(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2005-516958
(P2005-516958A)
(43)公表日　平成17年6月9日(2005.6.9)

(51)Int.Cl.[7]	FI			テーマコード（参考）
C07K 16/28	C07K	16/28	ZNA	4B024
A61K 39/395	A61K	39/395	D	4B064
A61P 35/00	A61K	39/395	N	4B065
A61P 35/02	A61P	35/00		4C085
A61P 43/00	A61P	35/02		4H045

審査請求 未請求　予備審査請求 有　（全 254 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2003-554917 (P2003-554917)
(86)(22)出願日　平成14年12月19日 (2002.12.19)
(85)翻訳文提出日　平成16年6月18日 (2004.6.18)
(86)国際出願番号　PCT/US2002/040597
(87)国際公開番号　WO2003/054216
(87)国際公開日　平成15年7月3日 (2003.7.3)
(31)優先権主張番号　60/341,237
(32)優先日　平成13年12月20日 (2001.12.20)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　60/369,877
(32)優先日　平成14年4月5日 (2002.4.5)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　60/384,828
(32)優先日　平成14年6月4日 (2002.6.4)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　597018381
ヒューマン　ジノーム　サイエンシーズ，インコーポレイテッド
Ｈｕｍａｎ　Ｇｅｎｏｍｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，　Ｉｎｃ．
アメリカ合衆国　メリーランド　２０８５０，ロックビル，シャディー　グローブ　ロード　１４２００
９４１０　Ｋｅｙ　Ｗｅｓｔ　Ａｖｅｎｕｅ，　Ｒｏｃｋｖｉｌｌｅ，　Ｍａｒｙｌａｎｄ　２０８５０，　Ｕｎｉｔｅｄ　Ｓｔａｔｅｓ　ｏｆ　Ａｍｅｒｉｃａ
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＴＲＡＩＬレセプターに免疫特異的に結合する抗体

(57)【要約】
本発明は、ＴＲＡＩＬレセプターであるＴＲ７に免疫特異的に結合する抗体および関連する分子に関する。このような抗体は、例えば、癌および他の増殖性障害の予防および処置における用途を有する。本発明はまた、抗ＴＲ７抗体をコードする核酸分子、これらの核酸を含むベクターおよび宿主細胞、ならびにそれらを生成するための方法に関する。本発明は、疾患または障害、特に、癌および他の過剰増殖性障害を予防、検出、診断、処置または回復するための方法および組成物に関し、この方法は、ＴＲＡＩＬレセプターであるＴＲ７に免疫特異的に結合する、有効量の１つ以上の抗体またはそのフラグメントもしくは改変体、あるいは関連する分子を、動物、好ましくは、ヒトに投与する工程を包含する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下：
（ａ）配列番号４２～５６のいずれか１つのＶＨＣＤＲ１、ＶＨＣＤＲ２、またはＶＨＣＤＲ３のいずれかのアミノ酸配列；および
（ｂ）配列番号４２～５６のいずれか１つのＶＬＣＤＲ１、ＶＬＣＤＲ２、またはＶＬＣＤＲ３のいずれかのアミノ酸配列；
からなる群より選択される第２のアミノ酸配列に少なくとも９５％同一な第１のアミノ酸配列を含む、単離された抗体またはそのフラグメントであって、ＴＲ７に免疫特異的に結合する、単離された抗体またはそのフラグメント。
【請求項２】
前記第２のアミノ酸配列が、配列番号４２～５６のいずれか１つのＶＨＣＤＲ３のアミノ酸配列からなる、請求項１に記載の抗体またはそのフラグメント。
【請求項３】
ＴＲ１、ＴＲ５、ＴＲ４およびＴＲ１０に結合する能力に対して、ＴＲ７に優先的に結合する、請求項１に記載の抗体またはそのフラグメント。
【請求項４】
細胞の表面上に発現されたＴＲ７に結合する、請求項１に記載の抗体またはそのフラグメント。
【請求項５】
単離された抗体またはそのフラグメントであって、以下：
（ａ）配列番号４２～５６のいずれか１つのＶＨドメインに少なくとも９０％同一なアミノ酸配列；
（ｂ）配列番号４２～５６のいずれか１つのＶＬドメインに少なくとも９０％同一なアミノ酸配列；または
（ｃ）（ａ）および（ｂ）の両方；
を含み、ＴＲ７に免疫特異的に結合する、抗体またはそのフラグメント。
【請求項６】
前記ＶＨドメインが、配列番号４２のＶＨドメインのアミノ酸配列を有し、かつ前記ＶＬドメインが、配列番号４２のＶＬドメインのアミノ酸配列を有する、請求項５に記載の抗体またはそのフラグメント。
【請求項７】
前記ＶＨドメインが、配列番号５０のＶＨドメインのアミノ酸配列を有し、かつ前記ＶＬドメインが、配列番号５０のＶＬドメインのアミノ酸配列を有する、請求項５に記載の抗体またはそのフラグメント。
【請求項８】
前記ＶＨドメインが、配列番号５６のＶＨドメインのアミノ酸配列を有し、かつ前記ＶＬドメインが、配列番号５６のＶＬドメインのアミノ酸配列を有する、請求項５に記載の抗体またはそのフラグメント。
【請求項９】
ＴＲ１、ＴＲ５、ＴＲ４およびＴＲ１０に結合する能力に対して、ＴＲ７に優先的に結合する、請求項５に記載の抗体またはそのフラグメント。
【請求項１０】
細胞の表面上に発現されたＴＲ７に結合する、請求項５に記載の抗体またはそのフラグメント。
【請求項１１】
請求項５に記載の抗体またはそのフラグメントであって、以下：
（ａ）配列番号４２～５６のいずれか１つのＶＨドメインのアミノ酸配列；
（ｂ）配列番号４２～５６のいずれか１つのＶＬドメインのアミノ酸配列；または
（ｃ）（ａ）および（ｂ）の両方；

を含み、ＴＲ７に免疫特異的に結合する、抗体またはそのフラグメント。
【請求項１２】
前記ＶＨドメインが、配列番号４２のＶＨドメインのアミノ酸配列を有し、かつ前記ＶＬドメインが、配列番号４２のＶＬドメインのアミノ酸配列を有する、請求項１１に記載の抗体またはそのフラグメント。
【請求項１３】
前記ＶＨドメインが、配列番号５０のＶＨドメインのアミノ酸配列を有し、かつ前記ＶＬドメインが、配列番号５０のＶＬドメインのアミノ酸配列を有する、請求項１１に記載の抗体またはそのフラグメント。
【請求項１４】
前記ＶＨドメインが、配列番号５６のＶＨドメインのアミノ酸配列を有し、かつ前記ＶＬドメインが、配列番号５６のＶＬドメインのアミノ酸配列を有する、請求項１１に記載の抗体またはそのフラグメント。
【請求項１５】
ＴＲ１、ＴＲ４、ＴＲ５およびＴＲ１０に結合する能力に対して、ＴＲ７に優先的に結合する、請求項１１に記載の抗体またはそのフラグメント。
【請求項１６】
細胞の表面上に発現されたＴＲ７に結合する、請求項１１に記載の抗体またはそのフラグメント。
【請求項１７】
請求項５に記載の抗体またはそのフラグメントであって、該抗体またはそのフラグメントは、以下：
（ａ）全免疫グロブリン分子；
（ｂ）ｓｃＦｖ；
（ｃ）モノクローナル抗体；
（ｄ）ヒト抗体；
（ｅ）キメラ抗体；
（ｆ）ヒト化抗体；
（ｇ）Ｆａｂフラグメント；
（ｈ）Ｆａｂ’フラグメント；
（ｉ）Ｆ（ａｂ’）２；
（ｊ）Ｆｖ；および
（ｋ）ジスルフィド結合Ｆｖ、
からなる群より選択される、抗体またはフラグメント。
【請求項１８】
請求項５に記載の抗体またはそのフラグメントであって、以下：
（ａ）ヒトＩｇＭ定常ドメイン；
（ｂ）ヒトＩｇＧ１定常ドメイン；
（ｃ）ヒトＩｇＧ２定常ドメイン；
（ｄ）ヒトＩｇＧ３定常ドメイン；
（ｅ）ヒトＩｇＧ４定常ドメイン；および
（ｆ）ヒトＩｇＡ定常ドメイン、
からなる群より選択される重鎖免疫グロブリン定常ドメインを含む、抗体またはそのフラグメント。
【請求項１９】
請求項５に記載の抗体またはそのフラグメントであって、以下：
（ａ）ヒトＩｇκ定常ドメイン；および
（ｂ）ヒトＩｇλ定常ドメイン、
からなる群より選択される軽鎖免疫グロブリン定常ドメインを含む、抗体またはそのフラグメント。

【請求項２０】
請求項５に記載の抗体またはそのフラグメントであって、該抗体またはそのフラグメントは、以下：
（ａ）１０$^{-7}$Ｍ（含める）と１０$^{-8}$Ｍとの間の解離定数（K_D）；および
（ｂ）１０$^{-8}$Ｍ（含める）と１０$^{-9}$Ｍとの間の解離定数（K_D）、
からなる群より選択される解離定数（K_D）を有する、抗体またはそのフラグメント。
【請求項２１】
前記抗体またはそのフラグメントが、１０$^{-9}$Ｍ以下の解離定数（K_D）を有する、請求項５に記載の抗体またはそのフラグメント。
【請求項２２】
前記抗体またはそのフラグメントが、１０$^{-9}$Ｍ（含める）と１０$^{-10}$Ｍとの間のK_Dを有する、請求項２１に記載の抗体またはそのフラグメント。
【請求項２３】
前記抗体またはそのフラグメントが、１０$^{-10}$Ｍ（含める）と１０$^{-11}$Ｍとの間のK_Dを有する、請求項２１に記載の抗体またはそのフラグメント。
【請求項２４】
前記抗体またはそのフラグメントが、１０$^{-11}$Ｍ（含める）と１０$^{-12}$Ｍとの間のK_Dを有する、請求項２１に記載の抗体またはそのフラグメント。
【請求項２５】
前記抗体またはそのフラグメントが、検出可能な標識に結合体化される、請求項５に記載の抗体またはそのフラグメント。
【請求項２６】
前記検出可能な標識が、放射能標識である、請求項２５に記載の抗体またはそのフラグメント。
【請求項２７】
前記放射能標識が、^{125}Ｉ、^{131}Ｉ、^{111}Ｉｎ、^{90}Ｙ、^{99}Ｔｃ、^{177}Ｌｕ、^{166}Ｈｏ、または^{153}Ｓｍである、請求項２６に記載の抗体またはそのフラグメント。
【請求項２８】
前記検出可能な標識が、酵素、蛍光標識、発光標識、または生物発光標識である、請求項２５に記載の抗体またはそのフラグメント。
【請求項２９】
前記抗体またはそのフラグメントが、ビオチン化されている、請求項５に記載の抗体またはそのフラグメント。
【請求項３０】
前記抗体またはそのフラグメントが、治療剤または細胞傷害剤に結合体化される、請求項５に記載の抗体またはそのフラグメント。
【請求項３１】
前記治療剤または細胞傷害剤が、以下：
（ａ）抗代謝剤；
（ｂ）アルキル化剤；
（ｃ）抗生物質；
（ｄ）増殖因子；
（ｅ）サイトカイン；
（ｆ）抗脈管形成剤；
（ｇ）抗有糸分裂剤；
（ｈ）アントラサイクリン；
（ｉ）毒素；および
（ｊ）アポトーシス剤、
からなる群より選択される、請求項３０に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項３２】
前記抗体またはそのフラグメントが、固体支持体に結合（ａｔｔａｃｈ）される、請求項５に記載の抗体またはそのフラグメント。
【請求項３３】
前記抗体またはそのフラグメントが、ウェスタンブロットにおいてＴＲ７に免疫特異的に結合する、請求項５に記載の抗体またはそのフラグメント。
【請求項３４】
前記抗体またはそのフラグメントが、ＥＬＩＳＡにおいてＴＲ７に免疫特異的に結合する、請求項５に記載の抗体またはそのフラグメント。
【請求項３５】
請求項１１に記載の抗体またはそのフラグメントを産生する、単離された細胞。
【請求項３６】
ＴＲＡＩＬのＴＲ７に結合する能力を阻害しない、請求項５に記載の抗体またはそのフラグメント。
【請求項３７】
前記抗体またはそのフラグメントが、ＴＲ７のアゴニストである、請求項５に記載の抗体またはそのフラグメント。
【請求項３８】
前記抗体またはそのフラグメントが、ＴＲ７発現細胞のアポトーシスを刺激する、請求項５に記載の抗体またはそのフラグメント。
【請求項３９】
前記抗体またはそのフラグメントが、等しい濃度のＴＲＡＩＬポリペプチドと比較して、ＴＲ７発現細胞のアポトーシスをより良好に刺激する、請求項３８に記載の抗体またはそのフラグメント。
【請求項４０】
前記抗体またはそのフラグメントが、抗体架橋試薬の存在下または非存在下において等しく十分に、ＴＲ７発現細胞のアポトーシスを刺激する、請求項３８に記載の抗体またはそのフラグメント。
【請求項４１】
前記抗体またはそのフラグメントが、肝毒性でない、請求項３８に記載の抗体またはそのフラグメント。
【請求項４２】
前記抗体またはそのフラグメントが、ＴＲＡＩＬレセプター発現をアップレギュレートする、請求項５に記載の抗体またはそのフラグメント。
【請求項４３】
前記抗体またはそのフラグメントが、ＴＲ７へのＴＲＡＩＬの結合を阻害する、請求項５に記載の抗体またはそのフラグメント。
【請求項４４】
前記抗体またはそのフラグメントが、ＴＲ７のアンタゴニストである、請求項５に記載の抗体またはそのフラグメント。
【請求項４５】
前記抗体またはそのフラグメントが、ＴＲ７発現細胞のアポトーシスを阻害する、請求項５に記載の抗体またはそのフラグメント。
【請求項４６】
前記抗体またはそのフラグメントが、ＴＲＡＩＬレセプター発現をダウンレギュレートする、請求項５に記載の抗体またはそのフラグメント。
【請求項４７】
請求項に１１記載の抗体またはそのフラグメントのように、ＴＲ７ポリペプチド上の同じエピトープを結合する、抗体またはそのフラグメント。
【請求項４８】

請求項に１２記載の抗体またはそのフラグメントのように、ＴＲ７ポリペプチド上の同じエピトープを結合する、抗体またはそのフラグメント。
【請求項４９】
請求項に１３記載の抗体またはそのフラグメントのように、ＴＲ７ポリペプチド上の同じエピトープを結合する、抗体またはそのフラグメント。
【請求項５０】
請求項に１４記載の抗体またはそのフラグメントのように、ＴＲ７ポリペプチド上の同じエピトープを結合する、抗体またはそのフラグメント。
【請求項５１】
薬学的に受容可能なキャリア中にある、請求項５に記載の抗体またはそのフラグメント。
【請求項５２】
癌を処置し、予防しまたは回復する方法であって、該方法は、請求項５に記載の抗体またはそのフラグメントまたは該抗体またはそのフラグメントを含む組成物を、動物に投与する工程を包含する、方法。
【請求項５３】
前記動物が、ヒトである、請求項５２に記載の方法。
【請求項５４】
前記癌が、結腸癌である、請求項５２に記載の方法。
【請求項５５】
前記癌が、乳癌である、請求項５２に記載の方法。
【請求項５６】
前記癌が、子宮癌である、請求項５２に記載の方法。
【請求項５７】
前記癌が、膵臓癌である、請求項５２に記載の方法。
【請求項５８】
前記癌が、肺癌である、請求項５２に記載の方法。
【請求項５９】
前記癌が、胃腸癌である、請求項５２に記載の方法。
【請求項６０】
前記癌が、カポジ肉腫である、請求項５２に記載の方法。
【請求項６１】
前記癌が、中枢神経系の癌である、請求項５２に記載の方法。
【請求項６２】
前記中枢神経系の癌が、髄芽細胞腫である、請求項６１に記載の方法。
【請求項６３】
前記中枢神経系の癌が、神経芽細胞腫である、請求項６１に記載の方法。
【請求項６４】
前記中枢神経系の癌が、膠芽細胞腫である、請求項６１に記載の方法。
【請求項６５】
前記抗体またはそのフラグメントが、化学療法剤と組み合わせて投与される、請求項５２に記載の方法。
【請求項６６】
前記化学療法剤が、以下：
（ａ）イリノテカン；
（ｂ）パクリタキセル（ＴＡＸＯＬ）（登録商標）；および
（ｃ）ゲムシタビン、
からなる群より選択される、請求項６５に記載の方法。
【請求項６７】
疾患または障害を処置し、予防しまたは回復する方法であって、該疾患または障害は、以下：

（ａ）対宿主性移植片病（ＧＶＨＤ）；
（ｂ）ＡＩＤＳ；および
（ｃ）神経変性障害、
からなる群より選択され、該方法は、請求項５に記載の抗体またはそのフラグメントあるいは該抗体またはそのフラグメントを含む組成物を、動物に投与する工程を包含する、方法。
【請求項６８】
前記動物が、ヒトである、請求項６７に記載の方法。
【請求項６９】
ＴＲ７発現細胞の増殖を阻害するか、または該細胞を殺傷する方法であって、該方法は、ＴＲ７発現細胞の増殖の阻害または該細胞の殺傷が所望される動物に、請求項５に記載の抗体またはそのフラグメントあるいは該抗体またはそのフラグメントを含む組成物を、ＴＲ７発現細胞の増殖を阻害するか、または該細胞を殺傷するための有効量で投与する工程を包含する、方法。
【請求項７０】
ＴＲ７ポリペプチドの発現を検出する方法であって、以下：
（ａ）請求項５に記載の抗体またはそのフラグメントを用いて、個体由来の生物学的サンプル中のＴＲ７ポリペプチドの発現をアッセイする工程；および
（ｂ）該ＴＲ７ポリペプチドのレベルとＴＲＡＩＬレセプターポリペプチドの標準レベルとを比較する工程、
を包含する、方法。
【請求項７１】
癌および他の過剰増殖性障害を検出、診断、予後判定、またはモニタリングする方法であって、以下：
（ａ）請求項５に記載の抗体またはそのフラグメントを用いて、個体由来の生物学的サンプル中のＴＲ７ポリペプチドの発現をアッセイする工程；および
（ｂ）該ＴＲ７ポリペプチドのレベルとＴＲ７ポリペプチドの標準レベルとを比較する工程、
を包含する、方法。
【請求項７２】
請求項５に記載の抗体またはそのフラグメントを含む、キット。
【請求項７３】
コントロール抗体を含む、請求項７２に記載のキット。
【請求項７４】
前記抗体またはそのフラグメントが、検出可能な標識に結合されるか、または結合体化される、請求項７２に記載のキット。
【請求項７５】
ＡＴＣＣ受託ＰＴＡ－４１７８の細胞株によって発現される、抗体。
【請求項７６】
ＡＴＣＣ受託ＰＴＡ－４５３９の細胞株によって発現される、抗体。
【請求項７７】
ＡＴＣＣ受託ＰＴＡ－４３７６の細胞株によって発現される、抗体。
【請求項７８】
ＡＴＣＣ受託ＰＴＡ－４５４７の細胞株によって発現される、抗体。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（発明の分野）
本発明は、ＴＲＡＩＬレセプターであるＴＲ７に免疫特異的に結合する抗体および関連分子に関する。そのような抗体は、例えば、癌および他の増殖性障害の予防および処置に

おける使用を有する。本発明は、抗ＴＲ７抗体をコードする核酸分子、これらの核酸を含むベクターおよび宿主細胞、ならびにそれを生成する方法にも関する。本発明は、疾患もしくは障害、特に、癌および他の過剰増殖性障害を予防、検出、診断、処置、または緩和するための方法および組成物に関し、その方法は、動物（好ましくはヒト）に、ＴＲ７に免疫特異的に結合する１つ以上の抗体またはそのフラグメントもしくは改変体、または関連分子の有効量を投与する工程を包含する。

【背景技術】

【０００２】

（発明の背景）

多くの生物学的作用（例えば、特定の刺激および天然の生物学的プロセスに対する応答）は、サイトカインのような因子により制御される。多くのサイトカインは、レセプターと連動し、そして細胞内応答を生じることにより、レセプターを介して作用する。

【０００３】

例えば、腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）αおよび腫瘍壊死因子βは、多数の生物学的プロセス（ショックおよび炎症性疾患の感染および誘発に対する防御を含む）を制御するようにＴＮＦレセプターを介して作用するサイトカインである。ＴＮＦ分子は「ＴＮＦリガンド」スーパーファミリーに属し、そしてこれらのレセプターまたは対のリガンド（「ＴＮＦレセプター」スーパーファミリー）と共に作用する。現在までに、ＴＮＦリガンドスーパーファミリーの少なくとも１８種のメンバーが同定されており、そしてＴＮＦレセプタースーパーファミリーの少なくとも１９種のメンバーが特徴付けられている（例えば、Ｌｏｃｋｓｌｅｙら、Ｃｅｌｌ（２００１）１０４：４８７～５０１を参照のこと）。

【０００４】

リガンドの中には、ＴＮＦ－α、リンホトキシン－α（ＴＮＦ－βとしてもまた公知であるＬＴ－α）、ＬＴ－β（複合体ヘテロ三量体ＬＴ－α２－β中に見出される）、ＦａｓＬ、ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ２７Ｌ、ＣＤ３０Ｌ、４－１ＢＢＬ、ＯＸ４０Ｌ、および神経成長因子（ＮＧＦ）が含まれる。ＴＮＦレセプターのスーパーファミリーは、ｐ５５ＴＮＦレセプター、ｐ７５ＴＮＦレセプター、ＴＮＦレセプター関連タンパク質、ＦＡＳ抗原またはＡＰＯ－１、ＣＤ４０、ＣＤ２７、ＣＤ３０、４－１ＢＢ、ＯＸ４０、低親和性ｐ７５、およびＮＧＦレセプター（Ｍｅａｇｅｒ，Ａ．，Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌｓ，２２：２９１－２９５（１９９４））を含む。

【０００５】

ＴＮＦリガンドスーパーファミリーの多くのメンバーは、活性化Ｔ細胞により発現される。これは、これらのメンバーが細胞の個体発生および機能の根底にある他の細胞型とのＴ細胞相互作用に必要であることを意味する（Ｍｅａｇｅｒ，Ａ．、前出）。

【０００６】

ＴＮＦレセプターファミリーのいくつかのメンバーの不可欠な機能についてのかなりの洞察が、これらのタンパク質の発現を消滅させる変異体の同定および作製により得られている。例えば、ＦＡＳ抗原およびそのリガンド中の天然に存在する変異は、リンパ球増殖疾患を生じ（Ｗａｔａｎａｂｅ－Ｆｕｋｕｎａｇａ，Ｒ．ら、Ｎａｔｕｒｅ　３５６：３１４（１９９２））、これはおそらく、プログラムされた細胞死の失敗を反映する。ＣＤ４０リガンドの変異は、血漿中の高レベルの免疫グロブリンＭおよび低レベルの免疫グロブリンＧにより特徴付けされるＸ連鎖免疫不全状態を生じる。これは、不完全なＴ細胞依存性Ｂ細胞活性化を示す（Ａｌｌｅｎ、Ｒ．Ｃ．ら、Ｓｃｉｅｎｃｅ　２５９：９９０（１９９３））。低親和性神経成長因子レセプターの標的化された変異は、末梢構造の不完全な知覚神経支配（ｉｎｎｏｖａｔｉｏｎ）により特徴付けられた障害を生じる（Ｌｅｅ，Ｋ．Ｆ．ら、Ｃｅｌｌ　６９：７３７（１９９２））。

【０００７】

ＴＮＦおよびＬＴ－αは、２つのＴＮＦレセプター（５５ｋｄおよび７５ｋｄのＴＮＦレセプター）へ結合し得る。それらのレセプターを通して作用するＴＮＦおよびＬＴ－αにより誘発される多くの生物学的効果は、移植された腫瘍の出血性壊死、細胞傷害性、エ

ンドトキシンショックにおける役割、炎症、免疫調節、増殖および抗ウイルス応答、ならびに電離放射線の有害な効果に対する防御を含む。ＴＮＦおよびＬＴ－αは、エンドトキシンショック、大脳マラリア、腫瘍、自己免疫疾患、ＡＩＤＳ、および移植片宿主拒絶を含む広範囲な疾患の病因に関与する（Ｂｅｕｔｌｅｒ，Ｂ．およびＶｏｎ Ｈｕｆｆｅｌ，Ｃ．ら，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２６４：６６７－６６８（１９９４））。ｐ５５レセプター中の変異は、微生物感染に対して増加された感受性を生じる。

【０００８】

さらに、ＴＮＦＲ１（ｐ５５）およびＦａｓのＣ－末端付近の約８０アミノ酸ドメインが、プログラムされた細胞死についてのシグナルを伝える原因である「デスドメイン（ｄｅａｔｈ ｄｏｍａｉｎ）」として報告された（Ｔａｒｔａｇｌｉａら、Ｃｅｌｌ ７４：８４５（１９９３））。

【０００９】

アポトーシスすなわちプログラムされた細胞死は、多細胞生物の正常な発達およびホメオスタシスに不可欠である生理学的プロセスである（Ｈ．Ｓｔｅｌｌｅｒ，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２６７，１４４５－１４４９（１９９５））。アポトーシスの撹乱は、ガン、神経変性障害、および後天性免疫不全症候群を含むいくつかのヒト疾患の病因に寄与する（Ｃ．Ｂ．Ｔｈｏｍｐｓｏｎ，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２６７，１４５６－１４６２（１９９５））。最近、多くの注目が、２つの細胞表面のデスレセプター（ｄｅａｔｈ ｒｅｃｅｐｔｏｒ）（Ｆａｓ／ＡＰＯ－１およびＴＮＦＲ－１）のシグナル伝達および生物学的機能に集中している（Ｊ．Ｌ．Ｃｌｅｖｅｌａｎｄら，Ｃｅｌｌ ８１，４７９－４８２（１９９５）；Ａ．Ｆｒａｓｅｒら、Ｃｅｌｌ ８５，７８１－７８４（１９９６）；Ｓ．Ｎａｇａｔａら，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２６７，１４４９－５６（１９９５））。両方は、とりわけ、ＴＮＦＲ－２、低親和性ＮＧＦＲ、ＣＤ４０、およびＣＤ３０もまた含むＴＮＦレセプターファミリーのメンバーである（Ｃ．Ａ．Ｓｍｉｔｈら、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４８，１０１９－２３（１９９０）；Ｍ．Ｔｅｗａｒｉら、Ｍｏｄｕｌａｒ Ｔｅｘｔｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ａｎｄ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ；Ｍ．Ｐｕｒｔｏｎ，Ｈｅｌｄｉｎ，Ｃａｒｌ編（Ｃｈａｐｍａｎ ａｎｄ Ｈａｌｌ，Ｌｏｎｄｏｎ，１９９５）。ファミリーのメンバーはこれらの細胞外ドメイン中のシステインリッチ反復の存在により定義されるが、Ｆａｓ／ＡＰＯ－１およびＴＮＦＲ－１はまた、ショウジョウバエ自殺遺伝子ｒｅａｐｅｒ（Ｐ．Ｇｏｌｓｔｅｉｎら，Ｃｅｌｌ ８１：１８５－６（１９９５）；Ｋ．Ｗｈｉｔｅら、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２６４，６７７－８３（１９９４））の遠縁にあたる、細胞内相同性の領域である、適切に命名された「デスドメイン」を共有する。この共有されたデスドメインは、両レセプターが最近まで未同定のままであった関連する対のシグナル伝達分子と相互作用することを示唆する。Ｆａｓ／ＡＰＯ－１の活性化は、デスドメインを含むアダプター分子ＦＡＤＤ／ＭＯＲＴ１（Ａ．Ｍ．Ｃｈｉｎｎａｉｙａｎら，Ｃｅｌｌ ８１，５０５－５１２（１９９５）；Ｍ．Ｐ．Ｂｏｌｄｉｎら、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７０，７７９５－８（１９９５）；Ｆ．Ｃ．Ｋｉｓｃｈｋｅｌら、ＥＭＢＯ １４：５５７９－５５８８（１９９５））を動員し、このデスドメインを含むアダプター分子ＦＡＤＤ／ＭＯＲＴ１は、次いで、プロアポトーシスプロテアーゼのＩＣＥ／ＣＥＤ－３ファミリーのメンバーであるＦＬＩＣＥ／ＭＡＣＨ１へ結合し、そしておそらく活性化する（Ｍ．Ｍｕｚｉｏら、Ｃｅｌｌ ８５：８１７－８２７（１９９６）；Ｍ．Ｐ．Ｂｏｌｄｉｎら，Ｃｅｌｌ ８５，８０３－８１５（１９９６））。Ｆａｓ／ＡＰＯ－１の中心的役割は細胞死を誘発することであるが、ＴＮＦＲ－１は、整然とした多様な生物学的活性（その多くは、ＮＦ－ｋＢを活性化する能力に由来する）のシグナルを送り得る（Ｌ．Ａ．Ｔａｒｔａｇｌｉａら，Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｔｏｄａｙ １３：１５１－１５３（１９９２））。従って、ＴＮＦＲ－１は、多価アダプター分子ＴＲＡＤＤを動員し、ＦＡＤＤと同様に、またデスドメインを含む（Ｈ．Ｈｓｕら、Ｃｅｌｌ ８１：４９５－５０４（１９９５）；Ｈ．Ｈｓｕら、Ｃｅｌｌ ８４：２９９－３０８（１９９６））。ＦＡＤＤ、ＴＲＡＦ２、およびＲＩＰを含む多くのシグナル伝達分子との会合を通して、ＴＲＡＤＤは、アポトーシスおよびＮＦ－ｋＢ活性化の両方へシグナルを送り得る（Ｈ．Ｈ

ｓｕら、Ｃｅｌｌ　８４：２９９－３０８（１９９６）；Ｈ．Ｈｓｕら、Ｉｍｍｕｎｉｔｙ　４，３８７－３９６（１９９６））。

【００１０】

１つのＴＮＦ関連アポトーシス誘導性リガンドが、いくつかのグループにより報告されており、そして名称アポトーシス誘導性分子Ｉ（ＡＩＭ－Ｉ）（国際出願番号ＷＯ　９７／３３８９９）およびＴＮＦ関連アポトーシス誘導性リガンドまたは（ＴＲＡＩＬ）を割当てられた（Ｗｉｌｅｙ，Ｓ．Ｒ．ら、Ｉｍｍｕｎｉｔｙ　３：６７３～６８２（１９９５））。Ｐｉｔｔｉ，Ｒ．Ｍ．らは、その新規な分子をＡｐｏ－２リガンドまたは（「Ａｐｏ－２Ｌ」）と呼ぶ。便宜上、本明細書中ではこの分子はＴＲＡＩＬと呼ばれる。ＴＲＡＩＬのアミノ酸配列は、配列番号７２に与えられる。

【００１１】

刺激されたＴ細胞に転写物がほぼ制限されるようであるＦＡＳリガンドとは異なり、有意なレベルのＴＲＡＩＬが、多くの組織で観察され、そしていくつかの細胞株により構成的に転写される。ＴＲＡＩＬはＦＡＳリガンドとは独立して作用することが、示されている（Ｗｉｌｅｙ，Ｓ．Ｒ．ら（１９９５）（上記））。Ｍａｒｓｔｅｒｓ，Ｓ．Ａ．らは、ＦＡＳ／Ａｐｏ－１Ｌによるデスシグナル伝達と類似するがＴＮＦ誘導性アポトーシスよりもかなり速い時間枠内にて、ＴＲＡＩＬがアポトーシスを迅速に活性化することを、示した（Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｂｉｏｌｏｇｙ，６：７５０～７５２（１９９６））。

【００１２】

５つ程の多さのＴＲＡＩＬレセプターが同定されており、それらとしては、ＴＲ７（ＴＲＡＩＬレセプター１（ＴＲＡＩＬ－Ｒ１）およびデスレセプター４（ＤＲ４）としても公知、Ｐａｎら、Ｓｃｉｅｎｃｅ　２７６：１１１～３（１９９７）、国際特許出願番号ＷＯ９８／３２８５６、ＷＯ００／６７７９３、ＷＯ９９／３７６８４、ＷＯ２０００／３４３５５、ＷＯ９９／０２６５３、配列番号１）；ＴＲ７（ＴＲＡＩＬレセプター２（ＴＲＡＩＬ－Ｒ２）、ＤＲ５、およびＫＩＬＬＥＲとも呼ばれる、Ｐａｎら、Ｓｃｉｅｎｃｅ　２７７：８１５～８（１９９７）、Ｓｈｅｒｉｄａｎら、Ｓｃｅｉｎｅｃｅ　２７７：８１８～２１（１９９７）、Ｃｈａｕｄｈｕｒｙら、Ｉｍｍｕｎｉｔｙ　７：８２１～３０（１９９７）、国際特許出願番号ＷＯ９８／４６６４３、ＷＯ９９／０９１６５、ＷＯ９９／１１７９１、ＷＯ９８／４１６２９、ＷＯ００／６６１５６、およびＷＯ９８／３５９８６、配列番号３）；ＴＲ１（オステオプロテグリン（ＯＰＧ）、破骨細胞生成阻害因子（ＯＣＩＦ）、ＴＮＦＲＳＦ１１Ｂ、およびＦＴＨＭＡ－０９０とも呼ばれる（国際特許出願番号ＷＯ９８／１２３４４、ＷＯ２０００／５４６５１、ＷＯ２００１／０４１３７、ＷＯ６６／２６２１７、ＷＯ９８／０７８４０、ＷＯ２０００／２１５５４、ＷＯ９９／５３９４２、およびＷＯ２００１／０３７１９、配列番号５）；ＴＲ５（ＴＲＡＩＬレセプター３（ＴＲＡＩＬ－Ｒ３）、デコイレセプター１（ＤｃＲ１）およびＴＲＩＤとも呼ばれる）（Ｄｅｇｌｉ－Ｅｓｐｏｓｔｉら、Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１８６：１１６５～７０（１９９７）、国際特許出願番号ＷＯ９８／３０６９３、ＷＯ００／７１１５０、ＷＯ９９／００４２３、ＥＰ８６７５０９、ＷＯ９８／５８０６２、配列番号２）；ならびにＴＲ１０（ＴＲＡＩＬレセプター４（ＴＲＡＩＬ－Ｒ４）、ＤｃＲ２、およびＴＲＵＮＤＤとも呼ばれる、Ｐａｎら、ＦＥＢＳ　Ｌｅｔｔ．４２４：４１～５（１９９８）、Ｄｅｇｌｉ－Ｅｐｏｓｔｉら、Ｉｍｍｕｎｉｔｙ　７：８１３～２０（１９９７）、国際特許出願番号ＷＯ９８／５４２０２、ＷＯ００／７３３２１、ＷＯ２０００／０８１５５、ＷＯ９９／０３９９２、ＷＯ２０００／３４３５５およびＷＯ９９／１０４８４、配列番号４）が挙げられる。ＴＲ７、およびその細胞質テールにデスドメインを含むＴＲ７、およびこれらのレセプターの誘発は、アポトーシスを生じる。他方、ＴＲ１、ＴＲ５、およびＴＲ１０は、細胞傷害性リガンドＴＲＡＩＬにより誘導されるアポトーシスを阻害し得、それは、部分的には、それぞれ、それらの細胞質デスドメインがないこと、または短縮型細胞質デスドメインに起因する。上記に引用した刊行物および特許の各々は、特に、その中に開示されるＴＲＡＩＬレセプターのヌクレオチド配列およびアミノ酸配列に関して、その全体が参考として本明細書中に援用される。

【００１３】
ＴＮＦファミリーリガンドおよびＴＮＦファミリーレセプターの効果は変化し、哺乳動物システムの生物学的プロセス中で、正常および異常の両方の多数の機能に影響を与える。従って、正常状態および疾患状態の両方のＴＮＦレセプターの生物活性に影響を与える組成物（例えば、抗体）の、同定および特徴付けをする明らかな必要性がある。詳細には、ＴＲＡＩＬレセプターの生物学的活性を調節する分子を単離および特徴付ける必要性が存在する。
【発明の開示】
【課題を解決するための手段】
【００１４】
（発明の要旨）
本発明は、ＴＲ７ポリペプチドまたはＴＲ７のポリペプチドフラグメントもしくは改変体に免疫特異的に結合する抗体（その抗体フラグメントもしくは改変体を含む分子、あるいはその抗体フラグメントもしくは改変体からなる分子を包含する）を包含する。特に、本発明は、ヒトＴＲ７のポリペプチド（例えば、配列番号３のポリペプチド）またはポリペプチドフラグメントもしくは改変体に免疫特異的に結合する抗体（その抗体フラグメントもしくは改変体を含む分子、あるいはその抗体フラグメントもしくは改変体からなる分子を包含する）を包含する。いくつかの実施形態において、ＴＲ７ポリペプチドに免疫特異的に結合する本発明の抗体はまた、ＴＲ７（例えば、配列番号３）に結合するが、他のタンパク質（ＴＲ１、ＴＲ５、およびＴＲ１０（配列番号５、２、および４）を包含する）には結合しない。
【００１５】
本発明は、疾患もしくは障害を予防、処置、または緩和するための方法および組成物に関し、その方法は、動物（好ましくはヒト）に、ＴＲ７またはそのフラグメントもしくは改変体に免疫特異的に結合する１つ以上の抗体またはそのフラグメントもしくは改変体、または関連分子の有効量を投与する工程を包含する。特定の実施形態において、本発明は、ＴＲ７の機能またはＴＲ７リガンドの機能またはＴＲ７もしくはＴＲ７リガンドの異常な発現に関係する疾患または障害を予防、処置または軽減するための方法および組成物に関し、この方法は、動物（好ましくはヒト）に、ＴＲ７またはそのフラグメントもしくは改変体に免疫特異的に結合する１つ以上の抗体またはそのフラグメントもしくは改変体、または関連分子の有効量を投与する工程を包含する。非常に好ましい実施形態において、本発明は、癌および他の過剰増殖性障害（例えば、白血病、癌腫、およびリンパ腫）を予防、処置、または緩和するための抗体ベースの方法および組成物に関する。本発明の抗体を用いて処置、予防または軽減され得る他の疾患および障害としては、神経変性障害（例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病、およびハンティングトン病）、免疫障害（例えば、狼瘡、慢性関節炎、多発性硬化症、重症筋無力症、橋本病、および免疫不全症候群）、炎症障害（例えば、喘息、アレルギー性障害、および慢性関節リウマチ）、感染症（例えば、ＡＩＤＳ、ヘルペスウイルス感染、および他のウイルス感染）、ならびに増殖性障害が挙げられるが、これらに限定されない。
【００１６】
本発明はまた、疾患または障害を検出、診断、または予後判定するための方法および組成物に関し、この方法は、動物（好ましくはヒト）に、ＴＲ７またはそのフラグメントもしくは改変体に免疫特異的に結合する１つ以上の抗体またはそのフラグメントもしくは改変体、または関連分子の有効量を投与する工程を包含する。特定の実施形態において、本発明は、ＴＲ７の機能またはＴＲ７リガンドの機能またはＴＲ７もしくはＴＲ７リガンドの異常な発現に関係する疾患または障害を検出、診断、または予後判定するための方法および組成物もまた包含し、この方法は、動物（好ましくはヒト）に、ＴＲ７またはそのフラグメントもしくは改変体に免疫特異的に結合する１つ以上の抗体またはそのフラグメントもしくは改変体、または関連分子の有効量を投与する工程を包含する。非常に好ましい実施形態において、本発明は、癌および他の過剰増殖性障害（例えば、白血病、癌腫、お

よびリンパ腫）を検出、診断、または予後判定するための抗体ベースの方法および組成物に関する。本発明の抗体を用いて検出、診断、または予後判定され得る他の疾患および障害としては、神経変性障害（例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病、およびハンティングトン病）、免疫障害（例えば、狼瘡、慢性関節炎、多発性硬化症、重症筋無力症、橋本病、および免疫不全症候群）、炎症障害（例えば、喘息、アレルギー性障害、および慢性関節リウマチ）、感染症（例えば、ＡＩＤＳ、ヘルペスウイルス感染、および他のウイルス感染）、ならびに増殖性障害が挙げられるが、これらに限定されない。

【００１７】

非常に好ましい実施形態において、本発明の抗体は、以下の型の癌を予防、診断、予後判定、処置、または緩和するための方法および組成物において使用される：肺癌（非小細胞肺癌を含む）、結腸癌、尿路の癌、膀胱癌、腎臓癌、膵臓癌、肝臓癌、胃癌、前立腺癌、白血病、非ホジキンリンパ腫、食道癌、脳癌、白血病、卵巣癌、精巣癌、黒色腫、子宮癌、子宮頚部癌、咽頭癌、直腸癌、および口腔癌。特定の実施形態において、本発明の抗体は、パクリタキセル（Ｔａｘｏｌ）、イリノテカン（Ｃａｍｐｔｏｓａｒ、ＣＰＴ－１１）、イリノテカンアナログ、およびゲンシタビン（ＧＥＭＺＡＲ^{TM}）のような化学療法剤と組み合わせて、投与される。

【００１８】

本発明の別の実施形態は、細胞でのＴＲ７発現をモニターするための診断ツールとしての本発明の抗体の使用を包含する。

【００１９】

本発明者らは、ＴＲ７ポリペプチド（例えば、配列番号３）に免疫特異的に結合する単鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）を生成した。従って、本発明は、表１に列挙されるこれらのｓｃＦｖを包含する。さらに、本発明は、表１に列挙される日付にＡｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（「ＡＴＣＣ」）に寄託されて表１に同定されるＡＴＣＣ受託番号を与えられた、これらのｓｃＦｖに対応する抗体を発現するように操作された細胞株を包含する。このＡＴＣＣは、１０８０１　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　Ｂｏｕｌｅｖａｒｄ，Ｍａｎａｓｓａｓ，ＶＡ　２０１１０－２２０９、ＵＳＡに位置する。このＡＴＣＣ寄託物は、特許手続特許手続上の微生物の寄託の国際的承認に関するブダペスト条約に基づいてなされた。

【００２０】

さらに、本発明は、このｓｃＦｖをコードするポリヌクレオチド、およびこのｓｃＦｖのアミノ酸配列を包含する。ＴＲ７またはそのフラグメントもしくは改変体に免疫特異的に結合する、これらのｓｃＦｖのフラグメントもしくは改変体を含む分子、またはこれらのｓｃＦｖのフラグメントもしくは改変体からなる分子（例えば、表１において言及されるｓｃＦｖのうちのいずれか１つのアミノ酸配列を有する、ＶＨドメイン、ＶＨ　ＣＤＲ、ＶＬドメイン、またはＶＬ　ＣＤＲ）もまた、本発明により包含され、同様に、これらの抗体および／または分子をコードする核酸分子もまた、本発明により包含される。非常に好ましい実施形態において、本発明は、ＴＲ７またはそのフラグメントもしくは改変体の細胞外領域／ドメインに結合する、抗体またはそのフラグメントもしくは改変体を包含する。

【００２１】

本発明はまた、検出可能な標識（例えば、酵素、蛍光標識、発光標識、または生体発光標識）に結合された、ＴＲ７ポリペプチドに結合する抗体を提供する。本発明はまた、治療剤または細胞傷害剤に結合された、ＴＲ７ポリペプチドに結合する抗体を提供する。本発明はまた、放射性物質に結合された、ＴＲ７ポリペプチドに結合する抗体を提供する。

【００２２】

本発明はまた、ＴＲ７アゴニストまたはＴＲ７アンタゴニストのいずれかとして作用する、ＴＲ７ポリペプチドに結合する抗体を提供する。特定の実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ７発現細胞のアポトーシスを刺激する。他の特定の実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ７に結合するＴＲＡＩＬを阻害する。他の特定の実施形態において、本

発明の抗体は、ＴＲ７発現をアップレギュレートする。

【００２３】

本発明はまた、ＴＲ７発現細胞のアポトーシスを阻害する抗体を提供する。他の特定の実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ７発現をダウンレギュレートする。

【００２４】

さらなる実施形態において、本発明の抗体は、解離定数（K_D）10^{-7}Ｍ以下を有する。好ましい実施形態において、本発明の抗体は、解離定数（K_D）10^{-9}Ｍ以下を有する。

【００２５】

本発明はさらに、等濃度のＴＲＡＩＬポリペプチドがＴＲ７発現細胞のアポトーシスを刺激するよりも良好にＴＲ７発現細胞のアポトーシスを刺激する、抗体を提供する。

【００２６】

本発明はさらに、抗体架橋剤の存在下または非存在下で等しく充分にＴＲ７発現細胞のアポトーシスを刺激し、そして／または架橋抗体または他の架橋剤の非存在下で等濃度のＴＲＡＩＬとして等価以上に強力にアポトーシスを刺激する、抗体をさらに提供する。

【００２７】

さらなる実施形態において、本発明の抗体は、オフ速度（k_{off}）10^{-3}／秒以下を有する。好ましい実施形態において、本発明の抗体は、オフ速度（k_{off}）10^{-4}／秒以下を有する。他の好ましい実施形態において、本発明の抗体は、オフ速度（k_{off}）10^{-5}／秒以下を有する。

【００２８】

本発明はまた、他のタンパク質（ＴＲ１、ＴＲ５、およびＴＲ１０を含む）に結合する能力に対してＴＲ７および／またはＴＲ７に優先的に結合する抗体を提供する。

【００２９】

特定の実施形態において、本発明の抗体の特性は、以下の実施例に詳説されるように、その抗体を、以前に記載されたＴＲ７結合抗体よりも良好な治療剤とする。

【００３０】

本発明はまた、一群の抗体（抗体フラグメントもしくは抗体改変体を含む分子、または抗体フラグメントもしくは抗体改変体からなる分子を包含する）を提供し、その群のメンバーは、本発明の１種、２種、３種、４種、５種、１０種、１５種、２０種以上の異なる抗体（例えば、全抗体、Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）$_2$フラグメント、Ｆｄフラグメント、ジスルフィド架橋Ｆｖ（ｓｄＦｄ）、抗イディオタイプ（抗Ｉｄ）抗体、およびｓｃＦｖ）に対応する。本発明はさらに、抗体の混合物を提供し、この混合物は、本発明の１種、２種、３種、４種、５種、１０種、１５種、２０種以上の異なる抗体（例えば、全抗体、Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）$_2$フラグメント、Ｆｄフラグメント、ジスルフィド架橋Ｆｖ（ｓｄＦｄ）、抗イディオタイプ（抗Ｉｄ）抗体、およびｓｃＦｖ）に対応する。本発明はまた、本発明の１種、２種、３種、４種、５種、１０種、１５種、２０種以上の抗体（例えば、抗体フラグメントもしくはその改変体を含む分子、または抗体フラグメントもしくはその改変体からなる分子を包含する）を含むかまたはそれらからなる、組成物を提供する。本発明の組成物は、１種以上の抗体またはそのフラグメントもしくは改変体の１、２、３、４、５、１０、１５、２０以上のアミノ酸配列を含み得るか、またはそれらからなる。あるいは、本発明の組成物は、本発明の１つ以上の抗体をコードする核酸分子を含み得るか、またはそれらからなり得る。

【００３１】

本発明はまた、本発明の抗体（抗体フラグメントもしくはその改変体を含む分子、または抗体フラグメントもしくはその改変体からなる分子を包含する）、および異種ポリペプチド（すなわち、抗体または抗体ドメインに関連のないポリペプチド）を含む、融合タンパク質を提供する。これらの融合タンパク質をコードする核酸分子もまた、本発明により包含される。本発明の組成物は、本発明の１、２、３、４、５、１０、１５、２０以上の融合タンパク質を含み得るか、またはそれらからなり得る。あるいは、本発明の組成物は

、本発明の１、２、３、４、５、１０、１５、２０以上の融合タンパク質をコードする核酸分子を含み得るか、またはそれらからなり得る。

【００３２】

本発明はまた、本発明の抗体（抗体フラグメントもしくは改変体を含むかまたはそれらかなる分子（例えば、ｓｃＦｖ、ＶＨドメイン、またはＶＬドメイン）を包含する）をコードする、一般には単離されている核酸分子を提供する。本発明はまた、本発明の核酸で形質転換された宿主細胞およびその子孫を提供する。本発明はまた、本発明の抗体（抗体フラグメントもしくはその改変体を含む分子、またはそれらからなる分子を包含する）の生成方法を提供する。本発明は、本発明の抗体（抗体フラグメントもしくは改変体を含むかまたはそれらからなる分子を包含する）を核酸分子から発現する方法を提供する。本発明のこれらの局面および他の局面が、以下にさらに詳細に記載される。

【００３３】

（発明の詳細な説明）

（定義）

用語「抗体」とは、本明細書中で使用される場合、免疫グロブリン分子、および免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分（すなわち、抗原に免疫特異的に結合する抗原結合部位を含む分子）を指す。従って、この用語、抗体は、全抗体分子を包含するだけではなく、抗体多量体および抗体フラグメント、ならびに抗体の改変体（誘導体を含む）、抗体多量体の改変体（誘導体を含む）および抗体フラグメントの改変体（誘導体を含む）をも包含する。本明細書中に用語「抗体」により記載される分子の例としては、単鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）、Ｆａｂフラグメント、Ｆａｂ’フラグメント、Ｆ（ａｂ’）$_2$、ジスルフィド結合Ｆｖ（ｓｄＦｖ）、Ｆｖ、ならびにＶＬドメインもしくはＶＨドメインのいずれかを含むかまたはそれからなるフラグメント、が挙げられるが、これらに限定されない。用語「単鎖Ｆｖ」または「ｓｃＦｖ」とは、本明細書中で使用される場合、抗体のＶＨドメインに結合した抗体のＶＬドメインを含むポリペプチドを指す。ＴＲ７に免疫特異的に結合する抗体は、他の抗原（例えば、別のＴＲＡＩＬレセプター）との交差反応性を有し得る。好ましくは、ＴＲ７に免疫特異的に結合する抗体は、他の抗体（例えば、他のＴＲＡＩＬレセプター、または腫瘍壊死因子レセプタースーパーファミリーの他のメンバー）と交差反応しない。ＴＲ７に免疫特異的に結合する抗体は、例えば、免疫アッセイまたは当業者に公知の他の技術（例えば、下記実施例に記載される免疫アッセイ）によって、同定され得る。

【００３４】

本発明の抗体としては、モノクローナル抗体、多重特異的抗体、ヒト抗体もしくはキメラ抗体、単鎖抗体、Ｆａｂフラグメント、Ｆ（ａｂ’）フラグメント、抗イディオタイプ（抗Ｉｄ）抗体（例えば、本発明の抗体に対する抗Ｉｄ抗体を包含する）、細胞内で生成される抗体（すなわち、イントラボディ（ｉｎｔｒａｂｏｄｙ）、および上記のうちのいずれかのエピトープ結合フラグメントが挙げられるが、これらに限定されない。本発明の免疫グロブリン分子は、任意の型（例えば、ＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＡ、およびＩｇＹ）、クラス（例えば、ＩｇG_1、ＩｇG_2、ＩｇG_3、ＩｇG_4、ＩｇA_1、およびＩｇA_2）またはサブクラスの免疫グロブリン分子であり得る。好ましくは、本発明の抗体は、表１に言及されるもののうちのいずれか１つのアミノ酸配列を有するＶＨドメイン、ＶＨ　ＣＤＲ、ＶＬドメイン、もしくはＶＬ　ＣＤＲ、またはそのフラグメントもしくは改変体を含むか、またはそれらからなる。好ましい実施形態において、その免疫グロブリンは、ＩｇＧ１アイソタイプである。別の好ましい実施形態において、その免疫グロブリンは、ＩｇＧ４アイソタイプである。免疫グロブリンは、軽鎖および重鎖の両方を有し得る。ＩｇＧ重鎖、ＩｇＥ重鎖、ＩｇＭ重鎖、ＩｇＤ重鎖、ＩｇＡ重鎖、およびＩｇＹ重鎖の群は、κ形態またはλ形態の軽鎖と対にされ得る。

【００３５】

本発明の抗体はまた、多量体形態の抗体を包含し得る。例えば、本発明の抗体は、モノマー免疫グロブリン分子の、抗体二量体、抗体三量体、または高次多量体の形態を採り得

る。全免疫グロブリン分子またはＦ（ａｂ’）$_2$フラグメントの二量体は、四価であり、ＦａｂフラグメントまたはｓｃＦｖ分子の二量体は、二価である。抗体多量体中の個々のモノマーは、同じであっても異なっていてもよい。すなわち、それらは、ヘテロマー抗体多量体であっても、ホモマー抗体多量体であってもよい。例えば、多量体中の個々の抗体は、同じ結合特異性または異なる結合特異性を有し得る。抗体の多量体化は、抗体の自然な凝集を介してか、または当該分野で公知の化学的技術もしくは組換え結合技術を介して、達成され得る。例えば、精製抗体調製物（例えば、精製ＩｇＧ１分子）のいくらかの割合が、抗体ホモ二量体を含むタンパク質凝集物を自然に形成し、他の部分は、高次抗体多量体を自然に形成する。あるいは、抗体ホモ二量体は、当該分野で公知の化学的結合技術を介して形成され得る。例えば、ヘテロ二官能性架橋剤（ＳＭＣＣ［スクシンイミジル－４－（マレイミドメチル）シクロヘキサン－１－カルボキシレート］およびＳＡＴＡ［Ｎ－スクシンイミジルＳ－アセチルチオアセテート］（例えば、Ｐｉｅｒｃｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．（Ｒｏｃｋｆｏｒｄ，ＩＬ）から入手可能）が挙げられるが、これらに限定されない）が、抗体多量体を形成するために使用され得る。抗体ホモ二量体の形成のための例示的プロトコルは、Ｇｈｅｔｉｅら、Ｐｒｏｃｅｅｄｉｎｇｓ ｏｆ ｔｈｅ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ａｃａｄｅｍｙ ｏｆ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ ＵＳＡ（１９９７）９４：７５０９～７５１４（これは、その全体が本明細書中に参考として援用される）に与えられる。抗体ホモ二量体は、ペプシン消化を介して、Ｆａｂ’２ホモ二量体から転換され得る。抗体ホモ二量体を形成する別の方法は、ＺｈａｏおよびＫｏｈｌｅｒ、Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ（２００２）２５：３９６～４０４（これは、その全体が参考として本明細書中に援用される）に記載される親自己（ａｕｔｏｐｈｉｌｉｃ）Ｔ１５ペプチドの使用を介する。

【００３６】

あるいは、抗体は、組換えＤＮＡ技術を介して多量体化され得る。ＩｇＭおよびＩｇＡは、Ｊ鎖ポリペプチドとの相互作用を介して、抗体多量体を自然に形成する。非ＩｇＡ分子または非ＩｇＭ分子（例えば、ＩｇＧ分子）は、ＩｇＡまたはＩｇＭのＪ鎖相互作用ドメインを含むことにより、その非ＩｇＡ分子または非ＩｇＭ分子に高次多量体を形成する能力を付与するように、操作され得る（例えば、Ｃｈｉｎｔａｌａｃｈａｒｕｖｕら（２００１）Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ １０１：２１～３１およびＦｒｉｅｇｅｒｉｏら（２０００）Ｐｌａｎｔ Ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｙ １２３：１４８３～９４（両方とも、本明細書中に全体が参考として援用される）を参照のこと）。ｓｃＦｖ二量体はまた、当該分野で公知の組換え技術を介して形成され得る。ｓｃＦｖ二量体の構築例は、Ｇｏｅｌら（２０００）Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ６０：６９６４～６９７１（本明細書中に全体が参考として援用される）に与えられる。抗体多量体は、当該分野で公知の任意の適切な方法（サイズ排除クロマトグラフィーが挙げられるが、これに限定されない）を使用して精製され得る。

【００３７】

本明細書中に他のように定義されない限り、抗体ＴＲ７抗体による特異的結合または免疫特異的結合とは、抗ＴＲ７抗体が、ＴＲ７に結合するがＴＲ７以外のタンパク質（例えば、同じタンパク質ファミリー中の他のタンパク質）に有意には結合（すなわち、交差反応）しないことを意味する。ＴＲ７タンパク質に結合するが他のタンパク質には結合しない抗体は、すべての条件で上記の他のタンパク質に結合しない抗体では必ずしもない。むしろ、本発明のＴＲ７特異的抗体は、上記の他のタンパク質に結合する能力と比較してＴＲ７に優先的に結合し、その結果、少なくとも１つの型のアッセイまたは処理における使用のために適切である（すなわち、低バックグラウンドレベルを与えるか、または処理において不合理な有害な効果を生じない）。抗体により結合されるタンパク質部分は、エピトープとして知られることが、周知である。エピトープは、直鎖状（すなわち、タンパク質配列中の連続的なアミノ酸残基から構成される）または立体構造的（すなわち、タンパク質の一次構造中では連続しないがタンパク質の二次構造、三次構造、もしくは四次構造によって一緒になる、１つ以上のアミノ酸残基から構成される）のいずれかであり得る。

ＴＲ７特異的抗体がＴＲ７のエピトープに結合することを考慮すると、ＴＲ７に特異的に結合する抗体は、ＴＲ７のフラグメントおよび／またはＴＲ７の改変体（例えば、ＴＲ７と少なくとも９０％同一であるタンパク質）に結合し得るし、または結合しないかもしれず、それは、ＴＲ７フラグメントまたはＴＲ７改変体中に、所定のＴＲ７特異的抗体により結合されるエピトープが存在するまたは存在しないかに依存する。同様に、本発明のＴＲ７特異的抗体は、ＴＲ７の種オルソログ（そのフラグメントを包含する）に結合し得、それは、そのオルソログ中に、その抗体により認識されるエピトープが存在するまたは存在しないかに依存する。さらに、本発明のＴＲ７特異的抗体は、改変形態のＴＲ７（例えば、ＴＲ７融合タンパク質）に結合し得る。本発明の抗体がＴＲ７融合タンパク質に結合する場合、その抗体は、その結合を特異的にするために、その融合タンパク質のＴＲ７部分と接触して結合しなければならない。ＴＲ７に特異的に結合する抗体は、例えば、免疫アッセイまたは当業者に公知の他の技術（例えば、下記実施例に記載される免疫アッセイ）によって、同定され得る。

【００３８】

いくつかの実施形態において、本発明は、ＴＲ７およびＴＲ４の両方に免疫特異的または特異的に結合する抗体を保持する。免疫特異的にＴＲ７およびＴＲ４に結合する抗体による特異的な結合または免疫特異的な結合とは、その抗体がＴＲ７およびＴＲ４に結合するが、ＴＲ７またはＴＲ４以外のタンパク質（例えば、同じファミリータンパク質中の他のタンパク質）には有意には結合（すなわち、交差反応）しないことを意味する。ＴＲ７タンパク質およびＴＲ４タンパク質に結合しかつ他のタンパク質とは交差反応しない抗体は、必ずしも全条件における上記の他のタンパク質に結合しない抗体ではない：むしろ、免疫特異的または特異的にＴＲ７およびＴＲ４に結合する抗体は、上記他のタンパク質に結合する能力と比較して優先的にＴＲ７およびＴＲ４に結合し、その結果、少なくとも１つのアッセイ型および処置型（すなわち、低いバックグラウンドレベルを与えるか、または不当な有害な効果を処置中に生じない）における使用に適切である。抗体によって結合されるタンパク質部分がエピトープとして知られていることは、周知である。エピトープは、直鎖状（すなわち、タンパク質配列における連続アミノ酸残基から構成される）または立体配座状（すなわち、タンパク質の１次構造においては連続しないが、タンパク質の２次構造、３次構造または４次構造によってまとめられる）のいずれかであり得る。ＴＲ７およびＴＲ４に結合する抗体が、ＴＲ７およびＴＲ４に共通のエピトープに結合することを考慮すると、ＴＲ７フラグメントまたはＴＲ４フラグメントもしくはＴＲ７改変体もしくはＴＲ４改変体中に所定の抗体によって結合されるエピトープが存在するかまたは存在しないかに依存して、ＴＲ７およびＴＲ４に特異的に結合する抗体は、ＴＲ７フラグメント、ＴＲ４のフラグメント、および／またはＴＲ７改変体またはＴＲ４改変体（例えば、それぞれ、ＴＲ７またはＴＲ４と少なくとも９０％同一であるタンパク質）に結合し得るか、または結合しないかもしれない。同様に、オルトログ中に抗体によって認識されるエピトープが存在するかまたは存在しないかに依存して、ＴＲ７およびＴＲ４に免疫特異的に結合する本発明の抗体は、ＴＲ７および／またはＴＲ４の種オルトログに結合し得る。さらに、ＴＲ７およびＴＲ４に免疫特異的に結合する本発明の抗体は、ＴＲ７またはＴＲ４の改変形態（例えば、ＴＲ７融合タンパク質またはＴＲ４融合タンパク質）に結合し得る。本発明の抗体が融合タンパク質に結合するような場合、結合を特異的するために、その抗体は、融合タンパク質のＴＲ７部分またはＴＲ４部分と接触して結合しなければならない。ＴＲ７またはＴＲ４と特異的に結合する抗体は、例えば、当業者に公知の免疫アッセイまたは他の技術（例えば、以下の実施例に記載される免疫アッセイ）によって同定され得る。

【００３９】

本明細書で使用される場合、用語「改変体」とは、ＴＲ７ポリペプチド、ＴＲ７ポリペプチドのフラグメント、抗ＴＲ７抗体またはその抗体フラグメントと類似の機能または同一の機能を保持するポリペプチドをいうが、それぞれＴＲ７ポリペプチド、ＴＲ７ポリペプチドのフラグメント、抗ＴＲ７抗体またはその抗体フラグメントと類似のアミノ酸配列

または同一のアミノ酸配列を必ずしも含む必要はないか、またはＴＲ７ポリペプチド、ＴＲ７ポリペプチドのフラグメント、抗ＴＲ７抗体またはその抗体フラグメントと類似の構造または同一の構造を必ずしも保持する必要はない。類似のアミノ酸を有する改変体とは、以下のうちの少なくとも１つを満たすポリペプチドをいう：（ａ）本明細書中で記載されるＴＲ７ポリペプチド（配列番号３）またはそのフラグメント、抗ＴＲ７抗体またはその抗体フラグメント（表１中で言及されるいずれか１つ以上のｓｃＦｖのアミノ酸配列を有するＶＨドメイン、ＶＨＣＤＲ、またはＶＬＣＤＲを含む）と少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％または少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を含むかあるいはそれからなる、ポリペプチド；（ｂ）本明細書中に記載されるヌクレオチド配列によってコードされる少なくとも５アミノ酸残基、少なくとも１０アミノ酸残基、少なくとも１５アミノ酸残基、少なくとも２０アミノ酸残基、少なくとも２５アミノ酸残基、少なくとも３０アミノ酸残基、少なくとも４０アミノ酸残基、少なくとも５０アミノ酸残基、少なくとも６０アミノ酸残基、少なくとも７０アミノ酸残基、少なくとも８０アミノ酸残基、少なくとも９０アミノ酸残基、少なくとも１００アミノ酸残基、少なくとも１２５アミノ酸残基、または少なくとも１５０アミノ酸残基のポリペプチドであって、そのヌクレオチド配列の相補配列は、ストリンジェント条件下で、ＴＲ７（配列番号３）、ＴＲ７ポリペプチドのフラグメント、抗ＴＲ７抗体または抗体のフラグメント（表１中で言及されるもののいずれか１つのアミノ酸配列を有するＶＨドメイン、ＶＨＣＤＲ、ＶＬドメイン、またはＶＬＣＤＲを含む）をコードするヌクレオチド配列とハイブリダイズする、ポリペプチド；（ｃ）本明細書中で記載されるＴＲ７ポリペプチド、ＴＲ７ポリペプチドのフラグメント、抗ＴＲ７抗体またはその抗体フラグメント（表１中で言及されるいずれか１つ以上のｓｃＦｖのアミノ酸配列を有するＶＨドメイン、ＶＨＣＤＲ、ＶＬドメインまたはＶＶＬＣＤＲを含む）をコードするヌクレオチド配列と、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％または少なくとも９９％同一であるヌクレオチド配列によってコードされるポリペプチド。本明細書中で記載されるＴＲ７ポリペプチド、ＴＲ７ポリペプチドのフラグメント、抗ＴＲ７抗体またはその抗体フラグメントと類似の構造を有するポリペプチドとは、本明細書中で記載されるＴＲ７ポリペプチド、ＴＲ７ポリペプチドのフラグメント、抗ＴＲ７抗体またはその抗体フラグメントと類似の２次構造、３次構造または４次構造を有するポリペプチドをいう。ポリペプチドの構造は、当業者に公知の方法（Ｘ線結晶学、核磁気共鳴、および結晶学的電子顕微鏡検査法が挙げられるが、これらに限定されない）によって決定し得る。

【００４０】

２つのアミノ酸配列または２つの核酸配列の同一性パーセントを決定するために、それらの配列は、最適な比較用途のために整列される（例えば、第２のアミノ酸配列または核酸配列との最適な整列のために、ギャップが第１のアミノ酸配列または核酸配列中に導入され得る）。次いで、対応するアミノ酸の位置またはヌクレオチド位置で、アミノ酸残基またはヌクレオチドが比較される。第１の配列における位置が、第２の配列における対応する位置で同じアミノ酸残基またはヌクレオチドによって占められる場合、これらの分子は、その位置で同一である。その２つの配列間の同一性パーセントは、その配列により共有される同一位置の数の関数である（すなわち、（同一性パーセント＝同一の重なる位置の数／位置の総数）×１００％）。１つの実施形態において、その２つの配列は同じ長さである。

【００４１】

２つの配列間の同一性パーセントの決定は、当業者に公知の数学的アルゴリズムを使用することで達成され得る。２つの配列を比較するための数学的アルゴリズムの例は、Ｋａ

ｒｌｉｎ ａｎｄ Ａｌｔｓｃｈｕｌ Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８７：２２６４～２２６８（１９９０）のアルゴリズムであり、これは、Ｋａｒｌｉｎ およびＡｌｔｓｃｈｕｌ Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：５８７３～５８７７（１９９３）におけるように改変される。Ａｌｔｓｃｈｕｌら、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１５：４０３～４１０（１９９０）のＢＬＡＳＴｎおよびＢＬＡＳＴｘプログラムは、このようなアルゴリズムを組み込んでいる。本発明の核酸分子と相同なヌクレオチド配列を得るために、ＢＬＡＳＴヌクレオチド検索が、ＢＬＡＳＴｎプログラム（スコア＝１００、ワードレングス＝１２）で実行され得る。本発明のタンパク質分子と相同なアミノ酸配列を得るために、ＢＬＡＳＴタンパク質検索が、ＢＬＡＳＴｘプログラム（スコア＝５０、ワードレングス＝３）で実行され得る。比較用途のためのギャップ挿入（ｇａｐｐｅｄ）整列を得るために、Ｇａｐｐｅｄ ＢＬＡＳＴが、Ａｌｔｓｃｈｕｌら Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２５：３５８９～３４０２（１９９７）で記載されるように利用され得る。あるいは、ＰＳＩ－ＢＬＡＳＴが、分子間の遠い関係を検出する反復検索を実行するために使用され得る（同書）。ＢＬＡＳＴプログラム、Ｇａｐｐｅｄ ＢＬＡＳＴプログラム、およびＰＳＩ－ＢＬＡＳＴプログラムを利用する場合、それぞれのプログラム（例えば、ＢＬＡＳＴｘおよびＢＬＡＳＴｎ）のデフォルトパラメーターが使用され得る（ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖ．）。

【００４２】

配列の比較のために使用される数学的アルゴリズムの別の例は、ＭｙｅｒｓおよびＭｉｌｌｅｒ、ＣＡＢＩＯＳ（１９８９）のアルゴリズムである。ＧＣＧ配列アラインメントソフトウェアパッケージの一部であるＡＬＩＧＮプログラム（バージョン ２．０）は、このようなアルゴリズムを組み込んでいる。当該分野で公知の配列分析のための他のアルゴリズムとしては、ＴｏｒｅｌｌｉｓおよびＲｏｂｏｔｔｉ，Ｃｏｍｐｕｔ．Ａｐｐｌ．Ｂｉｏｓｃｉ．，１０：３～５（１９９４）に記載されるようなＡＤＶＡＮＣＥおよびＡＤＡＭ；ならびにＰｅａｒｓｏｎおよびＬｉｐｍａｎ Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．８５：２４４４～８（１９９８）に記載されるＦＡＳＴＡが挙げられる。ＦＡＳＴＡ内で、ｋｔｕｐは、検索の感度および速度を設定する制御オプションである。

【００４３】

本明細書中で使用される場合、用語「誘導体」とは、アミノ酸残基の置換、欠失または付加の導入によって変化された、ＴＲ７ポリペプチド、ＴＲ７ポリペプチドのフラグメント、またはＴＲ７ポリペプチドに免疫特異的に結合する本発明の抗体のアミノ酸配列を含むかあるいはそれらからなる、本発明の改変体ポリペプチドをいう。本明細書中で使用される場合、用語「誘導体」とは、例えば、ポリペプチドへの任意の型の分子の共有結合によって改変された、抗ＴＲ７ポリペプチド、ＴＲ７ポリペプチドのフラグメント、またはＴＲ７ポリペプチドに免疫特異的に結合する抗体をいう。例えば、限定ではないが、ＴＲ７ポリペプチド、ＴＲ７ポリペプチドのフラグメント、または抗ＴＲ７抗体は、例えば、グリコシル化、アセチル化、ペグ化、リン酸化、アミド化、公知の保護基／ブロック基による誘導体化、タンパク質分解性切断、細胞性リガンドまたは他のタンパク質との結合などによって、改変され得る。ＴＲ７ポリペプチドの誘導体、ＴＲ７ポリペプチドのフラグメントの誘導体、または抗ＴＲ７抗体の誘導体は、当業者に公知の技術を使用する化学的改変によって改変され得、これらの技術としては、特異的化学的切断、アセチル化、ホルミル化、ツニカマイシンの代謝合成などが挙げられるが、これらに限定されない。さらに、ＴＲ７ポリペプチドの誘導体、ＴＲ７ポリペプチドのフラグメントの誘導体、または抗ＴＲ７抗体の誘導体は、１つ以上の非古典的なアミノ酸を含む得る。ポリペプチド誘導体は、本明細書中で記載されるＴＲ７ポリペプチド、ＴＲ７ポリペプチドのフラグメント、または抗ＴＲ７抗体と類似または同一の機能を保持する。

【００４４】

本明細書中で使用される場合、用語「エピトープ」とは、動物（好ましくは哺乳動物）において抗原性活性または免疫原性活性を有する、ＴＲ７の部分をいう。免疫原性活性を

有するエピトープは、動物において抗体応答を惹起するＴＲ７の部分である。抗原性活性を有するエピトープは、当該分野で公知の任意の方法によって（例えば、本明細書中で記載される免疫アッセイによって）決定されるように、抗体が免疫特異的に結合するＴＲ７の部分をいう。抗原性エピトープは、必ずしも免疫原である必要はない。

【００４５】

本明細書中で使用される場合、用語「フラグメント」とは、ＴＲ７またはＴＲＡＩＬレセプターに免疫特異的に結合する抗ＴＲ７抗体（その抗体フラグメントまたはその改変体を含むかあるいはそれらからなる、ｓｃＦｖのような分子を含む）のアミノ酸配列のうちの少なくとも５アミノ酸残基、少なくとも１０アミノ酸残基、少なくとも１５アミノ酸残基、少なくとも２０アミノ酸残基、少なくとも２５アミノ酸残基、少なくとも３０アミノ酸残基、少なくとも３５アミノ酸残基、少なくとも４０アミノ酸残基、少なくとも４５アミノ酸残基、少なくとも５０アミノ酸残基、少なくとも６０アミノ酸残基、少なくとも７０アミノ酸残基、少なくとも８０アミノ酸残基、少なくとも９０アミノ酸残基、少なくとも１００アミノ酸残基、少なくとも１２５アミノ酸残基、少なくとも１５０アミノ酸残基、少なくとも１７５アミノ酸残基、少なくとも２００アミノ酸残基、または少なくとも２５０アミノ酸残基のアミノ酸配列を含むポリペプチドをいう。

【００４６】

本明細書中で使用される場合、用語「融合タンパク質」とは、本発明の抗ＴＲ７抗体のアミノ酸配列および異種ポリペプチド（例えば、抗体または抗体ドメインと関連しないポリペプチド）のアミノ酸配列を含むかあるいはそれらからなる、ポリペプチドをいう。

【００４７】

本明細書中で使用される場合、用語「宿主細胞」とは、核酸分子でトランスフェクトした特定の対象細胞およびそのような細胞の子孫または潜在的子孫をいう。連続する世代において生じ得る変異もしくは環境の影響、または宿主細胞ゲノム内への核酸分子の取りこみに起因して、子孫は、その核酸分子でトランスフェクトした親細胞と同一ではないかもしれない。

【００４８】

本発明の抗体は、好ましくは、単離された形態で提供され、そして好ましくは、実質的に精製される。「単離された」によって、ネイティブの環境から取り出された抗体が、意図される。したがって、例えば、組み換え宿主細胞内で産生され、そして／または含まれるポリペプチドは、本発明の目的のためには、単離されていると見なされる。

【００４９】

「単離された抗体」によって、ネイティブの環境から取り出された抗体が意図される。したがって、例えば、組み換え宿主細胞内で産生され、そして／または含まれる抗体は、本発明の目的のためには、単離されていると見なされる。

【００５０】

（抗体構造）

基本的な抗体構造単位は、四量体を含むことが公知である。各四量体は、２つの同一なポリペプチド鎖対から構成され、各対は、１つの「軽」鎖（約２５ｋＤａ）および１つの「重」鎖（約５０～７０ｋＤａ）を有する。各鎖のアミノ末端部分は、抗原認識を主に担う、約１００～１１０個以上の可変領域を含む。各鎖のカルボキシ末端部分は、エフェクター機能を主に担う、定常領域を規定する。ヒト軽鎖は、κ軽鎖およびλ軽鎖として分類される。重鎖は、μ、Δ、γ、α、またはεとして分類され、そしてそれぞれＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＡ、およびＩｇＥとして抗体のアイソタイプを規定する。一般的には、Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　Ｃｈ．７（Ｐａｕｌ，Ｗ．編，第２版，Ｒａｖｅｎ　Ｐｒｅｓｓ，Ｎ．Ｙ．（１９８９）（全目的のためにその全体が参考として援用される）を参照のこと。各軽鎖／重鎖対の可変領域は、抗体結合部位を形成する。

【００５１】

従って、インタクトなＩｇＧ抗体は、２つの結合部位を有する。二重機能性抗体または二重特異性抗体を除外して、その２つの結合部位は同じである。

【００５２】
その鎖は全て、３つの超可変領域（相補的決定領域またはＣＤＲとも呼ばれる）によって結合された比較的保存されたフレームワーク領域（ＦＲ）の同じ一般構造を示す。各対の重鎖および軽鎖に由来するＣＤＲは、フレームワーク領域によって整列され、これにより、特異的エピトープへの結合が可能である。Ｎ末端からＣ末端に向かって、軽鎖および重鎖の両方は、ドメインＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３およびＦＲ４を含む。各ドメインに対するアミノ酸の割り当ては、Ｋａｂａｔ Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．（１９８７および１９９１））、またはＣｈｏｔｈｉａおよびＬｅｓｋ Ｊ Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１～９１７（１９８７）；Ｃｈｏｔｈｉａら Ｎａｔｕｒｅ ３４２：８７８～８８３（１９８９）の定義と一致する。

【００５３】
二重特異性抗体または二重機能性抗体は、２つの異なる重鎖／軽鎖対および２つの異なる結合部位を有する、人工的なハイブリッド抗体である。二重特異性抗体は、ハイブリッドーマの融合またはＦａｂ’フラグメントの結合を包含する種々の方法によって産生され得る。例えば、ＳｏｎｇｓｉｖｉｌａｉおよびＬａｃｈｍａｎｎ，Ｃｌｉｎ．Ｅｘｐ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．７９：３１５～３２１（１９９０）、Ｋｏｓｔｅｌｎｙら，Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４８：１５４７ １５３３（１９９２）を参照のこと。さらに、二重特異性抗体は、「ディアボディ（ｄｉａｂｏｄｙ）」（Ｈｏｌｌｉｇｅｒら「Ｄｉａｂｏｄｉｅｓ’：ｓｍａｌｌ ｂｉｖａｌｅｎｔ ａｎｄ ｂｉｓｐｅｃｉｆｉｃ ａｎｔｉｏｄｙ ｆｒａｇｍｍｅｎｔ」ＰＮＡＳ ＵＳＡ ９０：６４４４～６４４８（１９９３））または「ヤーヌシン（Ｊａｎｕｓｉｎ）」（Ｔｒａｕｎｅｃｋｅｒら，「Ｂｉｓｐｅｃｉｆｉｃ ｓｉｎｇｌｅ ｃｈａｉｎ ｍｏｌｅｃｕｌｅｓ（Ｊａｎｕｓｉｎｓ） ｔａｒｇｅｔ ｃｙｔｏｔｏｘｉｃ ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｅｓ ｏｎ ＨＩＶ ｉｎｆｅｃｔｅｄ ｃｅｌｌｓ」ＥＭＢＯ Ｊ １０：３６５５～３６５９（１９９１）およびＴｒａｕｎｅｃｋｅｒら，「Ｊａｎｕｓｉｎ：ｎｅｗ ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｄｅｓｉｇｎ ｆｏｒ ｂｉｓｐｅｃｉｆｉｃ ｒｅａｇｅｎｔｓ」Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ Ｓｕｐｐｌ ７：５１～５２（１９９２））として形成され得る。

【００５４】
二重特異性抗体の産生は、従来の抗体産生と比較して、相対的に労働集約的なプロセスであり得、そして収率および純度は、概して二重特異性抗体に関してより低い。二重特異性抗体は、単一の結合部位を有するフラグメント（例えば、Ｆａｂ、Ｆａｂ‘、およびＦｖ）の形態では存在しない。

【００５５】
（抗ＴＲ７抗体）
ファージディスプレイ技術を使用して、ＴＲ７（またはそのフラグメントまたはそれらの改変体）に免疫特異的に結合する単鎖抗体分子（「ｓｃＦｖ」）が同定されている。ＴＲ７に免疫特異的に結合するこれらのｓｃＦｖフラグメントまたは改変体（例えば、表１中で言及されるもののうちのいずれか１つのアミノ酸配列を有する、ＶＨドメイン、ＶＨ ＣＤＲ、ＶＬドメイン、またはＶＬ ＣＤＲを含む）を含むかあるいはそれらからなる分子もまた、本発明によって含まれ、同様に、これらのｓｃＦｖおよび／または分子をコードする核酸分子もまた、本発明によって包含される。

【００５６】
詳細には、本発明は、以下の表１にて言及されるような配列番号４２～５６、好ましくは配列番号４２、５０、および５６からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むかまたはそれらからなる、ｓｃＦｖと関連する。ＴＲ７に免疫特異的に結合するこれらのｓｃＦｖフラグメントまたは改変体（例えば、表１中で言及されるもののうちのいずれか１つのアミノ酸配列を有するＶＨドメイン、ＶＨ ＣＤＲ、ＶＬドメイン、またはＶＬ ＣＤＲを含む）を含むかあるいはそれらからなる分子もまた、本発明によって含まれ、同様に、

これらのｓｃＦｖ、および／または分子（例えば、配列番号５７～７１）をコードする核酸分子もまた、本発明によって包含される。

【００５７】

配列番号４２～５６に対応するｓｃＦｖは、ＴＲ７ポリペプチドへの結合能力に関して選択された。

【００５８】

本発明は、ＴＲ７のポリペプチドまたはポリペプチドフラグメントに免疫特異的に結合する抗体（抗体フラグメントまたはそれらの改変体を含むかあるいはそれらからなる分子を含む）を提供する。詳細には、本発明は、表１において言及されるｓｃＦｖに対応する抗体を提供する。そのようなｓｃＦｖは、例えば、定常ドメイン配列を含む発現ベクター中にｓｃＦｖのＶＨドメインおよび／またはＶＬドメインをコードするヌクレオチド配列を挿入することによって、免疫グロブリン分子へと慣用的に「転換」され得、そして以下の実施例４においてより詳細に記載されるように、免疫グロブリン分子の発現を指向するように操作され得る。

【００５９】

本発明のｓｃＦｖのＶＨドメインおよびＶＬドメインを含むＩｇＧ抗体を発現するＮＳ０細胞株は、表１において列挙される日付にＡｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｔｉｏｎ（「ＡＴＣＣ」）に寄託され、そして表１において同定されるＡＴＣＣ受託番号（Ｄｅｐｏｓｉｔｅ　Ｎｕｍｂｅｒ）が与えられた。ＡＴＣＣは、１０８０１　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｂｏｕｌｅｖａｒｄ、Ｍａｎａｓｓａｓ、ＶＡ　２０１１０－２２０９、ＵＳＡにある。ＡＴＣＣ寄託は、特許手続特許手続上の微生物の寄託の国際的承認に関するブダペスト条約に基づいてなされた。

【００６０】

従って、１つの実施形態において、本発明は、本発明のｓｃＦｖのＶＨドメインおよびＶＬドメインを含む抗体を提供する。

【００６１】

好ましい実施形態において、本発明の抗体は、２００２年3月２５日にＡＴＣＣに寄託され、そしてＡＴＣＣ受託番号（Ｄｅｐｏｓｉｔ　Ｎｕｍｂｅｒ）ＰＴＡ－４１７８が与えられた細胞株ＮＳＯ　ＴＲ７　２５２１　＃１４０　ｐ：１２によって発現される抗体である（表１を参照のこと）。

【００６２】

別の好ましい実施形態において、本発明の抗体は、２００２年７月１０日にＡＴＣＣに寄託され、そしてＡＴＣＣ受託番号（Ｄｅｐｏｓｉｔ　Ｎｕｍｂｅｒ）ＰＴＡ－４５３９が与えられた細胞株ＮＳＯ　ＴＲ７　２５２１（５Ｇ０８）＃１７６－４１，ｐ：１０によって発現される抗体である（表１を参照のこと）。

【００６３】

好ましい実施形態において、本発明の抗体は、２００２年５月２１日にＡＴＣＣに寄託され、そしてＡＴＣＣ受託番号（Ｄｅｐｏｓｉｔ　Ｎｕｍｂｅｒ）ＰＴＡ－４３７６が与えられた細胞株ＮＳＯ　ＴＲ７　２６５４（８４Ａ０２）＃６２　ｐ：１０によって発現される抗体である（表１を参照のこと）。

【００６４】

別の好ましい実施形態において、本発明の抗体は、２００２年７月１７日にＡＴＣＣに寄託され、そしてＡＴＣＣ受託番号（Ｄｅｐｏｓｉｔ　Ｎｕｍｂｅｒ）ＰＴＡ－４５４７が与えられた細胞株　ＮＳＯ　ＴＲ７　Ａｂ　２８３４　＃１０，ｐ１２によって発現される抗体である。

【００６５】

【表１－１】

表１：TRAILレセプターに免疫特異的に結合するscFv

ScFv	scFv タンパク質 配列番号	scFv DNA 配列番号	VH ドメインのアミノ酸	VH CDR1のアミノ酸	VH CDR2のアミノ酸	VH CDR3のアミノ酸	VL ドメインのアミノ酸	VL CDR1のアミノ酸	VL CDR2のアミノ酸	VL CDR3のアミノ酸	抗体を発現する細胞株	ATCC 受託番号	ATCC 寄託日
CM005G08	42	57	1-121	26-35	50-66	99-110	136-244	158-168	184-190	223-233	NSO TR 2521 #14 p;12 NSO TR7 2521 (5G08) #176-41, p:10	PTA-4178 PTA-4539	2002年 3月25日 2002年 7月10日
CM005A08	43	58	1-122	26-35	50-66	99-111	137-245	159-169	185-191	224-234			
CM014C10	44	59	1-119	26-35	50-66	99-108	136-246	158-170	186-192	225-235			
CM029B01	45	60	1-121	26-35	50-66	99-110	136-244	158-168	184-190	223-233			
CM033D06	46	61	1-114	26-35	50-66	99-103	129-235	151-161	177-183	216-224			
CM013A11	47	62	1-121	26-35	50-66	99-110	139-245	161-171	187-193	226-234			
CM013F04	48	63	1-120	26-35	50-66	99-109	137-247	159-172	188-194	227-236			
CM088F10	49	64	1-128	26-35	50-63	99-117	145-255	167-180	196-202	235-244			
CM084A02	50	65	1-120	26-35	50-66	99-109	137-248	159-171	187-193	226-237	NSO TR7 2654 (84A02) #62 p:10	PTA-4376	2002年 3月21日
CM087C06	51	66	1-116	26-35	50-66	99-105	133-243	155-167	183-189	222-232			
CM055A01	52	67	1-117	26-35	50-66	99-106	133-240	154-164	180-186	219-229			
CM085C11	53	68	1-116	26-35	50-66	99-105	133-243	155-167	183-189	222-232			
CM089A03	54	69	1-126	26-35	50-66	99-115	143-253	165-178	194-200	233-242			
CM075A01	55	70	1-115	26-35	50-66	99-104	133-243	155-167	183-189	224-231			

【００６６】

【表１－２】

CM059H03	56	71	1-121	26-35	50-66	99-110	139-247	162-173	189-195	228-236	NSO TR7 Ab 2834 #10 p12	PTA-4547	2002年7月17日		

【００６７】

本発明は、ＴＲ７ポリペプチドまたはそのフラグメント、改変体、もしくは融合タンパク質に免疫特異的に結合する、抗体（その抗体フラグメントまたはそれらの改変体を含むかあるいはそれらからなる抗体を含む）を含む。ＴＲ７ポリペプチドとしては、ＴＲ７（配列番号３）または１９９７年３月７日に寄託されたＡＴＣＣ寄託物（Ｄｅｐｏｓｉｔ）９７９２０中に含まれるクローンＨＬＹＢＸ８８中のｃＤＮＡによってコードされるポリペプチドが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、本発明の抗体は、上述されるＴＲ７およびＴＲ４（配列番号１）または１９９７年１２月２１日に寄託されたＡＴＣＣ寄託物（Ｄｅｐｏｓｉｔ）９７８５３中に含まれるクローンＨＣＵＤＳ６０中のｃＤＮＡによってコードされるポリペプチドの両方に、免疫特異的に結合し得る。ＴＲＡＩＬレセプターは、配列番号１～５のポリペプチド（それぞれＴＲ４、ＴＲ５、ＴＲ７、ＴＲ１０、およびＴＲ１をコードする核酸（例えば、ＡＴＣＣ受託番号（Ｄｅｐｏｓｉｔ　Ｎｕｍｂｅｒ）９７８５３、（ＴＲ４）９７７９８、ＴＲ５（１９９６年１１月２０日に寄託された）、９７９２０（ＴＲ７）、または２０９０４０（ＴＲ１０、１９９７年５月１５日に寄託された）中のｃＤＮＡ））の組み換え発現を通して産生され得る。

【００６８】

１つの実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ１、ＴＲ４、ＴＲ５またはＴＲ１０（配列番号５、１、２および４）またはそのフラグメント、改変体、もしくは融合タンパク質を含む他のタンパク質と結合する能力に対して、ＴＲ７（配列番号３）、またはそのフラグメント、改変体、もしくは融合タンパク質（例えば、Ｆｃドメインと融合したＴＲ７の細胞外領域）に優先的に結合する。他の好ましい実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ１、ＴＲ５またはＴＲ１０（配列番号５、２および４）またはそのフラグメント、改変体、または融合タンパク質を含む他のタンパク質との結合能力に対して、ＴＲ７およびＴＲ４（配列番号３および１）、またはそのフラグメントおよび改変体に優先的に結合する。他の好ましい実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ１、ＴＲ４、ＴＲ５、ＴＲ７およびＴＲ１０（配列番号５、１、２、３、および４）に結合する。別の抗原と比較して１つの抗原に優先的に結合する抗体の能力は、当該分野で公知の任意の方法を使用して決定され得る。

【００６９】

（ＴＲ７ポリペプチド）

本発明の特定の実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ７ポリペプチド、またはそのフラグメントもしくは改変体に結合する。以下の節は、本発明の抗体によって結合され得るＴＲ７ポリペプチド、フラグメントおよび改変体を、より詳細に記載する。本発明の抗体によって結合され得るＴＲ７ポリペプチド、フラグメントおよび改変体はまた、例えば、国際公開番号ＷＯ９８／４１６２９、ＷＯ００／６６１５６、およびＷＯ９８／３５９８６（本明細書中でその全体が参考として援用される）において記載される。

【００７０】

特定の実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ７ポリペプチドに免疫特異的に結合する。ＴＲ７に免疫特異的に結合する抗体は、いくつかの実施形態において、ＴＲ７のフラグメント、改変体（ＴＲ７の種オルトログを含む）、多量体または改変形態に結合し得る。例えば、ＴＲ７に免疫特異的な抗体は、ＴＲ７の全体またはＴＲ７の一部分を含む融合タンパク質のＴＲ７部分に結合し得る。

【００７１】

ＴＲ７タンパク質は、モノマーまたは多量体（すなわち、二量体、三量体、四量体、およびより高次な多量体）として形成され得る。従って、本発明は、モノマーまたは多量体の部分として見出されるＴＲ７タンパク質と結合する抗体に関する。特定の実施形態において、ＴＲ７ポリペプチドは、モノマー、二量体、三量体または四量体である。さらなる実施形態において、本発明の多量体は、少なくとも二量体であるか、少なくとも三量体であるか、または少なくとも四量体である。

【００７２】

本発明の抗体は、ＴＲ７ホモマーまたはＴＲ７ヘテロマーに結合し得る。本明細書中で使用される場合、用語ホモマーとは、本発明のＴＲ７タンパク質（本明細書中で記載されるような、ＴＲ７フラグメント、改変体、および融合タンパク質を含む）のみを含む多量体をいう。これらのホモマーは。同一のポリペプチド配列または異なるポリペプチド配列を有するＴＲ７タンパク質を含み得る。特定の実施形態において、本発明のホモマーは、同一のポリペプチド配列を有するＴＲ７タンパク質のみを含む多量体である。別の特定の実施形態において、本発明の抗体は、異なるポリペプチド配列を有するＴＲ７タンパク質を含むＴＲ７ホモマーと結合する。特定の実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ７ホモ二量体（例えば、同一のポリペプチド配列または異なるポリペプチド配列を有するＴＲ７タンパク質を含む）と結合する。さらなる実施形態において、本発明の抗体は、少なくともＴＲ７のホモ二量体、少なくともＴＲ７のホモ三量体、または少なくともＴＲ７のホモ四量体と結合する。

【００７３】

特定の実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ７ホモ三量体（例えば、同一のポリヌクレオチド配列または異なるポリペプチド配列を有するＴＲ７タンパク質を含む）と結合する。

【００７４】

本明細書中で使用される場合、用語ヘテロマーとは、本発明のＴＲ７タンパク質に加えて、異種タンパク質（すなわち、ＴＲ７ポリペプチド配列に対応しないポリヌクレオチド配列を含むタンパク質）を含む多量体をいう。特定の実施形態において、本発明の抗体は、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、またはヘテロ四量体に結合する。さらなる実施形態において、本発明の抗体は、１つ以上のＴＲ７ポリペプチドを含む、少なくともヘテロ二量体、少なくともヘテロ三量体、または少なくともホモ四量体と結合する。

【００７５】

特定の実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ７ヘテロ三量体を結合する（例えば、１または２のＴＲ７タンパク質およびそれぞれ２または１のＴＲ４タンパク質）。

【００７６】

本発明の１つ以上の抗体によって結合される多量体は、疎水性会合、親水性会合、イオン性会合および／または共有結合の結果であり得るか、ならびに／あるいは例えば、リポソーム形成によって間接的に結合され得る。従って、１つの実施形態において、本発明の１つ以上の抗体によって結合される多量体（例えば、ホモダイマーまたはホモ三量体）は、ＴＲ７タンパク質が溶液中で互いに接触する場合、形成される。別の実施形態において、本発明の１つ以上の抗体によって結合されるヘテロ多量体（例えば、ヘテロ三量体またはヘテロテトラマー）は、ＴＲ７タンパク質が溶液中でＴＲ７ポリペプチド（または融合タンパク質中の異種ポリペプチド配列に対する抗体）と接触する場合、形成される。他の実施形態において、本発明の１つ以上の抗体によって結合される多量体は、本発明のＴＲ７タンパク質と共有結合することによって形成され、および／または本発明のＴＲ７タンパク質間で形成される。このような共有結合は、タンパク質のポリペプチド配列（例えば、配列番号３中に引用されるポリペプチド配列またはＡＴＣＣ寄託９７９２０の受託ｃＤＮＡクローンによってコードされるポリペプチド）中に含まれる１つ以上のアミノ酸残基を含み得る。１つの例において、共有結合は、ネイティブな（すなわち天然に存在する）ポリペプチド中で相互作用するタンパク質のポリペプチド配列内に位置するシステイン残基間の架橋である。別の例において、共有結合は、化学的操作または組換え操作の結果である。あるいは、このような共有結合は、ＴＲ７融合タンパク質中の異種ポリペプチド配列中に含まれる１以上のアミノ酸配列を含み得る。１つの例において、共有結合は、融合タンパク質中に含まれる異種配列間に存在する（例えば、米国特許第５，４７８，９２５号を参照のこと）。特定の例において、共有結合は、（本明細書中に記載されるように）ＴＲ７－Ｆｃ融合タンパク質中に含まれる異種配列間に存在する。別の特定の実施例において、融合タンパク質の共有結合は、共有結合された多量体を形成し得る別のＴＮＦファミリーリガンド／レセプターメンバー（例えば、オステオプロテグリン（ｏｓｔｅｏｐｒ

ｏｔｅｇｅｒｉｎ））由来の異種ポリペプチド配列間に存在する（例えば、国際公開番号ＷＯ９８／４９３０５（その内容は、その全体を参考として本明細書中に援用される）を参照のこと）。

【００７７】

本発明の１つ以上の抗体によって結合され得る多量体は、当該分野で公知の化学的技術を使用して生成され得る。例えば、本発明の多量体に含まれることが所望されるタンパク質は、当該分野で公知のリンカー分子およびリンカー分子長最適化技術を使用して、化学的に架橋され得る（例えば、米国特許第５，４７８，９２５号（これは、その全体を参考として本明細書中に援用される）を参照のこと）。さらに、本発明の１つ以上の抗体によって結合され得る多量体は、当該分野で公知の方法を使用して生成され、多量体中に含まれることが所望されるタンパク質のポリペプチド配列内に位置するシステイン残基間に、１つ以上の分子間架橋を形成し得る（例えば、米国特許第５，４７８，９２５号（これは、その全体を参考として本明細書中に援用される）を参照のこと）。さらに、本発明の１つ以上の抗体によって結合され得るタンパク質は、タンパク質のポリペプチド配列のＣ末端またはＮ末端へのシステインまたはビオチンの付加によって慣用的に改変され得、当該分野で公知の技術は、これらの改変されたタンパク質の１つ以上を含む多量体を生成するために適用され得る（例えば、米国特許第５，４７８，９２５号（これは、その全体を参考として本明細書中に援用される）を参照のこと）。さらに、当該分野で公知の技術は、多量体中に含まれることが所望されるタンパク質成分を含むリポソームを生成するために適用され得、この多量体は、本発明の１つ以上の抗体によって結合され得る（例えば、米国特許第５，４７８，９２５号（これは、その全体を参考として本明細書中に援用される）を参照のこと）。

【００７８】

あるいは、本発明の１つ以上の抗体によって結合され得る多量体は、当該分野で公知の遺伝子操作技術を使用して生成され得る。１つの実施形態において、本発明の１つ以上の抗体によって結合され得る多量体中に含まれるタンパク質は、本明細書中に記載される融合タンパク質技術または他の当該分野で公知の技術を使用して組換え産生される（例えば、米国特許第５，４７８，９２５号（これは、その全体を参考として本明細書中に援用される）を参照のこと）。特定の実施形態において、本発明の１つ以上の抗体によって結合され得るホモダイマーをコードするポリヌクレオチドは、ＴＲ７ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列を、リンカーポリペプチドをコードする配列に連結し、さらに元のＣ末端からＮ末端の逆方向でポリペプチドの翻訳産物をコードする合成ポリヌクレオチド（リーダー配列を欠く）に連結することによって生成される（例えば、米国特許第５，４７８，９２５号（これは、その全体を参考として本明細書中に援用される）を参照のこと）。別の実施形態において、本明細書中で使用される組換え技術または当該分野で公知の他の技術は、組換えＴＲ７ポリペプチドを生成するために適用され、これは、膜貫通ドメインを含み、膜再構成技術によってリポソーム中に組込まれ得る（例えば、米国特許第５，４７８，９２５号（これは、その全体を参考として本明細書中に援用される）を参照のこと）。別の実施形態において、２つ以上のＴＲ７ポリペプチドは、合成リンカー（例えば、ペプチド、炭水化物または可溶性ポリマーリンカー）によって結合される。例としては、５，０７３，６２７号（参考として本明細書中に援用される）に記載されるペプチドリンカーが挙げられる。ペプチドリンカーによって分離される複数のＴＲ７ポリペプチドを含むタンパク質は、従来の組換えＤＮＡ技術を使用して産生され得る。特定の実施形態において、本発明の抗体は、ペプチドリンカーによって分離された複数のＴＲ７ポリペプチドを含むタンパク質を結合する。

【００７９】

多量体ＴＲ７ポリペプチドを調製するための別の方法は、ロイシンジッパーまたはイソロイシンポリペプチド配列に融合されたＴＲ７ポリペプチドの使用を包含する。ロイシンジッパードメインおよびイソロイシンジッパードメインは、これらが見出されるタンパク質の多量体化を推進するポリペプチドである。ロイシンジッパーは、本来、いくつかのＤ

ＮＡ結合タンパク質中に同定され（Ｌａｎｄｓｃｈｕｌｚら、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４０：１７５９，（１９８８））、それ以来、種々の異なるタンパク質中で見出されてきた。二量体化または三量体化する天然に存在するペプチドおよびその誘導体は、公知のロイシンジッパー中に存在する。可溶性の多量体ＴＲ７タンパク質を産生するために適切なロイシンジッパードメインの例は、ＰＣＴ出願ＷＯ９４／１０３０８（参考として本明細書中に援用される）に記載されるロイシンジッパードメインである。溶液中で二量体化または三量体化するペプチドに融合された可溶性ＴＲ７ポリペプチドを含む組換え融合タンパク質は、適切な宿主細胞において発現され、そして得られた可溶性多量体ＴＲ７は、当該分野で公知の技術を使用して培養上清から回収される。特定の実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ７－ロイシンジッパー融合タンパク質単量体および／またはＴＲ７－ロイシンジッパー融合タンパク質多量体を結合する。

