(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-508740
(P2025-508740A)
(43)公表日　令和7年4月10日(2025.4.10)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07K 16/28	*(2006.01)*	C07K	16/28	ZNA　4C085
C12N 15/13	*(2006.01)*	C12N	15/13	4H045
C12N 15/12	*(2006.01)*	C12N	15/12	
C07K 19/00	*(2006.01)*	C07K	19/00	
C07K 14/415	*(2006.01)*	C07K	14/415	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全121頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-548576(P2024-548576)
(86)(22)出願日　令和5年2月16日(2023.2.16)
(85)翻訳文提出日　令和6年10月15日(2024.10.15)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/062761
(87)国際公開番号　WO2023/159140
(87)国際公開日　令和5年8月24日(2023.8.24)
(31)優先権主張番号　63/268,183
(32)優先日　令和4年2月17日(2022.2.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/268,190
(32)優先日　令和4年2月17日(2022.2.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/483,456
最終頁に続く

(71)出願人　516251749
アノキオン・ソシエテ・アノニム
ＡＮＯＫＩＯＮ　ＳＡ
スイス連邦 ツェーハー－１０２４ エキュブラン シュマン ドゥ ラ ダン ドッシュ １ア ウペエフエル イノヴァシオン パルク
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100106518
弁理士　松谷 道子
(74)代理人　100138911
弁理士　櫻井 陽子
(72)発明者　コントス，ステファン
スイス、ツェーハー－１０２４エキュブ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　抗ＡＳＧＲ１ポリペプチドおよび免疫寛容のための使用

(57)【要約】
本明細書では、
本明細書では、アシアロ糖タンパク質受容体１（ＡＳＧＲ１）に結合する結合ポリペプチド、および目的の抗原に対する免疫寛容を誘導するためのその使用方法、例えば、自己免疫疾患など、目的の抗原に対する望まない免疫応答に関連する疾患または障害を処置、改善、阻害、または予防するためのその使用方法を開示する。

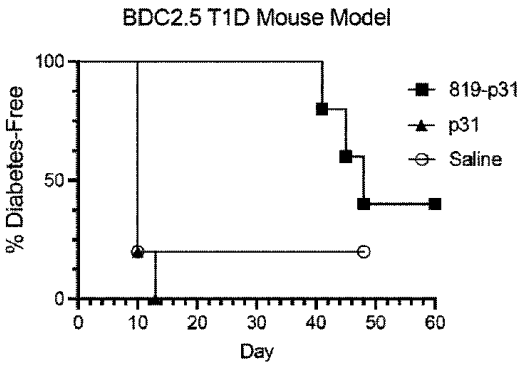

FIG. 4

【特許請求の範囲】
【請求項１】
アシアロ糖タンパク質受容体１（ＡＳＧＲ１）結合ポリペプチドであって、第１の重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１）、第２の重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ２）、および第３の重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変（ＶＨ）領域を含み；
ＨＣＤＲ１が配列番号９の配列を含み；
ＨＣＤＲ２が配列番号１０の配列を含み；かつ
ＨＣＤＲ３が配列番号１１の配列を含む、アシアロ糖タンパク質受容体１（ＡＳＧＲ１）結合ポリペプチド。
【請求項２】
重鎖可変領域が配列番号１５と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む、請求項１に記載のＡＳＧＲ１結合ポリペプチド。
【請求項３】
請求項１に記載のＡＳＧＲ１結合ポリペプチドであって、第１の軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１）、第２の軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ２）、および第３の軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）をさらに含み；
ＬＣＤＲ１が配列番号２５の配列を含み；
ＬＣＤＲ２が配列番号２６の配列を含み；かつ
ＬＣＤＲ３が配列番号２７の配列を含む、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチド。
【請求項４】
軽鎖可変領域が配列番号３１と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む、請求項３に記載のＡＳＧＲ１結合ポリペプチド。
【請求項５】
重鎖可変領域が配列番号１５の配列を含み、かつ軽鎖可変領域が配列番号３１の配列を含む、請求項１に記載のＡＳＧＲ１結合ポリペプチド。
【請求項６】
抗体、Ｆａｂ’断片、Ｆ（ａｂ’）$_2$断片、ドメイン抗体（ｄＡｂ）、またはｓｃＦｖである、請求項１に記載のＡＳＧＲ１結合ポリペプチド。
【請求項７】
Ｆｃドメインを含み、場合により、Ｆｃドメインがサイレンシングされている、請求項１に記載のＡＳＧＲ１結合ポリペプチド。
【請求項８】
配列番号１２～１４の配列の１つ以上を含む、請求項１に記載のＡＳＧＲ１結合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド。
【請求項９】
配列番号１６の配列を含む、請求項８に記載のポリヌクレオチド。
【請求項１０】
配列番号２５～２７の配列の１つ以上を含む、請求項３に記載のＡＳＧＲ１結合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド。
【請求項１１】
配列番号３２の配列を含む、請求項１０に記載のポリヌクレオチド。
【請求項１２】
配列番号１６の配列をさらに含む、請求項１１に記載のポリヌクレオチド。
【請求項１３】
請求項１から１２のいずれかに記載のＡＳＧＲ１結合ポリペプチドを含む寛容原性化合物であって、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドが寛容が望まれる抗原に結合または融合している、寛容原性化合物。
【請求項１４】

ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドおよび抗原がリンカーで結合または融合し、場合により、リンカーがペプチドリンカーまたは化学結合リンカーである、請求項１３に記載の寛容原性化合物。

【請求項１５】

リンカーが切断可能なリンカーである、請求項１４に記載の寛容原性化合物。

【請求項１６】

リンカーがグリシンおよび／またはセリンを含み、場合により、リンカーが配列番号３７の配列を含む、請求項１５に記載の寛容原性化合物。

【請求項１７】

抗原がＡＳＧＲ１結合ポリペプチドのＮ末端またはＣ末端に結合または融合する、請求項１３に記載の寛容原性化合物。

【請求項１８】

抗原が食物抗原を含む、請求項１３に記載の寛容原性化合物。

【請求項１９】

食物抗原がセリアック病に関連する、請求項１８に記載の寛容原性化合物。

【請求項２０】

抗原が配列番号４１と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列を含む、請求項１９に記載の寛容原性化合物。

【請求項２１】

抗原が配列番号４１を含む、請求項１９に記載の寛容原性化合物。

【請求項２２】

食物抗原が、コナラチン（Ａｒａ　ｈ　１）、アレルゲンＩＩ（Ａｒａ　ｈ　２）、アラキスアグルチニン、コングルチン（Ａｒａ　ｈ　６）、３１ｋｄａ主要アレルゲン／疾患耐性タンパク質ホモログ（Ｍａｌ　ｄ　２）、脂質転移タンパク質前駆体（Ｍａｌ　ｄ　３）、主要アレルゲンＭａｌ　ｄ　１．０３Ｄ（Ｍａｌ　ｄ　１）、ａ－ラクトアルブミン（ＡＬＡ）、ラクトトランスフェリン、アクチニジン（Ａｃｔ　ｃ　１、Ａｃｔ　ｄ　１）、フィトシスタチン、タウマチン様タンパク質（Ａｃｔ　ｄ　２）、キウェリン（Ａｃｔ　ｄ　５）、オボムコイド、オボアルブミン、オボトランスフェリン、およびリゾチーム、リベチン、アポビチリン、ボスベチン、２Ｓアルブミン（Ｓｉｎ　ａ　１）、１ｌＳグロブリン（Ｓｉｎ　ａ　２）、脂質転移タンパク質（Ｓｉｎ　ａ　３）、プロフィリン（Ｓｉｎ　ａ　４）、プロフィリン（Ａｐｉ　ｇ　４）、高分子量糖タンパク質（Ａｐｉ　ｇ　５）、トロポミオシン（Ｐｅｎ　ａ　１）、アルギニンキナーゼ（Ｐｅｎ　ｍ　２）、トロポミオシン速筋型アイソフォーム、高分子量グルテニン、低分子量グルテニン、アルファ－、ガンマ－、およびオメガ－グリアジン、ホルデイン、セカリン、アベニン、イチゴ由来病原関連タンパク質（Ｆｒａ　ａ　１）、プロフィリン（Ｍｕｓ　ａ　１）、前記抗原のいずれかの一部、および前記抗原のいずれかの模倣体から選択される、請求項１３から１９のいずれかに記載の寛容原性化合物。

【請求項２３】

食物抗原が、高分子量グルテニン、低分子量グルテニン、アルファ－、ガンマ－、およびオメガ－グリアジン、ホルデイン、セカリン、アベニン、前記抗原のいずれかの一部、および前記抗原のいずれかの模倣体よりなる群から選択される、請求項１３から１９または２２のいずれかに記載の寛容原性化合物。

【請求項２４】

抗原が配列番号４０～５４のいずれかと少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含む、請求項１３から１９のいずれかに記載の寛容原性化合物。

【請求項２５】

抗原が自己抗原を含む、請求項１３から１７のいずれかに記載の寛容原性化合物。

【請求項２６】

自己抗原が、サイログロブリン、サイロペルオキシダーゼ、甲状腺刺激ホルモン受容体

、グルタミン酸脱炭酸酵素（ＧＡＤ）、２１ＯＨ水酸化酵素、１７ＯＨ水酸化酵素、Ｈ＋／Ｋ＋ＡＴＰアーゼ、内在性因子、トランスグルタミナーゼ、チロシナーゼ、チロシナーゼ関連タンパク質－２、ミエリン塩基性タンパク質、プロテオリピドタンパク質、デスモグレイン、アセチルコリン受容体、２－オキソ酸デヒドロゲナーゼ複合体、インスリン、プロインスリン、プレプロインスリン、インスリノーマ関連タンパク質２（ＩＡ－２）、インスリノーマ関連タンパク質２１３（ＩＡ－２１３）、ＩＣＡ６９、ＩＣＡ１２（ＳＯＸ－１３）、カルボキシペプチダーゼＨ、イモゲン３８、ＧＬＩＭＡ３８、クロモグラニンＡ、ＨＳＰ－６０、カルボキシペプチダーゼＥ、ペリフェリン、グルコーストランスポーター２、肝癌－腸－膵臓／膵関連タンパク質、Ｓ１００β、グリア線維性酸性タンパク質、再生遺伝子ＩＩ、膵十二指腸ホメオボックス１、ジストロフィアミオトニカプロテインキナーゼ（ＤＭＰＫ）、膵島特異的グルコース－６－ホスファターゼ触媒サブユニット関連タンパク質、ＳＳＴ　Ｇタンパク質共役受容体１－５、ミエロペルオキシダーゼ（ＭＰＯ）、プロテイナーゼ－３／ミエロブラスチン、および前記抗原のいずれかの一部、および前記抗原のいずれかの模倣体から選択される、請求項２５に記載の寛容原性化合物。

【請求項２７】

抗原が自己免疫疾患に関連する抗原を含む、請求項１３から１７または２５から２６のいずれかに記載の寛容原性化合物。

【請求項２８】

自己免疫疾患が、多発性硬化症、１型糖尿病、関節リウマチ、白斑、ぶどう膜炎、尋常性天疱瘡、視神経脊髄炎、グッドパスチャー病、パーキンソン病、重症筋無力症、セリアック病、原発性胆汁性胆管炎、シェーグレン症候群、自己免疫性肝炎、心筋炎、炎症性心筋症、および抗好中球細胞質抗体関連血管炎よりなる群から選択される、請求項２７に記載の寛容原性化合物。

【請求項２９】

自己免疫疾患が多発性硬化症である、請求項２７または２８に記載の寛容原性化合物。

【請求項３０】

抗原が配列番号１００、７１～９９、１０１～１０６、または１５７～１５９のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含む、請求項２９に記載の寛容原性化合物。

【請求項３１】

自己免疫疾患が１型糖尿病である、請求項２７または２８に記載の寛容原性化合物。

【請求項３２】

抗原が配列番号５５～７０または１５３～１５６のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含む、請求項３１に記載の寛容原性化合物。

【請求項３３】

寛容性が望まれる抗原に結合または融合したＡＳＧＲ１結合ポリペプチドを含む寛容原性化合物であって、

ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドがＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３の１つ、２つ、または３つすべてを含む重鎖可変領域を含み；

ＨＣＤＲ１が配列番号９の配列を含み；

ＨＣＤＲ２が配列番号１０の配列を含み；および／または

ＨＣＤＲ３が配列番号１１の配列を含む、寛容原性化合物。

【請求項３４】

重鎖可変領域が配列番号１５と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む、請求項３３に記載の寛容原性化合物。

【請求項３５】

ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドがＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３の１つ、２つ、または３つすべてを含む軽鎖可変領域をさらに含み；
ＬＣＤＲ１が配列番号２５の配列を含み；
ＬＣＤＲ２が配列番号２６の配列を含み；および／または
ＬＣＤＲ３が配列番号２７の配列を含む、請求項３３または３４に記載の寛容原性化合物。

【請求項３６】
軽鎖可変領域が配列番号３１と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む、請求項３５に記載の寛容原性化合物。

【請求項３７】
重鎖可変領域が配列番号１５の配列を含み、かつ軽鎖可変領域が配列番号３１の配列を含む、請求項３３から３６のいずれかに記載の寛容原性化合物。

【請求項３８】
ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドが、抗体、Ｆａｂ’断片、Ｆ（ａｂ’）$_2$断片、ドメイン抗体（ｄＡｂ）、またはｓｃＦｖである、請求項３３から３７のいずれかに記載の寛容原性化合物。

【請求項３９】
ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドがＦｃドメインを含み、場合により、Ｆｃドメインがサイレンシングされている、請求項３３から３８のいずれかに記載の寛容原性化合物。

【請求項４０】
抗原がポリペプチドである、請求項３４から３９に記載の寛容原性化合物。

【請求項４１】
ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドおよび抗原がリンカーで結合または融合し、場合により、リンカーがペプチドリンカーまたは化学結合リンカーである、請求項３３から４０のいずれかに記載の寛容原性化合物。

【請求項４２】
リンカーが切断可能なリンカーである、請求項４１に記載の寛容原性化合物。

【請求項４３】
リンカーがグリシンおよび／またはセリンを含み、場合により、リンカーが配列番号３７の配列を含む、請求項４１に記載の寛容原性化合物。

【請求項４４】
抗原がＡＳＧＲ１結合ポリペプチドのＮ末端またはＣ末端に結合または融合する、請求項３３から４３のいずれかに記載の寛容原性化合物。

【請求項４５】
ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドがＦｃドメインを含み、場合により、Ｆｃドメインがサイレンシングされ、かつ抗原がＦｃドメインに結合または融合し、場合により、抗原がＦｃドメインのＣ末端に結合または融合する、請求項３３から４４のいずれかに記載の寛容原性化合物。

【請求項４６】
抗原が食物抗原を含む、請求項３３から３５のいずれかに記載の寛容原性化合物。

【請求項４７】
食物抗原が、コナラチン（Ａｒａ　ｈ　１）、アレルゲンＩＩ（Ａｒａ　ｈ　２）、アラキスアグルチニン、コングルチン（Ａｒａ　ｈ　６）、３１ｋｄａ主要アレルゲン／疾患耐性タンパク質ホモログ（Ｍａｌ　ｄ　２）、脂質転移タンパク質前駆体（Ｍａｌ　ｄ　３）、主要アレルゲンＭａｌ　ｄ　１０３Ｄ（Ｍａｌ　ｄ　１）、ａ－ラクトアルブミン（ＡＬＡ）、ラクトトランスフェリン、アクチニジン（Ａｃｔ　ｃ　１、Ａｃｔ　ｄ　１）、フィトシスタチン、タウマチン様タンパク質（Ａｃｔ　ｄ　２）、キウェリン（Ａｃｔ　ｄ　５）、オボムコイド、オボアルブミン、オボトランスフェリン、およびリゾチー

ム、リベチン、アポビチリン、ボスベチン、２Ｓアルブミン（Ｓｉｎ　ａ　１）、１ｌＳグロブリン（Ｓｉｎ　ａ　２）、脂質転移タンパク質（Ｓｉｎ　ａ　３）、プロフィリン（Ｓｉｎ　ａ　４）、プロフィリン（Ａｐｉ　ｇ　４）、高分子量糖タンパク質（Ａｐｉ　ｇ　５）、トロポミオシン（Ｐｅｎ　ａ　１）、アルギニンキナーゼ（Ｐｅｎ　ｍ　２）、トロポミオシン速筋型アイソフォーム、高分子量グルテニン、低分子量グルテニン、アルファ－、ガンマ－、およびオメガ－グリアジン、ホルデイン、セカリン、アベニン、イチゴ由来病原関連タンパク質（Ｆｒａ　ａ　１）、プロフィリン（Ｍｕｓ　ａ　１）、前記抗原のいずれかの一部、および前記抗原のいずれかの模倣体から選択される、請求項４６に記載の寛容原性化合物。

【請求項４８】

食物抗原が、高分子量グルテニン、低分子量グルテニン、アルファ－、ガンマ－、およびオメガ－グリアジン、ホルデイン、セカリン、アベニン、前記抗原のいずれかの一部、および前記抗原のいずれかの模倣体よりなる群から選択される、請求項４６または４７に記載の寛容原性化合物。

【請求項４９】

食物抗原がセリアック病に関連する、請求項４６から４８のいずれかに記載の寛容原性化合物。

【請求項５０】

抗原が配列番号４０～５４のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含む、請求項４９に記載の寛容原性化合物。

【請求項５１】

抗原が自己抗原を含む、請求項３３から４５のいずれかに記載の寛容原性化合物。

【請求項５２】

自己抗原が、サイログロブリン、サイロペルオキシダーゼ、甲状腺刺激ホルモン受容体、グルタミン酸脱炭酸酵素（ＧＡＤ）、２１ＯＨ水酸化酵素、１７ＯＨ水酸化酵素、Ｈ＋／Ｋ＋ＡＴＰアーゼ、内在性因子、トランスグルタミナーゼ、チロシナーゼ、チロシナーゼ関連タンパク質－２、ミエリン塩基性タンパク質、プロテオリピドタンパク質、デスモグレイン、アセチルコリン受容体、２－オキソ酸デヒドロゲナーゼ複合体、インスリン、プロインスリン、プレプロインスリン、インスリノーマ関連タンパク質２（ＩＡ－２）、インスリノーマ関連タンパク質２１３（ＩＡ－２１３）、ＩＣＡ６９、ＩＣＡ１２（ＳＯＸ－１３）、カルボキシペプチダーゼＨ、イモゲン３８、ＧＬＩＭＡ３８、クロモグラニンＡ、ＨＳＰ－６０、カルボキシペプチダーゼＥ、ペリフェリン、グルコーストランスポーター２、肝癌－腸－膵臓／膵関連タンパク質、Ｓ１００β、グリア線維性酸性タンパク質、再生遺伝子ＩＩ、膵十二指腸ホメオボックス１、ジストロフィアミオトニカプロテインキナーゼ（ＤＭＰＫ）、膵島特異的グルコース－６－ホスファターゼ触媒サブユニット関連タンパク質、ＳＳＴ　Ｇタンパク質共役受容体１－５、ミエロペルオキシダーゼ（ＭＰＯ）、プロテイナーゼ－３／ミエロブラスチン、および前記抗原のいずれかの一部、および前記抗原のいずれかの模倣体から選択される、請求項５１に記載の寛容原性化合物。

【請求項５３】

抗原が自己免疫疾患に関連する抗原を含む、請求項３３から４５または５１から５２のいずれかに記載の寛容原性化合物。

【請求項５４】

自己免疫疾患が、１型糖尿病、多発性硬化症、関節リウマチ、白斑、ぶどう膜炎、尋常性天疱瘡、視神経脊髄炎、グッドパスチャー病、パーキンソン病、重症筋無力症、セリアック病、原発性胆汁性胆管炎、シェーグレン症候群、自己免疫性肝炎、心筋炎、炎症性心筋症、および抗好中球細胞質抗体関連血管炎よりなる群から選択される、請求項５３に記載の寛容原性化合物。

【請求項５５】

自己免疫疾患が１型糖尿病である、請求項５３または５４に記載の寛容原性化合物。

【請求項５６】
抗原が配列番号５５～７０または１５３～１５６のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含む、請求項５５に記載の寛容原性化合物。
【請求項５７】
自己免疫疾患が多発性硬化症である、請求項５３または５４に記載の寛容原性化合物。
【請求項５８】
抗原が配列番号７１～１０６または１５７～１５９のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含む、請求項５７に記載の寛容原性化合物。
【請求項５９】
請求項５３または５４に記載の寛容原性化合物であって、自己免疫疾患が：
関節リウマチ、ここで抗原が配列番号１０７～１１６、１６０～２３９、または２７２～２８８のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含む；
シェーグレン症候群、ここで抗原が配列番号１１７～１１８または２４０～２４５のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含む；
リウマチ性心疾患、自己免疫心筋炎、ウイルス性心筋炎、または炎症性心筋症、ここで抗原が配列番号１１９または２５１～２７０のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含む；
パーキンソン病、ここで抗原が配列番号１２０または２４７～２５０のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含む；
抗好中球細胞質抗体関連血管炎（ＡＮＣＡ関連腎炎）、ここで抗原が配列番号１２１～１２９のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含む；
原発性胆汁性胆管炎、ここで抗原が配列番号１３０～１３２または２７１のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含む；または
自己免疫性肝炎、ここで抗原が配列番号１３３～１４０のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含む、
である寛容原性化合物。
【請求項６０】
抗原がアロ抗原を含む、請求項３３から４５のいずれかに記載の寛容原性化合物。
【請求項６１】
アロ抗原がＭＨＣクラスＩおよびＭＨＣクラスＩＩのハプロタイプタンパク質のサブユニットおよびそれらが提示する抗原との複合体、ならびにマイナー血液型抗原ＲｈＣＥ、Ｋｅｌｌ、Ｋｉｄｄ、Ｄｕｆｆｙ、Ｄｉｅｇｏ、およびＭＮＳよりなる群から選択される、請求項６０に記載の寛容原性化合物。
【請求項６２】
請求項３３から６１のいずれかに記載の寛容原性化合物および医薬上許容される賦形剤を含む組成物。
【請求項６３】
請求項３３から６１のいずれかに記載の寛容原性化合物または請求項６２に記載の組成物を対象に投与することを含む、対象が望まない自己免疫応答を起こしうる抗原に対し寛容性を誘導する方法。
【請求項６４】

寛容原性化合物または組成物が、対象が抗原に曝露する前に、曝露した後に、または両方で投与される、請求項６３に記載の方法。
【請求項６５】
望まない免疫応答が、食物、動物、植物、または環境アレルゲンに対するアレルギー、自己免疫疾患、治療薬、または移植片対宿主病に関連する、請求項６３または６４に記載の方法。
【請求項６６】
対象が望まない免疫応答を起こしうる抗原に対する寛容を対象に誘導するために使用する、請求項３３から４５のいずれかに記載の寛容原性化合物または請求項６３に記載の組成物。
【請求項６７】
望まない免疫応答が、食物、動物、植物、または環境アレルゲンに対するアレルギー、自己免疫疾患、治療薬、または移植片対宿主病に関連する、請求項６６に記載の使用のための寛容原性化合物または組成物。
【請求項６８】
医薬の製造における使用のための請求項３３から４５のいずれかに記載の寛容原性化合物または請求項６２に記載の組成物。
【請求項６９】
免疫寛容の誘導を必要とする対象における使用のための、請求項３３から４５のいずれかに記載の化合物または請求項６２に記載の組成物。
【請求項７０】
寛容が望まれる抗原に寛容性を誘導する方法であって、対象に以下：
（ｉ）ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域を含むアシアロ糖タンパク質受容体１（ＡＳＧＲ１）結合ポリペプチド、ここで
ＨＣＤＲ１が配列番号９と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み；
ＨＣＤＲ２が配列番号１０と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み；かつ
ＨＣＤＲ３が配列番号１１と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含む；および
（ｉｉ）寛容が望まれる抗原
を含む化合物を投与することを含み、ここで、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドは寛容が望まれる抗原に結合または融合している、方法。
【請求項７１】
ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドがＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域をさらに含み；
ＬＣＤＲ１が配列番号２５と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み；
ＬＣＤＲ２が配列番号２６と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み；かつ
ＬＣＤＲ３が配列番号２７と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含む、
請求項７０に記載の方法。
【請求項７２】
寛容が望まれる抗原がセリアック病に関連する、請求項７０または７１に記載の方法。
【請求項７３】
抗原が配列番号４１、４０、４３～５４のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含む、請求項７２に記載の方法。
【請求項７４】
寛容が望まれる抗原がＭＳに関連する、請求項７０または７１に記載の方法。
【請求項７５】
抗原が配列番号１００、７１～９９、１０１～１０６、または１５７～１５９のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含む、請求項７４に記載の方法。

【請求項７６】
寛容が望まれる抗原が１型糖尿病に関連する、請求項７０または７１に記載の方法。
【請求項７７】
抗原が配列番号５５～７０または１５３～１５６のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含む、請求項７６に記載の方法。
【請求項７８】
投与が静脈内経路である、請求項７０から７７のいずれかに記載の方法。
【請求項７９】
対象の肝組織に抗原を送達する方法であって、
抗原をアシアロ糖タンパク質受容体１（ＡＳＧＲ１）結合ポリペプチドに結合または融合させ、それによって、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチド－抗原複合体を生成すること；および前記ＡＳＧＲ１結合ポリペプチド－抗原複合体を、インサイチュで対象の肝組織と接触させることを含み、
ここで、この接触により、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドが肝組織上のＡＳＧＲ１に結合し、それによって抗原が肝組織に送達される、方法。
【請求項８０】
対象の肝組織に抗原を送達する方法であって、
アシアロ糖タンパク質受容体１（ＡＳＧＲ１）結合ポリペプチドを抗原に結合または融合させ、対象の肝組織にインサイチュで接触させ、それによって、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドが肝組織上のＡＳＧＲ１に結合するようにすることを含み、ここで、
ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドが、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域を含み、
ＨＣＤＲ１が配列番号９と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み；
ＨＣＤＲ２が配列番号１０と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み；かつ
ＨＣＤＲ３が配列番号１１と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み；
ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドが、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含み、
ＬＣＤＲ１が配列番号２５と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み；
ＬＣＤＲ２が配列番号２６と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み；かつ
ＬＣＤＲ３が配列番号２７と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含む、方法。
【請求項８１】
インサイチュでの対象の肝組織への抗原の送達が、抗原への対象の寛容性を誘導する、請求項７９または８０に記載の方法。
【請求項８２】
自己免疫疾患の処置のための、請求項８０から８１のいずれかに記載の方法。
【請求項８３】
アレルギーの処置のための、請求項８０から８２のいずれかに記載の方法。
【請求項８４】
アシアロ糖タンパク質受容体１（ＡＳＧＲ１）結合ポリペプチドであって、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域を含み、かつＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含み；
ＨＣＤＲ１が配列番号２９７の配列を含み；
ＨＣＤＲ２が配列番号２９８の配列を含み；
ＨＣＤＲ３が配列番号２９９の配列を含み；
ＬＣＤＲ１が配列番号３１３の配列を含み；
ＬＣＤＲ２が配列番号３１４の配列を含み；かつ
ＬＣＤＲ３が配列番号３１５の配列を含む、
アシアロ糖タンパク質受容体１（ＡＳＧＲ１）結合ポリペプチド。
【請求項８５】

重鎖可変領域が配列番号３０３と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む、請求項８４に記載のＡＳＧＲ１結合ポリペプチド。

【請求項８６】

軽鎖可変領域が配列番号３１９と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む、請求項８４に記載のＡＳＧＲ１結合ポリペプチド。

【請求項８７】

重鎖可変領域が配列番号３０３の配列を含み、かつ軽鎖可変領域が配列番号３１９の配列を含む、請求項８４から８６のいずれかに記載のＡＳＧＲ１結合ポリペプチド。

【請求項８８】

アシアロ糖タンパク質受容体１（ＡＳＧＲ１）結合ポリペプチドであって、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含み；

ＨＣＤＲ１が配列番号３２９の配列を含み；

ＨＣＤＲ２が配列番号３３０の配列を含み；

ＨＣＤＲ３が配列番号３３１の配列を含み；

ＬＣＤＲ１が配列番号３４５の配列を含み；

ＬＣＤＲ２が配列番号３４６の配列を含み；かつ

ＬＣＤＲ３が配列番号３４７の配列を含む、

ＡＳＧＲ１結合ポリペプチド。

【請求項８９】

アシアロ糖タンパク質受容体１（ＡＳＧＲ１）結合ポリペプチドであって、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含み；

ＨＣＤＲ１が配列番号３６１の配列を含み；

ＨＣＤＲ２が配列番号３６２の配列を含み；

ＨＣＤＲ３が配列番号３６３の配列を含み；

ＬＣＤＲ１が配列番号３７７の配列を含み；

ＬＣＤＲ２が配列番号３７８の配列を含み；かつ

ＬＣＤＲ３が配列番号３７９の配列を含む、

ＡＳＧＲ１結合ポリペプチド。

【請求項９０】

アシアロ糖タンパク質受容体１（ＡＳＧＲ１）結合ポリペプチドであって、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含み；

ＨＣＤＲ１が配列番号３９３の配列を含み；

ＨＣＤＲ２が配列番号３９４の配列を含み；

ＨＣＤＲ３が配列番号３９５の配列を含み；

ＬＣＤＲ１が配列番号４０９の配列を含み；

ＬＣＤＲ２が配列番号４１０の配列を含み；かつ

ＬＣＤＲ３が配列番号４１１の配列を含む、

ＡＳＧＲ１結合ポリペプチド。

【請求項９１】

アシアロ糖タンパク質受容体１（ＡＳＧＲ１）結合ポリペプチドであって、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域をと、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含み；

ＨＣＤＲ１が配列番号４２５の配列を含み；

ＨＣＤＲ２が配列番号４２６の配列を含み；
ＨＣＤＲ３が配列番号４２７の配列を含み；
ＬＣＤＲ１が配列番号４４１の配列を含み；
ＬＣＤＲ２が配列番号４４２の配列を含み；かつ
ＬＣＤＲ３が配列番号４４３の配列を含む、
ＡＳＧＲ１結合ポリペプチド。
【請求項９２】
アシアロ糖タンパク質受容体１（ＡＳＧＲ１）結合ポリペプチドであって、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含み；
ＨＣＤＲ１が配列番号４５７の配列を含み；
ＨＣＤＲ２が配列番号４５８の配列を含み；
ＨＣＤＲ３が配列番号４５９の配列を含み；
ＬＣＤＲ１が配列番号４７３の配列を含み；
ＬＣＤＲ２が配列番号４７４の配列を含み；かつ
ＬＣＤＲ３が配列番号４７５の配列を含む、
ＡＳＧＲ１結合ポリペプチド。
【請求項９３】
アシアロ糖タンパク質受容体１（ＡＳＧＲ１）結合ポリペプチドであって、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含み；
ＨＣＤＲ１が配列番号４８９の配列を含み；
ＨＣＤＲ２が配列番号４９０の配列を含み；
ＨＣＤＲ３が配列番号４９１の配列を含み；
ＬＣＤＲ１が配列番号５０５の配列を含み；
ＬＣＤＲ２が配列番号５０６の配列を含み；かつ
ＬＣＤＲ３が配列番号５０７の配列を含む、
ＡＳＧＲ１結合ポリペプチド。
【請求項９４】
アシアロ糖タンパク質受容体１（ＡＳＧＲ１）結合ポリペプチドであって、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含み；
ＨＣＤＲ１が配列番号５２１の配列を含み；
ＨＣＤＲ２が配列番号５２２の配列を含み；
ＨＣＤＲ３が配列番号５２３の配列を含み；
ＬＣＤＲ１が配列番号５３７の配列を含み；
ＬＣＤＲ２が配列番号５３８の配列を含み；かつ
ＬＣＤＲ３が配列番号５３９の配列を含む、
ＡＳＧＲ１結合ポリペプチド。
【請求項９５】
アシアロ糖タンパク質受容体１（ＡＳＧＲ１）結合ポリペプチドであって、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、かつＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含み；
ＨＣＤＲ１が配列番号５５３の配列を含み；
ＨＣＤＲ２が配列番号５５４の配列を含み；
ＨＣＤＲ３が配列番号５５５の配列を含み；
ＬＣＤＲ１が配列番号５６９の配列を含み；
ＬＣＤＲ２が配列番号５７０の配列を含み；かつ
ＬＣＤＲ３が配列番号５７１の配列を含む、
ＡＳＧＲ１結合ポリペプチド。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願との相互参照
本願は、２０２２年２月１７日出願の米国仮特許出願第６３／２６８，１８３号、２０２２年２月１７日出願の米国仮特許出願第６３／２６８，１９０号、２０２３年２月６日出願の米国仮特許出願第６３／４８３，４５６号、および２０２３年２月６日出願の米国仮特許出願第６３／４８３，４６６号の優先権を主張する。
【０００２】
配列表の参照
本出願は、電子形式の配列表とともに出願される。配列表は、ＡＮＯＫ．０４８ＷＯ＿ＳＴ２６と題されたＸＭＬファイルとして提供され、２０２３年２月１６日に作成され、最後に変更されたもので、サイズは６４９，０５３バイトである。電子配列表に記載される情報は、参照によりその全体が本明細書に援用される。
【０００３】
本開示の態様は、ＡＳＧＲ１に結合する結合ポリペプチド、および疾患の予防または処置のためなど、所望の抗原に対する免疫寛容を誘導するためのその使用方法に関する。
【背景技術】
【０００４】
肝臓は様々な寛容原性プロセスに関与している。例えば、腸から排出される血液中に吸収された非自己抗原または肝代謝活動から新たに形成された抗原に対する免疫寛容発生の役割を果たす。治療用組成物で肝臓を標的にすることは、抗原特異的免疫寛容の誘導にとって有益であるだろう。
【発明の概要】
【０００５】
腸から排出される血液中に吸収された非自己抗原または肝代謝活動によって新たに形成された抗原などの抗原は、健常な個人では免疫応答を誘導できない。抗原特異的免疫寛容ならびにＣＤ４＋Ｔ細胞およびＣＤ８＋Ｔ細胞に対する交差寛容誘導は、それぞれ肝細胞や肝類洞壁内皮細胞（ＬＳＥＣ）を含む肝臓の様々な細胞タイプに起因している。肝細胞は肝実質を構成する主な細胞タイプであり、ＭＨＣ－ＩとＭＨＣ－ＩＩ上の抗原を処理して提示し、それぞれＣＤ８＋Ｔ細胞とＣＤ４＋Ｔ細胞にシグナルを送ることができる。ＬＳＥＣは、ＭＨＣ－ＩおよびＭＨＣ－ＩＩ上の血流中の可溶性抗原を効率的に捕捉、処理し、循環リンパ球に提示し、通常、ＣＤ４＋制御性Ｔ細胞またはアレルギー性ＣＤ８＋Ｔ細胞の誘導を起こす。
【０００６】
本明細書で開示するのは、アシアロ糖タンパク質受容体１（ＡＳＧＲ１）結合ポリペプチドである。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドは重鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域はＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３のうちの１つ以上を含む。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドは、さらに軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、軽鎖可変領域はＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３のうちの１つ以上を含む。
【０００７】
また、本明細書では、寛容が望まれる抗原に結合または融合するＡＳＧＲ１結合ポリペプチドを含む寛容原性化合物も開示される。ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドおよび抗原は、リンカーで結合または融合しうる。ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドおよび抗原は、化学結合リンカーを用いて化学的に結合しうる。ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドと抗原は組換え的に融合しうる。
【０００８】
また、本明細書では、本明細書に開示される寛容原性化合物のいずれかと、医薬上許容される賦形剤とを含む組成物も開示される。

【０００９】
また、本明細書では、対象が望まない免疫応答を起こしうるある抗原に対する寛容を誘導する方法も開示する。いくつかの実施形態では、本方法は、本明細書に開示される寛容原性化合物または組成物のいずれかを対象に投与することを含む。
【００１０】
また、本明細書で開示される寛容原性化合物または組成物は、対象が望まない免疫応答を起こしうるある抗原に対する寛容を誘導するために使用するため、または医薬品の製造に使用するためのものである。
【００１１】
いくつかの実施形態では、第１の重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１）、第２の重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ２）、および第３の重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変（ＶＨ）領域を含む、アシアロ糖タンパク質受容体１（ＡＳＧＲ１）結合ポリペプチドが提供される。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ１は配列番号９の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ２は配列番号１０の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ３は配列番号１１の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ１は配列番号９の配列を含み、ＨＣＤＲ２は配列番号１０の配列を含み、ＨＣＤＲ３は配列番号１１の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＶＨは配列番号１５と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。
【００１２】
いくつかの実施形態では、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドは、第１の軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１）、第２の軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ２）、および第３の軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ１は配列番号２５の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ２は配列番号２６の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ３は配列番号２７の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ１は配列番号２５の配列を含み、ＬＣＤＲ２は配列番号２６の配列を含み、ＬＣＤＲ３は配列番号２７の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＶＬは配列番号３１と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。
【００１３】
いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号１５の配列を含み、かつ軽鎖可変領域は配列番号３１の配列を含む。
【００１４】
いくつかの実施形態では、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドは、抗体、Ｆａｂ’断片、Ｆ（ａｂ’）２断片、ドメイン抗体（ｄＡｂ）、またはｓｃＦｖである。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドはＦｃドメインを含み、場合により、Ｆｃドメインはサイレンシングされている。
【００１５】
いくつかの実施形態では、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドが提供され、このポリヌクレオチドは、配列番号１２～１４の配列の１つ以上、またはそれと少なくとも９５％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号１６の配列を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号２５～２７の配列の１つ以上を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは配列番号３２の配列を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号１６の配列をさらに含む。
【００１６】
いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＡＳＧＲ１結合ポリペプチドを含む寛容原性化合物が提供され、ここでＡＳＧＲ１結合ポリペプチドは、寛容が望まれる抗原に

結合または融合する。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドと抗原はリンカーで結合または融合し、場合により、リンカーはポリペプチドリンカーまたは化学結合リンカーである。いくつかの実施形態では、リンカーは切断可能なリンカーである。いくつかの実施形態では、リンカーはグリシンおよび／またはセリンを含み、場合により、リンカーは配列番号３７の配列、またはそれと少なくとも約８０％、８５％、９０％、または９５％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、抗原はＡＳＧＲ１結合ポリペプチドのＮ末端またはＣ末端に結合または融合する。

【００１７】

いくつかの実施形態では、抗原は食物抗原を含む。いくつかの実施形態では、食物抗原はセリアック病に関連する。いくつかの実施形態では、抗原は、配列番号４１と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、抗原は配列番号４１を含む。いくつかの実施形態では、食品抗原は、コナラチン（Ａｒａ　ｈ　１）、アレルゲンＩＩ（Ａｒａ　ｈ　２）、アラキスアグルチニン、コングルチン（Ａｒａ　ｈ　６）、３１ｋｄａ主要アレルゲン／疾患耐性タンパク質ホモログ（Ｍａｌ　ｄ　２）、脂質転移タンパク質前駆体（Ｍａｌ　ｄ　３）、主要アレルゲンＭａｌ　ｄ　１０３Ｄ（Ｍａｌ　ｄ　１）、ａ－ラクトアルブミン（ＡＬＡ）、ラクトトランスフェリン、アクチニジン（Ａｃｔ　ｃ　１、Ａｃｔ　ｄ　１）、フィトシスタチン、タウマチン様タンパク質（Ａｃｔ　ｄ　２）、キウェリン（Ａｃｔ　ｄ　５）、オボムコイド、オボアルブミン、オボトランスフェリン、およびリゾチーム、リベチン、アポビチリン、ボスベチン、２Ｓアルブミン（Ｓｉｎ　ａ　１）、１ｌＳグロブリン（Ｓｉｎ　ａ　２）、脂質転移タンパク質（Ｓｉｎ　ａ　３）、プロフィリン（Ｓｉｎ　ａ　４）、プロフィリン（Ａｐｉ　ｇ　４）、高分子量糖タンパク質（Ａｐｉ　ｇ　５）、トロポミオシン（Ｐｅｎ　ａ　１）、アルギニンキナーゼ（Ｐｅｎ　ｍ　２）、トロポミオシン速筋型アイソフォーム(tropomyosin fast isoform)、高分子量グルテニン、低分子量グルテニン、アルファ－、ガンマ－、およびオメガ－グリアジン、ホルデイン、セカリン、アベニン、イチゴ由来病原関連タンパク質（Ｆｒａ　ａ　１）、プロフィリン（Ｍｕｓ　ａ　１）、前記抗原のいずれかの一部、および前記抗原のいずれかの模倣体から選択される。いくつかの実施形態では、食品抗原は、高分子量グルテニン、低分子量グルテニン、アルファ－、ガンマ－、およびオメガ－グリアジン、ホルデイン、セカリン、アベニン、前記抗原のいずれかの一部、および前記抗原のいずれかの模倣体よりなる群から選択される。いくつかの実施形態では、抗原は、配列番号４０～５４のいずれかと、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含む。

【００１８】

いくつかの実施形態では、抗原は自己抗原を含む。いくつかの実施形態では、自己抗原は、サイログロブリン、サイロペルオキシダーゼ、甲状腺刺激ホルモン受容体、グルタミン酸脱炭酸酵素（ＧＡＤ）、２１ＯＨ水酸化酵素、１７ＯＨ水酸化酵素、Ｈ＋／Ｋ＋ＡＴＰアーゼ、内在性因子、トランスグルタミナーゼ、チロシナーゼ、チロシナーゼ関連タンパク質－２、ミエリン塩基性タンパク質、プロテオリピドタンパク質、デスモグレイン、アセチルコリン受容体、２－オキソ酸デヒドロゲナーゼ複合体、インスリン、プロインスリン、プレプロインスリン、インスリノーマ関連タンパク質２（ＩＡ－２）、インスリノーマ関連タンパク質２１３（ＩＡ－２１３）、ＩＣＡ６９、ＩＣＡ１２（ＳＯＸ－１３）、カルボキシペプチダーゼＨ、イモゲン３８、ＧＬＩＭＡ３８、クロモグラニンＡ、ＨＳＰ－６０、カルボキシペプチダーゼＥ、ペリフェリン、グルコーストランスポーター２、肝癌－腸－膵臓／膵関連タンパク質、Ｓ１００β、グリア線維性酸性タンパク質、再生遺伝子ＩＩ、膵十二指腸ホメオボックス１、ジストロフィアミオトニカプロテインキナーゼ（ＤＭＰＫ）、膵島特異的グルコース－６－ホスファターゼ触媒サブユニット関連タンパク質、ＳＳＴ　Ｇタンパク質共役受容体１－５、ミエロペルオキシダーゼ（ＭＰＯ）、プロテイナーゼ－３／ミエロブラスチン、および前記抗原のいずれかの一部、および前記抗

原のいずれかの模倣体から選択される。

【００１９】

いくつかの実施形態では、抗原は自己免疫疾患に関連する抗原を含む。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は、多発性硬化症、１型糖尿病、関節リウマチ、白斑、ぶどう膜炎、尋常性天疱瘡、視神経脊髄炎、グッドパスチャー病、パーキンソン病、重症筋無力症、セリアック病、原発性胆汁性胆管炎、シェーグレン症候群、自己免疫性肝炎、心筋炎、炎症性心筋症、および抗好中球細胞質抗体関連血管炎よりなる群から選択される。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は多発性硬化症である。いくつかの実施形態では、抗原は、配列番号１００、７１～９９、１０１～１０６、または１５７～１５９のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含む。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は１型糖尿病である。いくつかの実施形態では、抗原は、配列番号５５～７０または１５３～１５６のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含む。

【００２０】

いくつかの実施形態では、寛容が望まれる抗原に結合または融合しているＡＳＧＲ１結合ポリペプチドを含む寛容原性化合物が提供され、ここで、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドは、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３の１つ、２つ、または３つすべてを含む重鎖可変領域を含み；ここで、ＨＣＤＲ１は配列番号９の配列を含み；ＨＣＤＲ２は配列番号１０の配列を含み；および／またはＨＣＤＲ３は配列番号１１の配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号１５と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドは、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３の１つ、２つ、または３つすべてを含む軽鎖可変領域をさらに含み；ここで、ＬＣＤＲ１は配列番号２５の配列を含み；ＬＣＤＲ２は配列番号２６の配列を含み；および／またはＬＣＤＲ３は配列番号２７の配列を含む。いくつかの実施形態では、軽鎖可変領域は配列番号３１と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号１５の配列を含み、軽鎖可変領域は配列番号３１の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドは、抗体、Ｆａｂ’断片、Ｆ（ａｂ’）２断片、ドメイン抗体（ｄＡｂ）、またはｓｃＦｖである。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドはＦｃドメインを含み、場合により、Ｆｃドメインはサイレンシングされている。いくつかの実施形態では、抗原はポリペプチドである。

【００２１】

いくつかの実施形態では、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドおよび抗原はリンカーで結合または融合しており、場合により、リンカーはポリペプチドリンカーまたは化学結合リンカーである。いくつかの実施形態では、リンカーは切断可能なリンカーである。いくつかの実施形態では、リンカーはグリシンおよび／またはセリンを含み、場合により、リンカーは配列番号３７の配列を含む。いくつかの実施形態では、抗原はＡＳＧＲ１結合ポリペプチドのＮ末端またはＣ末端に結合または融合する。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドはＦｃドメインを含み、場合により、Ｆｃドメインはサイレンシングされており、抗原はＦｃドメインに結合または融合し、場合により、抗原はＦｃドメインのＣ末端に結合または融合する。

【００２２】

いくつかの実施形態では、抗原は食物抗原を含む。いくつかの実施形態では、食品抗原は、コナラチン（Ａｒａ　ｈ　１）、アレルゲンＩＩ（Ａｒａ　ｈ　２）、アラキスアグ

ルチニン、コングルチン（Ａｒａ　ｈ　６）、３１ｋｄａ主要アレルゲン／疾患耐性タンパク質ホモログ（Ｍａｌ　ｄ　２）、脂質転移タンパク質前駆体（Ｍａｌ　ｄ　３）、主要アレルゲンＭａｌ　ｄ　１０３Ｄ（Ｍａｌ　ｄ　１）、ａ－ラクトアルブミン（ＡＬＡ）、ラクトトランスフェリン、アクチニジン（Ａｃｔ　ｃ　１、Ａｃｔ　ｄ　１）、フィトシスタチン、タウマチン様タンパク質（Ａｃｔ　ｄ　２）、キウェリン（Ａｃｔ　ｄ　５）、オボムコイド、オボアルブミン、オボトランスフェリン、およびリゾチーム、リベチン、アポビチリン、ボスベチン、２Ｓアルブミン（Ｓｉｎ　ａ　１）、１ｌＳグロブリン（Ｓｉｎ　ａ　２）、脂質転移タンパク質（Ｓｉｎ　ａ　３）、プロフィリン（Ｓｉｎ　ａ　４）、プロフィリン（Ａｐｉ　ｇ　４）、高分子量糖タンパク質（Ａｐｉ　ｇ　５）、トロポミオシン（Ｐｅｎ　ａ　１）、アルギニンキナーゼ（Ｐｅｎ　ｍ　２）、トロポミオシン速筋型アイソフォーム、高分子量グルテニン、低分子量グルテニン、アルファ－、ガンマ－、およびオメガ－グリアジン、ホルデイン、セカリン、アベニン、イチゴ由来病原関連タンパク質（Ｆｒａ　ａ　１）、プロフィリン（Ｍｕｓ　ａ　１）、前記抗原のいずれかの一部、および前記抗原のいずれかの模倣体から選択される。いくつかの実施形態にでは、食物抗原は、高分子量グルテニン、低分子量グルテニン、アルファ－、ガンマ－、およびオメガ－グリアジン、ホルデイン、セカリン、アベニン、前記抗原のいずれかの一部、および前記抗原のいずれかの模倣体よりなる群から選択される。いくつかの実施形態では、食物抗原はセリアック病に関連する。いくつかの実施形態では、抗原は、配列番号４０～５４のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含む。

【００２３】

いくつかの実施形態では、抗原は自己抗原を含む。いくつかの実施形態では、自己抗原は、サイログロブリン、サイロペルオキシダーゼ、甲状腺刺激ホルモン受容体、グルタミン酸脱炭酸酵素（ＧＡＤ）、２１ＯＨ水酸化酵素，１７ＯＨ水酸化酵素，Ｈ＋／Ｋ＋ＡＴＰアーゼ、内在性因子、トランスグルタミナーゼ、チロシナーゼ、チロシナーゼ関連タンパク質－２、ミエリン塩基性タンパク質、プロテオリピドタンパク質、デスモグレイン、アセチルコリン受容体、２－オキソ酸デヒドロゲナーゼ複合体、インスリン、プロインスリン、プレプロインスリン、インスリノーマ関連タンパク質２（ＩＡ－２）、インスリノーマ関連タンパク質２１３（ＩＡ－２１３）、ＩＣＡ６９、ＩＣＡ１２（ＳＯＸ－１３）、カルボキシペプチダーゼＨ、イモゲン３８、ＧＬＩＭＡ３８、クロモグラニンＡ、ＨＳＰ－６０、カルボキシペプチダーゼＥ、ペリフェリン、グルコーストランスポーター２、肝癌－腸－膵臓／膵関連タンパク質、Ｓ１００β、グリア線維性酸性タンパク質、再生遺伝子ＩＩ、膵十二指腸ホメオボックス１、ジストロフィアミオトニカプロテインキナーゼ（ＤＭＰＫ）、膵島特異的グルコース－６－ホスファターゼ触媒サブユニット関連タンパク質、ＳＳＴ　Ｇタンパク質共役受容体１－５、ミエロペルオキシダーゼ（ＭＰＯ）、プロテイナーゼ－３／ミエロブラスチン、および前記抗原のいずれかの一部、および前記抗原のいずれかの模倣体から選択される。

