(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2012-229271
(P2012-229271A)
(43)公開日　平成24年11月22日(2012.11.22)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 39/395	(2006.01)	A61K	39/395	D	4C084
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	121	4C085
A61K 45/00	(2006.01)	A61K	45/00		4C086
A61K 31/663	(2006.01)	A61K	39/395	N	4H045
A61P 19/10	(2006.01)	A61K	39/395	E	

審査請求 有　請求項の数 1　ＯＬ　外国語出願　（全 118 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2012-186613 (P2012-186613)
(22)出願日　平成24年8月27日 (2012.8.27)
(62)分割の表示　特願2008-549592 (P2008-549592)の分割
原出願日　平成19年1月4日 (2007.1.4)
(31)優先権主張番号　60/756,944
(32)優先日　平成18年1月5日 (2006.1.5)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　504389991
ノバルティス　アーゲー
スイス国　バーゼル　リヒトシュトラーセ　３５
(71)出願人　500570793
ゾーマ　テクノロジー　リミテッド
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４７１０，　バークレー，　セブンス　ストリート　２９１０
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100062409
弁理士　安村　高明
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹

最終頁に続く

(54)【発明の名称】癌転移および癌転移に関連する骨量減少を予防および処置するための方法

(57)【要約】
【課題】癌転移および癌転移に関連する骨量減少を予防および処置するための方法の提供。
【解決手段】治療薬と組み合わされたＭ－ＣＳＦアンタゴニストを対象に投与することにより骨溶解、癌転移および癌転移に関連する骨量減少を防御および処置するための方法が提供される。本発明の一つの実施態様では、骨溶解性障害を患うかまたはその危険性を有する対象に単剤治療の量のＭ－ＣＳＦアンタゴニストおよび単剤治療上有効な量の第二の抗破骨細胞薬を約１日から１年の移行期間の間投与し、その間Ｍ－ＣＳＦアンタゴニストは活性破骨細胞の数を治療上望ましいレベルまで低下させることを含む、その対象を処置するための方法が提供される。Ｍ－ＣＳＦアンタゴニストの実例には、Ｍ－ＣＳＦ抗体が挙げられ、そして第二の抗破骨細胞薬の実例には、ビスホスホネート系および抗ＲＡＮＫＬ抗体を含むＲＡＮＫＬ阻害剤が挙げられる。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
本願明細書に記載された発明。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は別の治療薬と組み合わされたＭ－ＣＳＦアンタゴニストを対象に投与することにより、癌転移および癌転移に関連する骨量減少（ｂｏｎｅ　ｌｏｓｓ）を含む骨溶解性疾患を防御および処置するための方法に関する。
【背景技術】
【０００２】
（発明の背景）
骨吸収を媒介する破骨細胞は骨溶解性疾患を含む正常および異常な骨リモデリング過程に関与する。破骨細胞は造血細胞から分化する多核細胞である。破骨細胞が不完全な細胞分裂よりもむしろ、骨髄の造血幹細胞に由来する単核前駆体の融合により形成されることは一般的に知られている（Ｃｈａｍｂｅｒｓ、Ｂｏｎｅ　ａｎｄ　Ｍｉｎｅｒａｌ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　６：１－２５（１９８９）；Ｇｏｔｈｌｉｎｇら、Ｃｌｉｎ　Ｏｒｔｈｏｐ　Ｒｅｌａｔ　Ｒ．１２０：２０１－２２８（１９７６）；Ｋａｈｎら、Ｎａｔｕｒｅ　２５８：３２５－３２７（１９７５）、Ｓｕｄａら、Ｅｎｄｏｃｒ　Ｒｅｖ　１３：６６－８０、（１９９２）；Ｗａｌｋｅｒ、Ｓｃｉｅｎｃｅ　１８０：８７５（１９７３）；Ｗａｌｋｅｒ、Ｓｃｉｅｎｃｅ　１９０：７８５－７８７（１９７５）；Ｗａｌｋｅｒ、Ｓｃｉｅｎｃｅ　１９０：７８４－７８５（１９７５））。これらは単球－マクロファージ細胞系と共通の幹細胞を共有する（Ａｓｈら、Ｎａｔｕｒｅ　２８３：６６９－６７０（１９８０）、Ｋｅｒｂｙら、Ｊ．Ｂｏｎｅ　Ｍｉｎｅｒ　Ｒｅｓ　７：３５３－６２（１９９２））。破骨細胞前駆体の成熟多核破骨細胞への分化はホルモン性および局部刺激を含む様々な因子を必要とし（Ａｔｈａｎａｓｏｕら、Ｂｏｎｅ　Ｍｉｎｅｒ　３：３１７－３３３（１９８８）；Ｆｅｌｄｍａｎら、Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ　１０７：１１３７－１１４３（１９８０）；Ｗａｌｋｅｒ、Ｓｃｉｅｎｃｅ　１９０：７８４－７８５（１９７５）；Ｚｈｅｎｇら、Ｈｉｓｔｏｃｈｅｍ　Ｊ　２３：１８０－１８８（１９９１））、そして生体骨および骨細胞は破骨細胞発達において非常に重要な役割を果たすことが示されている（Ｈａｇｅｎａａｒｓら、Ｂｏｎｅ　Ｍｉｎｅｒ　６：１７９－１８９（１９８９））。骨芽または骨髄間質細胞もまた破骨細胞分化に必要とされる。破骨細胞形成を支持するこれらの細胞により生成される因子の一つはマクロファージコロニー刺激因子、Ｍ－ＣＳＦである（Ｗｉｋｔｏｒ－Ｊｅｄｒｚｅｊｃｚａｋら、Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　ＵＳＡ　８７：４８２８－４８３２（１９９０）；Ｙｏｓｈｉｄａら、Ｎａｔｕｒｅ　３４５：４４２－４４４（１９９０））。ＮＦ－κＢリガンドに関する受容体アクチベーター（ＲＡＮＫＬ、ＴＲＡＮＣＥ、ＯＤＦおよびＯＰＧＬとしても公知）は別のシグナルであり（Ｓｕｄａら、Ｅｎｄｏｃｒ　Ｒｅｖ　１３：６６－８０（１９９２））、それにより骨芽／間質細胞が破骨細胞および破骨細胞前駆体に位置する受容体、ＲＡＮＫ（ＴＲＡＮＣＥＲ）を介する破骨細胞形成および吸収を刺激する（Ｌａｃｅｙら、Ｃｅｌｌ　９３：１６５－１７６（１９９８）；Ｔｓｕｄａら、Ｂｉｏｃｈｅｍ　Ｂｉｏｐｈｙｓ　Ｒｅｓ　Ｃｏ　２３４：１３７－１４２（１９９７）；Ｗｏｎｇら、Ｊ　Ｅｘｐ　Ｍｅｄ　１８６：２０７５－２０８０（１９９７）；Ｗｏｎｇら、Ｊ　Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ　２７２：２５１９０－２５１９４（１９９７）；Ｙａｓｕｄａら、Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ　１３９：１３２９－１３３７（１９９８）；Ｙａｓｕｄａら、Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　ＵＳ　９５：３５９７－３６０２（１９９８））。骨芽細胞はまたオステオプロテジェリン（ＯＰＧ、ＯＣＩＦとしても公知）と称される、破骨細胞形成を強く阻止するタンパク質を分泌し、それはＲＡＮＫＬに関するデコイ受容体として作用し、したがってＲＡＮＫおよびＲＡＮＫＬを介する破骨細胞と骨芽細胞との間の陽性シグナルを阻止する。

【０００３】
破骨細胞はミネラルおよび有機骨マトリックスの双方の溶解に寄与する（Ｂｌａｉｒら、Ｊ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ １０２：１１６４－１１７２（１９８６））。破骨細胞は特殊な膜部分ならびに、酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ（ＴＲＡＰ）（Ａｎｄｅｒｓｏｎら、１９７９）、炭酸脱水酵素ＩＩ（Ｖａａｎａｎｅｎら、Ｈｉｓｔｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ７８：４８１－４８５（１９８３））、カルシトニン受容体（Ｗａｒｓｈａｆｓｋｙら、Ｂｏｎｅ ６：１７９－１８５（１９８５））およびビトロネクチン受容体（Ｄａｖｉｅｓら、Ｊ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ １０９：１８１７－１８２６（１９８９））のようないくつかの膜および細胞質マーカーを伴う独特な極性形態学を表現する高分化型細胞を表す。多核破骨細胞は通常１０個未満の核を含有するが、それらは直径１０μｍと１００μｍの間である１００個までの核を含有し得る（Ｇｏｔｈｌｉｎｇら、Ｃｌｉｎ Ｏｒｔｈｏｐ Ｒｅｌａｔ Ｒ １２０：２０１－２２８（１９７６））。これによりそれらは光学顕微鏡により比較的容易に同定されることになる。それらは活性化状態にあるときに高度に空胞化され、そしてまた高い代謝速度の指標である多くのミトコンドリアを含有する（Ｍｕｎｄｙ、Ｐｒｉｍｅｒ ｏｎ ｔｈｅ ｍｅｔａｂｏｌｉｃ ｂｏｎｅ ｄｉｓｅａｓｅｓ ａｎｄ ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ ｏｆ ｍｉｎｅｒａｌ ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ、１８－２２頁（１９９０））。破骨細胞は破骨性骨転移において主要な役割を果たすので、当分野では破骨細胞刺激および機能を防御するための新しい薬剤および方法が必要とされる。

【０００４】
癌転移は癌患者における術後または治療後の再発の主な原因である。処置を開発するための集中的な努力にもかかわらず、癌転移は治療に対して依然実質的に不応性である。骨は種々の型のヒト癌（乳腺、肺、前立腺および甲状腺癌）の転移の最も一般的な部位の一つである。破骨性骨転移の発症は難治性の疼痛、高度な骨折し易さ、神経圧迫および高カルシウム血症による深刻な病的状態を引き起こす。これらの臨床上の問題にもかかわらず、癌転移に関連する骨量減少に利用可能な処置はわずかしかない。

【０００５】
骨溶解性疾患を標的とするいくつかの治療計画が現在用いられているか、または開発中であり、ここでは主に破骨細胞の形成または活性を阻止することにより骨吸収を遮断する薬物の開発に尽力している。ビスホスホネート系（ＢＰｓ）、骨に集中するピロリン酸類似体は今日までの最も有効な骨吸収の阻害剤である。ＢＰｓは破骨細胞に取り込まれ、その活性を阻止し、そして細胞にアポトーシスを被らせ、それにより骨吸収を阻止する。アレンドロネートは脊椎／股関節骨折の有意な減少を示す最初の骨吸収のＢＰ阻害剤であり、そして骨粗鬆症の処置のために承認されている。最新世代のＢＰであるＺｏｍｅｔａは高カルシウム血症ならびに固形腫瘍および多発性骨髄腫における骨疾患の処置のために承認されており、そしてパジェット病ならびに固形腫瘍および多発性骨髄腫の結果である骨転移の処置の可能性に関して調査中である。Ｚｏｍｅｔａは非常に低用量で作用し、そして月１回の１５分間静脈内注入として与えられるが、骨芽細胞にも影響し、そして腎毒性および顎の骨壊死のような副作用を引き起こし得る（非特許文献１；非特許文献２；非特許文献３；非特許文献４；非特許文献５；非特許文献６；非特許文献７；非特許文献８）。したがって骨溶解性疾患および／または骨溶解性骨転移を含む癌転移を防御または処置するための新しい薬剤および方法を同定することが当分野では依然必要とされている。

【先行技術文献】
【非特許文献】
【０００６】
【非特許文献１】ＦｒｏｍｉｇｕｅおよびＢｒｏｄｙ、Ｊ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．Ｉｎｖｅｓｔ．（２００２）２５：３９－４６
【非特許文献２】Ｉｂｒａｈｉｍ，Ａ．ら、Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃ．Ｒｅｓ．（２００３）９：２３９４－９９
【非特許文献３】Ｂｏｄｙ，Ｊ．Ｊ．、Ｔｈｅ Ｂｒｅａｓｔ．（２００３）Ｓ２：Ｓ３

７－４４
【非特許文献４】Ｙａｃｃｏｂｙ，Ｓ．ら、Ｂｒｉｔ．Ｊ．Ｈｅｍａｔ．（２００２）１１６：２７８－８０
【非特許文献５】Ｃｏｒｅｙ，Ｅ．ら、Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃ．Ｒｅｓ．（２００３）９：２９５－３０６
【非特許文献６】Ｃｏｌｅｍａｎ，Ｒ．Ｅ．、Ｓｅｍ．Ｏｎｃｏｌ．，（２００２）２９（６）：４３－４９
【非特許文献７】Ｃｏｌｅｍａｎ，Ｒ．Ｅ．、Ｅｕｒ．Ｓｏｃ．Ｍｅｄ．Ｏｎｃｏｌ．（２００５）１６：６８７－９５
【非特許文献８】Ｂａｍｉａｓら、Ｊ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ（２００５）１３：８５８０－８５８７

【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００７】
（発明の要旨）
本発明の組成物および方法は当分野において前記された、およびその他の関連する必要性を満足する。本発明の一つの実施態様では、骨溶解性障害を患うかまたはその危険性を有する対象に単剤治療の量のＭ－ＣＳＦアンタゴニストおよび単剤治療上有効な量の第二の抗破骨細胞薬を約１日から１年の移行期間（ｔｒａｎｓｉｔｉｏｎ ｐｅｒｉｏｄ）の間投与し、その間Ｍ－ＣＳＦアンタゴニストは活性破骨細胞の数を治療上望ましいレベルまで低下させることを含む、その対象を処置するための方法が提供される。Ｍ－ＣＳＦアンタゴニストの実例には、Ｍ－ＣＳＦ抗体が挙げられ、そして第二の抗破骨細胞薬の実例には、ビスホスホネート系および抗ＲＡＮＫＬ抗体を含むＲＡＮＫＬ阻害剤が挙げられる。抗Ｍ－ＣＳＦ抗体および破骨細胞阻害剤を伴う方法および／または使用は本明細書では場合によっては国際公開番号第ＷＯ２００５／０６８５０３号に開示されるＲＸ１、５Ｈ４、ＭＣＩおよびＭＣ３由来の抗体の使用を排除する。移行期間の長さは、例えば少なくとも１日から１年までででよく、そして例えば破骨細胞成長または活性の関連マーカーによりモニタリングすることができる。これに代えて、それらを同時に与えることができる。
【０００８】
実例として骨形成のマーカーには、限定するものではないがカルシウム、ならびに全および骨特異的アルカリ性ホスファターゼ（ＢＡＰ）、オステオカルシン（ＯＣ、骨ｇｌａタンパク質）、ＩＣ型プロコラーゲンプロペプチド（ＰＩＣＰ）、ＩＮ型プロコラーゲンプロペプチド（ＰＩＮＰ）が挙げられ、そして骨吸収のマーカーには、限定するものではないがＮＴＸ（骨コラーゲンのＮ末端架橋テロペプチド）およびＣＴＸ（骨コラーゲンのＣ末端架橋テロペプチド）、ピリジニウム架橋（ピリジノリンおよびデオキシピリジノリン（ＤＰＤ））および関連ペプチド、骨のＩ型コラーゲン分解産物、ヒドロキシプロリンおよびヒドロキシリジングリコシド、酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ（ＴＲＡＣＰ）、ならびに骨シアロタンパク質（ＢＳＰ）が挙げられる。Ｆｏｈｒら、Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．Ｍｅｔａｂ．，８８（１１）：５０５９－５０７５（２００３年１１月）を参照のこと。
【０００９】
関連する実施態様では、第二の抗破骨細胞薬が移行期間の後に中断される前記された方法が提供される。その他の関連する実施態様では、第二の抗破骨細胞薬を移行期間の後に減少させる前記された方法が提供される。さらなる関連する実施態様では、Ｍ－ＣＳＦアンタゴニストの量を移行期間の後に減少させる前記された方法が提供される。
【００１０】
本発明の方法がＭ－ＣＳＦとその受容体（Ｍ－ＣＳＦＲ）との間の相互作用を阻止することによりその治療可能性を達成すると企図される。Ｍ－ＣＳＦ／Ｍ－ＣＳＦＲ相互作用の阻止が破骨細胞増殖および／または分化を阻止することがさらに企図される。本発明のいずれかの方法または組成物では、Ｍ－ＣＳＦアンタゴニストは抗Ｍ－ＣＳＦ抗体を含む

ポリペプチド；抗Ｍ－ＣＳＦＲ抗体を含むポリペプチド；Ｍ－ＣＳＦムテインもしくはその誘導体を含む可溶性ポリペプチド；またはＭ－ＣＳＦＲムテインもしくはその誘導体を含む可溶性ポリペプチド；またはＭ－ＣＳＦもしくはＭ－ＣＳＦＲの発現を阻止する核酸分子でよい。種々のＭ－ＣＳＦアンタゴニストの同定、生成および修飾は国際公開番号第ＷＯ２００５／０６８５０３号に記載され、その全てを出典明示により本明細書の一部とする。

【００１１】

Ｍ－ＣＳＦ抗体はポリクローナル抗体；モノクローナル抗体；ヒト化抗体；ヒト抗体；ヒト改変抗体；キメラ抗体；Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）$_2$もしくはＦ$_v$抗体フラグメント；または前記された抗体のいずれか一つの抗体のムテインでよい。

【００１２】

骨溶解を阻止する本発明のＭ－ＣＳＦ抗体は国際公開番号第ＷＯ２００５／０６８５０３号（Ｍ－ＣＳＦ抗体に関するその教示に関してその全てを出典明示により本明細書の一部とする）に記載されている。

【００１３】

本発明の一つの実施態様では、図１、３および４の各々に示されるアミノ酸配列を有するネズミモノクローナル抗体ＲＸ１、ＭＣ１またはＭＣ３のいずれか一つと同一のＭ－ＣＳＦのエピトープに特異的に結合する機能的フラグメントを含む非ネズミモノクローナル抗体が提供される。関連する実施態様では抗体がポリクローナル抗体；Ｈｕｍａｎ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ（商標）抗体を含むモノクローナル抗体；ヒト化抗体；ヒト抗体；；キメラ抗体；Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）２；Ｆｖ；Ｓｃ　ＦｖまたはＳＣＡ抗体フラグメント；ダイアボディー；直鎖状抗体；または好ましくは少なくとも１０$^{-7}$、１０$^{-8}$もしくは１０$^{-9}$またはそれより高い結合親和性を保持するこれらの抗体のいずれか一つのムテイン；からなる群から選択される前記された抗体が提供される。Ｍ－ＣＳＦへの結合に関して、図１に示されるアミノ酸配列を有するモノクローナル抗体ＲＸ１、ＭＣ１および／またはＭＣ３と７５％を超えて競合する機能的フラグメントを含む非ネズミモノクローナル抗体もまた企図される。

【００１４】

別の実施態様では、非ネズミモノクローナル抗体またはその機能的フラグメントが図７のアミノ酸９８－１０５の少なくとも４、５、６、７または８個の近接する残基を含むＭ－ＣＳＦのエピトープに結合する機能的フラグメントを含む該非ネズミモノクローナル抗体が提供される。

【００１５】

別の実施態様では、本発明は非ネズミモノクローナル抗体またはその機能的フラグメントが図７のアミノ酸６５－７３または１３８－１４４の少なくとも４、５、６、７または８個の近接する残基を含むＭ－ＣＳＦのエピトープ（５Ｈ４またはＭＣ３により認識されるＭ－ＣＳＦエピトープに相当する）に結合する機能的フラグメントを含む該非ネズミモノクローナル抗体を提供する。

【００１６】

さらに別の実施態様では、図７のアミノ酸９８－１０５を含むＭ－ＣＳＦのエピトープに結合する前記された抗体またはフラグメントが提供される。関連する実施態様では、図１ＡのＣＤＲ３を含む前記された抗体が提供される。別の実施態様では、図１Ａで示されるネズミ抗体ＲＸ１の少なくとも１、２、３、４、５または６個のＣＤＲを含む抗体が提供される。ネズミ抗体ＲＸ１の少なくとも１、２、３、４または５個のＣＤＲを含むかかる抗体はまた図８Ａ－Ｂで示される抗体５Ｈ４の６個のＣＤＲのいずれかの少なくとも１、２、３、４または５個のＣＤＲを含んでなってよい。これに代えてネズミ抗体ＲＸ１の少なくとも１、２、３、４または５個のＣＤＲを含む抗体はまた図８Ａ－Ｂで示される抗体ＭＣ１の６個のＣＤＲのいずれかの少なくとも１、２、３、４または５個のＣＤＲを含んでなってよい。さらに別の代替えでは、前記された抗体はまた図８Ａ－Ｂで示される抗体ＭＣ３の６個のＣＤＲのいずれかの少なくとも１、２、３、４または５個のＣＤＲを含

んでなってよい。関連する実施態様では、ネズミ抗体ＲＸ１の少なくとも１、２、３、４または５個のＣＤＲを含む抗体は提供される図８Ａ－Ｂで示されるコンセンサスＣＤＲの少なくとも１、２、３、４または５個のＣＤＲを含んでなってよい。さらに別の関連する実施態様では、前記された抗体では（複数の）コンセンサスＣＤＲの一つまたはそれより多い残基はネズミ抗体ＲＸ１、５Ｈ４、ＭＣ１またはＭＣ３のＣＤＲのいずれかの対応する残基により置換されている。抗体の一つまたはそれより多いアミノ酸が例えばＣＤＲの保存置換、および／または低および中リスク残基における保存もしくは非保存変化により変異していたとしても、望ましい結合親和性を保持することができる。

【００１７】

本発明の別の実施態様では、図１Ａ、２、３または４で示されるアミノ酸配列に対して少なくとも６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８または９９％相同である可変重鎖アミノ酸配列を含む前記された抗体のバリアントが提供される。関連する実施態様では、抗体は図１Ａ、２、３または４で示されるアミノ酸配列に対して少なくとも６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８または９９％相同である可変軽鎖アミノ酸配列を含む。

【００１８】

さらに別の実施態様では、抗体はヒト抗体配列の定常領域ならびに一つまたはそれより多い重および軽鎖可変フレームワーク領域を含む。関連する実施態様では、抗体はヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３またはＩｇＧ４の修飾または未修飾定常領域を含む。好ましい実施態様では、定常領域はヒトＩｇＧ１またはＩｇＧ４であり、それは場合によっては特定の特性を強化または低下させるために修飾され得る。ＩｇＧ１の場合、定常領域、特にヒンジまたはＣＨ２領域に対する修飾は、ＡＤＣＣおよび／またはＣＤＣ活性を含むエフェクター機能を上昇または低下させ得る。その他の実施態様では、ＩｇＧ２定常領域を修飾して抗体－抗原凝集形成を低下させる。ＩｇＧ４の場合、定常領域、特にヒンジ領域に対する修飾は、半抗体の形成を低下させ得る。

【００１９】

本発明の一つの実施態様では、国際公開番号第ＷＯ２００５／０６８５０３号に記載されるようなネズミ抗体ＲＸ１、５Ｈ４、ＭＣ１もしくはＭＣ３のいずれか一つと同一のＭ－ＣＳＦのエピトープに特異的に結合するか、またはＭ－ＣＳＦに対する結合に関して１０％を超えて、さらに好ましくは２５％を超えて、なおさらに好ましくは５０％を超えて、もっとさらに好ましくは７５％を超えて、そして最も好ましくは９０％を超えて前記されたネズミ抗体のいずれか一つと拮抗する非ネズミモノクローナル抗体が提供される。キメラ、ヒト、ヒト化、ヒト改変抗体またはそれのフラグメントもしくはムテインもしくは化学的に誘導体化されたものを含むかかるネズミ抗体の配列由来の抗体が第ＷＯ２００５／０６８５０３号に記載されている。

【００２０】

Ｍ－ＣＳＦに結合する能力を保持する「ＲＸ１由来の抗体」には以下のいずれか一つが含まれる：

１）相同性決定に関する類似アミノ酸を考慮して、図１で示されるアミノ酸配列に対して少なくとも６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８または９９％相同である可変重鎖アミノ酸配列を含む、および／または図１で示されるアミノ酸配列に対して少なくとも６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８または９９％相同である可変軽鎖アミノ酸配列を含むバリアントを含む、図１に示されるアミノ酸配列を有するネズミ抗体ＲＸ１のアミノ酸バリアント；

２）図１で示されるアミノ酸配列を有するネズミ抗体ＲＸ１の一つまたはそれより多い相補性決定領域（ＣＤＲ）を含んでなり、好ましくはＲＸ１重鎖の少なくともＣＤＲ３を含んでなり、そして好ましくは二つもしくはそれより多い、または三つもしくはそれより多い、または四つもしくはそれより多い、または五つもしくはそれより多い、または六つ

全部のＣＤＲを含むＭ－ＣＳＦ結合ポリペプチド（ネズミ抗体ＲＸ１を除く）；
３）図９Ｂから１２Ｂで示される重および軽鎖アミノ酸配列を有するＨｕｍａｎ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ（商標）抗体または図９Ｂから１２Ｂの元来のＨｕｍａｎ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ（商標）重もしくは軽鎖と少なくとも６０％のアミノ酸配列同一性、さらに好ましくは少なくとも８０％、さらに好ましくは少なくとも８５％、さらに好ましくは少なくとも９０％、そして最も好ましくは例えば６５％、７０％、７５％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％。８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％および１００％を含む少なくとも９５％の同一性を有する重もしくは軽鎖を含むそのバリアント；
４）図９Ｂから１２ＢのＨｕｍａｎ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ（商標）抗体の一つまたはそれより多いＣＤＲの高リスク残基を含んでなり、そして好ましくは二つもしくはそれより多い、または三つもしくはそれより多い、または四つもしくはそれより多い、または五つもしくはそれより多い、または六つ全部のＣＤＲの高リスク残基を含むＭ－ＣＳＦ結合ポリペプチド（ネズミ抗体ＲＸ１を除く）；
５）図１Ｂで示される高リスクアミノ酸残基を保持し、そして図１Ｂで示される低または中リスク残基の一つまたはそれより多い変化を含む；
例えば図１Ｂで示される低リスク残基での一つまたはそれより多い変化および中リスク残基での保存置換を含むか；または
例えば図１Ｂで示される中および高リスクアミノ酸残基を保持し、そして低リスク残基で一つまたはそれより多い変化を含んでなり；
ここで変化は挿入、欠失または置換を含み、そして保存置換でよいか、または改変抗体の配列をヒト軽鎖もしくは重鎖配列、ヒト生殖系軽鎖もしくは重鎖配列、コンセンサスヒト軽鎖もしくは重鎖配列、またはコンセンサスヒト生殖系軽鎖もしくは重鎖配列に近づけることができる；
Ｈｕｍａｎ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ（商標）抗体またはバリアント。かかる抗体は好ましくは少なくとも10^{-7}、10^{-8}もしくは10^{-9}またはそれより高い親和性を伴ってＭ－ＣＳＦに結合し、そして好ましくはＭ－ＣＳＦの活性を誘起する破骨細胞形成を中和する。

【００２１】

同様にＭ－ＣＳＦに結合する能力を保持する「ＭＣ３由来の抗体」には以下のいずれか一つが含まれる：
１）相同性決定に関する類似アミノ酸を考慮して、図４で示されるアミノ酸配列に対して少なくとも６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８または９９％相同である可変重鎖アミノ酸配列を含む、および／または図４で示されるアミノ酸配列に対して少なくとも６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８または９９％相同である可変軽鎖アミノ酸配列を含むバリアントを含む、図４に示されるアミノ酸配列を有するネズミ抗体ＭＣ３のアミノ酸バリアント；
２）図４で示されるアミノ酸配列を有するネズミ抗体ＭＣ３の一つまたはそれより多い相補性決定領域（ＣＤＲ）を含んでなり、好ましくはＭＣ３重鎖の少なくともＣＤＲ３を含んでなり、そして好ましくは二つもしくはそれより多い、または三つもしくはそれより多い、または四つもしくはそれより多い、または五つもしくはそれより多い、または六つ全部のＣＤＲを含むＭ－ＣＳＦ結合ポリペプチド（場合によってはネズミ抗体ＭＣ３を含むかまたは除く）；
３）Ｓｔｕｄｎｉｃｋａら、米国特許第５，７６６，８８６号および本明細書の実施例４Ａに示される方法に従って、図１３Ｃ－１３Ｅに示されるＫａｂａｔ番号付けを用いて、低、中および高リスク残基を同定するためにネズミ配列を変化させることにより作成されたＨｕｍａｎ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ（商標）抗体；かかる抗体は少なくとも一つの以下の重鎖および少なくとも一つの以下の軽鎖を含む：（ａ）低リスク残基の全てが修飾されており、必要によりヒト参照免疫グロブリン配列と同一の残基になる重鎖、または（ｂ

）低および中リスク残基の全てが修飾されており、必要によりヒト参照免疫グロブリン配列と同一の残基になる重鎖、（ｃ）低リスク残基の全てが修飾されており、必要によりヒト参照免疫グロブリン配列と同一の残基になる軽鎖、または（ｄ）低および中リスク残基の全てが修飾されており、必要によりヒト参照免疫グロブリン配列と同一の残基になる軽鎖；

４）元来のＨｕｍａｎ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ（商標）重または軽鎖と少なくとも６０％のアミノ酸配列同一性、さらに好ましくは少なくとも８０％、さらに好ましくは少なくとも８５％、さらに好ましくは少なくとも９０％、そして最も好ましくは例えば６５％、７０％、７５％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％。８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％および１００％を含む少なくとも９５％の同一性を有する重または軽鎖を含む前記のパラグラフ（３）において前記された抗体のバリアント；

５）図４のネズミＭＣ３抗体の一つまたはそれより多いＣＤＲの高リスク残基を含んでなり、そして好ましくは二つもしくはそれより多い、または三つもしくはそれより多い、または四つもしくはそれより多い、または五つもしくはそれより多い、または六つ全部のＣＤＲの高リスク残基を含むＭ－ＣＳＦ結合ポリペプチド（場合によってはネズミ抗体ＭＣ３を含むかまたは除く）；

６）ネズミＭＣ３抗体の高リスクアミノ酸残基を保持し、そして低または中リスク残基で一つまたはそれより多い変化を含む；

例えば低リスク残基での一つまたはそれより多い変化および中リスク残基での保存置換を含むか；または

例えば中および高リスクアミノ酸残基を保持し、そして低リスク残基で一つまたはそれより多い変化を含んでなり；

ここで変化は挿入、欠失または置換を含み、そして保存置換でよいか、または改変抗体の配列をヒト軽鎖もしくは重鎖配列、ヒト生殖系軽鎖もしくは重鎖配列、コンセンサスヒト軽鎖もしくは重鎖配列、またはコンセンサスヒト生殖系軽鎖もしくは重鎖配列に近づけることができる；

Ｈｕｍａｎ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ（商標）抗体またはバリアント。かかる抗体は好ましくは少なくとも10^{-7}、10^{-8}もしくは10^{-9}またはそれより高い親和性を伴ってＭ－ＣＳＦに結合し、そして好ましくはＭ－ＣＳＦの活性を誘起する破骨細胞形成を中和する。

【００２２】

「５Ｈ４由来の抗体」または「ＭＣ１由来の抗体」なる用語は前記の記載に従って同様に定義される。

【００２３】

本明細書にて詳細に記載されるように、Ｈｕｍａｎ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ（商標）抗体またはバリアントを含むＲＸ１、５Ｈ４、ＭＣ１またはＭＣ３由来の抗体は、ＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭまたはＩｇＥのような異なるアイソタイプのものでよい。ＩｇＧクラスの抗体は異なる定常領域を含むことができ、例えばＩｇＧ２抗体をＩｇＧ１またはＩｇＧ４定常領域を表示するように修飾することができる。好ましい実施態様では、本発明は修飾または未修飾ＩｇＧ１またはＩｇＧ４定常領域を含むＨｕｍａｎ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ（商標）抗体またはバリアントを提供する。ＩｇＧ１の場合、定常領域、特にヒンジまたはＣＨ２領域に対する修飾は、ＡＤＣＣおよび／またはＣＤＣ活性を含むエフェクター機能を上昇または低下させることができる。その他の実施態様では、ＩｇＧ２定常領域を修飾して抗体－抗原凝集形成を低下させる。ＩｇＧ４の場合、定常領域、特にヒンジ領域に対する修飾は半抗体の形成を低下させることができる。具体的な例示的な実施態様では、ＩｇＧ４ヒンジ配列Ｃｙｓ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－ＣｙｓをＩｇＧ１ヒンジ配列Ｃｙｓ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｃｙｓに変異させることが提供される。

【００２４】

前記されたＭ－ＣＳＦアンタゴニストまたはＭ－ＣＳＦ抗体および薬学的に許容される

担体、賦形剤または希釈剤を含む医薬組成物を本発明に従って投与することができる。

【００２５】

二つまたはそれより多いＭ－ＣＳＦアンタゴニストを一緒に混合するか、またはＭ－ＣＳＦアンタゴニストおよび第二の抗破骨細胞薬を同時投与して、癌転移および／または癌転移に関連する骨量減少を含む本発明の骨溶解性疾患に対して改善された効果を提供することはさらに有利であり得る。

【００２６】

本発明の例示的な実施態様では、第二の抗破骨細胞薬がビスホスホネートである前記された方法が提供される。さらなる実施態様では、ビスホスホネートはゾレドロネート（ｚｏｌｅｄｒｏｎａｔｅ）、パミドロネート（ｐａｍｉｄｒｏｎａｔｅ）、クロドロネート（ｃｌｏｄｒｏｎａｔｅ）、エチドロネート（ｅｔｉｄｒｏｎａｔｅ）、チルドロネート（ｔｉｌｕｄｒｏｎａｔｅ）、アレンドロネート（ａｌｅｎｄｒｏｎａｔｅ）、イバンドロナート（ｉｂａｎｄｒｏｎａｔｅ）またはリセドロネート（ｒｉｓｅｄｒｏｎａｔｅ）である。その他の抗破骨細胞薬の実例にはビスホスホネート系、ＰＴＨｒＰ中和剤（例えば抗体、アンチセンス、ｓｉＲＮＡ）、カテプシンＫ阻害剤、ＭＩＰ－１－αアンタゴニスト、ＲＡＮＫ／ＲＡＮＫＬ中和剤（例えば抗ＲＡＮＫ抗体、抗ＲＡＮＫＬ抗体またはアンチセンス、可溶性ＲＡＮＫＬ受容体またはそのムテイン）、ＲＡＮＫＬワクチン、オステオプロテグリン（ＯＰＧ）、血小板由来成長因子（ＰＤＧＦ）、ｓｒｃキナーゼ阻害剤、マロン酸ガリウムおよびマトリックスメタロプロテイナーゼ（ＭＭＰ）阻害剤が挙げられる。