【００８０】

タンパク質のＴＮＦファミリーの特定のメンバーは、三量体形態で存在すると考えられる（ＢｅｕｔｌｅｒおよびＨｕｆｆｅｌ，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２６４：６６７，１９９４；Ｂａｎｎｅｒら、Ｃｅｌｌ ７３：４３１，１９９３）。従って、三量体化ＴＲ７は、強化された生物学的活性の利点を提供し得る。好ましいロイシンジッパー部分は、優先的に三量体を形成するロイシンジッパー部分である．１つの例は、Ｈｏｐｐｅら（ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔｅｒｓ ３４４：１９１，（１９９４））および米国特許出願０８／４４６，９２２（参考として本明細書中に援用される）に記載されるような、肺サーファクタントタンパクＤ（ＳＰＤ）に由来するロイシンジッパーである。特定の実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ７－ロイシンジッパー融合タンパク質三量体に結合する。

【００８１】

天然に存在する三量体タンパク質に由来する他のペプチドは、三量体ＴＲ７の調製において使用され得る。特定の実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ７－融合タンパク質単量体および／またはＴＲ７融合タンパク質三量体を結合する。

【００８２】

ＴＲ７レセプターポリペプチドを結合する本発明の抗体は、単離されたポリペプチドとしてか、またはこれらの天然に存在する状態において、これらＴＲ７レセプターポリペプチドを結合し得る。「単離されたポリペプチド」は、そのネイティブの環境から取り出されたポリペプチドを意図する。従って、組換え宿主細胞内で産生されるポリペプチドおよび／または組換え宿主細胞内に含まれるポリペプチドは、本発明の目的のために単離されたと考えられる。また、「単離されたポリペプチド」は、組換え宿主細胞から、部分的にまたは実質的に精製されたポリペプチドとして意図される。例えば、ＴＲ７ポリペプチドの組換え産生されたバージョンは、ＳｍｉｔｈおよびＪｏｈｎｓｏｎ，Ｇｅｎｅ ６７：３１－４０（１９８８）に記載される一工程法によって実質的に精製される。従って、本発明の抗体は、組換え産生されたＴＲ７ポリペプチドを結合し得る。特定の実施形態において、本発明の抗体は、細胞の表面上に発現されたＴＲ７レセプターを結合し、ここで、前記ＴＲ７ポリペプチドは、配列番号３のアミノ酸１～４１１をコードするポリヌクレオチドによってコードされ、このポリヌクレオチドの発現を制御する調節配列と作動可能に連結される。

【００８３】

本発明の抗体は、ＴＲ７ポリペプチド、あるいは配列番号３に含まれるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるポリペプチドを含むポリペプチドフラグメントを結合し得、このポリペプチドフラグメントは、ＡＴＣＣ寄託番号９７９２０に含まれるｃＤＮＡによってコードされるか、またはＡＴＣＣ寄託番号９７９２０に含まれるヌクレオチド配列に（例えば、ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下で）ハイブリダイズする核酸（すなわち、それらの相補鎖）によってコードされる。タンパク質フラグメントは、「独立して」存在し得るか、またはそのフラグメントが部分もしくは領域（最も好ましくは単一の連続領域として）を形成するより大きなフラグメント内に含まれ得る。本発明の抗体は、ポリペプチドフラグメントを結合し得、このポリペプチドフラグメントとしては、

例えば、以下を含む、あるいは、以下からなるフラグメントが挙げられる：配列番号３のアミノ酸約１～５１、５２～７８、７９～９１、９２～１１１、１１２～１３４、１３５～１５１、１５２～１７８、１７９～１８０、１８１～２０８、２０９～２１８、２１９～２３１、２３２～２５１、２５２～２７１、２７２～２９１、２９２～３１１、３１２～３２３、３２４～３６１、３６２～３９１、３９２～４１１。この文脈において、「約」は、具体的に引用された範囲、一方の末端または両方の末端でいくつかの（５、４、３、２、または１）アミノ酸だけ大きいまたはより小さい範囲を含む。さらに、ポリペプチドフラグメントは、少なくとも約１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、または１５０アミノ酸長であり得る。この文脈において、「約」は、具体的に引用された値、一方の末端または両方の末端でいくつかの（５、４、３、２、または１）アミノ酸だけ大きいまたはより小さい値を含む。

【００８４】

本発明の好ましいポリペプチドフラグメントとしては、以下の群から選択されるメンバーが挙げられる：ＴＲ７レセプター細胞外ドメインを含むか、あるいはそれからなるポリペプチド（配列番号３におけるアミノ酸残基約５２～約１８４を構成することが予想される）；両方のＴＲ７システインリッチドメインを含むか、あるいはそれからなるポリペプチド（これらの両方は、配列番号３におけるアミノ酸残基約８４～約１７９からなるタンパク質フラグメントにおいて見出され得る）；ＴＲ７システインリッチドメインを含むか、あるいはそれからなるポリペプチド（配列番号３におけるアミノ酸残基約８４～約１３１からなるアミノ酸配列からなる）；ＴＲ７システインリッチドメインを含むか、あるいはそれからなるポリペプチド（配列番号３におけるアミノ酸残基約１３２～約１７９からなる）；ＴＲ７レセプター膜貫通ドメインを含むか、あるいはそれからなるポリペプチド（配列番号３におけるアミノ酸残基約１８５～約２０８を構成されることが予想される）；予想成熟ＴＲ７ポリペプチドのフラグメントを含むか、あるいはそれからなるポリペプチド、（ここでこのフラグメントは、ＴＲ７機能活性（例えば、抗原活性または生物学的活性）を有する）；ＴＲ７レセプター細胞内ドメインを含むか、あるいはそれからなるポリペプチド（配列番号３におけるアミノ酸残基約２０９～約４１１を構成することが予想される）；ＴＲ７レセプター細胞外ドメインおよびＴＲ７レセプター細胞内ドメインを含むか、あるいはそれからなるポリペプチド（膜貫通ドメインの全てまたは一部は、欠失する）；ＴＲ７レセプターデスドメインを含むか、あるいはそれからなるポリペプチド（配列番号３におけるアミノ酸残基約３２４～約３９１を構成することが予想される）；およびＴＲ７レセプタータンパク質の部分を保有する１つ、２つ、３つ、４つ以上のエピトープを含むか、あるいはそれらからからなるポリペプチド。さらなる実施形態において、本発明のポリペプチドフラグメントは、上記メンバーの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、または８つ全ての任意の組み合わせを含むか、あるいはそれらからからなる。上記されるように、リーダー配列を用いて、ＴＲ７レセプター細胞外ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞内ドメインを構成するアミノ酸残基は、コンピューター分析によって予測された。従って、当業者が理解するように、これらのドメインを構成するアミノ酸残基は、各ドメインを規定するために使用される基準に依存してわずかに（例えば、約１～約１５アミノ酸残基）変化し得る。これらの核酸分子によってコードされるポリペプチドはまた、本発明によって包含される。

【００８５】

上で議論されるように、ＴＲ７の細胞外システインリッチモチーフの１つまたは両方が、ＴＲ７とそのリガンド（例えば、ＴＲＡＩＬ）との相互作用に重要であると考えられる。従って、非常に好ましい実施形態において、本発明の抗体は、配列番号３のアミノ酸残基８４～１３１および／または１３２～１７９を含むか、あるいはそれらからからなるＴＲ７ポリペプチドフラグメントを結合する。別の非常に好ましい実施形態において、本発明の抗体は、細胞外システインリッチモチーフ（配列番号３のアミノ酸残基８４～１７９）の両方を含むか、あるいはそれらからからなるＴＲ７ポリペプチドを結合する。別の好ましい実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ７の細胞外可溶性ドメイン（配列番号２のアミノ

酸残基５２～１８４）を含むか、あるいはそれからなるＴＲ７ポリペプチドを結合する。他の非常に好ましい実施形態において、ＴＲ７の細胞外可溶性ドメインの全てまたは一部（例えば、１つまたは両方のシステインリッチドメイン）を結合する本発明の抗体は、ＴＲ７レセプターをアゴナイズする。

【００８６】

他の非常に好ましい実施形態において、ＴＲ７の細胞外可溶性ドメインの全てまたは一部（例えば、１つまたは両方のシステインリッチドメイン）を結合する本発明の抗体は、ＴＲ７レセプターを発現する細胞の細胞死を誘導する。

【００８７】

本発明の抗体はまた、ＴＲ７の構造的特徴または機能的特徴を含むか、あるいはそれらからなるフラグメントを結合する。このようなフラグメントは、ＴＲ７の、α－ヘリックスおよびα－ヘリックス形成領域（α－領域）、β－シートおよびβ－シート形成領域（β－領域）、ターンおよびターン形成領域（ターン領域）、コイルおよびコイル形成領域（コイル領域）、親水性領域、疎水性領域、α両親媒性領域、β両親媒性領域、表面形成領域、ならびに高抗原性指数（ａｎｔｉｇｅｎｉｃ　ｉｎｄｅｘ）領域（すなわち、Ｊａｍｅｓｏｎ－Ｗｏｌｆプログラムのデフォルトパラメーターを使用して同定された場合、１．５以上の抗原性指数を有するアミノ酸残基からなるポリペプチド領域）。特定の好ましい領域は、表２に開示される領域であり、これらとしては、配列番号３のアミノ酸配列の分析によって同定された前述の型の領域が挙げられるがこれらに限定されず、このような好ましい領域としては；Ｇａｒｎｉｅｒ－Ｒｏｂｓｏｎ予測α－領域、β－領域、ターン領域、およびコイル領域；Ｃｈｏｕ－Ｆａｓｍａｎ予測α－領域、β－領域、およびターン領域；Ｋｙｔｅ－Ｄｏｏｌｉｔｔｌｅ予測親水性領域およびＨｏｐｐ－Ｗｏｏｄｓ予測疎水性領域；Ｅｉｓｅｎｂｅｒｇα両親媒性領域およびβ両親媒性領域；Ｅｍｉｎｉ表面形成領域；ならびにＪａｍｅｓｏｎ－Ｗｏｌｆ高抗原性指数領域が挙げられ、これらは、これらのコンピュータープログラムのデフォルトパラメーターを使用して予測される。

【００８８】

表２に示されるＴＲ７の構想的特徴または機能的特徴を示すデータは、上記されるように、デフォルトパラメーターに設定されたＤＮＡ* ＳＴＡＲの種々のモジュールおよびアルゴリズムを使用して得られた。カラムＩは、α－ヘリックス領域のＧａｒｎｉｅｒ－Ｒｏｂｓｏｎ分析の結果を示し；カラムＩＩは、α－ヘリックス領域のＣｈｏｕ－Ｆａｓｍａｎ分析の結果を示し；カラムＩＩＩは、β－シート領域のＧａｒｎｉｅｒ－Ｒｏｂｓｏｎ分析の結果を示し；カラムＩＶは、β－シート領域のＣｈｏｕ－Ｆａｓｍａｎ分析の結果を示し；カラムＶは、ターン領域のＧａｒｎｉｅｒ－Ｒｏｂｓｏｎ分析の結果を示し；カラムＶＩは、ターン領域のＣｈｏｕ－Ｆａｓｍａｎ分析の結果を示し；カラムＶＩＩは、コイル領域のＧａｒｎｉｅｒ－Ｒｏｂｓｏｎ分析の結果を示し；カラムＶＩＩＩは、Ｋｙｔｅ－Ｄｏｏｌｉｔｔｌｅ親水性プロットを示し；カラムＩＸは、Ｈｏｐｐ－Ｗｏｏｄｓ疎水性プロットを示し；カラムＸは、α両親媒性領域のＥｉｓｅｎｂｅｒｇ分析の結果を示し；カラムＸＩは、β両親媒性領域のＥｉｓｅｎｂｅｒｇ分析の結果を示し；カラムＸＩＩは、可撓性領域のＫａｒｐｌｕｓ－Ｓｃｈｕｌｔｚ分析の結果を示し；カラムＸＩＩは、Ｊａｍｅｓｏｎ－Ｗｏｌｆ抗原性指数スコアを示し；そしてカラムＸＩＶは、Ｅｍｉｎｉ表面確率プロットを示す。

【００８９】

好ましい実施形態において、表２のカラムＶＩＩＩ、ＩＸ、ＸＩＩＩ、およびＸＩＶに示されるデータは、潜在的に高い程度の抗原性を示すＴＲ７の領域を決定するために使用され得る。高抗原性の領域は、カラムＶＩＩＩ、ＩＸ、ＸＩＩＩ、および／またはＸＩＶに示されるデータから、抗原認識が、免疫応答の開始のプロセスにおいて生じ得る環境において、ポリペプチドの表面上に露出されそうなポリペプチドの領域を示す値を選択することによって決定される。表２のカラムは、ＴＲ７タンパク質配列の異なる分析の結果を示す。

【００９０】

表２において列挙される上記される好ましい領域としては、配列番号３に列挙されるアミノ酸配列の分析によって同定された前述される型の領域が挙げられるがこれらに限定されない。表２に列挙されるように、このような好ましい領域としては、Ｇａｒｎｉｅｒ－Ｒｏｂｓｏｎα－領域、β－領域、ターン領域、およびコイル領域；Ｃｈｏｕ－Ｆａｓｍａｎα－領域、β－領域、およびターン領域；Ｋｙｔｅ－Ｄｏｏｌｉｔｔｌｅ親水性領域；Ｅｉｓｅｎｂｅｒｇα両親媒性領域およびβ両親媒性領域；Ｋａｒｐｌｕｓ－Ｓｃｈｕｌｚ可撓性領域、Ｊａｍｅｓｏｎ－Ｗｏｌｆ高抗原性指数領域；ならびにＥｍｉｎｉ表面形成領域が挙げられる。好ましくは、本発明の抗体は、ＴＲ７ポリペプチドまたはＴＲ７ポリペプチドフラグメントおよびＴＲ７の改変体含有領域を結合し、これらは、いくつかの特徴（例えば、上記されそして表２に列挙される同じ領域または異なる領域の特徴のいくつか（例えば、１、２、３、または４））を併せ持つ。

【００９１】

【表２－１】

表2

残基	位置	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV
Met	1	A	.	.	.	.	.	.	1.11	-0.70	.	*	.	1.29	2.18
Glu	2	A	.	.	.	.	.	.	1.50	-0.70	.	*	.	1.63	1.69
Gln	3	A	.	.	.	.	T	.	1.89	-0.73	.	*	.	2.17	2.28
Arg	4	.	.	.	.	T	T	.	1.69	-0.76	.	*	.	2.91	3.71
Gly	5	.	.	.	.	T	T	.	1.87	-0.87	.	*	F	3.40	2.17
Gln	6	.	.	.	.	T	T	.	1.88	-0.44	.	*	F	2.76	1.93
Asn	7	.	.	.	.	.	.	C	1.29	-0.34	.	*	F	1.87	1.00
Ala	8	.	.	.	.	.	.	C	0.99	0.16	.	.	F	1.08	1.02
Pro	9	.	.	.	.	.	.	C	0.53	0.11	.	*	.	0.44	0.79
Ala	10	A	.	.	.	.	.	.	0.29	0.14	.	*	.	-0.10	0.48
Ala	11	A	.	.	.	.	T	.	0.40	0.24	.	.	.	0.10	0.48
Ser	12	A	.	.	.	.	T	.	0.44	-0.26	.	*	F	0.85	0.61
Gly	13	A	.	.	.	.	T	.	1.14	-0.69	.	*	F	1.30	1.22
Ala	14	A	.	.	.	.	T	.	1.32	-1.19	.	*	F	1.30	2.36
Arg	15	A	.	.	.	T	.	.	1.57	-1.19	.	*	F	1.50	2.39
Lys	16	.	.	.	.	T	.	.	1.94	-1.14	.	.	F	1.50	2.39
Arg	17	.	.	.	.	T	.	.	1.90	-1.14	.	*	F	1.80	3.66
His	18	.	.	.	.	.	.	C	2.03	-1.21	*	*	F	1.90	1.85
Gly	19	.	.	.	.	.	T	C	2.73	-0.79	*	*	F	2.40	1.43
Pro	20	.	.	.	.	.	T	C	2.62	-0.79	*	*	F	2.70	1.43
Gly	21	.	.	.	.	.	T	C	1.99	-0.79	*	.	F	3.00	1.82
Pro	22	.	.	.	.	.	T	C	1.99	-0.79	.	*	F	2.70	1.86
Arg	23	.	A	.	.	.	.	C	1.68	-1.21	*	.	F	2.30	2.35
Glu	24	.	A	B	.	.	.	.	1.43	-1.21	*	.	F	2.10	2.35
Ala	25	.	A	.	.	T	.	.	1.76	-1.14	*	.	F	2.50	1.54
Arg	26	.	A	.	.	T	.	.	1.89	-1.57	*	.	F	2.50	1.54
Gly	27	.	.	.	.	T	.	.	1.76	-1.14	*	.	F	3.00	1.37
Ala	28	.	.	.	.	T	.	C	1.43	-0.71	*	*	F	2.70	1.35
Arg	29	.	.	.	.	.	T	C	1.54	-0.79	*	*	F	2.66	1.06
Pro	30	.	.	.	.	.	T	C	1.28	-0.79	*	*	F	2.62	2.10
Gly	31	.	.	.	.	.	T	C	0.96	-0.57	*	*	F	2.58	1.54
Pro	32	.	.	.	.	.	T	C	1.34	-0.64	*	*	F	2.54	1.22
Arg	33	.	.	.	.	.	.	C	1.62	-0.64	*	*	F	2.60	1.58
Val	34	.	.	.	.	.	.	C	0.70	-0.59	*	*	F	2.34	2.30
Pro	35	.	.	B	.	.	.	.	0.06	-0.33	*	*	F	1.58	1.23
Lys	36	.	.	B	B	.	.	.	-0.41	-0.11	*	.	F	0.97	0.46
Thr	37	.	.	B	B	.	.	.	-1.06	0.57	*	*	F	-0.19	0.52
Leu	38	.	.	B	B	.	.	.	-2.02	0.57	*	*	.	-0.60	0.25
Val	39	.	.	B	B	.	.	.	-1.76	0.79	.	.	.	-0.60	0.09
Leu	40	A	.	.	B	.	.	.	-2.13	1.29	.	.	.	-0.60	0.06
Val	41	A	.	.	B	.	.	.	-3.03	1.30	.	.	.	-0.60	0.08
Val	42	A	.	.	B	.	.	.	-3.53	1.26	.	.	.	-0.60	0.08
Ala	43	A	.	.	B	.	.	.	-3.53	1.30	.	.	.	-0.60	0.08
Ala	44	A	.	.	B	.	.	.	-3.49	1.30	.	.	.	-0.60	0.09
Val	45	A	.	.	B	.	.	.	-3.53	1.34	.	.	.	-0.60	0.10
Leu	46	A	.	.	B	.	.	.	-2.98	1.34	.	.	.	-0.60	0.07
Leu	47	A	.	.	B	.	.	.	-2.71	1.23	.	.	.	-0.60	0.09
Leu	48	A	.	.	B	.	.	.	-2.12	1.23	.	.	.	-0.60	0.13
Val	49	A	.	.	B	.	.	.	-1.83	0.59	.	.	.	-0.60	0.27
Ser	50	A	.	.	B	.	.	.	-1.57	0.29	.	*	.	-0.30	0.44

【００９２】

【表２－２】

表2（続き）

残基	位置	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV
Ala	51	A	A	.	.	.	.	.	-1.57	0.10	.	.	.	-0.30	0.54
Glu	52	A	A	.	.	.	.	.	-1.64	0.10	.	.	.	-0.30	0.60
Ser	53	A	A	.	B	.	.	.	-1.14	0.14	.	.	.	-0.30	0.31
Ala	54	A	A	.	B	.	.	.	-0.29	0.24	.	.	.	-0.30	0.45
Leu	55	A	A	.	B	.	.	.	0.01	0.14	.	.	.	-0.30	0.45
Ile	56	A	A	.	B	.	.	.	0.60	0.54	.	.	.	-0.60	0.58
Thr	57	A	A	.	B	.	.	.	-0.21	0.16	.	.	F	-0.15	0.96
Gln	58	A	A	.	B	.	.	.	-0.50	0.34	.	.	F	-0.15	0.96
Gln	59	A	A	.	B	.	.	.	-0.12	0.16	.	.	F	0.00	1.38
Asp	60	.	A	.	B	T	.	.	0.69	-0.10	.	.	F	1.00	1.48
Leu	61	.	A	.	.	.	.	C	1.58	-0.19	.	*	F	0.80	1.48
Ala	62	.	A	.	.	.	.	C	2.00	-0.19	.	*	F	0.80	1.48
Pro	63	.	A	.	.	.	.	C	1.41	-0.59	.	*	F	1.10	1.73
Gln	64	.	A	.	.	T	.	.	0.82	-0.09	.	*	F	1.00	2.13
Gln	65	A	A	.	.	.	.	.	0.61	-0.27	.	*	F	0.60	2.13
Arg	66	A	A	.	.	.	.	.	1.42	-0.34	.	*	F	0.60	2.13
Ala	67	A	A	.	.	.	.	.	2.01	-0.37	.	*	F	0.94	2.13
Ala	68	A	A	.	.	.	.	.	2.27	-0.37	*	*	F	1.28	2.13
Pro	69	A	A	.	.	.	.	.	2.38	-0.77	*	*	F	1.92	2.17
Gln	70	.	A	.	.	T	.	.	2.08	-0.77	*	.	F	2.66	4.21
Gln	71	.	.	.	.	T	T	.	1.67	-0.89	*	*	F	3.40	5.58
Lys	72	.	.	.	.	T	T	.	2.04	-1.00	.	.	F	3.06	4.84
Arg	73	.	.	.	.	T	T	.	2.33	-1.00	.	.	F	2.97	4.32
Ser	74	.	.	.	.	.	T	C	2.54	-1.01	.	.	F	2.68	3.34
Ser	75	.	.	.	.	.	T	C	2.20	-1.41	.	.	F	2.59	2.89
Pro	76	.	.	.	.	T	T	.	1.39	-0.99	.	.	F	2.70	1.46
Ser	77	.	.	.	.	T	T	.	0.68	-0.30	.	.	F	2.50	0.90
Glu	78	.	.	.	.	T	T	.	0.36	-0.11	.	*	F	2.25	0.36
Gly	79	.	.	.	.	T	.	.	0.44	-0.07	.	.	F	1.80	0.36
Leu	80	.	.	.	.	T	.	.	0.40	-0.07	.	.	F	1.55	0.42
Cys	81	.	.	.	.	.	.	C	0.58	-0.03	.	.	.	0.95	0.24
Pro	82	.	.	.	.	.	T	C	0.84	0.47	*	.	F	0.15	0.33
Pro	83	.	.	.	.	T	T	.	-0.04	0.54	*	.	F	0.35	0.54
Gly	84	.	.	.	.	T	T	.	0.00	0.54	*	.	.	0.20	0.70
His	85	.	.	.	.	.	T	C	0.81	0.36	*	.	.	0.30	0.61
His	86	.	.	.	.	.	.	C	1.48	-0.07	*	.	.	0.70	0.68
Ile	87	.	.	.	.	.	.	C	1.34	-0.50	*	*	.	1.19	1.15
Ser	88	.	.	.	.	.	.	C	1.67	-0.50	*	*	F	1.53	0.84
Glu	89	.	.	.	.	T	.	.	2.01	-1.00	*	*	F	2.52	1.21
Asp	90	.	.	.	.	T	.	.	1.38	-1.50	*	*	F	2.86	2.88
Gly	91	.	.	.	.	T	T	.	0.52	-1.61	*	*	F	3.40	1.15
Arg	92	.	.	.	.	T	T	.	1.11	-1.31	*	*	F	2.91	0.47
Asp	93	.	.	.	.	T	T	.	0.74	-0.93	.	*	F	2.57	0.37
Cys	94	.	.	.	.	T	T	.	0.79	-0.36	.	*	.	1.78	0.20
Ile	95	.	.	.	.	T	.	.	0.54	-0.79	.	*	.	1.54	0.21
Ser	96	.	.	.	.	T	.	.	0.54	-0.03	.	*	.	1.18	0.19
Cys	97	.	.	.	.	T	T	.	0.43	0.40	.	*	.	0.76	0.36
Lys	98	.	.	.	.	T	T	.	0.43	0.23	.	.	.	1.34	0.88
Tyr	99	.	.	.	.	T	T	.	0.86	-0.46	.	*	F	2.52	1.10
Gly	100	.	.	.	.	T	T	.	1.44	-0.09	.	*	F	2.80	3.22

【００９３】

【表２－３】

表2（続き）

残基	位置	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV
Gln	101	.	.	.	.	T	T	.	1.43	-0.27	*	.	F	2.52	2.16
Asp	102	.	.	.	.	T	T	.	2.07	0.21	*	*	F	1.64	1.99
Tyr	103	.	.	.	.	T	T	.	1.73	-0.04	*	*	F	1.96	2.73
Ser	104	.	.	.	.	T	T	.	1.98	0.44	*	.	F	0.78	1.66
Thr	105	.	.	.	.	T	.	.	2.32	0.44	*	.	F	0.30	1.60
His	106	.	.	.	.	T	.	.	1.51	0.44	*	.	.	0.15	1.70
Trp	107	.	.	.	.	T	T	.	0.70	0.37	*	.	.	0.65	1.05
Asn	108	.	.	.	.	T	T	.	-0.24	0.67	.	.	.	0.20	0.60
Asp	109	.	.	.	.	T	T	.	-0.12	0.97	*	.	.	0.20	0.38
Leu	110	A	.	.	.	.	T	.	-0.62	1.04	*	*	.	-0.20	0.19
Leu	111	.	.	.	B	T	.	.	-0.48	0.81	*	*	.	-0.20	0.10
Phe	112	.	.	.	B	T	.	.	-0.86	0.41	*	*	.	-0.20	0.12
Cys	113	.	.	.	B	T	.	.	-1.17	0.99	*	*	.	-0.20	0.08
Leu	114	.	.	.	B	T	.	.	-1.06	0.79	.	*	.	-0.20	0.13
Arg	115	.	.	.	B	T	.	.	-0.91	0.10	.	*	.	0.10	0.30
Cys	116	.	.	.	B	T	.	.	-0.10	-0.11	.	.	.	0.70	0.30
Thr	117	.	.	.	B	T	.	.	0.30	-0.69	.	*	.	1.00	0.61
Arg	118	.	.	.	B	T	.	.	0.62	-0.99	.	.	F	1.49	0.42
Cys	119	.	.	.	.	T	T	.	1.43	-0.56	*	.	F	2.23	0.77
Asp	120	.	.	.	.	T	T	.	0.47	-1.13	*	.	F	2.57	0.92
Ser	121	.	.	.	.	T	T	.	1.13	-0.97	.	*	F	2.91	0.35
Gly	122	.	.	.	.	T	T	.	0.63	-0.97	.	*	F	3.40	1.13
Glu	123	.	A	.	.	T	.	.	0.22	-0.86	.	*	F	2.51	0.56
Val	124	A	A	.	.	.	.	.	0.68	-0.47	.	*	F	1.47	0.56
Glu	125	.	A	.	.	T	.	.	0.01	-0.43	.	*	.	1.38	0.87
Leu	126	.	A	.	.	T	.	.	0.00	-0.29	.	*	.	1.04	0.27
Ser	127	.	.	.	.	.	T	C	0.03	0.20	.	*	F	0.45	0.52
Pro	128	.	.	.	.	T	T	.	-0.28	0.04	.	*	F	0.93	0.44
Cys	129	.	.	.	.	T	T	.	0.69	0.53	.	*	F	0.91	0.77
Thr	130	.	.	.	.	T	T	.	0.69	-0.16	.	*	F	2.24	1.12
Thr	131	.	.	.	.	T	.	.	1.19	-0.14	.	*	F	2.32	1.16
Thr	132	.	.	.	.	T	T	.	0.63	-0.09	.	*	F	2.80	3.13
Arg	133	.	.	.	.	T	T	.	0.18	-0.01	.	.	F	2.52	1.61
Asn	134	.	.	.	.	T	T	.	0.84	0.07	.	.	F	1.49	0.60
Thr	135	.	.	.	.	T	T	.	0.49	-0.01	.	.	F	1.81	0.72
Val	136	.	.	.	.	T	.	C	0.80	0.07	*	.	.	0.58	0.20
Cys	137	.	A	.	.	T	.	.	1.11	0.07	*	.	.	0.10	0.21
Gln	138	.	A	B	.	.	.	.	0.66	-0.33	*	.	.	0.30	0.25
Cys	139	.	A	.	.	T	.	.	0.34	-0.39	.	.	.	0.70	0.34
Glu	140	A	A	.	.	.	.	.	-0.04	-0.54	*	*	F	0.75	0.91
Glu	141	A	A	.	.	.	.	.	0.92	-0.33	*	*	F	0.45	0.46
Gly	142	.	A	.	.	T	.	.	1.59	-0.73	.	*	F	1.30	1.67
Thr	143	A	A	.	.	.	.	.	1.59	-1.30	.	*	F	0.90	1.67
Phe	144	A	A	.	.	.	.	.	2.26	-1.30	.	*	F	0.90	1.67
Arg	145	A	A	.	.	.	.	.	1.96	-1.30	.	*	F	0.90	2.81
Glu	146	A	A	.	.	.	.	.	1.74	-1.34	.	*	F	0.90	2.61
Glu	147	A	A	.	.	.	.	.	2.09	-1.40	.	*	F	0.90	4.66
Asp	148	A	A	.	.	.	.	.	1.80	-2.19	.	*	F	0.90	4.12
Ser	149	A	.	.	.	.	T	.	1.83	-1.57	.	*	F	1.30	2.35
Pro	150	A	.	.	.	.	T	.	1.83	-1.00	.	.	F	1.15	0.73

【００９４】

【表２－４】

表2（続き）

残基	位置	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV
Glu	151	A	.	.	.	.	T	.	1.88	-1.00	*	.	F	1.15	0.85
Met	152	A	.	.	.	.	T	.	1.21	-1.00	*	*	.	1.49	1.28
Cys	153	A	.	.	.	.	T	.	1.32	-0.81	*	*	.	1.68	0.44
Arg	154	A	.	.	.	.	T	.	1.31	-1.24	*	.	.	2.02	0.50
Lys	155	.	.	.	.	T	T	.	1.18	-0.76	*	*	F	2.91	0.73
Cys	156	.	.	.	.	T	T	.	0.51	-0.94	*	.	F	3.40	1.35
Arg	157	.	.	.	.	T	.	.	0.90	-0.94	*	.	F	2.71	0.37
Thr	158	.	.	.	.	T	.	.	1.68	-0.51	*	.	F	2.37	0.28
Gly	159	.	.	.	.	T	.	.	1.22	-0.51	*	.	F	2.43	1.04
Cys	160	.	.	.	.	.	T	C	0.58	-0.66	.	*	F	2.19	0.53
Pro	161	.	.	.	.	T	T	.	0.39	-0.04	.	*	F	2.00	0.36
Arg	162	.	.	.	.	T	T	.	0.32	0.11	.	*	F	1.65	0.27
Gly	163	.	.	.	.	T	T	.	-0.22	-0.31	*	*	.	2.50	1.01
Met	164	.	.	B	B	.	.	.	-0.22	-0.24	*	*	.	1.30	0.48
Val	165	.	.	B	B	.	.	.	0.44	-0.24	*	*	.	1.30	0.24
Lys	166	.	.	B	B	.	.	.	-0.01	-0.24	*	*	.	1.30	0.41
Val	167	.	.	B	.	.	T	.	-0.43	-0.10	*	*	F	1.85	0.22
Gly	168	.	.	.	.	T	T	.	-0.30	-0.23	.	.	F	2.25	0.44
Asp	169	.	.	.	.	T	T	.	0.01	-0.44	.	.	F	2.50	0.34
Cys	170	.	.	.	.	T	T	.	0.57	0.47	.	*	F	1.35	0.48
Thr	171	.	.	.	.	.	T	C	0.52	0.21	.	*	F	1.20	0.65
Pro	172	.	.	.	.	T	T	.	0.49	-0.21	.	*	F	1.75	0.65
Trp	173	.	.	.	.	T	T	.	0.83	0.47	.	*	F	0.60	0.84
Ser	174	A	.	.	.	.	T	.	0.17	-0.10	.	*	F	1.00	1.01
Asp	175	A	A	.	.	.	.	.	-0.02	-0.01	.	.	F	0.45	0.35
Ile	176	A	A	.	.	.	.	.	0.26	0.20	*	*	.	-0.30	0.25
Glu	177	A	A	.	.	.	.	.	0.51	-0.21	*	.	.	0.30	0.25
Cys	178	A	A	.	.	.	.	.	0.80	-0.60	*	.	.	0.60	0.30
Val	179	A	A	.	.	.	.	.	0.80	-0.60	*	*	.	0.60	0.74
His	180	A	A	.	.	.	.	.	0.46	-0.90	.	*	.	0.60	0.58
Lys	181	A	A	.	.	.	.	.	0.46	-0.47	*	.	F	0.60	1.06
Glu	182	A	.	.	.	.	T	.	-0.43	-0.36	*	.	F	1.00	1.00
Ser	183	A	.	.	.	.	T	.	-0.66	-0.31	.	.	F	0.85	0.52
Gly	184	A	.	.	.	T	T	.	-0.14	-0.13	.	.	F	1.25	0.18
Ile	185	A	.	.	.	.	T	.	-0.97	0.30	.	.	.	0.10	0.10
Ile	186	.	.	B	B	.	.	.	-1.32	0.94	.	*	.	-0.60	0.06
Ile	187	.	.	B	B	.	.	.	-2.18	1.04	.	.	.	-0.60	0.08
Gly	188	.	.	B	B	.	.	.	-2.47	1.26	.	*	.	-0.60	0.09
Val	189	.	.	B	B	.	.	.	-2.71	1.07	.	.	.	-0.60	0.13
Thr	190	A	.	.	B	.	.	.	-2.68	0.89	.	*	.	-0.60	0.18
Val	191	A	.	.	B	.	.	.	-2.64	0.84	.	.	.	-0.60	0.14
Ala	192	A	.	.	B	.	.	.	-2.57	1.06	.	*	.	-0.60	0.14
Ala	193	A	.	.	B	.	.	.	-3.11	1.10	.	.	.	-0.60	0.08
Val	194	A	.	.	B	.	.	.	-3.11	1.30	.	.	.	-0.60	0.07
Val	195	A	.	.	B	.	.	.	-3.39	1.30	.	.	.	-0.60	0.05
Leu	196	A	.	.	B	.	.	.	-3.39	1.30	.	.	.	-0.60	0.05
Ile	197	A	.	.	B	.	.	.	-3.50	1.44	.	.	.	-0.60	0.05
Val	198	A	.	.	B	.	.	.	-3.77	1.59	.	.	.	-0.60	0.06
Ala	199	A	.	.	B	.	.	.	-3.58	1.59	.	.	.	-0.60	0.06
Val	200	A	.	.	B	.	.	.	-2.68	1.47	.	.	.	-0.60	0.04

【００９５】

【表２－５】

表2（続き）

残基	位置	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV
Phe	201	A	.	.	B	.	.	.	-2.17	0.79	.	.	.	-0.60	0.12
Val	202	A	.	.	B	.	.	.	-2.09	0.53	.	.	.	-0.60	0.16
Cys	203	A	.	.	.	.	T	.	-2.04	0.71	.	.	.	-0.20	0.17
Lys	204	A	.	.	.	.	T	.	-1.74	0.76	.	.	.	-0.20	0.17
Ser	205	A	.	.	.	.	T	.	-0.84	0.89	.	.	.	-0.20	0.24
Leu	206	A	.	.	.	.	T	.	-0.10	0.24	.	.	.	0.10	0.88
Leu	207	A	A	.	.	.	.	.	-0.10	-0.33	.	.	.	0.30	0.88
Trp	208	A	A	.	.	.	.	.	-0.24	0.31	.	.	.	-0.30	0.49
Lys	209	A	A	.	.	.	.	.	-0.50	0.61	.	.	.	-0.60	0.49
Lys	210	A	A	.	.	.	.	.	-0.44	0.36	*	.	.	-0.30	0.91
Val	211	A	A	.	.	.	.	.	-0.44	0.43	*	*	.	-0.45	1.36
Leu	212	.	A	B	.	.	.	.	0.41	0.20	*	*	.	-0.30	0.56
Pro	213	.	A	B	.	.	.	.	0.36	0.20	*	.	.	-0.30	0.56
Tyr	214	.	.	.	B	T	.	.	-0.58	0.63	*	.	.	-0.20	0.75
Leu	215	.	.	.	B	T	.	.	-1.29	0.67	*	*	.	-0.20	0.64
Lys	216	.	.	.	B	T	.	.	-0.73	0.56	*	.	.	-0.20	0.22
Gly	217	.	.	B	B	.	.	.	-0.27	0.51	*	.	.	-0.60	0.19
Ile	218	.	.	B	B	.	.	.	-0.40	0.19	*	.	.	-0.30	0.23
Cys	219	.	.	B	.	.	T	.	-0.50	-0.07	*	.	.	0.70	0.11
Ser	220	.	.	.	.	T	T	.	-0.03	0.36	.	*	F	0.65	0.11
Gly	221	.	.	.	.	T	T	.	-0.08	0.36	.	.	F	0.65	0.16
Gly	222	.	.	.	.	T	T	.	0.06	-0.33	.	.	F	1.25	0.49
Gly	223	.	.	.	.	.	.	C	0.94	-0.47	.	.	F	0.85	0.57
Gly	224	.	.	.	.	.	.	C	1.72	-0.86	*	.	F	1.15	0.99
Asp	225	.	.	.	.	.	T	C	1.17	-1.29	.	*	F	1.50	1.97
Pro	226	.	.	.	.	.	T	C	1.51	-1.07	*	.	F	1.84	1.47
Glu	227	.	.	B	.	.	T	.	1.97	-1.50	*	.	F	1.98	2.49
Arg	228	.	.	B	.	.	T	.	2.01	-1.93	*	.	F	2.32	2.92
Val	229	.	.	.	.	T	.	.	2.06	-1.54	*	.	F	2.86	2.53
Asp	230	.	.	.	.	T	T	.	2.06	-1.59	*	.	F	3.40	1.96
Arg	231	.	.	.	.	T	T	.	2.38	-1.19	*	*	F	3.06	1.73
Ser	232	.	.	.	.	T	T	.	2.17	-1.19	*	.	F	2.72	4.57
Ser	233	.	.	.	.	T	T	.	1.71	-1.40	*	*	F	2.72	4.23
Gln	234	.	.	.	.	.	.	C	1.98	-0.97	*	*	F	2.32	2.14
Arg	235	.	.	.	.	.	T	C	1.98	-0.47	*	*	F	2.22	1.61
Pro	236	.	.	.	.	.	T	C	1.87	-0.86	*	*	F	2.86	2.08
Gly	237	.	.	.	.	T	T	.	2.17	-1.24	.	*	F	3.40	2.01
Ala	238	.	.	.	.	.	T	C	1.61	-1.24	.	*	F	2.86	1.65
Glu	239	A	.	.	.	.	.	.	0.80	-0.60	.	*	F	1.97	0.79
Asp	240	A	.	.	.	.	.	.	0.69	-0.34	.	*	F	1.33	0.66
Asn	241	A	.	.	.	.	.	.	0.90	-0.37	*	.	.	0.99	1.05
Val	242	A	.	.	.	.	.	.	0.36	-0.87	*	.	.	0.95	1.05
Leu	243	A	.	.	.	.	.	.	0.09	-0.19	*	.	.	0.50	0.44
Asn	244	A	.	.	B	.	.	.	-0.21	0.46	*	.	.	-0.60	0.20
Glu	245	A	.	.	B	.	.	.	-1.10	0.44	*	.	.	-0.60	0.37
Ile	246	A	.	.	B	.	.	.	-1.91	0.49	*	.	.	-0.60	0.31
Val	247	A	.	.	B	.	.	.	-1.06	0.49	*	.	.	-0.60	0.16
Ser	248	.	.	B	B	.	.	.	-0.46	0.49	*	.	.	-0.60	0.16
Ile	249	.	.	B	B	.	.	.	-0.77	0.91	*	.	.	-0.60	0.35
Leu	250	.	.	.	B	.	.	C	-0.77	0.71	.	.	.	-0.40	0.69

【００９６】

【表２－６】

表2（続き）

残基	位置	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV
Gln	251	.	.	.	.	.	T	C	-0.73	0.47	.	.	F	0.15	0.89
Pro	252	.	.	.	.	.	T	C	-0.09	0.73	.	.	F	0.15	0.94
Thr	253	.	.	.	.	.	T	C	0.21	0.47	.	.	F	0.30	1.76
Gln	254	.	.	.	.	.	T	C	1.10	-0.21	.	.	F	1.20	1.76
Val	255	.	A	.	.	.	.	C	1.91	-0.21	.	.	F	0.80	1.97
Pro	256	.	A	.	.	.	.	C	1.31	-0.64	.	.	F	1.10	2.37
Glu	257	A	A	.	.	.	.	.	1.52	-0.51	.	*	F	0.90	1.35
Gln	258	A	A	.	.	.	.	.	0.98	-0.91	.	*	F	0.90	3.16
Glu	259	A	A	.	.	.	.	.	0.98	-0.91	.	*	F	0.90	1.51
Met	260	A	A	.	.	.	.	.	1.83	-0.94	.	*	F	0.90	1.51
Glu	261	A	A	.	.	.	.	.	1.83	-0.94	.	*	.	0.75	1.51
Val	262	A	A	.	.	.	.	.	1.24	-0.91	.	*	F	0.90	1.35
Gln	263	A	A	.	.	.	.	.	1.24	-0.41	.	*	F	0.60	1.38
Glu	264	A	A	.	.	.	.	.	1.03	-1.03	.	*	F	0.90	1.38
Pro	265	A	A	.	.	.	.	.	1.32	-0.60	.	*	F	1.18	2.88
Ala	266	A	A	.	.	.	.	.	0.98	-0.76	.	*	F	1.46	2.40
Glu	267	A	.	.	.	.	T	.	0.98	-0.73	.	*	F	2.14	1.37
Pro	268	A	.	.	.	.	T	.	0.98	-0.09	.	.	F	1.97	0.66
Thr	269	.	.	.	.	T	T	.	0.38	-0.11	.	.	F	2.80	1.05
Gly	270	A	.	.	.	.	T	.	-0.22	0.00	.	.	F	1.37	0.60
Val	271	A	.	.	.	.	.	.	0.07	0.69	.	.	.	0.44	0.32
Asn	272	.	.	B	.	.	.	.	-0.14	0.64	.	.	.	0.16	0.30
Met	273	.	.	B	.	.	.	.	-0.28	0.59	.	.	.	0.18	0.46
Leu	274	.	.	.	.	.	.	C	0.03	0.59	.	.	.	0.40	0.62
Ser	275	.	.	.	.	.	T	C	0.08	-0.06	.	.	F	1.95	0.66
Pro	276	.	.	.	.	.	T	C	0.93	-0.07	.	.	F	2.25	0.90
Gly	277	.	.	.	.	.	T	C	0.90	-0.69	.	.	F	3.00	1.89
Glu	278	A	.	.	.	.	T	.	0.69	-0.87	.	.	F	2.50	1.92
Ser	279	A	A	.	.	.	.	.	0.69	-0.57	.	.	F	1.80	1.02
Glu	280	A	A	.	.	.	.	.	0.99	-0.31	.	.	F	1.05	0.85
His	281	A	A	.	.	.	.	.	0.99	-0.74	.	.	F	1.05	0.85
Leu	282	A	A	.	.	.	.	.	0.74	-0.31	.	.	.	0.30	0.98
Leu	283	A	A	.	.	.	.	.	0.74	-0.20	.	.	.	0.30	0.57
Glu	284	A	A	.	.	.	.	.	0.46	-0.20	.	.	F	0.45	0.73
Pro	285	A	A	.	.	.	.	.	0.46	-0.20	.	.	F	0.45	0.89
Ala	286	A	A	.	.	.	.	.	0.60	-0.89	.	.	F	0.90	1.88
Glu	287	A	A	.	.	.	.	.	1.11	-1.57	.	.	F	0.90	2.13
Ala	288	A	A	.	.	.	.	.	1.92	-1.19	.	.	F	0.90	1.84
Glu	289	A	A	.	.	.	.	.	2.03	-1.21	*	.	F	0.90	3.16
Arg	290	A	A	.	.	.	.	.	2.36	-1.71	*	.	F	0.90	3.57
Ser	291	A	.	.	.	.	T	.	3.06	-1.71	*	.	F	1.30	6.92
Gln	292	A	.	.	.	.	T	.	2.24	-2.21	*	.	F	1.30	7.83
Arg	293	A	.	.	.	.	T	.	2.02	-1.53	.	.	F	1.30	3.30
Arg	294	A	.	.	.	.	T	.	1.17	-0.84	.	.	F	1.30	2.03
Arg	295	.	.	.	B	T	.	.	0.84	-0.59	.	*	F	1.15	0.87
Leu	296	.	.	B	B	.	.	.	0.56	-0.56	.	*	.	0.60	0.69
Leu	297	.	.	B	B	.	.	.	0.56	-0.06	.	*	.	0.30	0.35
Val	298	.	.	.	B	.	.	C	0.44	0.34	*	*	.	0.20	0.29
Pro	299	.	.	.	.	.	T	C	-0.01	0.34	*	.	.	0.90	0.61
Ala	300	.	.	.	.	.	T	C	-0.12	0.09	*	*	F	1.35	0.73

【００９７】

【表２－７】

表2（続き）

残基	位置	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV
Asn	301	.	.	.	.	.	T	C	0.48	-0.60	.	.	F	2.70	1.65
Glu	302	.	.	.	.	.	T	C	0.98	-0.81	.	.	F	3.00	1.65
Gly	303	.	.	.	.	.	.	C	1.83	-0.76	.	.	F	2.50	2.35
Asp	304	.	.	.	.	.	T	C	1.73	-1.26	.	.	F	2.40	2.54
Pro	305	.	.	.	.	.	T	C	1.51	-1.17	.	*	F	2.10	2.11
Thr	306	A	.	.	.	.	T	.	1.62	-0.49	.	*	F	1.30	1.76
Glu	307	A	.	.	.	.	T	.	1.62	-0.91	*	*	F	1.30	2.07
Thr	308	A	.	.	B	.	.	.	1.30	-0.51	*	*	F	0.90	2.31
Leu	309	A	.	.	B	.	.	.	0.60	-0.37	*	*	F	0.45	0.86
Arg	310	A	.	.	B	.	.	.	0.81	-0.07	*	*	.	0.30	0.43
Gln	311	A	.	.	B	.	.	.	1.12	-0.07	*	*	.	0.30	0.50
Cys	312	A	.	.	.	.	T	.	0.42	-0.56	*	*	.	1.15	1.01
Phe	313	A	.	.	.	.	T	.	0.14	-0.46	*	*	.	0.70	0.45
Asp	314	.	.	.	.	T	T	.	0.96	0.04	*	*	.	0.50	0.26
Asp	315	A	.	.	.	.	T	.	0.03	-0.36	*	*	.	0.70	0.81
Phe	316	A	A	.	.	.	.	.	-0.82	-0.24	*	.	.	0.30	0.77
Ala	317	A	A	.	.	.	.	.	-0.37	-0.39	*	.	.	0.30	0.34
Asp	318	A	A	.	.	.	.	.	-0.37	0.04	*	*	.	-0.30	0.32
Leu	319	A	A	.	.	.	.	.	-0.37	0.83	.	.	.	-0.60	0.32
Val	320	.	A	.	.	.	.	C	-0.67	0.04	.	.	.	-0.10	0.52
Pro	321	.	A	.	.	.	.	C	-0.26	-0.07	.	.	.	0.50	0.42
Phe	322	.	.	.	.	T	T	.	0.33	0.84	.	.	.	0.20	0.54
Asp	323	A	.	.	.	.	T	.	0.12	0.16	.	.	.	0.25	1.25
Ser	324	A	.	.	.	.	T	.	0.12	-0.06	.	.	F	1.00	1.25
Trp	325	A	.	.	.	.	T	.	0.38	0.20	*	*	F	0.40	1.19
Glu	326	A	A	.	.	.	.	.	0.70	0.03	*	.	F	-0.15	0.71
Pro	327	A	A	.	.	.	.	.	1.44	0.03	*	.	.	-0.15	1.03
Leu	328	A	A	.	.	.	.	.	0.63	-0.36	*	.	.	0.45	1.96
Met	329	A	A	.	.	.	.	.	0.59	-0.59	*	.	.	0.60	0.93
Arg	330	A	A	.	.	.	.	.	0.07	-0.16	*	.	.	0.30	0.60
Lys	331	A	A	.	.	.	.	.	-0.53	0.10	*	.	.	-0.30	0.60
Leu	332	A	A	.	.	.	.	.	-0.32	0.03	*	.	.	-0.30	0.60
Gly	333	A	A	.	.	.	.	.	0.49	-0.59	*	.	.	0.60	0.51
Leu	334	A	A	.	.	.	.	.	1.09	-0.19	*	.	.	0.30	0.41
Met	335	A	A	.	.	.	.	.	0.09	-0.19	*	*	.	0.30	0.86
Asp	336	A	A	.	.	.	.	.	0.09	-0.19	.	*	F	0.45	0.61
Asn	337	A	A	.	.	.	.	.	0.04	-0.61	*	*	F	0.90	1.48
Glu	338	A	A	.	.	.	.	.	-0.20	-0.66	*	*	F	0.90	1.11
Ile	339	A	A	.	.	.	.	.	0.66	-0.77	*	*	F	0.75	0.67
Lys	340	A	A	.	.	.	.	.	0.67	-0.77	.	*	F	0.75	0.83
Val	341	A	A	.	.	.	.	.	0.67	-0.67	.	*	.	0.60	0.49
Ala	342	A	A	.	.	.	.	.	0.08	-0.67	.	.	.	0.75	1.20
Lys	343	A	A	.	.	.	.	.	-0.51	-0.86	.	*	.	0.60	0.61
Ala	344	A	A	.	.	.	.	.	0.03	-0.36	.	*	.	0.30	0.83
Glu	345	A	A	.	.	.	.	.	-0.04	-0.57	*	.	.	0.60	0.81
Ala	346	A	A	.	.	.	.	.	0.92	-0.57	*	.	.	0.60	0.55
Ala	347	A	A	.	.	.	.	.	1.51	-0.57	.	*	.	0.75	1.07
Gly	348	A	.	.	.	.	.	.	1.16	-1.07	.	*	.	0.95	1.03
His	349	A	.	.	.	.	T	.	0.93	-0.59	.	.	.	1.15	1.47
Arg	350	A	.	.	.	.	T	.	0.69	-0.40	.	.	F	1.00	1.20

【００９８】

【表２－８】

表2（続き）

残基	位置	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV
Asp	351	A	.	.	.	.	T	.	0.97	-0.14	.	.	F	1.00	1.90
Thr	352	A	.	.	.	.	T	.	0.96	-0.09	.	.	F	1.00	2.02
Leu	353	A	.	.	B	.	.	.	0.49	0.03	.	.	.	-0.15	1.02
Tyr	354	A	.	.	B	.	.	.	-0.37	0.71	.	*	.	-0.60	0.50
Thr	355	A	.	.	B	.	.	.	-0.43	1.40	.	*	.	-0.60	0.24
Met	356	A	.	.	B	.	.	.	-0.72	0.91	*	.	.	-0.60	0.59
Leu	357	A	.	.	B	.	.	.	-1.27	1.14	*	.	.	-0.60	0.40
Ile	358	A	.	.	B	.	.	.	-0.46	1.03	*	*	.	-0.60	0.20
Lys	359	A	.	.	B	.	.	.	-0.17	0.94	*	*	.	-0.60	0.33
Trp	360	A	.	.	B	.	.	.	-0.17	0.33	*	*	.	0.00	0.81
Val	361	A	.	.	B	.	.	.	0.09	0.13	*	*	.	0.45	1.66
Asn	362	.	.	.	.	.	T	C	1.01	-0.13	*	.	F	1.95	0.82
Lys	363	.	.	.	.	.	T	C	1.90	-0.13	*	*	F	2.40	1.53
Thr	364	.	.	.	.	.	T	C	1.27	-1.04	*	.	F	3.00	3.44
Gly	365	.	.	.	.	.	T	C	1.26	-1.19	*	.	F	2.70	2.16
Arg	366	.	A	.	.	T	.	.	1.26	-1.20	*	.	F	2.20	1.45
Asp	367	.	A	.	.	.	.	C	1.22	-0.56	*	.	F	1.55	0.75
Ala	368	A	A	.	.	.	.	.	0.87	-0.54	.	.	F	1.20	1.03
Ser	369	A	A	.	.	.	.	.	0.37	-0.49	.	.	.	0.30	0.76
Val	370	A	A	.	.	.	.	.	-0.10	0.20	.	*	.	-0.30	0.37
His	371	A	A	.	.	.	.	.	-0.21	0.89	.	*	.	-0.60	0.30
Thr	372	A	A	.	.	.	.	.	-0.80	0.39	*	*	.	-0.30	0.38
Leu	373	A	A	.	.	.	.	.	-1.02	0.50	*	*	.	-0.60	0.52
Leu	374	A	A	.	.	.	.	.	-0.72	0.54	*	.	.	-0.60	0.31
Asp	375	A	A	.	.	.	.	.	-0.18	0.04	*	.	.	-0.30	0.38
Ala	376	A	A	.	.	.	.	.	-0.96	0.04	*	.	.	-0.30	0.66
Leu	377	A	A	.	.	.	.	.	-0.99	0.04	*	.	.	-0.30	0.66
Glu	378	A	A	.	.	.	.	.	-0.18	-0.21	*	.	.	0.30	0.39
Thr	379	A	A	.	.	.	.	.	0.74	-0.21	*	*	F	0.45	0.67
Leu	380	A	A	.	.	.	.	.	-0.07	-0.71	*	.	F	0.90	1.59
Gly	381	A	A	.	.	.	.	.	-0.07	-0.71	*	.	F	0.75	0.76
Glu	382	A	A	.	.	.	.	.	0.79	-0.21	*	.	F	0.45	0.53
Arg	383	A	A	.	.	.	.	.	0.79	-0.70	*	.	F	0.90	1.28
Leu	384	A	A	.	.	.	.	.	1.14	-0.99	*	*	F	0.90	2.24
Ala	385	A	A	.	.	.	.	.	1.07	-1.41	*	*	F	0.90	2.59
Lys	386	A	A	.	.	.	.	.	1.41	-0.73	*	.	F	0.75	0.93
Gln	387	A	A	.	.	.	.	.	1.41	-0.73	*	*	F	0.90	1.95
Lys	388	A	A	.	.	.	.	.	1.27	-1.41	*	*	F	0.90	3.22
Ile	389	A	A	.	.	.	.	.	1.27	-1.41	.	*	F	0.90	2.19
Glu	390	A	A	.	.	.	.	.	1.04	-0.73	*	*	F	0.90	1.04
Asp	391	A	A	.	.	.	.	.	0.70	-0.44	.	*	F	0.45	0.43
His	392	A	A	.	.	.	.	.	0.40	-0.06	*	*	.	0.30	0.82
Leu	393	A	A	.	.	.	.	.	0.01	-0.36	*	*	.	0.30	0.64
Leu	394	A	A	.	.	.	.	.	0.94	0.07	*	*	F	-0.15	0.38
Ser	395	A	.	.	.	.	T	.	0.24	0.07	*	*	F	0.25	0.55
Ser	396	A	.	.	.	.	T	.	-0.36	0.36	*	*	F	0.25	0.58
Gly	397	.	.	.	.	T	T	.	-0.57	0.29	.	.	F	0.65	0.70
Lys	398	A	.	.	.	.	T	.	-0.57	0.36	.	.	F	0.25	0.82
Phe	399	A	A	.	.	.	.	.	0.24	0.66	.	.	.	-0.60	0.50
Met	400	.	A	B	.	.	.	.	0.20	0.27	.	*	.	-0.30	0.88

【００９９】

【表２－９】

表2（続き）

残基	位置	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV
Tyr	401	.	A	B	.	.	.	.	0.50	0.27	.	*	.	-0.30	0.44
Leu	402	A	A	.	.	.	.	.	0.26	0.67	.	*	.	-0.60	0.81
Glu	403	A	A	.	.	.	.	.	0.21	0.39	.	*	.	-0.30	0.82
Gly	404	A	.	.	.	.	.	.	0.61	-0.23	.	*	F	0.65	0.88
Asn	405	A	.	.	.	.	T	.	0.62	-0.60	.	*	F	1.30	1.43
Ala	406	A	.	.	.	.	T	.	0.27	-0.79	.	*	F	1.15	0.83
Asp	407	A	.	.	.	.	T	.	0.78	-0.17	.	*	F	0.85	0.83
Ser	408	A	.	.	.	.	T	.	0.39	-0.21	.	*	F	0.85	0.69
Ala	409	A	.	.	.	.	.	.	0.34	-0.19	.	*	.	0.50	0.88
Met	410	A	.	.	.	.	.	.	-0.04	-0.26	.	.	.	0.50	0.67
Ser	411	A	.	.	.	.	.	.	0.16	0.17	.	.	.	-0.10	0.64

【０１００】

別の局面において、本発明は、ＴＲ７の１つ、２つ、３つ、４つまたは５つ以上のエピトープ保有部分を含むか、あるいはこれらからなる、ペプチドまたはポリペプチドに結合する、抗体を提供する。このポリペプチド部分のエピトープは、本明細書中で記載される、ポリペプチドの免疫原性エピトープまたは抗原性エピトープである。「免疫原性エピトープ」は、タンパク質全体が免疫原である場合、抗体反応を誘導するタンパク質の一部として、定義される。一方、抗体が結合し得るタンパク質分子の領域は、「抗原性エピトープ」として定義される。免疫原性エピトープの数は、一般に抗原性エピトープの数より少ない。例えば、Ｇｅｙｓｅｎら，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８１：３９９８－４００２（１９８３）を参照のこと。

【０１０１】

抗原性エピトープを保有する（すなわち、抗体が結合し得るタンパク質分子の領域を含む）ペプチドまたはポリペプチドの選択について言えば、タンパク質配列の部分を模倣する比較的短い合成ペプチドが、部分的に模倣されたタンパク質に反応する抗血清を慣用的に誘導し得ることは、当該分野に周知である。例えば、Ｊ．Ｇ．Ｓｕｔｃｌｉｆｆｅら，“Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ Ｔｈａｔ Ｒｅａｃｔ Ｗｉｔｈ Ｐｒｅｄｅｔｅｒｍｉｎｅｄ Ｓｉｔｅｓ ｏｎ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ，”Ｓｃｉｅｎｃｅ ２１９：６６０－６６６（１９８３）を参照のこと。タンパク質反応性血清を誘導し得るペプチドは、しばしばタンパク質の一次配列で表され、一組の単純な化学的な規則で特徴付けられ得、そして、インタクトなタンパク質の免疫優性領域（ｉｍｍｕｎｏｄｏｍｉｎａｎｔ ｒｅｇｉｏｎ）（すなわち、免疫原性エピトープ）にも、アミノ末端またはカルボキシル末端にも、制限されない。

【０１０２】

抗原性エピトープ保有ペプチドおよびポリペプチドは、従って、抗体を生じさせるのに有用であり、この抗体としては、ＴＲ７ポリペプチドに結合するモノクローナル抗体が挙げられる。例えば、Ｗｉｌｓｏｎら，Ｃｅｌｌ ３７：７６７－７７８（１９８４）、７７７頁を、参照のこと。抗原性エピトープ保有ペプチドおよびポリペプチドは、配列番号３のアミノ酸配列の内に含まれる、好ましくは少なくとも７つ、より好ましくは９つ、そして最も好ましくは少なくとも約１５と約３０との間のアミノ酸の、配列を含む。

【０１０３】

本発明の抗体は、１つ以上の抗原性ＴＲ７のポリペプチドまたはペプチドを結合し得る。このポリペプチドまたはペプチドとしては、以下が挙げられるが、これらに限定はされない：配列番号３の約６２から約１１０まで、配列番号３の約１１９から約１６４まで、配列番号３の約２２４から約２７１まで、配列番号３の約２７５から約３７０まで、配列番号３の約６９から約８０まで、配列番号３の約８８から約９５まで、配列番号３の約９９から約１０３まで、配列番号３の約１１９から約１２３まで、配列番号３の約１３０から約１３５まで、配列番号３の約１５２から約１６３まで、配列番号３の約２２６から約

２３８まで、配列番号３の約２７５から約２７９まで、配列番号３の約３０１から約３０５まで、および／または配列番号３の約３６２から約３６７までのアミノ酸残基を含むペプチドか、あるいはこれらからなる、ペプチド。この文脈における「約」は、詳しく述べられた範囲で、どちらかの末端または両末端において、幾つか（５、４、３、２または１）の塩基だけ、より大きいか、またはより小さいことを、含む。上で示されたように、本発明者らは、上記のポリペプチドフラグメントが、ＴＲ７レセプタータンパク質の抗原性領域であることを、決定している。

【０１０４】

エピトープ保有ＴＲ７ペプチドおよびポリペプチドは、任意の従来手段により、産生され得る。Ｒ．Ａ．Ｈｏｕｇｈｔｅｎ，“Ｇｅｎｅｒａｌ Ｍｅｔｈｏｄ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｒａｐｉｄ Ｓｏｌｉｄ－Ｐｈａｓｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ｏｆ Ｌａｒｇｅ Ｎｕｍｂｅｒｓ ｏｆ Ｐｅｐｔｉｄｅｓ：Ｓｐｅｃｉｆｉｃｉｔｙ ｏｆ Ａｎｔｉｇｅｎ－Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎ ａｔ ｔｈｅ Ｌｅｖｅｌ ｏｆ Ｉｎｄｉｖｉｄｕａｌ Ａｍｉｎｏ Ａｃｉｄｓ，”Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８２：５１３１－５１３５（１９８５）。この「同時多種ペプチド合成（ｓｉｍｕｌｔａｎｅｏｕｓ Ｍｕｌｔｉｐｌｅ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ）」過程は、さらにＨｏｕｇｈｔｅｎら（１９８６）の米国特許出願第４，６３１，２１１号において記載される。

【０１０５】

当業者は、本明細書中で記載されるＴＲ７レセプターポリペプチドおよびそのエピトープ保有フラグメント（例えば、細胞外ドメインの部分に対応する、例えば、配列番号３のアミノ酸残基５２から１８４）が、免疫グロブリン（ＩｇＧ）の定常領域の部分と結合し得、これによりキメラポリペプチドを生じさせることを理解する。これらの融合タンパク質は、精製を容易にし、インビボにおいて延長された半減期を示す。これは、例えば、ヒトＣＤ４ポリペプチドの最初の２ドメインおよび哺乳類免疫グロブリンの重鎖または軽鎖の定常領域の種々のドメインからなるキメラタンパク質によって、示されている（ＥＰＡ ３９４，８２７；Ｔｒａｕｎｅｃｋｅｒら，Ｎａｔｕｒｅ ３３１：８４－８６（１９８８））。ＩｇＧ部分に起因するジスルフィド結合ダイマー構造を有する融合タンパク質もまた、モノマーＴＲ７タンパク質またはタンパク質フラグメント単独ではない分子の結合および中和において、より効果的であり得る（Ｆｏｕｎｔｏｕｌａｋｉｓら，Ｊ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．２７０：３９５８－３９６４（１９９５））。ＴＲ７融合タンパク質は、抗ＴＲ７抗体を誘導する免疫原として使用され得る。従って、本発明の抗体は、ＴＲ７ポリペプチドの全てまたは一部を含む融合タンパク質のＴＲ７部分に結合し得る。

【０１０６】

当業者に公知の組換えＤＮＡ技術は、新規の変異体タンパク質または「ムテイン」（１つもしくは多数のアミノ酸の置換、欠失、付加、または融合タンパク質を含む）を作り出すために、使用され得る。このような改変されたポリペプチドは、例えば、増強された活性または高められた安定性を示し得る。さらに、これらは、対応する天然ポリペプチドより、少なくとも特定の精製条件および保存条件の下で、より高い収率で精製され得、そしてより良い安定性を示す。本発明の抗体はまた、このような改変されたＴＲ７ポリペプチドまたはＴＲ７ポリペプチドフラグメントもしくは改変体にも、結合し得る。

【０１０７】

例えば、多くのタンパク質（膜結合タンパク質の細胞外ドメインまたは分泌性タンパク質の成熟形態を含む）について、生物学的機能の実質的な喪失または特異的抗体によって結合される能力の喪失なしに、１つ以上のアミノ酸がＮ末端またはＣ末端から欠失され得ることは、当該分野で公知である。しかし、仮に、タンパク質の１つ以上のアミノ酸のＮ末端またはＣ末端からの欠失が、このタンパク質の１つ以上の生物学的機能の変異または喪失を生じたとしても、他のＴＲ７機能的活性は、なお保持され得る。例えば、多くの例において、短縮されたタンパク質の、ＴＲ７を認識する抗体（好ましくは、特異的にＴＲ７に結合する抗体）を誘導するおよび／またはこの抗体に結合する能力は、欠失の大きさ

や場所に拘わらず、保持される。実際は、６つのＴＲ７アミノ酸残基と同程度に少ないアミノ酸で構成されるポリペプチドは、しばしば免疫応答を引き起こし得る。完全なタンパク質のＮ末端および／またはＣ末端残基を欠いている特定のポリペプチドが、このような免疫原性活性を保持しているか否かは、慣用的な方法（本明細書中で記載されるか、当該分野で公知である他の方法）により、容易に決定され得る。

【０１０８】

上述のように、仮にタンパク質のＮ末端の１つ以上のアミノ酸の欠失が、このタンパク質の１つ以上の生物学的機能の変異または喪失を生じたとしても、他の機能上の活性（例えば、生物学的活性、多量体化する能力、ＴＲ７リガンドに結合する能力）は、なお保持され得る。例えば、短縮されたＴＲ７ポリペプチドの、完全形態または成熟形態のポリペプチドを認識する抗体を誘導する能力および／またはこれに結合する能力は、完全形態または成熟形態のポリペプチドの残基の半分以下がＮ末端から除去された場合、通常は保持される。完全なポリペプチドのＮ末端残基を欠いている特定のポリペプチドが、このような免疫原性活性を保持するかどうかは、本明細書中に記載される慣用的方法およびその他当該分野に公知の別の方法により、容易に決定され得る。多数のＮ末端アミノ酸残基が欠失されたＴＲ７ポリペプチドが、いくらかの生物学的活性または免疫原性活性を保持し得ることは、あり得なくはない。

【０１０９】

従って、本発明は、配列番号３の位置番号４０６においてアラニン残基までに示される、ＴＲ７アミノ酸配列のアミノ末端から欠失された１つ以上の残基を有するポリペプチドを結合する抗体、およびこのようなポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを、さらに提供する。特に、本発明は、配列番号３の残基n^5－４１１（n^5は、配列番号３におけるアミノ酸残基の位置に相当する、２から４０６までの整数である）のアミノ酸配列を含む、ポリペプチドを結合する抗体を、提供する。

【０１１０】

より詳細には、本発明は、配列番号３に示されるＴＲ７配列の、以下の残基のアミノ酸配列を含むか、あるいはこれらからなる、ポリペプチドを結合する抗体を提供する：

【０１１１】

【化１－１】

E-2～S-411; Q-3～S-411; R-4～S-411; G-5～S-411; Q-6～S-411; N-7～S-411; A-8～S-411; P-9～S-411; A-10～S-411; A-11～S-411; S-12～S-411; G-13～S-411; A-14～S-411; R-15～S-411; K-16～S-411; R-17～S-411; H-18～S-411; G-19～S-411; P-20～S-411; G-21～S-411; P-22～S-411; R-23～S-411; E-24～S-411; A-25～S-411; R-26～S-411; G-27～S-411; A-28～S-411; R-29～S-411; P-30～S-411; G-31～S-411; P-32～S-411; R-33～S-411; V-34～S-411; P-35～S-411; K-36～S-411; T-37～S-411; L-38～S-411; V-39～S-411; L-40～S-411; V-41～S-411; V-42～S-411; A-43～S-411; A-44～S-411; V-45～S-411; L-46～S-411; L-47～S-411; L-48～S-411; V-49～S-411; S-50～S-411; A-51～S-411; E-52～S-411; S-53～S-411; A-54～S-411; L-55～S-411; I-56～S-411; T-57～S-411; Q-58～S-411; Q-59～S-411; D-60～S-411; L-61～S-411; A-62～S-411; P-63～S-411; Q-64～S-411; Q-65～S-411; R-66～S-411; A-67～S-411; A-68～S-411; P-69～S-411; Q-70～S-411; Q-71～S-411; K-72～S-411; R-73～S-411; S-74～S-411; S-75～S-411; P-76～S-411; S-77～S-411; E-78～S-411; G-79～S-411; L-80～S-411; C-81～S-411; P-82～S-411; P-83～S-411; G-84～S-411; H-85～S-411; H-86～S-411; I-87～S-411; S-88～S-411; E-89～S-411; D-90～S-411; G-91～S-411; R-92～S-411; D-93～S-411; C-94～S-411; I-95～S-411; S-96～S-411; C-97～S-411; K-98～S-411; Y-99～S-411; G-100～S-411; Q-101～S-411; D-102～S-411; Y-103～S-411; S-104～S-411; T-105～S-411; H-106～S-411; W-107～S-411; N-108～S-411; D-109～S-411; L-110～S-411; L-111～S-411; F-112～S-411; C-113～S-411; L-114～S-411; R-115～S-411; C-116～S-411; T-117～S-411; R-118～S-411; C-119～S-411; D-120～S-411; S-121～S-411; G-122～S-411; E-123～S-411; V-124～S-411; E-125～S-411; L-126～S-411; S-127～S-411; P-128～S-411; C-129～S-411; T-130～S-411; T-131～S-411; T-132～S-411; R-133～S-411; N-134～S-411; T-135～S-411; V-136～S-411; C-137～S-411; Q-138～S-411; C-139～S-411; E-140～S-411; E-141～S-411; G-142～S-411; T-143～S-411; F-144～S-411; R-145～S-411; E-146～S-411; E-147～S-411; D-148～S-411; S-149～S-411; P-150～S-411; E-151～S-411; M-152～S-411; C-153～S-411; R-154～S-411; K-155～S-411; C-156～S-411; R-157～S-411; T-158～S-411; G-159～S-411; C-160～S-411; P-161～S-411; R-162～S-411; G-163～S-411; M-164～S-411; V-165～S-41:～K-166～S-411; V-167～S-411; G-168～S-411; D-169～S-411; C-170～S-411; T-171～S-411; P-172～S-411; W-173～S-411; S-174～S-411; D-175～S-411; I-176

【０１１２】

【化１－２】

～S-411; E-177～S-411; C-178～S-411; V-179～S-411; H-180～S-411; K-181～S-411; E-182～S-411; S-183～S-411; G-184～S-411; I-185～S-411; I-186～S-411; I-187～S-411; G-188～S-411; V-189～S-411; T-190～S-411; V-191～S-411; A-192～S-411; A-193～S-411; V-194～S-411; V-195～S-411; L-196～S-411; I-197～S-411; V-198～S-411; A-199～S-411; V-200～S-411; F-201～S-411; V-202～S-411; C-203～S-411; K-204～S-411; S-205～S-411; L-206～S-411; L-207～S-411; W-208～S-411; K-209～S-411; K-210～S-411; V-211～S-411; L-212～S-411; P-213～S-411; Y-214～S-411; L-215～S-411; K-216～S-411; G-217～S-411; I-218～S-411; C-219～S-411; S-220～S-411; G-221～S-411; G-222～S-411; G-223～S-411; G-224～S-411; D-225～S-411; P-226～S-411; E-227～S-411; R-228～S-411; V-229～S-411; D-230～S-411; R-231～S-411; S-232～S-411; S-233～S-411; Q-234～S-411; R-235～S-411; P-236～S-411; G-237～S-411; A-238～S-411; E-239～S-411; D-240～S-411; N-241～S-411; V-242～S-411; L-243～S-411; N-244～S-411; E-245～S-411; I-246～S-411; V-247～S-411; S-248～S-411; I-249～S-411; L-250～S-411; Q-251～S-411; P-252～S-411; T-253～S-411; Q-254～S-411; V-255～S-411; P-256～S-411; E-257～S-411; Q-258～S-411; E-259～S-411; M-260～S-411; E-261～S-411; V-262～S-411; Q-263～S-411; E-264～S-411; P-265～S-411; A-266～S-411; E-267～S-411; P-268～S-411; T-269～S-411; G-270～S-411; V-271～S-411; N-272～S-411; M-273～S-411; L-274～S-411; S-275～S-411; P-276～S-411; G-277～S-411; E-278～S-411; S-279～S-411; E-280～S-411; H-281～S-411; L-282～S-411; L-283～S-411; E-284～S-411; P-285～S-411; A-286～S-411; E-287～S-411; A-288～S-411; E-289～S-411; R-290～S-411; S-291～S-411; Q-292～S-411; R-293～S-411; R-294～S-411; R-295～S-411; L-296～S-411; L-297～S-411; V-298～S-411; P-299～S-411; A-300～S-411; N-301～S-411; E-302～S-411; G-303～S-411; D-304～S-411; P-305～S-411; T-306～S-411; E-307～S-411; T-308～S-411; L-309～S-411; R-310～S-411; Q-311～S-411; C-312～S-411; F-313～S-411; D-314～S-411; D-315～S-411; F-316～S-411; A-317～S-411; D-318～S-411; L-319～S-411; V-320～S-411; P-321～S-411; F-322～S-411; D-323～S-411; S-324～S-411; W-325～S-411; E-326～S-411; P-327～S-411; L-328～S-411; M-329～S-411; R-330～S-411; K-331～S-411; L-332～S-411; G-333～S-411; L-334～S-411; M-335～S-411; D-336～S-411; N-337～S-411; E-338～S-411; I-339～S-411; K-340～S-411; V-341～S-411; A-342～S-411; K-343～S-411; A-344～S-411; E-345～S-411; A-346～S-411; A-347～S-411; G-348～S-411; H-349～S-411; R-350～S-411; D-351～S-411; T-352～S-411; L-353

【０１１３】

【化１－３】

～S-411; Y-354～S-411; T-355～S-411; M-356～S-411; L-357～S-411; I-358～S-411; K-359～S-411; W-360～S-411; V-361～S-411; N-362～S-411; K-363～S-411; T-364～S-411; G-365～S-411; R-366～S-411; D-367～S-411; A-368～S-411; S-369～S-411; V-370～S-411; H-371～S-411; T-372～S-411; L-373～S-411; L-374～S-411; D-375～S-411; A-376～S-411; L-377～S-411; E-378～S-411; T-379～S-411; L-380～S-411; G-381～S-411; E-382～S-411; R-383～S-411; L-384～S-411; A-385～S-411; K-386～S-411; Q-387～S-411; K-388～S-411; I-389～S-411; E-390～S-411; D-391～S-411; H-392～S-411; L-393～S-411; L-394～S-411; S-395～S-411; S-396～S-411; G-397～S-411; K-398～S-411; F-399～S-411; M-400～S-411; Y-401～S-411; L-402～S-411; E-403～S-411; G-404～S-411; N-405～S-411; および／または A-406～S-411

【０１１４】

別の実施形態において、ＴＲ７ポリペプチドのＮ末端欠失は、一般式n^6～１８４（n^6は、配列番号３において確認されるアミノ酸配列に相当する、１から１７９までの整数である）によって記載され得る。特定の実施形態において、本発明の抗体は、配列番号３に示されるＴＲ７細胞外ドメイン配列の、以下の残基のアミノ酸配列を含むか、あるいはこれらからなる、ＴＲ７のＮ末端欠失を結合する：

【０１１５】

【化２－１】

E-2～G-184; Q-3～G-184; R-4～G-184; G-5～G-184; Q-6～G-184; N-7～G-184; A-8～G-184; P-9～G-184; A-10～G-184; A-11～G-184; S-12～G-184; G-13～G-184; A-14～G-184; R-15～G-184; K-16～G-184; R-17～G-184; H-18～G-184; G-19～G-184; P-20～G-184; G-21～G-184; P-22～G-184; R-23～G-184; E-24～G-184; A-25～G-184; R-26～G-184; G-27～G-184; A-28～G-184; R-29～G-184; P-30～G-184; G-31～G-184; P-32～G-184; R-33～G-184; V-34～G-184; P-35～G-184; K-36～G-184; T-37～G-184; L-38～G-184; V-39～G-184; L-40～G-184; V-41～G-184; V-42～G-184; A-43～G-184; A-44～G-184; V-45～G-184; L-46～G-184; L-47～G-184; L-48～G-184; V-49～G-184; S-50～G-184; A-51～G-184; E-52～G-184; S-53～G-184; A-54～G-184; L-55～G-184; I-56～G-184; T-57～G-184; Q-58～G-184; Q-59～G-184; D-60～G-184; L-61～G-184; A-62～G-184; P-63～G-184; Q-64～G-184; Q-65～G-184; R-66～G-184; A-67～G-184; A-68～G-184; P-69～G-184; Q-70～G-184; Q-71～G-184; K-72～G-184; R-73～G-184; S-74～G-184; S-75～G-184; P-76～G-184; S-77～G-184; E-78～G-184; G-79～G-184; L-80～G-184; C-81～G-184; P-82～G-184; P-83～G-184; G-84～G-184; H-85～G-184; H-86～G-184; I-87～G-184; S-88～G-184; E-89～G-184; D-90～G-184; G-91～G-184; R-92～G-184; D-93～G-184; C-94～G-184; I-95～G-184; S-96～G-184; C-97～G-184; K-98～G-184; Y-99

【０１１６】

【化２－２】

～G-184; G-100 ～ G-184; Q-101 ～G-184; D-102～ G-184; Y-103 ～ G-184; S-104 ～ G-184; T-105 ～ G-184; H-106 ～ G-184; W-107 ～ G-184; N-108 ～ G-184; D-109 ～ G-184; L-110 ～ G-184; L-111 ～ G-184; F-112 ～ G-184; C-113 ～ G-184; L-114 ～ G-184; R-115 ～ G-184; C-116 ～ G-184; T-117 ～ G-184; R-118 ～ G-184; C-119 ～ G-184; D-120～ G-184; S-121 ～G-184; G-122 ～ G-184; E-123 ～ G-184; V-124 ～G-184; E-125 ～ G-184; L-126 ～ G-184; S-127 ～ G-184; P-128 ～ G-184; C-129 ～ G-184; T-130 ～ G-184; T-131 ～ G-184; T-132～ G-184; R-133 ～ G-184; N-134 ～ G-184; T-135 ～ G-184; V-136 ～ G-184; C-137 ～ G-184; Q-138 ～ G-184; C-139 ～ G-184; E-140～ G-184; E-141 ～ G-184; G-142 ～ G-184; T-143 ～ G-184; F-144 ～ G-184; R-145 ～ G-184; E-146 ～ G-184; E-147 ～ G-184; D-148 ～ G-184; S-149 ～ G-184; P-150 ～ G-184; E-151 ～ G-184; M-152 ～ G-184; C-153 ～G-184; R-154 ～ G-184; K-155 ～ G-184; C-156 ～ G-184; R-157～ G-184; T-158 ～ G-184; G-159 ～ G-184; C-160 ～ G-184; P-161 ～ G-184; R-162 ～ G-184; G-163 ～ G-184; M-164 ～ G-184; V-165 ～ G-184; K-166 ～ G-184; V-167 ～ G-184; G-168 ～ G-184; D-169 ～ G-184; C-170 ～ G-184; T-171 ～ G-184; P-172 ～ G-184; W-173 ～ G-184; S-174 ～ G-184; D-175 ～ G-184; I-176 ～ G-184; E-177 ～ G-184; C-178 ～ G-184; および／または V-179 ～ G-184;

【０１１７】

また、上述のように、仮にタンパク質のＣ末端からの１つ以上のアミノ酸の欠失が、このタンパク質の１つ以上の生物学的機能の変異または喪失を生じたとしても、他の機能上の活性（例えば、生物学的活性、多量体化する能力、ＴＲ７リガンド（例えば、ＴＲＡＩＬ）に結合する能力）は、なお保持され得る。例えば、短縮されたＴＲ７ポリペプチドの、完全形態または成熟形態のポリペプチドを認識する抗体を誘導する能力および／またはこれに結合する能力は、完全形態または成熟形態のポリペプチドの残基の半分以下がＣ末端から除去された場合、通常は保持される。完全なポリペプチドのＣ末端残基を欠いている特定のポリペプチドが、このような免疫原性活性を保持するかどうかは、本明細書中に記載される慣用的方法およびその他当該分野に公知の別の方法により、容易に決定され得る。多数のＣ末端アミノ酸残基が欠失されたＴＲ７ポリペプチドが、いくらかの生物学的活性または免疫原性活性を保持しうることは、あり得ないことではない。実際、６つのＴＲ７アミノ酸残基と同程度に少ないアミノ酸で構成されるペプチドは、しばしば免疫応答を引き起こし得る。

【０１１８】

従って、本発明は、配列番号３の位置番号５２においてグルタミン酸残基までに示される、ＴＲ７ポリペプチドのアミノ酸配列のカルボキシル末端から欠失された１つ以上の残基を有するポリペプチドを結合する抗体を、さらに提供する。特に、本発明は、配列番号３の残基５２－m^5（m^5は、配列番号３におけるアミノ酸残基の位置に相当する、５７から４１０までの整数である）のアミノ酸配列を含む、ポリペプチドを結合する抗体を、提供する。

【０１１９】

より詳細には、本発明は、配列番号３に示されるＴＲ７配列の、以下の残基のアミノ酸配列を含むか、あるいはこれらからなる、ポリペプチドを結合する抗体を提供する：

【０１２０】

【化３－１】

E-52～M-410; E-52～A-409; E-52～S-408; E-52～D-407; E-52～A-406; E-52～N-405; E-52～G-404; E-52～E-403; E-52～L-402; E-52～Y-401; E-52～M-400; E-52～F-399; E-52～K-398; E-52～G-397; E-52～S-396; E-52～S-395; E-52～L-394; E-52～L-393; E-52～H-392; E-52～D-391; E-52～E-390; E-52～I-389; E-52～K-388; E-52～Q-387; E-52～K-386; E-52～A-385; E-52～L-384; E-52～R-383; E-52～E-382; E-52～G-381; E-52～L-380; E-52～T-379; E-52～E-378; E-52～L-377; E-52～A-376; E-52～D-375; E-52～L-374; E-52～L-373; E-52～T-372; E-52～H-371; E-52～V-370; E-52～S-369; E-52～A-368; E-52～D-367; E-52～R-366; E-52～G-365; E-52～T-364; E-52～K-363; E-52～N-362; E-52～V-361; E-52～W-360; E-52～K-359; E-52～I-358; E-52～L-357; E-52～M-356; E-52～T-355; E-52～Y-354; E-52～L-353; E-52～T-352; E-52～D-351; E-52～R-350; E-52～H-349; E-52～G-348; E-52～A-347; E-52～A-346; E-52～E-345; E-52～A-344; E-52～K-343; E-52～A-342; E-52～V-341; E-52～K-340; E-52～I-339; E-52～E-338; E-52～N-337; E-52～D-336; E-52～M-335; E-52～L-334; E-52～G-333; E-52～L-332; E-52～K-331; E-52～R-330; E-52～M-329; E-52～L-328; E-52～P-327; E-52～E-326; E-52～W-325; E-52～S-324; E-52～D-323; E-52～F-322; E-52～P-321; E-52～V-320; E-52～L-319; E-52～D-318; E-52～A-317; E-52～F-316; E-52～D-315; E-52～D-314; E-52～F-313; E-52～C-312; E-52～Q-311; E-52～R-310; E-52～L-309; E-52～T-308; E-52～E-307; E-52～T-306; E-52～P-305; E-52～D-304; E-52～G-303; E-52～E-302; E-52～N-301; E-52～A-300; E-52～P-299; E-52～V-298; E-52～L-297; E-52～L-296; E-52～R-295; E-52～R-294; E-52～R-293; E-52～Q-292; E-52～S-291; E-52～R-290; E-52～E-289; E-52～A-288; E-52～E-287; E-52～A-286; E-52～P-285; E-52～E-284; E-52～L-283; E-52～L-282; E-52～H-281; E-52～E-280; E-52～S-279; E-52～E-278; E-52～G-277; E-52～P-276; E-52～S-275; E-52～L-274; E-52～M-273; E-52～N-272; E-52～V-271; E-52～G-270; E-52～T-269; E-52～P-268; E-52～E-267; E-52～A-266; E-52～P-265; E-52～E-264; E-52～Q-263; E-52～V-262; E-52～E-261; E-52～M-260; E-52～E-259; E-52～Q-258; E-52～E-257; E-52～P-256; E-52～V-255; E-52

【０１２１】

【化３－２】

～ Q-254; E-52～ T-253; E-52～ P-252; E-52～ Q-251; E-52～ L-250; E-52～ I-249; E-52～ S-248; E-52～ V-247; E-52～ I-246; E-52～ E-245; E-52～ N-244; E-52～ L-243; E-52～ V-242; E-52～ N-241; E-52～ D-240; E-52～ E-239; E-52～ A-238; E-52～ G-237; E-52～ P-236; E-52～ R-235; E-52～ Q-234; E-52～ S-233; E-52～ S-232; E-52～ R-231; E-52～ D-230; E-52～ V-229; E-52～ R-228; E-52～ E-227; E-52～ P-226; E-52～ D-225; E-52～ G-224; E-52～ G-223; E-52～ G-222; E-52～ G-221; E-52～ S-220; E-52～ C-219; E-52～ I-218; E-52～ G-217; E-52～ K-216; E-52～ L-215; E-52～ Y-214; E-52～ P-213; E-52～ L-212; E-52～ V-211; E-52～ K-210; E-52～ K-209; E-52～ W-208; E-52～ L-207; E-52～ L-206; E-52～ S-205; E-52～ K-204; E-52～ C-203; E-52～ V-202; E-52～ F-201; E-52～ V-200; E-52～ A-199; E-52～ V-198; E-52～ I-197; E-52～ L-196; E-52～ V-195; E-52～ V-194; E-52～ A-193; E-52～ A-192; E-52～ V-191; E-52～ T-190; E-52～ V-189; E-52～ G-188; E-52～ I-187; E-52～ I-186; E-52～ I-185; E-52～ G-184; E-52～ S-183; E-52～ E-182; E-52～ K-181; E-52～ H-180; E-52～ V-179; E-52～ C-178; E-52～ E-177; E-52～ I-176; E-52～ D-175; E-52～ S-174; E-52～ W-173; E-52～ P-172; E-52～ T-171; E-52～ C-170; E-52～ D-169; E-52～ G-168; E-52～ V-167; E-52～ K-166; E-52～ V-165; E-52～ M-164; E-52～ G-163; E-52～ R-162; E-52～ P-161; E-52～ C-160; E-52～ G-159; E-52～ T-158; E-52～ R-157; E-52～ C-156; E-52～ K-155; E-52～ R-154; E-52～ C-153; E-52～ M-152; E-52～ E-151; E-52～ P-150; E-52～ S-149; E-52～ D-148; E-52～ E-147; E-52～ E-146; E-52～ R-145; E-52～ F-144; E-52～ T-143; E-52～ G-142; E-52～ E-141; E-52～ E-140; E-52～ C-139; E-52～ Q-138; E-52～ C-137; E-52～ V-136; E-52～ T-135; E-52～ N-134; E-52～ R-133; E-52～ T-132; E-52～ T-131; E-52～ T-130; E-52～ C-129; E-52～ P-128; E-52～ S-127; E-52～ L-126; E-52～ E-125; E-52～ V-124; E-52～ E-123; E-52～ G-122; E-52～ S-121; E-52～ D-120; E-52～ C-119; E-52～ R-118; E-52～ T-117; E-52～ C-116; E-52～ R-115; E-52～ L-114; E-52～ C-113; E-52～ F-112; E-52～ L-111; E-52～ L-110; E-52～ D-109; E-52～ N-108; E-52～ W-107; E-52～ H-106; E-52～ T-105; E-52～ S-104; E-52～ Y-103; E-52～ D-102; E-52～ Q-101; E-52～ G-100; E-52～ Y-99; E-52～ K-98; E-52～ C-97; E-52～ S-96; E-52～ I-95; E-52～ C-94; E-52～ D-93; E-52～ R-92; E-52～ G-91; E-52～ D-90; E-52～ E-89; E-52～ S-88; E-52～ I-87; E-52～ H-86; E-52～ H-85; E-52～ G-84; E-52～ P-83; E-52～ P-82; E-52～ C-81; E-52～ L-80; E-52～ G-79; E-52～ E-78; E-52～ S-77; E-52～ P-76; E-52～ S-75; E-52～ S-74; E-52～ R-73; E-52～ K-72; E-52～ Q-71; E-52～ Q-70; E-52～ P-69; E-52～ A-68; E-52～ A-67; E-52～ R-66; E-52～ Q-65; E-52～ Q-64; E-52～ P-63; E-52～ A-62; E-52～ L-61; E-52～ D-60; E-52～ Q-59; E-52～ Q-58; および／または E-52～ T-57;

【０１２２】

別の実施形態において、本発明の抗体は、一般式５２－ｍ^{6}（ｍ^{6}は、配列番号３において確認されるアミノ酸配列に相当する、５７から１８３までの整数である）によって記載され得る、ＴＲ７ポリペプチドのＣ末端欠失に結合する。特定の実施形態において、本発明の抗体は、配列番号３に示されるＴＲ７細胞外ドメイン配列の、以下の残基のアミノ酸配列を含むか、あるいはこれらからなる、ＴＲ７のＣ末端欠失を結合する：

【０１２３】
【化４】

E-52
～S-183; E-52～E-182; E-52～K-181; E-52～H-180; E-52～V-179; E-52～C-178; E-52～E-177; E-52～I-176; E-52～D-175; E-52～S-174; E-52～W-173; E-52～P-172; E-52～T-171; E-52～C-170; E-52～D-169; E-52～G-168; E-52～V-167; E-52～K-166; E-52～V-165; E-52～M-164; E-52～G-163; E-52～R-162; E-52～P-161; E-52～C-160; E-52～G-159; E-52～T-158; E-52～R-157; E-52～C-156; E-52～K-155; E-52～R-154; E-52～C-153; E-52～M-152; E-52～E-151; E-52～P-150; E-52～S-149; E-52～D-148; E-52～E-147; E-52～E-146; E-52～R-145; E-52～F-144; E-52～T-143; E-52～G-142; E-52～E-141; E-52～E-140; E-52～C-139; E-52～Q-138; E-52～C-137; E-52～V-136; E-52～T-135; E-52～N-134; E-52～R-133; E-52～T-132; E-52～T-131; E-52～T-130; E-52～C-129; E-52～P-128; E-52～S-127; E-52～L-126; E-52～E-125; E-52～V-124; E-52～E-123; E-52～G-122; E-52～S-121; E-52～D-120; E-52～C-119; E-52～R-118; E-52～T-117; E-52～C-116; E-52～R-115; E-52～L-114; E-52～C-113; E-52～F-112; E-52～L-111; E-52～L-110; E-52～D-109; E-52～N-108; E-52～W-107; E-52～H-106; E-52～T-105; E-52～S-104; E-52～Y-103; E-52～D-102; E-52～Q-101; E-52～G-100; E-52～Y-99; E-52～K-98; E-52～C-97; E-52～S-96; E-52～I-95; E-52～C-94; E-52～D-93; E-52～R-92; E-52～G-91; E-52～D-90; E-52～E-89; E-52～S-88; E-52～I-87; E-52～H-86; E-52～H-85; E-52～G-84; E-52～P-83; E-52～P-82; E-52～C-81; E-52～L-80; E-52～G-79; E-52～E-78; E-52～S-77; E-52～P-76; E-52～S-75; E-52～S-74; E-52～R-73; E-52～K-72; E-52～Q-71; E-52～Q-70; E-52～P-69; E-52～A-68; E-52～A-67; E-52～R-66; E-52～Q-65; E-52～Q-64; E-52～P-63; E-52～A-62; E-52～L-61; E-52～D-60; E-52～Q-59; E-52～Q-58; および／または E-52～T-57;

【０１２４】
本発明は、ＴＲ７ポリペプチドのアミノ末端およびカルボキシル末端の両方から欠失された１つ以上のアミノ酸を有するポリペプチドを結合する抗体もまた、提供する。このような抗体は、配列番号３の残基n^5-m^5および／またはn^6-m^6を有する（n^5、n^6、m^5、およびm^6は、上述の整数である）と、一般に記載され得る。

【０１２５】
ＡＴＣＣ寄託番号９７９２０号において含まれるｃＤＮＡクローンにコードされる、完全なＴＲ７アミノ酸配列の部分からなるポリペプチドを結合する抗体もまた、提供される。ここで、この部分は、ＡＴＣＣ寄託番号９７９２０号において含まれるｃＤＮＡクローンにコードされる完全なアミノ酸配列の、アミノ末端から１から約７８までのアミノ酸を除外するか、もしくはカルボキシル末端から１から約２３３までのアミノ酸を除外するか、または、ＡＴＣＣ寄託番号９７９２０号において含まれるｃＤＮＡクローンにコードされる完全なアミノ酸配列の、上記のアミノ末端欠失およびカルボキシル末端欠失の任意の組み合わせを除外する。

【０１２６】
好ましくは、本発明の抗体は、細胞外ドメインの一部（すなわち、この中の任意のタンパク質は、可溶であると予想されることから、配列番号３の残基５２～１８４の範囲内）だけを含むＮ末端欠失変異体およびＣ末端欠失変異体を結合する。

【０１２７】
ＴＲ７の幾つかのアミノ酸配列が、タンパク質の構造または機能の有意の効果なしに変えられ得ることは、当該分野に認められる。配列におけるこのような相違が企図される場合、タンパク質には活性を決定する重要領域が存在することが、記憶されるべきである。このような領域は、通常、リガンド結合部位もしくはデスドメイン、またはこれらに影響する３次構造を作り上げる残基を含む。
【０１２８】
従って、本発明は、ＴＲ７タンパク質活性を実質的に示すか、または下で議論されるタンパク質部分のようなＴＲ７の領域を含む、種々のＴＲ７タンパク質を結合する抗体を、さらに含む。このような変異体としては、欠失、挿入、逆位、反復、および型置換（ｔｙｐｅ　ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｉｏｎ）が挙げられる。どのようなアミノ酸変化が表現型において静的であるかに関する指針は、Ｂｏｗｉｅ，Ｊ．Ｕ．ら，Ｓｃｉｅｎｃｅ　２４７：１３０６－１３１０（１９９０）において見出され得る。
【０１２９】
従って、本発明の抗体は、配列番号３のポリペプチドのフラグメント、誘導体、または類似物、もしくはＡＴＣＣ寄託番号９７９２０号におけるｃＤＮＡにコードされるポリペプチドの類似物を、結合し得る。このようなフラグメント、改変体または誘導体は、以下であり得る：（ｉ）少なくとも１つ以上のアミノ酸残基が、保存的または非保存的アミノ酸残基（好ましくは保存的アミノ酸残基、およびより好ましくは少なくとも１つだが１０未満の保存的アミノ酸残基）と置換され、そしてこのような置換されたアミノ酸残基が、１つの遺伝子暗号によってコードされ得るか、またはされなくてもいいようなもの（ｉｉ）１つ以上のアミノ酸残基が、置換基を含むもの、または（ｉｉｉ）成熟ポリペプチドが、ポリペプチドの半減期を延長させる化合物（例えば、ポリエチレングリコール）のような他の化合物と融合されるようなもの、または（ｉｖ）さらなるアミノ酸（ＩｇＧ　Ｆｃ融合領域ペプチドまたはリーダー配列もしくは分泌配列のようなアミノ酸）が、成熟ポリペプチドへ融合されるようなもの（これらのアミノ酸は、成熟ポリペプチドまたはタンパク質配列を精製するために使用される）。このようなフラグメント、誘導体および類似物は、本明細書中で教示する当業者の範囲内とみなされる。
【０１３０】
特に興味があることは、電荷を帯びたアミノ酸の、別の電荷を帯びたアミノ酸との置換、または中性アミノ酸もしくは負の電荷を帯びたアミノ酸との置換である。後者は、陽の電荷を減少されたタンパク質において、ＴＲ７タンパク質の特性を改善するという結果を生じた。凝集の防止は、非常に望ましい。タンパク質の凝集は、活性の喪失を生じるだけでなく、薬学的処方物を調製する場合に問題にもなり得る。なぜなら、これらは、免疫原性であり得るからである。（Ｐｉｎｃｋａｒｄら，Ｃｌｉｎ　Ｅｘｐ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２：３３１－３４０（１９６７）；Ｒｏｂｂｉｎｓら，Ｄｉａｂｅｔｅｓ　３６：８３８－８４５（１９８７）；Ｃｌｅｌａｎｄら，Ｃｒｉｔ．Ｒｅｖ．Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ　Ｄｒｕｇ　Ｃａｒｒｉｅｒ　Ｓｙｓｔｅｍｓ　１０：３０７－３７７（１９９３））。
【０１３１】
アミノ酸の置き換えは、細胞表面レセプターへの結合選択性を変化させ得る。Ｏｓｔａｄｅら，Ｎａｔｕｒｅ　３６１：２６６－２６８（１９９３）は、ＴＮＦ－αの、ＴＮＦレセプターの２つの公知の型のうち１つだけへの選択的結合を生じる特定の変異を、記載する。従って、本発明の抗体は、自然変異または人工操作のどちらかによる、１つ以上のアミノ酸の置換、欠失または付加を含む、ＴＲ７レセプターを、結合し得る。
【０１３２】
示されるように、変化は、保存的アミノ酸置換（タンパク質の折り畳みまたは活性に有意に影響しない）のように、好ましくは軽度の性質である（表３を参照のこと）。
【０１３３】

【表３】

表３　保存的アミノ酸置換

芳香族	フェニルアラニン トリプトファン チロシン
疎水性	ロイシン イソロイシン バリン
極性	グルタミン アスパラギン
塩基性	アルギニン リジン ヒスチジン
酸性	アスパラギン酸 グルタミン酸
低分子	アラニン セリン トレオニン メチオニン グリシン

【０１３４】

特定の実施形態において、配列番号３のアミノ酸配列および／または本明細書中に記載される任意のポリペプチドフラグメント（例えば、細胞外ドメイン）における置換、付加または欠失の数は、７５、７０、６０、５０、４０、３５、３０、２５、２０、１５、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、１または３０－２０、２０－１５、２０－１０、１５－１０、１０－１、５－１０、１－５、１－３または１－２である。