【００２４】

いくつかの実施形態では、抗原は自己免疫疾患に関連する抗原を含む。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は、１型糖尿病，多発性硬化症，関節リウマチ、白斑、ぶどう膜炎、尋常性天疱瘡、視神経脊髄炎、グッドパスチャー病、パーキンソン病、重症筋無力症、セリアック病、原発性胆汁性胆管炎、シェーグレン症候群，自己免疫性肝炎、心筋炎、炎症性心筋症、および抗好中球細胞質抗体関連血管炎よりなる群から選択される。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は１型糖尿病である。いくつかの実施形態では、抗原は、配列番号５５～７０もしくは１５３～１５６のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含む。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は多発性硬化症である。いくつかの実施形態では、抗原は、配列番号７１～１０６もしくは１５７～１５９のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含む。いくつかの実施

形態では、自己免疫疾患は、抗原が配列番号１０７～１１６、１６０～２３９、もしくは２７２～２８８のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含む関節リウマチ、抗原が配列番号配列番号１１７～１１８もしくは２４０～２４５のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含むシェーグレン症候群、抗原が配列番号１１９もしくは２５１～２７０のいずれかと、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含むリウマチ性心疾患、自己免疫性心筋炎、ウイルス性心筋炎、または炎症性心筋症、抗原が配列番号１２０もしくは２４７～２５０のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含むパーキンソン病、抗原が配列番号１２１～１２９のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含む抗好中球細胞質抗体関連血管炎（ＡＮＣＡ関連腎炎）、抗原が配列番号１３０～１３２または２７１のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％，または１００％の同一性の配列またはその断片を含む原発性胆汁性胆管炎、抗原が配列番号１３３～１４０のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％，または１００％の同一性の配列またはその断片を含む自己免疫性肝炎である。

【００２５】

いくつかの実施形態では、抗原はアロ抗原を含む。いくつかの実施形態では、アロ抗原は、ＭＨＣクラスＩおよびＭＨＣクラスＩＩのハプロタイプタンパク質のサブユニットおよびそれらが提示する抗原との複合体、ならびにマイナー血液型抗原ＲｈＣＥ、Ｋｅｌｌ、Ｋｉｄ、Ｄｕｆｆｙ、Ｄｉｅｇｏ、およびＭＮＳよりなる群から選択される。

【００２６】

また、本開示による寛容原性化合物および医薬上許容される賦形剤を含む組成物も提供される。

【００２７】

本明細書では、本明細書で提供される寛容原性化合物または組成物を対象に投与することを含む、対象が望まない自己免疫応答を起こしうる抗原に対し寛容性を誘導する方法を提供する。いくつかの実施形態では、化合物または組成物は、対象が抗原に曝露する前に、曝露した後に、または両方で投与される。いくつかの実施形態では、望まない免疫応答が、食物、動物、植物、または環境アレルゲンに対するアレルギー、自己免疫疾患、治療薬、または移植片対宿主病に関連する。

【００２８】

いくつかの実施形態では、対象が望まない免疫応答を起こしうる抗原に対する寛容を対象に誘導するために使用するための、本明細書に開示される寛容原性化合物または組成物を提供する。いくつかの実施形態では、望まない免疫応答は、食物、動物、植物、または環境アレルゲンに対するアレルギー、自己免疫疾患、治療薬、または移植片対宿主病に関連する。いくつかの実施形態では、寛容原性化合物または組成物は医薬品の製造に使用するためのものである。いくつかの実施形態では、本組成物は、対象における免疫寛容の誘導を必要とするに対象に使用するためのものである。

【００２９】

また、本明細書において、寛容が望まれる抗原に対する寛容を誘導する方法を提供し、この方法は、（ｉ）ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域を含むアシアロ糖タンパク質受容体１（ＡＳＧＲ１）結合ポリペプチド；ここで、ＨＣＤＲ１は配列番号９と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み；ＨＣＤＲ２は配列番号１０と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み；ＨＣＤＲ３は配列番号１０と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含む；および（ｉｉ）寛容が望まれる抗原であって、

ここで、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドが、寛容が望まれる抗原に結合または融合している、寛容が望まれる抗原、を含む化合物を対象に投与することを含む。

【００３０】

いくつかの実施形態では、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドは、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域をさらに含み、ここで、ＬＣＤＲ１は配列番号２５と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み、ＬＣＤＲ２は配列番号２６と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み、ＬＣＤＲ３は配列番号２７と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含む。

【００３１】

いくつかの実施形態では、寛容が望まれる抗原は、セリアック病に関連する。いくつかの実施形態では、抗原は、配列番号４１、４０、４３～５４のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含む。いくつかの実施形態では、寛容が望まれる抗原はＭＳと関連する。いくつかの実施形態では、抗原は、配列番号１００、７１～９９、１０１～１０６、または１５７～１５９のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含む。いくつかの実施形態では、寛容が望まれる抗原は１型糖尿病と関連する。いくつかの実施形態では、抗原は、配列番号５５～７０もしくは１５３～１５６のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含む。

【００３２】

いくつかの実施形態では、投与は静脈内経路を介して行われる。

【００３３】

対象の肝組織に抗原を送達する方法であって、その方法は、抗原をアシアロ糖タンパク質受容体１（ＡＳＧＲ１）結合ポリペプチドに結合または融合させ、それによって、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチド－抗原複合体を生成すること；および前記ＡＳＧＲ１結合ポリペプチド－抗原複合体を、インサイチュで対象の肝組織と接触させることを含み、ここで、この接触により、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドが肝組織上のＡＳＧＲ１に結合し、それによって抗原が肝組織に送達される方法である。

【００３４】

さらなる実施形態では、対象の肝組織に抗原を送達する方法を提供し、その方法は、抗原に結合または融合したアシアロ糖タンパク質受容体１（ＡＳＧＲ１）結合ポリペプチドを、対象の肝組織にインサイチュで接触させることを含み、それによって、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドが肝組織上のＡＳＧＲ１に結合することを可能にし、ここで、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドは、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域を含み、ＨＣＤＲ１は配列番号９と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み；ＨＣＤＲ２は配列番号１０と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み；ＨＣＤＲ３は配列番号１１と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み；そして、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドは、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含み、ＬＣＤＲ１は配列番号２５と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み；ＬＣＤＲ２は配列番号２６と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み；ＬＣＤＲ３は配列番号２７と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、抗原をインサイチュで対象の肝組織に送達することにより、抗原に対する寛容が対象に誘導される。いくつかの実施形態では、その方法は自己免疫疾患の処置のためのものである。いくつかの実施形態では、その方法はアレルギーの処置のためのものである。

【００３５】

いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、およびＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、ＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含む、アシアロ糖タンパク質受容体１（ＡＳＧＲ１）結合ポリペプチドが提供され；ここで、ＨＣＤＲ１は配列番号２９７の配列を含み；ＨＣＤＲ２は配列番号２９８の配列を含み；ＨＣＤＲ３は配列

番号２９９の配列を含み；ＬＣＤＲ１は配列番号３１３の配列を含み；ＬＣＤＲ２は配列番号３１４の配列を含み；ＬＣＤＲ３は配列番号３１５の配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号３０３と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、軽鎖可変領域は配列番号３１９と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号３０３の配列を含み、軽鎖可変領域は配列番号３１９の配列を含む。

【００３６】

いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、およびＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、ＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含む、アシアロ糖タンパク質受容体１（ＡＳＧＲ１）結合ポリペプチドが提供され；ここで、ＨＣＤＲ１は配列番号３２９の配列を含み；ＨＣＤＲ２は配列番号３３０の配列を含み；ＨＣＤＲ３は配列番号３３１の配列を含み；ＬＣＤＲ１は配列番号３４５の配列を含み；ＬＣＤＲ２は配列番号３４６の配列を含み；ＬＣＤＲ３は配列番号３４７の配列を含む。

【００３７】

いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、およびＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、ＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含む、アシアロ糖タンパク質受容体１（ＡＳＧＲ１）結合ポリペプチドが提供され；ここで、ＨＣＤＲ１は配列番号３６１の配列を含み；ＨＣＤＲ２は配列番号３６２の配列を含み；ＨＣＤＲ３は配列番号３６３の配列を含み；ＬＣＤＲ１は配列番号３７７の配列を含み；ＬＣＤＲ２は配列番号３７８の配列を含み；ＬＣＤＲ３は配列番号３７９の配列を含む。

【００３８】

いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、およびＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、ＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含む、アシアロ糖タンパク質受容体１（ＡＳＧＲ１）結合ポリペプチドが提供され；ここで、ＨＣＤＲ１は配列番号３９３の配列を含み；ＨＣＤＲ２は配列番号３９４の配列を含み；ＨＣＤＲ３は配列番号３９５の配列を含み；ＬＣＤＲ１は配列番号４０９の配列を含み；ＬＣＤＲ２は配列番号４１０の配列を含み；ＬＣＤＲ３は配列番号４１１の配列を含む。

【００３９】

いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、およびＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、ＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含む、アシアロ糖タンパク質受容体１（ＡＳＧＲ１）結合ポリペプチドが提供され；ここで、ＨＣＤＲ１は配列番号４２５の配列を含み；ＨＣＤＲ２は配列番号４２６の配列を含み；ＨＣＤＲ３は配列番号４２７の配列を含み；ＬＣＤＲ１は配列番号４４１の配列を含み；ＬＣＤＲ２は配列番号４４２の配列を含み；ＬＣＤＲ３は配列番号４４３の配列を含む。

【００４０】

いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、およびＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、ＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含む、アシアロ糖タンパク質受容体１（ＡＳＧＲ１）結合ポリペプチドが提供され；ここで、ＨＣＤＲ１は配列番号４５７の配列を含み；ＨＣＤＲ２は配列番号４５８の配列を含み；ＨＣＤＲ３は配列番号４５９の配列を含み；ＬＣＤＲ１は配列番号４７３の配列を含み；ＬＣＤＲ２は配列番号４７４の配列を含み；ＬＣＤＲ３は配列番号４７５の配列を含む。

【００４１】

いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、およびＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、ＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含む、アシアロ糖タンパク質受容体１（ＡＳＧＲ１）結合ポリペプチドが提供され；ここで、ＨＣＤＲ１は配列番号４８９の配列を含み；ＨＣＤＲ２は配列番号４９０の配列を含み；ＨＣＤＲ３は配列

番号４９１の配列を含み；ＬＣＤＲ１は配列番号５０５の配列を含み；ＬＣＤＲ２は配列番号５０６の配列を含み；ＬＣＤＲ３は配列番号５０７の配列を含む。

【００４２】

いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、およびＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、ＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含む、アシアロ糖タンパク質受容体１（ＡＳＧＲ１）結合ポリペプチドが提供され；ここで、ＨＣＤＲ１は配列番号５２１の配列を含み；ＨＣＤＲ２は配列番号５２２の配列を含み；ＨＣＤＲ３は配列番号５２３の配列を含み；ＬＣＤＲ１が配列番号５３７の配列を含み；ＬＣＤＲ２が配列番号５３８の配列を含み；ＬＣＤＲ３が配列番号５３９の配列を含む。

【００４３】

いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、およびＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、ＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含む、アシアロ糖タンパク質受容体１（ＡＳＧＲ１）結合ポリペプチドが提供され；ここで、ＨＣＤＲ１は配列番号５５３の配列を含み；ＨＣＤＲ２は配列番号５５４の配列を含み；ＨＣＤＲ３は配列番号５５５の配列を含み；ＬＣＤＲ１が配列番号５６９の配列を含み；ＬＣＤＲ２が配列番号５７０の配列を含み；ＬＣＤＲ３が配列番号５７１の配列を含む。

【００４４】

いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域を含む軽鎖可変領域を含む、アシアロ糖タンパク質受容体１（ＡＳＧＲ１）結合ポリペプチドが提供され；ここで、ＨＣＤＲ１は配列番号９の配列を含み；ＨＣＤＲ２は配列番号１０の配列を含み；ＨＣＤＲ３は配列番号１１の配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号１５と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。

【００４５】

いくつかの実施形態では、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドは、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域をさらに含み、ここで、ＬＣＤＲ１は配列番号２５の配列を含み、ＬＣＤＲ２は配列番号２６の配列を含み；ＬＣＤＲ３は配列番号２７の配列を含む。いくつかの実施形態では、軽鎖可変領域は配列番号３１と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号１５の配列を含み、軽鎖可変領域は配列番号３１の配列を含む。

【００４６】

実施形態によっては、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドは、場合により、抗体、Ｆａｂ’断片、Ｆ（ａｂ’）$_2$断片、ドメイン抗体（ｄＡｂ）、またはｓｃＦｖである。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドはＦｃドメインを含んでおり、場合により、Ｆｃドメインはサイレンシングされている。

【００４７】

また、本明細書では、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドが提供され、このポリヌクレオチドは、配列番号１２～１４または２５～２７の配列の１つ以上を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号１６もしくは３２の配列、またはその両方を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、本明細書の開示によるＡＳＧＲ１結合ポリペプチドをコードする。

【００４８】

いくつかの実施形態では、寛容が望まれる抗原に結合または融合しているＡＳＧＲ１結合ポリペプチドを含む寛容原性化合物も提供される。いくつかの実施形態では、彼ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドは、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域を含み、ここで、ＨＣＤＲ１は配列番号９の配列を含み、ＨＣＤＲ２は配列番号１０の

配列を含み、ＨＣＤＲ３は配列番号１１の配列を含み、いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号１５と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。

【００４９】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される寛容原性化合物はまた、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含み、ここで、ＬＣＤＲ１は配列番号２５の配列を含み、ＬＣＤＲ２は配列番号２６の配列を含み、ＬＣＤＲ３は配列番号２７の配列を含む。いくつかの実施形態では、軽鎖可変領域は配列番号３１と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号１５の配列を含み、軽鎖可変領域は配列番号３１の配列を含む。

【００５０】

本明細書で提供される寛容原性化合物のいくつかの実施形態では、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドは、抗体、Ｆａｂ’断片、Ｆ（ａｂ’）2断片、ドメイン抗体（ｄＡｂ）、またはｓｃＦｖである。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される寛容原性化合物のうち、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドはＦｃドメインを含み、場合によりＦｃドメインはサイレンシングされている。

【００５１】

本明細書で提供される寛容原性化合物のいくつかの実施態様において、抗原はポリペプチドである。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドと抗原はリンカーで結合または融合し、場合により、リンカーはポリペプチドリンカーまたは化学結合リンカーである。いくつかの実施形態では、リンカーは切断可能なリンカーである。いくつかの実施形態では、リンカーはグリシンおよび／またはセリンを含み、場合により、リンカーは配列番号３７の配列を含む。いくつかの実施形態では、抗原はＡＳＧＲ１結合ポリペプチドのＮ末端またはＣ末端に結合または融合する。本明細書で提供される寛容原性化合物のいくつかの実施形態では、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドはＦｃドメインを含み、場合により、Ｆｃドメインはサイレンシングされ、抗原はＦｃドメインに結合または融合し、場合により、抗原はＦｃドメインのＣ末端に結合または融合する。

【００５２】

本明細書で提供される寛容原性化合物のいくつかの実施形態では、抗原は食物抗原を含む。いくつかの実施形態では、食物抗原が、コナラチン（Ａｒａ　ｈ　１）、アレルゲンＩＩ（Ａｒａ　ｈ　２）、アラキスアグルチニン、コングルチン（Ａｒａ　ｈ　６）、３１ｋｄａ主要アレルゲン／疾患耐性タンパク質ホモログ（Ｍａｌ　ｄ　２）、脂質転移タンパク質前駆体（Ｍａｌ　ｄ　３）、主要アレルゲンＭａｌ　ｄ　１．０３Ｄ（Ｍａｌ　ｄ　１）、ａ－ラクトアルブミン（ＡＬＡ）、ラクトトランスフェリン、アクチニジン（Ａｃｔ　ｃ　１、Ａｃｔ　ｄ　１）、フィトシスタチン、タウマチン様タンパク質（Ａｃｔ　ｄ　２）、キウェリン（Ａｃｔ　ｄ　５）、オボムコイド、オボアルブミン、オボトランスフェリン、およびリゾチーム、リベチン、アポビチリン、ボスベチン、２Ｓアルブミン（Ｓｉｎ　ａ　１）、１ｌＳグロブリン（Ｓｉｎ　ａ　２）、脂質転移タンパク質（Ｓｉｎ　ａ　３）、プロフィリン（Ｓｉｎ　ａ　４）、プロフィリン（Ａｐｉ　ｇ　４）、高分子量糖タンパク質（Ａｐｉ　ｇ　５）、トロポミオシン（Ｐｅｎ　ａ　１）、アルギニンキナーゼ（Ｐｅｎ　ｍ　２）、トロポミオシン速筋型アイソフォーム、高分子量グルテニン、低分子量グルテニン、アルファ－、ガンマ－、およびオメガ－グリアジン、ホルデイン、セカリン、アベニン、イチゴ由来病原関連タンパク質（Ｆｒａ　ａ　１）、プロフィリン（Ｍｕｓ　ａ　１）、前記抗原のいずれかの一部、および前記抗原のいずれかの模倣体から選択される。

【００５３】

いくつかの実施形態では、食品抗原は、高分子量グルテニン、低分子量グルテニン、ア

ルファー、ガンマー、およびオメガーグリアジン、ホルデイン、セカリン、アベニン、前記抗原のいずれかの一部、および前記抗原のいずれかの模倣体よりなる群から選択される。

【００５４】

いくつかの実施形態では、食物抗原はセリアック病に関連する。いくつかの実施形態では、抗原は、配列番号４０～５４のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含む。

【００５５】

本明細書で提供される寛容原性化合物のいくつかの実施態様において、抗原は自己抗原を含む。いくつかの実施形態では、自己抗原は、サイログロブリン、サイロペルオキシダーゼ、甲状腺刺激ホルモン受容体、グルタミン酸脱炭酸酵素（ＧＡＤ）、２１ＯＨ水酸化酵素、１７ＯＨ水酸化酵素、Ｈ＋／Ｋ＋ＡＴＰアーゼ、内在性因子、トランスグルタミナーゼ、チロシナーゼ、チロシナーゼ関連タンパク質－２、ミエリン塩基性タンパク質、プロテオリピドタンパク質、デスモグレイン、アセチルコリン受容体、２－オキソ酸デヒドロゲナーゼ複合体、インスリン、プロインスリン、プレプロインスリン、インスリノーマ関連タンパク質２（ＩＡ－２）、インスリノーマ関連タンパク質２１３（ＩＡ－２１３）、ＩＣＡ６９、ＩＣＡ１２（ＳＯＸ－１３）、カルボキシペプチダーゼＨ、イモゲン３８、ＧＬＩＭＡ３８、クロモグラニンＡ、ＨＳＰ－６０、カルボキシペプチダーゼＥ、ペリフェリン、グルコーストランスポーター２、肝癌－腸－膵臓／膵関連タンパク質、Ｓ１００β、グリア線維性酸性タンパク質、再生遺伝子ＩＩ、膵十二指腸ホメオボックス１、ジストロフィアミオトニカプロテインキナーゼ（ＤＭＰＫ）、膵島特異的グルコース－６－ホスファターゼ触媒サブユニット関連タンパク質、ＳＳＴ　Ｇタンパク質共役受容体１－５、ミエロペルオキシダーゼ（ＭＰＯ）、プロテイナーゼ－３／ミエロブラスチン、および前記抗原のいずれかの一部、および前記抗原のいずれかの模倣体から選択される。

【００５６】

本明細書で提供される寛容原性化合物のいくつかの実施形態では、抗原は自己免疫疾患に関連する抗原を含む。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は、１型糖尿病、多発性硬化症、関節リウマチ、白斑、ぶどう膜炎、尋常性天疱瘡、視神経脊髄炎、グッドパスチャー病、パーキンソン病、重症筋無力症、セリアック病、原発性胆汁性胆管炎、シェーグレン症候群、自己免疫性肝炎、心筋炎、炎症性心筋症、および抗好中球細胞質抗体関連血管炎よりなる群から選択される。

【００５７】

本明細書で提供される寛容原性化合物のいくつかの実施形態では、自己免疫疾患は１型糖尿病である。いくつかの実施形態では、抗原は、配列番号５５～７０もしくは１５３～１５６のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含む。

【００５８】

本明細書で提供される寛容原性化合物のいくつかの実施形態では、自己免疫疾患は多発性硬化症である。いくつかの実施形態では、抗原は、配列番号７１～１０６もしくは１５７～１５９のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含む。

【００５９】

本明細書で提供される寛容原性化合物のいくつかの実施形態では、自己免疫疾患は関節リウマチである。いくつかの実施形態では、抗原は、配列番号１０７～１１６、１６０～２３９、または２７２～２８８のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含む。

【００６０】

本明細書で提供される寛容原性化合物のいくつかの実施形態では、自己免疫疾患はシェ

ーグレン症候群である。いくつかの実施形態では、抗原は、配列番号１１７～１１８もしくは２４０～２４５のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含む。

【００６１】

本明細書で提供される寛容原性化合物のいくつかの実施形態では、自己免疫疾患は、リウマチ性心疾患、自己免疫性心筋炎、ウイルス性心筋炎、または炎症性心筋症である。いくつかの実施形態では、抗原は、配列番号１１９もしくは２５１～２７０のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含む。

【００６２】

本明細書で提供される寛容原性化合物のいくつかの実施形態では、自己免疫疾患はパーキンソン病である。いくつかの実施形態では、抗原は、配列番号１２０もしくは２４７～２５０のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含む。

【００６３】

本明細書で提供される寛容原性化合物のいくつかの実施形態では、自己免疫疾患は抗好中球細胞質抗体関連血管炎（ＡＮＣＡ－血管炎）である。いくつかの実施形態では、抗原は、配列番号１２１～１２９のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含む。

【００６４】

本明細書で提供される寛容原性化合物のいくつかの実施形態では、自己免疫疾患は原発性胆汁性胆管炎である。いくつかの実施形態では、抗原は、配列番号１３０～１３２もしくは２７１のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含む。

【００６５】

本明細書で提供される寛容原性化合物のいくつかの実施形態では、自己免疫疾患は自己免疫性肝炎である。いくつかの実施形態では、抗原は、配列番号１３３～１４０のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含む。

【００６６】

本明細書で提供される寛容原性化合物のいくつかの実施態様において、抗原はアロ抗原を含む。いくつかの実施形態では、アロ抗原は、ＭＨＣクラスＩおよびＭＨＣクラスＩＩのハプロタイプタンパク質のサブユニットおよびそれらが提示する抗原との複合体、ならびにマイナー血液型抗原ＲｈＣＥ、Ｋｅｌｌ、Ｋｉｄｄ、Ｄｕｆｆｙ、Ｄｉｅｇｏ、およびＭＮＳよりなる群から選択される。

【００６７】

本明細書ではまた、いくつかの実施形態では、本開示による寛容原性化合物および医薬上許容される賦形剤を含む組成物を提供する。

【００６８】

また、本明細書では、本開示による寛容原性化合物または本開示による組成物を対象に投与することを含む、対象が望まない自己免疫応答を起こしうる抗原に対し寛容性を誘導する方法を提供する。

【００６９】

いくつかの実施形態では、寛容原性化合物または組成物は、対象が抗原に曝露する前に、曝露した後に、または両方で投与される。

【００７０】

いくつかの実施形態では、望まない免疫応答は、食物、動物、植物、または環境アレルゲンに対するアレルギー、自己免疫疾患、治療薬、または移植片対宿主病に関連する。

【００７１】
また、本明細書では、対象が望まない免疫応答を起こしうる抗原に対する寛容を対象に誘導する際に使用するための、本開示の寛容原性化合物および／または本開示の組成物が提供される。いくつかの実施形態では、望まない免疫応答は、食物、動物、植物、または環境アレルゲンに対するアレルギー、自己免疫疾患、治療薬、または移植片対宿主病に関連する。
【００７２】
また、本明細書では、本開示の寛容原性化合物および／または医薬の製造に使用するための本開示の組成物も提供される。さらに、本明細書では、免疫寛容の誘導を必要とする対象における使用のための、本開示の化合物および／または本開示の組成物が提供される。
【００７３】
いくつかの実施形態では、寛容が望まれる抗原に寛容性を誘導する方法であって、対象に以下
（ｉ）ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域を含むアシアロ糖タンパク質受容体（ＡＳＧＲ１）結合ポリペプチド、ここで
ＨＣＤＲ１が配列番号９と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み；
ＨＣＤＲ２が配列番号１０と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み；かつ
ＨＣＤＲ３が配列番号１１と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含む；および
（ｉｉ）寛容が望まれる抗原
を含む化合物を投与することを含み、ここで、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドは寛容が望まれる抗原に結合または融合している、方法が提供される。
【００７４】
いくつかの実施形態では、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドは、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域をさらに含み、ここで、ＬＣＤＲ１は配列番号２５と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み、ＬＣＤＲ２は配列番号２６と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み、ＬＣＤＲ３は配列番号２７と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含む。
【００７５】
提供する方法のいくつかの実施形態では、寛容が望まれる抗原はセリアック病に関連する。いくつかの実施形態では、抗原は、配列番号４０～５４のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含む。
【００７６】
提供する方法のいくつかの実施態様において、寛容が望まれる抗原は多発性硬化症（ＭＳ）に関連する。いくつかの実施形態では、抗原は、配列番号７１～１０６もしくは１５７～１５９のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含む。
【００７７】
提供する方法のいくつかの実施形態では、寛容が望まれる抗原が１型糖尿病と関連する。いくつかの実施形態では、抗原は、配列番号５５～７０もしくは１５３～１５６のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する配列またはその断片を含む。
【００７８】
提供する方法のいくつかの実施形態では、投与は静脈内経路で行われる。
【００７９】
また、本明細書では、抗原を対象の肝組織に送達する方法を提供し、この方法は、抗原をアシアロ糖タンパク質受容体１（ＡＳＧＲ１）結合ポリペプチドに結合または融合させ、それによりＡＳＧＲ１結合ポリペプチド－抗原複合体を生成することを含み、そして、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチド－抗原複合体を対象の肝組織とインサイチュで接触させ、こ

の接触により、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドが肝組織上のＡＳＧＲ１に結合し、それによって抗原が肝組織に送達される。

【００８０】

さらに、抗原を対象の肝組織に送達する方法を提供し、この方法は、抗原に結合または融合したアシアロ糖タンパク質受容体１（ＡＳＧＲ１）結合ポリペプチドを対象の肝組織にインサイチュ接触させることを含み、それによって、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドが肝組織上のＡＳＧＲ１に結合することを可能にし、ここで、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドは、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域を含み、ＨＣＤＲ１は配列番号９と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み、ＨＣＤＲ２は配列番号１０と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み、ＨＣＤＲ３は配列番号１１と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み；そして、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドは、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含み、ＬＣＤＲ１は配列番号２５と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み、ＬＣＤＲ２は配列番号２６と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み、ＬＣＤＲ３は配列番号２７と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、対象の肝組織への抗原の送達は、インサイチュで、抗原に対する対象の寛容を誘導する。いくつかの実施形態では、このような方法は自己免疫疾患の処置のためのものである。いくつかの実施形態では、このような方法はアレルギーの処置のためのものである。

【図面の簡単な説明】

【００８１】

本明細書で説明する特徴に加えて、さらなる特徴および変形は、以下の図面および実施形態の説明から容易に明らかになるであろう。これらの図面は様々な実施形態を描いたものであり、その範囲を限定することを意図するものではないことが理解される。

【００８２】

【図１Ａ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な重鎖フレームワーク配列を示す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。

【００８３】

【図１Ｂ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な重鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）配列を示す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。

【００８４】

【図１Ｃ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な重鎖可変領域配列を示す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。

【００８５】

【図１Ｄ】本明細書で提供する抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な軽鎖フレームワーク配列を示す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１

００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。
【００８６】
【図１Ｅ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な軽鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）配列を示す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。
【００８７】
【図１Ｆ】本明細書で提供する抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な軽鎖可変領域配列を示す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。
【００８８】
【図２Ａ】ヒトアシアロ糖タンパク質受容体１（ＡＳＧＲ１）（配列番号３３）、アミノ酸Ｑ６２－Ｌ２９１にまたがるその細胞外ドメイン（ＥＣＤ）（配列番号３４）、および抗原産生および精製に使用されうるＨｉｓ－Ａｖｉタグ付きバリアント（配列番号３５）の配列を示す。
【００８９】
【図２Ｂ】ＢＤＣ２．５モデルでＴ１Ｄ病態を誘導するｐ３１ミモトープペプチド、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドを結合させるシステインリンカーを持つコンジュゲート可能なｐ３１バリアント、グリシン－セリンリンカーの非限定的な例、および抗体融合に使用できるグリシン－セリンリンカー－ｐ３１バリアントの配列を示す。
【００９０】
【図３】活性化前のＢＤＣ２．５モデルにおいて、肝標的抗原がマウスをＴ１Ｄから保護することを示す生存曲線を示している。０日目にＮＯＤ．ＳＣＩＤマウスに3×10^5活性化ＢＤＣ２．５Ｔ細胞をｉ．ｖ．で養子移入し、０日目と４日目にαＡＳＧＲ１－ｐ３１を５０ｐｍｏｌ／ｇ、５０ｐｍｏｌ／ｇ　ｐ３１、または生理食塩水をｉ．ｖ．投与した。血糖値は１０５日間、週に２－３回測定した。マウスは、血糖値測定が２回連続で２５０ｍｇ／ｄＬ以上となった後で糖尿病とみなされた。実験は１群あたり７～８匹で行われた。
【００９１】
【図４】抗ＡＳＧＲ１抗体ｍＡｂ－６０８１９（８１９－ｐ３１）と融合したｐ３１寛容原、ｐ３１ペプチドのみ、または生理食塩水対照で処理したＢＣＤ２．５脾細胞を養子移入したＮＯＤ．ＳＣＩＤマウスの糖尿病発症生存曲線を表す。
【００９２】
【図５】脳炎惹起性Ｔ細胞(encephalitogenic T cells)と、ｍＡｂ－６０８１９（８１９－ＭＯＧ１０）と融合したＭＯＧ１０の肝標的寛容原を注射したＥＡＥモデルマウスのＥＡＥ重症度曲線を表す。８１９－ＭＯＧ１０は、２ｐｍｏｌ／ｇ（「投与量レベル１」）または１０ｐｍｏｌ／ｇ（「投与量レベル２」）のいずれかで投与された。
【００９３】
【図６Ａ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な重鎖フレームワーク配列を表す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。
【００９４】

【図６Ｂ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な重鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）配列を表す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。

【００９５】

【図６Ｃ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な重鎖可変領域配列を表す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。

【００９６】

【図６Ｄ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な軽鎖フレームワーク配列を表す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。

【００９７】

【図６Ｅ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な軽鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）配列を表す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。

【００９８】

【図６Ｆ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な軽鎖可変領域配列を表す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。

【００９９】

【図７】抗ＡＳＧＲ１抗体ｍＡｂ－６０８５６（８５６－ｐ３１）と融合したｐ３１寛容原、ｐ３１ペプチドのみ、または生理食塩水対照で処理したＢＣＤ２．５脾細胞を養子移入したＮＯＤ．ＳＣＩＤマウスの糖尿病発症生存曲線を表す。

【０１００】

【図８Ａ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な重鎖フレームワーク配列を表す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。

【０１０１】

【図８Ｂ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な重鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）配列を表す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９

％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。

【０１０２】

【図８Ｃ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な重鎖可変領域配列を表す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。

【０１０３】

【図８Ｄ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な軽鎖フレームワーク配列を表す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。

【０１０４】

【図８Ｅ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な軽鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）配列を表す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。

【０１０５】

【図８Ｆ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な軽鎖可変領域配列を表す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。

【０１０６】

【図９Ａ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な重鎖フレームワーク配列を表す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。

【０１０７】

【図９Ｂ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な重鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）配列を表す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。

【０１０８】

【図９Ｃ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な重鎖可変領域配列を表す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００

％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。
【０１０９】
【図９Ｄ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な軽鎖フレームワーク配列を表す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。
【０１１０】
【図９Ｅ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な軽鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）配列を表す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。
【０１１１】
【図９Ｆ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な軽鎖可変領域配列を表す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。
【０１１２】
【図１０】抗ＡＳＧＲ１抗体ｍＡｂ－６０８６９（８６９－ｐ３１）と融合したｐ３１寛容原、ｐ３１ペプチドのみ、または生理食塩水対照で処理したＢＣＤ２．５脾細胞を養子移入したＮＯＤ．ＳＣＩＤマウスの糖尿病発症生存曲線を表す。
【０１１３】
【図１１Ａ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な重鎖フレームワーク配列を表す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。
【０１１４】
【図１１Ｂ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な重鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）配列を表す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。
【０１１５】
【図１１Ｃ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な重鎖可変領域配列を示す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。
【０１１６】
【図１１Ｄ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な軽鎖フレームワーク配列を示す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが

、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。

【０１１７】

【図１１Ｅ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な軽鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）配列を示す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。

【０１１８】

【図１１Ｆ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な軽鎖可変領域配列を示す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。

【０１１９】

【図１２Ａ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な重鎖フレームワーク配列を示す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。

【０１２０】

【図１２Ｂ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な重鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）配列を示す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。

【０１２１】

【図１２Ｃ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な重鎖可変領域配列を示す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。

【０１２２】

【図１２Ｄ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な軽鎖フレームワーク配列を示す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。

【０１２３】

【図１２Ｅ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な軽鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）配列を示す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定

される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。

【０１２４】

【図１２Ｆ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な軽鎖可変領域配列を示す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。

【０１２５】

【図１３Ａ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な重鎖フレームワーク配列を示す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。

【０１２６】

【図１３Ｂ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な重鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）配列を示す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。

【０１２７】

【図１３Ｃ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な重鎖可変領域配列を示す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。

【０１２８】

【図１３Ｄ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な軽鎖フレームワーク配列を示す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。

【０１２９】

【図１３Ｅ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な軽鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）配列を示す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。

【０１３０】

【図１３Ｆ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な軽鎖可変領域配列を示す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９

１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。

【０１３１】

【図１４Ａ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な重鎖フレームワーク配列を示す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。

【０１３２】

【図１４Ｂ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な重鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）配列を示す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。

【０１３３】

【図１４Ｃ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な重鎖可変領域配列を示す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。

【０１３４】

【図１４Ｄ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な軽鎖フレームワーク配列を示す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。

【０１３５】

【図１４Ｅ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な軽鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）配列を示す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。

【０１３６】

【図１４Ｆ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な軽鎖可変領域配列を示す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。

【０１３７】

【図１５Ａ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な重鎖フレームワーク配列を示す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、また

は１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。
【０１３８】
【図１５Ｂ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な重鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）配列を示す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。
【０１３９】
【図１５Ｃ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な重鎖可変領域配列を示す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。
【０１４０】
【図１５Ｄ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な軽鎖フレームワーク配列を示す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。
【０１４１】
【図１５Ｅ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な軽鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）配列を示す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。
【０１４２】
【図１５Ｆ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な軽鎖可変領域配列を示す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。
【０１４３】
【図１６Ａ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な重鎖フレームワーク配列を示す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。
【０１４４】
【図１６Ｂ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な重鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）配列を示す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。

【０１４５】
【図１６Ｃ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な重鎖可変領域配列を示す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。
【０１４６】
【図１６Ｄ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な軽鎖フレームワーク配列を示す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。
【０１４７】
【図１６Ｅ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な軽鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）配列を示す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。
【０１４８】
【図１６Ｆ】本明細書で提供される抗ＡＳＧＲ１抗体に使用されうる非限定的な軽鎖可変領域配列を示す。提供されたＤＮＡ配列は提供されたペプチド配列をコードするが、コドン縮退によって同じペプチド配列をコードできる他のＤＮＡ配列も想定される。また、そこで提供される配列と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するペプチドおよびＤＮＡ配列も想定される。
【発明を実施するための形態】
【０１４９】
様々な抗原に対する免疫応答は、罹患率や死亡率の重大な原因となりうる。免疫応答は、個体の健康や幸福に悪影響を及ぼし、個体が受けている処置の有効性を低下させ、さらには個体内に自然に発生するまたは個体内に存在する内因性分子に対する反応につながることがある。広範な免疫抑制は、ある種の免疫応答に対処するために特定の場面で利用されるが、これらは感染症や病気に対する全般的な感受性につながることがある。したがって、本明細書に記載されているような、より目的に合わせたアプローチは、抗原特異的免疫応答を標的とできるという点で有利である。本明細書に開示されるいくつかの実施形態は、特定の抗原に対する免疫寛容発生における肝臓、およびその様々なタイプの細胞の役割を活用している。例えば、いくつかの実施形態では、特異的抗原、その免疫原性断片、および／またはその模倣体（特定のタイプ、例えば断片として特に指示がない限り、抗原とまとめる）が、肝臓（または肝臓内または肝臓に関連する特定の細胞）を標的とするように構成された分子に連結または結合され、それによって、特異的抗原、その免疫原性断片、および／またはその模倣体が処理され、免疫系が再較正され、その抗原に対する免疫応答を軽減、改善、またはそうでなければ消失を可能にする（または抗原の一部、あるいは複数の抗原）。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書で提供される組成物は、肝細胞またはスカベンジャー受容体（例えば、アシアロ糖タンパク質受容体（ＡＳＧＰＲ）など）を発現する他の細胞などの肝臓への送達（および肝臓による取り込み）を標的とする。
【０１５０】
本明細書に開示されるいくつかの実施形態は、本明細書に開示される組成物などの合成

コンストラクトを用いて肝細胞を操作し、例えば、細胞外抗原の提示または交差提示によって、抗原特異的ＣＤ４＋またはＣＤ８＋Ｔ細胞の免疫学的寛容を積極的に誘導できることを示している。「非専門的抗原提示細胞」と考えられている肝細胞は、寛容原性Ｔ細胞応答を刺激する抗原提示の有望な細胞候補である。肝細胞は肝臓全体の８０％を占め、循環するＴリンパ球と直接接触している。肝細胞は免疫学的共刺激分子を発現しない。そのため、肝細胞が血液由来の抗原を提示したり交差提示したりすることで末梢の寛容形成に寄与しているかどうかが検証された。本明細書で実証され、いくつかの実施形態に従って、肝細胞をインサイチュで操作し（例えば、本明細書に開示される実施形態に従ったコンストラクトで肝細胞を標的にすることにより）、Ｔ細胞に抗原を提示し交差提示することにより、末梢の寛容形成に寄与できる。

【０１５１】

他の臓器と異なり、循環リンパ球は炎症が起きた場合のみ遊出して実質にアクセスする。肝臓の微小血管系には、基底膜がない独特の柵状内皮があり、循環Ｔリンパ球と肝細胞を含む肝ＭＨＣ＋実質細胞との間の直接的な物理的接触を可能にしている。肝細胞は、他の肝細胞、特にＬＳＥＣと比較して、インビトロでの交差提示能力が低い。それにもかかわらず、トランスジェネシスおよび／またはウイルスベクター導入によって得られた直接的な抗原発現と、それに続く肝細胞におけるインビトロおよびインビボでのＭＨＣ－Ｉ依存性の抗原提示は、主に、Ｔ細胞のクローン性欠失につながるＣＤ２８共刺激の欠如による抗原特異的ＣＤ８＋Ｔリンパ球の最適でない活性化によって、免疫寛容をもたらすことがある。ＣＤ４＋ＣＤ２５＋ＦｏｘＰ３＋Ｔｒｅｇ細胞の誘導は、レンチウイルスを介した肝細胞依存性の抗原提示によっても起き、これは、肝細胞がＣＤ４＋Ｔ細胞と相互作用するために低レベルのＭＨＣ－ＩＩを発現していることから、他の抗原提示細胞（ＡＰＣ）が肝細胞駆動性の寛容原性メカニズムに関与している可能性を示している。

【０１５２】

肝細胞は肝臓の他の細胞成分よりも数が多く、血液成分と密接に接触している。本明細書に開示されるいくつかの実施形態では、肝細胞は、細胞外抗原の取り込みと提示または交差提示のメカニズムを介して、ＣＤ４＋およびＣＤ８＋Ｔ細胞末梢寛容を構築するために使用される。他の実施形態では、本明細書に開示されるコンストラクトおよび組成物は、単独でまたは抗原提示もしくは交差提示と組み合わせて、他のメカニズムを介して寛容を誘導するために使用される。肝細胞はアシアロ糖タンパク質受容体（ＡＳＧＰＲ）を含むレクチン受容体を（特に）有している。アポトーシスのプロセスでノイラミニダーゼを活性化され、糖タンパク質を脱シアリル化して末端のＮ－アセチルガラクトサミン残基を露出させ、ＡＳＧＰＲに結合する。肝細胞依存性抗原提示または交差提示（本明細書に開示されるコンストラクト（制御性Ｔ細胞の誘導を含む）、および関連する方法の投与後に肝臓常在免疫細胞によって誘導される他のメカニズムの中で）は、より一般的にＴ細胞欠失および／またはアネルギーを介して免疫寛容を誘導する方法に使用できる。いくつかの実施形態では、肝細胞は寛容原性予防的または治療的介入の標的細胞として有用である。

【０１５３】

一般に、本明細書で提供される組成物は、目的の抗原（例えば、免疫寛容が望まれるもので、より大きな分子の抗原性断片、あるいはいくつかの実施形態では複数の抗原／その断片を含む）、標的部分（例えば、肝臓、肝臓内の細胞タイプ、または別の標的臓器もしくは細胞、例えばリンパ節および／または脾臓を特異的に標的とする、またはそれにより認識される分子、特に結合ポリペプチド、または抗体である）を含み、目的の抗原と標的部分は、リンカーなどで連結されている。いくつかの実施形態では、抗原または抗原断片の代わりに、それらの抗原の模倣体を使用できる。

【０１５４】

目的の抗原と標的部分を接続するアプローチは、当技術分野で一般に公知である。例えば、目的の抗原と標的部分がともにタンパク質である場合（例えば、標的部分が抗体である場合）、目的の抗原と標的部分は、いずれかのタンパク質の末端など、異なる構成で一緒に融合させることができる。いくつかの実施形態では、目的の抗原と標的部分は、異な

る構成で一緒に組換え的に融合されうる。いくつかの実施形態では、目的の抗原と標的部分は、従来の組換えクローニング技術を用いて融合させることができる。目的の抗原と標的部分は、当技術分野で一般的に理解されているように、リンカーで接続できる。いくつかの実施形態では、リンカーは、有利には、抗原（またはその抗原断片もしくはその模倣体）をネイティブな形態、または実質的にネイティブな形態（例えば、リンカーに結合または融合される前の形態）でインビボで放出するように設計および／または構成される。いくつかの実施形態では、分子の抗原性部分は分解可能な結合を介してリンカーに結合している。このように、いくつかの実施形態では、目的の抗原は肝臓（または他の標的部分）で、またはその近傍で遊離され、免疫系がネイティブ抗原（またはその抗原断片もしくはその模倣体）を自己として認識し、その抗原に対する免疫応答を軽減または消失させるような様式で処理され、免疫系に提示される。

【０１５５】

いくつかの実施形態では、抗原は内因性（例えば、自己抗原(self-antigenまたはautoantigen)である）または外因性（例えば、外来抗原）でありうるが、これには、移植レシピエントが望まない免疫応答を起こす外来アロ抗原（例えば、移植片対宿主病または移植拒絶反応）、患者が望まない免疫応答を起こす外来食物、動物、植物または環境抗原（例えば、アレルギー性または過敏症）、患者が望まない免疫応答を起こす治療薬（例えば、過敏症および／または治療活性の低下）、患者が望まない免疫応答を起こす自己抗原（例えば、自己免疫疾患）、またはそれらの寛容原性部分（例えば、断片またはエピトープ）が含まれるが、これらに限定されない。本明細書で提供される組成物は、実施形態に応じて、抗原に対する寛容原性を誘導するため、および望まない免疫応答、例えば、移植片対宿主病、移植拒絶反応、治療薬に対する免疫応答、自己免疫疾患、および／またはアレルギーを処置するために有用である。

【０１５６】

また、本開示の化合物の治療有効量を含む医薬組成物も提供される。いくつかの実施形態では、化合物は少なくとも１つの医薬上許容される賦形剤と混合される。別の態様において、本開示は、移植片対宿主病、移植拒絶反応、治療薬に対する反応、自己免疫疾患、またはアレルギーなどの望まない免疫応答の処置のための方法を提供する。

【０１５７】

用語

以下の詳細な説明において、添付図面を参照する。図面では、文脈上別段の指示がない限り、同様の記号は通常、同様の構成要素を示す。詳細な説明、図面、および特許請求の範囲に記載される例示的な実施形態は、限定を意味するものではない。本明細書に提示された主題の精神または範囲から逸脱することなく、他の実施形態を利用し、他の変更を加えることができる。本開示の態様は、本明細書で一般的に説明され、図に示されるように、多種多様な異なる構成で配置、置換、組み合わせ、分離、および設計されることができ、そのすべてが本明細書で明示的に企図されることが容易に理解されるであろう。

【０１５８】

別段の定義がない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本主題が属する技術分野における当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書における発明特定事項の説明で使用される用語は、特定の実施形態を説明するためだけのものであり、発明特定事項を限定することを意図するものではない。

【０１５９】

冠詞「ａ」および「ａｎ」は、本明細書では、冠詞の文法上の目的語の１つまたは２つ以上（例えば、少なくとも１つ）を意味するために使用される。例として、「１つの要素」とは、１つの要素または複数の要素を意味する。

【０１６０】

「約」とは、基準となる量、レベル、値、数、頻度、割合、寸法、大きさ、量、重さ、または長さに対して、１０％と同じくらい変化する量、レベル、値、数、頻度、割合、寸法、大きさ、量、重さ、または長さを意味する。

【０１６１】
いくつかの実施形態では、抗原結合ポリペプチドは抗体可変配列に１つ以上の相補性決定領域（「ＣＤＲ」。本明細書で使用される場合、「ＣＤＲ」なる用語には通常の意味が与えられ、相補性決定領域（「最小認識単位」または「超可変領域」とも呼ばれる）も意味する）を含む。ＣＤＲは、抗原結合タンパク質が目的の特定の抗原に特異的に結合することを可能にする。３つの重鎖可変領域ＣＤＲ（ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３）、および３つの軽鎖可変領域ＣＤＲ（ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３）が存在する。通常、２つの鎖のＣＤＲはフレームワーク領域によってアライメントされ、標的タンパク質上の特定のエピトープやドメインに特異的に結合する構造を形成する。Ｎ末端からＣ末端まで、天然に存在する軽鎖と重鎖の可変領域は、一般的にこれらの要素の以下の順序に従う：ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３、およびＦＲ４である。これらの各ドメインの位置を占めるアミノ酸に番号付けをするシステムが考案された。

【０１６２】
所与のＣＤＲまたはＦＲの正確なアミノ酸配列境界は、いくつかの周知のスキームのいずれかを使用して容易に決定することができ、それには、Kabatら(1991)、「Sequences of Proteins of Immunological Interest」、5th Ed.Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD（「Ｋａｂａｔ」番号付けスキーム）；Al-Lazikaniら, (1997)JMB 273,927-948（「Ｃｈｏｔｈｉａ」番号付けスキーム）；MacCallumraら, J. Mol.Biol. 262:732-745 (1996), 「Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography,」 J. Mol.Biol. 262, 732-745（「Ｃｏｎｔａｃｔ」番号付けスキーム）；Lefranc MPら, 「IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains,」 Dev Comp Immunol, 2003 Jan;27(l):55-77 （「ＩＭＧＴ」番号付けスキーム）； Honegger A and Pliickthun A, 「"Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool,」J Mol Biol, 2001 Jun 8;309(3):657- 70, (「Ａｈｏ」番号付けスキーム)；およびMartinら, 「Modeling antibody hypervariable loops: a combined algorithm,」 PNAS, 1989, 86(23):9268-9272, (「AbM」番号付けスキーム)に記載されるものを含む。

【０１６３】
所与のＣＤＲまたはＦＲの境界は、識別に使用されるスキームによって異なる場合がある。例えば、Ｋａｂａｔスキームは構造的アラインメントに基づいており、一方Ｃｈｏｔｈｉａスキームは構造的情報に基づいている。ＫａｂａｔとＣｈｏｔｈｉａの両方の番号付けは、最も一般的な抗体領域の配列長に基づいており、挿入部分は例えば「３０ａ」のような挿入文字で対応し、欠失部分はいくつかの抗体で現れる。この２つの方式では、ある種の挿入と欠失（「インデル」）を異なる位置に配置するため、異なる番号付けが生じる。Ｃｏｎｔａｃｔスキームは、複雑な結晶構造の分析に基づいており、多くの点でＣｈｏｔｈｉａの番号付けスキームに似ている。ＡｂＭスキームは、Ｏｘｆｏｒｄ ＭｏｌｅｃｕｌａｒのＡｂＭ抗体モデリングソフトウェアで使用されているものをベースに、Ｋａｂａｔ定義とＣｈｏｔｈｉａ定義の折衷案である。

【０１６４】
本明細書を通じて、文脈上別段の定めがない限り、「含む(comprise)」、「含む(comprises)」、および「含む(comprising)」なる語は、記載されるステップもしくは要素、またはステップもしくは要素群を含むことを意味するが、他のステップもしくは要素、またはステップもしくは要素群を排除することを意味しないと理解される。「よりなる(consisting of)」とは、「よりなる」というフレーズの後に続くものを含み、それに限定されるという意味である。したがって、「よりなる」という表現は、列挙された要素が必要または必須であり、それ以外の要素が存在してはならないことを示している。「から実質的になる(consisting essentially of)」とは、そのフレーズの後に列挙された

要素を含むことを意味し、列挙された要素について開示で指定された活性または作用を妨げない、または寄与しない他の要素に限定される。したがって、「から実質的になる」という表現は、列挙された要素は必要または必須であるが、その他の要素は場合によって存在また存在しないことがあり、列挙された要素の活性や作用に重大な影響を与えるか否かによって、存在してもしなくてもよいことを示している。