【００２７】

本発明の治療方法をさらに癌化学療法剤のような第三の治療薬と、または放射線治療もしくは外科的手術と組み合わせることができる。癌化学療法剤には、限定するものではないがカルボプラチンおよびシスプラチンのようなアルキル化剤；ナイトロジェンマスタードアルキル化剤；カルムスチン（ＢＣＮＵ）のようなニトロソウレアアルキル化剤；メトトレキサートのような代謝拮抗剤；プリン類似体代謝拮抗剤、メルカプトプリン；フルオロウラシル（５－ＦＵ）およびゲムシタビンのようなピリミジン類似体代謝拮抗剤；ゴセレリン、リュープロリドおよびタモキシフェンのような抗腫瘍性ホルモン薬；アルデスロイキン、インターロイキン－２、ドセタキセル、エトポシド（ＶＰ－１６）、インターフェロンアルファ、パクリタキセルおよびトレチノイン（ＡＴＲＡ）のような天然抗悪性腫瘍薬；ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシンおよびマイトマイシンのような抗菌性天然抗悪性腫瘍薬；ならびにビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシンのようなビンカアルカロイド天然抗悪性腫瘍薬；ヒドロキシウレア；アセグラトン、アドリアマイシン、イフォスファミド、エノシタビン、エピチオスタノール、アクラルビシン、アンシタビン、ニムスチン、塩酸プロカルバジン、カルボコン、カルボプラチン、カルモフール、クロモマイシンＡ３、抗腫瘍性多糖類、抗腫瘍性血小板因子、シクロホスファミド、シゾフィラン、シタラビン、ダカルバジン、チオイノシン、チオテパ、テガフル、ネオカルチノスタチン、ＯＫ－４３２、ブレオマイシン、フルツロン、ブロクスウリジン、ブスルファン、ホンバン、ペプロマイシン、ベスタチン（ウベニメクス）、インターフェロン－β、メピチオスタン、ミトブロニトール、メルファラン、ラミニンペプチド、レンチナン，カワラタケ（Ｃｏｒｉｏｌｕｓ　ｖｅｒｓｉｃｏｌｏｒ）抽出物、テガフル／ウラシル、エストラムスチン（エストロゲン／メクロレタミン）が含まれる。

【００２８】

さらに、癌患者の補助的療法として用いられるさらなる薬剤には、ＥＰＯ、Ｇ－ＣＳＦ、ガンシクロビル；抗生物質、ロイプロリド；メペリジン；ジドブジン（ＡＺＴ）；変異体および類似体を含むインターロイキン１から１８；インターフェロンα、βおよびγのようなインターフェロン系またはサイトカイン系；黄体形成ホルモン放出ホルモン（ＬＨＲＨ）および類似体、および生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン（ＧｎＲＨ）のようなホルモン系；形質転換成長因子β（ＴＧＦ－β）、線維芽細胞成長因子（ＦＧＦ）、神経成長

因子（ＮＧＦ）、成長ホルモン放出因子（ＧＨＲＦ）、上皮細胞成長因子（ＥＧＦ）、線維芽細胞成長因子相同因子（ＦＧＦＨＦ）、肝細胞成長因子（ＨＧＦ）およびインスリン成長因子（ＩＧＦ）のような成長因子；腫瘍壊死因子α＆β（ＴＮＦ－α＆β）；浸潤阻止因子（ｉｎｖａｓｉｏｎ ｉｎｈｉｂｉｔｉｎｇ ｆａｃｔｏｒ）２（ＩＩＦ－２）；骨形成タンパク質１－７（ＢＭＰ１－７）；ソマトスタチン；チモシンα－１；γグロブリン；スーパーオキシドジスムターゼ（ＳＯＤ）；補体因子；抗血管形成因子；抗原性物質；プロドラッグ；成長因子受容体キナーゼ阻害剤；抗Ｈｅｒ２抗体；ならびにＶＥＧＦ中和抗体が含まれる。

【００２９】

移行期間に続いて、治療効果を達成するために必要とされるＭ－ＣＳＦアンタゴニストの量または第二の抗破骨細胞薬の量を減少させることができる。したがってかかる期間の後、Ｍ－ＣＳＦアンタゴニストが第二の抗破骨細胞薬の効果を改善するか、または第二の抗破骨細胞薬の投与に随伴される副作用を低減するか、または第二の抗破骨細胞薬の安全性を改善することができる。Ｍ－ＣＳＦアンタゴニストはまた効果を改善するか、癌化学療法剤、その他の補助的療法、外科的手術または放射線治療のような第三の治療法の副作用を低減するか、または安全性を改善することができる。本発明の別の実施態様では、Ｍ－ＣＳＦアンタゴニストを含む医薬品、ならびにその医薬品が第二および／もしくは第三の治療薬との、および／または外科的手術もしくは放射線治療との組み合わせで用いられるべきであるとする説明書を含む包装、バイアルまたは容器が提供される。

【００３０】

多くの骨溶解性障害は本発明による処置に適していると企図される。本明細書にて使用される際には、「骨溶解性障害」は破骨細胞活性の上昇の結果である任意の症状である。骨溶解性障害の危険性を有する対象は、骨溶解性障害を発達させる傾向がある群の対象、または骨破壊活性の上昇を引き起こすかもしくはそれに寄与する疾患を患う対象でよい。本発明の例示的な実施態様では骨溶解性障害は、内分泌疾患（副腎皮質ホルモン過剰症、性腺機能低下症、原発性または二次性副甲状腺機能亢進症、甲状腺機能亢進症）、高カルシウム血症、欠乏状態（クル病／骨軟化症、壊血病、栄養障害）、慢性疾患（吸収不良症候群、慢性腎不全（腎性骨異栄養症）、慢性肝疾患（肝性骨異栄養症））、薬物（糖質コルチコイド（糖質コルチコイド誘起骨粗鬆症）、ヘパリン、アルコール）または遺伝性疾患（骨形成不全症、ホモシスチン尿症）、癌、骨粗鬆症、大理石骨病、関節炎および関節リウマチに関連する骨の炎症、歯周病、線維性骨異形成症および／またはパジェット病を含む破骨細胞活性の相対的な上昇に関連する代謝性骨疾患でよい。

【００３１】

その他の例示的な実施態様では、骨溶解性障害は骨への転移性癌でよく、ここで転移性癌は乳腺、肺、腎臓、多発性骨髄腫、甲状腺、前立腺、腺癌、白血病およびリンパ腫を含む血液細胞悪性腫瘍；頭頸部癌；食道癌、胃癌、結腸癌、腸癌、結腸直腸癌、直腸癌、膵臓癌、肝臓癌、胆管もしくは胆嚢の癌を含む胃腸管系癌；卵巣癌腫、子宮内膜癌、膣癌もしくは子宮頸癌を含む女性生殖器の悪性腫瘍；膀胱癌；神経芽細胞腫を含む脳癌；肉腫、骨肉腫；または悪性メラノーマもしくは扁平上皮癌を含む皮膚癌である。

【００３２】

本発明の例示的な実施態様では、前記の方法のいずれかは骨量減少を防御するかまたは低減させることができるか、または疾患に関連する骨転移もしくは骨量減少の重篤度を防御もしくは低減させる。

【００３３】

本発明に従って投与されるＭ－ＣＳＦ抗体を約２μｇ／ｋｇから３０ｍｇ／ｋｇ、０．１ｍｇ／ｋｇから３０ｍｇ／ｋｇ、または０．１ｍｇ／ｋｇから１０ｍｇ／ｋｇ体重の間の用量で与えることができる。

例えば、本願発明は以下の項目を提供する。

（項目１）

単剤治療上有効な用量の抗Ｍ－ＣＳＦ抗体および単剤治療上有効な用量の破骨細胞阻害剤

を骨溶解性障害を患う患者に投与する工程を含む、該患者を処置する方法。
（項目２）
単剤治療上有効な用量の抗Ｍ－ＣＳＦ抗体および単剤治療上有効な用量のビスホスホネートを骨溶解性障害を患う患者に投与する工程を含む該患者を処置する方法。
（項目３）
前記破骨細胞阻害剤がＲＡＮＫＬ阻害剤である項目１に記載の方法。
（項目４）
前記抗ＭＣＳＦ抗体がＲＸ１由来の抗体、ＭＣ１由来の抗体、ＭＣ３由来の抗体または５Ｈ４由来の抗体である項目２に記載の方法。
（項目５）
前記抗ＭＣＳＦ抗体がｈｅＲＸ１である項目２に記載の方法。
（項目６）
前記骨溶解性障害が骨粗鬆症、癌転移に関連する骨量減少、パジェット病またはプロテーゼ周囲骨量減少である項目１から５のいずれかに記載の方法。
（項目７）
前記破骨細胞阻害剤および前記ＭＣＳＦ抗体が同時に投与される項目１から６のいずれかに記載の方法。
（項目８）
前記ＲＡＮＫＬ阻害剤が抗ＲＡＮＫＬ抗体、可溶性ＲＡＮＫＬ受容体およびＲＡＮＫＬワクチンからなる群から選択される項目に記載の方法。
（項目９）
前記抗ＲＡＮＫＬ抗体がＡＭＧ－１６２である項目３、４、６および７に記載の方法。
（項目１０）
前記ビスホスホネートがゾレドロネート、パミドロネート、クロドロネート、エチドロネート、チルドロネート、アレンドロネート、イバンドロナートおよびリセドロネートからなる群から選択される項目２、４、６および７に記載の方法。
（項目１１）
前記ビスホスホネートがゾレドロネートである項目１０に記載の方法。
（項目１２）
移行期間に単剤治療上有効な用量の抗Ｍ－ＣＳＦ抗体および単剤治療上有効な用量のビスホスホネートを骨溶解性障害を患う患者に投与する工程を含む、該患者を処置する方法。
（項目１３）
前記破骨細胞阻害剤がＲＡＮＫＬ阻害剤である項目１２に記載の方法。
（項目１４）
前記移行期間がおよそ１－７日である項目１３に記載の方法。
（項目１５）
前記移行期間が１週間から１か月である項目１３に記載の方法。
（項目１６）
前記移行期間が１か月から３か月である項目１３に記載の方法。
（項目１７）
前記移行期間が３から６か月である項目１３に記載の方法。
（項目１８）
前記移行期間が６から１２か月である項目１３に記載の方法。
（項目１９）
前記移行期間後に前記ビスホスホネート治療を中断する工程をさらに含む項目１３に記載の方法。
（項目２０）
前記移行期間後に前記ビスホスホネートの用量を減少させる工程をさらに含む項目１３に記載の方法。
（項目２１）

前記移行期間の直後にビスホスホネートの用量を減少させる項目１３に記載の方法。
（項目２２）
前記移行期間後に抗ＭＣＳＦ抗体の用量を減少させる工程をさらに含む項目１３に記載の方法。
（項目２４）
前記移行期間の直後に抗ＭＣＳＦ抗体の用量を減少させる項目１３に記載の方法。
（項目２５）
前記移行期間後に前記ビスホスホネートが少なくとも１回投与される項目１３に記載の方法。
（項目２６）
前記抗ＭＣＳＦ抗体が配列番号５および配列番号６のネズミＲＸ１抗体からの少なくとも二つのＣＤＲを含む項目１から２５のいずれかに記載の方法。
（項目２７）
前記抗ＭＣＳＦ抗体が配列番号５および配列番号６のネズミＲＸ１抗体からの少なくとも三つのＣＤＲを含む項目１から２６のいずれかに記載の方法。
（項目２８）
前記抗ＭＣＳＦ抗体が配列番号５および配列番号６のＭ－ＣＳＦに対する結合に関して少なくとも７５％、ネズミＲＸ１抗体と競合する項目１から２７のいずれかに記載の方法。
（項目２９）
前記破骨細胞阻害剤がゾレドロネートであり、そして前記ＭＣＳＦ抗体がＲＸ１由来の抗体である項目６、１３および２０に記載の方法。
（項目３０）
前記ゾレドロネートが０．５ｍｇと４ｍｇの間の用量で投与される項目２９に記載の方法。
（項目３１）
前記抗ＭＣＳＦ抗体がＲＸ１、ＭＣ１、ＭＣ３または５Ｈ４抗体と同一のエピトープに結合する項目４、６、８、１０、１１または１２に記載の方法。
【図面の簡単な説明】
【００３４】
【図１Ａ】Ｍ－ＣＳＦ特異的ネズミ抗体ＲＸ１のアミノ酸配列（配列番号２および４）（アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション（米国、バージニア州、マナサス）でＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－６１１３の下に寄託されたプラスミドのｃＤＮＡインサートによりコードされる）および対応する核酸配列（配列番号１および３）を示す。ＣＤＲ領域は番号付けされ、そして太字で示される。
【図１Ｂ】各々Ｍ－ＣＳＦ特異的ネズミ抗体ＲＸ１軽鎖（配列番号５）および重鎖（配列番号６）のアミノ酸配列を示し、Ｓｔｕｄｎｉｃｋａら、第ＷＯ９３／１１７９４号に従って同定された高リスク（太字）、中リスク（下線）および低リスク残基を伴う。
【図１Ｃ】各々Ｍ－ＣＳＦ特異的ネズミ抗体ＲＸ１軽鎖（配列番号５）および重鎖（配列番号６）のアミノ酸配列を示し、Ｓｔｕｄｎｉｃｋａら、第ＷＯ９３／１１７９４号に従って同定された高リスク（太字）、中リスク（下線）および低リスク残基を伴う。
【図２】各々Ｍ－ＣＳＦ特異的ネズミ抗体５Ｈ４（配列番号１０および１１）、ＭＣ１（配列番号１２および１３）（ＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－６２６３の下に寄託されたハイブリドーマにより生成される）およびＭＣ３（配列番号１４および１５）（ＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－６２６４の下に寄託されたハイブリドーマにより生成される）のアミノ酸配列を示す。
【図３】各々Ｍ－ＣＳＦ特異的ネズミ抗体５Ｈ４（配列番号１０および１１）、ＭＣ１（配列番号１２および１３）（ＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－６２６３の下に寄託されたハイブリドーマにより生成される）およびＭＣ３（配列番号１４および１５）（ＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－６２６４の下に寄託されたハイブリドーマにより生成される）のアミノ酸配列を示す。

【図４】各々Ｍ－ＣＳＦ特異的ネズミ抗体５Ｈ４（配列番号１０および１１）、ＭＣ１（配列番号１２および１３）（ＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－６２６３の下に寄託されたハイブリドーマにより生成される）およびＭＣ３（配列番号１４および１５）（ＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－６２６４の下に寄託されたハイブリドーマにより生成される）のアミノ酸配列を示す。
【図５】Ｍ－ＣＳＦαのアミノ酸配列（配列番号７）である。
【図６】Ｍ－ＣＳＦβのアミノ酸配列（配列番号８）である。
【図７】Ｍ－ＣＳＦγのアミノ酸配列（配列番号９）である。ＤＮＡ配列における多くの多型はアミノ酸の差異を招き得る。例えば共通の多型は１０４位でＰｒｏよりむしろＡｌａを提供する。
【図８Ａ】ヒトＭ－ＣＳＦ特異的ネズミ抗体ＲＸ１；５Ｈ４；ＭＣ１；およびＭＣ３の重および軽鎖アミノ酸配列（配列番号１６－３８）のＣＤＲ領域のアラインメントである。
【図８Ｂ】ヒトＭ－ＣＳＦ特異的ネズミ抗体ＲＸ１；５Ｈ４；ＭＣ１；およびＭＣ３の重および軽鎖アミノ酸配列（配列番号１６－３８）のＣＤＲ領域のアラインメントである。
【図９Ａ】（ａ）ネズミＲＸ１重鎖のリスクライン（Ｈ＝高リスク、Ｍ＝中リスク、Ｌ＝低リスク）、（ｂ）ＲＸ１重鎖アミノ酸配列（配列番号６）、（ｃ）ＲＸ１とアラインメントされた最も近いヒトコンセンサス配列、ＫａｂａｔＶｈ２コンセンサスのアミノ酸配列（配列番号３９）および（ｄ）二つのＨｕｍａｎ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ（商標）配列（配列番号４１および４３）の実例を生成させた変化を示す。
【図９Ｂ】「低リスク」および「低＋中リスク」と称される二つの重鎖Ｈｕｍａｎ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ（商標）配列の実例のアミノ酸配列（配列番号４１および４３）ならびに対応する核酸配列（配列番号４０および４２）を示す。
【図１０Ａ】（ａ）ネズミＲＸ１軽鎖のリスクライン（Ｈ＝高リスク、Ｍ＝中リスク、Ｌ＝低リスク）、（ｂ）ＲＸ１軽鎖アミノ酸配列（配列番号５）、（ｃ）ＲＸ１とアラインメントされた最も近いヒトコンセンサス配列、ＫａｂａｔＶｋ３コンセンサスのアミノ酸配列（配列番号４９）および（ｄ）二つのＨｕｍａｎ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ（商標）配列（配列番号４５および４７）の実例を生成させた変化を示す。
【図１０Ｂ】「低リスク」および「低＋中リスク」と称される二つの軽鎖Ｈｕｍａｎ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ（商標）配列の実例のアミノ酸配列（配列番号４５および４７）ならびに対応する核酸配列（配列番号４４および４６）を示す。
【図１１Ａ】（ａ）ネズミＲＸ１軽鎖のリスクライン（Ｈ＝高リスク、Ｍ＝中リスク、Ｌ＝低リスク）、（ｂ）ＲＸ１軽鎖アミノ酸配列（配列番号５）、（ｃ）ＲＸ１とアラインメントされた最も近いヒトコンセンサス配列、ＫａｂａｔＶｋ３コンセンサスのアミノ酸配列（配列番号４９）および（ｄ）５４－５６位が変化しなかった（すなわちネズミ配列のままである）代替えのアミノ酸配列の実例（配列番号４８）を示す。
【図１１Ｂ】二つの代替えの軽鎖Ｈｕｍａｎ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ（商標）配列の実例のアミノ酸配列（配列番号４８、８７）ならびに対応する核酸配列（配列番号８８および８６）を示す。
【図１２Ａ】（ａ）ネズミＲＸ１軽鎖のリスクライン（Ｈ＝高リスク、Ｍ＝中リスク、Ｌ＝低リスク）、（ｂ）ＲＸ１軽鎖アミノ酸配列（配列番号５）、（ｃ）ＲＸ１とアラインメントされた最も近いヒトコンセンサス生殖系配列、Ｖｋ６サブグループ２－１－（１）Ａ１４のアミノ酸配列（配列番号５０）および（ｄ）二つのＨｕｍａｎ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ（商標）配列（配列番号５１および５３）の実例を生成させた変化を示す。
【図１２Ｂ】「低リスク」および「低＋中リスク」と称される二つの軽鎖Ｈｕｍａｎ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ（商標）配列の実例のアミノ酸配列（配列番号５１および５３）ならびに対応する核酸配列（配列番号５２）を示す。
【図１３Ａ】Ｋａｂａｔ番号付けシステム（「ＰＯＳ」と称される一直線で示されるアミノ酸番号付け）を用いて種々のヒトコンセンサスおよびヒト生殖系コンセンサス配列を伴うネズミＲＸ１重鎖アミノ酸配列（配列番号５４）のアラインメント（配列番号５５－８３）を示す。

【図１３Ｂ】Ｋａｂａｔ番号付けシステム（「ＰＯＳ」と称される一直線で示されるアミノ酸番号付け）を用いて種々のヒトコンセンサスおよびヒト生殖系コンセンサス配列を伴うネズミＲＸ１重鎖アミノ酸配列（配列番号５４）のアラインメント（配列番号５５－８３）を示す。
【図１３Ｃ】Ｋａｂａｔ番号付けシステムに対応する抗体５Ｈ４、ＭＣ１およびＭＣ３のアミノ酸残基（各々配列番号１０および１１；配列番号１２および１３；配列番号１４および１５）がどのようになっているかを示す。
【図１３Ｄ】Ｋａｂａｔ番号付けシステムに対応する抗体５Ｈ４、ＭＣ１およびＭＣ３のアミノ酸残基（各々配列番号１０および１１；配列番号１２および１３；配列番号１４および１５）がどのようになっているかを示す。
【図１３Ｅ】Ｋａｂａｔ番号付けシステムに対応する抗体５Ｈ４、ＭＣ１およびＭＣ３のアミノ酸残基（各々配列番号１０および１１；配列番号１２および１３；配列番号１４および１５）がどのようになっているかを示す。
【図１４】動物モデルにおけるＺｏｍｅｔａの抗吸収効果を示す。
【図１５】検出可能な骨溶解を伴う各群の動物のパーセントを示す。
【図１６】試験の最後の日のＸ線画像分析に基づく平均骨溶解スコアを示す。
【図１７】試験の最終日の脛骨（腫瘍接種部位）の代表的なＦａｘｉｔｒｏｎ　Ｘ線画像を示す。
【図１８】破骨細胞活性に及ぼすＲＸ１の効果を示す。
【図１９】Ｚｏｍｅｔａによる破骨細胞活性の阻止を示す。
【図２０】霊長類におけるＲＸ１での薬物動態試験の結果を示す。
【図２１】霊長類におけるＲＸ１での薬物動態試験の結果を示す。
【発明を実施するための形態】
【００３５】
（詳細な説明）
マクロファージコロニー刺激因子（Ｍ－ＣＳＦ）としても公知のコロニー刺激因子（ＣＳＦ－１）は破骨細胞形成に重要であることが分かっている。加えて、Ｍ－ＣＳＦは成熟破骨細胞の骨破壊機能、その他の可溶性因子と協働してその遊走およびその生存性、ならびに骨芽細胞および線維芽細胞により提供される細胞間相互作用を変調することが示されている（ＦｉｘｅおよびＰｒａｌｏｒａｎ、Ｃｙｔｏｋｉｎｅ　１０：３－７（１９９８）；Ｍａｒｔｉｎら、Ｃｒｉｔｉｃａｌ　Ｒｅｖ．ｉｎ　Ｅｕｋａｒｙｏｔｉｃ　Ｇｅｎｅ　Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ　８：１０７－２３（１９９８））。
【００３６】
全長ヒトＭ－ＣＳＦ　ｍＲＮＡは５５４個のアミノ酸の前駆体タンパク質をコードする。選択的ｍＲＮＡスプライシングおよび差次的翻訳後タンパク質プロセシングにより、Ｍ－ＣＳＦは糖タンパク質もしくは硫酸コンドロイチン含有プロテオグリカンとして循環中に分泌されるか、またはＭ－ＣＳＦ産生細胞の表面の膜を貫通する糖タンパク質として発現されるかのいずれかになり得る。完全なインビトロ生物学的活性に必要とされる最小配列であるヒトＭ－ＣＳＦの細菌発現されたアミノ末端の１５０個のアミノ酸の三次元構造は、このタンパク質は各単量体が四つのアルファヘリックス束および逆平行ベータシートからなる、ジスルフィド連結された二量体であることを示している（Ｐａｎｄｉｔら、Ｓｃｉｅｎｃｅ　２５８：１３５８－６２（１９９２））。三つの異なるＭ－ＣＳＦ種は選択的ｍＲＮＡスプライシングにより生成される。三つのポリペプチド前駆体は２５６個のアミノ酸のＭ－ＣＦＳα、５５４個のアミノ酸のＭ－ＣＳＦβ、および４３８個のアミノ酸のＭ－ＣＳＦγである。Ｍ－ＣＳＦβは膜結合形態では生じない分泌タンパク質である。Ｍ－ＣＳＦαはタンパク質切断により緩徐に放出される膜内在性タンパク質として発現される。Ｍ－ＣＳＦαは図５で示される配列のアミノ酸１９１－１９７で切断されている。Ｍ－ＣＳＦの膜結合形態は近くの細胞の受容体と相互作用することができ、そしてしたがって特異的細胞間接触を媒介する。「Ｍ－ＣＳＦ」なる用語はまた図７のアミノ酸３６－４３８をも含み得る。

【００３７】
種々の形態のＭ－ＣＳＦは標的細胞でその受容体Ｍ－ＣＳＦＲに結合することにより機能する。Ｍ－ＣＳＦＲは五つの細胞外免疫グロブリン様ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞内分断Ｓｒｃ関連チロシンキナーゼドメインを有する膜を貫通する分子である。Ｍ－ＣＳＦＲはｃ－ｆｍｓ癌原遺伝子によりコードされる。Ｍ－ＣＳＦＲの細胞外ドメインへのＭ－ＣＳＦの結合により、受容体の二量体化に至り、それは細胞質キナーゼドメインを活性化し、自己リン酸化およびその他の細胞タンパク質のリン酸化に至る（Ｈａｍｉｌｔｏｎ Ｊ．Ａ．、Ｊ Ｌｅｕｋｏｃ Ｂｉｏｌ．６２（２）：１４５－５５（１９９７）；Ｈａｍｉｌｔｏｎ Ｊ．Ａ．、Ｉｍｍｕｎｏ Ｔｏｄａｙ．，１８（７）：３１３－７（１９９７））。

【００３８】
リン酸化された細胞タンパク質は細胞応答に至る生化学的事象のカスケード：有糸分裂、サイトカインの分泌、膜ラフリングおよびその独自の受容体の転写の調節を誘起する（ＦｉｘｅおよびＰｒａｌｏｒａｎ、Ｃｙｔｏｋｉｎｅ １０：３２－３７（１９９８））。

【００３９】
「腫瘍」とは本明細書にて使用される際には、悪性であろうと良性であろうと、全ての新生物の細胞成長および増殖、ならびに全ての前癌性および癌性細胞および組織を指す。

【００４０】
「癌」および「癌性」なる用語は、典型的には無秩序な細胞成長を特徴とする哺乳動物における生理学的症状を指すかまたは記載する。癌の実例には、限定するものではないが癌腫；リンパ腫、芽細胞腫、肉腫；および白血病が挙げられる。かかる癌のさらに特定の実例には、乳癌、前立腺癌、結腸癌、扁平上皮癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、胃腸管系の癌、膵臓癌、神経膠芽腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、肝細胞腫、結腸直腸癌、子宮内膜癌腫、唾液腺癌腫；腎臓癌、肝臓癌、外陰癌、甲状腺癌、肝細胞癌腫および種々の型の頭頸部癌が挙げられる。

【００４１】
「処置」は障害の発達を防御するか、または病理を変化させる意図を伴って実施される介入である。したがって「処置」は治療的処置および予防的または防御的手段の双方を指す。処置を必要とするものには既に障害を有するもの、および障害が防御されるべきものが含まれる。腫瘍（例えば癌）処置において、治療薬は腫瘍細胞の病理を直接低減させるか、またはその他の治療薬、例えば放射線および／もしくは化学療法による処置に対する腫瘍細胞の感受性をさらに高めることができる。癌の「病理」には患者の健康を危険にさらす全ての現象が含まれる。これには限定するものではないが、異常なまたは制御できない細胞成長、転移、近隣細胞の正常な機能の妨害、サイトカインまたはその他の分泌性生成物の異常レベルでの放出、炎症性または免疫学的応答の抑制または激化等が含まれる。

【００４２】
処置の目的のための「哺乳動物」とはヒト、家庭用および農場用の動物、ならびに動物園、スポーツまたはペット用動物、例えばイヌ、ウマ、ネコ、ウシ、等を含む哺乳動物として分類される任意の動物を指す。好ましくは、哺乳動物はヒトである。

【００４３】
本明細書にて使用される際には、「転移性癌」なる語句は身体のその他の部分、特に骨にまで広がる可能性を有する癌として定義される。種々の癌が骨に転移することができるが、最も一般的な転移する癌は乳腺、肺、腎臓、多発性骨髄腫、甲状腺および前立腺である。実例としては、骨に転移する可能性を有するその他の癌には、限定するものではないが腺癌、白血病およびリンパ腫を含む血液細胞悪性腫瘍；頭頸部癌；食道癌、胃癌、結腸癌、腸癌、結腸直腸癌、直腸癌、膵臓癌、肝臓癌、胆管もしくは胆嚢の癌を含む胃腸管系癌；卵巣癌腫、子宮内膜癌、膣癌および子宮頸癌を含む女性生殖器の悪性腫瘍；膀胱癌；神経芽細胞腫を含む脳癌；肉腫、骨肉腫；ならびに悪性メラノーマおよび扁平上皮癌を含む皮膚癌が挙げられる。本発明は特に骨における腫瘍誘起の骨溶解性病変の防御および処

置を企図する。

【００４４】

本明細書にて使用される際には、「治療上有効な量」なる語句は、望ましい処置レジメンに従って投与された場合、望ましい治療的または予防的効果または応答を引き出すＭ－ＣＳＦ抗体のような本発明の実施態様に適切であろう、治療用または予防用のＭ－ＣＳＦアンタゴニストの量を指すと意図されることを指す。

【００４５】

ヒト「Ｍ－ＣＳＦ」とは、本明細書にて使用される際には、Ｋａｗａｓａｋｉら、Ｓｃｉｅｎｃｅ　２３０：２９１（１９８５）、Ｃｅｒｒｅｔｔｉら、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，２５：７６１（１９８８）、またはＬａｄｎｅｒら、ＥＭＢＯ　Ｊｏｕｒｎａｌ　６：２６９３（１９８７）（その各々を出典明示により本明細書の一部とする）に記載される成熟ヒトＭ－ＣＳＦα、Ｍ－ＣＳＦβまたはＭ－ＣＳＦγポリペプチドと実質的に同一のアミノ酸配列を有するヒトポリペプチドを指す。かかる用語法は、三つの成熟Ｍ－ＣＳＦが前記で記載されたように異なるアミノ酸配列を有し、そしてＭ－ＣＳＦの活性形態はジスルフィド結合した二量体であることの理解を反映しており；したがって「Ｍ－ＣＳＦ」なる用語が生物学的に活性な形態を指す場合、二量体形態が意図される。「Ｍ－ＣＳＦ二量体」とは二量体化している二つのＭ－ＣＳＦポリペプチド単量体を指し、そして双方のホモ二量体（同一の型のＭ－ＣＳＦ単量体の二つからなる）およびヘテロ二量体（二つの異なる単量体からなる）を含む。米国特許第４，９２９，７００号（出典明示により本明細書の一部とする）に記載されるように、Ｍ－ＣＳＦ単量体をインビトロでＭ－ＣＳＦ二量体に変換することができる。

【００４６】

１．アンタゴニスト

本明細書にて使用される際には、「アンタゴニスト」なる用語は一般的に、例えば一つの分子のと別の分子との結合を妨害するための分子、化合物もしくはその他の薬剤の特性、または立体障害、立体構造の変化もしくはその他の生化学的メカニズムのいずれかによる一つ細胞の別の細胞による刺激を指す。一つの点については、アンタゴニストなる用語は、受容体のそのリガンドに対する結合、例えばそれによりＭ－ＣＳＦが誘因となるシグナル伝達経路を阻止するＭ－ＣＳＦのＭ－ＣＳＦＲとの結合を防御する薬剤の特性を指す。アンタゴニストなる用語は任意の具体的な作用メカニズムにより限定されないが、むしろ一般的に現在定義されている機能的特性を指す。本発明のアンタゴニストには、限定するものではないが：Ｍ－ＣＳＦ抗体およびそのフラグメントおよびムテインおよび修飾体、可溶性Ｍ－ＣＳＦおよびそのフラグメントおよびムテインおよび修飾体、Ｍ－ＣＳＦＲ抗体およびそのフラグメントおよびムテインおよび修飾体、可溶性Ｍ－ＣＳＦＲおよびそのフラグメントおよびムテインおよび修飾体、ならびにＭ－ＣＳＦまたはＭ－ＣＳＦＲに結合するペプチドおよびその他の化学的化合物および分子、ならびにＭ－ＣＳＦおよびＭ－ＣＳＦＲの発現を阻止するアンチセンスまたはＲＮＡｉのような核酸分子が含まれる。本発明のアンタゴニストのいずれかを当分野において公知の任意の様式で投与することができる。例えばＭ－ＣＳＦムテイン、Ｍ－ＣＳＦＲムテインまたはＭ－ＣＳＦもしくはＭ－ＣＳＦＲに結合する抗体フラグメントを、遺伝子治療を介して投与することができる。

【００４７】

本発明のＭ－ＣＳＦアンタゴニストには、適用可能な場合、機能的均等物が含まれる。例えば分子は長さ、構造、構成成分等で異なり得るが、依然として一つまたはそれより多い、定義された機能を保持し得る。さらに特に、本発明の抗体、抗体フラグメントまたはペプチドの機能的均等物には、擬似化合物、すなわち抗原結合に関して適切な立体構造および／または配向を擬似するように設計された構築物が含まれ得る。

【００４８】

好ましいＭ－ＣＳＦアンタゴニストを、場合によっては側鎖の付加等により、例えばアミノ末端アシル化、カルボキシ末端アミド化またはアミノ酸側鎖へのさらなる基の結合により修飾することができる。アンタゴニストはまた一つまたはそれより多い保存アミノ酸

置換を含むことができる。「保存アミノ酸置換」とは全体的な電荷、疎水性／親水性および／または置換されたアミノ酸の立体容積を保存する、アミノ酸配列におけるこれらの変化を意味する。例えば以下の基の間の置換は保存的である：Ｇｌｙ／Ａｌａ、Ｖａｌ／Ｉｌｅ／Ｌｅｕ、Ａｓｐ／Ｇｌｕ、Ｌｙｓ／Ａｒｇ、Ａｓｎ／Ｇｌｎ、Ｓｅｒ／Ｃｙｓ／ＴｈｒおよびＰｈｅ／Ｔｒｐ／Ｔｙｒ。かかる修飾は実質的にはＭ－ＣＳＦアンタゴニストの効果を減じることはなく、そして例えばインビボで半減期の増加または毒性の低下のような望ましい特性を付与し得る。

【００４９】

本発明はまたアミノ酸残基の挿入、欠失または置換以外の修飾を担持するポリペプチドを含むことも意図される。実例としては、修飾は天然の共有結合性でよく、そして例えば重合体、脂質、その他の有機および無機部分との化学的結合を含み得る。かかる誘導体を調製して、ポリペプチドの循環半減期を増すことができるか、またはポリペプチドが望ましい細胞、組織もしくは器官を標的とする能力を改善するように設計することができる。同様に、本発明はさらにポリエチレングリコール、ポリオキシエチレングリコールまたはポリプロピレングリコールのような一つまたはそれより多い水溶性重合体連結を含むように共有結合的に修飾されているＭ－ＣＳＦまたはＭ－ＣＳＦＲポリペプチドを包含する。

【００５０】

Ａ．Ｍ－ＣＳＦ抗体

「抗体」なる用語は最も広義で用いられ、そして完全に組み立てられた抗体、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば二重特異性抗体）、抗原に結合できる抗体フラグメント（例えばＦａｂ’、Ｆ’（ａｂ）２、Ｆｖ、一本鎖抗体、ダイアボディー）および望ましい生物学的活性を呈する限り前記のものを含む組換えペプチドを含む。

【００５１】

「モノクローナル抗体」なる用語は本明細書にて使用される際には、実質的に均一な抗体の集団から得られる抗体を指し、すなわち集団を含む個々の抗体は少量で存在し得る可能な天然発生変異を除いて同一である。モノクローナル抗体は高度に特異的であり、単一の抗原部位に対して指向する。さらに典型的には異なる決定基（エピトープ）に対して指向する異なる抗体を含む従来の（ポリクローナル）抗体調製物とは対照的に、各モノクローナル抗体は抗原上の単一の決定基に対して指向する。その特異性に加えて、モノクローナル抗体は均一な培養により合成され、異なる特異性および特徴を有するその他の免疫グロブリンにより汚染されていないという点で有利である。