【０１３５】

特定の実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ７ポリペプチドまたはそれらのフラグメントもしくは改変体（特に、ＴＲ７の細胞外可溶性ドメインを含むかまたはそれらからなるフラグメント）に結合し、ＴＲ７において、以下のいずれか１つかそれ以上の保存的変異を含む：

【０１３６】

【化５－１】

配列番号3の M1は以下で置換される:A, G, I, L, S, TまたはV; E2は以下で置換される:D; Q3は以下で置換される:N; R4は以下で置換される:HまたはK; G5は以下で置換される: A, I, L, S, T, MまたはV; Q6は以下で置換される:N; N7は以下で置換される:Q; A8は以下で置換される:G, I, L, S, T, MまたはV; A10は以下で置換される:G, I, L, S, T, MまたはV; A11は以下で置換される:G, I, L, S, T, MまたはV; S12は以下で置換される:A, G, I, L, T, MまたはV; G13は以下で置換される:A, I, L, S, T, M, またはV; A14は以下で置換される: G, I, L, S, T, MまたはV; R15は以下で置換される:HまたはK; K16は以下で置換される: HまたはR; R17は以下で置換される: HまたはK; H18は以下で置換される:KまたはR; G19は以下で置換される: A, I, L, S, T, MまたはV; G21は以下で置換される: A, I, L, S, T, MまたはV; R23は以下で置換される:Hまたは

【０１３７】

【化５－２】

K; E24は以下で置換される:D; A25は以下で置換される:G, I, L, S, T, MまたはV; R26は以下で置換される:Hまたは K; G27は以下で置換される:A, I, L, S, T, MまたはV; A28は以下で置換される:G, I, L, S, T, MまたはV; R29 は以下で置換される: HまたはK; G31は以下で置換される:A, I, L, S, T, M, or V; R33は以下で置換される:Hまたは K; V34は以下で置換される:A, G, I, L, S, TまたはM; K36は以下で置換される:HまたはR; T37は以下で置換される: A, G, I, L, S, MまたはV; L38は以下で置換される:A, G, I, S, T, MまたはV; V39は以下で置換される:A, G, I, L, S, TまたはM; L40は以下で置換される:A, G, I, S, T, MまたはV; V41は以下で置換される:A, G, I, L, S, TまたはM; V42は以下で置換される:A, G, I, L, S, TまたはM; A43は以下で置換される: G, I, L, S, T, Mまたは V; A44は以下で置換される:G, I, L, S, T, MまたはV; V45は以下で置換される:A, G, I, L, S, TまたはM; L46 は以下で置換される: A, G, I, S, T, Mまたは V; L47 は以下で置換される:A, G, I, S, T, Mまたは V; L48 は以下で置換される: A, G, I, S, T, Mまたは V; V49 は以下で置換される: A, G, I, L, S, Tまたは M; S50 は以下で置換される: A, G, I, L, T, Mまたは V; A51 は以下で置換される: G, I, L, S, T, Mまたは V; E52 は以下で置換される: D; S53は以下で置換される:A, G, I, L, T, MまたはV; A54は以下で置換される:G, I, L, S, T, MまたはV; L55は以下で置換される:A, G, I, S, T, M,またはV; I56は以下で置換される:A, G, L, S, T, Mまたは V; T57は以下で置換される:A, G, I, L, S, MまたはV; Q58は以下で置換される: N; Q59は以下で置換される:N; D60は以下で置換される:E; L61は以下で置換される:A, G, I, S, T, MまたはV; A62は以下で置換される:G, I, L, S, T, Mまたは V; Q64は以下で置換される: N; Q65は以下で置換される: N; R66は以下で置換される: H,またはK; A67は以下で置換される:G, I, L, S, T, Mまたは V; A68は以下で置換される:G, I, L, S, T, Mまたは V; Q70 は以下で置換される:N; Q71は以下で置換される: N; K72は以下で置換される: HまたはR; R73は以下で置換される:H, またはK; S74は以下で置換される:A, G, I, L, T, Mまたは V; S75は以下で置換される:A, G, I, L, T, Mまたは V; S77は以下で置換される:A, G, I, L, T, MまたはV; E78は以下で置換される:D; G79は以下で置換される:A, I, L, S, T, Mまたは V; L80は以下で置換される:A, G, I, S, T, MまたはV; G84は以下で置換される:A, I, L, S, T, Mまたは V; H85は以下で置換される:KまたはR; H86は以下で置換される:KまたはR; I87は以下で置換される:A, G, L, S, T, Mまたは V; S88は以下で置換される:A, G, I, L, T, Mまたは V; E89は以下で置換される:D; D90 は以下で置換される: E; G91は以下で置換される:A, I, L, S, T, M, or V; R92は以下で置換される:HまたはK; D93 は以下で置換される: E; I95は以下で置換される:A, G, L, S, T, MまたはV; S96は以下で置換される:A, G, I, L, T, MまたはV; K98は以下で置換される:HまたはR; Y99は以下で置換される:FまたはW; G100は以下で置換される:A, I, L, S, T, Mまたは V; Q101は以下で置換される: N; D102は以下で置換される:E; Y103は以下で置換される:Fまたは W; S104は以下で置換される:A, G, I, L, T, Mまたは V; T105は以下で置換される:A, G, I, L, S, MまたはV; H106 は以下で置換される:Kまたは R; W107 は以下で置換される:Fまたは Y; N108は以下で置換される:Q; D109 は以下で置換される: E; L110は以下で置換される:A, G, I, S, T, Mまたは V; L111は以下で置換される:A, G, I, S, T, Mまたは V; F112は以下で置換される:Wまたは Y; L114は以下で置換される:A, G, I, S, T, Mまたは V; R115 は以下で置換される: Hまたは K; T117は以下で置換される:A, G, I, L, S, Mまたは V; R118は以下で置換される:H, またはK; D120 は以下で置換される:E; S121 は以下で置換される:A, G, I, L, T, Mまたは V; G122は以下で置換

【０１３８】

【化５－３】

される:A, I, L, S, T, MまたはV; E123は以下で置換される:D; V124は以下で置換される:A, G, I, L, S, TまたはM; E125は以下で置換される:D; L126は以下で置換される:A, G, I, S, T, MまたはV; S127は以下で置換される:A, G, I, L, T, MまたはV; T130は以下で置換される:A, G, I, L, S, MまたはV; T131は以下で置換される:A, G, I, L, S, MまたはV; T132は以下で置換される:A, G, I, L, S, MまたはV; R133は以下で置換される:HまたはK; N134は以下で置換される:Q; T135は以下で置換される:A, G, I, L, S, MまたはV; V136は以下で置換される:A, G, I, L, S, TまたはM; Q138は以下で置換される:N; E140は以下で置換される:D; E141は以下で置換される:D; G142は以下で置換される:A, I, L, S, T, M, or V; T143は以下で置換される:A, G, I, L, S, MまたはV; F144は以下で置換される:WまたはY; R145は以下で置換される:H, or K; E146は以下で置換される:D; E147は以下で置換される:D; D148は以下で置換される:E; S149は以下で置換される:A, G, I, L, T, MまたはV; E151は以下で置換される:D; M152は以下で置換される:A, G, I, L, S, TまたはV; R154は以下で置換される:HまたはK; K155は以下で置換される:HまたはR; R157は以下で置換される:HまたはK; T158は以下で置換される:A, G, I, L, S, MまたはV; G159は以下で置換される:A, I, L, S, T, MまたはV; R162は以下で置換される:HまたはK; G163は以下で置換される:A, I, L, S, T, M,またはV; M164は以下で置換される:A, G, I, L, S, TまたはV; V165は以下で置換される:A, G, I, L, S, TまたはM; K166は以下で置換される:HまたはR; V167は以下で置換される:A, G, I, L, S, TまたはM; G168は以下で置換される:A, I, L, S, T, MまたはV; D169は以下で置換される:E; T171は以下で置換される:A, G, I, L, S, MまたはV; W173は以下で置換される:FまたはY; S174は以下で置換される:A, G, I, L, T, M,またはV; D175は以下で置換される:E; I176は以下で置換される:A, G, L, S, T, MまたはV; E177は以下で置換される:D; V179は以下で置換される:A, G, I, L, S, TまたはM; H180は以下で置換される:KまたはR; K181は以下で置換される:HまたはR; E182は以下で置換される:D; S183は以下で置換される:A, G, I, L, T, MまたはV; G184は以下で置換される:A, I, L, S, T, MまたはV; I185は以下で置換される:A, G, L, S, T, MまたはV; I186は以下で置換される:A, G, L, S, T, MまたはV; I187は以下で置換される:A, G, L, S, T, M, またはV; G188は以下で置換される:A, I, L, S, T, MまたはV; V189は以下で置換される:A, G, I, L, S, TまたはM; T190は以下で置換される:A, G, I, L, S, MまたはV; V191は以下で置換される:A, G, I, L, S, TまたはM; A192は以下で置換される:G, I, L, S, T, MまたはV; A193は以下で置換される:G, I, L, S, T, MまたはV; V194は以下で置換される:A, G, I, L, S, TまたはM; V195は以下で置換される:A, G, I, L, S, TまたはM; L196は以下で置換される:A, G, I, S, T, MまたはV; I197は以下で置換される:A, G, L, S, T, MまたはV; V198は以下で置換される:A, G, I, L, S, TまたはM; A199は以下で置換される:G, I, L, S, T, MまたはV; V200は以下で置換される:A, G, I, L, S, TまたはM; F201は以下で置換される:W, or Y; V202は以下で置換される:A, G, I, L, S, TまたはM; K204は以下で置換される:HまたはR; S205は以下で置換される:A, G, I, L, T, MまたはV; L206は以下で置換される:A, G, I, S, T, MまたはV; L207は以下で置換される:A, G, I, S, T, M, またはV; W208は以下で置換される:FまたはY; K209は以下で置換される:H, or R; K210は以下で置換される:HまたはR; V211は以下で置換される:A, G, I, L, S, TまたはM; L212は以下で置換される:A, G, I, S, T, MまたはV; Y214は以下で置換される:FまたはW; L215は以下で置換される:A, G, I, S, T, MまたはV; K216は以下で置換

【０１３９】

【化５－４】

される: HまたはR; G217は以下で置換される:A, I, L, S, T, Mまたは V; I218は以下で置換される:A, G, L, S, T, Mまたは V; S220は以下で置換される: A, G, I, L, T, Mまたは V; G221は以下で置換される: A, I, L, S, T, M, または V; G222は以下で置換される: A, I, L, S, T, Mまたは V; G223は以下で置換される: A, I, L, S, T, Mまたは V; G224 は以下で置換される:A, I, L, S, T, Mまたは V; D225は以下で置換される:E; E227は以下で置換される: D; R228は以下で置換される:HまたはK; V229は以下で置換される: A, G, I, L, S, TまたはM; D230は以下で置換される: E; R231は以下で置換される: Hまたは K; S232 は以下で置換される:A, G, I, L, T, Mまたは V; S233 は以下で置換される:A, G, I, L, T, Mまたは V; Q234は以下で置換される:N; R235は以下で置換される:Hまたは K; G237 は以下で置換される:A, I, L, S, T, Mまたは V; A238 は以下で置換される:G, I, L, S, T, Mまたは V; E239は以下で置換される:D; D240は以下で置換される:E; N241は以下で置換される: Q; V242 は以下で置換される: A, G, I, L, S, TまたはM; L243は以下で置換される:A, G, I, S, T, Mまたは V; N244は以下で置換される:Q; E245は以下で置換される:D; I246は以下で置換される: A, G, L, S, T, Mまたは V; V247 は以下で置換される:A, G, I, L, S, Tまたは M; S248は以下で置換される:A, G, I, L, T, Mまたは V; I249は以下で置換される:A, G, L, S, T, Mまたは V; L250は以下で置換される: A, G, I, S, T, Mまたは V; Q251は以下で置換される: N; T253 は以下で置換される:A, G, I, L, S, Mまたは V; Q254は以下で置換される:N; V255は以下で置換される: A, G, I, L, S, TまたはM; E257は以下で置換される:D; Q258は以下で置換される:N; E259は以下で置換される:D; M260 は以下で置換される:A, G, I, L, S, Tまたは V; E261は以下で置換される:D; V262は以下で置換される:A, G, I, L, S, Tまたは M; Q263は以下で置換される:N; E264は以下で置換される:D; A266は以下で置換される:G, I, L, S, T, Mまたは V; E267 は以下で置換される: D; T269は以下で置換される: A, G, I, L, S, Mまたは V; G270 は以下で置換される: A, I, L, S, T, Mまたは V; V271は以下で置換される: A, G, I, L, S, Tまたは M; N272 は以下で置換される: Q; M273は以下で置換される:A, G, I, L, S, Tまたは V; L274は以下で置換される:A, G, I, S, T, Mまたは V; S275は以下で置換される:A, G, I, L, T, Mまたは V; G277は以下で置換される:A, I, L, S, T, Mまたは V; E278は以下で置換される:D; S279は以下で置換される:A, G, I, L, T, Mまたは V; E280は以下で置換される: D; H281は以下で置換される: Kまたは R; L282は以下で置換される: A, G, I, S, T, Mまたは V; L283 は以下で置換される: A, G, I, S, T, Mまたは V; E284は以下で置換される:D; A286は以下で置換される:G, I, L, S, T, Mまたは V; E287 は以下で置換される: D; A288 は以下で置換される: G, I, L, S, T, Mまたは V; E289 は以下で置換される:D; R290は以下で置換される:Hまたは K; S291は以下で置換される:A, G, I, L, T, M, or V; Q292 は以下で置換される: N; R293は以下で置換される:Hまたは K; R294は以下で置換される:Hまたは K; R295 は以下で置換される: Hまたは K; L296は以下で置換される: A, G, I, S, T, Mまたは V; L297は以下で置換される:A, G, I, S, T, Mまたは V; V298は以下で置換される:A, G, I, L, S, Tまたは M; A300は以下で置換される:G, I, L, S, T, Mまたは V; N301は以下で置換される:Q; E302は以下で置換される:D; G303は以下で置換される:A, I, L, S, T, Mまたは V; D304は以下で置換される:E; T306は以下で置換される:A, G, I, L, S, Mまたは V; E307 は以下で置換される: D; T308は以下で置換される:A, G, I, L, S, Mまたは V; L309は以下で置換される:A, G, I, S, T, Mまたは V; R310は以下で置換される:Hまたは K; Q311は以下で置換される:N; F313は以下で置換される:Wまたは

【０１４０】

【化５－５】

Y; D314 は以下で置換される: E; D315 は以下で置換される: E; F316 は以下で置換される: W,または Y; A317 は以下で置換される: G, I, L, S, T, Mまたは V; D318 は以下で置換される:E; L319は以下で置換される:A, G, I, S, T, Mまたは V; V320は以下で置換される: A, G, I, L, S, T, or M; F322は以下で置換される:W,またはY; D323 は以下で置換される:E; S324は以下で置換される: A, G, I, L, T, Mまたは V; W325は以下で置換される:F,またはY; E326は以下で置換される:D; L328は以下で置換される:A, G, I, S, T, Mまたは V; M329 は以下で置換される:A, G, I, L, S, T, または V; R330 は以下で置換される:H,または K; K331 は以下で置換される: H,またはR; L332 は以下で置換される: A, G, I, S, T, M,または V; G333 は以下で置換される: A, I, L, S, T, M,または V; L334 は以下で置換される: A, G, I, S, T, M,または V; M335 は以下で置換される:A, G, I, L, S, Tまたは V; D336 は以下で置換される:E; N337 は以下で置換される:Q; E338 は以下で置換される:D; I339は以下で置換される:A, G, L, S, T, Mまたは V; K340は以下で置換される:Hまたは R; V341は以下で置換される: A, G, I, L, S, Tまたは M; A342 は以下で置換される: G, I, L, S, T, M,または V; K343 は以下で置換される:H,または R; A344 は以下で置換される: G, I, L, S, T, Mまたは V; E345は以下で置換される:D; A346は以下で置換される:G, I, L, S, T, M, または V; A347は以下で置換される:G, I, L, S, T, Mまたは V; G348は以下で置換される: A, I, L, S, T, M,または V; H349 は以下で置換される:Kまたは R; R350 は以下で置換される:Hまたは K; D351 は以下で置換される:E; T352 は以下で置換される: A, G, I, L, S, Mまたは V; L353は以下で置換される: A, G, I, S, T, M,または V; Y354 は以下で置換される:Fまたは W; T355は以下で置換される:A, G, I, L, S, M,または V; M356は以下で置換される:A, G, I, L, S, Tまたは V; L357は以下で置換される:A, G, I, S, T, M, or V; I358は以下で置換される:A, G, L, S, T, Mまたは V; K359は以下で置換される:H,または R; W360は以下で置換される:F,または Y; V361 は以下で置換される: A, G, I, L, S, Tまたは M; N362は以下で置換される: Q; K363は以下で置換される: H,または R; T364 は以下で置換される: A, G, I, L, S, M,または V; G365 は以下で置換される:A, I, L, S, T, M,または V; R366 は以下で置換される: Hまたは K; D367 は以下で置換される:E; A368 は以下で置換される:G, I, L, S, T, Mまたは V; S369 は以下で置換される: A, G, I, L, T, M,または V; V370は以下で置換される: A, G, I, L, S, T,または M; H371は以下で置換される: Kまたは R; T372は以下で置換される: A, G, I, L, S, Mまたは V; L373は以下で置換される: A, G, I, S, T, Mまたは V; L374 は以下で置換される:A, G, I, S, T, Mまたは V; D375 は以下で置換される: E; A376 は以下で置換される:G, I, L, S, T, Mまたは V; L377は以下で置換される:A, G, I, S, T, M,または V; E378 は以下で置換される:D; T379 は以下で置換される:A, G, I, L, S, M,または V; L380 は以下で置換される:A, G, I, S, T, Mまたは V; G381 は以下で置換される: A, I, L, S, T, M,または V; E382 は以下で置換される:D; R383 は以下で置換される:Hまたは K; L384 は以下で置換される:A, G, I, S, T, M,または V; A385 は以下で置換される: G, I, L, S, T, M,または V; K386は以下で置換される: H,または R; Q387 は以下で置換される:N; K388 は以下で置換される: Hまたは R; I389は以下で置換される:A, G, L, S, T, Mまたは V; E390は以下で置換される:D; D391は以下で置換される:E; H392は以下で置換される:Kまたは R; L393は以下で置換される:A, G, I, S, T, M, または V; L394は以下で置換される:A, G, I, S, T, Mまたは V; S395は以下で置換される:A, G, I, L, T, Mまたは V; S396は以下で置換される:A, G, I, L, T, Mまたは V; G397は以下で置換される:A, I, L, S, T, Mまたは V;

【０１４１】

【化５－６】

K398は以下で置換される:HまたはR; F399は以下で置換される:WまたはY; M400は以下で置換される:A, G, I, L, S, TまたはV; Y401は以下で置換される:FまたはW; L402は以下で置換される:A, G, I, S, T, MまたはV; E403は以下で置換される: D; G404は以下で置換される:A, I, L, S, T, MまたはV; N405は以下で置換される:Q; A406は以下で置換される: G, I, L, S, T, MまたはV; D407は以下で置換される:E; S408は以下で置換される:A, G, I, L, T, MまたはV; A409は以下で置換される:G, I, L, S, T, MまたはV; M410は以下で置換される:A, G, I, L, S, TまたはV;および/またはS411は以下で置換される: A, G, I, L, T, MまたはV

【０１４２】

特定の実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ７ポリペプチドまたはそれらのフラグメントもしくは改変体（特に、ＴＲ７の細胞外可溶性ドメインを含むか、またはそれらからなるフラグメント）に結合し、ＴＲにおいて、以下のいずれか１つまたはそれ以上の非保存的変異を含む：

【０１４３】

【化６－１】

配列番号3の M1は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; E2は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; Q3は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, PまたはC; R4は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; G5は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; Q6は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, PまたはC; N7は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, PまたはC; A8は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; P9は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, YまたはC; A10は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; A11は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; S12は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; G13は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; A14は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; R15は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; K16は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; R17は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; H18は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; G19は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; P20は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, YまたはC; G21は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; P22は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, YまたはC; R23は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; E24は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; A25は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; R26は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; G27は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; A28は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; R29は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; P30は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, YまたはC; G31は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; P32は以下で置換される:D, E, H, K, R, A,

【０１４４】
【化６－２】

G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Yまたは C; R33 は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, Pまたは C; V34は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Pまたは C; P35 は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Yまたは C; K36は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, Pまたは C; T37は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Pまたは C; L38 は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Pまたは C; V39 は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Pまたは C; L40は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Pまたは C; V41 は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,または C; V42 は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Pまたは C; A43は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Pまたは C; A44 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Pまたは C; V45 は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Pまたは C; L46 は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,または C; L47 は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Pまたは C; L48 は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Pまたは C; V49は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Pまたは C; S50 は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,または C; A51 は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Pまたは C; E52は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, Pまたは C; S53は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, または C; A54は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Pまたは C; L55は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Pまたは C; I56は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Pまたは C; T57 は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Pまたは C; Q58 は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, Pまたは C; Q59は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, Pまたは C; D60 は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, または C; L61は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Pまたは C; A62は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Pまたは C; P63 は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Yまたは C; Q64 は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, Pまたは C; Q65は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, Pまたは C; R66は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, Pまたは C; A67は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Pまたは C; A68は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Pまたは C; P69 は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Yまたは C; Q70は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, Pまたは C; Q71は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, Pまたは C; K72は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, Pまたは C; R73は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, または C; S74は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Pまたは C; S75は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Pまたは C; P76は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Yまたは C; S77 は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Pまたは C; E78は以下で置換

【０１４５】

【化６－３】

される: H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; G79は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; L80は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; C81は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, YまたはP; P82は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, YまたはC; P83は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, YまたはC; G84は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; H85は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; H86は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; I87は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; S88は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; E89は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; D90は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; G91は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; R92は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; D93は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; C94は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, YまたはP; I95は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; S96は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; C97は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, YまたはP; K98は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; Y99は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, PまたはC; G100は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; Q101は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, PまたはC; D102は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; Y103は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, PまたはC; S104は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; T105は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; H106は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; W107は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, PまたはC; N108は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, PまたはC; D109は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; L110は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; L111は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; F112は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, PまたはC; C113は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, YまたはP; L114は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; R115は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; C116は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, YまたはP; T117は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; R118は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; C119は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, YまたはP; D120は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W,

【０１４６】

【化６－４】

Y, PまたはC; S121は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; G122は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; E123は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; V124は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; E125は以下で置換される: H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; L126は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; S127は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; P128は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, YまたはC; C129は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, YまたはP; T130は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; T131は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; T132は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; R133は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; N134は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, PまたはC; T135は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; V136は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; C137は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, YまたはP; Q138は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, PまたはC; C139は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, YまたはP; E140は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; E141は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; G142は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; T143は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; F144は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, PまたはC; R145は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; E146は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; E147は以下で置換される: H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; D148は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; S149は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; P150は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, YまたはC; E151は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; M152は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; C153は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, YまたはP; R154は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; K155は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; C156は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, YまたはP; R157は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; T158は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; G159は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; C160は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, YまたはP; P161は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, YまたはC; R162は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; G163は以下で置換される:D, E, H, K,

【０１４７】

【化６－５】

R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; M164は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; V165は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; K166は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; V167は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; G168は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; D169は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; C170は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, YまたはP; T171は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; P172は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, YまたはC; W173は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, PまたはC; S174は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; D175は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; I176は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; E177は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; C178は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, YまたはP; V179は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; H180は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; K181は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; E182は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; S183は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; G184は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; I185は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; I186は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; I187は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; G188は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; V189は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; T190は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; V191は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; A192は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; A193は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; V194は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; V195は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; L196は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; I197は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; V198は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; A199は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; V200は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; F201は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, PまたはC; V202は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; C203は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, YまたはP; K204は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; S205は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; L206は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; L207は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; W208は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, PまたはC; K209は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M,

【０１４８】

【化６－６】

V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; K210は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; V211は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; L212は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; P213は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, YまたはC; Y214は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, PまたはC; L215は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; K216は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, FまたはC; G217は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; I218は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; C219は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, or P; S220は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; G221は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; G222は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; G223は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; G224は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; D225は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; P226は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, YまたはC; E227は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; R228は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; V229は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; D230は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; R231は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; S232は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; S233は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; Q234は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, PまたはC; R235は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; P236は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, YまたはC; G237は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; A238は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; E239は以下で置換される: H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; D240は以下で置換される: H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; N241は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, PまたはC; V242は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; L243は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; N244は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, PまたはC; E245は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; I246は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; V247は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; S248は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; I249は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; L250は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; Q251は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, PまたはC; P252は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, YまたはC; T253は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Pまたは

【０１４９】

【化６－７】

C; Q254は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, PまたはC; V255は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; P256は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, YまたはC; E257は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; Q258は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, PまたはC; E259は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; M260は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; E261は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; V262は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; Q263は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, PまたはC; E264は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; P265は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, YまたはC; A266は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; E267は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, or C; P268は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, or C; T269は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, FまたはC; G270は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; V271は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; N272は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, PまたはC; M273は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; L274は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; S275は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; P276は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, YまたはC; G277は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; E278は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; S279は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; E280は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; H281は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; L282は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; L283は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; E284は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, FまたはC; P285は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, YまたはC; A286は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; E287は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; A288は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; F289は以下で置換される: H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; R290は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; S291は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; Q292は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, PまたはC; R293は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; R294は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; R295は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; L296は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Pまたは

【０１５０】

【化６－８】

C; L297は以下で置換されるD, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; V298は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; P299は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, YまたはC; A300は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; N301は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, FまたはC; E302は以下で置換される: H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; G303は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; D304は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; P305は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, YまたはC; T306は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; E307は以下で置換されるH, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; T308は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; L309は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, FまたはC; R310は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; Q311は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, PまたはC; C312は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, YまたはP; F313は以下で置換されるD, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, PまたはC; D314は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; D315は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; F316は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, PまたはC; A317は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; D318は以下で置換されるH, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; L319は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, FまたはC; V320は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; P321は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, YまたはC; F322は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, PまたはC; D323は以下で置換される: H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; S324は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, FまたはC; W325は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, PまたはC; E326は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; P327は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, YまたはC; L328は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; M329は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; R330は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; K331は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; L332は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; G333は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; L334は以下で置換されるD, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Pまたは C; M335は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; D336は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; N337は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, PまたはC; E338は以下で置換されるH, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, Pまたは C; I339は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; K340

【０１５１】

【化６－９】

は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; V341は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; A342は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; K343は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; A344は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; E345は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; A346は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; A347は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; G348は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; H349は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; R350は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; D351は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; T352は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; L353は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; Y354は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, PまたはC; T355は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; M356は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; L357は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; I358は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; K359は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; W360は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, P,またはC; V361は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; N362は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, PまたはC; K363は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; T364は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; G365は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; R366は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; D367は以下で置換されるH, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; A368は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; S369は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; V370は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; H371は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; T372は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; L373は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; L374は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; D375は以下で置換されるH, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; A376は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; L377は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; E378は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; T379は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; L380は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; G381は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; E382は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; R383は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; L384は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; A385は以下で置換される:D, E, H, K, R, N,

【０１５２】

【化６－１０】

Q, F, W, Y, PまたはC; K386は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, または C; Q387 は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, PまたはC; K388 は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; I389は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; E390は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; D391は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; H392 は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; L393 は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; L394は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; S395 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; S396 は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; G397は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; K398 は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; F399は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, PまたはC; M400は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, or C; Y401は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, PまたはC; L402は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; E403 は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; G404 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; N405は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, PまたはC; A406 は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; D407 は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, PまたはC; S408 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; A409 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC; M410 は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC;および/またはS411は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, PまたはC

【０１５３】

機能に対して必須である本発明のＴＲ７タンパク質中のアミノ酸は、部位特異的変異誘発またはアラニンスキャニング変異誘発のような、当該分野で公知の方法によって同定され得る（ＣｕｎｎｉｎｇｈａｍおよびＷｅｌｌｓ，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４４：１０８１～１０８５（１９８９））。後者の手順は、分子における全ての残基で単一のアラニン変異体を導入する。生じる変異体分子は、次いで、レセプター結合または、インビボもしくはインビトロの増殖活性のような、生物学的活性に関して試験される。リガンド－レセプター結合に関して重要な部位はまた、結晶化、核磁気共鳴または光アフィニティ標識のような構造的分析によって決定され得る（Ｓｍｉｔｈら、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２４４：８９９～９０４（１９９２）およびｄｅ Ｖｏｓら．Ｓｃｉｅｎｃｅ２５５：３０６～３１２（１９９２））。好ましい実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ７機能に必須なＴＲ７の領域に結合する。他の好ましい実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ７機能に必須であり、かつＴＲ７機能を阻害または取り除くＴＲ７領域に結合する。他の好ましい実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ７機能に必須であり、かつＴＲ７機能を増強するＴＲ７領域に結合する。

【０１５４】

さらに、タンパク質操作は、ＴＲ７ポリペプチドの改善または特性の変化のために使用され得る。当業者に公知の組換えＤＮＡ技術は、新規変異体タンパク質またはポリペプチドを作製するために使用され得、これらには単一または複数のアミノ酸置換、欠失、付加または融合タンパク質が挙げられる。このような、変異ポリペプチドは、例えば、活性の増強または安定性の増加を示す。さらに、それらは、少なくとも、特定の精製および保存

条件の下で、高い収率で精製され得、そして対応する天然のポリペプチドよりも良好な溶解度を示す。本発明の抗体は、このような変異ＴＲ７ポリペプチドに結合し得る。

【０１５５】

本発明の抗体によって結合し得る、天然に存在しないＴＲ７変異体は、当該分野で公知の変異誘発技術を使用して生成され得、これらには、オリゴヌクレオチド媒介変異誘発、アラニンスキャンニング、ＰＣＲ変異誘発、部位特異的変異（例えば、Ｃａｒｔｅｒら、Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１３：４３３１（１９８６）；およびＺｏｌｌｅｒら、Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１０：６４８７（１９８２）を参照のこと）、カセット変異（例えば、Ｗｅｌｌｓら、Ｇｅｎｅ３４：３１５（１９８５）を参照のこと）、制限選択変異誘発（例えば、Ｗｅｌｌｓら、Ｐｈｉｌｏｓ．Ｔｒａｎｓ．Ｒ．Ｓｏｃ．Ｌｏｎｄｏｎ ＳｅｒＡ ３１７：４１５（１９８６））が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１５６】

従って、本発明はまた、ＴＲ７誘導体および１以上のアミノ酸残基が欠失、付加、または、置換されたアナログを結合する抗体を含み、選択された宿主細胞において発現、規模拡大などについてより適した、ＴＲ７ポリペプチドを生成する。例えば、システイン残基は、ジスルフィド架橋を排除するために、別のアミノ酸残基により、欠失または置換され得る；Ｎ連結グリコシル化部位は、例えば、過剰グリコシル化Ｎ連結部位として公知である酵母宿主から、より容易に回収し、そして精製される均質な産物の発現を達成するために、変異または排除され得る。この末端には、ＴＲ７ポリペプチドにおける任意の１つ以上のグリコシル化認識配列上の第１または第３のアミノ酸位置のうちの１つまたはその両方での種々のアミノ酸置換および／または認識配列のような任意の１つ以上の第２の位置でのアミノ酸欠失は、変異トリペプチド配列でのＴＲ７のグリコシル化を防ぐ（例えば、Ｍｉｙａｊｉｍｏら、ＥＭＢＯ Ｊ ５（６）１１９３～１１９７を参照のこと）。さらに、ＴＲ７ポリペプチドの１以上のアミノ酸残基（例えば、アルギニンおよびリシン残基）は、プロテアーゼ（例えば、フリンまたはケキシン）による所望しないプロセスを排除するために、別の残基により欠失または置換され得る。

【０１５７】

本発明の抗体はまた、以下のポリペプチドをを含むか、またはそれらからなるポリペプチドを結合する抗体を含む：リーダーを含む寄託ｃＤＮＡ（ＡＴＣＣ受託番号９７９２０を有する寄託）によってコードされるポリペプチド；寄託ｃＤＮＡからリーダーを引いたものによってコードされる成熟ポリペプチド（すなわち、成熟タンパク質）；配列番号３におけるアミノ酸およそ１～およそ４１１を含むか、またはそれらからなるポリペプチド；配列番号３におけるアミノ酸およそ２～およそ４１１を含むまたは、それらから成るポリペプチド；配列番号３におけるアミノ酸およそ５２～およそ４１１のを含むまたは代替的な、から成るポリペプチド；ＴＲ７細胞外ドメインを含むまたは、それらから成るポリペプチド；ＴＲ７システインリッチドメインを含むまたは、それらから成るポリペプチド；ＴＲ７膜貫通ドメインを含むまたは、それらから成るポリペプチド；ＴＲ７細胞内ドメインを含むまたは、それらから成るポリペプチド；欠損した膜貫通ドメインの全てまたは部分を伴う細胞外ドメインおよび細胞内ドメインを含むまたは、それらから成るポリペプチド；そしてＴＲ７デスドメインを含むまたは、それらから成るポリペプチド；ならびに、上記のポリペプチドに対して少なくとも８０％同一であり、より好ましくは、少なくとも９０％または９５％同一であり、なおより好ましくは、少なくとも９６％，９７％，９８％または９９％に同一であるポリペプチド；少なくとも３０アミノ酸およびより好ましくは、少なくとも５０アミノ酸を伴うこのようなポリペプチドの部分もまた含まれる。

【０１５８】

ＴＲ７ポリペプチドの参照アミノ酸配列に対して、少なくとも例えば、９５％「同一」なアミノ酸配列を有するポリペプチドは、ポリペプチドのアミノ酸配列が、ＴＲ７ポリペプチドの参照アミノ酸の１００アミノ酸につき５アミノ酸までの変異を含み得るポリペプチド配列を除き、参照配列と同一であることが意図される。言い換えると、参照アミノ酸

配列に少なくとも９５％同一のアミノ酸配列を有するポリペプチドを得るために、参照配列における５％までのアミノ酸残基が、別のアミノ酸により欠失または置換され得、あるいは、参照配列における全アミノ酸残基の５％までのアミノ酸が、参照配列に挿入され得る。参照配列のこれらの変異は、参考アミノ酸配列のアミノ末端位置またはカルボキシ末端位置、あるいは、これらの末端位置間のいずれかで生じ得、参照配列における残基間で個々にか、または参照配列内の１以上連続する群のいずれかに分散され得る。

【０１５９】

現実的な問題としては、任意の特定のポリペプチドが、例えば、図１Ａ～Ｂ（配列番号３）に示されるアミノ酸配列、寄託ｃＤＮＡクローンによってコードされるアミノ酸配列、またはそのフラグメントに少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％同一であるか否かは、公知のコンピュータプログラム（例えば、Ｂｅｓｔｆｉｔプログラム（Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ａｎａｌｙｓｉｓ Ｐａｃｋａｇｅ，Ｖｅｒｓｉｏｎ８ ｆｏｒ Ｕｎｉｘ（登録商標），Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｃｏｍｐｕｔｅｒ Ｇｒｏｕｐ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｐａｒｋ，５７５ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｄｒｉｖｅ，Ｍａｄｉｓｏｎ，ＷＩ５３７１１））を使用して従来法で決定され得る。Ｂｅｓｔｆｉｔまたは任意の他の配列アライメントプログラムを使用して、特定の配列が、例えば、本発明に従う、参照配列に９５％同一であるかどうかを決定する場合、パラメーターは、もちろん同一性のパーセントが、参照アミノ酸配列の全長にわたって計算され、そして参照配列におけるアミノ酸残基の総数の５％までの同一性におけるギャップが許言されるように設定される。

【０１６０】

特定の実施形態において、参照（問い合わせ）配列（本発明の配列）と対象配列（全体配列アライメントとしても称される）との間の同一性は、Ｂｒｕｔｌａｇ ら（Ｃｏｍｐ．Ａｐｐ．Ｂｉｏｓｃｉ．６：２３７－２４５（１９９０））のアルゴリズムに基づくＦＡＳＴＤＢコンピュータプログラムを使用して決定される。ＦＡＳＴＤＢアミノ酸アライメントにおいて使用される好ましいパラメーターは、以下である：マトリクス＝ＰＡＭ０、ｋ－タプル＝２、ミスマッチペナルティー＝１、結合ペナルティー＝２０、ランダム化群長＝０、カットオフスコア＝１、ウインドウスコア＝配列長、ギャップペナルティー＝５、ギャップサイズペナルティー＝０．０５、ウインドウサイズ＝５００または対象アミノ酸配列に長さ（より短いほう）。本実施形態に従って、対象配列が、Ｎ末端欠失またはＣ末端欠失に起因する問い合わせ配列よりも短い場合（内部欠失のせいではない）、手動の訂正は、ＦＡＳＴＤＢプログラムが、全体のパーセント同一性を計算する際、対象配列のＮ末端短縮またはＣ末端短縮を計上しないという事実を考慮れるような結果が作製される。問い合わせ配列に対する、Ｎ末端およびＣ末端において短縮された対象配列について、同一性パーセントが、対応する対象の残基とマッチ／整列化しない対象配列のＮ末端およびＣ末端である問い合わせ配列の残基の数を問い合わせ配列の全体の塩基のパーセントとして、計算することによって訂正される。残基がマッチ／整列化するか否かの決定は、ＦＡＳＴＤＢ配列アライメントの結果によって決定される。次いで、この割合は、パーセント同一性から減算され、特定のパラメーターを使用して上のＦＡＳＴＤＢプログラムよって計算されて、最終パーセント同一性スコアに達する。この最終パーセント同一性スコアは、この実施形態の目的のために使用されるものである。対象配列のＮ末端およびＣ末端の残基のみ（これらは、問い合わせ配列とマッチ／整列化されない）は、パーセント同一性スコアの手動での調節の目的のために考えられている。すなわち、対象配列の最も遠いＮ末端残基およびＣ末端残基の外側の問い合わせ残基位置のみである。例えば、９０個のアミノ酸残基対象配列は、パーセント同一性を決定するために１００個の残基問い合わせ配列と整列化される。欠失は、対象配列のＮ末端でおこり、従って、ＦＡＳＴＤＢアライメントは、Ｎ末端の最初の１０残基のマッチ／アライメントを示さない。１０個の不対残基は、配列の１０％（問い合わせ配列中のマッチしないＮ末端およびＣ末端における残基の数／残基の総数）であるので、１０％は、ＦＡＳＴＤＢプログラムによって計算された同一性パーセントスコアから減算される。残りの９０個の残基が、完全にマッチする場

合、最終パーセント同一性は、９０％である。別の例において、９０個の残基の対象配列は、１００個の残基の問い合わせ配列と比較される。問い合わせとマッチ／整列化されない対象配列のＮ末端またはＣ末端において残基がないので、この時の欠失は、内部欠失である。この場合において、ＦＡＳＴＤＢによって計算されたパーセント同一性は、手動で訂正されない。もう１度、ＦＡＳＴＤＢアライメント（これは、問い合わせ配列にマッチ／整列化されない）に表示されるように、対象配列のＮ末端およびＣ末端の外側の残基位置のみは、手動で訂正される。手動以外の訂正が、本実施形態の目的のためになされる。

【０１６１】

本発明のポリペプチドは、当業者に周知の方法を使用して、ＳＤＳ－ＰＡＧＥゲルまたは、分子篩ゲル濾過カラムでの分子量マーカーおよびＴＲ７ポリペプチドを結合する抗体の生成のための供給源として使用され得る。

【０１６２】

本願は、また、本明細書中でn^5-m^5および／またはn^6-m^6として記載したＴＲ７６ポリペプチド配列と少なくとも、９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一であるポリペプチドを含むタンパク質を結合する抗体に関する。好ましい実施形態において、本願は、本明細書中に記載の特異的ＴＲ７のＮ末端欠失およびＣ末端欠失のアミノ酸配列を有するポリペプチドに少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一のポリペプチドを含むタンパク質に結合する抗体に関する。

【０１６３】

特定の好ましい実施形態において、本発明のＴＲ７タンパク質に結合する本発明の抗体は、上記のような融合タンパク質を含み、ここで、ＴＲ７ポリペプチドは、本明細書中でn^5-m^5および／またはn^6-m^6として記載されるポリペプチドである。

【０１６４】

（ＴＲ４ポリペプチド）

本発明の特定の実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ４ポリペプチドまたはそのフラグメントもしくはその改変体を結合する。以下の節は、本発明抗体によって結合され得るＴＲ４ポリペプチド、フラグメントおよび改変体を詳細に記載する。本発明の抗体により結合され得るＴＲ４ポリペプチド、フラグメントおよび改変体はまた、例えば、国際公開公報ＷＯ９８／３２８５６およびＷＯ００／６７７９３において記載され、これらは、その全体が、参考として本明細書中に援用される。

【０１６５】

特定の実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ４ポリペプチドに免疫特異的に結合する。免疫特異的にＴＲ４に結合する抗体は、いくつかの実施形態において、ＴＲ４のフラグメント、改変体（ＴＲ４のオルソログ種を含む）、多量体または改変形態に結合する。例えば、ＴＲ４に対して免疫特異的な抗体は、ＴＲ４全てまたは一部を含む融合タンパク質のＴＲ４部分を結合し得る。

【０１６６】

ＴＲ４タンパク質は、単量体または多量体（すなわち、二量体、三量体、四量体および高次多量体）として見出され得る。従って、本発明は、単量体または多量体の部分として見出されるＴＲ４タンパク質を結合する抗体に関する。特定の実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ４単量体、二量体、三量体または四量体を結合する。さらなる実施形態において、本発明の抗体は、１つ以上のＴＲ４ポリペプチドを含む、少なくとも二量体、少なくとも三量体、または少なくとも四量体を結合する。

【０１６７】

本発明の抗体は、ＴＲ４ホモマーまたはヘテロマーを結合し得る。本明細書中で使用される場合、用語ホモマーは、本発明のＴＲ４タンパク質のみ含む多量体を示す（本明細書中で記載のように、ＴＲ４フラグメント、変異体、および融合タンパク質を含む）。これらのホモマーは、同一または異なるポリペプチド配列を有するＴＲ４タンパク質を含み得

る。特定の実施形態において、本発明のホモマーは、同一のポリペプチド配列を有するＴＲ４タンパク質のみを含む多量体である。別の特定の実施形態において、本発明の抗体は、異なるポリペプチドを有するＴＲ４タンパク質を含むＴＲ４ホモマーを結合する。特定の実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ４ホモ二量体（例えば、同一または異なるポリペプチド配列を有するＴＲ４タンパク質を含む）またはホモ三量体（例えば、同一または異なるポリペプチド配列を有するＴＲ４タンパク質を含む）を結合する。さらなる実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ４の少なくともホモ二量体、少なくともホモ三量体、あるいは、少なくともホモ四量体を結合する。

【０１６８】

本明細書中で使用される場合、用語ヘテロマーは、本発明のＴＲ４タンパク質に加えて、異種タンパク質（すなわち、ＴＲ４遺伝子によってコードされるポリペプチド配列に対応しないポリペプチド配列を含むタンパク質）を含む多量体を言う。特定の実施形態において、本発明の抗体は、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、あるいはヘテロ四量体を結合する。さらなる実施形態において、本発明の抗体は、１つ以上のＴＲ４ポリペプチドを含む、少なくともホモ二量体、少なくともホモ三量体、あるいは、少なくともホモ四量体を結合する。

【０１６９】

本発明の１つ以上の抗体によって結合した多量体は、疎水性、親水性、イオンおよび／または共有結合会合の結果であり得、そして／または間接結合であり得る（例えば、リポソーム形成によって）。従って、一実施形態において、多量体は、本発明の１つ以上の抗体によって結合される（例えば、ホモ二量体またはホモ三量体は、溶液中でＴＲ４タンパク質が、互いに接触する場合に形成される）。別の実施形態において、ヘテロ多量体は、本発明の１つ以上の抗体によって結合する（例えば、ヘテロ三量体またはヘテロ四量体は、本発明のタンパク質が、溶液中でＴＲ４ポリペプチド（融合タンパク質における異種ポリペプチド配列に対する抗体を含む）に結合する場合に形成される）。他の実施形態において、本発明の１つ以上の抗体によって結合された多量体は、本発明のＴＲ４タンパク質との共有結合会合および／または間の共有結合会合によって、形成される。このような共有結合会合は、タンパク質のポリペプチド配列中に含まれる１つ以上のアミノ酸残基に関与し得る（例えば、配列番号１に記載のポリペプチド配列、またはＡＴＣＣ寄託９７８５３の寄託ｃＤＮＡクローンによってコードされるポリペプチド）。一例において、共有結合会合は、天然の（すなわち、天然に存在する）ポリペプチドにおいて相互作用するタンパク質のポリペプチド配列内に位置するシステイン残基間の架橋である。別の例において、共有結合会合は、化学操作のまたは組み換えの結果である。あるいは、このような共有結合会合は、ＴＲ４融合タンパク質における異異種のポリペプチド配列に含まれる１つ以上のアミノ酸残基を含み得る。一例において、共有結合会合は、融合タンパク質に含まれる異種配列間にある（例えば、米国特許第５，４７８，９２５号を参照のこと）。特定の例において、共有結合会合は、ＴＲ４－Ｆｃ融合タンパク質（本明細書中に記載）に含まれる異性型配列間にある。別の特定の例において、融合タンパク質の共有結合会合は、共有結合会合する多量体（例えば、オステオプロテグリン）を形成することが可能な別のＴＮＦファミリーリガンド／レセプターメンバー由来の異種ポリペプチド配列間にある（例えば、国際公報ＷＯ９８／４９３０５を参照のこと、この内容は、その全体が参考として本明細書中に援用される）。

【０１７０】

本発明の１つ以上の抗体により結合され得る多量体は、当該分野で公知の化学技術を使用して生成され得る。例えば、本発明の多量体中に含まれることが所望されるタンパク質は、リンカー分子および当該分野で公知のリンカー分子長最適化技術を使用して化学的に架橋し得る（例えば、米国特許第５，４７８，９２５号を参照のこと、これは、その全体が参考として本明細書中に援用される）。さらに、本発明の１つ以上の抗体によって結合され得る多量体は、当該分野で公知の技術を使用して、多量体中に含まれることが所望されるタンパク質のポリペプチド配列内に位置するシステイン残基間で、１つ以上の分子間

架橋を形成するために生成され得る（例えば、米国特許第５，４７８，９２５号を参照のこと（これは、その全体が参考として本明細書中に援用される））。さらに、本発明の１つ以上の抗体によって結合され得るタンパク質は、タンパク質のポリペプチド配列のＣ末端またはＮ末端へのシステインまたはビオチンの付加によって慣習的に変異され得、そして、当該分野で公知の技術は、１つ以上のこれらの変異タンパク質を含む多量体の生成に適応され得る（例えば、米国特許第５，４７８，９２５号を参照のこと（これは、その全体が参考として本明細書中に援用される））。さらに、当該分野で公知の技術は、本発明の１つ以上の抗体によって結合され得る多量体中に含まれることが所望される、タンパク質成分を含むリポソームの生成に適応され得る（例えば、米国特許第５，４７８，９２５号を参照のこと（これは、その全体が参考として本明細書中に援用される））。

【０１７１】

あるいは、本発明の１つ以上の抗体によって結合され得る多量体は、当業者に公知の遺伝子操作技術を使用して生成され得る。一実施形態において、本発明の１つ以上の抗体によって結合され得る多量体中に含まれるタンパク質は、本明細書中に記載または当該分野で公知の別の方法の融合タンパク質技術か、または当該分野で公知の別の技術を使用して、組み換え的に生成される（例えば、米国特許第５，４７８，９２５号を参照のこと（これは、その全体が参考として本明細書中に援用される））。特定の実施形態において、本発明の１つ以上の抗体によって結合され得るホモ二量体をコードするポリヌクレオチドは、ＴＲ４ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列をリンカーポリペプチドをコードする配列に連結することによって生成され、その後、さらに元のＣ末端からＮ末端（リーダー配列を欠く）の逆方向に、ポリペプチドの翻訳産物をコードする合成ポリヌクレオチドに連結することによって生成される（例えば、米国特許第５，４７８，９２５号を参照のこと（これは、その全体が参考として本明細書中に援用される））。別の実施形態において、本明細書中に記載または当業者に公知の別の組み換え技術は、膜貫通ドメインを含む組み換えＴＲ４ポリペプチドの生成に適応され、そして、膜再構成技術によってリポソーム内に組み込まれ得る（例えば、米国特許第５，４７８，９２５号を参照のこと（これは、その全体が参考として本明細書中に援用される））。別の実施形態において、２つ以上のＴＲ４ポリペプチドが合成リンカーを介して結合される（たとえば、ペプチド、炭水化物または可溶性ポリマーリンカー）。例として、米国特許第５，０７３，６２７号に記載された、これらのペプチドリンカーが挙げられる（本明細書中で参考として援用される）。ペプチドリンカーによって分離された複数のＴＲ４ポリペプチドを含むタンパク質は、従来の組換えＤＮＡ技術を使用して生成され得る。特定の実施形態において、本発明の抗体は、ペプチドリンカーによって分離される複数のＴＲ４ポリペプチドを含むタンパク質を結合する。

【０１７２】

多量体ＴＲ４ポリペプチドを調製するための別の方法は、ロイシンジッパーまたはイソロイシンのポリペプチド配列に融合したＴＲ４ポリペプチドの使用を包含する。ロイシンジッパードメインおよびイソロイシンジッパードメイは、それらが見出されるタンパク質多量体化を促進するポリペプチドである。ロイシンジッパーは、いくつかのＤＮＡ結合タンパク質中でもともと同定され（Ｌａｎｄｓｃｈｕｌｚら、Ｓｃｉｅｎｃｅ２４０：１７５９，（１９９８））、そしてそれ以来、種々の異なるタンパク質中で見出されている。公知のロイシンジッパーには、二量体形成または三量体形成する、天然に存在するペプチドおよびその誘導体がある。可溶性多量体のＴＲ４タンパク質を生成するために適切なロイシンジッパードメインの例は、ＰＴＣ出願ＷＯ９４／１０３０８（本明細書中に参考として援用される）に記載されるロイシンジッパードメインである。溶液中で二量体または三量体であるペプチドに融合された、可溶性ＴＲ４ポリペプチドを含む組み換え融合タンパク質は、適切な宿主細胞中で発現され、そして、得られる可溶性多量体ＴＲ４は、当該分野で公知の技術を使用して培養上清から回収される。特定の実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ４ロイシンジッパー融合単量体および／またはＴＲ４ロイシンジッパー融合タンパク質多量体を結合する。

【０１７３】
タンパク質のＴＮＦファミリーの特定のメンバーは、三量体形態で存在すると考えられている（ＢｅｕｔｅｒおよびＨｕｆｆｅｌ、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２６４：６６７，１９９４；Ｂａｎｎｅｒら、Ｃｅｌｌ ７３：４３１，１９９３）。従って、三量体ＴＲ４は、増大した生物学的活性という利点を提供する。好ましいロイシンジッパー部分は、優先的に三量体を形成するロイシンジッパー部分である。一例は、Ｈｏｐｐｅｌら（ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔｅｒｓ ３４４：１９１、（１９９４））および米国特許出願第０８／４４６、９２２号（これらは、本明細書中で参照として援用される）に記載されるように肺サーファクタントプロテインＤ（ＳＰＤ）由来のロイシンジッパーである。特定の実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ４ロイシンジッパー融合タンパク質三量体を結合する。

【０１７４】
天然に存在する三量体タンパク質由来の他のペプチドは、三量体ＴＲ４の調製に使用され得る。特定の実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ４融合タンパク質単量体および／またはＴＲ４融合タンパク質三量体を結合する。

【０１７５】
ＴＲ４レセプターポリペプチドを結合する抗体は、単離されたポリペプチドとして、またはそれらの天然に生じる状態においてそれらを結合し得る。「単離されたポリペプチド」は、そのネイティブの環境から取り出されたポリペプチドを意図する。従って、組換え宿主細胞中で生産されるポリペプチドおよび／または組換え宿主細胞内に含まれるポリペプチドは、本発明の目的のために単離されると考えられる。また、「単離されたポリペプチド」として、組換え宿主細胞から部分的にまたは実質的に精製されたポリペプチドが意図される。例えば、組換え的に生成されたＴＲ４ポリペプチドのバージョンは、ＳｍｉｔｈおよびＪｏｈｎｓｏｎ，Ｇｅｎｅ６７：３１～４１（１９８８）に記載の一工程方法によって実質的に精製される。従って、本発明の抗体は、組換え的に生成されたＴＲ４レセプターポリペプチドを結合し得る。特定の実施形態において、本発明の抗体は、遺伝子発現を制御する調節配列に作動可能的に連結された配列番号１のアミノ酸１～４６８をコードするポリヌクレオチドを含む細胞の表面で発現するＴＲ４レセプターを結合する。

【０１７６】
本発明の抗体は、ＡＴＣＣ寄託番号９７８５３中に含まれるｃＤＮＡによってコードされるか、またはＡＴＣＣ寄託番号９７８５３中に含まれる核酸配列にハイブリダイズする（例えば、ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下）核酸によってコードされるか、あるいはこれらに相補的な鎖によってコードされる、配列番号１に含まれるアミノ酸配列を含むあるいは、それらからなるＴＲ４ポリペプチドフラグメントを結合し得る。タンパク質フラグメントは、独立し得るか、またはそのフラグメントが部分または領域を形成する、最も好ましくは、単一の連続する領域としてより大きなポリペプチド内に含まれ得る。本発明の抗体は、ポリヌクレオチドのフラグメントをを結合し得、このフラグメントとしては、例えば、配列番号１の約１～約２３アミノ酸残基、約２４～約４３アミノ酸残基、約４４～約６３アミノ酸残基、約６４～約８３アミノ酸残基、約８４～約１０３アミノ酸残基、約１０４～約１２３アミノ酸残基、約１２４～約１４３アミノ酸残基、約１４４～約１６３アミノ酸残基、約１６４～約１８３アミノ酸残基、約１８４～約２０３アミノ酸残基、約２０４～約２２３アミノ酸残基、約２２４～約２３８アミノ酸残基、約２３９～約２６４アミノ酸残基、約２６５～約２８４アミノ酸残基、約２８５～約３０４アミノ酸残基、約３０５～約３２４アミノ酸残基、約３２５～約３４５アミノ酸残基、約３４６～約３６６アミノ酸残基、約３６７～約３８７アミノ酸残基、約３８８～約４１８アミノ酸残基、約４１９～約４３９アミノ酸残基および／または約４４０～約４６８アミノ酸残基を含むかまたはそれからなるフラグメントを含む。この文脈において、「約」は、アミノ末端およびカルボキシ末端のいずれかまたは両方の末端において、特に列挙された値、および数個の（５、４、３、２または１）アミノ酸だけより大きいかまたはより小さい値を含む。さらに、本発明の抗体によって結合されるポリペプチドフラグメントは、少なくとも約１０アミノ酸長、少なくとも約２０アミノ酸長、少なくとも約３０アミノ酸

長、少なくとも約４０アミノ酸長、少なくとも約５０アミノ酸長、少なくとも約６０アミノ酸長、少なくとも約７０アミノ酸長、少なくとも約８０アミノ酸長、少なくとも約９０アミノ酸長、少なくとも約１００アミノ酸長、少なくとも約１１０アミノ酸長、少なくとも約１２０アミノ酸長、少なくとも約１３０アミノ酸長、少なくとも約１４０アミノ酸長、少なくとも約１５０アミノ酸長、少なくとも約１７５アミノ酸長、少なくとも約２００アミノ酸長である。この文脈において、「約」は、アミノ末端およびカルボキシ末端のいずれかまたは両方の末端において、特に列挙された値、および数個の（５、４、３、２または１）アミノ酸だけより大きいかまたはより小さい値を含む。

【０１７７】

好ましくは、本発明の抗体は、以下の群から選択されたポリペプチドフラグメントに結合する：ＴＲ４レセプター細胞外ドメインを含むか、またはそれらからなるポリペプチド（配列番号１において約２４～約２３８のアミノ酸残基を構成すると予想される）；両方のＴＲ４システインリッチドメインを含むか、またはそれらからなるポリペプチド（これらの両方は、配列番号１において約１３１～約２２９のアミノ酸残基からなるタンパク質フラグメントにおいて見出され得る）；配列番号１において約１３１～約１８３のアミノ酸残基からなるＴＲ４システインリッチドメインを含むか、またはそれらからなるポリペプチド）；配列番号１において約１８４～約２２９のアミノ酸残基からなるＴＲ４システインリッチドメインを含むか、またはそれらからなるポリペプチド）；ＴＲ４レセプター膜貫通ドメインを含むか、またはそれらからなるポリペプチド（配列番号１において約２３９～約２６４のアミノ酸残基を構成すると予想される）；予想された成熟ＴＲ４ポリペプチドのフラグメントを含むか、またはそれらからなるポリペプチド、ここでこのフラグメントは、ＴＲ４機能活性を有する（例えば、抗原性活性または生物学的活性）；ＴＲ４レセプター細胞内ドメインを含むか、またはそれらからなるポリペプチド（配列番号１において約２６５～約４６８のアミノ酸残基を構成すると予想される）；膜貫通ドメインの一部または全てを欠損するＴＲ４レセプター細胞外ドメインおよび細胞内ドメインを含むか、またはそれらからなるポリペプチド；ＴＲ４レセプターデスドメインを含むか、またはそれらからなるポリペプチド（配列番号１において約３７９～約４２２のアミノ酸残基を構成すると予想される）；そして、１つ以、２つ、３つ、４つ以上のＴＲ４レセプタータンパク質のエピトープ保持部分を含むか、またはそれらからなるポリペプチド。さらなる実施形態において、本発明のポリペプチドフラグメントは、上のメンバーのうち、１、２、３、４、５、６、７または８全ての任意の組み合わせを含むか、またはそれらからなる。ＴＲ４レセプター細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを構成するアミノ酸残基は、コンピュータ分析によって予想される。従って、当業者が理解するように、これらのドメインを構成するアミノ酸残基は、各々のドメインを規定するために使用される基準に依存して、わずかに変化し得る（例えば、約１～１５アミノ酸残基まで）。これらのポリペプチドをコードするポリヌクレオチドは、また本発明によって含まれる。

【０１７８】

ＴＲ４の細胞外システインリッチモチーフの１つまたは両方は、ＴＲ４とそのリガンド（例えば、ＴＲＡＩＬ）との間の相互作用に関して重要であると考えられる。従って、非常に好ましい実施形態において、本発明の抗体は、配列番号１の１３１～１８３、および／または１８４～２２９のアミノ酸残基を含むか、またはそれらからなるＴＲ４ポリペプチドフラグメントを結合する。別の非常に好ましい実施形態において、本発明の抗体は、細胞外システインリッチモチーフ（配列番号１のアミノ酸残基１３１～２２９）の両方を含むか、またはそれらからなるＴＲ４ポリペプチドを結合する。別の好ましい実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ４の細胞外可溶性ドメイン（配列番号１のアミノ酸残基２４～２３８）を含むか、またはそれらからなるＴＲ４ポリペプチドを結合する。より好ましい実施形態において、ＴＲ４の細胞外可溶性ドメインの全て、または一部（例えば、１つまたは両方のシステインリッチドメイン）を結合する本発明の抗体は、ＴＲＡＩＬリガンドが、ＴＲ４に結合することを防ぐ。他の非常に好ましい実施形態において、ＴＲ４の

細胞外可溶性ドメインの全てまたは一部（例えば、１つまたは両方のシステインリッチドメイン）を結合する本発明の抗体は、ＴＲ４レセプターをアゴナイズさせる。他の非常に好ましい実施形態において、ＴＲ４の細胞外可溶性ドメインの全てまたは一部（例えば、１つまたは両方のシステインリッチドメイン）を結合する本発明の抗体は、ＴＲ４レセプターを発現する細胞の細胞死を誘導する。

【０１７９】

本発明の抗体はまた、ＴＲ４の構造的特性または機能的特性を含むか、あるいは代替的に、それらからなるフラグメントに結合し得る。そのようなフラグメントは、アミノ酸残基を含み、このアミノ酸残基は、ＴＲ４の完全（すなわち、全長）のαヘリックスおよびαヘリックス形成領域（「α－領域」）、β－シート、およびβシート形成領域（「β領域」）、ターンおよびターン形成領域（「ターン領域」）、コイルおよびコイル形成領域（「コイル領域」）、親水性領域、疎水性領域、α両親媒性領域、β両親媒性領域、表面形成領域、高抗原性指数領域（すなわち、Ｊａｍｅｓｏｎ－Ｗｏｌｆプログラムの初期設定パラメーターを使用して同定するような、１．５以上の抗原性指数を有する４つ以上の連続するアミノ酸を含む）を含む。特定の好ましい実施形態は、表４において、記載されるそれらであり、（配列番号１）に記載のアミノ酸配列の分析によって同定される前述のタイプの領域（そのような好ましい領域としては、以下：それらのコンピュータープログラムの初期設定パラメーターを使用して予測されるような、Ｇａｒｎｉｅｒ－Ｒｏｂｓｏｎの予測するα領域、β領域、ターン領域およびコイル領域；Ｃｈｏｕ－Ｆａｓｍａｎの予測するα領域、β領域およびターン領域；Ｋｙｔｅ－Ｄｏｏｌｉｔｔｌｅの予測する親水性領域；Ｅｉｓｅｎｂｅｒｇのα両親水性領域およびβ両親水性領域；Ｅｍｉｎｉの表面形成領域；ならびにＪａｍｅｓｏｎ－Ｗｏｌｆの高抗原性指数領域を含む）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１８０】

上記のように表４に記載されるＴＲ４の構造的または機能的特性を表すデータは、初期設定パラメーターに設定されたＤＮＡ＊ ＳＴＡＲの種々のモジュールおよびアルゴリズムを使用して生成された。カラムＩは、αヘリックス領域のＧａｒｎｉｅｒ－Ｒｏｂｓｏｎの分析の結果を示す；カラムＩＩは、αヘリックス領域のＣｈｏｕ－Ｆａｓｍａｎの分析の結果を示す；カラムＩＩＩは、βシート領域のＧａｒｎｉｅｒ－Ｒｏｂｓｏｎの分析の結果を示す；カラムＩＶは、βシート領域のＣｈｏｕ－Ｆａｓｍａｎの分析の結果を示す；カラムＶは、ターン領域のＧａｒｎｉｅｒ－Ｒｏｂｓｏｎの分析の結果を示す；カラムＶＩは、ターン領域のＣｈｏｕ－Ｆａｓｍａｎの分析の結果を示す；カラムＶＩＩは、コイル領域のＧａｒｎｉｅｒ－Ｒｏｂｓｏｎの分析の結果を示す；カラムＶＩＩＩは、Ｋｙｔｅ－Ｄｏｏｌｉｔｔｌｅの親水性プロットを示す；カラムＩＸは、α両親水性領域のＥｉｓｅｎｂｅｒｇの分析の結果を示す；カラムＸは、β両親水性領域のＥｉｓｅｎｂｅｒｇの分析の結果を示す；カラムＸＩは、可撓性領域のＫａｒｐｌｕｓ－Ｓｃｈｕｌｔｚの分析の結果を示す；カラムＸＩＩは、Ｊａｍｅｓｏｎ－Ｗｏｌｆの抗原性指数スコアを示す；そして、カラムＸＩＩＩは、Ｅｍｉｎｉの表面確率プロットを示す。

【０１８１】

好ましい実施形態において、表４のカラムＶＩＩＩ、ＸＩＩ、およびＸＩＩＩ中に示されるこのデータは、抗原性についての高い程度の潜在性を示すＴＲ４領域の決定のために使用され得る。高抗原性の領域は、抗原認識が免疫応答の開始のプロセスにおいて起こり得る環境における、ペプチド表面上に曝されるポリペプチドの領域を示す選択値によって、カラムＶＩＩＩ、ＸＩＩおよび／またはＸＩＩＩ中に示されるデータから決定される。

【０１８２】

表４に記載される上述の好ましい領域は、配列番号１に記載されるアミノ酸配列の分析によって同定される上述のタイプの領域を含むが、これらに限定されない。表４に記載のように、そのような好ましい領域としては、Ｇａｒｎｉｅｒ－Ｒｏｂｓｏｎのα－領域、β－領域およびターン－領域、およびコイル領域、Ｃｈｏｕ－Ｆａｓｍａｎのα－領域、β－領域およびターン－領域、Ｋｙｔｅ－Ｄｏｏｌｉｔｔｌｅの親水性領域、Ｅｉｓｅｎｂ

ｅｒｇのα－両親媒性領域およびβ両親媒性領域、Ｋａｒｐｌｕｓ－Ｓｃｈｕｌｚ可撓性領域、高抗原性指数のＪａｍｅｓｏｎ－Ｗｏｌｆの領域ならびにＥｍｉｎｉの表面形成領域が、挙げられる。本発明の１つ以上の抗体によって結合される好ましいポリペプチドフラグメントには、いくつかの構造的特性（例えば、上記および表４に記載の同一の領域の特性または異なる領域の特性のいくつか（例えば、１、２、３または４））を組み合わせるＴＲ４の領域を含むそれらがある。

【０１８３】

【表４－１】

表 4

残基	位置	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII
Met	1	.	.	B	.	.	.	.	0.12	.	.	.	-0.10	0.90
Ala	2	.	.	.	.	.	.	C	-0.08	*	*	.	0.25	1.08
Pro	3	.	.	.	.	.	.	C	0.42	*	*	.	0.10	0.86
Pro	4	.	.	.	.	.	T	C	-0.04	*	*	.	1.05	1.69
Pro	5	A	.	.	.	.	T	.	0.31	.	*	F	1.00	1.24
Ala	6	A	.	.	.	.	T	.	0.10	.	*	F	1.00	1.10
Arg	7	A	.	.	.	.	T	.	0.34	.	*	.	0.10	0.58
Val	8	.	.	B	B	.	.	.	-0.03	.	*	.	-0.30	0.37
His	9	.	.	B	B	.	.	.	-0.52	.	*	.	-0.30	0.37
Leu	10	.	.	B	B	.	.	.	-1.12	.	*	.	-0.60	0.17
Gly	11	.	.	B	B	.	.	.	-1.12	.	*	.	-0.60	0.18
Ala	12	.	.	B	B	.	.	.	-2.09	.	*	.	-0.60	0.14
Phe	13	.	.	B	B	.	.	.	-1.54	.	*	.	-0.60	0.12
Leu	14	.	.	B	B	.	.	.	-1.72	.	.	.	-0.60	0.18
Ala	15	.	.	B	B	.	.	.	-0.91	.	.	.	-0.60	0.27
Val	16	.	.	B	B	.	.	.	-0.78	.	.	.	-0.60	0.51
Thr	17	.	.	B	B	.	.	.	-0.53	.	.	F	-0.45	0.95
Pro	18	.	.	.	B	.	.	C	-0.13	.	.	F	0.05	0.93
Asn	19	.	.	.	.	.	T	C	0.09	.	.	F	0.60	1.69
Pro	20	.	.	.	.	.	T	C	0.09	.	.	F	0.60	1.18
Gly	21	.	.	.	.	T	T	.	0.64	.	.	F	0.65	0.77
Ser	22	.	.	.	.	.	T	C	0.61	.	.	F	0.45	0.64
Ala	23	.	.	.	.	.	.	C	0.51	.	.	F	0.25	0.41
Ala	24	.	.	.	.	.	T	C	0.51	.	.	F	0.45	0.60
Ser	25	.	.	B	.	.	T	.	0.13	.	.	F	0.85	0.78
Gly	26	A	.	.	.	.	T	.	-0.11	.	.	F	0.85	0.78
Thr	27	A	.	.	.	.	T	.	-0.40	.	.	F	0.85	0.78
Glu	28	A	A	.	.	.	.	.	-0.40	.	.	F	0.45	0.58
Ala	29	A	A	.	.	.	.	.	-0.12	.	.	.	0.30	0.60
Ala	30	A	A	.	.	.	.	.	-0.03	.	.	.	0.30	0.60
Ala	31	A	A	.	.	.	.	.	0.01	.	.	.	0.30	0.53
Ala	32	A	A	.	.	.	.	.	0.37	.	.	.	-0.30	0.71
Thr	33	A	.	.	.	.	T	.	-0.49	*	.	F	1.00	1.40
Pro	34	A	.	.	.	.	T	.	-0.19	.	.	F	1.00	1.03
Ser	35	.	.	B	.	.	T	.	0.06	.	.	F	0.40	1.07
Lys	36	.	.	B	.	.	T	.	0.34	.	.	F	0.25	0.73
Val	37	.	.	B	B	.	.	.	0.63	.	.	F	-0.15	0.64
Trp	38	.	.	B	B	.	.	.	0.36	.	.	F	-0.15	0.64
Gly	39	.	.	B	B	.	.	.	0.22	*	*	F	-0.15	0.32
Ser	40	.	.	.	.	.	.	C	0.63	*	*	F	-0.05	0.43
Ser	41	.	.	.	.	.	T	C	-0.30	*	*	F	0.45	0.80
Ala	42	.	.	.	.	.	T	C	0.56	*	*	F	1.05	0.57
Gly	43	.	.	.	.	.	T	C	0.63	*	*	F	1.35	0.73
Arg	44	.	.	B	.	.	T	.	1.09	*	*	F	1.49	0.84
Ile	45	.	.	B	.	.	.	.	1.04	*	*	F	1.78	1.63
Glu	46	.	.	B	.	.	.	.	1.00	*	*	F	2.12	1.63
Pro	47	.	.	B	.	.	T	.	1.24	*	*	F	2.51	0.83
Arg	48	.	.	.	.	T	T	.	1.70	*	*	F	3.40	1.17
Gly	49	.	.	.	.	T	T	.	1.24	*	*	F	3.06	1.32
Gly	50	.	.	.	.	T	T	.	1.54	*	*	F	2.57	0.84

【０１８４】
【表４－２】

表 4 (続き)

残基	位置	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII
Gly	51	.	.	.	.	.	T	C	0.73	*	*	F	2.03	0.44
Arg	52	.	.	.	.	.	T	C	0.73	*	*	F	1.39	0.36
Gly	53	.	.	B	.	.	T	.	0.31	*	*	F	0.85	0.57
Ala	54	.	.	B	.	.	T	.	0.36	.	*	F	0.85	0.83
Leu	55	.	.	B	.	.	.	.	0.10	.	*	F	0.65	0.57
Pro	56	.	.	B	.	.	.	.	0.10	.	*	F	-0.25	0.57
Thr	57	.	.	B	.	.	.	.	-0.01	.	*	F	-0.25	0.55
Ser	58	.	.	B	.	.	T	.	0.30	.	.	F	0.10	1.16
Met	59	.	.	B	.	.	T	.	0.54	.	.	F	0.40	1.02
Gly	60	.	.	B	.	.	T	.	1.14	.	.	F	0.25	0.70
Gln	61	.	.	.	.	T	T	.	1.06	.	.	F	0.65	0.81
His	62	.	.	.	.	.	.	C	0.78	.	*	F	0.40	1.10
Gly	63	.	.	.	.	.	T	C	1.19	.	*	F	0.60	1.12
Pro	64	.	.	.	.	.	T	C	1.20	.	*	F	1.20	1.27
Ser	65	.	.	.	.	.	T	C	1.66	.	*	F	1.05	0.94
Ala	66	.	.	B	.	.	T	.	1.07	.	*	F	1.30	1.86
Arg	67	.	.	B	.	.	.	.	0.76	*	*	.	1.29	1.22
Ala	68	.	.	B	.	.	.	.	1.21	*	*	.	1.48	0.90
Arg	69	.	.	B	.	.	T	.	0.83	.	*	.	2.17	1.74
Ala	70	.	.	B	.	.	T	.	0.92	.	*	F	2.51	0.90
Gly	71	.	.	.	.	T	T	.	1.17	.	*	F	3.40	1.37
Arg	72	.	.	.	.	.	T	C	0.84	.	*	F	2.71	0.69
Ala	73	.	.	.	.	.	T	C	1.54	*	.	F	2.48	1.06
Pro	74	.	.	.	.	.	T	C	1.22	*	.	F	2.70	2.10
Gly	75	.	.	.	.	.	T	C	1.22	*	.	F	2.62	1.66
Pro	76	.	.	.	.	.	T	C	1.68	*	*	F	2.24	1.66
Arg	77	.	.	.	.	.	.	C	1.57	*	.	F	2.60	2.10
Pro	78	.	A	B	.	.	.	.	1.57	*	.	F	1.94	3.68
Ala	79	.	A	B	.	.	.	.	1.48	*	.	F	1.68	2.40
Arg	80	.	A	B	.	.	.	.	1.61	*	*	F	1.42	1.64
Glu	81	.	A	B	.	.	.	.	1.93	*	*	F	1.16	1.64
Ala	82	A	A	.	.	.	.	.	1.01	*	*	F	0.90	3.19
Ser	83	A	.	.	.	.	T	.	1.33	*	*	F	1.30	1.34
Pro	84	A	.	.	.	.	T	.	1.07	*	*	F	1.30	1.52
Arg	85	A	.	.	.	.	T	.	0.92	*	*	F	1.00	1.12
Leu	86	A	.	.	.	.	T	.	0.97	.	*	.	0.85	1.13
Arg	87	A	.	.	B	.	.	.	1.24	.	*	.	0.75	1.46
Val	88	A	.	.	B	.	.	.	0.84	*	*	.	0.75	1.08
His	89	A	.	.	B	.	.	.	1.10	.	*	.	-0.15	1.13
Lys	90	A	.	.	B	.	.	.	0.29	*	*	F	0.90	1.16
Thr	91	.	.	B	B	.	.	.	0.24	*	*	F	0.00	1.35
Phe	92	.	.	B	B	.	.	.	-0.72	*	*	.	-0.30	0.74
Lys	93	.	.	B	B	.	.	.	-0.72	*	*	.	-0.30	0.27
Phe	94	.	.	B	B	.	.	.	-1.03	*	.	.	-0.60	0.14
Val	95	.	.	B	B	.	.	.	-1.93	*	.	.	-0.60	0.16
Val	96	.	.	B	B	.	.	.	-2.43	.	*	.	-0.60	0.06
Val	97	.	.	B	B	.	.	.	-2.54	.	*	.	-0.60	0.06
Gly	98	.	.	B	B	.	.	.	-2.59	.	*	.	-0.60	0.06
Val	99	.	.	B	B	.	.	.	-2.74	.	.	.	-0.60	0.15
Leu	100	.	.	B	B	.	.	.	-2.74	*	.	.	-0.60	0.15

【０１８５】

【表４－３】

表 4 (続き)

残基	位置	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII
Leu	101	.	.	B	B	.	.	.	-2.10	*	.	.	-0.60	0.11
Gln	102	.	.	B	B	.	.	.	-1.54	*	.	.	-0.60	0.23
Val	103	.	.	B	B	.	.	.	-1.50	.	.	.	-0.60	0.37
Val	104	.	.	B	.	.	T	.	-1.23	.	.	.	-0.20	0.61
Pro	105	.	.	B	.	.	T	.	-1.01	*	.	F	0.25	0.35
Ser	106	A	.	.	.	.	T	.	-0.51	*	.	F	-0.05	0.48
Ser	107	A	.	.	.	.	T	.	-1.40	*	*	F	0.25	0.94
Ala	108	A	.	.	.	.	.	.	-0.50	.	*	F	0.05	0.43
Ala	109	A	.	.	.	.	.	.	-0.46	.	*	.	0.50	0.63
Thr	110	A	.	.	.	.	.	.	-0.28	.	*	.	-0.10	0.39
Ile	111	A	.	.	.	.	.	.	0.02	.	*	.	-0.10	0.53
Lys	112	.	.	B	.	.	.	.	0.32	.	*	.	0.50	0.87
Leu	113	.	.	B	.	.	.	.	0.61	.	*	F	1.05	1.04
His	114	.	.	B	.	.	.	.	0.31	.	*	F	1.30	1.99
Asp	115	.	.	.	.	.	T	C	0.28	*	*	F	1.80	0.70
Gln	116	.	.	.	.	T	T	.	0.86	.	*	F	1.65	0.84
Ser	117	.	.	.	.	T	T	.	0.81	.	.	F	2.50	0.89
Ile	118	.	.	.	.	T	T	.	1.62	.	.	F	2.25	0.92
Gly	119	.	.	.	.	.	.	C	1.37	.	.	F	1.00	0.92
Thr	120	.	.	.	.	.	.	C	1.37	.	.	F	0.45	0.72
Gln	121	.	.	B	.	.	.	C	1.33	.	.	F	0.65	1.79
Gln	122	.	.	B	.	.	.	.	1.33	.	.	F	0.20	2.46
Trp	123	.	.	B	.	.	.	.	2.01	.	.	.	0.05	2.28
Glu	124	.	.	.	.	.	.	C	1.54	.	.	.	0.25	2.04
His	125	.	.	.	.	.	.	C	1.51	.	.	.	0.10	0.97
Ser	126	.	.	.	.	.	T	C	1.51	.	.	F	0.45	0.91
Pro	127	.	.	.	.	T	T	.	0.70	.	.	F	1.55	0.91
Leu	128	.	.	.	.	T	T	.	0.32	.	.	F	0.65	0.55
Gly	129	.	.	.	.	T	T	.	0.11	.	.	F	0.65	0.22
Glu	130	.	.	.	.	T	.	.	-0.07	.	.	F	0.45	0.22
Leu	131	.	.	B	.	.	.	.	-0.11	*	.	.	0.18	0.42
Cys	132	.	.	B	.	.	.	.	-0.20	*	.	F	1.21	0.42
Pro	133	.	.	B	.	.	T	.	0.58	*	*	F	1.69	0.32
Pro	134	.	.	.	.	T	T	.	1.03	.	*	F	1.47	0.53
Gly	135	.	.	.	.	T	T	.	0.73	.	*	F	2.80	1.94
Ser	136	.	.	.	.	.	T	C	1.54	*	.	F	2.32	1.68
His	137	.	.	.	.	.	.	C	2.32	*	.	F	2.48	1.88
Arg	138	.	.	B	.	.	.	.	2.32	*	.	F	2.34	3.72
Ser	139	.	.	B	.	.	.	.	2.19	*	.	F	2.40	4.29
Glu	140	.	.	.	.	T	.	.	1.94	*	.	F	2.86	3.12
Arg	141	.	.	.	.	T	T	.	1.58	*	.	F	3.40	1.61
Pro	142	.	.	.	.	T	T	.	1.61	.	*	F	2.91	0.64
Gly	143	.	.	.	.	T	T	.	1.61	.	*	F	2.57	0.60
Ala	144	.	.	.	.	T	T	.	1.24	.	*	.	2.08	0.60
Cys	145	.	.	.	.	T	.	.	0.93	.	*	.	1.41	0.21
Asn	146	.	.	B	.	.	.	.	0.82	.	*	.	0.84	0.30
Arg	147	.	.	B	.	.	.	.	0.69	*	.	.	1.01	0.52
Cys	148	.	.	B	.	.	T	.	0.18	*	.	F	1.83	0.96
Thr	149	.	.	B	.	.	T	.	0.42	*	.	F	1.70	0.44
Glu	150	.	.	B	.	.	T	.	0.84	*	.	F	1.53	0.22

【０１８６】

【表４－４】

表4(続き)

残基	位置	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII
Gly	151	.	.	B	.	.	T	.	0.53	*	.	F	0.76	0.65
Val	152	.	.	B	B	.	.	.	0.42	.	*	F	0.19	0.65
Gly	153	.	.	B	B	.	.	.	0.50	.	.	.	-0.13	0.61
Tyr	154	.	.	B	B	.	.	.	0.51	.	.	.	-0.60	0.62
Thr	155	.	.	B	B	.	.	.	0.51	.	.	F	-0.30	1.12
Asn	156	.	.	.	B	.	.	C	0.86	.	.	F	0.20	1.81
Ala	157	.	.	.	.	T	T	.	0.90	.	.	F	0.80	1.86
Ser	158	.	.	.	.	T	T	.	0.54	.	.	F	0.80	1.06
Asn	159	.	.	.	.	T	T	.	0.20	.	.	F	0.35	0.57
Asn	160	.	.	.	.	T	T	.	-0.16	*	.	F	0.35	0.57
Leu	161	.	A	B	.	.	.	.	-0.97	*	.	.	-0.60	0.23
Phe	162	.	A	B	.	.	.	.	-0.59	.	.	.	-0.60	0.12
Ala	163	.	A	B	.	.	.	.	-0.96	.	.	.	-0.60	0.11
Cys	164	.	A	B	.	.	.	.	-1.27	*	.	.	-0.60	0.07
Leu	165	.	.	B	.	.	T	.	-1.86	.	.	.	-0.20	0.12
Pro	166	.	.	B	.	.	T	.	-1.71	*	.	.	-0.20	0.12
Cys	167	.	.	.	.	T	T	.	-0.97	*	.	.	0.20	0.12
Thr	168	A	.	.	.	.	T	.	-0.68	.	.	.	0.10	0.30
Ala	169	A	.	.	.	.	.	.	-0.01	.	.	.	0.50	0.26
Cys	170	A	.	.	.	.	T	.	0.80	.	.	.	0.70	0.80
Lys	171	A	.	.	.	.	T	.	1.01	.	.	F	1.15	0.96
Ser	172	A	.	.	.	.	T	.	1.68	.	*	F	1.30	1.65
Asp	173	A	.	.	.	.	T	.	2.10	.	*	F	1.30	5.33
Glu	174	A	A	.	.	.	.	.	2.39	.	*	F	0.90	5.22
Glu	175	A	A	.	.	.	.	.	2.84	.	*	F	1.24	5.22
Glu	176	A	A	.	.	.	.	.	2.13	.	*	F	1.58	4.83
Arg	177	.	A	.	.	T	.	.	2.12	.	.	F	2.32	1.50
Ser	178	.	.	.	.	.	T	C	1.81	.	.	F	2.86	1.25
Pro	179	.	.	.	.	T	T	.	1.50	*	.	F	3.40	1.04
Cys	180	.	.	.	.	T	T	.	1.61	*	.	F	2.61	0.77
Thr	181	.	.	.	.	T	T	.	1.61	*	.	F	2.67	1.12
Thr	182	.	.	.	.	T	.	.	1.19	*	*	F	2.38	1.16
Thr	183	.	.	.	.	T	T	.	0.90	.	.	F	2.49	3.13
Arg	184	.	.	.	.	T	T	.	0.44	.	.	F	2.40	2.19
Asn	185	.	.	.	.	T	T	.	1.11	.	.	F	2.50	0.81
Thr	186	.	.	.	.	T	T	.	0.76	*	.	F	2.25	0.98
Ala	187	.	.	.	.	T	.	.	1.11	*	.	.	1.65	0.27
Cys	188	.	.	.	.	T	.	.	1.21	*	.	.	1.40	0.33
Gln	189	.	.	B	.	.	.	.	0.76	*	.	.	0.75	0.36
Cys	190	.	.	B	.	.	.	.	0.44	.	.	.	0.50	0.35
Lys	191	.	.	B	.	.	T	.	0.06	.	*	F	0.85	0.94
Pro	192	.	.	.	.	T	T	.	0.76	.	.	F	0.65	0.47
Gly	193	.	.	.	.	T	T	.	1.42	.	*	F	1.74	1.72
Thr	194	.	.	B	.	.	T	.	1.42	.	*	F	1.68	1.38
Phe	195	.	.	B	.	.	.	.	2.09	.	*	F	1.82	1.49
Arg	196	.	.	.	.	T	.	.	1.74	.	*	F	2.56	2.42
Asn	197	.	.	.	.	T	T	.	1.37	.	*	F	3.40	2.25
Asp	198	.	.	.	.	T	T	.	1.71	.	*	F	3.06	2.63
Asn	199	.	.	.	.	.	T	C	1.42	.	*	F	2.52	2.32
Ser	200	A	.	.	.	.	T	.	1.46	.	*	F	1.98	1.43

【０１８７】

【表４－５】

表４(続き)

残基	位置	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII
Ala	201	A	.	.	.	.	.	.	1.46	.	*	.	1.14	0.46
Glu	202	A	.	.	.	.	.	.	1.50	*	.	.	0.80	0.56
Met	203	A	.	.	.	.	.	.	0.83	*	.	.	1.11	0.83
Cys	204	A	.	.	.	.	T	.	0.53	*	.	.	1.62	0.44
Arg	205	.	.	.	.	T	T	.	0.52	*	.	.	2.33	0.34
Lys	206	.	.	.	.	T	T	.	0.77	*	.	F	2.49	0.50
Cys	207	.	.	.	.	T	T	.	0.10	*	.	F	3.10	0.92
Ser	208	.	.	.	.	T	.	.	0.49	*	*	F	2.59	0.25
Thr	209	.	.	.	.	T	.	.	1.27	*	*	F	1.98	0.19
Gly	210	.	.	.	.	T	.	.	0.81	*	.	F	1.67	0.71
Cys	211	.	.	B	.	.	T	.	0.17	*	*	F	1.16	0.53
Pro	212	.	.	.	.	T	T	.	-0.02	*	*	F	1.25	0.36
Arg	213	.	.	.	.	T	T	.	0.32	*	*	F	0.65	0.27
Gly	214	.	.	B	.	.	T	.	-0.22	*	*	.	0.85	1.01
Met	215	.	.	B	B	.	.	.	0.17	*	*	.	0.30	0.48
Val	216	.	.	B	B	.	.	.	0.83	*	*	.	0.79	0.49
Lys	217	.	.	B	B	.	.	.	0.38	*	*	.	0.98	0.83
Val	218	.	.	B	B	.	.	.	-0.04	*	*	F	1.32	0.45
Lys	219	.	.	B	B	.	.	.	0.09	.	*	F	1.51	0.88
Asp	220	.	.	B	.	.	.	.	0.40	.	*	F	1.90	0.68
Cys	221	.	.	B	.	.	.	.	0.96	.	*	F	0.81	0.96
Thr	222	.	.	.	.	.	T	C	0.91	.	*	F	1.62	0.65
Pro	223	.	.	.	.	T	T	.	0.88	.	*	F	1.63	0.65
Trp	224	.	.	.	.	T	T	.	0.83	.	*	F	0.54	0.84
Ser	225	A	.	.	.	.	T	.	0.17	.	.	F	1.00	1.01
Asp	226	A	A	.	.	.	.	.	-0.02	.	.	F	0.45	0.35
Ile	227	A	A	.	.	.	.	.	0.26	*	.	.	-0.30	0.25
Glu	228	A	A	.	.	.	.	.	0.51	*	.	.	0.30	0.25
Cys	229	.	A	B	.	.	.	.	0.80	*	.	.	0.60	0.30
Val	230	A	A	.	.	.	.	.	0.80	*	*	.	0.60	0.74
His	231	A	A	.	.	.	.	.	0.46	*	*	.	0.60	0.58
Lys	232	A	A	.	.	.	.	.	1.34	*	.	F	0.60	1.06
Glu	233	.	A	.	.	T	.	.	1.00	*	.	F	1.30	2.30
Ser	234	.	.	.	.	T	T	.	1.63	*	.	F	1.70	1.68
Gly	235	.	.	.	.	T	T	.	2.49	*	.	F	1.70	1.14
Asn	236	.	.	.	.	T	T	.	1.63	*	.	F	1.40	1.06
Gly	237	.	.	.	.	.	T	C	1.30	*	.	F	0.45	0.55
His	238	.	.	.	B	.	.	C	0.44	.	.	.	-0.40	0.59
Asn	239	.	.	.	B	.	.	C	-0.14	.	.	.	-0.40	0.27
Ile	240	.	.	B	B	.	.	.	-0.61	.	.	.	-0.60	0.19
Trp	241	.	.	B	B	.	.	.	-1.47	.	.	.	-0.60	0.12
Val	242	.	.	B	B	.	.	.	-1.98	.	.	.	-0.60	0.05
Ile	243	.	.	B	B	.	.	.	-2.26	.	.	.	-0.60	0.06
Leu	244	.	.	B	B	.	.	.	-3.07	.	.	.	-0.60	0.08
Val	245	.	.	B	B	.	.	.	-3.03	.	.	.	-0.60	0.09
Val	246	.	.	B	B	.	.	.	-3.60	.	.	.	-0.60	0.09
Thr	247	.	.	B	B	.	.	.	-2.96	.	.	.	-0.60	0.08
Leu	248	.	.	B	B	.	.	.	-2.88	.	.	.	-0.60	0.17
Val	249	.	.	B	B	.	.	.	-2.88	.	*	.	-0.60	0.19
Val	250	.	.	B	B	.	.	.	-2.83	.	.	.	-0.60	0.11

【０１８８】

【表４－６】

表4(続き)

残基	位置	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII
Pro	251	.	.	B	B	.	.	.	-2.83	.	.	.	-0.60	0.11
Leu	252	.	.	B	B	.	.	.	-3.11	.	.	.	-0.60	0.11
Leu	253	A	.	.	B	.	.	.	-3.16	.	.	.	-0.60	0.15
Leu	254	A	.	.	B	.	.	.	-3.11	.	.	.	-0.60	0.07
Val	255	A	.	.	B	.	.	.	-3.14	.	.	.	-0.60	0.07
Ala	256	A	.	.	B	.	.	.	-3.79	.	.	.	-0.60	0.06
Val	257	.	.	B	B	.	.	.	-3.64	.	.	.	-0.60	0.05
Leu	258	.	.	B	B	.	.	.	-3.50	.	.	.	-0.60	0.04
Ile	259	.	.	B	B	.	.	.	-3.36	.	.	.	-0.60	0.02
Val	260	.	.	B	B	.	.	.	-3.39	.	.	.	-0.60	0.02
Cys	261	.	.	B	B	.	.	.	-3.14	.	.	.	-0.60	0.01
Cys	262	.	.	B	B	.	.	.	-2.59	.	.	.	-0.60	0.02
Cys	263	.	.	B	B	.	.	.	-2.12	.	.	.	-0.60	0.03
Ile	264	.	.	B	B	.	.	.	-1.90	.	.	.	-0.60	0.06
Gly	265	.	.	.	.	T	T	.	-1.39	.	.	F	0.35	0.06
Ser	266	.	.	.	.	T	T	.	-1.07	.	.	F	0.35	0.11
Gly	267	.	.	.	.	T	T	.	-0.40	.	.	F	0.65	0.16
Cys	268	.	.	.	.	T	T	.	0.06	.	.	F	1.25	0.27
Gly	269	.	.	.	.	T	.	.	0.99	.	*	F	1.39	0.31
Gly	270	.	.	.	.	T	.	.	0.67	.	.	F	2.03	0.62
Asp	271	.	.	.	.	.	T	C	0.37	.	.	F	2.37	0.62
Pro	272	.	.	.	.	T	T	.	0.71	*	*	F	2.91	0.62
Lys	273	.	.	.	.	T	T	.	1.49	*	*	F	3.40	1.05
Cys	274	.	.	B	.	.	T	.	0.98	*	*	.	2.51	1.23
Met	275	.	.	B	B	.	.	.	0.66	*	*	.	1.62	0.59
Asp	276	.	.	B	B	.	.	.	-0.04	*	*	.	1.28	0.16
Arg	277	.	.	B	B	.	.	.	-0.12	.	*	.	0.04	0.26
Val	278	.	.	B	B	.	.	.	-0.06	.	*	.	-0.60	0.27
Cys	279	.	.	B	B	.	.	.	-0.20	.	.	.	0.30	0.32
Phe	280	.	.	B	B	.	.	.	0.06	.	*	.	-0.60	0.13
Trp	281	.	.	B	B	.	.	.	-0.76	.	.	.	-0.60	0.18
Arg	282	.	.	B	B	.	.	.	-1.68	.	.	.	-0.60	0.28
Leu	283	.	.	B	B	.	.	.	-0.71	.	.	.	-0.60	0.26
Gly	284	.	.	.	B	T	.	.	-0.39	.	*	.	-0.20	0.49
Leu	285	.	.	.	B	.	.	C	0.10	.	*	.	0.50	0.25
Leu	286	.	.	.	B	.	.	C	0.04	.	*	.	0.20	0.46
Arg	287	.	.	.	B	.	.	C	-0.66	.	.	F	0.65	0.46
Gly	288	.	.	.	.	.	T	C	0.16	.	.	F	1.35	0.57
Pro	289	.	.	.	.	.	T	C	0.50	.	*	F	2.70	1.19
Gly	290	.	.	.	.	.	T	C	1.31	*	*	F	3.00	1.01
Ala	291	A	.	.	.	.	T	.	1.53	.	*	F	2.50	1.65
Glu	292	A	.	.	.	.	.	.	1.39	.	.	F	2.00	1.08
Asp	293	A	.	.	.	.	.	.	1.73	.	.	F	1.70	1.48
Asn	294	A	.	.	.	.	T	.	1.94	.	*	.	1.45	2.36
Ala	295	A	.	.	.	.	T	.	1.40	.	.	.	1.15	2.36
His	296	A	.	.	.	.	T	.	1.18	*	.	.	1.00	0.99
Asn	297	A	.	.	.	.	T	.	0.88	.	.	.	0.10	0.51
Glu	298	A	.	.	.	.	.	.	0.88	*	.	.	-0.10	0.67
Ile	299	A	.	.	.	.	.	.	0.29	*	*	.	-0.10	0.80
Leu	300	A	.	.	.	.	.	.	0.88	*	*	.	-0.10	0.50

【０１８９】

【表４－７】

表4(続き)

残基	位置	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII
Ser	301	A	.	.	.	.	.	.	0.61	*	.	F	0.65	0.48
Asn	302	A	.	.	.	.	T	.	-0.20	*	.	F	0.25	0.92
Ala	303	A	.	.	.	.	T	.	-0.50	*	.	F	0.25	0.92
Asp	304	A	.	.	.	.	T	.	0.08	*	.	F	0.85	0.92
Ser	305	.	.	.	.	.	T	C	0.19	*	.	F	1.05	0.83
Leu	306	.	.	.	B	.	.	C	-0.37	*	.	F	0.05	0.71
Ser	307	.	.	B	B	.	.	.	-0.67	*	.	F	-0.15	0.31
Thr	308	.	.	B	B	.	.	.	-0.08	*	.	.	-0.60	0.31
Phe	309	.	.	B	B	.	.	.	-0.08	*	.	.	-0.30	0.66
Val	310	A	.	.	B	.	.	.	0.22	.	.	F	-0.15	0.85
Ser	311	A	A	.	.	.	.	.	0.43	.	.	F	0.00	1.03
Glu	312	A	A	.	.	.	.	.	0.73	.	.	F	0.00	1.17
Gln	313	A	A	.	.	.	.	.	0.74	.	.	F	0.90	2.73
Gln	314	A	A	.	.	.	.	.	1.44	.	.	F	0.90	2.73
Met	315	A	A	.	.	.	.	.	2.30	.	.	F	0.90	2.73
Glu	316	A	A	.	.	.	.	.	2.39	.	.	F	0.90	2.73
Ser	317	A	A	.	.	.	.	.	1.80	.	*	F	0.90	2.44
Gln	318	A	A	.	.	.	.	.	1.80	.	*	F	0.90	2.49
Glu	319	A	A	.	.	.	.	.	0.99	.	*	F	0.90	2.40
Pro	320	A	A	.	.	.	.	.	1.28	.	*	F	0.90	1.48
Ala	321	A	A	.	.	.	.	.	0.93	.	.	F	0.60	1.23
Asp	322	A	A	.	B	.	.	.	0.38	.	.	F	0.45	0.70
Leu	323	A	A	.	B	.	.	.	0.07	.	.	F	-0.15	0.34
Thr	324	.	A	B	B	.	.	.	-0.79	.	.	F	-0.15	0.48
Gly	325	.	A	B	B	.	.	.	-0.58	.	.	.	-0.30	0.21
Val	326	.	.	B	B	.	.	.	-0.29	.	.	.	-0.60	0.45
Thr	327	.	.	B	B	.	.	.	-0.50	.	.	.	-0.60	0.42
Val	328	.	.	B	B	.	.	.	-0.03	.	*	F	-0.17	0.65
Gln	329	.	.	B	B	.	.	.	0.28	.	*	F	0.11	0.87
Ser	330	.	.	.	.	.	T	C	0.03	.	*	F	2.04	1.05
Pro	331	.	.	.	.	.	T	C	0.89	.	*	F	2.32	1.42
Gly	332	.	.	.	.	T	T	.	0.53	.	*	F	2.80	1.42
Glu	333	A	.	.	.	.	T	.	0.58	.	*	F	1.97	0.57
Ala	334	.	.	B	.	.	.	.	-0.23	.	*	.	0.74	0.30
Gln	335	.	.	B	.	.	.	.	-0.28	.	.	.	0.46	0.25
Cys	336	.	.	B	.	.	.	.	-0.28	.	.	.	0.18	0.14
Leu	337	.	.	B	.	.	.	.	-0.52	.	*	.	-0.40	0.22
Leu	338	.	.	B	.	.	.	.	-0.52	.	*	.	-0.40	0.13
Gly	339	.	A	.	.	.	.	C	-0.52	.	*	F	0.05	0.42
Pro	340	A	A	.	.	.	.	.	-0.52	.	*	F	-0.15	0.51
Ala	341	A	A	.	.	.	.	.	-0.20	.	*	F	0.60	1.07
Glu	342	A	A	.	.	.	.	.	0.31	.	*	F	0.90	1.07
Ala	343	A	A	.	.	.	.	.	1.12	*	*	F	0.75	0.93
Glu	344	A	A	.	.	.	.	.	1.58	.	*	F	0.90	1.60
Gly	345	A	A	.	.	.	.	.	1.90	.	*	F	0.90	1.80
Ser	346	A	.	.	.	.	T	.	2.60	.	*	F	1.30	3.50
Gln	347	A	.	.	.	.	T	.	1.79	.	*	F	1.30	3.96
Arg	348	A	.	.	.	.	T	.	1.57	.	*	F	1.30	3.30
Arg	349	.	.	B	.	.	T	.	0.71	.	*	F	1.30	2.03
Arg	350	.	.	B	B	.	.	.	0.84	.	*	F	0.75	0.87

【０１９０】

【表４－８】

表 4 (続き)

