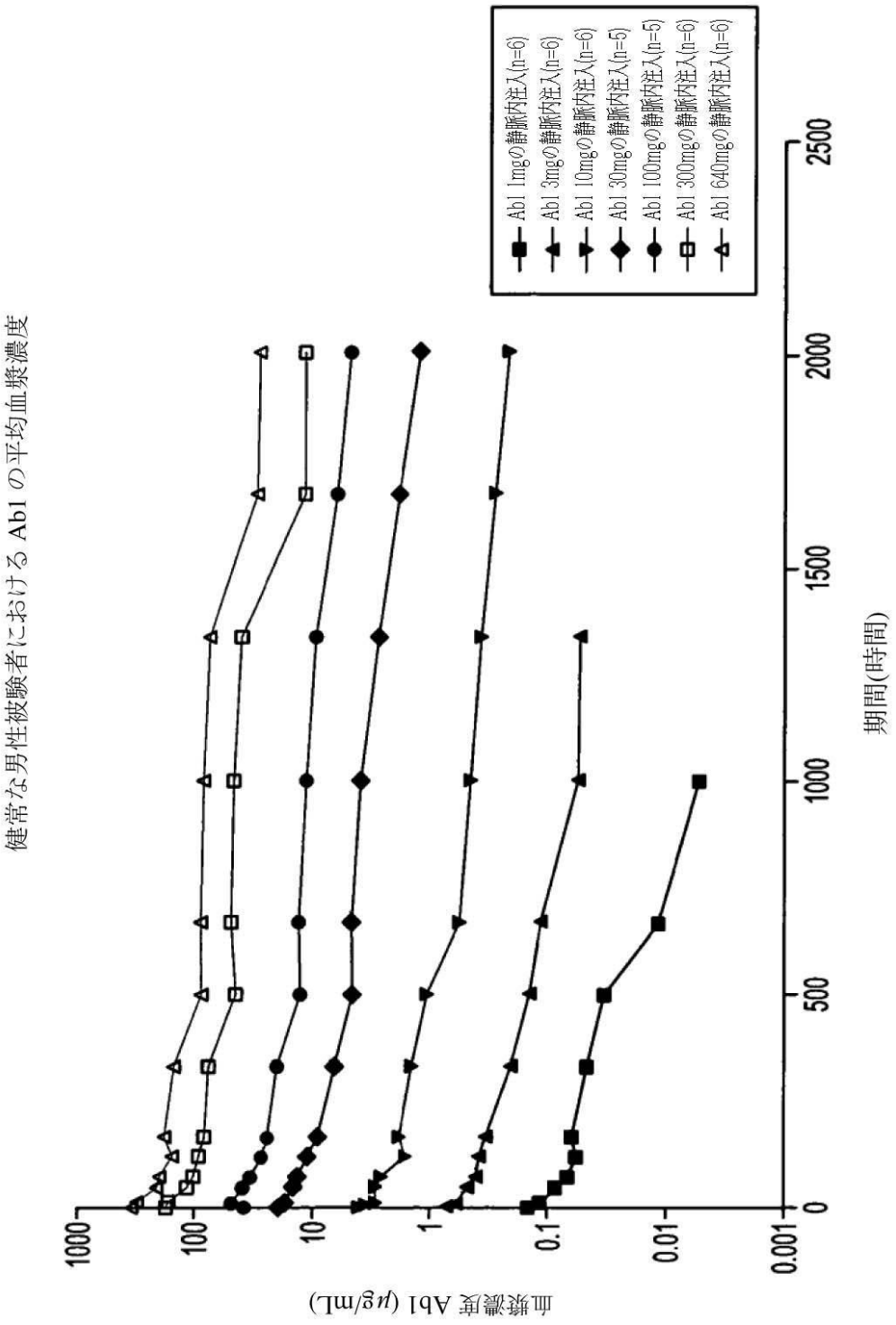
a. 計量限度を下回る

B. T1165 アッセイ中のヒト、カニクイザル、マウス、ラット、およびイヌ IL-6 に対する Ab1 の IC50 値

IL-6 種	IC50 (pM)
ヒト	13
カニクイザル	12
マウス	1840
ラット	2060
イヌ	細胞増殖の阻害なし

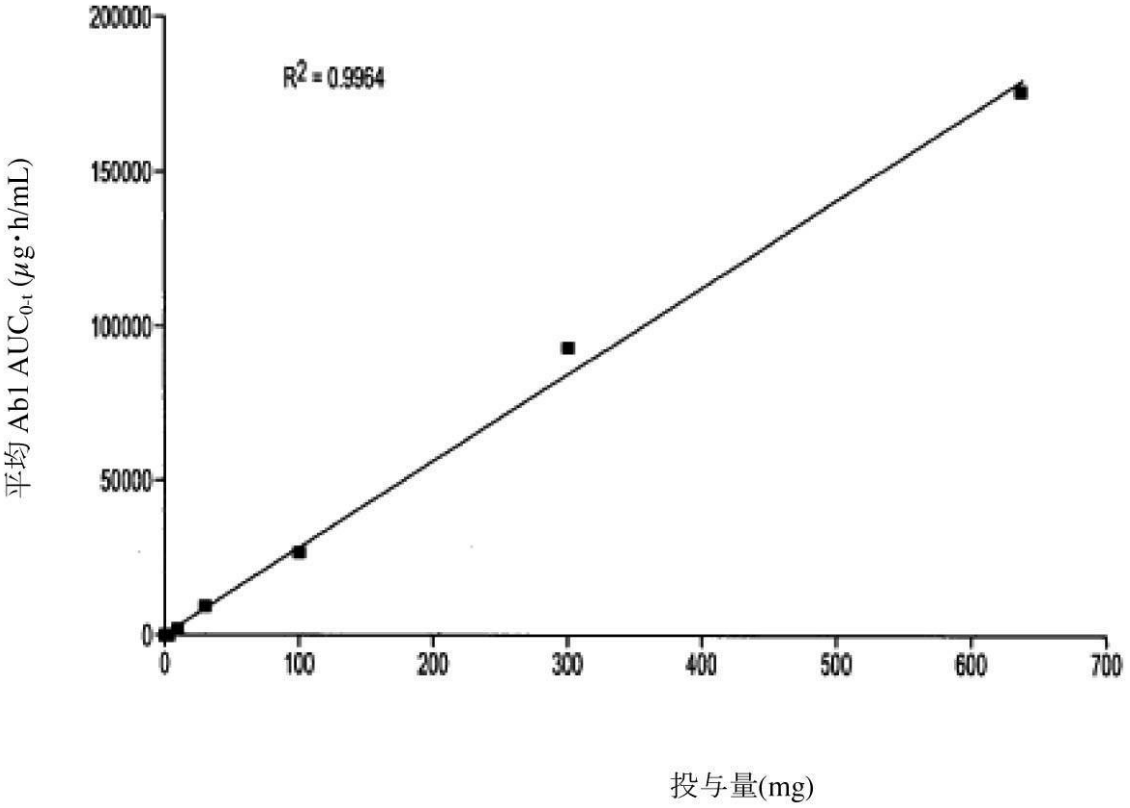
JP 2012-509872 A 2012.4.26

【図１６】

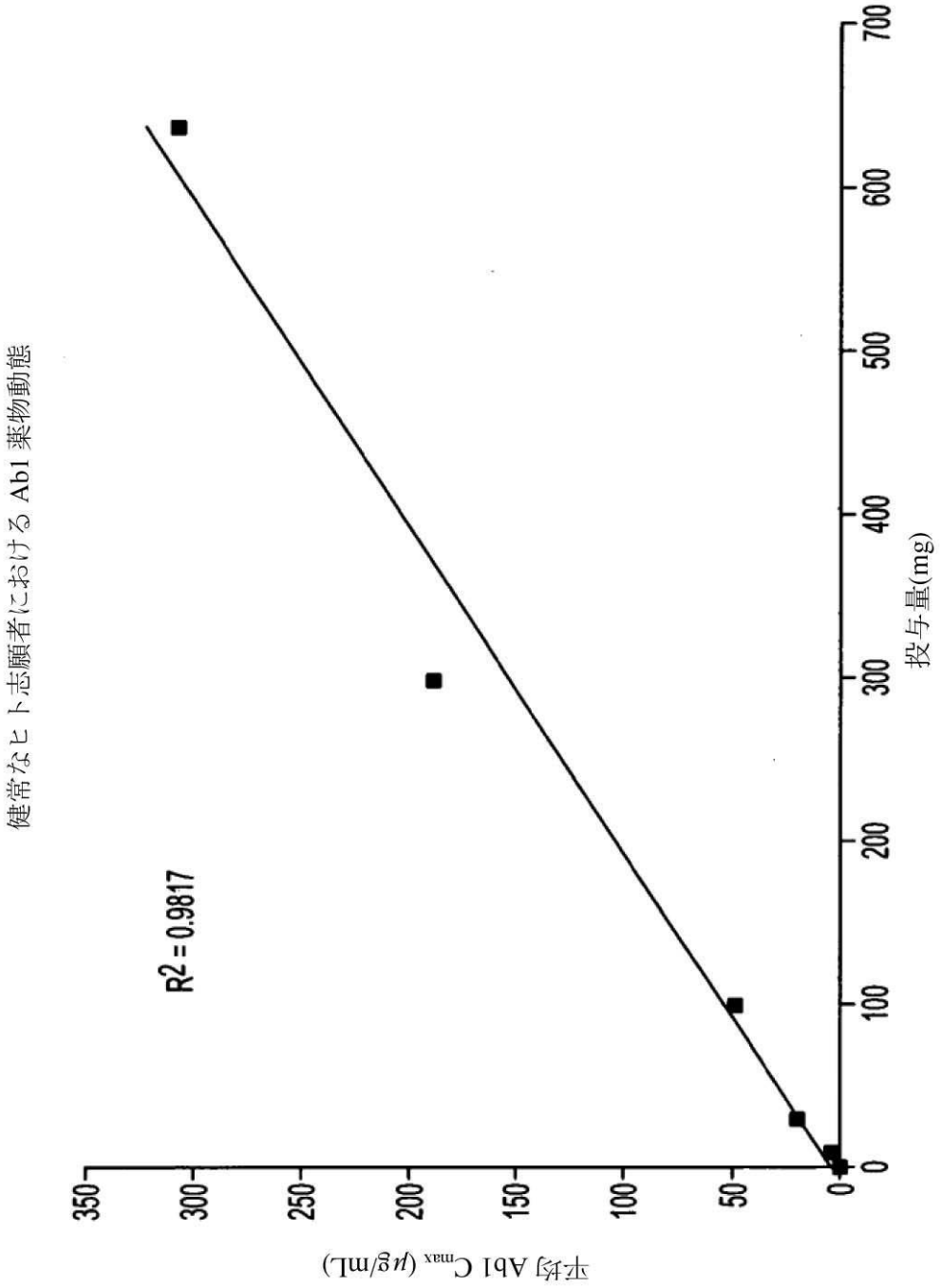

健常な男性被験者におけるAbl の平均血漿濃度
Abl 1mgの静脈内注入(n=6)
Abl 3mgの静脈内注入(n=6)
Abl 10mgの静脈内注入(n=6)
Abl 30mgの静脈内注入(n=5)
Abl 100mgの静脈内注入(n=5)
Abl 300mgの静脈内注入(n=6)
Abl 640mgの静脈内注入(n=6)
血漿濃度 Abl (μg/mL)
1000
100
10
1
0.1
0.01
0.001
0
500
1000
1500
2000
2500
期間(時間)

【図１７】

健常なヒト志願者における Ab1 薬物動態



【図１８】


健常なヒト志願者における Abl 薬物動態
R2 = 0.9817
平均 Abl Cmax (μg/mL)
投与量(mg)
0
50
100
150
200
250
300
350
0
100
200
300
400
500
600
700

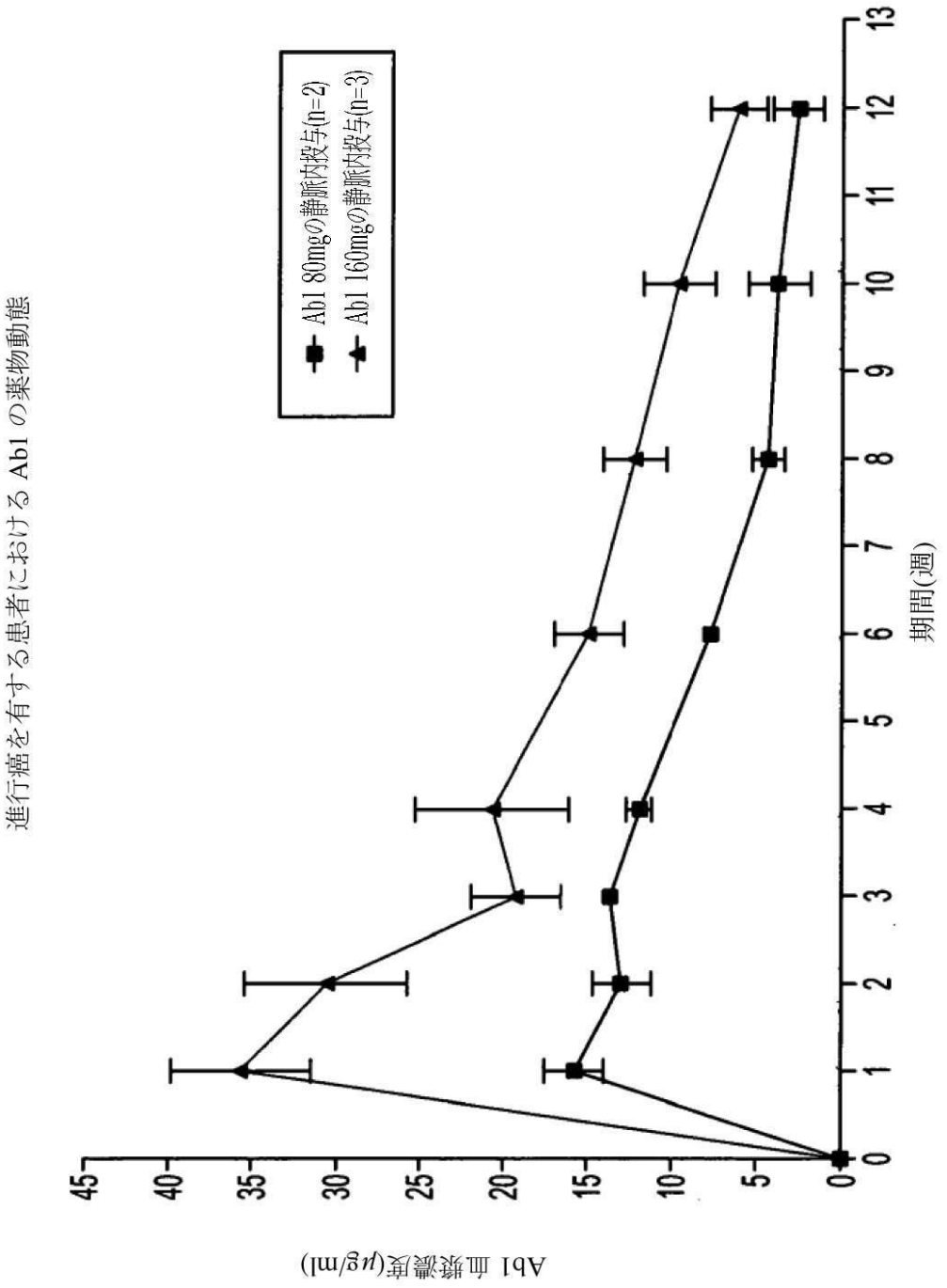
【図１９】

健常なヒト志願者における Ab1 薬物動態の概要

Ab1 の投与量	$T_{1/2}$ (日)	AUC (μg·h/mL)	C_{MAX} (μg/mL)	T_{MAX}
1mg	10.3	35	0.1	8
3mg	11.6	229	0.7	4
10mg	22.4	1473	4.0	4
30mg	25.1	9076	19.4	4
100mg	30.3	26128	48.0	12
300mg	26.2	92891	188.0	12
640mg	30.2	175684	306.0	12