【０１６５】

本明細書で使用される「個体」、「対象」、または「患者」なる用語は、本明細書に照らして理解されるように、その平易かつ通常の意味を有するものとし、ヒトまたはヒト以外の哺乳動物、例えば、イヌ、ネコ、マウス、ラット、ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、ヒト以外の霊長類、または鳥類、例えば、ニワトリ、ならびに他の脊椎動物または無脊椎動物を意味する。「哺乳動物」なる用語は、通常の生物学的な意味で使用される。したがって、具体的には、サル類（チンパンジー、類人猿、サル）およびヒトを含む霊長類、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、ウサギ、イヌ、ネコ、げっ歯類、ラット、マウス、モルモットなどが含まれるが、これらに限定されない。

【０１６６】

本明細書で使用される場合、「単離された」なる用語は、本明細書に照らして理解されるように、その平易かつ通常の意味を有するものとし、（１）（自然界および／または実験的環境においてであるかを問わず）最初に生成されたときに関連していた成分の少なくとも一部から分離された、および／または（２）人の手によって生成、調製、および／または製造された物質および／または実体を意味する。単離された物質および／または実体は、それらが最初に関連していた他の成分の、約１０％、約２０％、約３０％、約４０％、約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約９０％、約９５％、約９８％、約９９％、実質的に１００％、または１００％に、等しい、約、少なくとも、少なくとも約、それ未満の、約それ未満（または前述の値を含む範囲および／または前述の値にまたがる範囲）から分離できる。いくつかの実施形態では、単離された薬は、約８０％、約８５％、約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％、実質的に１００％、または１００％（または前述の値を含むおよび／または前述の値にまたがる範囲）の純度である、約その純度である、少なくとも約その純度である、それ未満の純度である、または約それ未満の純度である。本明細書で使用される場合、「単離された」物質は、「純粋」（例えば、他の成分を実質的に含まない）でありうる。本明細書で使用される場合、「単離された細胞」なる用語は、多細胞生物または組織に含まれない細胞を意味しうる。

【０１６７】

本明細書で使用される場合、「インビボで」は、本明細書に照らして理解されるように、その平易かつ通常の意味を与えられ、組織抽出物または死滅した生物とは対照的に、生体、通常は動物、ヒトを含む哺乳類、および植物の内部である方法を実施することを意味する。

【０１６８】

本明細書で使用される場合、「エクスビボで」は、本明細書に照らして理解されるように、その平易かつ通常の意味が与えられ、自然条件をほとんど変更することなく、生体外で方法を実施することを意味する。

【０１６９】

本明細書で使用される場合、「インビトロ」は、本明細書に照らして理解されるように、その平易かつ通常の意味が与えられ、生物学的条件下以外、例えばシャーレまたは試験管での方法の実行を意味する。

【０１７０】

本明細書で使用する「核酸」または「核酸分子」なる用語は、本明細書に照らして理解されるように、その平易かつ通常の意味を有するものとし、デオキシリボ核酸（ＤＮＡ）またはリボ核酸（ＲＮＡ）などのポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、細胞内に天然に存在するもの、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）によって生成された断片、およびライ

ゲーション、切断、エンドヌクレアーゼ作用、およびエキソヌクレアーゼ作用のいずれかによって生成された断片を意味する。核酸分子は、天然に存在するヌクレオチド（ＤＮＡやＲＮＡなど）、または天然に存在するヌクレオチドの類似体（例えば、天然に存在するヌクレオチドのエナンチオマー型）、あるいはその両方の組み合わせであるモノマーで構成されうる。修飾されたヌクレオチドは、糖部分および／またはピリミジンもしくはプリン塩基部分に変化を有することがある。糖の修飾には、例えば、１つ以上のヒドロキシル基をハロゲン、アルキル基、アミン、アジド基で置き換えたり、糖類をエーテルやエステルとして官能基化したりすることが含まれうる。さらに、糖部分全体を立体的・電子的に類似した構造、例えばアザ糖や炭素環式糖類似体で置き換えることもできる。塩基部分の修飾の例には、アルキル化プリンおよびピリミジン、アシル化プリンまたはピリミジン、または他のよく知られた複素環置換体を含む。核酸モノマーは、ホスホジエステル結合またはその類似体によって連結できる。ホスホジエステル結合の類似体には、ホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、ホスホロセレノエート、ホスホロジセレノエート、ホスホロアニロチオエート、ホスホロアニリデート、ホスホロアミデートなどがある。「核酸分子」なる用語には、いわゆる「ペプチド核酸」も含まれ、ポリアミド骨格に結合した天然または修飾核酸塩基を含む。核酸は一本鎖と二本鎖のいずれかでありうる。「オリゴヌクレオチド」は核酸と互換的に使用でき、二本鎖または一本鎖のＤＮＡまたはＲＮＡを意味することができる。核酸または核酸は、核酸ベクターまたは核酸コンストラクト（例えば、プラスミド、ウイルス、レトロウイルス、レンチウイルス、バクテリオファージ、コスミド、フォスミド、ファージミド、大腸菌人工染色体（ＢＡＣ）、酵母人工染色体（ＹＡＣ）、またはヒト人工染色体（ＨＡＣ））に含まれ、様々な生物学的系における核酸または核酸の増幅および／または発現に使用することができる。典型的には、ベクターまたはコンストラクトはまた、プロモーター、エンハンサー、ターミネーター、インデューサー、リボソーム結合部位、翻訳開始部位、開始コドン、停止コドン、ポリアデニル化シグナル、複製起点、クローニング部位、多重クローニング部位、制限酵素部位、エピトープ、レポーター遺伝子、選択マーカー、抗生物質選択マーカー、標的配列、ペプチド精製タグ、またはアクセサリー遺伝子、またはそれらの任意の組み合わせを含むが、これらに限定されないエレメントを含む。

【０１７１】

核酸または核酸分子は、異なるペプチド、ポリペプチド、またはタンパク質をコードする１つ以上の配列を含むことができる。これらの１つ以上の配列は、同じ核酸または核酸分子中に隣接して、または間に余分な核酸、例えばリンカー、反復または制限酵素部位、あるいは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１５０、２００、もしくは３００塩基の長さである、約、少なくとも、少なくとも約、それ未満の、約それ未満であるあらゆる他の配列、または前述の長さのいずれか２つによって定義される範囲の長さの配列で結合しうる。本明細書で使用される核酸上の「下流」なる用語は、本明細書に照らして理解されるように、その平易かつ通常の意味を有するものとし、核酸が二本鎖である場合、コード配列を含む鎖（センス鎖）上で、前の配列の３’末端の後にある配列を意味する。本明細書で使用する核酸上の「上流」なる用語は、本明細書に照らして理解されるように、その平易かつ通常の意味を有するものとし、核酸が二本鎖である場合、コード配列を含む鎖（センス鎖）上で、後続配列の５’末端より前にある配列を意味する。本明細書で使用される核酸上の「グループ化された」なる用語は、本明細書に照らして理解されるように、その平易かつ通常の意味を有するものとし、直接、または間に余分な核酸、例えば、リンカーもしくは制限酵素部位、あるいは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１５０、２００、もしくは３００塩基の長さである、約、少なくとも、少なくとも約、それ未満の、約それ未満であるあらゆる他の配列、または前述の長さのいずれか２つによっ

て定義される範囲の長さの配列を挟んで近接して存在する２つ以上の配列を意味するが、一般に、機能または触媒ポリペプチド、タンパク質、またはタンパク質ドメインをコードする配列を間に挟むことはない。

【０１７２】

本明細書に記載の核酸は、核酸塩基を含む。主要な、基本的な、自然のまたは非修飾的な塩基は、アデニン、シトシン、グアニン、チミン、およびウラシルある。他の塩基は、プリン、ピリミジン、修飾核酸塩基、5-メチルシトシン、シュードウリジン、ジヒドロウリジン、イノシン、7-メチルグアノシン、ヒポキサンチン、キサンチン、５，6-ジヒドロウラシル、5-ヒドロキシメチルシトシン、5-ブロモウラシル、イソグアニン、イソシトシン、アミノアリル塩基、色素標識塩基、蛍光塩基、またはビオチン標識塩基を含む。

【０１７３】

本明細書で使用される「ペプチド」、「ポリペプチド」、および「タンパク質」なる用語は、本明細書に照らして理解されるように、その平易かつ通常の意味を有するものとし、ペプチド結合によって連結されたアミノ酸を含む高分子を意味する。ペプチド、ポリペプチド、タンパク質の数多くの機能は当技術分野で公知であり、酵素、構造、輸送、防御、ホルモン、またはシグナル伝達が含まれるが、これらに限定されない。ペプチド、ポリペプチド、およびタンパク質は、核酸鋳型を使用してリボソーム複合体によって生物学的に生産されることが多いが、化学合成も可能である。核酸鋳型を操作することにより、複数のペプチド、ポリペプチド、およびタンパク質の置換、欠失、切断、付加、重複、融合などの変異を行うことができる。１つ以上のペプチド、ポリペプチド、またはタンパク質のこれらの融合は、同一分子内で隣接して、またはリンカー、リピート、エピトープ、タグ、あるいは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１５０、２００、もしくは３００塩基の長さである、約、少なくとも、少なくとも約、それ未満の、約それ未満であるあらゆる他の配列の長さ、または前述の長さのいずれか２つによって定義される範囲の長さの配列間の余分なアミノ酸で結合できる。本明細書で使用されるポリペプチド上の「下流」なる用語は、本明細書に照らして理解されるように、その平易かつ通常の意味を有するものとし、前の配列のＣ末端の後にある配列を意味する。本明細書で使用するポリペプチド上の「上流」なる用語は、本明細書に照らして理解されるように、その平易かつ通常の意味を有するものとし、後続配列のＮ末端より前の配列を意味する。

【０１７４】

本明細書で使用される場合、「抗原」とは、その平易かつ通常の意味を有するものとし、Ｔ細胞受容体、主要組織適合性複合体クラスＩおよびＩＩ、Ｂ細胞受容体または抗体など、自然免疫応答または適応免疫応答の受容体の標的として機能するあらゆる物質を意味するものとする。いくつかの実施形態では、抗原は体内（例えば、「自己(self)」、「自己(auto)」または「内因性」）に由来する場合がある。さらなる実施形態では、抗原は、例えば、吸入、摂取、注射、移植、経皮などによって侵入した、体外（「非自己」、「外来」、または「外因性」）に由来する場合がある。いくつかの実施形態では、外因性抗原は体内で生化学的に修飾される場合がある。外来抗原は、食物抗原、動物抗原、植物抗原、環境抗原、治療薬、ならびに同種移植片に存在する抗原が含むが、これらに限定されない。

【０１７５】

本明細書で使用される場合、抗原決定基としても知られる「エピトープ」なる用語は、その平易かつ通常の意味を有するものとし、抗体、Ｂ細胞、主要組織適合複合体分子、またはＴ細胞などの免疫系によって認識される高分子（例えばタンパク質）のセグメントを意味するものとする。エピトープは、例えば抗体またはＢ細胞によって認識されることがあり、抗体またはその抗原結合断片と結合可能な高分子の一部またはセグメントを含むことがある。これに関して、特に「結合」なる用語は特異的な結合に関する。本発明のいくつかの実施態様に関して、「エピトープ」なる用語は、免疫系によって認識されるタンパ

ク質またはポリタンパク質のセグメントを意味することが好ましい。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるコンストラクトにおいて使用される「抗原」は、１つ以上のエピトープを含みうる。いくつかの実施形態では、１つ以上のエピトープが含まれるいくつかの実施形態では、さらなるエピトープは同じ抗原由来でも異なる抗原由来でもよい。

【０１７６】

特定の標的に特異的に結合するペプチドは、その標的に対する「リガンド」と呼ばれる。

【０１７７】

「特異的結合」とは、生物学的な技術で一般的に使用される用語として、非標的組織と比較して相対的に高い親和性で標的に結合する分子を指し、一般的に静電相互作用、ファンデルワールス相互作用、水素結合、その他などの複数の非共有結合性相互作用を伴う。特異的結合相互作用は、抗体－抗原結合、酵素－基質結合、ある種のタンパク質－受容体相互作用を特徴付け、このような分子は、時に、特異的標的以外の組織とも結合するかもしれないが、そのような非標的結合が重要でないものである範囲で、高親和性結合ペアは依然として特異的結合の定義に入ることができる。

【０１７８】

本明細書で使用される場合、「保存的変化」なる用語は、その平易かつ通常の意味を有するものとし、活性を変化させることなくアミノ酸配列に一般的に加えることができる変化を意味する。これらの変化は「保存的置換」または突然変異と呼ばれ、つまり、特定のサイズまたは特徴を有するアミノ酸群に属するアミノ酸は、別のアミノ酸に置き換えることができる。アミノ酸配列の置換基は、そのアミノ酸が属するクラスの他のメンバーから選択できる。例えば、非極性（疎水性）アミノ酸は、アラニン、ロイシン、イソロイシン、バリン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン、メチオニン、およびチロシンを含む。極性中性アミノ酸は、グリシン、セリン、スレオニン、システイン、チロシン、アスパラギン、およびグルタミンを含む。正電荷を帯びた（塩基性の）アミノ酸は、アルギニン、リシン、およびヒスチジンを含む。負に帯電した（酸性の）アミノ酸は、アスパラギン酸およびグルタミン酸を含む。このような置換は、ポリアクリルアミドゲル電気泳動または等電点によって決定される見かけの分子量に実質的な影響を与えないと予想される。保存的置換には、配列の光学異性体を他の光学異性体に置換することも含まれ、具体的には、配列の１つ以上の残基について、Ｄ－アミノ酸をＬ－アミノ酸に置換する。さらに、配列中のすべてのアミノ酸がＤからＬへの異性体置換を受けることができる。保存的置換の例は、正電荷を維持するためにＬｙｓをＡｒｇに、またはその逆に、負電荷を維持するためにＧｌｕをＡｓｐに、またはその逆に、遊離ＯＨを維持するためにＳｅｒをＴｈｒに、遊離NH_2を維持するためにＧｌｎをＡｓｎに置換することを含むが、これらに限定されない。さらに別のタイプの保存的置換は、化学的誘導体化の必要性が生じた場合に、化学的共役反応のための反応性部位を付与するために、所望の化学的反応性を有するアミノ酸が導入されるケースを構成する。このようなアミノ酸は、Ｃｙｓ（スルフヒドリル基を挿入する）、Ｌｙｓ（第一級アミンを挿入する）、ＡｓｐおよびＧｌｕ（カルボン酸基を挿入する）、またはケトン、アジド、アルキン、アルケンおよびテトラジン側鎖を含む特殊な非カノニカルアミノ酸を含むが、これらに限定されない。遊離NH_2またはＳＨを有するアミノ酸の保存的置換または付加は、リンカーとの化学的結合に特に有利である。さらに、ポリペプチド配列または対応する核酸配列の点変異、欠失、および挿入は、場合によっては、ポリペプチドまたは核酸フラグメントの機能を損なうことなく行うことができる。置換は、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、またはそれ以上の残基（記載されるそれらの間の任意の数の置換を含む）を含みうる。本発明において使用可能なバリアントは、アミノ酸配列において最大２００（例えば、最大１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、または２００、列挙されたそれらの間の任意の数を含む）までの数の

変化（例えば、交換、挿入、欠失、Ｎ末端切断、および／またはＣ末端切断）を示しうる。いくつかの実施形態では、変化の数は２００より大きい。さらに、いくつかの実施形態では、バリアントは、参照配列（例えば、未修飾配列またはネイティブ配列）と機能的同等性の程度を示すポリペプチド配列または対応する核酸配列を含む。いくつかの実施形態では、バリアントは、未修飾またはネイティブな参照配列に対して、約８０％、約８５％、約９０％、約９５％、約９７％、約９８％、約９９％の機能的同等性（および記載されるそれらの間の任意の程度の機能的同等性）を示す。本明細書に記載されるアミノ酸残基は、標準的なポリペプチド命名法に従って、１文字のアミノ酸指示子または３文字の略号のいずれかを使用する。すべてのアミノ酸残基配列は、アミノ末端からカルボキシ末端への慣用的な方向で左右に配向した式で本明細書中に表される。

【０１７９】

「配列同一性」なる用語は、ポリペプチドまたは核酸の配列比較に関して用いられる。この表現は特に、それぞれの参照ポリペプチドまたは核酸と、配列をアライメントさせ、必要に応じてギャップを導入し、保存的置換を配列同一性の一部として考慮せずに、最大割合の配列同一性を達成した後、例えば、少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６％、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、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％、同一である配列の割合を意味する。アミノ酸配列の同一性パーセントを決定するためのアライメントは、公知の様々な方法、例えば、一般に利用可能なコンピューターソフトウェアを用いて行うことができる。比較される配列の全長にわたって最大のアライメントを達成するために必要なアルゴリズムを含め、配列をアライメントするための適切なパラメータを決定できる。

【０１８０】

本明細書で使用されるあらゆる所与の物質、化合物、または材料の「純度」なる用語は、本明細書に照らして理解されるように、その平易かつ通常の意味を有するものとし、予想される存在量に対する物質、化合物、または材料の実際の存在量を意味する。例えば、物質、化合物、または材料は、その間のすべての小数を含め、少なくとも８０、８５、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％の純度でありうる。純度は、核酸、ＤＮＡ、ＲＮＡ、ヌクレオチド、タンパク質、ポリペプチド、ペプチド、アミノ酸、脂質、細胞膜、細胞破片、低分子、分解産物、溶媒、担体、ビヒクル、汚染物質、またはそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、不要な不純物によって影響を受けることがある。いくつかの実施形態では、物質、化合物、または材料は、宿主細胞タンパク質、宿主細胞核酸、プラスミドＤＮＡ、汚染ウイルス、プロテアソーム、宿主細胞培養成分、プロセス関連成分、マイコプラズマ、パイロジェン、細菌内毒素、および外来病原体を実質的に含まない。純度は、電気泳動、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ、キャピラリー電気泳動、ＰＣＲ、ｒｔＰＣＲ、ｑＰＣＲ、クロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）、分光法、紫外可視分光分析法、赤外分光分析法、質量分析法、核磁気共鳴法、重量測定法、滴定法、またはそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない技術を用いて測定できる。

【０１８１】

本明細書で使用される、あらゆる所与の物質、化合物、または材料の「収率」なる用語は、本明細書に照らして理解されるように、その平易かつ通常の意味を有するものとし、予想される全体量に対する物質、化合物、または材料の実際の全体量を意味する。例えば、物質、化合物、または材料の収率は、その間のすべての小数を含めて、予想される全体量の８０、８５、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％である、約、少なくとも、少なくとも約、未満である、約未満である。収率は、反応やプロセスの効率、不要な副反応、分解、投入物質、化合物、または材料の品質、または製造のいずれかの段階における所望の物質、化合物、材料の損失によって影響を受

けることがある。
【０１８２】
本明細書で使用される「有効量」または「有効用量」なる用語は、本明細書に照らして理解されるように、その平易かつ通常の意味を有するものとし、観察可能な効果をもたらす引用組成物または化合物の量を意味する。
例えば、有効量は、対象の状態を少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、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９５％、または少なくとも１００％改善する組成物または化合物の量を意味することができる。現在開示されている発明特定事項の活性組成物中の活性成分の実際の用量レベルは、特定の対象および／または適用に対して所望の応答を達成するのに有効な量の活性組成物または化合物を投与するように変化させることができる。選択される用量レベルは、組成物の活性、製剤、投与経路、他の薬物または処置との併用、処置される病態の重症度、処置される対象の身体状態および既往歴を含むがこれらに限定されない様々な要因に依存する。いくつかの実施形態では、最小用量を投与し、用量制限毒性がない場合には最小有効量まで投与量を漸増する。有効用量の決定および調整ならびにそのような調整をいつ、どのように行うかの評価が本明細書で企図される。
【０１８３】
本明細書で使用される「機能」および「機能的」なる用語は、本明細書に照らして理解されるように、その平易かつ通常の意味を有するものとし、生物学的、酵素的、または治療的機能を意味する。
【０１８４】
本明細書で使用される「阻害」なる用語は、本明細書に照らして理解されるように、その平易かつ通常の意味を有するものとし、生物学的活性の低下または防止を意味することがある。減少率は、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、または１００％、または前述の値のいずれか２つによって定義される範囲内の量である、約、少なくとも、少なくとも約、未満である、または約未満である割合であってもよい。本明細書で使用される場合、「遅延」なる用語は、本明細書に照らして理解されるように、その平易かつ通常の意味を有するものとし、生物学的事象を、そうでなければ予想される時期よりも遅い時期まで、遅らせること、延期すること、または繰り延べすることを意味する。遅延は、０％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、１００％、または前述の値のいずれか２つによって定義される範囲内の量である、約、少なくとも、少なくとも約、未満である、または約未満である割合の遅延であってもよい。抑制または遅延なる用語は、必ずしも１００％の抑制または遅延を示すとは限らない。部分的な抑制または遅延を実現することもある。
【０１８５】
本明細書で使用される場合、「医薬上許容される」とは、本明細書に照らして理解されるように、その平易かつ通常の意味を有するものとし、採用される用量および濃度でそれに曝露される細胞または哺乳動物に対して無毒性であるか、または許容されるレベルの毒性を有する担体、賦形剤、および／または安定剤を意味する。本明細書で使用される「医薬上許容される」「希釈剤」、「賦形剤」、および／または「担体」は、本明細書に照らして理解されるように、その平易かつ通常の意味を有するものとし、ヒト、ネコ、イヌ、または他の脊椎動物宿主への投与に適合する、あらゆる溶媒、分散媒体、コーティング剤、抗菌剤、および抗真菌剤、等張化剤、および吸収遅延剤などを含むことが意図される。典型的には、医薬上許容される希釈剤、賦形剤、および／または担体は、連邦政府、州政府、または他の規制機関の規制機関によって承認された希釈剤、賦形剤、および／または担体であるか、またはヒトならびにネコやイヌなどの非ヒト哺乳動物を含む動物に使用するために米国薬局方または他の一般に認められた薬局方に記載されている。希釈剤、賦形

剤、および／または「担体」なる用語は、医薬組成物が投与される希釈剤、アジュバント、賦形剤、またはビヒクルを意味することができる。このような医薬用希釈剤、賦形剤、および／または担体は、水や石油由来、動物由来、植物由来、または合成由来のものを含む油などの無菌液体でありうる。水、生理食塩水、デキストロースおよびグリセロールの水溶液は、特に注射液用の液体希釈剤、賦形剤、および／または担体として採用できる。好適な医薬用希釈剤および／または賦形剤は、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセリン、タルク、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルク、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノールなどを含む。生理学的に許容される担体の非限定的な例は、ｐＨ緩衝水溶液である。生理学的に許容される担体は、以下の１つ以上を含むこともできる：アスコルビン酸などの酸化防止剤、低分子量（約１０残基未満）ポリペプチド、血清アルブミン、ゼラチン、免疫グロブリンなどのタンパク質、ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー、アミノ酸、グルコース、マンノース、デキストリンなどの炭水化物、ＥＤＴＡなどのキレート剤、マンニトールやソルビトールなどの糖アルコール、ナトリウムなどの塩形成性対イオン、ＴＷＥＥＮ（登録商標）、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ＰＬＵＲＯＮＩＣＳ（登録商標）などの非イオン性界面活性剤。この組成物は、所望により、少量の湿潤剤、増量剤、乳化剤、またはｐＨ緩衝剤を含むこともできる。これらの組成物は、溶液、懸濁液、乳剤、徐放性製剤などの形態をとることができる。製剤は通常、投与方法に適している。

【０１８６】

凍結保護剤は、大きな氷の結晶の形成を防ぐことにより、低温凍結保存の効率と収率を向上させる添加剤である。凍結保護剤は、ＤＭＳＯ、エチレングリコール、グリセロール、プロピレングリコール、トレハロース、ホルムアミド、メチル－ホルムアミド、ジメチル－ホルムアミド、グリセロール３－リン酸、プロリン、ソルビトール、ジエチルグリコール、スクロース、トリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、またはヒドロキシエチルデンプンを含むが、これらに限定されない。例えば、少なくとも１つの凍結保護剤は、０．０１％、０．０５％、０．１％、０．５％、１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１１％、１２％、１３％、１４％、１５％、１６％、１７％、１８％、１９％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、もしくは９０％の割合の、約その割合の、少なくともその割合の、それ未満の割合の、約それ未満の割合の、または前述の数値のいずれか２つによって定義される範囲内の任意の割合の濃度でありうる。

【０１８７】

望ましい特性を有する追加の賦形剤は、保存剤、アジュバント、安定剤、溶媒、緩衝剤、希釈剤、可溶化剤、洗浄剤、界面活性剤、キレート剤、抗酸化剤、アルコール、ケトン、アルデヒド、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、クエン酸、塩類、塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、塩化カリウム、リン酸カリウム、硫酸マグネシウム、糖類、デキストロース、フルクトース、マンノース、ラクトース、ガラクトース、スクロース、ソルビトール、セルロース、血清、アミノ酸、ポリソルベート２０、ポリソルベート８０、デオキシコール酸ナトリウム、タウロデオキシコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、オクチルフェノールエトキシレート、塩化ベンゼトニウム、チメロサール、ゼラチン、エステル、エーテル、２－フェノキシエタノール、尿素、またはビタミン、またはそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない。いくつかの賦形剤は、血清、アルブミン、オバルブミン、抗生物質、不活性化剤、ホルムアルデヒド、グルタルアルデヒド、β－プロピオラクトン、ゼラチン、細胞残屑、核酸、ペプチド、アミノ酸、成長培地成分、またはそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されず、製造プロセスからの残留量または混入物である場合がある。賦形剤の量は組成物中の割合で、０％、０．１％、０．２％、０．３％、０．４％、０．５％、０．６％、０．７％、０．８％、０．９％、１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、

８０％、９０％、９５％、１００％　ｗ／ｗの割合の、約その割合の、少なくともその割合の、それ未満の割合の、約それ未満の割合の、または前述の数字の任意の２つで定義される範囲の任意の重量割合でありうる。

【０１８８】

「医薬上許容される塩」なる用語は、本明細書に照らして理解されるように、その平易かつ通常の意味を有するものとし、限定されるものではないが、鎮痛剤、治療剤、他の材料などを含む組成物または賦形剤の、比較的無毒性の、無機および有機の酸、または塩基付加塩を含む。医薬上許容される塩の例は、塩酸、硫酸などの鉱酸由来のもの、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸などの有機酸由来のものがある。塩の形成に適した無機塩基の例は、アンモニア、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、亜鉛などの水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩を含む。塩はまた、非毒性でそのような塩を形成するのに十分な強度を持つものを含む、適切な有機塩基を用いて形成することもできる。例えば、このような有機塩基のクラスは、メチルアミン、ジメチルアミン、およびトリエチルアミンなどのモノ－、ジ－、およびトリアルキルアミン；モノ－、ジ－、およびトリエタノールアミンなどのモノ－、ジ－、またはトリヒドロキシアルキルアミン；グリシン、アルギニン、およびリシンなどのアミノ酸；グアニジン；Ｎ－メチルグルコサミン；Ｎ－メチルグルカミン；Ｌ－グルタミン；Ｎ－メチルピペラジン；モルホリン；エチレンジアミン；Ｎ－ベンジルフェネチルアミン；トリヒドロキシメチルアミノエタンを含みうるが、これらに限定されない

【０１８９】

適切な処方は、選択された投与経路に依存する。本明細書に記載される化合物の製剤化および投与のための技術は、当業者に知られている。経腸、経口、直腸、局所、舌下、頬、硬膜内、硬膜外、経皮、エアロゾル、非経口送達（筋肉内、皮下、動脈内、静脈内、門脈内、関節内、皮内、腹膜内、髄内注射、髄腔内、直接脳室内、腹腔内、鼻腔内または眼内注射を含むが、これらに限定されない）を含む、化合物を投与する複数の技術が当該技術分野に存在する。医薬組成物は一般に、意図された特定の投与経路に合わせて調整される。

【０１９０】

本明細書で使用される場合、「担体」とは、本明細書に照らして理解されるように、その平易かつ通常の意味を有するものとし、細胞、組織および／または身体器官への化合物の通過、送達および／または取り込みを容易にする化合物、粒子、固体、半固体、液体、または希釈剤を意味する。

【０１９１】

本明細書で使用される場合、「希釈剤」は、本明細書に照らして理解されるように、その平易かつ通常の意味を有するものとし、薬理学的活性を欠くが医薬上必要または望ましい場合がある医薬組成物中の成分を意味する。例えば、希釈剤は、製造および／または投与には質量が小さすぎる強力な薬の体積を増すために使用されうる。また、注射、摂取、吸入によって投与される薬物を溶解するための液体である場合もある。当技術分野における一般的な希釈剤の形態は、限定されるものではないが、ヒト血液の組成を模倣したリン酸緩衝生理食塩水などの緩衝水溶液である。

【０１９２】

本明細書で使用される場合、用語「処置する(treat)」または「処置する(treating)」または「処置(treatment)」は、その平易かつ通常の意味を有するものとし、例えば、有益な効果でありうる調節効果を、障害、疾患または病気に罹患している対象に付与する任意のタイプの作用を指し、これには、対象の状態の改善（例えば、１つまたは複数の症状の改善）、状態の進行の遅延または軽減、および／または臨床パラメータ、疾患または病気の変化、病気の治癒などが含まれる。いくつかの実施形態では、処置することは、疾患または障害を予防または防御すること、臨床症状を発症させないようにすること、疾患または障害を阻害すること、臨床症状の発症を阻止または抑制すること、疾患または障害を緩和すること、および／または臨床症状の退行を引き起こすことのうちの１つ以上を含

みうる。特定の実施形態では、対象の処置は、例えば、以下の効果の１つ、２つ、３つ、４つ、またはそれ以上を達成する：（ｉ）疾患状態またはそれに関連する症状の重症度の軽減または改善；（ｉｉ）疾患または免疫応答に関連する症状の持続期間の短縮；（ｉｉｉ）疾患またはそれに関連する症状の進行に対する防御；（ｉｖ）疾患またはそれに関連する症状の退縮；（ｖ）疾患に関連する症状の発症または発症に対する防御；（ｖｉ）疾患に関連する症状の再発に対する防御；（ｖｉｉ）対象の入院の減少；（ｖｉｉｉ）入院期間の短縮；（ｉｘ）疾患を有する対象の生存期間の延長；（ｘ）疾患に関連する症状の数の減少；（ｘｉ）別の療法の予防効果または治療効果の増強、改善、補足、補完、または増強。

【０１９３】

本明細書で使用される場合、「寛容原」なる用語は、その分子、組成物、物質、またはその抗原部分に対する免疫寛容を個体に誘導する分子、または組成物、または物質を意味する。通常、ある物質（例えば、アレルゲン、外来ペプチド、生物、またはその抗原部分）が個体に導入されると、その物質に対する免疫応答が起こる。このことは、免疫系が自己のタンパク質に対して不適切に反応するような疾患、例えば自己免疫疾患（１型糖尿病、多発性硬化症など）において意味を持つ。寛容原の投与（「寛容原療法」）は、処置または予防として、この望まない免疫応答を軽減または緩和することを目的としている。肝細胞やその他の肝常在細胞は、通常抗原性を持つ分子や自己免疫疾患の場合には異常抗原性を持つ分子を取り込み、免疫寛容を誘導する能力を示すため、肝臓は重要な免疫調節の役割を果たしている。

【０１９４】

本明細書で使用される場合、「肝標的部分」なる用語は、薬（例えば、免疫寛容誘導コンストラクト、ポリペプチドなど）を肝臓に送る能力を有する部分を意味する。肝臓は、肝細胞、類洞上皮細胞、クッパー細胞、星状細胞、および／または樹状細胞を含むがこれらに限定されない様々な細胞タイプを含む。典型的には、肝標的部分はポリペプチドをこれらの細胞の１つ以上に誘導する。それぞれの肝細胞表面には、肝標的部分を認識し、特異的に結合する受容体が存在する。肝標的は、例えば、抗原またはリガンドをガラクトシル化またはグルコシル化部分に化学的に結合させるか、抗原またはリガンドを脱シアリル化してその下にあるガラクトシルまたはグルコシル部分を露出させるか、あるいは肝臓に関連する抗原またはリガンド（例えばＡＳＧＰＲ）に抗体を特異的に結合させることによって達成できる。

【０１９５】

本明細書で使用される場合、「作動可能に連結された」なる用語には通常の意味が与えられるものとする。いくつかの実施形態では、例示として、２つの基が作動可能に連結される場合、基は、連結された基の１つ以上が、その本来の反応性または活性を実質的に失うことなく提供されるように結合される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される抗原は、連結薬および標的薬に作動可能に連結されている。

【０１９６】

本明細書で使用される場合、「望まない免疫応答」なる用語は、対象の免疫系による反応のことであり、所与の状況において望ましくない反応のことである。通常、免疫系の反応は、それが不適切な標的に向けられると、疾患を引き起こしたり、増強させたり、悪化させたりする。例えば、望まない免疫応答には、移植拒絶反応、治療薬に対する免疫応答、自己免疫疾患、アレルギーまたは過敏症などがあるが、これらに限定されない。

【０１９７】

「バリアント」なる用語は、その長さ、配列、構造の１つ以上の変化によって、由来するタンパク質（または核酸鎖）と比較して異なるタンパク質（または核酸）として理解されるべきである。タンパク質のバリアントが由来するポリペプチドは、親ポリペプチドまたはポリヌクレオチドとしても知られている。「バリアント」なる用語は、親分子の「断片」または「誘導体」を含む。通常、「断片」は親分子に比べて長さやサイズが小さく、「誘導体」は親分子に比べて配列や構造に１つ以上の違いがある。また、翻訳後に修飾さ

れたタンパク質（例えば、グリコシル化、リン酸化、ユビキチン化、パルミトイル化、またはタンパク質分解的に切断されたタンパク質）や、メチル化ＤＮＡのような修飾核酸のような修飾分子も包含されるが、これらに限定されない。また、ＲＮＡ－ＤＮＡハイブリッドに限定されるものではないが、異なる分子の混合物も「バリアント」なる用語に包含される。天然に存在するバリアントおよび人工的に構築されたバリアントは、本明細書で使用される「バリアント」なる用語に包含されると理解される。さらに、本発明で使用可能なバリアントは、バリアントが親分子の少なくとも１つの生物学的活性を示す（例えば、機能的に活性である）ことを条件として、親分子のホモログ、オルソログ、パラログ、または人工的に構築されたバリアントに由来することもできる。バリアントは、それが由来する親ポリペプチドとある程度の配列同一性によって特徴づけられる。より正確には、本開示の文脈におけるタンパク質バリアントは、その親ポリペプチドと少なくとも８０％の配列同一性を示しうる。好ましくは、タンパク質バリアントの配列同一性は、２０、３０、４０、４５、５０、６０、７０、８０、９０、１００またはそれ以上のアミノ酸の連続した伸張にわたってである。上述したように、いくつかの実施形態では、バリアントは、未修飾またはネイティブ参照配列と約８０％、約８５％、約９０％、約９５％、約９７％、約９８％、約９９％の機能的同等性（および列挙されたそれらの間の任意の程度の機能的同等性）を示す。

【０１９８】

本明細書で使用される用語「％ｗ／ｗ」または「％ｗｔ／ｗｔ」は、本明細書に照らして理解されるように、その平易かつ通常の意味を有するものとし、組成物の総重量に対する成分または薬の重量に１００を乗じた値で表される割合を意味する。本明細書で使用される用語「％ｖ／ｖ」または「％ｖｏｌ／ｖｏｌ」は、本明細書に照らして理解されるように、その平易かつ通常の意味を有するものとし、組成物の全液体体積に対する化合物、物質、成分、または薬の液体体積で表される割合に１００を乗じたものを意味する。

【０１９９】

本明細書の開示では、一般的に肯定的な表現を用いて多数の実施形態を説明している。本開示には、物質や材料、方法ステップや条件、プロトコル、手順など、主題の全部または一部が除外された実施形態も含まれる。

【０２００】

<u>肝特異的結合ポリペプチド</u>

本明細書で開示されるのは、アシアロ糖タンパク質受容体（ＡＳＧＰＲ）またはその成分に結合する結合ポリペプチドの組成物である。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＰＲの成分はアシアロ糖タンパク質受容体１（ＡＳＧＲ１）またはアシアロ糖タンパク質受容体２（ＡＳＧＲ２）である。

【０２０１】

さらなる抗ＡＳＧＰＲ抗体は、米国特許第9771427号および第10358497号に記載されている。

【０２０２】

ポリペプチドであってもなくてもよい、免疫寛容のためのさらなる肝標的組成物については、米国特許第10,046,056号、第10,821,157号、第10,940,209号、第10,946,079号、および第10,953,101号で検討されており、これらの各特許は参照によりその全体が本明細書に明示的に援用される。ポリペプチドであってもなくてもよい、免疫寛容のためのさらなる肝標的組成物については、WO2021/053589で検討されており、その全体が参照により本明細書に明示的に援用される。

【０２０３】

本明細書ではＡＳＧＲ１結合ポリペプチドを提供する。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドは重鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は重鎖相補性決定領域１（ＨＣＤＲ１）を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域はＨＣＤＲ２を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域はＨＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域はＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３を含む

。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ１は配列番号９の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ１は配列番号２９７の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ１は配列番号３２９の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ１は配列番号３６１の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ１は配列番号３９３の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ１は配列番号４２５の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ１は配列番号４５７の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ１は配列番号４８９の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ１は配列番号５２１の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ１は配列番号５５３の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ２は配列番号１０の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ２は配列番号２９８の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ２は配列番号３３０の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ２は配列番号３６２の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ２は配列番号３９４の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ２は配列番号４２６の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ２は配列番号４５８の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ２は配列番号４９０の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ２は配列番号５２２の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ２は配列番号５５４の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ３は配列番号１１の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ３は配列番号２９９の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ３は配列番号３３１の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ３は配列番号３６３の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ３は配列番号３９５の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ３は配列番号４２７の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ３は配列番号４５９の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ３は配列番号４９１の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ３は配列番号５２３の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ３は配列番号５５５の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ１は配列番号９、２９７、３２９、３６１、３９３、４２５、４５７、４８９、５２１、または５５３の配列を含み、ＨＣＤＲ２は配列番号１０、２９８、３３０、３６２、３９４、４２６、４５８、４９０、５２２、または５５４の配列を含み、かつＨＣＤＲ３は配列番号１１、２９９、３３１、３６３、３９５、４２７、４５９、４９１、５２３、または５５５の配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号１５と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号３０３と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号３３５と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号３６７と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号３９９と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号４３１と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号４６３と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％

、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号４９５と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号５２７と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号５５９と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドは軽鎖可変領域を含む（またはさらに重鎖可変領域との組み合わせで含む）。いくつかの実施形態では、軽鎖可変領域は軽鎖ＣＤＲ１（ＬＣＤＲ１）を含む。いくつかの実施形態では、軽鎖可変領域はＬＣＤＲ２を含む。いくつかの実施形態では、軽鎖可変領域はＬＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、軽鎖可変領域は軽鎖ＣＤＲであるＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ１は配列番号２５の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ１は配列番号３１３の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ１は配列番号３４５の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ１は配列番号３７７の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ１は配列番号４０９の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ１は配列番号４４１の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ１は配列番号４７３の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ１は配列番号５０５の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ１は配列番号５３７の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ１は配列番号５６９の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ２は配列番号２６の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ２は配列番号３１４の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ２は配列番号３４６の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ２は配列番号３７８の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ２は配列番号４１０の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ２は配列番号４４２の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ２は配列番号４７４の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ２は配列番号５０６の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ２は配列番号５３８の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ２は配列番号５７０の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ３は配列番号２７の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ３は配列番号３１５の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ３は配列番号３４７の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ３は配列番号３７９の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ３は配列番号４１１の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ３は配列番号４４３の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ３は配列番号４７５の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ３は配列番号５０７の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ３は配列番号５３９の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ３は配列番号５７１の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ１は配列番号２５、３１３、３４５、３７７、４０９、４４１、４７３、５０５、５３７、または５６９の配列を含み、ＬＣＤＲ２は配列番号２６、３１４、３４６、３７８、４１０、４４２、４７４、５０６、５３８、または５７０の配列を含み、かつＬＣＤＲ３は配列番号２７、３１５、３４７、３７９、４１１、４４３、４７５、５０７、５３９、または５７１の配列を含む。いくつかの実施形態では、軽鎖可変領域は配列番号３１と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、軽鎖可変領域は配列番号３１９と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％

、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、軽鎖可変領域は配列番号３５１と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、軽鎖可変領域は配列番号３８３と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、軽鎖可変領域は配列番号４１５と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、軽鎖可変領域は配列番号４４７と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、軽鎖可変領域は配列番号４７９と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、軽鎖可変領域は配列番号５１１と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、軽鎖可変領域は配列番号５４３と少なくとも８０％、８
１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、軽鎖可変領域は配列番号５７５と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号１５の配列を含み、かつ軽鎖可変領域は配列番号３１の配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号３０３の配列を含み、かつ軽鎖可変領域は配列番号３１９の配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号３３５の配列を含み、かつ軽鎖可変領域は配列番号３５１の配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号３６７の配列を含み、かつ軽鎖可変領域は配列番号３８３の配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号３９９の配列を含み、かつ軽鎖可変領域は配列番号４１５の配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号４３１の配列を含み、かつ軽鎖可変領域は配列番号４４７の配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号４６３の配列を含み、かつ軽鎖可変領域は配列番号４７９の配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号４９５の配列を含み、かつ軽鎖可変領域は配列番号５１１の配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号５２７の配列を含み、かつ軽鎖可変領域は配列番号５４３の配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号５５９の配列を含み、かつ軽鎖可変領域は配列番号５７５の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドは抗体、Ｆａｂ’断片、Ｆ（ａｂ’）２断片、ドメイン抗体（ｄＡｂ）またはｓｃＦｖである。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドはＦｃドメインを含む。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインはサイレンシングされている。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインは部分的にサイレンシングされている。

【０２０４】

本明細書では、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドも開示する

。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは配列番号１２～１４または２５～２７の１つ以上の配列を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは配列番号３００～３０２または３１３～３１５の１つ以上の配列を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは配列番号３３２～３３４または３４５～３４７の１つ以上の配列を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは配列番号３６４～３６６または３７７～３７９の１つ以上の配列を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは配列番号３９６～３９８または４０９～４１１の１つ以上の配列を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは配列番号４２８～４３０または４４１～４４３の１つ以上の配列を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは配列番号４６０～４６２または４７３～４７５の１つ以上の配列を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは配列番号４９２～４９４または５０５～５０７の１つ以上の配列を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは配列番号５２４～５２６または５３７～５３９の１つ以上の配列を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは配列番号５５６～５５８または５６９～５７１の１つ以上の配列を含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは配列番号１６の配列を含み、これは重鎖可変領域の配列番号１５の配列をコードするポリヌクレオチド配列の非限定的な例である。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは配列番号３０４の配列を含み、これは重鎖可変領域の配列番号３０３の配列をコードするポリヌクレオチド配列の非限定的な例である。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは配列番号３３６の配列を含み、これは重鎖可変領域の配列番号３３５の配列をコードするポリヌクレオチド配列の非限定的な例である。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは配列番号３６８の配列を含み、これは重鎖可変領域の配列番号３６７の配列をコードするポリヌクレオチド配列の非限定的な例である。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは配列番号４００の配列を含み、これは重鎖可変領域の配列番号３９９の配列をコードするポリヌクレオチド配列の非限定的な例である。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは配列番号４３２の配列を含み、これは重鎖可変領域の配列番号４３１の配列をコードするポリヌクレオチド配列の非限定的な例である。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは配列番号４６４の配列を含み、これは重鎖可変領域の配列番号４６３の配列をコードするポリヌクレオチド配列の非限定的な例である。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは配列番号４９６の配列を含み、これは重鎖可変領域の配列番号４９５の配列をコードするポリヌクレオチド配列の非限定的な例である。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは配列番号５２８の配列を含み、これは重鎖可変領域の配列番号５２７の配列をコードするポリヌクレオチド配列の非限定的な例である。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは配列番号５６０の配列を含み、これは重鎖可変領域の配列番号５５９の配列をコードするポリヌクレオチド配列の非限定的な例である。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは配列番号３２の配列を含み、これは軽鎖可変領域の配列番号３１の配列をコードするポリヌクレオチド配列の非限定的な例である。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは配列番号３２０の配列を含み、これは軽鎖可変領域の配列番号３１９の配列をコードするポリヌクレオチド配列の非限定的な例である。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは配列番号３５２の配列を含み、これは軽鎖可変領域の配列番号３５１の配列をコードするポリヌクレオチド配列の非限定的な例である。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは配列番号３８４の配列を含み、これは軽鎖可変領域の配列番号３８３の配列をコードするポリヌクレオチド配列の非限定的な例である。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは配列番号４１６の配列を含み、これは軽鎖可変領域の配列番号４１５の配列をコードするポリヌクレオチド配列の非限定的な例である。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは配列番号４４８の配列を含み、これは軽鎖可変領域の配列番号４４７の配列をコードするポリヌクレオチド配列の非限定的な例である。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは配列番号４８０の配列を含み、これは軽鎖可変領域の配列番号４７９の配列をコードするポリヌクレオチド配列の非限定的な例である。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは配列番号５１２の配列を含み、これは軽鎖可変領域の配列番号５１１の配列をコードするポリヌクレオチド配列の非

限定的な例である。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは配列番号５４４の配列を含み、これは軽鎖可変領域の配列番号５４３の配列をコードするポリヌクレオチド配列の非限定的な例である。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは配列番号５７６の配列を含み、これは軽鎖可変領域の配列番号５７５の配列をコードするポリヌクレオチド配列の非限定的な例である。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは本明細書で開示するＡＳＧＲ１結合ポリペプチドのいずれかをコードする。

【０２０５】

本明細書で開示されるコードされるＡＳＧＲ１結合ポリペプチドおよびポリヌクレオチドに適用されるように、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドはさらに免疫グロブリンフレームワークを含みうる。これらの免疫グロブリンフレームワークは当該技術で従来的に公知でありうる。例えば、いくつかの実施形態では、使用される各重鎖可変領域および軽鎖可変領域フレームワークは３つのＣＤＲを供する４つのフレームワーク配列（ＦＷ－１、ＦＷ－２、ＦＷ－３、ＦＷ－４）を有する。

【０２０６】

重鎖フレームワーク１（Ｈ－ＦＲ１）の非限定的な例では、配列番号１が提供され、配列番号５で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。他の重鎖フレームワーク１（Ｈ－ＦＲ１）の非限定的な例では、配列番号２８９が提供され、配列番号２９３で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。他の重鎖フレームワーク１（Ｈ－ＦＲ１）の非限定的な例では、配列番号３２１が提供され、配列番号３２５で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。他の重鎖フレームワーク１（Ｈ－ＦＲ１）の非限定的な例では、配列番号３５３が提供され、配列番号３５７で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。他の重鎖フレームワーク１（Ｈ－ＦＲ１）の非限定的な例では、配列番号３８５が提供され、配列番号３８９で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。他の重鎖フレームワーク１（Ｈ－ＦＲ１）の非限定的な例では、配列番号４１７が提供され、配列番号４２１で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。他の重鎖フレームワーク１（Ｈ－ＦＲ１）の非限定的な例では、配列番号４４９が提供され、配列番号４５３で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。他の重鎖フレームワーク１（Ｈ－ＦＲ１）の非限定的な例では、配列番号４８１が提供され、配列番号４８５で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。他の重鎖フレームワーク１（Ｈ－ＦＲ１）の非限定的な例では、配列番号５１３が提供され、配列番号５１７で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。他の重鎖フレームワーク１（Ｈ－ＦＲ１）の非限定的な例では、配列番号５４５が提供され、配列番号５４９で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。重鎖フレームワーク２（Ｈ－ＦＲ２）の非限定的な例では、配列番号２が提供され、配列番号６で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。重鎖フレームワーク２（Ｈ－ＦＲ２）の非限定的な例では、配列番号２９０が提供され、配列番号２９４で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。重鎖フレームワーク２（Ｈ－ＦＲ２）の非限定的な例では、配列番号３２２が提供され、配列番号３２６で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。重鎖フレームワーク２（Ｈ－ＦＲ２）の非限定的な例では、配列番号３５４が提供され、配列番号３５８で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。重鎖フレームワーク２（Ｈ－ＦＲ２）の非限定的な例では、配列番号３８６が提供され、配列番号３９０で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。重鎖フレームワーク２（Ｈ－ＦＲ２）の非限定的な例では、配列番号４１８が提供され、配列番号４２２で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。重鎖フレームワーク２（Ｈ－ＦＲ２）の非限定的な例では、配列番号４５０が提供され、配列番号４５４で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。重鎖フレームワーク２（Ｈ－ＦＲ２）の非限定的な例では、配列番号４８２が提供され、配列番号４８６で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。重鎖フレームワーク２（Ｈ－ＦＲ２）の非限定的な例では、配列番号５１４が提供され、配列番号５１８で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。重鎖フレームワーク２（Ｈ－ＦＲ２）の非限定的な例では、配列番号５４６が提供され、配列