残基	位置	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII
Leu	351	.	.	B	B	.	.	.	0.56	.	*	.	0.60	0.69
Leu	352	.	.	B	B	.	.	.	0.56	.	*	.	0.30	0.35
Val	353	.	.	B	B	.	.	.	0.10	*	*	.	-0.30	0.29
Pro	354	.	.	B	.	.	T	.	-0.60	*	.	.	-0.20	0.35
Ala	355	.	.	.	.	T	T	.	-0.71	.	*	.	0.50	0.43
Asn	356	.	.	.	.	.	T	C	-0.11	.	.	F	1.65	0.96
Gly	357	.	.	.	.	.	T	C	0.39	.	.	F	1.95	0.96
Ala	358	.	.	.	.	.	.	C	1.24	.	.	F	2.20	1.37
Asp	359	.	.	.	.	.	T	C	1.14	.	.	F	3.00	1.48
Pro	360	A	.	.	.	.	T	.	0.92	*	.	F	2.50	2.16
Thr	361	A	.	.	.	.	T	.	0.32	.	.	F	1.90	1.76
Glu	362	A	.	.	.	.	T	.	-0.14	.	.	F	1.60	1.04
Thr	363	A	.	.	B	.	.	.	-0.26	.	.	F	0.15	0.56
Leu	364	A	.	.	B	.	.	.	-0.96	*	.	.	-0.60	0.33
Met	365	A	.	.	B	.	.	.	-0.74	*	.	.	-0.60	0.17
Leu	366	A	.	.	B	.	.	.	-0.39	*	.	.	-0.60	0.19
Phe	367	A	.	.	B	.	.	.	-1.09	*	.	.	-0.60	0.47
Phe	368	A	.	.	B	.	.	.	-1.37	*	.	.	-0.60	0.41
Asp	369	A	.	.	B	.	.	.	-0.56	*	.	.	-0.60	0.50
Lys	370	A	A	.	.	.	.	.	-0.84	*	.	.	-0.30	0.93
Phe	371	A	A	.	B	.	.	.	-0.89	*	.	.	-0.30	0.75
Ala	372	A	A	.	B	.	.	.	-0.40	*	.	.	-0.30	0.34
Asn	373	.	A	B	B	.	.	.	-0.40	*	.	.	-0.60	0.26
Ile	374	.	A	B	B	.	.	.	-0.40	*	.	.	-0.60	0.26
Val	375	.	A	B	B	.	.	.	-0.74	.	.	.	-0.60	0.43
Pro	376	.	A	.	B	.	.	C	-0.33	.	.	.	-0.10	0.36
Phe	377	.	.	.	.	T	T	.	0.26	.	.	.	0.20	0.54
Asp	378	.	.	.	.	T	T	.	0.26	.	.	F	0.80	1.21
Ser	379	.	.	.	.	T	T	.	0.33	.	.	F	1.40	1.35
Trp	380	A	.	.	.	.	T	.	0.59	*	*	F	0.40	1.29
Asp	381	A	A	.	.	.	.	.	0.91	*	.	F	-0.15	0.76
Gln	382	A	A	.	.	.	.	.	1.61	*	.	.	-0.15	1.11
Leu	383	A	A	.	.	.	.	.	0.80	*	.	.	-0.15	1.84
Met	384	A	A	.	.	.	.	.	1.10	*	.	.	0.30	0.91
Arg	385	A	A	.	.	.	.	.	0.58	*	.	.	0.30	0.87
Gln	386	A	A	.	.	.	.	.	0.27	*	.	.	-0.30	0.87
Leu	387	A	A	.	.	.	.	.	0.31	*	.	.	0.45	1.27
Asp	388	A	A	.	.	.	.	.	1.12	*	.	.	0.75	1.30
Leu	389	A	A	.	.	.	.	.	1.72	*	.	F	0.60	1.21
Thr	390	A	.	.	.	.	T	.	0.72	*	.	F	1.30	2.54
Lys	391	A	.	.	.	.	T	.	0.72	.	*	F	1.30	1.07
Asn	392	A	.	.	.	.	T	.	0.68	*	*	F	1.30	2.16
Glu	393	A	.	.	.	.	T	.	-0.18	*	.	F	1.30	1.11
Ile	394	.	.	B	B	.	.	.	0.74	*	.	F	0.75	0.41
Asp	395	.	.	B	B	.	.	.	0.47	*	*	.	0.60	0.50
Val	396	.	.	B	B	.	.	.	0.08	*	*	.	0.60	0.29
Val	397	.	.	B	B	.	.	.	-0.23	.	.	.	0.51	0.41
Arg	398	.	.	B	.	.	T	.	-0.82	*	.	.	1.12	0.36
Ala	399	.	.	B	.	.	T	.	-0.28	*	.	.	0.73	0.49
Gly	400	.	.	.	.	T	T	.	-0.49	*	.	F	2.09	0.65

【０１９１】

【表４－９】

表 4(続き)

残基	位置	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII
Thr	401	.	.	.	.	.	T	C	0.02	*	*	F	2.10	0.51
Ala	402	.	.	.	.	.	.	C	0.88	*	*	F	1.09	0.50
Gly	403	.	.	.	.	.	T	C	0.18	*	*	F	1.68	0.85
Pro	404	.	.	.	.	.	T	C	-0.04	.	.	F	1.47	0.59
Gly	405	.	.	.	.	.	T	C	0.06	.	.	F	1.26	0.48
Asp	406	A	.	.	.	.	T	.	-0.22	.	.	F	0.25	0.76
Ala	407	A	A	.	.	.	.	.	-0.23	.	.	.	-0.30	0.50
Leu	408	A	A	.	.	.	.	.	-0.70	.	.	.	-0.60	0.50
Tyr	409	A	A	.	.	.	.	.	-1.09	*	.	.	-0.60	0.25
Ala	410	A	A	.	.	.	.	.	-0.70	*	.	.	-0.60	0.24
Met	411	A	A	.	.	.	.	.	-0.99	*	.	.	-0.60	0.59
Leu	412	A	A	.	.	.	.	.	-1.26	*	.	.	-0.60	0.39
Met	413	A	A	.	.	.	.	.	-0.44	*	.	.	-0.60	0.29
Lys	414	A	A	.	B	.	.	.	-0.16	*	.	.	-0.60	0.47
Trp	415	A	A	.	B	.	.	.	0.12	*	.	.	0.15	1.14
Val	416	A	A	.	B	.	.	.	0.38	*	*	.	0.45	1.66
Asn	417	A	.	.	.	.	T	.	1.30	*	.	F	1.75	0.82
Lys	418	A	.	.	.	.	T	.	1.90	*	.	F	2.20	1.53
Thr	419	.	.	.	.	.	T	C	1.27	*	.	F	3.00	3.32
Gly	420	.	.	.	.	.	T	C	1.26	*	.	F	2.70	2.08
Arg	421	.	.	.	.	T	.	.	1.22	*	.	F	2.40	1.40
Asn	422	.	.	.	.	.	T	C	1.19	*	.	F	1.65	0.68
Ala	423	.	.	B	.	.	T	.	0.83	.	.	.	1.00	0.93
Ser	424	.	.	B	.	.	T	.	0.33	.	.	.	0.70	0.69
Ile	425	.	.	B	.	.	T	.	-0.13	.	*	.	-0.20	0.35
His	426	.	A	B	.	.	.	.	-0.24	.	*	.	-0.60	0.29
Thr	427	.	A	B	.	.	.	.	-0.83	*	*	.	-0.60	0.36
Leu	428	A	A	.	.	.	.	.	-1.06	*	*	.	-0.60	0.52
Leu	429	A	A	.	.	.	.	.	-0.76	*	*	.	-0.60	0.31
Asp	430	A	A	.	.	.	.	.	0.24	*	*	.	-0.30	0.38
Ala	431	A	A	.	.	.	.	.	-0.32	*	*	.	0.30	0.89
Leu	432	A	A	.	.	.	.	.	-0.01	*	*	.	0.75	1.07
Glu	433	A	A	.	.	.	.	.	0.80	*	*	.	0.75	1.11
Arg	434	A	A	.	.	.	.	.	1.72	*	*	F	0.90	1.90
Met	435	A	A	.	.	.	.	.	1.69	*	*	F	0.90	4.52
Glu	436	A	A	.	.	.	.	.	1.69	*	*	F	0.90	3.55
Glu	437	A	A	.	.	.	.	.	2.54	*	.	F	0.90	1.83
Arg	438	A	A	.	.	.	.	.	2.54	*	*	F	0.90	3.70
His	439	A	A	.	.	.	.	.	2.48	*	*	F	0.90	3.70
Ala	440	A	A	.	.	.	.	.	2.19	*	*	F	0.90	4.28
Lys	441	A	A	.	.	.	.	.	2.19	*	*	F	0.90	1.53
Glu	442	A	A	.	.	.	.	.	2.19	*	.	F	0.90	1.95
Lys	443	A	A	.	.	.	.	.	1.27	*	*	F	0.90	3.22
Ile	444	A	A	.	.	.	.	.	0.49	*	*	F	0.90	1.33
Gln	445	A	A	.	.	.	.	.	0.22	*	*	F	0.75	0.63
Asp	446	A	A	.	.	.	.	.	0.18	*	*	F	-0.15	0.23
Leu	447	A	A	.	.	.	.	.	-0.12	*	.	.	-0.30	0.56
Leu	448	A	A	.	.	.	.	.	-0.51	*	.	.	0.55	0.43
Val	449	A	A	.	.	.	.	.	0.42	*	.	F	0.95	0.26
Asp	450	A	.	.	.	.	T	.	-0.28	*	.	F	1.60	0.62

【０１９２】

【表４－１０】

表4(続き)

残基	位置	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII
Ser	451	.	.	.	.	T	T	.	-1.17	*	.	F	2.25	0.65
Gly	452	.	.	.	.	T	T	.	-0.60	*	.	F	2.50	0.62
Lys	453	.	.	B	.	.	T	.	-0.60	.	.	F	1.25	0.58
Phe	454	.	A	B	.	.	.	.	0.26	.	.	.	0.15	0.36
Ile	455	.	A	B	.	.	.	.	0.26	.	.	.	0.20	0.62
Tyr	456	.	A	B	.	.	.	.	0.21	.	.	.	0.55	0.52
Leu	457	.	A	B	.	.	.	.	0.24	.	.	.	-0.03	0.59
Glu	458	.	A	B	.	.	.	.	-0.14	.	.	F	0.54	1.22
Asp	459	.	A	.	.	T	.	.	0.26	.	.	F	1.66	0.77
Gly	460	.	.	.	.	T	T	.	0.56	.	.	F	2.78	1.26
Thr	461	.	.	.	.	.	T	C	-0.06	*	.	F	2.70	0.73
Gly	462	.	.	.	.	.	T	C	0.46	*	.	F	2.13	0.33
Ser	463	.	.	.	.	.	T	C	-0.36	.	.	F	1.26	0.44
Ala	464	A	.	.	.	.	.	.	-0.36	.	.	.	0.14	0.25
Val	465	.	.	B	.	.	.	.	-0.40	.	.	.	0.17	0.44
Ser	466	.	.	B	.	.	.	.	-0.48	.	.	.	-0.10	0.42
Leu	467	.	.	B	.	.	.	.	-0.52	.	.	.	-0.10	0.53
Glu	468	A	.	.	.	.	.	.	-0.61	.	.	.	0.50	0.92

【０１９３】

別の局面において、本発明は、本明細書中に記載のポリペプチドのエピトープ保有部分を含む、ペプチドまたはポリペプチドに結合する抗体を提供する。このポリペプチド部分のエピトープは、本発明のポリペプチドの免疫原性または抗原性のエピトープである。「免疫原性エピトープ」は、タンパク質全体が免疫原である場合、抗体応答を誘発するタンパク質の一部分として定義される。一方、抗体が結合し得るタンパク質分子の領域は、「抗原性エピトープ」として定義される。タンパク質の免疫原性エピトープの数は一般的に、抗原性エピトープの数よりも少ない。例えば、Ｇｅｙｓｅｎら，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．　ＵＳＡ　８１：３９９８－４００２（１９８３）を参照のこと。

【０１９４】

抗原性エピトープを保有する（すなわち、抗体が結合し得るタンパク質分子の領域を含む）ペプチドまたはポリペプチドの選択に関して、タンパク質配列の一部を模倣する比較的短い合成ペプチドが、その部分的に模倣されたタンパク質と反応する抗血清を日常的に誘発し得ることが当該分野で周知である。例えば、Ｓｕｔｃｌｉｆｆｅ，Ｊ．Ｇ．，Ｓｈｉｎｎｉｃｋ，Ｔ．Ｍ．，Ｇｒｅｅｎ，Ｎ．およびＬｅａｒｎｅｒ，Ｒ．Ａ．（１９８３）Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ　ｔｈａｔ　ｒｅａｃｔ　ｗｉｔｈ　ｐｒｅｄｅｔｅｒｍｉｎｅｄ　ｓｉｔｅｓ　ｏｎ　ｐｒｏｔｅｉｎｓ，Ｓｃｉｅｎｃｅ　２１９：６６０－６６６を参照のこと。タンパク質反応性血清を誘発し得るペプチドは、タンパク質の一次配列で頻繁に示され、そして簡単な化学的法則のセットにより特徴付けられ得、そしてインタクトなタンパク質の免疫優性領域（すなわち、免疫原性エピトープ）にも、アミノ末端またはカルボキシル末端にも、制限されない。

【０１９５】

それゆえ、抗原性エピトープ保有ペプチドおよびポリペプチドは、本発明のＴＲ４ポリペプチドに結合する抗体（モノクローナル抗体を含む）を惹起するために有用である。例えば、Ｗｉｌｓｏｎら、Ｃｅｌｌ　３７：７６７－７７８（１９８４）の７７７頁を参照のこと。抗原性エピトープ保有ペプチドおよびポリペプチドは、配列番号１のアミノ酸配列に含まれる、少なくとも７個の、より好ましくは少なくとも９個、そして最も好ましくは少なくとも約１５個～約３０個の間のアミノ酸の配列を、好ましくは含む。

【０１９６】

本発明の抗体は、１つ以上の抗原性ＴＲ４ポリペプチドまたはペプチドと結合し得、このＴＲ４ポリペプチドまたはペプチドとしては、以下を含むが、これらに限定されない；配列番号１の約３５～約９２のアミノ酸残基を含むポリペプチド；配列番号１の約１１４

～約１６０のアミノ酸残基を含むポリペプチド；配列番号１の約１６９～約２４０のアミノ酸残基を含むポリペプチド；配列番号１の約２６７～約２９８のアミノ酸残基を含むポリペプチド；配列番号１の約３３０～約３６４のアミノ酸残基を含むポリペプチド；配列番号１の約３９１～約４０４のアミノ酸残基を含むポリペプチド；および／または配列番号１の約４１８～約４６５のアミノ酸残基を含むポリペプチド。この文章中で、「約」は、いずれかの末端または両末端にて、特に列挙された範囲、いくつかの（５，４，３，２または１）アミノ酸だけ、より大きいものまたは小さいものを含む。上に示されたように、発明者らは、上記のポリペプチドフラグメントが、ＴＲ４タンパク質の抗原性領域であると決定した。エピトープ保有ＴＲ４ペプチドおよびポリペプチドは、任意の従来の手段によって作製され得るＨｏｕｇｈｔｅｎ，Ｒ．Ａ．，“Ｇｅｎｅｒａｌ ｍｅｔｈｏｄ ｆｏｒ ｔｈｅ ｒａｐｉｄ ｓｏｌｉｄ－ｐｈａｓｅ ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ｏｆ ｌａｒｇｅ ｎｕｍｂｅｒｓ ｏｆ ｐｅｐｔｉｄｅｓ：ｓｐｅｃｉｆｉｃｉｔｙ ｏｆ ａｎｔｉｇｅｎ－ａｎｔｉｂｏｄｙ ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎ ａｔ ｔｈｅ ｌｅｖｅｌ ｏｆ ｉｎｄｉｖｉｄｕａｌ ａｍｉｎｏ ａｃｉｄｓ”、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８２：５１３１－５１３５（１９８５）。この「同時の複数ペプチド合成（ＳＭＰＳ）」プロセスが、Ｈｏｕｇｈｔｅｎらに対する米国特許第４，６３１，２１１号（１９８６）にさらに記載される。

【０１９７】

当業者が理解するように、本明細書中に記載のＴＲ４ポリペプチドおよびそのエピトープ保有フラグメント（例えば、細胞外ドメインの一部（例えば、配列番号１のアミノ酸残基１～２４０）に対応する）が、免疫グロブリン（ＩｇＧ）の定常ドメインの一部と組み合わされて、キメラポリペプチドを生じ得る。これらの融合タンパク質は、精製を容易にし、インビボでの増加した半減期を示す。これは、例えばヒトＣＤ４－ポリペプチドの最初の２つのドメインおよび哺乳類免疫グロブリンの重鎖または軽鎖の定常領域の種々のドメインから成り立つキメラタンパク質について、示されてきた（ＥＰＡ ３９４，８２７；Ｔｒａｕｎｅｃｋｅｒら、Ｎａｔｕｒｅ ３３１：８４－８６（１９８８））。ＩｇＧ部分に起因するジスルフィド結合した二量体構造を有する融合タンパク質はまた、単量体のＴＲ４タンパク質またはタンパク質フラグメントのみよりも、他の分子と結合し、他の分子を中和するのにより効率的であり得る（Ｆｏｕｎｔｏｕｌａｋｉｓら、Ｊ Ｂｉｏｃｈｅｍ ２７０：３９５８－３９６４（１９９５））。従って、本発明の抗体は、ＴＲ４ポリペプチド（例えば、ＴＲ４）の全てまたは一部を含む融合タンパク質と結合し得る。

【０１９８】

当業者に公知の組換えＤＮＡ技術が、１つ以上のアミノ酸の置換、欠失、追加もしくは融合タンパク質を含む新規変異タンパク質または「ムテイン」を作り出すのに使用され得る。このような改変されたポリペプチドは、例えば、高められた活性または増加された安定性を示し得る。加えて、これらはより高い収量で精製され得、少なくとも特定の精製条件および保管条件下で、対応する天然のポリペプチドよりもより良い溶解度を示す。本発明の抗体はまた、このように改変されたＴＲ４ポリペプチドまたはＴＲ４ポリペプチドフラグメントもしくは改変体と結合し得る。

【０１９９】

例えば、タンパク質に結合した膜の細胞外ドメインまたは分泌性タンパク質の成熟した形態を含む、多くのタンパク質について、１つ以上のアミノ酸が、生物学的機能の実質的な損失も特異的抗体によって結合される能力の損失もなしに、Ｎ末端またはＣ末端から欠失され得ることが、当該分野で公知である。例えば、Ｒｏｎら、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２６８：２９８４－２９８８（１９９３）は、改変されたＫＧＦタンパク質が、３個、８個、または２７個のアミノ末端アミノ酸残基が失われた場合でさえ、ヘパリン結合活性を有すると報告した。本発明の場合において、ＴＲ４が、デス（ｄｅａｔｈ）ドメイン含有レセプター（ＤＤＣＲ）ポリペプチドファミリーのメンバーであるので、配列番号１中の１０９位でのシステイン残基までのＮ末端アミノ酸の欠失は、いくつかの生物学的活性（例えば、アポトーシスを誘導する能力）を保ち得る。配列番号１中の１０９位でのシ

ステイン残基（Ｃ－１０９）を含むＮ末端の欠失をさらに有するポリペプチドは、この残基が、ファミリーメンバー間で保存され、リガンド結合のために必要な構造的安定性を提供するジスルフィド架橋を形成するために必要であり得るので、このような生物学的活性を保持しないと予測される。

【０２００】

しかし、たとえタンパク質のＮ末端からの１つ以上のアミノ酸の欠失が、そのタンパク質の１つ以上の生物学的機能の改変または欠失を生じる場合でさえ、他の機能的活性（例えば、生物学的活性、多量体化の能力、ＴＲ４リガンド（例えば、ＴＲＡＩＬ）と結合する能力）がなお、保持され得る。例えば、完全なまたは成熟したポリペプチドの残基の大多数より少ない量が、Ｎ末端から取り除かれる場合、短縮されたＴＲ４ポリペプチドが、ＴＲ４ポリペプチドの完全な形態または成熟した形態を認識する抗体を誘導し、そして／またはこれと結合する能力は、一般的に保持される。完全なポリペプチドのＮ末端残基が欠失している特定のポリペプチドが、このような免疫原性活性を保持するか否かは、慣用的な本明細書中に記載の方法および当該分野で公知の他の方法によって、容易に決定され得る。欠失されたＮ末端アミノ酸残基の多くを有するＴＲ４ポリペプチドが、いくつかの生物学的活性または免疫原性活性を保持し得る可能性がある。実際、わずか６つのＴＲ４アミノ酸残基から構成されるペプチドが、免疫応答をしばしば惹起し得る。

【０２０１】

従って、本発明はさらに、位置番号４６３のセリン残基までの、配列番号１のＴＲ４アミノ酸配列のアミノ末端から欠失された１つ以上の残基を有するポリペプチドおよびこのようなポリペプチドをコードするポリヌクレオチドと結合する抗体を提供する。特に、本発明は、配列番号１の残基n^1－４６８のアミノ酸配列を含むポリペプチドと結合する抗体を提供し、ここで、n^1は、配列番号１のアミノ酸残基の位置に対応する２～４６３の整数である。

【０２０２】

より詳細には、本発明は、配列番号１のＴＲ４配列の

【０２０３】

【数７－１】

A-2 ~ E-468; P-3 ~ E-468; P-4 ~ E-468; P-5 ~ E-468; A-6 ~ E-468; R-7 ~ E-468; V-8 ~ E-468; H-9 ~ E-468; L-10 ~ E-468; G-11 ~ E-468; A-12 ~ E-468; F-13 ~ E-468; L-14 ~ E-468; A-15 ~ E-468; V-16 ~ E-468; T-17 ~ E-468; P-18 ~ E-468; N-19 ~ E-468; P-20 ~ E-468; G-21 ~ E-468; S-22 ~ E-468; A-23 ~ E-468; A-24 ~ E-468; S-25 ~ E-468; G-26 ~ E-468; T-27 ~ E-468; E-28 ~ E-468; A-29 ~ E-468; A-30 ~ E-468; A-31 ~ E-468; A-32 ~ E-468; T-33 ~ E-468; P-34 ~ E-468; S-35 ~ E-468; K-36 ~ E-468; V-37 ~ E-468; W-38 ~ E-468; G-39 ~ E-468; S-40 ~ E-468; S-41 ~ E-468; A-42 ~ E-468; G-43 to E-468; R-44 ~ E-468; I-45 ~ E-468; E-46 ~ E-468; P-47 ~ E-468; R-48 ~ E-468; G-49 ~ E-468; G-50 ~ E-468; G-51 ~ E-468; R-52 ~ E-468; G-53 ~ E-468; A-54 ~ E-468; L-55 ~ E-468; P-56 ~ E-468; T-57 ~ E-468; S-58 ~ E-468; M-59 ~ E-468; G-60 ~ E-468; Q-61 ~ E-468; H-62 ~ E-468; G-63 ~ E-468; P-64 ~ E-468; S-65 ~ E-468; A-66 ~ E-468; R-67 ~ E-468; A-68 ~ E-468; R-69 ~ E-468; A-70 ~ E-468; G-71 ~ E-468; R-72 ~ E-468; A-73 ~ E-468; P-74 ~ E-468; G-75 ~ E-468; P-76 ~ E-468; R-77 ~ E-468; P-78 ~ E-468; A-79 ~ E-468; R-80 ~ E-468; E-81 ~ E-468; A-82 ~ E-468; S-83 ~ E-468; P-84 ~ E-468; R-85 ~ E-468; L-86 ~ E-468; R-87 ~ E-468; V-88 ~ E-468; H-89 ~ E-468; K-90 ~ E-468; T-91 ~ E-468; F-92 ~ E-468; K-93 ~ E-468; F-94 ~ E-468; V-95 ~ E-468; V-96 ~ E-468; V-97 ~ E-468; G-98 ~ E-468; V-99 ~ E-468; L-100 ~ E-468; L-101 ~ E-468; Q-102 ~ E-468; V-103 ~ E-468; V-104 ~ E-468; P-105 ~ E-468; S-106 ~ E-468; S-107 ~ E-468; A-108 ~ E-468; A-109 ~ E-468; T-110 ~ E-468; I-111 ~ E-468; K-112 ~ E-468; L-113 ~ E-468; H-114 ~ E-468; D-115 ~ E-468; Q-116 ~ E-468; S-117 ~ E-468; I-118 ~ E-468; G-119 ~ E-468; T-120 ~ E-468; Q-121 ~ E-468; Q-122 ~ E-468; W-123 ~ E-468; E-124 ~ E-468; H-125 ~ E-468; S-126 ~ E-468; P-127 ~ E-468; L-128 ~ E-468; G-129 ~ E-468; E-130 ~ E-468; L-131 ~ E-468; C-132 ~ E-468; P-133 ~ E-468; P-134 ~ E-468; G-135 ~ E-468; S-136 ~ E-468; H-137 ~ E-468; R-138 ~ E-468; S-139 ~ E-468; E-140 ~ E-468; R-141 ~ E-468; P-142 ~ E-468; G-143 ~ E-468; A-144 ~ E-468; C-145 ~ E-468; N-146 ~ E-468; R-147 ~ E-468; C-148 ~ E-468; T-149 ~ E-468; E-150 ~ E-468; G-151 ~ E-468; V-152 ~ E-468; G-153 ~ E-468; Y-154 ~ E-468; T-155 ~ E-468; N-156 ~ E-468; A-157 ~ E-468; S-158 ~ E-468; N-159 ~ E-468; N-160 ~ E-468; L-161 ~ E-468; F-162 ~ E-468; A-163 ~ E-468; C-164 ~ E-468; L-165 ~ E-468; P-166 ~ E-468; C-167 ~ E-468; T-168 ~ E-468; A-169 ~ E-468; C-170 ~ E-468; K-171 ~ E-468; S-172 ~ E-468; D-173 ~ E-468; E-174 ~ E-468; E-175 ~ E-468; E-176 ~ E-468; R-177 ~ E-468; S-178 ~ E-468; P-179 ~ E-468; C-180 ~ E-468; T-181 ~ E-468; T-182 ~ E-468; T-183 ~ E-468; R-184 ~ E-468; N-185 ~ E-468;

【０２０４】

【数７－２】

T-186 ~ E-468; A-187 ~ E-468; C-188 ~ E-468; Q-189 ~ E-468; C-190 ~ E-468; K-191 ~ E-468; P-192 ~ E-468; G-193 ~ E-468; T-194 ~ E-468; F-195 ~ E-468; R-196 ~ E-468; N-197 ~ E-468; D-198 ~ E-468; N-199 ~ E-468; S-200 ~ E-468; A-201 ~ E-468; E-202 ~ E-468; M-203 ~ E-468; C-204 ~ E-468; R-205 ~ E-468; K-206 ~ E-468; C-207 ~ E-468; S-208 ~ E-468; T-209 ~ E-468; G-210 ~ E-468; C-211 ~ E-468; P-212 to E-468; R-213 ~ E-468; G-214 ~ E-468; M-215 ~ E-468; V-216 ~ E-468; K-217 ~ E-468; V-218 ~ E-468; K-219 ~ E-468; D-220 ~ E-468; C-221 ~ E-468; T-222 ~ E-468; P-223 ~ E-468; W-224 ~ E-468; S-225 ~ E-468; D-226 ~ E-468; I-227 ~ E-468; E-228 ~ E-468; C-229 ~ E-468; V-230 ~ E-468; H-231 ~ E-468; K-232 ~ E-468; E-233 ~ E-468; S-234 ~ E-468; G-235 ~ E-468; N-236 ~ E-468; G-237 ~ E-468; H-238 ~ E-468; N-239 ~ E-468; I-240 ~ E-468; W-241 ~ E-468; V-242 ~ E-468; I-243 ~ E-468; L-244 ~ E-468; V-245 ~ E-468; V-246 ~ E-468; T-247 ~ E-468; L-248 ~ E-468; V-249 ~ E-468; V-250 ~ E-468; P-251 ~ E-468; L-252 ~ E-468; L-253 ~ E-468; L-254 ~ E-468; V-255 ~ E-468; A-256 ~ E-468; V-257 ~ E-468; L-258 ~ E-468; I-259 ~ E-468; V-260 ~ E-468; C-261 ~ E-468; C-262 ~ E-468; C-263 ~ E-468; I-264 ~ E-468; G-265 ~ E-468; S-266 ~ E-468; G-267 ~ E-468; C-268 ~ E-468; G-269 ~ E-468; G-270 ~ E-468; D-271 ~ E-468; P-272 ~ E-468; K-273 ~ E-468; C-274 ~ E-468; M-275 ~ E-468; D-276 ~ E-468; R-277 ~ E-468; V-278 ~ E-468; C-279 ~ E-468; F-280 ~ E-468; W-281 ~ E-468; R-282 ~ E-468; L-283 ~ E-468; G-284 ~ E-468; L-285 ~ E-468; L-286 ~ E-468; R-287 ~ E-468; G-288 ~ E-468; P-289 ~ E-468; G-290 ~ E-468; A-291 ~ E-468; E-292 ~ E-468; D-293 ~ E-468; N-294 ~ E-468; A-295 ~ E-468; H-296 ~ E-468; N-297 ~ E-468; E-298 ~ E-468; I-299 ~ E-468; L-300 ~ E-468; S-301 ~ E-468; N-302 ~ E-468; A-303 ~ E-468; D-304 ~ E-468; S-305 ~ E-468; L-306 ~ E-468; S-307 ~ E-468; T-308 ~ E-468; F-309 ~ E-468; V-310 ~ E-468; S-311 ~ E-468; E-312 ~ E-468; Q-313 ~ E-468; Q-314 ~ E-468; M-315 ~ E-468; E-316 ~ E-468; S-317 ~ E-468; Q-318 ~ E-468; E-319 ~ E-468; P-320 ~ E-468; A-321 ~ E-468; D-322 ~ E-468; L-323 ~ E-468; T-324 ~ E-468; G-325 ~ E-468; V-326 ~ E-468; T-327 ~ E-468; V-328 ~ E-468; Q-329 ~ E-468; S-330 ~ E-468; P-331 ~ E-468; G-332 ~ E-468; E-333 ~ E-468; A-334 ~ E-468; Q-335 ~ E-468; C-336 ~ E-468; L-337 ~ E-468; L-338 ~ E-468; G-339 ~ E-468; P-340 ~ E-468; A-341 ~ E-468; E-342 ~ E-468; A-343 ~ E-468; E-344 ~ E-468; G-345 ~ E-468; S-346 ~ E-468; Q-347 ~ E-468; R-348 ~ E-468; R-349 ~ E-468; R-350 ~ E-468; L-351 ~ E-468; L-352 ~ E-468; V-353 ~ E-468; P-354 to E-468; A-355 ~ E-468; N-356 ~ E-468; G-357 ~ E-468; A-358 ~ E-468; D-359 ~ E-468; P-360 ~ E-468; T-361

【０２０５】

【数７－３】

～E-468; E-362～E-468; T-363～E-468; L-364～E-468; M-365～E-468; L-366～E-468; F-367～E-468; F-368～E-468; D-369～E-468; K-370～E-468; F-371～E-468; A-372～E-468; N-373～E-468; I-374～E-468; V-375～E-468; P-376～E-468; F-377～E-468; D-378～E-468; S-379～E-468; W-380～E-468; D-381～E-468; Q-382～E-468; L-383～E-468; M-384～E-468; R-385～E-468; Q-386～E-468; L-387～E-468; D-388～E-468; L-389～E-468; T-390～E-468; K-391～E-468; N-392～E-468; E-393～E-468; I-394～E-468; D-395～E-468; V-396～E-468; V-397～E-468; R-398～E-468; A-399～E-468; G-400～E-468; T-401～E-468; A-402～E-468; G-403～E-468; P-404～E-468; G-405～E-468; D-406～E-468; A-407～E-468; L-408～E-468; Y-409～E-468; A-410～E-468; M-411～E-468; L-412～E-468; M-413～E-468; K-414～E-468; W-415～E-468; V-416～E-468; N-417～E-468; K-418～E-468; T-419～E-468; G-420～E-468; R-421～E-468; N-422～E-468; A-423～E-468; S-424～E-468; I-425～E-468; H-426～E-468; T-427～E-468; L-428～E-468; L-429～E-468; D-430～E-468; A-431～E-468; L-432～E-468; E-433～E-468; R-434～E-468; M-435～E-468; E-436～E-468; E-437～E-468; R-438～E-468; H-439～E-468; A-440～E-468; K-441～E-468; E-442～E-468; K-443～E-468; I-444～E-468; Q-445～E-468; D-446～E-468; L-447～E-468; L-448～E-468; V-449～E-468; D-450～E-468; S-451～E-468; G-452～E-468; K-453～E-468; F-454～E-468; I-455～E-468; Y-456～E-468; L-457～E-468; E-458～E-468; D-459～E-468; G-460～E-468; T-461～E-468; G-462～E-468; および／またはS-463～E-468

【０２０６】

の残基のアミノ酸配列を含むか、またはこれらからなる、ポリペプチドと結合する抗体を提供する。

【０２０７】

別の実施形態において、ＴＲ４ポリペプチドのＮ末端欠失は、一般式n^2～２３８によって記載され得、ここでn^2は、配列番号１の同定されたアミノ酸配列に対応する２～２３８の数である。特定の実施形態において、本発明の抗体は、配列番号１のＴＲ４細胞外ドメイン配列の

【０２０８】

【数８－１】

A-2 ~ H-238; P-3 ~ H-238; P-4 ~ H-238; P-5 ~ H-238; A-6 ~ H-238; R-7 ~ H-238; V-8 ~ H-238; H-9 ~ H-238; L-10 ~ H-238; G-11 ~ H-238; A-12 ~ H-238; F-13 ~ H-238; L-14 ~ H-238; A-15 ~ H-238; V-16 ~ H-238; T-17 ~ H-238; P-18 ~ H-238; N-19 ~ H-238; P-20 ~ H-238; G-21 ~ H-238; S-22 ~ H-238; A-23 ~ H-238; A-24 ~ H-238; S-25 ~ H-238; G-26 ~ H-238; T-27 ~ H-238; E-28 ~ H-238; A-29 ~ H-238; A-30 ~ H-238; A-31 ~ H-238; A-32 ~ H-238; T-33 ~ H-238; P-34 ~ H-238; S-35 ~ H-238; K-36 ~ H-238; V-37 ~ H-238; W-38 ~ H-238; G-39 ~ H-238; S-40 ~ H-238; S-41 ~ H-238; A-42 ~ H-238; G-43 ~ H-238; R-44 ~ H-238; I-45 ~ H-238; E-46 ~ H-238; P-47 ~ H-238; R-48

【０２０９】

【数８－２】

～H-238; G-49～H-238; G-50～H-238; G-51～H-238; R-52～H-238; G-53～H-238; A-54～H-238; L-55～H-238; P-56～H-238; T-57 to H-238; S-58～H-238; M-59～H-238; G-60～H-238; Q-61～H-238; H-62～H-238; G-63～H-238; P-64～H-238; S-65～H-238; A-66～H-238; R-67～H-238; A-68～H-238; R-69～H-238; A-70～H-238; G-71～H-238; R-72～H-238; A-73～H-238; P-74～H-238; G-75～H-238; P-76～H-238; R-77～H-238; P-78～H-238; A-79～H-238; R-80～H-238; E-81～H-238; A-82～H-238; S-83～H-238; P-84～H-238; R-85～H-238; L-86～H-238; R-87～H-238; V-88～H-238; H-89～H-238; K-90～H-238; T-91～H-238; F-92～H-238; K-93～H-238; F-94～H-238; V-95～H-238; V-96～H-238; V-97～H-238; G-98～H-238; V-99～H-238; L-100～H-238; L-101～H-238; Q-102～H-238; V-103～H-238; V-104～H-238; P-105～H-238; S-106～H-238; S-107～H-238; A-108～H-238; A-109～H-238; T-110～H-238; I-111～H-238; K-112～H-238; L-113～H-238; H-114～H-238; D-115～H-238; Q-116～H-238; S-117～H-238; I-118～H-238; G-119～H-238; T-120～H-238; Q-121～H-238; Q-122～H-238; W-123～H-238; E-124～H-238; H-125～H-238; S-126～H-238; P-127～H-238; L-128～H-238; G-129～H-238; E-130～H-238; L-131～H-238; C-132～H-238; P-133～H-238; P-134～H-238; G-135～H-238; S-136～H-238; H-137～H-238; R-138～H-238; S-139～H-238; E-140～H-238; R-141～H-238; P-142～H-238; G-143～H-238; A-144～H-238; C-145～H-238; N-146～H-238; R-147～H-238; C-148～H-238; T-149～H-238; E-150～H-238; G-151～H-238; V-152～H-238; G-153～H-238; Y-154～H-238; T-155～H-238; N-156～H-238; A-157～H-238; S-158～H-238; N-159～H-238; N-160～H-238; L-161～H-238; F-162～H-238; A-163～H-238; C-164～H-238; L-165～H-238; P-166～H-238; C-167～H-238; T-168～H-238; A-169～H-238; C-170～H-238; K-171～H-238; S-172～H-238; D-173～H-238; E-174～H-238; E-175～H-238; E-176～H-238; R-177～H-238; S-178～H-238; P-179～H-238; C-180～H-238; T-181～H-238; T-182～H-238; T-183～H-238; R-184～H-238; N-185～H-238; T-186～H-238; A-187～H-238; C-188～H-238; Q-189～H-238; C-190～H-238; K-191～H-238; P-192～H-238; G-193～H-238; T-194～H-238; F-195～H-238; R-196～H-238; N-197～H-238; D-198～H-238; N-199～H-238; S-200～H-238; A-201～H-238; E-202～H-238; M-203～H-238; C-204～H-238; R-205～H-238; K-206～H-238; C-207～H-238; S-208～H-238; T-209～H-238; G-210～H-238; C-211～H-238; P-212～H-238; R-213～H-238; G-214～H-238; M-215～H-238; V-216～H-238; K-217～H-238; V-218～H-238; K-219～H-238; D-220～H-238; C-221～H-238; T-222～H-238; P-223～H-238; W-224～H-238; S-225～H-238; D-226～H-238; I-227～H-238; E-228～H-238; C-229～H-238; V-230～H-238; H-231～H-238; K-232～H-238; および／または E-233～H-238;

【０２１０】
の残基のアミノ酸配列を含むか、またはこれらからなる、ＴＲ４のＮ末端欠失と結合する。
【０２１１】
上で述べたように、タンパク質のＣ末端からの１つ以上のアミノ酸の欠失がそのタンパク質の１つ以上の生物学的機能の喪失の改変を生じる場合でさえ、他の機能的活性（例えば、生物学的活性、多量体化する能力、ＤＲ４リガンド（例えば、ＴＲＡＩＬ）に結合する能力）がなお、保持され得る。例えば、完全なまたは成熟したポリペプチドの残基の大多数より少ない残基が、Ｃ末端から取り除かれる場合、短くなったＴＲ４ポリペプチドが、ＴＲ４ポリペプチドの完全な形態または成熟した形態を認識する抗体を誘導し、そして／またはこれと結合する能力は、一般的に保持される。完全なポリペプチドのＣ末端残基が欠失している特定のポリペプチドが、このような免疫原性活性を保持するか否かは、慣用的な、本明細書中に記載の方法および当該分野で公知の他の方法によって、容易に決定され得る。欠失されたＣ末端アミノ酸残基の多くを有するＴＲ４ポリペプチドが、いくらかの生物学的活性または免疫原性活性を保持し得る可能性がある。実際、わずか６つのＴＲ４アミノ酸残基から構成されるペプチドが、免疫応答をしばしば惹起し得る。
【０２１２】
従って、本発明はさらに、位置番号３０のアラニン残基までの、配列番号１のＴＲ４ポリペプチド配列のアミノ酸配列のカルボキシル末端から欠失された１つ以上の残基を有するポリペプチドおよびこのようなポリペプチドをコードするポリヌクレオチドと結合する抗体を提供する。特に、本発明は、配列番号１の残基２４－m^1のアミノ酸配列を含むポリペプチドと結合する抗体を提供し、ここで、m^1は、配列番号１のアミノ酸残基の位置に対応する３０～４６７の整数である。
【０２１３】
より詳細には、本発明は、配列番号１のＴＲ４配列の
【０２１４】
【数９－１】

A-24 ~ L-467; A-24 ~ S-466; A-24 ~ V-465; A-24 ~ A-464; A-24 ~ S-463; A-24 ~ G-462; A-24 ~ T-461; A-24 ~ G-460; A-24 ~ D-459; A-24 ~ E-458; A-24 ~ L-457; A-24 ~ Y-456; A-24 ~ I-455; A-24 ~ F-454; A-24 ~ K-453; A-24 ~ G-452; A-24 ~ S-451; A-24 ~ D-450; A-24 ~ V-449; A-24 ~ L-448; A-24 ~ L-447; A-24 ~ D-446; A-24 ~ Q-445; A-24 ~ I-444; A-24 ~ K-443; A-24 ~ E-442; A-24 ~ K-441; A-24 ~ A-440; A-24 ~ H-439; A-24 ~ R-438; A-24 ~ E-437; A-24 ~ E-436; A-24 ~ M-435; A-24 ~ R-434; A-24 ~ E-433; A-24 ~ L-432; A-24 ~ A-431; A-24 ~ D-430; A-24 ~ L-429; A-24 ~ L-428; A-24 ~ T-427; A-24 ~ H-426; A-24 ~ I-425; A-24 ~ S-424; A-24 ~ A-423; A-24 ~ N-422;

【０２１５】

【数９－２】

A-24～R-421; A-24～G-420; A-24～T-419; A-24～K-418; A-24～N-417; A-24～V-416; A-24～W-415; A-24～K-414; A-24～M-413; A-24～L-412; A-24～M-411; A-24～A-410; A-24～Y-409; A-24～L-408; A-24～A-407; A-24～D-406; A-24～G-405; A-24～P-404; A-24～G-403; A-24～A-402; A-24～T-401; A-24～G-400; A-24～A-399; A-24～R-398; A-24～V-397; A-24～V-396; A-24～D-395; A-24～I-394; A-24～E-393; A-24～N-392; A-24～K-391; A-24～T-390; A-24～L-389; A-24～D-388; A-24～L-387; A-24～Q-386; A-24～R-385; A-24～M-384; A-24～L-383; A-24～Q-382; A-24～D-381; A-24～W-380; A-24～S-379; A-24～D-378; A-24～F-377; A-24～P-376; A-24～V-375; A-24～I-374; A-24～N-373; A-24～A-372; A-24～F-371; A-24～K-370; A-24～D-369; A-24～F-368; A-24～F-367; A-24～L-366; A-24～M-365; A-24～L-364; A-24～T-363; A-24～E-362; A-24～T-361; A-24～P-360; A-24～D-359; A-24～A-358; A-24～G-357; A-24～N-356; A-24～A-355; A-24～P-354; A-24～V-353; A-24～L-352; A-24～L-351; A-24～R-350; A-24～R-349; A-24～R-348; A-24～Q-347; A-24～S-346; A-24～G-345; A-24～E-344; A-24～A-343; A-24～E-342; A-24～A-341; A-24～P-340; A-24～G-339; A-24～L-338; A-24～L-337; A-24～C-336; A-24～Q-335; A-24～A-334; A-24～E-333; A-24～G-332; A-24～P-331; A-24～S-330; A-24～Q-329; A-24～V-328; A-24～T-327; A-24～V-326; A-24～G-325; A-24～T-324; A-24～L-323; A-24～D-322; A-24～A-321; A-24～P-320; A-24～E-319; A-24～Q-318; A-24～S-317; A-24～E-316; A-24～M-315; A-24～Q-314; A-24～Q-313; A-24～E-312; A-24～S-311; A-24～V-310; A-24～F-309; A-24～T-308; A-24～S-307; A-24～L-306; A-24～S-305; A-24～D-304; A-24～A-303; A-24～N-302; A-24～S-301; A-24～L-300; A-24～I-299; A-24～E-298; A-24～N-297; A-24～H-296; A-24～A-295; A-24～N-294; A-24～D-293; A-24～E-292; A-24～A-291; A-24～G-290; A-24～P-289; A-24～G-288; A-24～R-287; A-24～L-286; A-24～L-285; A-24～G-284; A-24～L-283; A-24～R-282; A-24～W-281; A-24～F-280; A-24～C-279; A-24～V-278; A-24～R-277; A-24～D-276; A-24～M-275; A-24～C-274; A-24～K-273; A-24～P-272; A-24～D-271; A-24～G-270; A-24～G-269; A-24～C-268; A-24～G-267; A-24～S-266; A-24～G-265; A-24～I-264; A-24～C-263; A-24～C-262; A-24～C-261; A-24～V-260; A-24～I-259; A-24～L-258; A-24～V-257; A-24～A-256; A-24～V-255; A-24～L-254; A-24～L-253; A-24～L-252; A-24～P-251; A-24～V-250; A-24～V-249; A-24～L-248; A-24～T-247; A-24～V-246; A-24～V-245; A-24～L-244; A-24～I-243; A-24～V-242; A-24～W-241; A-24～I-240; A-24～N-239; A-24～H-238; A-24～G-237; A-24～N-236; A-24～G-

【０２１６】

【数９－３】

235; A-24 ~ S-234; A-24 ~ E-233; A-24 ~ K-232; A-24 ~ H-231; A-24 ~ V-230; A-24 ~ C-229; A-24 ~ E-228; A-24 ~ I-227; A-24 ~ D-226; A-24 ~ S-225; A-24 ~ W-224; A-24 ~ P-223; A-24 ~ T-222; A-24 ~ C-221; A-24 ~ D-220; A-24 ~ K-219; A-24 ~ V-218; A-24 ~ K-217; A-24 ~ V-216; A-24 ~ M-215; A-24 ~ G-214; A-24 ~ R-213; A-24 ~ P-212; A-24 ~ C-211; A-24 ~ G-210; A-24 ~ T-209; A-24 ~ S-208; A-24 ~ C-207; A-24 ~ K-206; A-24 ~ R-205; A-24 ~ C-204; A-24 ~ M-203; A-24 ~ E-202; A-24 ~ A-201; A-24 ~ S-200; A-24 ~ N-199; A-24 ~ D-198; A-24 ~ N-197; A-24 ~ R-196; A-24 ~ F-195; A-24 ~ T-194; A-24 ~ G-193; A-24 ~ P-192; A-24 ~ K-191; A-24 ~ C-190; A-24 ~ Q-189; A-24 ~ C-188; A-24 ~ A-187; A-24 to T-186; A-24 ~ N-185; A-24 ~ R-184; A-24 ~ T-183; A-24 ~ T-182; A-24 ~ T-181; A-24 ~ C-180; A-24 ~ P-179; A-24 ~ S-178; A-24 ~ R-177; A-24 ~ E-176; A-24 ~ E-175; A-24 ~ E-174; A-24 ~ D-173; A-24 ~ S-172; A-24 ~ K-171; A-24 ~ C-170; A-24 ~ A-169; A-24 ~ T-168; A-24 ~ C-167; A-24 ~ P-166; A-24 ~ L-165; A-24 ~ C-164; A-24 ~ A-163; A-24 ~ F-162; A-24 ~ L-161; A-24 ~ N-160; A-24 ~ N-159; A-24 ~ S-158; A-24 ~ A-157; A-24 ~ N-156; A-24 ~ T-155; A-24 ~ Y-154; A-24 ~ G-153; A-24 ~ V-152; A-24 ~ G-151; A-24 ~ E-150; A-24 ~ T-149; A-24 ~ C-148; A-24 ~ R-147; A-24 ~ N-146; A-24 ~ C-145; A-24 ~ A-144; A-24 ~ G-143; A-24 ~ P-142; A-24 ~ R-141; A-24 ~ E-140; A-24 ~ S-139; A-24 ~ R-138; A-24 ~ H-137; A-24 ~ S-136; A-24 ~ G-135; A-24 ~ P-134; A-24 ~ P-133; A-24 ~ C-132; A-24 ~ L-131; A-24 ~ E-130; A-24 ~ G-129; A-24 ~ L-128; A-24 ~ P-127; A-24 ~ S-126; A-24 ~ H-125; A-24 ~ E-124; A-24 ~ W-123; A-24 ~ Q-122; A-24 ~ Q-121; A-24 ~ T-120; A-24 ~ G-119; A-24 ~ I-118; A-24 ~ S-117; A-24 ~ Q-116; A-24 ~ D-115; A-24 ~ H-114; A-24 ~ L-113; A-24 ~ K-112; A-24 ~ I-111; A-24 ~ T-110; A-24 ~ A-109; A-24 ~ A-108; A-24 ~ S-107; A-24 ~ S-106; A-24 ~ P-105; A-24 ~ V-104; A-24 ~ V-103; A-24 ~ Q-102; A-24 ~ L-101; A-24 ~ L-100; A-24 ~ V-99; A-24 ~ G-98; A-24 ~ V-97; A-24 ~ V-96; A-24 ~ V-95; A-24 ~ F-94; A-24 ~ K-93; A-24 ~ F-92; A-24 ~ T-91; A-24 ~ K-90; A-24 ~ H-89; A-24 ~ V-88; A-24 ~ R-87; A-24 ~ L-86; A-24 ~ R-85; A-24 ~ P-84; A-24 ~ S-83; A-24 ~ A-82; A-24 ~ E-81; A-24 ~ R-80; A-24 ~ A-79; A-24 ~ P-78; A-24 ~ R-77; A-24 ~ P-76; A-24 ~ G-75; A-24 ~ P-74; A-24 ~ A-73; A-24 ~ R-72; A-24 ~ G-71; A-24 ~ A-70; A-24 ~ R-69; A-24 ~ A-68; A-24 ~ R-67; A-24 ~ A-66; A-24 ~ S-65; A-24 ~ P-64; A-24 ~ G-63; A-24 ~ H-62; A-24 ~ Q-61; A-24 ~ G-60; A-24 ~ M-59; A-24 ~ S-58; A-24 ~ T-57; A-24 ~ P-56; A-24 ~ L-55; A-24 ~ A-54; A-24 ~ G-53; A-24 ~ R-52; A-24 ~ G-51; A-24 ~ G-50; A-24 ~ G-49; A-24 ~ R-48; A-24 ~ P-47; A-24 ~ E-46; A-24 ~ I-45; A-24 ~ R-44;

【０２１７】

【数９－４】

A-24～G-43; A-24～A-42; A-24～S-41; A-24～S-40; A-24～G-39; A-24～W-38; A-24～V-37; A-24～K-36; A-24～S-35; A-24～P-34; A-24～T-33; A-24～A-32; A-24～A-31; および／または A-24～A-30

【０２１８】

の残基のアミノ酸配列を含むか、またはこれらからなる、ポリペプチドと結合する抗体を提供する。

【０２１９】

別の実施形態において、本発明の抗体は、一般式２４－m^2によって記載され得るＴＲ４ポリペプチドのＣ末端欠失と結合し、ここでm^2は、配列番号１の同定されたアミノ酸配列に対応する３０～２３８の数である。特定の実施形態において、本発明は、配列番号１のＴＲ４細胞外ドメイン配列の

【０２２０】

【数１０－１】

A-24 ~ G-237; A-24 ~ N-236; A-24 ~ G-235; A-24 ~ S-234; A-24 ~ E-233; A-24 ~ K-232; A-24 ~ H-231; A-24 ~ V-230; A-24 ~ C-229; A-24 ~ E-228; A-24 ~ I-227; A-24 ~ D-226; A-24 ~ S-225; A-24 ~ W-224; A-24 ~ P-223; A-24 ~ T-222; A-24 ~ C-221; A-24 ~ D-220; A-24 ~ K-219; A-24 ~ V-218; A-24 ~ K-217; A-24 ~ V-216; A-24 ~ M-215; A-24 ~ G-214; A-24 ~ R-213; A-24 ~ P-212; A-24 ~ C-211; A-24 ~ G-210; A-24 ~ T-209; A-24 ~ S-208; A-24 ~ C-207; A-24 ~ K-206; A-24 ~ R-205; A-24 ~ C-204; A-24 ~ M-203; A-24 ~ E-202; A-24 ~ A-201; A-24 ~ S-200; A-24 ~ N-199; A-24 ~ D-198; A-24 ~ N-197; A-24 ~ R-196; A-24 ~ F-195; A-24 ~ T-194; A-24 ~ G-193; A-24 ~ P-192; A-24 ~ K-191; A-24 ~ C-190; A-24 ~ Q-189; A-24 ~ C-188; A-24 ~ A-187; A-24 ~ T-186; A-24 ~ N-185; A-24 ~ R-184; A-24 ~ T-183; A-24 ~ T-182; A-24 ~ T-181; A-24 ~ C-180; A-24 ~ P-179; A-24 ~ S-178; A-24 ~ R-177; A-24 ~ E-176; A-24 ~ E-175; A-24 ~ E-174; A-24 ~ D-173; A-24 ~ S-172; A-24 ~ K-171; A-24 ~ C-170; A-24 ~ A-169; A-24 ~ T-168; A-24 ~ C-167; A-24 ~ P-166; A-24 ~ L-165; A-24 ~ C-164; A-24 ~ A-163; A-24 ~ F-162; A-24 ~ L-161; A-24 ~ N-160; A-24 ~ N-159; A-24 ~ S-158; A-24 ~ A-157; A-24 ~ N-156; A-24 ~ T-155; A-24 ~ Y-154; A-24 ~ G-153; A-24 ~ V-152; A-24 ~ G-151; A-24 ~ E-150; A-24 ~ T-149; A-24 ~ C-148; A-24 ~ R-147; A-24 ~ N-146; A-24 ~ C-145; A-24 ~ A-144; A-24 ~ G-143; A-24 ~ P-142; A-24 ~ R-141; A-24 ~ E-140; A-24 ~ S-139; A-24 ~ R-138; A-24 ~ H-137; A-24 ~ S-136; A-24 ~ G-135; A-24 ~ P-134; A-24 ~ P-133; A-24 ~ C-132; A-24 ~ L-131; A-24 ~ E-130; A-24 ~ G-129; A-24 ~ L-128; A-24 ~ P-127; A-24 ~ S-126; A-24 ~ H-125; A-24 ~ E-124; A-24 ~ W-123; A-24 ~ Q-122; A-24 ~ Q-121; A-24 ~ T-120; A-24 ~ G-119; A-24 ~ I-118; A-24 ~ S-117; A-24 ~ Q-116; A-24 ~ D-115; A-24 ~ H-114; A-24 ~ L-113; A-24 ~ K-112; A-24 ~ I-111; A-24 ~ T-110; A-24 ~ A-109; A-24 ~ A-108; A-24 ~ S-107; A-24 ~ S-106; A-24 ~ P-105; A-24 ~ V-104; A-24 ~ V-103; A-24 ~ Q-102; A-24 ~ L-101; A-24 ~ L-100; A-24 ~ V-99; A-24 ~ G-98; A-24 ~ V-97; A-

【０２２１】

【数１０－２】

24～V-96; A-24～V-95; A-24～F-94; A-24～K-93; A-24～F-92; A-24～T-91; A-24～K-90; A-24～H-89; A-24～V-88; A-24～R-87; A-24～L-86; A-24～R-85; A-24～P-84; A-24～S-83; A-24～A-82; A-24～E-81; A-24～R-80; A-24～A-79; A-24～P-78; A-24～R-77; A-24～P-76; A-24～G-75; A-24～P-74; A-24～A-73; A-24～R-72; A-24～G-71; A-24～A-70; A-24～R-69; A-24～A-68; A-24～R-67; A-24～A-66; A-24～S-65; A-24～P-64; A-24～G-63; A-24～H-62; A-24～Q-61; A-24～G-60; A-24～M-59; A-24～S-58; A-24～T-57; A-24～P-56; A-24～L-55; A-24～A-54; A-24～G-53; A-24～R-52; A-24～G-51; A-24～G-50; A-24～G-49; A-24～R-48; A-24～P-47; A-24～E-46; A-24～I-45; A-24～R-44; A-24～G-43; A-24～A-42; A-24～S-41; A-24～S-40; A-24～G-39; A-24～W-38; A-24～V-37; A-24～K-36; A-24～S-35; A-24～P-34; A-24～T-33; A-24～A-32; A-24～A-31;および／またはA-24～A-30;

【０２２２】
の残基のアミノ酸配列を含むか、またはこれらからなる、ＴＲ４ポリペプチドと結合する抗体を提供する。

【０２２３】
本発明は、配列番号１のＣ－２２１までの、配列番号１のＴＲ４ポリペプチドのアミノ酸配列のカルボキシル末端由来の１つ以上の残基を有するポリペプチドに結合する抗体を、さらに提供する。特に、本発明は、配列番号１の中のアミノ酸配列の残基１－m^9のアミノ酸配列を有するポリペプチドに結合する抗体を提供し、ここで、m^9は、２２１～４６８の範囲の任意の整数であり、残基Ｃ－２２１は、ＴＲ４タンパク質のレセプター結合活性に必要であると考えられる完全ＴＲ４ポリペプチド（配列番号１に示される）のＣ末端由来の第一残基の位置である。

【０２２４】
本発明はまた、ＴＲ４ポリペプチドのアミノ末端およびカルボキシル末端の両方から欠落した１つ以上のアミノ酸を有するポリペプチドに結合する抗体を提供し、これらは、配列番号１の残基n^1－m^1および／または残基n^2－m^2を有するように一般に記載され得、ここで、n^1、n^2、m^1、およびm^2は、上記の整数である。

【０２２５】
また、ＡＴＣＣ受託番号９７８５３中に含まれるｃＤＮＡクローンによってコードされる完全ＴＲ４アミノ酸配列の一部からなるポリペプチドに結合する抗体も含まれ、ここで、この部分は、ＡＴＣＣ受託番号９７８５３に含まれるｃＤＮＡクローンによってコードされる完全アミノ酸配列のアミノ末端から、１～約１０８アミノ酸を除外するか、またはカルボキシル末端から、１～約２４７アミノ酸を除外するか、あるいはＡＴＣＣ受託番号９７８５３中に含まれるｃＤＮＡクローンによってコードされる完全アミノ酸配列の、上記のアミノ末端欠失およびカルボキシル末端欠失の任意の組み合わせを除外する。
好ましくは、本発明の抗体は、細胞外ドメインの一部分（すなわち、配列番号１の残基２４～２３８の範囲内）を含むＴＲ４のフラグメントに結合する。なぜなら、その任意の部分が可溶性であること考えられるからである。

【０２２６】
ＴＲ４のいくつかのアミノ酸配列は、このタンパク質の構造または機能への有意な影響なく改変され得ることが、当業者に認識される。配列におけるこのような差異が企図される場合、タンパク質上に活性を決定する重要な領域が存在することに留意すべきである。

このような領域は、通常、リガンド結合部位またはデスドメイン（ｄｅａｔｈ　ｄｏｍａｉｎ）を構成する残基あるいはこれらのドメインに影響を及ぼす三次構造を形成する残基を含む。

【０２２７】

従って、本発明はさらに、実質的なＴＲ４タンパク質活性を示すか、またはＴＲ４の領域（例えば、以下に議論されるタンパク質フラグメント）を含むＴＲ４タンパク質のバリエーションに結合する抗体を含む。このような変異体は、欠失、挿入、反転、反復および型置換を含む。表現型的にサイレントであるようなアミノ酸変化に関するガイダンスは、Ｂｏｗｉｅ，Ｊ．Ｕ．ら，Ｓｃｉｅｎｃｅ　２４７：１３０６－１３１０（１９９０）において見出され得る。

【０２２８】

従って、本発明の抗体は、フラグメント、誘導体、または配列番号１のポリペプチドのアナログに結合し得るか、あるいはＡＴＴＣ受託番号９７８５３のｃＤＮＡによってコードされる。このようなフラグメント、改変体または誘導体は、以下であり得る：（ｉ）ポリペプチドであって、アミノ酸残基の少なくとも１つ以上が、保存的アミノ酸残基もしくは非保存的アミノ酸残基（好ましくは保存的アミノ酸残基、そしてより好ましくは、少なくとも１であるが１０未満の保存アミノ酸残基）で置換されており、そしてこのように置換されたアミノ酸残基は、遺伝子コードによってコードされたものであってもそうでなくてもよい、ポリペプチド、または（ｉｉ）ポリペプチドであって、１つ以上のアミノ酸残基が置換基を含む、ポリペプチド、または（ｉｉｉ）ポリペプチドであって、この成熟ポリペプチドが、別の化合物（例えば、ポリペプチドの半減期を増大させる化合物（例えば、ポリエチレングリコール）と融合されている、ポリペプチド、または（ｉｖ）ポリペプチドであって、さらなるアミノ酸が、この成熟ポリペプチド（例えば、ＩｇＧ　Ｆｃ融合領域ペプチド、またはリーダーもしくは分泌配列、またはこの成熟ポリペプチドもしくはプロタンパク質配列の精製のために使用される配列）と融合されている、ポリペプチド。このようなフラグメント、誘導体およびアナログは、本明細書中の教示から当業者の範囲内であると判断される。

【０２２９】

特別な目的は、荷電したアミノ酸を、別の荷電したアミノ酸および中性もしくは負に荷電したアミノ酸と置換することである。後者は、正の電荷が低下したタンパク質によって、ＴＲ４タンパク質の特性を改善する。凝集の阻止は、非常に所望される。タンパク質の凝集は、活性を低下させ得るだけでなく、薬学的処方物を調製する場合にも問題であり得る。なぜなら凝集物は免疫原性であり得るからである（Ｐｉｎｃｋａｒｄら、Ｃｌｉｎ．Ｅｘｐ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２：３３１～３４０（１９６７）；Ｒｏｂｂｉｎｓら、Ｄｉａｂｅｔｅｓ　３６：８３８～８４５（１９８７）；Ｃｌｅｌａｎｄら、Ｃｒｉｔ．Ｒｅｖ．Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ　Ｄｒｕｇ　Ｃａｒｒｉｅｒ　Ｓｙｓｔｅｍｓ　１０：３０７～３７７（１９９３）。

【０２３０】

アミノ酸の置換はまた、細胞表面レセプターへの結合の選択性を改変し得る。Ｏｓｔａｄｅら、Ｎａｔｕｒｅ　３６１：２６６～２６８（１９９３）は、ＴＮＦレセプターの２つの公知の型の１つのみに対するＴＮＦ－αの選択的結合を生じる特定の変異を記載している。従って、本発明の抗体は、自然変異または人的操作のいずれかに由来する、１つ以上のアミノ酸の置換、欠失または付加を含むＴＲ４レセプターに結合し得る。

【０２３１】

示されるように、変更は、好ましくは軽度のもの（例えば、このタンパク質の折り畳みまたは活性に有意に影響しない保存的アミノ酸の置換（上の表３を参照のこと））である。

【０２３２】

特定の実施形態において、配列番号１のアミノ酸配列および／または本明細書中に記載のポリペプチドフラグメントのいずれか（例えば、細胞外ドメインもしくは細胞内ドメイ

ン）における置換、付加または欠失の数は、７５、７０、６０、５０、４０、３５、３０、２５、２０、１５、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、１または３０～２０、２０～１５、２０～１０、１５～１０、１０～１、５～１０、１～５、１～３または１～２である。

【０２３３】

特定の実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ４ポリペプチドまたはフラグメントあるいはそれらの改変体（特に、ＴＲ４の細胞外可溶性ドメインを含むかまたはＴＲ４の細胞外可溶性ドメインからなるフラグメント）に結合し、ＴＲ４における保存的変異のうちのいずれか１つ以上を含む：

【０２３４】

【表１１－１】

M1は 配列番号１の 以下で置換される:A, G, I, L, S, T,またはV; A2は以下で置換される:G, I, L, S, T, M,またはV; A6は以下で置換される:G, I, L, S, T, M,またはV; R7は以下で置換される:H,またはK; V8は以下で置換される:A, G, I, L, S, T,またはM; H9は以下で置換される:K,またはR; L10は以下で置換される:A, G, I, S, T, M,またはV; G11は以下で置換される:A, I, L, S, T, M,またはV; A12は以下で置換される:G, I, L, S, T, M,またはV; F13は以下で置換される:W,またはY; L14は以下で置換される:A, G, I, S, T, M,またはV; A15は以下で置換される:G, I, L, S, T, M,またはV; V16は以下で置換される:A, G, I, L, S, T,またはM; T17は以下で置換される:A, G, I, L, S, M,またはV; N19は以下で置換される:Q; G21は以下で置換される:A, I, L, S, T, M,またはV; S22は以下で置換される:A, G, I, L, T, M,またはV; A23は以下で置換される:G, I, L, S, T, M,またはV; A24は以下で置換される:G, I, L, S, T, M,またはV; S25は以下で置換される:A, G, I, L, T, M,またはV; G26は以下で置換される:A, I, L, S, T, M,またはV; T27は以下で置換される:A, G, I, L, S, M,またはV; E28は以下で置換される:D; A29は以下で置換される:G, I, L, S, T, M,またはV; A30は以下で置換

【０２３５】

【表１１－２】

される：G, I, L, S, T, M,またはV; A31は以下で置換される：G, I, L, S, T, M,またはV; A32は以下で置換される：G, I, L, S, T, M,またはV; T33は以下で置換される：A, G, I, L, S, M,またはV; S35は以下で置換される：A, G, I, L, T, M,またはV; K36は以下で置換される：H,またはR; V37は以下で置換される：A, G, I, L, S, T,またはM; W38は以下で置換される：F,またはY; G39は以下で置換される：A, I, L, S, T, M,またはV; S40は以下で置換される：A, G, I, L, T, M,またはV; S41は以下で置換される：A, G, I, L, T, M,またはV; A42は以下で置換される：G, I, L, S, T, M,またはV; G43は以下で置換される：A, I, L, S, T, M,またはV; R44は以下で置換される：H,またはK; I45は以下で置換される：A, G, L, S, T, M,またはV; E46は以下で置換される：D; R48は以下で置換される：H,またはK; G49は以下で置換される：A, I, L, S, T, M,またはV; G50は以下で置換される：A, I, L, S, T, M,またはV; G51は以下で置換される：A, I, L, S, T, M,またはV; R52は以下で置換される：H,またはK; G53は以下で置換される：A, I, L, S, T, M,またはV; A54は以下で置換される：G, I, L, S, T, M,またはV; L55は以下で置換される：A, G, I, S, T, M,またはV; T57は以下で置換される：A, G, I, L, S, M,またはV; S58は以下で置換される：A, G, I, L, T, M,またはV; M59は以下で置換される：A, G, I, L, S, T,またはV; G60は以下で置換される：A, I, L, S, T, M,またはV; Q61は以下で置換される：N; H62は以下で置換される：K,またはR; G63は以下で置換される：A, I, L, S, T, M,またはV; S65は以下で置換される：A, G, I, L, T, M,またはV; A66は以下で置換される：G, I, L, S, T, M,またはV; R67は以下で置換される：H,またはK; A68は以下で置換される：G, I, L, S, T, M,またはV; R69は以下で置換される：H,またはK; A70は以下で置換される：G, I, L, S, T, M,またはV; G71は以下で置換される：A, I, L, S, T, M,またはV; R72は以下で置換される：H,またはK; A73は以下で置換される：G, I, L, S, T, M,またはV; G75は以下で置換される：A, I, L, S, T, M,またはV; R77は以下で置換される：H,またはK; A79は以下で置換される：G, I, L, S, T, M,またはV; R80は以下で置換される：H,またはK; E81は以下で置換される：D; A82は以下で置換される：G, I, L, S, T, M,またはV; S83は以下で置換される：A, G, I, L, T, M,またはV; R85は以下で置換される：H,またはK; L86は以下で置換される：A, G, I, S, T, M,またはV; R87は以下で置換される：H,またはK; V88は以下で置換される：A, G, I, L, S, T,またはM; H89は以下で置換される：K,またはR; K90は以下で置換される：H,またはR; T91は以下で置換される：A, G, I, L, S, M,またはV; F92は以下で置換される：W,またはY; K93は以下で置換される：H,またはR; F94は以下で置換される：W,またはY; V95は以下で置換される：A, G, I, L, S, T,またはM; V96は以下で置換される：A, G, I, L, S, T,またはM; V97は以下で置換される：A, G, I, L, S, T,またはM; G98は以下で置換される：A, I, L, S, T, M,またはV; V99は以下で置換される：A, G, I, L, S, T,またはM; L100は以下で置換される：A, G, I, S, T, M,またはV; L101は以下で置換される：A, G, I, S, T, M,またはV; Q102は以下で置換される：N; V103は以下で置換される：A, G, I, L, S, T,またはM; V104は以下で置換される：A, G, I, L, S, T,またはM; S106は以下で置換される：A, G, I, L, T, M,またはV; S107は以下で置換される：A, G, I, L, T, M,またはV; A108は以下で置換される：G, I, L, S, T, M,またはV; A109は以下で置換される：G, I, L, S, T, M,またはV; T110は以下で置換される：A, G, I, L, S, M,またはV; I111は以下で置換される：A, G, L, S, T, M,またはV; K112は以下で置換される：H,またはR; L113は以下で置換される：A, G, I, S, T, M,またはV; H114は以下で置換される：K,またはR; D115は以下で置換される：E; Q116は以下で置換される：N; S117は以下で置換される：A, G, I, L, T, M,またはV; I118は以下で置換される：A, G, L, S,

【０２３６】

【表１１－３】

T, M, またはV; G119 は以下で置換される:A, I, L, S, T, M, またはV; T120 は以下で置換される:A, G, I, L, S, M, またはV; Q121 は以下で置換される:N; Q122は以下で置換される:N; W123は以下で置換される:F, またはY; E124 は以下で置換される:D; H125 は以下で置換される:K, またはR; S126 は以下で置換される:A, G, I, L, T, M, またはV; L128 は以下で置換される:A, G, I, S, T, M, またはV; G129 は以下で置換される:A, I, L, S, T, M, またはV; E130 は以下で置換される:D; L131 は以下で置換される:A, G, I, S, T, M, またはV; G135 は以下で置換される:A, I, L, S, T, M, またはV; S136 は以下で置換される:A, G, I, L, T, M, またはV; H137 は以下で置換される:K, またはR; R138 は以下で置換される:H, またはK; S139 は以下で置換される:A, G, I, L, T, M, またはV; E140 は以下で置換される:D; R141 は以下で置換される: H, またはK; G143 は以下で置換される: A, I, L, S, T, M, またはV; A144 は以下で置換される: G, I, L, S, T, M, またはV; N146 は以下で置換される:Q; R147 は以下で置換される:H, またはK; T149 は以下で置換される:A, G, I, L, S, M, またはV; E150は以下で置換される:D; G151 は以下で置換される:A, I, L, S, T, M, またはV; V152は以下で置換される:A, G, I, L, S, T, またはM; G153 は以下で置換される:A, I, L, S, T, M, またはV; Y154 は以下で置換される:F, またはW; T155 は以下で置換される: A, G, I, L, S, M, またはV; N156 は以下で置換される:Q; A157 は以下で置換される:G, I, L, S, T, M, またはV; S158 は以下で置換される:A, G, I, L, T, M, またはV; N159は以下で置換される:Q; N160は以下で置換される:Q; L161は以下で置換される:A, G, I, S, T, M, またはV; F162 は以下で置換される:W, またはY; A163 は以下で置換される: G, I, L, S, T, M, またはV; L165 は以下で置換される:A, G, I, S, T, M, またはV; T168 は以下で置換される:A, G, I, L, S, M, またはV; A169 は以下で置換される: G, I, L, S, T, M, またはV; K171 は以下で置換される: H, またはR; S172 は以下で置換される:A, G, I, L, T, M, またはV; D173 は以下で置換される:E; E174 は以下で置換される:D; E175 は以下で置換される:D; E176は以下で置換される:D; R177は以下で置換される:H, またはK; S178は以下で置換される:A, G, I, L, T, M, またはV; T181 は以下で置換される:A, G, I, L, S, M, またはV; T182 は以下で置換される:A, G, I, L, S, M, またはV; T183 は以下で置換される:A, G, I, L, S, M, またはV; R184 は以下で置換される:H, またはK; N185 は以下で置換される:Q; T186は以下で置換される:A, G, I, L, S, M, またはV; A187は以下で置換される:G, I, L, S, T, M, またはV; Q189は以下で置換される:N; K191 は以下で置換される:H, またはR; G193は以下で置換される:A, I, L, S, T, M, またはV; T194は以下で置換される:A, G, I, L, S, M, またはV; F195は以下で置換される:W, またはY; R196は以下で置換される:H, またはK; N197は以下で置換される:Q; D198は以下で置換される:E; N199は以下で置換される:Q; S200は以下で置換される:A, G, I, L, T, M, またはV; A201は以下で置換される:G, I, L, S, T, M, またはV; E202は以下で置換される:D; M203は以下で置換される:A, G, I, L, S, T, またはV; R205は以下で置換される:H, またはK; K206は以下で置換される:H, またはR; S208は以下で置換される: A, G, I, L, T, M, またはV; T209は以下で置換される: A, G, I, L, S, M, またはV; G210は以下で置換される: A, I, L, S, T, M, またはV; R213は以下で置換される: H, またはK; G214は以下で置換される:A, I, L, S, T, M, またはV; M215は以下で置換される:A, G, I, L, S, T, またはV; V216は以下で置換される:A, G, I, L, S, T, またはM; K217は以下で置換される:H, またはR; V218は以下で置換される:A, G, I, L, S, T, またはM; K219は以下で置換される: H, またはR; D220は以下で置換される:E; T222は以下で置換される: A, G, I, L, S, M, またはV; W224は以下で置換される:F, またはY; S225

【０２３７】

【表１１－４】

は以下で置換される:A, G, I, L, T, M,またはV; D226は以下で置換される:E; I227は以下で置換される:A, G, L, S, T, M,またはV; E228 は以下で置換される: D; V230 は以下で置換される: A, G, I, L, S, T,またはM; H231 は以下で置換される:K,またはR; K232は以下で置換される:H,またはR; E233は以下で置換される:D; S234 は以下で置換される:A, G, I, L, T, M,またはV; G235は以下で置換される:A, I, L, S, T, M,またはV; N236は以下で置換される: Q; G237は以下で置換される:A, I, L, S, T, M,またはV; H238は以下で置換される:K,またはR; N239 は以下で置換される: Q; I240 は以下で置換される: A, G, L, S, T, M,またはV; W241 は以下で置換される:F,またはY; V242 は以下で置換される:A, G, I, L, S, T,またはM; I243 は以下で置換される:A, G, L, S, T, M,またはV; L244 は以下で置換される:A, G, I, S, T, M,またはV; V245 は以下で置換される:A, G, I, L, S, T,またはM; V246 は以下で置換される:A, G, I, L, S, T,またはM; T247 は以下で置換される: A, G, I, L, S, M,またはV; L248 は以下で置換される:A, G, I, S, T, M,またはV; V249 は以下で置換される: A, G, I, L, S, T,またはM; V250 は以下で置換される:A, G, I, L, S, T,またはM; L252 は以下で置換される: A, G, I, S, T, M,またはV; L253 は以下で置換される: A, G, I, S, T, M,またはV; L254 は以下で置換される: A, G, I, S, T, M,またはV; V255 は以下で置換される:A, G, I, L, S, T,またはM; A256 は以下で置換される:G, I, L, S, T, M,またはV; V257 は以下で置換される: A, G, I, L, S, T,またはM; L258 は以下で置換される: A, G, I, S, T, M,またはV; I259 は以下で置換される:A, G, L, S, T, M,またはV; V260 は以下で置換される: A, G, I, L, S, T,またはM; I264 は以下で置換される:A, G, L, S, T, M,またはV; G265 は以下で置換される:A, I, L, S, T, M,またはV; S266 は以下で置換される:A, G, I, L, T, M,またはV; G267 は以下で置換される:A, I, L, S, T, M,またはV; G269 は以下で置換される:A, I, L, S, T, M,またはV; G270 は以下で置換される:A, I, L, S, T, M,またはV; D271 は以下で置換される:E; K273 は以下で置換される:H,またはR; M275 は以下で置換される:A, G, I, L, S, T,またはV; D276は以下で置換される:E; R277 は以下で置換される:H,またはK; V278 は以下で置換される:A, G, I, L, S, T, またはM; F280は以下で置換される:W,またはY; W281は以下で置換される:F,またはY; R282は以下で置換される:H,または K; L283 は以下で置換される:A, G, I, S, T, M,またはV; G284 は以下で置換される:A, I, L, S, T, M,またはV; L285 は以下で置換される: A, G, I, S, T, M,またはV; L286 は以下で置換される: A, G, I, S, T, M,またはV; R287は以下で置換される: H,またはK; G288 は以下で置換される: A, I, L, S, T, M,またはV; G290は以下で置換される:A, I, L, S, T, M,またはV; A291は以下で置換される:G, I, L, S, T, M,またはV; E292は以下で置換される: D; D293 は以下で置換される:E; N294は以下で置換される:Q; A295は以下で置換される:G, I, L, S, T, M,または V; H296 は以下で置換される: K,またはR; N297 は以下で置換される: Q; E298 は以下で置換される: D; I299 は以下で置換される:A, G, L, S, T, M,またはV; L300 は以下で置換される:A, G, I, S, T, M,またはV; S301 は以下で置換される:A, G, I, L, T, M,またはV; N302は以下で置換される:Q; A303は以下で置換される:G, I, L, S, T, M, またはV; D304 は以下で置換される:E; S305 は以下で置換される: A, G, I, L, T, M,またはV; L306 は以下で置換される:A, G, I, S, T, M,またはV; S307 は以下で置換される: A, G, I, L, T, M,またはV; T308 は以下で置換される:A, G, I, L, S, M,またはV; F309は以下で置換される:W,またはY; V310は以下で置換される:A, G, I, L, S, T,またはM; S311 は以下で置換される: A, G, I, L, T, M,またはV; E312 は以下で置換される: D;

【０２３８】

【表１１－５】

Q313は以下で置換される:N; Q314は以下で置換される:N; M315は以下で置換される:A, G, I, L, S, T,またはV; E316は以下で置換される:D; S317は以下で置換される:A, G, I, L, T, M,またはV; Q318は以下で置換される:N; E319は以下で置換される:D; A321は以下で置換される:G, I, L, S, T, M,またはV; D322は以下で置換される:E; L323は以下で置換される:A, G, I, S, T, M,またはV; T324は以下で置換される:A, G, I, L, S, M,またはV; G325は以下で置換される:A, I, L, S, T, M,またはV; V326は以下で置換される:A, G, I, L, S, T,またはM; T327は以下で置換される:A, G, I, L, S, M,またはV; V328は以下で置換される:A, G, I, L, S, T,またはM; Q329は以下で置換される:N; S330は以下で置換される:A, G, I, L, T, M,またはV; G332は以下で置換される:A, I, L, S, T, M,またはV; E333は以下で置換される:D; A334は以下で置換される:G, I, L, S, T, M,またはV; Q335は以下で置換される:N; L337は以下で置換される:A, G, I, S, T, M,またはV; L338は以下で置換される:A, G, I, S, T, M,またはV; G339は以下で置換される:A, I, L, S, T, M,またはV; A341は以下で置換される:G, I, L, S, T, M,またはV; E342は以下で置換される:D; A343は以下で置換される:G, I, L, S, T, M,またはV; E344は以下で置換される:D; G345は以下で置換される:A, I, L, S, T, M,またはV; S346は以下で置換される:A, G, I, L, T, M,またはV; Q347は以下で置換される:N; R348は以下で置換される:H,またはK; R349は以下で置換される:H,またはK; R350は以下で置換される:H,またはK; L351は以下で置換される:A, G, I, S, T, M,またはV; L352は以下で置換される:A, G, I, S, T, M,またはV; V353は以下で置換される:A, G, I, L, S, T,またはM; A355は以下で置換される:G, I, L, S, T, M,またはV; N356は以下で置換される:Q; G357は以下で置換される:A, I, L, S, T, M,またはV; A358は以下で置換される:G, I, L, S, T, M,またはV; D359は以下で置換される:E; T361は以下で置換される:A, G, I, L, S, M,またはV; E362は以下で置換される:D; T363は以下で置換される:A, G, I, L, S, M,またはV; L364は以下で置換される:A, G, I, S, T, M,またはV; M365は以下で置換される:A, G, I, L, S, T,またはV; L366は以下で置換される:A, G, I, S, T, M,またはV; F367は以下で置換される:W,またはY; F368は以下で置換される:W,またはY; D369は以下で置換される:E; K370は以下で置換される:H,またはR; F371は以下で置換される:W,またはY; A372は以下で置換される:G, I, L, S, T, M,またはV; N373は以下で置換される:Q; I374は以下で置換される:A, G, L, S, T, M,またはV; V375は以下で置換される:A, G, I, L, S, T,またはM; F377は以下で置換される:W,またはY; D378は以下で置換される:E; S379は以下で置換される:A, G, I, L, T, M,またはV; W380は以下で置換される:F,またはY; D381は以下で置換される:E; Q382は以下で置換される:N; L383は以下で置換される:A, G, I, S, T, M,またはV; M384は以下で置換される:A, G, I, L, S, T,またはV; R385は以下で置換される:H,またはK; Q386は以下で置換される:N; L387は以下で置換される:A, G, I, S, T, M,またはV; D388は以下で置換される:E; L389は以下で置換される:A, G, I, S, T, M,またはV; T390は以下で置換される:A, G, I, L, S, M,またはV; K391は以下で置換される:H,またはR; N392は以下で置換される:Q; E393は以下で置換される:D; I394は以下で置換される:A, G, L, S, T, M,またはV; D395は以下で置換される:E; V396は以下で置換される:A, G, I, L, S, T,またはM; V397は以下で置換される:A, G, I, L, S, T,またはM; R398は以下で置換される:H,またはK; A399は以下で置換される:G, I, L, S, T, M,またはV; G400は以下で置換される:A, I, L, S, T, M,またはV; T401は以下で置換される:A, G, I, L, S, M,またはV; A402は以下で置換される:G, I, L, S, T, M,またはV;

【０２３９】

【表１１－６】

G403は以下で置換される：A, I, L, S, T, M,またはV; G405は以下で置換される：A, I, L, S, T, M,またはV; D406は以下で置換される：E; A407は以下で置換される：G, I, L, S, T, M,またはV; L408は以下で置換される：A, G, I, S, T, M,またはV; Y409は以下で置換される：F,またはW; A410は以下で置換される：G, I, L, S, T, M,またはV; M411は以下で置換される：A, G, I, L, S, T,またはV; L412は以下で置換される：A, G, I, S, T, M,またはV; M413は以下で置換される：A, G, I, L, S, T,またはV; K414は以下で置換される：H,またはR; W415は以下で置換される：F,またはY; V416は以下で置換される：A, G, I, L, S, T,またはM; N417は以下で置換される：Q; K418は以下で置換される：H,またはR; T419は以下で置換される：A, G, I, L, S, M,またはV; G420は以下で置換される：A, I, L, S, T, M,またはV; R421は以下で置換される：H,またはK; N422は以下で置換される：Q; A423は以下で置換される：G, I, L, S, T, M,またはV; S424は以下で置換される：A, G, I, L, T, M,またはV; I425は以下で置換される：A, G, L, S, T, M,またはV; H426は以下で置換される：K,またはR; T427は以下で置換される：A, G, I, L, S, M,またはV; L428は以下で置換される：A, G, I, S, T, M,またはV; L429は以下で置換される：A, G, I, S, T, M,またはV; D430は以下で置換される：E; A431は以下で置換される：G, I, L, S, T, M,またはV; L432は以下で置換される：A, G, I, S, T, M,またはV; E433は以下で置換される：D; R434は以下で置換される：H,またはK; M435は以下で置換される：A, G, I, L, S, T,またはV; E436は以下で置換される：D; E437は以下で置換される：D; R438は以下で置換される：H,またはK; H439は以下で置換される：K,またはR; A440は以下で置換される：G, I, L, S, T, M,またはV; K441は以下で置換される：H,またはR; E442は以下で置換される：D; K443は以下で置換される：H,またはR; I444は以下で置換される：A, G, L, S, T, M,またはV; Q445は以下で置換される：N; D446は以下で置換される：E; L447は以下で置換される：A, G, I, S, T, M,またはV; L448は以下で置換される：A, G, I, S, T, M,またはV; V449は以下で置換される：A, G, I, L, S, T,またはM; D450は以下で置換される：E; S451は以下で置換される：A, G, I, L, T, M,またはV; G452は以下で置換される：A, I, L, S, T, M,またはV; K453は以下で置換される：H,またはR; F454は以下で置換される：W,またはY; I455は以下で置換される：A, G, L, S, T, M,またはV; Y456は以下で置換される：F,またはW; L457は以下で置換される：A, G, I, S, T, M,またはV; E458は以下で置換される：D; D459は以下で置換with E; G460は以下で置換される：A, I, L, S, T, M,またはV; T461は以下で置換される：A, G, I, L, S, M,またはV; G462は以下で置換される：A, I, L, S, T, M,またはV; S463は以下で置換される：A, G, I, L, T, M,またはV; A464は以下で置換される：G, I, L, S, T, M,またはV; V465は以下で置換される：A, G, I, L, S, T,またはM; S466は以下で置換される：A, G, I, L, T, M,またはV; L467は以下で置換される：A, G, I, S, T, M,またはV; および/またはE468はDで置換される。

【０２４０】

特定実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ４ポリペプチドまたはそれらのフラグメントもしくは改変体（特に、ＴＲ４の細胞外可溶性ドメインを含むフラグメントまたは、代替的にそれからなるフラグメント）に結合し、それらのＴＲ４ポリペプチドまたはそれらのフラグメントもしくは改変体は、ＴＲ４中で以下の任意の一つ以上の非保存的ドメインを含む：

【０２４１】

【表１２－１】

M1 は 配列番号１の 以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; A2 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, or C; P3 は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, またはC; P4 は以下で置換される:

【０２４２】

【表１２－２】

D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y,またはC; P5 は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y,またはC; A6 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; R7 は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P,またはC; V8 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; H9 は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, または; L10 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; G11 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; A12 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; F13 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, P,またはC; L14 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; A15 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; V16 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; T17 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; P18 は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y,またはC; N19 は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P,またはC; P20 は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y,またはC; G21 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; S22は以下で置換される D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; A23 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; A24 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; S25 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; G26 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; T27 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; E28 は以下で置換される: H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P,またはC; A29 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; A30 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; A31 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; A32 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; T33 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; P34 は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y,またはC; S35 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; K36 は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P,またはC; V37 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; W38 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, P,またはC; G39 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, または C; S40 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; S41 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; A42 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; G43 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; R44 は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P,またはC; I45 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; E46 は以下で置換される: H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P,またはC; P47 は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y,またはC; R48 は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P,またはC; G49 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; G50 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; G51 は以下で

【０２４３】

【表１２－３】

置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; R52 は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; G53 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; A54 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; L55 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; P56 は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y,またはC; T57 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; S58 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; M59 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; G60 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; Q61 は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P,またはC; H62 は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; G63 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; P64 は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y,またはC; S65 は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; A66 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; R67 は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P,または C; A68 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; R69 は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P,またはC; A70 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; G71 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; R72 は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P,またはC; A73 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; P74 は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y,またはC; G75 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; P76 は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y,またはC; R77 は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P,またはC; P78 は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y,またはC; A79 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,または C; R80 は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P,またはC; E81 は以下で置換される: H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P,またはC; A82 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,または C; S83 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; P84 は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y,またはC; R85 は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P,またはC; L86 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,または C; R87 は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P,またはC; V88 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; H89 は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P,またはC; K90 は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, または C; T91 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; F92 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, P,またはC; K93 は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P,またはC; F94 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, P, または C; V95 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, or C; V96 は以下で置換される: D, E, H,

【０２４４】

【表１２－４】

K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; V97 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; G98 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; V99 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; L100 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; L101 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; Q102 は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P, またはC; V103 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; V104 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, or C; P105 は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, またはC; S106 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F. W, Y, P, またはC; S107 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; A108 はまたは置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; A109 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; T110 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; I111 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; K112 は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, or C; L113 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; H114 は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; D115 は以下で置換される: H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; Q116 は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P, またはC; S117 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; I118 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; G119 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; T120 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; Q121 は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P, またはC; Q122 は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P, またはC; W123 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, P, またはC; E124 は以下で置換される: H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; H125 は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; S126 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; P127 は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, またはC; L128 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; G129 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; E130 は以下で置換される: H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; L131 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; C132 は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, またはP; P133 は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, またはC; P134 は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, またはC; G135 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; S136 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; H137 は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; R138 は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; S139 は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; E140 は以下で置換される: H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; R141 は以下で置換される:

【０２４５】

【表１２－５】

D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; P142は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, またはC; G143は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; A144は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; C145は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, またはP; N146は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P, またはC; R147は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; C148は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, またはP; T149は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; E150は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; G151は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; V152は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; G153は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; Y154は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, P, またはC; T155は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; N156は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P, またはC; A157は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; S158は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; N159は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P, またはC; N160は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P, またはC; L161は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; F162は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, P, またはC; A163は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; C164は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, またはP; L165は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; P166は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, またはC; C167は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, またはP; T168は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; A169は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; C170は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, またはP; K171は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; S172は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; D173は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; E174は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; E175は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, or C; E176は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; R177は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; S178は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; P179は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, またはC; C180は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, またはP; T181は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; T182は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; T183は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; R184は以下で置換される:D, E, A, G, I, L,

【０２４６】

【表１２－６】

S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; N185は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P, またはC; T186は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; A187は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; C188は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, またはP; Q189は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P, またはC; C190は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, またはP; K191は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; P192は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, またはC; G193は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; T194は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; F195は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, P, またはC; R196は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; N197は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P, またはC; D198は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; N199は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P, またはC; S200は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; A201は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; E202は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; M203は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; C204は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, またはP; R205は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; K206は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; C207は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, またはP; S208は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; T209は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; G210は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; C211は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, またはP; P212は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, またはC; R213は以下で置換される: D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; G214は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; M215は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; V216は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; K217は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; V218は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; K219は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; D220は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; C221は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, またはP; T222は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; P223は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, またはC; W224は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, P, またはC; S225は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; D226は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; I227は以下で置換

【０２４７】

【表１２－７】

される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; E228は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; C229は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, またはP; V230は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; H231は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; K232は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; E233は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; S234は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; G235は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; N236は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P, またはC; G237は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; H238は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; N239は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P, またはC; I240は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; W241は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, P, またはC; V242は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; I243は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; L244は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; V245:は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; V246は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; T247は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; L248は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; V249は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; V250は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; P251は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, またはC; L252は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; L253は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; L254は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; V255は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; A256は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; V257は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; L258は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; I259は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; V260は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; C261は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, またはP; C262は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, またはP; C263は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, またはP; I264は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; G265は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; S266は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; G267は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; C268は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, またはP; G269は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; G270は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; D271は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; P272は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T,

【０２４８】

【表１２－８】

M, V, N, Q, F, W, Y, またはC; K273は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; C274は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, またはP; M275は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; D276は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; R277は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; V278は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; C279は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, またはP; F280は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, P, またはC; W281は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, P, またはC; R282は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; L283は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; G284は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; L285は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; L286は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; R287は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; G288は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; P289は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, またはC; G290は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; A291は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; E292は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; D293は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; N294は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P, またはC; A295は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; H296は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; N297は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P, またはC; E298は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; I299は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; L300は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; S301は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; N302は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P, またはC; A303は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; D304は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; S305は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; L306は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; S307は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; T308は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; F309は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, P, またはC; V310は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; S311は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; E312は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; Q313は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P, またはC; Q314は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P, またはC; M315は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; E316は以下で置換される:H, K, R, A,

【０２４９】

【表１２－９】

G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; S317は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; Q318は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P, またはC; E319は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; P320は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, またはC; A321は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; D322は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; L323は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; T324は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; G325は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; V326は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; T327は以下で置換される: D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; V328は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; Q329は以下で置換される: D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P, またはC; S330は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; P331は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, またはC; G332は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; E333は以下で置換される: H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; A334は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; Q335は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P, またはC; C336は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, またはP; L337は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; L338は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; G339は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; P340は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, またはC; A341は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; E342は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; A343は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; E344は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; G345は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; S346は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; Q347は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P, or C; R348は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; R349は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; R350は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; L351は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; L352は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; V353は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; P354は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, またはC; A355は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; N356は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P, またはC; G357は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; A358は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; D359は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; P360は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, または

【０２５０】

【表１２－１０】

C; T361は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, or C; E362は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P,またはC; T363は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; L364は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; M365は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; L366は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; F367は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, P,またはC; F368は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, P,またはC; D369は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P,またはC; K370は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P,またはC; F371は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, P,またはC; A372は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; N373は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P,またはC; I374は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; V375は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; P376は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y,またはC; F377は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, P,またはC; D378は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P,またはC; S379は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; W380は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, P,またはC; D381は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P,またはC; Q382は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P,またはC; L383は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; M384は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; R385は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P,またはC; Q386は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P,またはC; L387は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; D388は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P,またはC; L389は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, or C; T390は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; K391は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P,またはC; N392は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P,またはC; E393は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P,またはC; I394は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; D395は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P,またはC; V396は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; V397は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; R398は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P,またはC; A399は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; G400は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; T401は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; A402は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; G403は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; P404は以下で置換される:D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y,またはC; G405

【０２５１】

【表１２－１１】

は以下で置換される：D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; D406は以下で置換される：H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; A407は以下で置換される：D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; L408は以下で置換される：D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; Y409は以下で置換される：D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, P, またはC; A410は以下で置換される：D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; M411は以下で置換される：D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; L412は以下で置換される：D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; M413は以下で置換される：D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; K414は以下で置換される：D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; W415は以下で置換される：D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, P, またはC; V416は以下で置換される：D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; N417は以下で置換される：D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P, またはC; K418は以下で置換される：D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; T419は以下で置換される：D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; G420は以下で置換される：D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; R421は以下で置換される：D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; N422は以下で置換される：D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P, またはC; A423は以下で置換される：D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; S424は以下で置換される：D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; I425は以下で置換される：D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; H426は以下で置換される：D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; T427は以下で置換される：D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; L428は以下で置換される：D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; L429は以下で置換される：D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; D430は以下で置換される：H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; A431は以下で置換される：D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; L432は以下で置換される：D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; E433は以下で置換される：H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; R434は以下で置換される：D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; M435は以下で置換される：D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; E436は以下で置換される：H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; E437は以下で置換される：H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; R438は以下で置換される：D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; H439は以下で置換される：D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; A440は以下で置換される：D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; K441は以下で置換される：D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; E442は以下で置換される：H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; K443は以下で置換される：D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; I444は以下で置換される：D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; Q445は以下で置換される：D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P, またはC; D446は以下で置換される：H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P, またはC; L447は以下で置換される：D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; L448は以下で置換される：D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC; V449は以下で置換される：D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P, またはC;

【０２５２】

【表１２－１２】

D450は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P,またはC; S451は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; G452は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; K453は以下で置換される:D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P,またはC; F454は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, P,またはC; I455は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; Y456は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, P,またはC; L457は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; E458は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P,またはC; D459は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P,またはC; G460は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; T461は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; G462は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; S463は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; A464は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; V465は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; S466は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC; L467は以下で置換される:D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P,またはC;および／またはE468は以下で置換される:H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P,またはC

【０２５３】

本発明のＴＲ４タンパク質中の機能に必須であるアミノ酸は、部位特異的変異誘発またはアラニンスキャニング変異誘発のような、当該分野で公知の方法によって同定され得る（ＣｕｎｎｉｎｇｈａｍおよびＷｅｌｌｓ、Ｓｃｉｅｎｃｅ　２４４：１０８１－１０８５（１９８９））。後者の手順は、分子中の全ての残基で単一のアラニン変異を導入する。次いで、得られた変異体分子は、生物学的活性、例えば、レセプター結合またはインビトロ増殖活性について試験される。リガンド－レセプター結合のために重要な部位もまた、結晶化、核磁気共鳴、または光親和性標識のような構造解析によって決定され得る（Ｓｍｉｔｈら、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２４：８９９－９０４（１９９２）およびｄｅ　Ｖｏｓら、Ｓｃｉｅｎｃｅ　２５５：３０６－３１２（１９９２））。好ましい実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ４機能に必須であるＴＲ４の領域に結合する。他の好ましい実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ４機能に必須であるＴＲ４の領域に結合し、ＴＲ４機能を阻害または無効化する。他の好ましい実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ４機能に必須であるＴＲ４の領域に結合し、ＴＲ４機能を増強する。

【０２５４】

さらに、ＴＲ４ポリペプチドの特徴を改善または変更するために、タンパク質工学を使用し得る。当業者に公知の組換えＤＮＡ技術は、新規な変異体タンパク質あるいは単一または複数のアミノ酸の置換、欠失、付加を含む、新規変異タンパク質またはムテインを作製するために用いられ得、これらは、単一または複数のアミノ酸の置換、欠失、付加または融合タンパク質を含む。このような改変されたポリペプチドは、例えば、増強された活性または増加した安定性を示し得る。さらに、これらは、高収量で精製され得、そして少なくとも特定の精製条件および保存条件下で対応する天然のポリペプチドよりも良好な溶解度を示し得る。本発明の抗体は、このような改変されたＴＲ４ポリペプチドに結合し得る。

【０２５５】

天然に存在しないＴＲ４の改変体は、当該分野で公知の変異誘発技術を用いて生成され得る。これらの技術としては、オリゴヌクレオチド媒介変異誘発、アラニンスキャニング、ＰＣＲ変異誘発、部位特異的変異誘発（例えば、Ｃａｒｔｅｒら、Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．１３：４３３１（１９８６）；およびＺｏｌｌｅｒら、Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄ

ｓ Ｒｅｓ．１０：６４８７（１９８２）を参照のこと）、カセット変異誘発（例えば、Ｗｅｌｌｓら、Ｇｅｎｅ ３４：３１５（１９８５）を参照のこと）、制限選択変異誘発（ｒｅｓｔｒｉｃｔｉｏｎ ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ ｍｕｔａｇｅｎｅｓｉｓ）（例えば、Ｗｅｌｌｓら、Ｐｈｉｌｏｓ．Ｔｒａｎｓ．Ｒ．Ｓｏｃ．Ｌｏｎｄｏｎ ＳｅｒＡ ３１７：４１５（１９８６）を参照のこと）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２５６】