JP 2012-509872 A 2012.4.26

【図２０】

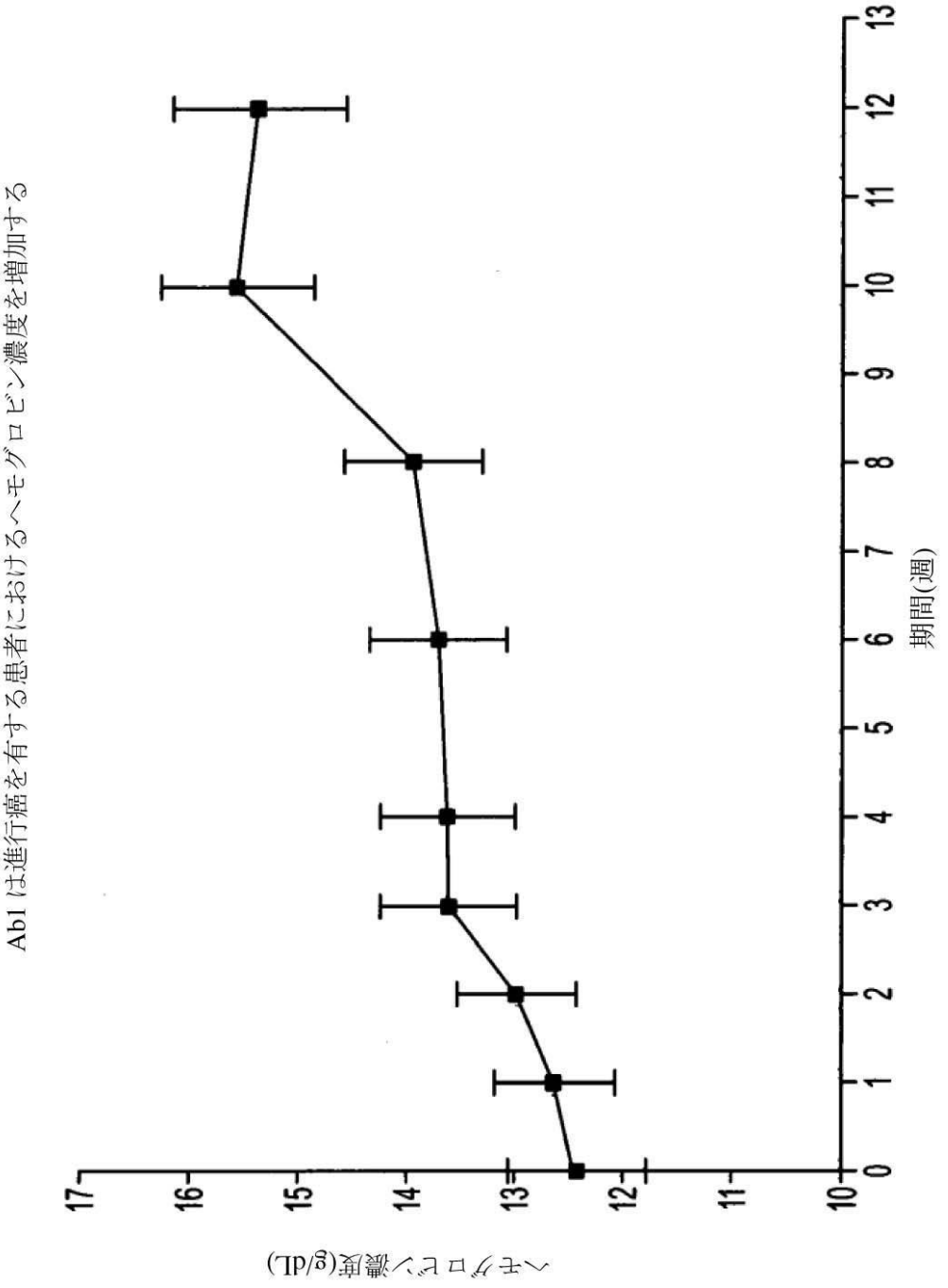

進行癌を有する患者におけるAbl の薬物動態
Abl 80mgの静脈内投与(n=2)
Abl 160mgの静脈内投与(n=3)
Abl 血漿濃度(μg/ml)
期間(週)
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13

【図２１】

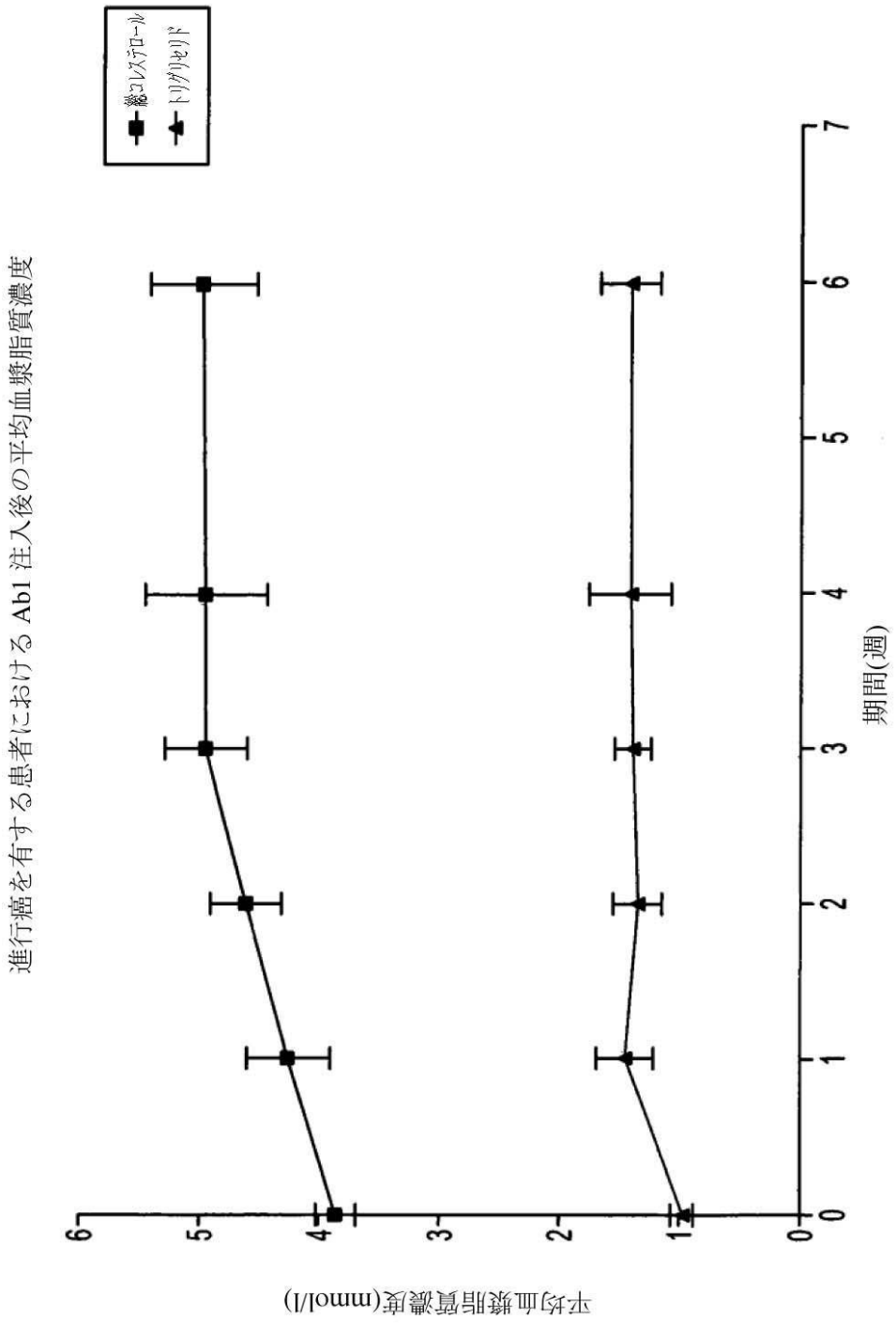
Ab1 の前例のない排出半減期

	カニクイザル (日)	ヒト (日)
AB1	15-21	約 31
アクテムラ(トシリズマブ)	7	6
レミケード	5	8～9.5
シナジス	8.6	20
エルビタックス	3～7	5
ゼナパックス	7	20
アバスチン	10	20
ペルツズマブ	10	18～22

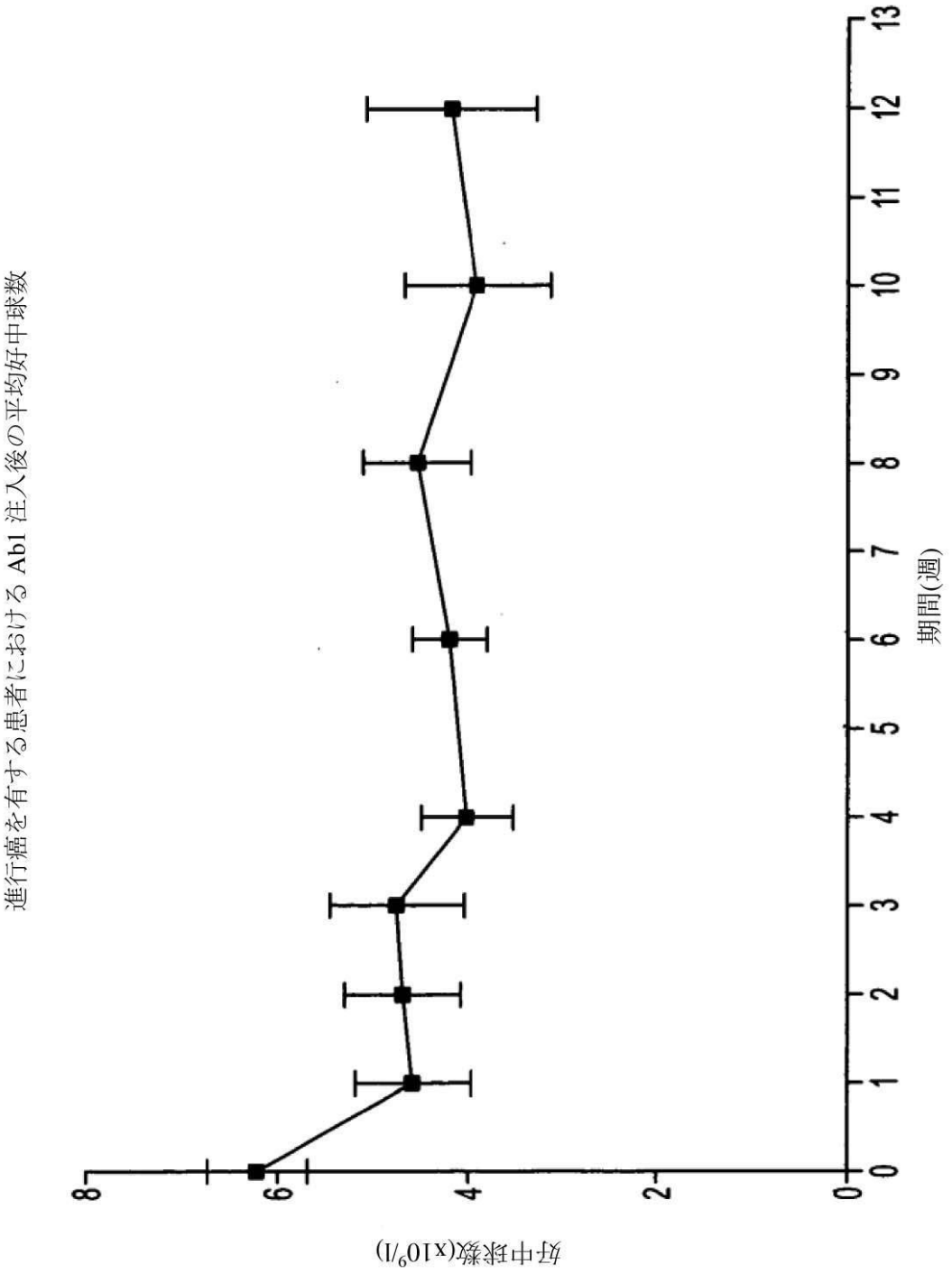
【図２２】


Ab1 は進行癌を有する患者におけるヘモグロビン濃度を増加する
ヘモグロビン濃度(g/dL)
期間(週)
17
16
15
14
13
12
11
10
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13

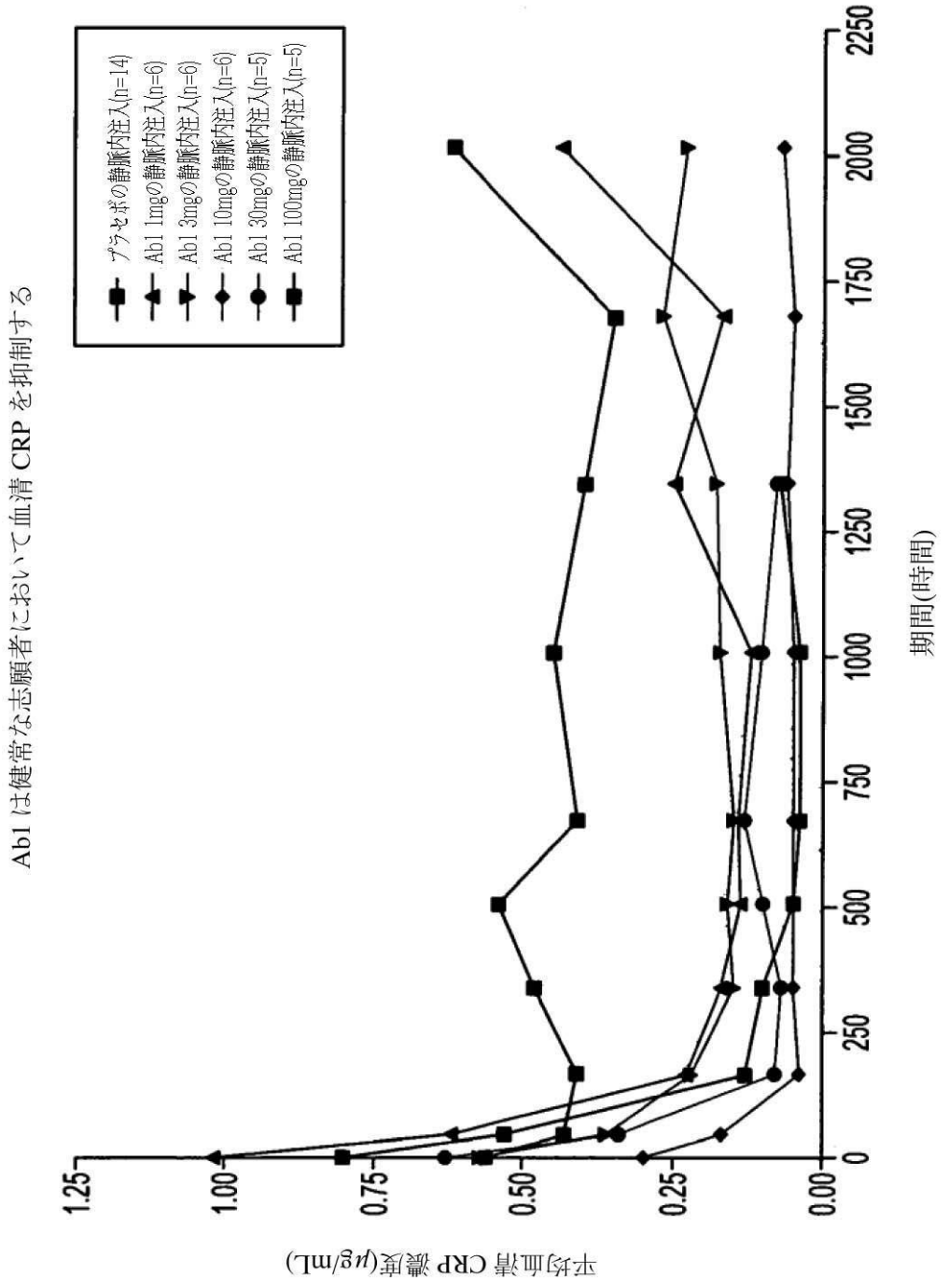
【図２３】


進行癌を有する患者におけるAbl注入後の平均血漿脂質濃度
総コレステロール
トリグリセリド
平均血漿脂質濃度(mmol/l)
期間(週)
0
1
2
3
4
5
6
7