【００５２】

「モノクローナル」なる修飾語句は抗体の実質的に均一な集団から得られるような抗体の性状を示し、そして任意の特定の方法による抗体の産生を必要とすると解釈されるべきではない。例えば本発明に従って用いられるモノクローナル抗体を、Ｋｏｈｌｅｒら、Ｎａｔｕｒｅ，２５６：４９５（１９７５）により最初に記載されたハイブリドーマ法により作成することができるか、または組換えＤＮＡ法（例えば米国特許第４，８１６，５６７号参照）により作成することができる。「モノクローナル抗体」を例えばＣｌａｃｋｓｏｎら、Ｎａｔｕｒｅ，３５２：６２４６２８（１９９１）およびＭａｒｋｓら、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，２２２：５８１－５９７（１９９１）に記載される技術を用いてファージ抗体ライブラリーから単離することもできる。

【００５３】

その重鎖の定常ドメインのアミノ酸配列に依存して、免疫グロブリンを異なるクラスに割り当てることができる。ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧおよびＩｇＭの五つの主要なクラスがあり、そしてこれらのうちのいくつかをさらにサブクラスまたはアイソタイプ、例えばＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１およびＩｇＡ２に分けることができる。免疫グロブリンの異なるクラスに相当する重鎖定常ドメインを各々アルファ、デルタ、イプシロン、ガンマおよびミューと称する。免疫グロブリンの異なるクラスのサブユニット構造および三次元立体構造は周知である。異なるアイソタイプは異なるエフェ

クター機能を有し、例えばＩｇＧ１およびＩｇＧ３アイソタイプはＡＤＣＣ活性を有する。

【００５４】

「抗体フラグメント」はインタクトな全長抗体の一部、好ましくはインタクトな抗体の抗原結合または可変領域を含む。抗体フラグメントの実例には、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２およびＦｖフラグメント；ダイアボディー；直鎖状抗体（Ｚａｐａｔａら、Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｅｎｇ．，８（１０）：１０５７－１０６２（１９９５））；一本鎖抗体分子；および抗体フラグメントから形成された多重特異性抗体が挙げられる。抗体のパパイン消化により「Ｆａｂ」フラグメントと称される二つの同一の抗原結合フラグメントが生成され、各々単一の抗原結合部位および、残りの「Ｆｃ」フラグメントを有し、「Ｆｃ」フラグメントの名前は３５を容易に結晶化するその能力を反映する。ペプシン処理により、抗体のＶＨおよびＶＬドメイン（これらのドメインは単一のポリペプチド鎖に存在する）を含む二つの「一本鎖Ｆｖ」すなわち「ｓＦｖ」抗体フラグメントを有するＦ（ａｂ’）２フラグメントを生じる。好ましくは、ＦｖポリペプチドはさらにＶＨおよびＶＬドメイン間でポリペプチドリンカーを含んでなり、それはＦｖが抗原結合に関して望ましい構造を形成するのを可能にする。ｓＦｖの概説に関しては、Ｐｌｕｃｋｔｈｕｎ、Ｔｈｅ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ　ｏｆ　Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ　Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ、１１３巻、ＲｏｓｅｎｂｕｒｇおよびＭｏｏｒｅ編、Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ（ニューヨーク）、２６９－３１５頁（１９９４）を参照のこと。

【００５５】

「超可変」領域なる用語は抗原結合に寄与する抗体のアミノ酸残基を指す。超可変領域は相補性決定領域、すなわちＣＤＲからのアミノ酸残基（すなわちＫａｂａｔら、Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ　ｏｆ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｉｎｔｅｒｅｓｔ、第５版、公衆衛生局、国立衛生研究所、メリーランド州、ベセスダ（１９９１）に記載されるように、軽鎖可変ドメインの残基２４－３４（Ｌ１）、５０－５６（Ｌ２）および８９－９７（Ｌ３）ならびに重鎖可変ドメインの３１－３５（Ｈ１）、５０－６５（Ｈ２）および９５－１０２（Ｈ３））および／または超可変ループからのこれらの残基（すなわちＣｈｏｔｈｉａら、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７（１９８７）に記載されるように、軽鎖可変ドメインの残基２６－３２（Ｌ１）、５０－５２（Ｌ２）および９１－９６（Ｌ３）ならびに重鎖可変ドメインの２６－３２（Ｈ１）、５３－５５（Ｈ２）および９６－１０１（Ｈ３）を含む。

【００５６】

「フレームワーク」またはＦＲ残基は超可変領域残基以外のこれらの可変ドメイン残基である。

【００５７】

「ダイアボディー」なる用語は二つの抗原結合部位を有する小型の抗体フラグメントを指し、そのフラグメントは同一のポリペプチド鎖（ＶＨ　ＶＬ）で軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）に連結された重鎖可変ドメイン（ＶＨ）を含む。非常に短くて同一鎖上の二つのドメイン間で対形成することができないリンカーを用いることにより、ドメインをその他の鎖の相補的ドメインと対形成させ、そして二つの抗原結合部位を創成する。ダイアボディーは例えば欧州特許第４０４，０９７号；第ＷＯ９３／１１１６１号；および３０Ｈｏｌｌｉｎｇｅｒら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，９０：６４４４－６４４８（１９９３）にてさらに十分に記載されている。

【００５８】

いくつかの実施態様では、少なくとも二つの異なるエピトープに関して結合特異性を有するモノクローナル、ヒト、ヒト化、Ｈｕｍａｎ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ（商標）またはバリアント抗Ｍ－ＣＳＦ抗体を含む多重特異性（例えば二重特異性）モノクローナル抗体を作成するのが望ましい場合もある。二重特異性抗体の実例はＭ－ＣＳＦの二つの異なるエピトープに結合し得る。これに代えて、抗Ｍ－ＣＳＦアームをＴ細胞受容体分子（例えばＣＤ２またはＣＤ３）のような白血球上のトリガー分子、またはＦｃγＲＩ（ＣＤ６４

）、ＦｃγＲＩＩ（ＣＤ３２）およびＦｃγＲＩＩＩ（ＣＤ１６）のようなＩｇＧに関するＦｃ受容体（ＦｃγＲ）に結合するアームと組み合わせて、Ｍ－ＣＳＦ発現細胞に対する細胞防衛メカニズムに集中させることができる。二重特異性抗体を用いてＭ－ＣＳＦを発現する細胞に細胞毒性薬を局在化させることもできる。これらの抗体はＭ－ＣＳＦ結合アームおよび細胞毒性薬（例えばサポリン、抗インターフェロン６０、ビンカアルカロイド、リシンＡ鎖、メトトレキサートまたは放射性同位元素ハプテン）に結合するアームを有する。二重特異性抗体を全長抗体または抗体フラグメント（例えばＦ（ａｂ’）．ｓｕｂ．２二重特異性抗体）として調製することができる。

【００５９】

二重特異性抗体を作成するための別の研究法に従って、抗体分子の対の間のインターフェースを操作して組換え細胞培養から回収されるヘテロ二量体のパーセンテージを最大にすることができる。好ましいインターフェースは抗体定常ドメインのC_H3ドメインの少なくとも一部を含む。この方法では、最初の抗体分子のインターフェースからの一つまたはそれより多い小型アミノ酸側鎖をより大型の側鎖（例えばチロシンまたはトリプトファン）と置き換える。大型のアミノ酸側鎖を小型のもの（例えばアラニンまたはスレオニン）と置き換えることにより、（複数の）大型側鎖と同一かまたは類似した大きさの代償性「空洞」が第二の抗体分子のインターフェースに創成される。これにより、ホモ二量体のようなその他の望ましくない最終生成物よりもヘテロ二量体の収量を増加させるためのメカニズムが提供される。１９９６年９月６日公開の第ＷＯ９６／２７０１１号を参照のこと。

【００６０】

二重特異性抗体には架橋または「ヘテロ抱合」抗体が含まれる。例えばヘテロ抱合の抗体の一方をアビジンに結合させ、他方をビオチンに結合させることができる。任意の便宜的な架橋方法を用いてヘテロ抱合抗体を作成することができる。適当な架橋剤は当分野において周知であり、そして米国特許第４，６７６，９８０号にて、多くの架橋技術と一緒に開示されている。

【００６１】

抗体フラグメントから二重特異性抗体を作成するための技術もまた文献に記載されている。例えば二重特異性抗体を、化学的連結を用いて調製することができる。Ｂｒｅｎｎａｎら、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２２９：８１（１９８５）は、インタクトな抗体がタンパク質分解により切断されてＦ（ａｂ’）$_2$フラグメントを作成する手順を記載している。これらのフラグメントはジチオール錯化剤、亜ヒ酸ナトリウムの存在下で還元されて隣接ジチオールを安定化し、そして分子間ジスルフィド形成を防御する。作成されたＦａｂ’フラグメントは次いでチオニトロ安息香酸（ＴＮＢ）誘導体に変換される。Ｆａｂ’－ＴＮＢ誘導体の一つは次いでメルカプトエチルアミンでの還元によりＦａｂ’－チオールに再変換され、そして等モル濃度の量のその他のＦａｂ’－ＴＮＢ誘導体と混合されて二重特異性抗体を形成する。生成された二重特異性抗体を酵素の選択的固定のための薬剤として用いることができる。なおさらなる実施態様では、大腸菌から直接回収されたＦａｂ’－ＳＨフラグメントをインビトロで化学的に結合させて二重特異性抗体を形成することができる。（Ｓｈａｌａｂｙら、Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１７５：２１７－２２５（１９９２））。

【００６２】

Ｓｈａｌａｂｙら、Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１７５：２１７－２２５（１９９２）は完全なヒト化二重特異性抗体Ｆ（ａｂ’）$_2$分子の生成を記載している。各Ｆａｂ’フラグメントは大腸菌から別個に分泌され、そしてインビトロで指示された化学的結合に供されて二重特異性抗体を形成した。このように形成された二重特異性抗体はＨＥＲ２受容体を過剰発現する細胞および正常なヒトＴ細胞に結合でき、そしてヒト乳腺腫瘍標的に対するヒト細胞毒性リンパ球の溶解活性の誘因となることができた。

【００６３】

組換え細胞培養から直接二重特異性抗体フラグメントを作成および単離するための種々の技術もまた記載されている。例えばロイシンジッパーを用いて二重特異性抗体が生成さ

れている（Ｋｏｓｔｅｌｎｙら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４８（５）：１５４７－１５５３（１９９２））。ＦｏｓおよびＪｕｎタンパク質からのロイシンジッパーペプチドは遺伝子融合により二つの異なる抗体のＦａｂ’部分に連結された。抗体ホモ二量体はヒンジ領域で還元されて単量体を形成し、そして次に再酸化されて抗体ヘテロ二量体を形成する。この方法を抗体ホモ二量体の生成に利用することもできる。Ｈｏｌｌｉｎｇｅｒら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　９０：６４４４－６４４８（１９９３）に記載される「ダイアボディー」テクノロジーは二重特異性抗体フラグメントを作成するための代替えメカニズムを提供している。

【００６４】

フラグメントは、短すぎて同一鎖上の二つのドメイン間で対形成できないリンカーにより、軽鎖可変領域（V_L）に連結されている重鎖可変領域（V_H）を含む。したがって、一つのフラグメントのV_HおよびV_Lドメインは別のフラグメントの相補的V_LおよびV_Hドメインと対形成を強いられ、それにより二つの抗原部位を形成する。一本鎖Ｆｖ（ｓＦｖ）二量体の使用による二重特異性抗体フラグメントを作成するための別の計画もまた報告されている。Ｇｒｕｂｅｒら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５２：５３６８（１９９４）を参照のこと。

【００６５】

これに代えて、二重特異性抗体はＺａｐａｔａら、Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｅｎｇ．８（１０）：１０５７－１０６２（１９９５）に記載されるように生成された「直鎖状抗体」でよい。簡単には、これらの抗体は一対の抗原結合領域を形成する一対のタンデムＦｄセグメント（V_H－C_H１－V_H－C_H１）を含む。直鎖状抗体は二重特異性または単一特異性でよい。

【００６６】

２価を超える抗体もまた企図される。例えば三重特異性抗体を調製することができる。（Ｔｕｆｆら、Ｊ．ｌｍｍｕｎｏｌ．１４７：６０（１９９１））

特定の実施態様では、モノクローナル、ヒト、ヒト化、Ｈｕｍａｎ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ（商標）またはバリアント抗Ｍ－ＣＳＦ抗体はＲＸ１、５Ｈ４、ＭＣ１またはＭＣ３抗体フラグメントのような抗体フラグメントである。抗体フラグメントを生成するための種々の技術が開発されている。伝統的にはこれらのフラグメントはインタクトな抗体のタンパク質消化を介して誘導される（例えばＭｏｒｉｍｏｔｏら、Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ　ａｎｄ　Ｂｉｏｐｈｙｓｉｃａｌ　Ｍｅｔｈｏｄｓ　２４：１０７－１１７（１９９２）およびＢｒｅｎｎａｎら、Ｓｃｉｅｎｃｅ　２２９：８１（１９８５）を参照のこと）。しかしながら、今やこれらのフラグメントを組換え宿主細胞により直接生成することができる。Ｂｅｔｔｅｒら、Ｓｃｉｅｎｃｅ　２４０：１０４１－１０４３（１９８８）は細菌からの機能的抗体フラグメントの分泌を開示している（例えばＢｅｔｔｅｒら、Ｓｋｅｒｒａら、Ｓｃｉｅｎｃｅ　２４０：１０３８－１０４１（１９８８）を参照のこと）。例えばＦａｂ’－ＳＨフラグメントを大腸菌から直接回収し、そして化学的に連結させてＦ（ａｂ’）$_2$フラグメントを形成することができる（Ｃａｒｔｅｒら、Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　１０：１６３－１６７（１９９２））。別の実施態様では、ロイシンジッパーＧＣＮ４を用いてＦ（ａｂ’）$_2$分子の組み立てを促進してＦ（ａｂ’）$_2$を形成する。別の研究法に従って、Ｆｖ、ＦａｂまたはＦ（ａｂ’）$_2$フラグメントを宿主細胞培養から直接単離することができる。抗体フラグメントの生成のためのその他の技術は当業者には明白であろう。

【００６７】

「単離された」抗体は同定され、そしてその天然の環境の構成成分から分離されて、そして回収されているものである。その天然の環境の夾雑する構成成分は抗体の診断的または治療的使用を妨害する材料であり、そして酵素、ホルモンおよびその他のタンパク質性または非タンパク質性溶質を含み得る。好ましい実施態様では、抗体は（１）ローリー法により決定されるように、抗体の９５重量％、そして最も好ましくは９９重量％を超えるまで、（２）スピニングカップシークエネーターの使用により、Ｎ末端、もしくは内部の

アミノ酸配列の少なくとも１５残基を得るのに十分な程度まで、または（３）クーマシーブルーもしくは好ましくは銀染色を用いて還元もしくは非還元条件下でＳＤＳ－ＰＡＧＥにより均一になるまで精製される。組換え細胞内で原位置の抗体は、抗体の天然の環境の少なくとも一つの構成成分が存在しないので、単離された抗体に含まれる。しかしながら通常単離された抗体は少なくとも一つの精製工程により調製される。

【００６８】

抗体の構造および作成の詳細な記載に関してはＲｏｔｈ，Ｄ．Ｂ．およびＣｒａｉｇ，Ｎ．Ｌ．、Ｃｅｌｌ，９４：４１１－４１４（１９９８）および米国特許第６，２５５，４５８号（その全てを出典明示により本明細書の一部とする）を参照のこと。簡単には重および軽鎖免疫グロブリン遺伝子をコードするＤＮＡを作成するための過程は一次的にはＢ細胞の発達の際に生じる。種々の免疫グロブリン遺伝子セグメントの再配列および結合の前に、Ｖ、Ｄ、Ｊおよび定常（Ｃ）遺伝子セグメントは一般的に単一の染色体上の比較的近接近して見出される。Ｂ細胞分化の間に、Ｖ、Ｄ、Ｊ（または軽鎖遺伝子の場合ＶおよびＪのみ）遺伝子セグメントの適切なファミリーメンバーの各々の一つは組換えられて機能的に再配列された重および軽鎖免疫グロブリン遺伝子を形成する。この遺伝子セグメント再配列過程は逐次的であると思われる。最初に重鎖Ｄ－Ｊ結合、続いて重鎖Ｖ－ＤＪ結合および軽鎖Ｖ－Ｊ結合が作られる。

【００６９】

機能的重および軽鎖可変領域を形成する可変領域遺伝子セグメントの組換えは、組換え能力のあるＶ、ＤおよびＪセグメントをフランキングする組換えシグナル配列（ＲＳＳ’ｓ）により媒介される。直接組換えに必要および十分なＲＳＳ’ｓは二分子対称七量体、ＡＴリッチ九量体および１２または２３塩基対のいずれかの介在スペーサー領域を含む。これらのシグナルは異なる遺伝子座およびＤ－Ｊ（またはＶ－Ｊ）組換えを担持する種間で保存され、そして機能的に互換性である。Ｏｅｔｔｉｎｇｅｒら、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４８：１５１７－１５２３（１９９０）およびそこに引用される参照文献を参照のこと。七量体は配列ＣＡＣＡＧＴＧまたはその類似体、続いて非保存配列のスペーサー、そして次に配列ＡＣＡＡＡＡＡＣＣまたはその類似体を有する九量体を含む。これらの配列は各ＶおよびＤ遺伝子セグメントのＪまたは下流側に見出される。生殖系列ＤおよびＪセグメントの直ぐ先は再度二つの組換えシグナル配列、再度非保存配列により分けられた、最初に九量体、そして次に七量体がある。$Ｖ_{Ｌ}$、$Ｖ_{Ｈ}$またはＤセグメントに続く七量体および九量体配列は、それらが組換える$Ｊ_{Ｌ}$、Ｄまたは$Ｊ_{Ｈ}$セグメントに先行するものに相補的である。七量体配列と九量体配列の間のスペーサーは１２塩基対の長さか、または２２塩基対と２４塩基対の間の長さのいずれかである。

【００７０】

Ｖ、ＤおよびＪセグメントの再配列に加えて、軽鎖のＶおよびＪセグメントが結合し、そして重鎖のＤおよびＪセグメントが結合する位置の可変組換えにより、免疫グロブリン重および軽鎖の一次的なレパートリーでさらなる多様性を生じる。軽鎖におけるかかる変化は典型的にはＶ遺伝子セグメントの最後のコドンおよびＪセグメントの最初のコドン内で生じる。結合における類似の不正確さはＤセグメントと$Ｊ_{Ｈ}$セグメントの間の重鎖染色体上で生じ、そして１０ヌクレオチドほどまで伸長し得る。さらに、Ｄと$Ｊ_{Ｈ}$遺伝子セグメントの間および$Ｖ_{Ｈ}$とＤ遺伝子セグメントの間で、ゲノムＤＮＡによりコードされないいくつかのヌクレオチドが挿入され得る。これらのヌクレオチドの付加はＮ領域多様性として公知である。

【００７１】

可変領域遺伝子セグメントにおけるかかる再配列およびかかる結合の間に生じ得る可変組換えの正味の効果は一次抗体レパートリーの生成である。

【００７２】

「Ｆｖ」は完全抗原認識および結合部位を含有する最小抗体フラグメントである。この領域は緊密な、非共有結合性会合の一つの重鎖および一つの軽鎖可変ドメインの二量体からなる。各可変ドメインの三つのＣＤＲが相互作用してＶＨ　Ｖ１二量体の表面で抗原結

合部位を定義するのはこの立体構造においてである。六つのＣＤＲが集団で抗体に対する抗原結合特異性に寄与する。しかしながら単一の可変ドメイン（または抗原に特異的な三つのＣＤＲのみを含むＦｖの半分）でさえ抗原を認識し、そして結合する能力を有しているが、親和性は全結合部位よりも低い。

【００７３】

Ｆａｂフラグメントもまた軽鎖の定常ドメインおよび重鎖の第一定常ドメイン（ＣＨ１）を含有する。Ｆａｂフラグメントは抗体ヒンジ領域からの一つまたはそれより多いシステインを含む重鎖ＣＨ１ドメインのカルボキシ末端における数個の残基の付加によりＦａｂ’フラグメントと異なる。本明細書ではＦａｂ’－ＳＨは定常ドメインの（複数の）システイン残基が遊離チオール基を担持するＦａｂ’に関する名称である。Ｆ（ａｂ’）２抗体フラグメントは元来それらの間にヒンジシステインを有するＦａｂ’フラグメントの対として生成された。

【００７４】

「中和抗体」とは、それが結合する標的抗原のエフェクター機能を排除するかまたは有意に低減させることができる抗体分子を意味する。したがって抗標的「中和」抗体は酵素活性、リガンド結合または細胞内シグナリングのようなエフェクター機能を排除するかまたは有意に低減させることができる。

【００７５】

本明細書にて提供されるような癌転移または癌転移に関連する骨量減少の処置のための組成物および方法は、望ましい効果を達成するために単独でまたはその他の治療と組み合わされて使用される一つまたはそれより多い抗体を利用できる。環境抗原との直接接触または抗原での免疫のいずれかの結果として、本発明による抗体を、抗体を産生する動物から単離することができる。これに代えて、当分野において周知の抗体発現系の一つを用いて組換えＤＮＡ方法論により抗体を産生することができる（例えばＨａｒｌｏｗおよびＬａｎｅ、Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ、Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ（１９８８）を参照のこと）。かかる抗体は組換えＩｇＧ、免疫グロブリンから誘導される配列または「Ｈｕｍａｎ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ（商標）」抗体を有するキメラ融合タンパク質を含むことができ、それを全て本発明による癌転移および／または癌転移に関連する骨量減少の処置のために用いることができる。インタクトな全長分子に加えて、「抗体」なる用語はまたそのフラグメント（例えばｓｃＦｖ、Ｆｖ、Ｆｄ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’およびＦ（ａｂ）’２フラグメントのような）またはＭ－ＣＳＦ（またはＭ－ＣＳＦＲ）に結合するインタクトな分子および／もしくはフラグメントの多量体もしくは凝集体をも指す。これらの抗体フラグメントは抗原に結合し、そして例えばガラクトース残基の組み込みによるクリアランスおよび取り込みを促進する構造的様相を呈するように誘導体化され得る。

【００７６】

本発明の一つの実施態様では、本質的にＨａｌｅｎｂｅｃｋら、米国特許第５，４９１，０６５号（１９９７）（出典明示により本明細書の一部とする）に記載されるようにＭ－ＣＳＦモノクローナル抗体を調製することができる。Ｍ－ＣＳＦモノクローナル抗体の実例としては、付随する生物学的活性の中和を伴う組換えまたは未変性二量体Ｍ－ＣＳＦに随伴される見かけの立体構造エピトープに結合するものが挙げられる。これらの抗体は単量体および化学的に誘導体化された二量体Ｍ－ＣＳＦを含む生物学的に不活性な形態のＭ－ＣＳＦとは実質的には反応しない。

【００７７】

本発明のその他の実施態様では、Ｈｕｍａｎ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ（商標）抗Ｍ－ＣＳＦモノクローナル抗体が提供される。「Ｈｕｍａｎ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ（商標）抗体」なる語句は非ヒト抗体、典型的にはマウスモノクローナル抗体から誘導された抗体を指す。これに代えて、親、非ヒト抗体の抗原結合特性を保持するかまたは実質的に保持するが、ヒトに投与された場合、親抗体と比較して免疫原性の低下を呈するキメラ抗体からＨｕｍａｎ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ（商標）抗体を誘導することができる。本明細書にて

使用される際には、「キメラ抗体」なる語句は典型的には異なる種を起源とする二つの異なる抗体から誘導される配列を含有する抗体（例えば米国特許第４，８１６，５６７号を参照のこと）を指す。最も典型的には、キメラ抗体はヒトおよびネズミ抗体フラグメント、一般的にはヒト定常およびマウス可変領域を含む。

【００７８】

「相補性決定領域」なる語句または「ＣＤＲ」なる用語は未変性免疫グロブリン結合部位の天然Ｆｖ領域の結合親和性および特異性を一緒に定義するアミノ酸配列を指す（例えばＣｈｏｔｈｉａら、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７（１９８７）；Ｋａｂａｔら、米国保健社会福祉省ＮＩＨ出版第９１　３２４２号（１９９１）を参照のこと）。「定常領域」なる語句はエフェクター機能を付与する抗体分子の部分を指す。本発明では、マウス定常領域はヒト定常領域により置換されるのが好ましい。対象抗体の定常領域はヒト免疫グロブリンから誘導される。重鎖定常領域を五つのアイソタイプ：アルファ、デルタ、イプシロン、ガンマまたはミューのいずれかから選択することができる。

【００７９】

本発明の抗体は、約$10^{6}M^{-1}$以上、好ましくは約$10^{7}M^{-1}$以上、さらに好ましくは約$10^{8}M^{-1}$以上、そして最も好ましくは約$10^{9}M^{-1}$、$10^{10}M^{-1}$、$10^{11}M^{-1}$または$10^{12}M^{-1}$以上のK_aで抗原に結合する場合、免疫特異的または特異的に結合するとされる。抗Ｍ－ＣＳＦ抗体は、宿主／対象組織により発現されるもの、および腫瘍により発現されるものを含むＭ－ＣＳＦの様々な天然発生形態に結合し得る。ＲＸ１、５Ｈ４、ＭＣ１またはＭＣ３抗体のような本明細書にて開示されるモノクローナル抗体はＭ－ＣＳＦに関して親和性を有し、そして少なくとも$10^{-4}M$、好ましくは少なくとも約$10^{-7}M$から約$10^{-8}M$、さらに好ましくは少なくとも約$10^{-8}M$、$10^{-10}M$、$10^{-11}M$または$10^{-12}M$の解離平衡定数（Ｋｄ）を特徴とする。平衡透析による；製造者により概説される一般的な手順を用いてＢｌＡｃｏｒｅ２０００装置を使用することによる；^{125}Ｉ標識Ｍ－ＣＳＦを用いるラジオイムノアッセイによる；または当業者に公知の別の方法によるような従来の技術を用いてかかる親和性を容易に決定することができる。例えばＳｃａｔｃｈａｒｄら、Ａｎｎ　Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．，５１：６６０（１９４９）の方法により親和性データを分析することができる。このように好ましいＭ－ＣＳＦ抗体はＭ－ＣＳＦに関して高度な特性を呈し、そしてその他の分子とは実質的に低い親和性で結合することは明白である。好ましい抗体は、図４のネズミＲＸ１がＭ－ＣＳＦと結合するのと類似の親和性でＭ－ＣＳＦに結合し、低い免疫原性を呈し、そして転移性疾患動物モデルにおいて試験した場合、癌の転移を阻止する。その他の抗体の実例は図２、３または４のネズミ５Ｈ４、ＭＣ１またはＭＣ３が各々Ｍ－ＣＳＦと結合するのと類似の親和性でＭ－ＣＳＦに結合する。

【００８０】

抗体の生成に使用される抗原は例えば、場合によってはエピトープがその未変性立体構造を表示することを可能にする別のポリペプチドに融合された、望ましいエピトープを保持するインタクトなＭ－ＣＳＦまたはＭ－ＣＳＦのフラグメントでよい。これに代えて、その細胞表面でＭ－ＣＳＦを発現する細胞を用いて抗体を作成することができる。かかる細胞は形質転換されてＭ－ＣＳＦを発現できるか、またはＭ－ＣＳＦを発現するその他の天然発生細胞でよい。抗体の作成に有用なＭ－ＣＳＦのその他の形態は当業者には明白であろう。

【００８１】

ｉ．ポリクローナル抗体

ポリクローナル抗体を好ましくは動物において関連抗原およびアジュバントの複数回皮下（ｓｃ）または腹腔内（ｉｐ）注射により上昇させる。二機能性または誘導体化剤、例えばマレイミドベンゾイルスルホスクシンイミドエステル（システイン残基により抱合）、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（リジン残基による）、グルタルアルデヒド、無水コハク酸または当分野において公知のその他の薬剤を用いて、関連抗原を免疫される種で免疫原性であるタンパク質、例えばキーホールリンペットヘモシアニン、血清アルブミン、ウ

シチログロブリン、大豆トリプシン阻害剤に抱合させることにより改善された抗体応答を得ることができる。

【００８２】

例えば１００μｇまたは５μｇのタンパク質または抱合体（各々ウサギまたはマウスに関して）をフロイント完全アジュバント３容量と組み合わせ、そして溶液を複数の部位に皮内注射することにより、動物を抗原、免疫原性抱合体または誘導体に対して免疫する。１か月後、フロイント完全アジュバント中１／５（分画（１／１０））から元来の量のペプチドまたは包合体で複数の部位に皮下注射することにより動物をブーストする。ブースター注射後７－１４日に動物を出血させ、そして血清を抗体力価に関して検定する。力価がプラトーになるまで動物をブーストする。好ましくは同一抗原であるが、異なるタンパク質に、および／または異なる架橋剤により抱合させた抱合体で動物をブーストする。組換え細胞培養でタンパク質融合体として抱合体を作成することもできる。またミョウバンのような凝集剤を用いて免疫応答を強化するのが適当である。

【００８３】

ｉｉ．モノクローナル抗体

モノクローナル抗体を、Ｋｏｈｌｅｒら、Ｎａｔｕｒｅ，２５６：４９５（１９７５）により最初に記載されたハイブリドーマ法を用いて作成できるか、または組換えＤＮＡ法により作成できる。

【００８４】

ハイブリドーマ法では、マウスまたはハムスターもしくはマカクザルのようなその他の適切な宿主動物を本明細書に記載されるように免疫して、免疫に用いられるタンパク質に特異的に結合する抗体を産生するか、または産生できるリンパ球を導く。これに代えてリンパ球をインビトロで免疫できる。次いでポリエチレングリコールのような適当な融合剤を用いてリンパ球を骨髄腫細胞と融合してハイブリドーマ細胞を形成する（Ｇｏｄｉｎｇ、Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ、５９－１０３頁（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ、１９８６））。

【００８５】

このように調製されたハイブリドーマ細胞を、好ましくは融合されていない親骨髄腫細胞の成長または生存を阻止する一つまたはそれより多い物質を含有する適当な培養培地に播種し、そして成長させる。例えば親骨髄腫細胞が酵素ヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（ＨＧＰＲＴまたはＨＰＲＴ）を欠く場合、ハイブリドーマのための培養培地は典型的にはヒポキサンチン、アミノプテリンおよびチミジンを含み（ＨＡＴ培地）、その物質はＨＧＰＲＴ欠損細胞の成長を防御する。

【００８６】

好ましい骨髄腫細胞は効率的に融合し、選択された抗体産生細胞による安定した高レベルの抗体の産生を支持し、そして培地に対して感受性があるものである。ヒト骨髄腫およびマウス－ヒトヘテロ骨髄腫細胞系はまたヒトモノクローナル抗体の産生に関して記載されている（Ｋｏｚｂｏｒ、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１３３：３００１（１９８４）；Ｂｒｏｄｅｕｒら、Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ、５１－６３頁（Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ社、ニューヨーク、１９８７））。ネズミ骨髄腫系の実例にはソーク研究所セル・ディストリビューション・センター（米国、カリフォルニア州、サンディエゴ）から入手可能なＭＯＰ－２１およびＭ．Ｃ．－１１マウス腫瘍、ならびにアメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション（米国、メリーランド州、ロックビル）から入手可能なＳＰ－２またはＸ６３－Ａｇ８－６５３細胞から誘導されるものが挙げられる。

【００８７】

ハイブリドーマ細胞が成長している培養培地を、抗原に対して指向するモノクローナル抗体の産生に関して検定する。好ましくはハイブリドーマ細胞により産生されたモノクローナル抗体の結合特異性を免疫沈殿により、またはラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）もしくは酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）のようなインビトロ結合アッセイにより決

定する。モノクローナル抗体の結合親和性を例えばスカッチャード分析により決定することができる（Ｍｕｎｓｏｎら、Ａｎａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．，１０７：２２０（１９８０））。

【００８８】

望ましい特異性、親和性および／または活性の抗体を産生するハイブリドーマ細胞を同定した後、限界希釈手順によりクローンをサブクローニングし、そして標準的な方法により成長させることができる（Ｇｏｄｉｎｇ、Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ、５９－１０３頁（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ、１９８６））。この目的のための適当な培養培地には、例えばＤ－ＭＥＭまたはＲＰＭＩ－１６４０培地が含まれる。加えて、ハイブリドーマ細胞をインビボで動物の腹水腫瘍として成長させることができる。サブクローンにより分泌されるモノクローナル抗体を例えばプロテインＡセファロース、ヒドロキシルアパタイトクロマトグラフィー、ゲル電気泳動、透析または親和性クロマトグラフィーのような従来の免疫グロブリン精製手順により培養培地、腹水または血清から分離するのが適当である。

【００８９】

本発明の抗体は、約$10^{6}M^{-1}$以上、好ましくは約$10^{7}M^{-1}$以上、さらに好ましくは約$10^{8}M^{-1}$以上、そして最も好ましくは約$10^{9}M^{-1}$、$10^{10}M^{-1}$、$10^{11}M^{-1}$または$10^{12}M^{-1}$以上のK_aで抗原に結合する場合、免疫特異的または特異的に結合するとされる。抗Ｍ－ＣＳＦ抗体は、宿主／対象組織により発現されるもの、および腫瘍により発現されるものを含むＭ－ＣＳＦの様々な天然発生形態に結合し得る。ＲＸ１、５Ｈ４、ＭＣ１またはＭＣ３抗体のような本明細書にて開示されるモノクローナル抗体はＭ－ＣＳＦに関して親和性を有し、そして少なくとも$10^{-4}M$、好ましくは少なくとも約$10^{-7}M$から約$10^{-8}M$、さらに好ましくは少なくとも約$10^{-8}M$、$10^{-10}M$、$10^{-11}M$または$10^{-12}M$の解離平衡定数（Ｋｄ）を特徴とする。平衡透析による；製造者により概説される一般的な手順を用いてＢｌＡｃｏｒｅ２０００装置を使用することによる；^{125}Ｉ標識Ｍ－ＣＳＦを用いるラジオイムノアッセイによる；または当業者に公知の別の方法によるような従来の技術を用いてかかる親和性を容易に決定することができる。例えばＳｃａｔｃｈａｒｄら、Ａｎｎ Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．，５１：６６０（１９４９）の方法により親和性データを分析することができる。このように好ましいＭ－ＣＳＦ抗体はＭ－ＣＳＦに関して高度な特異性を呈し、そしてその他の分子とは実質的に低い親和性で結合する。好ましい抗体は、図１のネズミＲＸ１がＭ－ＣＳＦと結合するのと類似の親和性でＭ－ＣＳＦに結合し、低い免疫原性を呈し、そして転移性疾患動物モデルにおいて試験した場合、癌の転移を阻止する。その他の抗体の実例は図２、３または４のネズミ５Ｈ４、ＭＣ１またはＭＣ３が各々Ｍ－ＣＳＦと結合するのと類似の親和性でＭ－ＣＳＦに結合する。

【００９０】

保存置換を表１に「好ましい置換」の見出しの下で示す。かかる置換が生物学的活性の変化を招く場合、次いで表１の「置換の実例」と表示される、またはアミノ酸クラスに関して以下にさらに記載されるようなさらに実質的な変化を導入し、そして生成物をスクリーニングすることができる。