番号５５０で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。重鎖フレームワーク３（Ｈ－ＦＲ３）の非限定的な例では、配列番号３が提供され、配列番号７で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。重鎖フレームワーク３（Ｈ－ＦＲ３）の非限定的な例では、配列番号２９１が提供され、配列番号２９５で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。重鎖フレームワーク３（Ｈ－ＦＲ３）の非限定的な例では、配列番号３２３が提供され、配列番号３２７で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。重鎖フレームワーク３（Ｈ－ＦＲ３）の非限定的な例では、配列番号３５５が提供され、配列番号３５９で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。重鎖フレームワーク３（Ｈ－ＦＲ３）の非限定的な例では、配列番号３８７が提供され、配列番号３９１で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。重鎖フレームワーク３（Ｈ－ＦＲ３）の非限定的な例では、配列番号４１９が提供され、配列番号４２３で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。重鎖フレームワーク３（Ｈ－ＦＲ３）の非限定的な例では、配列番号４５１が提供され、配列番号４５５で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。重鎖フレームワーク３（Ｈ－ＦＲ３）の非限定的な例では、配列番号４８３が提供され、配列番号４８７で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる重鎖フレームワーク３（Ｈ－ＦＲ３）の非限定的な例では、配列番号５１５が提供され、配列番号５１９で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。重鎖フレームワーク３（Ｈ－ＦＲ３）の非限定的な例では、配列番号５４７が提供され、配列番号５５１で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。重鎖フレームワーク４（Ｈ－ＦＲ４）の非限定的な例では、配列番号４が提供され、配列番号８で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。重鎖フレームワーク３（Ｈ－ＦＲ３）の非限定的な例では、配列番号２９２が提供され、配列番号２９６で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。重鎖フレームワーク４（Ｈ－ＦＲ４）の非限定的な例では、配列番号３２４が提供され、配列番号３２８で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。重鎖フレームワーク４（Ｈ－ＦＲ４）の非限定的な例では、配列番号３５６が提供され、配列番号３６０で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。重鎖フレームワーク４（Ｈ－ＦＲ４）の非限定的な例では、配列番号３８８が提供され、配列番号３９２で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。重鎖フレームワーク４（Ｈ－ＦＲ４）の非限定的な例では、配列番号４２０が提供され、配列番号４２４で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。重鎖フレームワーク４（Ｈ－ＦＲ４）の非限定的な例では、配列番号４５２が提供され、配列番号４５６で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。重鎖フレームワーク４（Ｈ－ＦＲ４）の非限定的な例では、配列番号４８４が提供され、配列番号４８８で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。重鎖フレームワーク４（Ｈ－ＦＲ４）の非限定的な例では、配列番号５１６が提供され、配列番号５２０で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。重鎖フレームワーク４（Ｈ－ＦＲ４）の非限定的な例では、配列番号５４８が提供され、配列番号５５２で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。軽鎖フレームワーク１（Ｌ－ＦＲ１）の非限定的な例では、配列番号１７が提供され、配列番号２１で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。軽鎖フレームワーク１（Ｌ－ＦＲ１）の非限定的な例では、配列番号３０５が提供され、配列番号３０９で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。軽鎖フレームワーク１（Ｌ－ＦＲ１）の非限定的な例では、配列番号３３７が提供され、配列番号３４１で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。軽鎖フレームワーク１（Ｌ－ＦＲ１）の非限定的な例では、配列番号３６９が提供され、配列番号３７３で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。軽鎖フレームワーク１（Ｌ－ＦＲ１）の非限定的な例では、配列番号４０１が提供され、配列番号４０５で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。軽鎖フレームワーク１（Ｌ－ＦＲ１）の非限定的な例では、配列番号４３３が提供され、配列番号４３７で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。軽鎖フレームワーク１（Ｌ－ＦＲ１）の非限定的な例では、配列番号４６５が提供され、配列番号４６９で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。軽鎖フレームワーク

１（Ｌ－ＦＲ１）の非限定的な例では、配列番号４９７が提供され、配列番号５０１で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。軽鎖フレームワーク１（Ｌ－ＦＲ１）の非限定的な例では、配列番号５２９が提供され、配列番号５３３で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。軽鎖フレームワーク１（Ｌ－ＦＲ１）の非限定的な例では、配列番号５６１が提供され、配列番号５６５で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。軽鎖フレームワーク２（Ｌ－ＦＲ２）の非限定的な例では、配列番号１８が提供され、配列番号２２で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。軽鎖フレームワーク２（Ｌ－ＦＲ２）の非限定的な例では、配列番号３０６が提供され、配列番号３１０で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。軽鎖フレームワーク２（Ｌ－ＦＲ２）の非限定的な例では、配列番号３３８が提供され、配列番号３４２で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。軽鎖フレームワーク２（Ｌ－ＦＲ２）の非限定的な例では、配列番号３７０が提供され、配列番号３７４で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。軽鎖フレームワーク２（Ｌ－ＦＲ２）の非限定的な例では、配列番号４０２が提供され、配列番号４０６で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。軽鎖フレームワーク２（Ｌ－ＦＲ２）の非限定的な例では、配列番号４３４が提供され、配列番号４３８で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。軽鎖フレームワーク２（Ｌ－ＦＲ２）の非限定的な例では、配列番号４６６が提供され、配列番号４７０で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。軽鎖フレームワーク２（Ｌ－ＦＲ２）の非限定的な例では、配列番号４９８が提供され、配列番号５０２で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。軽鎖フレームワーク２（Ｌ－ＦＲ２）の非限定的な例では、配列番号５３０が提供され、配列番号５３４で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。軽鎖フレームワーク２（Ｌ－ＦＲ２）の非限定的な例では、配列番号５６２が提供され、配列番号５６６で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。軽鎖フレームワーク３（Ｌ－ＦＲ３）の非限定的な例では、配列番号１９が提供され、配列番号２３で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。軽鎖フレームワーク３（Ｌ－ＦＲ３）の非限定的な例では、配列番号３０７が提供され、配列番号３１１で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。軽鎖フレームワーク３（Ｌ－ＦＲ３）の非限定的な例では、配列番号３３９が提供され、配列番号３４３で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。軽鎖フレームワーク３（Ｌ－ＦＲ３）の非限定的な例では、配列番号３７１が提供され、配列番号３７５で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。軽鎖フレームワーク３（Ｌ－ＦＲ３）の非限定的な例では、配列番号４０３が提供され、配列番号４０７で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。軽鎖フレームワーク３（Ｌ－ＦＲ３）の非限定的な例では、配列番号４３５が提供され、配列番号４３９で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。軽鎖フレームワーク３（Ｌ－ＦＲ３）の非限定的な例では、配列番号４６７が提供され、配列番号４７１で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。軽鎖フレームワーク３（Ｌ－ＦＲ３）の非限定的な例では、配列番号４９９が提供され、配列番号５０３で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。軽鎖フレームワーク３（Ｌ－ＦＲ３）の非限定的な例では、配列番号５３１が提供され、配列番号５３５で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。軽鎖フレームワーク３（Ｌ－ＦＲ３）の非限定的な例では、配列番号５６３が提供され、配列番号５６７で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。軽鎖フレームワーク４（Ｌ－ＦＲ
４）の非限定的な例では、配列番号２０が提供され、配列番号２４で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。軽鎖フレームワーク４（Ｌ－ＦＲ４）の非限定的な例では、配列番号３０８が提供され、配列番号３１２で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。軽鎖フレームワーク４（Ｌ－ＦＲ４）の非限定的な例では、配列番号３４０が提供され、配列番号３４４で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。軽鎖フレームワーク４（Ｌ－ＦＲ４）の非限定的な例では、配列番号３７２が提供され、配列番号３７６で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。軽鎖フレー

ムワーク４（Ｌ－ＦＲ４）の非限定的な例では、配列番号４０４が提供され、配列番号４０８で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。軽鎖フレームワーク４（Ｌ－ＦＲ４）の非限定的な例では、配列番号４３６が提供され、配列番号４４０で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。軽鎖フレームワーク４（Ｌ－ＦＲ４）の非限定的な例では、配列番号４６８が提供され、配列番号４７２で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。軽鎖フレームワーク４（Ｌ－ＦＲ４）の非限定的な例では、配列番号５００が提供され、配列番号５０４で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。軽鎖フレームワーク４（Ｌ－ＦＲ４）の非限定的な例では、配列番号５３２が提供され、配列番号５３６で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。軽鎖フレームワーク４（Ｌ－ＦＲ４）の非限定的な例では、配列番号５６４が提供され、配列番号５６８で提供されるポリヌクレオチドによってコードされうる。当業者には理解されるように、本明細書に開示されるフレームワークのいずれかに代替フレームワークが置き換えられることが想定される。

【０２０７】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるＡＳＧＲ１結合ポリペプチドはＡＳＧＲ１に結合する。ＡＳＧＲ１への結合によって、これらのＡＳＧＲ１結合ポリペプチドはまたアシアロ糖タンパク質受容体複合体（ＡＳＧＰＲ）に結合することができ、これはＡＳＧＲ１およびＡＳＧＲ２サブユニットから構成される。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるＡＳＧＲ１結合ポリペプチドは、ＡＳＧＲ２に結合しない（例えば、それらはＡＳＧＲ１に特異的である）。

【０２０８】

寛容原性化合物および組成物

本明細書で開示される実施形態は、免疫寛容に関する化合物、組成物（例えば、医薬組成物）、またはコンストラクトに関する。免疫寛容は、本明細書に開示される内容に基づいて、様々な抗原に対して誘導することができる。例えば、抗原は内因性（例えば、自己抗原）または外因性（例えば、外来抗原またはアロ抗原）であることがあり、移植片対宿主病または移植拒絶反応など、移植レシピエントが望まない免疫応答を起こすアロ抗原、アレルギーまたは過敏症など、患者が望まない免疫応答を起こす外来食物、動物、植物、環境抗原、過敏症および／または治療活性の低下などの患者が望まない免疫応答を起こす治療薬、自己免疫疾患など、患者が望まない免疫応答を起こす自己抗原、またはあらゆるタイプの抗原の断片やエピトープなどの寛容原性部分、を含むがこれらに限定されない。

【０２０９】

本明細書で開示されるのは、寛容原性化合物である。いくつかの実施形態では、寛容原性化合物は、寛容原性が望まれる抗原に結合または融合するＡＳＧＲ１結合ポリペプチドを含む。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドおよび抗原はリンカー、場合によりペプチドリンカーまたは化学結合リンカーで結合または融合する。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドは、化学的に抗原に結合する。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドは組換え的に抗原に融合する。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドは、本明細書で開示されるＡＳＧＲ１結合ポリペプチドのいずれかである。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドは重鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は重鎖ＣＤＲのＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３の１つ以上を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ１は配列番号９の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ１は配列番号２９７の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ１は配列番号３２９の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ１は配列番号３６１の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ１は配列番号３９３の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ１は配列番号４２５の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ１は配列番号４５７の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ１は配列番号４８９の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ１は配列番号５２１の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ１は配列番号５５３の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ２は配列

番号１０の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ２は配列番号２９８の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ２は配列番号３３０の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ２は配列番号３６２の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ２は配列番号３９４の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ２は配列番号４２６の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ２は配列番号４５８の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ２は配列番号４９０の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ２は配列番号５２２の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ２は配列番号５５４の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ３は配列番号１１の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ３は配列番号２９９の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ３は配列番号３３１の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ３は配列番号３６３の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ３は配列番号３９５の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ３は配列番号４２７の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ３は配列番号４５９の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ３は配列番号４９１の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ３は配列番号５２３の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ３は配列番号５５５の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＨＣＤＲ１は配列番号９、２９７、３２９、３６１、３９３、４２５、４５７、４８９、５２１、または５５３の配列を含み、ＨＣＤＲ２は配列番号１０、２９８、３３０、３６２、３９４、４２６、４５８、４９０、５２２、または５５４の配列を含み、かつＨＣＤＲ３は配列番号１１、２９９、３３１、３６３、３９５、４２７、４５９、４９１、５２３、または５５５の配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号１５と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号３０３と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号３３５と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号３６７と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号３９９と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号４３１と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号４６３と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号４９５と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号５２７と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む

。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号５５９と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドは軽鎖可変領域を含む（またはさらに重鎖可変領域との組み合わせで含む）。いくつかの実施形態では、軽鎖可変領域は軽鎖ＣＤＲのＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３の１つ以上を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ１は配列番号２５の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ１は配列番号３１３の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ１は配列番号３４５の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ１は配列番号３７７の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ１は配列番号４０９の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ１は配列番号４４１の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ１は配列番号４７３の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ１は配列番号５０５の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ１は配列番号５３７の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ１は配列番号５６９の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ２は配列番号２６の配列を含むいくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ２は配列番号３１４の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ２は配列番号３４６の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ２は配列番号３７８の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ２は配列番号４１０の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ２は配列番号４４２の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ２は配列番号４７４の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ２は配列番号５０６の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ２は配列番号５３８の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ２は配列番号５７０の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ３は配列番号２７の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ３は配列番号３１５の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ３は配列番号３４７の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ３は配列番号３７９の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ３は配列番号４１１の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ３は配列番号４４３の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ３は配列番号４７５の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ３は配列番号５０７の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ３は配列番号５３９の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ３は配列番号５７１の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＬＣＤＲ１は配列番号２５、３１３、３４５、３７７、４０９、４４１、４７３、５０５、５３７、または５６９の配列を含み、ＬＣＤＲ２は配列番号２６、３１４、３４６、３７８、４１０、４４２、４７４、５０６、５３８、または５７０の配列を含み、かつＬＣＤＲ３は配列番号２７、３１５、３４７、３７９、４１１、４４３、４７５、５０７、５３９、または５７１の配列を含む。いくつかの実施形態では、軽鎖可変領域は配列番号３１と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、軽鎖可変領域は配列番号３１９と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、軽鎖可変領域は配列番号３５１と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、軽鎖可変領域は配列番号３８３と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、軽鎖可変領域は配列番号４１５と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９

１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、軽鎖可変領域は配列番号４４７と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、軽鎖可変領域は配列番号４７９と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、軽鎖可変領域は配列番号５１１と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、軽鎖可変領域は配列番号５４３と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、軽鎖可変領域は配列番号５７５と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号１５の配列を含み、かつ軽鎖可変領域は配列番号３１の配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号３０３の配列を含み、かつ軽鎖可変領域は配列番号３１９の配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号３３５の配列を含み、かつ軽鎖可変領域は配列番号３５１の配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号３６７の配列を含み、かつ軽鎖可変領域は配列番号３８３の配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号３９９の配列を含み、かつ軽鎖可変領域は配列番号４１５の配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号４３１の配列を含み、かつ軽鎖可変領域は配列番号４４７の配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号４６３の配列を含み、かつ軽鎖可変領域は配列番号４７９の配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号４９５の配列を含み、かつ軽鎖可変領域は配列番号５１１の配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号５２７の配列を含み、かつ軽鎖可変領域は配列番号５４３の配列を含む。いくつかの実施形態では、重鎖可変領域は配列番号５５９の配列を含み、かつ軽鎖可変領域は配列番号５７５の配列を含む。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドは抗体、Ｆａｂ’断片、Ｆ（ａｂ’）2断片、ドメイン抗体（ｄＡｂ）またはｓｃＦｖである。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドはＦｃドメインを含む。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインはサイレンシングされている。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインは部分的にサイレンシングされている。

【０２１０】

本明細書に開示されるいずれかの寛容原性化合物のいくつかの実施形態では、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドと抗原は結合または融合している。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドと抗原はリンカーで結合または融合している。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドと抗原は、化学的結合リンカーなどで化学的に結合される。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドと抗原は組換え的に融合している。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドと抗原は、リンカーで組換え的に融合される。いくつかの実施形態では、リンカーはポリペプチドリンカーである（例えば、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドと抗原がともにポリペプチドである場合を含むが、これらに限定されない）。いくつかの実施形態では、リンカーは切断可能なリンカーである。いくつかの実施形態では、リンカーはグリシンおよび／またはセリンを含む。グリシンおよびセリンリンカーの使用は、当技術分野で一般に公知である。いくつかの実施形

態では、リンカーは、配列番号３７の配列を含む。いくつかの実施形態では、抗原は、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドのＮ末端またはＣ末端、例えば、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドが抗体の形態である場合には、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドの重鎖、重鎖可変領域、軽鎖、または軽鎖可変領域のいずれかのＮ末端またはＣ末端に結合または融合される。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドはＦｃドメインを含む。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインは、例えば、ＦｃドメインがＦｃＲｎまたは他のＦｃＲγ受容体に対する結合を実質的に減少させるか、または結合を示さないように、サイレンシングされているか、または部分的にサイレンシングされている。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインのサイレンシングは、取り込み後の抗体の細胞外へのリサイクルを阻害する。いくつかの実施形態では、抗原はＦｃドメインに結合または融合される。いくつかの実施形態では、抗原はＦｃドメインのＣ末端に結合または融合される。

【０２１１】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるいずれかの寛容原性化合物の抗原は、対象において望まない免疫応答を誘導できる薬である。いくつかの実施形態では、抗原はタンパク質、ペプチド、またはポリペプチドでありうる。いくつかの実施形態では、抗原は、完全または部分的治療薬、全長自己抗原またはその一部、全長アロ抗原またはその一部、全長アレルゲンまたはその一部、または前述の抗原のいずれかの模倣体でありうる。また、前述の抗原のいずれかをコードする核酸や、それ自体が抗原として働く核酸（例えば、核酸自己抗原として）も想定される。また、実施形態によっては、複数の抗原またはその一部もしくは断片を組み合わせて使用されうる。例えば、Ｐとして同定された長いペプチドが抗原領域Ａ、Ｂ、Ｃ、およびＤを有する場合、Ｐに対する寛容を誘導するために本明細書に開示される組成物は、Ａ、Ｂ、Ｃ、およびＤのいずれか１つ以上、および／またはＡ、Ｂ、Ｃ、およびＤのいずれか１つ以上の反復を含みうる。あるカテゴリーに特定の抗原が記載されていること、または特定の疾患もしくは反応と関連することは、その抗原が別のカテゴリーの一部とみなされること、または別の疾患もしくは反応と関連することを妨げるものではない。

【０２１２】

いくつかの実施形態では、寛容が望まれる抗原は、患者が望まない免疫応答を経験する食物、動物、植物、および環境の抗原などの１つ以上の外来抗原を含む。治療用タンパク質もまた、その外来性起源により外来抗原と考えることができるが、本開示の説明を明瞭にする目的で、そのような治療薬は別グループとして記載される。同様に、植物や動物の抗原は食べることができ、食物抗原と考えることができ、環境抗原は植物に由来することがある。しかし、これらは外来抗原とみなされる。当業者であれば、特に詳細な説明および実施例に照らして、本開示の組成物に採用できる抗原を理解できるため、簡略化の観点から、このような潜在的に重複するグループのすべてを区別および定義することは試みない。

【０２１３】

いくつかの実施形態では、抗原は、タンパク質、ペプチド、抗体、抗体様分子（抗体断片ならびに抗体および抗体断片との融合タンパク質を含む）、遺伝子治療ベクターである１つ以上の治療薬を含む。これらには、ヒト、非ヒト（マウスなど）、非天然（例えば、人工）タンパク質、抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ウイルス、およびウイルス様粒子、ならびにフィブロネクチン、ＤＡＲＰｉｎｓ、ノッチンなどの非抗体結合足場が含まれる。いくつかの実施形態では、移植レシピエントが望まない免疫応答を起こすヒトアロ移植抗原が使用される。いくつかの実施形態では、抗原は、望まない自己免疫応答を引き起こす１つ以上の自己抗原を含む。自己抗原は自己免疫疾患患者における内因性起源であるが、いくつかの実施形態によれば、開示される組成物に採用されるポリペプチドは、実施形態によっては、外因的に合成される（起源源から精製され濃縮されるのとは対照的である）。

【０２１４】

いくつかの実施形態では、寛容が望まれる抗原は、患者が望まない免疫応答を経験する

食物、動物、植物、および環境の抗原などの１つ以上の外来抗原を含む。治療用タンパク質もまた、その外来性起源により外来抗原と考えることができるが、本開示の説明を明瞭にする目的で、そのような治療薬は別グループとして記載される。同様に、植物や動物の抗原は食べることができ、食物抗原と考えることができ、環境抗原は植物に由来することがある。しかし、これらは外来抗原とみなされる。当業者であれば、特に詳細な説明および実施例に照らして、本開示の組成物に採用できる抗原を理解できるため、簡略化の観点から、このような潜在的に重複するグループのすべてを区別および定義することは試みない。

【０２１５】

いくつかの実施形態では、抗原は、インスリン、プロインスリン、プレプロインスリン、グルテン、グリアジン、ミエリン塩基性タンパク質、ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質、およびプロテオリピドタンパク質、デスモグレイン－３、デスモグレイン－１、アルファ－シヌクレイン、アセチルコリン受容体、第ＶＩＩＩ因子、第ＩＸ因子、アスパラギナーゼ、ウリカーゼ、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）、および前記のいずれかの断片よりなる群から選択される。いくつかの実施形態では、抗原は全長タンパク質ではない。例えば、いくつかの実施形態では、抗原は全長グリアジン、インスリン、プロインスリンではない。いくつかの実施形態では、抗原は全長ミエリン塩基性タンパク質ではなく、全長ミエリンオリゴデンドロサイトタンパク質でもなく、全長プロテオリピドタンパク質でもない。いくつかの実施形態では、抗原はタンパク質の断片ではない。以下に詳述するように、寛容が望まれうる抗原には様々なものが存在する。これらには、対象が抗原にさらされた場合に有害な免疫応答を引き起こす外因性抗原が含まれる場合が、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、有害な免疫応答は、抗原の摂取、例えば経口、経鼻、または他の何らかの粘膜経路を介した摂取の結果でありうる。このような経路は、例えば食物抗原の場合である。いくつかの実施形態では、抗原は、例えば、対象が罹患している疾患または状態を処置するための治療組成物の投与とともに、対象に意図的に投与されうる。さらに追加的な実施形態では、抗原は対象によって産生されることがあり、例えば自己免疫抗原である。例えば、いくつかの実施形態では、抗原は、移植レシピエントが望まない免疫応答を起こす外来移植抗原またはその寛容原性部分を含む。いくつかの実施形態では、抗原は、患者が望まない免疫応答を起こす外来食物、動物、植物、または環境抗原、あるいはその寛容原性部分を含む。いくつかの実施形態では、抗原は、患者が望まない免疫応答を起こす外来治療薬、またはその寛容原性部分を含む。いくつかの実施形態では、抗原は、患者が望まない免疫応答を起こす内因性バージョンに対する合成自己抗原またはその寛容原性部分を含む。

【０２１６】

上記をさらに詳しく述べると、いくつかの実施形態では、抗原が食物抗原である化合物が提供される。いくつかのこのような実施形態では、抗原は、コナラチン（Ａｒａ　ｈ　１）、アレルゲンＩＩ（Ａｒａ　ｈ　２）、アラキスアグルチニン、コングルチン（Ａｒａ　ｈ　６）、ａ－ラクトアルブミン（ＡＬＡ）、ラクトトランスフェリン、Ｐｅｎ　ａ　１アレルゲン（Ｐｅｎ　ａ　１）、アレルゲンＰｅｎ　ｍ　２（Ｐｅｎ　ｍ　２）、トロポミオシン速筋型アイソフォーム、高分子量グルテニン、低分子量グルテニン、アルファ－グリアジン、ガンマ－グリアジン、オメガ－グリアジン、ホルデイン、セカリン、およびアベニンの１つ以上である。いくつかの実施形態では、これらの抗原のいずれかの断片および／またはこれらの抗原のいずれかのミモトープも使用される。いくつかの実施形態では、抗原は、グルテン、高分子量グルテニン、低分子量グルテニン、アルファ－グリアジン、ガンマ－グリアジン、オメガ－グリアジン、ホルデイン、セカリン、およびアベニン、ならびにそれらの断片よりなる群から選択される。いくつかの実施形態では、抗原は、グルテン、高分子量グルテニン、低分子量グルテニン、アルファ－グリアジン、ガンマ－グリアジン、およびオメガ－グリアジン、ならびにそれらの断片よりなる群から選択される。いくつかの実施形態では、抗原はグルテンまたはその断片である。いくつかの実施形態では、抗原はグリアジンまたはその断片である。

【０２１７】
いくつかの実施形態では、抗原が治療薬である化合物が提供される。いくつかの実施形態では、抗原は、第ＶＩＩ因子、第ＶＩＩＩ因子、第ＩＸ因子、アスパラギナーゼ、ウリカーゼ、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）、およびそれらのいずれかの断片よりなる群から選択される。いくつかの実施形態では、抗原は第ＶＩＩ因子、第ＩＸ因子およびそれらの断片よりなる群から選択される治療薬である。いくつかの実施形態では、抗原は第ＶＩＩＩ因子またはその断片よりなる群から選択される治療薬である。いくつかの実施形態では、抗原が治療薬である場合、本化合物は、血友病の治療薬に対して起こる免疫応答の処置、予防、軽減、またはその他の改善において使用できる。本明細書で論じるように、上記の抗原のあらゆる抗原性部分のミモトープは、いくつかの実施形態で使用できる。

【０２１８】
いくつかの実施形態では、抗原はアスパラギナーゼまたはその断片を含む。いくつかの実施形態では、抗原はウリカーゼまたはその断片を含む。このようないくつかの実施形態では、化合物は、抗新生物薬に対して起こる免疫応答の処置、予防、軽減、またはその他の改善において使用できる。本明細書で論じるように、上記の抗原のあらゆる抗原性部分のミモトープは、いくつかの実施形態で使用することができる。

【０２１９】
いくつかの実施形態では、抗原は自己免疫疾患に関連する。例えば、いくつかの実施形態では、関連する自己免疫疾患は、１型糖尿病、多発性硬化症、関節リウマチ、白斑、ぶどう膜炎、尋常性天疱瘡、セリアック病、重症筋無力症、および視神経脊髄炎のうちの１つ以上である。

【０２２０】
いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は１型糖尿病であり、抗原はインスリンまたはその断片を含む。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は１型糖尿病であり、抗原はプロインスリンまたはその断片を含む。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は１型糖尿病であり、抗原はプレプロインスリンまたはその断片を含む。本明細書で論じるように、上記の抗原のあらゆる抗原性部分のミモトープは、いくつかの実施形態で使用することができる。いくつかの実施形態では、これらの抗原の組み合わせを寛容原性化合物に組み込むことができ、インスリン経路に沿った複数のポイントで自己抗原に対する免疫応答を減少させるのに役立つことがある。

【０２２１】
いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は多発性硬化症であり、抗原はミエリン塩基性タンパク質またはその断片を含む。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は多発性硬化症であり、抗原はミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質またはその断片を含む。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は多発性硬化症であり、抗原はプロテオ脂質タンパク質またはその断片を含む。本明細書で論じるように、上記の抗原の任意の抗原性部分のミモトープは、いくつかの実施形態で使用することができる。いくつかの実施形態では、これらの抗原の組み合わせを寛容原性化合物に組み込むことができ（例えば、ＭＯＧ、ＭＢＰ、および／またはＰＬＰの抗原または断片の混合物）、ミエリン形成またはミエリン修復を制御する経路に沿った複数のポイントにおいて、自己抗原に対する免疫応答を減少させるのに役立つことがある。

【０２２２】
本明細書で論じたように、上記の自己抗原のあらゆる抗原性部分（または本明細書で他に開示した部分）のミモトープは、いくつかの実施形態で使用することができる。

【０２２３】
いくつかの実施形態では、医薬上許容される組成物は、抗原が食品抗原、治療薬、自己抗原、またはそれらの断片である化合物、任意選択的なリンカー、および本明細書に開示される肝標的部分からなるか、または実質的にからなる。

【０２２４】
抗原は、完全なタンパク質、完全なタンパク質の一部、ペプチドなどであり、例えばリ

ンカーで結合し誘導体化できる。いくつかの実施形態では、抗原は、天然に見出されるものと比較して、バリアントであることがあり、および／または保存的置換、特に配列同一性の維持を含むことがあり、および／または脱シアリル化されることがある（または他の方法で修飾されうる）。

【０２２５】

いくつかの実施形態では、抗原は食物抗原を含む。いくつかの実施形態では、食物抗原は、コナラチン（Ａｒａ　ｈ　１）、アレルゲンＩＩ（Ａｒａ　ｈ　２）、アラキスアグルチニン、コングルチン（Ａｒａ　ｈ　６）、３１ｋｄａ主要アレルゲン／疾患抵抗性タンパク質ホモログ（Ｍａｌ　ｄ　２）、脂質転移タンパク質前駆体（Ｍａｌ　ｄ　３）、主要アレルゲンＭａｌ　ｄ　１．０３Ｄ（Ｍａｌ　ｄ　１）、ａ－ラクトアルブミン（ＡＬＡ）、ラクトトランスフェリン、アクチニジン（Ａｃｔ　ｃ　１、Ａｃｔ　ｄ　１）、フィトシスタチン、タウマチン様タンパク質（Ａｃｔ　ｄ　２）、キウェリン（Ａｃｔ　ｄ　５）、オボムコイド、オボアルブミン、オボトランスフェリン、およびリゾチーム、リベチン、アポビチリン、ボスベチン、２Ｓアルブミン（Ｓｉｎ　ａ　１）、１ｌＳグロブリン（Ｓｉｎ　ａ　２）、脂質転移タンパク質（Ｓｉｎ　ａ　３）、プロフィリン（Ｓｉｎ　ａ　４）、プロフィリン（Ａｐｉ　ｇ　４）、高分子量糖タンパク質（Ａｐｉ　ｇ　５）、トロポミオシン（Ｐｅｎ　ａ　１）、アルギニンキナーゼ（Ｐｅｎ　ｍ　２）、トロポミオシン速筋型アイソフォーム、高分子量グルテニン、低分子量グルテニン、アルファ－、ガンマ－、およびオメガ－グリアジン、ホルデイン、セカリン、アベニン、イチゴ由来病原体関連タンパク質（Ｆｒａ　ａ　１）、プロフィリン（Ｍｕｓ　ａ　１）、前記抗原のいずれかの一部、および前記抗原のいずれかの模倣体。

【０２２６】

いくつかの実施形態では、食品抗原は、グルテン、高分子量グルテニン、低分子量グルテニン、アルファ－グリアジン、ガンマ－グリアジン、オメガ－グリアジン、ホルデイン、セカリン、およびアベニン、前記抗原のいずれかの一部、ならびに前記抗原のいずれかの模倣体よりなる群から選択される。いくつかの実施形態では、食物抗原は、グルテン、高分子量グルテニン、低分子量グルテニン、アルファ－グリアジン、ガンマ－グリアジン、およびオメガ－グリアジン、前記抗原のいずれかの一部、ならびに前記抗原のいずれかの模倣体から選択される。いくつかの実施形態では、食物抗原はグルテンまたはその一部もしくはその模倣体である。一般に、これらの抗原はグルテン不耐症、グルテン感受性腸症、および／またはセリアック病と関連することがある。いくつかの実施形態では、抗原はＨＬＡ－ＤＱ２血清型群に関連する。

【０２２７】

セリアック病では、主な抗原は、組織トランスグルタミナーゼ、ならびにアルファ－、ガンマ－、オメガ－グリアジン、グルテニン、ホルデイン、セカリン、およびアベニンなどのグルテンまたはグルテン様タンパク質の天然型および脱アミド型を含むが、これらに限定されるわけではない。例えば、グルテン不寛容に関連する抗原は、抗原のグルタミンをグルタミン酸に変換する組織グルタミナーゼによる脱アミド化によって、体内でより免疫原性の高い抗原に変換される場合があることを、当業者は理解するであろう。このように、グルテン不寛容に関連する抗原は、もともとは外来食品抗原と考えることもできるが、体内で修飾された後は自己抗原と考えることもできる。

【０２２８】

いくつかの実施形態では、小麦グルテンタンパク質、ならびにグルテン不寛容および／またはセリアック病に関連する他のタンパク質についての配列は、当該技術分野において一般に公知であり、例えば、Bromilowら "A curated gluten protein sequence database to support development of proteomics methods for determination of gluten-free foods"J.Proteomics (2017) 163:67-75に記載されており、その全体が参照により本明細書に明示的に援用される。

【０２２９】

いくつかの実施形態では、グルテン不寛容および／またはセリアック病に関与するタン

パク質に対する望まない免疫応答の防止に使用するための、本明細書に開示される寛容原性化合物において有用なペプチドまたはエピトープは、以下の配列の一部または全部を単独で、または組み合わせて含む：

【０２３０】

ＨＬＡ－ＤＱ－２．５関連、アルファ－グリアジン「３３－ｍｅｒ」ネイティブ：
ＬＱＬＱＰＦＰＱＰＱＬＰＹＰＱＰＱＬＰＹＰＱＰＱＬＰＹＰＱＰＱＰＦ（配列番号４０）

【０２３１】

ＨＬＡ－ＤＱ－２．５関連、アルファ－グリアジン「３３－ｍｅｒ」脱アミド：
ＬＱＬＱＰＦＰＱＰＥＬＰＹＰＱＰＥＬＰＹＰＱＰＥＬＰＹＰＱＰＱＰＦ（配列番号４１）

【０２３２】

ＨＬＡ－ＤＱ－８関連、アルファ－グリアジン：
ＱＱＹＰＳＧＱＧＳＦＱＰＳＱＱＮＰＱ（配列番号４２）

【０２３３】

ＨＬＡ－ＤＱ－８関連、オメガグリアジン（コムギ、Ｕ５ＵＡ４６）：
ＱＰＦＰＱＰＥＱＰＦＰＷ（配列番号４３）

【０２３４】

アルファ－グリアジン「１５－ｍｅｒ」断片：
ＥＬＱＰＦＰＱＰＥＬＰＹＰＱＰ（配列番号４４）

【０２３５】

リンカーを有するグリアジン：
ＧＧＧＰＱＰＱＰＦＰＳＱＱＰＹ（配列番号４５）

【０２３６】

リンカーおよびシステイン複合体部分を有するグリアジン：
ＧＣＲＧＧＧＰＱＰＱＰＦＰＳＱＱＰＹ（配列番号４６）

【０２３７】

拡張グリアジン：
ＰＱＰＱＰＦＰＳＱＱＰＹＬＱＬＱＰＦＰＱＰＱＬＰＹＰＱＰＱＬＰＹＰＱＰＱＬＰＹＰＱＰＱＰＦ（配列番号４７）

【０２３８】

システイン複合体部分を有するグリアジン：
ＧＣＧＰＱＰＱＰＦＰＳＱＱＰＹＬＱＬＱＰＦＰＱＰＱＬＰＹＰＱＰＱＬＰＹＰＱＰＱＬＰＹＰＱＰＱＰＦ（配列番号４８）

【０２３９】

脱アミド化拡張グリアジン：
ＰＱＰＱＰＦＰＳＱＱＰＹＬＱＬＱＰＦＰＱＰＥＬＰＹＰＱＰＥＬＰＹＰＱＰＥＬＰＹＰＱＰＱＰＦ（配列番号４９）

【０２４０】

脱アミド化拡張グリアジン：
ＧＣＧＰＱＰＱＰＦＰＳＱＱＰＹＬＱＬＱＰＦＰＱＰＥＬＰＹＰＱＰＥＬＰＹＰＱＰＥＬＰＹＰＱＰＱＰＦ（配列番号５０）

【０２４１】

ＤＱ－８、アルファ－グリアジン：
ＦＱＱＰＱＱＱＹＰＳＧＥＧＳＦＱＰＳＱＥＮＰＱＡＱ（配列番号５１）

【０２４２】

ＤＱ－８、システイン複合体部分を有するアルファ－グリアジン：
ＧＣＦＱＱＰＱＱＱＹＰＳＧＥＧＳＦＱＰＳＱＥＮＰＱＡＱ（配列番号５２）

【０２４３】

ＤＱ－８、拡張アルファ－グリアジン：

ＦＱＱＰＱＱＱＹＰＳＧＥＧＳＦＱＰＳＱＥＮＰＱＡＱＧＳＶＱＰＱＱＬＰＱＦＥＥＩＲＮ（配列番号５３）

【０２４４】

ＤＱ－８、システイン複合体部分で拡張したアルファ－グリアジン：ＧＣＦＱＱＰＱＱＱＹＰＳＧＥＧＳＦＱＰＳＱＥＮＰＱＡＱＧＳＶＱＰＱＱＬＰＱＦＥＥＩＲＮ（配列番号５４）

【０２４５】

寛容原（例えば、配列番号４０－５４またはその断片）として使用するために本明細書で提供されるペプチドまたはエピトープ配列のいずれかについて、実施形態はまた、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上の配列同一性を有する配列を含むことがあり、これらは、同一または類似の効力を有することが想定される。本明細書で提供される配列のいくつかは、化学的結合のためのシステイン結合部分を含むことができる。化学的結合のための別の部分も想定される。別の実施形態では、本明細書で提供される配列は、例えば組換えクローニング技術によって、付加的な結合部分を伴わずに抗体配列に融合させることができる。

【０２４６】

いくつかの実施形態では、抗原は動物、植物、または環境アレルゲン、毒素、または刺激物に関連する外来抗原である。いくつかの非限定的な例は、ネコ、マウス、イヌ、ウマ、ハチ、ホコリ、カビ、樹木、植物由来の抗原、アレルゲン、毒素、または刺激物を含むが、これらに限定されない：

【０２４７】

雑草（ブタクサアレルゲンＡｍｂ　ａ　１、２、３、５、および６、ならびにＡｍｂ　ｔ　５；ブタクサＣｈｅ　ａ　２、および５；その他の雑草アレルゲンＰａｒ　ｊ　１、２、および３、ならびにＰａｒ　ｏ　１を含む）；

【０２４８】

牧草（主要アレルゲンＣｙｎ　ｄ　１、７、および１２、Ｄａｃ　ｇ　１、２、５、Ｈｏｌ　Ｉ　１．０１２０３、Ｌｏｌ　ｐ　１、２、３、５、および１１、Ｍｅｒ　ａ　１、Ｐｈａ　ａ　１、Ｐｏａ　ｐ　１、５を含む）；

【０２４９】

ブタクサおよび他の雑草（ナガバギシギシ、ラムズクォーター、ブタクサ、オオバコ、ヒメスイバ、ヤマヨモギを含む）、草（バミューダ、ジョンソン、ケンタッキー、オーチャード、ハルガヤ、チモシーを含む）、および樹木（キササギ、ニレ、ヒッコリー、オリーブ、ペカン、シカモア、クルミを含む）の花粉；

【０２５０】

ほこり（Ｄｅｒ　ｐ　１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１４、１５、１８、２０、２１、および２３などのデルマトファゴイデス・プテロニシヌス(Dermatophagoides pteronyssinus)種由来；Ｄｅｒ　ｆ　１、２、３、６、７、１０、１１、１３、１４、１５、１６、１８、２２、および２４などのデルマトファゴイデス・ファリナ(Dermatophagoides farina)種由来；Ｂｌｏ　ｔ　１、２、３、４、５、６、１０、１１、１２、１３、１９、および２１などのブロミア・トロピカリス (Blomia tropicalis)種由来の主要アレルゲン；また、ユーログリファス・メイネイ(Euroglyphus maynei)由来のアレルゲンＥｕｒ　ｍ　２、およびティロファガス・プトレセンティエ(Tyrophagus putrescentiae)由来のアレルゲンＴｙｒ　ｐ　１３、ならびにゴキブリ由来のアレルゲンＢｌａ　ｇ　１、２、および４；Ｐｅｒ　ａ　１、３、および７）；を含む。

【０２５１】

ペット（ネコ、イヌ、げっ歯類、および家畜を含む；主要なネコアレルゲンはＦｅｌｄ　１～８、ネコＩｇＡ、ＢＬａ　ｇ　２、ネコアルブミンを含む；主要なイヌアレルゲンはＣａｎ　ｆ　１～６、イヌアルブミンを含む）；

【０２５２】

ハチ刺され、主要アレルゲンＡｐｉ　ｍ　１～１２を含む；および

【０２５３】

アスペルギルス属およびペニシリウム属、ならびにアルテルナリア・アルテルネイト種、ダビディエラ・タシアナ種、およびトリコフィトン・ルブラム種に由来するアレルゲンを含むカビ。

【０２５４】

いくつかの実施形態では、抗原は自己抗原を含む。いくつかの実施形態では、自己抗原は、サイログロブリン、サイロペルオキシダーゼ、甲状腺刺激ホルモン受容体、グルタミン酸脱炭酸酵素（ＧＡＤ）、２１ＯＨ水酸化酵素、１７ＯＨ水酸化酵素、Ｈ＋／Ｋ＋ＡＴＰアーゼ、内在性因子、トランスグルタミナーゼ、チロシナーゼ、チロシナーゼ関連タンパク質－２、ミエリン塩基性タンパク質、ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質、プロテオリピドタンパク質、デスモグレイン、デスモグレイン－１、デスモグレイン－３、デスモグレイン－４、アルファ－シヌクレイン、アセチルコリン受容体、２－オキソ酸デヒドロゲナーゼ複合体、インスリン、プロインスリン、プレプロインスリン、インスリノーマ関連タンパク質２（ＩＡ－２）、インスリノーマ関連タンパク質２１３（ＩＡ－２１３）、ＩＣＡ６９、ＩＣＡ１２（ＳＯＸ－１３）、カルボキシペプチダーゼＨ、イモゲン３８、ＧＬＩＭＡ３８、クロモグラニンＡ、ＨＳＰ－６０、カルボキシペプチダーゼＥ、ペリフェリン、グルコーストランスポーター２、肝癌－腸－膵臓／膵関連タンパク質、Ｓ１００β、グリア線維性酸性タンパク質、再生遺伝子ＩＩ、膵十二指腸ホメオボックス１、ジストロフィアミオトニカプロテインキナーゼ（ＤＭＰＫ）、膵島特異的グルコース－６－ホスファターゼ触媒サブユニット関連タンパク質、ＳＳＴ　Ｇタンパク質共役受容体１－５、ミエロペルオキシダーゼ（ＭＰＯ）、プロテイナーゼ－３／ミエロブラスチン、および前記抗原のいずれかの断片または部分、および前記抗原のいずれかの模倣体から選択される。いくつかの実施形態では、抗原は自己免疫疾患に関連する抗原を含む。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は、１型糖尿病、多発性硬化症、関節リウマチ、白斑、ブドウ膜炎、尋常性天疱瘡、視神経脊髄炎、グッドパスチャー病、パーキンソン病、重症筋無力症、セリアック病、原発性胆汁性胆管炎、シェーグレン症候群、自己免疫性肝炎、心筋炎、炎症性心筋症、および抗好中球細胞質抗体関連血管炎よりなる群から選択される。

【０２５５】

いくつかの実施形態では、寛容が望まれる抗原はウイルス抗原、例えばアデノ随伴ウイルスベクター（ＡＡＶ）などの治療用ウイルスベクター由来のウイルス抗原である。いくつかの実施形態では、寛容が望まれる抗原は、ＡＡＶ血清型２カプシドタンパク質１（配列番号１４１）由来の免疫原性断片を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、寛容が望まれる抗原は、ＡＡＶ血清型２カプシドタンパク質２（配列番号１４２）由来の免疫原性断片を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、寛容が望まれる抗原は、ＡＡＶ血清型２カプシドタンパク質３（配列番号１４３）由来の免疫原性断片を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、寛容が望まれる抗原は、ＡＡＶ血清型９カプシドタンパク質１（配列番号１４４）由来の免疫原性断片を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、寛容が望まれる抗原は、ＡＡＶ血清型９カプシドタンパク質２（配列番号１４５）由来の免疫原性断片を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、寛容が望まれる抗原は、ＡＡＶ血清型９カプシドタンパク質３（配列番号１４６）由来の免疫原性断片を含むか、またはそれである。

【０２５６】

本開示の組成物において有用である外因的に得られる形態を含むＭＡＲＴ１（Ｔ細胞１によって認識されるメラノーマ抗原、Ｍｅｌａｎ－Ａ）は、以下の配列を有する（Ｕｎｉｐｒｏｔ＃Ｑ１６６５５）：

ＭＰＲＥＤＡＨＦＩＹＧＹＰＫＫＧＨＧＨＳＹＴＴＡＥＥＡＡＧＩＧＩＬＴＶＩＬＧＶＬＬＬＩＧＣＷＹＣＲＲＲＮＧＹＲＡＬＭＤＫＳＬＨＶＧＴＱＣＡＬＴＲＲＣＰＱＥＧＦＤＨＲＤＳＫＶＳＬＱＥＫＮＣＥＰＶＶＰＮＡＰＰＡＹＥＫＬＳＡＥＱＳＰＰＰＹＳＰ　（

配列番号１４７）。

【０２５７】

本開示の組成物において有用である外因的に得られる形態を含むチロシナーゼは、以下の配列を有する（Ｕｎｉｐｒｏｔ＃Ｐ１４６７９）：

ＭＬＬＡＶＬＹＣＬＬＷＳＦＱＴＳＡＧＨＦＰＲＡＣＶＳＳＫＮＬＭＥＫＥＣＣＰＰＷＳ
ＧＤＲＳＰＣＧＱＬＳＧＲＧＳＣＱＮＩＬＬＳＮＡＰＬＧＰＱＦＰＦＴＧＶＤＤＲＥＳＷ
ＰＳＶＦＹＮＲＴＣＱＣＳＧＮＦＭＧＦＮＣＧＮＣＫＦＧＦＷＧＰＮＣＴＥＲＲＬＬＶＲ
ＲＮＩＦＤＬＳＡＰＥＫＤＫＦＦＡＹＬＴＬＡＫＨＴＩＳＳＤＹＶＩＰＩＧＴＹＧＱＭＫ
ＮＧＳＴＰＭＦＮＤＩＮＩＹＤＬＦＶＷＭＨＹＹＶＳＭＤＡＬＬＧＧＳＥＩＷＲＤＩＤＦ
ＡＨＥＡＰＡＦＬＰＷＨＲＬＦＬＬＲＷＥＱＥＩＱＫＬＴＧＤＥＮＦＴＩＰＹＷＤＷＲＤ
ＡＥＫＣＤＩＣＴＤＥＹＭＧＧＱＨＰＴＮＰＮＬＬＳＰＡＳＦＦＳＳＷＱＩＶＣＳＲＬＥ
ＥＹＮＳＨＱＳＬＣＮＧＴＰＥＧＰＬＲＲＮＰＧＮＨＤＫＳＲＴＰＲＬＰＳＳＡＤＶＥＦ
ＣＬＳＬＴＱＹＥＳＧＳＭＤＫＡＡＮＦＳＦＲＮＴＬＥＧＦＡＳＰＬＴＧＩＡＤＡＳＱＳ
ＳＭＨＮＡＬＨＩＹＭＮＧＴＭＳＱＶＱＧＳＡＮＤＰＩＦＬＬＨＨＡＦＶＤＳＩＦＥＱＷ
ＬＲＲＨＲＰＬＱＥＶＹＰＥＡＮＡＰＩＧＨＮＲＥＳＹＭＶＰＦＩＰＬＹＲＮＧＤＦＦＩ
ＳＳＫＤＬＧＹＤＹＳＹＬＱＤＳＤＰＤＳＦＱＤＹＩＫＳＹＬＥＱＡＳＲＩＷＳＷＬＬＧ
ＡＡＭＶＧＡＶＬＴＡＬＬＡＧＬＶＳＬＬＣＲＨＫＲＫＱＬＰＥＥＫＱＰＬＬＭＥＫＥＤ
ＹＨＳＬＹＱＳＨＬ（配列番号１４８）。

【０２５８】

本開示の組成物において有用である外因的に得られる形態を含むメラノサイトタンパク質ＰＭＥＬ（ｇｐ１００）は、以下の配列を有する（Ｕｎｉｐｒｏｔ＃Ｐ４０９６７）：

ＭＤＬＶＬＫＲＣＬＬＨＬＡＶＩＧＡＬＬＡＶＧＡＴＫＶＰＲＮＱＤＷＬＧＶＳＲＱＬＲ
ＴＫＡＷＮＲＱＬＹＰＥＷＴＥＡＱＲＬＤＣＷＲＧＧＱＶＳＬＫＶＳＮＤＧＰＴＬＩＧＡ
ＮＡＳＦＳＩＡＬＮＦＰＧＳＱＫＶＬＰＤＧＱＶＩＷＶＮＮＴＩＩＮＧＳＱＶＷＧＧＱＰ
ＶＹＰＱＥＴＤＤＡＣＩＦＰＤＧＧＰＣＰＳＧＳＷＳＱＫＲＳＦＶＹＶＷＫＴＷＧＱＹＷ
ＱＶＬＧＧＰＶＳＧＬＳＩＧＴＧＲＡＭＬＧＴＨＴＭＥＶＴＶＹＨＲＲＧＳＲＳＹＶＰＬ
ＡＨＳＳＳＡＦＴＩＴＤＱＶＰＦＳＶＳＶＳＱＬＲＡＬＤＧＧＮＫＨＦＬＲＮＱＰＬＴＦ
ＡＬＱＬＨＤＰＳＧＹＬＡＥＡＤＬＳＹＴＷＤＦＧＤＳＳＧＴＬＩＳＲＡＬＶＶＴＨＴＹ
ＬＥＰＧＰＶＴＡＱＶＶＬＱＡＡＩＰＬＴＳＣＧＳＳＰＶＰＧＴＴＤＧＨＲＰＴＡＥＡＰ
ＮＴＴＡＧＱＶＰＴＴＥＶＶＧＴＴＰＧＱＡＰＴＡＥＰＳＧＴＴＳＶＱＶＰＴＴＥＶＩＳ
ＴＡＰＶＱＭＰＴＡＥＳＴＧＭＴＰＥＫＶＰＶＳＥＶＭＧＴＴＬＡＥＭＳＴＰＥＡＴＧＭ
ＴＰＡＥＶＳＩＶＶＬＳＧＴＴＡＡＱＶＴＴＴＥＷＶＥＴＴＡＲＥＬＰＩＰＥＰＥＧＰＤ
ＡＳＳＩＭＳＴＥＳＩＴＧＳＬＧＰＬＬＤＧＴＡＴＬＲＬＶＫＲＱＶＰＬＤＣＶＬＹＲＹ
ＧＳＦＳＶＴＬＤＩＶＱＧＩＥＳＡＥＩＬＱＡＶＰＳＧＥＧＤＡＦＥＬＴＶＳＣＱＧＧＬ
ＰＫＥＡＣＭＥＩＳＳＰＧＣＱＰＰＡＱＲＬＣＱＰＶＬＰＳＰＡＣＱＬＶＬＨＱＩＬＫＧ
ＧＳＧＴＹＣＬＮＶＳＬＡＤＴＮＳＬＡＶＶＳＴＱＬＩＭＰＧＱＥＡＧＬＧＱＶＰＬＩＶ
ＧＩＬＬＶＬＭＡＶＶＬＡＳＬＩＹＲＲＲＬＭＫＱＤＦＳＶＰＱＬＰＨＳＳＳＨＷＬＲＬ
ＰＲＩＦＣＳＣＰＩＧＥＮＳＰＬＬＳＧＱＱＶ（配列番号１４９）。