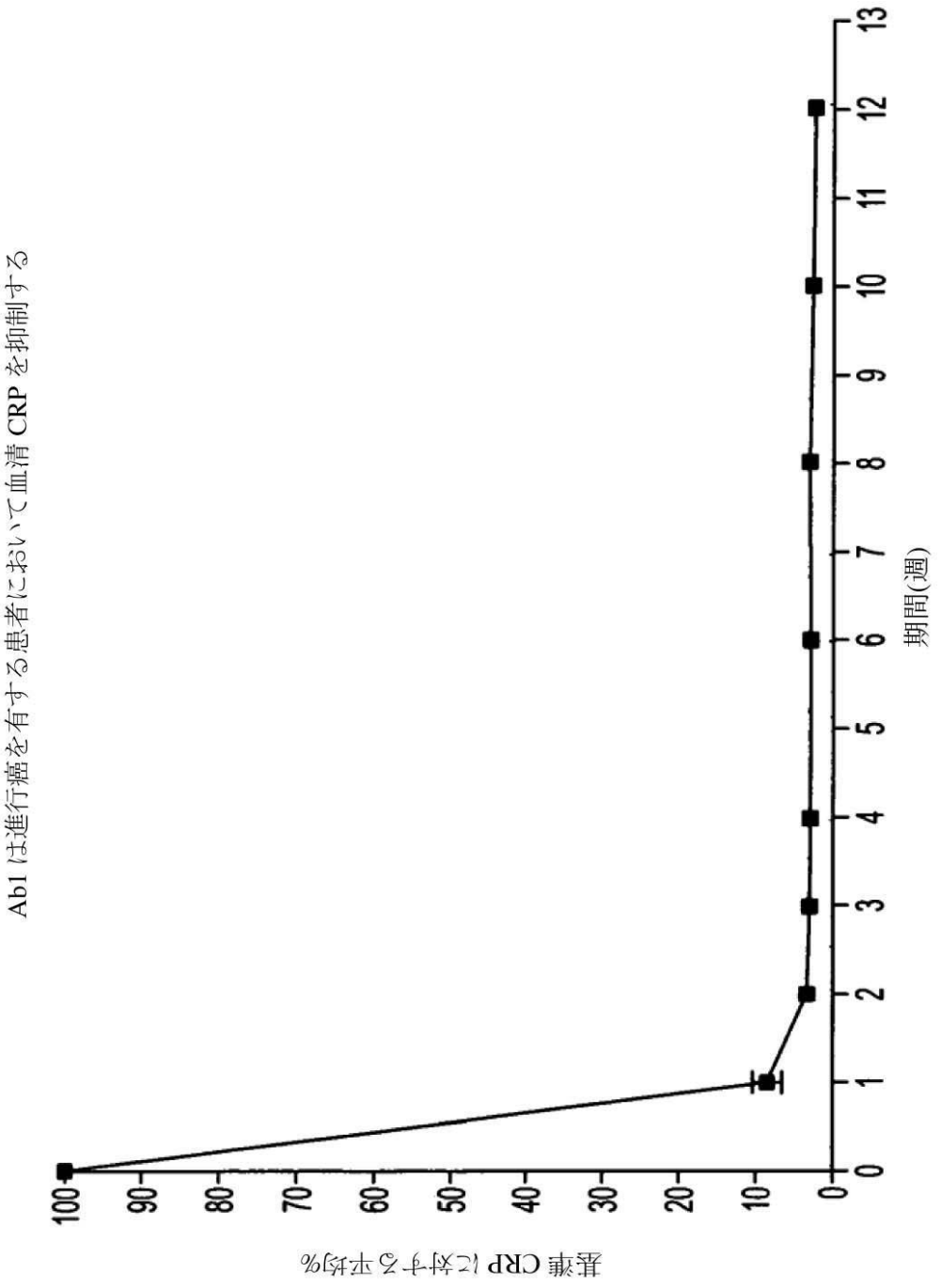
【図２４】


進行癌を有する患者における Abl 注入後の平均好中球数
好中球数(x10⁹/l)
0
2
4
6
8
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
期間(週)

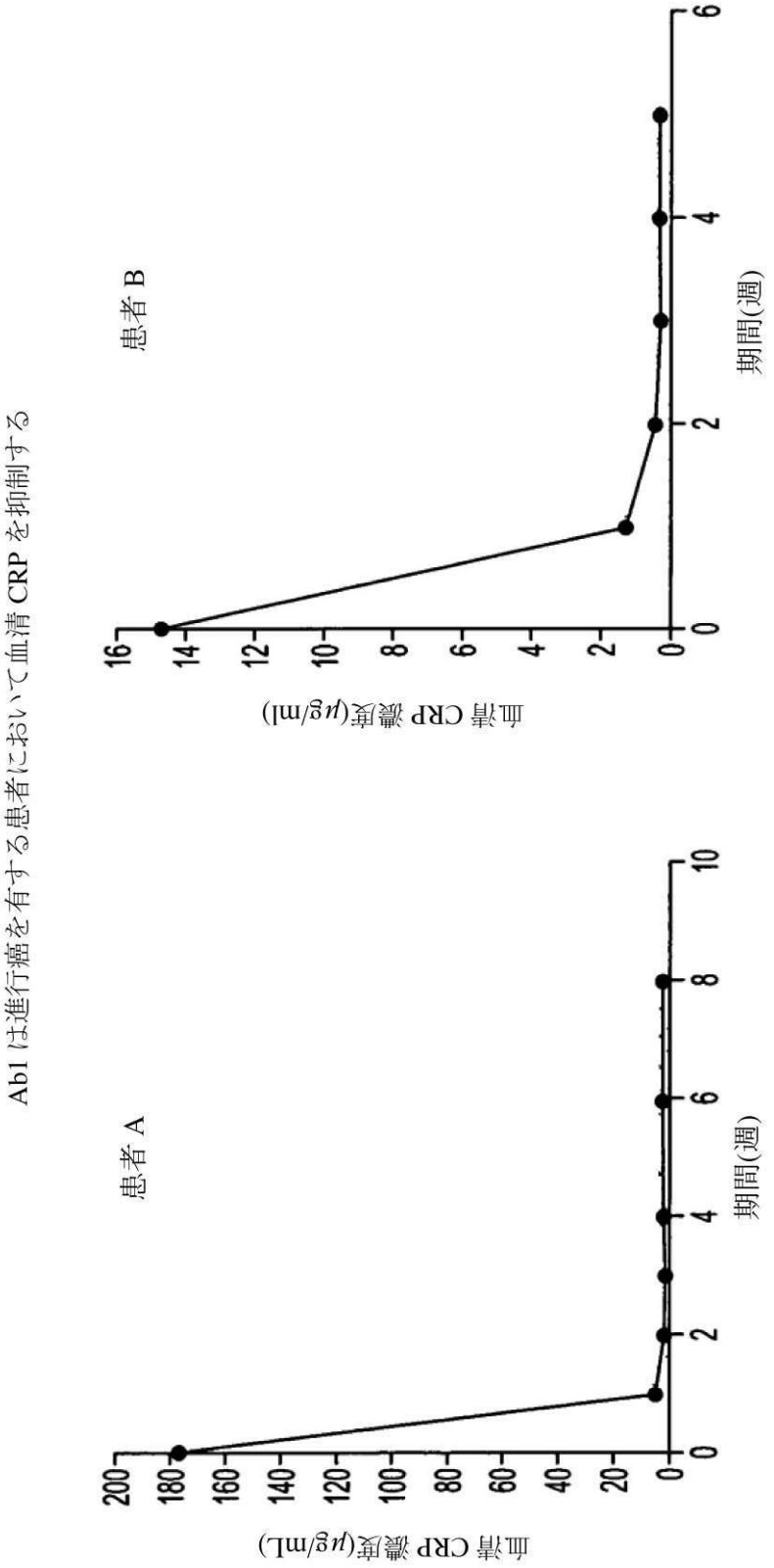
【図２５】


Ab1は健常な志願者において血清CRPを抑制する
プラセボの静脈内注入(n=14)
Ab1 1mgの静脈内注入(n=6)
Ab1 3mgの静脈内注入(n=6)
Ab1 10mgの静脈内注入(n=6)
Ab1 30mgの静脈内注入(n=5)
Ab1 100mgの静脈内注入(n=5)
平均血清CRP濃度(μg/mL)
1.25
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
0
250
500
750
1000
1250
1500
1750
2000
2250
期間(時間)

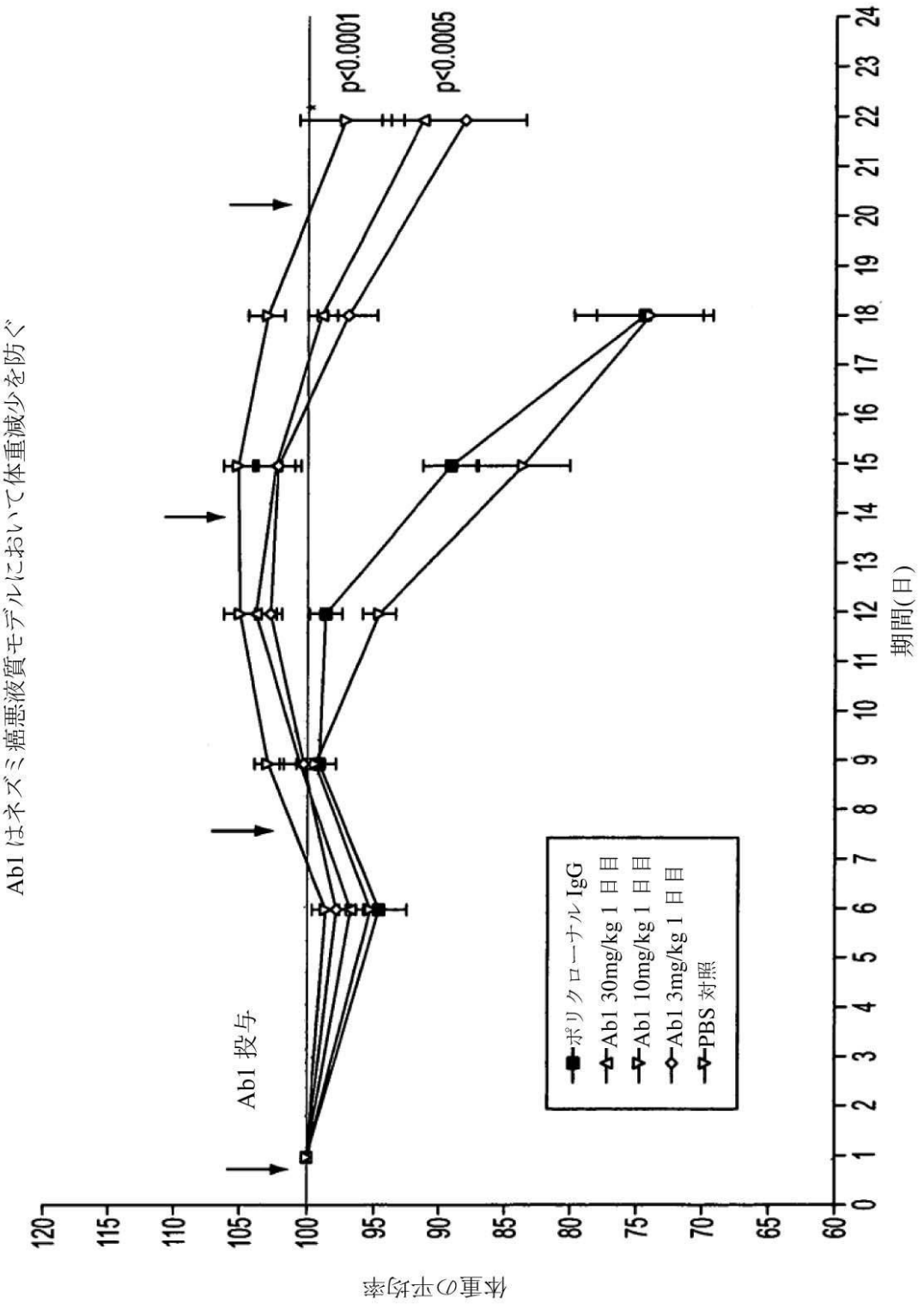
【図２６Ａ】


Ab1 は進行癌を有する患者において血清 CRP を抑制する
基準 CRP に対する平均%
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
期間(週)

【図２６Ｂ】

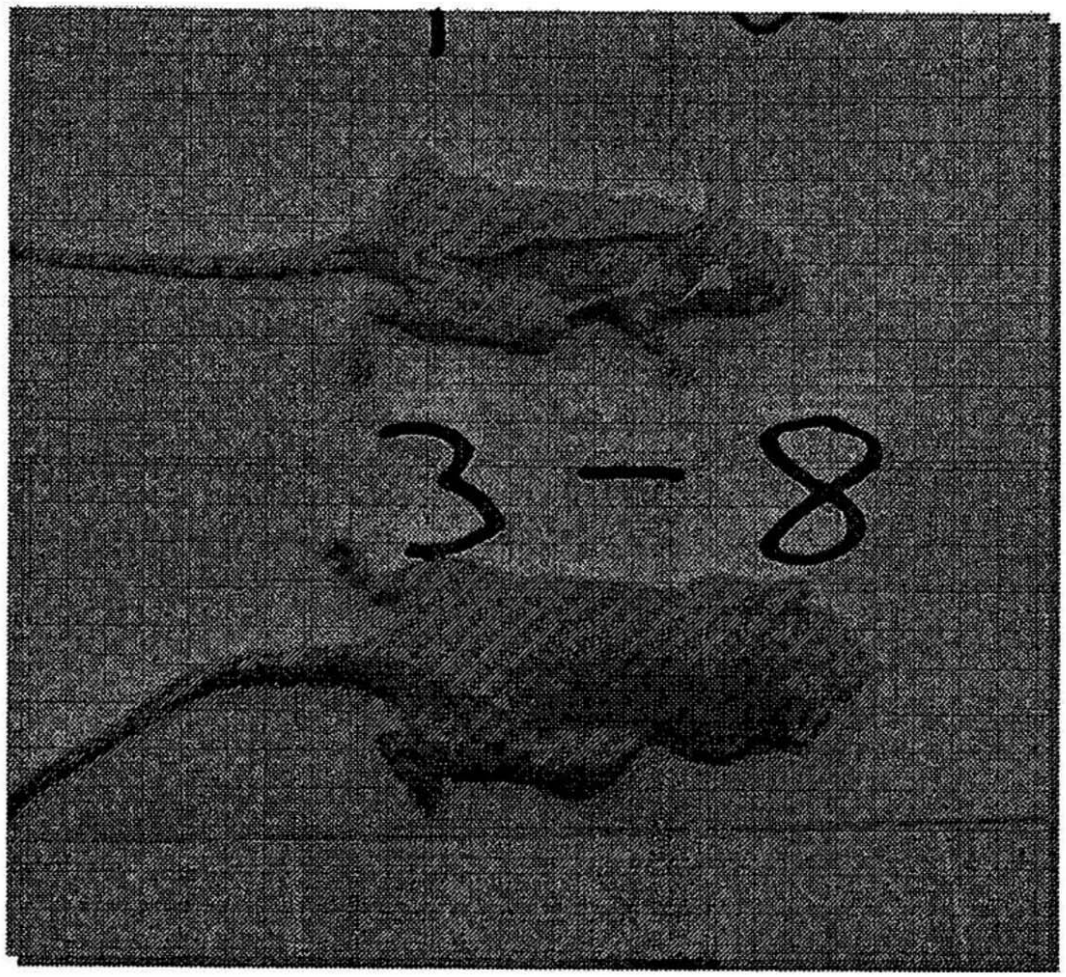

Ab1 は進行癌を有する患者において血清 CRP を抑制する
患者 A
血清 CRP 濃度(μg/mL)
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
0
2
4
6
8
10
期間(週)
患者 B
血清 CRP 濃度(μg/ml)
0
2
4
6
8
10
12
14
16
0
2
4
6
期間(週)

【図２７】


Ab1 はネズミ癌悪液質モデルにおいて体重減少を防ぐ
p<0.0001
p<0.0005
Ab1 投与
ポリクローナル IgG
Ab1 30mg/kg 1 日目
Ab1 10mg/kg 1 日目
Ab1 3mg/kg 1 日目
PBS 対照
体重の平均率
期間(日)