従って、本発明はまた、選択された宿主細胞において、発現、スケールアップなどにより適したＴＲ４ポリペプチドを生成するために、１以上のアミノ酸残基が欠失、付加または置換された、ＴＲ４の誘導体およびアナログに結合する抗体を包含する。例えば、システイン残基は、ジスルフィド架橋を除去するために欠失され得るか、または別のアミノ酸残基で置換され得る；Ｎ結合型グリコシル化部位は、例えば、Ｎ結合部位を高グリコシル化する（ｈｙｐｅｒｇｌｙｃｏｓｙｌａｔｅ）ことが公知である酵母宿主から、より容易に回収および精製される均質な産物の発現を達成するために、改変または除去され得る。この目的のために、ＴＲ４ポリペプチドの任意の１以上のグリコシル化認識配列上の第１または第３のアミノ酸位置の一方あるいは両方での種々のアミノ酸置換、および／または任意の１以上のこのような認識配列の第２位でのアミノ酸欠失は、その改変トリペプチド配列でのＴＲ４のグリコシル化を妨げる（例えば、Ｍｉｙａｊｉｍｏら、ＥＭＢＯ Ｊ５（６）：１１９３－１１９７を参照のこと）。さらに、ＴＲ４ポリペプチドの１以上のアミノ酸残基（例えば、アルギニン残基およびリジン残基）は、欠失されるか、または別の残基と置換されて、プロテアーゼ（例えば、フリン（ｆｕｒｉｎ）またはケクシン（ｋｅｘｉｎ）のような）による所望しないプロセシングを排除し得る。

【０２５７】

本発明の抗体としてはまた、以下を含むポリペプチドに結合する抗体が挙げられる：リーダーを含む寄託されたｃＤＮＡ（ＡＴＣＣ受託番号９７８５３を有する寄託物）によりコードされるポリペプチドを含むか、またはこれらからなる、ポリペプチド；リーダーを含まない寄託されたｃＤＮＡによりコードされる成熟ポリペプチドを含むか、またはこれらからなる、ポリペプチド（すなわち、成熟タンパク質）；リーダーを含む配列番号１のポリペプチドを含むか、またはこれらからなる、ポリペプチド；アミノ末端メチオニンを含まない配列番号１のポリペプチドを含むか、またはこれらからなる、ポリペプチド；リーダーを含まない配列番号１のポリペプチドを含むか、またはこれらからなる、ポリペプチド；ＴＲ４細胞外ドメインを含むか、またはこれらからなる、ポリペプチド；ＴＲ４システインリッチドメインを含むか、またはこれらからなる、ポリペプチド；ＴＲ４膜貫通ドメインを含むか、またはこれらからなる、ポリペプチド；ＴＲ４細胞内ドメインを含むか、またはこれらからなる、ポリペプチド；ＴＲ４デスドメインを含むか、またはこれらからなる、ポリペプチド；細胞外ドメインおよび細胞内ドメインの全てまたは一部を含むが、膜貫通ドメインを欠く可溶性ポリペプチドを含むか、またはこれらからなる、ポリペプチド；ならびに上記のポリペプチド（例えば、寄託されたｃＤＮＡクローン（ＡＴＣＣ受託番号９７８５３を有する寄託物）によってコードされるポリペプチド）、配列番号１のポリペプチド、および少なくとも３０アミノ酸、そしてより好ましくは少なくとも５０アミノ酸を有する、このようなポリペプチドの一部に対して、少なくとも８０％同一、より好ましくは、少なくとも９０％または９５％同一、なおより好ましくは、少なくとも９６％、９７％、９８％または９９％同一である、ポリペプチド。

【０２５８】

ＴＲ４ポリペプチドの参照アミノ酸配列に、例えば、少なくとも９５％「同一」なアミノ酸配列を有するポリペプチドにより、ポリペプチドのアミノ酸配列が、ＴＲ４ポリペプチドの参照アミノ酸の各１００アミノ酸ごとに５つまでのアミノ酸変化を含み得ることを除いて、そのポリペプチドのアミノ酸配列が、参照配列に同一であることが意図される。換言すると、参照アミノ酸配列に少なくとも９５％同一なアミノ酸配列を有するポリペプチドを得るために、参照配列のアミノ酸残基の５％までが、欠失または、別のアミノ酸で置換され得るか、または参照配列の合計アミノ酸残基の５％までの多数のアミノ酸が、そ

の参照配列に挿入され得る。参照配列のこれらの変化は、参照アミノ酸配列のアミノ末端位置かまたはカルボキシ末端位置でか、あるいはこれらの末端位置間のいずれにおいても生じ得、参照配列の残基間で個々にか、または参照配列内で１個以上連続する群としてかのいずれかで間に散在する。

【０２５９】

実際的な問題として、任意の特定のポリペプチドが、例えば、配列番号１に示されるアミノ酸配列、または寄託されたｃＤＮＡクローンによりコードされるアミノ酸配列に、少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％同一である配列を含むか否かは、Ｂｅｓｔｆｉｔプログラム（Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ａｎａｌｙｓｉｓ Ｐａｃｋａｇｅ，Ｖｅｒｓｉｏｎ ８ ｆｏｒ Ｕｎｉｘ（登録商標），Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｃｏｍｐｕｔｅｒ Ｇｒｏｕｐ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｒｅｓｅｒｃｈ Ｐａｒｋ，５７５ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｄｒｉｖｅ，Ｍａｄｉｓｏｎ，ＷＩ ５３７１１）のような公知のコンピュータープログラムを使用して従来のように決定され得る。特定の配列が、本発明に従う参照配列に、例えば９５％同一か否かを決定するために、Ｂｅｓｔｆｉｔまたは任意の他の配列アライメントプログラムを使用する場合、もちろん、参照アミノ酸配列の全長に渡って同一性の百分率が算出されるように、そして参照配列中のアミノ酸残基の合計の数の５％までの相同性のギャップが許容されるように、パラメーターは設定される。

【０２６０】

特定の実施形態において、参照（問い合わせ）配列（本発明の配列）と対象配列との間の同一性（全体的配列整列もいわれる）は、Ｂｒｕｔｌａｇら（Ｃｏｍｐ．Ａｐｐ．Ｂｉｏｓｃｉ．６：２３７－２４５（１９９０））のアルゴリズムに基づくＦＡＳＴＤＢコンピュータープログラムを使用して決定され得る。ＦＡＳＴＤＢアミノ酸整列に用いられる好ましいパラメーターは：Ｍａｔｒｉｘ＝ＰＡＭ ０、ｋ－ｔｕｐｌｅ＝２、Ｍｉｓｍａｔｃｈ Ｐｅｎａｌｔｙ＝１、Ｊｏｉｎｉｎｇ Ｐｅｎａｌｔｙ＝２０、Ｒａｎｄｏｍｉｚａｔｉｏｎ Ｇｒｏｕｐ Ｌｅｎｇｔｈ＝０、Ｃｕｔｏｆｆ Ｓｃｏｒｅ＝１、Ｗｉｎｄｏｗ Ｓｉｚｅ＝配列の長さ、Ｇａｐ Ｐｅｎａｌｔｙ＝５、Ｇａｐ Ｓｉｚｅ Ｐｅｎａｌｔｙ＝０．０５、Ｗｉｎｄｏｗ Ｓｉｚｅ＝５００または対象アミノ酸配列の長さ（どちらかより短い方）である。この実施形態に従うと、対象配列が、Ｎ末端またはＣ末端欠失により（内部の欠失のためではなく）問い合わせ配列よりも短い場合、ＦＡＳＴＤＢプログラムが、全体的な同一性パーセントを算定する場合に、対象配列のＮ末端短縮およびＣ末端短縮を考慮しないという事実を考慮して、手動の補正が結果に対してなされる。問い合わせ配列に対する、Ｎ末端およびＣ末端で短縮されている対象配列についての、同一性パーセントは、問い合わせ配列の総塩基のパーセントとして、対応する対象残基と一致／整列しない、対象配列のＮ末端およびＣ末端である問い合わせ配列の残基の数を計算することによって補正される。残基が一致／整列されているか否かの決定は、ＦＡＳＴＤＢ配列整列の結果によって決定される。次いで、このパーセントは、同一性パーセントから差し引かれ、上記のＦＡＳＴＤＢプログラムによって特定のパラメーターを使用して計算され、最終的な同一性パーセントのスコアに到達する。この最終的な同一性パーセントのスコアは、この実施形態の目的で使用されるものである。問い合わせ配列と一致／整列していない対象配列のＮ末端およびＣ末端側の残基のみが、同一性パーセントのスコアを手動で調整する目的のために考慮される。すなわち、問い合わせ残基位置のみが、対象配列の最も遠いＮ末端およびＣ末端残基の外側に位置する。例えば、９０アミノ酸残基の対象配列は、同一性パーセントを決定するために１００残基の問い合わせ配列と整列される。欠失が対象配列のＮ末端で生じ、そしてそれゆえＦＡＳＴＤＢ整列は、Ｎ末端での最初の１０残基の一致／整列を示さない。１０個の不対合残基は、配列の１０％（一致していないＮ末端およびＣ末端での残基の数／問い合わせ配列中の残基の総数）を表し、その結果ＦＡＳＴＤＢプログラムによって計算される同一性パーセントのスコアから１０％が差し引かれる。残りの９０残基が完全に一致した場合、最終的な同一性パーセントは９０％である。別の例において、９０残基の対象配列が、１００残基の問い合わせ配列と比較

される。この場合、欠失は、内部欠失であり、そのため問い合わせ配列と一致／整列しない対象配列のＮ末端またはＣ末端の残基は存在しない。この場合、ＦＡＳＴＤＢによって算定される同一性パーセントは、手動で補正されない。再び、ＦＡＳＴＤＢ整列において示される、問い合わせ配列と一致／整列しない対象配列のＮ末端およびＣ末端の外の残基位置のみが手動で補正される。他の手動の補正は、この実施形態の目的のためにはなされない。

【０２６１】

本願はまた、n^1-m^1および／またはn^2-m^2として本明細書中で示されるＴＲ４ポリペプチド配列に、少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％同一なポリペプチドを含むタンパク質を結合する抗体に関する。好ましい実施形態では、本願は、本明細書中に列挙される特定のＴＲ４のＮ末端欠失および/またはＣ末端欠失のアミノ酸配列を有するポリペプチドに、少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％同一なポリペプチドを含むタンパク質を結合する抗体に関する。

【０２６２】

特定の好ましい実施形態では、本発明のＴＲ４抗体は、上記のようなＴＲ４融合タンパク質を結合する。ここで、融合タンパク質のＴＲ４部分は、n^1-m^1および／またはn^2-m^2として本明細書中に示されるものである。

【０２６３】

（本発明の抗体は、改変ＴＲＡＩＬレセプターポリペプチドに結合し得る）

本発明の抗体は、ＴＲ７タンパク質（配列番号３）の改変形態に結合し得ることが、具体的に企図される。本発明の抗体が、ＴＲ７（配列番号３）およびＴＲ４（配列番号１）の両方に特異的に結合する実施形態において、これらの抗体が、ＴＲ７および／またはＴＲ４の改変形態に結合し得ることもまた、具体的に企図される。ＴＲ４の改変形態としては、例えば、以下に記載されるＴＲ７の改変形態に対応する、ＴＲ４の改変形態が挙げられる。

【０２６４】

特定の実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ７ポリペプチド（例えば、上記のポリペプチド）に結合し、このＴＲ７ポリペプチドとしては、天然に精製されたＴＲ７ポリペプチド、化学的合成手順により生成されたＴＲ７ポリペプチド、ならびに例えば、上記の組換え組成物および方法を使用して原核生物宿主または真核生物宿主（例えば、細菌細胞、酵母細胞、高等植物細胞、昆虫細胞、および哺乳動物細胞を含む）から組換え技術によって産生されたＴＲ７ポリペプチドが挙げられるが、これらに限定されない。組換え生成手順において使用される宿主に依存して、このポリペプチドは、グリコシル化されてもまたはグリコシル化されていなくてもよい。さらに、ＴＲ７ポリペプチドはまた、いくつかの場合において、宿主媒介プロセスの結果として、最初の修飾されたメチオニン残基を含み得る。

【０２６５】

さらに、本発明の抗体により結合されるＴＲ７タンパク質は、当該分野で公知の技術を用いて化学合成され得る（例えば、Ｃｒｅｉｇｈｔｏｎ，１９８３，Ｐｒｏｔｅｉｎｓ：Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅｓ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ，Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ ＆ Ｃｏ．，Ｎ．Ｙ．およびＨｕｎｋａｐｉｌｌｅｒ，Ｍ．ら，Ｎａｔｕｒｅ，３１０：１０５－１１１（１９８４）を参照のこと）。例えば、ＴＲ７ポリペプチドのフラグメントに対応するペプチドは、ペプチド合成機の使用により合成され得る。さらに、所望の場合、非古典的アミノ酸または化学的アミノ酸アナログが、置換または付加としてＴＲ７ポリペプチド配列に導入され得る。非古典的アミノ酸としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：通常のアミノ酸のＤ異性体、２，４－ジアミノ酪酸、ａ－アミノイソ酪酸、４－アミノ酪酸、Ａｂｕ、２－アミノ酪酸、ｇ－Ａｂｕ、ｅ－Ａｈｘ、６－アミノヘキサン酸、Ａｉｂ、２－アミノイソ酪酸、３－アミノプロピオン酸、オルニチン、ノルロイシン、ノルバリン、ヒドロキシプロリン、サルコシン、シトルリン、ホモシトルリン、システイン酸、ｔ－ブチルグリシン、ｔ－ブチルアラニン、フェニルグ

リシン、シクロヘキシルアラニン、ｂ－アラニン、フルオロアミノ酸、デザイナー（ｄｅｓｉｇｎｅｒ）アミノ酸（例えば、ｂ－メチルアミノ酸）、Ｃａ－メチルアミノ酸、Ｎａ－メチルアミノ酸、および一般のアミノ酸アナログ。さらに、アミノ酸は、Ｄ（右旋性）またはＬ（左旋性）であり得る。

【０２６６】

本発明はさらに、翻訳の間または翻訳後に、例えば、グリコシル化、アセチル化、リン酸化、アミド化、公知の保護基／ブロック基による誘導体化、タンパク質分解切断、抗体分子または他の細胞性リガンドへの結合などによって示差的に改変されたＴＲ７ポリペプチドに結合する抗体を含む。多数の化学的改変のうちのいずれをも、以下を含むがこれらに限定されない公知の技術によって実施され得る：ブロモシアン、トリプシン、キモトリプシン、パパイン、Ｖ８プロテアーゼ、$NaBH_4$による特異的化学的切断、アセチル化、ホルミル化、酸化、還元、ツニカマイシンの存在下での代謝合成；など。

【０２６７】

ＴＲ７ポリペプチドに対するさらなる翻訳後修飾としては、例えば、以下などが挙げられる：Ｎ結合型もしくはＯ結合型の糖鎖（Ｎ末端またはＣ末端のプロセシング）、アミノ酸骨格への化学部分の結合、Ｎ結合型もしくはＯ結合型の糖鎖の化学修飾、および原核生物宿主細胞発現の結果としてのＮ末端メチオニン残基の付加もしくは欠失。これらのポリペプチドはまた、検出可能な標識（例えば、酵素標識、蛍光標識、同位体標識または親和性標識）を用いて改変して、このタンパク質の検出および単離を可能にし得る。

【０２６８】

本発明によってまた、さらなる利点（例えば、このポリペプチドの溶解度、安定性および循環時間の増加、または免疫原性の減少）を提供し得る、ＴＲ７ポリペプチドの化学修飾誘導体に結合する抗体が提供される（米国特許第４，１７９，３３７号を参照のこと）。誘導体化のための化学部分は、水溶性ポリマー（例えば、ポリエチレングリコール、エチレングリコール／プロピレングリコールコポリマー、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルアルコールなど）から選択され得る。これらのポリペプチドは、この分子内のランダムな位置またはこの分子内の所定の位置で改変され得、そして１、２、３以上の結合した化学部分を含み得る。

【０２６９】

このポリマーは、任意の分子量のポリマーであり得、そして分枝状であっても非分枝状であってもよい。ポリエチレングリコールに関しては、好ましい分子量は、取り扱いおよび製造の容易さのために、約１ｋＤａと約１００ｋＤａとの間（用語「約（およそ）」は、ポリエチレングリコールの調製において、いくつかの分子は示した分子量よりも重く、いくつかは示した分子量よりも軽いことを示す）である。所望の治療プロフィール（例えば、所望される持続放出の時間、（存在する場合には）生物学的活性に対する効果、取り扱いの容易さ、抗原性の程度または抗原性の欠如、および治療タンパク質またはアナログに対するポリエチレングリコールの他の公知の効果）に依存して、他のサイズが用いられ得る。例えば、ポリエチレングリコールは、約２００、５００、１０００、１５００、２０００、２５００、３０００、３５００、４０００、４５００、５０００、５５００、６０００、６５００、７０００、７５００、８０００、８５００、９０００、９５００、１０，０００、１０，５００、１１，０００、１１，５００、１２，０００、１２，５００、１３，０００、１３，５００、１４，０００、１４，５００、１５，０００、１５，５００、１６，０００、１６，５００、１７，０００、１７，５００、１８，０００、１８、５００、１９，０００、１９，５００、２０，０００、２５，０００、３０，０００、３５，０００、４０，０００、５０，０００、５５，０００、６０，０００、６５，０００、７０，０００、７５，０００、８０，０００、８５，０００、９０，０００、９５，０００、または１００，０００ｋＤａの平均分子量を有し得る。

【０２７０】

上記のように、ポリエチレングリコールは、分枝構造を有し得る。分枝ポリエチレングリコールは、例えば、米国特許第５，６４３，５７５号；Ｍｏｒｐｕｒｇｏら、Ａｐｐｌ

．Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．５６：５９－７２（１９９６）；Ｖｏｒｏｂｊｅｖら、Ｎｕｃｌｅｏｓｉｄｅｓ Ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅｓ １８：２７４５－２７５０（１９９９）；およびＣａｌｉｃｅｔｉら、Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇ．Ｃｈｅｍ．１０：６３８－６４６（１９９９）（これらの各々の開示が、本明細書中で参考として援用される）において記載される。

【０２７１】

ポリエチレングリコール分子（または他の化学的部分）は、このタンパク質の機能的ドメインまたは抗原性ドメインに対する効果を考慮してこのタンパク質に結合されるべきである。当業者に利用可能な多数の結合方法が存在する（例えば、本明細書中に参考として援用される、ＥＰ ０ ４０１ ３８４（Ｇ－ＣＳＦへのＰＥＧの結合）、Ｍａｌｉｋら，Ｅｘｐ．Ｈｅｍａｔｏｌ．２０：１０２８－１０３５（１９９２）（塩化トレシル（ｔｒｅｓｙｌ ｃｈｌｏｒｉｄｅ）を用いたＧＭ－ＣＳＦのペグ化を報告する）もまた参照のこと）。例えば、ポリエチレングリコールは、反応性基（例えば、遊離のアミノ基またはカルボキシル基）を介してアミノ酸残基により共有結合され得る。反応性基は、活性化ポリエチレングリコール分子が結合し得る基である。遊離のアミノ基を有するアミノ酸残基としては、リジン残基およびＮ末端アミノ酸残基が挙げられ得；遊離のカルボキシル基を有するアミノ酸残基としては、アスパラギン酸残基、グルタミン酸残基およびＣ末端アミノ酸残基が挙げられ得る。スルフヒドリル基もまた、ポリエチレングリコール分子を結合するための反応性基として用いられ得る。治療目的のために好ましいのは、アミノ基での結合、例えば、Ｎ末端またはリジン基での結合である。

【０２７２】

上記で示唆されるように、ポリエチレングリコールは、任意の多くのアミノ酸残基への連結を介して、タンパク質に結合され得る。例えば、ポリエチレングリコールは、リジン残基、ヒスチジン残基、アスパラギン酸残基、グルタミン酸残基、またはシステイン残基への共有結合を介して、タンパク質に連結され得る。１つ以上の反応化学を使用して、タンパク質の特定のアミノ酸残基（例えば、リジン、ヒスチジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、またはシステイン）またはタンパク質の１より多い型のアミノ酸残基（例えば、リジン、ヒスチジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、またはシステイン、およびそれらの組み合わせ）にポリエチレングリコールを結合させ得る。

【０２７３】

Ｎ末端で化学修飾されたタンパク質が特に所望され得る。ポリエチレングリコールを本発明の組成物の例示として用いて、種々のポリエチレングリコール分子（分子量、分枝などによって）から、反応混合物中でのタンパク質（または、ポリペプチド）分子に対するポリエチレングリコール分子の比、行われるペグ化反応の型、および選択されたＮ末端ペグ化タンパク質の獲得方法が選択され得る。Ｎ末端ペグ化調製物の獲得方法（すなわち、必要な場合、この部分を他のモノペグ化部分から分離すること）は、ペグ化タンパク質分子の集団からの、Ｎ末端ペグ化物質の精製により行われ得る。Ｎ末端修飾での選択的化学修飾は、特定のタンパク質における誘導体化に利用可能な異なる型の第１級アミノ基（リジン対Ｎ末端）の示差的反応性を利用する、還元的アルキル化によって達成され得る。適切な反応条件下では、カルボニル基含有ポリマーを用いた、Ｎ末端でのタンパク質の実質的に選択的な誘導体化が達成される。

【０２７４】

上記で示されたように、本発明のタンパク質のペグ化は、多数の手段によって達成され得る。例えば、ポリエチレングリコールは、直接的または介在リンカーによってのいずれかで、タンパク質に結合され得る。タンパク質にポリエチレングリコールを結合させるための無リンカー（ｌｉｎｋｅｒｌｅｓｓ）系は、Ｄｅｌｇａｄｏら、Ｃｒｉｔ．Ｒｅｖ．Ｔｈｅｒａ．Ｄｒｕｇ Ｃａｒｒｉｅｒ Ｓｙｓ．９：２４９－３０４（１９９２）；Ｆｒａｎｃｉｓら、Ｉｎｔｅｒｎ．Ｊ．ｏｆ Ｈｅｍａｔｏｌ．６８：１－１８（１９９８）；米国特許第４，００２，５３１号；米国特許第５，３４９，０５２号；ＷＯ９５／０６０５８；およびＷＯ９８／３２４６６（これらの各々の開示は、本明細書中で参考とし

て援用される）に記載される。

【０２７５】

介在するリンカーを伴わずに、タンパク質のアミノ酸残基に直接的にポリエチレングリコールを結合させる１つの系は、トレシル化（ｔｒｅｓｙｌａｔｅｄ）ＭＰＥＧ（これは、塩化トレシル（ｔｒｅｓｙｌｃｈｌｏｒｉｄｅ）（$ClSO_2CH_2CF_3$）を使用して、モノメトキシ（ｍｏｎｍｅｔｈｏｘｙ）ポリエチレングリコール（ＭＰＥＧ）を改変することによって生成される）を使用する。トレシル化ＭＰＥＧとのタンパク質の反応に際して、ポリエチレングリコールは、タンパク質のアミン基に直接結合される。従って、本発明は、本発明のタンパク質と２，２，２－トリフルオロエタン（ｔｒｉｆｌｕｏｒｅｏｔｈａｎｅ）スルホニル基を有するポリエチレングリコール分子とを反応させることによって生成される、タンパク質－ポリエチレングリコール結合体を含む。

【０２７６】

ポリエチレングリコールはまた、多くの異なる介在リンカーを使用して、タンパク質に結合され得る。例えば、米国特許第５，６１２，４６０号（この開示全体が、本明細書中で参考として援用される）は、タンパク質にポリエチレングリコールを結合させるためのウレタンリンカーを開示する。ポリエチレングリコールがリンカーによってタンパク質に結合された、タンパク質－ポリエチレングリコール結合体はまた、ＭＰＥＧ－スクシンイミジルスクシネート（ｓｕｃｃｉｎｉｍｉｄｙｌｓｕｃｃｉｎａｔｅ）、１，１'－カルボニルジイミダゾールで活性化されたＭＰＥＧ、ＭＰＥＧ－２，４，５－トリクロロフェニルカルボネート（ｔｒｉｃｈｌｏｒｏｐｅｎｙｌｃａｒｂｏｎａｔｅ）、ＭＰＥＧ－ｐ－ニトロフェノールカルボネート、および種々のＭＰＥＧ－スクシネート誘導体のような化合物とのタンパク質の反応によって生成され得る。タンパク質にポリエチレングリコールを結合させるためのさらなる多くのポリエチレングリコール誘導体および反応化学が、ＷＯ９８／３２４６６（この開示全体が、本明細書中で参考として援用される）に記載される。本明細書中に示される反応化学を使用して生成されるペグ化タンパク質産物は、本発明の範囲内に含まれる。

【０２７７】

各ＴＲ７ポリペプチドに結合されたポリエチレングリコール部分の数（すなわち、置換の程度）もまた、変動し得る。例えば、本発明のペグ化タンパク質は、平均して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１５、１７、２０またはそれより多いポリエチレングリコール分子を連結し得る。同様に、平均の置換の程度は、タンパク質１分子あたり１～３、２～４、３～５、４～６、５～７、６～８、７～９、８～１０、９～１１、１０～１２、１１～１３、１２～１４、１３～１５、１４～１６、１５～１７、１６～１８、１７～１９、または１８～２０ポリエチレングリコール部分のような範囲内である。置換の程度を決定する方法は、例えば、Ｄｅｌｇａｄｏら、Ｃｒｉｔ．Ｒｅｖ．Ｔｈｅｒａ．Ｄｒｕｇ　Ｃａｒｒｉｅｒ　Ｓｙｓ．９：２４９－３０４（１９９２）において考察される。

【０２７８】

上記のように、本発明の抗体は、ＴＲ７ポリペプチドに結合し得、このＴＲ７ポリペプチドは、翻訳後プロセシングのような天然のプロセスまたは当該分野で周知の化学的改変技術のいずれかによって、改変され得る。同じ型の改変が、所定のＴＲ７ポリペプチドにおいていくつかの部位で同じ程度に存在してもよいしまたは種々の程度存在してもよいことが理解される。例えば、ＴＲ７ポリペプチドは、ユビキチン化の結果として分枝状であり得、そして分枝してかまたは分枝せずに、環状でもあり得る。環状ＴＲ７ポリペプチド、分枝ＴＲ７ポリペプチド、分枝環状ＴＲ７ポリペプチドは、天然の翻訳後プロセスから生じ得るし、または合成方法によって作製され得る。改変としては、アセチル化、アシル化、ＡＤＰ－リボシル化、アミド化、フラビンの共有結合、ヘム部分の共有結合、ヌクレオチドまたはヌクレオチド誘導体の共有結合、脂質または脂質誘導体の共有結合、ホスファチジルイノシトール（ｐｈｏｓｐｈｏｔｉｄｙｌｉｎｏｓｉｔｏｌ）の共有結合、架橋、環化、ジスルフィド結合形成、脱メチル化、共有結合架橋の形成、システインの形成、

ピログルタメートの形成、ホルミル化、γ－カルボキシル化、グリコシル化、ＧＰＩアンカー形成、ヒドロキシル化、ヨウ素化、メチル化、ミリストイル化、酸化、ペグ化（ｐｅｇｙｌａｔｉｏｎ）、タンパク質分解プロセシング、リン酸化、プレニル化、ラセミ化、セレノイル化、硫酸化、タンパク質へのアミノ酸のトランスファーＲＮＡ媒介付加（例えば、アルギニル化）、およびユビキチン化が挙げられる。（例えば、ＰＲＯＴＥＩＮＳ－ＳＴＲＵＣＴＵＲＥ ＡＮＤ ＭＯＬＥＣＵＬＡＲ ＰＲＯＰＥＲＴＩＥＳ，第２版，Ｔ．Ｅ．Ｃｒｅｉｇｈｔｏｎ，Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ ａｎｄ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９９３）；ＰＯＳＴＴＲＡＮＳＬＡＴＩＯＮＡＬ ＣＯＶＡＬＥＮＴ ＭＯＤＩＦＩＣＡＴＩＯＮ ＯＦ ＰＲＯＴＥＩＮＳ，Ｂ．Ｃ．Ｊｏｈｎｓｏｎ編，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１－１２頁（１９８３）；Ｓｅｉｆｔｅｒら，Ｍｅｔｈ Ｅｎｚｙｍｏｌ １８２：６２６－６４６（１９９０）；Ｒａｔｔａｎら，Ａｎｎ ＮＹ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ６６３：４８－６２（１９９２）を参照のこと）。

【０２７９】

（抗ＴＲ７抗体）

１実施形態において、本発明は、ＴＲ７またはそのフラグメントもしくは改変体に免疫特異的に結合する抗体（例えば、ジスルフィド架橋によって一緒に連結された２つの重鎖および２つの軽鎖を含む抗体）を提供し、ここで、重鎖のアミノ酸配列および軽鎖のアミノ酸配列は、表１において言及される１つ以上のｓｃＦｖまたは細胞株によって発現される重鎖および軽鎖のアミノ酸配列と同じである。別の実施形態において、本発明は、ＴＲ７またはそのフラグメントもしくは改変体に免疫特異的に結合する抗体（例えば、ジスルフィド架橋によって一緒に連結された２つの重鎖および２つの軽鎖を含む抗体）を提供し、ここで、重鎖のアミノ酸配列または軽鎖のアミノ酸配列は、表１において言及される１つ以上のｓｃＦｖまたは細胞株によって発現される重鎖および軽鎖のアミノ酸配列と同じである。ＴＲ７ポリペプチドへの免疫学的結合は、特異的抗体－抗原結合をアッセイするための、当該分野で公知であるかまたは本明細書中に記載されるイムノアッセイによって、決定され得る。ＴＲ７に免疫特異的に結合するこれらの抗体のフラグメントもしくは改変体を含むか、またはこれらからなる分子はまた、これらの抗体分子、フラグメントおよび／または改変体をコードする核酸分子（配列番号５７～７１）として、本発明によって包含される。

【０２８０】

本発明の１実施形態において、ＴＲ７またはそのフラグメントもしくは改変体に免疫特異的に結合する抗体は、表１において言及される少なくとも１つのｓｃＦｖまたは細胞株によって発現される重鎖のいずれか１つのアミノ酸配列、および／あるいは表１において言及される少なくとも１つのｓｃＦｖまたは細胞株によって発現される軽鎖のいずれか１つのアミノ酸配列を有する、ポリペプチドを含む。

【０２８１】

本発明の別の実施形態において、ＴＲ７またはそのフラグメントもしくは改変体に免疫特異的に結合する抗体は、表１において言及される少なくとも１つのｓｃＦｖのＶＨドメインのいずれか１つのアミノ酸配列、および／あるいは表１において言及される少なくとも１つのｓｃＦｖのＶＬドメインのいずれか１つのアミノ酸配列を有する、ポリペプチドを含む。好ましい実施形態において、本発明の抗体は、表１において言及される単一のｓｃＦｖ由来の、ＶＨドメインおよびＶＬドメインのアミノ酸配列を含む。代替的実施形態において、本発明の抗体は、表１において言及される異なるｓｃＦｖ由来のＶＨドメインおよびＶＬドメインのアミノ酸配列を含む。ＴＲ７に免疫特異的に結合する、表１において言及される少なくとも１つのｓｃＦｖのＶＨドメインおよび／もしくはＶＬドメインの抗体フラグメントまたは改変体を含むか、あるいはこれらからなる分子はまた、これらのＶＨドメインおよびＶＬドメイン、分子、フラグメントおよび／または改変体をコードする核酸分子であるとして、本発明によって包含される。

【０２８２】

本発明はまた、ＴＲ７のポリペプチドまたはポリペプチドフラグメントまたは改変体に

免疫特異的に結合する抗体を提供し、ここで、これらの抗体は、表１において言及される１つ以上のｓｃＦｖのＶＨドメイン中に含まれるＶＨ　ＣＤＲの任意の１つ、２つ、３つまたはそれ以上のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含むか、またはこれらからなる。特に、ＴＲＡＩＬレセプターに免疫特異的に結合する抗体は、表１において言及される１つ以上のｓｃＦｖのＶＨドメイン中に含まれるＶＨ　ＣＤＲ１のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含むか、またはこれらからなる。別の実施形態において、ＴＲ７に免疫特異的に結合する抗体は、表１において言及される１つ以上のｓｃＦｖのＶＨドメイン中に含まれるＶＨ　ＣＤＲ２のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含むか、またはこれらからなる。好ましい実施形態において、本発明は、ＴＲ７に免疫特異的に結合する抗体を提供し、この抗体は、表１において言及される１つ以上のｓｃＦｖのＶＨドメイン中に含まれるＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含むか、またはこれらからなる。ＴＲ７またはＴＲ７フラグメントもしくはその改変体に免疫特異的に結合する、これらの抗体またはその抗体フラグメントもしくは改変体を含むか、あるいはこれらからなる分子はまた、これらの抗体、分子、フラグメントおよび／または改変体をコードする核酸分子（配列番号５７～７１）であるとして、本発明により包含される。

【０２８３】

本発明はまた、ポリペプチドあるいはポリペプチドフラグメントまたはＴＲ７の改変体に免疫特異的に結合する抗体を提供し、ここで前記抗体は、表１にて参照される１つ以上のｓｃＦｖのＶＬドメイン中に含まれるＶＬ　ＣＤＲのうちの任意の１つ、２つ、３つ、またはそれ以上のアミノ酸配列を有する、ポリペプチドを含むか、あるいはそれらからなる。特に、本発明は、表１にて参照される１つ以上のｓｃＦｖのＶＬドメイン中に含まれるＶＬ　ＣＤＲ１のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含むか、あるいはそれらからなるＴＲ７に免疫特異的に結合する抗体を提供する。別の実施形態において、ＴＲ７を免疫特異的に結合する抗体は、表１にて参照される１つ以上のｓｃＦｖのＶＬドメイン中に含まれるＶＬ　ＣＤＲ２のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含むか、あるいはそれらからなる。好ましい実施形態において、ＴＲ７に免疫特異的に結合する抗体は、表１にて参照される１つ以上のｓｃＦｖのＶＬドメイン中に含まれるＶＬ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含むか、あるいはそれらからなる。本発明によってまた包含されるＴＲ７あるいはＴＲ７フラグメントまたはその改変体に免疫特異的に結合するこれらの抗体、あるいは抗体フラグメントまたはその改変体を含むか、あるいはそれらからなる分子は、これらの抗体、分子、フラグメントおよび／または改変体をコードする核酸分子である（例えば、配列番号５７～７１）。

【０２８４】

本発明はまた、ＴＲ７のポリペプチドあるいはＴＲ７のポリペプチドフラグメントまたは改変体に免疫特異的に結合する抗体（抗体フラグメントまたはその改変体を含むかあるいはこれからなる分子を含む）を提供し、ここで、前記抗体は、表１にて参照される１つ以上のｓｃＦｖのＶＨドメインまたはＶＬドメイン中に含まれるような１つ、２つ、３つまたはそれ以上のＶＨ　ＣＤＲおよび１つ、２つ、３つまたはそれ以上のＶＬ　ＣＤＲを含むかあるいはこれらからなる。特に、本発明はまた、ＴＲ７のポリペプチドあるいはポリペプチドフラグメントまたは改変体に免疫特異的に結合する抗体を提供し、ここで前記抗体は、表１にて参照される１つ以上のｓｃＦｖのＶＨドメインまたはＶＬドメイン中に含まれるＶＨ　ＣＤＲおよびＶＬ　ＣＤＲのＶＨ　ＣＤＲ１およびＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ１およびＶＬ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ１およびＶＬ　ＣＤＲ３、ＶＨ　ＣＤＲ２およびＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２およびＶＬ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ２およびＶＬ　ＣＤＲ３、ＶＨ　ＣＤＲ３およびＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ３およびＶＬ　ＣＤＲ２、ＶＨ　ＣＤＲ３およびＶＬ　ＣＤＲ３またはこれらの任意の組み合せを含むかあるいはこれからなる。好ましい実施形態において、１つ以上のこれらの組み合せは、表１に開示されるような同様のｓｃＦｖに由来する。本発明によってまた包含されるＴＲ７に免疫特異的に結合するこれらの抗体のフラグメントあるいはその改変体を含むか、あるいはそれらからなる分子は、これらの抗体、分子、フラグメントまたは改変体をコードする核

酸分子である（例えば、配列番号５７～７１）。

【０２８５】

（抗ＴＲ７抗体をコードする核酸分子）

本発明はまた、本発明の抗体（抗体フラグメントまたはその改変体を含むかあるいはこれからなる分子を含む）をコードする、一般には単離された核酸分子を提供する。特定の実施形態において、本発明の抗体をコードする核酸分子は、配列番号５７～７１またはそのフラグメントもしくは改変体を含むかまたはこれらからなる。特定の実施形態において、本発明の核酸分子は、表１にて参照される少なくとも１つのｓｃＦｖの任意の１つのＶＨドメインのアミノ酸配列を有するＶＨドメイン、および表１にて参照される少なくとも１つのｓｃＦｖのＶＬドメインのアミノ酸配列を有するＶＨドメイン含むか、あるいはそれらからなる抗体（抗体フラグメントまたはその改変体を含むかあるいはこれからなる分子を含む）をコードする。別の実施形態において、本発明の核酸分子は、表１にて参照される少なくとも１つのｓｃＦｖの任意の１つのＶＨドメインのアミノ酸配列を有するＶＨドメイン、または表１にて参照される少なくとも１つのｓｃＦｖのＶＬドメインのアミノ酸配列を有するＶＬドメイン含むか、あるいはそれらからなる抗体（抗体フラグメントまたはその改変体を含むかあるいはこれからなる分子を含む）をコードする。

【０２８６】

本発明はまた、本明細書中に記載される抗体分子（例えば、ＶＨドメインおよび／またはＶＬドメイン）の改変体（誘導体を含む）を含むか、またはこれらからなる抗体を提供し、この抗体は、ＴＲ７あるいはそのフラグメントまたは改変体に免疫特異的に結合する。当該分野で公知の標準的な技術を使用して、本発明の分子をコードするヌクレオチド配列中に変異（例えば、アミノ酸置換を生じる部位特異的変異およびＰＣＲ媒介変異を含む）を誘導し得る。好ましくは、この改変体（誘導体を含む）は、ＶＨドメイン、ＶＨＣＤＲ１、ＶＨＣＤＲ２、ＶＨＣＤＲ３、ＶＬドメイン、ＶＬＣＤＲ１、ＶＬＣＤＲ２、またはＶＬＣＤＲ３の参照と比較して、５０アミノ酸未満の置換、４０アミノ酸未満の置換、３０アミノ酸未満の置換、２５アミノ酸未満の置換、２０アミノ酸未満の置換、１５アミノ酸未満の置換、１０アミノ酸未満の置換、５アミノ酸未満の置換、４アミノ酸未満の置換、３アミノ酸未満の置換、または２アミノ酸未満の置換をコードする。「保存的アミノ酸置換」は、アミノ酸残基が、類似の電荷を有する側鎖を有するアミノ酸残基で置き換えられる置換である。類似の電荷を有する側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当該分野で規定されている。これらのファミリーとしては、以下を有するアミノ酸が挙げられる：塩基性側鎖（例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、非荷電の極性側鎖（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン）、非極性側鎖（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン）、β－分枝した側鎖（例えば、スレオニン、バリン、イソロイシン）および芳香族側鎖（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）。あるいは、変異は、コード配列（例えば、飽和変異）の全てまたは一部にそって、無作為に導入され得、そして生じた変異体は、生物学的活性についてスクリーニングされて、活性（例えば、ＴＲ７に結合する能力）を保持している変異体を同定し得る。

【０２８７】

例えば、抗体分子のフレームワーク領域またはＣＤＲ領域中でのみ変異を導入することが可能である。導入された変異は、サイレントであり得るか、中性のミスセンス変異であり得、すなわち、抗原に結合する抗体の能力に対する効果を有さないかまたはほとんど有さない。変異のこれらの型は、コドン使用法の最適化のため、またはハイブリドーマの抗体産生を改善するために有用であり得る。あるいは、非中性ミスセンス変異は、抗原に結合する抗体の能力を変更し得る。多くのサイレントおよび中性ミスセンス変異の局在化は、フレームワーク領域中にあるようであるが、多くの非中性ミスセンス変異の局在化は、ＣＤＲ中にあるようであり、これは、絶対的な要求ではない。当業者は、抗原結合活性の変更なしかまたは結合活性の変更（例えば、抗原結合活性の改善または抗体特異性の変化

）のような所望の特性を有する変異体分子を設計し得そして試験し得る。変異誘発の後、コード化タンパク質は、日常的に発現され得、そしてコード化タンパク質の機能的活性および／または生物学的活性（例えば、ＴＲ７への免疫特異的結合能力）は、本明細書中に記載される技術または当該分野で公知の日常的な改変技術を使用して決定され得る。

【０２８８】

特定の実施形態において、ＴＲ７あるいはそのフラグメントまたは改変体に免疫特異的に結合する本発明の抗体（抗体フラグメントもしくはその改変体を含むか、またはそれらからなる分子を含む）は、表１にて参照される１つ以上のｓｃＦｖのＶＨドメインまたはＶＬドメインの１つをコードするヌクレオチド配列に相補的であるヌクレオチド配列に、ストリンジェントな条件下で（例えば、６×塩化ナトリウム／クエン酸ナトリウム（ＳＳＣ）中で、約４５℃で、フィルター結合ＤＮＡに対してハイブリダイゼーションし、その後０．２×ＳＳＣ／０．１％ＳＤＳ中で、約５０～６５℃で１回以上洗浄する）、高度にストリンジェントな条件下で（例えば、６×ＳＳＣ中で、約４５℃で、フィルター結合核酸に対してハイブリダイゼーションし、その後０．１×ＳＳＣ／０．２％ＳＤＳ中で、約６８℃で１回以上洗浄する）、または他のストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下で（これは当業者に公知である（例えば、Ａｕｓｕｂｅｌ，Ｆ．Ｍ．ら編、１９８９、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，第Ｉ巻、Ｇｒｅｅｎ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ａｓｓｏｃｉａｔｅｓ、Ｉｎｃ．およびＪｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ．Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、６．３．１～６．３．６および２．１０．３頁を参照のこと）、ハイブリダイズするヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含むか、またはこれらからなる。これらの抗体をコードする核酸分子もまた、本発明によって含まれる。

【０２８９】

類似のアミノ酸配列を有するポリペプチドあるいはそのフラグメントまたは改変体は、類似の構造および多数の同じ生物学的活性をしばしば有することが当該分野で周知である。従って、１つの実施形態において、ＴＲ７あるいはＴＲ７のフラグメントまたは改変体に免疫特異的に結合する抗体（抗体フラグメントまたはその改変体を含むか、あるいはこれらからなる分子を含む）は、表１に参照される少なくとも１つのｓｃＦｖのＶＨドメインのアミノ酸配列と、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、もしくは少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を有するＶＨドメインを含むか、あるいはこれからなる。

【０２９０】

別の実施形態において、ＴＲ７あるいはＴＲ７のフラグメントまたは改変体に免疫特異的に結合する抗体（抗体フラグメントまたはその改変体を含むか、あるいはこれらからなる分子を含む）は、表１において参照される少なくとも１つのｓｃＦｖのＶＬドメインのアミノ酸配列に少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、もしくは少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を有するＶＬドメインを含むか、あるいはこれからなる。

（抗体産生方法）

本発明に従う抗体は、好ましくは、ファージｓｃＦｖディスプレイライブラリーを使用して調製される。同様に達成されるために使用される技術は、特許、出願および本明細書中に開示される参考文献に開示される。

【０２９１】

ファージディスプレイ法において、機能的抗体ドメインは、これらをコードするポリヌクレオチド配列を保持するファージ粒子の表面に提示される。特に、ＶＨドメインおよびＶＬドメインをコードするＤＮＡ配列は、動物ｃＤＮＡライブラリー（例えば、ヒトまた

はマウスの、リンパ組織のｃＤＮＡライブラリー）または合成ｃＤＮＡライブラリーから増幅される。ＶＨドメインおよびＶＬドメインをコードするＤＮＡは、ＰＣＲによってｓｃＦｖリンカーで共に結合され、ファージミドベクター（例えば、ｐＣＡＮＴＡＢ６またはｐＣｏｍｂ　３　ＨＳＳ）中へクローン化される。このベクターは、Ｅ．ｃｏｌｉ中にエレクトロポレートされ、そしてこのＥ．ｃｏｌｉはヘルパーファージに感染させられる。これらの方法で使用されるファージは、代表的には、ｆｄおよびＭ１３を含む線状ファージであり、そしてＶＨドメインおよびＶＬドメインは、通常、ファージ遺伝子ＩＩＩまたはファージ遺伝子ＶＩＩＩのいずれかに組換え的に融合される。目的の抗原（すなわち、ＴＲＡＩＬレセプターポリペプチドまたはそのフラグメント）に結合する抗原結合ドメインを発現するファージは、抗原を用いて（例えば、標識された抗原または固体表面もしくはビーズに結合もしくは捕捉された抗原を使用して）選択または同定され得る。本発明の抗体を作製するのに使用され得るファージディスプレイ法の例としては、以下に開示された方法が挙げられるが、これらに限定されない：Ｂｒｉｎｋｍａｎら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ　１８２：４１－５０（１９９５）；Ａｍｅｓら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ　１８４：１７７－１８６（１９９５）；Ｋｅｔｔｌｅｂｏｒｏｕｇｈら、Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２４：９５２－９５８（１９９４）；Ｐｅｒｓｉｃら、Ｇｅｎｅ　１８７　９－１８（１９９７）；Ｂｕｒｔｏｎら、Ａｄｖａｎｃｅｓ　ｉｎ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　５７：１９１－２８０（１９９４）；ＰＣＴ出願番号ＰＣＴ／ＧＢ９１／Ｏ１　１３４；ＰＣＴ公開ＷＯ　９０／０２８０９；ＰＣＴ公開ＷＯ　９１／１０７３７；ＰＣＴ公開ＷＯ　９２／０１０４７；ＰＣＴ公開ＷＯ　９２／１８７１９；ＰＣＴ公開ＷＯ　９３／１　１２３６；ＰＣＴ公開ＷＯ　９５／１５９８２；ＰＣＴ公開ＷＯ　９５／２０４０１；ＰＣＴ公開ＷＯ９７／１３８４４；ならびに米国特許第５，６９８，４２６号；同第５，２２３，４０９号；同第５，４０３，４８４号；同第５，５８０，７１７号；同第５，４２７，９０８号；同第５，７５０，７５３号；同第５，８２１，０４７号；同第５，５７１，６９８号；同第５，４２７，９０８号；同第５，５１６，７１７号；同第５，７８０，２２５号；同第５，６５８，７２７号；同第５，７３３，７４３および５，９６９，１０８号；（これらの各々は、全体が参考として本明細書中で援用される）。

【０２９２】

いくつかの使用（例えば、本発明の抗体のインビトロ親和性成熟）について、ファージディスプレイライブラリー中の単鎖抗体またはＦａｂフラグメントのような表１にて参照される１つ以上のｓｃＦｖのＶＨドメインおよびＶＬドメインを発現するの有用であり得る。例えば、表１にて参照されるｓｃＦｖのＶＨドメインおよびＶＬドメインをコードするｃＤＮＡは、ファージディスプレイライブラリーを使用して全ての可能な組み合せにおいて発現され、このファージディスプレイは、好ましい結合特性（例えば、改善された親和性または改善された速度（ｏｆｆ　ｒａｔｅ））を有するＴＲ７ポリペプチドに結合するＶＨ／ＶＬの組み合わせの選択を可能にする。さらに、ＶＨセグメントおよびＶＬセグメント（および特に、表１にて参照されるｓｃＦｖのＶＨドメインおよびＶＬドメインのＣＤＲ領域）は、インビロトで変異され得る。ファージディスプレイライブラリーにおける「変異体」ＣＤＲを有するＶＨドメインおよびＶＬドメインの発現は、好ましい結合特性（例えば、改善された親和性または改善された速度）を有するＴＲ７ポリペプチドに結合するＶＨ／ＶＬの組み合せの選択を可能にする。

【０２９３】

（抗体産生のさらなる方法）

本発明の抗体（抗体フラグメントまたは改変体を含む）は、当該分野で公知の任意の方法によって産生され得る。例えば、本発明に従う抗体は、ハイブリドーマ細胞株以外の細胞株中で発現され得ることが理解される。特定の抗体のｃＤＮＡまたはゲノムクローンをコードする配列は、適切な哺乳動物宿主細胞または非哺乳動物宿主細胞の形質転換のために使用され得るか、あるいは例えば、ファージディスプレイライブラリーを作製するために使用され得る。さらに、本発明のポリペプチド抗体は、化学合成され得るか、または組

換え発現系の使用によって産生され得る。

【０２９４】

本発明の抗体を産生するための１つの方法は、表１にて参照されるｓｃＦｖのＶＨおよび／またはＶＬドメインをクローン化することである。ｓｃＦｖを含むベクターを用いてトランスフェクトされた細菌からＶＨドメインおよびＶＬドメインを単離するために、ＶＨヌクレオチド配列およびＶＬヌクレオチド配列（実施例４を参照のこと）に相補的なＰＣＲプライマーを使用して、ＶＨ配列およびＶＬ配列を増幅し得る。次いで、ＰＣＲ産物はベクターを使用してクローン化され得、例えば、このベクターは、５’および３’の単一ＴヌクレオチドオーバーハングからなるＰＣＲ産物のクローニング部位を有し、この５’および３’の単一Ｔヌクレオチドオーバーハングは、ＰＣＲ反応に使用される多数のＤＮＡポリメラーゼによってＰＣＲ産物の５’末端および３’末端上に付加されるオーバーハング単一アデニンヌクレオチドに相補的である。次いで、ＶＨドメインおよびＶＬドメインは、当該分野で公知の従来の方法を使用して配列決定され得る。あるいは、ＶＨドメインおよびＶＬドメインは、全体のｓｃＦｖを増幅するように設計されたベクター特異的プライマー（すなわち、ＶＨドメイン、リンカーおよびＶＬドメイン）を使用して増幅され得る。

【０２９５】

このクローン化ＶＨ遺伝子およびＶＬ遺伝子は、１つい様の適切な発現ベクター中に配置され得る。非限定的な例によって、ＶＨヌクレオチド配列またはＶＬヌクレオチド配列と、制限部位と、これらの制限部位を保護するための隣接配列とを含む、ＰＣＲプライマーが、ＶＨ配列またはＶＬ配列を増幅するために使用され得る。当業者に公知のクローニング技術を使用して、このＰＣＲ増幅されたＶＨドメインは、適切な免疫グロブリン定常領域（例えば、ＶＨドメインに対するヒトＩｇＧ１定常領域またはヒトＩｇＧ４定常領域）、およびκＶＬドメインに対するヒトκ定常領域またはλＶＬドメインに対するλ定常領域を発現するベクター中にそれぞれクローニングされ得る。好ましくは、ＶＨドメインまたはＶＬドメインを発現するベクターは、選択した発現系の中で重鎖および軽鎖の発現を指向するのに適切なプロモーター、分泌シグナル、免疫グロブリン可変ドメインのためのクローニング部位、免疫グロブリン定常ドメイン、およびネオマイシンのような選択マーカーを含む。ＶＨドメインおよびＶＬドメインはまた、必要な定常ドメインを発現する１つのベクター中にクローニングされ得る。次いで、重鎖変換ベクターおよび軽鎖変換ベクターは、当業者に公知の技術（例えば、Ｇｕｏら，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．Ｍｅｔａｂ．８２：９２５－３１（１９９７）、およびＡｍｅｓら，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ　１８４：１７７－８６（１９９５）（これらは、本明細書中でその全体が参考として援用される）を参照のこと）を使用して、全長抗体（例えば、ＩｇＧ）を発現する安定細胞株または一過性細胞株を生成するために、細胞株中に同時トランスフェクトされる。

【０２９６】

本発明は、本発明の抗体（抗体フラグメントまたはその改変体を含むかまたはこれらからなる分子を含む）をコードするヌクレオチド配列を含むか、またはこのヌクレオチド配列からなるポリヌクレオチドを提供する。本発明はまた、高ストリンジェンシー下、あるいは、中程度または低ストリンジェンシーハイブリダイゼージョン条件（例えば、上に規定されるとおり）で、本発明の抗体またはそのフラグメントもしくは改変体をコードするポリヌクレオチド配列を有する核酸に相補的なポリヌクレオチドにハイブリダイズするポリヌクレオチドを包含する。

【０２９７】

当該分野で公知の任意の方法によって、これらのポリヌクレオチドが得られ得、そしてこれらポリヌクレオチドのヌクレオチド配列が、決定され得る。ＶＨドメイン、ＶＬドメインおよびこれらのＣＤＲのアミノ酸配列は既知であるので、これらの抗体をコードするヌクレオチド配列は、当該分野で周知の方法を使用して、決定され得る。すなわち、特定のアミノ酸をコードすることが知られているヌクレオチドコドンが、本発明の抗体をコー

ドする核酸を生成するような様式で構築される。この抗体をコードするこのようなポリヌクレオチドは、化学的に合成されたオリゴヌクレオチドから構築され得（例えば、Ｋｕｔｍｅｉｅｒら、ＢｉｏＴｅｃｈｎｉｑｕｅｓ　１７：２４２（１９９４）に記載されるように）、これは、手短に言えば、抗体をコードする配列の部分を含むオーバーラップするオリゴヌクレオチドの合成、それらのオリゴヌクレオチドのアニーリングおよび連結、ならびに次いでＰＣＲによるこの連結されたオリゴヌクレオチドの増幅を含む。

【０２９８】

あるいは、抗体（その抗体フラグメントまたは改変体を含むかまたはこれらからなる分子を含む）をコードするポリヌクレオチドは、適切な供給源由来の核酸から作製され得る。特定の抗体をコードする核酸を含むクローンは入手不可能だが、その抗体分子の配列が既知である場合、免疫グロブリンをコードする核酸は、化学的に合成され得るか、あるいは適切な供給源（例えば、抗体ｃＤＮＡライブラリー、または抗体を発現する任意の組織もしくは細胞（例えば、本発明の抗体を発現するハイブリドーマ細胞またはＢ細胞株をトランスフェクトしたエプスタイン－バーウイルス）から生成されたｃＤＮＡライブラリー、またはそれから単離された核酸（好ましくはポリＡ＋ＲＮＡ））を、例えば、抗体をコードするｃＤＮＡライブラリーからのｃＤＮＡクローンを同定するために、その配列の３’末端および５’末端にハイブリダイズ可能な合成プライマーを使用するＰＣＲ増幅によって、またはその特定の遺伝子配列に特異的なオリゴヌクレオチドプローブを使用するクローニングによって得られ得る。ＰＣＲによって作製された増幅された核酸は、次いで、当該分野で周知の任意の方法を用いて、複製可能なクローニングベクターにクローニングされ得る。

【０２９９】

一旦、抗体（その抗体フラグメントまたは改変体を含むかまたはこれらからなる分子を含む）のヌクレオチド配列が決定されると、抗体のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列の操作について当該分野で周知の方法（例えば、組換えＤＮＡ技術、部位特異的変異誘発、ＰＣＲなど（例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋら、１９９０，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｃｌｏｎｉｎｇ，Ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ，第２版、Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ，Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹおよびＡｕｓｕｂｅｌら編、１９９８，Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，ＮＹに記載の技術を参照のこと。これらは両方がその全体において本明細書に参考として援用される。））を用いて操作され、例えば、アミノ酸の置換、欠失、および／または挿入を生成するように異なるアミノ酸配列を有する抗体を産生し得る。

【０３００】

特定の実施形態では、表１を参照される１つ以上のｓｃＦｖのＶＨおよびＶＬドメイン、またはそれらのフラグメントもしくは改変体が、当該分野で公知の組換えＤＮＡ技術を使用して、フレームワーク領域内に挿入され得る。特定の実施形態において、表１に参照される１つ以上のｓｃＦｖのＶＨドメインおよび／またはＶＬドメインのＣＤＲ、またはそれらのフラグメントもしくは改変体の１、２、３、４、５、６以上が、当該分野で公知の組換えＤＮＡ技術を使用して、フレームワーク領域内に挿入され得る。このフレームワーク領域は、天然に存在、または共通するフレームワーク領域であり得、そして好ましくはヒトフレームワーク領域であり得る（ヒトフレームワーク領域の一覧については、例えばＣｈｏｔｈｉａら、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２７８：４５７－４７９（１９９８）（この内容は、本明細書中でその全体が参考として援用される）を参照のこと）。好ましくは、フレームワーク領域およびＣＤＲの組合せによって生成するポリヌクレオチドは、ＴＲＡＩＬレセプターに特異的に結合する抗体（その抗体フラグメントまたは改変体を含むかまたはこれらからなる分子を含む）をコードする。好ましくは、上で考察したように、一つ以上のアミノ酸の置換を有する抗体の改変体または抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチドが、フレームワーク領域内で起こり得、そして好ましくは、このアミノ酸置換は、その抗原への抗体の結合を有意に改善しない。さらに、このような方法は、アミノ

酸置換させるため、または鎖内ジスルフィド結合に関与している一つ以上の可変領域システイン残基を欠失させて、一つ以上の鎖内ジスルフィド結合が欠けた抗体分子または抗体フラグメントもしくは改変体を生成させるために、使用され得る。ポリペプチドに対する他の改変は、本発明によって包含され、そして当業者の範囲内である。

【０３０１】

ＹＡＣ中のメガベースサイズのヒト座位をクローニングおよび再構築し、それらをマウス生殖系列中に導入する能力が、非常に大きい座位または雑にマッピングされた座位の機能的構成要素を明らかにするため、ならびにヒト疾患の有用なモデルを作成するための強力なアプローチを提供する。さらに、これらのヒト等価物を有するマウス座位の置換のためのこのような技術の利用は、発達の間のヒト遺伝子産物の発現および制御、これらの他の系との連絡、および疾患の誘発および進行におけるこれらの関与に、独特の見解を提供することができた。

【０３０２】

このようなストラテジーの重要な実際的な適用は、マウス体液性免疫系の「ヒト化」である。ヒト免疫グロブリン（Ｉｇ）座位の、その内因性Ｉｇ遺伝子が不活化されているマウス内への導入は、プログラムされた発現に内在する機構および抗体のアセンブリならびにＢ細胞発達におけるそれらの役割を研究する機会を付与する。さらに、このようなストラテジーは、ヒト疾患における抗体治療の見込みを満たす、重要な指標（ｍｉｌｅｓｔｏｎｅ）である、完全なモノクローナル抗体（Ｍａｂ）の作製のための重要な供給源を提供することができた。

【０３０３】

完全なヒト抗体が、マウスまたはマウス由来のモノクローナル抗体に対して内因性の免疫原性およびアレルギー応答を最小化し、それによって投与された抗体の効率および安全性を増加するために予測される。完全なヒト抗体の使用が予測され得、慢性および再発性のヒト疾患（例えば、癌）の処置（これは、繰り返される抗体投与を必要とする）における実質的な利益を提供する。

【０３０４】

この結果のための１つのアプローチは、このようなマウスがマウス抗体の非存在下でヒト抗体の大きいレパートリーを作成することを予測して、ヒトＩｇ座位の大きいフラグメントでマウス抗体産生におけるマウス株欠乏を操作することであった。大きいヒトＩｇフラグメントは、大きい可変遺伝子の多様性ならびに抗体産生および発現の適切な制御を保存する。抗体の多様化および選択のためのマウスの機構ならびにヒトタンパク質に対する免疫学的耐性の欠失を開拓することによって、これらのマウス株中で再生されたヒト抗体レパートリーは、目的の任意の抗原（ヒト抗原を含む）に対して高い親和性の抗体をもたらすはずである。ハイブリドーマ技術を使用して、所望の特異性を有する抗原特異的ヒトモノクローナル抗体は、容易に産生され、選択することができた。

【０３０５】

この一般的なストラテジーを、１９９４年に公開された第１のＸｅｎｏＭｏｕｓｅ^{TM}株の作製と合わせて示された。Ｇｒｅｅｎら，Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ ７：１３－２１（１９９４）を参照のこと。このＸｅｎｏＭｏｕｓｅ^{TM}株は、ヒト重鎖座位およびκ軽鎖座位の生殖系列構成フラグメント（それぞれ２４５ｋｂおよび１０ １９０ｋｂのサイズ）を含む酵母人工染色体（ＹＡＣＳ）で操作され、これは、核可変領域配列および定常領域配列を含んでいた。ＹＡＣを含むヒトＩｇは、抗体の再配列と発現の両方について、マウス系と適合性であることが証明され、そして不活化されたマウスＩｇ遺伝子を置換し得た。これは、Ｂ細胞の発達を誘導する能力、完全なヒト抗体の成人様ヒトレパートリーを作製する能力、および抗原特異的ヒトモノクローナル抗体を作製する能力によって示された。これらの結果はまた、より多数のＶ遺伝子、さらなる調節エレメント、およびヒトＩｇ定常領域を含むヒトＩｇ座位のより大部分の導入が、感染および免疫化に対するヒト体液性応答の特徴である完全レパートリーを、実質的に再利用し得たことを示唆した。Ｇｒｅｅｎらの研究は、ヒト重鎖座位およびκ軽鎖座位の、メガベースサイズの生

殖系列構成ＹＡＣフラグメントの導入によって、約８０％より大きいヒト抗体レパートリーを導入し、それぞれＸｅｎｏＭｏｕｓｅ[ＴＭ]マウスを生成するまで最近拡張された。Ｍｅｎｄｅｚら，Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ １５：１４６－１５６（１９９７），ＧｒｅｅｎおよびＪａｋｏｂｏｖｉｔｓ Ｊ Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１８８：４８３－４９５（１９９８），Ｇｒｅｅｎ，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ ２３１：１１－２３（１９９９）および米国特許出願番号０８／７５９，６２０（１９９６年１２月３日出願）（これらの開示は、本明細書中に参考として援用される）を参照のこと。

【０３０６】

このようなアプローチは、米国特許出願番号０７／４６６，００８（１９９０年1月１２日出願）、同０７／７１０，５１５（１９９０年１１月８日出願）、同０７／９１９，２９７（１９９２年7月２４日出願）、同０７／９２２，６４９（１９９２年7月３０日出願）、同０８／０３１，８０１（１９９３年3月１５日出願）、同０８／１１２，８４８（１９９３年8月２７日出願）、同０８／２３４，１４５（１９９４年4月２８日出願）、同０８／３７６，２７９（１９９５年1月２０日出願）、同０８／４３０，９３８（１９９５年4月２７日出願）、同０８／４６４，５８４（１９９５年6月5日出願）、同０８／４６４，５８２（１９９５年6月5日出願）、同０８／４７１，１９１（１９９５年6月5日出願）、同０８／４６２，８３７（１９９５年6月5日出願）、同０８／４８６，８５３（１９９５年6月5日出願）、同０８／４８６，８５７（１９９５年6月5日出願）、同０８／４８６，８５９（１９９５年6月5日出願）、同０８／４６２，５１３（１９９５年6月１５日出願）、同０８／７２４，７５２（１９９６年１０月2日出願）、および同０８／７５９，６２０（１９９６年１２月3日出願）においてさらに議論されそして記載（ｄｅｌｉｎｅａｔｅ）される。また、Ｍｅｎｄｅｚら，Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ １５：１４６－１５６（１９９７）およびＧｒｅｅｎおよびＪａｋｏｂｏｖｉｔｓ Ｊ Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１８８：４８３ ４９５（１９９８）も参照のこと。また、欧州特許番号ＥＰ ０ ４７１ １５１ Ｂ１（１９９６年6月１２日公開）、国際特許出願番号ＷＯ ９４／０２６０２（１９９４年2月3日公開）、同ＷＯ ９６／３４０９６（１９９６年１０月３１日公開）、および同ＷＯ ９８／２４８９３（１９９８年6月１１日公開）も参照のこと。上に引用される特許、出願および参考文献の各々の開示は、その全体が参考として本明細書中で援用される。

【０３０７】

ヒト抗マウス抗体（ＨＡＭＡ）応答は、キメラまたはそうでなければヒト化抗体を調製するための産業につながる。キメラ抗体は、ヒト定常領域およびマウス可変領域を有するが、特定のヒト抗キメラ抗体（ＨＡＣＡ）応答が、特に、抗体の慢性的な利用または多用量の利用観察されることが予測される。従って、ＨＡＭＡ応答またはＨＡＣＡ応答の関心および／または効果を低下させるためにＴＲ７ポリペプチドに対する完全ヒト抗体を提供することが所望される。

【０３０８】

ＴＲ７ポリペプチドに特異的なモノクローナル抗体は、ハイブリドーマ技術を使用して調製され得る。（Ｋｏｈｌｅｒら，Ｎａｔｕｒｅ ２５６：４９５（１９７５）；Ｋｏｈｌｅｒら，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．６：５１１（１９７６）；Ｋｏｈｌｅｒら，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．６：２９２（１９７６）；Ｈａｍｍｅｌｒｉｎｇら，：Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ａｎｄ Ｔ－Ｃｅｌｌ Ｈｙｂｒｉｄｏｍａｓ，Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，Ｎ．Ｙ．，ｐｐ．５７１－６８１（１９８１））。簡単には、ＸｅｎｏＭｏｕｓｅ[ＴＭ]マウスは、ＴＲ７ポリペプチドで免疫化され得る。免疫化後、このようなマウスの脾細胞を抽出し、適切な骨髄腫細胞株と融合した。任意の適切な骨髄腫細胞株が、本発明に従って使用され得る。しかし、ＡＴＣＣから入手可能な親骨髄腫細胞株（ＳＰ２Ｏ）を使用することが好ましい。融合後、得られたハイブリドーマ細胞をＨＡＴ培地に選択的に維持し、次いで、Ｗａｎｄｓら，（Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ ８０：２２５－２３２（１９８１））に記載されるように限界希釈によってクローニング

される。このハイブリドーマ細胞をこのような選択によって得、次いで、ＴＲ７ポリペプチドに結合し得る抗体を分泌するクローンを同定するためにアッセイする。

【０３０９】

ヒトにおける抗体のインビボでの使用およびインビトロでの検出アッセイを含む、いくつかの使用について、ヒト抗体またはキメラ抗体を使用することは好ましくあり得る。完全ヒト抗体が、ヒト患者の治療用途について特に望ましい。また、米国特許第４，４４４，８８７号および同第４，７１６，１１１号；ならびにＰＣＴ公開ＷＯ　９８／４６６４５、同ＷＯ　９８／５０４３５、同ＷＯ　９８／２４８９３、同ＷＯ９８／１６６５４、同ＷＯ　９６／３４０９６、同ＷＯ　９６／３５７３５、および同ＷＯ　９１／１０７４１（これらの各々は、本明細書中で全体が参考として援用される）を参照のこと。特定の実施形態において、本発明の抗体は、本発明の１つ以上のＶＨドメインおよびＶＬドメインおよび別の免疫グロブリン分子（好ましくはヒト免疫グロブリン分子）由来の定常領域を含む。特定の実施形態において、本発明の抗体は、本発明のＶＨドメインおよびＶＬドメインに対応する１つ以上のＣＤＲおよび別の免疫グロブリン分子（好ましくはヒト免疫グロブリン分子）由来のフレームワーク領域を含む。他の実施形態において、本発明の抗体は、表１に参照される１つ以上のｓｃＦｖのＶＨドメインまたはＶＬドメインあるいはそれらのフラグメントもしくは改変体の１つ以上に対応する、１個、２個、３個、４個、５個、６個、またはそれ以上のＶＬ　ＣＤＲもしくはＶＨ　ＣＤＲならびにヒト免疫グロブリン分子由来のフレームワーク領域（および、必要に応じて　表１に参照されるｓｃＦｖによって発現される抗体に由来しない１つ以上のＣＤＲ）を含む。好ましい実施形態において、本発明の抗体は、表１に参照される、ｓｃＦｖから選択された同じｓｃＦｖもしくは異なるｓｃＦｖまたはそれらのフラグメントもしくは改変体に対応する、ＶＨ　ＣＤＲ３、ＶＬ　ＣＤＲ３、または両方と、ヒト免疫グロブリン由来のフレームワーク領域とを含む。

【０３１０】

キメラ抗体は、その抗体の異なった部分が異なる免疫グロブリン分子に由来する分子（例えば、ヒト抗体由来の可変領域および非ヒト（例えば、マウスの）免疫グロブリン定常領域を有する抗体（逆もまた同様））である。キメラ抗体の生成方法は、当該分野で公知である。例えば、Ｍｏｒｒｉｓｏｎ、Ｓｃｉｅｎｃｅ　２２９：１２０２（１９８５）；Ｏｉら、ＢｉｏＴｅｃｈｎｉｑｕｅｓ　４：２１４（１９８６）；Ｇｉｌｌｉｅｓら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ　１２５：１９１－２０２（１９８９）；米国特許第５，８０７，７１５号；同第４，８１６，５６７号および同第４，８１６，３９７号（これらは、本明細書中で全体が参考として援用される）を参照のこと。ヒト種由来の１つ以上のＣＤＲおよび非ヒト免疫グロブリン分子由来のフレームワーク領域（例えば、マウス免疫グロブリン分子、イヌ免疫グロブリン分子またはネコ免疫グロブリン分子由来のフレームワーク領域）を含むキメラ抗体（逆もまた同様）は、例えば、以下を含む当該分野で公知である種々の技術を使用して、作製され得る：ＣＤＲ－グラフティング（ＣＤＲ－ｇｒａｆｔｉｎｇ）（ＥＰ　２３９，４００；ＰＣＴ公開ＷＯ９１／０９９６７；米国特許第５，２２５，５３９号；同第５，５３０，１０１号；および同第５，５８５，０８９号）、ベニアリング（ｖｅｎｅｅｒｉｎｇ）またはリサーフェシング（ｒｅｓｕｒｆａｃｉｎｇ）（ＥＰ　５９２，１０６；ＥＰ　５１９，５９６；Ｐａｄｌａｎ，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　２８（４／５）：４８９－４９８（１９９１）；Ｓｔｕｄｎｉｃｋａら、Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ　７（６）：８０５－８１４（１９９４）；Ｒｏｇｕｓｋａら、ＰＮＡＳ　９１：９６９－９７３（１９９４））、およびチェーンシャッフリング（Ｃｈａｉｎ　ｓｈｕｆｆｌｉｎｇ）（米国特許第５，５６５，３５２号）。好ましい実施形態において、キメラ抗体は、表１に言及される１つ以上のｓｃＦｖのＶＨドメインまたはＶＬドメインのＶＨ　ＣＤＲ３またはＶＬ　ＣＤＲ３のいずれか１つのアミノ酸配列、またはそれらの改変体を有するヒトＣＤＲ３と、表１で開示された対応するｓｃＦｖのフレームワークの領域とは異なる非ヒトフレームワーク領域またはヒトフレームワーク領域とを含む。しばしば、フレームワーク領域中のフレームワー

ク残基は、抗原結合を変更するため、好ましくはこれを改善するために、ＣＤＲドナー抗体からの対応する残基で置換される。これらのフレームワーク置換は、当該分野で周知の方法（例えば、抗原結合にとって重要なフレームワーク残基を同定するためにＣＤＲとフレームワーク残基との相互作用をモデリングすることおよび特定の位置の異常なフレームワーク残基を同定するための配列比較）によって同定される（例えば、Ｑｕｅｅｎら、米国特許第５，５８５，０８９；Ｒｉｅｃｈｍａｎｎら、Ｎａｔｕｒｅ ３５２：３２３（１９８８）（これらは、本明細書中で全体が参考として援用される）を参照のこと）。

【０３１１】

イントラボディ（Ｉｎｔｒａｂｏｄｙ）（これは、しばしば、ｓｃＦｖである）は、組換え核酸分子から発現され、そして、細胞内で保持される（例えば、細胞質、小胞体、またはペリプラズムで保持される）ように操作される抗体である。イントラボディは、例えば、イントラボディがタンパク質に結合する機能を除去するために、使用され得る。イントラボディの発現はまた、そのイントラボディを含む核酸発現ベクター内の誘導プロモーターの使用を介して調節され得る。本発明のイントラボディは、以下に開示されそして概説されるような当該分野で公知の方法を使用して産生され得る：Ｃｈｅｎら，Ｈｕｍ．Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ．５：５９５－６０１（１９９４）；Ｍａｒａｓｃｏ，Ｗ．Ａ．，Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ．４：１１－１５（１９９７）；ＲｏｎｄｏｎおよびＭａｒａｓｃｏ，Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ．５１：２５７－２８３（１９９７）；Ｐｒｏｂａら，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２７５：２４５－２５３（１９９８）；Ｃｏｈｅｎら，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ １７：２４４５－２４５６（１９９８）；ＯｈａｇｅおよびＳｔｅｉｐｅ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２９１：１１１９－１１２８（１９９９）；Ｏｈａｇｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２９１：１１２９－１１３４（１９９９）；ＷｉｒｔｚおよびＳｔｅｉｐｅ，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉ．８：２２４５－２２５０（１９９９）；Ｚｈｕら，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ ２３１：２０７～２２２（１９９９）；ならびにそれらで引用された参考文献。

【０３１２】

本発明の抗体（その抗体フラグメントまたは改変体（例えば、本発明の抗体の重鎖もしくは軽鎖）を含む組換え発現は、抗体をコードするポリヌクレオチドを含む発現ベクターの構築を必要とする。本発明の抗体分子（例えば、抗体全体、抗体の重鎖もしくは軽鎖、またはこれらの一部（好ましくは重鎖もしくは軽鎖の可変ドメインを含む））（しかし、必ずしも含むわけではない）をコードするポリヌクレオチドが一旦得られれば、抗体分子の産生のためのベクターは、当該分野で周知の技術を使用する組換えＤＮＡ技術によって産生され得る。従って、ヌクレオチド配列をコードする抗体を含むポリヌクレオチドの発現によってタンパク質を調製するための方法は、本明細書中に記載される。当業者に周知の方法は、抗体コード配列ならびに適切な転写および翻訳制御シグナルを含む発現ベクターを構築するために使用され得る。これらの方法は、例えば、インビトロ組換えＤＮＡ技術、合成技術、およびインビボ遺伝子組換えを含む。従って、本発明は、プロモーターに作動可能に連結された、本発明の抗体分子（例えば、抗体全体、抗体の重鎖または軽鎖、抗体の重鎖可変ドメインもしくは軽鎖可変ドメインまたはそれらの一部、あるいは重鎖ＣＤＲまたは軽鎖ＣＤＲ、単鎖Ｆｖ、またはそのフラグメントもしくは改変体）をコードするヌクレオチド配列を含む複製可能なベクターを提供する。このようなベクターは、抗体分子の定常領域をコードするヌクレオチド配列を含み得（例えば、ＰＣＴ国際公開第ＷＯ８６／０５８０７号；ＰＣＴ国際公開第ＷＯ ８９／０１０３６；および米国特許第５，１２２，４６４号（この内容は、本明細書中でその全体が参考として援用される）を参照のこと）、そして、この抗体の可変ドメインは、重鎖の全体、軽鎖の全体、または重鎖の全体および軽鎖の全体の両方の発現のためにこのようなベクター内にクローニングされ得る。

【０３１３】

発現ベクターは、従来の技術によって宿主細胞に移入され、次いでトランスフェクト細胞は、従来の技術によって本発明の抗体を産生するために培養される。従って、本発明は

、異種のプロモーターに作動可能に連結された、本発明の抗体（例えば、抗体全体、その重鎖または軽鎖、またはそれらの一部、もしくは本発明の単鎖抗体、あるいはそれらのフラグメントまたは改変体）をコードするポリヌクレオチドを含む宿主細胞を含む。抗体分子全体の発現のための好ましい実施形態では、重鎖および軽鎖の両方をコードするベクターは、下記に詳細に記載したように、免疫グロブリン分子全体の発現のための宿主細胞において同時発現され得る。

【０３１４】

種々の宿主発現ベクター系は、本発明の抗体分子を発現させるために利用され得る。このような宿主発現系は、目的のコード配列が産生され得、かつ続いて精製され得るビヒクルを表わすが、また、適切なヌクレオチドをコードする配列で形質転換またはトランスフェクトされる場合に、インサイチュで本発明の抗体分子を発現し得る細胞を表わす。これらには、以下が挙げられるが、これらに限定されない：その抗体フラグメントまたは改変体（１本鎖抗体）を発現するように操作されたバクテリオファージ粒子、抗体をコードする配列を含む組換えバクテリオファージＤＮＡ発現ベクター、プラスミドＤＮＡ発現ベクターまたはコスミドＤＮＡ発現ベクターを用いて形質転換された細菌（例えば、Ｅ．ｃｏｌｉ、Ｂ．ｓｕｂｔｉｌｉｓ）のような微生物；抗体をコードする配列を含む組換え酵母発現ベクターで形質転換された酵母（例えば、Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ、Ｐｉｃｈｉａ）；抗体をコードする配列を含む組換えウイルス発現ベクター（例えば、バキュロウイルス）に感染した昆虫細胞系；組換えウイルス発現ベクター（例えば、カリフラワーモザイクウイルス、ＣａＭＶ；タバコモザイクウイルス、ＴＭＶ）に感染した植物細胞系または抗体をコードする配列を含む組換えプラスミド発現ベクター（例えば、Ｔｉプラスミド）で形質転換された植物細胞系；あるいは哺乳動物細胞のゲノムに由来するプロモーター（例えば、メタロチオネインプロモーター）または哺乳動物のウイルスに由来するプロモーター（例えば、アデノウイルス後期プロモーター；ワクシニアウイルス７．５Ｋプロモーター）を含む組換え発現構築物を保有する哺乳動物細胞系（例えば、ＣＯＳ、ＣＨＯ、ＢＨＫ、２９３、３Ｔ３細胞、ＮＳ０細胞）。好ましくは、Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉのような細菌細胞、そしてより好ましくは、特に、組換え抗体分子全体の発現のために真核生物細胞が、組換え抗体分子の発現のために使用される。例えば、ヒトサイトメガロウイルス由来の主要中間期遺伝子プロモーターエレメントのようなベクターと組み合わされた、チャイニーズハムスターの卵巣細胞（ＣＨＯ）のような哺乳動物細胞が、抗体のための効果的な発現系である（Ｆｏｅｃｋｉｎｇら、Ｇｅｎｅ ４５：１０１（１９８６）；Ｃｏｃｋｅｔｔら、Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ８：２（１９９０）；Ｂｅｂｂｉｎｇｔｏｎら，Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ １０：１６９（１９９２）；ＫｅｅｎおよびＨａｌｅ、Ｃｙｔｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ １８：２０７（１９９６））。これらの参考文献は、その全体が参考として援用される。

【０３１５】

細菌系において、多くの発現ベクターが、抗体分子の発現を意図する使用に依存して有利に選択され得る。例えば、多量のこのようなタンパク質が産生される場合、抗体分子の薬学的組成物の生成のために、容易に精製される融合タンパク質産物の高レベルの発現を指向するベクターが所望され得る。このようなベクターには、以下が挙げられるが、これらに限定されない：抗体をコードする配列がｌａｃＺをコードする領域と共にベクターにインフレーム（ｉｎ ｆｒａｍｅ）で個別に連結され得、その結果、融合タンパク質が産生されるＥ．ｃｏｌｉ発現ベクターｐＵＲ２７８（Ｒｕｔｈｅｒら、ＥＭＢＯ Ｊ．２：１７９１（１９８３））；ｐＩＮベクター（Ｉｎｏｕｙｅ＆Ｉｎｏｕｙｅ、Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１３：３１０１－３１０９（１９８５）；Ｖａｎ Ｈｅｅｋｅ＆Ｓｃｈｕｓｔｅｒ、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２４：５５０３－５５０９（１９８９））など。ｐＧＥＸベクターもまた、グルタチオンＳ－トランスフェラーゼ（ＧＳＴ）との融合タンパク質として、外来性ポリペプチドを発現させるために使用され得る。一般に、このような融合タンパク質は可溶性であり、そして溶解した細胞から、マトリックスグルタチオン－アガロースビーズへの吸着および結合、それに続く遊離グルタチオン存在化で

の溶出によって容易に精製され得る。このｐＧＥＸベクターは、トロンビンまたはＸａ因子プロテアーゼ切断部位を含むように設計され、その結果、このクローニングされた標的遺伝子産物は、ＧＳＴ部分から放出され得る。

【０３１６】

昆虫系においては、Ａｕｔｏｇｒａｐｈａ　ｃａｌｉｆｏｒｎｉｃａ核多角体病ウィルス（ＡｃＮＰＶ）は、異種遺伝子を発現するためのベクターとして使用され得る。このウイルスは、Ｓｐｏｄｏｐｔｅｒａ　ｆｒｕｇｉｐｅｒｄａ細胞において増殖する。抗体をコードする配列は、このウイルスの非必須の領域（例えばポリヘドリン遺伝子）に個々にクローニングされ得、そしてＡｃＮＰＶプロモーター（例えばポリヘドリンプロモーター）の制御下に配置され得る。

【０３１７】

哺乳動物宿主細胞においては、多数のウイルスに基づく発現系が利用され得る。アデノウイルスが発現ベクターとして使用される場合においては、目的の抗体をコードする配列は、アデノウイルスの転写／翻訳制御複合体、例えば後期プロモーターおよび３つの部分に分かれるリーダー配列、に連結され得る。次いで、このキメラ遺伝子は、インビトロまたはインビボでの組換えによって、アデノウィルスゲノムに挿入され得る。ウイルスのゲノムの非必須領域（例えば、Ｅ１領域またはＥ３領域）における挿入は、生存可能で、感染した宿主において抗体分子を発現する能力のある組換えウイルスを生じる（例えば、Ｌｏｇａｎ＆Ｓｈｅｎｋ、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８１：３５５－３５９（１９８４）を参照のこと）。特異的開始シグナルはまた、挿入された抗体をコードする配列の効率的な翻訳のために必要とされ得る。これらのシグナルは、ＡＴＧ開始コドンおよび隣接する配列を含む。さらに、この開始コドンは、挿入部分全体の翻訳を確実にするために、所望されるコード配列のリーディングフレーム（ｒｅａｄｉｎｇ　ｆｒａｍｅ）と相が同じでなければならない。これらの外因性翻訳制御シグナルおよび開始コドンは、種々の起源、天然および合成の両方であり得る。発現の効率は、適切な転写エンハンサーエレメント、転写ターミネーター、などの含有によって高められ得る（例えば、Ｂｉｔｔｎｅｒら、Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｅｎｚｙｍｏｌ．１５３：５１－５４４（１９８７）を参照のこと）。

【０３１８】

さらに、宿主細胞系統は、選択され得、これは挿入配列の発現を調節し、または、所望される特異的な様式で遺伝子産物を改変し、そしてプロセシングする。タンパク質産物のこのような改変（例えばグリコシル化）およびプロセシング（例えば切断）は、タンパク質の機能のために重要であり得る。異なる宿主細胞は、タンパク質および遺伝子産物の、翻訳後プロセシングおよび改変のための、特徴的で特異的な機構を有する。適切な細胞株または宿主系は、発現された外来タンパク質の正確な改変およびプロセシングを確実にするように選択され得る。この目的のために、遺伝子産物の、第一の転写、グリコシル化、およびリン酸化の正確なプロセシングのための細胞機構を有する、真核生物宿主細胞が、使用され得る。このような哺乳動物宿主細胞は、ＣＨＯ、ＶＥＲＹ、ＢＨＫ、Ｈｅｌａ、ＣＯＳ、ＮＳＯ、ＭＤＣＫ、２９３、３Ｔ３、Ｗ１３８、そして特に、例えば、ＢＴ４８３、Ｈｓ５７８Ｔ、ＨＴＢ２、ＢＴ２ＯおよびＴ４７Ｄのような乳癌細胞株、ならびに、例えば、ＣＲＬ７Ｏ３ＯおよびＨｓＳ７８Ｂｓｔのような正常な乳腺細胞株を含むが、これらに限定されない。

【０３１９】

組換えタンパク質の長期間の高収率産生、安定発現が好ましい。例えば、安定に抗体分子を発現する細胞株が操作され得る。ウイルスの複製起点を含む発現ベクターを使用するよりも、宿主細胞は、適切な発現制御エレメント（例えば、プロモーター、エンハンサー、配列、転写ターミネーター、ポリアデニル化部位、など）、および選択マーカーによって制御されるＤＮＡで形質転換され得る。外来ＤＮＡの導入に続いて、操作された細胞は、１～２日間富化培地で増殖させられ得、次いで、選択培地に切り替えられる。組換えプラスミドにおける選択マーカーは、選択に対する耐性を与え、そして細胞が、プラスミド

をその染色体内に安定に組み込み、そして増殖して、細胞増殖巣を形成し、これを今度はクローニングし得、細胞株に拡大され得ることを可能にする。この方法は、抗体分子を発現する細胞株を操作するために、有利に使用され得る。このような操作された細胞株は、直接的または間接的に抗体分子と相互作用する化合物のスクリーニングおよび評価において、特に有用であり得る。

【０３２０】

多数の選択系が使用され得、この選択系は、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ（Ｗｉｇｌｅｒら、Ｃｅｌｌ　１１：２２３（１９７７））、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（Ｓｚｙｂａｌｓｋａ＆Ｓｚｙｂａｌｓｋｉ、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　４８：２０２（１９９２））、およびアデニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（Ｌｏｗｙら、Ｃｅｌｌ　２２：８１７（１９８０））の遺伝子を含むが限定されず、これらの遺伝子は、ｔｋ－細胞、ｈｇｐｒｔ－細胞またはａｐｒｔ－細胞においてそれぞれ使用され得る。また、代謝拮抗物質耐性は、以下の遺伝子の選択の根拠として使用され得る：ｄｈｆｒ、これはメトトレキサートに対する耐性を与える（Ｗｉｇｌｅｒら、Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　７７：３５７（１９８０）；Ｏ’Ｈａｒｅら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　７８：１５２７（１９８１））；ｇｐｔ、これはミコフェノール酸に対する耐性を与える（Ｍｕｌｌｉｇａｎ＆Ｂｅｒｇ、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　７８：２０７２（１９８１））；ｎｅｏ、これはアミノグリコシドＧ－４１８に対する耐性を与える（Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｐｈａｒｍａｃｙ　１２：４８８－５０５；Ｗｕ　ａｎｄ　Ｗｕ、Ｂｉｏｔｈｅｒａｐｙ　３：８７－９５（１９９１）；Ｔｏｌｓｔｏｓｈｅｖ、Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｔｏｘｉｃｏｌ．３２：５７３－５９６（１９９３）；Ｍｕｌｌｉｇａｎ、Ｓｃｉｅｎｃｅ　２６０：９２６－９３２（１９９３）；およびＭｏｒｇａｎ　ａｎｄ　Ａｎｄｅｒｓｏｎ、Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．６２：１９１－２１７（１９９３）；ＴＩＢ　ＴＥＣＨ　１１（５）：１５５－２１５）（Ｍａｙ、１９９３年）；ならびにｈｙｇｒｏ、これはハイグロマイシンに対する耐性を与える（Ｓａｎｔｅｒｒｅら、Ｇｅｎｅ　３０：１４７（１９８４））。組換えＤＮＡ技術の分野で周知の方法は、所望の組換えクローンを選択するために、慣用的に適用され得、そしてこのような方法は、以下に記載されている：例えば、Ａｕｓｕｂｅｌら（編）、Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ、Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ、ＮＹ（１９９３）；Ｋｒｉｅｇｌｅｒ、Ｇｅｎｅ　Ｔｒａｎｓｆｅｒ　ａｎｄ　Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ、Ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ、Ｓｔｏｃｋｔｏｎ　Ｐｒｅｓｓ、ＮＹ（１９９０）；ならびに１２章および１３章、Ｄｒａｃｏｐｏｌｉら（編）、Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｈｕｍａｎ　Ｇｅｎｅｔｉｃｓ、Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ、ＮＹ（１９９４）；Ｃｏｌｂｅｒｒｅ－Ｇａｒａｐｉｎら、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１５０：１（１９８１）（これらはその全体が本明細書中に参考として援用される）。

【０３２１】

抗体分子の発現レベルは、ベクター増幅によって増大され得る（概説については、ＢｅｂｂｉｎｇｔｏｎおよびＨｅｎｔｓｃｈｅｌ，「Ｔｈｅ　ｕｓｅ　ｏｆ　ｖｅｃｔｏｒｓ　ｂａｓｅｄ　ｏｎ　ｇｅｎｅ　ａｍｐｌｉｆｉｃａｔｉｏｎ　ｆｏｒ　ｔｈｅ　ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ　ｏｆ　ｃｌｏｎｅｄ　ｇｅｎｅｓ　ｉｎ　ｍａｍｍａｌｉａｎ　ｃｅｌｌｓ」ＤＮＡ　Ｃｌｏｎｉｎｇ，Ｖｏｌ．３．（Ａｃａｄｅｍｉｃ　Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，１９８７）を参照のこと）。この抗体を発現するベクター系においてマーカーが増幅可能である場合、宿主細胞の培養物中に存在するインヒビターのレベルの増大によって、そのマーカー遺伝子のコピー数が増大される。増幅された領域は、その抗体のコード配列と結合するので、その抗体の産生はまた、増大する（Ｃｒｏｕｓｅら，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．３：２５７（１９８３））。

【０３２２】

選択マーカーとしてグルタミン合成酵素（ＧＳ）またはＤＨＦＲを使用するベクターは

、それぞれ、メチオニンスルホキシミン（ｍｅｔｈｉｏｎｉｎｅ　ｓｕｌｐｈｏｘｉｍｉｎｅ）またはメソトレキシレート（ｍｅｔｈｏｔｒｅｘａｔｅ）という薬物の存在下で増幅され得る。グルタミン合成ベースの酵素の利点は、ネガティブである細胞株（例えば、マウス骨髄腫瘍細胞株、ＮＳＯ）の利用可能であることである。グルタミン合成酵素発現系はまた、内因性の遺伝子の機能を妨げる追加されたインヒビターを提供することによって、グルタミン合成酵素発現細胞（例えば、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞）において機能し得る。グルタミン合成酵素発現系およびその構成要素は、以下のＰＣＴ刊行物において詳説される：ＷＯ８７／０４４６２；ＷＯ８６／０５８０７；ＷＯ８９／０１０３６；ＷＯ８９／１０４０４；およびＷＯ９１／０６６５７（本明細書で、参考として全体が援用される）。さらに、本発明に従って使用され得るグルタミン合成酵素発現ベクター（例えば、Ｌｏｎｚａ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃｓ，Ｉｎｃ．（Ｐｏｒｔｓｍｏｕｔｈ，ＮＨ）を含む）は、供給業者から市販される。マウス骨髄腫細胞においてＧＳ発現系を使用するモノクローナル抗体の発現および産生は、Ｂｅｂｂｒｉｎｇｔｏｎら、Ｂｉｏ／ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　１０：１６９（１９９２）ならびにＢｉｂｌｉａおよびＲｏｂｉｎｓｏｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．Ｐｒｏｇ．１１：１（１９９５）（これらは、本明細書中で参考してその全体が援用される）に記載されている。

【０３２３】

宿主細胞は、本発明の二つの発現ベクター（重鎖由来のポリペプチドをコードする第一のベクターおよび軽鎖由来のポリペプチドをコードする第二のベクター）で、同時トランスフェクトされ得る。これらの二つのベクターは、重鎖および軽鎖のポリペプチドの等しい発現を可能にする、同一の選択マーカーを含み得る。あるいは、単一のベクターが使用され得、これは重鎖および軽鎖両方のポリペプチドをコードし、そして発現することができる。このような状況において、過剰の毒性の遊離重鎖を避けるために、好ましくは、重鎖の前に軽鎖が配置されるべきである（Ｐｒｏｕｄｆｏｏｔ、Ｎａｔｕｒｅ　３２２：５２（１９８６）；Ｋｏｈｌｅｒ、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　７７：２１９７（１９８０））。重鎖および軽鎖のためのコード配列はｃＤＮＡまたはゲノムＤＮＡを含み得る。

【０３２４】

一旦本発明の抗体分子（その抗体フラグメントまたは改変体を含むか、それらからなる分子を含む）が、化学的に合成されるか、または組換えにより発現されると、当該分野で公知の、免疫グロブリン分子（より一般的には、タンパク質分子）の精製のための任意の方法、例えば、クロマトグラフィー（例えば、イオン交換、アフィニティー（特に、プロテインＡの後に特異的抗原に対するアフィニティーによる）、およびサイズカラムクロマトグラフィー）、遠心分離、溶解度差、またはタンパク質精製のための任意の他の標準的な技術によって、精製され得る。さらに、本発明の抗体は、本明細書中に記載されるかまたはそうでなければ当該分野において公知の、異種ポリペプチド配列に融合され、精製を容易にし得る。

【０３２５】

本発明の抗体は、天然の精製産物、化学合成手順による生成物、および原核生物宿主または真核生物宿主（これらとしては、例えば、細菌細胞、酵母細胞、高等生物細胞、昆虫細胞ならびに哺乳動物細胞が挙げられる）からの組換え技術によって産生された生成物を含む。組換え産生手順において利用される宿主に基づいて、本発明の抗体は、グリコシル化されてもよいし、グリコシル化されていなくともよい。さらに、本発明の抗体はまた、宿主媒介プロセスの結果としていくつかの場合に、はじめから改変されたメチオニン残基を含み得る。

【０３２６】

本発明の抗体は、当該分野で公知の技術を使用して化学的に合成され得る（例えば、Ｃｒｅｉｇｈｔｏｎ，１９８３，Ｐｒｏｔｅｉｎｓ：Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅｓ　ａｎｄ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ，Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ　＆　Ｃｏ．，Ｎ．Ｙ．，ならびにＨｕｎｋａｐｉｌｌｅｒ，Ｍ．ら，１９８４，Ｎａｔｕｒｅ　３１０：１０

５～１１１を参照のこと）。例えば、本発明の抗体のフラグメントに対応するペプチドは、ペプチド合成機の使用によって合成され得る。さらに、所望される場合、非標準的なアミノ酸または化学的なアミノ酸アナログが、その抗体ポリペプチド配列へと置換または付加として導入され得る。非標準的アミノ酸としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：通常のアミノ酸のＤ－異性体、２，４－ジアミノ酪酸、α－アミノイソ酪酸、４－アミノ酪酸、Ａｂｕ、２－アミノ酪酸、ｇ－Ａｂｕ、ｅ－Ａｈｘ、６－アミノヘキサン酸、Ａｉｂ、２－アミノイソ酪酸、３－アミノプロピオン酸、オルニチン、ノルロイシン、ノルバリン、ヒドロキシプロリン、サルコシン、シトルリン、ホモシトルリン（ｈｏｍｏｃｉｔｒｕｌｌｉｎｅ）、システイン酸、ｔ－ブチルグリシン、ｔ－ブチルアラニン、フェニルグリシン、シクロヘキシルアラニン、β－アラニン、フルオロアミノ酸、デザイナーアミノ酸（例えば、β－メチルアミノ酸）、Ｃα－メチルアミノ酸、Ｎα－メチルアミノ酸、および一般的に、アミノ酸アナログ。さらに、そのアミノ酸は、Ｄ（右旋性）またはＬ（左旋性）であり得る。

【０３２７】

例えば、グリコシル化、アシル化、リン酸化、アミド化、公知の保護基またはブロック基、タンパク質分解性切断、抗体分子もしくは他の細胞性リガンドなどへの連結などによって、本発明は、翻訳の間または翻訳の後に差次的に改変される抗体を含む。多くの化学的改変のいずれも、以下が挙げられるがこれらに限定されない公知の技術によって実施され得る：シアノーゲンブロミド、トリプシン、キモトリプシン、パパイン、Ｖ８プロテアーゼ、ＮａＢＨ４、アセチル化、ホルミル化、酸化、還元、チュニカミシンの存在下での代謝合成などによる特定の化学切断。

【０３２８】

本発明によって包含されるさらなる翻訳後の改変としては、例えば、Ｎ連結炭化水素鎖またはＯ連結炭化水素鎖、Ｎ末端またはＣ末端のプロセシング；そのアミノ酸骨格に対する化学的部分の結合、ならびにＮ連結またはＯ連結の炭化水素鎖の化学的改変、ならびに原核生物宿主細胞の発現の結果としてのＮ末端メチオニン残基の付加または欠失。これらの抗体また、検出可能な標識（例えば、酵素、蛍光、放射性同位体、または親和性標識）を用いて改変され、その抗体の検出および単離を可能にし得る。

【０３２９】

適切な酵素の例としては、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、β－ガラクトシダーゼ、グルコースオキシダーゼまたはアセチルコリンエステラーゼが挙げられ；適切な補欠分子族複合体の例としては、ストレプトアビジン／ビオチンおよびアビジン／ビオチンが挙げられ；適切な蛍光物質の例としては、ビオチン、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、ジクロロトリアジニルアミンフルオレセイン、ダンシルクロライドまたはフィコエリトリンが挙げられ；発光物質の例としては、ルミノールが挙げられ；生物発光物質の例としては、ルシフェラーゼ、ルシフェリン、およびエクオリンが挙げられ；適切な放射性物質の例としては、ヨウ素（^{131}Ｉ、^{125}Ｉ、^{123}Ｉ、^{121}Ｉ）、炭素（^{14}Ｃ）、硫黄（^{35}Ｓ）、トリチウム（^{3}Ｈ）、インジウム（^{115m}Ｉｎ、^{113m}Ｉｎ、^{112}Ｉｎ、^{111}Ｉｎ）、およびテクネチウム（^{99}Ｔｃ、^{99m}Ｔｃ）、タリウム（^{201}Ｔｉ）、ガリウム（^{68}Ｇａ、^{67}Ｇａ）、パラジウム（^{103}Ｐｄ）、モリブデン（^{99}Ｍｏ）、キセノン（^{133}Ｘｅ）、フッ素（^{18}Ｆ）、^{153}Ｓｍ、^{177}Ｌｕ、^{159}Ｇｄ、^{149}Ｐｍ、^{140}Ｌａ、^{175}Ｙｂ、^{166}Ｈｏ、^{90}Ｙ、^{47}Ｓｃ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{142}Ｐｒ、^{105}Ｒｈ、^{97}Ｒｕ、^{68}Ｇｅ、^{57}Ｃｏ、^{65}Ｚｎ、^{85}Ｓｒ、^{32}Ｐ、^{153}Ｇｄ、^{169}Ｙｂ、^{51}Ｃｒ、^{54}Ｍｎ、^{75}Ｓｅ、^{113}Ｓｎ、および^{117}Ｔｉｎが挙げられる。

【０３３０】

特定の実施形態において、本発明の抗体は、ユーロピウムで標識され得る。例えば、本発明の抗体は、ＤＥＬＦＩＡ　Ｅｕ標識キット（カタログ番号１２４４～３０２，Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｂｏｓｔｏｎ，ＭＡ）を製造業者の