【００９１】

【表１】

表 1

元来の好ましい残基置換の実例

Ala (A) val; leu; ile val	Arg (R) lys; gln; asn lys
Asn (N) gln; his; asp, lys; gln arg	Asp (D) glu; asn glu
Cys (C) ser; ala ser	Gln (Q) asn; glu asn
Glu (E) asp; gln asp	Gly (G) ala
His (H) asn; gln; lys; arg	Ile (I) leu; val; met; ala; leu phe; ノルロイシン
Leu (L) ノルロイシン; ile; val; ile met; ala; phe	
Lys (K) arg; gln; asn arg	Met (M) leu; phe; ile leu
Phe (F) leu; val; ile; ala; tyr	Pro (P) ala
Ser (S) thr	Thr (T) ser ser
Trp (W) tyr; phe tyr	Tyr (Y) trp; phe; thr; ser phe
Val (V) ile; leu; met; phe; leu ala; ノルロイシン	

抗体の生物学的特性における実質的な修飾は、（ａ）置換の部分のポリペプチドバックボーンの構造、例えばシートもしくはヘリックス構造として；（ｂ）標的部位での分子の電荷もしくは疎水性；または（ｃ）側鎖の容積；の維持に及ぼすその効果において有意に異なる置換基を選択することにより達成される。天然発生残基は共通の側鎖特性に基づいて群に分けられる：

（１）疎水性：ノルロイシン、ｍｅｔ、ａｌａ、ｖａｌ、ｌｅｕ、ｉｌｅ；
（２）中性親水性：ｃｙｓ、ｓｅｒ、ｔｈｒ；
（３）酸性：ａｓｐ、ｇｌｕ；
（４）塩基性：ａｓｎ、ｇｌｎ、ｈｉｓ、ｌｙｓ、ａｒｇ；
（５）鎖配向に影響する残基：ｇｌｙ、ｐｒｏ；および
（６）芳香族：ｔｒｐ、ｔｙｒ、ｐｈｅ。

【００９２】

非保存置換はこれらのクラスの一つのメンバーを別のクラスのメンバーと置き換えることを伴う。

【００９３】

ヒト化またはバリアント抗体の適切な立体構造の維持に関与しない任意のシステイン残基はまた、分子の酸化安定性の改善および異常架橋の防御のために一般的にセリンで置換され得る。逆にその安定性の改善のために（複数の）システイン結合を抗体に付加できる（特に抗体がＦｖフラグメントのような抗体フラグメントである場合）。

【００９４】

Ｂ．Ｍ－ＣＳＦムテイン

本発明はさらに本発明の方法によるＭＣＳＦアンタゴニストとして用いることができるＭ－ＣＳＦムテインを提供する。

【００９５】

「フラグメント」は本明細書にて使用される際には、インタクトな未変性分子の一部を意味し；例えばフラグメントポリペプチドは、Ｎ末端またはＣ末端のいずれかからの一つまたはそれより多いアミノ酸が欠失している未変性ポリペプチドのフラグメントである。

【００９６】

「ムテイン」はポリペプチドに関して本明細書にて使用される際には、インタクトな未変性分子のバリアントまたは一つもしくはそれより多いアミノ酸が置換、挿入もしくは欠失している未変性分子のフラグメントのバリアントを意味する。かかる置換、挿入または欠失はＮ末端、Ｃ末端または分子の内部でよい。したがって「ムテイン」なる用語にはその範囲内に未変性分子のフラグメントが含まれる。挿入ムテインにはＮ末端またはＣ末端での融合、例えば半減期を増すための免疫グロブリンのＦｃ部分への融合が含まれる。

【００９７】

スミス・ウォーターマン相同性検索アルゴリズム（Ｍｅｔｈ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．７０：１７３－１８７（１９９７））により決定され、以下の検索パラメーター：ギャップオープンペナルティー１２およびギャップ伸長ペナルティー１でアフィンギャップ検索を用いてＭＳＰＲＣＨプログラム（Ｏｘｆｏｒｄ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ）で実行されるように、本発明による好ましいムテインは未変性ポリペプチドに対して少なくとも約６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％またはそれより高い配列同一性（相同性）を呈する。その他の周知の、および日常的に用いられる相同性／同一性走査アルゴリズムプログラムには、ＰｅａｒｓｏｎおよびＬｉｐｍａｎ、ＰＮＡＳ　ＵＳＡ，８５：２４４４－２４４８（１９８８）；ＬｉｐｍａｎおよびＰｅａｒｓｏｎ、Ｓｃｉｅｎｃｅ，２２２：１４３５（１９８５）；Ｄｅｖｅｒｅａｕｘら、Ｎｕｃ．Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．，１２：３８７－３９５（１９８４）；またはＡｌｔｓｃｈｕｌら、Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，２１５：４０３－４１０（１９９０）のＢＬＡＳＴＰ、ＢＬＡＳＴＮまたはＢＬＡＳＴＸアルゴリズムが含まれる。これらのアルゴリズムを用いるコンピュータープログラムもまた利用可能であり、そして限定するものではないが：ＧＡＰ、ＢＥＳＴＦＩＴ、ＢＬＡＳＴ、ＦＡＳＴＡおよびＴＦＡＳＴＡ（Ｇｅｎｅｔｉｃｓ　Ｃｏｍｐｕｔｉｎｇ　Ｇｒｏｕｐ（ＧＣＧ）パッケージ、バージョン８（米国、ウィスコンシン州、マジソン）から市販により入手可能である）；ならびにＰＣ／ＧｅｎｅプログラムのＣＬＵＳＴＡＬ（Ｉｎｔｅｌｌｅｇｅｎｅｔｉｃｓ（カリフォルニア州マウンテンビュー）による）が含まれる。好ましくはプログラムにより決定されるデフォルトパラメーターを用いて配列同一性のパーセンテージを決定する。

【００９８】

「修飾」は本明細書にて使用される際には、望ましい活性（アゴニストまたはアンタゴニスト）が保持されている限り、グリコシル化、リン酸化、重合体抱合（例えばポリエチレングリコールとの）またはその他の外来分子の付加のような未変性ポリペプチド、フラグメントまたはムテインの任意の修飾を意味する。

【００９９】

米国特許第６，０２５，１４６号およびＫｏｔｈｓ、Ｍｏｌ．Ｒｅｐｒｏｄ．Ｄｅｖ．４６（１）：３１－３８（１９９７年１月）（双方共にその全てを出典明示により本明細書の一部とする）はＭ－ＣＳＦ単独およびＭＣＳＦ－Ｒと複合化されたＭ－ＣＳＦの結晶化を記載し、そしてＭ－ＣＳＦ三次元構造および受容体結合に関与する残基を特徴付けしている。米国特許第６，０２５，１４６号はまた、構造情報に基づいてＭ－ＣＳＦにおけるアミノ酸置換候補を選択するための方法を記載している。この形態のＭ－ＣＳＦの全体的なトポロジーは逆平行の四つのアルファヘリックス束のものであり、そこでヘリックスは、たいてい四つのヘリックス束の、より一般的に観察される上下上下連結とは異なり、上上下下と走る。長い交差接続がヘリックスＡをヘリックスＢに連結し、そして類似の接続がヘリックスＣとＤの間で見出される。ジスルフィド連結された二量体形態では、束は終端間で連結され、極めて平らな細長い構造を形成する（直径およそ８５×３５×２５）。各単量体で三つの分子内ジスルフィド結合（Ｃｙｓ７－Ｃｙｓ９０、Ｃｙｓ４８－Ｃｙｓ１３９、Ｃｙｓ１０２－Ｃｙｓ１４６）があり、その全てが分子の遠位末端にある。一つの鎖間ジスルフィド結合（Ｃｙｓ３１－－Ｃｙｓ３１）は図２で示されるようにそれを通過する非結晶学的な２回対称軸を有する二量体インターフェースに位置する。変異実験によりこの形態のＭ－ＣＳＦでは全てのシステイン残基が完全な生物学的活性に必要であり得ることが示される。本明細書にて記載される構造は、その役割が受容体認識に関連し

ているというよりむしろ一次構造的であることを示唆している。米国特許第６，０２５，１４６号は、配列のアミノ酸残基のアルファ炭素位置により同定されるような、トランケートされた組換えＭ－ＣＳＦα二量体の三次元的構造を提供する。

【０１００】

ヘリックスＡ、ＣおよびＤの具体的な残基は受容体結合相互作用の特異性に関与するようである。Ｍ－ＣＳＦβがシステイン１５７および／または１５９を伴う鎖内ジスルフィド結合を有するので、Ｍ－ＣＳＦのＣ末端領域は構造の「後方」から伸びてＭ－ＣＳＦの膜結合形態に関する可変長「テザー」を提供する。したがってＭ－ＣＳＦの「正面」または受容体結合領域は分子の反対側にあり、未変性Ｍ－ＣＳＦの各々約６から２６、７１から９０、および１１０から１３０の残基を含むヘリックスＡ、ＣおよびＤの、またはそれの近くの溶媒接触可能残基からなる。部位特異的変異誘発によりこれらの領域における溶媒接触可能残基を変化させて受容体との側鎖相互作用を上昇または低下させることにより、Ｍ－ＣＳＦアゴニストまたはアンタゴニストを作成することができる。トリペプチドｇｌｙ－ｘ－ｇｌｙの場合、接触可能なアミノ酸の表面積の正規化に基づいて、約０．２５を超える、および好ましくは約０．４を超える溶媒接触可能表面積を有する残基が好ましい（Ｋａｂｓｃｈ，Ｗ．ら、Ｂｉｏｐｏｌｙｍｅｒｓ ２２：２５７７（１９８３））。好ましくは、単量体の相対的配向を維持し、そしてタンパク質フォールディングの過程を乱すのを回避するために、二量体インターフェースのようなタンパク質のその他の部分と相互作用しない残基が選択される。場合によってさらに考えられることは、ヒトＭ－ＣＳＦとマウスＭ－ＣＳＦ間で保存されない残基を選択することであり、それはヒトＭ－ＣＳＦ受容体を認識しない。候補アミノ酸は好ましくは、ＭＣＳＦ－Ｒ残基との水素結合および／または疎水性相互作用を破壊するために、非保存アミノ酸での置換のために選択される。例えば一つまたはそれより多いヒスチジンを類似の大きさの非水素供与性アミノ酸に変えることにより、変化した受容体結合能力を有するＭ－ＣＳＦを創成できる。置換に好ましいアミノ酸には、限定するものではないが：Ｈ１５；Ｑ７９；Ｒ８６；Ｅ１１５；Ｅ４１；Ｋ９３；Ｄ９９；Ｌ５５；Ｓ１８；Ｑ２０；１７５；Ｖ７８；Ｌ８５；Ｄ６９；Ｎ７０；Ｈ９；Ｎ６３；およびＴ３４が含まれる。受容体シグナリングに重要なＭ－ＣＳＦ残基は、Ｍ－ＣＳＦの不連続領域から構成されると考えられる。投与された可能性のあるＭ－ＣＳＦ基盤のタンパク質性薬物に対する抗体形成の可能性を最小限にするために、可能な限り溶媒接触可能な親Ｍ－ＣＳＦ残基を保持するのが望ましい。

【０１０１】

Ｎ末端／Ａヘリックス領域のアミノ酸Ｈ１５およびＨ９の変異誘発は有意に低い生物学的活性および有意に低いＭＣＳＦ－Ｒ結合能力を有するムテインに至った。この結果により、生物学的活性の低下は受容体結合親和性の低下によるものであったことが示され；したがってこれらのヒスチジンアミノ酸は、Ｍ－ＣＳＦ受容体結合親和性に重要である接触を表し、そして完全な受容体結合能力が望ましい場合、未変化にしておくべきである。Ｙ６およびＳ１３のような直ぐ近くの溶媒接触可能残基ならびにその他のものもまたＭ－ＣＳＦ受容体コンタクト残基を表し得る。ヘリックスＡおよびＣの中央部分の溶媒接触可能残基の重要性を試験するために、Ｍ－ＣＳＦの二重変異体（Ｑ２０Ａ、Ｖ７８Ｋ）を構築した。この二重ムテインの生物学的活性はわずかに低く（８－１０倍）、そしてしたがって受容体結合活性が低かった。残基Ｑ１７、Ｒ２１、Ｅ１１５およびＥ１１９の変異誘発は目的の部分の溶媒接触可能アミノ酸の側鎖特性を変化させたが、生物学的特異活性には影響しなかったが、これはアンタゴニスト活性を有するように設計されたムテインでこれらの残基を変化させる必要がないことを示唆している。

【０１０２】

一つの実施態様では、本発明は受容体結合に関与するヘリックスＡおよび／またはＣおよび／またはＤの残基（例えばアミノ酸６から２６、７１から９０および／または１１０から１３０）が非保存的に変異しているＭ－ＣＳＦムテインの使用を企図する。かかるムテインは好ましくはヘリックスＡ、ＣまたはＤ内の未変性配列に対して少なくとも６５％、７０％、７５％、８０％、８５％または９０％の類似性を保持する（すなわち同一であ

るかまたは類似の特性を有するアミノ酸）が、残りのペプチドの未変性配列に対して高い類似性、例えば少なくとも９５％、９８％または９９％の類似性を有する。加えて、受容体結合部位の三次元立体構造を支持する残基は非保存的に変異され得る。

【０１０３】

別の実施態様では、Ｍ－ＣＳＦムテインはＭ－ＣＳＦの単量体形態である。Ｍ－ＣＳＦの二量体形態は生物学的に活性な形態であり、そしてＭ－ＣＳＦの単量体形態は一般的に不活性である。単量体のジスルフィド結合はＣｙｓ３１－Ｃｙｓ３１鎖間連結により生じるようである。したがってＭ－ＣＳＦの単量体形態がアンタゴニストとしての使用に適当であり得ることが企図される。かかる形態にはＣｙｓ３１および／もしくはその他のシステインのシステイン欠失および／もしくはシステイン置き換え（例えばシステインのアラニンへの置換）を含むムテイン、または（複数の）システイン、特にＣｙｓ３１が化学的に修飾されてジスルフィド結合に利用できなくなっているムテインが含まれる。

【０１０４】

さらに別の実施態様では、Ｍ－ＣＳＦムテインは一つもしくはそれより多いヘリックスＡ、ＣもしくはＤ、または受容体結合に関与するその部分を単独で、または適切な三次元立体構造でフラグメントの表示を可能にするその他のポリペプチドに融合されて含む。

【０１０５】

組換え生成または化学的合成を含む当分野において周知の技術を用いて、任意の望ましい保存および／または非保存ムテインを含有するムテインが容易に調製される。

【０１０６】

保存置換、特にリガンド－受容体結合に直接関与する領域の外側の置換はＭ－ＣＳＦムテイン（またはＭ－ＣＳＦＲムテイン）の結合特性を有意に変化しないと予測される。物理学的特性ならびに二次および三次タンパク質構造に対する寄与に従ってアミノ酸を分類することができる。保存置換は一つのアミノ酸の、類似の特性を有する別のアミノ酸との置換として当分野において認識されている。保存置換の実例を直ぐ下の表２（１９９７年３月１３日公開の第ＷＯ９７／０９４３３号、１０頁より（ＰＣＴ／ＧＢ９６／０２１９７、９／６／９６出願）に示す。

【０１０７】

【表２】

表 2

保存置換 I

側鎖	アミノ酸
特徴	
脂肪族	
無極性	GAPILV
極性非荷電	CSTMNQ
極性荷電	DEKR
芳香族	HFWY
その他	NQDE

これに代えて保存アミノ酸をＬｅｈｎｉｎｇｅｒ（Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、第２版；Ｗｏｒｔｈ　Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ社、ニューヨーク州、ニューヨーク（１９７５）、７１－７７頁）に記載されるように群分けすることができ、直ぐ下の表３に示す。

【０１０８】

【表３】

表 3

保存置換 II

側鎖の特徴	アミノ酸
無極性（疎水性）	
A. 脂肪族：	ＡＬＩＶＰ
B. 芳香族：	Ｆ Ｗ
C. イオウ含有：	Ｍ
D. 境界線上(Borderline)：	Ｇ
非荷電極性	
A. ヒドロキシル：	ＳＴＹ
B. アミド：	ＮＱ
C. スルフヒドリル：	Ｃ
D. 境界線上：	Ｇ
正に荷電（塩基性）：	ＫＲＨ
負に荷電（酸性）：	ＤＥ

さらに別の代替えとして、保存置換の実例を直ぐ下の表４に示す。

【０１０９】

【表４】

表 4

保存置換 III

元来の残基	置換の実例
Ala (A)	Val, Leu, Ile
Arg (R)	Lys, Gln, Asn
Asn (N)	Gln, His, Lys, Arg
Asp (D)	Glu
Cys (C)	Ser
Gln (Q)	Asn
Glu (E)	Asp
His (H)	Asn, Gln, Lys, Arg
Ile (I)	Leu, Val, Met, Ala, Phe,
Leu (L)	Ile, Val, Met, Ala, Phe
Lys (K)	Arg, Gln, Asn
Met (M)	Leu, Phe, Ile
Phe (F)	Leu, Val, Ile, Ala
Pro (P)	Gly
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Ser
Trp (W)	Tyr
Tyr (Y)	Trp, Phe, Thr, Ser
Val (V)	Ile, Leu, Met, Phe, Ala

Ｍ－ＣＳＦをコードするＤＮＡ配列の利用性により望ましいポリペプチドを生成するための種々の発現系の使用が可能になる。発現ベクターの構築および適切なＤＮＡ配列からの組換え体の生成は当分野において周知の方法により実施される。これらの技術および種々のその他の技術は一般的にＳａｍｂｒｏｏｋら、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ－Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ、ニューヨーク州、コールドスプリングハーバー（１９８９）、およびＫｒｉｅｇｌｅｒ，Ｍ.、Ｇｅｎｅ Ｔｒａｎｓｆｅｒ ａｎｄ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ，Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ、Ｓｔｏｃｋｔｏｎ Ｐｒｅｓｓ、ニューヨーク（１９９０）に従って実施される（双方共に出典明示により本明細書の一部とする）。

【０１１０】

周知の組換えＤＮＡ技術に従って望ましい構造（例えばＭ－ＣＳＦの受容体結合能力）を破壊せずにＤＮＡ配列によりコードされるアミノ酸の欠失、付加または変更によりＭ－ＣＳＦの一次配列に対して特定の修飾を作ることができる。さらに、個々のアミノ酸を置換するかまたは酸化、還元もしくはその他の修飾により修飾することができ、そして活性結合部位および構造情報を保持するフラグメントを得るためにポリペプチドを切断することができることは当業者には理解されよう。かかる置換および変更により、「成熟Ｍ－ＣＳＦα（配列番号７）、Ｍ－ＣＳＦβ（配列番号８）およびＭ－ＣＳＦγ（配列番号９）ポリペプチドと実質的に同一のアミノ酸配列を有している」ポリペプチドの定義に入るアミノ酸配列を有するポリペプチドが導かれる。

【０１１１】

当分野において公知の化学的合成または組換え生成技術によりポリペプチドを生成することができる。

【０１１２】

タンパク質の関連性を、そのコード化核酸の関連性により特徴づけることもできる。ポリヌクレオチド配列の同一性および／または類似性を決定する方法は前記で記載される。加えて、穏やかにまたは高度にストリンジェントな条件下でハイブリダイズするその能力を試験することにより、ポリヌクレオチド配列の類似性を決定する方法を以下のように決定することができる。穏やかにストリンジェントな条件の実例は以下のとおりである：５０％ホルムアミド、１％ＳＤＳ、１Ｍ　ＮａＣｌ、１０％硫酸デキストランを含むハイブリダイゼーション溶液中４２℃でハイブリダイゼーション、そして０．１×ＳＳＣおよび１％ＳＤＳを含む洗浄溶液中６０℃で３０分間２回洗浄。高度にストリンジェントな条件には０．１×ＳＳＣおよび１％ＳＤＳを含む洗浄溶液中６８℃での洗浄が含まれる。当分野において記載されるような（Ａｕｓｕｂｅｌら（編）、Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ、Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ（１９９４）、６．０．３から６．４．１０頁）温度およびバッファーまたは塩濃度の変化により均等なストリンジェンシーの条件を達成できることは当分野において理解されている。ハイブリダイゼーション条件の修飾を経験的に決定できるか、またはプローブのグアノシン／シトシン（ＧＣ）塩基対の長さおよびパーセンテージに基づいて正確に計算することができる。Ｓａｍｂｒｏｏｋら（編）、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ、Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｐｒｅｓｓ：ニューヨーク州、コールドスプリングハーバー（１９８９）、９．４７から９．５１頁に記載されるように、ハイブリダイゼーション条件を計算することができる。

【０１１３】

Ｃ．可溶性Ｍ－ＣＳＦＲ

本発明によるＭ－ＣＳＦＲフラグメントの実例は一つもしくはそれより多い、または二つもしくはそれより多いＭ－ＣＳＦ／受容体結合に関与するドメイン（ドメイン１、２および３と考えられる）を含んでなり得る。好ましいＭ－ＣＳＦＲフラグメントはＭ－ＣＳＦＲのドメイン１、２および３の三つ全てを含む。かかるフラグメントに対する、またはＭ－ＣＳＦＲの細胞外ドメイン全体に対するさらなる変異および／または修飾が企図され、そして前記でＭ－ＣＳＦムテインに関するセクションで記載されるように生成され得る。

【０１１４】

Ｍ－ＣＳＦＲ（配列番号８４および８５）は五つの細胞外免疫グロブリン様ドメイン（そのドメイン１－３はリガンド－受容体結合に関与すると考えられる）、膜貫通ドメインおよび細胞内分断Ｓｒｃ関連チロシンキナーゼドメインを有する、膜を貫通する分子である。配列番号８５に関して、前記されたドメインは以下のように位置する：Ｉｇドメイン１：アミノ酸２７－１０２；Ｉｇドメイン２：アミノ酸１１２－１９６；Ｉｇドメイン３：アミノ酸２１５－２８５；Ｉｇドメイン４：アミノ酸３０８－３９９；Ｉｇドメイン５：アミノ酸４１０－４９２；膜貫通ドメイン：アミノ酸５１５－５３７；およびキナーゼ

ドメイン：アミノ酸５８２－９１０。「典型的な」免疫グロブリン様ドメインは通常各ループの先端で二つのシステインの間のジスルフィド結合により繋留されるループ構造を含有する。Ｍ－ＣＳＦ－Ｒでは、Ｉｇ様ループを形成するこれらのシステインは以下のアミノ酸位置にある：ドメイン１：４２、８４；ドメイン２：１２７、１７７；ドメイン３：２２４、２７８；ドメイン４：関与するシステインなし；ドメイン５：４１９、４８５。

【０１１５】

Ｍ－ＣＳＦＲのインタクトな細胞外部分または抗原性を保持するその任意のフラグメント、例えば一つまたはそれより多いＩｇ様ループを用いて未変性受容体に結合する抗体を上昇させることができる。ポリクローナル、モノクローナル、キメラ、ＣＤＲグラフト、ヒト化、完全ヒト抗体およびその抗原結合フラグメントをＭ－ＣＳＦに対する抗体に関して前記されたように調製することができる。本明細書にて「スクリーニング方法」の表題のセクションに記載されるようなアッセイを用いて、または当分野において公知の任意の適当なアッセイを用いてＭＣＳＦアンタゴニストとしての活性に関して、および本発明の処置方法における適性に関して抗体産生物をスクリーニングすることができる。

【０１１６】

受容体の細胞外ドメイン内の一つまたはそれより多い前記されたＩｇ様ループは、Ｍ－ＣＳＦとＭ－ＣＳＦＲとの間の相互作用を阻止するのに十分であり得る。したがってＭ－ＣＳＦＲおよびそのムテインの細胞外ドメインのフラグメントを当分野において周知の組換えまたは化学的合成手段を用いて容易に調製することができる。本明細書にて「スクリーニング方法」の表題のセクションに記載されるようなアッセイを用いて、または当分野において公知の任意の適当なアッセイを用いてＭＣＳＦアンタゴニストとしての活性に関して、および本発明の処置方法における適性に関して産生物をスクリーニングすることができる。

【０１１７】

Ｄ．遺伝子治療

治療用タンパク質の適切な細胞への分配を、物理的ＤＮＡ移入法（例えばリポソームまたは化学的処理）の使用を含む当分野において公知の任意の適当な研究法の使用による、またはウイルスベクター（例えばアデノウイルス、アデノ随伴ウイルスまたはレトロウイルス）使用によるエキソビボ、インサイチュまたはインビボ遺伝子治療により行うことができる。アンチセンス化合物およびそれを用いる方法もまた本発明により提供される。遺伝子発現レベルを低下させるための周知のアンチセンス、遺伝子「ノックアウト」、リボザイム、三重ヘリックス、二重ヘリックスまたはＲＮＡｉ法の使用によりＭ－ＣＳＦまたはＭ－ＣＳＦＲ活性のレベルを低下させることができる。かかる分子の生成および使用のための技術は当業者に周知である。

【０１１８】

本明細書にて使用される際には、「ペプチド擬似物質」なる用語は、ファルマコフォアの空間的配向が天然のペプチドの生理活性立体構造を実質的に擬似するように足場に支持された、アミノ酸側鎖の集合体またはファルマコフォア、またはその適当な誘導体を含む非ペプチド化合物である。例えばペプチド擬似物質はアミノ酸またはペプチド結合を欠くが、結合活性に必要である親ペプチドからのペプチド鎖群の特定の三次元配置を保持する。足場は二環式、三環式またはさらに高次の多環式炭素もしくはヘテロ原子骨格を含んでなり得るか、または一つもしくはそれより多い環構造（例えばピリジン、インダゾール等）もしくはアミド結合に基づき得る。この足場をコアの一方の末端でスペーサーにより酸性基（例えばカルボン酸官能基）に、および他方の末端で塩基性基（例えばアミジンまたはグアニジンのようなＮ含有部分）に連結させることができる。ペプチド擬似物質を合成するための技術の実例は２００３年１０月２３日公開の米国特許出願番号第２００３０１９９５３１号、２００３年７月２４日公開の米国特許出願番号第２００３０１３９３４８号に記載されている。

【０１１９】

抗体およびその他のタンパク質に加えて、本発明はまた、限定するものではないがＭ－

ＣＳＦとＭ－ＣＳＦＲの間の相互作用またはＭ－ＣＳＦＲの活性化を阻止するのにも有効であるペプチドまたは小型有機分子を含む代替えのＭ－ＣＳＦアンタゴニストをも企図する。

【０１２０】

ＩＩ．組み合わせ治療

Ｍ－ＣＳＦアンタゴニストおよび第二の抗破骨細胞薬のような本発明による二つの治療薬の併用投与は、薬剤がその治療効果を奏する期間に重複が存在する限り、同時にまたは同一経路により薬剤が投与される必要はない。異なる日または週の投与のような同時または逐次的投与が企図される。

【０１２１】

Ｍ－ＣＳＦ抗体（Ｍ－ＣＳＦアンタゴニストの実例）での処置の開始後、治療効果が観察される有意なタイムラグが見出されることから、移行期間の間の作用がより迅速に発現する第二の抗破骨細胞薬の同時投与が望ましくなる。移行期間の間、二つの薬剤は単剤治療で有効な量で投与されなければならない。移行期間に続いて、第二の抗破骨細胞薬を中止するか、または投薬量を減少させることができる。Ｍ－ＣＳＦアンタゴニストおよび第二の抗破骨細胞薬が相乗効果を奏する場合、移行期間後に一つまたは双方の用量を減らすことができる。

【０１２２】

本発明の組成物を、癌転移および／または癌転移に関連する骨量減少、または骨粗鬆症のようなその他の骨量減少に関連する疾患を含む骨溶解性障害を既に患っているか、またはその傾向がある哺乳動物に、かかる疾患の進行を防御または少なくとも部分的に停止させるのに十分な量で投与する。治療薬が単独で与えられる（第二の治療薬と組み合わされない）場合にこれを達成するのに十分な治療薬の量は「単剤治療上有効な用量」として定義される。

【０１２３】

本発明の組み合わせ治療では、Ｍ－ＣＳＦ抗体のようなＭ－ＣＳＦアンタゴニストおよび第二の抗破骨細胞薬を同時にまたは異なる時間に投与することができる。二つの薬剤を例えば互いに８時間、１日、１４日、３０日、３か月、６か月、９か月または１年以内に投与することができる。

【０１２４】

第二の抗破骨細胞薬の実例には、限定するものではないがゾレドロネート、パミドロネート、クロドロネート、エチドロネート、チルドロネート、アレンドロネート、イバンドロナートまたはリセドロネートを含むビスホスホネート系が挙げられる。その他の抗破骨細胞薬の実例には、ビスホスホネート系、ＰＴＨｒＰ中和剤（例えば抗体、アンチセンス、ｓｉＲＮＡ）、カテプシンＫ阻害剤、ＭＩＰ－１－αアンタゴニスト、ＲＡＮＫ／ＲＡＮＫＬ中和剤（例えばＡＭＧ－１６２のような抗ＲＡＮＫ抗体、またはアンチセンス、可溶性ＲＡＮＫＬ受容体もしくはそのムテイン）、ＲＡＮＫＬワクチン、オステオプロテグリン（ＯＰＧ）、血小板由来成長因子（ＰＤＧＦ）、ｓｒｃキナーゼ阻害剤、マロン酸ガリウムおよびマトリックスメタロプロテイナーゼ（ＭＭＰ）阻害剤が挙げられる。

【０１２５】

ビスホスホネート系の用量の実例には、静脈内投与４ｍｇが挙げられる。３．５ｍｇ、３．３ｍｇまたは３．０ｍｇを含むより少ない投薬量を投与することもできる。皮下および第ＷＯ０２／０８７５５５号に記載されるようなものを含むその他の投与経路が可能である。Ｍ－ＣＳＦ抗体の有効量は異なり、そして疾患の重篤度ならびに処置される患者の体重および一般状態に依存するが、一般的に約１．０ｍｇ／ｋｇから約１００ｍｇ／ｋｇ体重または約１０ｍｇ／ｋｇから約３０ｍｇ／ｋｇの範囲であり、適用あたり約０．１ｍｇ／ｋｇから約１０ｍｇ／ｋｇまたは約１ｍｇ／ｋｇから約１０ｍｇ／ｋｇの投薬量がさらに一般的に用いられる。例えば一つまたはそれより多い別個の投与によっても、または連続注入によっても、例えば約１０１１ｇ／ｋｇから５ｍｇ／ｋｇまたは約３０ｍｇ／ｋｇから１ｍｇ／ｋｇの抗体が患者への投与のための初期候補投薬量である。投与は毎日、

隔日、毎週またはより少ない頻度であり、必要により疾患に対する応答性および患者の治療耐性に依存する。望ましい疾患病徴の抑制が生じるまで４、５、６、７、８、１０もしくは１２週またはそれより長いような長期間にわたる維持投薬量を必要とする場合もあり、そして必要により投薬量を調整することができる。この治療の進展は従来の技術およびアッセイにより容易にモニタリングされる。

【０１２６】

本発明の方法は癌の全段階で有用であり得るが、進行性または転移性癌において特に適切であり得る。化学療法剤処置を受けたことのない患者では、治療方法を化学療法または放射線レジメンと組み合わせるのが好ましいであろうが、一つまたはそれより多い化学療法剤を投与されている患者には本発明の治療方法での処置が指示され得る。加えて本発明の治療方法により、特に化学療法剤の毒性に対して十分な耐性のない患者では、併用化学療法の投薬量を減少させて使用することも可能になる。

【０１２７】

本発明の方法は単一の抗Ｍ－ＣＳＦ抗体および異なる抗体の組み合わせまたは「カクテル」の投与を企図する。かかる抗体カクテルは異なるエフェクターメカニズムを引き出す抗体を含有するか、または細胞毒性抗体を免疫エフェクター機能性に依存する抗体と直接組み合わせるので、特定の利点を有し得る。組み合わされたかかる抗体は相乗的治療効果を奏し得る。

【０１２８】

本発明の方法を癌治療のようなさらにその他の治療方法と組み合わせて使用することができる。癌治療薬および／または手順の実例には、限定するものではないが種々の化学療法剤、アンドロゲン遮断薬および免疫モジュレーター（例えばＩＬ－２、ＧＭ－ＣＳＦ、ＳＬＣ）、ビスホスホネート（系）、例えばアレディア（すなわちパミドロネート、パミドロン酸、パミドロン酸二ナトリウム、パミドロン酸二ナトリウム五水和物）；Ｚｏｍｅｔａ（すなわちアクラスタ、ゾレドロン酸、ゾレドロネート）；クロンドロネート（すなわちボネフォス、ロロン、クロドロン酸二ナトリウム、クロンドロン酸ナトリウム）；フォサマックス（すなわちアレンドロネート、アレンドロン酸ナトリウム塩三水和物、アレンドロン酸）；フォサバンス（すなわちビタミンＤと共に処方されたフォサマックス）；ボンドロナト（Ｂｏｎｄｒｏｎａｔ）またはボンビバまたはボニバ（すなわちイバンドロナート、イバンドロン酸、イバンドロン酸ナトリウム）；アクトネル（すなわちリセドロネート、リセドロン酸ナトリウム、リセドロン酸）；ジドロネルまたはジドロカル（すなわちエチドロネート、エチドロン酸、エチドロン酸二ナトリウム）；ネリキシア（Ｎｅｒｉｘｉａ）（すなわちネリドロネート、ネリドロン酸）；スケリッド（すなわちチルドロネート、チルドロン酸）；ジメチル－ＡＰＤ（すなわちオルパドロネート、オルパドロン酸）；およびメドロン酸またはメドロナート）、外科的手術、放射線、細胞毒性化学療法、ホルモン療法（例えばタモキシフェン；抗アンドロゲン療法）、抗体療法（例えばＲＡＮＫＬ／ＲＡＮＫ中和抗体；ＰＴＨｒＰ中和、抗Ｈｅｒ２、抗ＣＤ２０、抗ＣＤ４０、ＣＤ２２、ＶＥＧＦ、ＩＧＦＲ－１、ＥｐｈＡ２、ＨＡＡＨ、ＴＭＥＦＦ２、ＣＡＩＸ抗体）、治療用タンパク質療法（例えば可溶性ＲＡＮＫＬ受容体；ＯＰＧ、ならびにＰＤＧＦおよびＭＭＰ阻害剤）、小型分子薬物治療（例えばＳｒｃキナーゼ阻害剤）、成長因子受容体のキナーゼ阻害剤、またはＲＡＮＫＬ阻害剤、オリゴヌクレオチド療法（例えばＲＡＮＫＬまたはＲＡＮＫまたはＰＴＨｒＰアンチセンス）、遺伝子治療（例えば抗ＲＡＮＫＬ抗体のようなＲＡＮＫＬまたはＲＡＮＫ阻害剤）、ペプチド療法（例えばＲＡＮＫＬのムテイン）ならびに本明細書に記載されるこれれのタンパク質、ペプチド、化合物および小型分子が挙げられる。

【０１２９】

癌化学療法剤には、限定するものではないがカルボプラチンおよびシスプラチンのようなアルキル化剤；ナイトロジェンマスタードアルキル化剤；カルムスチン（ＢＣＮＵ）のようなニトロソウレアアルキル化剤；メトトレキサートのような代謝拮抗剤；葉酸；プリン類似体代謝拮抗剤、メルカプトプリン；フルオロウラシル（５－ＦＵ）およびゲムシタ