【図２８】

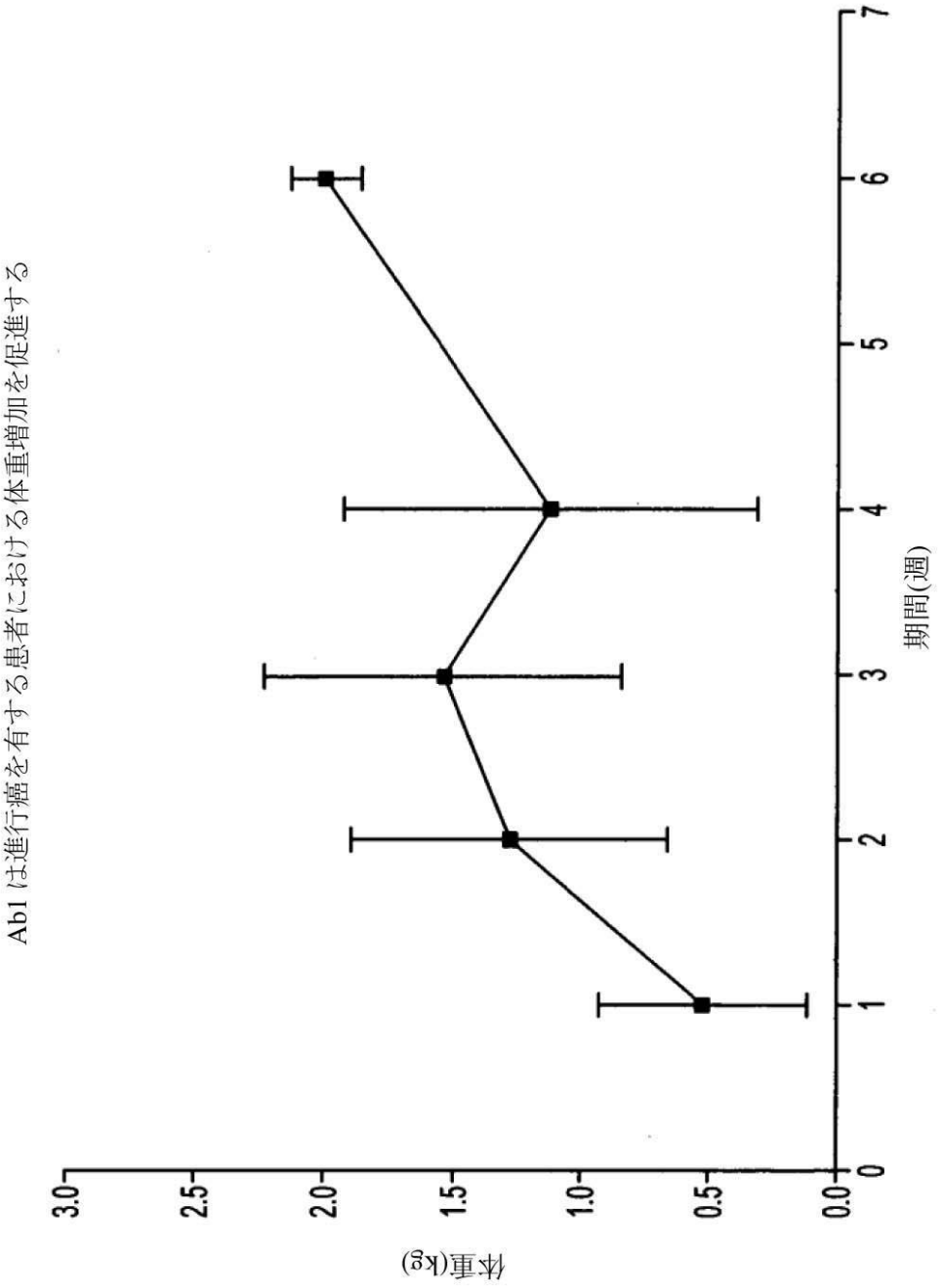
Ab1 はネズミ癌悪液質モデルにおいて体重減少を防ぐ



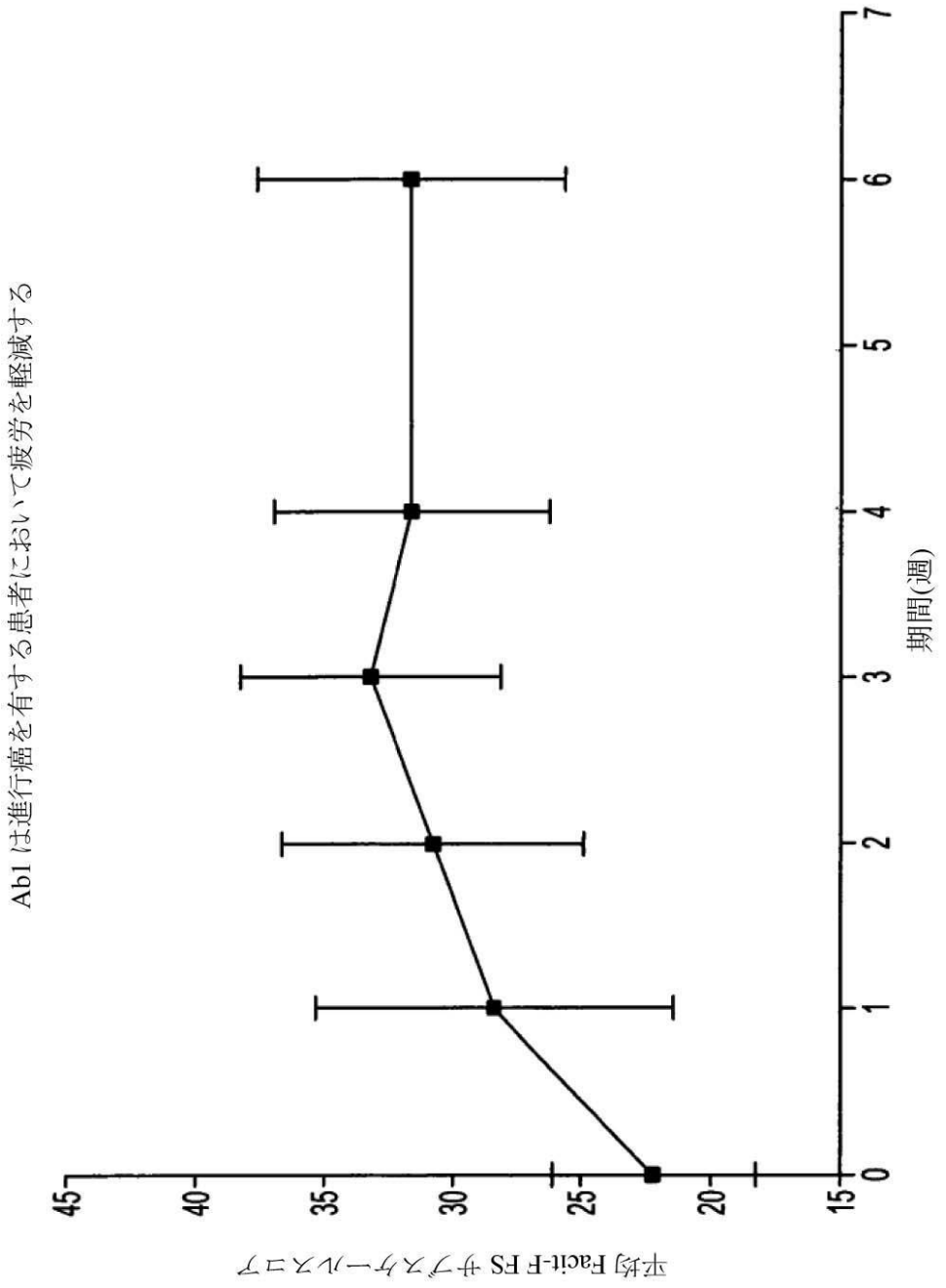
対照(PBS)

Ab1 処置
(30mg/kg)

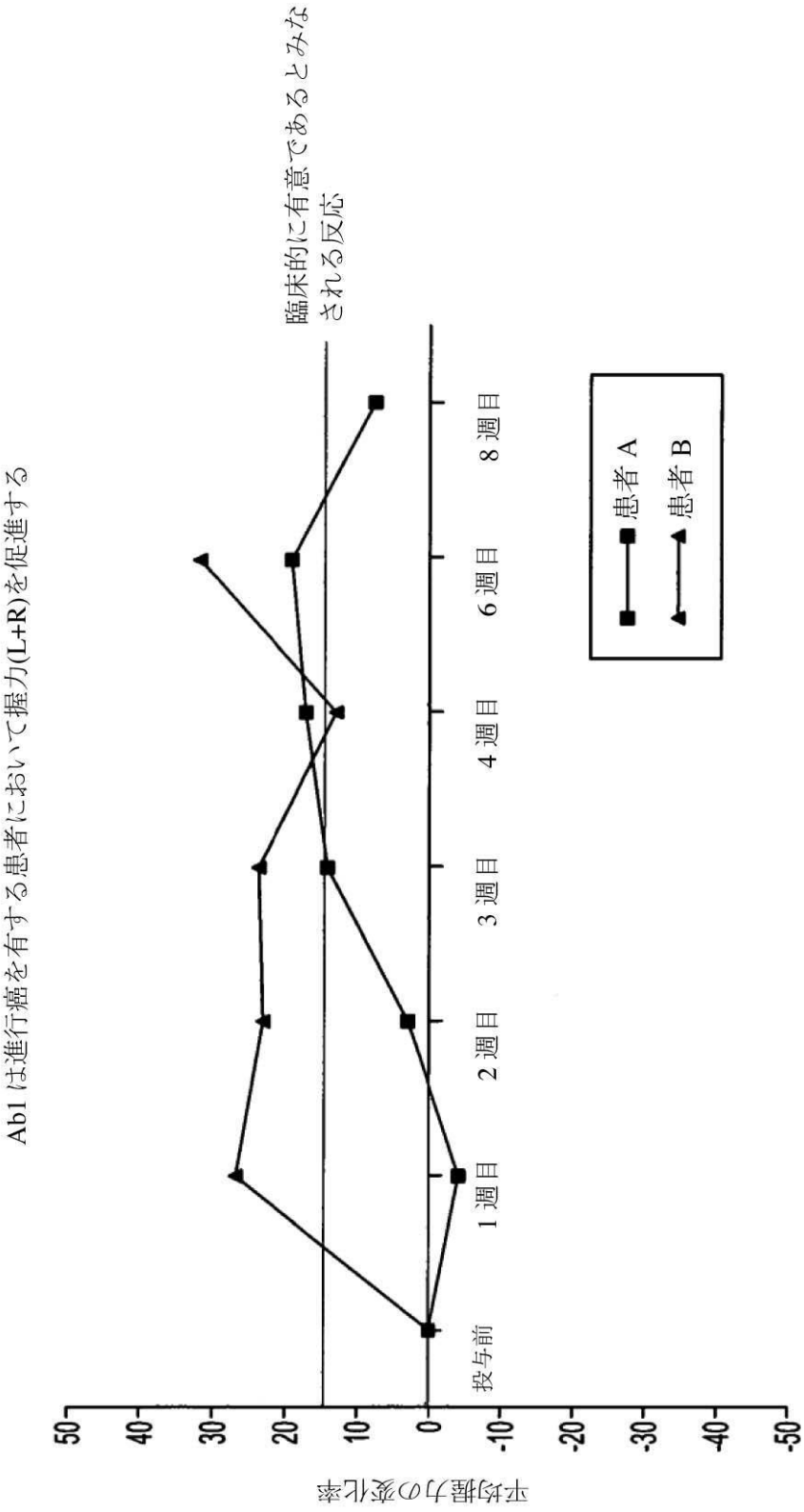
【図２９】


Ab1は進行癌を有する患者における体重増加を促進する
体重(kg)
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0
1
2
3
4
5
6
7
期間(週)

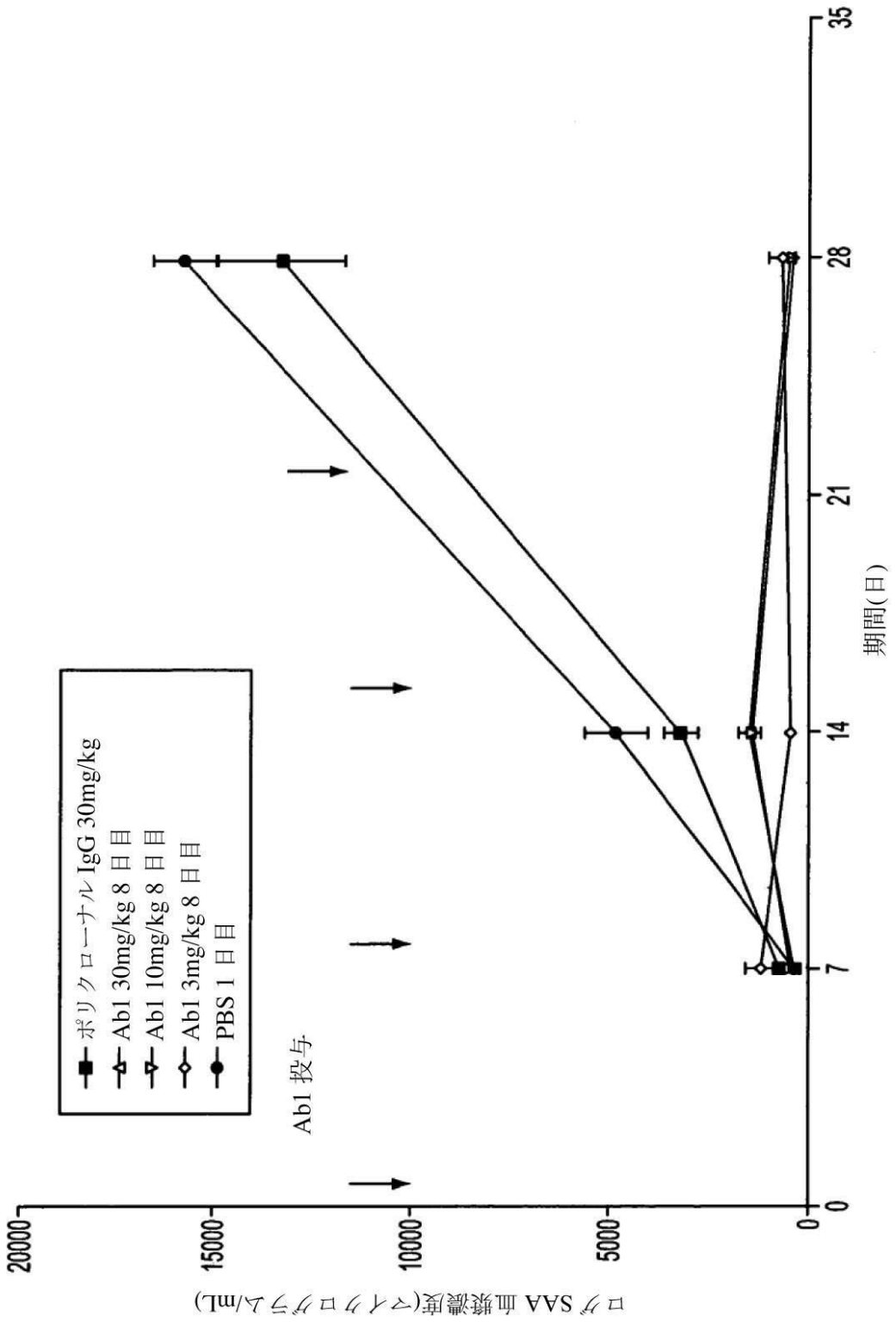
【図３０】


Abl は進行癌を有する患者において疲労を軽減する
平均 Facit-F FS サブスケールスコア
45
40
35
30
25
20
15
0
1
2
3
4
5
6
7
期間(週)

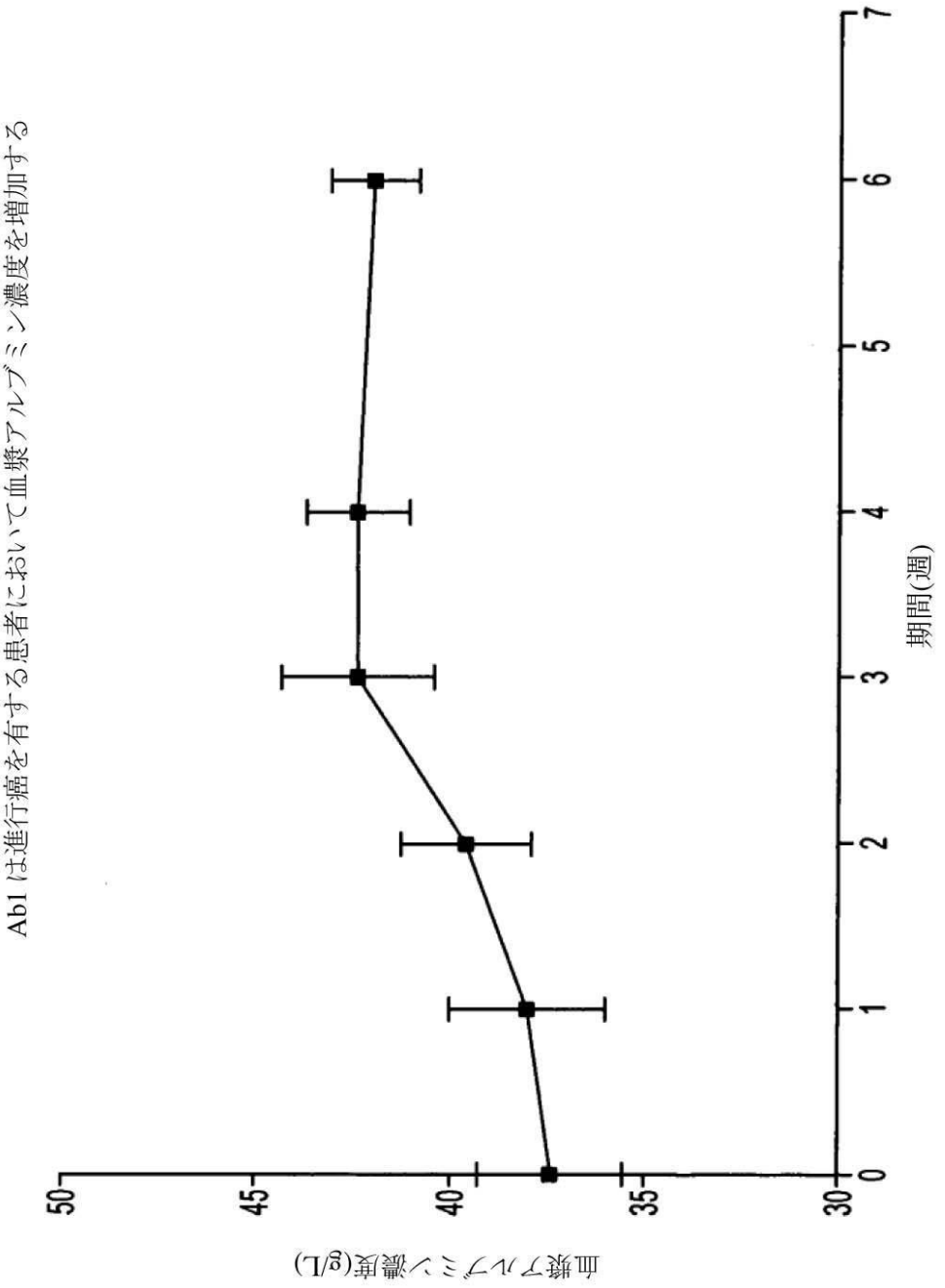
【図３１】


Ab1 は進行癌を有する患者において握力(L+R)を促進する
臨床的に有意であるとみなされる反応
平均握力の変化率
50
40
30
20
10
0
-10
-20
-30
-40
-50
投与前
1 週目
2 週目
3 週目
4 週目
6 週目
8 週目
患者 A
患者 B