【０２５９】

本開示の組成物において有用である外因的に得られる形態を含むアクアポリン－４は、以下の配列を有する（Ｕｎｉｐｒｏｔ＃Ｐ５５０８７）：

ＭＳＤＲＰＴＡＲＲＷＧＫＣＧＰＬＣＴＲＥＮＩＭＶＡＦＫＧＶＷＴＱＡＦＷＫＡＶＴＡ
ＥＦＬＡＭＬＩＦＶＬＬＳＬＧＳＴＩＮＷＧＧＴＥＫＰＬＰＶＤＭＶＬＩＳＬＣＦＧＬＳ
ＩＡＴＭＶＱＣＦＧＨＩＳＧＧＨＩＮＰＡＶＴＶＡＭＶＣＴＲＫＩＳＩＡＫＳＶＦＹＩＡ
ＡＱＣＬＧＡＩＩＧＡＧＩＬＹＬＶＴＰＰＳＶＶＧＧＬＧＶＴＭＶＨＧＮＬＴＡＧＨＧＬ
ＬＶＥＬＩＩＴＦＱＬＶＦＴＩＦＡＳＣＤＳＫＲＴＤＶＴＧＳＩＡＬＡＩＧＦＳＶＡＩＧ
ＨＬＦＡＩＮＹＴＧＡＳＭＮＰＡＲＳＦＧＰＡＶＩＭＧＮＷＥＮＨＷＩＹＷＶＧＰＩＩＧ
ＡＶＬＡＧＧＬＹＥＹＶＦＣＰＤＶＥＦＫＲＲＦＫＥＡＦＳＫＡＡＱＱＴＫＧＳＹＭＥＶ
ＥＤＮＲＳＱＶＥＴＤＤＬＩＬＫＰＧＶＶＨＶＩＤＶＤＲＧＥＥＫＫＧＫＤＱＳＧＥＶＬ
ＳＳＶ（配列番号１５０）。

【０２６０】
ぶどう膜炎では、主な抗原には網膜Ｓ抗原または「Ｓ－アレスチン」、および光受容体間レチノイド結合タンパク質（ＩＲＢＰ）またはレチノール結合タンパク質３を含む。
【０２６１】
本開示の組成物において有用である外因的に得られる形態を含むＳ－アレスチンは、以下の配列を有する（Ｕｎｉｐｒｏｔ＃Ｐ１０５２３）：
ＭＡＡＳＧＫＴＳＫＳＥＰＮＨＶＩＦＫＫＩＳＲＤＫＳＶＴＩＹＬＧＮＲＤＹＩＤＨＶＳ
ＱＶＱＰＶＤＧＶＶＬＶＤＰＤＬＶＫＧＫＫＶＹＶＴＬＴＣＡＦＲＹＧＱＥＤＩＤＶＩＧ
ＬＴＦＲＲＤＬＹＦＳＲＶＱＶＹＰＰＶＧＡＡＳＴＰＴＫＬＱＥＳＬＬＫＫＬＧＳＮＴＹ
ＰＦＬＬＴＦＰＤＹＬＰＣＳＶＭＬＱＰＡＰＱＤＳＧＫＳＣＧＶＤＦＥＶＫＡＦＡＴＤＳ
ＴＤＡＥＥＤＫＩＰＫＫＳＳＶＲＬＬＩＲＫＶＱＨＡＰＬＥＭＧＰＱＰＲＡＥＡＡＷＱＦ
ＦＭＳＤＫＰＬＨＬＡＶＳＬＮＫＥＩＹＦＨＧＥＰＩＰＶＴＶＴＶＴＮＮＴＥＫＴＶＫＫ
ＩＫＡＦＶＥＱＶＡＮＶＶＬＹＳＳＤＹＹＶＫＰＶＡＭＥＥＡＱＥＫＶＰＰＮＳＴＬＴＫ
ＴＬＴＬＬＰＬＬＡＮＮＲＥＲＲＧＩＡＬＤＧＫＩＫＨＥＤＴＮＬＡＳＳＴＩＩＫＥＧＩ
ＤＲＴＶＬＧＩＬＶＳＹＱＩＫＶＫＬＴＶＳＧＦＬＧＥＬＴＳＳＥＶＡＴＥＶＰＦＲＬＭ
ＨＰＱＰＥＤＰＡＫＥＳＹＱＤＡＮＬＶＦＥＥＦＡＲＨＮＬＫＤＡＧＥＡＥＥＧＫＲＤＫ
ＮＤＶＤＥ（配列番号１５１）。
【０２６２】
本開示の組成物において有用である外因的に得られる形態を含むＩＲＢＰは、以下の配列を有する（Ｕｎｉｐｒｏｔ＃Ｐ１０７４５）：
ＭＭＲＥＷＶＬＬＭＳＶＬＬＣＧＬＡＧＰＴＨＬＦＱＰＳＬＶＬＤＭＡＫＶＬＬＤＮＹＣ
ＦＰＥＮＬＬＧＭＱＥＡＩＱＱＡＩＫＳＨＥＩＬＳＩＳＤＰＱＴＬＡＳＶＬＴＡＧＶＱＳ
ＳＬＮＤＰＲＬＶＩＳＹＥＰＳＴＰＥＰＰＰＱＶＰＡＬＴＳＬＳＥＥＥＬＬＡＷＬＱＲＧ
ＬＲＨＥＶＬＥＧＮＶＧＹＬＲＶＤＳＶＰＧＱＥＶＬＳＭＭＧＥＦＬＶＡＨＶＷＧＮＬＭ
ＧＴＳＡＬＶＬＤＬＲＨＣＴＧＧＱＶＳＧＩＰＹＩＩＳＹＬＨＰＧＮＴＩＬＨＶＤＴＩＹ
ＮＲＰＳＮＴＴＴＥＩＷＴＬＰＱＶＬＧＥＲＹＧＡＤＫＤＶＶＶＬＴＳＳＱＴＲＧＶＡＥ
ＤＩＡＨＩＬＫＱＭＲＲＡＩＶＶＧＥＲＴＧＧＧＡＬＤＬＲＫＬＲＩＧＥＳＤＦＦＦＴＶ
ＰＶＳＲＳＬＧＰＬＧＧＧＳＱＴＷＥＧＳＧＶＬＰＣＶＧＴＰＡＥＱＡＬＥＫＡＬＡＩＬ
ＴＬＲＳＡＬＰＧＶＶＨＣＬＱＥＶＬＫＤＹＹＴＬＶＤＲＶＰＴＬＬＱＨＬＡＳＭＤＦＳ
ＴＶＶＳＥＥＤＬＶＴＫＬＮＡＧＬＱＡＡＳＥＤＰＲＬＬＶＲＡＩＧＰＴＥＴＰＳＷＰＡ
ＰＤＡＡＡＥＤＳＰＧＶＡＰＥＬＰＥＤＥＡＩＲＱＡＬＶＤＳＶＦＱＶＳＶＬＰＧＮＶＧ
ＹＬＲＦＤＳＦＡＤＡＳＶＬＧＶＬＡＰＹＶＬＲＱＶＷＥＰＬＱＤＴＥＨＬＩＭＤＬＲＨ
ＮＰＧＧＰＳＳＡＶＰＬＬＬＳＹＦＱＧＰＥＡＧＰＶＨＬＦＴＴＹＤＲＲＴＮＩＴＱＥＨ
ＦＳＨＭＥＬＰＧＰＲＹＳＴＱＲＧＶＹＬＬＴＳＨＲＴＡＴＡＡＥＥＦＡＦＬＭＱＳＬＧ
ＷＡＴＬＶＧＥＩＴＡＧＮＬＬＨＴＲＴＶＰＬＬＤＴＰＥＧＳＬＡＬＴＶＰＶＬＴＦＩＤ
ＮＨＧＥＡＷＬＧＧＧＶＶＰＤＡＩＶＬＡＥＥＡＬＤＫＡＱＥＶＬＥＦＨＱＳＬＧＡＬＶ
ＥＧＴＧＨＬＬＥＡＨＹＡＲＰＥＶＶＧＱＴＳＡＬＬＲＡＫＬＡＱＧＡＹＲＴＡＶＤＬＥ
ＳＬＡＳＱＬＴＡＤＬＱＥＶＳＧＤＨＲＬＬＶＦＨＳＰＧＥＬＶＶＥＥＡＰＰＰＰＰＡＶ
ＰＳＰＥＥＬＴＹＬＩＥＡＬＦＫＴＥＶＬＰＧＱＬＧＹＬＲＦＤＡＭＡＥＬＥＴＶＫＡＶ
ＧＰＱＬＶＲＬＶＷＱＱＬＶＤＴＡＡＬＶＩＤＬＲＹＮＰＧＳＹＳＴＡＩＰＬＬＣＳＹＦ
ＦＥＡＥＰＲＱＨＬＹＳＶＦＤＲＡＴＳＫＶＴＥＶＷＴＬＰＱＶＡＧＱＲＹＧＳＨＫＤＬ
ＹＩＬＭＳＨＴＳＧＳＡＡＥＡＦＡＨＴＭＱＤＬＱＲＡＴＶＩＧＥＰＴＡＧＧＡＬＳＶＧ
ＩＹＱＶＧＳＳＰＬＹＡＳＭＰＴＱＭＡＭＳＡＴＴＧＫＡＷＤＬＡＧＶＥＰＤＩＴＶＰＭ
ＳＥＡＬＳＩＡＱＤＩＶＡＬＲＡＫＶＰＴＶＬＱＴＡＧＫＬＶＡＤＮＹＡＳＡＥＬＧＡＫ
ＭＡＴＫＬＳＧＬＱＳＲＹＳＲＶＴＳＥＶＡＬＡＥＩＬＧＡＤＬＱＭＬＳＧＤＰＨＬＫＡ
ＡＨＩＰＥＮＡＫＤＲＩＰＧＩＶＰＭＱＩＰＳＰＥＶＦＥＥＬＩＫＦＳＦＨＴＮＶＬＥＤ
ＮＩＧＹＬＲＦＤＭＦＧＤＧＥＬＬＴＱＶＳＲＬＬＶＥＨＩＷＫＫＩＭＨＴＤＡＭＩＩＤ
ＭＲＦＮＩＧＧＰＴＳＳＩＰＩＬＣＳＹＦＦＤＥＧＰＰＶＬＬＤＫＩＹＳＲＰＤＤＳＶＳ
ＥＬＷＴＨＡＱＶＶＧＥＲＹＧＳＫＫＳＭＶＩＬＴＳＳＶＴＡＧＴＡＥＥＦＴＹＩＭＫＲ
ＬＧＲＡＬＶＩＧＥＶＴＳＧＧＣＱＰＰＱＴＹＨＶＤＤＴＮＬＹＬＴＩＰＴＡＲＳＶＧＡ

ＳＤＧＳＳＷＥＧＶＧＶＴＰＨＶＶＶＰＡＥＥＡＬＡＲＡＫＥＭＬＱＨＮＱＬＲＶＫＲＳＰＧＬＱＤＨＬ（配列番号１５２）。

【０２６３】

いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は１型糖尿病である。いくつかの実施形態では、抗原は、インスリン、プロインスリン、プレプロインスリン、グルタミン酸デカルボキシラーゼ－６５（ＧＡＤ－６５）、ＧＡＤ－６７、グルコース－６－ホスファターゼ２、膵島特異的グルコース－６－ホスファターゼ触媒サブユニット関連タンパク質（ＩＧＲＰ）、インスリノーマ関連タンパク質２（ＩＡ－０２）、インスリノーマ関連タンパク質２β（ＩＡ－２β）、ＩＣＡ６９、ＩＣＡ１２（ＳＯＸ－１３）、カルボキシペプチダーゼＨ、Ｉｍｏｇｅｎ　３８、ＧＬＩＭＡ３８、クロモグラニン－Ａ、ＨＳＰ－６０、カルボキシペプチダーゼＥ、ペリフェリン、グルコーストランスポーター２、肝癌－腸－膵臓／膵関連タンパク質、Ｓ１００β、グリア線維性酸性タンパク質、再生遺伝子ＩＩ、膵十二指腸ホメオボックス１、ジストロフィアミオトニカキナーゼ、およびＳＳＴ　Ｇタンパク質共役受容体１～５、またはそれらの断片、部分もしくは模倣体。いくつかの実施態様では、これらの抗原の組み合わせを寛容原性化合物に組み込むことができ、その結果、インスリン経路に沿った複数のポイントで自己抗原に対する免疫応答を減少させる相乗効果が得られうる。糖尿病の処置に治療的に用いられる組換え型インスリンおよびその誘導体は、本開示の実施形態に含まれることに留意すべきである。インスリンは、自己抗原としても治療用タンパク質抗原としても特徴づけられる抗原の一例であることに留意すべきである。例えば、ｒＨｕインスリンおよびウシインスリンは治療用タンパク質抗原（望まれない免疫攻撃の対象である）であり、一方、内因性ヒトインスリンは自己抗原（望まれない免疫攻撃の対象である）である。内因性ヒトインスリンは、医薬組成物に利用することができないので、組換え型が、本開示の組成物の特定の実施形態に利用される。

【０２６４】

本開示の組成物において有用である外因的に得られる形態を含むヒトインスリンは、以下の配列を有する（Ｕｎｉｐｒｏｔ＃Ｐ０１３０８）：

ＭＡＬＷＭＲＬＬＰＬＬＡＬＬＡＬＷＧＰＤＰＡＡＡＦＶＮＱＨＬＣＧＳＨＬＶＥＡＬＹＬＶＣＧＥＲＧＦＦＹＴＰＫＴＲＲＥＡＥＤＬＱＶＧＱＶＥＬＧＧＧＰＧＡＧＳＬＱＰＬＡＬＥＧＳＬＱＫＲＧＩＶＥＱＣＣＴＳＩＣＳＬＹＱＬＥＮＹＣＮ（配列番号１５３）。

【０２６５】

本開示の組成物において有用である外因的に得られる形態を含むＧＡＤ－６５は、以下の配列を有する（Ｕｎｉｐｒｏｔ＃Ｑ０５３２９）：

ＭＡＳＰＧＳＧＦＷＳＦＧＳＥＤＧＳＧＤＳＥＮＰＧＴＡＲＡＷＣＱＶＡＱＫＦＴＧＧＩＧＮＫＬＣＡＬＬＹＧＤＡＥＫＰＡＥＳＧＧＳＱＰＰＲＡＡＡＲＫＡＡＣＡＣＤＱＫＰＣＳＣＳＫＶＤＶＮＹＡＦＬＨＡＴＤＬＬＰＡＣＤＧＥＲＰＴＬＡＦＬＱＤＶＭＮＩＬＬＱＹＶＶＫＳＦＤＲＳＴＫＶＩＤＦＨＹＰＮＥＬＬＱＥＹＮＷＥＬＡＤＱＰＱＮＬＥＥＩＬＭＨＣＱＴＴＬＫＹＡＩＫＴＧＨＰＲＹＦＮＱＬＳＴＧＬＤＭＶＧＬＡＡＤＷＬＴＳＴＡＮＴＮＭＦＴＹＥＩＡＰＶＦＶＬＬＥＹＶＴＬＫＫＭＲＥＩＩＧＷＰＧＧＳＧＤＧＩＦＳＰＧＧＡＩＳＮＭＹＡＭＭＩＡＲＦＫＭＦＰＥＶＫＥＫＧＭＡＡＬＰＲＬＩＡＦＴＳＥＨＳＨＦＳＬＫＫＧＡＡＡＬＧＩＧＴＤＳＶＩＬＩＫＣＤＥＲＧＫＭＩＰＳＤＬＥＲＲＩＬＥＡＫＱＫＧＦＶＰＦＬＶＳＡＴＡＧＴＴＶＹＧＡＦＤＰＬＬＡＶＡＤＩＣＫＫＹＫＩＷＭＨＶＤＡＡＷＧＧＧＬＬＭＳＲＫＨＫＷＫＬＳＧＶＥＲＡＮＳＶＴＷＮＰＨＫＭＭＧＶＰＬＱＣＳＡＬＬＶＲＥＥＧＬＭＱＮＣＮＱＭＨＡＳＹＬＦＱＱＤＫＨＹＤＬＳＹＤＴＧＤＫＡＬＱＣＧＲＨＶＤＶＦＫＬＷＬＭＷＲＡＫＧＴＴＧＦＥＡＨＶＤＫＣＬＥＬＡＥＹＬＹＮＩＩＫＮＲＥＧＹＥＭＶＦＤＧＫＰＱＨＴＮＶＣＦＷＹＩＰＰＳＬＲＴＬＥＤＮＥＥＲＭＳＲＬＳＫＶＡＰＶＩＫＡＲＭＭＥＹＧＴＴＭＶＳＹＱＰＬＧＤＫＶＮＦＦＲＭＶＩＳＮＰＡＡＴＨＱＤＩＤＦＬＩＥＥＩＥＲＬＧＱＤＬ（配列番号１５４）。

【０２６６】

本開示の組成物において有用である外因的に得られる形態を含むＩＧＲＰは、以下の配列を有する（Ｕｎｉｐｒｏｔ＃ＱＮ９ＱＲ９）：

ＭＤＦＬＨＲＮＧＶＬＩＩＱＨＬＱＫＤＹＲＡＹＹＴＦＬＮＦＭＳＮＶＧＤＰＲＮＩＦＦ
ＩＹＦＰＬＣＦＱＦＮＱＴＶＧＴＫＭＩＷＶＡＶＩＧＤＷＬＮＬＩＦＫＷＩＬＦＧＨＲＰ
ＹＷＷＶＱＥＴＱＩＹＰＮＨＳＳＰＣＬＥＱＦＰＴＴＣＥＴＧＰＧＳＰＳＧＨＡＭＧＡＳ
ＣＶＷＹＶＭＶＴＡＡＬＳＨＴＶＣＧＭＤＫＦＳＩＴＬＨＲＬＴＷＳＦＬＷＳＶＦＷＬＩ
ＱＩＳＶＣＩＳＲＶＦＩＡＴＨＦＰＨＱＶＩＬＧＶＩＧＧＭＬＶＡＥＡＦＥＨＴＰＧＩＱ
ＴＡＳＬＧＴＹＬＫＴＮＬＦＬＦＬＦＡＶＧＦＹＬＬＬＲＶＬＮＩＤＬＬＷＳＶＰＩＡＫ
ＫＷＣＡＮＰＤＷＩＨＩＤＴＴＰＦＡＧＬＶＲＮＬＧＶＬＦＧＬＧＦＡＩＮＳＥＭＦＬＬ
ＳＣＲＧＧＮＮＹＴＬＳＦＲＬＬＣＡＬＴＳＬＴＩＬＱＬＹＨＦＬＱＩＰＴＨＥＥＨＬＦ
ＹＶＬＳＦＣＫＳＡＳＩＰＬＴＶＶＡＦＩＰＹＳＶＨＭＬＭＫＱＳＧＫＫＳＱ（配列番号
１５５）。

【０２６７】

いくつかの実施形態では、本開示の組成物において有用である外因的に得られる形態を含むヒトプロインスリンは、以下の配列を有する：
ＦＶＮＱＨＬＣＧＳＨＬＶＥＡＬＹＬＶＣＧＥＲＧＦＦＹＴＰＫＴＲＲＥＡＥＤＬＱＶＧ
ＱＶＥＬＧＧＧＰＧＡＧＳＬＱＰＬＡＬＥＧＳＬＱＫＲＧＩＶＥＱＣＣＴＳＩＣＳＬＹＱ
ＬＥＮＹＣＮ（配列番号１５６）。

【０２６８】

いくつかの実施形態では、インスリン経路に関与するタンパク質に対する望まない免疫応答を防止するために、および／または１型糖尿病を処置するために使用するための、本明細書に開示される寛容原性化合物において有用なペプチドまたはエピトープには、以下の配列のいくつかまたはすべてを、個々にまたは組み合わせて含む：

【０２６９】

ヒトプロインスリン　１－７０：
ＦＶＮＱＨＬＣＧＳＨＬＶＥＡＬＹＬＶＣＧＥＲＧＦＦＹＴＰＫＴＲＲＥＡＥＤＬＱＶＧ
ＱＶＥＬＧＧＧＰＧＡＧＳＬＱＰＬＡＬＥＧＳＬＱＫＲＧＩＶＥＱ（配列番号５５）；

【０２７０】

ヒトプロインスリン　９－７０：
ＳＨＬＶＥＡＬＹＬＶＣＧＥＲＧＦＦＹＴＰＫＴＲＲＥＡＥＤＬＱＶＧＱＶＥＬＧＧＧＰ
ＧＡＧＳＬＱＰＬＡＬＥＧＳＬＱＫＲＧＩＶＥＱ（配列番号５６）；

【０２７１】

ヒトプロインスリン　９－３８
ＳＨＬＶＥＡＬＹＬＶＣＧＥＲＧＦＦＹＴＰＫＴＲＲＥＡＥＤＬＱ（配列番号５７）；

【０２７２】

ヒトプロインスリン　１－３８：
ＦＶＮＱＨＬＣＧＳＨＬＶＥＡＬＹＬＶＣＧＥＲＧＦＦＹＴＰＫＴＲＲＥＡＥＤＬＱ（配列番号５８）；

【０２７３】

ヒトプロインスリン　９－２３
ＳＨＬＶＥＡＬＹＬＶＣＧＥＲＧ（配列番号５９）；

【０２７４】

ヒトプロインスリン　４５－７１（Ｃ１３－Ａ６）：
ＧＧＧＰＧＡＧＳＬＱＰＬＡＬＥＧＳＬＱＫＲＧＩＶＥＱＣ（配列番号６０）；

【０２７５】

ヒトプロインスリン　Ｃ２４－Ａ１
ＬＡＬＥＧＳＬＱＫＲＧ　（配列番号６１）；

【０２７６】

ヒトプロインスリン　Ｃ１９－Ａ３
ＧＳＬＱＰＬＡＬＥＧＳＬＱＫＲＧＩＶ（配列番号６２）；

【０２７７】

ヒトプロインスリン　Ｃ１３－３２

ＧＧＧＰＧＡＧＳＬＱＰＬＡＬＥＧＳＬＱＫ（配列番号６３）；
【０２７８】
ヒトプロインスリン　Ｂ９－Ｃ４
ＳＨＬＶＥＡＬＹＬＶＣＧＥＲＧＦＦＹＴＰＫＴＲＲＥＡＥＤ（配列番号６４）；
【０２７９】
ヒトプロインスリン　Ｃ２２－Ａ５
ＱＰＬＡＬＥＧＳＬＱＫＲＧＩＶＥＱ（配列番号６５）；
【０２８０】
ヒト　ＩＡ－２　６５４－６７４：
ＡＥＧＰＰＥＰＳＲＶＳＳＶＳＳＱＦＳＤＡＡＱＡＳＰＳＳＨＳＳＴＰＳＷＣＥＥＰＡ（配列番号６６）
【０２８１】
ヒト　ＩＡ－２　７１８－７８２：
ＡＹＱＡＥＰＮＴＣＡＴＡＱＧＥＧＮＩＫＫＮＲＨＰＤＦＬＰＹＤＨＡＲＩＫＬＫＶＥＳＳＰＳＲＳＤＹＩＮＡＳＰＩＩＥＨＤＰＲＭＰＡＹＩＡ（配列番号６７）；
【０２８２】
ヒト　ＩＡ－２　７８５－８１９：
ＧＰＬＳＨＴＩＡＤＦＷＱＭＶＷＥＳＧＣＴＶＩＶＭＬＴＰＬＶＥＤＧＶＫＱ（配列番号６８）；
【０２８３】
ヒト　ＩＡ－２　８２８－８８３：
ＧＡＳＬＹＨＶＹＥＶＮＬＶＳＥＨＩＷＣＥＤＦＬＶＲＳＦＹＬＫＮＶＱＴＱＥＴＲＴＬＴＱＦＨＦＬＳＷＰＡＥＧＴＰＡＳ（配列番号６９）；
【０２８４】
ヒト　ＩＡ－２　９４３－９７９
ＥＨＶＲＤＱＲＰＧＬＶＲＳＫＤＱＦＥＦＡＬＴＡＶＡＥＥＶＮＡＩＬＫＡＬＰＱＣＧ（配列番号７０）。
【０２８５】
寛容原（例えば配列番号５５～７０またはその断片）として使用するために本明細書中に提供されるペプチドまたはエピトープ配列のいずれについても、実施形態はまた、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上の配列同一性を有する配列を含むことができ、これらは、同一または類似の効力を有することが想定される。配列はまた、システイン複合体部分または化学的複合体のためのあらゆる他の代替部分を含みうることが想定される。代替的な実施形態では、本明細書で提供される配列は、例えば組換えクローニング技術によって、追加の複合体部分を伴わずに抗体配列に融合されうる。
【０２８６】
いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は多発性硬化症である。いくつかの実施形態では、抗原はミエリン塩基性タンパク質、ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質、プロテオリピドタンパク質、またはそれらの断片、部分、模倣体を含む。いくつかの実施形態では、これらの抗原の組み合せを寛容原性化合物に組み込むことができ、その結果、病態経路に沿った複数の時点で自己抗原に対する免疫応答を低下させ、疾患の解決を促進する相乗効果が得られうる。
【０２８７】
いくつかの実施形態では、ミエリン形成、ミエリン修復に関与するタンパク質に対する望まない免疫応答を防止するために、および／または多発性硬化症を処置するために使用するために、本明細書に開示される寛容原性化合物に有用なペプチドまたはエピトープが開示される。多発性硬化症では、主な抗原として、ミエリン塩基性タンパク質（「ＭＢＰ」）、ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質（「ＭＯＧ」）およびミエリンプロテオリピドタンパク質（「ＰＬＰ」）を含むが、これらに限定されない。

【０２８８】
本開示の組成物において有用である外因的に得られる形態を含むＭＢＰは、以下の配列を有する（Ｕｎｉｐｒｏｔ＃Ｐ０２６８６）：
ＭＧＮＨＡＧＫＲＥＬＮＡＥＫＡＳＴＮＳＥＴＮＲＧＥＳＥＫＫＲＮＬＧＥＬＳＲＴＴＳ
ＥＤＮＥＶＦＧＥＡＤＡＮＱＮＮＧＴＳＳＱＤＴＡＶＴＤＳＫＲＴＡＤＰＫＮＡＷＱＤＡ
ＨＰＡＤＰＧＳＲＰＨＬＩＲＬＦＳＲＤＡＰＧＲＥＤＮＴＦＫＤＲＰＳＥＳＤＥＬＱＴＩ
ＱＥＤＳＡＡＴＳＥＳＬＤＶＭＡＳＱＫＲＰＳＱＲＨＧＳＫＹＬＡＴＡＳＴＭＤＨＡＲＨ
ＧＦＬＰＲＨＲＤＴＧＩＬＤＳＩＧＲＦＦＧＧＤＲＧＡＰＫＲＧＳＧＫＤＳＨＨＰＡＲＴ
ＡＨＹＧＳＬＰＱＫＳＨＧＲＴＱＤＥＮＰＶＶＨＦＦＫＮＩＶＴＰＲＴＰＰＰＳＱＧＫＧ
ＲＧＬＳＬＳＲＦＳＷＧＡＥＧＱＲＰＧＦＧＹＧＧＲＡＳＤＹＫＳＡＨＫＧＦＫＧＶＤＡ
ＱＧＴＬＳＫＩＦＫＬＧＧＲＤＳＲＳＧＳＰＭＡＲＲ（配列番号１５７）。
【０２８９】
本開示の組成物において有用である外因的に得られる形態を含むＭＯＧは、以下の配列を有する（Ｕｎｉｐｒｏｔ＃Ｑ１６６５３）：
ＭＡＳＬＳＲＰＳＬＰＳＣＬＣＳＦＬＬＬＬＬＬＱＶＳＳＳＹＡＧＱＦＲＶＩＧＰＲＨＰ
ＩＲＡＬＶＧＤＥＶＥＬＰＣＲＩＳＰＧＫＮＡＴＧＭＥＶＧＷＹＲＰＰＦＳＲＶＶＨＬＹ
ＲＮＧＫＤＱＤＧＤＱＡＰＥＹＲＧＲＴＥＬＬＫＤＡＩＧＥＧＫＶＴＬＲＩＲＮＶＲＦＳ
ＤＥＧＧＦＴＣＦＦＲＤＨＳＹＱＥＥＡＡＭＥＬＫＶＥＤＰＦＹＷＶＳＰＧＶＬＶＬＬＡ
ＶＬＰＶＬＬＬＱＩＴＶＧＬＩＦＬＣＬＱＹＲＬＲＧＫＬＲＡＥＩＥＮＬＨＲＴＦＤＰＨ
ＦＬＲＶＰＣＷＫＩＴＬＦＶＩＶＰＶＬＧＰＬＶＡＬＩＩＣＹＮＷＬＨＲＲＬＡＧＱＦＬ
ＥＥＬＲＮＰＦ（配列番号１５８）。
【０２９０】
本開示の組成物において有用である外因的に得られる形態を含むＰＬＰは、以下の配列を有する（Ｕｎｉｐｒｏｔ＃Ｐ６０２０１）：
ＭＧＬＬＥＣＣＡＲＣＬＶＧＡＰＦＡＳＬＶＡＴＧＬＣＦＦＧＶＡＬＦＣＧＣＧＨＥＡＬ
ＴＧＴＥＫＬＩＥＴＹＦＳＫＮＹＱＤＹＥＹＬＩＮＶＩＨＡＦＱＹＶＩＹＧＴＡＳＦＦＦ
ＬＹＧＡＬＬＬＡＥＧＦＹＴＴＧＡＶＲＱＩＦＧＤＹＫＴＴＩＣＧＫＧＬＳＡＴＶＴＧＧ
ＱＫＧＲＧＳＲＧＱＨＱＡＨＳＬＥＲＶＣＨＣＬＧＫＷＬＧＨＰＤＫＦＶＧＩＴＹＡＬＴ
ＶＶＷＬＬＶＦＡＣＳＡＶＰＶＹＩＹＦＮＴＷＴＴＣＱＳＩＡＦＰＳＫＴＳＡＳＩＧＳＬ
ＣＡＤＡＲＭＹＧＶＬＰＷＮＡＦＰＧＫＶＣＧＳＮＬＬＳＩＣＫＴＡＥＦＱＭＴＦＨＬＦ
ＩＡＡＦＶＧＡＡＡＴＬＶＳＬＬＴＦＭＩＡＡＴＹＮＦＡＶＬＫＬＭＧＲＧＴＫＦ（配列番号１５９）。
【０２９１】
いくつかの実施形態では、本明細書に開示される寛容原性化合物に有用なペプチドまたはエピトープは、ミエリン塩基性タンパク質（ＭＢＰ）、ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質（ＭＯＧ）、またはミエリンプロテオリピドタンパク質（ＰＬＰ）に由来する以下の配列の一部または全部を、個々に、または組み合わせて含む：
【０２９２】
ＭＢＰ　１－３９：
ＧＣＡＳＱＫＲＰＳＱＲＨＧＳＫＹＬＡＴＡＳＴＭＤＨＡＲＨＧＦＬＰＲＨＲＤＴＧＩＬ
ＤＳ（配列番号７１）；
【０２９３】
ＭＢＰ　１３－３２：
ＫＹＬＡＴＡＳＴＭＤＨＡＲＨＧＦＬＰＲＨ（配列番号７２）；
【０２９４】
ＭＢＰ　７６－１０６：
ＳＨＧＲＴＱＤＥＮＰＶＶＨＦＦＫＮＩＶＴＰＲＴＰＰＰＳＱＧＫＧＣＧ（配列番号７３）；
【０２９５】
ＭＢＰ　８３－９９（変更ペプチドリガンド）：

ＥＮＰＷＨＦＦＫＮＩＶＴＰＲＴＰ（配列番号７４）；
【０２９６】
　ＭＢＰ　１０２－１３６：
ＳＱＧＫＧＲＧＬＳＬＳＲＦＳＷＧＡＥＧＱＲＰＧＦＧＹＧＧＲＡＳＤＹＫＳＣＧ（配列番号７５）
【０２９７】
　ＭＢＰ　１１１－１２９：
ＬＳＲＦＳＷＧＡＥＧＱＲＰＧＦＧＹＧＧ（配列番号７６）；
【０２９８】
　ＭＢＰ　１４６－１７０：
ＡＱＧＴＬＳＫＩＦＫＬＧＧＲＤＳＲＳＧＳＰＭＡＲＲ（配列番号７７）；
【０２９９】
　システイン結合部分を有するＭＢＰ　１４６－１７０：
ＡＱＧＴＬＳＫＩＦＫＬＧＧＲＤＳＲＳＧＳＰＭＡＲＲＣＧ（配列番号７８）；
【０３００】
　ＭＢＰ　８３－９９：
ＥＮＰＶＶＨＦＦＫＮＩＶＴＰＲＴＰ（配列番号７９）；
【０３０１】
　ＭＢＰ　８２－９８：
ＤＥＮＰＶＶＨＦＦＫＮＩＶＴＰＲＴ（配列番号８０）；
【０３０２】
　ＭＢＰ　８２－９９：
ＤＥＮＰＶＶＨＦＦＫＮＩＶＴＰＲＴＰ（配列番号８１）；
【０３０３】
　ＭＢＰ　８２－１０６：
ＤＥＮＰＶＶＨＦＦＫＮＩＶＴＰＲＴＰＰＰＳＱＧＫＧ（配列番号８２）；
【０３０４】
　ＭＢＰ　８７－１０６：
ＶＨＦＦＫＮＩＶＴＰＲＴＰＰＰＳＱＧＫＧ（配列番号８３）；
【０３０５】
　ＭＢＰ　１３１－１５５：
ＡＳＤＹＫＳＡＨＫＧＬＫＧＶＤＡＱＧＴＬＳＫＩＦＫ（配列番号８４）；
【０３０６】
　システイン結合部分を有するＭＢＰ　１３１－１７０：
ＡＳＤＹＫＳＡＨＫＧＦＫＧＶＤＡＱＧＴＬＳＫＩＦＫＬＧＧＲＤＳＲＳＧＳＰＭＡＲＲＣＧ（配列番号８５）；
【０３０７】
　ＭＢＰ　７６－１３６：
ＳＨＧＲＴＱＤＥＮＰＶＶＨＦＦＫＮＩＶＴＰＲＴＰＰＰＳＱＧＫＧＲＧＬＳＬＳＲＦＳＷＧＡＥＧＱＲＰＧＦＧＹＧＧＲＡＳＤＹＫＳＣＧ（配列番号８６）；
【０３０８】
　ＭＯＧ　１－２０：
ＧＱＦＲＶＩＧＰＲＨＰＩＲＡＬＶＧＤＥＶ（配列番号８７）；
【０３０９】
　ＭＯＧ　１－２７：
ＧＱＦＲＶＩＧＰＲＨＰＩＲＡＬＶＧＤＥＶＥＬＰＣＲＩＳ（配列番号８８）；
【０３１０】
　代替ＭＯＧ　３５－５５：
ＭＥＶＧＷＹＲＰＰＦＳＲＷＨＬＹＲＮＧＫ（配列番号８９）；
【０３１１】

ＭＯＧ　３０－６０：
ＫＮＡＴＧＭＥＶＧＷＹＲＳＰＦＳＲＶＶＨＬＹＲＮＧＫＤＱＤＡＥ（配列番号９０）；
【０３１２】
ＭＯＧ　３４－５６：
ＧＭＥＶＧＷＹＲＳＰＦＳＲＶＶＨＬＹＲＮＧＫＤ（配列番号９１）；
【０３１３】
ＭＯＧ　３５－５５：
ＭＥＶＧＷＹＲＰＰＦＳＲＶＶＨＬＹＲＮＧＫ（配列番号９２）；
【０３１４】
ＭＯＧ　３５－５５（マウス）：
ＭＥＶＧＷＹＲＳＰＦＳＲＶＶＨＬＹＲＮＧＫ（配列番号９３）；
【０３１５】
ＭＯＧ　３３－６２：
ＴＧＭＥＶＧＷＹＲＰＰＦＳＲＶＶＨＬＹＲＮＧＫＤＱＤＧＤＱＡ（配列番号９４）；
【０３１６】
ＭＯＧ　１１－３０：
ＰＩＲＡＬＶＧＤＥＶＥＬＰＣＲＩＳＰＧＫ（配列番号９５）；
【０３１７】
ＭＯＧ　１８－６２：
ＤＥＶＥＬＰＣＲＩＳＰＧＫＮＡＴＧＭＥＶＧＷＹＲＰＰＦＳＲＶＶＨＬＹＲＮＧＫＤＱ
ＤＧＤＱＡ（配列番号９６）；
【０３１８】
ＭＯＧ　２１－４０：
ＥＬＰＣＲＩＳＰＧＫＮＡＴＧＭＥＶＧＷＹ（配列番号９７）；
【０３１９】
ＭＯＧ　６４－８６：
ＥＹＲＧＲＴＥＬＬＫＤＡＩＧＥＧＫＶＴＬＲＩＲ（配列番号９８）；
【０３２０】
ＭＯＧ　１－６０：
ＧＱＦＲＶＩＧＰＲＨＰＩＲＡＬＶＧＤＥＶＥＬＰＣＲＩＳＰＧＫＮＡＴＧＭＥＶＧＷＹ
ＲＰＰＦＳＲＶＶＨＬＹＲＮＧＫＤＱＤＧＤ（配列番号９９）；
【０３２１】
ＭＯＧ　１－６２：
ＧＱＦＲＶＩＧＰＲＨＰＩＲＡＬＶＧＤＥＶＥＬＰＣＲＩＳＰＧＫＮＡＴＧＭＥＶＧＷＹ
ＲＰＰＦＳＲＶＶＨＬＹＲＮＧＫＤＱＤＧＤＱＡ（配列番号１００）；
【０３２２】
ＰＬＰ　４１－５８：
ＧＴＥＫＬＩＥＴＹＦＳＫＮＹＱＤＹＥ（配列番号１０１）；
【０３２３】
ＰＬＰ　８９－１０６：
ＧＦＹＴＴＧＡＶＲＱＩＦＧＤＹＫＴＴ（配列番号１０２）；
【０３２４】
ＰＬＰ　９５－１１６：
ＡＶＲＱＩＦＧＤＹＫＴＴＩＣＧＫＧＬＳＡＴＶ（配列番号１０３）；
【０３２５】
ＰＬＰ　１７８－１９７：
ＮＴＷＴＴＣＱＳＩＡＦＰＳＫＴＳＡＳＩＧ（配列番号１０４）；
【０３２６】
ＰＬＰ　１９０－２０９：
ＳＫＴＳＡＳＩＧＳＬＣＡＤＡＲＭＹＧＶＬ（配列番号１０５）；および

【０３２７】
ＰＬＰ　１３９－１５４：
ＨＣＬＧＫＷＬＧＨＰＤＫＦＶＧＩ（配列番号１０６）。
【０３２８】
寛容原として使用するために本明細書で提供されるペプチドまたはエピトープ配列（例えば、配列番号７５～１０６）のいずれかについて、実施形態はまた、同一または類似の効力を有することが想定される、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれ以上の配列同一性を有する配列を含みうる。本明細書で提供される配列のいくつかは、化学的結合のためのシステイン結合部分を含みうる。化学的結合のための別の部分も想定される。別の実施形態では、本明細書で提供される配列は、例えば組換えクローニング技術によって、付加的な結合部分なしで抗体配列に融合させることができる。
【０３２９】
ある実施形態では、抗原は治療薬である。いくつかの実施形態では、抗原は、第ＶＩＩＩ因子、第ＩＸ因子、アスパラギナーゼ、ウリカーゼ、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）（すなわち、遺伝子治療に使用するため）、および前述の抗原のいずれかの模倣体、断片、または部分よりなる群から選択される。いくつかの実施形態では、抗原は血友病に関連する。
【０３３０】
抗原が治療用タンパク質、ペプチド、抗体、または抗体様分子である実施形態では、特異的抗原は、以下から選択されうる：アバタセプト、アブシキシマブ、アダリムマブ、アデノシンデアミナーゼ、アドトラスツズマブエムタンシン、アガルシダーゼアルファ、アガルシダーゼベータ、アルデスルキン、アルグルセラーゼ、アルグルコシダーゼアルファ、α－１－プロテイナーゼ阻害薬、アナキンラ、アニストレプラーゼ（アニソイル化プラスミノーゲンストレプトキナーゼ活性化因子複合体）、アンチトロンビンＩＩＩ、抗胸腺細胞グロブリン、アテプラーゼ、ベバシズマブ、ビバリルジン、Ａ型ボツリヌス毒素、Ｂ型ボツリヌス毒素、Ｃ１エステラーゼ阻害薬、カナキヌマブ、カルボキシペプチダーゼＧ２（グルカルピダーゼおよびボラキサゼ）、セルトリズマブペゴル、セツキシマブ、コラゲナーゼ、クロタリダエ免疫Ｆａｂ、ダルベポエチン－α、デノスマブ、ジゴキシン免疫Ｆａｂ、ドルナーゼアルファ、エクリズマブ、エタネルセプト、第ＶＩＩａ因子、第ＶＩＩＩ因子、第ＩＸ因子、第ＸＩ因子、第ＸＩＩＩ因子、フィブリノーゲン、フィルグラスチム、ガルスルファーゼ、ゴリムマブ、酢酸ヒストレリン、ヒアルロニダーゼ、イドゥルサルファーゼ、イミグルセラーゼ、インフリキシマブ、インスリン［組換えヒトインスリン（「ｒＨｕインスリン」）およびウシインスリンを含む］、インターフェロン－α２ａ、インターフェロン－α２ｂ、インターフェロン－β１ａ、インターフェロン－β１ｂ、インターフェロン－γ１ｂ、イピリムマブ、Ｌ－アルギナーゼ、Ｌ－アスパラギナーゼ、Ｌ－メチオナーゼ、ラクターゼ、ラロニダーゼ、レピルジン／ヒルジン、メカセルミン、メカセルミンリンファベート、メトキシナタリズマブ、オクトレオチド、オファツムマブ、オプレルベキン、膵アミラーゼ、膵リパーゼ、パパイン、ペグ－アスパラギナーゼ、ペグ－ドキソルビシン塩酸塩、ペグ－エポエチン－β、ペグフィルグラスチム、ペグ－インターフェロン－α２ａ、ペグ－インターフェロン－α２ｂ、ペグロチターゼ、ペグビソマント、フェニルアラニンアンモニアリアーゼ（ＰＡＬ）、プロテインＣ、ラスブリカーゼ（ウリカーゼ）、サクロシダーゼ、サーモンカルシトニン、サルグラモスチム、ストレプトキナーゼ、テネクテプラーゼ、テリパラチド、トシリズマブ（アトリズマブ）、トラスツズマブ、１型アルファ－インターフェロン、ウステキヌマブ、ｖＷ因子。治療用タンパク質は、天然資源（例えば、濃縮および精製）または合成、例えば組換えから得ることができ、典型的にはIgGモノクローナルまたは断片もしくは融合体である抗体治療薬を含む。
【０３３１】
特定の治療用タンパク質、ペプチド、抗体、または抗体様分子は、アブシキシマブ、ア

ダリムマブ、アガルシダーゼアルファ、アガルシダーゼベータ、アルデスルキン、アルグルコシダーゼアルファ、第ＶＩＩＩ因子、第ＩＸ因子、インフリキシマブ、インスリン（ｒＨｕインスリンを含む）、Ｌ－アスパラギナーゼ、ラロニダーゼ、ナタリズマブ、オクトレオチド、フェニルアラニンアンモニアリアーゼ（ＰＡＬ）、またはラスブリカーゼ（ウリカーゼ）、および一般に様々な形態のＩｇＧモノクローナル抗体、を含むがこれらに限定されない。

【０３３２】

いくつかの実施形態では、止血薬（例えば、第ＶＩＩＩ因子および第ＩＸ因子）、インスリン（ｒＨｕインスリンを含む）、および治療分子ウリカーゼ、フェニルアラニンアンモニアリアーゼ（ＰＡＬ）およびアスパラギナーゼ（非ヒト由来であってもよい）を使用する。

【０３３３】

いくつかの実施形態では、治療薬は、例えば遺伝子治療ベクターの使用を介して送達される。いくつかのこのような実施形態では、免疫応答は、このようなベクターの一部および／またはそのカーゴ（例えば、治療薬）に対して起こりうる。したがって、いくつかの実施形態では、寛容が望まれる抗原は、アデノウイルスおよびアデノ随伴ウイルス（および対応するバリアント－１、－２、－５、－６、－８、－９、および／または他のパルボウイルス）、レンチウイルス、およびレトロウイルスを含むが、これらに限定されない遺伝子治療ベクターを含む。

【０３３４】

いくつかの実施形態では、橋本甲状腺炎およびバセドウ病を含む甲状腺の自己免疫疾患に対する、寛容原性化合物に使用する抗原の例は、サイログロブリン（ＴＧ）、甲状腺ペルオキシダーゼ（ＴＰＯ）、サイロトロピン受容体（ＴＳＨＲ）、ヨウ素ナトリウムシンポーター（ＮＩＳ）、またはメガリンを含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、甲状腺関連眼症および皮膚症では、インスリン様成長因子１受容体が別の抗原例である。いくつかの実施形態では、副甲状腺機能低下症に対する、カルシウム感受性受容体は、別の抗原の例である。

【０３３５】

いくつかの実施形態では、アジソン病に対する、寛容原性化合物に使用する抗原の例は、２１ＯＨ水酸化酵素、１７ＯＨ水酸化酵素、シトクロムＰ４５０側鎖切断酵素（Ｐ４５０ｓｃｃ）および／またはＰ４５０ｃ２１もしくはＰ４５０ｃ１７、または副腎皮質刺激ホルモン受容体（ＡＣＴＨ受容体）を含むが、これらに限定されない。

【０３３６】

いくつかの実施形態では、早発卵巣不全に対する、寛容原性化合物に使用する抗原の例は、ＦＳＨ受容体およびα－エノラーゼを含むが、これらに限定されない。

【０３３７】

いくつかの実施形態では、自己免疫性下垂体炎または下垂体自己免疫疾患に対する、寛容原性化合物に使用する抗原の例は、下垂体特異的タンパク質因子（ＰＧＳＦ）１ａおよび２、または２型ヨードチロニンデオキシナーゼを含むが、これらに限定されない。

【０３３８】

いくつかの実施形態では、関節リウマチに対する、寛容原性化合物に使用する抗原の例は、コラーゲンＩ、コラーゲンＩＩ、免疫グロブリン結合タンパク質、二本鎖ＤＮＡ、フィブリン、フィブリノーゲン（フィブリノーゲンアルファ鎖、ベータ鎖、またはガンマ鎖を含む）、ビメンチン、アグリカン、またはα－エノラーゼを含むが、これらに限定されない。

【０３３９】

コラーゲンＩＩの配列例は、Ｕｎｉｐｒｏｔ　＃Ｐ０２４５８（配列番号１０７）として提供されている。いくつかの実施形態では、寛容原性化合物は、コラーゲンＩＩのアミノ酸１２３６～１２４９（配列番号１０８）、６６２～６７８（配列番号１６０）、４５９～４７８（配列番号１６１）、４６１－４７３（配列番号１６２）、４７１－４８５（

配列番号１６３）、４５０－４７０（配列番号１６４）、５９５－６０３（配列番号１６５）、４５５－４７４（配列番号１６６）、４９８－５１１（配列番号１６７）、１１３３－１１５０（配列番号１６８）、１４２７－１４３５（配列番号１６９）、３７８－４４０（配列番号１７０）、１３５０－１３６２（配列番号１７１）、１２３７－１２４９（配列番号１７２）、５１１－５２５（配列番号１７３）、または７５６－７６４（配列番号１７４）を含みうる。いくつかの実施形態では、寛容原性化合物は翻訳後修飾され、例えば、コラーゲンＩＩのアミノ酸４６１～４７３はＫ４でカルバミル化され（配列番号２７２）、コラーゲンＩＩのアミノ酸４５５～４７４はＰ４およびＰ１９でヒドロキシル化され（配列番号２７３）、コラーゲンＩＩのアミノ酸１２３７～１２４９はＲ４でシトルリン化され（配列番号２７４）、コラーゲンＩＩのアミノ酸５１１～５２５はＲ５でシトルリン化され（配列番号２７５）、またはコラーゲンＩＩのアミノ酸７５６～７６４はＰ６でヒドロキシル化される（配列番号２７６）。

【０３４０】

アグリカンの配列例は、Ｕｎｉｐｒｏｔ　＃Ｐ１６１１２（配列番号１０９）として提供されている。いくつかの実施形態では、寛容原性化合物は、アグリカンのアミノ酸８４～１０３（配列番号１１０）、３２～６４（配列番号１９９）、６８～８２（配列番号２００）、７６～１１０（配列番号２０１）、１１６～１３０（配列番号２０２）、１４０～１６９（配列番号２０３）、１６１～１７７（配列番号２０４）、１７４～１８８（配列番号２０５）、２００～２１５（配列番号２０６）、２２５～２４４（配列番号２０７）、２５２～２６９（配列番号２０８）、２８７～３１４（配列番号２０９）、３４１～３５５（配列番号２１０）、５２０～５３９（配列番号２１１）、５５３～５７０（配列番号２１２）、５６８－５８３（配列番号２１３）、５８９－６０１（配列番号２１４）、６２０－６３６（配列番号２１５）、６６６－６７４（配列番号２１６）、７１４－７２５（配列番号２１７）、８６６－８７９（配列番号２１８）、９８８－９９８（配列番号２１９）、１０５６－１０６７（配列番号２２０）、１３５２－１３６６（配列番号２２１）、１６４５－１６５８（配列番号２２２）、１８９２－１９０４（配列番号２２３）、１７８５－１７９８（配列番号２２４）、１８０５－１８１９（配列番号２２５）、１８８５－１８９８（配列番号２２６）、１９３７－１９５０（配列番号２２７）、１９６１－１９７４（配列番号２２８）、２０１８－２０３１（配列番号２２９）、２１０４－２１１８（配列番号２３０）、２１８９－２２０１（配列番号２３１）、２２８２－２２９６（配列番号２３２）、２３５１－２３６８（配列番号２３３）、２５０７－２５２１（配列番号２３４）、２５１３－２５２８（配列番号２３５）、または２５１６－２５３０（配列番号２３６）を含みうる。いくつかの実施形態では、寛容原性化合物は翻訳後修飾され、例えば、アグリカンのアミノ酸１６１～１７７はＲ３、Ｒ１０、およびＲ１３でシトルリン化され（配列番号２８２）、アグリカンのアミノ酸２００～２１５はＲ１１でシトルリン化され（配列番号２８３）、アグリカンのアミノ酸２２５～２４４はＲ７およびＲ１２でシトルリン化され（配列番号２８４）、アグリカンのアミノ酸５２０～５３９はＲ１１およびＲ１６でシトルリン化され（配列番号２８５）、アグリカンのアミノ酸５５３～５７０はＲ４およびＲ９でシトルリン化され（配列番号２８６）、アグリカンのアミノ酸５６８－５８３がＲ８でシトルリン化されている（配列番号２８７）、またはアグリカンのアミノ酸６２０－６３６がＲ１３でシトルリン化される（配列番号２８８）。