指示書に従って使用して、ユーロピウムで標識されて得る。

【０３３１】

特定の実施形態において、本発明の抗体は、放射性金属イオン（^{111}Ｉｎ、^{177}Ｌｕ、^{90}Ｙ、^{166}Ｈｏ、^{153}Ｓｍ、^{215}ＢｉおよびＡｃが挙げられるがこれらに限定されない）のポリペプチドとの結合にとって有用な大環状キレート剤に結合され得る。好ましい実施形態において、本発明の抗体に結合される大環状キレート剤に関連する放射性金属イオンは、^{111}Ｉｎである。好ましい実施形態において、本発明の抗体に結合される大環状キレート剤に関連する放射性金属イオンは、^{90}Ｙである。別の実施形態において、大環状キレート剤は、１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’’，Ｎ’’’－四酢酸（ＤＯＴＡ）である。特定の実施形態において、その大環状キレート剤は、α－（５－イソチオシアナト－２－メトキシフェニル）－１，４，７，１０－テトラアザ－シクロドデカン－１，４，７，１０－四酢酸。他の特定の実施形態において、ＤＯＴＡは、リンカー分子を介して本発明の抗体に結合される。ＤＡＴＡのような大環状キレート剤のポリペプチドへの結合に有用なリンカー分子の例は、当該分野で一般的に公知である。例えば、Ｄｅｎａｒｄｏら、Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．４（１０）：２４８３～９０、１９９８；Ｐｅｔｅｒｓｏｎら、Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇ．Ｃｈｅｍ．１０（４）：５５３～７、１９９９；ならびにＺｉｍｍｅｒｍａｎら、Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．Ｂｉｏｌ．２６（８）：９４３～５０、１９９９（これらは、その全体が参考として本発明に援用される）。さらに、米国特許第５，６５２，３６１号および同第５，７５６，０６５号（これらは、抗体に結合し得るキレート剤、ならびにそれらを製作し、それらを使用する方法を開示する）は、本明細書において、これらの全体が参考として援用される。

【０３３２】

１つの実施形態において、本発明の抗体は、ビオチンで標識される。他の関連する実施形態において、本発明のビオチン化抗体が、例えば、造影剤または１以上のＴＲＡＩＬレセプターコレセプターもしくはリガンド分子を同定する手段として、使用され得る。

【０３３３】

また、本発明によって提供されるのは、本発明の抗体の化学的改変誘導体であり、この誘導体は、増大した溶解性、安定性およびインビボもしくはインビトロのポリペプチドの循環時間の増大、または免疫原性の減少のようなさらなる利益を提供し得る（米国特許第４，１７９，３３７号を参照のこと）。誘導化についての化学的部分は、ポリエチレングリコール、エチレングリコール／プロピレングリコールコポリマー、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルアルコールなどのような水溶性ポリマーから選択され得る。これらの抗体は、その分子内の無作為な位置、またはその分子内の所定の位置で、１、２、３、またはそれ以上の化学部分を含み得る。

【０３３４】

このポリマーは、任意の分子量であり得、そして、分枝であっても非分枝であってもよい。ポリエチレングリコールについては、その好ましい分子量は、取り扱いおよび製造の容易性のために、約１ｋＤａと約１００ｋＤａとの間である（「約」との用語は、ポリエチレングリコールの調製において、いくつかの分子は、上述した分子量より大きいかまたはいくらか小さいことを示している）。所望の治療プロファイル（例えば、所望される徐放性放出の持続時間、効果、生物学的活性に依存する場合、その取り扱いの容易性、抗原性の程度または欠如性ならびに治療タンパク質またはアナログに対するポリエチレングリコールの他の既知の効果）に依存して、他のサイズが使用され得る。例えば、そのポリエチレングリコールは、およそ以下のような平均分子量を有し得る：２００ｋＤａ、５００ｋＤａ、１０００ｋＤａ、１５００ｋＤａ、２０００ｋＤａ、２５００ｋＤａ、３０００ｋＤａ、３５００ｋＤａ、４０００ｋＤａ、４５００ｋＤａ、５０００ｋＤａ、５５００ｋＤａ、６０００ｋＤａ、６５００ｋＤａ、７０００ｋＤａ、７５００ｋＤａ、８０００ｋＤａ、８５００ｋＤａ、９０００ｋＤａ、９５００ｋＤａ、１０，０００ｋＤａ、１０，５００ｋＤａ、１１，０００ｋＤａ、１１，５００ｋＤａ、１２，０００ｋＤａ、１２

，５００ｋＤａ、１３，０００ｋＤａ、１３，５００ｋＤａ、１４，０００ｋＤａ、１４，５００ｋＤａ、１５，０００ｋＤａ、１５，５００ｋＤａ、１６，０００ｋＤａ、１６，５００ｋＤａ、１７，０００ｋＤａ、１７，５００ｋＤａ、１８，０００ｋＤａ、１８，５００ｋＤａ、１９，０００ｋＤａ、１９，５００ｋＤａ、２０，０００ｋＤａ、２５，０００ｋＤａ、３０，０００ｋＤａ、３５，０００ｋＤａ、４０，０００ｋＤａ、５０，０００ｋＤａ、５５，０００ｋＤａ、６０，０００ｋＤａ、６５，０００ｋＤａ、７０，０００ｋＤａ、７５，０００ｋＤａ、８０，０００ｋＤａ、８５，０００ｋＤａ、９０，０００ｋＤａ、９５，０００ｋＤａまたは１００，０００ｋＤａ。

【０３３５】

上記のように、そのポリエチレングリコールは、分枝構造を有し得る。分枝ポリエチレングリコールは、例えば、以下に記載されている：米国特許第５，６４３，５７５号；Ｍｏｒｐｕｒｇｏら，Ａｐｐｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．５６：５９－７２（１９９６）；Ｖｏｒｏｂｊｅｖら，Ｎｕｃｌｅｏｓｉｄｅｓ Ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅｓ １８：２７４５－２７５０（１９９９）；ならびにＣａｌｉｃｅｔｉら，Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇ．Ｃｈｅｍ．１０：６３８－６４６（１９９９）（これらの各々の開示は、本明細書中で参考して援用される）。

【０３３６】

ポリエチレングリコール分子（または他の化学的部分）は、その抗体の機能ドメインまたは抗原性ドメインに対する効果を考慮して、抗体に結合されるべきである。当業者にとって利用可能な多くの結合方法が、存在する（例えば、ＥＰ ０ ４０１ ３８４（これは本明細書中で参考として援用される）（Ｇ－ＣＳＦにＰＥＧをカップリングする））。また、Ｍａｌｉｋら．，Ｅｘｐ．Ｈｅｍａｔｏｌ．２０：１０２８－１０３５（１９９２）（トレシルクロリドを使用するＧＭ－ＣＳＦのペグ化を報告）。例えば、ポリエチレングリコールは、反応基、例えば、遊離アミノ基、またはカルボキシル基を介してアミノ酸残基と共有結合され得る。反応基は、活性ポリエチレングリコール分子が結合し得る反応基である。遊離アミノ基を有するアミノ酸残基としては、例えば、リジン残基およびＮ末端アミノ酸残基が挙げられ；遊離カルボキシル基を有する残基としては、アスパラギン酸残基、グルタミン酸残基、ならびにＣ末端アミノ酸残基が挙げられ得る。スルフヒドリル基はまた、そのポリエチレングリコール分子を結合するための反応基として使用され得る。治療目的にとって好ましいのは、アミノ基での結合（例えば、Ｎ末端基またはリジン基での結合）である。

【０３３７】

上記で示唆したように、ポリエチレングリコールは、多くのアミノ酸残基の任意のものへの結合を介して、タンパク質（例えば抗体）に結合され得る。例えば、ポリエチレングリコールは、リジン残基、ヒスチジン残基、アスパラギン酸残基、グルタミン酸残基、またはシステイン残基との共有結合を介してタンパク質に連結され得る。１より多い反応化学が、そのタンパク質の特定のアミノ酸残基（例えば、リジン、ヒスチジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、システインおよびそれらの組み合わせ）、またはそのタンパク質の１以上の型のアミノ酸残基（例えば、リジン、ヒスチジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、またはシステインならびにそれらの組み合わせ）にポリエチレングリコールを結合するのに使用され得る。

【０３３８】

重鎖または軽鎖のいずれかあるいはその両方のＮ末端で化学的に改変された抗体を設計し得る。例証のようにポリエチレングリコールを使用して、（分子量、分枝形成などによって）種々のポリエチレングリコール分子から、反応混合物におけるタンパク質（またはペプチド）分子に対するポリエチレングリコール分子の比、実施されるペグ化反応の型、およびその選択されたＮ末端ペグ化タンパク質を得る方法を、選択し得る。Ｎ末端ペグ化調製物を取得する（すなわち、必要である場合、他のモノペグ化部分からその部分を分離する）方法は、ペグ化タンパク質分子の集団からＮ末端ペグ化物質の精製により得る。Ｎ末端での選択性化学改変は、特定のタンパク質における誘導化にとって利用可能である、

多様な型の第一級アミノ基（リジン　対　Ｎ末端）の様々な反応性を提示する還元性アルキル化によって達成され得る。適切な反応条件下で、カルボニル基含有ポリマーとのＮ末端でのタンパク質の実質的な選択性誘導化が達成され得る。

【０３３９】

上述のように、本発明の抗体のペグ化は、任意の多くの手段によって達成され得える。例えば、ポリエチレングリコールは、直接的または、リンカーの介在によって間接的のいずれかで、その抗体に結合され得る。タンパク質にポリエチレングリコールを結合させるためのリンカーの無い系は、以下において記載される：Ｄｅｌｇａｄｏら，Ｃｒｉｔ．Ｒｅｖ．Ｔｈｅｒａ．Ｄｒｕｇ　Ｃａｒｒｉｅｒ　Ｓｙｓ．９：２４９－３０４（１９９２）；Ｆｒａｎｃｉｓら，Ｉｎｔｅｒｎ．Ｊ．ｏｆ　Ｈｅｍａｔｏｌ．６８：１－１８（１９９８）；米国特許第４，００２，５３１号；米国特許第５，３４９，０５２号；ＷＯ　９５／０６０５８；およびＷＯ　９８／３２４６６（これらの各々の開示は、参考として全体が援用される）。

【０３４０】

介在するリンカーなしに、抗体のアミノ酸残基にポリエチレングリコールを直接的に結合するための１つの系は、トレシル化ＭＰＥＧを使用し、この系は、トレシルクロリド（Ｃ１ＳＯ２ＣＨ２ＣＦ３）を使用するモノメトキシ（ｍｏｎｍｅｔｈｏｘｙ）ポリエチレングリコール（ＭＰＥＧ）の改変によって生成され得る。トレシル化ＭＰＥＧとタンパク質の反応の際に、ポリエチレングリコールは、そのタンパク質のアミノ基に直接結合する。従って、本発明は、２，２，２－トリフルオロエタン（ｔｒｉｆｌｕｏｒｅｏｔｈａｎｅ）スルホニル基を有するポリエチレングリコール分子と本発明の抗体を反応させることによって生成される抗体－ポリエチレングリコール結合体を含む。

【０３４１】

ポリエチレングリコールまたは、多くの様々な介在性リンカーを使用して抗体に結合され得る。例えば、米国特許第５，６１２，４６０号（この開示の全体は、参考としてその本明細書中で援用される）は、ポリエチレングリコールをタンパク質に結合するためのウレタンリンカーを開示する。抗体－ポリエチレングリコール結合体（ここで、このポリエチレングリコールは、リンカーによって抗体に結合する）はまた、ＭＰＥＧはまた、ＭＰＥＧ－スクシンイミジルスクシネート、１，１’－カルボニルジイミダゾールで活性化されるＭＰＥＧ、ＭＰＥＧ－２，４，５－トリクロロフェニルカーボネート（ｔｒｉｃｈｌｏｒｏｐｈｅｎｙｌｃａｒｂｏｎａｔｅ）、ＭＰＥＧ－ｐ－ニトロフェノールカーボネート、ならびに種々のＭＰＥＧスクシネート誘導体のような化合物と抗体との反応によって生成され得る。多くのさらなるポリエチレングリコール誘導体およびタンパク質にポリエチレングリコールを結合するための反応化学は、ＷＯ　９８／３２４６６（これらの開示の全体は、本明細書で参考として援用される）において記載される。本明細書中で示される、反応化学を使用して産生されたペグ化した抗体産物は、本発明の範囲に含まれる。

【０３４２】

本発明の各抗体に結合されるポリエチレングリコール部分の数（すなわち、置換の程度）はまた、変化し得る。例えば、本発明のペグ化抗体は、平均して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１５、１７、２０、またはそれ以上のポリエチレングリコール部分と結合し得る。同様に、置換の平均の程度は、１分子の抗体あたり、１～３、２～４、３～５、４～６、５～７、６～８、７～９、８～１０、９～１１、１０～１２、１１～１３、１２～１４、１３～１５、１４～１６、１５～１７、１６～１８、１７～１９、１８～２０のような範囲にあるポリエチレングリコール部分である。

この置換の程度を決定するための方法は、例えば、Ｄｅｌｇａｄｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｒｉｔ．Ｒｅｖ．Ｔｈｅｒａ．Ｄｒｕｇ　Ｃａｒｒｉｅｒ　Ｓｙｓ．９：２４９－３０４（１９９２）に議論されている。

【０３４３】

（抗ＴＲ７抗体の特徴付け）

本発明の抗体（それらの抗体フラグメントまたはそれらの改変体を含むかあるいはそれ

らからなる分子を含む）はまた、ＴＲ７ポリペプチドまたはＴＲ７ポリペプチドのフラグメントもしくは改変体へのそれらの抗体の結合において記載または特定される。特定の実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ７ポリペプチドまたはＴＲ７ポリペプチドのフラグメントもしくは改変体に、以下に示す解離定数すなわちK_D以下の解離定数で、結合する：５×１０^{-2}Ｍ、１０^{-2}Ｍ、５×１０^{-3}Ｍ、１０^{-3}Ｍ、５×１０^{-4}Ｍ、１０^{-4}Ｍ、５×１０^{-5}Ｍ、または１０^{-5}Ｍ。より好ましくは、本発明の抗体は、ＴＲ７ポリペプチドまたはＴＲ７ポリペプチドのフラグメントもしくは改変体に、以下に示す解離定数すなわちK_D以下の解離定数で、結合する：５×１０^{-6}Ｍ、１０^{-6}Ｍ、５×１０^{-7}Ｍ、１０^{-7}Ｍ、５×１０^{-8}Ｍ、または１０^{-8}Ｍ。さらにより好ましくは、本発明の抗体は、ＴＲ７ポリペプチドまたはＴＲ７ポリペプチドのフラグメントもしくは改変体に、以下に示す解離定数すなわちK_D以下の解離定数で、結合する：５×１０^{-9}Ｍ、１０^{-9}Ｍ、５×１０^{-10}Ｍ、１０^{-10}Ｍ、５×１０^{-11}Ｍ、１０^{-11}Ｍ、５×１０^{-12}Ｍ、１０^{-12}Ｍ、５×１０^{-13}Ｍ、１０^{-13}Ｍ、５×１０^{-14}Ｍ、１０^{-14}Ｍ、５×１０^{-15}Ｍ、または１０^{-15}Ｍ。本発明は、ＴＲ７ポリペプチドまたはＴＲ７ポリペプチドのフラグメントもしくは改変体に、上記で列挙した値の個々各々の間の範囲のいずれか１つの範囲にある解離定数すなわちK_Dで、結合する抗体を包含する。

【０３４４】

特定の実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ７ポリペプチド、またはそれらのフラグメントもしくは改変体に、５×１０^{-2}秒$^{-1}$、１０^{-2}秒$^{-1}$、５×１０^{-3}秒$^{-1}$または１０^{-3}秒$^{-1}$以下のオフ速度（ｏｆｆ　ｒａｔｅ（k_{off}））で結合する。より好ましくは、本発明の抗体は、ＴＲ７ポリペプチド、またはそれらのフラグメントもしくは改変体に、５×１０^{-4}秒$^{-1}$、１０^{-4}秒$^{-1}$、５×１０^{-5}秒$^{-1}$、または１０^{-5}秒$^{-1}$、５×１０^{-6}秒$^{-1}$、１０^{-6}秒$^{-1}$、５×１０^{-7}秒$^{-1}$または１０^{-7}秒$^{-1}$以下のオフ速度（k_{off}）で結合する。本発明は、各々個体の列挙された値の間の範囲のいずれか１つのオフ速度（k_{off}）でＴＲ７ポリペプチドに結合する抗体を含む。

【０３４５】

他の実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ７ポリペプチド、またはそれらのフラグメントもしくは改変体に、１０^3Ｍ$^{-1}$秒$^{-1}$、５×１０^3Ｍ$^{-1}$秒$^{-1}$、１０^4Ｍ$^{-1}$秒$^{-1}$または５×１０^4Ｍ$^{-1}$秒$^{-1}$以上のオン速度（ｏｎ　ｒａｔｅ（k_{on}））で結合する。より好ましくは、本発明の抗体は、ＴＲ７ポリペプチド、またはそれらのフラグメントもしくは改変体に、１０^5Ｍ$^{-1}$秒$^{-1}$、５×１０^5　Ｍ$^{-1}$秒$^{-1}$、１０^6Ｍ$^{-1}$秒$^{-1}$、もしくは５×１０^6Ｍ$^{-1}$秒$^{-1}$または１０^7Ｍ$^{-1}$秒$^{-1}$以上のオン速度（k_{on}）で結合する。本発明は、各々個体の列挙された値の間の範囲のいずれか１つのオン速度（k_{on}）でＴＲ７ポリペプチドに結合する抗体を含む。

【０３４６】

本発明の抗体（その抗体フラグメントもしくは改変体を含むか、またはそれらからなる分子を含む）は、ヒトＴＲ７ポリペプチド（配列番号３）のポリペプチドまたはポリペプチドフラグメントまたは改変体に免疫学的に結合する。別の実施形態において、本発明の抗体は、サルＴＲ７ポリペプチドのポリペプチドフラグメントまたはポリペプチド改変体に免疫特異的に結合する。なお別の実施形態において、本発明の抗体は、マウスＴＲ７ポリペプチドのポリペプチドフラグメントまたはポリペプチド改変体に免疫特異的に結合する。１つの実施形態において、本発明の抗体は、ヒトＴＲ７ポリペプチドおよびサルポリペプチドに免疫特異的に結合する。別の実施形態において、本発明の抗体は、ヒトＴＲ７ポリペプチドおよびマウスポリペプチドに免疫特異的に結合する。より好ましくは、本発明の抗体は、マウスＴＲ７ポリペプチドと比べてヒトＴＲ７ポリペプチドに優先的に結合する。

【０３４７】

好ましい実施形態において、本発明の抗体（その抗体フラグメントもしくは改変体を含

むか、またはそれらからなる分子を含む）は、ＴＲ７ポリペプチドに免疫特異的に結合し、他のいかなる抗原と交差反応しない。好ましい実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ７ポリペプチド（例えば、配列番号３またはそのフラグメントまたは改変体）に免疫特異的に結合し、腫瘍壊死因子腫瘍壊死因子レセプターファミリーポリペプチド（Ｔｕｍｏｒ Ｎｅｃｒｏｓｉｓ Ｆａｃｔｏｒ Ｔｕｍｏｒ Ｎｅｃｒｏｓｉｓ Ｆａｃｔｏｒ Ｒｅｃｅｐｔｏｒ Ｆａｍｉｌｙ ｐｏｌｙｐｅｐｔｉｄｅ）（例えば、ＴＲ１、ＴＲ５、ＴＲ１０ ＢＣＭＡ、ＴＡＣＩ、ＣＤ３０、ＣＤ２７、ＯＸ４０、４－１ＢＢ、ＣＤ４０、ＮＧＦＲ、ＴＮＦＲ１、ＴＮＦＲ２、Ｆａｓ、およびＮＧＦＲ）の１つ以上のさらなるメンバーと交差反応しない。

【０３４８】

別の実施形態において、本発明の抗体（その抗体フラグメントもしくは改変体を含むか、またはそれらからなる分子を含む）は、ＴＲ７ポリペプチドに免疫特異的に結合し、他の抗原と交差反応する。他の実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ７ポリペプチド（例えば、配列番号３またはそのフラグメントまたは改変体）に免疫特異的に結合し、腫瘍壊死因子レセプターファミリーポリペプチド（例えば、ＴＲ１、ＴＲ５、ＴＲ１０ ＢＣＭＡ、ＴＡＣＩ、ＣＤ３０、ＣＤ２７、ＯＸ４０、４－１ＢＢ、ＣＤ４０、ＮＧＦＲ、ＴＮＦＲ１、ＴＮＦＲ２、Ｆａｓ、およびＮＧＦＲ）の１つ以上のさらなるメンバーと交差反応する。

【０３４９】

好ましい実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ１、ＴＲ４、ＴＲ５もしくはＴＲ１０（配列番号５、１、２、および５）またはそれらのフラグメントもしくは改変体に結合するそれらの能力と比べて、ＴＲ７（配列番号３）またはそのフラグメントおよび改変体に優先的に結合する。他の好ましい実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ１、ＴＲ５もしくはＴＲ１０（配列番号５、２、および４）またはそれらのフラグメントもしくは改変体に結合するそれらの能力と比べて、ＴＲ７およびＴＲ４（配列番号３および１）またはそのフラグメントおよび改変体に優先的に結合する。他の好ましい実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ１、ＴＲ７、ＴＲ５、ＴＲ４およびＴＲ１０（配列番号５、１、２、３および４）に結合する。別の抗原と比べてある抗原に優先的に結合する抗体の能力は、当該分野で公知の任意の方法を使用して決定され得る。

【０３５０】

非限定的な例として、抗体が第２の抗原に対する抗体の解離定数（K_D）よりも少ないK_Dを有する第１の抗原に結合する場合、この抗体は、第１の抗原と優先的に結合すると考慮され得る。別の非限定的な実施形態において、抗体が第２の抗原に対する抗体のK_Dよりも少なくとも１桁少ない親和性（すなわち、K_D）を有する第１の抗原に結合する場合、この抗体は、第１の抗原と優先的に結合すると考慮され得る。別の非限定的な実施形態において、抗体が第２の抗原に対する抗体のK_Dよりも少なくとも２桁少ない親和性（すなわち、K_D）を有する第１の抗原に結合する場合、この抗体は、第１の抗原と優先的に結合すると考慮され得る。

【０３５１】

別の非限定的な実施形態において、抗体が第２の抗原に対する抗体のオフ速度（k_{off}）よりも少ないk_{off}を有する第１の抗原に結合する場合、この抗体は、第１の抗原と優先的に結合すると考慮され得る。別の非限定的な実施形態において、抗体が第２の抗原に対する抗体のk_{off}よりも少なくとも１桁少ないk_{off}を有する第１の抗原に結合する場合、この抗体は、第１の抗原と優先的に結合すると考慮され得る。別の非限定的な実施形態において、抗体が第２の抗原に対する抗体のk_{off}よりも少なくとも２桁少ないk_{off}を有する第１の抗原に結合する場合、この抗体は、第１の抗原と優先的に結合すると考慮され得る。

【０３５２】

本発明はまた、本明細書中に記載される１つ以上の抗体と同じ１つ以上の生物学的特徴を有する抗体（抗体フラグメントもしくはそれらの改変体を含むか、またはそれらからな

る分子を含む）を含む。「生物学的特徴」によって、インビトロもしくはインビボにおける抗体の活性または特性（例えば、ＴＲ７ポリペプチド（例えば、膜に埋め込まれた（ｍｅｍｂｒａｎｅ－ｅｍｂｅｄｄｅｄ）ＴＲＡＩＬレセプター）に結合する能力、ＴＲ７媒介性生物学的活性を刺激する能力（例えば、ＴＲ７発現細胞のアポトーシスを刺激する能力、実施例３を参照のこと）；ＴＲＡＩＬレセプターに結合するＴＲ７リガンド（例えば、ＴＲＡＩＬ（配列番号７２）（ＡＩＭ－１としても公知である）、国際特許出願番号ＷＯ　９７／３５８９９および米国特許出願第５，７７１，２２３））、またはそのフラグメント、改変体もしくは融合タンパク質を実質的にブロックする能力（実施例２を参照のこと）；あるいは細胞表面のＴＲ７発現をアップレギュレートする能力を意味する。ＴＲ７ポリペプチドに対する抗体の他の生物学的活性としては、ＴＲ７媒介性生物学的活性を阻害する能力（例えば、ＴＲ７発現細胞のアポトーシスを阻害する能力）または細胞表面のＴＲ７発現をダウンレギュレートする能力が挙げられ得るが、これらに限定されない。必要に応じて、本発明の抗体は、本明細書中で特に言及された少なくとも１つの抗体と同じエピトープに結合する。このようなエピトープ結合は、当該分野で公知のアッセイを使用して慣習的に決定され得る。

【０３５３】

本発明はまた、ＴＲ７媒介性生物学的活性を刺激する抗体（抗体フラグメントもしくはそれらの改変体を含むか、またはそれらからなる分子を含む）を提供する。１つの実施形態において、ＴＲ７媒介性生物学的活性抗体を刺激する抗体は、表１に参照されるｓｃＦｖｓの少なくとも１つのＶＨドメインおよび／またはＶＬドメインを含むか、またはそれらからなる。特定の実施形態において、ＴＲ７媒介性生物学的活性抗体を刺激する抗体は、表１に参照されるｓｃＦｖｓの任意の１つのＶＨドメインおよびＶＬドメインを含むか、またはそれらからなる。これらの抗体をコードする核酸分子はまた、本発明によって包含される。

【０３５４】

本発明はまた、ＴＲ７発現細胞のアポトーシスを刺激する抗体（抗体フラグメントもしくはそれらの改変体を含むか、またはそれらからなる分子を含む）を提供する（実施例３を参照のこと）。１つの実施形態において、ＴＲ７発現細胞のアポトーシスを刺激する抗体は、表１に参照されるｓｃＦｖｓの少なくとも１つのＶＨドメインおよび／またはＶＬドメインを含むか、またはそれらからなる。特定の実施形態において、ＴＲ７発現細胞のアポトーシスを刺激する抗体は、表１に参照されるｓｃＦｖｓの任意の１つのＶＨドメインおよびＶＬドメインを含むか、またはそれらからなる。これらの抗体をコードする核酸分子はまた、本発明によって包含される。

【０３５５】

好ましい実施形態において、本発明はまた、抗ＩｇＦｃ試薬細胞（ａｎｔｉ－Ｉｇ　Ｆｃ　ｒｅａｇｅｎｔｓ　ｃｅｌｌｓ）のような抗体交差試薬の存在下または非存在下において十分に等しく、ＴＲ７発現細胞のアポトーシスを刺激する抗体（抗体フラグメントもしくはそれらの改変体を含むか、またはそれらからなる分子を含む）を提供する（例えば、実施例３を参照のこと）。特定の実施形態において、本発明の抗体は、抗Ｉｇ　Ｆｃ抗体交差試薬の存在下または非存在下において十分に等しく、ＨｅＬａ細胞のアポトーシスを刺激する。別の実施形態において、本発明の抗体は、シクロヘキシミド（２μｇ／ｍＬ）中の抗Ｉｇ　Ｆｃ抗体交差試薬の存在下または非存在下において十分に等しくＨｅＬａ細胞のアポトーシスを刺激する。別の実施形態において、本発明の抗体は、抗Ｉｇ　Ｆｃ抗体交差試薬の存在下または非存在下において十分に等しくＳＷ４８０細胞のアポトーシスを刺激する。別の特定の実施形態において、本発明の抗体は、シクロヘキシミド（２μｇ／ｍＬ）中の抗Ｉｇ　Ｆｃ抗体交差試薬の存在下または非存在下において十分に等しくＳＷ４８０細胞のアポトーシスを刺激する。

【０３５６】

他の好ましい実施形態において、本発明はまた、ＴＲＡＩＬポリペプチド（ＴＲＡＩＬポリペプチドのフラグメント、改変体または融合タンパク質を含む）がＴＲ７発現細胞の

アポトーシスを刺激する濃度と少なくとも等しい濃度（例えば、ｎｇ／ｍＬで示す）で、ＴＲ７細胞のアポトーシスを刺激する抗体（その抗体フラグメントもしくは改変体を含むか、またはそれらからなる分子を含む）を提供する（例えば、実施例３を参照のこと）。特定の実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ７発現細胞のアポトーシスを刺激する、同濃度（例えば、ｎｇ／ｍＬで示す）のＴＲＡＩＬポリペプチド（ＴＲＡＩＬポリペプチドのフラグメント、改変体または融合タンパク質を含む）よりも、良好にＴＲ７発現細胞のアポトーシスを刺激する。特定の実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ７発現細胞のアポトーシスを刺激する、同濃度（例えば、ｎｇ／ｍＬで示す）のＴＲＡＩＬポリペプチド（ＴＲＡＩＬポリペプチドのフラグメント、改変体または融合タンパク質を含む）よりも、良好にＨｅＬａ細胞のアポトーシスを刺激する。別の実施形態において、本発明の抗体は、シクロヘキシミド（２μｇ／ｍＬ）の存在下において、ＴＲ７発現細胞のアポトーシスを刺激する、同濃度（例えば、ｎｇ／ｍＬで示す）のＴＲＡＩＬポリペプチド（ＴＲＡＩＬポリペプチドのフラグメント、改変体または融合タンパク質を含む）よりも、良好にＨｅＬａ発現細胞のアポトーシスを刺激する。

【０３５７】

他の好ましい実施形態において、本発明はまた、抗体が化学療法剤と組み合わせて投与された場合に、この化学療法剤またはこの抗体単独でレセプター発現細胞のアポトーシスを刺激するよりも、より多くのＴＲ７発現細胞のアポトーシスを刺激する抗体（その抗体フラグメントもしくは改変体を含むか、またはそれらからなる分子を含む）を提供する。特定の実施形態において、本発明の抗体は、抗体がトポテカン（Ｔｏｐｏｔｅｃａｎ）と組み合わせて投与される場合に、トポテカンまたはこの抗体単独でレセプター発現細胞のアポトーシスを刺激するよりも、より多くのＴＲ７発現細胞のアポトーシスを刺激する。特定の実施形態において、本発明の抗体は、抗体がシクロヘキシミドと組み合わせて投与される場合に、シクロヘキシミドまたはこの抗体単独でレセプター発現細胞のアポトーシスを刺激するよりも、より多くのＴＲ７発現細胞のアポトーシスを刺激する。

【０３５８】

本発明はまた、ＴＲＡＩＬのＴＲ７ポリペプチドへの結合をブロックまたは阻害する抗体（その抗体フラグメントもしくは改変体を含むか、またはそれらからなる分子を含む）を提供する（実施例２を参照のこと）。１つの実施形態において、ＴＲＡＩＬのＴＲ７への結合をブロックまたは阻害する抗体は、表１に参照されるｓｃＦｖｓの少なくとも１つのＶＨドメインおよび／またはＶＬドメインを含むか、またはそれらからなる。特定の実施形態において、ＴＲＡＩＬのＴＲ７への結合をブロックまたは阻害する抗体は、表１に参照されるｓｃＦｖｓのいずれか１つのＶＨドメインおよびＶＬドメインを含むか、またはそれらからなる。これらの抗体をコードする核酸分子はまた、本発明によって包含される。

【０３５９】

本発明はまた、ＴＲ７、および異種ポリペプチドに免疫学的に結合する抗体（その抗体フラグメントもしくは改変体を含むか、またはそれらからなる分子を含む）を含むか、またはそれらからなる融合タンパク質を提供する。好ましくは、異種ポリペプチドは、ＴＲ７発現細胞の機能に有用であるか、またはＴＲ７発現細胞を標的にするのに有用であるように抗体に融合される。特定の実施形態において、本発明は、第１の抗体結合部位がＴＲ７に特異的であり、かつ第２の抗体結合部位が異種ポリペプチド（例えば、ＴＲ４または腫瘍特異的抗原）に特異的である、二重特異的抗体を包含する。好ましい代替的な実施形態において、異種ポリペプチドは、腫瘍細胞に抗体を標的とするのに有用であるように抗体に融合される。１つの実施形態において、本発明の融合タンパク質は、本発明の抗体のＶＨドメインのいずれかの１つ以上のアミノ酸配列、または本発明の抗体のＶＬドメインのいずれかの１つ以上のアミノ酸配列、またはそれらのフラグメントもしくは改変体を有するポリペプチドを含むか、あるいはそれらからなる。別の実施形態において、本発明の融合タンパク質は、本発明の抗体のＶＨ　ＣＤＲのうちの任意の１つ、２つ、３つ、またはそれ以上のアミノ酸配列、ＶＬ　ＣＤＲのうちの任意の１つ、２つ、３つ、またはそれ

以上のアミノ酸配列を有するポリペプチドあるいはそれらのフラグメントもしくは改変体と、異種ポリペプチド配列とを含むかまたはそれらのポリペプチドからなる。好ましい実施形態において、この融合タンパク質は、本発明の抗体のＶＨ　ＣＤＲ３のアミノ酸配列を有するポリペプチド、それらのフラグメントまたは改変体、および異種ポリペプチド配列を含むか、それらからなり、ここで、この融合タンパク質は、ＴＲ７に免疫特異的に結合する。別の実施形態において、融合タンパク質は、本発明の抗体の少なくとも１つのＶＨドメインのアミノ酸配列、および本発明の抗体の少なくとも１つのＶＬドメインのアミノ酸配列を有するポリペプチドまたはそれらのフラグメントまたは改変体、および異種ポリペプチド配列を含むか、あるいはそれらからなる。好ましくは、この融合タンパク質のＶＨドメインおよびＶＬドメインは、本発明の単一抗体（またはｓｃＦｖまたはＦａｂフラグメント）に対応する。なお別の実施形態において、本発明の融合タンパク質は、本発明の抗体のＶＨ　ＣＤＲのうちの任意の１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上のアミノ酸配列、および本発明の抗体のＶＬ　ＣＤＲのうちの任意の１つ、２つ、３つ、もしくはそれ以上のアミノ酸配列を有するポリペプチドまたはそれらのフラグメントもしくは改変体と、異種ポリペプチド配列とを含むか、あるいはそれらからなる。好ましくは、そのＶＨＣＤＲまたはＶＬＣＤＲのうちの２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、またはそれ以上は、本発明の単一抗体（またはｓｃＦｖもしくはＦａｂフラグメント）に対応する。これらの融合タンパク質をコードする核酸分子もまた、本発明により包含される。

【０３６０】

本発明の抗体（その抗体フラグメントまたは改変体を含む）は、種々の方法で特徴付けされ得る。特に、本発明の抗体および関連分子は、ＴＲ７またはＴＲ７のフラグメントもしくは改変体に免疫特異的に結合する能力について、本明細書に記載される技術または当該分野で公知の慣用的な改変技術を使用して、アッセイされ得る。本発明の抗体がＴＲ７またはＴＲ７のフラグメントもしくは改変体に免疫特異的に結合する能力についてのアッセイが、溶液において（例えば、Ｈｏｕｇｈｔｅｎ、Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ　１３：４１２－４２１（１９９２））、ビーズ上で（例えば、Ｌａｍ、Ｎａｔｕｒｅ　３５４：８２－８４（１９９１））、チップ上で（例えば、Ｆｏｄｏｒ、Ｎａｔｕｒｅ　３６４：５５５－５５６（１９９３））、細菌上で（例えば、米国特許第５，２２３，４０９号）、胞子上で（例えば、特許番号５，５７１，６９８；５，４０３，４８４；および５，２２３，４０９）、プラスミド上で（例えば、Ｃｕｌｌら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８９：１８６５－１８６９（１９９２））、またはファージ上で（例えば、ＳｃｏｔｔおよびＳｍｉｔｈ、Ｓｃｉｅｎｃｅ　２４９：３８６－３９０（１９９０）；Ｄｅｖｌｉｎ、Ｓｃｉｅｎｃｅ　２４９：４０４－４０６（１９９０）；Ｃｗｉｒｌａら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８７：７１７８－７１８２（１９９０）；ならびにＦｅｌｉｃｉ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２２：３０１－３１０（１９９１））（これらの参考文献の各々は、その全体が、本明細書中に参考として援用される）、実施され得る。ＴＲ７またはＴＲ７のグラグメントもしくは改変体に免疫特異的に結合すると同定された抗体が、次いで、本明細書に記載されるかまたはそうでなければ当該分野で公知の技術を使用するかまたは慣用的に改変して、ＴＲ７またはＴＲ７のフラグメントもしくは改変体についてのそれらの特異性および親和性についてアッセイされ得る。

【０３６１】

本発明の抗体を、当該分野で公知の任意の方法によって、ＴＲ７ポリペプチドへの免疫特異的結合および他の抗原との交差反応性についてアッセイし得る。免疫特異的結合および交差反応性を分析するために用いられ得る免疫アッセイとしては、いくつかのものについてだけ名称を挙げると、ＢＩＡｃｏｒｅ分析（例えば、実施例１を参照のこと）、ＦＡＣＳ（蛍光活性化セルソーター）分析（例えば、実施例３を参照のこと）、免疫蛍光、免疫細胞化学、ラジオイムノアッセイ、ＥＬＩＳＡ（酵素結合免疫吸着アッセイ）、「サンドイッチ」免疫アッセイ、免疫沈降アッセイ、ウエスタンブロット、沈降反応、ゲル拡散沈降反応、免疫拡散アッセイ、凝集アッセイ、補体結合アッセイ、免疫放射定量アッセイ

、蛍光免疫アッセイ、およびプロテインＡ免疫アッセイのような技術を用いる競合アッセイ系および非競合アッセイ系が挙げられるが、これらに限定されない。このようなアッセイは慣用的であり、そして当該分野において周知である（例えば、その全体が本明細書中に参考として援用される、Ａｕｓｕｂｅｌら編，１９９４，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，第１巻、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋを参照のこと）。例示的な免疫アッセイが、以下に簡潔に記載される（しかし、これらは限定を目的とすることが意図されない）。

【０３６２】

ＥＬＩＳＡは、抗原を調製する工程、９６ウェルマイクロタイタープレートのウェルをその抗原でコーティングする工程、ウェルに結合しなかった抗原を洗浄する工程、酵素基質（例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼまたはアルカリホスファターゼ）のような検出可能な化合物に結合体化された目的の抗体をそのウェルに添加し、そして一定時間インキュベートする工程、結合していない抗体または非特異的に結合した抗体を洗浄する工程、およびウェルをコーティングする抗原に特異的に結合する抗体の存在を検出する工程を包含する。ＥＬＩＳＡにおいて、目的の抗体は、検出可能な化合物に結合していない；その代わり、検出可能な化合物に結合体化された第二の抗体（目的の抗体を認識する）が、ウェルに添加され得る。あるいは、この抗原はウェルに直接コーティングされる必要はない；その代わり、ＥＬＩＳＡプレートは、抗Ｉｇ Ｆｃ抗体、およびその形態での抗原またはＴＲＡＩＬレセプターＦｃ融合タンパク質は、プレートにコーティングされた抗Ｉｇ Ｆｃに結合され得る。これは、抗原をプレートに直接コーティングされる場合に有し得るコンフォメーションよりもネイティブなコンフォメーションにおいて、抗原タンパク質（例えば、ＴＲ７ポリペプチド）を維持するために所望され得る。別の代替において、抗原をウェルにコーティングする代わりに、この抗体がウェルにコーティングされ得る。この場合、検出可能な分子は、酵素基質（例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼまたはアルカリホスファターゼ）のような検出可能な化合物に結合された抗原であり得る。当業者は、検出されるシグナルを増加させるように改変され得るパラメータ、および当該分野において公知のＥＬＩＳＡの他のバリエーションに関して認識する。ＥＬＩＳＡに関するさらなる考察については、例えば、Ａｕｓｕｂｅｌら編，１９９４，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，第１巻、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１１．２．１を参照のこと。

【０３６３】

抗原に対する抗体（ｓｃＦｖ、または抗体フラグメントまたはその改変体を含むか、あるいはこれらからなる他の分子を含む）の結合親和性および抗体－抗原相互作用のオフ速度（ｏｆｆ－ｒａｔｅ）が、競合結合アッセイにより決定され得る。競合結合アッセイの一つの例は、ラジオイムノアッセイであり、ラジオイムノアッセイは、漸増量の非標識抗原の存在下での、目的の抗体との標識抗原（例えば、^{3}Ｈまたは^{125}Ｉで標識された抗原）またはそのフラグメントもしくは改変体のインキュベーション、および標識抗原に結合された抗体の検出を含む。ＴＲ７に対する本発明の抗体の親和性、および結合オフ速度は、スキャッチャードプロット分析によるデータから決定され得る。第二の抗体との競合はまた、ラジオイムノアッセイを用いて決定され得る。この場合、ＴＲ７ポリペプチドは、漸増量の非標識の第二の抗ＴＲ７抗体の存在下で、標識化合物（例えば、^{3}Ｈまたは^{125}Ｉで標識された化合物）に結合体される本発明の抗体とともにインキュベートされる。この種類の、２つの抗体間での競合アッセイはまた、２つの抗体が同じエピトープに結合するか、または異なるエピトープに結合するか否かを決定するために使用され得る。

【０３６４】

好ましい実施形態において、ＢＩＡｃｏｒｅ動態分析は、ＴＲＡＩＬレセプター、またはＴＲＡＩＬレセプターのフラグメントへの、抗体（その抗体フラグメントまたは改変体を含む）の結合オフ速度および結合オン速度を決定するために使用される。ＢＩＡｃｏｒｅ動態分析は、実施例１に詳細に記載されるように、それらの表面上に固定されたＴＲＡＩＬレセプターと、チップからの抗体との結合および解離を分析する工程を包含する。

【０３６５】
免疫沈降プロトコルは、一般に、タンパク質ホスファターゼインヒビターおよび／またはプロテアーゼインヒビター（例えば、ＥＤＴＡ、ＰＭＳＦ、アプロチニン、バナジン酸ナトリウム）を補充したＲＩＰＡ緩衝液（１％　ＮＰ－４０またはＴｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００、１％　デオキシコール酸ナトリウム、０．１％　ＳＤＳ、０．１５Ｍ　ＮａＣｌ、０．０１Ｍ　リン酸ナトリウム（ｐＨ７．２）、１％　Ｔｒａｓｙｌｏｌ）のような溶解緩衝液中で、細胞の集団を溶解する工程、目的の抗体を細胞溶解物に添加する工程、一定時間（例えば、１～４時間）４０℃でインキュベートする工程、プロテインＡセファロースビーズおよび／またはプロテインＧセファロースビーズを細胞溶解物に添加する工程、約１時間以上４０℃でインキュベートする工程、可溶化衝液中でビーズを洗浄する工程、およびＳＤＳ／サンプル緩衝液中にビーズを再懸濁する工程を包含する。目的の抗体が特定の抗原を免疫沈降する能力は、例えば、ウエスタンブロット分析により、評価され得る。当業者は、抗体の抗原への結合を増加するように、そしてバックグラウンドを減少させるように改変され得るパラメータ（例えば、セファロースビーズを用いて細胞溶解物を事前にきれいにする工程）に関して認識し得る。免疫沈降プロトコルに関するさらなる考察については、例えば、Ａｕｓｕｂｅｌら編，１９９４、Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ，第１巻、Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ、Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，１０．１６．１を参照のこと。

【０３６６】
ウエスタンブロット分析は、一般に、タンパク質サンプルを調製する工程、ポリアクリルアミドゲル（例えば、抗原の分子量に応じた８％～２０％　ＳＤＳ－ＰＡＧＥ）中でのそのタンパク質サンプルの電気泳動、そのタンパク質サンプルをそのポリアクリルアミドゲルからニトロセルロース、ＰＶＤＦまたはナイロンのような膜に転写する工程、ブロッキング溶液（例えば、３％　ＢＳＡまたは脱脂粉乳を有するＰＢＳ）中でその膜をブロックする工程、洗浄緩衝液（例えば、ＰＢＳ－Ｔｗｅｅｎ　２０）中でその膜を洗浄する工程、ブロッキング緩衝液中に希釈された一次抗体（目的の抗体）を用いてその膜をブロックする工程、洗浄緩衝液中でその膜を洗浄する工程、ブロッキング緩衝液中に希釈された酵素基質（例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼまたはアルカリホスファターゼ）あるいは放射性分子（例えば、^{32}Ｐまたは^{125}Ｉ）に結合体化された二次抗体（一次抗体を認識する、例えば、抗ヒト抗体）を用いて、その膜をブロックする工程、洗浄緩衝液中でその膜を洗浄する工程、ならびにその抗原の存在を検出する工程を包含する。当業者は、検出されるシグナルを増加させ、そしてバックグラウンドノイズを減少させるように改変され得るパラメータに関して認識し得る。ウエスタンブロットプロトコルに関するさらなる考察については、例えば、Ａｕｓｕｂｅｌら編，１９９４，Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ，第１巻、Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，１０．８．１を参照のこと。

【０３６７】
（抗体結合体）
本発明は、融合タンパク質を作製するための、異種ポリペプチド（またはそれらの部分、好ましくは少なくとも１０、少なくとも２０、少なくとも３０、少なくとも４０、少なくとも５０、少なくとも６０、少なくとも７０、少なくとも８０、少なくとも９０、または少なくとも１００個のアミノ酸のポリペプチド）に組換えで融合されたか、あるいは化学的に結合体化された（共有結合および非共有結合の両方を含む）抗体（抗体フラグメントまたはその改変体を含む）を含む。この融合は、必ずしも直接的である必要はないが、リンカー配列を介して起こり得る。例えば、本発明の抗体は、異種ポリペプチドを、インビトロまたはインビボのいずれかで、特定の細胞表面抗原に特異的であるか、または特定の細胞表面レセプターに結合する抗原に結合する本発明の抗体に融合させるかまたは結合させることによって、異種ポリペプチドを特定の細胞型（例えば、癌細胞）に標的化するために使用され得る。本発明の抗体はまた、アルブミン（組換えヒト血清アルブミン（例えば、米国特許第５，８７６，９６９号、１９９９年３月２日発行、欧州特許第０　４１

３　６２２号、および米国特許第５，７６６，８８３号、１９９８年６月１６日発行（これらはその全体が参考として本明細書中に援用される）を参照のこと）が挙げられるが、これに限定されない）に融合され得、キメラポリペプチドを生じる。好ましい実施形態において、本発明のポリペプチドおよび／または抗体（それらのフラグメントもしくは改変体を含む）は、ヒト血清アルブミンの成熟形態（すなわち、欧州特許第０　３２２　０９４号の図１および図２に示されるような、ヒト血清アルブミンのアミノ酸１～５８５（これはその全体が本明細書中で参考として援用される））と融合される。別の好ましい実施形態において、本発明のポリペプチドおよび／または抗体（それらのフラグメントもしくは改変体を含む）は、ヒト血清アルブミンのアミノ酸残基１～ｚ（米国特許５，７６６，８８３号（これはその全体が本明細書中で参考として援用される）に記載されるように、ここで、ｚは、３６９～４１９の整数である）を含むかまたはこれらからなるポリペプチドフラグメントと融合される。本発明のポリペプチドおよび／または抗体（それらのフラグメントもしくは改変体を含む）は、異種タンパク質（例えば、免疫グロブリンＦｃポリペプチドまたはヒト血清アルブミンポリペプチド）のＮ末端またはＣ末端のいずれかに融合され得る。本発明の融合タンパク質をコードするポリヌクレオチドもまた、本発明によって包含される。このような融合タンパク質は、例えば、精製を容易にし得、そしてインビボでの半減期を増大させ得る。異種ポリペプチドに融合される抗体または異種ポリペプチドに結合される抗体は、当業者に公知の方法を使用する、インビボイムノアッセイおよび精製方法において使用され得る。例えば、Ｈａｒｂｏｒら、前出およびＰＣＴ公開ＷＯ　９３／２１２３２；ＥＰ　４３９，０９５；Ｎａｒａｍｕｒａら、Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｌｅｔｔ．３９：９１－９９（１９９４）；米国特許第５，４７４，９８１号；Ｇｉｌｌｉｅｓら、ＰＮＡＳ　８９：１４２８－１４３２（１９９２）；Ｆｅｌｌら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４６：２４４６－２４５２（１９９１）（これらは、それらの全体において参考として援用される）を参照のこと。

【０３６８】

本発明はさらに、抗体フラグメントに融合されたか、または結合された異種ポリペプチドを含むか、あるいはこれらからなる組成物を含む。例えば、異種ポリペプチドは、Ｆａｂフラグメント、Ｆｄフラグメント、Ｆｖフラグメント、Ｆ（ａｂ）$_2$フラグメント、またはその部分に融合され得るか、または結合され得る。ポリペプチドを抗体部分に融合する方法または結合する方法は、当該分野で公知である。例えば、米国特許第５，３３６，６０３号；同第５，６２２，９２９号；同第５，３５９，０４６号；同第５，３４９，０５３号；同第５，４４７，８５１号；同第５，１１２，９４６号；ＥＰ　３０７，４３４；ＥＰ　３６７，１６６；ＰＣＴ公開ＷＯ　９６／０４３８８；ＷＯ　９１／０６５７０；Ａｓｈｋｅｎａｚｉら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８８：１０５３５－１０５３９（１９９１）；Ｚｈｅｎｇら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５４：５５９０－５６００（１９９５）；およびＶｉｌら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８９；１１３５７－１１３４１（１９９２）（上記の参考文献は、それらの全体が参考として援用される）を参照のこと。

【０３６９】

本発明のさらなる融合タンパク質は、遺伝子シャッフリング、モチーフシャッフリング、エキソンシャッフリング、および／またはコドンシャッフリング（総称して「ＤＮＡシャッフリング」といわれる）の技術により作製され得る。ＤＮＡシャッフリングは、抗体（抗体フラグメントまたはこれらの改変体を含むか、あるいはこれらからなる分子を含む）の活性を調節するために使用され得、このような方法を使用して変化した活性を有する抗体（より高い親和性およびより低い解離速度を有する抗体）を作製し得る。一般には、米国特許第５，６０５，７９３号；同第５，８１１，２３８号；同第５，８３０，７２１号；同第５，８３４，２５２号；および同第５，８３７，４５８号、ならびにＰａｔｔｅｎら、Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎｉｏｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．８：７２４－３５（１９９７）；Ｈａｒａｙａｍａ、Ｔｒｅｎｄｓ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１６（２）：７６－８２（１９９８）；Ｈａｎｓｓｏｎら、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２８７：２６５－７６（１９

９９）；ならびにＬｏｒｅｎｚｏおよびＢｌａｓｃｏ，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ２４（２）：３０８－１３（１９９８）（これらの特許および刊行物の各々は、その全体が本明細書中で参考として援用される）を参照のこと。１つの実施形態において、本発明の抗体をコードするポリヌクレオチドは、誤りがちな（ｅｒｒｏｒ－ｐｒｏｎｅ）ＰＣＲ、無作為ヌクレオチド挿入、または組換え前の他の方法による無作為な変異誘発に供されることによって変更され得る。別の実施形態において、その一部が免疫特異的にＴＲ７に結合する抗体をコードするポリヌクレオチドの１以上の部分が、１以上の異種分子の１以上の成分、モチーフ、区画、一部分、ドメイン、フラグメントなどと組換えられ得る。

【０３７０】

さらに、本発明の抗体（抗体フラグメントまたはこれらの改変体を含む）は、精製を容易にするペプチドのような、マーカー配列と融合され得る。好ましい実施形態において、このマーカーアミノ酸配列は、とりわけ、ｐＱＥベクター（ＱＩＡＧＥＮ、Ｉｎｃ．，９２５９ Ｅｔｏｎ Ａｖｅｎｕｅ，Ｃｈａｔｓｗｏｒｔｈ，ＣＡ，９１３１１）において提供されるタグのようなヘキサ－ヒスチジンペプチドであり、それらの多くは市販されている。例えば、Ｇｅｎｔｚら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８６：８２１－８２４（１９８９）に記載されるように、ヘキサ－ヒスチジンは、融合タンパク質の簡便な精製を提供する。精製に有用な他のペプチドタグとしては、インフルエンザ赤血球凝集素タンパク質由来のエピトープに対応する血球凝集素「ＨＡ」タグ（Ｗｉｌｓｏｎら、Ｃｅｌｌ ３７：７６７（１９８４））およびＦＬＡＧ（登録商標）タグ（Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅ、Ｌａ Ｊｏｌｌａ、ＣＡ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３７１】

本発明はさらに、診断剤、または治療剤に結合する抗体（抗体フラグメントまたはこれらの改変体を含む）を含む。この抗体は、例えば、臨床試験の手順の一部（例えば、所定の治療レジメの有効性を決定するための）として、腫瘍の発生または進行をモニタリングまたは予後するために診断的に使用され得る。検出は、抗体を検出可能な物質にカップリングすることによって容易にされ得る。検出可能な物質の例としては、種々の酵素、補欠分子族、蛍光物質、発光物質、生物発光物質、放射性物質、種々の陽電子射出断層撮影法を使用する陽電子射出金属、および非放射性常磁性金属イオンが挙げられるが、これらに限定されない。検出可能な物質は、当該分野で公知の技術を使用して、直接的にか、または中間体（例えば、当該分野で公知のリンカー）を介して間接的にかのいずれかで、抗体にカップリングされ得るか、もしくは結合され得る。本発明に従う診断薬として使用するための抗体に結合され得る金属イオンとしては、例えば、米国特許第４，７４１，９００号を参照のこと。適切な酵素の例としては、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、β－ガラクトシダーゼ、またはアセチルコリンエステラーゼが挙げられるが、これらに限定されない；適切な補欠基族複合体の例としては、ストレプトアビジン／ビオチンおよびアビジン／ビオチンが挙げられるが、これらに限定されない；適切な蛍光物質の例としては、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、ジクロロトリアジニルアミンフルオレセイン、ダンシルクロライドまたはフィコエリトリンが挙げられるが、これらに限定されない；発光物質の例としては、ルミノールが挙げられるが、これらに限定されない；生物発光物質の例としては、ルシフェラーゼ、ルシフェリン、およびエクオリンが挙げられるが、これらに限定されない；適切な放射性物質の例としては、ヨウ素（^{121}Ｉ、^{123}Ｉ、^{125}Ｉ、^{131}Ｉ）、炭素（^{14}Ｃ）、硫黄（^{35}Ｓ）、トリチウム（^{3}Ｈ）、インジウム（^{111}Ｉｎ、^{112}Ｉｎ、^{113m}Ｉｎ、^{115m}Ｉｎ）、およびテクネチウム（^{99}Ｔｃ、^{99m}Ｔｃ）、タリウム（^{201}Ｔｉ）、ガリウム（^{68}Ｇａ、^{67}Ｇａ）、パラジウム（^{103}Ｐｄ）、モリブデン（^{99}Ｍｏ）、キセノン（^{135}Ｘｅ）、フッ素（^{18}Ｆ）、^{153}Ｓｍ、^{177}Ｌｕ、^{159}Ｇｄ、^{149}Ｐｍ、^{140}Ｌａ、^{175}Ｙｂ、^{166}Ｈｏ、^{90}Ｙ、^{47}Ｓｃ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{142}Ｐｒ、^{105}Ｒｈ、および^{97}Ｒｕが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３７２】

さらに本発明の抗体（抗体フラグメントまたはこれらの改変体を含むか、あるいはこれらからなるｓｃＦｖまたは他の分子を含む）は、細胞毒（例えば、細胞増殖抑制剤または細胞破壊剤）、治療剤または放射性金属イオン（例えば、^{213}Ｂｉのようなα放射核）、または他の放射性同位体（例えば、^{103}Ｐｄ、^{135}Ｘｅ、^{131}Ｉ、^{68}Ｇｅ、^{57}Ｃｏ、^{65}Ｚｎ、^{85}Ｓｒ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{90}Ｙ、^{153}Ｓｍ、^{153}Ｇｄ、^{169}Ｙｂ、^{51}Ｃｒ、^{54}Ｍｎ、^{75}Ｓｅ、^{113}Ｓｎ、^{90}Ｙ、^{117}Ｔｉｎ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅおよび^{166}Ｈｏ）のような治療的な部分と結合され得る。特定の実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、放射性金属イオン（^{177}Ｌｕ、^{90}Ｙ、^{166}Ｈｏ、および^{153}Ｓｍが挙げられるがこれらに限定されない）のポリペプチドへのキレートに有用な大環状キレート化剤に結合される。特定の実施形態において、大環状キレート化剤は、１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’’，Ｎ’’’－四酢酸（ＤＯＴＡ）である。他の特定の実施形態において、ＤＯＴＡは、リンカー分子を介して本発明の抗体またはそのフラグメントに結合される。ＤＡＴＡのポリペプチドへの結合に有用なリンカー分子の例は、当該分野で一般的に公知である。例えば、ＤｅＮａｒｄｏら、Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．４（１０）：２４８３～９０、１９９８；Ｐｅｔｅｒｓｏｎら、Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇ．Ｃｈｅｍ．１０（４）：５５３～７、１９９９；ならびにＺｉｍｍｅｒｍａｎら、Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．Ｂｉｏｌ．２６（８）：９４３～５０、１９９９（これらは、その全体が参考として本発明に援用される）を参照のこと。

【０３７３】

キレート化剤分子は、当該分野で公知である。キレート化剤分子は、本発明の抗体に結合され、金属イオン（放射性核種または蛍光標識が挙げられる）でのこの抗体の標識を容易にし得る。例えば、Ｓｕｂｒａｍａｎｉａｎ，Ｒ．およびＭｅａｒｅｓ，Ｃ．Ｆ．，「Ｂｉｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ｃｈｅｌａｔｉｎｇ Ａｇｅｎｔｓ ｆｏｒ Ｒａｄｉｏｍｅｔａｌ－ｌａｂｅｌｅｄ ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，」Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍａｇｉｎｇ ｗｉｔｈ Ｒａｄｉｏｌａｂｅｌｅｄ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ（Ｄ．Ｍ．Ｇｏｌｄｅｎｂｅｒｇ編）Ｋｌｕｗｅｒ Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎｓ，Ｂｏｓｔｏｎ；Ｓａｊｉ，Ｈ．，「Ｔａｒｇｅｔｅｄ ｄｅｌｉｖｅｒｙ ｏｆ ｒａｄｉｏｌａｂｅｌｅｄ ｉｍａｇｉｎｇ ａｎｄ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ａｇｅｎｔｓ：ｂｉｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ ｒａｄｉｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ．」Ｃｒｉｔ．Ｒｅｖ．Ｔｈｅｒ．Ｄｒｕｇ Ｃａｒｒｉｅｒ Ｓｙｓｔ．１６：２０９－２４４（１９９９）；Ｓｒｉｖａｓｔａｖａ Ｓ．Ｃ．およびＭｅａｓｅ Ｒ．Ｃ．，「Ｐｒｏｇｒｅｓｓ ｉｎ ｒｅｓｅａｒｃｈ ｏｎ ｌｉｇａｎｄｓ，ｎｕｃｌｉｄｅｓ ａｎｄ ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ｆｏｒ ｌａｂｅｌｉｎｇ ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ．」Ｉｎｔ．Ｊ．Ｒａｄ．Ａｐｐｌ．Ｉｎｓｔｒｕｍ．Ｂ１８：５８９－６０３（１９９１）；ならびにＬｉｕ，Ｓ．およびＥｄｗａｒｄｓ，Ｄ．Ｓ．，「Ｂｉｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ ｃｈｅｌａｔｏｒｓ ｆｏｒ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ｌａｎｔｈａｎｉｄｅ ｒａｄｉｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ．」Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇ．Ｃｈｅｍ．１２：７－３４（２００１）を参照のこと。抗体に共有結合され得る任意のキレート化剤は、本発明にしたがって使用され得る。キレート化剤はさらに、キレート剤部分を抗体に結合するリンカー部分を含み得る。

【０３７４】

１つの実施形態において、本発明の抗体は、非環式キレート剤（例えば、ジエチレントリアミン－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’’，Ｎ’’’－五酢酸（ＤＰＴＡ）、ＤＰＴＡのアナログ、およびＤＰＴＡの誘導体）に結合される。非限定的な例として、キレート剤は、２－（ｐ－イソチオシアネートベンジル）－６－メチルジエチレントリアミン五酢酸（１Ｂ４Ｍ－ＤＰＴＡ，ＭＸ－ＤＴＰＡとしても知られる）、２－メチル－６－（ｒｈｏ－ニトロベンジル）１，４，７－トリアザヘプタン－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’’，Ｎ’’’－五酢酸（ニトロ－１Ｂ４Ｍ－ＤＰＴＡ，ニトロ－ＭＸ－ＤＴＰＡとしても知られる）；２－（ｐ－イソチオシアネートベンジル）－シクロヘキシルジエチレントリアミン五酢酸（ＣＨＸ－ＤＴＰ

Ａ）、またはＮ－［２－アミノ－３－（ｒｈｏニトロフェニル）プロピル］－ｔｒａｎｓ－シクロヘキサン－１，２－ジアミン－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’’－五酢酸（ニトロ－ＣＨＸＡ－ＤＴＰＡ）であり得る。

【０３７５】

別の実施形態において、本発明の抗体は、非環式ターピリジンキレート化剤（例えば、６，６’’－ビス［［Ｎ，Ｎ，Ｎ’’，Ｎ’’－テトラ（カルボキシメチル）アミノ］メチル］－４’－（３－アミノ－４－メトキシフェニル）－２，２’：６’，２’’－ターピリジン（ＴＭＴ－アミン））に結合される。

【０３７６】

特定の実施形態において、本発明の抗体に結合される大環状キレート化剤は、１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’’，Ｎ’’’－四酢酸（ＤＯＴＡ）である。他の特定の実施形態において、このＤＯＴＡは、リンカー分子を介して、本発明の抗体に結合される。ＤＯＴＡをポリペプチドに結合させるのに有用なリンカー分子の例は、当該分野で公知である。例えば、ＤｅＮａｒｄｏら，Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．４（１０）：２４８３－９０，１９９８；Ｐｅｔｅｒｓｏｎら，Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇ．Ｃｈｅｍ．１０（４）：５５３－７，１９９９；ならびにＺｉｍｍｅｒｍａｎら，Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．Ｂｉｏｌ．２６（８）：９４３－５０，１９９９（これらは、その全体が本明細書で参考として援用される）を参照のこと。さらに、米国特許第５，６５２，３６１号および同第５，７５６，０６５号は、抗体に結合し得るキレート試薬、ならびにそれらを作製および使用する方法を開示しており、それらの全体が本明細書で参考として援用される。米国特許第５，６５２，３６１号および同第５，７５６，０６５号は、キレート試薬の抗体への結合に焦点を当てているが、当業者は、キレート試薬を他のポリペプチドに結合させるために、それらに開示された方法を容易に適合させ得る。

【０３７７】

活性化された構造または官能基を介して、結合がリガンドの炭素骨格に結合される大環状リガンドに基づく二官能性キレート化剤は、Ｍ．Ｍｏｉら，Ｊ．Ａｍｅｒ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．４９：２６３９（１９８９）（２－ｐ－ニトロベンジル－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’’，Ｎ’’’－四酢酸）；Ｓ．Ｖ．Ｄｅｓｈｐａｎｄｅら，Ｊ．Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．３１：４７３（１９９０）；Ｇ．Ｒｕｓｅｒら，Ｂｉｏｃｏｎｊ．Ｃｈｅｍ．１：３４５（１９９０）；Ｃ．Ｊ．Ｂｒｏａｎら，Ｊ．Ｃ．Ｓ．Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍ．２３：１７３９（１９９０）；およびＣ．Ｊ．Ａｎｄｅｒｓｏｎら，Ｊ．Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．３６：８５０（１９９５）により記載されるように使用され得る。

【０３７８】

１つの実施形態では、ポリアザ大環状キレート剤のような、大環状キレート剤必要に応じて、１つ以上のカルボキシル基、アミノ基、ヒドロキシル基、ホスホネート、またはリン酸塩基群を含むは、本発明の抗体に結合される。別の実施形態では、キレート剤は、ＤＯＴＡ、ＤＯＴＡの類似物、およびＤＯＴＡアナログからなる群より選択されるキレート剤である。

【０３７９】

１つの実施形態では、本発明の抗体に結合され得る適切なキレーター分子として、ＤＯＸＡ（１－オキサ－４，７，１０－トリアザシクロドデカン三酢酸）、ＮＯＴＡ（１，４，７トリアザシクロノナン三酢酸）、ＴＥＴＡ（１，４，８，１１－テトラアザシクロテトラデカン四酢酸）、およびＴＨＴ（４’－（３－アミノ－４－メソキシ－フェニル）－６，６’’－ビス（Ｎ’，Ｎ’－ジカルボキシメチル－Ｎ－メチルヒドラジノ）－２，２’：６’，２’’－ターピリジン）、およびそれらのアナログおよび誘導体が挙げられる。例えば、Ｏｈｍｏｎｏら、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．３５：１５７－１６２（１９９２）；Ｋｕｎｇら、Ｊ．Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．２５：３２６－３３２（１９８４）；Ｊｕｒｉｓｓｏｎら、Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．９３：１１３７－１１５６（１９９３）；および米国特許第５，３６７，０８０号を参照のこと。他の適切なキレート剤として、米国特許第４，６

４７，４４７号；米国特許第４，６８７，６５９号；米国特許第４，８８５，３６３号；ＥＰ－Ａ－７１５６４；ＷＯ８９／００５５７；およびＥＰ－Ａ－２３２７５１に開示されるキレート剤が挙げられる。

【０３８０】

別の実施形態では、本発明において使用され得る適切な大環状のカルボン酸キレートとして、１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－Ｎ，Ｎ’Ｎ’’Ｎ’’’－四酢酸（ＤＯＴＡ）；１，４，８，１２－テトラアザシクロペンタデカン－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’’，Ｎ’’’－四酢酸（１５Ｎ４）；１，４，７－トリアザシクロノナン－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’’－三酢酸（９Ｎ３）；１，５，９－トリアザシクロドデカン－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’’－三酢酸（１２Ｎ３）；および６－ブロモアセトアミド－ベンジル－１，４，８，１１－テトラアザシクロテトラデカン－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’’，Ｎ’’’－四酢酸（ＢＡＴ）が挙げられる。

【０３８１】

本発明の抗体に結合され得る好ましいキレート剤は、α－（５－イソチオシアナト－２－メトキシフェニル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７，１０－四酢酸であり、これは、ＭｅＯ－ＤＯＴＡ－ＮＣＳとしても知られている。α－（５－イソチオシアナト－２－メトキシフェニル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７，１０－四酢酸の塩またはエステルも使用され得る。

【０３８２】

前述のようなキレート剤が共有結合される本発明の抗体は、治療目的、診断目的、または治療目的および診断目的の両方に適切な放射性核種を用いて、キレート剤の配位部位を介して、標識され得る。適切な金属の例として、Ａｇ、Ａｔ、Ｂｉ、Ｃｕ、Ｇａ、Ｈｏ、Ｉｎ、Ｌｕ、Ｐｂ、Ｐｄ、Ｐｍ、Ｐｒ、Ｒｂ、Ｒｅ、Ｓｃ、Ｓｒ、Ｔｃ、Ｔｌ、ＹおよびＹｂが挙げられる。診断目的で使用される放射線核種の例は、Ｆｅ，Ｇｄ，^{111}Ｉｎ，^{67}Ｇａ，または^{68}Ｇａである。別の実施形態では、診断目的で使用される放射線核種は、^{111}Ｉｎ，または^{67}Ｇａである。治療目的で使用される放射線核種の例は、^{166}Ｈｏ，^{165}Ｄｙ，^{90}Ｙ，^{115m}Ｉｎ，^{52}Ｆｅまたは^{72}Ｇａである。１つの実施形態では、診断目的で使用される放射線核種は、^{166}Ｈｏまたは^{90}Ｙである。治療目的および診断目的の両方で使用される放射線核種として、^{153}Ｓｍ，^{177}Ｌｕ，^{159}Ｇｄ，^{175}Ｙｂまたは^{47}Ｓｃが挙げられる。１つの実施形態では、放射線核種は^{153}Ｓｍ，^{177}Ｌｕ，^{175}Ｙｂ，または^{159}Ｇｄである。

【０３８３】

好ましい金属放射線核種として、^{90}Ｙ，^{99m}Ｔｃ，^{111}Ｉｎ，^{47}Ｓｃ，^{67}Ｇａ，^{51}Ｃｒ，^{177}ｍＳｎ，^{67}Ｃｕ，^{167}Ｔｍ，^{97}Ｒｕ，^{188}Ｒｅ，^{177}Ｌｕ，^{199}Ａｕ，^{47}Ｓｃ，^{67}Ｇａ，^{51}Ｃｒ，^{177m}Ｓｎ，^{67}Ｃｎ，^{167}Ｔｍ，^{95}Ｒｕ，^{188}Ｒｅ，^{177}Ｌｕ，^{199}Ａｕ，^{203}Ｐｂおよび^{141}Ｃｅから選択される放射線核種が挙げられる。

【０３８４】

特定の実施形態では、キレート剤が共有結合する本発明の抗体は、^{90}Ｙ，^{111}Ｉｎ，^{177}Ｌｕ，^{166}Ｈｏ，^{215}Ｂｉおよび^{225}Ａｃからなる群より選択される金属イオンで標識され得る。

【０３８５】

さらに、^{99}ｍＴｃ，^{111}Ｉｎ，^{67}Ｇａおよび^{169}Ｙｂのようなγ線放射核種は、診断的画像化のために使用され得るが、^{67}Ｃｕ，^{111}Ａｇ，^{186}Ｒｅおよび、^{90}Ｙのようなβ線放射核種が腫瘍治療における適応にとって有益である。また、他の有益な放射線核種は、^{99}ｍＴｃ，^{111}Ｉｎ，^{67}Ｇａ、および^{169}Ｙｂのような、γ線放射核種、および^{67}Ｃｕ，^{111}Ａｇ，^{186}Ｒｅ，^{188}Ｒｅ、および^{90}Ｙのようなβ線放射核種、ならびに^{211}Ａｔ，^{212}Ｂｉ，^{177}Ｌｕ，^{86}Ｒｂ，^{105}Ｒｈ，^{153}Ｓｍ，^{198}Ａｕ，^{149}Ｐｍ，^{85}Ｓｒ，^{142}Ｐｒ，^{214}Ｐｂ、^{109}Ｐｄ，^{166}Ｈｏ，^{208}Ｔｌ，および^{44}Ｓｃのような、目的の他の放射線核種が挙げられる。キレート剤が共有結合する本発明の抗体は、上述の放射線核種で標識され得る。

【０３８６】
別の実施形態では、キレート剤が共有結合する本発明の抗体は、原子番号２１～２９、４２、４３，４４、５７～７１を有する金属のような遷移金属化およびランタニド金属のイオン、特にＣｒ，Ｖ，Ｍｎ，Ｆｅ，Ｃｏ，Ｎｉ，Ｃｕ，Ｌａ，Ｃｅ，Ｐｒ，Ｎｄ，Ｐｍ，Ｓｍ，Ｅｕ，Ｇｄ，Ｔｂ，Ｄｙ，Ｈｏ，Ｅｒ，Ｔｍ，Ｙｂ、およびＬｕのイオンを含む常磁性の金属イオンで標識され得る。磁気共鳴画像化のための組成物において使用される常磁性金属としては、原子番号２２～２９、４２、４４および５８～７０を有する元素が挙げられる。
【０３８７】
別の実施形態では、キレート剤が共有結合する本発明の抗体は、ランタニド、特にＬａ，Ｃｅ，Ｐｒ，Ｎｄ，Ｐｍ，Ｓｍ，Ｅｕ（例えば、^{152}Ｅｕ），Ｇｄ，Ｔｄ，Ｄｙ，Ｈｏ，Ｅｒ，Ｔｍ，Ｙｂ，およびＬｕを含む蛍光金属イオンで標識され得る。
【０３８８】
別の実施形態では、キレート剤が共有結合する本発明の抗体は、Ｍｏ，Ｂｉ，ＳｉおよびＷの原子を含む重金属含有レポーターで標識され得る。
【０３８９】
本発明の放射標識された抗体は、それらが結合する細胞を殺傷するために使用され得るだけでなく、近隣の細胞を殺傷するのにも有用であり得る。例えば、ＴＲ７の発現は、腫瘍の全細胞に対して普遍的でないかもしれない。しかし、特定の放射能崩壊事象からのエネルギーは、単一の細胞の直径をより広げ得るので、本発明の放射標識されたＴＲ７を発現しない（例えば、癌性細胞）が、ＴＲ７を発現する細胞により近い細胞を殺傷するために使用され得る。
【０３９０】
細胞毒または細胞毒性剤としては、細胞に有害な任意の薬物が挙げられる。例としては、パクリタキセル、サイトカラシンＢ、グラミシジンＤ、エチジウムブロミド、エメチン、マイトマイシン、エトポシド、テノポシド（ｔｅｎｏｐｏｓｉｄｅ）、ビンクリスチン、ビンブラスチン、コルヒチン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、ジヒドロキシアントラシンジオン、ミトキサントロン、ミトラマイシン、アクチノマイシンＤ、１－デヒドロテストステロン、グルココルチコイド、プロカイン、テトラカイン、リドカイン、プロプラノロール、チミジンキナーゼ、エンドヌクレアーゼ、ＲＮＡｓｅ、およびプロマイシンならびにそれらのフラグメント、改変体もしくはホモログが挙げられるがこれらに限定されない。治療剤としては、代謝拮抗物質（例えば、メトトレキサート、６－メルカプトプリン、６－チオグアニン、シタラビン、５－フルオロウラシルデカルバジン）、アルキル化剤（例えば、メクロレタミン、チオエパ（ｔｉｏｅｐａ）クロラムブシル、メルファラン、カルムスチン（ＢＳＮＵ）およびロムスチン（ＣＣＮＵ）、シクロホスファミド、ブスルファン、ジブロモマンニトール、ストレプトゾトシン（ｓｔｒｅｐｔｏｚｏｔｏｃｉｎ）、マイトマイシンＣ、およびシス－ジクロロジアミン白金（ＩＩ）（ＤＤＰ）シスプラチン）、アントラサイクリン（ａｎｔｈｒａｃｙｃｌｉｎｅ）（例えば、ダウノルビシン（以前はダウノマイシン）、およびドキソルビシン）、抗生物質（例えば、ダクチノマイシン（以前は、アクチノマイシン）、ブレオマイシン、ミトラマイシン、およびアントラマイシン（ａｎｔｈｒａｍｙｃｉｎ）（ＡＭＣ））、ならびに抗有糸分裂剤（例えば、ビンクリスチンおよびビンブラスチン）が挙げられるが、これらに限定されない。
【０３９１】
当該分野で公知の技術が、本発明の抗体を標識するために適用され得る。このような技術として、二官能性結合剤（例えば、米国特許第５，７５６，０６５号；同第５，７１４，７１１号；同第５，６９６，２３９号；同第５，６５２，３７１号；同第５，５０５，９３１号；同第５，４８９，４２５号；同第５，４３５，９９０号；同第５，４２８，１３９号；同第５，３４２，６０４号；同第５，２７４，１１９号；同第４，９９４，５６０号；および同第５，８０８，００３号；これらの各々の内容は、その全体が参考として本明細書中で援用される）および直接的なカップリング反応（例えば、Ｂｏｌｔｏｎ－Ｈ

ｕｎｔｅｒ ａｎｄ Ｃｈｌｏｒａｍｉｎｅ－Ｔ ｒｅａｃｔｉｏｎ）の使用が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３９２】

結合体である、本発明の抗体は、所定の生物学的応答を改変するように使用され得、治療剤または薬物部分は、古典的な化学的治療剤に限定されるように解釈されるべきではない。例えば、薬物部分は、所望の生物学的活性を有するタンパク質またはポリペプチドであり得る。このようなタンパク質として、毒素（例えば、アブリン、リシンＡ、α毒素、ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ菌体外毒素、またはジフテリア毒素、サポリン、モモルジン、ゲロニン、アメリカヤマゴボウ抗ウイルスタンパク質、α－サルシン、およびコレラ毒素）；タンパク質（例えば、腫瘍壊死因子、α－インターフェロン、β－インターフェロン、神経増殖因子、血小板由来増殖因子、組織プラスミノゲン活性化因子）、アポトーシス因子（例えば、ＴＮＦ－α、ＴＮＦ－β、ＡＩＭ Ｉ（国際公開番号ＷＯ９７／３５８９９を参照のこと））、ＡＩＭ ＩＩ（国際公開番号ＷＯ９７／３４９１１を参照のこと）、Ｆａｓ Ｌｉｇａｎｄ（Ｔａｋａｈａｓｉｈら、Ｉｎｔ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，６：１５６７～１５７４（１９９４））、ＶＥＧＩ（国際公開番号ＷＯ９９／２３１０５を参照のこと））、血栓剤もしくは抗血管形成剤（例えば、アンギオスタチンまたはエンドスタチン）；または、生物学的応答改変剤（例えば、リンホカイン、インターロイキン－１（ＩＬ－１）、インターロイキン－２（ＩＬ－２）、インターロイキン－６（ＩＬ－６）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）、顆粒球コロニー刺激因子（Ｇ－ＣＳＦ）もしくは他の増殖因子）が挙げられ得るが、これらに限定されない。

【０３９３】

本発明の抗体（抗体フラグメントまたはこれらの改変体を含む）はまた、標的抗原のイムノアッセイまたは精製に特に有用な固体支持体に付着され得る。このような固体支持体には、ガラス、セルロース、ポリアクリルアミド、ナイロン、ポリスチレン、ポリビニルクロリドまたはポリプロピレンが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３９４】

治療部分を抗体に結合する技術は周知であり、例えば、Ａｒｎｏｎら、「Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ Ｆｏｒ Ｉｍｍｕｎｏｔａｒｇｅｔｉｎｇ Ｏｆ Ｄｒｕｇｓ Ｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ」Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ Ａｎｄ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ、Ｒｅｉｓｆｅｌｄら（編）、２４３－５６頁（Ａｌａｎ Ｒ．Ｌｉｓｓ，Ｉｎｃ．１９８５）；Ｈｅｌｌｓｔｒｏｍら、「Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ Ｆｏｒ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ」Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ（第２版）、Ｒｏｂｉｎｓｏｎら（編）、６２３－５３頁（Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．１９８７）；Ｔｈｏｒｐｅ、「Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｃａｒｒｉｅｒｓ Ｏｆ Ｃｙｔｏｔｏｘｉｃ Ａｇｅｎｔｓ Ｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ：Ａ Ｒｅｖｉｅｗ」Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ’８４：Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ａｎｄ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ、Ｐｉｎｃｈｅｒａら（編）、４７５－５０６頁（１９８５）；「Ａｎａｌｙｓｉｓ，Ｒｅｓｕｌｔｓ，Ａｎｄ Ｆｕｔｕｒｅ Ｐｒｏｓｐｅｃｔｉｖｅ Ｏｆ Ｔｈｅ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ｕｓｅ Ｏｆ Ｒａｄｉｏｌａｂｅｌｅｄ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ」Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ Ｆｏｒ Ｃａｎｃｅｒ Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ Ａｎｄ Ｔｈｅｒａｐｙ、Ｂａｌｄｗｉｎら（編）、３０３－１６頁（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ １９８５）およびＴｈｏｒｐｅら、「Ｔｈｅ Ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎ Ａｎｄ Ｃｙｔｏｔｏｘｉｃ Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ Ｏｆ Ａｎｔｉｂｏｄｙ－Ｔｏｘｉｎ Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ」、Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｒｅｖ．６２：１１９－５８（１９８２）を参照のこと。

【０３９５】

あるいは、本発明の抗体は２次抗体に結合され、米国特許第４，６７６，９８０号（これは、その全体が本明細書に参考として援用される）におけるＳｅｇａｌによる記載のような抗体異種結合体（ｈｅｔｅｒｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ）を形成し得る。

【０３９６】
単独、あるいは細胞毒性因子および／またはサイトカインと組み合わせて投与される、抗体に結合する治療部分を有するかまたは有さない本発明の抗体（抗体フラグメントまたはこれらの改変体を含むか、あるいはこれらからなるｓｃＦｖおよび他の分子を含む）が、治療薬として使用され得る。
【０３９７】
（本発明の抗体の使用）
本発明の抗体は、例えば、以下のために使用され得るが、これらに限定されない：本発明のポリペプチドを精製すること、および検出すること、ならびに標的化すること（インビトロおよびインビボでの診断方法および治療方法の両方を含む）。例えば、抗体は、生物学的サンプル中のＴＲ７ポリペプチドレベルを定性的に測定するための免疫アッセイおよび定量的に測定するための免疫アッセイにおける用途を有する。例えば、Ｈａｒｌｏｗら、Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ、（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ、第２版、１９８８）を参照のこと（これは、本明細書中にて全体が参考として援用される）
（免疫表現型分類（ｉｍｍｕｎｏｐｈｅｎｏｔｙｐｉｎｇ））
本発明の抗体は、細胞株および生物学的サンプルの免疫表現型分類のために利用され得る（例えば、実施例３を参照のこと）。本発明の遺伝子の翻訳産物は、細胞特異的マーカー、またはより具体的には、特定の細胞型、特に、腫瘍および癌細胞の変異の種々の段階でおよび／または成熟において差次的に発現される細胞マーカーとして有用であり得る。特定のエピトープまたはエピトープの組み合わせに対して特異的なモノクローナル抗体は、マーカーを発現する細胞集団のスクリーニングを可能にする。モノクローナル抗体を使用する種々の技術を用いて、マーカーを発現する細胞集団をスクリーニングし得、そしてそれらの技術には、抗体でコーティングされた磁気ビーズを用いる磁気分離、固体マトリクス（すなわち、プレート）に付着した抗体を用いる「パンニング」、ならびにフローサイトメトリー（例えば、米国特許第５，９８５，６６０号；およびＭｏｒｒｉｓｏｎら、Ｃｅｌｌ，９６：７３７－４９（１９９９）を参照のこと）が挙げられる。
【０３９８】
これらの技術は、血液学的悪性腫瘍（すなわち、急性白血病患者における最少残留疾患（ｍｉｎｉｍａｌ ｒｅｓｉｄｕａｌ ｄｉｓｅａｓｅ）（ＭＲＤ））および対宿主性移植片病（ＧＶＨＤ）を予防するための移植術における「非自己」細胞と共に見出され得るような、細胞の特定集団のスクリーニングを可能にする。あるいは、これらの技術は、ヒト臍帯血において見出され得るような増殖および／または分化を受け得る、造血幹細胞および先祖細胞のスクリーニングを可能にする。
【０３９９】
（エピトープマッピング）
本発明は、ＴＲ７ポリペプチドのエピトープを同定するために使用され得る抗体（抗体フラグメントまたはこれらの改変体）を提供する。特に、本発明の抗体を使用して、ヒトＴＲ７ポリペプチド（例えば、配列番号３）またはヒト細胞で発現されたＴＲ７ポリペプチド；マウス細胞で発現されたマウスＴＲ７またはマウスＴＲ７ポリペプチド；ラット細胞で発現されたラットＴＲ７ポリペプチドレセプターまたはラットＴＲ７ポリペプチド；あるいはサル細胞で発現されたサルＴＲ７またはサルＴＲ７ポリペプチドのエピトープを、本明細書中に記載の技術または当該分野で公知の他の技術を用いて、同定し得る。エピトープとして機能するフラグメントは、任意の従来的な手段によって、作製され得る（例えば、Ｈｏｕｇｈｔｅｎ、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８２：５１３１～５１３５（１９８５）、米国特許第４，７１１，２１１号にさらに記載されるものを参照のこと）。本発明の抗体の同定されたエピトープは、例えば、ワクチン候補として（すなわち、個体を免疫して、ＴＲ７ポリペプチドの天然に存在する形態に対して抗体を誘発するために）使用され得る。
【０４００】

（抗体の診断的使用）
ＴＲ７ポリペプチドに特異的に結合する本発明の標識された抗体（抗体フラグメントまたはその改変体を含むか、あるいは、それらからなる分子を含む）は、疾患および／もしくは障害を検出、診断、予後診断、あるいはモニターする診断的目的のために使用され得る。特定の実施形態において、ＴＲ７ポリペプチドに特異的に結合する本発明の標識された抗体（抗体フラグメントまたはその改変体を含むか、あるいは、それらからなる分子を含む）は、ＴＲ７の異常な発現および／または異常な活性に関連する疾患および／もしくは障害を検出、診断、予後診断、あるいはモニターする診断的目的のために使用され得る。

【０４０１】
ＴＲ７は、原発細胞およびＴ細胞を含む組織サンプル（休止Ｔ細胞および活性化Ｔ細胞（例えば、組換えＩＬ－２により活性化されたＴ細胞）の両方）、単球（休止単球および活性化単球（例えば、ＧＭ－ＣＳＦにより活性化された単球）の両方）、平滑筋細胞、軟骨細胞、線維芽細胞、内皮細胞、上皮細胞および骨格筋細胞上で発現される。ＴＲ７はまた、以下を含むが、限定されない細胞株上で発現される：ヒト線維肉腫細胞株ＨＴ－１０８０；ヒト頸部癌細胞株ＭＥ－１８０およびＨｅＬａ；ヒト悪性黒色腫細胞株ＲＰＭＩ－７９５１、ＳＫ－ＭＥＬ－１およびＧ３６１；ヒト成体Ｔ細胞白血病細胞株Ｊｕｒｅｔ；ヒト子宮癌腫細胞株ＳＫ－ＵＴ－１およびＲＬ－９５；ヒト肺癌腫細胞株ＳＫ－ＭＥＳ－１、ヒト結腸癌細胞株、ＬＳ１７４Ｔ、ＨＴ２９およびＨＣＴ１１６、ｓｕ．８６．８６およびＣＦＰＡＣ膵臓癌細胞株、ヒト卵巣癌細胞株ＴＯＶ２１Ｇ、ヒト肝細胞癌細胞株ＨｅｐＧ２およびＳＮＵ４４９およびヒト神経芽細胞腫細胞株ＳＫ－Ｎ－ＳＨ。これらの細胞株が由来した組織に対応する組織の癌ならびに他の疾患は、本発明に従う抗体組成物により診断または処置され得る。

【０４０２】
本発明は、以下の工程を含むＴＲ７ポリペプチドの発現の検出を提供する：（ａ）ＴＲ７に免疫特異的に結合する本発明の１つ以上の抗体を用いて、個体由来の生物学的サンプル中のＴＲ７ポリペプチドの発現をアッセイする工程；ならびに（ｂ）生物学的サンプル中のＴＲ７ポリペプチドのレベルとＴＲ７ポリペプチドの標準レベル（例えば、正常な生物学的サンプルにおけるレベル）とを比較する工程。

【０４０３】
本発明は、ＴＲ７ポリペプチドの異常な発現の検出を提供し、この検出は：（ａ）ＴＲ７に免疫特異的に結合する本発明の１以上の抗体を使用して、個体由来の生物学的サンプル中のＴＲ７ポリペプチドの発現をアッセイする工程；および（ｂ）このＴＲ７ポリペプチドのレベルを、ＴＲ７ポリペプチドの標準的なレベル（例えば、正常な生物学的サンプル中の）と比較する工程を包含し、これによって標準的レベルのＴＲ７ポリペプチドと比較されたＴＲ７ポリペプチドのアッセイレベルの増加または減少が、異常な発現を示す。

【０４０４】
「生物学的サンプル」によって、個体、体液、身体組織、身体細胞、細胞株、組織培養物、またはＴＲ７ポリペプチドタンパク質もしくはｍＲＮＡを含み得る他の供給源から得られた任意の体液および／もしくは細胞が意図される。体液として、血清、血漿、尿、骨髄液、精液、唾液、および粘液が挙げられるが、これらに限定されない。組織サンプルは、体内の実質的に任意の組織から採取され得る。組織サンプルはまた、剖検材料から得られ得る。哺乳動物から組織生検および体液を得るための方法は、当該分野で周知である。生物学的サンプルが、ｍＲＮＡである場合、組織生検が、好ましい供給源である。

【０４０５】
ＴＲ７ポリペプチドに特異的に結合する本発明の抗体（抗体フラグメントまたはその改変体を含むか、あるいは、それらからなる分子を含む）は、癌および他の過剰増殖性障害、ならびに／またはそれに関連する疾患もしくは状態を検出、診断、予後診断、あるいはモニターする診断的目的のために使用され得る。本発明はまた、ＴＲ７ポリペプチドの異常な発現の検出を提供し、この検出は：（ａ）ＴＲ７ポリペプチドにのみ免疫特異的に結

合する本発明の１以上の抗体を使用して、個体由来の生物学的サンプル中のＴＲ７ポリペプチドの発現をアッセイする工程、ならびに（ｂ）ＴＲ７ポリペプチドのレベルを、ＴＲ７ポリペプチドの標準的なレベル（例えば、正常な生物学的サンプル中の）を比較する工程を包含し、これによって、ＴＲ７ポリペプチドの標準的なレベルと比較したＴＲ７ポリペプチドのアッセイされたレベルの増加または減少が、癌および／または過剰増殖性障害を示す。

【０４０６】

ＴＲＡＩＬは、腫瘍細胞を選択的に殺傷することが、幾つかの例において示されている（例えば、Ｏｎｃｏｇｅｎｅ　１９：３３６３－７１（２０００）を参照のこと）。このことは、正常細胞および癌性細胞上でのＴＲＡＩＬレセプターの差次的発現の結果であり得る。従って、特定の実施形態において、ＴＲ７ポリペプチドのアッセイされたレベルの増加は、癌および／または過剰増殖性障害を示す。

【０４０７】

他の報告は、腫瘍細胞によって減少したＴＲ７発現は、腫瘍細胞が、免疫系を回避する機構であり得る（例えば、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｏｎｃｏｌ．１６：９１７－２５（２０００）を参照のこと）。従って、他の特定の実施形態において、ＴＲ７ポリペプチドのアッセイされたレベルの減少は、癌および／または過剰増殖性障害を示す。

【０４０８】

本発明の１つの局面は、動物、好ましくは哺乳動物、そして最も好ましくはヒトにおける、ＴＲ７の異常な発現と関連する疾患または障害の検出および診断である。１つの実施形態において、診断は、以下：ａ）ＴＲ７ポリペプチドに免疫特異的に結合する本発明の有効量の標識化抗体（その抗体フラグメントまたは改変体を含むか、あるいはそれらからなる分子、を含む）を被験体に（例えば、非経口的に、皮下に、または腹腔内に）投与する工程；ｂ）このＴＲ７ポリペプチドが発現する被験体内の部位でこの標識化抗体が優先的に濃縮することを可能にするために（および結合していない標識化分子がバックグラウンドレベルまで除去されるために）投与後、時間間隔を待つ工程；ｃ）バックグラウンドレベルを決定する工程；およびｄ）この被験体中の標識化抗体を検出する工程、を包含し、その結果、このバックグラウンドレベルを越え、そして疾患または障害なしに人において観察されるレベルを越えるかまたは下回る標識化抗体またはそのフラグメントの検出は、この被験体がＴＲ７ポリペプチドの異常な発現と関連する特定の疾患または障害を有することを示す。バックグラウンドレベルは、特定の系について以前に決定された標準的な値と、検出された標識化分子の量を比較する工程を包含する種々の方法により決定され得る。

【０４０９】

被験体の大きさおよび使用される画像化システムが、診断の画像を作製するために必要である画像化部分の量を決定するということは、当該分野において理解される。放射性同位体部分の場合、ヒト被験体について、注入される放射能の量は、通常、約５～２０ミリキュリーの範囲の^{99}Ｔｃである。次いで、標識化抗体は、特定のタンパク質を含む細胞の位置で優先的に蓄積する。インビボでの腫瘍の画像化は、Ｓ．Ｗ．Ｂｕｒｃｈｉｅｌら、「Ｉｍｍｕｎｏｐｈａｒｍａｃｏｋｉｎｅｔｉｃｓ　ｏｆ　Ｒａｄｉｏｌａｂｅｌｅｄ　Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ　ａｎｄ　Ｔｈｅｉｒ　Ｆｒａｇｍｅｎｔｓ」（Ｔｕｍｏｒ　Ｉｍａｇｉｎｇ、第１３章：Ｔｈｅ　Ｒａｄｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ　ｏｆ　Ｃａｎｃｅｒ，Ｓ．Ｗ．ＢｕｒｃｈｉｅｌおよびＢ．Ａ．Ｒｈｏｄｅｓ編、Ｍａｓｓｏｎ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｉｎｃ．（１９８２）において、記載される。

【０４１０】

使用する標識の型および投与の様式を含む、いくつかの変動に依存して、標識化分子が被験体中の部位に優先的に濃縮することを可能にするため、および結合していない標識化分子がバックグラウンドレベルまで除去されるための投与後の時間間隔は、６～４８時間または６～２４時間または６～１２時間である。別の実施形態において、投与後の時間間隔は、５～２０日間または５～１０日間である。

【０４１１】
１つの実施形態において、疾患または障害をモニターすることは、疾患または障害を診断するための方法を繰り返すことによって実施される（例えば、最初の診断から１ヶ月後、最初の診断から６ヶ月後、最初の診断から１年後、など）。
【０４１２】
標識化分子の存在は、インビボスキャニングについての当該分野で公知の方法を使用して患者中で検出され得る。これらの方法は、使用される標識の型に依存する。当業者は、特定の標識を検出するための適切な方法を決定することができる。本発明の診断方法において使用され得る方法およびデバイスは、コンピュータ断層撮影法（ＣＴ）、体全体のスキャン（例えば、陽子（ｐｏｓｉｔｉｏｎ）放射断層撮影法（ＰＥＴ））、磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）、および超音波診断法を含むが、これらに限定されない。
【０４１３】
特定の実施形態において、分子を放射性同位体で標識し、そして放射応答外科的機器（ｒａｄｉａｔｉｏｎ ｒｅｓｐｏｎｓｉｖｅ ｓｕｒｇｉｃａｌ ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔ）（Ｔｈｕｒｓｔｏｎら、米国特許第５，４４１，０５０号）を使用して患者中で検出する。別の実施形態において、分子を蛍光化合物で標識し、そして蛍光応答スキャニング機器を使用して患者中で検出する。別の実施形態において、分子を陽電子放射金属で標識し、そして陽電子放射断層撮影法を使用して患者中で検出する。さらに別の実施形態において、分子を常磁性標識で標識し、そして磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）を使用して患者中で検出する。
【０４１４】
（抗体の治療用途）
ＴＲ７に免疫特異的に結合する本発明の１つ以上の抗体（その抗体フラグメントまたは改変体を含むか、あるいはそれらからなる分子、を含む）は、治療薬として身体に局所的または全身的に使用され得る。本発明はさらに、抗体ベースの治療に関し、この治療は、１つ以上の開示された疾患、障害、または状態を予防または処置するために、動物、好ましくは哺乳動物、そして最も好ましくはヒトの患者に、本発明の抗体（その抗体フラグメントまたは改変体を含むか、あるいはそれらからなる分子、を含む）を投与する工程を包含する。本発明の治療化合物としては、本発明の抗体ならびに本明細書中に記載されるような本発明の抗体（ならびに抗イディオタイプ抗体）をコードする核酸が挙げられるが、これらに限定されない。１つの実施形態において、本発明の抗体は、疾患、障害または状態（本明細書中に記載される任意の１つ以上の疾患、障害、または状態を含むがこれらに限定されない）を処置、改善または予防するために使用され得る。疾患、障害または状態の処置および／または予防は、それらの疾患、障害または状態に関連した症状を緩和する工程を含むが、これに限定されない。本発明の抗体は、当該分野で公知であるか、または本明細書中に記載されるように、薬学的に受容可能な組成物中に提供され得る。特定の実施形態において、本発明の抗体の特性は、以下の実施例に記載されるように、この抗体を、これまで記載されたＴＲ７結合抗体より良好な治療薬にする。
【０４１５】
（癌を処置するための抗体の治療的使用）
非常に好ましい実施形態において、ＴＲ７に結合し、ＴＲ７発現細胞のアポトーシスを刺激する本発明の抗体は、癌を処置、予防または緩和するために使用される。他の非常に好ましい実施形態において、ＴＲ７ポリペプチドに結合する本発明の抗体は、癌を処置、予防または緩和するために使用される。特定の実施形態において、本発明の抗体は、癌および他の関連障害の進行または転移を阻害するために使用される。癌および関連障害としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：結腸癌、頚部癌、白血病（急性白血病（例えば、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（骨髄芽細胞性、前骨髄球性、骨髄性単球性、単球性および赤白血病を含む）および慢性白血病（例えば、慢性骨髄性（顆粒球性）白血病、および慢性リンパ性白血病）を含む）、真性赤血球増加症、リンパ腫（例えば、ホジキン病および非ホジキン病）、多発性骨髄腫、ヴァルデンストレームマクロ大

グロブリン血症、重鎖病および固形腫瘍（肉腫および癌腫（例えば、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫（ｅｎｄｏｔｈｅｌｉｏｓａｒｃｏｍａ）、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、骨膜腫（ｓｙｎｏｖｉｏｍａ）、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、膵臓癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭状癌、乳頭状腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原性癌、腎細胞癌、肝細胞癌、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胎生期癌、ウィルムス腫瘍、精巣腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽細胞腫、頭蓋咽頭腫、脳室上衣細胞腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫、乏突起神経膠腫、髄膜腫（ｍｅｎａｎｇｉｏｍａ）、黒色腫、神経芽細胞腫、および網膜芽細胞腫）が挙げられるが、これらに限定されない）。

【０４１６】

非常に好ましい実施形態において、ＴＲ７に結合し、ＴＲ７発現細胞のアポトーシスを刺激する本発明の抗体は、腎臓癌を処置、予防または緩和するために使用される。他の好ましい実施形態において、ＴＲ７に結合する本発明の抗体は、腎臓癌を処置、予防または緩和するために使用される。

【０４１７】

非常に好ましい実施形態において、ＴＲ７に結合し、ＴＲ７発現細胞のアポトーシスを刺激する本発明の抗体は、黒色腫を処置、予防または緩和するために使用される。他の好ましい実施形態において、ＴＲ７に結合する本発明の抗体は、黒色腫を処置、予防または緩和するために使用される。

【０４１８】

非常に好ましい実施形態において、ＴＲ７に結合し、ＴＲ７発現細胞のアポトーシスを刺激する本発明の抗体は、肝臓の癌（例えば、肝細胞癌）を処置、予防または緩和するために使用される。他の好ましい実施形態において、ＴＲ７に結合する本発明の抗体は、肝臓の癌（例えば、肝細胞癌）を処置、予防または緩和するために使用される。

【０４１９】

非常に好ましい実施形態において、ＴＲ７に結合し、ＴＲ７発現細胞のアポトーシスを刺激する本発明の抗体は、中枢神経系の癌（例えば、髄芽細胞腫、神経芽細胞腫および神経膠腫）を処置、予防または緩和するために使用される。他の好ましい実施形態において、ＴＲ７に結合する本発明の抗体は、中枢神経系の癌（例えば、髄芽細胞腫、神経芽細胞腫および神経膠芽細胞腫）を処置、予防または緩和するために使用される。

【０４２０】

非常に好ましい実施形態において、ＴＲ７に結合し、ＴＲ７発現細胞のアポトーシスを刺激する本発明の抗体は、多発性骨髄腫を処置、予防または緩和するために使用される。他の好ましい実施形態において、ＴＲ７に結合する本発明の抗体は、多発性骨髄腫を処置、予防または緩和するために使用される。

【０４２１】

他の非常に好ましい実施形態において、ＴＲ７を結合し、ＴＲ７発現細胞のアポトーシスを刺激する本発明の抗体は、非ホジキンリンパ腫を処置、予防または緩和するために使用される。他の好ましい実施形態において、ＴＲ７を結合する本発明の抗体は、非ホジキンリンパ腫を処置、予防または緩和するために使用される。