【図３２】


Ab1 は血清アミロイドA(急性期タンパク質)を抑制する
ポリクローナル IgG 30mg/kg
Ab1 30mg/kg 8 日目
Ab1 10mg/kg 8 日目
Ab1 3mg/kg 8 日目
PBS 1 日目
Ab1 投与
ng/mL)
20000
15000
10000
5000
0
0
7
14
21
28
35
期間(日)

【図３３】


Abl は進行癌を有する患者において血漿アルブミン濃度を増加する
血漿アルブミン濃度(g/L)
50
45
40
35
30
0
1
2
3
4
5
6
7
期間(週)

【図３４Ａ】

好ましい抗 IL-6 抗体ヒト化

	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3
配列番号:647	AYDMTQTPASVSAAVGGTVTIKC	QASQSINNELS	WYQQKPGQRPKLLIY	RASTLAS	GVSSRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYC
配列番号:648	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	RASQGIRNDLG	WYQQKPGKAPKLLIY	AASSLQS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
配列番号:649	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	RASQGISNYLA	WYQQKPGKVPKLLIY	AASTLQS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC
配列番号:650	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC	RASQSISSWLA	WYQQKPGKAPKLLIY	KASSLES	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYC
配列番号:651	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	QASQSINNELS	WYQQKPGKAPKLLIY	RASTLAS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
配列番号:651	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	QASQSINNELS	WYQQKPGKAPKLLIY	RASTLAS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC

	CDR3	FR4
配列番号:647	QQGYSLRNIDNA	FGGGTEVVVKR
配列番号:648		
配列番号:649		FGGGTKVEIKR
配列番号:650		
配列番号:651	QQGYSLRNIDNA	FGGGTKVEIKR
配列番号:651	QQGYSLRNIDNA	FGGGTKVEIKR

【図３４Ｂ】

	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3
配列番号:652	-QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLS	NYYVT	WVRQAPGKGLEWIG	IIYG-SDETAYATWAIG	RFTISKTST--TVDLKMTSLTAADTATYFCAR
配列番号:653	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVS	SNYMS	WVRQAPGKGLEWVS	VIYS-GGSTYYADSVKG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR
配列番号:654	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVS	SNYMS	WVRQAPGKGLEWVS	VIYS-GGSTYYADSVKG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR
配列番号:655	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	SYAMS	WVRQAPGKGLEWVS	VIYSGGSSTYYADSVKG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK
配列番号:656	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS	NYYVT	WVRQAPGKGLEWVG	IIYG-SDETAYATWAIG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR
配列番号:657	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS	NYYVT	WVRQAPGKGLEWVG	IIYG-SDETAYATSAIG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR

	CDR3	FR4
配列番号:652	DDSSDWDAKFNL	WGQGTLVTVSS
配列番号:653		
配列番号:654		WGQGTLVTVSS
配列番号:655		
配列番号:656	DDSSDWDAKFNL	WGQGTLVTVSS
配列番号:657	DDSSDWDAKFNL	WGQGTLVTVSS

【図３５Ａ】

好ましい抗 IL-6 抗体ヒト化

	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3
配列番号:647	AYDMTQTPASVSAAVGGTVTIKC	QASQSINNELS	WYQQKPGQRPKLLIY	RASTLAS	GVSSRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYC
配列番号:648	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	RASQGIRNDLG	WYQQKPGKAPKLLIY	AASSLQS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
配列番号:649	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	RASQGISNYLA	WYQQKPGKVPKLLIY	AASTLQS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC
配列番号:650	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC	RASQSISSWLA	WYQQKPGKAPKLLIY	KASSLES	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYC
配列番号:709	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	QASQSINNELS	WYQQKPGKAPKLLIY	RASTLAS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYC
配列番号:709	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	QASQSINNELS	WYQQKPGKAPKLLIY	RASTLAS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYC

	CDR3	FR4
配列番号:647	QQGYSLRNIDNA	FGGGTEVVVKR
配列番号:648		
配列番号:649		FGGGTKVEIKR
配列番号:650		
配列番号:709	QQGYSLRNIDNA	FGGGTKVEIKR
配列番号:709	QQGYSLRNIDNA	FGGGTKVEIKR

【図３５Ｂ】

	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3
配列番号:652	-QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLS	NYYVT	WVRQAPGKGLEWIG	IIYG-SDETAYATWAIG	RFTISKTST--TVDLKMTSLTAADTATYFCAR
配列番号:653	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVS	SNYMS	WVRQAPGKGLEWVS	VIYS-GGSTYYADSVKG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR
配列番号:654	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVS	SNYMS	WVRQAPGKGLEWVS	VIYS-GGSTYYADSVKG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR
配列番号:655	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	SYAMS	WVRQAPGKGLEWVS	VIYSGGSSTYYADSVKG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK
配列番号:656	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS	NYYVT	WVRQAPGKGLEWVG	IIYG-SDETAYATWAIG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR
配列番号:657	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS	NYYVT	WVRQAPGKGLEWVG	IIYG-SDETAYATSAIG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR

	CDR3	FR4
配列番号:652	DDSSDWDAKFNL	WGQGTLVTVSS
配列番号:653		
配列番号:654		WGQGTLVTVSS
配列番号:655		
配列番号:656	DDSSDWDAKFNL	WGQGTLVTVSS
配列番号:657	DDSSDWDAKFNL	WGQGTLVTVSS

【図３６Ａ】

Ab1 軽鎖の整列

		FR1	CDR1	FR2
配列番号:2	MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARC	AYDMTQTPASVSAAVGGTVTIKC	QASQSINNELS	WYQQKPGQRPKLLIY
配列番号:20		IQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	QASQSINNELS	WYQQKPGKAPKLLIY
配列番号:647		AYDMTQTPASVSAAVGGTVTIKC	QASQSINNELS	WYQQKPGQRPKLLIY
配列番号:651		AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	QASQSINNELS	WYQQKPGKAPKLLIY
配列番号:660	MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARC	AYDMTQTPASVSAAVGGTVTIKC	QASQSINNELS	WYQQKPGQRPKLLIY
配列番号:666		IQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	QASQSINNELS	WYQQKPGKAPKLLIY
配列番号:699		AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	QASQSINNELS	WYQQKPGKAPKLLIY
配列番号:702		AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	QASQSINNELS	WYQQKPGKAPKLLIY
配列番号:706	MKWVTFISLLFLFSSAYS	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	QASQSINNELS	WYQQKPGKAPKLLIY
配列番号:709		AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	QASQSINNELS	WYQQKPGKAPKLLIY

	CDR2	FR3	CDR3
配列番号:2	RASTLAS	GVSSRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYC	QQGYSLRNIDNA
配列番号:20	RASTLAS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYC	QQGYSLRNIDNA
配列番号:647	RASTLAS	GVSSRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYC	QQGYSLRNIDNA
配列番号:651	RASTLAS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYC	QQGYSLRNIDNA
配列番号:660	RASTLAS	GVSSRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYC	QQGYSLRNIDNA
配列番号:666	RASTLAS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYC	QQGYSLRNIDNA
配列番号:699	RASTLAS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYC	QQGYSLRNIDNA
配列番号:702	RASTLAS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYC	QQGYSLRNIDNA
配列番号:706	RASTLAS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYC	QQGYSLRNIDNA
配列番号:709	RASTLAS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYC	QQGYSLRNIDNA

【図３６Ｂ】

Ab1 軽鎖の整列(続き)

	FR4	カッパ定常軽鎖
配列番号:2	FGGGTEVVVKR T	VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN
配列番号:20		
配列番号:647	FGGGTEVVVKR	
配列番号:651	FGGGTKVEIKR	
配列番号:660		
配列番号:666	FGGGTKVEIKR T	VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
配列番号:699	FGGGTKVEIKR T	
配列番号:702	FGGGTKVEIKR T	VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
配列番号:706	FGGGTKVEIKR T	VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
配列番号:709	FGGGTKVEIKR	

カッパ定常軽鎖(続き)

配列番号:2	
配列番号:20	
配列番号:647	
配列番号:651	
配列番号:660	
配列番号:666	SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号:699	
配列番号:702	SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号:706	SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号:709	

【図３７Ａ】

Ab1 重鎖の整列

		FR1	CDR1	FR2
配列番号:3	METGLRWLLLVAVLKGVQC	-QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLS	NYYVT	WVRQAPGKGLEWIG
配列番号:18		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS	NYYVT	WVRQAPGKGLEWVG
配列番号:19		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS	NYYVT	WVRQAPGKGLEWVG
配列番号:652		-QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLS	NYYVT	WVRQAPGKGLEWIG
配列番号:656		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS	NYYVT	WVRQAPGKGLEWVG
配列番号:657		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS	NYYVT	WVRQAPGKGLEWVG
配列番号:658	METGLRWLLLVAVLKGVQC	-QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLS	NYYVT	WVRQAPGKGLEWIG
配列番号:661	METGLRWLLLVAVLKGVQC	-QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLS	NYYVT	WVRQAPGKGLEWIG
配列番号:664		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS	NYYVT	WVRQAPGKGLEWVG
配列番号:665		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS	NYYVT	WVRQAPGKGLEWVG
配列番号:704		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS	NYYVT	WVRQAPGKGLEWVG
配列番号:708	MKWVTFISLLFLFSSAYS	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS	NYYVT	WVRQAPGKGLEWVG

	CDR2	FR3	CDR3	FR4
配列番号:3	IIYG-SDETAYATWAIG	RFTISKTST--TVDLKMTSLTAADTATYFCAR	DDSSDWDAKFNL	WGQGTLVTVSS
配列番号:18	IIYG-SDETAYATWAIG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	DDSSDWDAKFNL	
配列番号:19	IIYG-SDETAYATSAIG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	DDSSDWDAKFNL	
配列番号:652	IIYG-SDETAYATW̄AIG	RFTISKTST--TVDLKMTSLTAADTATYFCAR	DDSSDWDAKFNL	WGQGTLVTVSS
配列番号:656	IIYG-SDETAYATWAIG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	DDSSDWDAKFNL	WGQGTLVTVSS
配列番号:657	IIYG-SDETAYATS̄AIG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	DDSSDWDAKFNL	WGQGTLVTVSS
配列番号:658	IIYG-SDETAYATS̄AIG	RFTISKTST--TVDLKMTSLTAADTATYFCAR	DDSSDWDAKFNL	WGQGTLVTVSS
配列番号:661	IIYG-SDETAYATW̄AIG	RFTISKTST--TVDLKMTSLTAADTATYFCAR	DDSSDWDAKFNL	
配列番号:664	IIYG-SDETAYATWAIG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	DDSSDWDAKFNL	WGQGTLVTVSS
配列番号:665	IIYG-SDETAYATSAIG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	DDSSDWDAKFNL	WGQGTLVTVSS
配列番号:704	IIYG-SDETAYATS̄AIG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	DDSSDWDAKFNL	WGQGTLVTVSS
配列番号:708	IIYG-SDETAYATS̲AIG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	DDSSDWDAKFNL	WGQGTLVTVSS

【図３７Ｂ】

Ab1 重鎖の整列、続き

ガンマ-1 定常重鎖ポリペプチド

配列番号:3 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK
配列番号:658 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK

配列番号:664 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS
配列番号:665 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS
配列番号:704 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS
配列番号:708 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS

ガンマ-1 定常重鎖ポリペプチド、続き

配列番号:664 LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
配列番号:665 LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
配列番号:704 LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
配列番号:708 LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS

ガンマ-1 定常重鎖ポリペプチド、続き

配列番号:664 HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
配列番号:665 HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
配列番号:704 HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
配列番号:708 HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ

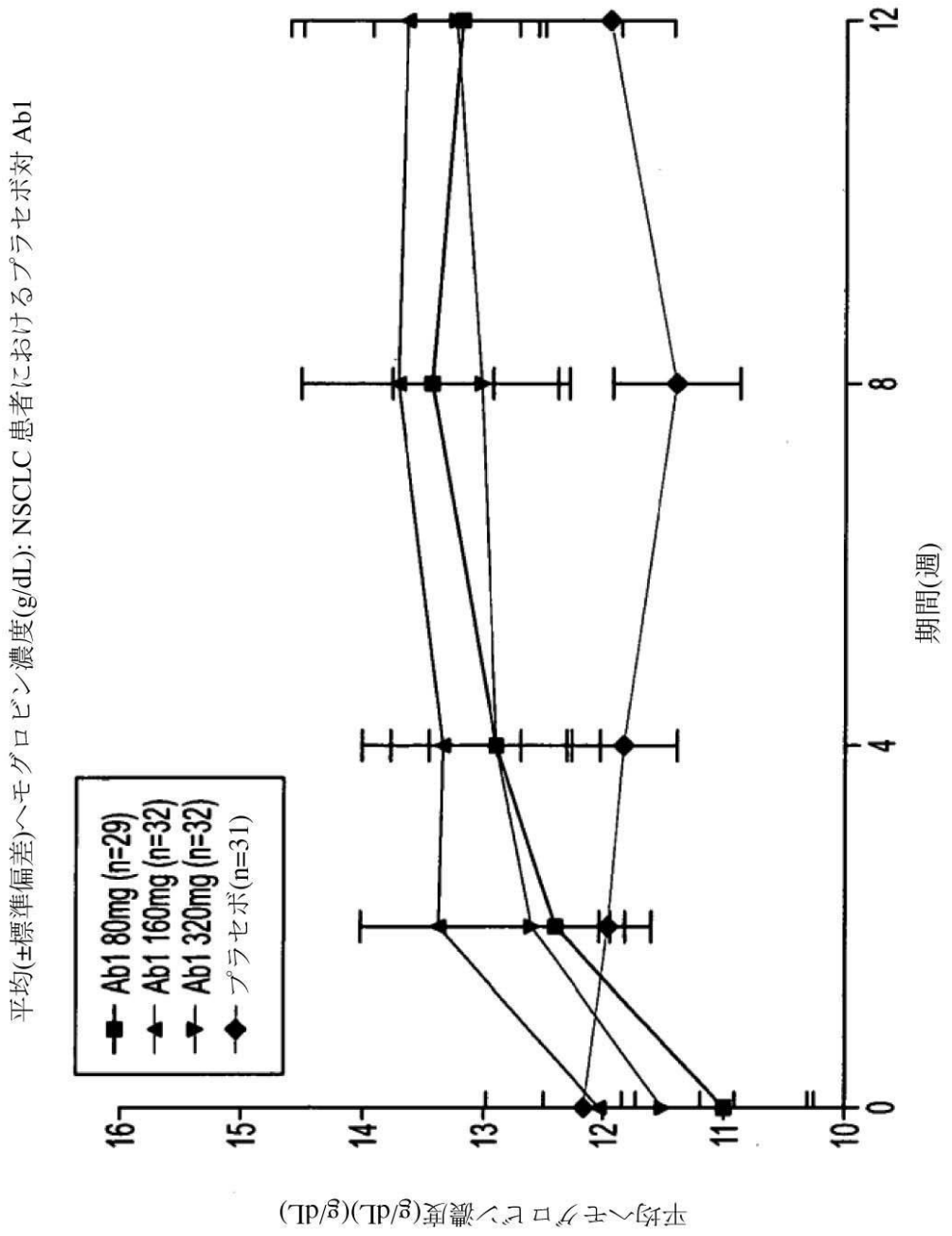
ガンマ-1 定常重鎖ポリペプチド、続き

配列番号:664 PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
配列番号:665 PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
配列番号:704 PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
配列番号:708 PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW

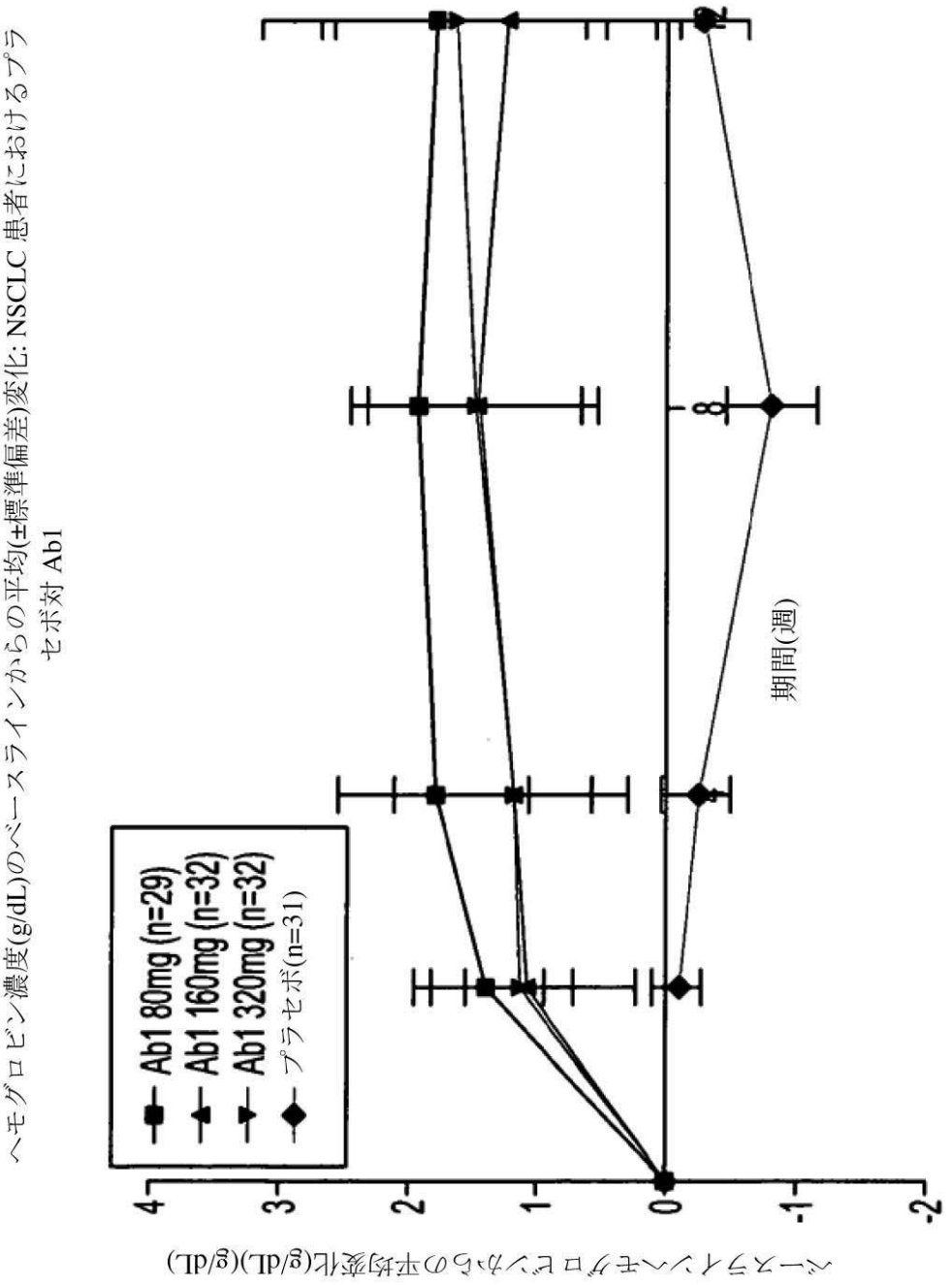
ガンマ-1 定常重鎖ポリペプチド、続き

配列番号:664 QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号:665 QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号:704 QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号:708 QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

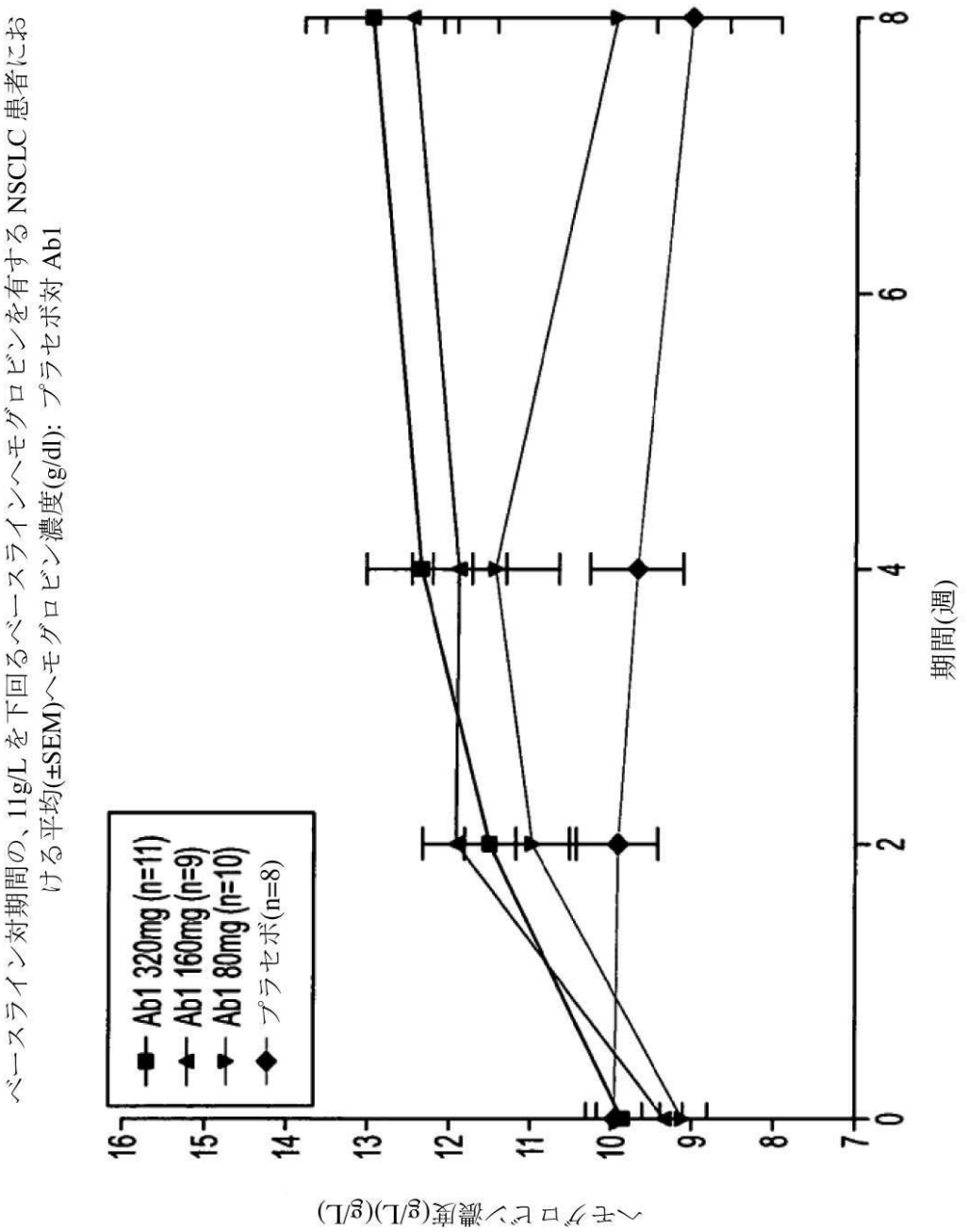
【図３８】


平均(±標準偏差)ヘモグロビン濃度(g/dL): NSCLC 患者におけるプラセボ対 Ab1
Ab1 80mg (n=29)
Ab1 160mg (n=32)
Ab1 320mg (n=32)
プラセボ(n=31)
平均ヘモグロビン濃度(g/dL)(g/dL)
期間(週)
16
15
14
13
12
11
10
0
4
8
12

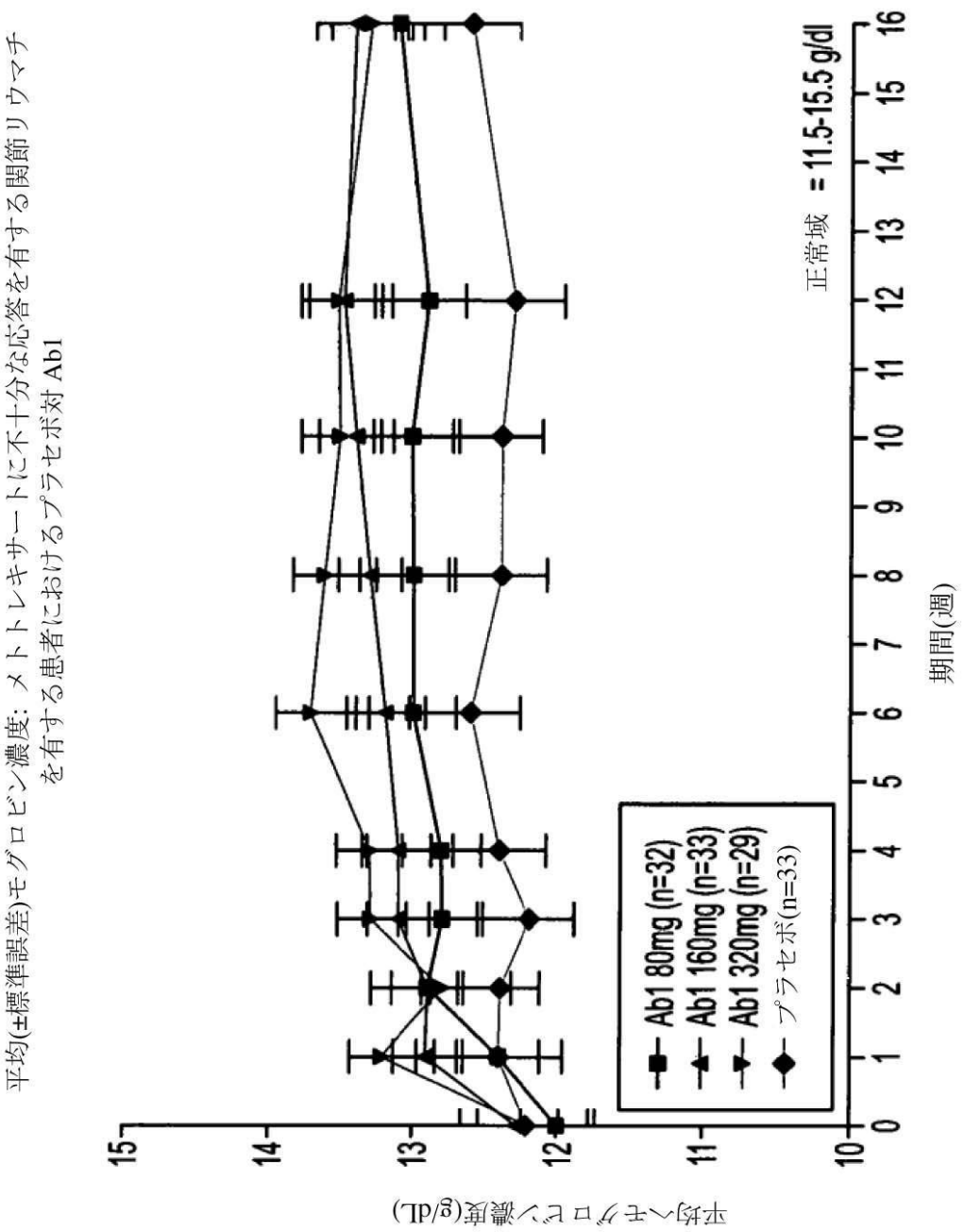
【図３９】


ヘモグロビン濃度(g/dL)のベースラインからの平均(±標準偏差)変化: NSCLC 患者におけるプラセボ対 Ab1
Ab1 80mg (n=29)
Ab1 160mg (n=32)
Ab1 320mg (n=32)
プラセボ(n=31)
ベースラインヘモグロビンからの平均変化(g/dL)(g/dL)
期間(週)
4
3
2
1
0
-1
-2
8

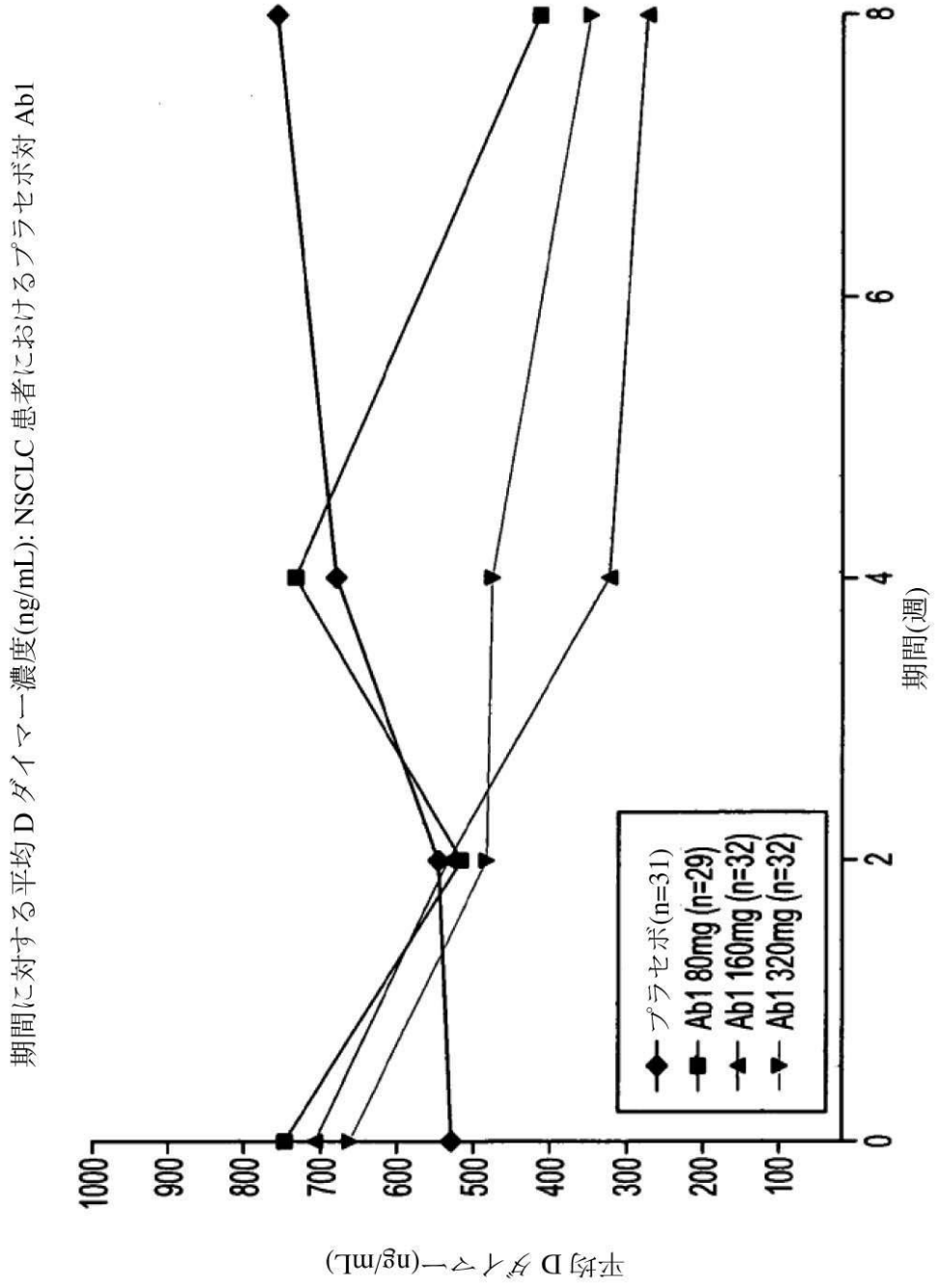
【図４０】


ベースライン対期間の、11g/L を下回るベースラインヘモグロビンを有する NSCLC 患者における平均(±SEM)ヘモグロビン濃度(g/dl): プラセボ対 Ab1
Ab1 320mg (n=11)
Ab1 160mg (n=9)
Ab1 80mg (n=10)
プラセボ(n=8)
ヘモグロビン濃度(g/L)(g/L)
期間(週)
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
0
2
4
6
8