ビン（Ｇｅｍｚａｒ（登録商標））のようなピリミジン類似体代謝拮抗剤；ゴセレリン、リュープロリドおよびタモキシフェンのような抗腫瘍性ホルモン薬；アルデスロイキン、インターロイキン－２、ドセタキセル、エトポシド（ＶＰ－１６）、インターフェロンアルファ、パクリタキセル（Ｔａｘｏｌ（登録商標））およびトレチノイン（ＡＴＲＡ）のような天然抗悪性腫瘍薬；ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ダウノマイシンおよびマイトマイシンＣを含むマイトマイシンのような抗菌性天然抗悪性腫瘍薬；ならびにビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシンのようなビンカアルカロイド天然抗悪性腫瘍薬；ヒドロキシウレア；アセグラトン、アドリアマイシン、イフォスファミド、エノシタビン、エピチオスタノール、アクラルビシン、アンシタビン、ニムスチン、塩酸プロカルバジン、カルボコン、カルボプラチン、カルモフール、クロモマイシンＡ３、抗腫瘍性多糖類、抗腫瘍性血小板因子、シクロホスファミド（Ｃｙｔｏｘｉｎ（登録商標））、シゾフィラン、シタラビン（シトシンアラビノシド）、ダカルバジン、チオイノシン、チオテパ、テガフル、ドラスタチン系、アウリスタチンのようなドラスタチン類似体、ＣＰＴ－１１（イリノテカン）、ミトザントロン、ビノレルビン、テニポシド、アミノプテリン、カルミノマイシン、エスペラミシン系（例えば米国特許第４，６７５，１８７号参照）、ネオカルチノスタチン、ＯＫ－４３２、ブレオマイシン、フルツロン、ブロクスウリジン、ブスルファン、ホンバン、ペプロマイシン、ベスタチン（Ｕｂｅｎｉｍｅｘ（登録商標））、インターフェロン－β、メピチオスタン、ミトブロニトール、メルファラン、ラミニンペプチド、レンチナン，カワラタケ（Ｃｏｒｉｏｌｕｓ　ｖｅｒｓｉｃｏｌｏｒ）抽出物、テガフル／ウラシル、エストラムスチン（エストロゲン／メクロレタミン）が含まれる。

【０１３０】

さらに、癌患者のための治療として使用されるさらなる薬剤には、ＥＰＯ、Ｇ－ＣＳＦ、ガンシクロビル；抗生物質、ロイプロリド；メペリジン；ジドブジン（ＡＺＴ）；変異体および類似体を含むインターロイキン１から１８；インターフェロンα、βおよびγのようなインターフェロン系またはサイトカイン系；黄体形成ホルモン放出ホルモン（ＬＨＲＨ）および類似体、および生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン（ＧｎＲＨ）のようなホルモン系；形質転換成長因子β（ＴＧＦ－β）、線維芽細胞成長因子（ＦＧＦ）、神経成長因子（ＮＧＦ）、成長ホルモン放出因子（ＧＨＲＦ）、上皮細胞成長因子（ＥＧＦ）、線維芽細胞成長因子相同因子（ＦＧＦＨＦ）、肝細胞成長因子（ＨＧＦ）およびインスリン成長因子（ＩＧＦ）のような成長因子；腫瘍壊死因子α＆β（ＴＮＦ－α＆β）；浸潤阻止因子（ｉｎｖａｓｉｏｎ　ｉｎｈｉｂｉｔｉｎｇ　ｆａｃｔｏｒ）２（ＩＩＦ－２）；骨形成タンパク質１－７（ＢＭＰ１－７）；ソマトスタチン；チモシンα－１；γグロブリン；スーパーオキシドジスムターゼ（ＳＯＤ）；補体因子；抗血管形成因子；抗原性物質；ならびにプロドラッグが含まれる。

【０１３１】

プロドラッグとは、親薬物と比較して腫瘍細胞に対して細胞毒性が弱いかまたは細胞無毒性であり、そして酵素により活性化されるかまたは活性なもしくはさらに活性な親形態に変換されることが可能である、医薬的に活性な物質の前駆体または誘導体形態を指す。例えばＷｉｌｍａｎ、「Ｐｒｏｄｒｕｇｓ　ｉｎ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ」、Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｓｏｃｉｅｔｙ　Ｔｒａｎｓａｃｔｉｏｎｓ、１４、３７５－３８２頁、第６１５回ベルファスト会議（１９８６）およびＳｔｅｌｌａら、「Ｐｒｏｄｒｕｇｓ：Ａ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ａｐｐｒｏａｃｈ　ｔｏ　Ｔａｒｇｅｔｅｄ　Ｄｒｕｇ　Ｄｅｌｉｖｅｒ」、Ｄｉｒｅｃｔｅｄ　Ｄｒｕｇ　Ｄｅｌｉｖｅｒｙ、Ｂｏｒｃｈａｒｄｔら（編）、２４７－２６７頁、Ｈｕｍａｎａ　Ｐｒｅｓｓ（１９８５）参照。プロドラッグには限定するものではないが、さらに活性な細胞毒性遊離薬物に変換することができるリン酸含有プロドラッグ、チオリン酸含有プロドラッグ、硫酸含有プロドラッグ、ペプチド含有プロドラッグ、Ｄアミノ酸修飾プロドラッグ、グリコシル化プロドラッグ、βラクタム含有プロドラッグ、場合によっては置換されたフェノキシアセトアミド含有プロドラッグまたは場合によっては置換されたフェニルアセトアミド含有プロドラ

ッグ、５－フルオロシトシンおよびその他の５－フルオロウリジンプロドラッグが含まれる。本明細書における使用のためのプロドラッグ形態に誘導体化できる細胞毒性薬物の実例には、限定するものではないが前記されたこれらの化学療法剤が挙げられる。

【０１３２】

ＩＩＩ．投与および調製

Ｍ－ＣＳＦアンタゴニストの有効量は異なり、そして疾患の重篤度ならびに処置される患者の体重および一般状態に依存するが、一般的に約１．０μｇ／ｋｇから約１００ｍｇ／ｋｇ体重の範囲であり、適用あたり約１０μｇ／ｋｇから約１０ｍｇ／ｋｇの投薬量がさらに一般的に用いられる。本発明の組成物の有効量の決定を当分野において周知である標準的な経験的な方法により達成することができる。例えば所定の投薬量のＭ－ＣＳＦアンタゴニストで処置された対象からの血清のインビボ中和活性を、Ｃｅｎｃｉら、Ｊ Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．１０５５：１２７９－８７（２０００）に記載されるように、インビトロでＭ－ＣＳＦ誘起のネズミ単球（Ｍ－ＣＳＦに対する受容体を高レベルに発現するＣＤ１１ｂ＋細胞、ＣＤ１１細胞のサブセット）の増殖および生存を遮断する血清の能力を決定するアッセイを用いて評価することができる。

【０１３３】

投与は毎日、２日毎、３日毎、週２回、毎週またはより少ない頻度であり、必要により疾患に対する応答性および患者の治療耐性に依存する。長期間にわたる維持投薬量を必要とする場合もあり、そして必要により投薬量を調整することができる。

【０１３４】

組成物の単回または複数回投与を実施することができ、用量レベルおよびパターンは処置する医師により選択される。

【０１３５】

本発明の方法の実施において使用される抗Ｍ－ＣＳＦ抗体を含むＭ－ＣＳＦアンタゴニストを望ましい分配方法に適当な担体を含む医薬組成物に処方することができる。適当な担体には、Ｍ－ＣＳＦアンタゴニストと組み合わされた場合にアンタゴニストの抗腫瘍機能を保持し、そして対象の免疫系とは非反応性である任意の材料が含まれる。実例には、限定するものではないが滅菌リン酸塩緩衝生理食塩水、静菌水等のようないずれかの多くの標準的な医薬用担体が挙げられる。種々の水性担体、例えば水、緩衝用水、０．４％生理食塩水、０．３％グリシン等が用いられ、そして穏やかな化学的修飾等に供された、アルブミン、リポタンパク質、グロブリン等のような安定性を強化するためのその他のタンパク質を含むことができる。

【０１３６】

望ましい純度を有するアンタゴニストを場合によっては生理学的に許容される担体、賦形剤または安定化剤（Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、第１６版、Ｏｓｏｌ，Ａ．編（１９８０））と混合することにより、凍結乾燥処方または水溶液の形態の保存用のアンタゴニストの治療用処方を調製する。許容される担体、賦形剤または安定化剤は用いられると投薬量および濃度でレシピエントに対して無毒性であり、そしてリン酸塩、クエン酸塩およびその他の有機酸のようなバッファー；アスコルビン酸およびメチオニンを含む抗酸化剤；保存剤（例えば塩化オクタデシルジメチルベンジルアンモニウム；塩化ヘキサメトニウム；塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム；フェノール、ブチルまたはベンジルアルコール；メチルまたはプロピルパラベンのようなアルキルパラベン；カテコール；レソルシノール；シクロヘキサノール；３－ペンタノール；およびｍ－クレゾール）；低分子量（約１０残基未満）ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチンもしくは免疫グロブリンのようなタンパク質；ポリビニルピロリドンのような親水性重合体；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニンもしくはリジンのようなアミノ酸；グルコース、マンノースもしくはデキストリンを含む単糖類、二糖類およびその他の炭水化物；ＥＤＴＡのようなキレート剤；スクロース、マンニトール、トレハロースもしくはソルビトールのような糖；ナトリウムのような塩形成対イオン；金属複合体（例えばＺｎタンパク質複合体）；ならびに／またはＴＷＥＥ

Ｎ（商標）、ＰＬＵＲＯＮＩＣＳ（商標）もしくはポリエチレングリコール（ＰＥＧ）のような非イオン性界面活性剤が含まれる。

【０１３７】

本明細書では処方はまた、処置される特定の適応症に関して必要により一つより多い活性化合物、好ましくは互いに悪影響を及ぼさない相補的活性を有するものを含有し得る。例えばさらに免疫抑制剤を提供するのが望ましい場合もある。かかる分子は意図される目的のために有効である量で組み合わされて存在するのが適当である。

【０１３８】

例えばコアセルベーション技術により、または界面重合により調製されたマイクロカプセル、例えばヒドロキシメチルセルロースまたはゼラチンマイクロカプセルおよびポリ－（メチルメタクリラート）マイクロカプセルに、各々コロイド薬物分配系（例えばリポソーム、アルブミンマイクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子およびナノカプセル）で、またはマクロエマルジョンで活性成分を封入することができる。かかる技術はＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、第１６版、Ｏｓｏｌ，Ａ．編（１９８０）に開示されている。

【０１３９】

インビボ投与に用いられる処方は滅菌されていなければならない。これは滅菌ろ過膜を通してろ過することにより容易に達成される。

【０１４０】

非経口、皮下、腹腔内、肺内および鼻内を含む任意の適当な手段により、ならびに所望により局部処置、病巣内投与用にアンタゴニストが投与される。非経口注入には静脈内、動脈内、腹腔内、筋肉内、皮内または皮下投与が含まれる。加えてアンタゴニストをパルス注入により、特にアンタゴニストの漸減用量で投与するのが適当である。好ましくは投与が短期か長期かにある程度依存して、注射により、最も好ましくは静脈内または皮下注射により用量を与える。例えば望ましい部位に接近して配置されたカテーテルにより、局所、特に経皮、経粘膜、直腸、経口または局部投与を含むその他の投与方法が企図される。

【０１４１】

本発明の組成物を例えば顆粒、粉末、錠剤、カプセル、シロップ、坐剤、注射、エマルジョン、エリキシル、懸濁液または溶液の形態にできる。本組成物を例えば経口投与による、鼻内投与による、直腸投与、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射または腹腔内注射による種々の投与経路用に処方できる。

【０１４２】

注射用投薬形態には一般的に、適当な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて調製できる水性懸濁液または油性懸濁液が含まれる。注射用形態は溶媒または希釈剤で調製される溶液相または懸濁液の形態でよい。許容される溶媒またはベヒクルには、滅菌水、リンガー溶液または等張水性生理食塩水が含まれる。これに代えて、滅菌油を溶媒または懸濁化剤として用いることができる。好ましくは油または脂肪酸は非揮発性であり、天然または合成油、脂肪酸、モノ、ジまたはトリグリセリドを含む。

【０１４３】

注射用の医薬用処方および／または医薬品は前記されたような適切な溶液での再構築に適当な粉末でよい。これの実例には限定するものではないが、凍結－乾燥、回転乾燥またはスプレー乾燥粉末、非晶質粉末、顆粒、沈殿物または微粒子が挙げられる。注射用の処方は場合によっては安定化剤、ｐＨ調整剤、界面活性剤、バイオアベイラビリティー調整剤およびこれらの組み合わせを含有し得る。

【０１４４】

徐放性調製物を調製することができる。徐放性調製物の適当な実例にはアンタゴニストを含有する固体疎水性重合体の半透性マトリックスが挙げられ、そのマトリックスは造形物、例えばフィルムまたはマイクロカプセルの形態である。徐放性マトリックスの実例には、ポリエステル、ヒドロゲル（例えばポリ（２－ヒドロキシエチル－メタクリラート）

、またはポリ（ビニルアルコール））、ポリラクチド系（米国特許第３，７７３，９１９号）、Ｌ－グルタミン酸およびγエチル－Ｌ－グルタマートの共重合体、非分解性エチレン－ビニルアセタート、Ｌｕｐｒｏｎ　Ｄｅｐｏｔ（商標）（乳酸－グリコール酸共重合体および酢酸ロイプロリドから構成される注射用マイクロスフェア）のような分解性乳酸－グリコール酸共重合体およびポリ－Ｄ－（－）－３－ヒドロキシ酪酸が挙げられる。エチレン－ビニルアセタートおよび乳酸－グリコール酸のような重合体は１００日間にわたる分子の放出を可能にするが、特定のヒドロゲルはタンパク質をより短い期間で放出する。カプセル化アンタゴニストは体内に長時間留まる場合、３７℃で水分に暴露された結果、変性するかまたは凝集して生物学的活性の喪失および免疫原性の変化の可能性を招き得る。関与するメカニズムに依存して安定化のために合理的な計画を考案することができる。例えば凝集メカニズムがチオ－ジスルフィド交換による分子間Ｓ－Ｓ結合形成であることが見出された場合、スルフヒドリル残基を修飾し、酸性溶液から凍結乾燥し、水分含量を制御し、適切な添加剤を使用し、そして具体的な重合体マトリックス組成物を開発することにより安定化を達成することができる。

【０１４５】

本発明の処方を本明細書にて前記されたような短時間作用型、即時放出型、長時間作用型または徐放型になるように設計することができる。したがって医薬用処方を放出制御用または放出遅延用に処方することもできる。

【０１４６】

本組成物は例えばミセルもしくはリポソーム、またはその他の何らかのカプセル化形態を含むか、または放出延長形態で投与されて長時間保存および／または分配効果を提供することができる。したがって医薬用処方および医薬品をペレットまたはシリンダーに圧縮し、そしてデポー注射として、またはステントのようなインプラントとして筋肉内または皮下に埋め込むことができる。かかるインプラントはシリコンおよび生分解性重合体のような公知の不活性材料を用いることができる。

【０１４７】

前記したようなこれらの代表的な投薬形態に加えて、薬学的に許容される賦形剤および担体が一般的に当業者に公知であり、そしてしたがって本発明に含まれる。かかる賦形剤および担体は例えば「Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ」、Ｍａｃｋ出版社、ニュージャージー州（１９９１）に記載されており、それを出典明示により本明細書の一部とする。

【０１４８】

具体的な投薬量を疾患の症状、対象の年齢、体重、一般健康状態、性別および食事、投薬間隔、投与経路、排泄速度、ならびに薬物の組み合わせに依存して調整することができる。有効量を含有する前記のいずれかの投薬形態は十分に通常の実験の範疇であり、そしてしたがって十分に本発明の範囲内である。

【０１４９】

本発明による治療薬として有用なＭ－ＣＳＦアンタゴニストまたは抗体はしばしばその他の天然発生免疫グロブリンまたはその他の生物学的分子を実質的に含まずに調製される。好ましいＭ－ＣＳＦアンタゴニストはまた癌転移および／または癌転移に関連する骨量減少を含む骨溶解性障害に苦しむか、またはそれを患う傾向がある哺乳動物に投与される場合、最小限の毒性しか呈さない。

【０１５０】

本発明の組成物を従来の周知の滅菌技術により滅菌することができる。得られた溶液を使用のために包装するかまたは無菌条件下でろ過し、そして凍結乾燥することができ、凍結乾燥された調製物を投与前に滅菌溶液と組み合わせる。組成物はｐＨ調整剤および緩衝剤、等張化剤等、例えば酢酸ナトリウム、酪酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウムのような生理学的状態に近づけるのに必要とされるような薬学的に許容される補助物質ならびに安定化剤（例えば１２０％マルトース等）を含有し得る。

【０１５１】

また本発明のＭ－ＣＳＦアンタゴニストを、薬物（例えば本明細書に開示されるアンタゴニストおよび場合によっては化学療法剤）の分配に有用である種々の型の脂質および／またはリン脂質および／または界面活性剤から構成される小型ベシクルであるリポソームを介して投与することもできる。リポソームはエマルジョン、フォーム、ミセル、不溶性単層、リン脂質分散物、ラメラ層等を含み、そしてＭ－ＣＳＦアンタゴニストを特定の組織に標的化し、そして組成物の半減期を増すベヒクルとして提供され得る。リポソームを調製するために、例えば米国特許第４，８３７，０２８号および第５，０１９，３６９号（これらの特許を出典明示により本明細書の一部とする）に記載されるような種々の方法が利用可能である。

【０１５２】

アンタゴニストを含有するリポソームは、Ｅｐｓｔｅｉｎら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８２：３６８８（１９８５）；Ｈｗａｎｇら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ７７：４０３０（１９８０）；ならびに米国特許第４，４８５，０４５号および第４，５４４，５４５号に記載されるように当分野において公知の方法により調製される。循環時間が延長されたリポソームが米国特許第５，０１３，５５６号に開示されている。特に有用なリポソームをホスファチジルコリン、コレステロールおよびＰＥＧ誘導体化ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥＧ－ＰＥ）を含む脂質組成物を用いる逆相蒸発法により作成することができる。望ましい直径を有するリポソームを生じるために規定の孔径のフィルターを通してリポソームを押し出す。Ｍａｒｔｉｎら、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２５７：２８６－２８８（１９８２）に記載されるように、ジスルフィド交換反応により本発明のＭ－ＣＳＦ抗体のＦａｂ’フラグメントをリポソームに抱合させることができる。化学療法剤（例えばドキソルビシン）は場合によってはリポソームに含有される（例えばＧａｂｉｚｏｎら、Ｊ．Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔ．８１（１９）：１４８４（１９８９）参照）。

【０１５３】

これらの組成物中のＭ－ＣＳＦアンタゴニストの濃度は大きく、すなわち重量で約１０％未満、通常少なくとも約２５％から７５％または９０％ほどまで異なる場合があり、そして選択される特定の投与の様式に従って、液体容量、粘度等により一次的に選択される。経口、局所および非経口投与可能な組成物を調製するための実際の方法は公知であるか、または当業者には明白であり、そして詳細は例えばＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ、第１９版、Ｍａｃｋ出版社、ペンシルバニア州、イーストン（１９９５）（これを出典明示により本明細書の一部とする）に記載されている。

【０１５４】

本発明の組成物の有効量の決定を当分野において周知である標準的な経験的な方法により達成することができる。例えばＭ－ＣＳＦアンタゴニストの所定の投薬量で処置された対象からの血清のインビボ中和活性を、Ｃｅｎｃｉら、Ｊ Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．１０５５：１２７９－８７（２０００）に記載されるように、インビトロでＭ－ＣＳＦ誘起のネズミ単球（Ｍ－ＣＳＦに対する受容体を高レベルに発現するＣＤ１１ｂ＋細胞、ＣＤ１１細胞のサブセット）の増殖および生存を遮断する血清の能力を決定するアッセイを用いて評価することができる。

【０１５５】

本発明の組成物を、癌転移および／または癌転移に関連する骨量減少を含む骨溶解性障害を既に患っているか、またはその傾向がある哺乳動物に、かかる疾患の進行を防御または少なくとも部分的に停止させるのに十分な量で投与する。Ｍ－ＣＳＦアンタゴニストの有効量は異なり、そして疾患の重篤度ならびに処置される患者の体重および一般状態に依存するが、一般的に約１．０ｍｇ／ｋｇから約１００ｍｇ／ｋｇ体重または約１０ｍｇ／ｋｇから９０ｍｇ／ｋｇの範囲であり、適用あたり約２０ｍｇ／ｋｇから約８０ｍｇ／ｋｇまたは約３０ｍｇ／ｋｇから約７０ｍｇ／ｋｇまたは約４０ｍｇ／ｋｇから約６０ｍｇ／ｋｇの投薬量である。例えば一つまたはそれより多い別個の投与によっても、または連

続注入によっても、例えば約１０ｍｇ／ｋｇから５０ｍｇ／ｋｇまたは約２０ｍｇ／ｋｇから６０ｍｇ／ｋｇの抗ＭＣＳＦ抗体が患者への投与のための初期候補投薬量である。投与は毎日、隔日、毎週またはより少ない頻度であり、必要により疾患に対する応答性および患者の治療耐性に依存する。望ましい疾患病徴の抑制が生じるまで４、５、６、７、８、１０もしくは１２週またはそれより長いような長期間にわたる維持投薬量を必要とする場合もあり、そして必要により投薬量を調整することができる。この治療の進展は従来の技術およびアッセイにより容易にモニタリングされる。

【０１５６】

組成物の単回または複数回投与を実施することができ、用量レベルおよびパターンは処置する医師により選択される。疾患の防御または処置のために、抗Ｍ－ＣＳＦ抗体を含むＭ－ＣＳＦアンタゴニストの適切な投薬量は前記されたように処置される疾患の型、疾患の重篤度および経過、アンタゴニストが防御目的で投与されても、治療目的で投与されても、以前の治療、患者の病歴およびアンタゴニストに対する応答性、ならびに担当医の判断に依存する。アンタゴニストは一度で、または一連の処置にわたって投与されるのが適当である。

【０１５７】

適正な医療行為に合致する仕方でアンタゴニスト組成物が処方され、投薬され（ｄｏｓｅｄ）、そして投与される。この局面で考慮される因子には、処置される特定の障害、処置される特定の哺乳動物、個々の患者の臨床症状、障害の原因、薬剤の分配の部位、投与の方法、投与のスケジュール、および医療従事者に公知のその他の因子が含まれる。投与されるアンタゴニストの治療上有効な量はかかる考慮により支配され、そしてＭ－ＣＳＦ媒介疾患、症状または障害を防御、改善または処置するために、特に癌細胞を処置するために、そしてこの上なく特に腫瘍細胞転移を処置するために必要な最少量である。かかる量は宿主に対して毒性であるかまたは宿主を有意により感染し易くする量を下回るのが好ましい。

【０１５８】

本発明の別の実施態様では、前記された疾患、障害または症状の処置に有用な材料を含有する製品が提供される。製品は容器およびラベルを含む。適当な容器には、例えばビン、バイアル、シリンジおよび試験管が含まれる。ガラスまたはプラスチックのような種々の材料から容器を形成することができる。容器には症状を処置するのに有効である組成物が入っており、そして容器は無菌のアクセスポートを有し得る（例えば容器は静脈内注射用溶液バッグまたは皮下注射針により突き刺すことができるストッパーを有するバイアルでよい）。組成物中の活性薬剤は本発明のＭ－ＣＳＦアンタゴニストまたは抗体である。容器上の、または容器に随伴されるラベルは、組成物が最適な症状を処置するために用いられることを示す。製品はさらにリン酸塩緩衝食塩水、リンガー溶液およびデキストロース溶液のような薬学的に許容されるバッファーを含む第二の容器を含む。それはその他のバッファー、希釈剤、フィルター、針、シリンジおよび使用のための指示を伴う添付文書を含む、商業的に、および使用者の立場から望ましいさらにその他の材料でよい。

【０１５９】

本発明を以下の実施例により説明するが、それはいかなるようにも限定されることを意図するものではない。

【実施例】

【０１６０】

実施例１

本実施例は動物モデルにおけるＺｏｍｅｔａ（ゾレドロネート）の用量依存性、抗吸収効果を確立する（図１４）。Ｚｏｍｅｔａ≧０．０３ｍｇ／ｋｇでの処置は骨部位で腫瘍成長により引き起こされる骨溶解性損傷を阻止した。加えてマウスを漸増濃度のＺｏｍｅｔａで処置した場合に用量応答性効果が観察された。抗マウスおよび抗ヒトＭ－ＣＳＦ　ｍＡｂ　５Ａ１および５Ｈ４の組み合わせもまたもまた骨損傷に対して保護した。重篤な骨溶解性損傷を処置したときに、Ｍ－ＣＳＦ抗体単独はＺｏｍｅｔａ０．０３ｍｇ／ｋｇ

よりも有効であった。骨溶解スコアは試験の最後の日のＸ線画像に基づいた（図１４）：
０＝正常；
１＝正常な皮質構造を有する不確定なまたは微細な病変；
２＝微細な皮質／構造破壊を伴う限局的な溶解性病変；
３＝皮質／構造破壊を伴う大きな（複数の）病変；
４＝保存された構造がない全体的な破壊。

【０１６１】

この最初の試験から、有効用量以下のＺｏｍｅｔａ０．０３ｍｇ／ｋｇを用いて組み合わせ試験を実施した。６×１０^{5}　ＭＤＡ－ＭＢ－２３１Ｌｕｃ細胞の脛骨内接種の２週間後、Ｎｕ／Ｎｕマウスを５Ａ１／５Ｈ４（１０ｍｇ／ｋｇ　週１回）、Ｚｏｍｅｔａ（０．０３ｍｇ／ｋｇ　週２回）または抗体およびビスホスホネートの双方で処置した。骨病変を毎週Ｆａｘｉｔｒｏｎ分析（Ｘ線テクノロジー）によりモニタリングし、そして試験の最後に全動物を最終Ｘ線に供し、そして画像を収集し、そして病変の重篤度のスコアリングのために分類した。結果の分析により、抗ＭＣＳＦ　ｍＡｂおよびＺｏｍｅｔａの双方が骨溶解の処置に有効であったが、ＺｏｍｅｔａおよびＭ－ＣＳＦ　ｍＡｂの組み合わせ処置は骨病変の発生（図１５）および程度（図１６）をいずれかの単独処置よりも大きな程度まで阻止した。

【０１６２】

図１６はＺｏｍｅｔａ０．０３ｍｇ／ｋｇまたは抗ＭＣＳＦ抗体（５Ａ１＋５Ｈ４）１０ｍｇ／ｋｇでの処置が骨部位での腫瘍成長により引き起こされる骨溶解性損傷を阻止したことを示す。Ｚｏｍｅｔａ＋抗ＭＣＳＦ抗体の組み合わせレジメンはさらに骨の溶解を阻止した。平均骨溶解スコアを１）３人の別個の志願者からの平均スコアおよび２）群平均（元来動物１０匹／群）から計算した。

【０１６３】

骨溶解スコアは試験の最後の日のＸ線画像に基づいた：
０＝正常；
１＝正常な皮質構造を有する不確定なまたは微細な病変；
２＝微細な皮質／構造破壊を伴う限局的な溶解性病変；
３＝皮質／構造破壊を伴う大きな（複数の）病変；
４＝保存された構造がない全体的な破壊。

【０１６４】

代表的なＦａｘｉｔｒｏｎ画像の試験によりさらにＺｏｍｅｔａおよび抗ＭＣＳＦ抗体処置動物における比較的に微細な病変に比較して、未処置動物で見出された重篤な病変が実証された（図１７）。組み合わせ処置群では有害な相互作用は観察されなかった。

【０１６５】

結論としては、抗ＭＣＳＦ抗体およびＺｏｍｅｔａの双方が骨溶解を有効に阻止し、そして二つの処置を組み合わせることにより、いずれかの単独処置と比較して抗吸収効果の上昇を招く。これは、組み合わせがビスホスホネート不耐性であるか、または既にビスホスホネート系で処置されているかのいずれかである骨疾患を有する患者にとって安全でそして有効な選択肢であり得ることを示唆している。

【０１６６】

実施例２

この実施例は、Ｍ－ＣＳｆ活性が分化型破骨細胞活性に効果を及ぼさないことを示している（図１８）。Ｍ－ＣＳＦ中和抗体およびスホスホネートの分化型破骨細胞活性に及ぼす効果をヒト化Ｃｈｉｒ－ＲＸＩおよびＺｏｍｅｔａで試験した。

【０１６７】

ヒト骨髄ＣＤ３４＋細胞（Ｂｉｏｗｈｉｔｔａｋｅｒカタログ番号２Ｍ－１０１Ａ、３×１０^{5}セル／バイアル）を本明細書に記載される実験条件下で破骨細胞に分化するように誘導した。第１日にＣＤ３４＋細胞を１本の凍結バイアルから培地（１０％ＦＣＳ、１×Ｐｅｎ　Ｓｔｒｅｐおよび１×ファンギゾンを含むアルファＭＥＭ）１０ｍｌに解凍し

た。細胞を１回洗浄し、そして培地２ｍｌに再懸濁し、そしてＯｓｔｅｏＬｙｓｅプレート（ＯｓｔｅｏＬｙｓｅ（商標）アッセイキット（Ｈｕｍａｎ　Ｃｏｌｌａｇｅｎ）、Ｃａｍｂｒｅｘ）にウェルあたり１００μｌでプレーティングした。第２日に元来の培地を除去することなく、４×ＣＳＦ－１から最終濃度３０ｎｇ／ｍｌ　５０μｌおよび４×ＲＡＮＫＬ（ｓＲＡＮＫＬ、Ｃｈｅｍｉｃｏｎカタログ番号ＧＦ０９１、１０μｇ／包装）から最終濃度１００ｎｇ／ｍｌ　５０μｌを各ウェルに加えた。第７日に５×ＲＡＮＫＬから最終濃度１００ｎｇ／ｍｌ　５０μｌを各ウェルに加えた。

【０１６８】

第１５日に抗体（Ｃｈｉｒ－ＲＸ１または対照抗体のいずれか）またはＺｏｍｅｔａを指示された濃度で加えた。第１７日に細胞培養物の上澄１０μｌをサンプリングし、そしてブラック９６ウェルアッセイプレート（ＯｓｔｅｏＬｙｓｅアッセイキットに含まれる）の各ウェルでフルオロフォア放出試薬２００μｌと混合した。

【０１６９】

実施例３

この実施例はＺｏｍｅｔａが分化型破骨細胞活性を用量依存的な様式で阻止することを示している（図１９）。Ｍ－ＣＳＦ中和抗体およびスホスホネートの分化型破骨細胞活性に及ぼす効果をヒト化Ｃｈｉｒ－ＲＸＩおよびＺｏｍｅｔａで試験した。

【０１７０】

ヒト骨髄ＣＤ３４＋細胞（Ｂｉｏｗｈｉｔｔａｋｅｒカタログ番号２Ｍ－１０１Ａ、３×10^5セル／バイアル）を本明細書に記載される実験条件下で破骨細胞に分化するように誘導した。第１日にＣＤ３４＋細胞を１本の凍結バイアルから培地（１０％ＦＣＳ、１×Ｐｅｎ　Ｓｔｒｅｐおよび１×ファンギゾンを含むアルファＭＥＭ）１０ｍｌに解凍した。細胞を１回洗浄し、そして培地２ｍｌに再懸濁し、そしてＯｓｔｅｏＬｙｓｅプレート（ＯｓｔｅｏＬｙｓｅ（商標）アッセイキット（Ｈｕｍａｎ　Ｃｏｌｌａｇｅｎ）、Ｃａｍｂｒｅｘ）にウェルあたり１００μｌでプレーティングした。第２日に元来の培地を除去することなく、４×ＣＳＦ－１から最終濃度３０ｎｇ／ｍｌ　５０μｌおよび４×ＲＡＮＫＬ（ｓＲＡＮＫＬ、Ｃｈｅｍｉｃｏｎカタログ番号ＧＦ０９１、１０μｇ／包装）から最終濃度１００ｎｇ／ｍｌ　５０μｌを各ウェルに加えた。第７日に５×ＲＡＮＫＬから最終濃度１００ｎｇ／ｍｌ　５０μｌを各ウェルに加えた。

【０１７１】

第１５日に抗体（Ｃｈｉｒ－ＲＸ１または対照抗体のいずれか）またはＺｏｍｅｔａを指示された濃度で加えた。第１７日に細胞培養物の上澄１０μｌをサンプリングし、そしてブラック９６ウェルアッセイプレート（ＯｓｔｅｏＬｙｓｅアッセイキットに含まれる）の各ウェルでフルオロフォア放出試薬２００μｌと混合した。

【０１７２】

実施例４

この実施例は霊長類においてＲＸ１を用いた薬物動態および薬力学試験の結果を示す（図２０および図２１）。

【０１７３】

この試験の目的は、カニクイザルに単回緩徐ボーラス静脈内注射（第１日に第２および第３群）、続いて１３週の観察期間か、または反復投薬（第１、４３、５０および５７日に第１群）、続いて１０週の観察期間のいずれかとして投与した場合のｈｅＲＸ１－１０．Ｇ１、ヒト化抗ヒトＭ　ＣＳＦ抗体の薬力学および薬物動態を調査することであった。ヒト化抗Ｍ－ＣＳＦ　ＩｇＧ１モノクローナル抗体を上腕または伏在静脈を介して緩徐ボーラス静脈内（ＩＶ）注射により投与した。

【０１７４】

新薬の安全性評価のために動物の使用が全世界の監督官庁により要求されている。抗体はげっ歯類で交差反応性でないが、カニクイザルで反応性であることが示されている。したがってカニクイザルは生物製剤での静脈内注射試験において使用するための許容される非げっ歯類であるので、それが選択された。

【０１７５】
動物を以下の群に無作為化した：
【０１７６】
【表５】

群番号 識別	用量レベル (mg/kg)	投薬容量 (mL/kg)	動物の数 雄	動物の数 雌
1 heRX1-10.G1	0.2/10[a]	4	2	2
2 heRX1-10.G1	2	4	2	2
3 heRX1-10.G1	20	4	2	2

[a] 第１日に第１群は０．２ｍｇ／ｋｇ／用量を投与され、そして第４３、第５０および第５７日に同一動物は１０ｍｇ／ｋｇ／用量を投与される。
【０１７７】
第１日に、第２および第３群に緩徐ボーラス静脈内注射により被験処方（各々２および２０ｍｇ／ｋｇ／用量）をおよそ１０分間にわたって投与した。伏在静脈を介してカテーテルおよびＡｂｂｏｃａｔｈを用いて処方を投与した。投薬容量は４ｍｌ／ｋｇであり、そして実際の用量は各動物の最新の実際の体重に基づいた。第１群は第１日に０．２ｍｇ／ｋｇの用量、そして続いて第４３、５０および５７日に１０ｍｇ／ｋｇ／用量の用量が投与された。伏在静脈を介してカテーテルおよびＡｂｂｏｃａｔｈを用いて緩徐ボーラス静脈内注射により（およそ１０分間にわたって）処方を投与した。投薬容量は４ｍｌ／ｋｇであり、そして実際の用量は各動物の最新の実際の体重に基づいた。
【０１７８】
以下のように血液学および／または臨床生化学のために全動物から血液を収集した：
【０１７９】