【０３４１】

フィブリノーゲンアルファ鎖の配列例は、Ｕｎｉｐｒｏｔ　＃Ｐ０２６７１（配列番号１１１）として提供されている。いくつかの実施形態では、寛容原性化合物は、フィブリノーゲンアルファ鎖のアミノ酸７８～９１（配列番号１１２）、７１７～７２５（配列番号１１３）、５１～９５（配列番号１７５）、１３８－１５２（配列番号１７６）、１７１－１８５（配列番号１７７）、２０１－２１５（配列番号１７８）、３００－３１４（配列番号１７９）、３４７～３６１（配列番号１８０）、３６３～３７７（配列番号１８１）、４２０～４３４（配列番号１８２）、４３８～４５２（配列番号１８３）、４５６～４７０（配列番号１８４）、５４２～５５６（配列番号１８５）、７１７～７２５（配

列番号１８６）、または７３７～７５１（配列番号１８７）を含みうる。いくつかの実施形態では、寛容原性化合物は翻訳後修飾され、例えば、フィブリノーゲンアルファ鎖のアミノ酸１３８～１５２はＲ６でシトルリン化され（配列番号２７７）、フィブリノーゲンアルファ鎖のアミノ酸４５６～４７０はＲ３およびＲ４でシトルリン化され（配列番号２７８）、フィブリノーゲンアルファ鎖のアミノ酸７１７～７２５がＲ４でシトルリン化される（配列番号２７９）、またはフィブリノーゲンアルファ鎖のアミノ酸７３７～７５１がＲ７でシトルリン化される（配列番号２８０）。

【０３４２】

フィブリノーゲンベータ鎖の配列例は、Ｕｎｉｐｒｏｔ　＃Ｐ０２６７５（配列番号１８８）として提供されている。いくつかの実施形態では、寛容原性化合物は、フィブリノーゲンベータ鎖のアミノ酸４３３～４１１（配列番号１８９）または６９～８１（配列番号１９０）を含みうる。

【０３４３】

ビメンチンの配列例は、Ｕｎｉｐｒｏｔ　＃Ｐ０８６７０（配列番号１１４）として提供されている。いくつかの実施形態では、寛容原性化合物は、ビメンチンのアミノ酸６６～７８（配列番号１１５）、４４７～４５５（配列番号１１６）、２６～４９（配列番号１９１）、５１～８８（配列番号１９２）、１１６～１２２（配列番号１９３）、１３０～１３８（配列番号１９４）、２２６～２４２（配列番号１９５）、３７１－３８７（配列番号１９６）、４１５－４４３（配列番号１９７）、または４４７－４５５（配列番号１９８）を含みうる。いくつかの実施形態では、寛容原性化合物は翻訳後修飾されており、例えば、ビメンチンのアミノ酸４４７－４５５はＲ４（配列番号２８１）でシトルリン化される。

【０３４４】

アルファエノラーゼの配列例は、Ｕｎｉｐｒｏｔ　＃Ｐ０６７３３（配列番号２３７）として提供されている。いくつかの実施形態では、寛容原性化合物は、アルファエノラーゼのアミノ酸４～４０（配列番号２３８）または３２６～３４０（配列番号２３９）を含みうる。

【０３４５】

いくつかの実施形態では、自己免疫性胃炎に対する、寛容原性化合物に使用する抗原の例は、Ｈ＋／Ｋ＋ＡＴＰアーゼを含むが、これらに限定されない。

【０３４６】

いくつかの実施形態では、悪性貧血に対する、寛容原性化合物に使用する抗原の例は、内在性因子を含むが、これらに限定されない。

【０３４７】

いくつかの実施形態では、白斑に対する、寛容原性化合物に使用する抗原の例は、チロシナーゼまたはチロシナーゼ関連タンパク質１および２を含むが、これらに限定されない。

【０３４８】

いくつかの実施形態では、重症筋無力症に対する、寛容原性化合物に使用する抗原の例は、ニコチン性アセチルコリン受容体（ＡｃｈＲ）、筋特異的キナーゼ（ＭｕＳＫ）、またはリポタンパク質受容体関連タンパク質４（ＬＲＰ４）を含むが、これらに限定されない。

【０３４９】

いくつかの実施形態では、尋常性天疱瘡およびその変異に対する、寛容原性化合物に使用する抗原の例は、デスモゲリン－１、デスモゲリン－３、デスモゲリン－４、デスモコリン１、プレクチン、プラコグロビン、ペリプラキン、デスモプラキンＩおよびＩＩ、エンボプラキン、およびアセチルコリン受容体を含むが、これらに限定されない。

【０３５０】

いくつかの実施形態では、水疱性類天疱瘡に対する、寛容原性化合物に使用する抗原の例は、ＢＰ１８０、ＢＰ２３０、プレクチン、またはラミニン５を含むが、これらに限定

されない。
【０３５１】
いくつかの実施形態では、疱疹状皮膚炎（デューリング病）に対する、寛容原性化合物に使用する抗原の例は、エンドミシウムまたは組織トランスグルタミナーゼを含むが、これらに限定されない。
【０３５２】
いくつかの実施形態では、後天性表皮水疱症に対する、寛容原性化合物に使用する抗原の例は、コラーゲンＶＩＩを含むが、これらに限定されない。
【０３５３】
いくつかの実施形態では、全身性硬化症に対する、寛容原性化合物に使用する抗原の例とは、マトリックスメタロプロテアーゼ１、マトリックスメタロプロテアーゼ３、熱ショックタンパク質４７、フィブリリン１、ＰＤＧＦ受容体、Ｓｃｌ－７０、Ｕ１　ｓｎＲＮＰ、Ｔｈ／Ｔｏ、Ｋｕ、Ｊｏ１、ＮＡＧ－２、セントロメアタンパク質、トポイソメラーゼＩ、核小体タンパク質、ＲＮＡポリメラーゼＩ、ＩＩ、またはＩＩＩ、ＰＭ－Ｓｃｌ、フィブリラリン、またはＢ２３を含むが、これらに限定されない。
【０３５４】
ある実施形態では、混合性結合組織病に対する、寛容原性化合物に使用する抗原の例は、Ｕ１　ｓｎＲＮＰを含むが、これらに限定されない。
【０３５５】
いくつかの実施形態では、シェーグレン症候群に対する、寛容原性化合物に使用する抗原の例は、核抗原ＳＳ－Ａ（Ｒｏ）およびＳＳ－Ｂ（Ｌａ）、フォドリン、ポリ（ＡＤＰ－リボース）ポリメラーゼ、トポイソメラーゼ、ムスカリン受容体、およびＦｃ－ガンマ受容体ＩＩＩｂを含むが、これらに限定されない。ＳＳ－Ａの配列例は、Ｕｎｉｐｒｏｔ＃Ｐ１９４７４（配列番号１１７）として提供されている。
【０３５６】
ＳＳ－Ｂの配列例は、Ｕｎｉｐｒｏｔ　＃Ｐ０５４５５（配列番号１１８）として提供されている。いくつかの実施形態では、寛容原性化合物は、ＳＳ－Ｂのアミノ酸１９～３３（配列番号２４０）、４６～７２（配列番号２４１）、１５１～１８０（配列番号２４２）、２１１～２２８（配列番号２４３）、２４４～２５８（配列番号２４４）、または３０４～３２９（配列番号２４５）を含みうる。
【０３５７】
いくつかの実施形態では、全身性エリテマトーデスに対する、寛容原性化合物に使用する抗原の例は、「スミス抗原」、ＳＳ－Ａ、高移動度群ボックス１（ＨＭＧＢ１）、ヌクレオソーム、ヒストンタンパク質、および二本鎖ＤＮＡを含むが、これらに限定されない。
【０３５８】
いくつかの実施形態では、グッドパスチャー症候群に対する、寛容原性化合物に使用する抗原の例は、糸球体基底膜タンパク質またはコラーゲンＩＶを含むが、これらに限定されない。
【０３５９】
いくつかの実施形態では、リウマチ性心疾患、自己免疫性心筋炎、ウイルス性心筋炎、および／または炎症性心筋症に対する、寛容原性化合物に使用する抗原の例は、心臓ミオシンおよびミオシン６を含むが、これらに限定されない。心臓ミオシンの配列例は、Ｕｎｉｐｒｏｔ　＃Ｐ１３５３３（配列番号１１９）として提供されている。
【０３６０】
ミオシン６の配列例は、Ｕｎｉｐｒｏｔ　＃Ｐ１２８８３　（配列番号２５１）として提供されている。いくつかの実施形態では、寛容原性化合物は、ミオシン６のアミノ酸１９０６～１９２３（配列番号２５２）、１８２８～１８４５（配列番号２５３）、１４１１～１４９３（配列番号２５４）、１５５４～１５８４（配列番号２５５）、１１７０－１１８１（配列番号２５６）、１６１９－１６３６（配列番号２５７）、１６７１－１７

１４（配列番号２５８）、４５０－４６４（配列番号２５９）、１８０１－１８１９（配列番号２６０）、１３３３－１３６３（配列番号２６１）、１８６７－１８９７（配列番号２６２）、１７４９－１８１４（配列番号２６３）、１１４２－１１５６（配列番号２６４）、１３７２－１３８９（配列番号２６５）、１７１０－１７２７（配列番号２６６）、１６４５－１６６２（配列番号２６７）、６８９－７０３（配列番号２６８）、１５９３－１６１０（配列番号２６９）、または１１１－１１９（配列番号２７０）を含みうる。

【０３６１】

いくつかの実施形態では、多腺性自己免疫症候群１型に対する、寛容原性化合物に使用する抗原の例は、芳香族Ｌ－アミノ酸脱炭酸酵素、ヒスチジン脱炭酸酵素、システインスルフィン酸脱炭酸酵素、トリプトファン水酸化酵素、チロシン水酸化酵素、フェニルアラニン水酸化酵素、肝Ｐ４５０シトクロムＰ４５０１Ａ２およびＰ４５０２Ａ６、ＳＯＸ－９、ＳＯＸ－１０、カルシウム感受性受容体タンパク質、または１型インターフェロンを含むが、これらに限定されない

【０３６２】

いくつかの実施形態では、視神経脊髄炎に対する、寛容原性化合物に使用する抗原の例は、アクアポリン４を含むが、これらに限定されない。

【０３６３】

いくつかの実施形態では、ぶどう膜炎に対する、寛容原性化合物に使用する抗原の例は、網膜Ｓ抗原、Ｓ－アレスチン、光受容体間レチノイド結合タンパク質（ＩＲＢＰ）、またはレチノール結合タンパク質３を含むが、これらに限定されない。

【０３６４】

いくつかの実施形態では、パーキンソン病に対する、寛容原性化合物に使用する抗原の例は、アルファ－シヌクレインを含むが、これらに限定されない。アルファ－シヌクレインの配列例は、Ｕｎｉｐｒｏｔ　＃Ｐ３７８４０（配列番号１２０）として提供されている。いくつかの実施形態では、寛容原性化合物は、アルファ－シヌクレインのアミノ酸２～２３（配列番号２４６）、３２～４６（配列番号２４７）、５６～８５（配列番号２４８）、８１～１１０（配列番号２４９）または１１６～１４０（配列番号２５０）を含みうる。

【０３６５】

いくつかの実施形態では、抗好中球細胞質抗体関連血管炎（ＡＮＣＡ－Ｖ、ＡＮＣＡ－血管炎）に対する、寛容原性化合物に使用する抗原の例は、ミエロペルオキシダーゼおよびプロテイナーゼ－３／ミエロブラスチンを含むが、これらに限定されない。ミエロペルオキシダーゼの配列例は、Ｕｎｉｐｒｏｔ　＃Ｐ０５１６４（配列番号１２１）として提供されている。いくつかの実施形態では、寛容原性化合物は、ミエロペルオキシダーゼのアミノ酸４４７～４６１（配列番号１２２）、４３５～４５４（配列番号１２３）、４０９～４２３（配列番号１２４）、４０９－４７４（配列番号１２５）、２７９－３４１（配列番号１２６）、３４１－４０９（配列番号１２７）、または５９８－７４５（配列番号１２８）を含みうる。プロテイナーゼ－３の配列例は、Ｕｎｉｐｒｏｔ　＃Ｐ２４１５８（配列番号１２９）として提供されている。

【０３６６】

いくつかの実施形態では、原発性胆汁性胆管炎に対する、寛容原性化合物に使用する抗原の例は、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ複合体Ｅ２サブユニット（ＰＤＣ－Ｅ２）を含むが、これらに限定されない。ＰＤＣ－Ｅ２の配列例は、Ｕｎｉｐｒｏｔ　＃Ｐ１０５１５（配列番号１３０）として提供されている。いくつかの実施形態では、寛容原性化合物は、ＰＤＣ－Ｅ２のアミノ酸１６３～１７６（配列番号１３１）、１５９～１６７（配列番号１３２）、または１５９～１７６（配列番号２７１）を含みうる。

【０３６７】

いくつかの実施形態では、自己免疫性肝炎に対する、寛容原性化合物に使用する抗原の例は、シトクロムＰ４５０　２Ｄ６（ＣＹＰ２Ｄ６）を含むが、これらに限定されない。

ＣＹＰ２Ｄ６の配列例は、Ｕｎｉｐｒｏｔ　＃Ｐ１０６３５（配列番号１３３）として提供されている。いくつかの実施形態では、寛容原性化合物は、ＣＹＰ２Ｄ６のアミノ酸２４５～２５４（配列番号１３４）、２１７～２６０（配列番号１３５）、３０５～３４８（配列番号１３６）、１９３～２１２（配列番号１３７）、３０５～３２５（配列番号１３８）、３１３～３２２（配列番号１３９）、または３９３～４１２（配列番号１４０）を含みうる。

【０３６８】

いくつかの実施形態では、抗原はアロ抗原を含む。いくつかの実施形態では、アロ抗原は、ＭＨＣクラスＩおよびＭＨＣクラスＩＩハプロタイプタンパク質のサブユニット、ならびにそれらが提示する抗原との複合体（例えば、組織のクロスマッチングで識別されたドナー／レシピエントの違い）、ならびにマイナー血液型抗原ＲｈＣＥ、Ｋｅｌｌ、Ｋｉｄｄ、Ｄｕｆｆｙ、Ｓｓ、Ｄｉｅｇｏ、およびＭＮＳ（一塩基多型を含む）、ならびにそれらの模倣体、断片、または部分よりなる群から選択される。いくつかの実施形態では、抗原は移植片対宿主病、移植拒絶反応、または自己免疫性再生不良性貧血と関連する。このような組成物は、所与のドナー／レシピエント対に対して個別に調製できる。

【０３６９】

より詳細な記述のある追加アレルゲンならびに本明細書で使用されるＷＨＯ／ＩＵＩＳアレルゲン命名法小委員会により標準化された命名法（例えば、「Ａｃａ　ｆ　２」）は、ワールドワイドウェブ(www.allergen.org)で見つけることができる。

【０３７０】

いくつかの実施形態では、寛容原性組成物の抗原は、本明細書に開示される抗原配列のいずれか１つ以上、例えば、配列番号４０－２８８のいずれか１つ以上またはその断片、または当該技術分野において一般に公知の他の抗原を含みうる。

【０３７１】

また、本明細書では、本明細書に開示される寛容原性化合物のいずれか１つ以上および医薬上許容される賦形剤を含む組成物も開示される。

【０３７２】

医薬組成物は、それ自体公知の方法で、例えば、従来の混合、溶解、造粒、ドラジェ化、賦形、乳化、カプセル化、封入、または打錠プロセスによって製造できる。さらに、有効成分は意図した目的を達成するのに有効な量で含まれる。本明細書に開示される医薬的組み合わせに使用される化合物の多くは、医薬上適合性のある対イオンとの塩として提供されうる。

【０３７３】

組成物は、所望により、有効成分を含有する１つまたは複数の単位剤形を含むディスペンサー装置に入れて提示できる。ディスペンサー装置には、投与に関する説明書を添付できる。ディスペンサーには、医薬品の製造、使用、または販売を規制する政府機関により規定された形式の容器に付随する通知も添付でき、この通知は、ヒトまたは動物への投与に対する医薬品の形態の政府機関による承認を反映するものでありうる。そのような通知とは、例えば、処方薬について米国食品医薬品局（ＦＤＡ）が承認した表示や、承認された製品の添付文書などでありうる。適合する医薬担体中に製剤化された本明細書に記載の化合物および／または塩を含むことができる組成物を調製し、適切な容器に入れ、指示された病態の処置のために標識することもできる。

寛容を誘導する方法

【０３７４】

また、本明細書では、対象が望まない免疫応答を起こす可能性のある抗原に対する寛容を誘導する方法も開示する。いくつかの実施形態では、本方法は、本明細書に開示される寛容原性化合物または組成物のいずれか１つ以上を投与することを含む。いくつかの実施形態では、寛容原性化合物または組成物は、対象が抗原に曝露される前、対象が抗原に曝露された後、またはその両方に投与される。いくつかの実施形態では、望まない免疫応答は、食物、動物、植物、または環境アレルゲンに対するアレルギー、自己免疫疾患、治療

薬、または移植片対宿主病、あるいは本明細書に開示される抗原のいずれかと関連する他の疾患および障害と関連する。

【０３７５】

また、本明細書で開示する寛容原性化合物および組成物は、対象が望まない免疫応答を起こしうるある抗原に対する寛容を対象に誘導するために使用するためのものである。いくつかの実施形態では、望まない免疫応答は、食物、動物、植物、または環境アレルゲンに対するアレルギー、自己免疫疾患、治療薬、または移植片対宿主病、あるいは本明細書に開示される抗原のいずれかと関連する他の疾患または障害と関連する。

【０３７６】

また、本明細書では、医薬品の製造において使用するための寛容原性化合物および組成物も開示されている。

【０３７７】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物または組成物は、抗原に対する免疫応答の処置、予防、軽減、またはその他の改変に使用される。いくつかの実施形態では、免疫応答が起こっているか、または起こっている状態にある。いくつかの実施形態では、化合物または組成物の処置および使用は、予防的に使用される。いくつかの実施形態では、対象への投与は、対象が抗原に曝露される前、曝露後、または曝露前後に実施される。ある実施形態では、曝露前に投与することで、望まない免疫応答を実質的に回避する、あるいは著しく減少させる予防的効果を発揮する。

【０３７８】

組成物の投与は、非経口、静脈内、注入、筋肉内、経口、直腸、肺、局所、エアロゾル、経皮、皮内、または他の投与経路を含むが、これらに限定されない様々な方法を介して行うことができる。いくつかの実施形態では、組成物は、例えば、全身または局所経路（例えば、静脈内、動脈内、局所、筋肉内、皮下、髄内、髄腔内、髄腔内、腹腔内、鼻内、眼内など）によって、治療上有効な量で送達される。投与は、年、月、日、週、１日複数回、または必要に応じて（例えば、予想される曝露の前に）、頻度が少ないか、または実質的に等しい時点で行うことができる。

【０３７９】

いくつかの実施形態では、化合物または組成物は、目的の抗原に特異的なＴ細胞のクローン性欠失および／またはアネルギーの誘導をもたらすのに十分な量で投与される。いくつかの実施形態では、化合物または組成物は、肝細胞および／またはＬＳＥＣを標的とするように構成されている。いくつかの実施形態では、化合物または組成物は、$CD4^+$ $CD25^+$ $FOXP3^+$制御性Ｔ細胞などの制御性Ｔ細胞の特定の集団、または亜集団の増殖を誘導するように構成される。いくつかの実施形態では、化合物または組成物は、移植片対宿主病、移植拒絶反応、治療薬に対する免疫応答、自己免疫疾患、過敏症、および／またはアレルギーなど、本明細書に開示される疾患または障害のいずれかと原因的に関与する抗体の濃度を、患者の血中で、少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、または５０％、または前述の減少のうちのいずれか２つによって定義される範囲内のいずれかの割合で減少させるのに有効な量で投与される。

【０３８０】

本明細書に記載される化合物または組成物は、単独で患者に投与することもできるし、併用療法のように他の有効成分と混合する組み合わせで投与することもできる。

【０３８１】

いくつかの実施形態では、化合物または組成物は単位用量として提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法および使用は、単位用量を患者または対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、単位用量は、対象の体重に対して１μｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇの寛容原性化合物を含む。いくつかの実施形態では、単回投与あたりの体重に対する寛容原性化合物は、約１０μｇ／ｋｇ、約５０μｇ／ｋｇ、約７５μｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ、約０．２ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ、約０．７５ｍｇ／ｋｇ、約１．０ｍｇ／ｋｇ、約１．５ｍｇ／ｋｇ、約２．０ｍｇ／ｋｇ、約２．５

ｍｇ／ｋｇ、約４．０ｍｇ／ｋｇ、約５．０ｍｇ／ｋｇ、約１０．０ｍｇ／ｋｇ、または前述の値にまたがるおよび／または前述の値を含む範囲に等しいか未満である。いくつかの実施形態では、投与される寛容原性化合物の量は、体重１ｋｇあたり１０、５、２、１、０．５、０．１、０．０５、０．０１、０．００５、０．００１、または０．０００５ｍｇ未満である単位用量である。いくつかの実施形態では、投与レジメンが提供され、ここで対象は、本明細書に開示される実施形態による組成物の少なくとも１の用量を受ける。いくつかの実施形態では、対象は、本明細書に開示される実施形態による組成物の少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、またはそれ以上の用量を受ける。いくつかの実施形態では、所与の後続投与量は、先行投与量以下の濃度で提供される。例えば、２回目の投与を受ける場合、１回目の投与濃度が０．５ｍｇ／ｋｇであれば、２回目の投与は約０．２５ｍｇ／ｋｇで行うことができる。さらなる実施形態では、投与量は経時的に一定に保たれる。基礎となる免疫応答（または潜在的な免疫応答）の重症度に応じて、投与量は場合により経時的にエスカレートする。

非限定的な実施形態

［１］

アシアロ糖タンパク質受容体１（ＡＳＧＲ１）結合ポリペプチドであって、第１の重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１）、第２の重鎖相補性決定領域ＨＣＤＲ２、および第３の重鎖相補性決定領域ＨＣＤＲ３を含む重鎖可変（ＶＨ）領域を含み；

ＨＣＤＲ１が配列番号９、２９７、３２９，３６１、３９３、４２５、４５７、４８９、５２１、または５５３の配列を含み；

ＨＣＤＲ２が配列番号１０、２９８、３３０、３６２、３９４、４２６、４５８、４９０、５２２、または５５４の配列を含み；かつ

ＨＣＤＲ３が配列番号１１、２９９、３３１、３６３、３９５、４２７、４５９、４９１、５２３、または５５５の配列を含む、アシアロ糖タンパク質受容体１（ＡＳＧＲ１）結合ポリペプチド。

［２］

重鎖可変領域が配列番号１５、３０３、３３５、３６７、３９９、４３１、４６３、４９５、５２７、または５５９と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％，９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む、実施形態１に記載のＡＳＧＲ１結合ポリペプチド。

［３］

実施形態１に記載のＡＳＧＲ１結合ポリペプチドであって、第１の軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１）、第２の軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ２）、および第３の軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）をさらに含み；

ＬＣＤＲ１が配列番号２５、３１３、３４５、３７７、４０９、４４１、４７３、５０５、５３７、または５６９の配列を含み；

ＬＣＤＲ２が配列番号２６、３１４、３４６、３７８、４１０、４４２、４７４、５０６、５３８、または５７０の配列を含み；かつ

ＬＣＤＲ３が配列番号２７、３１５、３４７、３７９、４１１、４４３、４７５、５０７、５３９、または５７１の配列を含む、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチド。

［４］

軽鎖可変領域が配列番号３１、３１９、３５１、３８３、４１５、４４７、４７９、５１１、５４３、または５７５と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む、実施形態３に記載のＡＳＧＲ１結合ポリペプチド。

［５］

重鎖可変領域が配列番号１５、３０３、３３５、３６７、３９９、４３１、４６３、４９５、５２７、または５５９の配列を含み、かつ軽鎖可変領域が配列番号３１、３１９、

３５１、３８３、４１５、４４７、４７９、５１１、５４３、または５７５の配列を含む、実施形態１に記載のＡＳＧＲ１結合ポリペプチド。

［６］

抗体、Ｆａｂ’断片、Ｆ（ａｂ’）2断片、ドメイン抗体（ｄＡｂ）、またはｓｃＦｖである、実施形態１に記載のＡＳＧＲ１結合ポリペプチド。

［７］

Ｆｃドメインを含み、場合により、Ｆｃドメインがサイレンシングされている、実施形態１に記載のＡＳＧＲ１結合ポリペプチド。

［８］

配列番号１２～１４、３００～３０２、３３２～３３４、３６４～３６６、３９６～３９８、４２８～４３０、４６０～４６２、４９２～４９４、５２４～５２６、または５５６～５５８の配列の１つ以上を含む、実施形態１に記載のＡＳＧＲ１結合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド。

［９］

配列番号１６、３０４、３３６、３６８、４００、４３２、４６４、４９６、５２８、または５６０の配列を含む、実施形態８に記載のポリヌクレオチド。

［１０］

配列番号２５～２７、３１３～３１５、３４５～３４７、３７７～３７９、４０９～４１１、４４１～４４３、４７３～４７５、５０５～５０７、５３７～５３９、または５６９～５７１の配列の１つ以上を含む、実施形態３に記載のＡＳＧＲ１結合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド。

［１１］

配列番号３２、３２０、３５２、３８４、４１６、４４８、４８０、５１２、５４４、または５７６の配列を含む、実施形態１０に記載のポリヌクレオチド。

［１２］

配列番号１６、３０４、３３６、３６８、４００、４３２、４６４、４９６、５２８、または５６０の配列をさらに含む、実施形態１１に記載のポリヌクレオチド。

［１３］

実施形態１から１２のいずれかに記載のＡＳＧＲ１結合ポリペプチドを含む寛容原性化合物であって、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドが寛容が望まれる抗原に結合または融合している、寛容原性化合物。

［１４］

ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドおよび抗原がリンカーで結合または融合し、場合により、リンカーがペプチドリンカーまたは化学結合リンカーである、実施形態１３に記載の寛容原性化合物。

［１５］

リンカーが切断可能なリンカーである、実施形態１４に記載の寛容原性化合物。

［１６］

リンカーがグリシンおよび／またはセリンを含み、場合により、リンカーが配列番号３７の配列を含む、実施形態１５に記載の寛容原性化合物。

［１７］

抗原がＡＳＧＲ１結合ポリペプチドのＮ末端またはＣ末端に結合または融合する、実施形態１３に記載の寛容原性化合物。

［１８］

抗原が食物抗原を含む実施形態１３に記載の寛容原性化合物。

［１９］

食物抗原がセリアック病に関連する、実施形態１８に記載の寛容原性化合物。

［２０］

抗原が配列番号４１と少なくとも８０％、８５％、９０％，９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む、実施形態１９に記載の寛

容原性化合物。
［２１］
抗原が配列番号４１を含む、実施形態１９に記載の寛容原性化合物。
［２２］
食物抗原が、コナラチン（Ａｒａ　ｈ　１）、アレルゲンＩＩ（Ａｒａ　ｈ　２）、アラキスアグルチニン、コングルチン（Ａｒａ　ｈ　６）、３１ｋｄａ主要アレルゲン／疾患耐性タンパク質ホモログ（Ｍａｌ　ｄ　２）、脂質転移タンパク質前駆体（Ｍａｌ　ｄ　３）、主要アレルゲンＭａｌ　ｄ　１．０３Ｄ（Ｍａｌ　ｄ　１）、ａ－ラクトアルブミン（ＡＬＡ）、ラクトトランスフェリン、アクチニジン（Ａｃｔ　ｃ　１、Ａｃｔ　ｄ　１）、フィトシスタチン、タウマチン様タンパク質（Ａｃｔ　ｄ　２）、キウェリン（Ａｃｔ　ｄ　５）、オボムコイド、オボアルブミン、オボトランスフェリン、およびリゾチーム、リベチン、アポビチリン、ボスベチン、２Ｓアルブミン（Ｓｉｎ　ａ　１）、１ｌＳグロブリン（Ｓｉｎ　ａ　２）、脂質転移タンパク質（Ｓｉｎ　ａ　３）、プロフィリン（Ｓｉｎ　ａ　４）、プロフィリン（Ａｐｉ　ｇ　４）、高分子量糖タンパク質（Ａｐｉ　ｇ　５）、トロポミオシン（Ｐｅｎ　ａ　１）、アルギニンキナーゼ（Ｐｅｎ　ｍ　２）、トロポミオシン速筋型アイソフォーム、高分子量グルテニン、低分子量グルテニン、アルファ－、ガンマ－、およびオメガ－グリアジン、ホルデイン、セカリン、アベニン、イチゴ由来病原関連タンパク質（Ｆｒａ　ａ　１）、プロフィリン（Ｍｕｓ　ａ　１）、前記抗原のいずれかの一部、および前記抗原のいずれかの模倣体から選択される、実施形態１３から１９のいずれかに記載の寛容原性化合物。
［２３］
食物抗原が、高分子量グルテニン、低分子量グルテニン、アルファ－、ガンマ－、およびオメガ－グリアジン、ホルデイン、セカリン、アベニン、前記抗原のいずれかの一部、および前記抗原のいずれかの模倣体よりなる群から選択される、実施形態１３から１９または２２のいずれかに記載の寛容原性化合物。
［２４］
抗原が配列番号４０～５４のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％，９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列またはその断片を含む、実施形態１３から１９のいずれかに記載の寛容原性化合物。
［２５］
抗原が自己抗原を含む、実施形態１３から１７のいずれかに記載の寛容原性化合物。
［２６］
自己抗原が、サイログロブリン、サイロペルオキシダーゼ、甲状腺刺激ホルモン受容体、グルタミン酸脱炭酸酵素（ＧＡＤ）、２１ＯＨ水酸化酵素、１７ＯＨ水酸化酵素、Ｈ＋／Ｋ＋ＡＴＰアーゼ、内在性因子、トランスグルタミナーゼ、チロシナーゼ、チロシナーゼ関連タンパク質－２、ミエリン塩基性タンパク質、プロテオリピドタンパク質、デスモグレイン、アセチルコリン受容体、２－オキソ酸デヒドロゲナーゼ複合体、インスリン、プロインスリン、プレプロインスリン、インスリノーマ関連タンパク質２（ＩＡ－２）、インスリノーマ関連タンパク質２１３（ＩＡ－２１３）、ＩＣＡ６９、ＩＣＡ１２（ＳＯＸ－１３）、カルボキシペプチダーゼＨ、イモゲン３８、ＧＬＩＭＡ３８、クロモグラニンＡ、ＨＳＰ－６０、カルボキシペプチダーゼＥ、ペリフェリン、グルコーストランスポーター２、肝癌－腸－膵臓／膵関連タンパク質、Ｓ１００β、グリア線維性酸性タンパク質、再生遺伝子ＩＩ、膵十二指腸ホメオボックス１、ジストロフィアミオトニカプロテインキナーゼ（ＤＭＰＫ）、膵島特異的グルコース－６－ホスファターゼ触媒サブユニット関連タンパク質、ＳＳＴ　Ｇタンパク質共役受容体１－５、ミエロペルオキシダーゼ（ＭＰＯ）、プロテイナーゼ－３／ミエロブラスチン、および前記抗原のいずれかの一部、および前記抗原のいずれかの模倣体から選択される、実施形態２５に記載の寛容原性化合物。
［２７］
抗原が自己免疫疾患に関連する抗原を含む、実施形態１３から１７または２５から２６

のいずれかに記載の寛容原性化合物。

［２８］

自己免疫疾患が、多発性硬化症、１型糖尿病、関節リウマチ、白斑、ぶどう膜炎、尋常性天疱瘡、視神経脊髄炎、グッドパスチャー病、パーキンソン病、重症筋無力症、セリアック病、原発性胆汁性胆管炎、シェーグレン症候群、自己免疫性肝炎、心筋炎、炎症性心筋症、および抗好中球細胞質抗体関連血管炎よりなる群から選択される、実施形態２７に記載の寛容原性化合物。

［２９］

自己免疫疾患が多発性硬化症である、実施形態２７または２８に記載の寛容原性化合物。

［３０］

抗原が配列番号１００、７１～９９、１０１～１０６または１５７～１５９のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性の配列またはその断片を含む、実施形態２９に記載の寛容原性化合物。

［３１］

自己免疫疾患が１型糖尿病である、実施形態２７または２８に記載の寛容原性化合物。

［３２］

抗原が配列番号５５～７０または１５３～１５６のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性の配列またはその断片を含む、実施形態３１に記載の寛容原性化合物。

［３３］

寛容性が望まれる抗原に結合または融合したＡＳＧＲ１結合ポリペプチドを含み、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドがＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域を含み；
ＨＣＤＲ１が配列番号９、２９７、３２９，３６１、３９３、４２５、４５７、４８９、５２１、または５５３の配列を含み；
ＨＣＤＲ２が配列番号１０、２９８、３３０、３６２、３９４、４２６、４５８、４９０、５２２、または５５４の配列を含み；および
ＨＣＤＲ３が配列番号１１、２９９、３３１、３６３、３９５、４２７、４５９、４９１、５２３、または５５５の配列を含む、寛容原性化合物。

［３４］

重鎖可変領域が配列番号１５、３０３、３３５、３６７、３９９、４３１、４６３、４９５、５２７、または５５９と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む、実施形態３３に記載の寛容原性化合物。

［３５］

ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドがＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域をさらに含み；
ＬＣＤＲ１が配列番号２５、３１３、３４５、３７７、４０９、４４１、４７３、５０５、５３７、または５６９の配列を含み；
ＬＣＤＲ２が配列番号２６、３１４、３４６、３７８、４１０、４４２、４７４、５０６、５３８、または５７０の配列を含み；および
ＬＣＤＲ３が配列番号２７、３１５、３４７、３７９、４１１、４４３、４７５、５０７、５３９、または５７１の配列を含む、実施形態３３または３４に記載の寛容原性化合物。

［３６］

軽鎖可変領域が配列番号３１、３１９、３５１、３８３、４１５、４４７、４７９、５１１、５４３、または５７５と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８

５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する配列を含む、実施形態３５に記載の寛容原性化合物。

［３７］

重鎖可変領域が配列番号１５、３０３、３３５、３６７、３９９、４３１、４６３、４９５、５２７、または５５９の配列を含み、かつ軽鎖可変領域が配列番号３１、３１９、３５１、３８３、４１５、４４７、４７９、５１１、５４３、または５７５の配列を含む、実施形態３３から３６のいずれかに記載の寛容原性化合物。

［３８］

抗体、Ｆａｂ’断片、Ｆ（ａｂ’）2断片、ドメイン抗体（ｄＡｂ）、またはｓｃＦｖである、実施形態３３から３７のいずれかに記載の寛容原性化合物。

［３９］

ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドがＦｃドメインを含み、場合により、Ｆｃドメインがサイレンシングされている、実施形態３３から３８のいずれかに記載の寛容原性化合物。

［４０］

抗原がポリペプチドである、実施形態３４から３９に記載の寛容原性化合物。

［４１］

ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドおよび抗原がリンカーで結合または融合し、場合により、リンカーがペプチドリンカーまたは化学結合リンカーである、実施形態３３から４０のいずれかに記載の寛容原性化合物。

［４２］

リンカーが切断可能なリンカーである、実施形態４１に記載の寛容原性化合物。

［４３］

リンカーがグリシンおよび／またはセリンを含み、場合により、リンカーが配列番号３７の配列を含む、実施形態４１に記載の寛容原性化合物。

［４４］

抗原がＡＳＧＲ１結合ポリペプチドのＮ末端またはＣ末端に結合または融合する、実施形態３３から４３のいずれかに記載の寛容原性化合物。

［４５］

ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドがＦｃドメインを含み、場合により、Ｆｃドメインがサイレンシングされ、かつ抗原がＦｃドメインに結合または融合し、場合により、抗原がＦｃドメインのＣ末端に結合または融合する、実施形態３３から４４のいずれかに記載の寛容原性化合物。

［４６］

抗原が食物抗原を含む、実施形態３３から３５のいずれかに記載の寛容原性化合物。

［４７］

食物抗原が、コナラチン（Ａｒａ　ｈ　１）、アレルゲンＩＩ（Ａｒａ　ｈ　２）、アラキスアグルチニン、コングルチン（Ａｒａ　ｈ　６）、３１ｋｄａ主要アレルゲン／疾患耐性タンパク質ホモログ（Ｍａｌ　ｄ　２）、脂質転移タンパク質前駆体（Ｍａｌ　ｄ　３）、主要アレルゲンＭａｌ　ｄ　１０３Ｄ（Ｍａｌ　ｄ　１）、ａ－ラクトアルブミン（ＡＬＡ）、ラクトトランスフェリン、アクチニジン（Ａｃｔ　ｃ　１、Ａｃｔ　ｄ　１）、フィトシスタチン、タウマチン様タンパク質（Ａｃｔ　ｄ　２）、キウェリン（Ａｃｔ　ｄ　５）、オボムコイド、オボアルブミン、オボトランスフェリン、およびリゾチーム、リベチン、アポビチリン、ボスベチン、２Ｓアルブミン（Ｓｉｎ　ａ　１）、１ｌＳグロブリン（Ｓｉｎ　ａ　２）、脂質転移タンパク質（Ｓｉｎ　ａ　３）、プロフィリン（Ｓｉｎ　ａ　４）、プロフィリン（Ａｐｉ　ｇ　４）、高分子量糖タンパク質（Ａｐｉ　ｇ　５）、トロポミオシン（Ｐｅｎ　ａ　１）、アルギニンキナーゼ（Ｐｅｎ　ｍ　２）、トロポミオシン速筋型アイソフォーム、高分子量グルテニン、低分子量グルテニン、アルファ－、ガンマ－、およびオメガ－グリアジン、ホルデイン、セカリン、アベニン、イチゴ由来病原関連タンパク質（Ｆｒａ　ａ　１）、プロフィリン（Ｍｕｓ　ａ　１）、前

記抗原のいずれかの一部、および前記抗原のいずれかの模倣体から選択される、実施形態４６に記載の寛容原性化合物。

［４８］

食物抗原が、高分子量グルテニン、低分子量グルテニン、アルファ－、ガンマ－、およびオメガ－グリアジン、ホルデイン、セカリン、アベニン、前記抗原のいずれかの一部、および前記抗原のいずれかの模倣体よりなる群から選択される、実施形態４６または４７に記載の寛容原性化合物。

［４９］

食物抗原がセリアック病に関連する、実施形態４６から４８のいずれかに記載の寛容原性化合物。

［５０］

抗原が配列番号４０～５４のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性の配列またはその断片を含む、実施形態４９に記載の寛容原性化合物。

［５１］

抗原が自己抗原を含む、実施形態３３から４５のいずれかに記載の寛容原性化合物。

［５２］

自己抗原が、サイログロブリン、サイロペルオキシダーゼ、甲状腺刺激ホルモン受容体、グルタミン酸脱炭酸酵素（ＧＡＤ）、２１ＯＨ水酸化酵素、１７ＯＨ水酸化酵素、Ｈ＋／Ｋ＋ＡＴＰアーゼ、内在性因子、トランスグルタミナーゼ、チロシナーゼ、チロシナーゼ関連タンパク質－２、ミエリン塩基性タンパク質、プロテオリピドタンパク質、デスモグレイン、アセチルコリン受容体、２－オキソ酸デヒドロゲナーゼ複合体、インスリン、プロインスリン、プレプロインスリン、インスリノーマ関連タンパク質２（ＩＡ－２）、インスリノーマ関連タンパク質２１３（ＩＡ－２１３）、ＩＣＡ６９、ＩＣＡ１２（ＳＯＸ－１３）、カルボキシペプチダーゼＨ、イモゲン３８、ＧＬＩＭＡ３８、クロモグラニンＡ、ＨＳＰ－６０、カルボキシペプチダーゼＥ、ペリフェリン、グルコーストランスポーター２、肝癌－腸－膵臓／膵関連タンパク質、Ｓ１００β、グリア線維性酸性タンパク質、再生遺伝子ＩＩ、膵十二指腸ホメオボックス１、ジストロフィアミオトニカプロテインキナーゼ（ＤＭＰＫ）、膵島特異的グルコース－６－ホスファターゼ触媒サブユニット関連タンパク質、ＳＳＴ　Ｇタンパク質共役受容体１－５、ミエロペルオキシダーゼ（ＭＰＯ）、プロテイナーゼ－３／ミエロブラスチン、および前記抗原のいずれかの一部、および前記抗原のいずれかの模倣体から選択される、実施形態５１に記載の寛容原性化合物。

［５３］

抗原が自己免疫疾患に関連する抗原を含む、実施形態３３から４５または５１から５２のいずれかに記載の寛容原性化合物。

［５４］

自己免疫疾患が、１型糖尿病、多発性硬化症、関節リウマチ、白斑、ぶどう膜炎、尋常性天疱瘡、視神経脊髄炎、グッドパスチャー病、パーキンソン病、重症筋無力症、セリアック病、原発性胆汁性胆管炎、シェーグレン症候群、自己免疫性肝炎、心筋炎、炎症性心筋症、および抗好中球細胞質抗体関連血管炎よりなる群から選択される、実施形態５３に記載の寛容原性化合物。

［５５］

自己免疫疾患が１型糖尿病である、実施形態５３または５４に記載の寛容原性化合物。

［５６］

抗原が配列番号５５～７０または１５３～１５６のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性の配列またはその断片を含む、実施形態５５に記載の寛容原性化合物。

［５７］

自己免疫疾患が多発性硬化症である、実施形態５３または５４に記載の寛容原性化合物

。

［５８］

抗原が配列番号７１～１０６または１５７～１５９のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性の配列またはその断片を含む、実施形態５７に記載の寛容原性化合物。

［５９］

実施形態５３または５４に記載の寛容原性化合物であって、自己免疫疾患が：

関節リウマチ、ここで抗原が配列番号１０７～１１６、１６０～２３９、または２７２～２８８のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性の配列またはその断片を含む；

シェーグレン症候群、ここで抗原が配列番号１１７～１１８、または２４０～２４５のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性の配列またはその断片を含む；

リウマチ性心疾患、自己免疫心筋炎、ウイルス性心筋炎、または炎症性心筋症、ここで抗原が配列番号１１９または２５１～２７０のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性の配列またはその断片を含む；

パーキンソン病、ここで抗原が配列番号１２０または２４７～２５０のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性の配列またはその断片を含む；

抗好中球細胞質抗体関連血管炎（ＡＮＣＡ関連腎炎）、ここで抗原が配列番号１２１～１２９のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性の配列またはその断片を含む；

原発性胆汁性胆管炎、ここで抗原が配列番号１３０～１３２または２７１のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性の配列またはその断片を含む；または

自己免疫性肝炎、ここで抗原が配列番号１３３～１４０のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性の配列またはその断片を含む、

である寛容原性化合物。

［６０］

抗原がアロ抗原を含む、実施形態３３から４５のいずれかに記載の寛容原性化合物。

［６１］

アロ抗原がＭＨＣクラスＩおよびＭＨＣクラスＩＩのハプロタイプタンパク質のサブユニットおよびそれらが提示する抗原との複合体、ならびにマイナー血液型抗原ＲｈＣＥ、Ｋｅｌｌ、Ｋｉｄｄ、Ｄｕｆｆｙ、Ｄｉｅｇｏ、およびＭＮＳよりなる群から選択される、実施形態６０に記載の寛容原性化合物。

［６２］

実施形態３３から６１のいずれかに記載の寛容原性化合物および医薬上許容される賦形剤を含む組成物。

［６３］

実施形態３３から６１のいずれかに記載の寛容原性化合物または実施形態６２に記載の組成物を対象に投与することを含む、対象が望まない自己免疫応答を起こしうる抗原に対し寛容性を誘導する方法。

［６４］

寛容原性化合物または組成物が、対象が抗原に曝露する前に、曝露した後に、または両方で投与される、実施形態６３に記載の方法。

［６５］

望まない免疫応答が、食物、動物、植物、または環境アレルゲンに対するアレルギー、自己免疫疾患、治療薬、または移植片対宿主病に関連する、実施形態６３または６４に記

載の方法。
［６６］
対象が望まない免疫応答を起こしうる抗原に対する寛容を対象に誘導するために使用する、実施形態３３から４５のいずれかに記載の寛容原性化合物または実施形態６３に記載の組成物。
［６７］
望まない免疫応答が、食物、動物、植物、または環境アレルゲンに対するアレルギー、自己免疫疾患、治療薬、または移植片対宿主病に関連する、実施形態６６に記載の使用のための寛容原性化合物または組成物。
［６８］
医薬の製造における使用のための実施形態３３から４５のいずれかに記載の寛容原性化合物または実施形態６２に記載の組成物。
［６９］
免疫寛容の誘導を必要とする対象における使用のための、実施形態３３から４５のいずれかに記載の化合物または実施形態６２に記載の組成物。
［７０］
寛容が望まれる抗原に寛容性を誘導する方法であって、対象に以下：
（ｉ）ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域を含むアシアロ糖タンパク質受容体１（ＡＳＧＲ１）結合ポリペプチド、ここで
ＨＣＤＲ１が配列番号９、２９７、３２９，３６１、３９３、４２５、４５７、４８９、５２１、または５５３と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み；
ＨＣＤＲ２が配列番号１０、２９８、３３０、３６２、３９４、４２６、４５８、４９０、５２２、または５５４と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み；かつ
ＨＣＤＲ３が配列番号１１、２９９、３３１、３６３、３９５、４２７、４５９、４９１、５２３、または５５５と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含む；および
（ｉｉ）寛容が望まれる抗原
を含む化合物を投与することを含み、ここで、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドは寛容が望まれる抗原に結合または融合している、方法。
［７１］
ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドがＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域をさらに含み；
ＬＣＤＲ１が配列番号２５、３１３、３４５、３７７、４０９、４４１、４７３、５０５、５３７、または５６９と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み；
ＬＣＤＲ２が配列番号２６、３１４、３４６、３７８、４１０、４４２、４７４、５０６、５３８、または５７０と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み；かつ
ＬＣＤＲ３が配列番号２７、３１５、３４７、３７９、４１１、４４３、４７５、５０７、５３９、または５７１と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含む、
実施形態７０に記載の方法。
［７２］
寛容が望まれる抗原がセリアック病に関連する、実施形態７０または７１に記載の方法。
［７３］
抗原が配列番号４１、４０、４３～５４のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性の配列またはその断片を含む、実施形態７２に記載の方法。
［７４］
寛容が望まれる抗原がＭＳに関連する、実施形態７０または７１に記載の方法。
［７５］
抗原が配列番号１００、７１～９９、１０１～１０６または１５７～１５９のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、また

は１００％の同一性の配列をまたはその断片含む、実施形態７４に記載の方法。
［７６］
寛容が望まれる抗原が１型糖尿病に関連する、実施形態７０または７１に記載の方法。
［７７］
抗原が配列番号５５～７０または１５３～１５６のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性の配列またはその断片を含む、実施形態７６に記載の方法。
［７８］
投与が静脈内経路である、実施形態７０から７７のいずれかに記載の方法。
［７９］
対象の肝組織に抗原を送達する方法であって、
抗原をアシアロ糖タンパク質受容体１（ＡＳＧＲ１）結合ポリペプチドに結合または融合させ、それによって、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチド－抗原複合体を生成すること；および前記ＡＳＧＲ１結合ポリペプチド－抗原複合体を、インサイチュで対象の肝組織と接触させることを含み、
ここで、この接触により、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドが肝組織上のＡＳＧＲ１に結合し、それによって抗原が肝組織に送達される方法。
［８０］
対象の肝組織に抗原を送達する方法であって、
抗原に結合または融合したアシアロ糖タンパク質受容体１（ＡＳＧＲ１）結合ポリペプチドを、対象の肝組織にインサイチュで接触させ、それによって、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドが肝組織上のＡＳＧＲ１に結合するようにすることを含み、
ここで、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドが、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域を含み、
ＨＣＤＲ１が配列番号９、２９７、３２９，３６１、３９３、４２５、４５７、４８９、５２１、または５５３と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み；
ＨＣＤＲ２が配列番号１０、２９８、３３０、３６２、３９４、４２６、４５８、４９０、５２２、または５５４と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み；かつ
ＨＣＤＲ３が配列番号１１、２９９、３３１、３６３、３９５、４２７、４５９、４９１、５２３、または５５５と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み；
ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドが、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含み、
ＬＣＤＲ１が配列番号２５、３１３、３４５、３７７、４０９、４４１、４７３、５０５、５３７、または５６９と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み；
ＬＣＤＲ２が配列番号２６、３１４、３４６、３７８、４１０、４４２、４７４、５０６、５３８、または５７０と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含み；かつ
ＬＣＤＲ３が配列番号２７、３１５、３４７、３７９、４１１、４４３、４７５、５０７、５３９、または５７１と少なくとも９０％の同一性を有する配列を含む、方法。
［８１］
インサイチュでの対象の肝組織に抗原を送達が、抗原への対象の寛容性を誘導する、実施形態７９または８０に記載の方法。
［８２］
自己免疫疾患の処置のための、実施形態８０から８１のいずれかに記載の方法。
［８３］
アレルギーの処置のための、実施形態８０から８２のいずれかに記載の方法。
【実施例】
【０３８２】
追加の実施形態が、以下の実施例においてさらに詳細に開示されるが、これらは特許請求の範囲を限定することを何ら意図するものではない。方法および材料は、本明細書に開示される化合物をどのように製造、スクリーニング、試験、またはその他の方法で評価で