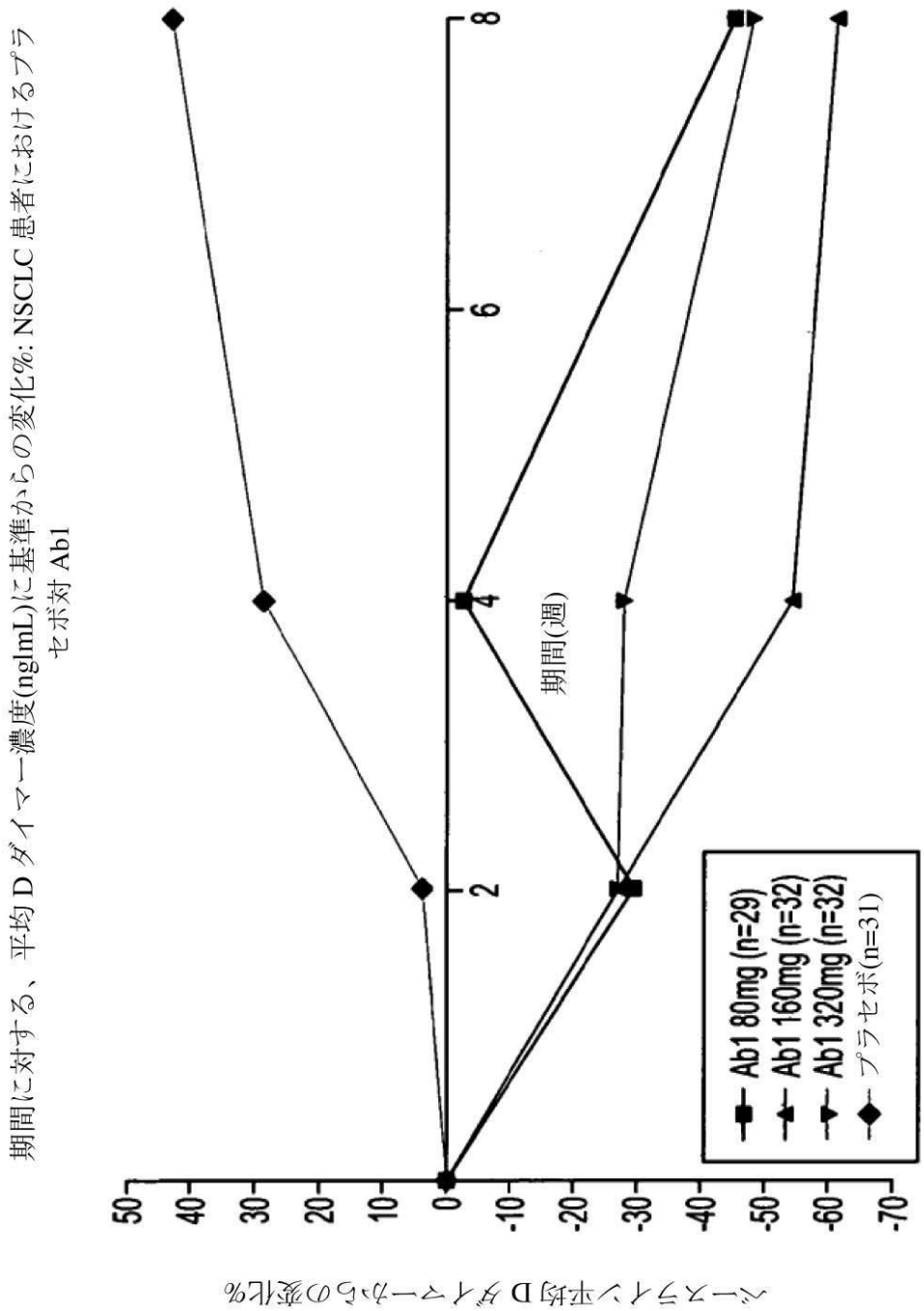
【図４１】


平均(±標準誤差)モグロビン濃度：メトトレキサートに不十分な応答を有する関節リウマチを有する患者におけるプラセボ対 Ab1
平均ヘモグロビン濃度(g/dL)
期間(週)
正常域 = 11.5-15.5 g/dl
Ab1 80mg (n=32)
Ab1 160mg (n=33)
Ab1 320mg (n=29)
プラセボ(n=33)

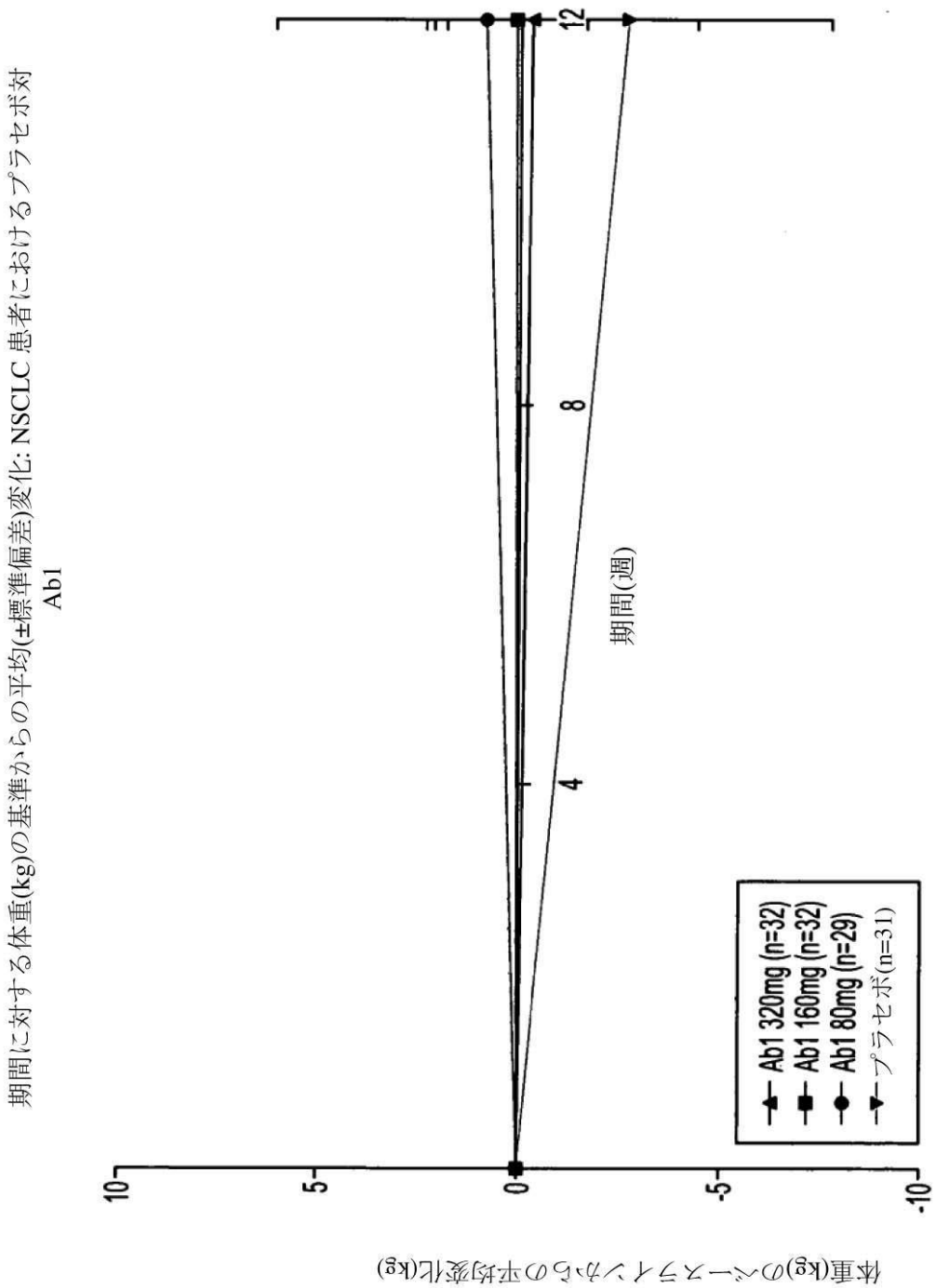
【図４２】


期間に対する平均Dダイマー濃度(ng/mL): NSCLC患者におけるプラセボ対Ab1
平均Dダイマー(ng/mL)
期間(週)
プラセボ(n=31)
Ab1 80mg (n=29)
Ab1 160mg (n=32)
Ab1 320mg (n=32)
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
2
4
6
8

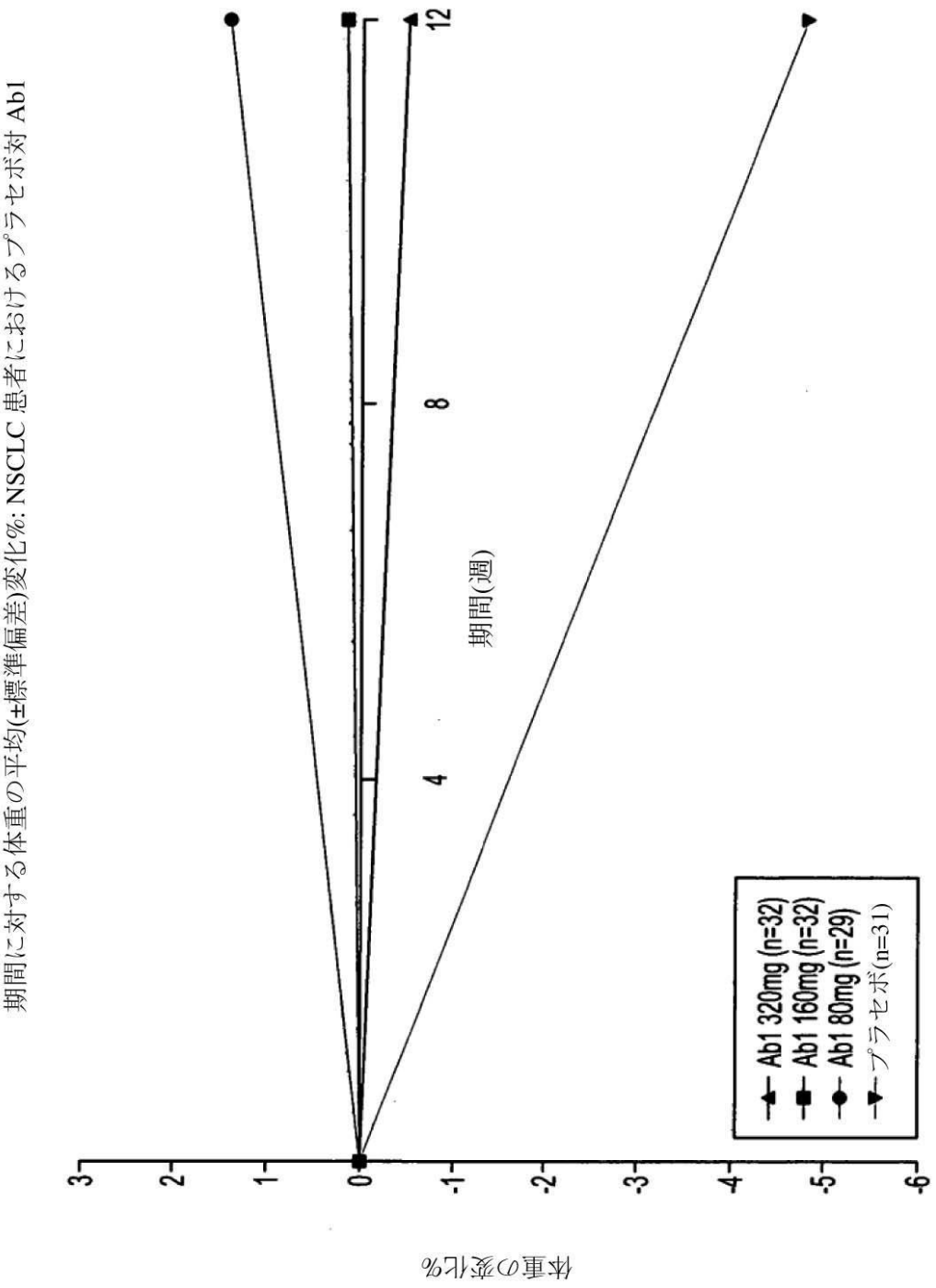
【図４３】


期間に対する、平均Dダイマー濃度(ng/mL)に基準からの変化%: NSCLC 患者におけるプラセボ対 Ab1
ベースライン平均Dダイマーからの変化%
期間(週)
50
40
30
20
10
0
-10
-20
-30
-40
-50
-60
-70
2
4
6
8
Ab1 80mg (n=29)
Ab1 160mg (n=32)
Ab1 320mg (n=32)
プラセボ(n=31)

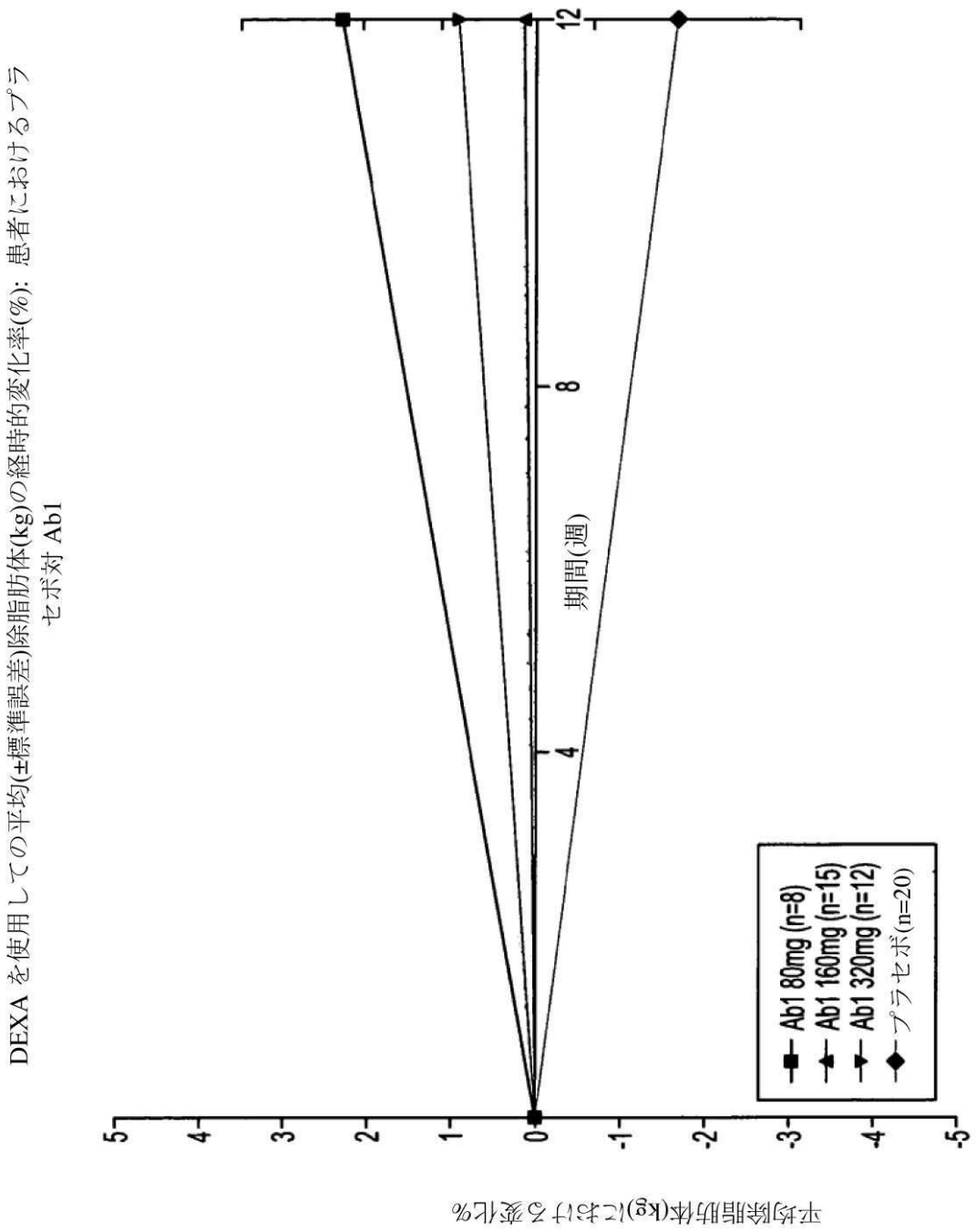
【図４４】


期間に対する体重(kg)の基準からの平均(±標準偏差)変化: NSCLC 患者におけるプラセボ対 Ab1
体重(kg)のベースラインからの平均変化(kg)
期間(週)
10
5
0
-5
-10
4
8
12
Ab1 320mg (n=32)
Ab1 160mg (n=32)
Ab1 80mg (n=29)
プラセボ(n=31)