【表６】

時	血液学			生化学		
	第１群	第２群	第３群	第１群	第２群	第３群
−14日目[a]	0.5 mL	0.5 mL	0.5 mL	1 mL	1 mL	1 mL
-7日目	0.5 mL	0.5 mL	0.5 mL			
3日目[a]	0.5 mL	0.5 mL	0.5 mL			
8日目	0.5 mL	0.5 mL	0.5 mL			
15日目	0.5 mL	0.5 mL	0.5 mL	1 mL	1 mL	1 mL
22日目	0.5 mL	0.5 mL	0.5 mL			
29日目	0.5 mL	0.5 mL	0.5 mL	1 mL	1 mL	1 mL
43日目	0.5 mL	0.5 mL	0.5 mL	1 mL	1 mL	1 mL
50日目	0.5 mL	0.5 mL	0.5 mL	1 mL		
57日目	0.5 mL	0.5 mL	0.5 mL		1 mL	1 mL
64日目	0.5 mL	0.5 mL	0.5 mL	1 mL		
71日目	0.5 mL	0.5 mL	0.5 mL		1 mL	1 mL
78日目	0.5 mL	0.5 mL	0.5 mL	1 mL		
85日目		0.5 mL	0.5 mL		1 mL	1 mL
92日目	0.5 mL			1 mL		
106日目	0.5 mL			1 mL		
120日目	0.5 mL			1 mL		
[a] WBC数（総および種別）のみリンパ球表現型と関連づけすることが必要であった						

以下のパラメーターを試験した：

血液学：血液細胞形態学；赤血球恒数（ＭＣＶ、ＭＣＨ、ＭＣＨＣおよびＲＤＷ）；ヘマトクリット；ヘモグロビン；平均血小板容積；血小板数；赤血球数；網状赤血球（絶対数およびパーセント）；および白血球数（総数、絶対数および種別パーセント）。

【０１８０】

臨床生化学：：Ａ／Ｇ比（計算値）；アラニンアミノトランスフェラーゼ；アルブミン；アルカリ性ホスファターゼ；アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；血中尿素窒素；カルシウム；塩化物；コレステロール；クレアチニン；グロブリン（計算値）；グルコース；無機リン；カリウム；ナトリウム；総、直接型および間接型ビリルビン；総タンパク質；トリグリセリド；ならびにＣ反応性タンパク質。

【０１８１】

骨代謝回転の生化学的マーカーを以下のように分析した（骨バイオマーカーの決定のた

めに血液およそ２ｍｌを全動物から収集した）：

【０１８２】

【表７】

時	骨形成のマーカー (BAP およびカルシウム[N])			骨吸収のマーカー (NTx および CTx)		
	第１群	第２群	第３群	第１群	第２群	第３群
−14 日目	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL
−7 日目	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL
8 日目				1 mL	1 mL	1 mL
15 日目				1 mL	1 mL	1 mL
22 日目				1 mL	1 mL	1 mL
29 日目	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL
43 日目				1 mL	1 mL	1 mL
45 日目				1 mL		
50 日目	1 mL			1 mL		
52 日目				1 mL		
57 日目		1 mL	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL
59 日目				1 mL		
64 日目	1 mL			1 mL		
71 日目				1 mL	1 mL	1 mL
78 日目				1 mL		
85 日目		1 mL	1 mL		1 mL	1 mL
92 日目	1 mL			1 mL		
106 日目	1 mL			1 mL		
120 日目	1 mL			1 mL		

薬物動態評価および血清Ｍ－ＣＳＦ活性：

第２および第３群に関して、投薬前、第１日（注入終了の直後および注入終了の４時間後）、ならびに第３、第８、第１５、第２２、第２９、第４３、第５７、第７１および第８５日に静脈穿刺によりＳＳＴ管に血液（各１．５ｍｌ）を収集した。第１群の動物に関して、投薬前、第１日（注入終了の直後および注入終了の４時間後）、ならびに第３、第８、第１５、第２２、第２９、第４３（投薬前および注入終了の４時間後）、第５０（投薬前および注入終了の４時間後）、第５７（投薬前および注入終了の４時間後）、第５９、第６４、第７１、第７８、第９２、第１０６および第１２０日に静脈穿刺によりＳＳＴ管に血液（各１．５ｍｌ）を収集した。薬物動態評価に関して、ならびに血清Ｍ－ＣＳＦ活性および残留ｈｅＲＸ１－１０．Ｇ１活性に関して試料を分析した。

【０１８３】

遠心する前に血液試料を室温でおよそ３０分間凝血させた。およそ４℃で２７００ｒｐｍで１０分間の遠心により血清が得られ、そして得られた血清を四つのアリコートに分けた。

【０１８４】

本明細書にて言及される、および／または出願データシートに列挙される前記の全ての米国特許、米国公開特許公報、米国特許出願、外国特許、外国特許出願および非特許文献はその全てを出典明示により本明細書の一部とする。

【０１８５】

前記から、本発明の具体的な実施態様は本明細書では説明の目的のために記載されているが、本発明の精神および範囲から逸脱することなく種々の修飾を行うことができることは理解されよう。

【数１】

SEQUENCE LISTING

<110> Liu, et al.

<120> METHODS FOR PREVENTING AND TREATING CANCER METASTASIS AND BONE LOSS ASSOCIATED WITH CANCER METASTASIS

<130> 028099.001

<140> To be assigned
<141>

<150>
<151>

<160> 88

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
<211> 1401
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 1
atgggttggt cctgtatcat cctattcctg gtggccactg ccacaggtgt gcactccgac 60

gtgcagcttc aggagtcagg acctggcctc gtgaaacctt ctcagagtct gtccctcacc 120

tgtactgtca ctgactactc catcaccagt gattacgcct ggaactggat acggcaattc 180

ccagggaata aacttgagtg gatggggtac ataagctaca gtggtagcac ttcctacaat 240

ccatctctca aaagtcggat ctccatcact cgagacacat ccaagaacca gttcttcctg 300

cagctgaact ctgtgactac tgaggacaca gccacatatt actgtgcatc cttcgactat 360

gcccacgcca tggattactg gggccaaggg acttcggtca ctgtctcttc cgccaaaaca 420

acagccccat cggtctatcc actggccgct gtgtgtggag atacaactgg ctcctcggtg 480

actctaggat gcctggtcaa gggttatttc cctgagccag tgaccttgac ctggaactct 540

ggatccctgt ccagtggtgt gcacaccttc ccagctgtcc tgcagtctga cctctacacc 600

ctcagcagct cagtgactgt aacctcgagc acctggccca gccagtccat cacctgcaat 660

gtggcccacc cggcaagcag caccaaggtg gacaagaaaa ttgagcccag agggcccaca 720

atcaagccct gtcctccatg caaatgccca gcacctaacc tcttgggtgg accatccgtc 780

ttcatcttcc ctccaaagat caaggatgta ctcatgatct ccctgagccc catagtcaca 840

tgtgtggtgg tggatgtgag cgaggatgac ccagatgtcc agatcagctg gtttgtgaac 900

aacgtggaag tacacacagc tcagacacaa acccatagag aggattacaa cagtactctc 960

cgggtggtca gtgccctccc catccagcac caggactgga tgagtggcaa ggagttcaaa 1020

tgcaaggtca acaacaaaga cctcccagcg cccatcgaga gaaccatctc aaaacccaaa 1080

gggtcagtaa gagctccaca ggtatatgtc ttgcctccac cagaagaaga gatgactaag 1140

【数２】

aaacaggtca ctctgacctg catggtcaca gacttcatgc ctgaagacat ttacgtggag 1200

tggaccaaca acgggaaaac agagctaaac tacaagaaca ctgaaccagt cctggactct 1260

gatggttctt acttcatgta cagcaagctg agagtggaaa agaagaactg ggtggaaaga 1320

aatagctact cctgttcagt ggtccacgag ggtctgcaca atcaccacac gactaagagc 1380

ttctcccgga ctccgggtaa a 1401

<210> 2
<211> 447
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 2

Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Asp Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Phe Asp Tyr Ala His Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr

【数３】

```
            180                 185                 190

Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225                 230                 235                 240

Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu
                245                 250                 255

Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro
            260                 265                 270

Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala
        275                 280                 285

Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val
    290                 295                 300

Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe
305                 310                 315                 320

Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr
                325                 330                 335

Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu
            340                 345                 350

Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys
        355                 360                 365

Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn
    370                 375                 380

Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp
385                 390                 395                 400

Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys
                405                 410                 415

Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly
            420                 425                 430
```

【数４】

Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly
435 440 445

<210> 3
<211> 702
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 3
atggtatcca cacctcagtt ccttgtattt ttgcttttct ggattccagc ctccagaggt 60
gacatcttgc tgactcagtc tccagccatc ctgtctgtga gtccaggaga aagagtcagt 120
ttctcctgca gggccagtca gagcattggc acaagcatac actggtatca gcaaagaaca 180
aatggttctc caaggcttct cataaagtat gcttctgagt ctatctctgg gatcccttcc 240
aggtttagtg gcagtggatc agggacagat tttactctta gcatcaacag tgtggagtct 300
gaagatattg cagattatta ctgtcaacaa attaatagct ggccaaccac gttcggcggg 360
gggacaaagt tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 702

<210> 4
<211> 214
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 4
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn Ser Trp Pro Thr

【数５】

```
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
    130                 135                 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145                 150                 155                 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
            180                 185                 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
    210
```

<210> 5
<211> 109
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 5

```
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1               5                   10                  15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser
            20                  25                  30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser
65                  70                  75                  80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn Ser Trp Pro Thr
```

【数６】

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala
100 105

<210> 6
<211> 118
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 6

Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Asp Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Phe Asp Tyr Ala His Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 7
<211> 256
<212> PRT
<213> ?

<400> 7

Met Thr Ala Pro Gly Ala Ala Gly Arg Cys Pro Pro Thr Thr Trp Leu
1 5 10 15

Gly Ser Leu Leu Leu Leu Val Cys Leu Leu Ala Ser Arg Ser Ile Thr
20 25 30

Glu Glu Val Ser Glu Tyr Cys Ser His Met Ile Gly Ser Gly His Leu
35 40 45

【数７】

```
Gln Ser Leu Gln Arg Leu Ile Asp Ser Gln Met Glu Thr Ser Cys Gln
     50                  55                  60

Ile Thr Phe Glu Phe Val Asp Gln Glu Gln Leu Lys Asp Pro Val Cys
65                  70                  75                  80

Tyr Leu Lys Lys Ala Phe Leu Leu Val Gln Asp Ile Met Glu Asp Thr
                85                  90                  95

Met Arg Phe Arg Asp Asn Thr Pro Asn Ala Ile Ala Ile Val Gln Leu
            100                 105                 110

Gln Glu Leu Ser Leu Arg Leu Lys Ser Cys Phe Thr Lys Asp Tyr Glu
        115                 120                 125

Glu His Asp Lys Ala Cys Val Arg Thr Phe Tyr Glu Thr Pro Leu Gln
    130                 135                 140

Leu Leu Glu Lys Val Lys Asn Val Phe Asn Glu Thr Lys Asn Leu Leu
145                 150                 155                 160

Asp Lys Asp Trp Asn Ile Phe Ser Lys Asn Cys Asn Asn Ser Phe Ala
                165                 170                 175

Glu Cys Ser Ser Gln Gly His Glu Arg Gln Ser Glu Gly Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Pro Gln Leu Gln Glu Ser Val Phe His Leu Leu Val Pro Ser Val Ile
        195                 200                 205

Leu Val Leu Leu Ala Val Gly Gly Leu Leu Phe Tyr Arg Trp Arg Arg
    210                 215                 220

Arg Ser His Gln Glu Pro Gln Arg Ala Asp Ser Pro Leu Glu Gln Pro
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ser Pro Leu Thr Gln Asp Asp Arg Gln Val Glu Leu Pro Val
                245                 250                 255
```

<210> 8
<211> 554
<212> PRT
<213> ?

<400> 8

```
Met Thr Ala Pro Gly Ala Ala Gly Arg Cys Pro Pro Thr Thr Trp Leu
1               5                   10                  15
```

【数８】

```
Gly Ser Leu Leu Leu Leu Val Cys Leu Leu Ala Ser Arg Ser Ile Thr
            20                  25                  30

Glu Glu Val Ser Glu Tyr Cys Ser His Met Ile Gly Ser Gly His Leu
        35                  40                  45

Gln Ser Leu Gln Arg Leu Ile Asp Ser Gln Met Glu Thr Ser Cys Gln
    50                  55                  60

Ile Thr Phe Glu Phe Val Asp Gln Glu Gln Leu Lys Asp Pro Val Cys
65                  70                  75                  80

Tyr Leu Lys Lys Ala Phe Leu Leu Val Gln Asp Ile Met Glu Asp Thr
                85                  90                  95

Met Arg Phe Arg Asp Asn Thr Pro Asn Ala Ile Ala Ile Val Gln Leu
            100                 105                 110

Gln Glu Leu Ser Leu Arg Leu Lys Ser Cys Phe Thr Lys Asp Tyr Glu
        115                 120                 125

Glu His Asp Lys Ala Cys Val Arg Thr Phe Tyr Glu Thr Pro Leu Gln
    130                 135                 140

Leu Leu Glu Lys Val Lys Asn Val Phe Asn Glu Thr Lys Asn Leu Leu
145                 150                 155                 160

Asp Lys Asp Trp Asn Ile Phe Ser Lys Asn Cys Asn Asn Ser Phe Ala
                165                 170                 175

Glu Cys Ser Ser Gln Asp Val Val Thr Lys Pro Asp Cys Asn Cys Leu
            180                 185                 190

Tyr Pro Lys Ala Ile Pro Ser Ser Asp Pro Ala Ser Val Ser Pro His
        195                 200                 205

Gln Pro Leu Ala Pro Ser Met Ala Pro Val Ala Gly Leu Thr Trp Glu
    210                 215                 220

Asp Ser Glu Gly Thr Glu Gly Ser Ser Leu Leu Pro Gly Glu Gln Pro
225                 230                 235                 240

Leu His Thr Val Asp Pro Gly Ser Ala Lys Gln Arg Pro Pro Arg Ser
                245                 250                 255

Thr Cys Gln Ser Phe Glu Pro Pro Glu Thr Pro Val Val Lys Asp Ser
            260                 265                 270
```

【数９】

```
Thr Ile Gly Gly Ser Pro Gln Pro Arg Pro Ser Val Gly Ala Phe Asn
        275                 280                 285

Pro Gly Met Glu Asp Ile Leu Asp Ser Ala Met Gly Thr Asn Trp Val
    290                 295                 300

Pro Glu Glu Ala Ser Gly Glu Ala Ser Glu Ile Pro Val Pro Gln Gly
305                 310                 315                 320

Thr Glu Leu Ser Pro Ser Arg Pro Gly Gly Gly Ser Met Gln Thr Glu
                325                 330                 335

Pro Ala Arg Pro Ser Asn Phe Leu Ser Ala Ser Ser Pro Leu Pro Ala
            340                 345                 350

Ser Ala Lys Gly Gln Gln Pro Ala Asp Val Thr Gly Thr Ala Leu Pro
        355                 360                 365

Arg Val Gly Pro Val Arg Pro Thr Gly Gln Asp Trp Asn His Thr Pro
    370                 375                 380

Gln Lys Thr Asp His Pro Ser Ala Leu Leu Arg Asp Pro Pro Glu Pro
385                 390                 395                 400

Gly Ser Pro Arg Ile Ser Ser Leu Arg Pro Gln Gly Leu Ser Asn Pro
                405                 410                 415

Ser Thr Leu Ser Ala Gln Pro Gln Leu Ser Arg Ser His Ser Ser Gly
            420                 425                 430

Ser Val Leu Pro Leu Gly Glu Leu Glu Gly Arg Arg Ser Thr Arg Asp
        435                 440                 445

Arg Arg Ser Pro Ala Glu Pro Glu Gly Gly Pro Ala Ser Glu Gly Ala
    450                 455                 460

Ala Arg Pro Leu Pro Arg Phe Asn Ser Val Pro Leu Thr Asp Thr Gly
465                 470                 475                 480

His Glu Arg Gln Ser Glu Gly Ser Ser Ser Pro Gln Leu Gln Glu Ser
                485                 490                 495

Val Phe His Leu Leu Val Pro Ser Val Ile Leu Val Leu Leu Ala Val
            500                 505                 510

Gly Gly Leu Leu Phe Tyr Arg Trp Arg Arg Arg Ser His Gln Glu Pro
        515                 520                 525
```

【数１０】

```
Gln Arg Ala Asp Ser Pro Leu Glu Gln Pro Glu Gly Ser Pro Leu Thr
    530                 535                 540

Gln Asp Asp Arg Gln Val Glu Leu Pro Val
545                 550
```

<210> 9
<211> 438
<212> PRT
<213> ?

<400> 9

```
Met Thr Ala Pro Gly Ala Ala Gly Arg Cys Pro Pro Thr Thr Trp Leu
1               5                   10                  15

Gly Ser Leu Leu Leu Leu Val Cys Leu Leu Ala Ser Arg Ser Ile Thr
            20                  25                  30

Glu Glu Val Ser Glu Tyr Cys Ser His Met Ile Gly Ser Gly His Leu
        35                  40                  45

Gln Ser Leu Gln Arg Leu Ile Asp Ser Gln Met Glu Thr Ser Cys Gln
    50                  55                  60

Ile Thr Phe Glu Phe Val Asp Gln Glu Gln Leu Lys Asp Pro Val Cys
65                  70                  75                  80

Tyr Leu Lys Lys Ala Phe Leu Leu Val Gln Asp Ile Met Glu Asp Thr
                85                  90                  95

Met Arg Phe Arg Asp Asn Thr Pro Asn Ala Ile Ala Ile Val Gln Leu
            100                 105                 110

Gln Glu Leu Ser Leu Arg Leu Lys Ser Cys Phe Thr Lys Asp Tyr Glu
        115                 120                 125

Glu His Asp Lys Ala Cys Val Arg Thr Phe Tyr Glu Thr Pro Leu Gln
    130                 135                 140

Leu Leu Glu Lys Val Lys Asn Val Phe Asn Glu Thr Lys Asn Leu Leu
145                 150                 155                 160

Asp Lys Asp Trp Asn Ile Phe Ser Lys Asn Cys Asn Asn Ser Phe Ala
                165                 170                 175

Glu Cys Ser Ser Gln Asp Val Val Thr Lys Pro Asp Cys Asn Cys Leu
            180                 185                 190
```

【数１１】

```
Tyr Pro Lys Ala Ile Pro Ser Ser Asp Pro Ala Ser Val Ser Pro His
        195                 200                 205

Gln Pro Leu Ala Pro Ser Met Ala Pro Val Ala Gly Leu Thr Trp Glu
    210                 215                 220

Asp Ser Glu Gly Thr Glu Gly Ser Ser Leu Leu Pro Gly Glu Gln Pro
225                 230                 235                 240

Leu His Thr Val Asp Pro Gly Ser Ala Lys Gln Arg Pro Pro Arg Ser
                245                 250                 255

Thr Cys Gln Ser Phe Glu Pro Pro Glu Thr Pro Val Val Lys Asp Ser
            260                 265                 270

Thr Ile Gly Gly Ser Pro Gln Pro Arg Pro Ser Val Gly Ala Phe Asn
        275                 280                 285

Pro Gly Met Glu Asp Ile Leu Asp Ser Ala Met Gly Thr Asn Trp Val
    290                 295                 300

Pro Glu Glu Ala Ser Gly Glu Ala Ser Glu Ile Pro Val Pro Gln Gly
305                 310                 315                 320

Thr Glu Leu Ser Pro Ser Arg Pro Gly Gly Gly Ser Met Gln Thr Glu
                325                 330                 335

Pro Ala Arg Pro Ser Asn Phe Leu Ser Ala Ser Ser Pro Leu Pro Ala
            340                 345                 350

Ser Ala Lys Gly Gln Gln Pro Ala Asp Val Thr Gly His Glu Arg Gln
        355                 360                 365

Ser Glu Gly Ser Ser Ser Pro Gln Leu Gln Glu Ser Val Phe His Leu
    370                 375                 380

Leu Val Pro Ser Val Ile Leu Val Leu Leu Ala Val Gly Gly Leu Leu
385                 390                 395                 400

Phe Tyr Arg Trp Arg Arg Arg Ser His Gln Glu Pro Gln Arg Ala Asp
                405                 410                 415

Ser Pro Leu Glu Gln Pro Glu Gly Ser Pro Leu Thr Gln Asp Asp Arg
            420                 425                 430

Gln Val Glu Leu Pro Val
        435
```

【数１２】

<210> 10
<211> 441
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 10

Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Thr Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Phe Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Cys Tyr Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Phe Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gly Asn Tyr Pro Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp
180 185 190

Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys
210 215 220

【数１３】

```
Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys
225                 230                 235                 240

Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val
                245                 250                 255

Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe
            260                 265                 270

Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu
        275                 280                 285

Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His
    290                 295                 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala
305                 310                 315                 320

Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg
                325                 330                 335

Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met
            340                 345                 350

Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro
        355                 360                 365

Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn
    370                 375                 380

Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val
385                 390                 395                 400

Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr
                405                 410                 415

Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu
            420                 425                 430

Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
        435                 440
```

<210> 11
<211> 214
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 11

【数１４】

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala
            20                  25                  30

Val Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Trp Thr Ser Thr Arg His Ala Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln Ser
65                  70                  75                  80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
    130                 135                 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145                 150                 155                 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
            180                 185                 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
    210
```

<210> 12
<211> 449
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 12

【数１５】

```
Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
            20                  25                  30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Tyr Ile Ser Asn Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Ser Arg Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Gln Gly Ser Tyr Gly Tyr Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser
            180                 185                 190

Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser
        195                 200                 205

Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys
    210                 215                 220

Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255
```

【数１６】

```
Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp
            260                 265                 270

Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr
        275                 280                 285

Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr
    370                 375                 380

Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys
                405                 410                 415

Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu
            420                 425                 430

Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly
        435                 440                 445

Lys
```

<210> 13
<211> 214
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 13

```
Ala Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1               5                   10                  15
```

【数１７】

```
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Trp
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
    130                 135                 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145                 150                 155                 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
            180                 185                 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
    210
```

<210> 14
<211> 522
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 14

```
Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1               5                   10                  15
```

【数１８】

```
Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
            20                  25                  30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Leu Glu Thr Trp Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Gly Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Ser Val Thr Val Thr Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ser Leu Ser Ser Ser Val His Thr Phe Pro Ala Leu Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Thr Met Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp
            180                 185                 190

Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Ser Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr
        195                 200                 205

Thr Val Asp Lys Lys Leu Glu Pro Ser Gly Pro Ile Ser Thr Ile Asn
    210                 215                 220

Pro Cys Pro Pro Cys Lys Glu Cys His Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu
225                 230                 235                 240

Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asn Ile Lys Asp Val
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270
```

【数１９】

```
Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val
        275                 280                 285

Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Ile Arg Val Val Ser Thr Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met
305                 310                 315                 320

Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ser
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ile Lys Gly Leu Val Arg Ala Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Ile Leu Pro Pro Pro Ala Glu Gln Leu Ser Arg Lys Asp
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Val Gly Phe Asn Pro Gly Asp Ile Ser
    370                 375                 380

Val Glu Trp Thr Ser Asn Gly His Thr Glu Glu Asn Tyr Lys Asp Thr
385                 390                 395                 400

Ala Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415

Asn Met Lys Thr Ser Lys Trp Glu Lys Thr Asp Ser Phe Ser Cys Asn
            420                 425                 430

Val Arg His Glu Gly Leu Lys Asn Tyr Tyr Leu Lys Lys Thr Ile Ser
        435                 440                 445

Arg Ser Pro Gly Leu Asp Leu Asp Asp Ile Cys Ala Glu Ala Lys Asp
    450                 455                 460

Gly Glu Leu Asp Gly Leu Trp Thr Thr Ile Thr Ile Phe Ile Ser Leu
465                 470                 475                 480

Phe Leu Leu Ser Val Cys Tyr Ser Ala Ser Val Thr Leu Phe Lys Val
                485                 490                 495

Lys Trp Ile Phe Ser Ser Val Val Glu Leu Lys Gln Lys Ile Ser Pro
            500                 505                 510

Asp Tyr Arg Asn Met Ile Gly Gln Gly Ala
        515                 520
```

【数２０】

<210> 15
<211> 214
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 15

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Trp Ala Asp Ala Ala
100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

【数２１】

<210> 16
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 16

Gly Tyr Phe Met His
1 5

<210> 17
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 17

Asp Tyr Tyr Met Tyr
1 5

<210> 18
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 18

Ser Asp Tyr Ala Trp Asn
1 5

<210> 19
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 19

Tyr Ile Ser Cys Tyr Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gln Asn Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 20
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 20

Tyr Ile Ser Asn Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val Lys
1 5 10 15

Gly

【数２２】

<210> 21
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 21

Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 22
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 22

Glu Gly Gly Asn Tyr Pro Ala Tyr
1 5

<210> 23
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 23

Gln Gly Ser Tyr Gly Tyr Pro Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 24
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 24

Phe Asp Tyr Ala His Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 25
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 25

Leu Glu Thr Trp Leu Phe Asp Tyr
1 5

<210> 26
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 26

Asp Tyr Gly Trp Phe Asp Tyr

【数２３】

1 5

<210> 27
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 27

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala Val Thr
1 5 10

<210> 28
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 28

Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 29
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 29

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser Ile His
1 5 10

<210> 30
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 30

Trp Thr Ser Thr Arg His Ala
1 5

<210> 31
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 31

Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser
1 5

<210> 32
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

【数２４】

<400> 32

Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser
1 5

<210> 33
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 33

Tyr Thr Ser Glu Ser Ile Ser
1 5

<210> 34
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 34

Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 35
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 35

Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Trp Thr
1 5

<210> 36
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 36

Gln Gln Ile Asn Ser Trp Pro Thr Thr
1 5

<210> 37
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 37

Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Thr Thr
1 5

<210> 38
<211> 9

【数２５】

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 38

Gln Gln Tyr Ser Ser Trp Pro Thr Thr
1 5

<210> 39
<211> 130
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(36)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (51)..(51)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (56)..(57)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (59)..(59)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (61)..(61)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (84)..(84)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (86)..(86)

【数２６】

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (101)..(116)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (119)..(119)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (125)..(125)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 39

Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Xaa Val Ser Gly Xaa Ser Xaa Ser Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Xaa Tyr Tyr Arg Ala Xaa Xaa Gly Xaa Thr Xaa Tyr Asn Pro
50 55 60

Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln
65 70 75 80

Phe Ser Leu Xaa Leu Xaa Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
100 105 110

Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Asp Xaa Trp Gly Gln Gly Thr Xaa Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser
130

<210> 40
<211> 354
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 40
gacgtacaac ttcaagaatc tggcccaggt ctcgtcaaac cttctcaaac tctctcactc 60

【数２７】

acctgcactg ttactgacta ctctattaca tccgactacg cttggaactg gatccgacaa 120

tttcctggta aaaaactcga atggatgggt tatatttctt actctggctc cacctcctac 180

aatccttctc tgaaatcacg catcacaatt tcccgcgata cctctaaaaa tcaattttca 240

ctccaactca attctgttac cgccgccgat actgccacct actactgtgc ctcttttgac 300

tacgctcacg ccatggatta ttggggacag ggtactaccg ttaccgtaag ctca 354

<210> 41
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 41

Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Asp Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Lys Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Phe Asp Tyr Ala His Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 42
<211> 354
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 42
caagttcaac ttcaagaatc aggccccgga ctcgttaaac cctctcaaac tctctctctt 60

acttgcactg tatccgatta ctctattact tcagactacg cttggaactg gatcagacaa 120

tttcccggaa aaggactcga atggatggga tatatctctt actctggctc aacctcttac 180

aacccctctc tcaaatctcg aataacaatc tcacgcgata cttctaaaaa tcaattctca 240

【数２８】

cttcaactta actccgttac tgccgccgac actgccgttt actactgtgc ttccttcgat 300

tacgcccacg ctatggatta ttggggacaa ggaactaccg tcactgtcag ctca 354

<210> 43
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 43

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Asp Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Phe Asp Tyr Ala His Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 44
<211> 327
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 44
gaaatagttc ttactcaatc ccccggtaca ctctcagttt ccccaggcga acgcgtcact 60

ttttcttgca gagcatcaca atcaatcggc acttcaattc attggtatca acaaaaaaca 120

ggacaggccc cacgacttct tattaaatat gcatcagaac gagccacagg catcccagac 180

agattttcag gttcaggatc aggcaccgat ttcacactta caatatccag agtcgaatca 240

gaagattttg cagattacta ttgtcaacaa ataaacagct ggcccactac attcggacaa 300

ggcacaaaac tcgaaattaa acgtacg 327

【数２９】

<210> 45
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 45

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Thr Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Arg Ile Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn Ser Trp Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
100 105

<210> 46
<211> 327
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 46
gaaatagttc ttactcaatc ccccggtaca ctctcagttt ccccaggcga acgcgtcact 60

ttttcttgca gagcatcaca atcaatcggc acttcaattc attggtatca acaaaaaaca 120

ggacaggccc cacgacttct tattaaatat gcatcagaac gagccacagg catcccagac 180

agattttcag gttcaggatc aggcaccgat ttcacactta caatatccag agtcgaatca 240

gaagattttg cagattacta ttgtcaacaa ataaacagct ggcccactac attcggacaa 300

ggcacaaaac tcgaaattaa acgtacg 327

<210> 47
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 47

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

【数３０】

```
Glu Arg Val Thr Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser
            20                  25                  30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Thr Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Lys Tyr Ala Ser Glu Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ser
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn Ser Trp Pro Thr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
            100                 105
```

<210> 48
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 48

```
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1               5                   10                  15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser
            20                  25                  30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ser
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn Ser Trp Pro Thr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
            100                 105
```

<210> 49
<211> 111
<212> PRT

【数３１】

<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<222> (98)..(98)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 49

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Pro Xaa Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

<210> 50
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 50

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Gly Ile Gly Asn Tyr
20 25 30

Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Lys Leu Leu Ile Lys
35 40 45

Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu
65 70 75 80

【数３２】

```
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Lys His Pro Leu Thr
                85                  90                  95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
            100                 105

<210>  51
<211>  109
<212>  PRT
<213>  Artificial sequence

<220>
<223>  Low Risk Light Chain vs. VK6 Subgroup 2-1-(1) A14:

<400>  51

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

Glu Lys Val Thr Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser
            20                  25                  30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Thr Asp Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Ala
65                  70                  75                  80

Glu Asp Ala Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn Ser Trp Pro Thr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
            100                 105

<210>  52
<211>  327
<212>  DNA
<213>  Artificial sequence

<220>
<223>  Low Risk + Moderate Risk Light Chain vs. VK6 Subgroup 2-1-(1)
       A14: DNA SEQ

<400>  52
gacatagttc tcacacaatc accagcattc ctctcagtta cacccggcga aaaagtaacc     60

tttacctgtc aggcttctca atctatcggc acttctattc actggtatca acaaaaaacc    120

gatcaagctc ctaaactcct cataaaatac gcatccgaat ccatctccgg tatcccctcc    180
```

【数３３】

agattttcag gctccggctc cggcacagat ttcaccctta ccattagctc agttgaagcc 240

gaagacgcag ctgattacta ctgtcaacaa ataaactcat ggcccactac tttcggcggc 300

ggcactaaac tcgaaataaa acgtacg 327

<210> 53
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial segeunce

<220>
<223> Low Risk + Moderate Risk Light Chain vs. VK6 Subgroup 2-1-(1) A14:

<400> 53

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Thr Asp Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn Ser Trp Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
100 105

<210> 54
<211> 100
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 54

Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45

【数３４】

```
Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala His Arg
            100
```

<210> 55
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 55

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg
```

<210> 56
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 56

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1               5                   10                  15
```

【数３５】

```
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg
```

<210> 57
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 57

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg
```

<210> 58
<211> 101
<212> PRT
<213> Homo sapiens

【数３６】

<400> 58

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg
100

<210> 59
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 59

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Asn Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Cys Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg

【数３７】

<210> 60
<211> 58
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 60

Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Asp Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
50 55

<210> 61
<211> 59
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (50)..(50)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (52)..(52)

【数３８】

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (55)..(56)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (58)..(58)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 61

Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Xaa Ser Tyr
20 25 30

Xaa Ile Xaa Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Xaa Ile Xaa Pro Tyr Xaa Xaa Gly Xaa Thr
50 55

<210> 62
<211> 62
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(37)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (52)..(52)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature

【数３９】

<222> (58)..(59)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (61)..(61)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 62

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Xaa Val Ser Gly Xaa Ser Xaa Ser Ser Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Xaa Ile Tyr Tyr Arg Ala Xaa Xaa Gly Xaa Thr
50 55 60

<210> 63
<211> 60
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (49)..(50)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (52)..(53)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (55)..(56)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>

【数４０】

<221> misc_feature
<222> (58)..(59)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 63

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Xaa Tyr
20 25 30

Xaa Met Xaa Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Xaa Xaa Ile Xaa Xaa Lys Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Thr
50 55 60

<210> 64
<211> 58
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 64

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr
50 55

<210> 65
<211> 59
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 65

Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45

【数４１】

Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys
50 55

<210> 66
<211> 58
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 66

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys
50 55

<210> 67
<211> 58
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 67

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr
50 55

<210> 68
<211> 58
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 68

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

【数４２】

```
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
    50                  55
```

<210> 69
<211> 61
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 69

```
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1               5                   10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
            20                  25                  30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
        35                  40                  45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn
    50                  55                  60
```

<210> 70
<211> 58
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 70

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Asn Pro
    50                  55
```

<210> 71
<211> 60
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 71

```
Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr
```

【数４３】

```
1               5                   10                  15

Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp
            20                  25                  30

Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Ser Phe Asp Tyr Ala His Ala Met Asp
        35                  40                  45

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
    50                  55                  60

<210> 72
<211>  70
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<220>
<221>  misc_feature
<222>  (14)..(14)
<223>  Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221>  misc_feature
<222>  (16)..(16)
<223>  Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221>  misc_feature
<222>  (31)..(31)
<223>  Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221>  misc_feature
<222>  (41)..(53)
<223>  Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221>  misc_feature
<222>  (55)..(56)
<223>  Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221>  misc_feature
<222>  (59)..(59)
<223>  Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 72

Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Xaa Asp Xaa
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Xaa Asp
            20                  25                  30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
        35                  40                  45
```

【数４４】

```
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Xaa Xaa Phe Asp Xaa Trp Gly Gln Gly Thr
    50                  55                  60

Leu Val Thr Val Ser Ser
65                  70


<210> 73
<211>  70
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<220>
<221>  misc_feature
<222>  (1)..(1)
<223>  Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221>  misc_feature
<222>  (24)..(24)
<223>  Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221>  misc_feature
<222>  (26)..(26)
<223>  Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221>  misc_feature
<222>  (41)..(56)
<223>  Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221>  misc_feature
<222>  (59)..(59)
<223>  Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221>  misc_feature
<222>  (65)..(65)
<223>  Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 73