【０４２２】

非常に好ましい実施形態において、ＴＲ７を結合し、ＴＲ７発現細胞のアポトーシスを刺激する本発明の抗体は、前立腺癌および転移性前立腺癌を処置、予防または緩和するために使用される。他の好ましい実施形態において、ＴＲ７を結合する本発明の抗体は、前立腺癌および転移性前立腺癌を処置、予防または緩和するために使用される。

【０４２３】

本発明に従って、肺癌腫組織、膀胱癌腫組織、および卵巣癌腫組織上でのＴＲＡＩＬレセプターＴＲ７の発現が実証された。さらに、本発明に従って、ＴＲＡＩＬレセプターＴＲ７が、原発性の胸部、結腸、肺および胃の腫瘍組織上で発現されることが実証された。

【０４２４】
従って、非常に好ましい実施形態において、ＴＲ７を結合し、ＴＲ７発現細胞のアポトーシスを刺激する本発明の抗体は、肺癌（非小細胞肺癌を含むが、これらに限定されない）を処置するために使用される。他の好ましい実施形態において、ＴＲ７を結合する本発明の抗体は、肺癌（非小細胞肺癌を含むが、これらに限定されない）を処置するために使用される。

【０４２５】
他の非常に好ましい実施形態において、ＴＲ７を結合し、ＴＲ７発現細胞のアポトーシスを刺激する本発明の抗体は、膀胱癌を処置するために使用される。他の好ましい実施形態において、ＴＲ７を結合する本発明の抗体は、膀胱癌を処置するために使用される。

【０４２６】
他の非常に好ましい実施形態において、ＴＲ７を結合し、ＴＲ７発現細胞のアポトーシスを刺激する本発明の抗体は、卵巣癌を処置するために使用される。他の好ましい実施形態において、ＴＲ７を結合する本発明の抗体は、卵巣癌を処置するために使用される。

【０４２７】
他の非常に好ましい実施形態において、ＴＲ７を結合し、ＴＲ７発現細胞のアポトーシスを刺激する本発明の抗体は、乳癌および転移した乳癌を処置するために使用される。他の好ましい実施形態において、ＴＲ７を結合する本発明の抗体は、乳癌および転移した乳癌を処置するために使用される。

【０４２８】
他の非常に好ましい実施形態において、ＴＲ７を結合し、ＴＲ７発現細胞のアポトーシスを刺激する本発明の抗体は、結腸癌および／または結腸直腸癌を処置するために使用される。他の好ましい実施形態において、ＴＲ７を結合する本発明の抗体は、結腸癌および／または結腸直腸癌を処置するために使用される。

【０４２９】
他の非常に好ましい実施形態において、ＴＲ７を結合し、ＴＲ７発現細胞のアポトーシスを刺激する本発明の抗体は、胃癌を処置するために使用される。他の好ましい実施形態において、ＴＲ７を結合する本発明の抗体は、胃癌を処置するために使用される。

【０４３０】
他の非常に好ましい実施形態において、ＴＲ７を結合し、ＴＲ７発現細胞のアポトーシスを刺激する本発明の抗体は、腎臓癌、黒色腫、膵臓癌および肝臓の癌（例えば、肝細胞癌）を処置、予防または緩和するために使用される。他の好ましい実施形態において、ＴＲ７を結合する本発明の抗体は、腎臓癌、黒色腫、膵臓癌および肝臓の癌（例えば、肝細胞癌）を処置、予防または緩和するために使用される。

【０４３１】
他の非常に好ましい実施形態において、ＴＲ７を結合し、ＴＲ７発現細胞のアポトーシスを刺激する本発明の抗体は、白血病を処置、予防または緩和するために使用される。他の好ましい実施形態において、ＴＲ７を結合する本発明の抗体は、白血病を処置、予防または緩和するために使用される。

【０４３２】
他の非常に好ましい実施形態において、ＴＲ７を結合し、ＴＲ７発現細胞のアポトーシスを刺激する本発明の抗体は、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）を処置、予防または緩和するために使用される。他の好ましい実施形態において、ＴＲ７を結合する本発明の抗体は、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）を処置、予防または緩和するために使用される。

【０４３３】
他の非常に好ましい実施形態において、ＴＲ７を結合し、ＴＲ７発現細胞のアポトーシスを刺激する本発明の抗体は、脊髄形成異常症候群を処置、予防または緩和するために使用される。他の好ましい実施形態において、ＴＲ７を結合する本発明の抗体は、脊髄形成異常症候群を処置、予防または緩和するために使用される。

【０４３４】

他の非常に好ましい実施形態において、ＴＲ７を結合し、ＴＲ７発現細胞のアポトーシスを刺激する本発明の抗体は、骨の癌（ユーイング肉腫および骨肉腫が挙げられるが、これらに限定されない）を処置、予防または緩和するために使用される。他の好ましい実施形態において、ＴＲ７を結合する本発明の抗体は、骨の癌（ユーイング肉腫および骨肉腫が挙げられるが、これらに限定されない）を処置、予防または緩和するために使用される。

【０４３５】

別の実施形態において、ＴＲ７を結合し、必要に応じてＴＲ７発現細胞のアポトーシスを刺激する本発明の抗体は、細胞生存の増大、またはアポトーシスの阻害と関連する疾患および／または障害を処置するために使用され、これらの疾患および／または障害としては、以下が挙げられる：癌（例えば、濾胞性リンパ腫、ｐ５３変異を有する癌腫、およびホルモン依存性腫瘍（結腸癌、心臓の腫瘍、膵臓癌、黒色腫、網膜芽細胞腫、神経膠芽細胞腫、肺癌、腸の癌、精巣癌、胃癌、神経芽腫、粘液腫、筋腫、リンパ腫、内皮腫、骨芽細胞種、破骨細胞腫、骨肉腫、軟骨肉腫、腺腫、乳癌、前立腺癌、カポージ肉腫および卵巣癌が挙げられるが、これらに限定されない）；自己免疫障害（例えば、多発性硬化症、シェーグレン症候群、橋本甲状腺炎、胆汁性肝硬変、ベーチェット病、クローン病、多発性筋炎、全身性エリテマトーデスおよび免疫関連糸球体腎炎、慢性関節リウマチ）およびウイルス感染（例えば、ヘルペスウイルス、ポックスウイルスおよびアデノウイルス）、対宿主性移植片病、急性移植片拒絶、ならびに慢性移植片拒絶。好ましい実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、癌（特に上記の癌）の増殖、進行、および／または転移を阻害するために使用される。好ましい実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、インビトロまたはインビボで肝臓毒性ではない。

【０４３６】

好ましい実施形態において、上記の癌を処置、予防または緩和するために使用される本発明の抗体は、ＴＲ７に特異的かつ／または優先的に結合する。他の好ましい実施形態において、上記の癌を処置、予防または緩和するために使用される本発明の抗体は、ＴＲ７およびＴＲ４を特異的かつ／または優先的に結合する。

【０４３７】

（抗体のさらなる治療的用途）

別の実施形態において、本発明は、ＴＲ７発現細胞の増殖を阻害またはこの細胞を殺傷するための方法および組成物を提供し、この方法は、このようなＴＲ７発現細胞の増殖の阻害またはこの細胞の殺傷が所望される動物に、本発明の抗体または抗体組成物（例えば、抗体フラグメントおよび改変体、抗体混合物、抗体多量体、本発明の融合タンパク質、ならびに化学療法剤のような他の治療化合物と組み合わせた抗体）を、ＴＲ７発現細胞の増殖の阻害またはこの細胞を殺傷するに有効な量で投与する工程を包含するか、あるいはこの工程からなる。

【０４３８】

一局面において、本発明は、ＴＮＦファミリーリガンド（特にＴＲＡＩＬ（配列番号７２））によって誘導されるアポトーシスを増強するための方法に関し、この方法は、ＴＲ７ポリペプチドを発現する細胞に、有効量の本発明の抗体、好ましくは、ＴＲ７媒介シグナル伝達を誘導または増大しうるアゴニスト性抗ＴＲ７抗体を投与する工程を包含する。別の局面において、本発明は、ＴＮＦファミリーリガンド（特にＴＲＡＩＬ（配列番号７２））よって誘導されるアポトーシスを増強するための方法に関し、この方法は、ＴＲ７ポリペプチドおよび／またはＴＲ４ポリペプチドを発現する細胞に、有効量の本発明の抗体、好ましくは、ＴＲ７および／またはＴＲ４媒介シグナル伝達を誘導または増大しうる、ＴＲ７およびＴＲ４の両方を特異的に結合するアゴニスト性抗体を投与する工程を包含する。好ましくは、ＴＲ７および／またはＴＲ４媒介シグナル伝達は、減少したアポトーシスまたは減少したサイトカインおよび接着分子の発現が示される疾患を処置するために、本発明の抗体によって増大または誘導される。

【０４３９】

一局面において、本発明は、ＴＲ７および／またはＴＲ４を発現する細胞のアポトーシスを誘導するための方法に関し、この方法は、ＴＲ７および／またはＴＲ４を発現する細胞に、有効量の本発明の抗体、好ましくは、アゴニスト性抗ＴＲ７抗体、ならびに／またはＴＲＡＩＬレセプター媒介シグナル伝達（特に、ＴＲ７およびＴＲ４媒介シグナル伝達）を誘導または増大し得る抗ＴＲ７および抗ＴＲ４抗体（すなわち、ＴＲ７およびＴＲ４の両方を免疫特異的に結合する抗体）を投与する工程を包含する。

【０４４０】

さらなる局面において、本発明は、ＴＮＦファミリーリガンド（特にＴＲＡＩＬ（配列番号７２））によって誘導されるアポトーシスを阻害するための方法に関し、この方法は、ＴＲ７ポリペプチドを発現する細胞に、有効量の本発明の抗体、好ましくは、ＴＲ７媒介シグナル伝達を減少し得るアンタゴニスト性抗ＴＲ７抗体を投与する工程を包含する。別の局面において、本発明は、ＴＮＦファミリーリガンド（特に、ＴＲＡＩＬ（配列番号７２））によって誘導されるアポトーシスを阻害するための方法に関し、この方法は、ＴＲ７ポリペプチドおよび／またはＴＲ４ポリペプチドを発現する細胞に、有効量の本発明の抗体、好ましくは、ＴＲ４および／またはＴＲ７媒介シグナル伝達を減少し得る、ＴＲ７およびＴＲ４の両方を特異的に結合するアンタゴニスト性抗体を投与する工程を包含する。好ましくは、ＴＲ７および／またはＴＲ４媒介シグナル伝達は、増大したアポトーシスまたはＮＦκＢ発現が示される疾患を処置するために、減少される。

【０４４１】

一局面において、本発明は、ＴＲ７および／またはＴＲ４を発現する細胞のアポトーシスを阻害するための方法に関し、この方法は、ＴＲ７および／またはＴＲ４を発現する細胞に、有効量の本発明の抗体、好ましくは、ＴＲＡＩＬレセプター媒介シグナル伝達（特にＴＲ７およびＴＲ４媒介シグナル伝達）を減少しうる、アンタゴニスト性抗ＴＲ７抗体、ならびに／または抗ＴＲ７および抗ＴＲ４抗体（すなわち、ＴＲ７およびＴＲ４の両方を免疫特異的に結合する抗体）を投与する工程を包含する。

【０４４２】

ＴＲ７「アゴニスト」によって、ＴＲＡＩＬレセプターによって媒介されるアポトーシスを増強または高め得る天然に存在する化合物および合成化合物が意図される。ＴＲ７「アンタゴニスト」によって、ＴＲＡＩＬレセプターによって媒介されるアポトーシスを阻害しうる天然に存在する化合物または合成化合物が意図される。本発明の任意の候補「アゴニスト」または「アンタゴニスト」は、それぞれ、増強または阻害し得るか否かに拘わらず、アポトーシスは、当該分野で公知のＴＮＦファミリーリガンド／レセプター細胞応答アッセイ（以下により詳細に記載されるものを含む）を使用して決定されうる。

【０４４３】

本発明の抗体は、ＴＲ７またはＴＲ７リガンドの異常な発現および／または活性と関連する疾患、障害または状態を処置、緩和または予防するために使用されうる。これらの疾患、障害または状態としては、本明細書中に記載される疾患、障害または状態のうちのいずれか１つ以上が挙げられるが、これらに限定されない。異常なＴＲ７の発現および／または活性あるいは異常なＴＲ７リガンドの発現および／または活性と関連する疾患、障害または状態の処置および／または予防としては、それらの疾患、障害または状態と関連する症状を緩和することが挙げられるが、これらに限定されない。本発明の抗体は、当該分野で公知のようにまたは本明細書中で記載されるように、薬学的に受容可能な組成物中に提供されうる。

【０４４４】

さらに、ＴＲＡＩＬレセプター媒介生物学的活性（例えば、ＴＲＡＩＬレセプター発現細胞におけるアポトーシスの誘導）を活性化する本発明の抗体（抗体フラグメントまたはそれらの改変体を含む分子、あるいはこれらからなる分子を含む）は、本明細書中に記載の疾患または障害（特に、癌および他の過増殖性障害）を処置、予防または緩和するために、動物に投与されうる。これらの抗体は、例えば、ＴＲＡＩＬレセプターにおけるコンホメーション変化を誘導することによって、ＴＲＡＩＬレセプターの生物学的活性の全て

またはサブセットのいずれかを高め得るかまたは活性化しうる。特定の実施形態において、その抗体の非存在下でＴＲ７活性に対して、ＴＲ７活性を、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、少なくとも２倍、少なくとも３倍、少なくとも４倍、少なくとも５倍、少なくとも１０倍、少なくとも２０倍、少なくとも５０倍、または少なくとも１００倍増大させる本発明の抗体は、疾患または障害を処置、予防または緩和するために動物に投与される。別の実施形態において、その抗体または抗体フラグメントおよび／または抗体改変体の非存在下でＴＲ７活性に対して、ＴＲ７活性を少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、少なくとも２倍、少なくとも３倍、少なくとも４倍、少なくとも５倍、少なくとも１０倍、少なくとも２０倍、少なくとも５０倍、または少なくとも１００倍増大させる、抗体の組み合わせ、抗体フラグメントの組み合わせ、抗体改変体の組み合わせ、または抗体、抗体フラグメントおよび／または抗体改変体の組み合わせは、疾患または障害を処置、予防または緩和するために、動物に投与される。

【０４４５】

さらに、ＴＲ７媒介生物学的活性（例えば、ＴＲ７発現細胞におけるアポトーシスの誘導）を活性化する本発明の抗体（抗体フラグメントまたはこれらの改変体を含む分子か、あるいはこれらからなる分子を含む）は、異常なＴＲ７発現、ＴＲ７機能の欠如、異常なＴＲ７リガンド発現、またはＴＲ７リガンド機能の欠如と関連する、疾患または障害を処置、予防または緩和するために、動物に投与されうる。これらの抗体は、例えば、ＴＲＡＩＬレセプターのコンホメーション変化を誘導することによって、ＴＲＡＩＬレセプターの生物学的活性の全てまたはサブセットのいずれかを高め得るかまたは活性化しうる。特定の実施形態において、その抗体の非存在下でＴＲ７活性に対して、ＴＲ７活性を少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、少なくとも２倍、少なくとも３倍、少なくとも４倍、少なくとも５倍、少なくとも１０倍、少なくとも２０倍、少なくとも５０倍、または少なくとも１００倍増大させる本発明の抗体は、異常なＴＲ７発現、ＴＲ７機能の欠如、異常なＴＲ７リガンド発現、またはＴＲ７リガンド機能の欠如と関連する、疾患または障害を処置、予防または緩和するために、動物に投与される。別の実施形態において、その抗体、抗体フラグメントおよび／または抗体改変体の非存在下でＴＲ７活性に対して、ＴＲ７活性を少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、少なくとも２倍、少なくとも３倍、少なくとも４倍、少なくとも５倍、少なくとも１０倍、少なくとも２０倍、少なくとも５０倍、または少なくとも１００倍増大させる抗体の組み合わせ、抗体フラグメントの組み合わせ、抗体改変体の組み合わせ、または抗体、抗体フラグメントおよび／もしくは抗体改変体の組み合わせは、異常なＴＲ７発現、ＴＲ７機能の欠如、異常なＴＲ７リガンド発現、またはＴＲ７リガンド機能の欠如と関連する、疾患または障害を処置、予防または緩和するために、動物に投与される。

【０４４６】
ＴＲＡＩＬレセプター、好ましくはＴＲ７シグナル伝達のアゴニストまたはアンタゴニストとして機能する本発明の抗体（抗体フラグメントまたはそれらの改変体を含む分子か、あるいはこれらからなる分子を含む）は、異常なＴＲ７発現、ＴＲ７機能の欠如、異常なＴＲ７リガンド発現、またはＴＲ７リガンド機能の欠如と関連する疾患または障害を処置、予防または緩和するために、動物に投与されうる。例えば、ＴＲ７へのＴＲＡＩＬ結合の作用を、完全にまたは部分的に模倣する本発明の抗体、ＴＲ７アゴニストは、異常なＴＲ７発現、ＴＲ７機能の欠如、異常なＴＲ７リガンド発現、またはＴＲ７リガンド機能の欠如と関連する疾患または障害を処置、予防または緩和するために、動物に投与されうる。代替的な例として、ＴＲ７とそのリガンドとの間の相互作用を破壊または防止するか、またはＴＲ７を介するシグナル伝達を阻害、低下もしくは防止する本発明の抗体は、異常なＴＲ７発現、ＴＲ７機能の欠如、異常なＴＲ７リガンド発現、またはＴＲ７リガンド機能の欠如と関連する疾患または障害を処置、予防または緩和するために、動物に投与されうる。ＴＲ７がそのリガンドに結合することから妨げないが、ＴＲ７シグナル伝達を阻害またはダウンレギュレートする本発明の抗体は、異常なＴＲ７発現、ＴＲ７機能の欠如、異常なＴＲ７リガンド発現、またはＴＲ７リガンド機能の欠如と関連する疾患または障害を処置、予防または緩和するために、動物に投与されうる。本発明の抗体がＴＲ７シグナル伝達を高めるか、阻害するか、アップレギュレートするかまたはダウンレギュレートする能力は、本明細書中に記載の技術またはそうでなければ当該分野で公知の技術によって決定されうる。例えば、ＴＲＡＩＬ誘導レセプター活性化およびシグナル伝達分子の活性化は、免疫沈降、続いてウェスタンブロット分析（例えば、本明細書中に記載のように）によって、ＦＡＤＤおよびＴＲＡＤＤのようなアダプタタンパク質の、ＴＲ７との会合を検出することによって決定されうる。

【０４４７】
さらに、ＴＲ７媒介生物学的活性（例えば、ＴＲ７発現細胞におけるアポトーシスの誘導）を活性化する本発明の抗体（抗体フラグメントまたはそれらの改変体を含む分子か、あるいはこれらからなる分子を含む）は、異常なＴＲ７発現、ＴＲ７機能の欠如、異常なＴＲ７リガンド発現、またはＴＲ７リガンド機能の欠如と関連する疾患または障害を処置、予防または緩和するために、動物に投与されうる。これらの抗体は、例えば、ＴＲＡＩＬレセプターのコンホメーション変化を誘導することによって、ＴＲＡＩＬレセプターの生物学的活性の全てまたはサブセットのいずれかを高め得るかまたは活性化しうる。特定の実施形態において、その抗体の非存在下でＴＲ７活性に対して、ＴＲ７活性を少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、少なくとも２倍、少なくとも３倍、少なくとも４倍、少なくとも５倍、少なくとも１０倍、少なくとも２０倍、少なくとも５０倍、または少なくとも１００倍増大させる本発明の抗体は、異常なＴＲ７発現、ＴＲ７機能の欠如、異常なＴＲ７リガンド発現、またはＴＲ７リガンド機能の欠如と関連する、疾患または障害を処置、予防または緩和するために、動物に投与される。別の実施形態において、その抗体または抗体フラグメントおよび／または抗体改変体の非存在下でＴＲ７活性に対して、ＴＲ７活性を少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、少なくとも２倍、少なくとも３倍、少なくとも４倍、少なくとも５倍、少なくとも１０倍、少なくとも２０倍、少なくとも５０倍、または少なくとも１００倍増大させる、抗体の組み合わせ、抗体フラグメントの組み合わせ、抗体改変体の組み合わせ、または抗体、抗体フラグメントおよび／または抗体改

変体の組み合わせは、異常なＴＲ７発現、ＴＲ７機能の欠如、異常なＴＲ７リガンド発現、またはＴＲ７リガンド機能の欠如と関連する、疾患または障害を処置、予防または緩和するために、動物に投与される。

【０４４８】

特定の実施形態において、抗体の非存在下でＴＲ７活性に対して、ＴＲ７活性（例えば、アポトーシスの刺激）を少なくとも９５％、少なくとも９０％、少なくとも８５％、少なくとも８０％、少なくとも７５％、少なくとも７０％、少なくとも６０％、少なくとも５０％、少なくとも４５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも３５％、少なくとも３０％、少なくとも２５％、少なくとも２０％、または少なくとも１０％、完全にまたは部分的に阻害またはダウンレギュレートする、本発明の抗体（抗体フラグメントまたはそれらの改変体を含む分子か、あるいはこれらからなる分子を含む）は、異常なＴＲ７発現、過剰なＴＲ７機能、異常なＴＲ７リガンド発現、または過剰なＴＲ７リガンド機能と関連する、疾患または障害を処置、予防または緩和するために、動物に投与される。別の実施形態において、その抗体または抗体フラグメントおよび／または抗体改変体の非存在下でＴＲ７活性に対して、ＴＲ７活性を少なくとも９５％、少なくとも９０％、少なくとも８５％、少なくとも８０％、少なくとも７５％、少なくとも７０％、少なくとも６５％、少なくとも６０％、少なくとも５５％、少なくとも５０％、少なくとも４５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも３５％、少なくとも３０％、少なくとも２５％、少なくとも２０％、または少なくとも１０％、阻害またはダウンレギュレートする、抗体の組み合わせ、抗体フラグメントの組み合わせ、抗体改変体の組み合わせ、または抗体、抗体フラグメントおよび／もしくは改変体の組み合わせは、異常なＴＲ７発現、過剰なＴＲ７機能、異常なＴＲ７リガンド発現、または過剰なＴＲ７リガンド機能と関連する、疾患または障害を処置、予防または緩和するために、動物に投与される。

【０４４９】

１つの実施形態において、本発明の治療組成物または薬学的組成物は、増大したアポトーシスと関連する疾患または障害（ＡＩＤＳ、神経変性障害（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、色素性網膜炎、小脳変性）、脊髄形成異常症候群（例えば、再生不良性貧血）、虚血性傷害（例えば、心筋梗塞、発作および再灌流傷害によって引き起こされるもの）、毒素誘導性肝臓疾患（例えば、アルコールによって引き起こされるもの）、敗血性ショック、悪液質および食欲不振が挙げられるが、これらに限定されない）を処置、予防または緩和するために、動物に投与される。別の実施形態において、本発明の治療組成物または薬学的組成物は、骨髄の不全（例えば、再生不良性貧血および脊髄形成異常症候群）を処置、予防または緩和するために、動物に投与される。

【０４５０】

本発明の治療組成物または薬学的組成物はまた、器官拒絶もしくは対宿主性移植片病（ＧＶＨＤ）ならびに／またはこれらと関連した状態を処置、予防または緩和するために投与されうる。器官拒絶は、免疫応答を通じて、移植された組織の宿主免疫細胞による破壊によって生じる。同様に、免疫応答はまた、ＧＶＨＤに関与するが、この場合、外来の移植した免疫細胞が、宿主の組織を破壊する。免疫細胞エフェクタ機能により誘導される細胞死は、アポトーシス死である。従って、本発明の抗体（例えば、アポトーシスを阻害する抗体）の投与は、器官拒絶またはＧＶＨＤを予防するにあたって有効な治療であり得る。

【０４５１】

別の実施形態において、本発明の治療組成物または薬学的組成物は、感染性疾患を処置、予防または緩和するために、動物に投与される。感染性疾患としては、以下が挙げられる：酵母感染、真菌感染、ウイルス感染および細菌感染と関連する疾患。本発明に従って処置または予防されうるウイルス疾患と関連するウイルスとしては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：レトロウイルス（例えば、ヒトＴ細胞向性ウイルス（ＨＴＬＶ）Ｉ型およびＩＩ型、ならびにヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ））、ヘルペスウイルス（例えば、単純疱疹ウイルス（ＨＳＶ）Ｉ型およびＩＩ型、エプスタイン－バーウイルス、

ＨＨＶ６－ＨＨＶ８、およびサイトメガロウイルス）、アレナウイルス（例えば、ラッサ熱ウイルス）、パラミクソウイルス（例えば、麻疹ウイルス属ウイルス、ヒトＲＳウイルス、流行性耳下腺炎ウイルス、および肺炎ウイルス）、アデノウイルス、ブンヤウイルス（例えば、ハンタウイルス）、コロナウイルス（ｃｏｒｎａｖｉｒｕｓ）、フィロウイルス（例えば、エボラウイルス）、フラビウイルス（例えば、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）、黄熱病ウイルス、および日本脳炎ウイルス）、ヘパドナウイルス（例えば、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ））、オルソミクソウイルス（ｏｒｔｈｏｍｙｏｖｉｒｕｓ）（例えば、インフルエンザウイルスＡ型、Ｂ型およびＣ型）、パポバウイルス（例えば、パピローマウイルス）、ピコルナウイルス（例えば、ライノウイルス、エンテロウイルスおよびＡ型肝炎ウイルス）、ポックスウイルス、レオウイルス（例えば、ロタウイルス）、トガウイルス（例えば、風疹ウイルス）、ラブドウイルス（例えば、狂犬病ウイルス）。細菌感染と関連する微生物病原体としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｙｏｇｅｎｅｓ、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ、Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ ｇｏｎｏｒｒｈｏｅａ、Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ、Ｃｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｄｉｐｈｔｈｅｒｉａｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｏｔｕｌｉｎｕｍ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｐｅｒｆｒｉｎｇｅｎｓ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｔｅｔａｎｉ、Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｉｎｆｌｕｅｎｚａｅ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｏｚａｅｎａｅ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｒｈｉｎｏｓｃｌｅｒｏｍｏｔｉｓ、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ、Ｖｉｂｒｉｏ ｃｈｏｌｅｒａｅ、Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ、Ｃａｍｐｙｌｏｂａｃｔｅｒ（Ｖｉｂｒｉｏ）ｆｅｔｕｓ、Ｃａｍｐｙｌｏｂａｃｔｅｒ ｊｅｊｕｎｉ、Ａｅｒｏｍｏｎａｓ ｈｙｄｒｏｐｈｉｌａ、Ｂａｃｉｌｌｕｓ ｃｅｒｅｕｓ、Ｅｄｗａｒｄｓｉｅｌｌａ ｔａｒｄａ、Ｙｅｒｓｉｎｉａ ｅｎｔｅｒｏｃｏｌｉｔｉｃａ、Ｙｅｒｓｉｎｉａ ｐｅｓｔｉｓ、Ｙｅｒｓｉｎｉａ ｐｓｅｕｄｏｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ、Ｓｈｉｇｅｌｌａ ｄｙｓｅｎｔｅｒｉａｅ、Ｓｈｉｇｅｌｌａ ｆｌｅｘｎｅｒｉ、Ｓｈｉｇｅｌｌａ ｓｏｎｎｅｉ、Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ ｔｙｐｈｉｍｕｒｉｕｍ、Ｔｒｅｐｏｎｅｍａ ｐａｌｌｉｄｕｍ、Ｔｒｅｐｏｎｅｍａ ｐｅｒｔｅｎｕｅ、Ｔｒｅｐｏｎｅｍａ ｃａｒａｔｅｎｅｕｍ、Ｂｏｒｒｅｌｉａ ｖｉｎｃｅｎｔｉｉ、Ｂｏｒｒｅｌｉａ ｂｕｒｇｄｏｒｆｅｒｉ、Ｌｅｐｔｏｓｐｉｒａ ｉｃｔｅｒｏｈｅｍｏｒｒｈａｇｉａｅ、Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ、Ｔｏｘｏｐｌａｓｍａ ｇｏｎｄｉｉ、Ｐｎｅｕｍｏｃｙｓｔｉｓ ｃａｒｉｎｉｉ、Ｆｒａｎｃｉｓｅｌｌａ ｔｕｌａｒｅｎｓｉｓ、Ｂｒｕｃｅｌｌａ ａｂｏｒｔｕｓ、Ｂｒｕｃｅｌｌａ ｓｕｉｓ、Ｂｒｕｃｃｅｌｌａ ｍｅｌｉｔｅｎｓｉｓ、Ｍｙｃｏｐｌａｓｍａ ｓｐｐ.、Ｒｉｃｋｅｔｔｓｉａ ｐｒｏｗａｚｅｋｉ、Ｒｉｃｋｅｔｔｓｉａ ｔｓｕｔｓｕｇｕｍｕｓｈｉ、Ｃｈｌａｍｙｄｉａ ｓｐｐ.、およびＨｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ ｐｙｌｏｒｉ。

【０４５２】

別の実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、増大したアポトーシスと関連する疾患を処置、予防または緩和するために使用される。これらの疾患としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：ＡＩＤＳ、神経変性障害（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、色素性網膜炎、小脳変性、脳腫瘍もしくはプリオン関連疾患）；自己免疫疾患（例えば、多発性硬化症、慢性関節リウマチ、シェーグレン症候群、橋本甲状腺炎、胆汁性肝硬変、ベーチェット病、クローン病、多発性筋炎、全身性エリテマトーデス免疫関連糸球体腎炎、および慢性関節リウマチ）脊髄形成異常症候群（例えば、再生不良性貧血）、対宿主性移植片病、虚血性傷害（例えば、心筋梗塞、発作および再灌流傷害によって引き起こされるもの）、肝臓傷害（例えば、肝炎関連肝臓傷害、虚血／再灌流傷害、胆汁鬱帯（ｃｈｏｌｅｓｔｏｓｉｓ）（胆管傷害）および肝癌）；毒素誘導性肝臓疾患（例えば、アルコールにより引き起こされるもの）、敗血性ショック、悪液質および食欲不振。好ましい実施形態において、ＴＲＡＩＬがＴＲＡＩＬ

レセプター（この抗体が結合されるが、アポトーシスを生じる生物学的シグナルは伝達しない）に結合しないようにする抗ＴＲ７アンタゴニスト性抗体は、上記の疾患および傷害を処置するために使用される。

【０４５３】

ＨＩＶと関連した病理の多くは、アポトーシスによって媒介される（ＨＩＶ誘導性ネフロパシーおよびＨＩＶ脳炎が挙げられる）。従って、さらなる好ましい実施形態において、本発明の抗体、好ましくは、アンタゴニスト性抗ＴＲ７抗体は、ＡＩＤＳおよびＡＩＤＳと関連する病態を処置するために使用される。本発明の別の実施形態は、ＨＩＶ感染患者におけるＴ細胞のＴＲＡＩＬ媒介性死を低下させるための本発明の抗体の使用に関する。

【０４５４】

さらなる実施形態において、本発明の抗体、特に、拮抗性抗ＴＲ７抗体は、Ｔ細胞アポトーシスの他のインヒビターと組み合わせて投与される。例えば、Ｆａｓ媒介性アポトーシスは、ＨＩＶ個体におけるＴ細胞の減少に関連していた（Ｋａｔｓｉｋｉｓら、Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１８１：２０２９－２０３６，１９９５）。従って、Ｆａｓリガンド媒介性Ｔ細胞死およびＴＲＡＩＬ媒介性Ｔ細胞死の両方に感受性の患者は、ＴＲＡＩＬ／ＴＲ７相互作用をブロックする薬剤、およびＦａｓリガンド／Ｆａｓ相互作用をブロックする薬剤の両方で処置され得る。Ｆａｓに対するＦａｓリガンドの結合をブロックするのに適切な薬剤としては、可溶性Ｆａｓポリペプチド；可溶性Ｆａｓポリペプチドの多量体形態（例えば、ｓＦａｓ／Ｆｃのダイマー）；抗Ｆａｓ抗体（これはアポトーシスを生じる生物学的シグナルを変換することなくＦａｓを結合する）；抗Ｆａｓリガンド抗体（これは、ＦａｓへのＦａｓリガンドの結合をブロックする）；およびＦａｓリガンドのムテイン（これはＦａｓを結合するが、アポトーシスを生じる生物学的シグナルを変換しない）が挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、この方法に従って用いられる抗体は、モノクローナル抗体である。Ｆａｓリガンド／Ｆａｓ相互作用をブロックする（抗Ｆａｓモノクローナル抗体をブロックすることを含む）ために適切な薬剤の例は、国際出願公開番号ＷＯ９５／１０５４０（本明細書中に参考として援用される）に記載される。

【０４５５】

ＴＲ７へのＴＲＡＩＬの結合をブロックする、本発明の抗体と共に投与され得る適切な薬剤としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：可溶性ＴＲ７ポリペプチド（例えば、可溶性形態のＯＰＧ、ＴＲ５（国際出願公開番号ＷＯ９８／３０６９３）；可溶性形態のＴＲ７（国際公開番号ＷＯ９８／３２８５６）；ＴＲ４／ＤＲ５（国際出願公開番号ＷＯ９８／４１６２９）；およびＴＲ１０（国際出願公開番号ＷＯ９８／５４２０２））；多量体形態の可溶性ＴＲ７ポリペプチド；ならびにアポトーシスを生じる生物学的シグナルを変換することなくＴＲ７を結合するＴＲ７抗体、１つ以上のＴＲＡＩＬレセプターへのＴＲＡＩＬの結合をブロックする抗ＴＲＡＩＬ抗体、およびＴＲＡＩＬレセプターを結合するが、アポトーシスを生じる生物学的シグナルを変換しないＴＲＡＩＬのムテイン。

【０４５６】

同種移植片の拒絶において、レシピエント動物の免疫系は、応答に対して以前にプライムされていなかった。なぜなら、ほとんどの部分についての免疫系は、環境的抗原によってのみプライムされるからである。同じ種の他のメンバー由来の組織は、例えば、ウイルスおよび細菌が提示された同じ様式で提示されなかった。同種移植片拒絶の場合、免疫抑制レジメンが、免疫系がエフェクター段階に達するのを防止するように設計される。しかし、異種移植片拒絶の免疫プロファイルは、同種移植片拒絶よりも疾患の再発に類似し得る。疾患再発の場合、ネイティブの膵島細胞の破壊によって証明されるように、免疫系はすでに活性化されている。従って、疾患再発において、免疫系は、すでにエフェクター段階にある。本発明の抗体（例えば、本発明のアゴニスト抗体）は、同種移植片および異種移植片の両方に対する免疫応答を抑制し得る。なぜなら、活性化されそしてエフェクター細胞に分化したリンパ球は、ＴＲ７ポリペプチドを発現し、それにより、アポトーシスを

促進する化合物に対して感受性であるからである。従って、本発明は、免疫寛容組織を作製するための方法をさらに提供する。本発明のアンタゴニストは、炎症性腸疾患の処置においてさらに使用され得る。

【０４５７】

本発明の抗体および抗体組成物は、炎症性疾患（例えば、慢性関節リウマチ、変形性関節症、乾癬、敗血症および炎症性腸疾患）を処置するために有用であり得る。

【０４５８】

さらに、ＴＲ７ポリペプチドのリンパ芽球発現に起因して、本発明の抗体および抗体組成物は、この形態の癌を処置するために使用され得る。さらに、本発明の抗体および抗体組成物は、種々の慢性および急性形態の炎症（例えば、慢性関節リウマチ、変形性関節症、乾癬、敗血症および炎症性腸疾患）を処置するために使用され得る。

【０４５９】

一実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、心臓血管障害（肢虚血のような末梢動脈疾患を含む）を処置するために使用され得る。

【０４６０】

心臓血管障害としては、動動脈瘻（ａｒｔｅｒｉｏ－ａｒｔｅｒｉａｌ　ｆｉｓｔｕｌａ）、動静脈瘻、大脳動静脈先天異常、先天性心欠陥（ｃｏｎｇｅｎｉｔａｌ　ｈｅａｒｔ　ｄｅｆｅｃｔｓ）、肺動脈弁閉鎖症、およびシミター症候群のような心臓血管異常が挙げられる。先天性心欠陥としては、大動脈縮窄、三房心、冠状脈管奇形（ｃｏｒｏｎａｒｙ　ｖｅｓｓｅｌ　ａｎｏｍａｌｉｅｓ）、交差心、右胸心、開存性動脈管（ｐａｔｅｎｔ　ｄｕｃｔｕｓ　ａｒｔｅｒｉｏｓｕｓ）、エブスタイン奇形、アイゼンメンガー複合体、左心室発育不全症候群、左胸心、ファロー四徴症、大血管転位症、両大血管右室起始症、三尖弁閉鎖症、動脈管遺残、および心中隔欠損症（ｈｅａｒｔ　ｓｅｐｔａｌ　ｄｅｆｅｃｔｓ）（例えば、大動脈肺動脈中隔欠損症（ａｏｒｔｏｐｕｌｍｏｎａｒｙ　ｓｅｐｔａｌ　ｄｅｆｅｃｔ）、心内膜床欠損症、リュタンバッシェ症候群、ファロー三徴症、心室心中隔欠損症（ｖｅｎｔｒｉｃｕｌａｒ　ｈｅａｒｔ　ｓｅｐｔａｌ　ｄｅｆｅｃｔｓ））が挙げられる。

【０４６１】

心臓血管障害としてはまた、不整脈、カルチノイド心臓病、高心拍出量（ｈｉｇｈ　ｃａｒｄｉａｃ　ｏｕｔｐｕｔ）、低心拍出量（ｌｏｗ　ｃａｒｄｉａｃ　ｏｕｔｐｕｔ）、心タンポナーデ、心内膜炎（細菌性を含む）、心臓動脈瘤、心停止、うっ血性心不全、うっ血性心筋症、発作性呼吸困難、心臓水腫、心肥大、うっ血性心筋症、左心室肥大、右心室肥大、梗塞後心破裂（ｐｏｓｔ－ｉｎｆａｒｃｔｉｏｎ　ｈｅａｒｔ　ｒｕｐｔｕｒｅ）、心室中隔破裂、心臓弁疾患、心筋疾患、心筋虚血、心内膜液浸出、心外膜炎（梗塞性および結核性を含む）、気心膜症、心膜切開後症候群、右心疾患、リウマチ性心疾患、心室機能不全、充血、心臓血管妊娠合併症（ｃａｒｄｉｏｖａｓｃｕｌａｒ　ｐｒｅｇｎａｎｃｙ　ｃｏｍｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ）、シミター症候群、心血管梅毒、および心血管結核（ｃａｒｄｉｏｖａｓｃｕｌａｒ　ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ）のような心臓病が挙げられる。

【０４６２】

不整脈としては、洞性不整脈、心房性細動、心房粗動、徐脈、期外収縮、アダムズ－ストークス症候群、脚ブロック、洞房ブロック、長ＱＴ症候群（ｌｏｎｇ　ＱＴ　ｓｙｎｄｒｏｍｅ）、副収縮、ローン－ギャノング－レヴァイン症候群、マヘーム型早期興奮症候群（Ｍａｈａｉｍ－ｔｙｐｅ　ｐｒｅ－ｅｘｃｉｔａｔｉｏｎ　ｓｙｎｄｒｏｍｅ）、ウルフ－パーキンソン－ホワイト症候群、洞不全症候群、頻拍、および心室性細動が挙げられる。頻拍としては、発作性頻拍、上室性頻拍、心室固有調律促進、房室結節性再入頻拍（ａｔｒｉｏｖｅｎｔｒｉｃｕｌａｒ　ｎｏｄａｌ　ｒｅｅｎｔｒｙ　ｔａｃｈｙｃａｒｄｉａ）、異所心房性頻拍、異所接合部頻拍、洞房結節性再入頻拍（ｓｉｎｏａｔｒｉａｌ　ｎｏｄａｌ　ｒｅｅｎｔｒｙ　ｔａｃｈｙｃａｒｄｉａ）、洞性頻拍、トルサード・ド・ポワント、および心室性頻拍が挙げられる。

【０４６３】
心臓弁疾患としては、大動脈弁機能不全症、大動脈弁狭窄症、心雑音（ｈｅａｒ ｍｕｒｍｕｒｓ）、大動脈弁逸脱症、僧帽弁逸脱症、三尖弁逸脱症、僧帽弁機能不全、僧帽弁狭窄症、肺動脈弁閉鎖症、肺動脈弁機能不全、肺動脈弁狭窄症、三尖閉鎖症、三尖弁機能不全、および三尖弁狭窄症が挙げられる。
【０４６４】
心筋疾患としては、アルコール性心筋症、うっ血性心筋症、肥大型心筋症、弁下部性大動脈狭搾症、弁下部性肺動脈狭搾症、拘束型心筋症、シャーガス心筋症、心内膜線維弾性症、心内膜心筋線維症、キーンズ症候群、心筋再灌流障害、および心筋炎が挙げられる。
【０４６５】
心筋性虚血としては、狭心症、冠動脈瘤、冠動脈硬化、冠動脈血栓症、冠動脈血管痙攣、心筋梗塞、および心筋気絶（ｍｙｏｃａｒｄｉａｌ ｓｔｕｎｎｉｎｇ）のような冠動脈疾患が挙げられる。
【０４６６】
心臓血管疾患としてはまた、動脈瘤、血管形成異常、血管腫症、細菌性血管腫症状、ヒッペル－リンダラ疾患（Ｈｉｐｐｅｌ－Ｌｉｎｄａｕ Ｄｉｓｅａｓｅ）、クリペル－トルノネー－ウェーバー症候群、スタージ－ウェーバー症候群、血管運動神経性水腫、大動脈疾患、高安動脈炎、大動脈炎、ルリーシュ症候群、動脈閉塞疾患、動脈炎、動脈内膜炎（ｅｎａｒｔｅｒｉｔｉｓ）、結節性多発性動脈炎、脳血管障害、糖尿病性血管障害、糖尿病性網膜症、塞栓症、血栓症、先端紅痛症、痔、肝静脈閉塞障害、高血圧、低血圧、虚血、末梢血管障害、静脈炎、肺静脈閉塞疾患、高血圧、低血圧、虚血、末梢血管疾患、静脈炎、肺静脈閉塞疾患、レーノー病、ＣＲＥＳＴ症候群、網膜静脈閉塞、シミター症候群、上大静脈症候群、毛細血管拡張症、毛細血管拡張性運動失調（ａｔａｃｉａ ｔｅｌａｎｇｉｅｃｔａｓｉａ）、遺伝性出血性毛細管拡張症、精索静脈瘤、拡張蛇行静脈、静脈瘤性潰瘍、脈管炎、および静脈機能不全のような血管疾患が挙げられる。
【０４６７】
動脈瘤としては、解離性動脈瘤、偽動脈瘤、感染した動脈瘤、破裂した動脈瘤、大動脈性動脈瘤、大脳性動脈瘤、冠動脈瘤、心動脈瘤、および腸骨性動脈瘤が挙げられる。
【０４６８】
動脈閉塞疾患としては、動脈硬化症、間欠性跛行、頸動脈狭窄症、線維筋性形成異常、腸間膜性血管閉塞、モヤモヤ病、腎動脈閉塞、網膜動脈閉塞、および閉塞性血栓性血管炎が挙げられる。
【０４６９】
脳血管障害としては、頸動脈疾患、脳のアミロイドアンギオパシー、大脳動脈瘤、大脳無酸素症、大脳動脈硬化、大脳動静脈先天異常、大脳動脈疾患、大脳の塞栓症および血栓症、頸動脈血栓症、洞血栓症、ヴァレンベルク症候群、大脳出血、硬膜上血腫、硬膜下血腫、クモ膜下出血（ｓｕｂａｒａｘｈｎｏｉｄ ｈｅｍｏｒｒｈａｇｅ）、大脳梗塞、大脳虚血（一過性を含む）、鎖骨下動脈盗血症候群、室周白軟化症（ｐｅｒｉｖｅｎｔｒｉｃｕｌａｒ ｌｅｕｋｏｍａｌａｃｉａ）、血管性頭痛、群発性頭痛、片頭痛、および椎骨基部（ｖｅｒｔｅｂｒｏｂａｓｉｌａｒ）機能不全が挙げられる。
【０４７０】
塞栓症としては、空気塞栓症、羊水塞栓症、コレステロール塞栓症、爪先チアノーゼ症候群、脂肪塞栓症、肺動脈塞栓症、および血栓塞栓症が挙げられる。血栓症としては、冠状動脈血栓症、肝静脈血栓症、網膜静脈閉塞、頸動脈血栓症、洞血栓症、ヴァレンベルク症候群、および血栓性静脈炎が挙げられる。
【０４７１】
虚血としては、大脳虚血、虚血性大腸炎、仕切り症候群（ｃｏｍｐａｒｔｍｅｎｔ ｓｙｎｄｒｏｍｅ）、前仕切り症候群（ａｎｔｅｒｉｏｒ ｃｏｍｐａｒｔｍｅｎｔ ｓｙｎｄｒｏｍｅ）、心筋虚血、再灌流傷害、および末梢四肢虚血が挙げられる。脈管炎としては、大動脈炎、動脈炎、ベーチェット（Ｂｅｈｃｅｔ）症候群、チャーグ－ストラウス

症候群、粘膜皮膚リンパ節症候群、閉塞性血栓性血管炎、過敏性血管炎、シェーンライン－ヘーノホ紫斑病（Ｓｃｈｏｅｎｌｅｉｎ－Ｈｅｎｏｃｈ　ｐｕｒｐｕｒａ）、アレルギー性皮膚血管炎およびヴェーゲナー肉芽腫症が挙げられる。

【０４７２】

一実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、血栓性細小血管症を処置するために使用される。１つのこのような障害は、血栓性血小板減少性紫斑病（ＴＴＰ）である（Ｋｗａａｎ，Ｈ．Ｃ．、Ｓｅｍｉｎ．Ｈｅｍａｔｏｌ．２４１：７１（１９８７）；Ｔｈｏｍｐｓｏｎら、Ｂｌｏｏｄ　８０：１８９０（１９９２））。増加するＴＴＰ関連の死亡率が、Ｕ．Ｓ．Ｃｅｎｔｅｒｓ　ｆｏｒ　Ｄｉｓｅａｓｅ　Ｃｏｎｔｒｏｌにより報告されている（Ｔｏｒｏｋら、Ａｍ．Ｊ．Ｈｅｍａｔｏｌ．５０：８４（１９９５））。ＴＴＰに罹患した患者（ＨＩＶ＋およびＨＩＶ－の患者を含む）由来の血漿は、皮膚の微小血管起源のヒト内皮細胞のアポトーシスを誘導するが、大きな血管起源のヒト内皮細胞のアポトーシスは誘導しない（Ｌａｕｒｅｎｃｅら、Ｂｌｏｏｄ　８７：３２４５（１９９６））。従って、ＴＴＰ患者の血漿は、直接的にかまたは間接的にアポトーシスを誘導する、１つ以上の因子を含むと考えられる。国際特許出願番号ＷＯ９７／０１７１５（本明細書中に参考として援用される）に記載されるように、ＴＲＡＩＬは、ＴＴＰ患者の血清中に存在し、そして微小血管内皮細胞のアポトーシスの誘導において役割を果たすようである。別の血栓性細小血管症は、溶血性尿毒症症候群（ＨＵＳ）である（Ｍｏａｋｅ，Ｊ．Ｌ．、Ｌａｎｃｅｔ　３４３：３９３（１９９４）；Ｍｅｌｎｙｋら、Ａｒｃｈ．Ｉｎｔｅｒｎ．Ｍｅｄ．１５５：２０７７（１９９５）；Ｔｈｏｍｐｓｏｎら、前出）。従って、１つの実施形態において、本発明は、（子供も襲い得るが）しばしば「成人性ＨＵＳ」と呼ばれる状態を処置するための、ＡＩＭ　ＩＩの使用に関する。小児型／下痢関連ＨＵＳとして公知の障害は、成人性ＨＵＳと病因が異なる。別の実施形態において、小さい血管の凝固により特徴付けられる状態が、ＡＩＭ　ＩＩを使用して処置され得る。このような状態としては、本明細書中に記載される状態が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、小児ＡＩＤＳ患者の約５～１０％にて観察される心臓の問題は、小さい血管の凝固に関与すると考えられる。心臓の微小血管構造の破壊が、多発性硬化症患者において報告されている。さらなる例として、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）の処置が、意図される。１つの実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物、好ましくは、本発明のアンタゴニスト抗ＴＲ７抗体が、血栓性細小血管症に罹患した患者に、インビボで投与され得る。従って、本発明は、血栓性細小血管症を処置するための方法を提供し、この方法は、有効量の本発明の抗体または抗体組成物の使用を包含する。

【０４７３】

本発明の抗体および抗体組成物は、特定の障害を処置する際に有用な他の薬剤とともに使用され得る。例えば、Ｌａｕｒｅｎｃｅら、Ｂｌｏｏｄ　８７：３２４５（１９９６）により報告されたインビトロ研究において、微小血管内皮細胞のＴＴＰ血漿媒介性アポトーシスのいくらかの減少が、抗Ｆａｓ遮断抗体、オーリントリカルボン酸、または寒冷沈降物を含まない通常の血漿を使用することによって、達成された。従って、患者は、内皮細胞のＦａｓリガンド媒介性アポトーシスを阻害する薬剤（例えば、上記の薬剤）と組み合わせて、本発明の抗体または抗体組成物で処置され得る。１つの実施形態において、本発明の抗体、および抗Ｆａｓ遮断抗体が両方とも、血栓性細小血管症により特徴付けられ障害（例えば、ＴＴＰまたはＨＵＳ）に罹患した患者に投与される。Ｆａｓ抗原（ＣＤ９５）に対するモノクローナル遮断抗体の例は、ＷＯ９５／１０５４０に記載され、この出願は、参考として本明細書中に援用される。

【０４７４】

新脈管形成の内因性刺激因子と阻害因子と間の天然に存在するバランスは、阻害の影響が優勢であるバランスである（Ｒａｓｔｉｎｅｊａｄら、Ｃｅｌｌ　５６：３４５～３５５（１９８９））。通常の生理学的条件下で新生脈管形成が生じるまれな例（例えば、創傷治癒、器官再生、胚発生、および雌性生殖プロセス）において、新脈管形成は、厳密に調節され、そして空間的および時間的に区切られる。病理学的新脈管形成の条件（例えば

、固形腫瘍増殖を特徴とする条件）下で、これらの調節制御は失敗する。調節されない新脈管形成は、病理学的になり、そして多くの腫瘍性疾患および非腫瘍性疾患の進行を維持する。多数の重篤な疾患が、異常な新生脈管形成により支配される。このような疾患は、固形腫瘍増殖、および転移、関節炎、いくつかの型の眼の障害、および乾癬を含む。例えば、Ｍｏｓｅｓら、Ｂｉｏｔｅｃｈ．９：７１０～７１４（１９９１）；Ｆｏｌｋｍａｎら、Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３５３：１７５７～１７７１（１９９５）；Ａｕｅｒｂａｃｈら、Ｊ．Ｍｉｃｒｏｖａｓｃ．Ｒｅｓ．２９：４０１～４１１（１９８５）；Ｆｏｌｋｍａｎ、Ａｄｖａｎｃｅｓ ｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ、Ｋｌｅｉｎおよびｗｅｉｎｈｏｕｓｅ編、Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、１７５～２０３頁（１９８５）；Ｐａｔｚ，Ａｍ．Ｊ．Ｏｐｔｈａｌｍｏｌ．９４：７１５～７４３（１９８２）；ならびにＦｏｌｋｍａｎら、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２２１：７１９～７２５（１９８３）による概説を参照のこと。多数の病理学的状態において、新脈管形成のプロセスは、その疾患の状態に寄与する。例えば、固形腫瘍の増殖が新脈管形成に依存することを示唆する、かなりの数のデータが蓄積している。ＦｏｌｋｍａｎおよびＫｌａｇｓｂｒｕｎ、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２３５：４４２～４４７（１９８７）。

【０４７５】

本発明は、本発明の抗体または抗体組成物の投与による、新生脈管形成に関係する疾患または障害の処置を提供する。本発明のポリヌクレオチドおよびポリペプチドで処置され得る悪性状態および転移状態としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：本明細書中に記載されるかさもなければ当該分野で公知の、悪性疾患、固形腫瘍、および癌（このような障害の概説のために、Ｆｉｓｈｍａｎら、Ｍｅｄｉｃｉｎｅ、第２版、Ｊ．Ｂ．Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｃｏ．、Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ（１９８５）を参照のこと）。

【０４７６】

さらに、本発明の抗体および抗体組成物で処置され得る新生脈管形成に関係する眼の障害としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：血管新生緑内障、糖尿病性網膜症、網膜芽細胞腫、水晶体後線維増殖症、ブドウ膜炎、未熟児網膜症、黄斑変性、角膜移植、新生血管形成、ならびに脈絡膜または虹彩の新生脈管形成に関係する、他の眼の炎症疾患、眼の腫瘍および疾患。例えば、Ｗａｌｔｍａｎら、Ａｍ．Ｊ．Ｏｐｈｔｈａｌ．８５：７０４～７１０（１９７８）およびＧａｒｔｎｅｒら、Ｓｕｒｖ．Ｏｐｈｔｈａｌ．２２．２９１～３１２（１９７８）による概説を参照のこと。

【０４７７】

さらに、本発明の抗体および抗体組成物で処置され得る障害としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：血管腫、関節炎、乾癬、血管線維腫、アテローム硬化性斑、創傷治癒の遅延、肉芽形成、血友病性関節、過形成性瘢痕、偽関節骨折、オースラー－ウェーバー症候群、化膿性肉芽腫、強皮症、トラコーマ、および血管癒着。

【０４７８】

本発明の抗体および抗体組成物は、広範な疾患および／または状態の、診断および処置または予防において有用である。このような疾患および状態としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：癌（例えば、免疫細胞に関連した癌、乳癌、前立腺癌、卵巣癌、濾胞性リンパ腫、ｐ５３の変異または改変に関係する癌、脳腫瘍、膀胱癌、子宮頸部癌、結腸癌、結腸直腸癌、肺の非小細胞癌、肺の小細胞癌、胃癌など）、リンパ球増殖性（ｌｙｍｐｈｏｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｖｅ）障害（例えば、リンパ節症）、微生物性（例えば、ウイルス性、細菌性などの）感染（例えば、ＨＩＶ－１感染、ＨＩＶ－２感染、ヘルペスウイルス感染（ＨＳＶ－１、ＨＳＶ－２、ＣＭＶ、ＶＺＶ、ＨＨＶ－６、ＨＨＶ－７、ＥＢＶを含むが、これらに限定さない）、アデノウイルス感染、ポックスウイルス感染、ヒトパピローマウイルス感染、肝炎感染（例えば、ＨＡＶ、ＨＢＶ、ＨＣＶなど）、Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ ｐｙｌｏｒｉ感染、非侵襲性Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｉａなど）、寄生生物感染、腎炎、骨疾患（例えば、骨粗鬆症）、アテローム性動脈硬化症、疼痛、心血管障害（例えば、新生脈管形成、血管新生欠乏（ｈｙｐｏｖａｓｃｕｌａｒｉ

ｚａｔｉｏｎ）または循環の減少（例えば、虚血性疾患（例えば、心筋梗塞、発作など））、ＡＩＤＳ、アレルギー、炎症、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、色素性網膜症、小脳変性など）、移植片拒絶（急性および慢性）、対宿主性移植片疾患、骨髄形成異常症（例えば、再生不良性貧血など）に起因する疾患、リウマチにおける関節組織破壊、肝臓疾患（例えば、急性および慢性の肝炎、肝傷害、および肝硬変）、自己免疫疾患（例えば、多発性硬化症、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、自己免疫リンパ球増殖症候群（ＡＬＰＳ）、免疫複合体性糸球体腎炎、自己免疫性糖尿病、自己免疫性血小板減少性紫斑病、グレーブス病、橋本甲状腺炎など）、心筋症（例えば、拡張型心筋症）、糖尿病、糖尿病性合併症（例えば、糖尿病性腎症、糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性網膜症）、インフルエンザ、喘息、乾癬、糸球体腎炎、敗血症性ショック、および潰瘍性結腸炎。

【０４７９】

本発明の抗体および抗体組成物は、新脈管形成、創傷治癒（例えば、創傷、火傷、および骨折）を促進する際に有用である。

【０４８０】

本発明の抗体および抗体組成物は、特定の抗原に対する免疫応答性（例えば、抗ウイルス性免疫応答）を増強するためのアジュバントとして有用である。

【０４８１】

より一般的には、本発明の抗体および抗体組成物は、免疫応答を調節する（すなわち、上昇させるかまたは低減させる）際に有用である。例えば、本発明の抗体および抗体組成物は、手術、外傷、放射線療法、化学療法および移植の準備またはそれらからの回復において有用であり得るか、あるいは老齢かつ免疫無防備状態の個体において免疫応答をブーストするため、および／または回復を加速させるために使用され得る。あるいは、本発明の抗体および抗体組成物は、例えば、自己免疫障害の処置または予防において、免疫抑制剤として有用である。特定の実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、慢性炎症、アレルギー性状態または自己免疫状態（例えば、本明細書中に記載されるかさもなくば当該分野で公知である、状態）を処置または予防するために使用される。

【０４８２】

（治療的／予防的組成物および投与）

本発明は、被験体への、有効量の本発明の抗体（またはそのフラグメントもしくは改変体）、あるいは薬学的組成物、好ましくは本発明の抗体の投与による処置、阻害および予防の方法を提供する。好ましい局面において、抗体またはそのフラグメントもしくは改変体は実質的に精製される（すなわち、その効果を制限するかまたは望ましくない副作用を生じる物質を実質的に含まない）。被験体は好ましくは、ウシ、ブタ、ウマ、ニワトリ、ネコ、イヌなどのような動物が挙げられるがそれらに限定されない動物であり、そして好ましくは哺乳動物であり、そして最も好ましくはヒトである。

【０４８３】

化合物が核酸または免疫グロブリンを含む場合に使用され得る処方物および投与方法は、上記に記載され；さらなる適切な処方物および投与経路は、本明細書中で以下に記載されたものの中から選択され得る。

【０４８４】

種々の送達システムが公知であり、そして本発明の抗体またはそのフラグメントもしくは改変体を投与するために用いられ得る（例えば、リポソーム中でのカプセル化、微粒子、マイクロカプセル、この抗体もしくは抗体フラグメントの発現が可能な組換え細胞、レセプター媒介エンドサイトーシス（例えば、ＷｕおよびＷｕ，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６２：４４２９－４４３２（１９８７）を参照のこと）、レトロウイルスまたは他のベクターの一部としての核酸の構築など）。導入方法としては、皮内、筋内、腹腔内、静脈内、皮下、鼻腔内、硬膜外、および経口の経路が挙げられるがそれらに限定されない。この組成物は、任意の好都合な経路により（例えば、注入またはボーラス注射により、上皮または粘膜内層（例えば、口腔粘膜、直腸粘膜および腸粘膜など）を通しての吸収により

）投与され得、そして他の生物学的に活性な薬剤と一緒に投与され得る。投与は、全身的または局所的であり得る。さらに、本発明の薬学的組成物を、任意の適切な経路（脳室内注射および髄腔内注射を包含し；脳室内注射は、例えば、Ｏｍｍａｙａリザーバのようなリザーバに取り付けられた脳室内カテーテルにより容易にされ得る）により中枢神経系に導入することが望まれ得る。例えば、吸入器または噴霧器の使用、およびエアゾール化剤を用いた処方により、肺投与もまた使用され得る。

【０４８５】

特定の実施形態において、本発明の組成物を、処置の必要な領域に局所的に投与することが望まれ得る；これは、制限する目的ではないが、例えば、手術中の局部注入、局所適用（例えば、手術後の創傷包帯との組み合わせて）により、注射により、カテーテルにより、坐剤により、またはインプラント（このインプラントは、シアラスティック（ｓｉａｌａｓｔｉｃ）膜のような膜または繊維を含む、多孔性、非多孔性、または膠様材料である）により達成され得る。好ましくは、抗体を含む本発明のタンパク質を投与する場合、タンパク質が吸収されない材料を使用するために注意が払われなければならない。

【０４８６】

別の実施形態において、この組成物は、小胞、特に、リポソーム中へ送達され得る（Ｌａｎｇｅｒ，Ｓｃｉｅｎｃｅ　２４９：１５２７－１５３５（１９９０）；Ｔｒｅａｔら，Ｌｉｐｏｓｏｍｅｓ　ｉｎ　ｔｈｅ　Ｔｈｅｒａｐｙ　ｏｆ　Ｉｎｆｅｃｔｉｏｕｓ　Ｄｉｓｅａｓｅ　ａｎｄ　Ｃａｎｃｅｒ，Ｌｏｐｅｚ－ＢｅｒｅｓｔｅｉｎおよびＦｉｄｌｅｒ（編），Ｌｉｓｓ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，３５３～３６５頁（１９８９）；Ｌｏｐｅｚ－Ｂｅｒｅｓｔｅｉｎ，同書３１７～３２７頁を参照のこと；広く同書を参照のこと）。

【０４８７】

さらに別の実施形態において、この組成物は制御された放出システム中で送達され得る。１つの実施形態において、ポンプが用いられ得る（Ｌａｎｇｅｒ（前出）；Ｓｅｆｔｏｎ，ＣＲＣ　Ｃｒｉｔ．Ｒｅｆ．Ｂｉｏｍｅｄ．Ｅｎｇ．１４：２０１（１９８７）；Ｂｕｃｈｗａｌｄら，Ｓｕｒｇｅｒｙ　８８：５０７（１９８０）；Ｓａｕｄｅｋら，Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３２１：５７４（１９８９）を参照のこと）。別の実施形態において、ポリマー材料が用いられ得る（Ｍｅｄｉｃａｌ　Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ　ｏｆ　Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ　Ｒｅｌｅａｓｅ，ＬａｎｇｅｒおよびＷｉｓｅ（編），ＣＲＣ　Ｐｒｅｓ．，Ｂｏｃａ　Ｒａｔｏｎ，Ｆｌｏｒｉｄａ（１９７４）；Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ　Ｄｒｕｇ　Ｂｉｏａｖａｉｌａｂｉｌｉｔｙ，Ｄｒｕｇ　Ｐｒｏｄｕｃｔ　Ｄｅｓｉｇｎ　ａｎｄ　Ｐｅｒｆｏｒｍａｎｃｅ，ＳｍｏｌｅｎおよびＢａｌｌ（編），Ｗｉｌｅｙ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ（１９８４）；ＲａｎｇｅｒおよびＰｅｐｐａｓ，Ｊ．，Ｍａｃｒｏｍｏｌ．Ｓｃｉ．Ｒｅｖ．Ｍａｃｒｏｍｏｌ．Ｃｈｅｍ．２３：６１（１９８３）を参照のこと；Ｌｅｖｙら，Ｓｃｉｅｎｃｅ　２２８：１９０（１９８５）；Ｄｕｒｉｎｇら，Ａｎｎ．Ｎｅｕｒｏｌ．２５：３５１（１９８９）；Ｈｏｗａｒｄら，Ｊ．Ｎｅｕｒｏｓｕｒｇ．７１：１０５（１９８９）もまた参照のこと）。さらに別の実施形態において、制御された放出システムは、治療標的、すなわち、脳の近くに置かれ得、従って、全身用量の一部のみを必要とする（例えば、Ｇｏｏｄｓｏｎ，Ｍｅｄｉｃａｌ　Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ　ｏｆ　Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ　Ｒｅｌｅａｓｅ（前出），第２巻，１１５～１３８頁（１９８４）を参照のこと）。

【０４８８】

他の制御された放出システムは、Ｌａｎｇｅｒにより総説において議論される（Ｓｃｉｅｎｃｅ　２４９：１５２７－１５３５（１９９０））。

【０４８９】

本発明の組成物がタンパク質をコードする核酸である、具体的な実施形態において、その核酸は、それを適切な核酸発現ベクターの一部として構成し、そしてそれが細胞内になるように投与することにより（例えば、レトロウイルスベクターの使用により（米国特許第４，９８０，２８６号を参照のこと）、または直接注射により、または微粒子ボンバー

ドメント（例えば、遺伝子銃；Ｂｉｏｌｉｓｔｉｃ，Ｄｕｐｏｎｔ）の使用により、または脂質もしくは細胞表面レセプターもしくはトランスフェクト剤でコーティングすることにより、または核に入ることが公知であるホメオボックス様ペプチドと結合させて投与すること（例えば、Ｊｏｌｉｏｔら，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８８：１８６４－１８６８（１９９１）を参照のこと）などにより、そのコードされたタンパク質の発現を促進するようにインビボで投与され得る。あるいは、核酸は、細胞内に導入され得、そして、発現のために相同組換えにより宿主細胞ＤＮＡ内に組み込まれ得る。

【０４９０】

本発明はまた、薬学的組成物を提供する。このような組成物は、治療有効量の抗体またはそのフラグメント、および薬学的に受容可能なキャリアを含む。特定の実施形態において、用語「薬学的に受容可能な」とは、動物における、そしてさらに特にヒトにおける使用のために、連邦規制当局もしくは米国政府により認められたか、または米国薬局方もしくは他の一般に認められた薬局方に列挙されたことを意味する。用語「キャリア」とは、治療剤とともに投与される、希釈剤、アジュバンド、賦形剤、またはビヒクルをいう。このような薬学的なキャリアは、水および油（石油起源、動物起源、植物起源、または合成起源の油（例えば、ピーナッツ油、大豆油、鉱油、ゴマ油など）を含む）のような滅菌した液体であり得る。水は、薬学的組成物が静脈内に投与される場合に、好ましいキャリアである。生理食塩水溶液、ならびにデキストロースおよびグリセロールの水溶液はまた、特に注射可能な溶液のために、液体キャリアとして使用され得る。適切な薬学的賦形剤としては、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、イネ、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、滑石、塩化ナトリウム、脱脂粉乳、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノールなどが挙げられる。組成物はまた、所望されるならば、少量の湿潤剤もしくは乳化剤、またはｐＨ緩衝剤を含み得る。これらの組成物は、液剤、懸濁剤、乳剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、持続放出処方物などの形態を取り得る。この組成物は、従来の結合剤およびトリグリセリドのようなキャリアとともに、坐剤として処方され得る。経口処方物は、薬学的等級のマンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウムなどのような標準キャリアを含み得る。適切な薬学的キャリアの例は、Ｅ．Ｗ．Ｍａｒｔｉｎによる「Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ」に記載される。このような組成物は、治療有効量の抗体またはそのフラグメントを、好ましくは精製された形態で、適切な量のキャリアとともに含んで、患者への適切な投与のための形態を提供する。処方物は、投与形態に適するべきである。

【０４９１】

好ましい実施形態において、組成物は、慣用手順に従って、ヒトへの静脈内投与のために採用された薬学的組成物として、処方される。代表的には、静脈内投与のための組成物は、滅菌等張水性緩衝液の溶液である。必要な場合、組成物はまた、可溶化剤および注入部位での痛みを緩和するリグノカインのような局部麻酔を含み得る。一般的には、成分は、別々にかまたは単一投薬形態で一緒に混合してのどちらかで、例えば、一定量の活性薬剤を示すアンプルまたは小袋（ｓａｃｈｅｔｔｅ）のような密封された容器中の凍結乾燥粉末または水を含まない濃縮物として供給される。組成物が注入により投与されるべき場合には、組成物は、滅菌した薬学的等級の水または生理食塩水を含む注入ボトルに分配され得る。組成物が注射により投与される場合、成分が投与の前に混合され得るように、注射用滅菌水または生理食塩水のアンプルが提供され得る。

【０４９２】

本発明の組成物は、中性のまたは塩の形態として処方され得る。薬学的に受容可能な塩としては、塩酸、リン酸、酢酸、シュウ酸、酒石酸などに由来するもののようなアニオンとともに形成される塩、およびナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、水酸化第２鉄、イソプロピルアミン、トリエチルアミン、２－エチルアミノエタノール、ヒスチジン、プロカインなどに由来するもののようなカチオンとともに形成される塩が挙げら

れる。

【０４９３】

本発明のポリペプチドの異常な発現および／または活性と関連する疾患または障害の処置、抑制および予防において効果的である本発明の化合物の量は、標準的な臨床技術により決定され得る。さらに、インビトロアッセイは、必要に応じて、使用され、最適な投薬量の範囲を同定するのを助け得る。処方において使用されるべき正確な用量はまた、投与の経路、および疾患または障害の重篤さに依存し、そして開業医の判断および各患者の状況に従って決定されるべきである。有効用量は、インビトロまたは動物モデル試験系から得られた用量反応曲線から外挿され得る。

【０４９４】

抗体に関して、患者に投与される投薬量は、代表的に、患者の体重１ｋｇあたり０．１ｍｇ～１００ｍｇである。好ましくは、患者に投与される投薬量は、患者の体重１ｋｇあたり０．１ｍｇと２０ｍｇとの間であり、より好ましくは、患者の体重１ｋｇあたり１ｍｇ～１０ｍｇ（例えば、１ｋｇ当たり３ｍｇまたは５ｍｇ）である。一般に、ヒト抗体は、外来ポリペプチドへの免疫応答に起因して、他種由来の抗体よりもヒト体内で長い半減期を有する。従って、ヒト抗体の低い投薬量および頻度の低い投与は、しばしば可能である。さらに、本発明の治療組成物の投与の投薬量および頻度は、改変（例えば、脂溶化（ｌｉｐｉｄａｔｉｏｎ）のような）による抗体の取り込みおよび組織浸透（例えば、脳への）を増強することにより減少され得る。

【０４９５】

本発明の抗体は、薬学的に受容可能なキャリア中に処方され得る。本発明の抗体の処方物は、緩衝液を含み得る。緩衝液は、当該分野において周知であり、本発明の溶液組成物の所望のｐＨを維持するために慣用的に適用され得る。本発明の薬学的組成物の調製において使用するために適切な緩衝液としては、例えば、以下に記載されるものが挙げられる。

【０４９６】

本発明の抗体組成物の調製において使用するために適切な緩衝液としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：シトレート、アセテート、ホスフェート、カルボネート、ジホスフェート、グリシル－グリシン－ピペラジン－２ＨＣｌ－ＮａＯＨ；ＭＥＳ－ＮａＯＨ－ＮａＣｌ；ＴＲＩＳ－リンゴ酸－ＮａＯＨ；ＭＥＳ－ＮａＯＨ；ＡＣＥＳ－ＮａＯＨ－ＮａＣｌ；ＢＥＳ－ＮａＯＨ－ＮａＣｌ；ＭＯＰＳ－ＮａＯＨ－ＮａＣｌ；ＴＥＳ－ＮａＯＨ－ＮａＣｌ；ＭＯＰＳ－ＫＯＨ；ＨＥＰＥＳ－ＮａＯＨ－ＮａＣｌ；ＴＲＩＳ－ＨＣｌ；ＨＥＰＰＳＯ－ＮａＯＨ；ＴＡＰＳ－ＮａＯＨ－ＮａＣｌ；ＨＥＰＰＳ（ＥＰＰＳ）－ＮａＯＨ；クエン酸－リン酸水素二ナトリウム；ホウ酸－クエン酸－リン酸二水素カリウム－ジエチルバルビツール酸－ＮａＯＨ；クエン酸－クエン酸ナトリウム；酢酸ナトリウム－酢酸；ヒスチジン；ホスフェート；フタル酸水素カリウム－ＮａＯＨ；カコジル酸ナトリウム塩－ＨＣｌ；リン酸二水素カリウム－リン酸水素二ナトリウム；リン酸二水素カリウム－ＮａＯＨ；リン酸二水素ナトリウム－リン酸水素二ナトリウム；イミダゾール－ＨＣｌ；四ホウ酸ナトリウム－ホウ酸；２－アミノ－２－メチル－１，３－プロパンジオール－ＨＣｌ；ジエタノールアミン－ＨＣｌ；塩化カリウム－ホウ酸－ＮａＯＨ；ホウ酸－ＮａＯＨ－ＫＣｌ；グリシン－ＮａＯＨ；および炭酸ナトリウム－炭酸水素ナトリウム。

【０４９７】

１つの実施形態において、緩衝液は、クエン酸緩衝液または酢酸緩衝液である。別の実施形態において、緩衝液は、約１～約５０ｍＭの濃度を有し、そして約１～約５００ｍＭのＮａＣｌ濃度を有する酢酸緩衝液を含む。別の実施形態において、緩衝液は、約１０ｍＭの濃度を有し、そして約１４０ｍＭのＮａＣｌ濃度を有する酢酸緩衝液を含む。適切な酢酸緩衝液は、約１ｍＭ、約２０ｍＭ、約２５ｍＭ、約５０ｍＭ、約７５ｍＭ、約１００ｍＭ、約２００ｍＭ、約２５０ｍＭ、約３００ｍＭ、約４００ｍＭ、または約５００ｍＭの濃度を有する酢酸緩衝液を含む。適切な緩衝液および溶液は、約１ｍＭ、約５０ｍＭ、

約７５ｍＭ、約１００ｍＭ、約１２５ｍＭ、約１４０ｍＭ、約１５０ｍＭ、約１７５ｍＭ、約２００ｍＭ、約２２５ｍＭ、約２５０ｍＭ、約２７５ｍＭ、約３００ｍＭ、約３５０ｍＭ、約４００ｍＭ、約４５０ｍＭ、または約５００ｍＭのＮａＣｌ濃度を有するものを含む。さらに適切な緩衝液は、ＨＥＰＥＳ緩衝液、特に、約１０ｍＭ、約２０ｍＭ、約３０ｍＭ、約４０ｍＭ、約５０ｍＭ、約６０ｍＭ、約７０ｍＭ、約８０ｍＭ、約９０ｍＭ、または約１００ｍＭの濃度を有するＨＥＰＥＳ緩衝液である。さらになる実施形態において、溶液は、約５０ｍＭの濃度を有するＨＥＰＥＳ緩衝液を含む。

【０４９８】

他の実施形態において、本発明の抗体は、５．５～６．５の範囲のｐＨを有するクエン酸緩衝化溶液中で処方される。さらなる実施形態において、本発明の抗体は、約６．０または正確に６．０のｐＨを有するクエン酸緩衝化溶液中で処方される。他の実施形態において、本発明の抗体は、５．５～６．５の範囲のｐＨを有し、そして０％と２．０％の間、好ましくは、０％と０．１％との間、およびより好ましくは、０．０５％未満の界面活性剤（例えば、Ｔｗｅｅｎ　８０またはポリソルベート　８０）を含むクエン酸緩衝化溶液中で処方される。

【０４９９】

１つの実施形態において、本発明の抗体は、１０ｍＭ　クエン酸ナトリウム、１．９％グリシン、０．５％スクロース、０．０２％ポリソルベート　８０、ｐＨ６．５で処方される。

【０５００】

他の実施形態において、本発明の抗体は、６．５～７．５の範囲のｐＨを有するヒスチジン緩衝化溶液で処方される。他の実施形態において、本発明の抗体は、６．５～７．５の範囲のｐＨを有し、そして０％と２．０％の間、好ましくは、０％と０．１％との間、およびより好ましくは、０．０５％未満の界面活性剤（例えば、Ｔｗｅｅｎ　８０またはポリソルベート　８０）を含むヒスチジン緩衝化溶液中で処方される。

【０５０１】

他の実施形態において、本発明の抗体は、７．０～８．０の範囲のｐＨを有するリン酸緩衝化溶液で処方される。他の実施形態において、本発明の抗体は、７．０～８．０の範囲のｐＨを有し、そして０％と２．０％の間、好ましくは、０％と０．１％との間、およびより好ましくは、０．０５％未満の界面活性剤（例えば、Ｔｗｅｅｎ　８０またはポリソルベート　８０）を含むリン酸緩衝化溶液中で処方される。

【０５０２】

一般的に、患者の種と同じ種である種起源または種反応性（抗体の場合）の産物の投与が好ましい。従って、好ましい実施形態において、ヒト抗体、フラグメント、または改変体（例えば、誘導体）、あるいは核酸は、治療または予防のためにヒト患者に投与される。

【０５０３】

ＴＲ７ポリヌクレオチドまたはＴＲ７ポリペプチド（そのフラグメントを含む）のイムノアッセイおよびそれに関連する障害の治療の両方のために、ＴＲ７に免疫特異的に結合する、高い親和性ならびに／または強力なインビボ阻害および／もしくは中和を行う本発明の抗体（抗体フラグメントもしくはその改変体を含むかまたは抗体フラグメントもしくはその改変体からなる分子を含む）、あるいはＴＲ７に免疫特異的に結合する抗体をコードするポリヌクレオチドを使用することが好ましい。このような抗体は、好ましくは、ＴＲ７および／またはＴＲ７ポリペプチドフラグメントに対する親和性を有する。好ましい結合親和性としては、5×10^{-2}Ｍ、10^{-2}Ｍ、5×10^{-3}Ｍ、10^{-3}Ｍ、5×10^{-4}Ｍ、10^{-4}Ｍ、5×10^{-5}Ｍ、または10^{-5}Ｍ以下の解離定数（すなわちK_D）の結合親和性が挙げられる。より好ましくは、本発明の抗体は、5×10^{-6}Ｍ、10^{-6}Ｍ、5×10^{-7}Ｍ、10^{-7}Ｍ、5×10^{-8}Ｍ、または10^{-8}Ｍ以下の解離定数（すなわちK_D）で、ＴＲ７ポリペプチドまたはそのフラグメントもしくは改変体に結合する。さらにより好ましくは、本発明の抗体は、5×10^{-9}Ｍ、10^{-9}Ｍ、５

×１０$^{-10}$Ｍ、１０$^{-10}$Ｍ、５×１０$^{-11}$Ｍ、１０$^{-11}$Ｍ、５×１０$^{-12}$Ｍ、１０$^{-12}$Ｍ、５×$^{-13}$Ｍ、１０$^{-13}$Ｍ、５×１０$^{-14}$Ｍ、１０$^{-14}$Ｍ、５×１０$^{-15}$Ｍ、または１０$^{-15}$Ｍ以下の解離定数（すなわちK_D）で、ＴＲ７ポリペプチドまたはそのフラグメントもしくは改変体に結合する。好ましい実施形態において、本発明の抗体は、ＴＲ７発現細胞のアポトーシスを誘導する。

【０５０４】

さらに以下に詳細に議論されるように、本発明の抗体は、単独または他の組成物との組み合わせのいずれかで使用され得る。この抗体はさらに、ポリペプチドまたは他の組成物へＮ末端でもしくはＣ末端で異種ポリペプチドに組換え的に融合され得るか、または化学的に結合（共有結合および非共有結合を含む）され得る。例えば、本発明の抗体は、検出アッセイにおける標識として有用な分子および異種ポリペプチド、薬剤、放射性核種、または毒素のようなエフェクター分子へ組換え的に融合または結合され得る。例えば、ＰＣＴ公開ＷＯ９２／０８４９５；ＷＯ９１／１４４３８；ＷＯ８９／１２６２４；米国特許第５，３１４，９９５号；および欧州特許第３９６，３８７号を参照のこと。

【０５０５】

本発明の抗体および抗体組成物は、単独または他の治療剤（化学療法剤、抗生物質、抗ウイルス剤、抗レトロウイルス剤、ステロイド性および非ステロイド性抗炎症剤、従来の免疫療法剤およびサイトカインを含むが、これらに限定されない）との組み合わせで投与され得る。組合せは、同時に（ｃｏｎｃｏｍｉｔａｎｔｌｙ）（例えば、混合物として）、別々であるが同時（ｓｉｍｕｌａｔａｎｅｏｓｌｙ）もしくは同時に（ｃｏｎｃｕｒｒｅｎｔｌｙ）；または連続的に投与され得る。これは、組み合わせた薬剤が一緒に治療混合物として、投与される提示、および組み合わせた薬剤が、別々であるが同時に（例えば、別々の静脈内ラインを通って同じ個体に）投与される手順も含む。「組合せ」の投与は、さらに、第１、続いて第２の与えられる化合物または薬剤の１つの別々の投与を含む。

【０５０６】

好ましい実施形態において、治療的使用のために、動物（好ましくは、ヒト）に投与される本発明の抗体は、多量体抗体である。特定の実施形態において、本発明の抗体は、ホモダイマーＩｇＧ分子である。他の特定の実施形態において、本発明の抗体は、ホモダイマーＩｇＧ１分子である。特定の実施形態において、本発明の抗体は、ホモトリマーＩｇＧ１分子である。他の特定の実施形態において、本発明の抗体は、トリマーＩｇＧ１分子である。他の特定の実施形態において、本発明の抗体は、ＩｇＧ分子のより高次の多量体（例えば、テトラマー、ペンタマーおよびヘキサマー）である。なおさらなる特定の実施形態において、ＩｇＧ分子のより高次の多量体を含むＩｇＧ分子の抗体は、ＩｇＧ１分子である。

【０５０７】

あるいは、治療的使用のための本発明の抗体は、当該分野で公知の架橋剤（抗ＩｇＧ抗体を含むが、これに限定されない）と組み合わせて投与され得る。

【０５０８】

（抗ＴＲ４抗体、ＴＲＡＩＬ、アポトーシス誘導ペプチドおよび／または化学療法剤を用いる組合せ治療）

抗ＴＲ７抗体は、他の抗ＴＲ７抗体、ＴＲＡＩＬ、および／または化学療法剤と組み合わせて投与され得る。

【０５０９】

特定の実施形態において、ＴＲ７に特異的に結合する本発明の抗体は、ＴＲ４に特異的に結合する第２抗体と組み合わせて使用または投与される。別の実施形態において、ＴＲ７およびＴＲ４に特異的な抗体は、ＴＲ７および／またはＴＲ４発現細胞（例えば、ＴＲ７およびＴＲ４を発現する細胞）のアポトーシスを誘導するアゴニスト抗体である。特定の実施形態において、抗ＴＲ７抗体処置および抗ＴＲ４抗体処置の組合せは、抗ＴＲ７処置または抗ＴＲ４処置のいずれか単独よりも、ＴＲ７およびＴＲ４を発現する細胞のより

多くのアポトーシスを誘導する。抗ＴＲ７抗体および抗ＴＲ４抗体は、投与レジメン全体を通して、同時に、連続的に、または同時投与または連続投与の組合せのいずれかで投与され得る。別の特定の実施形態において、抗ＴＲ７抗体および抗ＴＲ４抗体は、化学療法剤（例えば、本明細書中に記載されるもの（例えば、以下および実施例３を参照のこと））と組み合わせて使用または投与される。特定の実施形態において、抗ＴＲ７抗体および抗ＴＲ４抗体の処置から生じるアポトーシスの相乗的誘導は、抗ＴＲ７抗体および抗ＴＲ４抗体が、化学療法剤および／または架橋剤とともに使用または投与される場合、より明らか（ｅｖｉｄｅｎｔ）であるかまたはより明白（ｐｒｏｎｏｕｃｅｄ）である。

【０５１０】

好ましい実施形態において、本発明の組成物は、化学療法剤と組み合わせて投与される。本発明の組成物とともに投与され得る化学療法剤としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：抗生物質誘導体（例えば、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、ブレオマイシン、ダウノルビシン、およびダクチノマイシン）；抗エストロゲン（例えば、タモキシフェン）；代謝拮抗剤（例えば、フルオロウラシル、５－ＦＵ、メトトレキサート、フロクスウリジン、インターフェロンα－２ｂ、グルタミン酸、プリカマイシン（ｐｌｉｃａｍｙｃｉｎ）、メルカプトプリン、および６－チオグアニン）；細胞傷害性剤（例えば、カルムスチン、ＢＣＮＵ、ロムスチン、ＣＣＮＵ、シトシンアラビノシド、シクロホスファミド、エストラムスチン、ヒドロキシウレア、プロカルバジン、マイトマイシン、ブスルファン、シス－プラチン、およびビンクリスチンスルフェート）；ホルモン（例えば、メドロキシプロゲステロン、エストラムスチンリン酸ナトリウム、エチニルエストラジオール、エストラジオール、メゲストロールアセテート、メチルテストステロン、ジエチルスチルベストロールジホスフェート、クロロトリアニセン、およびテストラクトン）；ナイトロジェンマスタード誘導体（例えば、メファレン（ｍｅｐｈａｌｅｎ）、コラムブシル（ｃｈｏｒａｍｂｕｃｉｌ）、メクロレタミン（ナイトロジェンマスタード）およびチオテパ）；ステロイドおよび組合せ（例えば、リン酸ベタメタゾンナトリウム（ｂｅｔｈａｍｅｔｈａｓｏｎｅ　ｓｏｄｉｕｍ　ｐｈｏｓｐｈａｔｅ））；ならびに他のもの（例えば、ジカルバジン（ｄｉｃａｒｂａｚｉｎｅ）、アスパラギナーゼ、ミトーテン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンブラスチン、エトポシド、トポテカン（Ｔｏｐｏｔｅｃａｎ）、５－フルオロウラシル、パクリタキセル（Ｔａｘｏｌ）、シスプラチン、シタラビン、およびＩＦＮ－γ、イリノテカン（Ｃａｍｐｔｏｓａｒ、ＣＰＴ－１１）、イリノテカンアナログ、ゲムシタビン（ｇｅｍｃｉｔａｂｉｎｅ）（ＧＥＭＺＡＲ^{TM}）、およびオキサリプラチン（ｏｘａｌｉｐｌａｔｉｎ）、ニトロソウレア化合物）。

【０５１１】

特定の実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、ＣＨＯＰ（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、およびプレドニソン）またはＣＨＯＰの成分の任意の組合せとともに投与される。別の実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、リツキシマブ（Ｒｉｔｕｘｉｍａｂ）と組み合わせて投与される。さらなる実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、リツキシマブおよびＣＨＯＰとともに、またはリツキシマブおよびＣＨＯＰ成分の任意の組合せで投与される。

【０５１２】

さらに好ましい実施形態において、本発明の組成物は、ＴＲＡＩＬポリペプチドまたはそのフラグメントもしくは改変体、特に、ＴＲＡＩＬの細胞外可溶性ドメインと組み合わせて投与される。

【０５１３】

１つの実施形態において、本発明の組成物は、ＴＮＦファミリーの他のメンバーまたはＴＮＦレセプターファミリーメンバーに対して特異的な抗体と組み合わせて投与される。本発明の組成物とともに投与され得るＴＮＦ、ＴＮＦ関連分子またはＴＮＦ様分子としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：ＴＮＦ－αの可溶性形態、リンホトキシン－α（ＬＴ－α、ＴＮＦ－βとしても公知）、ＬＴ－β（複合体ヘテロトリマーＬＴ－α２－βにおいて見出される）、ＯＰＧＬ、ＦａｓＬ、ＣＤ２７Ｌ、ＣＤ３０Ｌ、ＣＤ

４０Ｌ、４－１ＢＢＬ、ＤｃＲ３、ＯＸ４０Ｌ、ＴＮＦγ（国際公開番号ＷＯ９６／１４３２８）、ＴＲＡＩＬ、ＡＩＭ－ＩＩ（国際公開番号ＷＯ９７／３４９１１）、ＡＰＲＩＬ（Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１８８（６）：１１８５－１１９０）、エンドカイン－α（ｅｎｄｏｋｉｎｅ－ａｌｐｈａ）（国際公開番号ＷＯ９８／０７８８０）、ＴＲ６（国際公開番号ＷＯ９８／３０６９４）、ＯＰＧ、およびニュートロカインα（ｎｅｕｔｒｏｋｉｎｅ－ａｌｐｈａ）（国際公開番号ＷＯ９８／１８９２１、ＯＸ４０、および神経成長因子（ＮＧＦ）、ならびにＦａｓ、ＣＤ３０、ＣＤ２７、ＣＤ４０および４－ＩＢＢの可溶性形態、ＴＲ２（国際公開番号ＷＯ９６／３４０９５）、ＤＲ３（国際公開番号ＷＯ９７／３５９０４）、ＴＲ５（国際公開番号ＷＯ９８／３０６９３）、ＴＲ６（国際公開番号ＷＯ９８／３０６９４）、ＴＲ４（国際公開番号ＷＯ９８／４１６２９）、ＴＲＡＮＫ、ＴＲ９（国際公開番号ＷＯ９８／５６８９２）、ＴＲ１０（国際公開番号ＷＯ９８／５４２０２）、３１２Ｃ２（国際公開番号ＷＯ９８／０６８４２）、およびＴＲ１２、ならびにＣＤ１５４、ＣＤ７０、およびＣＤ１５３の可溶性形態。

【０５１４】

１つの実施形態において、本発明の抗体組成物は、アポトーシス誘導ポリペプチドと組合せで投与される。特定の実施形態において、本発明の抗体は、Ｓｍａｃ（カスパーゼの第２ミトコンドリア誘導アクチベーター）タンパク質、ＤＩＡＢＬＯ（低いｐＩを有する直接ＩＡＰ（アポトーシスのインヒビター）結合タンパク質）としても公知（ＧｅｎＢａｎｋ受け入れ番号：ＮＰ＿０６３９４０（これは、本明細書によって、その全体が参考として援用される））と組み合わせて投与される。Ｓｍａｃは、２３９アミノ酸タンパク質である。Ｎ末端５５アミノ酸は、ミトコンドリアに移入された後に切断されるミトコンドリア標的化配列として働く。アポトーシス誘導ポリペプチドは、当該分野において公知の技術を使用して送達され得る。例えば、Ｓｍａｃタンパク質を送達するための１つの方法は、Ｓｍａｃの全長または成熟形態（ＧｅｎＢａｎｋ受け入れ番号：ＮＰ＿０６３９４０のアミノ酸５６～２３９、ミトコンドリア処理をバイパスするサイトゾル形態）のいずれかをコードする核酸の送達による。あるいは、本発明の抗体組成物は、ＩＡＰタンパク質を阻害し得る細胞浸透性合成Ｓｍａｃペプチド（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ受け入れ番号：ＮＰ＿０６３９４０のアミノ酸残基５６～６２を含むもの；ＡＶＰＩＡＱＫ（Ｃｈａｉら，（２０００）Ｎａｔｕｒｅ　４０６：８５５－８６２およびＦｕｌｄａら，（２００２）Ｎａｔｕｒｅ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ　８：８０８－８１５に記載される）（これらの両方は、その全体が、本明細書によって援用される）と組み合わせて投与され得る。

【０５１５】

（さらなる組合せ治療）

さらに好ましい実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、抗マラリア剤、メトトレキサート、抗ＴＮＦ抗体、ＥＮＢＲＥＬ[ＴＭ]および／またはスルファサラジン（ｓｕｌｆａｓａｌａｚｉｎｅ）と組み合わせて投与される。１つの実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、メトトレキサートと組み合わせて投与される。別の実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、抗ＴＮＦ抗体と組み合わせて投与される。別の実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、メトトレキサートおよび抗ＴＮＦ抗体と組み合わせて投与される。別の実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、スルファサラジンと組み合わせて投与される。別の特定の実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、メトトレキサート、抗ＴＮＦ抗体、およびスルファサラジンと組み合わせて投与される。別の実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、ＥＮＢＲＥＬ[ＴＭ]と組み合わせて投与される。別の実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、ＥＮＢＲＥＬ[ＴＭ]およびメトトレキサートと組み合わせて投与される。別の実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、ＥＮＢＲＥＬ[ＴＭ]、メトトレキサートおよびスルファサラジンと組み合わせて投与される。別の実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、ＥＮＢＲＥＬ[ＴＭ]、メトトレキサートおよびスルファサラジンと組み合わせて投与される。他の実施形態において、１つ以上の抗マラリア剤は、上記組合せのうちの１つと組み合わされる。特定の実施形態において、本発明の

抗体および抗体組成物は、抗マラリア剤（例えば、ヒドロキシクロロキニン）、ＥＮＢＲＥＬ™、メトトレキサートおよびスルファサラジンと組み合わせて投与される。別の特定の実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、抗マラリア剤（例えば、ヒドロキシクロロキニン）、スルファサラジン、抗ＴＮＦ抗体、およびメトトレキサートと組み合わせて投与される。

【０５１６】

本発明の抗体（その抗体フラグメントもしくは改変体を含むかまたはその抗体フラグメントもしくは改変体からなる分子を含む）は、単独で、または他の治療レジメンまたは予防レジメン（例えば、放射線治療、化学療法、ホルモン療法、免疫療法、抗腫瘍剤、抗脈管形成剤および抗炎症剤）と組み合わせて投与され得る。このようなコンビナトリアル療法はは、連続的および／または同時に投与され得る。

【０５１７】

従来の非特異的免疫抑制剤（本発明の抗体および抗体組成物と組合せで投与され得る）としては、以下が挙げられるが、これらに限定しない：ステロイド、シクロスポリン、シクロスポリンアナログ、シクロホスファミド、シクロホスファミドＩＶ、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、アザチオプリン、ＦＫ－５０６、１５－デオキシスペルグアリン（ｄｅｏｘｙｓｐｅｒｇｕａｌｉｎ）、および対応するＴ細胞の機能を抑制することによって作用する他の免疫抑制剤。

【０５１８】

特定の実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、免疫抑制剤と組み合わせて投与される。本発明の抗体および抗体組成物とともに投与され得る免疫抑制剤調製物としては、以下が挙げられるが、これらに限定しない：ＯＲＴＨＯＣＬＯＮＥ™（ＯＫＴ３）、ＳＡＮＤＩＭＭＵＮＥ™／ＮＥＯＲＡＬ™／ＳＡＮＧＤＹＡＴ™（シクロスポリン）、ＰＲＯＧＲＡＦ™（タクロリムス（ｔａｃｒｏｌｉｍｕｓ））、ＣＥＬＬＣＥＰＴ™（マイコフェノレート（ｍｙｃｏｐｈｅｎｏｌａｔｅ））、Ａｚａｔｈｉｏｐｒｉｎｅ、グルココルチコステロイド（ｇｌｕｃｏｒｔｉｃｏｓｔｅｒｏｉｄ）、およびＲＡＰＡＭＵＮＥ™（シロリムス（ｓｉｒｏｌｉｍｕｓ））。特定の実施形態において、免疫抑制剤は、器官または骨髄の移植の拒絶を妨げるために使用され得る。

【０５１９】

好ましい実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、ステロイド療法と組み合わせて投与される。本発明の抗体および抗体組成物と組み合わせて投与され得るステロイドとしては、以下が挙げられるが、これらに限定しない：経口コルチコステロイド、プレドニゾン、およびメチルプレドニゾロン（例えば、ＩＶメチルプレドニゾロン）。特定の実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、プレドニゾンと組み合わせて投与され得る。さらなる特定の実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、プレドニゾンおよび免疫抑制剤と組み合わせて投与される。本発明の抗体および抗体組成物ならびにプレドニゾンと組み合わせて投与され得る免疫抑制剤は、本明細書中に記載されるものであり、それには、以下が挙げられるが、これらに限定しない：アザチオプリン、シクロホスファミド、およびシクロホスファミドＩＶ。別の特定の実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、メチルプレドニゾロンと組合せて投与される。さらなる特定の実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、メチルプレドニゾロンおよび免疫抑制剤と組み合わせて投与され得る。本発明の抗体および抗体組成物ならびにメチルプレドニゾロンと組み合わせて投与され得る免疫抑制剤は、本明細書中に記載されるものであり、それには、以下が挙げられるが、これらに限定しない：アザチオプリン、シクロホスファミド、およびシクロホスファミドＩＶ。

【０５２０】

本発明はまた、本発明のポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド（および／またはそのアゴニストまたはアンタゴニスト）を他の提案されたかまたは従来の造血治療と組み合わせることを包含する。従って、例えば、本発明のポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド（および／またはそのアゴニストまたはアンタゴニスト）は、単独で赤血球

生成刺激効果を示す化合物（例えば、エリスロポイエチン、テストステロン、前駆細胞刺激物質、インスリン様増殖因子、プロスタグランジン、セロトニン、環状ＡＭＰ、プロラクチン、およびトリヨードチロニン（ｔｒｉｉｏｄｏｔｈｙｚｏｎｉｎｅ））と組合され得る。本発明の抗体および抗体組成物と、一般的に再生不良性貧血を処置するために使用される化合物（例えば、メテノロン（ｍｅｔｈｅｎｏｌｅｎｅ）、スタノゾロール、およびナンドロロン）；鉄欠乏性貧血を処置するために使用される化合物（例えば、鉄調製物）；悪性貧血を処置するために使用される化合物（例えば、ビタミンB_{12}および／または葉酸）；および溶血性貧血を処置するために使用される化合物（例えば、副腎皮質ステロイド類（例えば、コルチコイド））との組み合わせもまた含まれる。例えば、Ｒｅｓｅｇｏｔｔｉら，Ｐａｎｍｉｎｅｒｖａ Ｍｅｄｉｃａ，２３：２４３－２４８（１９８１）；Ｋｕｒｔｚ，ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔｅｒｓ，１４ａ：１０５－１０８（１９８２）；ＭｃＧｏｎｉｇｌｅら，Ｋｉｄｎｅｙ Ｉｎｔ．，２５：４３７－４４４（１９８４）；およびＰａｖｌｏｖｉｃ－Ｋａｎｔｅｒａ，Ｅｘｐｔ．Ｈｅｍａｔｏｌ．，８（補遺８）２８３－２９１（１９８０）（これらの各々の内容はその全体が本明細書中に参考として援用される）を参照のこと。