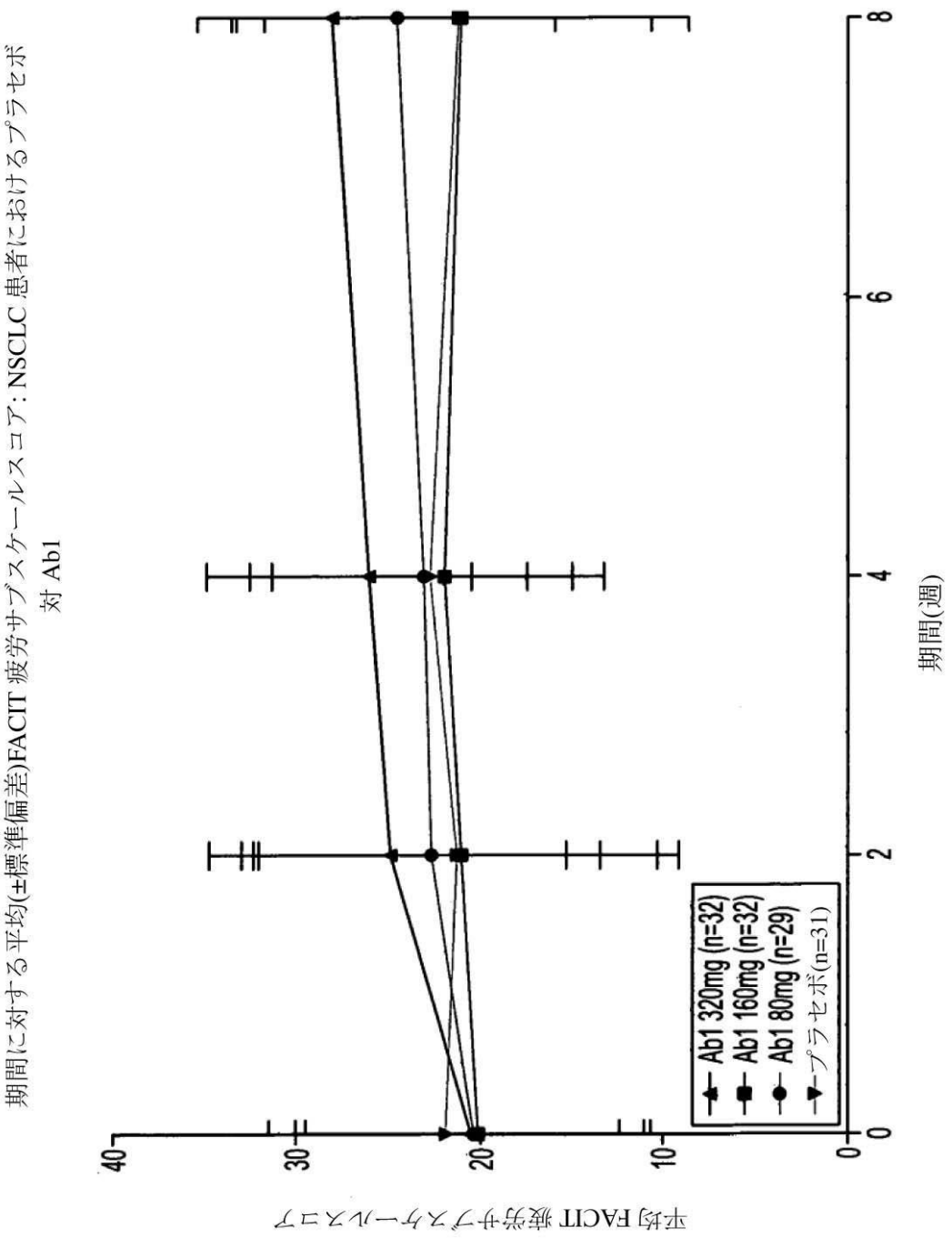
【図４５】


期間に対する体重の平均(±標準偏差)変化%: NSCLC 患者におけるプラセボ対 Ab1
体重の変化%
期間(週)
3
2
1
0
-1
-2
-3
-4
-5
-6
4
8
12
Ab1 320mg (n=32)
Ab1 160mg (n=32)
Ab1 80mg (n=29)
プラセボ(n=31)

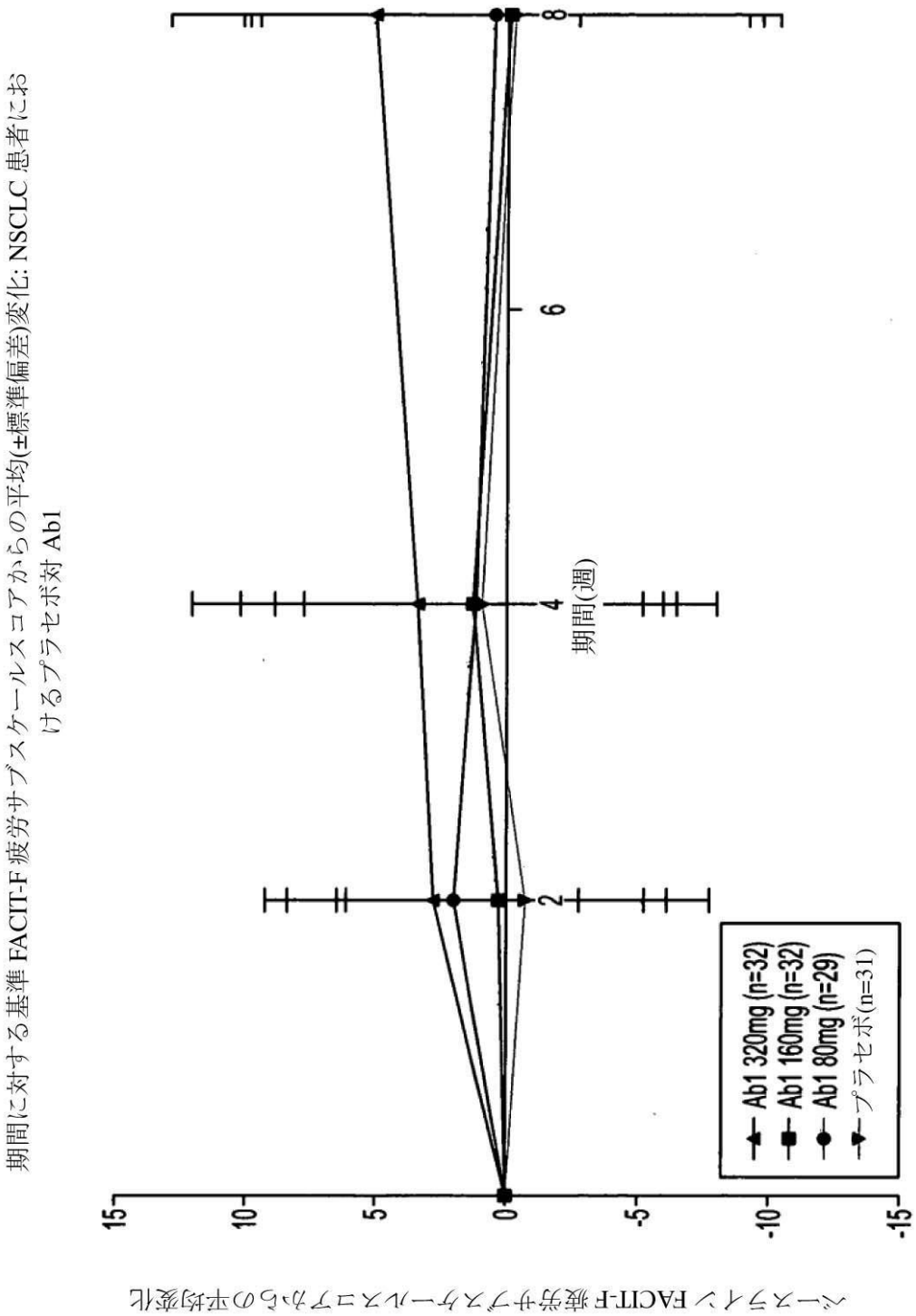
【図４６】


DEXA を使用しての平均(±標準誤差)除脂肪体(kg)の経時的変化率(%): 患者におけるプラセボ対 Ab1
平均除脂肪体(kg)における変化%
期間(週)
Ab1 80mg (n=8)
Ab1 160mg (n=15)
Ab1 320mg (n=12)
プラセボ(n=20)
5
4
3
2
1
0
-1
-2
-3
-4
-5
4
8
12

【図４７】


期間に対する平均(±標準偏差)FACIT 疲労サブスケールスコア：NSCLC 患者におけるプラセボ対 Ab1
平均 FACIT 疲労サブスケールスコア
期間(週)
Ab1 320mg (n=32)
Ab1 160mg (n=32)
Ab1 80mg (n=29)
プラセボ(n=31)
0
2
4
6
8
10
20
30
40

【図４８】



【配列表】
2012509872000001.app
【手続補正書】
【提出日】平成23年7月28日(2011.7.28)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】配列表
【補正方法】変更
【補正の内容】
【配列表】
2012509872000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 09/06266

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - C12P 21/08; A61K 39/395; A61K 39/00 (2010.01)
USPC - 530/388.23; 424/158.1; 424/142.1
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)
USPC- 530/388.23; 424/158.1; 424/142.1

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC- 424/144.1; 424/85.2; 424/133.1 424/135.1; 530/388.15 (text search)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
Electronic data bases searched: PubWEST (EPAB, JPAB, PGPB,USPT); Google Scholar: hypercoagulable disorders, IL-6, anti-IL-6R antibody,tocilizumab, tissue factor, D-dimer, C-reactive protein (CRP), disseminated intravascular coagulation (DIC), thrombosis in cancer, renal cell carcinoma, Castleman's disease

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X ---- Y	NISHIMOTO et al. Improvement in Castleman's disease by humanized anti-Interleukin-6 receptor antibody therapy. Blood 2000, 95(1):56-61; abstract, pg 57 left col para 2, pg 58 fig 1, pg 59 fig 2, pg 60 right col para 3	1, 5-7, 33-34, 47-48, 58, 66-69 ---------- 2-4, 49-51, 54-57, 59-65, 73
Y	LAB TESTS ONLINE. D-Dimer: The Test. 20 October 2008 [Retrieved from the internet 17 June 2010: <URL:http://web.archive.org/web/20071020065024/http://www.labtestsonline.org/understanding/analytes/d_dimer/test.html>]; pg 1-2	2-4, 64-65
Y	BLAY et al. Role of Interleukin-6 in the Paraneoplastic inflammatory syndrome associated with renal cell carcinoma. Int J Cancer 1997, 72(3):424-430; pg 424 right col para 4	49
Y	CATA et al. The effects of thalidomide and minocycline on taxol-induced hyperalgesia in rats. Brain Res 10 September 2008, 1229:100-110; Abstract	50
Y	RIDKER et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. New Eng J Med 20 November 2008, 359(21):2195-2207; abstract	4, 51, 57

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

* 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
17 June 2010 (17.06.2010)	14 JUL 2010
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 09/06266

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

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

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

2. ☒ Claims Nos.: 17, 20-24, 28-32,35-46, 90
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:

Claims 17, 20-24, 28-32,35-46, 90 are unsearchable because the CRF filed on 05 March 2010 contained errors and could not be entered into ISA/US's search system/tool.

3. ☒ Claims Nos.: 87-88
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:

Group I+: claims 1-16, 18-19, 25-27, 33-34, 47-77, drawn to a method of treating a patient having a hypercoagulation condition, by administering to the patient an IL-6 antagonist, whereby the patient's coagulation profile is improved or restored to normal, and monitoring the patient to assess coagulation profile. The first invention encompasses administering of an anti-IL6R antibody. Should an additional fee(s) be paid, Applicant is invited to elect an additional IL-6 antagonist(s) to be searched. The exact claims searched will depend on the specifically elected IL-6 antagonist(s).
[NOTE: Claims 8-16, 18-19, 25-27, 52-53, 70-72, 74-77 were excluded from Group I, because they are drawn to a non-elected subject matter.]

----------continued on Extra Sheet----------

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

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying 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.:
1-7, 33-34, 47-51, 54-69, 73, restricted to anti-IL-6R antibody

Remark on Protest

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

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

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 09/06266

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 7,169,573 B2 (KUROSAWA et al.) 30 January 2007 (30.01.2007) col 1 ln 28-38; col 6 ln 10 -17, 33-35 and 65-67	54-57, 59-63
Y	NISHIMOTO et al. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. Blood 15 November 2008, 112(10):3959-3964; abstract	73
A	LAB TESTS ONLINE. Hypercoagulable Disorders. 1 March 2008. [Retrieved from the internet 17 June 2010: <URL:http://web.archive.org/web/20080301224129/http://www.labtestsonline.org/understanding/conditions/hypercoagulable_disorders-6.html>	1-7, 33-34, 47-51, 54-69, 73

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 09/06266

********** Supplemental Box **********

Box III continued (Lack of Unity of Invention)

Group II, claims 78-79, 89, drawn to a composition comprising an IL-6 antagonist, and a statin.
Group III, claims 80-81, 89, drawn to a composition comprising an IL-6 antagonist, and an anti-coagulant.
Group IV, claims 82-86, 89, drawn to a composition comprising an IL-6 antagonist, and a statin.

The inventions listed as Groups I+ through IV do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The inventions of Group I+ do not include the inventive concept of composition comprising an IL-6 antagonist, and a second agent, as required by Group II-IV.

The inventions of Group I+ share the technical feature of administering to the patient an IL-6 antagonist to improve the patient's coagulation profile, and monitoring the patient to assess coagulation profile. However, this shared technical feature is obvious over prior art. Specifically, a paper titled "Differential effects of anti-cytokine treatment on bronchoalveolar hemostasis in endotoxemic chimpanzees" by Levi, et al. (AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE 1998, 158(1):92-98) discloses, in the context of analyzing coagulation in bronchoalveolar lavage (BAL) fluids obtained from endotoxin- challenged chimpanzees, that "[e]ndotoxin infusion elicited a marked increase in bronchoalveolar thrombin generation as measured by levels of prothrombin activation fragment F1+2 and thrombin-antithrombin complexes. ... Levels of antithrombin were low before the injection of endotoxin and not detectable hereafter. The administration of anti-IL-6 antibody completely abolished the endotoxin-induced activation of bronchoalveolar coagulation... The endotoxin-induced effects on bronchoalveolar coagulation appears to be mediated by IL-6" (Abstract). As said method was obvious at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the groups.

The special technical feature of the inventions listed as Group I+ is the specific L-6 antagonist recited therein. As no significant structural similarities can readily be ascertained among the specific L-6 antagonists, the inventions do not share a special technical feature. Without a shared special technical feature, the inventions lack unity with one another.

The inventions of Groups II-IV share the technical feature of a composition comprising an IL-6 antagonist. However, this shared technical feature is obvious over prior art (Levi, et al. pg 94, col 2, disclosing anti-IL-6 monoclonal antibody). As it would have been obvious to one of ordinary skill in the art how to prepare a composition comprising said said anti-IL-6 monoclonal antibody, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the groups.

The special technical feature of the inventions listed as Groups II-IV is the specific second agent recited therein. As no significant structural similarities can readily be ascertained among the specific second agents, the inventions do not share a special technical feature. Without a shared special technical feature, the inventions lack unity with one another.

Groups I+ through IV therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/7088*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/02	
Ａ６１Ｋ	*31/713*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7088	
Ａ６１Ｐ	*9/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/713	
Ａ６１Ｐ	*9/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10	
Ａ６１Ｐ	*7/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/12	
Ａ６１Ｐ	*9/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/00	
Ａ６１Ｐ	*17/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/06	
Ａ６１Ｐ	*19/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/02	
Ａ６１Ｐ	*9/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/08	
Ｃ１２Ｎ	*15/113*	*(2010.01)*	Ａ６１Ｐ	9/02	
Ｃ０７Ｋ	*16/24*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/00	Ｇ
			Ｃ０７Ｋ	16/24	

(31)優先権主張番号 61/117,861
(32)優先日 平成20年11月25日(2008.11.25)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 12/391,717
(32)優先日 平成21年2月24日(2009.2.24)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 12/399,156
(32)優先日 平成21年3月6日(2009.3.6)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 61/117,839
(32)優先日 平成20年11月25日(2008.11.25)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 12/391,615
(32)優先日 平成21年2月24日(2009.2.24)
(33)優先権主張国 米国(US)

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

(74)代理人 100102897
弁理士 池田 幸弘
(74)代理人 100097870
弁理士 梶原 斎子
(74)代理人 100140556
弁理士 新村 守男
(74)代理人 100114719
弁理士 金森 久司
(74)代理人 100143258
弁理士 長瀬 裕子
(74)代理人 100124969

弁理士　井上　洋一
(74)代理人　100132492
弁理士　弓削　麻理
(74)代理人　100163485
弁理士　渡邉　義敬
(74)代理人　100112243
弁理士　下村　克彦
(74)代理人　100162411
弁理士　井上　慎一
(72)発明者　スミス、ジェフリー、ティー．エル．
アメリカ合衆国、ワシントン、ベルビュー、エヌ．イー．トゥウェルフス　ストリート　１０２７０、アパートメント　エフ３０７

Ｆターム(参考)　4B024 AA01 CA01 CA11 GA11 HA17
4C084 AA02 AA17 AA19 AA20 BA44 DA12 DA14 DA18 DA46 DC22
MA02 NA14 ZA36 ZA42 ZA43 ZA51 ZA54 ZA89 ZA96 ZC02
ZC42
4C085 AA13 AA14 BB17 BB18 CC21 DD62 EE01 EE03 GG01
4C086 AA01 AA02 BC22 EA16 GA07 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA36
ZA42 ZA43 ZA51 ZA54 ZA89 ZA96 ZC02 ZC42
4H045 AA11 AA30 BA09 CA40 DA02 DA50 DA75 DA89 EA20 FA74