Xaa Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr
1               5                   10                  15

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Xaa Leu Xaa Ser Val Thr Ala Ala Asp
            20                  25                  30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
        35                  40                  45

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Asp Xaa Trp Gly Gln Gly Thr
    50                  55                  60
```

【数４５】

```
Xaa Val Thr Val Ser Ser
65                  70


<210> 74
<211>  70
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (40)..(52)
<223>  Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221>  misc_feature
<222>  (55)..(56)
<223>  Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221>  misc_feature
<222>  (59)..(59)
<223>  Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 74

Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
1               5                   10                  15


Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
            20                  25                  30


Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
        35                  40                  45


Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Tyr Xaa Xaa Phe Asp Xaa Trp Gly Gln Gly Thr
    50                  55                  60


Leu Val Thr Val Ser Ser
65                  70


<210> 75
<211>  70
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (41)..(55)
<223>  Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 75

Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr
1               5                   10                  15
```

【数４６】

```
Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp
            20                  25                  30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
        35                  40                  45

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
    50                  55                  60

Leu Val Thr Val Ser Ser
65                  70


<210> 76
<211>  70
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (42)..(55)
<223>  Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 76

Arg Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr
1               5                   10                  15

Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp
            20                  25                  30

Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala His Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
        35                  40                  45

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
    50                  55                  60

Leu Val Thr Val Ser Ser
65                  70


<210> 77
<211>  70
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens


<220>
<221>  misc_feature
<222>  (41)..(55)
<223>  Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 77

Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
```

【数４７】

```
1               5                   10                  15

Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
            20                  25                  30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
        35                  40                  45

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
    50                  55                  60

Leu Val Thr Val Ser Ser
65                  70
```

<210> 78
<211> 70
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<222> (41)..(55)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 78

```
Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys
1               5                   10                  15

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
            20                  25                  30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
        35                  40                  45

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
    50                  55                  60

Leu Val Thr Val Ser Ser
65                  70
```

<210> 79
<211> 70
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<222> (41)..(55)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

【数４８】

<400> 79

Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys
1 5 10 15

Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp
20 25 30

Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
35 40 45

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
50 55 60

Leu Val Thr Val Ser Ser
65 70

<210> 80
<211> 70
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<222> (41)..(55)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 80

Asp Tyr Ala Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr
1 5 10 15

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp
20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
35 40 45

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
50 55 60

Leu Val Thr Val Ser Ser
65 70

<210> 81
<211> 70
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature

【数４９】

<222> (41)..(55)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 81

Thr Tyr Ala Gln Gly Phe Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr
1 5 10 15

Ser Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Cys Ser Leu Lys Ala Glu Asp
20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
35 40 45

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
50 55 60

Leu Val Thr Val Ser Ser
65 70

<210> 82
<211> 1404
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 82
atgggatgga gttgcattat acttttcctc gttgccaccg ccactggagt tcactctgac 60
gtacaacttc aagaatctgg cccaggtctc gtcaaacctt ctcaaactct ctcactcacc 120
tgcactgtta ctgactactc tattacatcc gactacgctt ggaactggat ccgacaattt 180
cctggtaaaa aactcgaatg gatgggttat atttcttact ctggctccac ctcctacaat 240
ccttctctga aatcacgcat cacaatttcc cgcgatacct ctaaaaatca attttcactc 300
caactcaatt ctgttaccgc cgccgatact gccacctact actgtgcctc ttttgactac 360
gctcacgcca tggattattg gggacagggt actaccgtta ccgtaagctc agccagcaca 420
aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 480
gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 540
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 600
tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 660
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 720
gacaaaactc acacatgtcc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 780
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 840
tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 900
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 960

【数５０】

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 1020

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1080

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccccat cccgggagga gatgaccaag 1140

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1200

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1260

gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1320

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1380

ctctccctgt ccccgggtaa atga 1404

<210> 83
<211> 467
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 83

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Asp Tyr Ser Ile
35 40 45

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Lys
50 55 60

Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Ser Phe Asp Tyr Ala His Ala Met Asp Tyr Trp Gly
115 120 125

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
130 135 140

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
145 150 155 160

【数５１】

```
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
                165                 170                 175

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
            180                 185                 190

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
        195                 200                 205

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
    210                 215                 220

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
225                 230                 235                 240

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
                245                 250                 255

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
            260                 265                 270

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
        275                 280                 285

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
    290                 295                 300

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
305                 310                 315                 320

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
                325                 330                 335

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
            340                 345                 350

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
        355                 360                 365

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
    370                 375                 380

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
385                 390                 395                 400

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
                405                 410                 415
```

【数５２】

```
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
            420                 425                 430

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
        435                 440                 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
    450                 455                 460

Pro Gly Lys
465
```

<210> 84
<211> 3985
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (293)..(3211)

<220>
<221> sig_peptide
<222> (293)..(349)

<220>
<221> mat_peptide
<222> (350)..(3208)

<220>
<221> misc_feature
<222> (374)..(598)
<223> Immunoglobulin

<220>
<221> misc_feature
<222> (917)..(1177)
<223> Immunoglobulin

<220>
<221> misc_feature
<222> (2516)..(3022)
<223> Tyrosine Kinase, Catalytic Domain

<400> 84

```
gaagggcaga cagagtgtcc aaaagcgtga gagcacgaag tgaggagaag gtggagaaga      60

gagaagagga agaggaagag gaagagagga agcggaggga actgcggcca ggctaaaagg     120

ggaagaagag gatcagccca aggaggagga agaggaaaac aagacaaaca gccagtgcag     180

aggagaggaa cgtgtgtcca gtgtcccgat ccctgcggag ctagtagctg agagctctgt     240

gccctgggca ccttgcagcc ctgcacctgc ctgccacttc cccaccgagg cc atg ggc     298
                                                          Met Gly
                                                          1

cca gga gtt ctg ctg ctc ctg ctg gtg gcc aca gct tgg cat ggt cag       346
```

【数５３】

```
Pro Gly Val Leu Leu Leu Leu Leu Val Ala Thr Ala Trp His Gly Gln
          5                  10                  15

gga atc cca gtg ata gag ccc agt gtc cct gag ctg gtc gtg aag cca      394
Gly Ile Pro Val Ile Glu Pro Ser Val Pro Glu Leu Val Val Lys Pro
     20                  25                  30

gga gca acg gtg acc ttg cga tgt gtg ggc aat ggc agc gtg gaa tgg      442
Gly Ala Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val Glu Trp
35                   40                  45                  50

gat ggc ccc cca tca cct cac tgg acc ctg tac tct gat ggc tcc agc      490
Asp Gly Pro Pro Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly Ser Ser
                55                  60                  65

agc atc ctc agc acc aac aac gct acc ttc caa aac acg ggg acc tat      538
Ser Ile Leu Ser Thr Asn Asn Ala Thr Phe Gln Asn Thr Gly Thr Tyr
            70                  75                  80

cgc tgc act gag cct gga gac ccc ctg gga ggc agc gcc gcc atc cac      586
Arg Cys Thr Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Gly Ser Ala Ala Ile His
        85                  90                  95

ctc tat gtc aaa gac cct gcc cgg ccc tgg aac gtg cta gca cag gag      634
Leu Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala Gln Glu
    100                 105                 110

gtg gtc gtg ttc gag gac cag gac gca cta ctg ccc tgt ctg ctc aca      682
Val Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu Leu Thr
115                 120                 125                 130

gac ccg gtg ctg gaa gca ggc gtc tcg ctg gtg cgt gtg cgt ggc cgg      730
Asp Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Val Arg Gly Arg
                135                 140                 145


ccc ctc atg cgc cac acc aac tac tcc ttc tcg ccc tgg cat ggc ttc      778
Pro Leu Met Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His Gly Phe
            150                 155                 160

acc atc cac agg gcc aag ttc att cag agc cag gac tat caa tgc agt      826
Thr Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Ser Gln Asp Tyr Gln Cys Ser
        165                 170                 175

gcc ctg atg ggt ggc agg aag gtg atg tcc atc agc atc cgg ctg aaa      874
Ala Leu Met Gly Gly Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg Leu Lys
    180                 185                 190

gtg cag aaa gtc atc cca ggg ccc cca gcc ttg aca ctg gtg cct gca      922
Val Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val Pro Ala
195                 200                 205                 210

gag ctg gtg cgg att cga ggg gag gct gcc cag atc gtg tgc tca gcc      970
Glu Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys Ser Ala
                215                 220                 225

agc agc gtt gat gtt aac ttt gat gtc ttc ctc caa cac aac aac acc     1018
Ser Ser Val Asp Val Asn Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn Asn Thr
            230                 235                 240

aag ctc gca atc cct caa caa tct gac ttt cat aat aac cgt tac caa     1066
Lys Leu Ala Ile Pro Gln Gln Ser Asp Phe His Asn Asn Arg Tyr Gln
        245                 250                 255
```

【数５４】

```
aaa gtc ctg acc ctc aac ctc gat caa gta gat ttc caa cat gcc ggc      1114
Lys Val Leu Thr Leu Asn Leu Asp Gln Val Asp Phe Gln His Ala Gly
    260                 265                 270

aac tac tcc tgc gtg gcc agc aac gtg cag ggc aag cac tcc acc tcc      1162
Asn Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser Thr Ser
275                 280                 285                 290

atg ttc ttc cgg gtg gta gag agt gcc tac ttg aac ttg agc tct gag      1210
Met Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Ser Ser Glu
                295                 300                 305

cag aac ctc atc cag gag gtg acc gtg ggg gag ggg ctc aac ctc aaa      1258
Gln Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn Leu Lys
            310                 315                 320

gtc atg gtg gag gcc tac cca ggc ctg caa ggt ttt aac tgg acc tac      1306
Val Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp Thr Tyr
        325                 330                 335

ctg gga ccc ttt tct gac cac cag cct gag ccc aag ctt gct aat gct      1354
Leu Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala Asn Ala
    340                 345                 350

acc acc aag gac aca tac agg cac acc ttc acc ctc tct ctg ccc cgc      1402
Thr Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu Pro Arg
355                 360                 365                 370

ctg aag ccc tct gag gct ggc cgc tac tcc ttc ctg gcc aga aac cca      1450
Leu Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg Asn Pro
                375                 380                 385

gga ggc tgg aga gct ctg acg ttt gag ctc acc ctt cga tac ccc cca      1498
Gly Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr Pro Pro
            390                 395                 400

gag gta agc gtc ata tgg aca ttc atc aac ggc tct ggc acc ctt ttg      1546
Glu Val Ser Val Ile Trp Thr Phe Ile Asn Gly Ser Gly Thr Leu Leu
        405                 410                 415

tgt gct gcc tct ggg tac ccc cag ccc aac gtg aca tgg ctg cag tgc      1594
Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu Gln Cys
    420                 425                 430

agt ggc cac act gat agg tgt gat gag gcc caa gtg ctg cag gtc tgg      1642
Ser Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln Val Trp
435                 440                 445                 450

gat gac cca tac cct gag gtc ctg agc cag gag ccc ttc cac aag gtg      1690
Asp Asp Pro Tyr Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe His Lys Val
                455                 460                 465

acg gtg cag agc ctg ctg act gtt gag acc tta gag cac aac caa acc      1738
Thr Val Gln Ser Leu Leu Thr Val Glu Thr Leu Glu His Asn Gln Thr
            470                 475                 480

tac gag tgc agg gcc cac aac agc gtg ggg agt ggc tcc tgg gcc ttc      1786
Tyr Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp Ala Phe
        485                 490                 495

ata ccc atc tct gca gga gcc cac acg cat ccc ccg gat gag ttc ctc      1834
Ile Pro Ile Ser Ala Gly Ala His Thr His Pro Pro Asp Glu Phe Leu
    500                 505                 510
```

【数５５】

```
ttc aca cca gtg gtg gtc gcc tgc atg tcc atc atg gcc ttg ctg ctg     1882
Phe Thr Pro Val Val Val Ala Cys Met Ser Ile Met Ala Leu Leu Leu
515                 520                 525                 530

ctg ctg ctc ctg ctg cta ttg tac aag tat aag cag aag ccc aag tac     1930
Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Tyr Lys Tyr Lys Gln Lys Pro Lys Tyr
                535                 540                 545

cag gtc cgc tgg aag atc atc gag agc tat gag ggc aac agt tat act     1978
Gln Val Arg Trp Lys Ile Ile Glu Ser Tyr Glu Gly Asn Ser Tyr Thr
            550                 555                 560

ttc atc gac ccc acg cag ctg cct tac aac gag aag tgg gag ttc ccc     2026
Phe Ile Asp Pro Thr Gln Leu Pro Tyr Asn Glu Lys Trp Glu Phe Pro
        565                 570                 575

cgg aac aac ctg cag ttt ggt aag acc ctc gga gct gga gcc ttt ggg     2074
Arg Asn Asn Leu Gln Phe Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gly Ala Phe Gly
    580                 585                 590

aag gtg gtg gag gcc acg gcc ttt ggt ctg ggc aag gag gat gct gtc     2122
Lys Val Val Glu Ala Thr Ala Phe Gly Leu Gly Lys Glu Asp Ala Val
595                 600                 605                 610

ctg aag gtg gct gtg aag atg ctg aag tcc acg gcc cat gct gat gag     2170
Leu Lys Val Ala Val Lys Met Leu Lys Ser Thr Ala His Ala Asp Glu
                615                 620                 625

aag gag gcc ctc atg tcc gag ctg aag atc atg agc cac ctg ggc cag     2218
Lys Glu Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Ile Met Ser His Leu Gly Gln
            630                 635                 640

cac gag aac atc gtc aac ctt ctg gga gcc tgt acc cat gga ggc cct     2266
His Glu Asn Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr His Gly Gly Pro
        645                 650                 655

gta ctg gtc atc acg gag tac tgt tgc tat ggc gac ctg ctc aac ttt     2314
Val Leu Val Ile Thr Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly Asp Leu Leu Asn Phe
    660                 665                 670

ctg cga agg aag gct gag gcc atg ctg gga ccc agc ctg agc ccc ggc     2362
Leu Arg Arg Lys Ala Glu Ala Met Leu Gly Pro Ser Leu Ser Pro Gly
675                 680                 685                 690

cag gac ccc gag gga ggc gtc gac tat aag aac atc cac ctc gag aag     2410
Gln Asp Pro Glu Gly Gly Val Asp Tyr Lys Asn Ile His Leu Glu Lys
                695                 700                 705

aaa tat gtc cgc agg gac agt ggc ttc tcc agc cag ggt gtg gac acc     2458
Lys Tyr Val Arg Arg Asp Ser Gly Phe Ser Ser Gln Gly Val Asp Thr
            710                 715                 720

tat gtg gag atg agg cct gtc tcc act tct tca aat gac tcc ttc tct     2506
Tyr Val Glu Met Arg Pro Val Ser Thr Ser Ser Asn Asp Ser Phe Ser
        725                 730                 735

gag caa gac ctg gac aag gag gat gga cgg ccc ctg gag ctc cgg gac     2554
Glu Gln Asp Leu Asp Lys Glu Asp Gly Arg Pro Leu Glu Leu Arg Asp
    740                 745                 750

ctg ctt cac ttc tcc agc caa gta gcc cag ggc atg gcc ttc ctc gct     2602
Leu Leu His Phe Ser Ser Gln Val Ala Gln Gly Met Ala Phe Leu Ala
755                 760                 765                 770
```

【数５６】

```
tcc aag aat tgc atc cac cgg gac gtg gca gcg cgt aac gtg ctg ttg     2650
Ser Lys Asn Cys Ile His Arg Asp Val Ala Ala Arg Asn Val Leu Leu
                775                 780                 785

acc aat ggt cat gtg gcc aag att ggg gac ttc ggg ctg gct agg gac     2698
Thr Asn Gly His Val Ala Lys Ile Gly Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp
            790                 795                 800

atc atg aat gac tcc aac tac att gtc aag ggc aat gcc cgc ctg cct     2746
Ile Met Asn Asp Ser Asn Tyr Ile Val Lys Gly Asn Ala Arg Leu Pro
        805                 810                 815

gtg aag tgg atg gcc cca gag agc atc ttt gac tgt gtc tac acg gtt     2794
Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Ile Phe Asp Cys Val Tyr Thr Val
    820                 825                 830

cag agc gac gtc tgg tcc tat ggc atc ctc ctc tgg gag atc ttc tca     2842
Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser
835                 840                 845                 850

ctt ggg ctg aat ccc tac cct ggc atc ctg gtg aac agc aag ttc tat     2890
Leu Gly Leu Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Leu Val Asn Ser Lys Phe Tyr
                855                 860                 865

aaa ctg gtg aag gat gga tac caa atg gcc cag cct gca ttt gcc cca     2938
Lys Leu Val Lys Asp Gly Tyr Gln Met Ala Gln Pro Ala Phe Ala Pro
            870                 875                 880

aag aat ata tac agc atc atg cag gcc tgc tgg gcc ttg gag ccc acc     2986
Lys Asn Ile Tyr Ser Ile Met Gln Ala Cys Trp Ala Leu Glu Pro Thr
        885                 890                 895

cac aga ccc acc ttc cag cag atc tgc tcc ttc ctt cag gag cag gcc     3034
His Arg Pro Thr Phe Gln Gln Ile Cys Ser Phe Leu Gln Glu Gln Ala
    900                 905                 910

caa gag gac agg aga gag cgg gac tat acc aat ctg ccg agc agc agc     3082
Gln Glu Asp Arg Arg Glu Arg Asp Tyr Thr Asn Leu Pro Ser Ser Ser
915                 920                 925                 930

aga agc ggt ggc agc ggc agc agc agc agt gag ctg gag gag gag agc     3130
Arg Ser Gly Gly Ser Gly Ser Ser Ser Ser Glu Leu Glu Glu Glu Ser
                935                 940                 945

tct agt gag cac ctg acc tgc tgc gag caa ggg gat atc gcc cag ccc     3178
Ser Ser Glu His Leu Thr Cys Cys Glu Gln Gly Asp Ile Ala Gln Pro
            950                 955                 960

ttg ctg cag ccc aac aac tat cag ttc tgc tga ggagttgacg acagggagta   3231
Leu Leu Gln Pro Asn Asn Tyr Gln Phe Cys
        965                 970

ccactctccc ctcctccaaa cttcaactcc tccatggatg gggcgacacg gggagaacat   3291

acaaactctg ccttcggtca tttcactcaa cagctcggcc cagctctgaa acttgggaag   3351

gtgagggatt caggggaggt cagaggatcc cacttcctga gcatgggcca tcactgccag   3411

tcaggggctg ggggctgagc cctcaccccc ccctccccta ctgttctcat ggtgttggcc   3471

tcgtgtttgc tatgccaact agtagaacct tctttcctaa tcccccttatc ttcatggaaa   3531

tggactgact ttatgcctat gaagtcccca ggagctacac tgatactgag aaaaccaggc   3591
```

【数５７】

tctttggggc tagacagact ggcagagagt gagatctccc tctctgagag gagcagcaga 3651

tgctcacaga ccacactcag ctcaggcccc ttggagcagg atggctcctc taagaatctc 3711

acaggacctc ttagtctctg ccctatacgc cgccttcact ccacagcctc accctcccca 3771

cccccatact ggtactgctg taatgagcca agtggcagct aaaagttggg ggtgttctgc 3831

ccagtcccgt cattctgggc tagaaggcag gggaccttgg catgtggctg gccacaccaa 3891

gcaggaagca caaactcccc caagctgact catcctaact aacagtcacg ccgtgggatg 3951

tctctgtcca cattaaacta acagcattaa tgca 3985

<210> 85
<211> 972
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 85

Met Gly Pro Gly Val Leu Leu Leu Leu Val Ala Thr Ala Trp His
1 5 10 15

Gly Gln Gly Ile Pro Val Ile Glu Pro Ser Val Pro Glu Leu Val Val
20 25 30

Lys Pro Gly Ala Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val
35 40 45

Glu Trp Asp Gly Pro Pro Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly
50 55 60

Ser Ser Ser Ile Leu Ser Thr Asn Asn Ala Thr Phe Gln Asn Thr Gly
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Cys Thr Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Gly Ser Ala Ala
85 90 95

Ile His Leu Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala
100 105 110

Gln Glu Val Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu
115 120 125

Leu Thr Asp Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Val Arg
130 135 140

Gly Arg Pro Leu Met Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His
145 150 155 160

【数５８】

```
Gly Phe Thr Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Ser Gln Asp Tyr Gln
                165                 170                 175

Cys Ser Ala Leu Met Gly Gly Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg
            180                 185                 190

Leu Lys Val Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val
        195                 200                 205

Pro Ala Glu Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys
    210                 215                 220

Ser Ala Ser Ser Val Asp Val Asn Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn
225                 230                 235                 240

Asn Thr Lys Leu Ala Ile Pro Gln Gln Ser Asp Phe His Asn Asn Arg
                245                 250                 255

Tyr Gln Lys Val Leu Thr Leu Asn Leu Asp Gln Val Asp Phe Gln His
            260                 265                 270

Ala Gly Asn Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser
        275                 280                 285

Thr Ser Met Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Ser
    290                 295                 300

Ser Glu Gln Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn
305                 310                 315                 320

Leu Lys Val Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp
                325                 330                 335

Thr Tyr Leu Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala
            340                 345                 350

Asn Ala Thr Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu
        355                 360                 365

Pro Arg Leu Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg
    370                 375                 380

Asn Pro Gly Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr
385                 390                 395                 400

Pro Pro Glu Val Ser Val Ile Trp Thr Phe Ile Asn Gly Ser Gly Thr
                405                 410                 415
```

【数５９】

```
Leu Leu Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu
            420                 425                 430

Gln Cys Ser Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln
        435                 440                 445

Val Trp Asp Asp Pro Tyr Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe His
    450                 455                 460

Lys Val Thr Val Gln Ser Leu Leu Thr Val Glu Thr Leu Glu His Asn
465                 470                 475                 480

Gln Thr Tyr Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp
                485                 490                 495

Ala Phe Ile Pro Ile Ser Ala Gly Ala His Thr His Pro Pro Asp Glu
            500                 505                 510

Phe Leu Phe Thr Pro Val Val Val Ala Cys Met Ser Ile Met Ala Leu
        515                 520                 525

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Tyr Lys Tyr Lys Gln Lys Pro
    530                 535                 540

Lys Tyr Gln Val Arg Trp Lys Ile Ile Glu Ser Tyr Glu Gly Asn Ser
545                 550                 555                 560

Tyr Thr Phe Ile Asp Pro Thr Gln Leu Pro Tyr Asn Glu Lys Trp Glu
                565                 570                 575

Phe Pro Arg Asn Asn Leu Gln Phe Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gly Ala
            580                 585                 590

Phe Gly Lys Val Val Glu Ala Thr Ala Phe Gly Leu Gly Lys Glu Asp
        595                 600                 605

Ala Val Leu Lys Val Ala Val Lys Met Leu Lys Ser Thr Ala His Ala
    610                 615                 620

Asp Glu Lys Glu Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Ile Met Ser His Leu
625                 630                 635                 640

Gly Gln His Glu Asn Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr His Gly
                645                 650                 655

Gly Pro Val Leu Val Ile Thr Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly Asp Leu Leu
            660                 665                 670
```

【数６０】

```
Asn Phe Leu Arg Arg Lys Ala Glu Ala Met Leu Gly Pro Ser Leu Ser
        675                 680                 685

Pro Gly Gln Asp Pro Glu Gly Gly Val Asp Tyr Lys Asn Ile His Leu
    690                 695                 700

Glu Lys Lys Tyr Val Arg Arg Asp Ser Gly Phe Ser Ser Gln Gly Val
705                 710                 715                 720

Asp Thr Tyr Val Glu Met Arg Pro Val Ser Thr Ser Ser Asn Asp Ser
                725                 730                 735

Phe Ser Glu Gln Asp Leu Asp Lys Glu Asp Gly Arg Pro Leu Glu Leu
            740                 745                 750

Arg Asp Leu Leu His Phe Ser Ser Gln Val Ala Gln Gly Met Ala Phe
        755                 760                 765

Leu Ala Ser Lys Asn Cys Ile His Arg Asp Val Ala Ala Arg Asn Val
    770                 775                 780

Leu Leu Thr Asn Gly His Val Ala Lys Ile Gly Asp Phe Gly Leu Ala
785                 790                 795                 800

Arg Asp Ile Met Asn Asp Ser Asn Tyr Ile Val Lys Gly Asn Ala Arg
                805                 810                 815

Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Ile Phe Asp Cys Val Tyr
            820                 825                 830

Thr Val Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile
        835                 840                 845

Phe Ser Leu Gly Leu Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Leu Val Asn Ser Lys
    850                 855                 860

Phe Tyr Lys Leu Val Lys Asp Gly Tyr Gln Met Ala Gln Pro Ala Phe
865                 870                 875                 880

Ala Pro Lys Asn Ile Tyr Ser Ile Met Gln Ala Cys Trp Ala Leu Glu
                885                 890                 895

Pro Thr His Arg Pro Thr Phe Gln Gln Ile Cys Ser Phe Leu Gln Glu
            900                 905                 910

Gln Ala Gln Glu Asp Arg Arg Glu Arg Asp Tyr Thr Asn Leu Pro Ser
        915                 920                 925
```

【数６１】

```
Ser Ser Arg Ser Gly Gly Ser Gly Ser Ser Ser Ser Glu Leu Glu Glu
    930                 935                 940

Glu Ser Ser Ser Glu His Leu Thr Cys Cys Glu Gln Gly Asp Ile Ala
945                 950                 955                 960

Gln Pro Leu Leu Gln Pro Asn Asn Tyr Gln Phe Cys
```

<210> 86
<211> 327
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 86
gaaatagtcc ttacccaatc tcccggaacc ctctcagtat ctcccggcga acgagtaacc 60

ttttcatgta gagcatccca atccatcggc acttcaattc actggtatca gcagaaaaca 120

ggtcaatccc cacggcttct tataaaatat gcatcagaat caatttctgg catcccagac 180

agattttcag gttcaggatc aggcaccgat ttcacactta caatatccag agtcgaatca 240

gaagattttg cagattacta ttgtcaacaa ataaacagct ggcccactac attcggacaa 300

ggcacaaaac tcgaaattaa acgtacg 327

<210> 87
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 87
```
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1               5                   10                  15

Glu Arg Val Thr Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser
            20                  25                  30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Thr Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ser
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn Ser Trp Pro Thr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
            100                 105
```

【数６２】

<210> 88
<211> 327
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 88
gaaatagttc ttactcaatc ccccggtaca ctctcagttt ccccaggcga acgcgtcact 60

ttttcttgca gagcatcaca atcaatcggc acttcaattc attggtatca acaaaaaaca 120

ggacaggccc cacgacttct tattaaatat gcatcagaat caatttctgg catcccagac 180

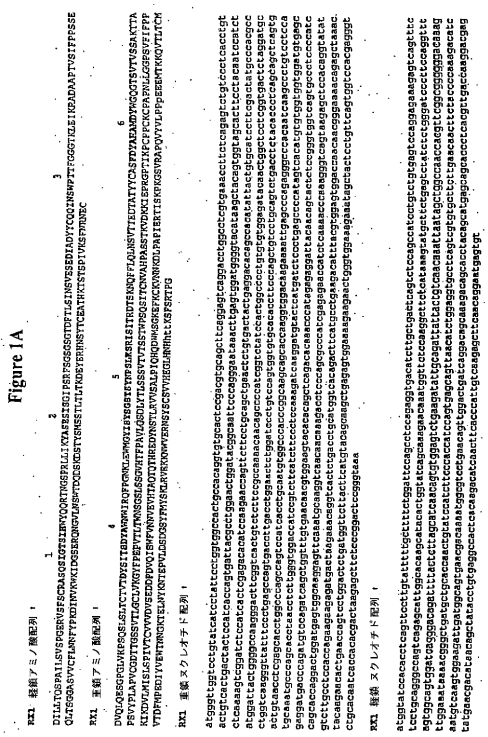
agattttcag gttcaggatc aggcaccgat ttcacactta caatatccag agtcgaatca 240

gaagattttg cagattacta ttgtcaacaa ataaacagct ggcccactac attcggacaa 300

ggcacaaaac tcgaaattaa acgtacg 327

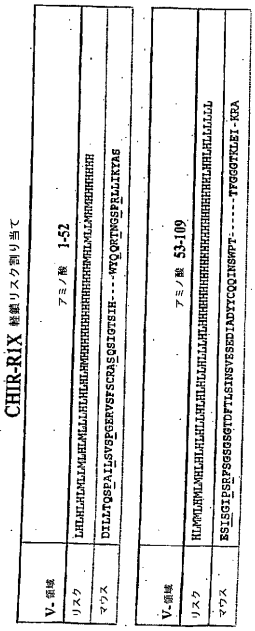
【図１Ａ】

Figure 1A



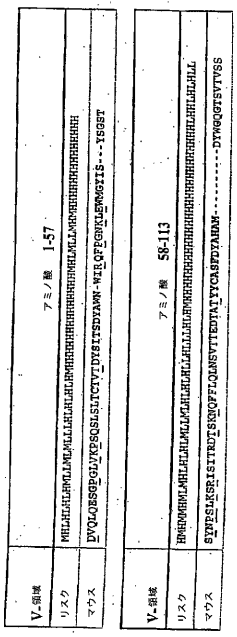
【図１Ｂ】

Figure 1B



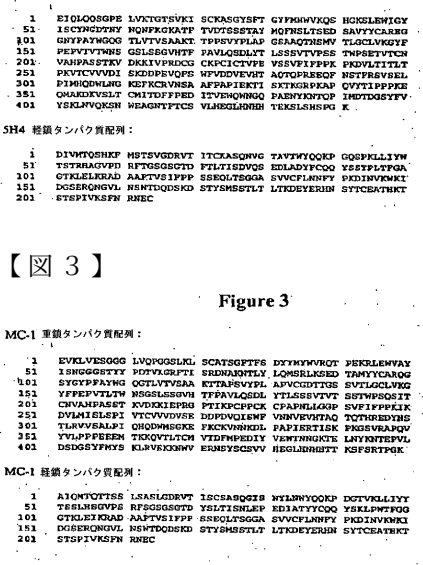
【図１Ｃ】

Figure 1C



【図２】

Figure 2



【図３】

Figure 3



【図４】

Figure 4

MC-3 重鎖タンパク質配列：

```
   1   DVQLQESGPG LVKPSQSLSL TCTVTGYSIT SDYAWNWIRQ FPGNKLEWMG
  51   YISYSGSTSY NPSLKSRISI TRDTSKNQFF LQLNSVTTED TATYYCARLR
 101   TWLFDYWGQG TTLTVSSAKT TPPSVYPLAP GCGDTTGSSV TLGCLVKGYF
 151   PESVTVTWNS GSLSSGVHTF PALLQSGLYT MSSSVTVPSS TWPSQTVTCS
 201   VAHPASSTTV DKKLEPSGPI STINPCPPCK ECHKCPAPNL EGGPSVFIFP
 251   PNIKDVLMIS LTPKVTCVVV DVSEDDPDVQ ISWFVNNVEV HTAQTQTHRE
 301   DYNSTIRVVS TLPIQHQDWM SGKEFKCKVN NKDLPSPIER TISKIKGLVR
 351   APQVYILPPP AEQLSRKDVS LTCLVVGFNP GDISVEWTSN GHTEENYKDT
 401   APVLDSDGSY FIYSKLNMKT SKWEKTDSFS CNVRHEGLKN YYLKKTISRS
 451   PGLDLDDICA EAKDGELDGL WTTITIFISL FLLSVCYSAS VTLFKVKWIF
 501   SSVVELKQKI SPDYRNMIGQ GA
```

MC-3 軽鎖タンパク質配列：

```
   1   DILLTQSPAI LSVSPGERVS FSCRASQSIG TSIHWYQQRT NGSPRLLIKY
  51   ASESISGIPS RFSGSGSGTD FTLSINSVES EDIADYYCQQ SNSWPTTFGG
 101   GTKLEIKRAD AAPTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI
 151   DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT
 201   STSPIVKSFN RNEC
```

【図５】

Figure 5

```
Met Thr Ala Pro Gly Ala Ala Gly Arg Cys Pro Pro Thr Thr Trp Leu
1               5                  10                  15
Gly Ser Leu Leu Leu Leu Val Cys Leu Leu Ala Ser Arg Ser Ile Thr
            20                  25                  30
Glu Glu Val Ser Glu Tyr Cys Ser His Met Ile Gly Ser Gly His Leu
        35                  40                  45
Gln Ser Leu Gln Arg Leu Ile Asp Ser Gln Met Glu Thr Ser Cys Gln
    50                  55                  60
Ile Thr Phe Glu Phe Val Asp Gln Glu Gln Leu Lys Asp Pro Val Cys
65                  70                  75                  80
Tyr Leu Lys Lys Ala Phe Leu Leu Val Gln Asp Ile Met Glu Asp Thr
                85                  90                  95
Met Arg Phe Arg Asp Asn Thr Pro Asn Ala Ile Ala Ile Val Gln Leu
            100                 105                 110
Gln Glu Leu Ser Leu Arg Leu Lys Ser Cys Phe Thr Lys Asp Tyr Glu
        115                 120                 125
Glu His Asp Lys Ala Cys Val Arg Thr Phe Tyr Glu Thr Pro Leu Gln
    130                 135                 140
Leu Leu Glu Lys Val Lys Asn Val Phe Asn Glu Thr Lys Asn Leu Leu
145                 150                 155                 160
Asp Lys Asp Trp Asn Ile Phe Ser Lys Asn Cys Asn Asn Ser Phe Ala
                165                 170                 175
Glu Cys Ser Ser Gln Gly His Glu Arg Gln Ser Glu Gly Ser Ser Ser
            180                 185                 190
Pro Gln Leu Gln Glu Ser Val Phe His Leu Leu Val Pro Ser Val Ile
        195                 200                 205
Leu Val Leu Leu Ala Val Gly Gly Leu Leu Phe Tyr Arg Trp Arg Arg
    210                 215                 220
Arg Ser His Gln Glu Pro Gln Arg Ala Asp Ser Pro Leu Glu Gln Pro
225                 230                 235                 240
Glu Gly Ser Pro Leu Thr Gln Asp Asp Arg Gln Val Glu Leu Pro Val
                245                 250                 255
```

【図６】

Figure 6