きるかの非限定的な実施形態を表している。
【０３８３】
実施例１：材料と方法
ヒトＡＳＧＲ１（配列番号３４）の細胞外ドメイン（ＥＣＤ）に対する抗体を生成した。このＥＣＤは、全長野生型ＡＳＧＲ１配列（配列番号３３）のアミノ酸Ｑ６２－Ｌ２９１に対応する。
【０３８４】
ＡＳＧＲ１の調製
ＡＳＧＲ１はＥＺ－Ｌｉｎｋ　Ｓｕｌｆｏ－ＮＨＳ－Ｂｉｏｔｉｎｙｌａｔｉｏｎキット（Thermo Scientific, Cat #21425）を用いてビオチン化した。
【０３８５】
ＡＳＧＲ１タンパク質を～１ｍｇ／ｍＬに濃縮し、１：７．５モル比のビオチン化試薬を添加する前にＰＢＳにバッファ交換した。溶液中の遊離ビオチンを除去するため、再度バッファ交換を行う前に、混合液を一晩４℃で保持した。ビオチン化は、ＦｏｒｔｅＢｉｏ上の標識タンパク質のストレプトアビジンセンサ結合を介して確認された。
【０３８６】
ナイーブ・ライブラリ・セレクション
それぞれ約１０９多様性の８つのナイーブヒト合成酵母ライブラリを、以前に記載されたように増殖させた（例えば、Y. Xuら、PEDS 26(10), 663-70 (2013); WO2009036379; WO2010105256；およびWO20099568を参照のこと。）
【０３８７】
第１の２ラウンドの選択では、Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　ＭＡＣＳシステムを利用した磁気ビーズソーティング技術を、以前に記載されたように実施した（例えば、Siegelら，J Immunol Methods 286(1-2), 141-153 (2004)を参照のこと。）簡単に説明すると、酵母細胞（約１０１０細胞／ライブラリ）を、５０ｎＭビオチン化ヒトＡＳＧＲ１－Ｈｉｓとともに、洗浄バッファ（ＨＥＰＥＳ緩衝生理食塩水（ＨＢＳ）／０．１％ウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）／１ｍＭ　ＣａＣｌ２）中、３０℃で３０分間インキュベートした。４０ｍＬの氷冷洗浄バッファで一度洗浄した後、細胞ペレットを２０ｍＬの洗浄バッファに懸濁し、ストレプトアビジンマイクロビーズ（５００μｌ）を酵母に加え、４℃で１５分間インキュベートした。次に酵母をペレット化し、５ｍＬの洗浄バッファに再懸濁し、Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　ＬＳカラムにロードした。５ｍＬをロードした後、３ｍＬの洗浄バッファで３回カラムを洗浄した。その後、カラムを磁場から外し、酵母を５ｍＬの増殖培地で溶出し、一晩増殖させた。
【０３８８】
以下の選抜は、フローサイトメトリー（ＦＡＣＳ）を用いて行われた。酵母をペレット化し、洗浄バッファで３回洗浄し、種の交差反応性を得るために５０ｎＭビオチン化ヒトＡＳＧＲ１－Ｈｉｓ、５０ｎＭビオチン化カニクイザルＡＳＧＲ１－Ｈｉｓ、５０ｎＭビオチン化マウスＡＳＧＲ１－Ｈｉｓ、または５０ｎＭビオチン化ラットＡＳＧＲ１－Ｈｉｓ、あるいは選択から非特異抗体を除去するために多特異性試薬（ＰＳＲ）と３０℃でインキュベートした。ＰＳＲ枯渇のために、ライブラリは、以前に記載されたように、ビオチン化ＰＳＲ試薬の１：１０希釈液とインキュベートした（例えば、Y. Xuら, PEDS 26(10), 663-70 (2013)を参照のこと）。酵母はまた、カルシウム依存性抗体を濃縮するために、$CaCl_2$なしで５０ｎＭビオチン化ヒトＡＳＧＲ１－Ｈｉｓとインキュベートした。様々なインキュベーションの後、酵母を洗浄バッファで２回洗浄し、１：１００に希釈したヤギＦ（ａｂ’）$_2$抗ヒトカッパ－ＦＩＴＣ（ＬＣ－ＦＩＴＣ）（Southern Biotech, Cat # 2062-02）と１：５００に希釈したストレプトアビジン－ＡＦ６３３（ＳＡ－６３３）（Life Technologies, Cat # S21375）または１：５０に希釈したＥｘｔｒａｖｉｄｉｎ－フィコエリトリン（ＥＡ－ＰＥ）（Sigma-Aldrich, Cat # E4011）の二次試薬で４℃で１５分間染色した。氷冷した洗浄バッファで２回洗浄した後、細胞ペレットを０．３ｍＬの洗浄バッファに再懸濁し、ストレーナーキャップのついた

ソートチューブに移した。ソートはＦＡＣＳ　ＡＲＩＡソーター（BD Biosciences）を用いて行われ、ソートゲートは所望の特性を持つ抗体を選択するために決定された。選択ラウンドは、所望の特性をすべて備えた集団が得られるまで繰り返された。最終的なソーティングラウンドの後、酵母はプレーティングされ、特性解析のために個々のコロニーが摘出された。

【０３８９】

軽鎖バッチシャッフル多様化

ナイーブ出力から得られた重鎖は、追加の選択ラウンドに使用する軽鎖多様化ライブラリの調製に使用された。これらのライブラリについて、上記のように、すなわちＭＡＣＳを１ラウンド、ＦＡＣＳを４ラウンド行った。様々なＦＡＣＳ選択ラウンドにおいて、ライブラリは、例えば、ＰＳＲ結合、種の交差反応性、カルシウム依存性、およびＡＳＧＲ１タイトレーションによる親和性圧について評価された。所望の特性を備える集団を得るために、ソーティングが行われた。それぞれのＦＡＣＳ選択ラウンドから、配列決定と特性解析のために個々のコロニーが選ばれた。

【０３９０】

抗体の生産と精製

酵母クローンを飽和まで増殖させた後、３０℃で４８時間振盪しながら誘導した。誘導後、酵母細胞をペレット化し、精製のために上清を回収した。ＩｇＧはプロテインＡカラムを用いて精製し、酢酸でｐＨ３．５で溶出した。

【０３９１】

ＦｏｒｔｅＢｉｏ　ＯｃｔｅｔＫＤ測定

ＦｏｒｔｅＢｉｏの親和性測定は、一般的にＯｃｔｅｔ　ＨＴＸを用いて、以前に記載されたとおりに行った（例えば、Estepら，Mabs 5(2), 270-278 (2013)を参照のこと）。簡単に説明すると、ＦｏｒｔｅＢｉｏの親和性測定は、ＡＨＣセンサにオンラインでＩｇＧをロードすることによって行われた。センサはアッセイバッファ中で３０分間オフラインで平衡化され、ベースライン確立のために６０秒間オンラインでモニターされた。ＩｇＧをロードしたセンサを１００ｎＭのＡＳＧＲ１に３分間曝露し、その後アッセイバッファに３分間移し、オフレート測定を行った。全てのカイネティクスは１：１結合モデルを用いて解析された。

【０３９２】

ＦｏｒｔｅＢｉｏエピトープビニング

エピトープのビニングは、標準的なサンドイッチ形式のクロスブロッキングアッセイを用いて行った。対照の抗ＡＳＧＲ１　ＩｇＧをＡＨＱセンサにロードし、センサ上の未占有のＦｃ結合部位を無関係のヒトＩｇＧ１抗体でブロックした。その後、センサを１００ｎＭのヒトＡＳＧＲ１－Ｈｉｓに曝露し、第２の抗ＡＳＧＲ１抗体を曝露した。ＡＳＧＲ１が結合した後に第２の抗体がさらに結合することは、エピトープが占有されていない（非競合）ことを示し、結合しないことはエピトープがブロックされている（競合）ことを示す。

【０３９３】

細胞結合分析

約２０万個のヒトＡＳＧＲ１を過剰発現させた細胞または親細胞を洗浄バッファで洗浄し、１００μＬの１００ｎＭ　ＩｇＧとともに室温で１５分間インキュベートした。その後、細胞を洗浄バッファで２回洗浄し、１００μＬの１：１００抗ヒトＩｇＧ　Ｒ－ＰＥ（Southern Biotech Cat #2040-09）と氷上で１５分間インキュベートした。その後、細胞を洗浄バッファで２回洗浄し、ＦＡＣＳ　Ｃａｎｔｏ　ＩＩアナライザー（BD Biosciences）で分析した。

【０３９４】

実施例２：抗ＡＳＧＲ１抗体の非限定的な例

このプロセスにより、抗ＡＳＧＲ１抗体のいくつかの非限定的な例が同定された。抗体は、表２に記載される配列およびまた図１Ａ－１Ｆ、６Ａ－６Ｆ、８Ａ－８Ｆ、９Ａ－９

Ｆ、１１Ａ－１１Ｆ、１２Ａ－１２Ｆ、１３Ａ－１３Ｆ、１４Ａ－１４Ｆ、１５Ａ－１５Ｆ、１６Ａ－１６Ｆに描かれているような配列を含む。従来の実験によれば、ＡＳＧＲ１結合に大きな影響を与えることなく、ある程度の配列の分岐が許容されることが想定される。抗ＡＳＧＲ１抗体は、ｍＡｂ－６０８１９、ｍＡｂ－６０８５６、ｍＡｂ－６０８８１、ｍＡｂ－６０８６９、ｍＡｂ－８３１９８、ｍＡｂ－８３２２６、ｍＡｂ－８３２３７、ｍＡｂ－８３２４５、ｍＡｂ－８３２５７、ｍＡｂ－８３２５６と呼ばれ、本明細書の他の箇所では末尾の３桁、例えば「８１９」で呼ばれる。

【表１】

【表２】

表２：抗ＡＳＧＲ１抗体の配列

構成要素	ペプチド配列	DNA配列
重鎖CDR1 (HCDR1)	配列番号: 9, 297, 329, 361, 393, 425, 457, 489, 521, 553	配列番号: 12, 300, 332, 364, 396, 428, 460, 492, 524, 556
重鎖CDR2 (HCDR2)	配列番号: 10, 298, 330, 362, 394, 426, 458, 490, 522, 554	配列番号: 13, 301, 333, 365, 397, 429, 461, 493, 525, 557
重鎖CDR3 (HCDR3)	配列番号: 11, 299, 331, 363, 395, 427, 459, 491, 523, 555	配列番号: 14, 302, 334, 366, 398, 430, 462, 494, 526, 558
重鎖可変領域 (VH)	配列番号: 15, 303, 335, 367, 399, 431, 463, 495, 527, 559	配列番号: 16, 304, 336, 368, 400, 432, 464, 496, 528, 560
軽鎖CDR1 (HCDR1)	配列番号: 25, 313, 345, 377, 409, 441, 473, 505, 537, 569	配列番号: 28, 316, 348, 380, 412, 444, 476, 508, 540, 572
軽鎖CDR2 (HCDR2)	配列番号: 26, 314, 346, 378, 410, 442, 474, 506, 538, 570	配列番号: 29, 317, 349, 381, 413, 445, 477, 509, 541, 573
軽鎖CDR3 (HCDR3)	配列番号: 27, 315, 347, 379, 411, 443, 475, 507, 539, 571	配列番号: 30, 318, 350, 382, 414, 446, 478, 510, 542, 574
軽鎖可変領域 (VH)	配列番号: 31, 319, 351, 383, 415, 447, 479, 511, 543, 575	配列番号: 32, 320, 352, 384, 416, 448, 480, 512, 544, 576

ｍＡｂ－６０８１９は生化学的に特性決定され、９．２９ｘ１０$^{-9}$ Ｍの見かけのＫＤ（ＫＤａｐｐ）を有することがわかった。ｍＡｂ－６０８５６は生化学的に特性決定され、９．２９ｘ１０$^{-9}$ Ｍの見かけのＫＤ（ＫＤａｐｐ）を有することがわかった。ｍＡｂ－６０８８１は生化学的に特性決定され、約３×１０$^{-9}$ Ｍの見かけのＫＤ（ＫＤａｐｐ）を有することがわかった。ｍＡｂ－６０８６９は生化学的に特性決定され、３．２２ｘ１０$^{-9}$ Ｍの見かけのＫＤ（ＫＤａｐｐ）を有することがわかった。ＡＳＧＲ１は糖結合に対し、カルシウム（Ｃａ$^{2+}$イオン）に依存する。タンパク質は活性部位を有し、そこでは糖鎖が活性部位のカルシウムと結合し、さらに近位部位と遠位部位にもカルシウムイオンが存在し、これらすべてのカルシウムイオンがタンパク質の構造を安定させる。したがって、抗ＡＳＧＲ１抗体の結合は、Ｂｉａｃｏｒｅシステムによる表面プラズモン共鳴、Ｏｃｔｅｔシステムによるバイオレイヤー干渉法、細胞ベースのアッセイによっ

て、ｐＨとＣａ$^{2+}$依存性を評価した。ｍＡｂ－６０８１９は、ｐＨおよびＣａ$^{2+}$依存性であり、カルシウム非存在下では結合が大幅に減少することがわかった。ｍＡｂ－６０８５６、ｍＡｂ－６０８８１、およびｍＡｂ－６０８６９は、ｐＨおよびＣａ$^{2+}$に依存せず、これらの抗体のＡＳＧＲ１標的への結合はカルシウムイオンの非存在または除去に影響されないことがわかった。

【０３９５】

実施例３：１型糖尿病モデルにおける免疫寛容の誘導

抗原特異的免疫寛容を誘導する抗原結合糖鎖ポリマーを肝臓に特異的に標的する新規肝標的免疫寛容プラットフォームは、米国特許第10821157号、米国特許出願公開第2020/0101146号、およびＰＣＴ国際公開ＷＯ2021/053589号に、別の形態および異なる容量で以前に記載されており、これらの各明細書は、参照によりその全体が本明細書に明示的に援用される。この肝標的技術は、抗原特異的Ｔ細胞を除去し、抗原特異的炎症性サイトカイン産生を減少させ、制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）を増強することにより、免疫寛容を誘導する。肝細胞を含む肝実質細胞に発現するＡＳＧＲ１（αＡＳＧＲ１）に特異的なモノクローナル抗体（ｍＡｂ）を用いた新規抗原デリバリープラットフォームを構想し、開発した。１型糖尿病（Ｔ１Ｄ）モデルマウスＢＤＣ２．５において、αＡＳＧＲ１抗体を用いて肝臓を標的とした抗原が免疫寛容を誘導するかどうかを試験した。このモデルでは、非限定的な例であるαＡＳＧＲ１抗体（ｍＡｂ１）を用いて肝臓に抗原を標的することで、糖尿病の発症が遅延し、これは、このモデルでは抗原特異的免疫寛容が誘導されたことを示す。

【０３９６】

Ｔ１ＤのＢＤＣ２．５　ＴＣＲトランスジェニックマウスモデル（ＮＯＤ．Ｃｇ－Ｔｇ（ＴｃｒａＢＤＣ２．５、ＴｃｒｂＢＤＣ２．５）１Ｄｏｉ／ＤｏｉＪ［Ｊａｃｋｓｏｎ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ］）を使用した。ＢＤＣ２．５　ＴＣＲトランスジェニックマウスは、プロインスリンのｃ－ペプチド断片と翻訳後結合したクロモグラニンＡ（ＣｈｇＡ）の領域に特異的な糖尿病誘発性ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞を保有している。ＢＤＣ２．５　ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞は、主要組織適合クラスＩＩ（ＭＨＣ－ＩＩ）Ｉ－Ａ^{g7}制限ポリペプチドｐ３１も認識すし、これはＢＣＤ２．５　Ｔ細胞が認識するいくつかの非ネイティブミモトープペプチドの１つである。Ｉ－Ａ^{g7}はマウスの主要組織適合複合体であり、非肥満性糖尿病マウスに自己免疫性糖尿病を発症させる。ＮＯＤ．ＳＣＩＤマウスに養子移入すると、ＢＤＣ２．５トランスジェニックＴ細胞は、膵島炎と高血糖を特徴とするＴ１Ｄ病態を誘導する。本明細書に記載するように、αＡＳＧＲ１　ｍＡｂを用いて肝臓に送達されたｐ３１が抗原特異的寛容を誘導し、この非常に侵攻性の高いＴ１Ｄモデルにおいて疾患を予防および／または遅延させるかどうかを評価した。

【０３９７】

Ｔ１ＤのＢＤＣ２．５マウスモデルを用いて、組換え発現αＡＳＧＲ１－ｐ３１融合体の寛容原としての有効性を評価した。このモデルでは、活性化ＢＤＣ２．５　ＴＣＲトランスジェニック脾細胞を、重症複合免疫不全（ＳＣＩＤ）変異を有する非肥満性糖尿病（ＮＯＤ）マウスに養子移入した。糖尿病の発症は、ビヒクル（生理食塩水）を投与された対照群の動物では、養子移入後１０～１４日目に観察される。

【０３９８】

ＮＯＤ．ＳＣＩＤ（ＮＯＤ．Ｃｇ－Ｐｒｋｄｃ＜ｓｃｉｄ＞／Ｊ［Ｊａｃｋｓｏｎ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ］）：これらの免疫不全マウスでは、生殖細胞における抗原受容体遺伝子のＶＤＪ組み換えに必要なプロテインキナーゼＰＲＫＤＣに変異があるため、成熟したＴおよびＢリンパ球が発達しない。ＮＯＤ．ＳＣＩＤマウスは、糖尿病原性Ｔ細胞の養子移入を受けない限り、自発的に糖尿病を発症することはない。

【０３９９】

主な目的は、αＡＳＧＲ１　ｍＡｂを用いてｐ３１ペプチドを肝臓に投与することで、糖尿病の発症を予防できるかどうかを検証することであった。０日目に３ｘ１０^{5}　ＢＤＣ２．５脾臓細胞を、０．５μＭのｐ３１でインビトロで４日間プレ活性化させたものを

ＮＯＤ．ＳＣＩＤマウスに静脈内養子移入した。細胞移入後０日目と４日目に、ＮＯＤ．ＳＣＩＤレシピエントマウスにαＡＳＧＲ１－ｐ３１、遊離ｐ３１ペプチド、生理食塩水をｉ．ｖ．投与した。マウスを週に２－３回、血糖値モニターした。糖尿病の発症は、２回連続して血糖値測定が２５０ｍｇ／ｄＬ以上であることと定義した。

【０４００】

抗原設計および寛容原の調製：この実験で使用した寛容原は、ＢＤＣ２．５　ＣＤ４＋Ｔ細胞によって認識されるｐ３１ミモトープ配列（ＹＶＲＰＬＷＶＲＭＥ（配列番号３６））を含むように設計した。αＡＳＧＲ１抗体－ｐ３１寛容原（ｍＡｂ１－ｐ３１）は、重鎖のＣ末端とｐ３１抗原（例えば、配列番号３９である）の間にグリシン－セリンリンカー（例えば、配列番号３７である）を含んでいた。

【０４０１】

ｍＡｂ１－ｐ３１：ｐ３１を組換え発現させ、αＡＳＧＲ１　ｍＡｂ（ｍＡｂ１）重鎖の末端に短いグリシン－セリン（ＧＳ）リンカーで融合させた。ＡＳＧＲ１および／またはＡＳＧＲ２に特異的な他の抗体例は、米国特許第9771427号および第10358497号に見出すことができ、これらの各特許は参照によりその全体が本明細書に明示的に援用される。αＡＳＧＲ１抗体重鎖（または抗体の他の許容される領域）に融合できるＧＳリンカー－ｐ３１ペプチド配列の例は、配列番号３９に示される。ＧＳリンカーおよびｐ３１ミモトープに対応するＤＮＡ配列を合成し、αＡＳＧＲ１抗体に対応するＤＮＡを含む改変ＰＣＤＮＡ３．４ベクターにクローニングした。αＡＳＧＲ１－ｐ３１は、製造元のプロトコルを用いてＥｘｐｉ２９３細胞に５日間４８０ｍＬスケールで一過性トランスフェクションを行い作製した。細胞上清を遠心分離で回収し、０．２μｍのａＰＥＳメンブレンフィルターユニットで濾過し、抗体精製前に細胞や残渣を除去した。

【０４０２】

動物およびインビボ手続き：これらの実験は、施設動物のケアおよび使用委員会によって承認された動物ガイドラインに従った。到着後、ＮＯＤ．ＳＣＩＤマウスは輸送用コンテナから無作為に取り出され、飼育スタッフによってケージに割り当てられた。

【０４０３】

養子移入のための脾臓細胞の単離と活性化：ＢＤＣ２．５の脾臓を採取し、ｐ３１ペプチドで活性化する前に細胞懸濁液に処理した。簡単に説明すると、脾臓を５ｍＬのイスコーブ改変ダルベッコ培地（ＩＭＤＭ）中に集め、７０μｍの細胞ストレーナーを通して、シリンジプランジャーで脾臓を穏やかに分散した。その後、細胞ストレーナーを５ｍＬのＩＭＤＭで洗浄し、細胞懸濁液を５００×ｇ、４℃で５分間遠心分離した。上清を吸引し、ペレットを破砕して１ｍＬの塩化アンモニウム－カリウム（ＡＣＫ）赤血球溶解バッファに再懸濁し、室温で２分間インキュベートした。細胞をＩＭＤＭで２回洗浄し、３０μｍのフィルターを通して新しい１５ｍＬコニカルチューブに移し、カウントした。細胞を再度遠心分離し、ＩＭＤＭ培地に再懸濁した。その後、脾臓細胞を０．５μＭのｐ３１ペプチドとともに、細胞密度１×１０^{6}ｃｅｌｌｓ／ｍＬ、３７°Ｃ、５％　CO_2で４日間培養した。活性化したＢＤＣ２．５脾細胞をＩＭＤＭ培地で洗浄し、３ｘ１０^{6}細胞／ｍＬの密度で再懸濁し、マウスに０．１ｍＬの細胞懸濁液をｉ．ｖ．投与した（養子移入）。

【０４０４】

血糖測定：マウスからインスリンシリンジで尾の先端を刺して血液を採取した。血糖値は携帯型グルコメーター（Lifescan）およびグルコース検査ストリップ（GenUltimate）を用いて測定した。糖尿病発症日は、２回連続して血糖値が２５０ｍｇ／ｄＬ以上となった第１の日とする。糖尿病マウスは安楽死させた。

【０４０５】

ＢＤＣ２．５モデルの手順概要：２１匹のＮＯＤ．ＳＣＩＤ雌マウスをレシピエントとして使用し、１匹のＢＤＣ２．５雌マウスを脾臓細胞ドナーとして使用した。レシピエントマウスは３つの実験グループに分けられた（表３）。マウスを週２－３回、携帯型グルコメーターでモニターした。実験のインビボ部分では、以下の手順を実施した：

【０４０６】
４日目：脾臓細胞をＢＤＣ２．５マウスから単離し、１×１０^{6}細胞／ｍＬの細胞密度で、０．５μＭのｐ３１ペプチドとともに、３７℃、５％ＣＯ$_{2}$で４日間培養した。
【０４０７】
０日目：レシピエントＮＯＤ．ＳＣＩＤマウスを４群に分けた（表３）。培養脾臓細胞を回収、洗浄し、単細胞懸濁液に調製した。３ｘ１０^{5}細胞／マウスをすべてのレシピエントにｉ．ｖ．で養子移入した。
【０４０８】
０日目と４日目：マウスにｍＡｂ１－ｐ３１、ｐ３１、または生理食塩水をｉ．ｖ．注射した（表３）。投与量は、試験に参加した全レシピエントマウスの平均体重（２１．３ｇ）に基づいて計算した。試験開始の２日前にベースラインの体重と血糖値を測定した。
【０４０９】
４－１０５日目：マウスを週２回の血糖測定によってＴ１Ｄをモニターした。マウスは、血糖値が２回連続で２５０ｍｇ／ｄＬ以上となった時点で糖尿病とみなした。
【表３】
表３：ＢＤＣ２．５モデルの実験群

群	マウスの数	BDC2.5 脾細胞 (3 x 10^{5}個)	試験物質	試験物質用量(pmol/g)	用量体積(mL)
1	7	０日	mAb1-p31	50	0.1
2	7	０日	p31	50	0.1
3	7	０日	生理食塩水	n/a	0.1

【０４１０】
結果：
【０４１１】
肝臓を標的としたｐ３１抗原は、Ｔ１ＤのＢＤＣ２．５モデルにおいて免疫寛容を誘導し、無糖生存期間を延長させた：ｍＡｂ１－ｐ３１で処置した動物は、ｐ３１および生理食塩水で処置した対照群（ＭＳＴ＝それぞれ９日と８日）と比較して、無糖生存期間の延長を示した（生存期間中央値［ＭＳＴ］＝９１日）（ｐ＝０．０００１、図３、表４；マンテル－コックス対数順位検定を用いて、ｐ３１処置対照群と比較した）。これらのデータは、αＡＳＧＲ１　ｍＡｂ１－ｐ３１は、養子移入前に糖尿病原性Ｔ細胞が高度にプレ活性化されていても、ｐ３１特異的免疫寛容を誘導することにより、マウスをＴ１Ｄから保護することを示す。
【表４】
表４：Ｔ１ＤのＢＤＣ２．５モデルの生存統計量

群	寛容原	糖尿病フリーの生存期間の中央値 (日)	p値
1	mAb1-p31	91	0.0001
2	p31	9	n/a
3	生理食塩水	8	0.093

【０４１２】
実施例４：抗ＡＳＧＲ１抗体の非限定的実施形態を用いたＢＤＣ２．５マウスＴ１Ｄモデルにおける免疫寛容
本明細書に記載の抗ＡＳＧＲ１抗体ｍＡｂ－６０８１９、ｍＡｂ－６０８５６、ｍＡｂ－６０８６９（例えば、それぞれ配列番号１５、３０３、３６７の配列を有するＶＨおよび配列番号３１、３１９、３８３の配列を有するＶＬ）を用いて、ＢＤＣ２．５　Ｔ１Ｄマウスモデルで試験するためのｐ３１寛容原を調製する。ｐ３１ペプチドは抗体重鎖のＣ末端にグリシン－セリンリンカーで融合される。
【０４１３】
場合により、抗体のＦｃ領域のエフェクター機能は、ＦｃＲｎまたは他のＦｃＲγ受容

体に結合しないようにサイレンシングできる。抗体のＦｃ部分は、所望の免疫寛容効果には必要ない。

【０４１４】

抗ＡＳＧＲ１抗体寛容原を、実施例２．に記載の方法に従って、ＢＣＤ２．５脾臓細胞を養子移入したＮＯＤ．ＳＣＩＤ　Ｔ１Ｄマウスモデルに投与した。図４、７および１０に示されるように、ｍＡｂ－６０８１９、ｍＡｂ－６０８５６、およびｍＡｂ－６０８６９は、非共役ｐ３１ペプチドまたは生理食塩水対照と比較して、ＮＯＤ．ＳＣＩＤモデルにおけるＴ１Ｄの発症を有意に遅延させた。

【０４１５】

実施例５：多発性硬化症のＥＡＥマウスモデルにおける免疫寛容の誘導

本明細書に開示される寛容原は、ヒト多発性硬化症（ＭＳ）モデルマウスにおける免疫寛容への影響についても検討された。動物モデルは、実験的自己免疫性脳脊髄炎（ＥＡＥ）養子移入マウスモデルである。

【０４１６】

免疫寛容の指標は、以下のパラメータの変化がある：１．疾患スコア（麻痺）により測定される疾患の重症度、２．体重減少、３．ミエリン特異的ＣＤ４＋Ｔ細胞による炎症性サイトカイン産生。

【０４１７】

ＥＡＥは、他のＭＳ治療薬の前臨床開発で広く用いられてきた確立されたＭＳマウスモデルであり、活性化された自己反応性ＣＤ４$^+$Ｔ細胞の移入がＭＳ様疾患を誘発する。この治療法で処置される移入細胞は高度に活性化されていることから、このモデルは、患者が自己抗原を認識する活性化Ｔ細胞を循環させている治療環境を忠実に模倣している。ここで得られた知見は、セリアック病など、自己反応性Ｔ細胞によって免疫病態が引き起こされる他の自己免疫疾患にも一般化できると考えられる。

【０４１８】

簡単に説明すると、ＥＡＥ養子移入モデルでは、ドナーマウスを免疫して抗原特異的脳炎惹起性Ｔ細胞を生成する。これらのマウスから採取した脾臓細胞を細胞培養で活性化および増殖させ、レシピエントマウスに腹腔内（ｉ．ｐ．）移入すると、症候性ＥＡＥが誘発する。このモデルでワクチン接種に使われる抗原は、ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質（ＭＯＧ）の免疫優性ペプチド断片で、アミノ酸配列は３５－５５である。ヒトＭＯＧの類似領域はマウスＭＯＧと非常に相同性が高く、マウスＥＡＥと同様にヒトＭＯＧのアミノ酸３４－５６にまたがるヒトＭＳのＴ細胞エピトープも同定されている。本明細書で開示されるように、ＭＯＧ　１－６０、ＭＯＧ　３３－６２、または本明細書で開示される、または他の当技術分野で公知の他のＭＯＧ断片などのヒトＭＯＧの他の断片はいくつかの実施形態で使用されうる。

【０４１９】

ＥＡＥモデルにおける有効性は、以下のようないくつかの臨床パラメータの低下によって測定される：

【０４２０】

１）ＥＡＥ発症率。重症度やその後の寛解に関係なく、試験中のいずれかの時点で発症したマウスの割合である。

【０４２１】

２）平均最高得点（ＭＭＳ）。各対象について、試験中の任意の時点で到達した臨床的最高得点の平均値として算出される。これは疾病の重症度を示す主要な指標と考えられている。理論的な範囲は、移動の程度に基づいて０から５までである。

【０４２２】

３）体重減少。疾患スコアの増加と正の相関があると予想される。

【０４２３】

４）発病日中央値。群内の動物が０を超える臨床スコアを示した日の中央値である。

【０４２４】

５）平均エンドスコア。試験終了時の各群の平均臨床スコアである。疾患スコアは試験期間中に自然に減少するため、この指標は全体的な有効性にはあまり関係しないと考えられる。

【０４２５】

抗原デザイン：ＥＡＥ誘導モデルは、マウスＭＯＧ（ＭＯＧ　３５－５５；配列番号７９）の免疫優性ペプチドドメインをマウスにワクチン接種するもので、ワクチン接種により脳炎惹起性ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞が誘導され、そのエクスビボで拡大され、レシピエントマウスに養子移入され、疾患を媒介する。寛容原は、ＡＳＧＲ１結合ポリペプチドに結合させるための、システイン含有リンカーなどのリンカーで融合したＭＯＧの免疫優性ペプチドドメイン、または本明細書で企図されるような、グリシン残基およびセリン残基を含むリンカーなどの、抗体に融合させるための他のリンカーを含むことができる。ヒトＭＯＧ（ＭＯＧ　３５－５５；配列番号７８）の相同免疫優性ペプチドドメインを使用できる。

【０４２６】

ＥＡＥはＣ５７ＢＬ／６レシピエントマウスに０日目にＭＯＧ３５－５５で免疫したＢ６．ＳＪＬドナーマウス由来の脳炎惹起性Ｔ細胞のｉ．ｐ．注射で誘導した。試験条件マウスは肝臓を標的にしたＭＯＧ　３５－５５抗原でも処置された。

【０４２７】

陰性対照群はビヒクル（生理食塩水）処置マウスで、このマウスはＥＡＥを発症すると予想される。

【０４２８】

脳炎惹起性Ｔ細胞を投与したＥＡＥモデルマウスに、ｍＡｂ－６０８１９（８１９－ＭＯＧ１０）と結合したＭＯＧ　３３－６２（「ＭＯＧ１０」）を投与した。８１９－ＭＯＧ１０は、２ｐｍｏｌ／ｇまたは１０ｐｍｏｌ／ｇの用量で投与された。図５に見られるように、１０ｐｍｏｌ／ｇの８１９－ＭＯＧ１０を投与すると、ＥＡＥ誘発後２０日まで９０％を超える有効性がある。この有効性は用量に依存する。これらのデータは、αＡＳＧＲ１　ｍＡｂ－６０８１９によって肝臓に送達されたミエリン由来自己抗原（ＭＯＧ）が、抗原特異的免疫寛容を誘導し、自己免疫疾患（ここでは非限定的な例としてＭＳ）に関連する望まない免疫応答を予防することを示している。

【０４２９】

本明細書に開示されるように、いくつかの実施形態では、非限定的な例として、ＭＳ、セリアック病、または１型糖尿病に関連する抗原など、寛容が望まれる抗原を、抗ＡＳＧＲ１抗体によって肝臓に標的することは、非限定的な例として、ＭＳ、セリアック病、または１型糖尿病など、寛容が望まれる抗原が関連する疾患に関連する望まない免疫応答を予防するための抗原特異的免疫寛容をもたらす。本明細書に開示されるように、いくつかの実施形態では、抗ＡＳＧＲ１抗体によって寛容が望まれる抗原を肝臓に標的することで、寛容が望まれる抗原が関連する疾患に伴う望まない免疫応答を予防する抗原特異的免疫寛容がもたらされる。

【０４３０】

以前に記載した実施形態の少なくともいくつかにおいて、ある実施形態で使用される１つ以上の要素は、そのような置き換えが技術的に実行不可能でない限り、別の実施形態で互換的に使用できる。当業者であれば、特許請求される主題の範囲から逸脱することなく、本明細書に記載される方法および構造に対して、様々な他の省略、追加、および修正がなされうることが理解されるであろう。このような修正および変更はすべて、添付の特許請求の範囲によって定義される主題の範囲内に入ることが意図されている。

【０４３１】

本明細書における実質的に任意の複数および／または単数の用語の使用に関して、当業者であれば、文脈および／または用途に応じて、複数形から単数形へ、および／または単数形から複数形へ翻訳できる。様々な単数形／複数形の順列は、明確にするために本明細書で明示する場合がある。

【０４３２】

一般に、本明細書において、特に添付の特許請求の範囲において使用される用語（例えば、添付の特許請求の範囲の本文などである）は、一般に「オープン」用語（例えば、「含む(comprise)」なる用語は典型的には「含むが限定されない」と解釈され、「有する」なる用語は典型的には「少なくとも有する」と解釈され、「含む(include)」なる用語は典型的には「含むが限定されない」と解釈されるなどである）として意図されることが当業者には理解されるであろう。当業者であればさらに理解できるであろうが、導入された特許請求の範囲の記載の特定の数が意図されている場合、そのような意図は特許請求の範囲に明示的に記載され、そのような記載がない場合、そのような意図は存在しない。例えば、理解の一助として、以下の添付の特許請求の範囲には、特許請求の範囲の記載を導入するために、「少なくとも１つ」および「１つ以上」という導入句の用法が含まれる場合がある。しかしながら、このようなフレーズの使用は、通常、不定冠詞「ａ」または「ａｎ」による請求項の引用の導入が、そのような導入された請求項の引用を含む特定の請求項を、そのような引用を１つのみ含む実施形態に限定することを意味すると解釈される、例えば、「ａ」および／または「ａｎ」は、通常、「少なくとも１つ」または「１つ以上」を意味すると解釈される。さらに、導入された請求項の特定の回数が明示的に記載されている場合であっても、当業者であれば、そのような記載は、通常、少なくとも記載される回数を意味すると解釈されることを認識するであろう（例えば、他の修飾語を伴わない「２回の記載」という原形の記載は、少なくとも２回の記載、または２回以上の記載を意味する）。さらに、「Ａ、Ｂ、Ｃのうち少なくとも１つなど」に類似する慣用句が使用される場合、一般的に、そのような構成は、当業者がその慣用句を理解する意味において意図されるだろう（例えば、「Ａ、Ｂ、Ｃの少なくとも１つを有するシステム」には、Ａ単独、Ｂ単独、Ｃ単独、ＡとＢが一緒、ＡとＣが一緒、ＢとＣが一緒、および／またはＡ、Ｂ、Ｃが一緒のシステムなどが含まれるが、これらに限定されない）。当業者にはさらに、明細書、特許請求の範囲、または図面のいずれにおいても、２つ以上の代替的な用語を提示する実質的に任意の接続詞的な単語および／または語句は、典型的には、いずれかの用語、いずれかの用語、または両方の用語を含む可能性を想定していると理解されるであろう。例えば、「ＡまたはＢ」という表現は、「Ａ」または「Ｂ」、あるいは「ＡおよびＢ」の可能性を含むと理解される。

【０４３３】

加えて、本開示の特徴または態様がマーキッシュ群の観点から記載されている場合、当業者は、本開示がそれによってマーキッシュ群の任意の個々のメンバーまたはメンバーのサブグループの観点からも記載されていることを認識するであろう。

【０４３４】

当業者には理解されるように、本明細書で開示されるすべての範囲は、文章による説明を提供するなどのあらゆる目的のために、あらゆる可能なサブ範囲およびそのサブ範囲の組み合わせも包含する。列挙されたどの範囲も、同じ範囲を少なくとも等しい半分、３分の１、４分の１、５分の１、１０分の１などに分解することが十分に記述され、可能であると容易に認識できる。非限定的な例として、本明細書で議論される各範囲は、下位３分の１、中位３分の１、上位３分の１などに容易に分解できる。また、当業者には理解されるように、「～まで」、「少なくとも」、「～より大きい」、「～より小さい」などの文言はすべて、本明細書で論じるように、記載される数を含み、その後サブ範囲に分解できる範囲を意味する。最後に、当業者には理解されるように、範囲は個々の部材を含む。したがって、例えば、１～３個の成形品を有するグループとは、１個、２個、または３個の成形品を有するグループを意味する。同様に、１～５個の物品を有するグループとは、１個、２個、３個、４個、５個などの物品を有するグループを意味する。

【０４３５】

配列表を電子フォーマットで提出する。配列リストで提供される配列の一部は、天然に存在する配列を含む他の配列の非天然に存在する断片または一部であることにより、人工配列として指定される場合がある。配列リストに記載されている配列の中には、ヒト化抗体配列のように、異なる起源からの配列の組み合わせであることにより、人工配列と指定

されているものもある。

【０４３６】

本明細書では様々な態様および実施形態を開示したが、他の態様および実施形態も当業者には明らかであろう。本明細書に開示される様々な態様および実施形態は、説明のためのものであり、限定することを意図したものではなく、真の範囲および精神は以下の特許請求の範囲によって示される。

【０４３７】

公開および未公開の出願、特許、文献を含むがこれらに限定されない、本明細書で引用したすべての文献は、参照によりその全体が本明細書に援用され、本明細書の一部となる。参照により援用される刊行物および特許または特許出願が、本明細書に含まれる開示と矛盾する限りにおいて、本明細書は、そのような矛盾する資料に優先し、および／または優先されることを意図している。

【０４３８】

参考文献

Bromilow et al. "A curated gluten protein sequence database to support development of proteomics methods for determination of gluten in gluten-free foods" J. Proteomics (2017) 163:67-75.

Delong, T., T. A. Wiles, R. L. Baker, B. Bradley, G. Barbour, R. Reisdorph, M. Armstrong, R. L. Powell, N. Reisdorph, N. Kumar, C. M. Elso, M. DeNicola, R. Bottino, A. C. Powers, D. M. Harlan, S. C. Kent, S. I. Mannering and K. Haskins (2016). Pathogenic CD4 T cells in type 1 diabetes recognize epitopes formed by peptide fusion. Science 351(6274): 711-714.

Hellings, N., M. Baree, C. Verhoeven, B. D'Hooghe M, R. Medaer, C. C. Bernard, J. Raus and P. Stinissen (2001). T-cell reactivity to multiple myelin antigens in multiple sclerosis patients and healthy controls. J Neurosci Res 63(3): 290-302.

Judkowski, V., C. Pinilla, K. Schroder, L. Tucker, N. Sarvetnick and D. B. Wilson (2001). Identification of MHC class II-restricted peptide ligands, including a glutamic acid decarboxylase 65 sequence, that stimulate diabetogenic T cells from transgenic BDC2.5 nonobese diabetic mice. J Immunol 166(2): 908-917.

Katz, J. D., B. Wang, K. Haskins, C. Benoist and D. Mathis (1993). Following a diabetogenic T cell from genesis through pathogenesis. Cell 74(6): 1089-1100.

Mendel, I., N. Kerlero de Rosbo and A. Ben-Nun (1995). A myelin oligodendrocyte glycoprotein peptide induces typical chronic experimental autoimmune encephalomyelitis in H-2b mice: fine specificity and T cell receptor V beta expression of encephalitogenic T cells. Eur. J. Immunol. 25(7): 1951-1959.

Wilson, D. S., M. Damo, S. Hirosue, M. M. Raczy, K. Brunggel, G. Diaceri, X. Quaglia- Thermes and J. A. Hubbell (2019). Synthetically glycosylated antigens induce antigen-specific tolerance and prevent the onset of diabetes. Nat Biomed Eng 3(10): 817-829.

【図面】

【図１】

1/48

mAb-60819 重鎖フレームワーク 1 (H-FR1) ペプチド配列
配列番号 1
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG

mAb-60819 重鎖フレームワーク 2 (H-FR2) ペプチド配列
配列番号 2
WVRQAPGQGLEWMG

mAb-60819 重鎖フレームワーク 3 (H-FR3) ペプチド配列
配列番号3
RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC

mAb-60819 重鎖フレームワーク 4 (H-FR4) ペプチド配列
配列番号 4
WGQGTMVTVSS

mAb-60819 H-FR1 DNA 配列
配列番号 5
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGG
TCTCCTGCAAGGCTTCTGGA

mAb-60819 H-FR2 DNA 配列
配列番号 6
TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGA

mAb-60819 H-FR3 DNA 配列
配列番号 7
AGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCC
TGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC

mAb-60819 H-FR4 DNA 配列
配列番号 8
TGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA

FIG. 1A

【図２】

2/48

mAb-60819 重鎖相補性決定領域 1 (HCDR1) ペプチド配列
配列番号 9
GTFSNYAIS

mAb-60819 重鎖相補性決定領域 2 (HCDR2) ペプチド配列
配列番号 10
GIIPIFGTANYAQKFQG

mAb-60819 重鎖相補性決定領域 3 (HCDR3) ペプチド配列
配列番号 11
AREARVAGTRPRGFDI

mAb-60819 HCDR1 DNA 配列
配列番号 12
GGCACCTTCAGCAACTATGCTATCAGC

mAb-60819 HCDR2 DNA 配列
配列番号 13
GGGATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGC

mAb-60819 HCDR3 DNA 配列
配列番号 14
GCCAGAGAGGCTAGAGTAGCAGGAACACGACCACGTGGATTCGACATA

FIG. 1B

mAb-60819 重鎖可変領域 (VH) ペプチド配列
配列番号 15
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREARVAGTRPRGFDIWGQGTMVT
VSS

mAb-60819 VH DNA 配列
配列番号 16
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGG
TCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAACTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAG
GCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAA
ACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCAC
AGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCC
AGAGAGGCTAGAGTAGCAGGAACACGACCACGTGGATTCGACATATGGGGTCAGGGT
ACAATGGTCACCGTCTCCTCA

FIG. 1C

【図３】

3/48

mAb-60819 軽鎖フレームワーク (H-FR1) ペプチド配列
配列番号 17
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC

mAb-60819 軽鎖フレームワーク (H-FR2) ペプチド配列
配列番号 18
WYQQKPGQAPRLLIY

mAb-60819 軽鎖フレームワーク (H-FR3) ペプチド配列
配列番号 19
GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC

mAb-60819 軽鎖フレームワーク (H-FR4) ペプチド配列
配列番号 20
FGGGTKVEIK

mAb-60819 L-FR1 DNA 配列
配列番号 21
GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC
CCTCTCCTGC

mAb-60819 L-FR2 DNA 配列
配列番号 22
TGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT

mAb-60819 L-FR3 DNA 配列
配列番号 23
GGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCA
GCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGT

mAb-60819 L-FR4 DNA 配列
配列番号 24
TTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

FIG. 1D

【図４】

4/48

mAb-60819 軽鎖相補性決定領域 1 (LCDR1) ペプチド配列
配列番号 25
RASQSVSSYLA

mAb-60819 軽鎖相補性決定領域 2 (LCDR2) ペプチド配列
配列番号 26
DASNRAT

mAb-60819 軽鎖相補性決定領域 3 (LCDR3) ペプチド配列
配列番号 27
QQLNNFPPT

mAb-60819 LCDR1 DNA 配列
配列番号 28
AGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCC

mAb-60819 LCDR2 DNA 配列
配列番号 29
GATGCATCCAACAGGGCCACT

mAb-60819 LCDR3 DNA 配列
配列番号 30
CAGCAGCTCAACAATTTCCCTCCTACT

FIG. 1E

mAb-60819 軽鎖可変領域 (VL) ペプチド配列
配列番号 31
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFS
GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQLNNFPPTFGGGTKVEIK

mAb-60819 VL DNA 配列
配列番号 32
GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC
CCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAA
CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCC
AGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTA
GAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCTCAACAATTTCCCTCCTACTTTT
GGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

FIG. 1F

【図５】

5/48

ヒトＡＳＧＲ１ペプチド配列
配列番号33
MTKEYQDLQHLDNEESDHHQLRKGPPPPQPLLQRLCSGPRLLLLSLGLSLLLLVVVCVIGS
QNSQLQEELRGLRETFSNFTASTEAQVKGLSTQGGNVGRKMKSLESQLEKQQKDLSEDHS
SLLLHVKQFVSDLRSLSCQMAALQGNGSERTCCPVNWVEHERSCYWFSRSGKAWADADN
YCRLEDAHLVVVTSWEEQKFVQHHIGPVNTWMGLHDQNGPWKWVDGTDYETGFKNWR
PEQPDDWYGHGLGGGEDCAHFTDDGRWNDDVCQRPYRWVCETELDKASQEPPLL

ヒトＡＳＧＲ１細胞外ドメイン（ＥＣＤ）
配列番号34
QNSQLQEELRGLRETFSNFTASTEAQVKGLSTQGGNVGRKMKSLESQLEKQQKDLSEDHS
SLLLHVKQFVSDLRSLSCQMAALQGNGSERTCCPVNWVEHERSCYWFSRSGKAWADADN
YCRLEDAHLVVVTSWEEQKFVQHHIGPVNTWMGLHDQNGPWKWVDGTDYETGFKNWR
PEQPDDWYGHGLGGGEDCAHFTDDGRWNDDVCQRPYRWVCETELDKASQEPPLL

His-Avi-ASGR1 ECD
配列番号35
HHHHHHGGSGLNDIFEAQKIEWHEGSQNSQLQEELRGLRETFSNFTASTEAQVKGLSTQGG
NVGRKMKSLESQLEKQQKDLSEDHSSLLLHVKQFVSDLRSLSCQMAALQGNGSERTCCPV
NWVEHERSCYWFSRSGKAWADADNYCRLEDAHLVVVTSWEEQKFVQHHIGPVNTWMG
LHDQNGPWKWVDGTDYETGFKNWRPEQPDDWYGHGLGGGEDCAHFTDDGRWNDDVC
QRPYRWVCETELDKASQEPPLL

FIG. 2A

p31ペプチド
配列番号36
YVRPLWVRME

GSリンカー
配列番号37
GSGGGGSGGGGSGGGGSG

結合可能なp31
配列番号38
GGTCYVRPLWVRME

GSリンカー-p31（例えば、抗体への結合のための）
配列番号39
GSGGGGSGGGGSGGGGSGYVRPLWVRME

FIG. 2B

【図６】

6/48

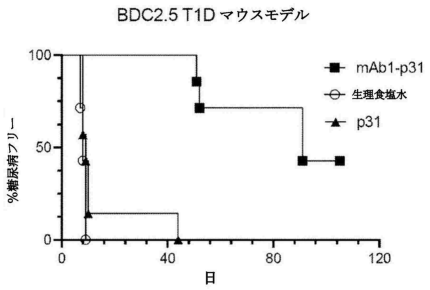

FIG. 3

【図７】

7/48

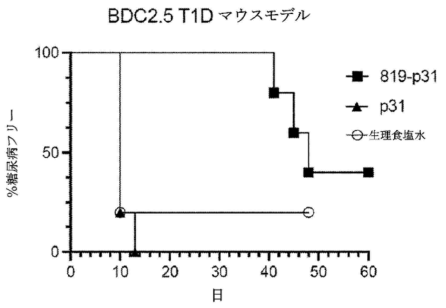

FIG. 4

【図８】

8/48

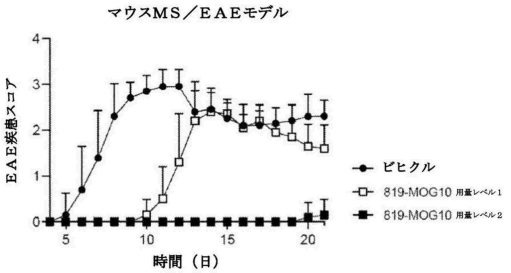

FIG. 5

【図９】

9/48

mAb-60856 重鎖フレームワーク 1 (H-FR1) ペプチド配列
配列番号 289
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG

mAb-60856 重鎖フレームワーク 2 (H-FR2) ペプチド配列
配列番号 290
WVRQAPGKGLEWVS

mAb-60856 重鎖フレームワーク 3 (H-FR3) ペプチド配列
配列番号 291
RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC

mAb-60856 重鎖フレームワーク 4 (H-FR4) ペプチド配列
配列番号 292
WGRGTLVTVSS

mAb-60856 H-FR1 DNA 配列
配列番号 293
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGAC
TCTCCTGTGCAGCCTCTGGA

mAb-60856 H-FR2 DNA 配列
配列番号 294
TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCA

mAb-60856 H-FR3 DNA 配列
配列番号 295
CGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCC
TGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC

mAb-60856 H-FR4 DNA 配列
配列番号 296
TGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA

FIG. 6A

【図１０】

10/48

mAb-60856 重鎖相補性決定領域 1 (HCDR1) ペプチド配列
配列番号 297
FTFSSYAMS

mAb-60856 重鎖相補性決定領域 2 (HCDR2) ペプチド配列
配列番号 298
AISGSGGSTYYADSVKG

mAb-60856 重鎖相補性決定領域 3 (HCDR3) ペプチド配列
配列番号 299
AKLGTTVSGGHYFDL

mAb-60856 HCDR1 DNA 配列
配列番号 300
TTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGC

mAb-60856 HCDR2 DNA 配列
配列番号 301
GCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGC

mAb-60856 HCDR3 DNA 配列
配列番号 302
GCCAAGTTAGGAACCACAGTAAGCGGTGGTCACTACTTCGACCTA

FIG. 6B

mAb-60856 重鎖可変領域 (VH) ペプチド配列
配列番号 303
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLGTTVSGGHYFDLWGRGTLVT
VSS

mAb-60856 VH DNA 配列
配列番号 304
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGAC
TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAG
GCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACAT
ACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACAC
GCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCC
AAGTTAGGAACCACAGTAAGCGGTGGTCACTACTTCGACCTATGGGGGAGAGGTACCT
TGGTCACCGTCTCCTCA

FIG. 6C

【図１１】

11/48

mAb-60856 軽鎖フレームワーク 1 (L-FR1) ペプチド配列
配列番号 305
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC

mAb-60856 軽鎖フレームワーク 2 (L-FR2) ペプチド配列
配列番号 306
WYQQKPGQAPRLLIY

mAb-60856 軽鎖フレームワーク 3 (L-FR3) ペプチド配列
配列番号 307
GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC

mAb-60856 軽鎖フレームワーク 4 (L-FR4) ペプチド配列
配列番号 308
FGGGTKVEIK

mAb-60856 L-FR1 DNA 配列
配列番号 309
GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC
CCTCTCCTGC

mAb-60856 L-FR2 DNA 配列
配列番号 310
TGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT

mAb-60856 L-FR3 DNA 配列
配列番号 311
GGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCA
GCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGT

mAb-60856 L-FR4 DNA 配列
配列番号 312
TTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

FIG. 6D

【図１２】

12/48

mAb-60856 1 軽鎖相補性決定領域 1 (LCDR1) ペプチド配列
配列番号 313
RASQSVSSYLA

mAb-6085 軽鎖相補性決定領域 2 (LCDR2) ペプチド配列
配列番号 314
DASKRAT

mAb-6085 軽鎖相補性決定領域 3 (LCDR3) ペプチド配列
配列番号 315
QQDSNHPLT

mAb-60856 LCDR1 DNA 配列
配列番号 316
AGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCC

mAb-60856 LCDR2 DNA 配列
配列番号 317
GATGCATCCAAAAGGGCCACT

mAb-60856 LCDR3 DNA 配列
配列番号 318
CAGCAGGACAGTAACCACCCTCTCACT

FIG. 6E

mAb-60856 軽鎖可変領域 (VL) ペプチド配列
配列番号 319
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFS
GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQDSNHPLTFGGGTKVEIK

mAb-60856 VL DNA 配列
配列番号 320
GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC
CCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAA
CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAAAAGGGCCACTGGCATCCC
AGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTA
GAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGACAGTAACCACCCTCTCACTTT
TGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

FIG. 6F

【図１３】

13/48

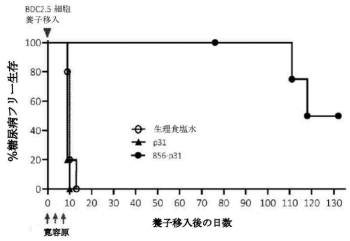

FIG. 7

【図１４】

14/48

mAb-60881 重鎖フレームワーク 1 (H-FR1) ペプチド配列
配列番号 321
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSG

mAb-60881 重鎖フレームワーク 2 (H-FR2) ペプチド配列
配列番号 322
WIRQPPGKGLEWIG

mAb-60881 重鎖フレームワーク 3 (H-FR3) ペプチド配列
配列番号 323
RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC

mAb-60881 重鎖フレームワーク 4 (H-FR4) ペプチド配列
配列番号 324
WGQGTTVTVSS

mAb-60881 H-FR1 DNA 配列
配列番号 325
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCC
TCACCTGCGCTGTCTCTGGT

mAb-60881 H-FR2 DNA 配列
配列番号 326
TGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGG

mAb-60881 H-FR3 DNA 配列
配列番号 327
CGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGT
GACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGC

mAb-60881 H-FR4 DNA 配列
配列番号 328
TGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA

FIG. 8A

【図１５】

15/48

mAb-60881 重鎖相補性決定領域 1 (HCDR1) ペプチド配列
配列番号 329
YSISSGYYWG

mAb-60881 重鎖相補性決定領域 2 (HCDR2) ペプチド配列
配列番号 330
SIYHSGSTYYNPSLKS

mAb-60881 重鎖相補性決定領域 3 (HCDR3) ペプチド配列
配列番号 331
AREAGYPERGYGMDV

mAb-60881 HCDR1 DNA 配列
配列番号 332
TACTCCATCAGCAGTGGTTACTACTGGGGC

mAb-60881 HCDR2 DNA 配列
配列番号 333
AGTATCTATCATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGT

mAb-60881 HCDR3 DNA 配列
配列番号 334
GCCAGAGAAGCCGGATACCCAGAAAGAGGATACGGAATGGACGTA

FIG. 8B

mAb-60881 重鎖可変領域 (VH) ペプチド配列
配列番号 335
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYHSGSTYYNP
SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREAGYPERGYGMDVWGQGTTVTVSS

mAb-60881 VH DNA 配列
配列番号 336
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCC
TCACCTGCGCTGTCTCTGGTTACTCCATCAGCAGTGGTTACTACTGGGGCTGGATCCGG
CAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATCATAGTGGGAGCACCT
ACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCA
GTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCA
GAGAAGCCGGATACCCAGAAAGAGGATACGGAATGGACGTATGGGGCCAGGGAACAA
CTGTCACCGTCTCCTCA

FIG. 8C

【図１６】

16/48

mAb-60881 軽鎖フレームワーク 1 (H-FR1) ペプチド配列
配列番号 337
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC

mAb-60881 軽鎖フレームワーク 2 (H-FR2) ペプチド配列
配列番号 338
WYQQKPGQAPRLLIY

mAb-60881 軽鎖フレームワーク 3 (H-FR3) ペプチド配列
配列番号 339
GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC

mAb-60881 軽鎖フレームワーク 4 (H-FR4) ペプチド配列
配列番号 340
FGGGTKVEIK

mAb-60881 L-FR1 DNA 配列
配列番号 341
GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCA
CCCTCTCCTGC

mAb-60881 L-FR2 DNA 配列
配列番号 342
TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT

mAb-60881 L-FR3 DNA 配列
配列番号 343
GGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCA
GCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGT

mAb-60881 L-FR4 DNA 配列
配列番号 344
TTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

【図１７】

17/48

mAb-60881 軽鎖相補性決定領域 1 (LCDR1) ペプチド配列
配列番号 345
RASQSVSSNLA

mAb-60881 軽鎖相補性決定領域 2 (LCDR2) ペプチド配列
配列番号 346
GASTRAT

mAb-60881 軽鎖相補性決定領域 3 (LCDR3) ペプチド配列
配列番号 347
QQYFHHPFT

mAb-60881 LCDR1 DNA 配列
配列番号 348
AGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCC

mAb-60881 LCDR2 DNA 配列
349
GGTGCATCCACCAGGGCCACT

mAb-60881 LCDR3 DNA 配列
配列番号 350
CAGCAGTACTTCCACCACCCTTTCACT

FIG. 8E

【図１８】

18/48

mAb-60881 軽鎖可変領域 (VL) ペプチド配列
配列番号 351
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARF
SGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYFHHPFTFGGGTKVEIK

mAb-60881 VL DNA 配列
配列番号 352
GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCA
CCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAA
ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCC
CAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCT
GCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTACTTCCACCACCCTTTCACTTT
TGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

FIG. 8F

【図１９】

19/48

mAb-60869 重鎖フレームワーク1 (H-FR1) ペプチド配列
配列番号 353
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG

mAb-60869 重鎖フレームワーク2 (H-FR2) ペプチド配列
配列番号 354
WVRQAPGKGLEWVS

mAb-60869 重鎖フレームワーク3 (H-FR3) ペプチド配列
配列番号 355
RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC

mAb-60869 重鎖フレームワーク4 (H-FR4) ペプチド配列
配列番号 356
WGRGTLVTVSS

mAb-60869 H-FR1 DNA 配列
配列番号 357
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGAC
TCTCCTGTGCAGCCTCTGGA

mAb-60869 H-FR2 DNA 配列
配列番号 358
TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCA

mAb-60869 H-FR3 DNA 配列
配列番号 359
CGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCC
TGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC

mAb-60869 H-FR4 DNA 配列
配列番号 360
TGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA

FIG. 9A

【図２０】

20/48

mAb-60869 重鎖相補性決定領域 1 (HCDR1) ペプチド配列
配列番号 361
FTFSNYAMS

mAb-60869 重鎖相補性決定領域 2 (HCDR2) ペプチド配列
配列番号 362
AISGSGGSTYHADSVKG

mAb-60869 重鎖相補性決定領域 3 (HCDR3) ペプチド配列
配列番号 363
ARDAPYRGGHYFDL

mAb-60869 HCDR1 DNA 配列
配列番号 364
TTCACCTTTAGCAATTATGCCATGAGC

mAb-60869 HCDR2 DNA 配列
配列番号 365
GCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACCACGCAGACTCCGTGAAGGGC

mAb-60869 HCDR3 DNA 配列
配列番号 366
GCCAGAGATGCTCCTTACAGAGGTGGTCACTACTTCGACCTA

FIG. 9B

mAb-60869 重鎖可変領域 (VH) ペプチド配列
配列番号 367
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYH
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDAPYRGGHYFDLWGRGTLVTV
SS

mAb-60869 VH DNA 配列
配列番号 368
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGAC
TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAATTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAG
GCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACAT
ACCACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACAC
GCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTACTACTGCGCC
AGAGATGCTCCTTACAGAGGTGGTCACTACTTCGACCTATGGGGGAGAGGTACCTTGG
TCACCGTCTCCTCA

FIG. 9C

【図２１】

mAb-60869 軽鎖フレームワーク1 (H-FR1) ペプチド配列
配列番号 369
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC

mAb-60869 軽鎖フレームワーク2 (H-FR2) ペプチド配列
配列番号 370
WYQQKPGQAPRLLIY

mAb-60869 軽鎖フレームワーク3 (H-FR3) ペプチド配列
配列番号 371
GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC

mAb-60869 軽鎖フレームワーク4 (H-FR4) ペプチド配列
配列番号 372
FGGGTKVEIK

mAb-60869 L-FR1 DNA 配列
配列番号 373
GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC
CCTCTCCTGC

mAb-60869 L-FR2 DNA 配列
配列番号 374
TGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT

mAb-60869 L-FR3 DNA 配列
配列番号 375
GGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCA
GCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGT

mAb-60869 L-FR4 DNA 配列
配列番号 376
TTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

FIG. 9D

【図２２】

mAb-60869 軽鎖相補性決定領域 1 (LCDR1) ペプチド配列
配列番号 377
RASQSVSSYLA

mAb-60869 軽鎖相補性決定領域 2 (LCDR2) ペプチド配列
配列番号 378
DASNRAT

mAb-60869 軽鎖相補性決定領域 3 (LCDR3) ペプチド配列
配列番号 379
QQLASWPPT

mAb-60869 LCDR1 DNA 配列
配列番号 380
AGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCC

mAb-60869 LCDR2 DNA 配列
配列番号 381
GATGCATCCAACAGGGCCACT

mAb-60869 LCDR3 DNA 配列
配列番号 382
CAGCAGCTCGCCTCCTGGCCTCCTACT

FIG. 9E

mAb-60869 軽鎖可変領域 (VL) ペプチド配列
配列番号 383
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFS
GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQLASWPPTFGGGTKVEIK

mAb-60869 VL DNA 配列
配列番号 384
GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC
CCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAA
CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCC
AGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTA
GAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCTCGCCTCCTGGCCTCCTACTTTT
GGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

FIG. 9F

【図２３】

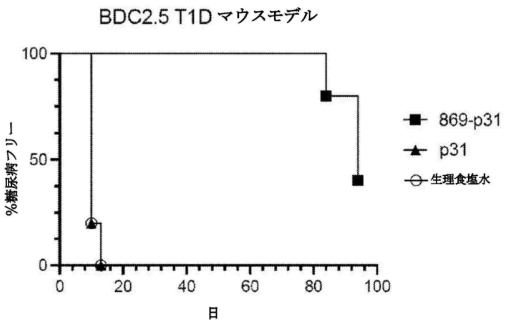

FIG. 10

【図２４】

mAb-83198 重鎖フレームワーク1 (H-FR1) ペプチド配列
配列番号 385
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG

mAb-83198 重鎖フレームワーク2 (H-FR2) ペプチド配列
配列番号 386
WVRQAPGQGLEWMG

mAb-83198 重鎖フレームワーク3 (H-FR3) ペプチド配列
配列番号 387
RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC

mAb-83198 重鎖フレームワーク4 (H-FR4) ペプチド配列
配列番号 388
WGQGTMVTVSS

mAb-83198 H-FR1 DNA 配列
配列番号 389
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGG
TCTCCTGCAAGGCTTCTGGA

mAb-83198 H-FR2 DNA 配列
配列番号 390
TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGA

mAb-83198 H-FR3 DNA 配列
配列番号 391
AGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCC
TGAGATCTGAGGACACGGCCGGTGTACTACTGC

mAb-83198 H-FR4 DNA 配列
配列番号 392
TGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA

FIG. 11A

【図２５】

25/48

mAb-83198 重鎖相補性決定領域 1 (HCDR1) ペプチド配列
配列番号 393
GTFSSYQIS

mAb-83198 重鎖相補性決定領域 2 (HCDR2) ペプチド配列
配列番号 394
GIIPIFGAAYYAQKFQG

mAb-83198 重鎖相補性決定領域 3 (HCDR3) ペプチド配列
配列番号 395
AREARVAGTRPRGFDI

mAb-83198 HCDR1 DNA 配列
配列番号 396
GGCACCTTCAGCTCCTATCAAATCAGC

mAb-83198 HCDR2 DNA 配列
配列番号 397
GGGATCATCCCTATCTTCGGTGCCGCATACTACGCACAGAAGTTCCAGGGC

mAb-83198 HCDR3 DNA 配列
配列番号 398
GCCAGAGAGGCTAGAGTAGCAGGAACACGACCACGTGGATTCGACATA

FIG. 11B

mAb-83198 重鎖可変領域 (VH) ペプチド配列
配列番号 399
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYQISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGAAYY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREARVAGTRPRGFDIWGQGTMVT
VSS

mAb-83198 VH DNA 配列
配列番号 400
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGG
TCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCTCCTATCAAATCAGCTGGGTGCGACAG
GCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTATCTTCGGTGCCGCAT
ACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCAC
AGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGGTGTACTACTGCGCC
AGAGAGGCTAGAGTAGCAGGAACACGACCACGTGGATTCGACATATGGGGTCAGGGT
ACAATGGTCACCGTCTCCTCA

FIG. 11C

【図２６】

26/48

mAb-83198 軽鎖フレームワーク 1 (L-FR1)ペプチド配列
配列番号 401
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC

mAb-83198 軽鎖フレームワーク 2 (L-FR2) ペプチド配列
配列番号 402
WYQQKPGQAPRLLIY

mAb-83198 軽鎖フレームワーク 3 (L-FR3) ペプチド配列
配列番号 403
GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC

mAb-83198 軽鎖フレームワーク 4 (L-FR4) ペプチド配列
配列番号 404
FGGGTKVEIK

mAb-83198 L-FR1 DNA 配列
配列番号 405
GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC
CCTCTCCTGC

mAb-83198 L-FR2 DNA 配列
配列番号 406
TGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT

mAb-83198 L-FR3 DNA 配列
配列番号 407
GGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCA
GCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGT

mAb-83198 L-FR4 DNA 配列
配列番号 408
TTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

FIG. 11D

【図２７】

27/48

mAb-83198 軽鎖相補性決定領域 1 (LCDR1) ペプチド配列
配列番号 409
RASQSVSSYLA

mAb-83198 軽鎖相補性決定領域 2 (LCDR2) ペプチド配列
配列番号 410
DASNRAT

mAb-83198 軽鎖相補性決定領域 3 (LCDR3) ペプチド配列
配列番号 411
QQLNNFPPT

mAb-83198 LCDR1 DNA 配列
配列番号 412
AGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCC

mAb-83198 LCDR2 DNA 配列
配列番号 413
GATGCATCCAACAGGGCCACT

mAb-83198 LCDR3 DNA 配列
配列番号 414
CAGCAGCTCAACAATTTCCCTCCTACT

FIG. 11E

mAb-83198 軽鎖可変領域 (VL) ペプチド配列
配列番号 415
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFS
GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQLNNFPPTFGGGTKVEIK

mAb-83198 VL DNA 配列
配列番号 416
GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC
CCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAA
CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCC
AGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTA
GAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCTCAACAATTTCCCTCCTACTTTT
GGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

FIG. 11F

【図２８】

28/48

mAb-83226 重鎖フレームワーク 1 (H-FR1) ペプチド配列
配列番号 417
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG

mAb-83226 重鎖フレームワーク 2 (H-FR2) ペプチド配列
配列番号 418
WVRQAPGQGLEWMG

mAb-83226 重鎖フレームワーク 3 (H-FR3) ペプチド配列
配列番号 419
RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC

mAb-83226 重鎖フレームワーク 4 (H-FR4) ペプチド配列
配列番号 420
WGQGTMVTVSS

mAb-83226 H-FR1 DNA 配列
配列番号 421
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGG
TCTCCTGCAAGGCTTCTGGA

mAb-83226 H-FR2 DNA 配列
配列番号 422
TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGA

mAb-83226 H-FR3 DNA 配列
配列番号 423
AGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCC
TGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTACTACTGC

mAb-83226 H-FR4 DNA 配列
配列番号 424
TGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA

FIG. 12A

【図２９】

29/48

mAb-83226 重鎖相補性決定領域 1 (HCDR1) ペプチド配列
配列番号 425
GTFSNYAIS

mAb-83226 重鎖相補性決定領域 2 (HCDR2) ペプチド配列
配列番号 426
GIIPIFGTAYYAQKFQG

mAb-83226 重鎖相補性決定領域 3 (HCDR3) ペプチド配列
配列番号 427
AREARVAGTRPRGFDI

mAb-83226 HCDR1 DNA 配列
配列番号 428
GGCACCTTCAGCAACTATGCTATCAGC

mAb-83226 HCDR2 DNA 配列
配列番号 429
GGGATCATCCCTATCTTCGGTACAGCATACTACGCACAGAAGTTCCAGGGC

mAb-83226 HCDR3 DNA 配列
配列番号 430
GCCAGAGAGGCTAGAGTAGCAGGAACACGACCACGTGGATTCGACATA

FIG. 12B

【図３０】

30/48

mAb-83226 重鎖可変領域 (VH) ペプチド配列
配列番号 431
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTAYY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREARVAGTRPRGFDIWGQGTMVT
VSS

mAb-83226 VH DNA 配列
配列番号 432
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGG
TCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAACTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAG
GCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTATCTTCGGTACAGCAT
ACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCAC
AGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGGTGTACTACTGCGCC
AGAGAGGCTAGAGTAGCAGGAACACGACCACGTGGATTCGACATATGGGGTCAGGGT
ACAATGGTCACCGTCTCCTCA

FIG. 12C

【図３１】

31/48

mAb-83226 軽鎖フレームワーク 1 (L-FR1) ペプチド配列
配列番号 433
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC

mAb-83226 軽鎖フレームワーク 2 (L-FR2) ペプチド配列
配列番号 434
WYQQKPGQAPRLLIY

mAb-83226 軽鎖フレームワーク 3 (L-FR3) ペプチド配列
配列番号 435
GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC

mAb-83226 軽鎖フレームワーク 4 (L-FR4) ペプチド配列
配列番号 436
FGGGTKVEIK

mAb-83226 L-FR1 DNA 配列
配列番号 437
GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC
CCTCTCCTGC

mAb-83226 L-FR2 DNA 配列
配列番号 438
TGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT

mAb-83226 L-FR3 DNA 配列
配列番号 439
GGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCA
GCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGT

mAb-83226 L-FR4 DNA 配列
配列番号 440
TTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

FIG. 12D

【図３２】

32/48

mAb-83226 軽鎖相補性決定領域 1 (LCDR1) ペプチド配列
配列番号 441
RASQSVSSYLA

mAb-83226 軽鎖相補性決定領域 2 (LCDR2) ペプチド配列
配列番号 442
DASNRAT

mAb-83226 軽鎖相補性決定領域 3 (LCDR3) ペプチド配列
配列番号 443
QQLNNFPPT

mAb-83226 LCDR1 DNA 配列
配列番号 444
AGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCC

mAb-83226 LCDR2 DNA 配列
配列番号 445
GATGCATCCAACAGGGCCACT

mAb-83226 LCDR3 DNA 配列
配列番号 446
CAGCAGCTCAACAATTTCCCTCCTACT

FIG. 12E

mAb-83226 軽鎖可変領域 (VL) ペプチド配列
配列番号 447
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFS
GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQLNNFPPTFGGGTKVEIK

mAb-83226 VL DNA 配列
配列番号 448
GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC
CCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAA
CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCC
AGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTA
GAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCTCAACAATTTCCCTCCTACTTTT
GGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

FIG. 12F

【図３３】

33/48

mAb-83237 重鎖フレームワーク1 (H-FR1)ペプチド配列
配列番号449
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG

mAb-83237 重鎖フレームワーク2 (H-FR2) ペプチド配列
配列番号450
WVRQAPGKGLEWVS

mAb-83237 重鎖フレームワーク3 (H-FR3) ペプチド配列
配列番号451
RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC

mAb-83237 重鎖フレームワーク4 (H-FR4) ペプチド配列
配列番号452
WGRGTLVTVSS

mAb-83237 H-FR1 DNA 配列
配列番号453
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGAC
TCTCCTGTGCAGCCTCTGGA

mAb-83237 H-FR2 DNA 配列
配列番号454
TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCA

mAb-83237 H-FR3 DNA 配列
配列番号455
CGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCC
TGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC

mAb-83237 H-FR4 DNA 配列
配列番号456
TGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA

FIG. 13A

【図３４】

34/48

mAb-83237 重鎖相補性決定領域 1 (HCDR1) ペプチド配列
配列番号457
FTFNNYPMS

mAb-83237 重鎖相補性決定領域2 (HCDR2) ペプチド配列
配列番号458
AISGSGSATFYADSVKG

mAb-83237 重鎖相補性決定領域 3 (HCDR3) ペプチド配列
配列番号459
AKLGTTVSGGHYFDL

mAb-83237 HCDR1 DNA 配列
配列番号460
TTCACCTTTAACAACTATCCAATGAGC

mAb-83237 HCDR2 DNA 配列
配列番号461
GCTATTAGTGGTAGTGGTAGCGCAACATTCTACGCAGACTCCGTGAAGGGC

mAb-83237 HCDR3 DNA 配列
配列番号462
GCCAAGTTGGGAACCACAGTAAGCGGTGGTCACTACTTCGACCTA

FIG. 13B

mAb-83237 重鎖可変領域 (VH)ペプチド配列
配列番号463
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNNYPMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGSATFY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLGTTVSGGHYFDLWGRGTLVT
VSS

mAb-83237 VH DNA 配列
配列番号464
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGAC
TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAACAACTATCCAATGAGCTGGGTCCGCCAG
GCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTAGCGCAACAT
TCTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACAC
GCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCC
AAGTTGGGAACCACAGTAAGCGGTGGTCACTACTTCGACCTATGGGGGAGAGGTACCT
TGGTCACCGTCTCCTCA

FIG. 13C

【図３５】

35/48

mAb-83237 軽鎖フレームワーク1 (L-FR1) ペプチド配列
配列番号465
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC

mAb-83237 軽鎖フレームワーク 2 (L-FR2) ペプチド配列
配列番号 466
WYQQKPGQAPRLLIY

mAb-83237 軽鎖フレームワーク 3 (L-FR3) ペプチド配列
配列番号467
GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC

mAb-83237 軽鎖フレームワーク 4 (L-FR4) ペプチド配列
配列番号468
FGGGTKVEIK

mAb-83237 L-FR1 DNA 配列
配列番号469
GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC
CCTCTCCTGC

mAb-83237 L-FR2 DNA 配列
配列番号470
TGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT

mAb-83237 L-FR3 DNA 配列
配列番号471
GGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCA
GCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGT

mAb-83237 L-FR4 DNA 配列
配列番号472
TTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

FIG. 13D

【図３６】

36/48

mAb-83237 軽鎖相補性決定領域 1 (LCDR1) ペプチド配列
配列番号473
RASQSVSSYLA

mAb-83237 軽鎖相補性決定領域 2 (LCDR2) ペプチド配列
配列番号 474
DASKRAT

mAb-83237 軽鎖相補性決定領域 3 (LCDR3) ペプチド配列
配列番号475
QQDSNHPLT

mAb-83237 LCDR1 DNA 配列
配列番号 476
AGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCC

mAb-83237 LCDR2 DNA 配列
配列番号477
GATGCATCCAAAAGGGCCACT

mAb-83237 LCDR3 DNA 配列
配列番号478
CAGCAGGACAGTAACCACCCTCTCACT

FIG. 13E

mAb-83237 軽鎖可変領域 (VL)ペプチド配列
配列番号479
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFS
GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQDSNHPLTFGGGTKVEIK

mAb-83237 VL DNA 配列
配列番号480
GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC
CCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAA
CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAAAAGGGCCACTGGCATCCC
AGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTA
GAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGACAGTAACCACCCTCTCACTTT
TGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

FIG. 13F

【図３７】

mAb-83245 重鎖フレームワーク1 (H-FR1) ペプチド配列
配列番号 481
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG

mAb-83245 重鎖フレームワーク2 (H-FR2) ペプチド配列
配列番号 482
WVRQAPGKGLEWVS

mAb-83245 重鎖フレームワーク3 (H-FR3) ペプチド配列
配列番号 483
RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC

mAb-83245 重鎖フレームワーク4 (H-FR4) ペプチド配列
配列番号 484
WGRGTLVTVSS

mAb-83245 H-FR1 DNA 配列
配列番号 485
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGAC
TCTCCTGTGCAGCCTCTGGA

mAb-83245 H-FR2 DNA 配列
配列番号 486
TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCA

mAb-83245 H-FR3 DNA 配列
配列番号 487
CGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCC
TGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC

mAb-83245 H-FR4 DNA 配列
配列番号 488
TGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA

FIG. 14A

【図３８】

mAb-83245 重鎖相補性決定領域 1 (HCDR1) ペプチド配列
配列番号 489
FTFSTSPMS

mAb-83245 重鎖相補性決定領域 2 (HCDR2) ペプチド配列
配列番号 490
AISGAGASTFYADSVKG

mAb-83245 重鎖相補性決定領域 3 (HCDR3) ペプチド配列
配列番号 491
AKLGTTVSGGHYFDL

mAb-83245 HCDR1 DNA 配列
配列番号 492
TTCACCTTTAGCACAAGCCCAATGAGC

mAb-83245 HCDR2 DNA 配列
配列番号 493
GCTATTAGTGGTGCAGGTGCAAGCACATTCTACGCAGACTCCGTGAAGGGC

mAb-83245 HCDR3 DNA 配列
配列番号 494
GCCAAGTTAGGAACCACAGTAAGCGGTGGTCACTACTTCGACCTA

FIG. 14B

mAb-83245 重鎖可変領域 (VH) ペプチド配列
配列番号 495
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTSPMSWVRQAPGKGLEWVSAISGAGASTFYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLGTTVSGGHYFDLWGRGTLVTV
SS

mAb-83245 VH DNA 配列
配列番号 496
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGAC
TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCACAAGCCCAATGAGCTGGGTCCGCCAG
GCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTGCAGGTGCAAGCACAT
TCTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACAC
GCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCC
AAGTTAGGAACCACAGTAAGCGGTGGTCACTACTTCGACCTATGGGGGAGAGGTACCT
TGGTCACCGTCTCCTCA

FIG. 14C

【図３９】

mAb-83245 軽鎖フレームワーク1 (L-FR1) ペプチド配列
配列番号 497
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC

mAb-83245 軽鎖フレームワーク2 (L-FR2) ペプチド配列
配列番号 498
WYQQKPGQAPRLLIY

mAb-83245 軽鎖フレームワーク3 (L-FR3) ペプチド配列
配列番号 499
GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC

mAb-83245 軽鎖フレームワーク4 (L-FR4) ペプチド配列
配列番号 500
FGGGTKVEIK

mAb-83245 L-FR1 DNA 配列
配列番号 501
GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC
CCTCTCCTGC

mAb-83245 L-FR2 DNA 配列
配列番号 502
TGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT

mAb-83245L-FR3 DNA 配列
配列番号 503
GGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCA
GCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGT

mAb-83245 L-FR4 DNA 配列
配列番号 504
TTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

FIG. 14D

【図４０】

mAb-83245 軽鎖相補性決定領域 1 (LCDR1) ペプチド配列
配列番号 505
RASQSVSSYLA

mAb-83245 軽鎖相補性決定領域 2 (LCDR2) ペプチド配列
配列番号 506
DASKRAT

mAb-83245 軽鎖相補性決定領域 3 (LCDR3) ペプチド配列
配列番号 507
QQDSNHPLT

mAb-83245 LCDR1 DNA 配列
配列番号 508
AGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCC

mAb-83245LCDR2 DNA 配列
配列番号 509
GATGCATCCAAAAGGGCCACT

mAb-83245 LCDR3 DNA 配列
配列番号 510
CAGCAGGACAGTAACCACCCTCTCACT

FIG. 14E

mAb-83245 軽鎖可変領域 (VL) ペプチド配列
配列番号 511
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFS
GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQDSNHPLTFGGGTKVEIK

mAb-83245 VL DNA 配列
配列番号 512
GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC
CCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAA
CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAAAAGGGCCACTGGCATCCC
AGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTA
GAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGACAGTAACCACCCTCTCACTTT
TGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

FIG. 14F

【図４１】

mAb-83257 重鎖フレームワーク1 (H-FR1) ペプチド配列
配列番号 513
EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG

mAb-83257 重鎖フレームワーク 2 (H-FR2) ペプチド配列
配列番号 514
WVRQAPGKGLEWVS

mAb-83257 重鎖フレームワーク 3 (H-FR3) ペプチド配列
配列番号 515
RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC

mAb-83257 重鎖フレームワーク 4 (H-FR4) ペプチド配列
配列番号 516
WGRGTLVTVSS

mAb-83257 H-FR1 DNA 配列
配列番号 517
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGAC
TCTCCTGTGCAGCCTCTGGA

mAb-83257 H-FR2 DNA 配列
配列番号 518
TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCA

mAb-83257 H-FR3 DNA 配列
配列番号 519
CGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCC
TGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTACTACTGC

mAb-83257 H-FR4 DNA 配列
配列番号 520
TGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA

FIG. 15A

【図４２】

mAb-83257 重鎖相補性決定領域 1 (HCDR1) ペプチド配列
配列番号 521
FTFSSYPMV

mAb-83257 重鎖相補性決定領域 2 (HCDR2) ペプチド配列
配列番号 522
SISISASYIDYADSVKG

mAb-83257 重鎖相補性決定領域 3 (HCDR3) ペプチド配列
配列番号 523
AKLGTTVSGGHYFDL

mAb-83257 HCDR1 DNA 配列
配列番号 524
TTCACCTTCAGTAGCTATCCCATGGTC

mAb-83257 HCDR2 DNA 配列
配列番号 525
TCCATTAGTATCAGTGCAAGTTACATAGACTACGCAGACTCAGTGAAGGGC

mAb-83257 HCDR3 DNA 配列
配列番号 526
GCCAAGTTAGGAACCACAGTAAGCGGTGGTCACTACTTCGACCTA

FIG. 15B

mAb-83257 重鎖可変領域 (VH) ペプチド配列
配列番号 527
EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMVWVRQAPGKGLEWVSSISISASYIDYA
DSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLGTTVSGGHYFDLWGRGTLVTV
SS

mAb-83257VH DNA 配列
配列番号 528
GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGAC
TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATCCCATGGTCTGGGTCCGCCAG
GCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTATCAGTGCAAGTTACATAG
ACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTC
ACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTACTACTGCGCC
AAGTTAGGAACCACAGTAAGCGGTGGTCACTACTTCGACCTATGGGGGAGAGGTACCT
TGGTCACCGTCTCCTCA

FIG. 15C

【図４３】

mAb-83257 軽鎖フレームワーク1 (L-FR1) ペプチド配列
配列番号 529
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC

mAb-83257 軽鎖フレームワーク 2 (L-FR2) ペプチド配列
配列番号 530
WYQQKPGQAPRLLIY

mAb-83257 軽鎖フレームワーク 3 (L-FR3) ペプチド配列
配列番号 531
GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC

mAb-83257 軽鎖フレームワーク 4 (L-FR4) ペプチド配列
配列番号 532
FGGGTKVEIK

mAb-83257 L-FR1 DNA 配列
配列番号 533
GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC
CCTCTCCTGC

mAb-83257 L-FR2 DNA 配列
配列番号 534
TGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT

mAb-83257 L-FR3 DNA 配列
配列番号 535
GGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCA
GCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGT

mAb-83257 L-FR4 DNA 配列
配列番号 536
TTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

FIG. 15D

【図４４】

mAb-83257 軽鎖相補性決定領域 1 (LCDR1) ペプチド配列
配列番号 537
RASQSVSSYLA

mAb-83257 軽鎖相補性決定領域 2 (LCDR2) ペプチド配列
配列番号 538
DASKRAT

mAb-83257 軽鎖相補性決定領域 3 (LCDR3) ペプチド配列
配列番号 539
QQDSNHPLT

mAb-83257 LCDR1 DNA 配列
配列番号 540
AGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCC

mAb-83257 LCDR2 DNA 配列
配列番号 541
GATGCATCCAAAAGGGCCACT

mAb-83257 LCDR3 DNA 配列
配列番号 542
CAGCAGGACAGTAACCACCCTCTCACT

FIG. 15E

mAb-83257 軽鎖可変領域 (VL) ペプチド配列
配列番号 543
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFS
GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQDSNHPLTFGGGTKVEIK

mAb-83257 VL DNA 配列
配列番号 544
GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC
CCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAA
CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAAAAGGGCCACTGGCATCCC
AGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTA
GAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGACAGTAACCACCCTCTCACTTT
TGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

FIG. 15F

【図４５】

45/48

mAb-83256 重鎖フレームワーク1 (H-FR1) ペプチド配列
配列番号 545
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG

mAb-83256 重鎖フレームワーク2 (H-FR2) ペプチド配列
配列番号 546
WVRQAPGKGLEWVS

mAb-83256 重鎖フレームワーク3 (H-FR3) ペプチド配列
配列番号547
RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC

mAb-83256 重鎖フレームワーク4 (H-FR4) ペプチド配列
配列番号 548
WGRGTLVTVSS

mAb-83256 H-FR1 DNA 配列
配列番号 549
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGAC
TCTCCTGTGCAGCCTCTGGA

mAb-83256 H-FR2 DNA 配列
配列番号550
TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCA

mAb-83256 H-FR3 DNA 配列
配列番号551
CGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCC
TGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC

mAb-83256 H-FR4 DNA 配列
配列番号552
TGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA

FIG. 16A

【図４６】

46/48

mAb-83256 重鎖相補性決定領域 1 (HCDR1) ペプチド配列
配列番号 553
FTFSSSAMV

mAb-83256 重鎖相補性決定領域 2 (HCDR2) ペプチド配列
配列番号 554
DISASGGYTSYADSVKG

mAb-83256 重鎖相補性決定領域 3 (HCDR3) ペプチド配列
配列番号 555
AKLGTTVSGGHYFDL

mAb-83256 HCDR1 DNA 配列
配列番号 556
TTCACCTTTAGCAGCTCCGCCATGGTC

mAb-83256 HCDR2 DNA 配列
配列番号 557
GACATTAGTGCAAGTGGTGGTTACACATCCTACGCAGACTCCGTGAAGGGC

mAb-83256 HCDR3 DNA 配列
配列番号 558
GCCAAGTTAGGAACCACAGTAAGCGGTGGTCACTACTTCGACCTA

FIG. 16B

mAb-83256 重鎖可変領域 (VH) ペプチド配列
配列番号 559
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSSAMVWVRQAPGKGLEWVSDISASGGYTSY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLGTTVSGGHYFDLWGRGTLVT
VSS

mAb-83256 VH DNA 配列
配列番号 560
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGAC
TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCTCCGCCATGGTCTGGGTCCGCCAG
GCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGACATTAGTGCAAGTGGTGGTTACACAT
CCTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACAC
GCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCC
AAGTTAGGAACCACAGTAAGCGGTGGTCACTACTTCGACCTATGGGGGAGAGGTACCT
TGGTCACCGTCTCCTCA

FIG. 16C

【図４７】

47/48

mAb-83256 軽鎖フレームワーク1 (L-FR1) ペプチド配列
配列番号 561
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC

mAb-83256 軽鎖フレームワーク 2 (L-FR2) ペプチド配列
配列番号 562
WYQQKPGQAPRLLIY

mAb-83256 軽鎖フレームワーク 3 (L-FR3) ペプチド配列
配列番号 563
GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC

mAb-83256 軽鎖フレームワーク 4 (L-FR4) ペプチド配列
配列番号 564
FGGGTKVEIK

mAb-83256 L-FR1 DNA 配列
配列番号 565
GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCGAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCT
TTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGC

mAb-83256 L-FR2 DNA 配列
配列番号566
TGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT

mAb-83256 L-FR3 DNA 配列
配列番号 567
GGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCA
GCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGT

mAb-83256 L-FR4 DNA 配列
配列番号568
TTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

FIG. 16D

【図４８】

48/48

mAb-83256 軽鎖相補性決定領域 1 (LCDR1)
配列番号569
RASQSVSSYLA

mAb-83256 軽鎖相補性決定領域 2 (LCDR2) ペプチド配列
配列番号 570
DASKRAT

mAb-83256 軽鎖相補性決定領域 3 (LCDR3) ペプチド配列
配列番号 571
QQDSNHPLT

mAb-83256 LCDR1 DNA 配列
配列番号 572
AGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCC

mAb-83256 LCDR2 DNA 配列
配列番号 573
GATGCATCCAAAAGGGCCACT

mAb-83256 LCDR3 DNA 配列
配列番号 574
CAGCAGGACAGTAACCACCCTCTCACT

FIG. 16E

mAb-83256 軽鎖可変領域 (VL) ペプチド配列
配列番号 575
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFS
GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQDSNHPLTFGGGTKVEIK

mAb-83256 VL DNA 配列
配列番号 576
GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC
CCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAA
CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAAAAGGGCCACTGGCATCCC
AGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTA
GAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGACAGTAACCACCCTCTCACTTT
TGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

FIG. 16F

【配列表】
20255087400000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/82761

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. C07K 16/28, A61K 47/68 (2023.01)
ADD.
CPC - INV. C07K 16/2851, A61K 47/6803
ADD. C07K 2317/56, C07K 2317/565
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)
See Search History document

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2019/215590 A1 (ANOKION SA) 14 November 2019 (14.11.2019) para [00117], claim 13.	33-36
Y --- A	WO 2022/006327 A1 (SILVERBACK THERAPEUTICS, INC.) 6 January 2022 (06.01.2022) claim 1.	33-36 --- 1-21, 84-87
Y --- A	US 2016/0304862 A1 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) 20 October 2016 (20.10.2016) SEQ ID NO: 38	33-36 --- 1-21
Y	US 2017/0240631 A1 (ALECTOR, LLC.) 24 August 2017 (24.08.2017) SEQ ID NO: 289	35, 36
A	US 2016/0296609 A1 (BAYLOR RESEARCH INSTITUTE) 13 October 2016 (13.10.2016) para [0012], claims 1, 2, 5	1-21, 33-36

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"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
18 September 2023	OCT 30 2023
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. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/62761

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2017/0088620 A1 (AMGEN, INC.) 30 March 2017 (30.03.2017) SEQ ID NO: 32539	84-87
A	US 2020/0376034 A1 (DRAGONFLY THERAPEUTICS, INC.) 3 December 2020 (03.12.2020) SEQ ID NO: 287	84-87

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/62781

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

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

   a. ☐ forming part of the international application as filed.

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

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

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

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/62761

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.:
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:

3. ☒ Claims Nos.: 22-32, 37-69, 78, 82, 83
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:
----Go to Extra Sheet for continuation-----

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.:
Claims 1-21, 33-36, 84-87 limited to SEQ ID NOs: 9-16, 25-27, 31, 32, 297-299, 303, 313-315, 319

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

Remark on Protest

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

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

☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/62761

——continuation of Box III: Observations where Unity of Invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-21, 33-36, 84-95 drawn to an asialoglycoprotein 1 (ASGR1) binding polypeptide.
The ASGR1 binding polypeptide will be searched to the extent that the binding polypeptide comprises the first name HCDR-1, 2, 3, SEQ ID NOs; 9, 10, 11 respectively (claim 1)(comprised by heavy chain variable region SEQ ID NO: 15), and LCDR-1, 2, 3 SEQ ID NOs: 25, 26, 27 respectively (comprised by light chain variable region SEQ ID NO: 31), with a polynucleotide encoding the first named ASGR1 HCDR-1,2,3, SEQ ID NO: 16 (claim 9)[comprises individual polynucleotides encoding HCDR-1, 2, 3 respectively, SEQ ID NOs 12, 13, 14 in claim 8] and a polynucleotide encoding the first named LCDR-1, 2, 3, SEQ ID NO: 32 (claim 11)[comprises individual polynucleotides encoding LCDR-1, 2, 3 SEQ ID NOs: 25, 26, 27, respectively, in claim 10). This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. It is believed that claims 1-21, 33-36 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass SEQ ID NOs: 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 25, 26, 27, 31, 32.
Additional ASGR1 binding polypeptides and the polynucleotides encoding them will be searched upon payment of additional fees. Applicant must specify the claims that encompass any additional elected polypeptides or polynucleotides. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined. An exemplary election would be: HCDR-1,2,3 SEQ ID NOs: 297, 298, 299 respectively, VH SEQ ID NO: 303, LCDR-1,2,3 SEQ ID NOs: 313, 314, 315, respectively, VL SEQ ID NO: 319 (claims 84-87).

Group II: Claims 70-77, drawn to a method of inducing tolerance to an antigen.

Group III: Claims 79-81, drawn to a method of delivering an antigen to liver tissue.

The inventions listed as Groups I+, II, III 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:

Special Technical Features:

Group I+ invention share the special technical feature of an asialoglycoprotein 1 (ASGR1) binding polypeptide composition, not required by Groups II or III.

Group II has the special technical feature of inducing tolerance comprising administering an antibody, not required by Groups I+ or III.

Group III has the special technical feature of a method of delivering an antigen to liver tissue comprising contacting the antigen-antibody complex to liver tissue in situ, not required by Groups I+ or II.

No technical features are shared between the polypeptide and polynucleotide sequences of Group I+, and, accordingly, this group lacks unity a priori.

Common Technical Features:

Additionally, even if Group I+ inventions and Groups II-III were considered to share the technical features of:

1. Group I+ inventions share the common technical feature of an asialoglycoprotein receptor 1 (ASGR1) binding polypeptide comprising a heavy chain variable region comprising an HCDR1, HCDR2, HCDR3 and a light chain variable region comprising an LCDR1, LCDR2 and LCDR3.

2. Groups I+ and II share the common technical feature an asialoglycoprotein receptor 1 (ASGR1) binding polypeptide comprising a heavy chain variable region comprising an HCDR1, HCDR2, HCDR3.

3. Groups I+ and III share the common technical feature of an ASGR1 binding polypeptide fused or conjugated to a toleragenic antigen.

However, said common technical features do not represent a contribution over the prior art, and are disclosed by WO 2022/006327 A1 [published 6 January 2022] to Silverback Therapeutics, Inc. (hereinafter "Silverback") and WO 2013/121296 A1 to Ecole Polytechnique Federale De Lausanne (hereinafter "Lausanne").

——continued on next sheet——

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/62761

continued from previous sheet

As to common technical feature #1, Silverback discloses an asialoglycoprotein receptor 1 (ASGR1) binding polypeptide comprising a heavy chain variable region comprising an HCDR1, HCDR2, HCDR3 and a light chain variable region comprising an LCDR1, LCDR2 and LCDR3 (claim 1; "A myeloid cell agonist conjugate, comprising: (a) an anti-asialoglycoprotein receptor 1 (ASGR1) antibody, or an antigen- binding fragment thereof, comprising a heavy chain variable region (VH) and a light chain variable region (VL), wherein: (i) the VH comprises a CDR1 (VH-CDR1) comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO:1, a VH-CDR2 comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO:8, a VH-CDR3 comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO:13; and the VL comprises a CDR1 (VL-CDR1) comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO:18, a VL-CDR2 comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO:23, and a VL-CDR3 comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO:33").

As to common technical feature #2, Silverback discloses an asialoglycoprotein receptor 1 (ASGR1) binding polypeptide comprising a heavy chain variable region comprising an HCDR1, HCDR2, HCDR3 (claim 1).

As to common technical feature #3, Silverback discloses an asialoglycoprotein receptor conjugate (claim 1). Silverback does not disclose that the conjugate comprises is a toleragenic antigen. However, Lausanne disclose an antibody conjugated to a toleragenic antigen (Claims 1 and 3 ; "1. A pharmaceutically acceptable composition comprising: a molecular fusion that comprises a tolerogenic antigen and an erythrocyte-binding moiety that specifically binds an erythrocyte in the patient"; "3. The composition of claim 1 or 2 wherein the erythrocyte-binding moiety is chosen from the group consisting of ... an antibody, an antibody fragment, and a single chain antigen binding domain (ScFv)").

As the common technical features were known in the art at the time of the invention, they cannot be considered common special technical features that would otherwise unify the groups. The inventions lack unity with one another.

Therefore, Groups I+, II, III lack unity of invention under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

Item 4 (continued): Claims 22-32, 37-69, 78, 82, 83 are dependent claims and are not drafted according to the second and third sentences of PCT Article 33(4).

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07K	*14/47 (2006.01)*	C07K	14/47		
A61K	*39/395 (2006.01)*	A61K	39/395	N	
A61P	*37/02 (2006.01)*	A61K	39/395	D	
A61P	*37/06 (2006.01)*	A61P	37/02		
A61P	*25/00 (2006.01)*	A61P	37/06		
A61P	*3/10 (2006.01)*	A61P	25/00		
A61P	*19/02 (2006.01)*	A61P	3/10		
A61P	*29/00 (2006.01)*	A61P	19/02		
A61P	*17/00 (2006.01)*	A61P	29/00	１０１	
A61P	*27/02 (2006.01)*	A61P	17/00		
A61P	*25/16 (2006.01)*	A61P	27/02		
A61P	*21/04 (2006.01)*	A61P	25/16		
A61P	*1/00 (2006.01)*	A61P	21/04		
A61P	*1/16 (2006.01)*	A61P	1/00		
		A61P	1/16		
		A61P	29/00		

(32)優先日　令和5年2月6日(2023.2.6)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/483,466
(32)優先日　令和5年2月6日(2023.2.6)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ラン、シュマン・ドゥ・ラ・ダン・ドッシュ１ア、ウペエフエル・イノヴァシオン・パルク－エル
(72)発明者　コンリー，グレゴリー　ポール
スイス、ツェーハー－１０２４エキュブラン、シュマン・ドゥ・ラ・ダン・ドッシュ１ア、ウペエフエル・イノヴァシオン・パルク－エル
(72)発明者　ワッサフ，ディーナ　サミ
スイス、ツェーハー－１０２４エキュブラン、シュマン・ドゥ・ラ・ダン・ドッシュ１ア、ウペエフエル・イノヴァシオン・パルク－エル
(72)発明者　ゴールドスタイン，レベッカ　アイリーン
スイス、ツェーハー－１０２４エキュブラン、シュマン・ドゥ・ラ・ダン・ドッシュ１ア、ウペエフエル・イノヴァシオン・パルク－エル
(72)発明者　シルバーマン，ジュリー　ミッシェル
スイス、ツェーハー－１０２４エキュブラン、シュマン・ドゥ・ラ・ダン・ドッシュ１ア、ウペエフエル・イノヴァシオン・パルク－エル
(72)発明者　ニールソン，ネルズ　ピーター，ザ　セカンド
スイス、ツェーハー－１０２４エキュブラン、シュマン・ドゥ・ラ・ダン・ドッシュ１ア、ウペエフエル・イノヴァシオン・パルク－エル
(72)発明者　パウリ，ノエル　トーマス
スイス、ツェーハー－１０２４エキュブラン、シュマン・ドゥ・ラ・ダン・ドッシュ１ア、ウペエフエル・イノヴァシオン・パルク－エル

Fターム（参考） 4C085 AA13 AA14 BB11 BB41 BB42 BB43 BB44
4H045 AA11 AA30 BA10 BA41 BA50 CA30 CA40 DA76 EA20 FA74