```
Met Thr Ala Pro Gly Ala Ala Gly Arg Cys Pro Pro Thr Thr Trp Leu
1               5                  10                  15
Gly Ser Leu Leu Leu Leu Val Cys Leu Leu Ala Ser Arg Ser Ile Thr
            20                  25                  30
Glu Glu Val Ser Glu Tyr Cys Ser His Met Ile Gly Ser Gly His Leu
        35                  40                  45
Gln Ser Leu Gln Arg Leu Ile Asp Ser Gln Met Glu Thr Ser Cys Gln
    50                  55                  60
Ile Thr Phe Glu Phe Val Asp Gln Glu Gln Leu Lys Asp Pro Val Cys
65                  70                  75                  80
Tyr Leu Lys Lys Ala Phe Leu Leu Val Gln Asp Ile Met Glu Asp Thr
                85                  90                  95
Met Arg Phe Arg Asp Asn Thr Pro Asn Ala Ile Ala Ile Val Gln Leu
            100                 105                 110
Gln Glu Leu Ser Leu Arg Leu Lys Ser Cys Phe Thr Lys Asp Tyr Glu
        115                 120                 125
Glu His Asp Lys Ala Cys Val Arg Thr Phe Tyr Glu Thr Pro Leu Gln
    130                 135                 140
Leu Leu Glu Lys Val Lys Asn Val Phe Asn Glu Thr Lys Asn Leu Leu
145                 150                 155                 160
Asp Lys Asp Trp Asn Ile Phe Ser Lys Asn Cys Asn Asn Ser Phe Ala
                165                 170                 175
Glu Cys Ser Ser Gln Asp Val Val Thr Lys Pro Asp Cys Asn Cys Leu
            180                 185                 190
Tyr Pro Lys Ala Ile Pro Ser Ser Asp Pro Ala Ser Val Ser Pro His
        195                 200                 205
Gln Pro Leu Ala Pro Ser Met Ala Pro Val Ala Gly Leu Thr Trp Glu
    210                 215                 220
Asp Ser Glu Gly Thr Glu Gly Ser Ser Leu Leu Pro Gly Glu Gln Pro
225                 230                 235                 240
Leu His Thr Val Asp Pro Gly Ser Ala Lys Gln Arg Pro Pro Arg Ser
                245                 250                 255
Thr Cys Gln Ser Phe Glu Pro Pro Glu Thr Pro Val Val Lys Asp Ser
            260                 265                 270
Thr Ile Gly Gly Ser Pro Gln Pro Arg Pro Ser Val Gly Ala Phe Asn
        275                 280                 285
Pro Gly Met Glu Asp Ile Leu Asp Ser Ala Met Gly Thr Asn Trp Val
    290                 295                 300
Pro Glu Glu Ala Ser Gly Glu Ala Ser Glu Ile Pro Val Pro Gln Gly
305                 310                 315                 320
Thr Glu Leu Ser Pro Ser Arg Pro Gly Gly Gly Ser Met Gln Thr Glu
                325                 330                 335
Pro Ala Arg Pro Ser Asn Phe Leu Ser Ala Ser Ser Pro Leu Pro Ala
            340                 345                 350
Ser Ala Lys Gly Gln Gln Pro Ala Asp Val Thr Gly His Glu Arg Gln
        355                 360                 365
Arg Val Gly Pro Val Arg Pro Thr Gly Gln Asp Trp Asn His Thr Pro
    370                 375                 380
Gln Lys Thr Asp His Pro Ser Ala Leu Leu Arg Asp Pro Glu Pro Pro
385                 390                 395                 400
Gly Ser Pro Arg Ile Ser Ser Leu Arg Pro Gln Gly Leu Ser Asn Pro
                405                 410                 415
Ser Thr Leu Ser Ala Gln Pro Gln Leu Ser Arg Ser His Ser Ser Gly
            420                 425                 430
Ser Val Leu Pro Leu Gly Glu Leu Glu Gly Arg Ser Thr Arg Asp
        435                 440                 445
Arg Arg Ser Pro Ala Glu Pro Glu Gly Gly Pro Ala Ser Glu Gly Ala
    450                 455                 460
Ala Arg Pro Leu Pro Arg Phe Asn Ser Val Pro Leu Thr Asp Thr Gly
465                 470                 475                 480
His Glu Arg Gln Ser Glu Gly Ser Ser Ser Pro Gln Leu Gln Glu Ser
                485                 490                 495
Val Phe His Leu Leu Val Pro Ser Val Ile Leu Val Leu Leu Ala Val
            500                 505                 510
Gly Gly Leu Leu Phe Tyr Arg Trp Arg Arg Arg Ser His Gln Glu Pro
        515                 520                 525
Gln Arg Ala Asp Ser Pro Leu Glu Gln Pro Glu Gly Ser Pro Leu Thr
    530                 535                 540
Gln Asp Asp Arg Gln Val Glu Leu Pro Val
```

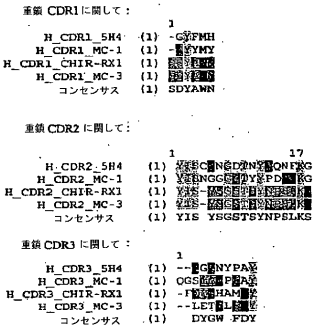
【図７】

Figure 7

```
Met Thr Ala Pro Gly Ala Ala Gly Arg Cys Pro Pro Thr Thr Trp Leu
1               5                  10                  15
Gly Ser Leu Leu Leu Leu Val Cys Leu Leu Ala Ser Arg Ser Ile Thr
            20                  25                  30
Glu Glu Val Ser Glu Tyr Cys Ser His Met Ile Gly Ser Gly His Leu
        35                  40                  45
Gln Ser Leu Gln Arg Leu Ile Asp Ser Gln Met Glu Thr Ser Cys Gln
    50                  55                  60
Ile Thr Phe Glu Phe Val Asp Gln Glu Gln Leu Lys Asp Pro Val Cys
65                  70                  75                  80
Tyr Leu Lys Lys Ala Phe Leu Leu Val Gln Asp Ile Met Glu Asp Thr
                85                  90                  95
Met Arg Phe Arg Asp Asn Thr Pro Asn Ala Ile Ala Ile Val Gln Leu
            100                 105                 110
Gln Glu Leu Ser Leu Arg Leu Lys Ser Cys Phe Thr Lys Asp Tyr Glu
        115                 120                 125
Glu His Asp Lys Ala Cys Val Arg Thr Phe Tyr Glu Thr Pro Leu Gln
    130                 135                 140
Leu Leu Glu Lys Val Lys Asn Val Phe Asn Glu Thr Lys Asn Leu Leu
145                 150                 155                 160
Asp Lys Asp Trp Asn Ile Phe Ser Lys Asn Cys Asn Asn Ser Phe Ala
                165                 170                 175
Glu Cys Ser Ser Gln Asp Val Val Thr Lys Pro Asp Cys Asn Cys Leu
            180                 185                 190
Tyr Pro Lys Ala Ile Pro Ser Ser Asp Pro Ala Ser Val Ser Pro His
        195                 200                 205
Gln Pro Leu Ala Pro Ser Met Ala Pro Val Ala Gly Leu Thr Trp Glu
    210                 215                 220
Asp Ser Glu Gly Thr Glu Gly Ser Ser Leu Leu Pro Gly Glu Gln Pro
225                 230                 235                 240
Leu His Thr Val Asp Pro Gly Ser Ala Lys Gln Arg Pro Pro Arg Ser
                245                 250                 255
Thr Cys Gln Ser Phe Glu Pro Pro Glu Thr Pro Val Val Lys Asp Ser
            260                 265                 270
Thr Ile Gly Gly Ser Pro Gln Pro Arg Pro Ser Val Gly Ala Phe Asn
        275                 280                 285
Pro Gly Met Glu Asp Ile Leu Asp Ser Ala Met Gly Thr Asn Trp Val
    290                 295                 300
Pro Glu Glu Ala Ser Gly Glu Ala Ser Glu Ile Pro Val Pro Gln Gly
305                 310                 315                 320
Thr Glu Leu Ser Pro Ser Arg Pro Gly Gly Gly Ser Met Gln Thr Glu
                325                 330                 335
Pro Ala Arg Pro Ser Asn Phe Leu Ser Ala Ser Ser Pro Leu Pro Ala
            340                 345                 350
Ser Ala Lys Gly Gln Gln Pro Ala Asp Val Thr Gly His Glu Arg Gln
        355                 360                 365
Ser Glu Gly Ser Ser Ser Pro Gln Leu Gln Glu Ser Val Phe His Leu
    370                 375                 380
Leu Val Pro Ser Val Ile Leu Val Leu Leu Ala Val Gly Gly Leu Leu
385                 390                 395                 400
Phe Tyr Arg Trp Arg Arg Ser His Gln Glu Pro Gln Arg Ala Asp
                405                 410                 415
Ser Pro Leu Glu Gln Pro Glu Gly Ser Pro Leu Thr Gln Asp Asp Arg
            420                 425                 430
Gln Val Glu Leu Pro Val
```

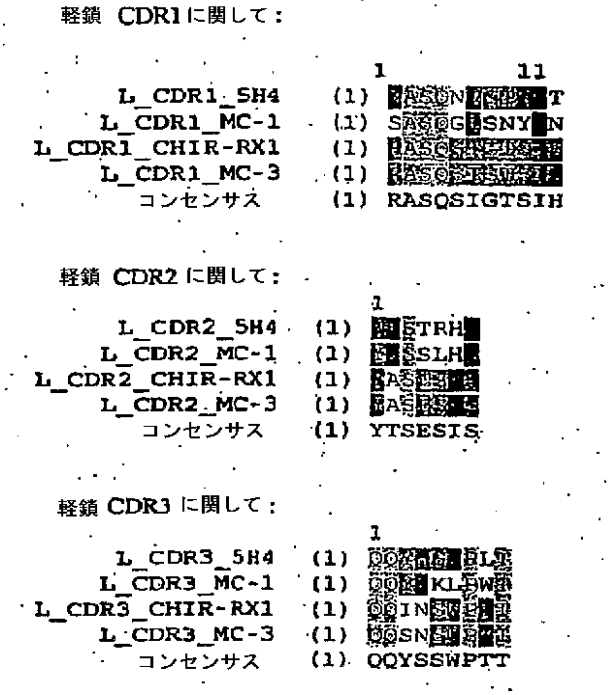
【図８Ａ】

Figure 8A



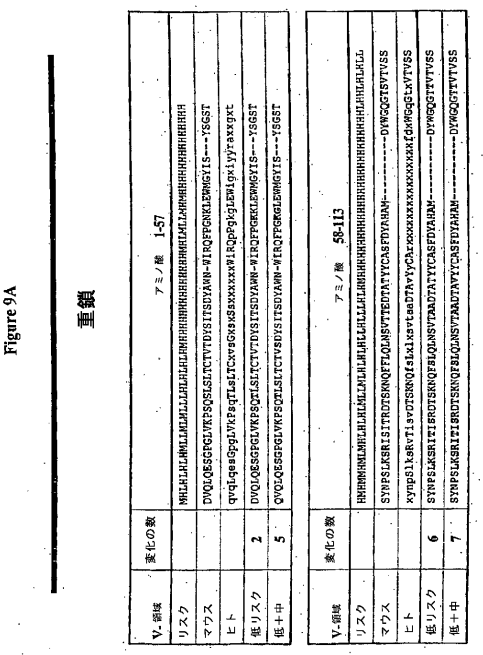
【図８Ｂ】

Figure 8B



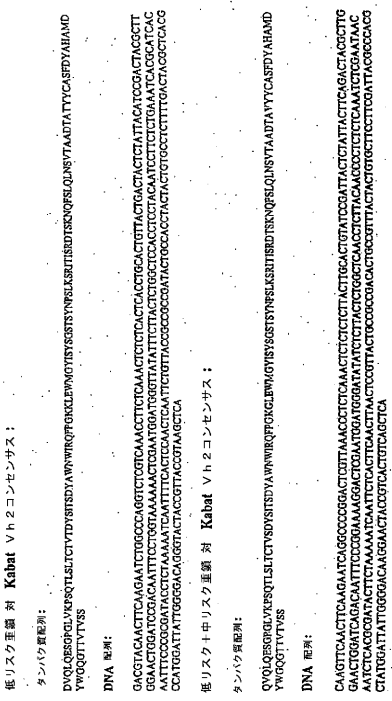
【図９Ａ】

Figure 9A



【図９Ｂ】

Figure 9B



【図１０Ａ】

Figure 10A

軽鎖

V-領域	変化の数	アミノ酸 1-52
リスク		LHLHLHLMLLMLHLMLLLHLHLHLHMHHHHHHHHHHHHMHLMLLMHMHHHHHH
マウス		DILLTQSPAILSVSPGERVSFSCRASQSIGTSIH----WYQQRTNGSPRLLIKYAS
ヒト		EIVlTQSPgTLSlSPGERaTLSCRASQSvssyL---AWYQQkPGQAPRLLIYgAS
低リスク	8	EIVLTQSPGTLSVSPGERVTFSCRASQSIGTSIH----WYQQKTGQSPRLLIKYAS
低＋中	9	EIVLTQSPGTLSVSPGERVTFSCRASQSIGTSIH----WYQQKTGQAPRLLIKYAS

V-領域	変化の数	アミノ酸 53-109
リスク		HLMMLHMLMHLHLHLHLLHLHLHLLHLLLHLHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHLHHLHLLLLLL
マウス		RSISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQINSWPT------TFGGGTKLEI-KRA
ヒト		sRATGIPdRFSGSGSGTDFTLTISrLepEDFAVYYCQQygsspp-----xTFGqGTKvEI-KRT
低リスク	8	ERISGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRVESEDFADYYCQQINSWPT------TFGQGTKLEI-KRT
低＋中	10	ERATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRVESEDFADYYCQQINSWPT------TFGQGTKLEI-KRT
低＋中代替的	7	RSISGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRVESEDFADYYCQQINSWPT------TFGQGTKLEI-KRT

【図１０Ｂ】

Figure 10B

低リスク軽鎖 対 **Kabat Vk3** コンセンサス：

タンパク質配列：

EIVLTQSPGTLSVSPGERVTFSCRASQSIGTSIHWYQQKTGQSPRLLIKYASERISGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRVESEDFADYYCQQINSWPTTFGQGTKLEIKRT

ヌクレオチド配列：

GAAATAGTCCTTACCCAATCTCCCGGAACCCTCTCAGTATCTCCCGGCGAACGAGTAACCTTTTCATGTAGAGCATCCCAATCCATCGGCACTTCAATTCACT
GGTATCAGCAGAAAACAGGTCAATCCCCACGGCTTCTTATAAAATATGCATCAGAATCAATTTCTGGCATCCCAGACAGATTTTCAGGTTCAGGATCAGGCA
CCGATTTCACACTTACAATATCCAGAGTCGAATCAGAAGATTTTGCAGATTACTATTGTCAACAAATAAACAGCTGGCCCACTACATTCGGACAAGGCACAA
AACTCGAAATTAAACGTACG

低リスク＋中リスク軽鎖 対 **Kabat Vk3** コンセンサス：

タンパク質配列：

EIVLTQSPGTLSVSPGERVTFSCRASQSIGTSIHWYQQKTGQAPRLLIKYASERATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRVESEDFADYYCQQINSWPTTFGQGTKLEIKRT

ヌクレオチド配列：

GAAATAGTTCTTACTCAATCCCCCGGTACACTCTCAGTTTCCCCAGGCGAACGCGTCACTTTTTCTTGCAGAGCATCACAATCAATCGGCACTTCAATTCATT
GGTATCAACAAAAAACAGGACAGGCCCCACGACTTCTTATTAAATATGCATCAGAATCAATTTCTGGCATCCCAGACAGATTTTCAGGTTCAGGATCAGGCA
CCGATTTCACACTTACAATATCCAGAGTCGAATCAGAAGATTTTGCAGATTACTATTGTCAACAAATAAACAGCTGGCCCACTACATTCGGACAAGGCACAA
AACTCGAAATTAAACGTACG

【図１１Ａ】

Figure 11A

軽鎖 － ネズミに戻る変化

V-領域	変化の数	アミノ酸 1-52
リスク		LHLHLHLMLLMLHLMLLLHLHLHLHMHHHHHHHHHHHHMHLMLLMHMHHHHHH
マウス		DILLTQSPAILSVSPGERVSFSCRASQSIGTSIH----WYQQRTNGSPRLLIKYAS
ヒト		EIVlTQSPgTLSlSPGERaTLSCRASQSvssyL---AWYQQkPGQAPRLLIYgAS
低リスク	8	EIVLTQSPGTLSVSPGERVTFSCRASQSIGTSIH----WYQQKTGQSPRLLIKYAS
低＋中	9	EIVLTQSPGTLSVSPGERVTFSCRASQSIGTSIH----WYQQKTGQAPRLLIKYAS

V-領域	変化の数	アミノ酸 53-109
リスク		HLMMLHMLMHLHLHLHLLHLHLHLLHLLLHLHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHHLHHLHLLLLLL
マウス		RSISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQINSWPT------TFGGGTKLEI-KRA
ヒト		sRATGIPdRFSGSGSGTDFTLTISrLepEDFAVYYCQQygsspp-----xTFGqGTKvEI-KRT
低リスク	8	ERISGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRVESEDFADYYCQQINSWPT------TFGQGTKLEI-KRT
低＋中	10	ERATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRVESEDFADYYCQQINSWPT------TFGQGTKLEI-KRT
低＋中代替的	7	RSISGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRVESEDFADYYCQQINSWPT------TFGQGTKLEI-KRT

【図１１Ｂ】

Figure 11B

低リスク軽鎖 対 **Kabat Vk3** コンセンサス；ネズミに戻る変化をした**AA54**：

タンパク質配列：

EIVLTQSPGTLSVSPGERVTFSCRASQSIGTSIHWYQQKTGQSPRLLIKYASESISGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRVESEDFADYYCQQINSWPTTFGQGTKLEIKRT

ヌクレオチド配列：

GAAATAGTCCTTACCCAATCTCCCGGAACCCTCTCAGTATCTCCCGGCGAACGAGTAACCTTTTCATGTAGAGCATCCCAATCCATCGGCACTTCAATTCACT
GGTATCAGCAGAAAACAGGTCAATCCCCACGGCTTCTTATAAAATATGCATCAGAATCAATTTCTGGCATCCCAGACAGATTTTCAGGTTCAGGATCAGGCA
CCGATTTCACACTTACAATATCCAGAGTCGAATCAGAAGATTTTGCAGATTACTATTGTCAACAAATAAACAGCTGGCCCACTACATTCGGACAAGGCACAA
AACTCGAAATTAAACGTACG

低リスク＋中リスク軽鎖 対 **Kabat Vk3** コンセンサス；ネズミに戻る変化をした **AA54, 55, 56**：

タンパク質配列：

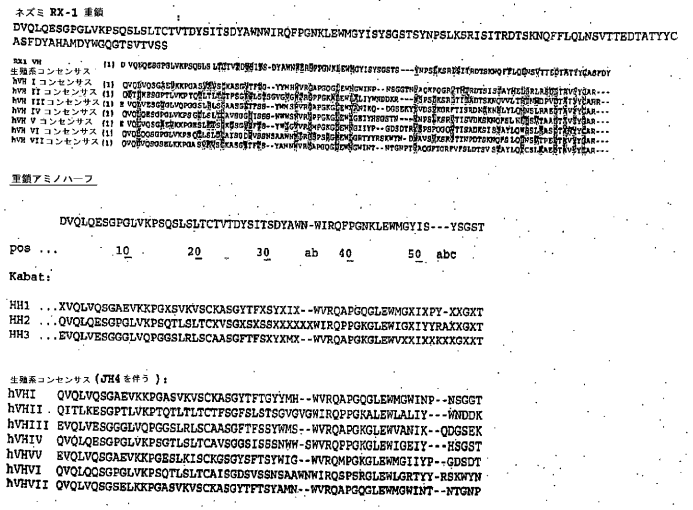
EIVLTQSPGTLSVSPGERVTFSCRASQSIGTSIHWYQQKTGQAPRLLIKYASESISGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRVESEDFADYYCQQINSWPTTFGQGTKLEIKRT

ヌクレオチド配列：

GAAATAGTTCTTACTCAATCCCCCGGTACACTCTCAGTTTCCCCAGGCGAACGCGTCACTTTTTCTTGCAGAGCATCACAATCAATCGGCACTTCAATTCATT
GGTATCAACAAAAAACAGGACAGGCCCCACGACTTCTTATTAAATATGCATCAGAATCAATTTCTGGCATCCCAGACAGATTTTCAGGTTCAGGATCAGGCA
CCGATTTCACACTTACAATATCCAGAGTCGAATCAGAAGATTTTGCAGATTACTATTGTCAACAAATAAACAGCTGGCCCACTACATTCGGACAAGGCACAA
AACTCGAAATTAAACGTACG

【図１３Ａ】

Figure 13A



【図１３Ｂ】

Figure 13B

重鎖カルボキシハーフ

SYNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYCASFDYAHAM----------DYWGQGTSVTVSS

pos ... 60 70 80 abc 90 100abcdefghijk 110

Kabat:

HH1 ...NYAQKFQGRVTITXDXSTSTAYMELSSLRSXDTAVYYCARXXXXXXXXXXXXXXDXXFDXWGQGTLVTVSS
HH2 ...XYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLXLXSVTAADTAVYYCARXXXXXXXXXXXXXXXXXFDXWGQGIXVTVSS
HH3 ...YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAXXXXXXXXXXXXXXYYXXFDXWGQGTLVTVSS
生殖系コンセンサス（JH4 を伴う ）:
hVHI NYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARXXXXXXXXXXXXXXXYFDYWGQGTLVTVSS
hVHII RYSPSLKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAHRXXXXXXXXXXXXXXXYFDYWGQGTLVTVSS
hVHIII YYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARXXXXXXXXXXXXXXXYFDYWGQGTLVTVSS
hVHIV NYNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARXXXXXXXXXXXXXXXYFDYWGQGTLVTVSS
hVHV RYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARXXXXXXXXXXXXXXXYFDYWGQGTLVTVSS
hVHVI DYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARXXXXXXXXXXXXXXXYFDYWGQGTLVTVSS
hVHVII TYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARXXXXXXXXXXXXXXXYFDYWGQGTLVTVSS

【図１２Ａ】

Figure 12A

軽鎖 － HK6 2-1-1(A14) に基づく変化

V-領域	変化の数	アミノ酸 1-52
リスク		LHLHLHLMLLMLHLHLLLNLHLNLHAMHHHHHHHHHHHHMHLMLLMHMHHHHHH
マウス		DILLTQSPAILSVSPGERVSFSCRASQSIGTSIH----WYQQRTNGSPRLLIKYAS
ヒト		DVVMTQSPAFLSVTPGEKVTITCQASEGIGNYLY----WYQQKPDQAPKLLIKYAS
低リスク	10	DIVLTQSPAFLSVTPGEKVTFTCQASQSIGTSIH----WYQQKTDQSPRLLIKYAS
低＋中	12	DIVLTQSPAFLSVTPGEKVTFTCQASQSIGTSIH----WYQQKTDQAPKLLIKYAS

V-領域	変化の数	アミノ酸 53-109
リスク		HLMMLHMLMHLHLHLLHLHLHLLLLLHLHHHHHHHHHHHHHHHHHHHLHHLHLLLLLL
マウス		ESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQINSWPT------TFGGGTKLEI-KRA
ヒト		QSISGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQGNKHP------LTFGGGTKVEI-KRT
低リスク	5	ESISGIPSRFSGSGSGTDFTLTISSVEAEDAADYYCQQINSWPT------TFGGGTKLEI-KRT
低＋中	5	ESISGIPSRFSGSGSGTDFTLTISSVEAEDAADYYCQQINSWPT------TFGGGTKLEI-KRT

【図１２Ｂ】

Figure 12B

低リスク 軽鎖 対 VK6 サブグループ 2-1-(1) A14:

タンパク質配列:

DIVLTQSPAFLSVTPGEKVTFTCQASQSIGTSIHWYQQKTDQSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLTISSVEAEDAADYYCQQINSWPTTFGGGTKLEIKRT

ヌクレオチド配列: 合成ではない

低リスク＋中リスク軽鎖 対 VK6 サブグループ 2-1-(1) A14:

DIVLTQSPAFLSVTPGEKVTFTCQASQSIGTSIHWYQQKTDQAPKLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLTISSVEAEDAADYYCQQI
NSWPTTFGGGTKLEIKRT

ヌクレオチド配列:

GACATAGTTCTCACACAATCACCAGCATTCCTCTCAGTTACACCCGGCGAAAAAGTAACCTTTACCTGTCAGGCTTCTCAATCTATCGGCACTTCTATTCACT
GGTATCAACAAAAAACCGATCAAGCTCCTAAACTCCTCATAAAATACGCATCCGAATCCATCTCCGGTATCCCCTCCAGATTTTCAGGCTCCGGCTCCGGCA
CAGATTTCACCCTTACCATTAGCTCAGTTGAAGCCGAAGACGCAGCTGATTACTACTGTCAACAAATAAACTCATGGCCCACTACTTTCGGCGGCGGCACTA
AACTCGAAATAAAACGTACG

【図１３Ｃ】

Figure 13C

5H4 の Kabat 番号付け：

5H4 重鎖タンパク質配列：

```
1-30:       EIQLQQSGPE LVKTGTSVKI SCKASGYSFT
31-35:      GYFMN
36-49:      WVKQSHGKSLEWIG
50-65:      YIS C (52A) YNGDTNY NQNFKG
66-94:      KATF TVDTSSSTAY MQF N (82A) S(82B) L(82C) TSED SAVTYCAR
95-102:     EGGNYPAY
103-437:    WGDG TLVTVSAAKT TPPSVYPLAP GSAAQTNSMV
TLGCLVKGYF PEPVTVTWNS GSLSSGVHTF PAVLQSDLYT LSSSVTVPSS TWPSETVTCN
VAHPASSTKV DKKIVPRDCG CKPCICTVPE VSSVFIFPPK PKDVLTITLT PKVTCVVVDI
SKDDPEVQFS WFVDDVEVHT AQTQPREEQF NSTFRSVSEL PIMHQDWLNG KEFKCRVNSA
AFPAPIEKTI SKTKGRPKAP QVYTIPPPKE QMAKDKVSLT CMITDFFPED ITVEWQWNGQ
PAENYKNTQP IMDTDGSYFV YSKLNVQKSN WEAGNTFTCS VLHEGLHNHH TEKSLSHSPG K
```

5H4 軽鎖 タンパク質配列：

```
1-23:       DIVMTQSHKF MSTSVGDRVT ITC
24-34:      KASQNVG TAVT
35-49:      WYQQKPGQSPKLLIY
50-56:      WTSTRHA
57-88:      GVPD RFTGSGSGTD FTLTISDVQS EDLADYFC
89-97:      QQYSSYPLT
98-214:     PGAGTKLELKRAD AAPTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI
            DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT
            STSPIVKSFN RNEC
```

【図１３Ｄ】

Figure 13D

MC1 の Kabat 番号付け

MC-1 重鎖タンパク質配列：

```
1-30:       EVKLVESGGG LVQPGGSLKL SCATSGFTFS
31-35:      DYYMY
36-49:      WVRQTPEKRLEWVA
50-65:      YIS N (52A) GGGSTYY PDTVKG
66-94:      RFTI SRDNAKNTLY LQM S (82A) R (82B) L (82C) KSED TAMYYCAR
95-102:     QGSYGYFFAY
103-449:    WG QGTLVTVSAA KTTAPSVYPL APVCGDTTGS SVTLGCLVKG YFPEPVTLTW
NSGSLSSGVH TFPAVLQSDL YTLSSSVTVT SSTWPSQSIT CNVAHPASST KVDKKIEPRG
PTIKPCPPCK CPAPNLLGGP SVFIFPPKIK DVLMISLSPI VTCVVVDVSE DDPDVQISWF
VNNVEVHTAQ TQTHREDYNS TLRVVSALPI QHQDWMSGKE FKCKVNNKDL PAPIERTISK
PKGSVRAPQV YVLPPPEEEM TKKQVTLTCM VTDFMPEDIY VEWTNNGKTE LNYKNTEPVL
DSDGSYFMYS KLRVEKKNWV ERNSYSCSVV HEGLHNHHTT KSFSRTPGK
```

MC-1 軽鎖 タンパク質配列：

```
1-23:       AIQMTQTTSS LSASLGDRVT ISC
24-34:      SASQGIS NYLN
35-49:      WYQQKP DGTVKLLIY
50-56:      YTSSLHS
57-88:      GVPS RFSGSGSGTD YSLTISNLEP EDIATYYC
89-97:      QQ YSKLPWT
98-214:     PGSGTKLEIKRAD AAPTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI
DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT STSPIVKSFN
RNEC
```

【図１５】

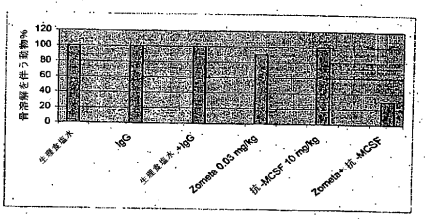


Figure 15

【図１６】

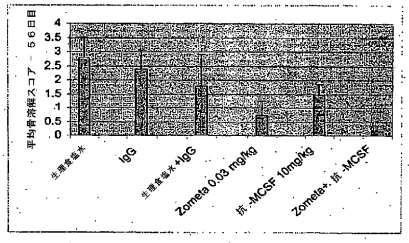


Figure 16

【図１３Ｅ】

Figure 13E

MC3 の Kabat 番号付け

MC-3 重鎖タンパク質配列：

```
1-30:   DVQLQESGPG LVKPSQSLSL TCTVTGYSIT
31-35:  SDYAW N (35A)
36-49:  WIRQ FPGNKLEWMG
50-65:  YISYSGSTSY NPSLKS
66-94:  RISIT RDTSKNQFFL QL N (82A) S (82B) V (82C) TTEDT ATYYCAR
95-102: LETWLFDY
103-522: WGQG TTLTVSSAKT TPPSVYPLAP GCGDTTGSSV TLGCLVKGYF PESVTVTWNS
         GSLSSSVHTF PALLQSGLYT MSSSVTVPSS TWPSQTVTCS VAHPASSTTV
         DKKLEPSGPI STINPCPPCK ECHKCPAPNL EGGPSVFIFP PNIKDVLMIS
         LTPKVTCVVV DVSEDDPDVQ ISWFVNNVEV HTAQTQTHRE DYNSTIRVVS
         TLPIQHQDWM SGKEFKCKVN NKDLPSPIER TISKIKGLVR APQVYILPPP
         AEQLSRKDVS LTCLVVGFNP GDISVEWTSN GHTEENYKDT APVLDSDGSY
         FIYSKLNMKT SKWEKTDSFS CNVRHEGLKN YYLKKTISRS PGLDLDDICA
         EAKDGELDGL WTTITIFISL FLLSVCYSAS VTLFKVKWIF SSVVELKQKI
         SPDYRNMIGQ GA
```

MC-3 軽鎖 タンパク質配列：

```
1-23: DILLTQSPAI LSVSPGERVS FSC
24-34: RASQSIG TSIN
35-49: WYQQRT NGSPRLLIK
50-56: YASESIS
57-88: GIPS RFSGSGSGTD FTLSINSVES EDIADYYC
89-97: QQ SNSWPTT
98-214: PGG GTKLEIKRAD AAPTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI
        DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT
        STSPIVKSFN RNEC
```

【図１４】

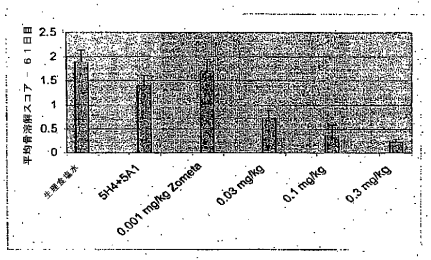


Figure 14

【図１７】

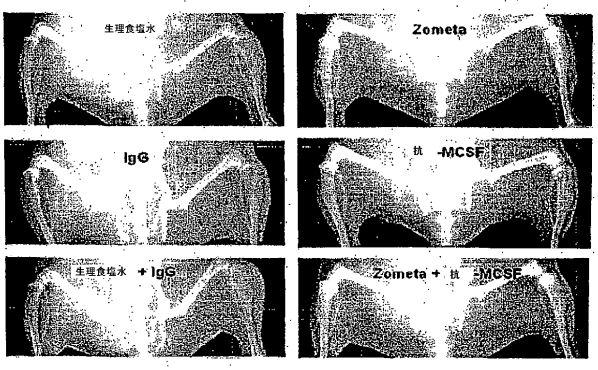


Figure 17

【図１８】

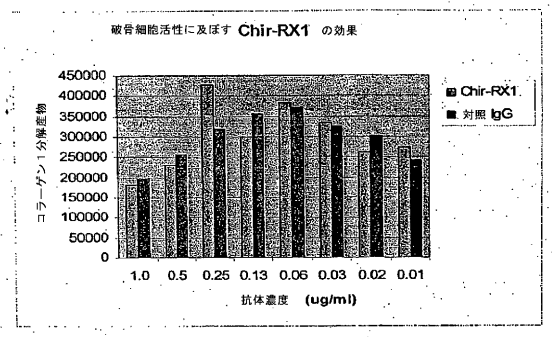


Figure 18

【図１９】

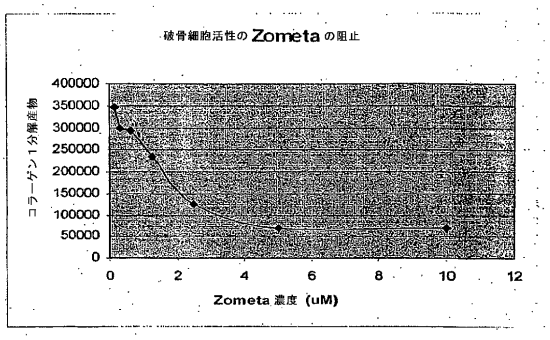


Figure 19

【図２０】

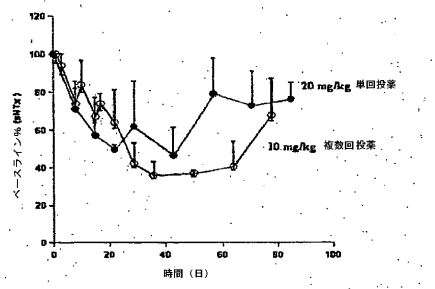


Figure 20

【図２１】

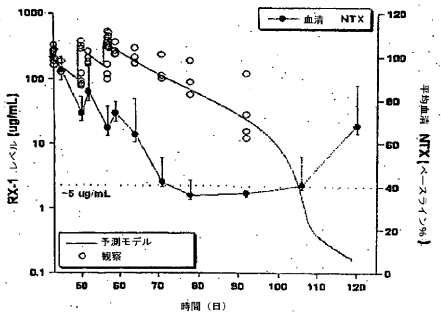


Figure 21

【配列表】

2012229271000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
A61P 35/04		*(2006.01)*	A61K	39/395	T	
C07K 16/24		*(2006.01)*	A61P	43/00	111	
			A61K	31/663		
			A61P	19/10		
			A61P	35/04		
			C07K	16/24	ZNA	

(72)発明者 マイケル カバナフ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94662－8097, エメリービル, ピー. オー. ボックス 8097
(72)発明者 チェン リュー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94803, リッチモンド, ブリストルコーン ドライブ 2266

Fターム(参考) 4C084 AA19 NA05 NA14 ZA972 ZB262 ZC752 ZC802
4C085 AA13 AA14 BB01 BB11 CC23 DD63 EE03
4C086 AA01 AA02 DA34 MA02 MA04 NA05 NA14 ZA97 ZB26 ZC75 ZC80
4H045 AA11 AA30 DA76 EA28 FA72 FA74

【外国語明細書】
2012229271000001.pdf