【０５２１】

エリトロポエチンの効果を増強するか、またはエリトロポエチンと協同する化合物はまた、本明細書においてアジュバントとして有用であり、これらとしては、アドレナリン作用性アゴニスト、甲状腺ホルモン、アンドロゲン、肝エリトロポエチン因子、エリスロトロピン（ｅｒｙｔｈｒｏｔｒｏｐｉｎ）、およびエリスロゲニン（ｅｒｙｔｈｒｏｇｅｎｉｎ）が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、Ｄｕｎｎ，「Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｃｏｎｃｅｐｔｓ ｉｎ Ｅｒｙｔｈｒｏｐｏｉｅｓｉｓ」、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ（Ｃｈｉｃｈｅｓｔｅｒ，Ｅｎｇｌａｎｄ，１９８３）；Ｋａｌｍａｎｉ，Ｋｉｄｎｅｙ Ｉｎｔ．，２２：３８３－３９１（１９８２）；Ｓｈａｈｉｄｉ，Ｎｅｗ Ｅｎｇ．Ｊ．Ｍｅｄ．，２８９：７２－８０（１９７３）；Ｕｒａｂｅら，Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．，１４９：１３１４－１３２５（１９７９）；Ｂｉｌｌａｔら，Ｅｘｐｔ．Ｈｅｍａｔｏｌ．，１０：１３３－１４０（１９８２）；Ｎａｕｇｈｔｏｎら，Ａｃｔａ Ｈａｅｍａｔ，６９：１７１－１７９（１９８３）；Ｃｏｇｎｏｔｅら、要約、３６４，Ｐｒｏｃｅｅｄｉｎｇｓ ７ｔｈ Ｉｎｔｌ．Ｃｏｎｇ．ｏｆ Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ（Ｑｕｅｂｅｃ Ｃｉｔｙ，Ｑｕｅｂｅｃ，７月 １－７，１９８４）；およびＲｏｔｈｍａｎら，１９８２，Ｊ．Ｓｕｒｇ．Ｏｎｃｏｌ．，２０：１０５－１０８（１９８２）を参照のこと。造血を刺激するための方法は、造血有効量の（すなわち、血球の形成をもたらす量）の、本発明のポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド（および／またはそのアゴニストもしくはアンタゴニスト）を含む薬学的組成物を患者に投与する工程を包含する。本発明のポリヌクレオチドおよび／もしくはポリペプチドならびに／またはそのアゴニストもしくはアンタゴニストは、任意の適切な技術（非経口、舌下、局所的、肺内および鼻腔内を含むがこれらに限定されず、これらの技術は、本明細書中でさらに議論される）により患者に投与される。この薬学的組成物は、必要に応じて、エリトロポエチン、テストステロン、前駆細胞刺激物質、インスリン様増殖因子、プロスタグランジン、セロトニン、環状ＡＭＰ、プロラクチン、トリヨードチロニン（ｔｒｉｉｏｄｏｔｈｙｚｏｎｉｎｅ）、メテノロン（ｍｅｔｈｅｎｏｌｅｎｅ）、スタノゾロール、およびナンドロロン、鉄調製物、ビタミンB_{12}、葉酸および／または副腎皮質ステロイドからなる群の１つ以上のメンバーを含む。

【０５２２】

さらなる実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物を造血増殖因子と組み合わせて投与する。本発明の抗体および抗体組成物と共に投与され得る造血増殖因子は、ＬＥＵＫＩＮＥ^{TM}（ＳＡＲＧＲＡＭＯＳＴＩＭ^{TM}）およびＮＥＵＰＯＧＥＮ^{TM}（ＦＩＬＧＲＡＳＴＩＭ^{TM}）を含むが、これらに限定されない。

【０５２３】

さらなる実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、単独でかまたは抗脈管

形成薬剤と組み合わせて投与される。本発明の抗体および抗体組成物と共に投与され得る抗脈管形成薬剤としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：アンジオスタチン（Ｅｎｔｒｅｍｅｄ，Ｒｏｃｋｖｉｌｌｅ，ＭＤ）、トロポニン－１（Ｂｏｓｔｏｎ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｂｏｓｔｏｎ，ＭＡ）、抗侵襲性因子、レチノイン酸およびその誘導体、パクリタキセル（タキソール）、スラミン、メタロプロテイナーゼ－１の組織インヒビター、メタロプロテイナーゼ－２の組織インヒビター、ＶＥＧＩ、プラスミノーゲンアクチベーターインヒビター－１、プラスミノーゲンアクチベーターインヒビター－２および種々の形態のより軽い「ｄ群」遷移金属。

【０５２４】

より軽い「ｄ群」遷移金属としては、例えばバナジウム、モリブデン、タングステン、チタン、ニオブおよびタンタル種が挙げられる。そのような遷移金属種は、遷移金属錯体を形成し得る。上記の遷移金属種の適切な錯体としては、オキソ遷移金属錯体が挙げられる。

【０５２５】

バナジウム錯体の代表的な例としては、バナデート錯体およびバナジル錯体のようなオキソバナジウム錯体が挙げられる。適切なバナデート錯体としては、例えばメタバナジン酸アンモニウム、メタバナジン酸ナトリウムおよびオルトバナジン酸ナトリウムのようなメタバナデート錯体およびオルトバナデート錯体が挙げられる。適切なバナジル錯体としては、例えばバナジルアセチルアセトネートおよび硫酸バナジル（硫酸バナジル一水和物および硫酸バナジル三水和物のような硫酸バナジル水和物を含む）が挙げられる。

【０５２６】

タングステン錯体およびモリブデン錯体の代表的な例としてはまた、オキソ錯体が挙げられる。適切なオキソタングステン錯体としては、タングステート錯体およびタングステンオキシド錯体が挙げられる。適切なタングステート錯体としては、タングステン酸アンモニウム、タングステン酸カルシウム、タングステン酸ナトリウム二水和物およびタングステン酸が挙げられる。適切なタングステンオキシドとしては、タングステン（ＩＶ）オキシドおよびタングステン（ＶＩ）オキシドが挙げられる。適切なオキソモリブデン錯体としては、モリブデート、モリブデンオキシドおよびモリブデニル錯体が挙げられる。適切なモリブデート錯体としては、モリブデン酸アンモニウムおよびその水和物、モリブデン酸ナトリウムおよびその水和物、ならびにモリブデン酸カリウムおよびその水和物が挙げられる。適切なモリブデンオキシドとしては、モリブデン（ＶＩ）オキシド、モリブデン（ＶＩ）オキシドおよびモリブデン酸が挙げられる。適切なモリブデニル錯体としては、例えばモリブデニルアセチルアセトネートが挙げられる。他の適切なタングステン錯体およびモリブデン錯体としては、例えばグリセロール、酒石酸および糖由来のヒドロキソ誘導体が挙げられる。

【０５２７】

広範な種々の他の抗脈管形成薬剤もまた、本発明の状況において利用され得る。代表的な例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：血小板因子４；硫酸プロタミン；硫酸化キチン誘導体（ズワイガニ（ｑｕｅｅｎ ｃｒａｂ）の殻から調製される）（Ｍｕｒａｔａら、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５１：２２～２６、１９９１）；硫酸化多糖ペプチドグリカン複合体（ＳＰ－ＰＧ）（この化合物の機能は、ステロイド（例えば、エストロゲン）およびクエン酸タモキシフェンの存在によって、増強され得る）；スタウロスポリン；基質代謝の調節因子（例えば、プロリンアナログ、シスヒドロキシプロリン、ｄ，Ｌ－３，４－デヒドロプロリン、チアプロリン、α，α－ジピリジル，アミノプロピオニトリルフマレートを含む）；４－プロピル－５－（４－ピリジニル）－２（３Ｈ）－オキサゾロン；メトトレキサート；ミトザントロン；ヘパリン；インターフェロン；２マクログロブリン－血清；ＣｈＩＭＰ－３（Ｐａｖｌｏｆｆら、Ｊ．Ｂｉｏ．Ｃｈｅｍ．２６７：１７３２１～１７３２６、１９９２）；キモスタチン（Ｔｏｍｋｉｎｓｏｎら、Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｊ．２８６：４７５～４８０、１９９２）；シクロデキストリンテトラデカサルフェート；エポネマイシン；カンプトテシン；フマギリン（Ｉｎｇｂｅｒら、Ｎａ

ｔｕｒｅ　３４８：５５５～５５７、１９９０）；チオリンゴ酸金ナトリウム（「ＧＳＴ」；ＭａｔｓｕｂａｒａおよびＺｉｆｆ、Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．７９：１４４０～１４４６、１９８７）；アンチコラゲナーゼ－血清；α２－抗プラスミン（Ｈｏｌｍｅｓら、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６２（４）：１６５９～１６６４、１９８７）；ビサントレン（Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ）；ロベンザリット二ナトリウム（Ｎ－（２）－カルボキシフェニル－４－クロロアントロニル酸（ｃｈｌｏｒｏａｎｔｈｒｏｎｉｌｉｃ　ａｃｉｄ）二ナトリウム、すなわち「ＣＣＡ」；（Ｔａｋｅｕｃｈｉら、Ａｇｅｎｔｓ　Ａｃｔｉｏｎｓ　３６：３１２～３１６、１９９２）；およびメタロプロテイナーゼインヒビター（例えば、ＢＢ９４）。

【０５２８】

本発明の状況において同様に利用され得るさらなる抗脈管形成薬剤としては、サリドマイド（Ｃｅｌｇｅｎｅ，Ｗａｒｒｅｎ，ＮＪ）；血管拡張性ステロイド；ＡＧＭ－１４７０（Ｈ．ＢｒｅｍおよびＪ．Ｆｏｌｋｍａｎ　Ｊ　Ｐｅｄｉａｔｒ．Ｓｕｒｇ．２８：４４５－５１（１９９３））；インテグリンαｖβ３アンタゴニスト（Ｃ．Ｓｔｏｒｇａｒｄら，Ｊ　Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．１０３：４７－５４（１９９９））；カルボキシアミノイミダゾール（ｃａｒｂｏｘｙｎａｍｉｎｏｌｍｉｄａｚｏｌｅ）；カルボキシアミドトリアゾール（ＣＡＩ）（Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ）；Ｃｏｎｂｒｅｔａｓｔａｔｉｎ　Ａ－４（ＣＡ４Ｐ）（ＯＸｉＧＥＮＥ，Ｂｏｓｔｏｎ，ＭＡ）；スクアラミン（Ｍａｇａｉｎｉｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐｌｙｍｏｕｔｈ　Ｍｅｅｔｉｎｇ，ＰＡ）；ＴＮＰ－４７０，（Ｔａｐ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｄｅｅｒｆｉｅｌｄ，ＩＬ）；ＺＤ－０１０１　ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ（Ｌｏｎｄｏｎ，ＵＫ）；ＡＰＲＡ（ＣＴ２５８４）；ベネフィン，ビロスタチン－１（ＳＣ３３９５５５）；ＣＧＰ－４１２５１（ＰＫＣ　４１２）；ＣＭ１０１；デキシラゾキサン（ＩＣＲＦ１８７）；ＤＭＸＡＡ；エンドスタチン；フラボプリジオール；ジェネステイン；ＧＴＥ；ＩｍｍＴｈｅｒ；イレッサ（ＺＤ１８３９）；オクトレオチド（ソマトスタチン）；パンレチン；パナシラミン；フォトポイント；ＰＩ－８８；プリノマスタット（ＡＧ－３３４０）ピューリチン；スラジスタ（ＦＣＥ２６６４４）；タモキシフェン（ノルバデックス）；タザロテン；テトラチオモリブデート；ゼローダ（カペシタビン）；および５－フルオロウラシルが挙げられる。

【０５２９】

本発明の化合物と組み合わせて投与され得る抗脈管形成薬剤は、種々の機構を通じて作用し得、これらの機構としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：細胞外マトリックスのタンパク質分解の阻害、内皮細胞－細胞外マトリックス接着分子の機能のブロック、増殖因子のような脈管形成誘導因子の機能と拮抗すること、および増殖している内皮細胞において発現されるインテグリンレセプターの阻害。細胞外マトリックスタンパク質分解を妨害し、そして本発明の抗体および抗体組成物と組み合わせて投与され得る抗脈管形成インヒビターの例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：ＡＧ－３３４０（Ａｇｏｕｒｏｎ，Ｌａ　Ｊｏｌｌａ，ＣＡ）、ＢＡＹ－１２－９５６６（Ｂａｙｅｒ，Ｗｅｓｔ　Ｈａｖｅｎ，ＣＴ）、ＢＭＳ－２７５２９１（Ｂｒｉｓｔｏｌ　Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ，Ｐｒｉｎｃｅｔｏｎ，ＮＪ）、ＣＧＳ－２７０３２Ａ（Ｎｏｖａｒｔｉｓ，Ｅａｓｔ　Ｈａｎｏｖｅｒ，ＮＪ）、マリマスタット（Ｂｒｉｔｉｓｈ　Ｂｉｏｔｅｃｈ，Ｏｘｆｏｒｄ，ＵＫ）およびメタスタット（Ａｅｔｅｒｎａ，Ｓｔ－Ｆｏｙ，Ｑｕｅｂｅｃ）。内皮細胞－細胞外マトリックス接着分子の機能をブロックすることにより作用し、そして本発明の抗体および抗体組成物と組み合わせて投与され得る抗脈管形成インヒビターの例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：ＥＭＤ－１２１９７４（Ｍｅｒｃｋ　ＫｃｇａＡ　Ｄａｒｍｓｔａｄｔ，Ｇｅｒｍａｎｙ）およびビタキシン（Ｉｘｓｙｓ，Ｌａ　Ｊｏｌｌａ，ＣＡ／Ｍｅｄｉｍｍｕｎｅ，Ｇａｉｔｈｅｒｓｂｕｒｇ，ＭＤ）。脈管形成誘導因子と直接拮抗するかまたはこの誘導因子を阻害することにより作用し、そして本発明の抗体および抗体組成物と組み合わせて投与され得る抗脈管形成薬剤の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：アンジオチ

ーム（Ｒｉｂｏｚｙｍｅ，Ｂｏｕｌｄｅｒ，ＣＯ）、抗ＶＥＧＦ抗体（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｓ．Ｓａｎ Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，ＣＡ）、ＰＴＫ－７８７／ＺＫ－２２５８４６（Ｎｏｖａｒｔｉｓ，Ｂａｓｅｌ，Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ）、ＳＵ－１０１（Ｓｕｇｅｎ，Ｓ．Ｓａｎ Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，ＣＡ）、ＳＵ－５４１６（Ｓｕｇｅｎ／Ｐｈａｒｍａｃｉａ Ｕｐｊｏｈｎ，Ｂｒｉｄｇｅｗａｔｅｒ，ＮＪ）、およびＳＵ－６６６８（Ｓｕｇｅｎ）。他の抗脈管形成薬剤は、脈管形成を間接的に阻害するように作用する。本発明の抗体および抗体組成物と組み合わせて投与され得る脈管形成の間接的インヒビターの例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：ＩＭ－８６２（Ｃｙｔｒａｎ，Ｋｉｒｋｌａｎｄ，ＷＡ）、インターフェロン－α、ＩＬ－１２（Ｒｏｃｈｅ，Ｎｕｔｌｅｙ，ＮＪ）、およびペントサンポリスルフェート（Ｇｅｏｒｇｅｔｏｗｎ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，ＤＣ）。

【０５３０】

特定の実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物の使用は、抗血管形成因子と組み合わせで、癌および他の過剰増殖障害の処置、予防、および／または改善のために企図される。

【０５３１】

さらなる実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、抗ウイルス薬剤との組み合わせで投与される。本発明の抗体および抗体組成物と共に投与され得る抗ウイルス薬剤としては、アシクロビル、リバビリン、アマンタジン、およびレマンチジン（ｒｅｍａｎｔｉｄｉｎｅ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０５３２】

特定の実施形態において、本発明の治療剤は、抗レトロウイルス薬剤、ヌクレオシド／ヌクレオチド逆転写酵素インヒビター（ＮＲＴＩ）、非ヌクレオシド逆転写酵素インヒビター（ＮＮＲＴＩ）、および／またはプロテアーゼインヒビター（ＰＩ）と組み合わせて投与される。本発明の治療剤と組み合わせて投与され得るＮＲＴＩとしては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：ＲＥＴＲＯＶＩＲ™（ジドブジン／ＡＺＴ）、ＶＩＤＥＸ™（ジダノシン／ｄｄＩ）、ＨＩＶＩＤ™（ザルシタビン／ｄｄＣ）、ＺＥＲＩＴ™（スタブジン／ｄ４Ｔ）、ＥＰＩＶＩＲ™（ラミブジン／３ＴＣ）、およびＣＯＭＢＩＶＩＲ™（ジドブジン／ラミブジン）。本発明の治療剤と組み合わせて投与され得るＮＮＲＴＩとしては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：ＶＩＲＡＭＵＮＥ™（ネビラピン）、ＲＥＳＣＲＩＰＴＯＲ™（デラビルジン）、およびＳＵＳＴＩＶＡ™（エファビレンズ）。本発明の治療剤と組み合わせて投与され得るプロテアーゼインヒビターとしては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：ＣＲＩＸＩＶＡＮ™（インディナビル（ｉｎｄｉｎａｖｉｒ））、ＮＯＲＶＩＲ™（リトナビル（ｒｉｔｏｎａｖｉｒ））、ＩＮＶＩＲＡＳＥ™（サキナビル（ｓａｑｕｉｎａｖｉｒ））、およびＶＩＲＡＣＥＰＴ™（ネルフィナビル（ｎｅｌｆｉｎａｖｉｒ））。特定の実施形態において、抗レトロウイルス薬剤、ヌクレオシド逆転写酵素インヒビター、非ヌクレオシド逆転写酵素インヒビター、および／またはプロテアーゼインヒビターは、ＡＩＤＳを処置するため、および／またはＨＩＶ感染を予防もしくは処置するために、本発明の治療剤との任意の組み合わせで使用され得る。

【０５３３】

さらなる実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、抗生物質と組み合わせて投与される。本発明の抗体および抗体組成物と共に投与され得る抗生物質としては、アモキシシリン、アミノ配糖体、β－ラクタム（グリコペプチド）、β－ラクタマーゼ、クリンダマイシン、クロラムフェニコール、セファロスポリン、シプロフロキサシン、シプロフロキサシン、エリスロマイシン、フルオロキノロン、マクロライド、メトロニダゾル、ペニシリン、キノロン、リファンピン、ストレプトマイシン、スルホンアミド、テトラサイクリン、トリメトプリム、トリメトプリム－スルファメトキサゾール、およびバンコマイシンが挙げられるが、これらに限定されない。

【０５３４】

他の実施形態では、本発明の抗体および抗体組成物は、抗日和見感染症薬剤と組み合わせて投与され得る。本発明の抗体および抗体組成物と組み合わせて投与され得る抗日和見感染症薬剤としては、以下が挙げられるが、これらに限定されないＴＲＩＭＥＴＨＯＰＲＩＭ－ＳＵＬＦＡＭＥＴＨＯＸＡＺＯＬＥ™，ＤＡＰＳＯＮＥ™，ＰＥＮＴＡＭＩＤＩＮＥ™，ＡＴＯＶＡＱＵＯＮＥ™，ＩＳＯＮＩＡＺＩＤ™，ＲＩＦＡＭＰＩＮ™，ＰＹＲＡＺＩＮＡＭＩＤＥ™，ＥＴＨＡＭＢＵＴＯＬ™，ＲＩＦＡＢＵＴＩＮ™，ＣＬＡＲＩＴＨＲＯＭＹＣＩＮ™，ＡＺＩＴＨＲＯＭＹＣＩＮ™，ＧＡＮＣＩＣＬＯＶＩＲ™，ＦＯＳＣＡＲＮＥＴ™，ＣＩＤＯＦＯＶＩＲ™，ＦＬＵＣＯＮＡＺＯＬＥ™，ＩＴＲＡＣＯＮＡＺＯＬＥ™，ＫＥＴＯＣＯＮＡＺＯＬＥ™，ＡＣＹＣＬＯＶＩＲ™，ＦＡＭＣＩＣＯＬＶＩＲ™，ＰＹＲＩＭＥＴＨＡＭＩＮＥ™，ＬＥＵＣＯＶＯＲＩＮ™，ＮＥＵＰＯＧＥＮ™（フィルグラスチム（ｆｉｌｇｒａｓｔｉｍ）／Ｇ－ＣＳＦ），およびＬＥＵＫＩＮＥ™（サルグラモスチン（ｓａｒｇｒａｍｏｓｔｉｍ）／ＧＭ－ＣＳＦ）。特定の実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、日和見Ｐｎｅｕｍｏｃｙｓｔｉｓ　ｃａｒｉｎｉｉ肺炎感染を予防的に処置、予防、および／または診断するために、ＴＲＩＭＥＴＨＯＰＲＩＭ－ＳＵＬＦＡＭＥＴＨＯＸＡＺＯＬＥ™、ＤＡＰＳＯＮＥ™、ＰＥＮＴＡＭＩＤＩＮＥ™、および／またはＡＴＯＶＡＱＵＯＮＥ™との任意の組み合わせで使用される。別の特定の実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、日和見Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ａｖｉｕｍ複合感染を予防的に処置、予防、および／または診断するために、ＩＳＯＮＩＡＺＩＤ™、ＲＩＦＡＭＰＩＮ™、ＰＹＲＡＺＩＮＡＭＩＤＥ™、および／またはＥＴＨＡＭＢＵＴＯＬ™との任意の組み合わせで使用される。別の特定の実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、日和見Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ感染を予防的に処置、予防、および／または診断するために、ＲＩＦＡＢＵＴＩＮ™、ＣＬＡＲＩＴＨＲＯＭＹＣＩＮ™、および／またはＡＺＩＴＨＲＯＭＹＣＩＮ™との任意の組み合わせで使用される。別の特定の実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、日和見サイトメガロウイルス感染を予防的に処置、予防、および／または診断するために、ＧＡＮＣＩＣＬＯＶＩＲ™、ＦＯＳＣＡＲＮＥＴ™、および／またはＣＩＤＯＦＯＶＩＲ™との任意の組み合わせで使用される。別の特定の実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、日和見真菌感染を予防的に処置、予防、および／または診断するために、ＦＬＵＣＯＮＡＺＯＬＥ™、ＩＴＲＡＣＯＮＡＺＯＬＥ™、および／またはＫＥＴＯＣＯＮＡＺＯＬＥ™との任意の組み合わせで使用される。別の特定の実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、日和見単純ヘルペスウイルスＩ型および／またはＩＩ型感染を予防的に処置、予防、および／または診断するために、ＡＣＹＣＬＯＶＩＲ™および／またはＦＡＭＣＩＣＯＬＶＩＲ™との任意の組み合わせで使用される。別の特定の実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、日和見Ｔｏｘｏｐｌａｓｍａ　ｇｏｎｄｉｉ感染を予防的に処置、予防、および／または診断するために、ＰＹＲＩＭＥＴＨＡＭＩＮＥ™および／またはＬＥＵＣＯＶＯＲＩＮ™との任意の組み合わせで使用される。別の特定の実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、日和見細菌感染を予防的に処置、予防、および／または診断するために、ＬＥＵＣＯＶＯＲＩＮ™および／またはＮＥＵＰＯＧＥＮ™との任意の組み合わせで使用される。

【０５３５】

さらなる実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、単独でかまたは抗炎症剤と組み合わせて投与される。本発明の抗体および抗体組成物と共に投与され得る抗炎症剤としては、グルココルチコイドおよび非ステロイド抗炎症剤、アミノアリールカルボン酸誘導体、アリール酢酸誘導体、アリール酪酸誘導体、アリールカルボン酸、アリールプロピオン酸誘導体、ピラゾール類、ピラゾロン類、サリチル酸誘導体、チアジンカルボキサミド類、ε－アセトアミドカプロン酸、Ｓ－アデノシルメチオニン、３－アミノ－４－ヒドロキシ酪酸、アミキセトリン（ａｍｉｘｅｔｒｉｎｅ）、ベンダザック、ベンジダミン、ブコローム、ジフェンピラミド、ジタゾール、エモルファゾン、グアイアズレン、ナ

ブメトン、ニメスリド、オルゴテイン、オキサセプロール、パラニリン（ｐａｒａｎｙｌｉｎｅ）、ペリソキサール、ピフォキシム、プロカゾン、プロキサゾール、およびテニダプが挙げられるが、これらに限定されない。

【０５３６】

本発明の抗体および抗体組成物は、単独で、または他のアジュバントと組み合わせて投与され得る。本発明の抗体および抗体組成物とともに投与され得るアジュバントとしては、以下が挙げられるが、それらに限定されない：ミョウバン、ミョウバンおよびデオキシコール酸（ＩｍｍｕｎｏＡｇ）、ＭＴＰ－ＰＥ（Ｂｉｏｃｉｎｅ　Ｃｏｒｐ．）、ＱＳ２１（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．）、ＢＣＧ、およびＭＰＬ。特定の実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、ミョウバンと組み合わせて投与される。別の特定の実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、ＱＳ－２１と組み合わせて投与される。本発明の抗体および抗体組成物とともに投与され得るさらなるアジュバントとしては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：モノホスホリル脂質免疫調節剤、Ａｄｊｕ　Ｖａｘ　１００ａ、ＱＳ－２１、ＱＳ－１８、ＣＲＬ１００５、アルミニウム塩、ＭＦ－５９、およびＶｉｒｏｓｏｍａｌアジュバント技術。本発明の抗体および抗体組成物とともに投与され得るワクチンとしては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：ＭＭＲ（麻疹、流行性耳下腺炎、風疹）、ポリオ（ｐｏｌｉｏ）、水痘、破傷風／ジフテリア、Ａ型肝炎、Ｂ型肝炎、Ｂ型インフルエンザ菌、百日咳、肺炎、インフルエンザ、ライム病、ロタウイルス、コレラ、黄熱病、日本脳炎、ポリオ（ｐｏｌｉｏｍｙｅｌｉｔｉｓ）、狂犬病、腸チフス、および百日咳（ｐｅｒｔｕｓｓｉｓ）に対する防御に指向されるワクチンならびに／またはＰＮＥＵＭＯＶＡＸ－２３™。組み合わせは、例えば、混合物として同時に、別々であるが同時にもしくは並行して；または逐次的にかのいずれかで投与され得る。これは、組み合わされた薬剤が治療混合物としてともに投与される説明を含み、そして組み合わせた薬剤が、別々であるが同時に（例えば、同じ個体へ別々の静脈ラインを通じての場合）投与される手順もまた含む。「組み合わせ」投与は、第１に、続いて第２に与えられる化合物または薬剤のうちの１つを別々に投与することをさらに含む。

【０５３７】

別の特定の実施形態では、本発明の抗体および抗体組成物は、ＰＮＥＵＭＯＶＡＸ－２３™と組合せて使用され、感染ならびに／あるいは感染に関連する任意の疾患、障害、および／または状態を処置、予防、および／または診断する。１つの実施形態では、本発明の抗体および抗体組成物は、ＰＮＥＵＭＯＶＡＸ－２３™と組合せて使用されて、任意のグラム陽性菌感染ならびに／あるいはグラム陽性菌感染に関連する任意の疾患、障害、および／または状態を処置、予防、および／または診断する。別の実施形態では、本発明の抗体および抗体組成物は、ＰＮＥＵＭＯＶＡＸ－２３™と組合せて使用されて、感染ならびに／あるいはＥｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ属および／またはＳｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ属の１つ以上のメンバーに関連する任意の疾患、障害、および／または状態を処置、予防、および／または診断する。別の実施形態では、本発明の抗体および抗体組成物は、ＰＮＥＵＭＯＶＡＸ－２３™との任意の組合せで使用されて、感染ならびに／あるいはＢ群連鎖球菌の１つ以上のメンバーに関連する任意の疾患、障害、および／または状態を、処置、予防、および／または診断する。別の実施形態では、本発明の抗体および抗体組成物は、ＰＮＥＵＭＯＶＡＸ－２３™と組合せて使用され、感染ならびに／あるいはＳｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅに関連する任意の疾患、障害、および／または状態を、処置、予防、および／または診断する。

【０５３８】

好ましい実施形態では、本発明の抗体および抗体組成物は、ＣＤ４０リガンド（ＣＤ４０Ｌ）、可溶性形態のＣＤ４０Ｌ（例えば、ＡＶＲＥＮＤ™）、ＣＤ４０Ｌの生物学的に活性なフラグメント、改変体、もしくは誘導体、抗－ＣＤ４０Ｌ抗体（例えば、アゴニスト抗体またはアンタゴニスト抗体）、および／または抗－ＣＤ４０抗体（例えば、アゴニスト抗体またはアンタゴニスト抗体）と組合せて投与される。

【０５３９】
別の実施形態では、本発明の抗体および抗体組成物は、抗凝固剤と組み合わせて投与される。本発明の抗体および抗体組成物と組み合わせて投与され得る抗凝固剤は、限定されないが、ヘパリン、ワルファリン、およびアスピリンを含む。特定の実施形態では、本発明の抗体および抗体組成物は、ヘパリンおよび／またはワルファリンと組み合わせて投与される。別の特定の実施形態では、本発明の抗体および抗体組成物は、ワルファリンと組み合わせて投与される。別の特定の実施形態では、本発明の抗体および抗体組成物は、ワルファリンおよびアスピリンと組み合わせて投与される。別の特定の実施形態では、本発明の抗体および抗体組成物は、ヘパリンと組み合わせて投与される。別の特定の実施形態では、本発明の抗体および抗体組成物は、ヘパリンおよびアスピリンと組み合わせて投与される。

【０５４０】
別の実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、抗カルジオリピン抗体の産生を抑制する薬剤と組み合わせて投与される。特定の実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、抗カルジオリピン抗体のリン脂質結合血漿タンパク質β２－糖タンパク質Ｉ（ｂ２ＧＰＩ）に結合する能力をブロックおよび／または低減する薬剤と組み合わせて投与される。

【０５４１】
好ましい実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、抗マラリア剤と組み合わせて投与される。本発明の抗体および抗体組成物と共に投与され得る抗マラリア剤としては、ヒドロキシクロロキン、クロロキン、および／またはキナクリンが挙げられるが、これらに限定されない。

【０５４２】
好ましい実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、ＮＳＡＩＤと組み合わせて投与される。

【０５４３】
非排他的な実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、以下の薬物の１、２、３、４、５、１０以上と組み合わせて投与され得る：ＮＲＤ－１０１（Ｈｏｅｃｈｓｔ Ｍａｒｉｏｎ Ｒｏｕｓｓｅｌ）、ジクロフェナク（Ｄｉｍｅｔｈａｉｄ）、オキサプロジンカリウム（ｏｘａｐｒｏｚｉｎ ｐｏｔａｓｓｉｕｍ）（Ｍｏｎｓａｎｔｏ）、メカセルミン（Ｃｈｉｒｏｎ）、Ｔ－７１４（Ｔｏｙａｍａ）、ペムトレキシド二ナトリウム（ｐｅｍｅｔｒｅｘｅｄ ｄｉｓｏｄｉｕｍ）（Ｅｌｉ Ｌｉｌｌｙ）、アトレレウトン（ａｔｒｅｌｅｕｔｏｎ）（Ａｂｂｏｔｔ）、バルデコキシブ（ｖａｌｄｅｃｏｘｉｂ）（Ｍｏｎｓａｎｔｏ）、エルテナック（ｅｌｔｅｎａｃ）（Ｂｙｋ Ｇｕｌｄｅｎ）、カンパス（ｃａｍｐａｔｈ）、ＡＧＭ－１４７０（Ｔａｋｅｄａ）、ＣＤＰ－５７１（Ｃｅｌｌｔｅｃｈ Ｃｈｉｒｏｓｃｉｅｎｃｅ）、ＣＭ－１０１（ＣａｒｂｏＭｅｄ）、ＭＬ－３０００（Ｍｅｒｃｋｌｅ）、ＣＢ－２４３１（ＫＳ Ｂｉｏｍｅｄｉｘ）、ＣＢＦ－ＢＳ２（ＫＳ Ｂｉｏｍｅｄｉｘ）、ＩＬ－１Ｒａ遺伝子治療（ＩＬ－１Ｒａ ｇｅｎｅ ｔｈｅｒａｐｙ）（Ｖａｌｅｎｔｉｓ）、ＪＴＥ－５２２（Ｊａｐａｎ Ｔｏｂａｃｃｏ）、パクリタキセル（Ａｎｇｉｏｔｅｃｈ）、ＤＷ－１６６ＨＣ（Ｄｏｎｇ Ｗｈａ）、ダルブフェロンメシレート（ｄａｒｂｕｆｅｌｏｎｅ ｍｅｓｙｌａｔｅ）（Ｗａｒｎｅｒ－Ｌａｍｂｅｒｔ）、可溶性ＴＮＦレセプター１（ｓｙｎｅｒｇｅｎ；Ａｍｇｅｎ）、ＩＰＲ－６００１（Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ｆｏｒ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ）、トロカード（ｔｒｏｃａｄｅ）（Ｈｏｆｆｍａｎ－Ｌａ Ｒｏｃｈｅ）、ＥＦ－５（Ｓｃｏｔｉａ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、ＢＩＩＬ－２８４（Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍ）、ＢＩＩＦ－１１４９（Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍ）、Ｌｅｕｋｏ Ｖａｘ（Ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｃｓ）、ＭＫ－６７１（Ｍｅｒｃｋ）、ＳＴ－１４８２（Ｓｉｇｍａ－Ｔａｕ）、およびブチキソコートプロピオネート（ｂｕｔｉｘｏｃｏｒｔ ｐｒｏｐｉｏｎａｔｅ）（ＷａｒｎｅｒＬａｍｂｅｒｔ）。

【０５４４】
好ましい実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、以下の薬物の１、２、３、４、５以上と組み合わせて投与される：メトトレキサート、スルファサラジン、アウロチオリンゴ酸ナトリウム、アウラノフィン（ａｕｒａｎｏｆｉｎ）、シクロスポリン、ペニシルアミン、アザチオプリン、抗マラリア薬（例えば、本明細書中で記載されるような）、シクロホスファミド、クロラムブシル、金、ＥＮＢＲＥＬ^{TM}（Ｅｔａｎｅｒｃｅｐｔ）、抗ＴＮＦ抗体、ＬＪＰ　３９４（Ｌａ　Ｊｏｌｌａ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ、Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ）およびプレドニゾロン。

【０５４５】
さらなる実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、単独でかまたは１以上の静脈内免疫グロブリン調製物と組み合わせて投与される。本発明の抗体および抗体組成物と共に投与され得る静脈内免疫グロブリン調製物としては、ＧＡＭＭＡＲ^{TM}、ＩＶＥＥＧＡＭ^{TM}、ＳＡＮＤＯＧＬＯＢＵＬＩＮ^{TM}、ＧＡＭＭＡＧＡＲＤ　Ｓ／Ｄ^{TM}およびＧＡＭＩＭＵＮＥ^{TM}が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、移植治療（例えば、骨髄移植）において静脈内免疫グロブリン調製物と組み合わせて投与される。

【０５４６】
ＣＤ４０リガンド（ＣＤ４０Ｌ）、ＣＤ４０Ｌの可溶性形態（例えば、ＡＶＲＥＮＤ^{TM}）、ＣＤ４０Ｌの生物学的活性フラグメント、改変体、または誘導体、抗ＣＤ４０Ｌ抗体（例えば、アゴニスト抗体またはアンタゴニスト抗体）、および／または抗ＣＤ４０抗体（例えば、アゴニスト抗体またはアンタゴニスト抗体）。

【０５４７】
さらなる実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、サイトカインと組み合わせて投与される。本発明の抗体および抗体組成物と共に投与され得るサイトカインとしては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、ＩＬ２、ＩＬ３、ＩＬ４、ＩＬ５、ＩＬ６、ＩＬ７、ＩＬ１０、ＩＬ１２、ＩＬ１３、ＩＬ１５、抗－ＣＤ４０、ＣＤ４０Ｌ、ＩＮＦ－α、ＩＮＦ－β、ＩＮＦ－γ、ＴＮＦ－α、およびＴＮＦ－β。好ましい実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、ＴＲＡＩＬレセプターと共に投与される。別の実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、以下に挙げられるが、これらに限定されない任意のインターロイキンと共に投与され得る：ＩＬ－１α、ＩＬ－１β、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－８、ＩＬ－９、ＩＬ－１０、ＩＬ－１１、ＩＬ－１２、ＩＬ－１３、ＩＬ－１４、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１７、ＩＬ－１８、ＩＬ－１９、ＩＬ－２０、ＩＬ－２１、およびＩＬ－２２。好ましい実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、ＩＬ４およびＩＬ１０と組み合わせて投与される。他の好ましい実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、ＩＬ２と組み合わせて投与される。好ましい実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、Ｇ－ＣＳＦと組み合わせて投与される。

【０５４８】
１つの実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、１つ以上のケモカインと組み合わせて投与される。特定の実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、以下からなる群より選択されるα（ＣｘＣ）ケモカイン：γ－インターフェロン誘導タンパク質－１０（γＩＰ－１０）、インターロイキン－８（ＩＬ－８）、血小板第４因子（ＰＦ４）、好中球活性化タンパク質（ＮＡＰ－２）、ＧＲＯ－α、ＧＲＯ－β、ＧＲＯ－γ、好中球活性化ペプチド（ＥＮＡ－７８）、顆粒球化学誘導タンパク質－２（ＧＣＰ－２）および間質細胞由来因子－１（ＳＤＦ－１、すなわち前Ｂ細胞刺激因子（ＰＢＳＦ）（ｐｒｅ－Ｂ－ｃｅｌｌ　ｓｔｉｍｕｌａｔｏｒｙ　ｆａｃｔｏｒ））；および／または以下からなる群より選択されるβ（ＣＣ）ケモカイン：ＲＡＮＴＥＳ（活性化の際に調節され、正常なＴ発現され、そしてＴ分泌される）、マクロファージ炎症タンパク質－１α

（ＭＩＰ－１α）、マクロファージ炎症タンパク質－１β（ＭＩＰ－１β）、単球走化タンパク質－１（ＭＣＰ－１）、単球走化タンパク質－２（ＭＣＰ－２）、単球走化タンパク質－３（ＭＣＰ－３）、単球走化タンパク質－４（ＭＣＰ－４）、マクロファージ炎症タンパク質－１γ（ＭＩＰ－１γ）、マクロファージ炎症タンパク質－３α（ＭＩＰ－３α）、マクロファージ炎症タンパク質－３β（ＭＩＰ－３β）、マクロファージ炎症タンパク質－４（ＭＩＰ－４／ＤＣ－ＣＫ－１／ＰＡＲＣ）、エオタキシン（ｅｏｔａｘｉｎ）、ＥｘｏｄｕｓおよびＩ－３０９；ならびに／またはγ（Ｃ）ケモカイン、リンホタクチン（ｌｙｍｐｈｏｔａｃｔｉｎ）と組み合わせて投与される。好ましい実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、ＩＦＮ－γおよび／またはカスパーゼ活性（特に、カスパーゼ－８活性）を増加させる因子と組み合わせて投与される。

【０５４９】

別の実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、ケモカインβ－８、ケモカインβ－１、および／またはマクロファージ炎症性タンパク質－４と共に投与される。好ましい実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、ケモカインβ－８と共に投与される。

【０５５０】

さらなる実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、ＩＬ－４アンタゴニストと組み合わせて投与される。本発明の抗体および抗体組成物と共に投与され得るＩＬ－４アンタゴニストとしては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：可溶性ＩＬ－４レセプターポリペプチド、可溶性ＩＬ－４レセプターポリペプチドの多量体形態；ＩＬ－４によって惹起される生物学的シグナルを伝達することなくＩＬ－４レセプターと結合する抗ＩＬ－４レセプター抗体、１種以上のＩＬ－４レセプターとＩＬ－４との結合をブロックする抗ＩＬ－４抗体、およびＩＬ－４レセプターと結合するがＩＬ－４によって惹起される生物学的シグナルを伝達しないＩＬ－４のムテイン。好ましくは、本方法に従って使用される抗体は、モノクローナル抗体（例えば、本明細書中に記載されるような抗体フラグメントを含む）である。

【０５５１】

さらなる実施形態において、本発明の抗体および抗体組成物は、線維芽細胞の増殖因子と組み合わせて投与される。本発明の抗体および抗体組成物と共に投与され得る線維芽細胞の増殖因子としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：ＦＧＦ－１、ＦＧＦ－２、ＦＧＦ－３、ＦＧＦ－４、ＦＧＦ－５、ＦＧＦ－６、ＦＧＦ－７、ＦＧＦ－８、ＦＧＦ－９、ＦＧＦ－１０、ＦＧＦ－１１、ＦＧＦ－１２、ＦＧＦ－１３、ＦＧＦ－１４およびＦＧＦ－１５。

【０５５２】

（組成物の治療的有用性または予防的有用性の証明）

本発明の化合物は、好ましくは、インビトロで試験され、次いで、ヒトにおける使用の前に、所望の治療的活性または予防的活性についてインビボで試験される。例えば、本発明の特定の抗体または組成物の投与が示されるか否かを決定するために使用され得るインビトロアッセイとしては、インビトロ細胞培養物アッセイが挙げられ、ここで患者の組織サンプルは培養物中で増殖され、本発明の抗体または組成物に暴露されるかまたはそうでなければこれを投与され、この組織サンプルに対する本発明のこのような抗体または組成物の効果が観察される。様々な特定の実施形態において、患者の障害に関与する細胞型の代表的な細胞を用いてインビトロアッセイを行い、本発明の抗体または組成物がこのような細胞型に対する所望の効果を有するか否かを決定し得る。好ましくは、本発明の抗体または組成物はまた、ヒトに投与する前に、インビトロアッセイおよび動物モデル系で試験される。

【０５５３】

治療において使用するための本発明の抗体または組成物は、適切な動物モデル系（ラット、マウス、ニワトリ、ウシ、サルおよびウサギが挙げられるが、これらに限定されない）において、それらの毒性について試験され得る。抗体または組成物の毒性のインビボ試

験について、当該分野で公知の任意の動物モデル系が使用され得る。

【０５５４】

本発明の抗体または組成物は、インビトロ、エキソビボおよびインビボのアッセイにおいて、腫瘍形成を減少するその能力について試験され得る。本発明の抗体または組成物はまた、インビトロおよびインビボアッセイにおいて、ウイルス複製を阻害する能力またはウイルス負荷を減少する能力について試験され得る。本発明の抗体または組成物はまた、当業者に公知のインビトロアッセイおよびインビボアッセイにおいて、細菌数を減少させる能力について試験され得る。本発明の抗体または組成物はまた、癌、免疫障害（例えば、炎症性疾患）、神経学的障害または感染性疾患に関連する１つ以上の症状を軽減する能力について試験され得る。本発明の抗体または組成物はまた、感染性疾患の時間経過を減少する能力について試験され得る。さらに、本発明の抗体または組成物は、癌、免疫障害または感染性疾患を含む疾患または障害に罹患している動物の生存期間を増加するそれらの能力について試験され得る。当業者に公知の技術を使用して、本発明の抗体または組成物のインビボにおける機能を分析し得る。

【０５５５】

ウイルス感染の処置または予防における有効性は、本発明の抗体または組成物の、ウイルスの複製を阻害する能力、または伝染を阻害する能力もしくはウイルス自体がその宿主中で確立するのを防止する能力、あるいは疾患の症状および進行を防止、回復または軽減する検出を決定することによって、証明され得る。例えば、本発明の抗体または組成物の投与後の、ウイルス負荷の減少、１つ以上の症状の回復、あるいは死亡率および／または罹患率の減少がある場合に、この処置は治療的であるとみなされる。

【０５５６】

本発明の抗体または組成物は、免疫細胞、好ましくは、ヒト免疫細胞（例えば、Ｔ細胞、Ｂ細胞およびナチュラルキラー細胞）と、本発明の抗体もしくは組成物、またはコントロール化合物とを接触させ、本発明の抗体または組成物が免疫細胞の生物学的活性を調節（すなわち、増加または減少）する能力を決定することによって、免疫細胞の生物学的活性を調節する能力について試験され得る。免疫細胞の生物学的活性を調節する、本発明の抗体または組成物の能力は、抗原の発現を検出するか、免疫細胞の増殖（すなわち、Ｂ細胞増殖）を検出するか、シグナル伝達分子の活性化を検出するか、免疫細胞のエフェクター機能を検出するか、または免疫細胞の分化を検出することによって評価され得る。当業者に公知の技術は、これらの活性を測定するために使用され得る。例えば、細胞増殖は、^{3}Ｈ－チミジン組込みアッセイおよびトリパンブルー細胞カウントによってアッセイされ得る。抗原の発現は、例えば、以下を含むがこれらに限定されないイムノアッセイによってアッセイされ得る：ウエスタンブロッドのような技術を使用する競合および非競合アッセイ系、免疫組織学的ラジオイムノアッセイ、ＥＬＩＳＡ（酵素結合イムノソルベント検定法）、「サンドイッチ」イムノアッセイ、免疫沈降アッセイ、沈降反応、ゲル拡散沈降反応、免疫拡散アッセイ、凝集アッセイ、補体結合アッセイ、イムノラジオメトリックアッセイ、蛍光イムノアッセイ、プロテインＡイムノアッセイおよびＦＡＳＣ分析。シグナル伝達分子の活性化は、例えば、キナーゼアッセイおよび電気泳動シフトアッセイ（ＥＭＳＡ）によってアッセイされ得る。好ましい実施形態において、本発明の抗体または組成物が、Ｂ細胞増殖を誘導する能力が測定される。別の好ましい実施形態において、本発明の抗体または組成物が免疫グロブリンの発現を調節する能力が測定される。

【０５５７】

（パネル／混合物）

本発明はまた、ＴＲ７またはそのフラグメントもしくは改変体に免疫特異的に結合する抗体の混合物（ｓｃＦｖ、およびその抗体フラグメントもしくは改変体を含むかまたはそれからなる他の分子を含む）を提供し、この混合物は、本発明の少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、またはそれ以上の異なる抗体を有する。特定の実施形態において、本発明は、ＴＲ７またはそのフラグメントもしくは改変体に免疫特異的に結合する、少なくとも２個、好ましくは少なくとも４個、少なくとも６個、少なくとも８個、少なくとも１

０個、少なくとも１２個、少なくとも１５個、少なくとも２０個、または少なくとも２５個の異なる抗体の混合物を提供し、ここでその混合物のうちの少なくとも１個、少なくとも２個、少なくとも４個、少なくとも６個、または少なくとも１０個の抗体が、本発明の抗体である。特定の実施形態において、その混合物の各抗体は、本発明の抗体である。

【０５５８】

本発明はまた、ＴＲ７またはそのフラグメントもしくは改変体に免疫特異的に結合する抗体（ｓｃＦｖ、およびその抗体フラグメントもしくは改変体を含むかまたはそれからなる他の分子を含む）のパネル（ｐａｎｅｌ）を提供し、このパネルは、本発明の少なくとも１個、２個、３個、４個、５個、またはそれ以上の異なる抗体を有する。特定の実施形態において、本発明は、ＴＲＡＩＬレセプターに対する異なる親和性、ＴＲＡＩＬレセプターに対する特異性、または異なる解離速度を有する、抗体のパネルを提供する。本発明は、少なくとも１０個の抗体、好ましくは少なくとも２５個の抗体、少なくとも５０個の抗体、少なくとも７５個の抗体、少なくとも１００個の抗体、少なくとも１２５個の抗体、少なくとも１５０個の抗体、少なくとも１７５個の抗体、少なくとも２００個の抗体、少なくとも２５０個の抗体、少なくとも３００個の抗体、少なくとも３５０個の抗体、少なくとも４００個の抗体、少なくとも４５０個の抗体、少なくとも５００個の抗体、少なくとも５５０個の抗体、少なくとも６００個の抗体、少なくとも６５０個の抗体、少なくとも７００個の抗体、少なくとも７５０個の抗体、少なくとも８００個の抗体、少なくとも８５０個の抗体、少なくとも９００個の抗体、少なくとも９５０個の抗体、または少なくとも１０００個の抗体のパネルを提供する。抗体のパネルは、例えば、ＥＬＩＳＡのようなアッセイのための９６ウェルプレートにて使用され得る。

【０５５９】

本発明はさらに、１つ以上の抗体（本発明の抗体フラグメントもしくは改変体を含むかまたはそれからなる他の分子を含む）を含む、組成物を提供する。１つの実施形態において、本発明の組成物は、表１にて参照される１つ以上のｓｃＦｖのＶＨドメインまたはその改変体のうちの任意の１つ以上のアミノ酸配列を有する、ポリペプチドを含むかまたはそのポリペプチドからなる、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、またはそれ以上の抗体を含む。別の実施形態において、本発明の組成物は、表１にて参照される１つ以上のｓｃＦｖのＶＨドメインのＶＨ　ＣＤＲ１またはその改変体のうちの任意の１つ以上のアミノ酸配列を有する、ポリペプチドを含むかまたはそのポリペプチドからなる、１個、２個、３個、４個、５個、またはそれ以上の抗体を含む。別の実施形態において、本発明の組成物は、表１にて参照される１つ以上のｓｃＦｖのＶＨドメインのＶＨ　ＣＤＲ２またはその改変体のうちの任意の１つ以上のアミノ酸配列を有する、ポリペプチドを含むかまたはそのポリペプチドからなる、１個、２個、３個、４個、５個、またはそれ以上の抗体を含む。好ましい実施形態において、本発明の組成物は、表１にて参照される１つ以上のｓｃＦｖのＶＨドメインのＶＨ　ＣＤＲ３またはその改変体のうちの任意の１つ以上のアミノ酸配列を有する、ポリペプチドを含むかまたはそのポリペプチドからなる、１個、２個、３個、４個、５個、またはそれ以上の抗体を含む。

【０５６０】

１つ以上の抗体（本発明の抗体フラグメントまたは改変体を含むかまたはそれからなる分子を含む）を含む組成物を提供する本発明の他の実施形態は、以下に列挙される。別の実施形態において、本発明の組成物は、表１にて参照される１つ以上のｓｃＦｖのＶＬドメインまたはその改変体のうちの任意の１つ以上のアミノ酸配列を有する、ポリペプチドを含むかまたはそのポリペプチドからなる、１個、２個、３個、４個、５個、またはそれ以上の抗体を含む。別の実施形態において、本発明の組成物は、表１にて参照される１つ以上のｓｃＦｖのＶＬ　ＣＤＲ１ドメインまたはその改変体のうちの任意の１つ以上のアミノ酸配列を有する、ポリペプチドを含むかまたはそのポリペプチドからなる、１個、２個、３個、４個、５個、またはそれ以上の抗体を含む。別の実施形態において、本発明の組成物は、表１にて参照される１つ以上のｓｃＦｖのＶＬ　ＣＤＲ２またはその改変体のうちの任意の１つ以上のアミノ酸配列を有する、ポリペプチドを含むかまたはそのポリペ

プチドからなる、１個、２個、３個、４個、５個、またはそれ以上の抗体を含む。好ましい実施形態において、本発明の組成物は、表１にて参照される１つ以上のｓｃＦｖのＶＬＣＤＲ３ドメインまたはその改変体のうちの任意の１つ以上のアミノ酸配列を有する、ポリペプチドを含むかまたはそのポリペプチドからなる、１個、２個、３個、４個、５個、またはそれ以上の抗体を含む。

【０５６１】

（キット）

本発明はまた、本発明の薬学的組成物の１以上の成分で満たした１以上の容器を含む、薬学的パックまたは薬学的キットも提供する。このような容器は、医薬品または生物学的製品の製造、使用または販売を規制する政府機関によって定められた形式の通知（この通知は、ヒトの投与のための製造、使用または販売の機関による認可を示す）に必要に応じて関連し得る。

【０５６２】

本発明は、上記の方法で使用され得るキットを提供する。１実施形態において、キットは、１以上の容器中に、本発明の抗体、好ましくは、精製された抗体を含む。代替の実施形態において、キットは、ＴＲ７ポリペプチドまたはそのフラグメントもしくは改変体に免疫特異的に結合する抗体フラグメントを含む。特定の実施形態において、本発明のキットは、コントロールとして、実質的に単離されたＴＲ７ポリペプチドまたはそのフラグメントもしくは改変体を含む。好ましくは、本発明のキットは、任意のＴＲＡＩＬレセプター、数種のＴＲＡＩＬレセプターまたは全てのＴＲＡＩＬレセプターと反応しないコントロール抗体をさらに含む。別の特定の実施形態において、本発明のキットは、ＴＲ７ポリペプチドとの抗体の結合を検出するための手段を含む（例えば、この抗体は、蛍光化合物、酵素の基質、放射性化合物もしくは発光性化合物のような検出可能な基質に結合体化され得るか、または第１抗体を認識する第２抗体は、検出可能な基質に結合体化され得る）。特定の実施形態において、このキットは、組換えにより産生されたＴＲＡＩＬレセプターまたは化学的に合成されたＴＲＡＩＬレセプターを含み得る。このキットで提供されるＴＲ７はまた、固体支持体にも結合され得る。より特定の実施形態において、上記のキットの検出手段は、ＴＲ７が結合する固体支持体を含む。このようなキットはまた、結合していないレポーター標識抗ヒト抗体を含み得る。この実施形態において、ＴＲ７との抗体の結合は、このレポーター標識抗体の結合によって検出され得る。

【０５６３】

さらなる実施形態において、本発明は、本発明のポリペプチドの血清を含む抗原をスクリーニングする際に使用するための診断キットを含む。診断キットは、ＴＲＡＩＬレセプターと特異的に免疫反応性である実質的に単離された抗体、およびこの抗体へのＴＲ７ポリペプチドの結合を検出するための手段を含む。１実施形態において、この抗体は、固体支持体に結合される。特定の実施形態において、この抗体は、モノクローナル抗体であり得る。このキットの検出手段は、標識された第２モノクローナル抗体を含み得る。あるいは、またはさらに、この検出手段は、標識された競合抗原を含み得る。

【０５６４】

１つの診断構成において、試験血清を、本発明の方法によって得られる表面結合ＴＲＡＩＬレセプターを有する固相試薬と反応させる。ＴＲ７ポリペプチドが特定の抗体に結合した後、未結合の血清成分を洗浄により除去し、レポーター標識抗ヒト抗体を添加し、未結合の抗ヒト抗体を洗浄により除去し、そしてこの固体支持体上の結合抗ＴＲ７抗体の量に比例してレポーターが試薬に結合するように、この試薬をレポーター標識抗ヒト抗体と反応させる。代表的に、このレポーターは、適切な蛍光性基質、発光性基質、または比色（ｃｏｌｏｒｉｍｅｔｒｉｃ）基質の存在下で固相をインキュベートすることによって検出される酵素である。

【０５６５】

上記アッセイでの固体表面試薬は、固体支持体材料（例えば、ポリマービーズ、ディップスティック，９６ウェルプレート、または濾過材料）にタンパク質材料を結合させるた

めの公知の技術によって調製される。これらの結合方法は、一般に、この支持体へのタンパク質の非特異的吸着、または代表的に、遊離アミノ基を介した、固体支持体上の化学的反応基（例えば、活性化カルボキシル基、ヒドロキシル基、またはアルデヒド基）へのこのタンパク質の共有結合を含む。あるいは、ストレプトアビジンでコーティングされたプレートは、ビオチン化抗原との結合体化に使用され得る。

【０５６６】

従って、本発明は、この診断方法を実施するためのアッセイ系またはキットを提供する。このキットは、一般に、表面結合組換えＴＲＡＩＬレセプターを有する支持体、および表面結合抗ＴＲ７抗体を検出するためのレポーター標識抗ヒト抗体を含む。

【０５６７】

（ＴＲＡＩＬレセプターの胎盤発現）

胎盤全体および胎盤マクロファージおよび栄養膜細胞株における、腫瘍壊死ファミリーレセプターおよびリガンドの発現は、詳しく試験されている。ＴＲ７およびＴＲ５を発現するがＴＲ１０を発現しない栄養膜は、組換えＴＲＡＩＬによる殺傷に対して全体的に耐性であるのに対し、ＴＲ４、ＴＲ７およびＴＲ１０を発現するがＴＲ５を発現しないマクロファージは、感受性であることが示された（Ｐｈｉｌｌｉｐｓら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ　１５：６０５３－９（１９９９）（これは、その全体が本明細書中で参考として援用される））。従って、本明細書中で記載される抗ＴＲ７抗体を使用するための方法はまた、胎盤、胎盤細胞型の疾患および障害を、予防、処置、診断、改善、またはモニタリングするために、胎盤および胎盤細胞型（例えば、マクロファージおよび栄養膜細胞）上でも使用され得る。

【０５６８】

（遺伝子治療）

特定の実施形態において、抗体またはその機能的誘導体をコードする配列を含む核酸は、ＴＲＡＩＬレセプターおよび／またはそのリガンド（例えば、ＴＲＡＩＬ）の異常な発現および／または活性に関連した疾患または障害を処置、阻害または予防するために、遺伝子治療の目的で投与される。遺伝子治療とは、発現したか、または発現可能な核酸の、被験体への投与により行われる治療をいう。本発明のこの実施形態において、核酸は、それらのコードされたタンパク質を産生し、そのタンパク質は治療効果を媒介する。

【０５６９】

当該分野で利用可能な遺伝子治療のための任意の方法は、本発明に従って使用され得る。例示的な方法が以下に記載される。

【０５７０】

遺伝子治療の方法の一般的な概説については、Ｇｏｌｄｓｐｉｅｌら，Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｐｈａｒｍａｃｙ　１２：４８８－５０５（１９９３）；ＷｕおよびＷｕ，Ｂｉｏｔｈｅｒａｐｙ　３：８７－９５（１９９１）；Ｔｏｌｓｔｏｓｈｅｖ，Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｔｏｘｉｃｏｌ．３２：５７３－５９６（１９９３）；Ｍｕｌｌｉｇａｎ，Ｓｃｉｅｎｃｅ　２６０：９２６－９３２（１９９３）；ならびにＭｏｒｇａｎおよびＡｎｄｅｒｓｏｎ，Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．６２：１９１－２１７（１９９３）；Ｍａｙ，ＴＩＢＴＥＣＨ　１１（５）：１５５－２１５（１９９３）を参照のこと。使用され得る組換えＤＮＡ技術分野において一般的に公知である方法は、Ａｕｓｕｂｅｌら（編），Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ，ＮＹ（１９９３）；およびＫｒｉｅｇｌｅｒ，Ｇｅｎｅ　Ｔｒａｎｓｆｅｒ　ａｎｄ　Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ，Ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ，Ｓｔｏｃｋｔｏｎ　Ｐｒｅｓｓ，ＮＹ（１９９０）に記載される。

【０５７１】

好ましい局面において、本発明の組成物は抗体をコードする核酸を含有するか、あるいはその核酸からなり、上記核酸は、適切な宿主において、抗体、またはそのフラグメントもしくはキメラタンパク質、またはその重鎖もしくは軽鎖を発現する発現ベクターの一部

である。特に、このような核酸は、抗体コード領域に作動可能に連結したプロモーター（好ましくは、異種プロモーター）を有し、上記プロモーターは誘導性であるかまたは構成性であり、そして必要に応じて組織特異的である。別の特定の実施形態においては、抗体をコードする配列および任意の他の所望の配列がゲノム中の所望の部位での相同組換えを促進する領域に隣接した核酸分子が使用され、従って抗体をコードする核酸の染色体内の発現を提供する（ＫｏｌｌｅｒおよびＳｍｉｔｈｉｅｓ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８６：８９３２－８９３５（１９８９）；Ｚｉｊｌｓｔｒａら，Ｎａｔｕｒｅ ３４２：４３５－４３８（１９８９））。特定の実施形態において、発現した抗体分子はｓｃＦｖであるか；あるいはこの核酸配列は、この抗体の重鎖および軽鎖の両方をコードする配列またはそのフラグメントもしくは改変体を含む。

【０５７２】

核酸の患者への送達は、直接的（この場合、患者は核酸または核酸保有ベクターに直接的に曝される）か、または間接的（この場合、細胞は最初にインビトロで核酸で形質転換され、次いで患者に移植される）のいずれかであり得る。これらの２つのアプローチは、インビボ遺伝子治療として、またはエキソビボ遺伝子治療としてそれぞれ公知である。

【０５７３】

特定の実施形態において、核酸配列はインビボで直接的に投与され、そこで核酸配列は発現されて、コードされた生成物を産生する。これは、当該分野で公知の多数の方法（例えば、それらを適切な核酸発現ベクターの一部分として構築し、そしてそれを細胞内になるように投与することにより（例えば、欠損性または弱毒化したレトロウイルスまたは他のウイルスベクター（米国特許第４，９８０，２８６号を参照のこと）を用いた感染により）、あるいは、裸のＤＮＡの直接注射により、あるいは、微粒子ボンバードメント（例えば、遺伝子銃；Ｂｉｏｌｉｓｔｉｃ、Ｄｕｐｏｎｔ）の使用により、あるいは脂質または細胞表面のレセプターでコーティングするかまたは薬剤をトランスフェクトすることにより、あるいは、リポソーム、微粒子、またはマイクロカプセル中へのカプセル化により、あるいは、それらを核に入ることが公知であるペプチドと結合させて投与することにより、レセプター媒介のエンドサイトーシスを受けるリガンドと結合させて投与することにより（例えば、ＷｕおよびＷｕ，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６２：４４２９－４４３２（１９８７）を参照のこと（これは、レセプターを特異的に発現する細胞の型を標的にするために用いられ得る）など）のいずれかにより達成され得る。別の実施形態において、核酸－リガンド複合体が形成され得、ここで、リガンドはエンドソームを破壊するフソジェニック（ｆｕｓｏｇｅｎｉｃ）ウイルス性ペプチドを含み、核酸がリソソーム分解を回避するようにする。さらに別の実施形態において、核酸は、特定のレセプターを標的とすることにより、細胞特異的な取り込みおよび発現についてインビボで標的とされ得る（例えば、ＰＣＴ公開第ＷＯ９２／０６１８０号；同第ＷＯ９２／２２７１５号；同第ＷＯ９２／２０３１６号；同第ＷＯ９３／１４１８８号；同第ＷＯ９３／２０２２１号を参照のこと。あるいは、核酸は、細胞内部に導入され得、そして相同組換えにより、発現のために宿主細胞ＤＮＡ中に組み込まれ得る（ＫｏｌｌｅｒおよびＳｍｉｔｈｉｅｓ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８６：８９３２－８９３５（１９８９）；Ｚｉｊｌｓｔｒａら，Ｎａｔｕｒｅ ３４２：４３５－４３８（１９８９））。

【０５７４】

具体的な実施形態において、本発明の抗体またはそのフラグメントもしくは改変体をコードする核酸配列を含むウイルスベクターが使用される。例えば、レトロウイルスベクターが用いられ得る（Ｍｉｌｌｅｒら，Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚｙｍｏｌ．２１７：５８１－５９９（１９９３）を参照のこと）。これらのレトロウイルスベクターは、ウイルス性ゲノムの正確なパッケージングおよび宿主細胞ＤＮＡへの正確な組込みのために必要な構成要素を含む。遺伝子治療において使用される抗体をコードする核酸配列は、一つ以上のベクター中にクローン化され、これは、患者内への遺伝子の送達を容易にする。レトロウイルスベクターに関するさらなる詳細は、Ｂｏｅｓｅｎら，Ｂｉｏｔｈｅｒａｐｙ ６：２９１－３０２（１９９４）（これは、幹細胞を化学療法に対してより耐性にするために、ｍｄ

ｒ　１遺伝子を造血性幹細胞に送達するための、レトロウイルスベクターの使用を記載する）に見出され得る。遺伝子治療におけるレトロウイルスベクターの使用を説明する他の参考文献は、以下である：Ｃｌｏｗｅｓら，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．９３：６４４－６５１（１９９４）；Ｋｌｅｉｎら，Ｂｌｏｏｄ　８３：１４６７－１４７３（１９９４）；ＳａｌｍｏｎｓおよびＧｕｎｚｂｅｒｇ，Ｈｕｍａｎ　Ｇｅｎｅ　Ｔｈｅｒａｐｙ　４：１２９－１４１（１９９３）；ならびにＧｒｏｓｓｍａｎおよびＷｉｌｓｏｎ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．ｉｎ　Ｇｅｎｅｔｉｃｓ　ａｎｄ　Ｄｅｖｅｌ．３：１１０－１１４（１９９３）。

【０５７５】

アデノウイルスは、遺伝子治療において使用され得る他のウイルスベクターである。アデノウイルスは、特に、気道上皮へ遺伝子を送達するための魅力的なビヒクルである。アデノウイルスは、自然に気道上皮に感染し、そこで軽い疾患を起こす。アデノウイルスベースの送達系の他の標的は、肝臓、中枢神経系、内皮細胞、および筋肉である。アデノウイルスは、非分裂細胞を感染することができるという利点を有する。ＫｏｚａｒｓｋｙおよびＷｉｌｓｏｎ，Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｏｐｉｎｉｏｎ　ｉｎ　Ｇｅｎｅｔｉｃｓ　ａｎｄ　Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ　３：４９９－５０３（１９９３）は、アデノウイルスベースの遺伝子治療の概説を示す。Ｂｏｕｔら，Ｈｕｍａｎ　Ｇｅｎｅ　Ｔｈｅｒａｐｙ　５：３－１０（１９９４）は、アカゲザルの気道上皮に遺伝子を移すためのアデノウイルスベクターの使用を示した。遺伝子治療におけるアデノウイルスの使用の他の例は、Ｒｏｓｅｎｆｅｌｄら，Ｓｃｉｅｎｃｅ　２５２：４３１－４３４（１９９１）；Ｒｏｓｅｎｆｅｌｄら，Ｃｅｌｌ　６８：１４３－１５５（１９９２）；Ｍａｓｔｒａｎｇｅｌｉら，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．９１：２２５－２３４（１９９３）；ＰＣＴ公開第ＷＯ９４／１２６４９号；およびＷａｎｇら，Ｇｅｎｅ　Ｔｈｅｒａｐｙ　２：７７５－７８３（１９９５）に見出され得る。好ましい実施形態において、アデノウイルスベクターが使用される。

【０５７６】

アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）はまた、遺伝子治療における使用が提案されてきた（Ｗａｌｓｈら，Ｐｒｏｃ．Ｓｏｃ．Ｅｘｐ．Ｂｉｏｌ．Ｍｅｄ．２０４：２８９－３００（１９９３）；米国特許第５，４３６，１４６号）。

【０５７７】

遺伝子治療への別のアプローチは、エレクトロポレーション、リポフェクション、リン酸カルシウム媒介トランスフェクション、またはウイルス感染のような方法により、組織培養中の細胞へ遺伝子を移入する工程を包含する。通常、移入の方法は、選択可能なマーカーの細胞への移入を含む。次いで、細胞は、移入された遺伝子を取り込みそして発現する細胞を単離するために選択下に置かれる。次いで、それらの細胞は患者に送達される。

【０５７８】

この実施形態においては、得られた組換え細胞のインビボ投与の前に、核酸が細胞に導入される。このような導入は、当該分野において公知の任意の方法により実施され得、それらの方法としては以下が挙げられるが、これらに限定されない：トランスフェクション、エレクトロポレーション、マイクロインジェクション、核酸配列を含むウイルスベクターまたはバクテリオファージベクターでの感染、細胞融合、染色体媒介の遺伝子移入、マイクロセル媒介の遺伝子移入、スフェロプラスト融合など。外来遺伝子の細胞への導入については、当該分野において多数の技術が公知であり（例えば、ＬｏｅｆｆｌｅｒおよびＢｅｈｒ，Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚｙｍｏｌ．２１７：５９９－７１８（１９９３）；Ｃｏｈｅｎら，Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚｙｍｏｌ．２１７：７１８－６４４（１９９３）；Ｃｌｉｎ，Ｐｈａｒｍａ．Ｔｈｅｒ．２９：６９－９２ｍ（１９８５）を参照のこと）、そしてレシピエント細胞の必要な発生的および生理学的機能が破壊されないならば、本発明に従って使用され得る。この技術は、細胞への核酸の安定した移入を提供するはずであり、その結果、この核酸は、細胞により発現可能であり、好ましくは、その細胞の子孫により遺伝性でかつ発現可能である。

【０５７９】
得られた組換え細胞は、当該分野において公知の様々な方法により、患者へ送達され得る。組換え血球（例えば、造血幹細胞または造血前駆細胞）は、好ましくは、静脈内に投与される。使用が考えられる細胞の量は、所望の効果、患者の状態などに依存し、当業者により決定され得る。
【０５８０】
遺伝子治療の目的のために核酸が導入され得る細胞は、任意の所望の入手可能な細胞型を包含し、以下を含むがそれらに限定されない：上皮細胞、内皮細胞、ケラチノサイト、線維芽細胞、筋肉細胞、肝細胞；Ｔリンパ球、Ｂリンパ球、単球、マクロファージ、好中球、好酸球、巨核球、顆粒球のような血球；様々な幹細胞または前駆細胞、特に、造血幹細胞または造血前駆細胞（例えば、骨髄、臍帯血、末梢血、胎児の肝臓などから得られるような細胞）。
【０５８１】
好ましい実施形態において、遺伝子治療に使用される細胞は、患者に対して自己である。
【０５８２】
遺伝子治療において組換え細胞が使用される実施形態において、抗体をコードする核酸配列またはそのフラグメントは、細胞またはそれらの子孫により核酸配列が発現可能であるように細胞に導入され、そして次いで組み換え細胞は、治療的効果のためにインビボで投与される。具体的な実施形態において、幹細胞または前駆細胞が用いられる。インビトロで単離され得、そしてインビトロで維持され得る任意の幹細胞および／または前駆細胞は、本発明のこの実施形態に従って潜在的に使用され得る（例えば、ＰＣＴ公開第ＷＯ９４／０８５９８号：ＳｔｅｍｐｌｅおよびＡｎｄｅｒｓｏｎ，Ｃｅｌｌ　７１：９７３－９８５（１９９２）；Ｒｈｅｉｎｗａｌｄ，Ｍｅｔｈ．Ｃｅｌｌ　Ｂｉｏ．２１Ａ：２２９（１９８０）；ならびにＰｉｔｔｅｌｋｏｗおよびＳｃｏｔｔ，Ｍａｙｏ　Ｃｌｉｎｉｃ　Ｐｒｏｃ．７１：７７１（１９８６）を参照のこと）。
【０５８３】
具体的な実施形態において、遺伝子治療の目的で導入されるべき核酸は、コード領域に作動可能に連結された誘導性プロモーターを含有し、その結果、核酸の発現は、適切な転写誘導因子の存在または不在を制御することにより制御可能である。
【実施例】
【０５８４】
（実施例１）
（ＴＲ７結合ポリペプチドの親和性および特異性のＢＩＡｃｏｒｅ分析）
（材料）
ＢＩＡｃｏｒｅ　２０００機器
ＢＩＡｃｏｒｅ　２０００コントロールソフトウェア、バージョン３．１．１
ＢＩＡｅｖａｌｕａｔｉｏｎ、バージョン３．１
ＢＩＡｃｏｒｅ　ＣＭ５センサーチップ、カタログ番号ＢＲ－１０００－１４　ロット番号０３６４（ＢＩＡｃｏｒｅ）
ＨＢＳ－ＥＰ緩衝液
アミンカップリングキット　カタログ番号ＢＲ－１０００－５０（ＢＩＡｃｏｒｅ）
ＥＤＣ、＃１０４８－９５０３４５（ＢＩＡｃｏｒｅ）
ＮＨＳ、＃１０４８－９５０３４５（ＢＩＡｃｏｒｅ）
エタノールアミン、＃１０４８－９５０３４５（ＢＩＡｃｏｒｅ）
１０ｍＭアセテート、ｐＨ４．０　カタログ番号ＢＲ１００３－５０　ロット番号１８２１－９５０３８４４（ＢＩＡｃｏｒｅ）
ＴＲＡＩＬ－ＦＬＡＧ（Ａｌｅｘｉｓ　Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌｓ　カタログ番号５２２－００３－Ｃ０１０　番号Ｌ０４７９３／ａ）
全ての実験について、温度は、２５℃であった。

【０５８５】
（一般方法）
以下のプロトコルは、ＴＲ７ポリペプチドに対する親和性抗ＴＲ７抗体を決定するために使用され得るプロトコルの例である。さらに、以下のプロトコルを、本発明の抗体の特異性を決定する際に使用し得る。
【０５８６】
（Ｆｃ融合タンパク質の形態の）ＴＲ４、ＴＲ５、ＴＲ７およびＴＲ１０を、ＢＩＡｃｏｒｅセンサーチップの個々のフローセル上に固定化する。ＴＲ７－Ｆｃ融合タンパク質は、ＴＲ７の残基Ｅ５２－Ｇ１８４（配列番号３）を含む。このタンパク質を、ＧＰシグナルペプチドを利用するバキュロウイルス発現系において発現させる。従って、この融合タンパク質の翻訳後プロセシングは、Ｆｃ領域に融合されたＴＲ５のＥ５２－Ｇ１８４（配列番号３）に融合されたＧＰシグナルペプチドの最後の３つの残基（Ａｌａ－Ａｓｐ－Ｐｒｏ）を含む、ＴＲ７－Ｆｃ融合タンパク質を生じる。ＴＲ４－Ｆｃ融合タンパク質は、ＴＲ４（配列番号１）の残基Ｍ１－Ｉ２４０を含む。この融合タンパク質の翻訳後プロセシングは、ＴＲ４（配列番号１）の残基Ａ１０９－Ｉ２４０を含む、ＴＲ４－Ｆｃ融合タンパク質を生じる。ＴＲ５－Ｆｃ融合タンパク質は、ＴＲ５（配列番号２）の残基Ｒ７０－Ｓ２８２を含む。このタンパク質を、ＧＰシグナルペプチドを利用するバキュロウイルス発現系において発現させる。従って、この融合タンパク質の翻訳後プロセシングは、Ｆｃ領域に融合されたＴＲ５（配列番号２）のＲ７０－Ｓ２８２に融合されたＧＰシグナルペプチドの最後の３つの残基（Ａｌａ－Ａｓｐ－Ｐｒｏ）を含む、ＴＲ５－Ｆｃ融合タンパク質を生じる。ＴＲ１０－Ｆｃ融合タンパク質は、ＴＲ１０（配列番号４）の残基Ｍ１－Ｇ２０４を含む。この融合タンパク質の翻訳後プロセシングは、ＴＲ１０（配列番号４）の残基Ａ５６－Ｇ２０４を含むＴＲ１０－Ｆｃ融合タンパク質を生じる。
【０５８７】
アミンカップリングを使用して、各レセプター（Ｆｃ）を、ＣＭ５センサーチップ上のデキストランマトリクスに共有結合する。このカップリングに最適なｐＨを、ｐＨ４～７の範囲の前濃縮試験を使用して分析し、そしてその結合の勾配に基づいて決定する。
【０５８８】
実際のカップリングを、手動注射様式を使用して行う。約２０００ＲＵの標的レベルを、全てのフローセルの目標として設定する。（これを、そのレセプターの分子量に依存して、２０００～３１００まで変更し得る）。固定化のための全てのレセプターの濃度は、１０ｍＭアセテート（ｐＨ　４．０）中、１０μｇ／ｍｌであった。全固定化試験を、５μｌ／分で行う。ＥＤＣ／ＮＨＳ注射の接触時間は、７分間である。エタノールアミンを、７分間注射する。
【０５８９】
スクリーニングを、以下の手順で行い得る。全結合サイクルについての流速は、２５μｌ／分である。ｓｃＦｖに対応する抗体を、ＨＢＳ－ＥＰ中に希釈し、そして固定化したＴＲＡＩＬレセプターを有する４つ全てのセルを通して流す。各サンプルを、４分間レセプターと接触させる。再生を、１５μｌの２５ｍＭ　ＮａＯＨを使用して行う。首尾よい再生は、抗体を除去するだけでなく、固定化したレセプターを変性させると考えられる。
【０５９０】
このスクリーニング実験についてのポジティブコントロールは、可溶性ＴＲＡＩＬリガンドの同一（流速および時間長において）注射である。この濃度は、１μｇ／ｍＬである。ネガティブコントロールは、抗体希釈液のＨＢＳ－ＥＰにおいて、１：１０希釈である。データを、ＢＩＡｅｖａｌｕａｔｉｏｎソフトウェアパッケージを使用して分析し得る。
【０５９１】
（抗ＴＲ７抗体のＢｉａｃｏｒｅ分析）
上記の一般方法に基づく以下の実験において、ＴＲ７に対する特定の抗体（本発明のｓｃＦｖに対応する）の親和性を、実験用フローセル中のＴＲ７－Ｆｃレセプターおよびネ

ガティブコントロールとしてＴＲ２－Ｆｃ（ＴＲ２のアミノ酸１～１９２を含む：ヘルペスウイルス侵入メディエータ（Ｈｅｒｐｅｓ Ｖｉｒｕｓ Ｅｎｔｒｙ Ｍｅｄｉａｔｏｒ（ＨＶＥＭ））としてもまた公知である）（ＷＯ９６／３４０９５（これは、その全体が本明細書中で参考として援用される）に開示される）を使用する「二重参照サブトラクション（ｄｏｕｂｌｅ ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ ｓｕｂｔｒａｃｔｉｏｎ）」方法を使用して、決定した。

【０５９２】

ＴＲ７－ＦｃおよびＴＲ２－Ｆｃを、ＢＩＡｃｏｒｅ ＣＭ５センサーチップ（ＢＩＡｃｏｒｅ，カタログ番号ＢＲ－１０００－１４）の個々のフローセル上に固定化した。アミンカップリング（ＢＩＡｃｏｒｅ、カタログ番号ＢＲ－１０００－５０）を使用して、各レセプターを、このセンサーチップ上のデキストランマトリクスに共有結合した。このカップリングに最適なｐＨを、ｐＨ４～７の範囲の前濃縮実験を使用して分析し、その結合の勾配に基づいてｐＨ４であることを決定した。実際のカップリングを、自動注射様式を使用して行った。２００相対単位（ＲＵ）の標的レベルを、両方のフローセルの目標として設定した。１０００ＲＵの応答は、タンパク質について、約１ｎｇ／ｍｍ^{2}の表面濃度変化に相関する。ＴＲ７融合タンパク質およびＴＲ２融合タンパク質の分子量は、ほとんど同一であった。固定化のための両レセプターの濃度は、１０ｍＭアセテート（ｐＨ４．０）（ＢＩＡｃｏｒｅ、カタログ番号ＢＲ－１００３－４９）中、５μｇ／ｍｌであった。全実験を、５μＬ／分の流速にて行った。Ｎ－エチル－Ｎ’－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドヒドロクロリド／エタノールアミンヒドロクロリド－ＮａＯＨ（ｐＨ ８．５）（ＥＤＣ／ＮＨＳ）注射のための接触時間は、３分間であった。エタノールアミンを、３分間注射した。

【０５９３】

ＣＭ００５Ｇ０８動力学の分析を、２０００コントロールソフトウェア、バージョン３．１．１を備える、ＢＩＡｃｏｒｅ ２０００機器を使用して行った。全結合サイクルについての流速は、２５μＬ／分であった。精製された抗体を、０．０１Ｍ ＨＥＰＥＳ（ｐＨ ７．４）、０．１５Ｍ ＮａＣｌ、３ｍＭ ＥＤＴＡ、０．００５％界面活性剤Ｐ２０（ＨＢＳ－ＥＰ移動緩衝液；ＢＩＡｃｏｒｅ、カタログ番号ＢＲ－１００１－８８）中、３．７５μｇ／ｍＬ（２５ｎＭ）～０．０２３μｇ／ｍＬ（０．０１５ｎＭ）に希釈した。各濃度を、三連で、５分の会合段階の間、両レセプターと接触させた。ＣＭ００５Ｇ０８のオフレート（ｏｆｆ ｒａｔｅ）を、ＨＢＳ－ＥＰ緩衝液の存在下で１０分間、複合体を洗浄することによって決定した。５０μＬ／分の流速で種々の容量（５～１２μＬ）の２５ｍＭ ＮａＯＨを使用して、再生を各サイクルの終わりに行った。温度は、全分析について２５℃のままであった。

【０５９４】

結合データを、ＢＩＡｅｖａｌｕａｔｉｏｎソフトウェア、バージョン３．１を使用して分析した。１：１のラングミュラー結合モデルを、使用した。相対的に高いオンレート（ｏｎ ｒａｔｅ）およびオフレートに起因して、会合段階および解離段階について、グローバルフィッティングの代わりに、別々の曲線フィッティングを使用した。結合データを、コントロールフローセルおよび緩衝液注射を減算することによって、非特異的な影響について補正した（二重参照サブトラクション（Ｍｙｓｚｋａ，（１９９９）Ｉｍｐｒｏｖｉｎｇ Ｂｉｏｓｅｎｓｏｒ Ａｎａｌｙｓｉｓ．Ｊ．Ｍｏｌｅｃ．Ｒｅｃｏｇｎｉｔｉｏｎ １２，１－６）と称される）。以下の記号および定義を使用して、結合パラメーターを特徴付けした（ＢＩＡｅｖａｌｕａｔｉｏｎ Ｓｏｆｔｗａｒｅ Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｖ．３．０，１９９７，ＢＩＡｃｏｒｅ）。

【０５９５】

ＲＵ：ＢＩＡｃｏｒｅ機器からの最初の読み出しであって、共鳴信号の強度を表し、センサーチップに結合された材料の重量に比例する

ＲＬ：チップに結合されたＴＲ７の量を特徴付けする、共鳴信号の値

ｋａ（M^{-1} s^{-1}）：会合速度定数

ｋｄ（ｓ$^{-1}$）：解離速度定数
ＫＡ（１／Ｍ）：平衡結合定数
ＫＤ（Ｍ）：平衡解離定数
Ｒｍａｘ（ＲＵ）：分析物用チップの最大結合能。

【０５９６】

異なるバッチのＣＭ００５Ｇ０８またはＴＲＡＩＬの、デキストランマトリックス上に共有結合により固定されたＴＲ７に対する結合の速度論的パラメータの正確な推定を確実にするために、各実験に対して、３つの別個の実行を実施した。センサチップの密度および流速を、抗体の二価結合および質量輸送制限効果を回避するために、予備的な最適化実験に基づいて選択した。観察された結合は、ＴＲ７に特異的であった。なぜなら、コントロールタンパク質ＴＲ２－Ｆｃに対するＣＭ００５Ｇ０８の結合について、共鳴信号が観察されなかったからである（図Ａ．１）。この結合は、一次速度論に従い、そして１：１のＬａｎｇｍｕｉｒ結合モデルに当てはまる。ＴＲＡＩＬＲ２に対する抗体の全体の親和性の推定は、３つの独立した実験に基づいた。全ての速度論的パラメータを、３つの個々の実験の平均値±ＳＴＤとして提供する。２つの独立したロットのＣＭ００５Ｇ０８を、０．２５±０．０１３ｎＭおよび０．３３±０．００３ｎＭのＫＤ値によって特徴付け、オフレートは、それぞれ２．６６×１０$^{-3}$±０．１２×１０$^{-3}$１／ｓおよび２．６８×１０$^{-3}$±０．０５×１０$^{-3}$１／ｓであった。ＴＲＡＩＬは、ＣＭ００５Ｇ０８と比較して、より高い全体的親和性（ＫＤ＝０．０４±０．００３ｎＭ）で、ＴＲ７に結合する。これは主として、より遅いオフレート（ｋｄ＝１．３７×１０$^{-4}$±０．１０×１０$^{-4}$１／ｓ）に起因する。

【０５９７】

（実施例２：）
（ビオチン化ＴＲＡＩＬのＴＲ７への結合の阻害）
（Ｉ．材料：）
１０×ＰＢＳ（Ｑｕａｌｉｔｙ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｃａｔ １３０－０６９－１６１，Ｌｏｔ ７０８７１２）
Ｉｍｍｕｌｏｎ ４マイクロプレート（Ｄｙｎｅｘ Ｃａｔ ３８５５，Ｌｏｔ ＮＤ５４０３１９）
ウシ血清アルブミン画分Ｖ（Ｓｉｇｍａ，＃５８Ｈ０４５６）
トリヒドロキシメチルアミノメタン（ＴＲＩＳ ＢＡＳＥ）
Ｔｗｅｅｎ ２０（Ｓｉｇｍａ）
ヤギ抗ヒトＦｃ（Ｓｉｇｍａ，Ｉ－２１３６，＃８９Ｈ４８７１）
ＴＲ－７：Ｆｃ（上記のとおり）
ビオチン化ＴＲＡＩＬ（ＡＭ１００２００－Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ）
ＨＲＰ－ストレプトアビジン（Ｖｅｃｔｏｒ，＃Ｌ０３２８）
ＴＭＢペルオキシダーゼマイクロウェル基板システム（ＫＰＬ，Ｋｉｒｋｅｇａａｒｄ ＆ Ｐｅｒｒｙ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｉｎｃ．）
H_2SO_4（Ｆｉｓｈｅｒ）
９６ウェル希釈プレート（Ｃｏｓｔａｒ）。

【０５９８】

（ＩＩ．緩衝液：）
コーティング緩衝液（１×ＰＢＳ）
ブロッキング緩衝液（ＰＢＳ中３％ＢＳＡ）
全目的希釈剤（ＰＢＳＴ中１％ＢＳＡ）
洗浄緩衝液（０．１％Ｔｗｅｅｎ ２０および１×ＰＢＳ）
（ＩＩＩ．方法）
ヤギ抗ヒトＦｃを、コーティング緩衝液中で０．１マイクログラム／ｍｌに希釈する。Ｉｍｍｕｌｏｎ ４マイクロプレートを、１ウェルあたり１００マイクロリットルのヤギ抗ヒトＦｃ溶液でコーティングし、そして４℃で一晩インキュベートする。このコーティ

ング溶液を、このプレートからデカンテーションし、そしてブロッキング溶液を、１ウェルあたり２００マイクロリットルで分配する。このプレートを、室温で１時間インキュベートする。１時間のインキュベーション時間の後に、このブロッキング溶液をこのプレートからデカンテーションし、そして１マイクログラム／ｍＬのＴＲ７－Ｆｃを、１００マイクロリットル／ウェルで分配し、そして室温で２時間インキュベートする。インキュベーション後、このプレートを、Ｗｈｅａｔｏｎマニホルドを使用して、手動で５回洗浄する。

【０５９９】

本発明のｓｃＦｖに対応する抗体を、（予め）希釈剤を使用して、低い結合希釈プレート中で調製する。これらの抗体を二連で調製し、そして７つの連続するウェルについて２．５倍に希釈して、ストック濃度から希釈する。精製した形態の抗体が利用可能である場合、出発濃度は、５マイクログラム／ｍＬである。陽性コントロール（ＴＲ７－Ｆｃ）を、５マイクログラム／ｍＬから希釈する。１００マイクロリットルを、ＥＬＩＳＡプレートに移し、そして室温で３０分間予備インキュベートする。２０マイクロリットルのビオチン化ＴＲＡＩＬを、１００μＬの上清に５マイクログラム／ｍＬで添加し、そして混合する。合わせた１２０マイクロリットルを、室温で２時間インキュベートする。

【０６００】

２時間のインキュベーション後、洗浄サイクルを繰り返し、そしてプレートをデカンテーションし、そしてボルトで留める。ＨＲＰ－ストレプトアビジンを１：２０００で希釈し、そして１ウェルあたり１００マイクロリットルを分配する。インキュベーションは、室温で１時間である。その間に、等量のＴＭＢペルオキシダーゼ基質およびペルオキシダーゼ溶液Ｂを引き出し、そしてこれらの溶液を、室温で平衡化する。

【０６０１】

１時間のインキュベーション後、プレートをデカンテーションし、そしてＰＢＳＴで５回洗浄し、そしてボルトで留める。ＴＭＢペルオキシダーゼ基質およびペルオキシダーゼ溶液Ｂを混合し、そして１００マイクロリットルを各ウェルに分配する。室温で１５分間、色を現像する。色の現像を、５０マイクロリットルの１Ｍ H_2SO_4 を各ウェルに添加することによって、クエンチする。このプレートをすぐに、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅｓ製の分光光度計を使用して、４５０ｎｍで読み取る。

【０６０２】

次いで、ＩＣ－５０（すなわち、プラトー結合の５０％阻害を生じる精製された抗体の濃度）を測定する。比較の目的で、ＴＲ７ポリペプチドを、このアッセイにおけるサンプルとして使用し得る。

【０６０３】

上記アッセイを使用して、ＣＭ００５Ｇ０８ ｓｃＦｖのＶＨドメインおよびＶＬドメインを含むＩｇＧ１抗体全体が、ＴＲ７に対するビオチン化ＴＲＡＩＬの結合を強く阻害することを示した。このことは、ＣＭ００５Ｇ０８およびＴＲＡＩＬの阻害が、ＴＲ７に対する結合について競合することを示す。２ロットのＣＭ００５Ｇ０８についてのＩＣ－５０値は、ＴＲＡＩＬについての１．７７ｎＭのＩＣ－５０と比較して、５．３０ｎＭおよび６．８９ｎＭであった。ＩＣ－５０値の差異は、ＣＭ００５Ｇ０８が、ＴＲＡＩＬより低い、ＴＲ７に対する結合親和性を有するという事実を反映する。

【０６０４】

（実施例３：）

（抗ＴＲＡＩＬ－ＴＲ７抗体の、アポトーシスを誘導する能力についてのアッセイ）

（一般的方法：）

抗ＴＲ７抗体を、単独でかまたはシクロヘキシミド、化学療法剤もしくは架橋剤のいずれかと組み合わせて、ＴＲ７発現細胞のアポトーシスを誘導する能力について試験する。簡単にいえば、抗体を、ＴＲ７発現細胞株（ＳＷ４８０、ＭＤＡ－ＭＢ－２３１およびＣｏｌｏ２０５）のＴＲ７誘導アポトーシスを誘導する能力について試験する。ＴＲ７を発現しない細胞株を、陰性コントロールとして使用し得る。

【０６０５】
アポトーシスを誘導するために、ＭＤＡ－ＭＢ－２３１細胞、ＳＷ４８０細胞、またはＣｏｌｏ２０５細胞のいずれかを、示された濃度の本発明のモノクローナル抗体またはヒトコントロール抗体とともにインキュベートする。アッセイの１日前に、細胞（１．５×10^5 ＭＤＡ－ＭＢ－２３１細胞／ｍｌ、４×10^5 ＳＷ４８０細胞／ｍｌまたは４×10^5 Ｃｏｌｏ２０５細胞／ｍｌ；１００ｕｌ／ウェル）を、９６ウェルプレートのウェルに播種し、そして一晩接着させる。翌日、試験抗体を、シクロヘキシミド（１．０～２．０マイクログラム／ｍｌ、Ｓｉｇｍａ Ｒ７５０１０－７）の存在下または非存在下のいずれかで添加する。いくつかの実験において、抗ＴＲ７モノクローナル抗体の能力は、ｒｈｕＴＲＡＩＬ－ＦＬＡＧタンパク質（Ａｌｅｘｉｓ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌｓ）またはＨＧＳにおいて産生される非タグ化可溶性ｒｈｕＴＲＡＩＬと比較される。ＲｈｕＴＲＡＩＬ－ＦＬＡＧを、２マイクログラム／ｍｌの抗ＦＬＡＧエンハンサー抗体の存在下で、示される濃度で使用する。二次架橋の効果を、モノクローナル抗体が細胞単独を単独でかまたは二次ヤギヒト抗ＩｇＧ Ｆｃ特異的抗体（ＳＩＧＭＡ）の存在下で殺傷する能力を測定することによって、評価し得る。二次架橋抗体は、試験モノクローナル抗体と等濃度で、細胞に添加される。

【０６０６】
ＭＤＡ－ＭＢ－２３１またはＳＷ４８０を用いるアッセイを、３７℃で１６～１８時間実施し、その後、製造業者によって示唆される条件を使用して、試薬Ａｌａｍａｒ Ｂｌｕｅ（Ｂｉｏｓｏｕｒｃｅ，カタログ番号ＤＡＬ１１００）を使用して生存度を明らかにする。Ａｌａｍａｒ Ｂｌｕｅの蛍光は、ＣｙｔｏＦｌｕｏｒ蛍光リーダーを用いて５３０ｎｍの励起および５９０の発光で決定される。結果を、抗体で処理されていない細胞と比較した生存度の％で表す。Ｃｏｌｏ２０５を用いるアッセイを、３７℃で４８時間実施し、その後、製造業者によって示唆される条件を使用して、試薬ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ９６（登録商標）Ａｑｕｅｏｕｓ Ｏｎｅ Ｓｏｌｕｔｉｏｎ（Ｐｒｏｍｅｇａ，カタログ番号Ｇ３５８１）を使用して、生存度を明らかにする。吸光度を、９６ウェルＳＰＥＣＴＲＡｍａｘ Ｐｌｕｓ^{384} Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅｓプレートリーダー（または等価物）を使用して、４９０ｎｍで決定する。

【０６０７】
このアッセイにおいて使用され得る（そして本発明の抗体と組み合わせて処置レジメンにおいて使用され得る）他の化学療法剤としては、例えば、５－フルオロウラシル、エトポシド、タキソール、シスプラチン、シタラビン（Ｃｙｔａｂａｒｉｎｅ）（Ｃｙｔｏｓａｒ）、ＩＦＮγ、カンプトテシン（ｃａｍｐｔｏｔｈｅｃｉｎ）、イリノテカン（ｉｒｉｎｏｔｅｃａｎ）（カンプトサル（ｃａｍｐｔｏｓａｒ）、ＣＰＴ－１１）、アドリアマイシン（ドキソルビシン）、メトトレキサート、パラプラチン（ｐａｒａｐｌａｔｉｎ）、インターフェロン－α、インターフェロン－β、パクリタキセル、ドセタキセル、ＮＦ－κ－Ｂインヒビター ＳＮ５０、およびゲムシタビン（Ｇｅｍｚａｒ^{TM}）が挙げられる。このアッセイにおいて使用され得る他の細胞株としては、例えば、ヒト線維肉腫細胞株ＨＴ－１０８０；ヒト頸部癌細胞株ＭＥ－１８０およびＨｅＬａ；ヒト悪性黒色腫細胞株ＲＰＭＩ－７９５１、ＳＫ－ＭＥＬ－１およびＧ３６１；ヒト成人Ｔ細胞白血病細胞株Ｊｕｒｋａｔ；ヒト子宮癌細胞株ＳＫ－ＵＴ－１およびＲＬ－９５；ヒト肺癌細胞株ＳＫ－ＭＥＳ－１、ヒト結腸癌細胞株、ＬＳ１７４Ｔ、ＨＴ２９、およびＨＣＴ１１６、ｓｕ．８６．８６およびＣＦＰＡＣ膵臓癌細胞株、ヒト卵巣癌細胞株ＴＯＶ２１Ｇ、およびヒト肝細胞（ｈｅｐｔｏｃｅｌｌｕｌａｒ）癌細胞株ＨｅｐＧ２およびＳＮＵ４４９、およびヒト神経芽細胞種細胞株ＳＫ－Ｎ－ＳＨが挙げられる。これらの癌細胞株が由来する組織に対応する組織の癌は、本発明による治療組成物を用いて、処置され得る。

【０６０８】
（抗ＴＲ７抗体の分析）
上記アッセイを使用して、ＩｇＧ１分子全体に転換された本発明のいくつかのｓｃＦＶを、ＴＲ７発現細胞のアポトーシスを誘導する能力について、試験した。ｓｃＦＶ ＣＭ

０８３Ｃ１２、ＣＭ０１４Ｃ１０、ＣＭ０８８Ｆ１０、ＣＭ０８４Ｇ０２、ＣＭ０８４Ａ０２　ＣＭ００５Ｇ０８およびＣＭ０５９Ｈ０３に対応するＩｇＧ１抗体を、上記アッセイにおいて試験した。無関係な特異性のヒトＩｇＧ１抗体を、陰性コントロールとして使用し、そしてＴＲＡＩＬを、陽性コントロールとして使用した。

【０６０９】

ＣＭ００５Ｇ０８、ＣＭ０８４Ａ０２、およびＣＭ０８４Ｇ０２のＩｇＧ１形式は、ヒト結腸癌細胞株ＳＷ４８０、およびヒト乳癌細胞株ＭＤＡ－ＭＢ２３１のアポトーシスを、１ミリリットルのシクロヘキシミドあたり１マイクログラムの存在下で誘導する。シクロヘキシミドの非存在下では、抗ＴＲ７抗体またはＴＲＡＩＬによるＭＤＡ－ＭＢ２３１細胞またはＳＷ４８０細胞の殺傷は、ＴＲＡＩＬがシクロヘキシミドの非存在下でＭＤＡ－ＭＢＡ－２３１細胞を殺傷し得ることを除いてこのアッセイにおいてほとんどまたはまったく観察されなかった。ヒト結腸癌細胞株Ｃｏｌｏ２０５を用いると、試験された抗ＴＲ７抗体ＣＭ００５Ｇ０８、ＣＭ０８４Ａ０２およびＣＭ０５９Ｈ０３は、シクロヘキシミドおよびさらなる架橋剤の非存在下で、アポトーシスを誘導した。ＴＲＡＩＬはまた、Ｃｏｌｏ２０５細胞株において、アポトーシスを誘導した（図１Ａ～１Ｄを参照のこと。データは示さない）。抗ＴＲ７抗体が試験された細胞株の生存度を低下させる能力は、架橋剤の添加によって増強された（データは示さない）。

【０６１０】

さらに、この実施例に記載されるアッセイをまた使用して、ＴＲＡＩＬレセプター発現細胞に対する１つ以上の抗ＴＲＡＩＬレセプター抗体の効果を試験し得る。例えば、細胞は、ＴＲ４を特異的に結合する抗体と、ＴＲ７を特異的に結合する抗体との両方で処理され得る。上記のように、この実験は、１つ以上の治療剤または架橋剤の存在下または非存在下で実施され得る。この実験の別のバリエーションにおいて、本発明の抗体が、ＴＲＡＩＬの存在下で使用される場合のアポトーシス誘導効果について、試験され得る。抗ＴＲ４と抗ＴＲ７での二重処置によって誘導されるアポトーシスの量は、抗ＴＲ４または抗ＴＲ７のいずれか単独で処理される場合と比較して、相乗的であり得る。このような効果は、化学療法剤および／または架橋剤の存在下で実験が実施される場合に、より顕著であり得る。

【０６１１】

（実施例４：）

（ＶＨドメインおよびＶＬドメインの同定およびクローニング）

ＶＨドメインおよびＶＬドメインを、特定の抗体を発現する細胞株から同定およびクローニングするための１つの方法は、ＶＨ特異的プライマーおよびＶＬ特異的プライマーを用いて、抗体発現細胞株から作製されたｃＤＮＡに対して、ＰＣＲを実施することである。簡単に言えば、ＲＮＡが、細胞株から単離され、そしてＥＢＶ細胞株によって発現される抗体のＶＨドメインおよびＶＬドメインを増幅するために設計されたＲＴ－ＰＣＲのためのテンプレートとして使用される。細胞を、ＴＲＩｚｏｌ（登録商標）試薬（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ｒｏｃｋｖｉｌｌｅ．ＭＤ）中で溶解し得、そして５分の１の体積のクロロホルムで抽出し得る。クロロホルムの添加後、この溶液を室温で１０分間インキュベートし、そして卓上遠心分離機で、４℃で、１４，０００ｒｐｍで１５分間遠心分離する。その上清を収集し、そしてＲＮＡを、等量のイソプロパノールを使用して沈殿させる。沈殿したＲＮＡを、卓上遠心分離機で、４℃で、１４，０００ｒｐｍで１５分間の遠心分離によって、ペレット化する。遠心分離後、その上清を処分し、そして７５％エタノールで洗浄する。洗浄後、ＲＮＡを再度、４℃で５分間、８００ｒｐｍで遠心分離する。その上清を処分し、そしてペレットを風乾する。ＲＮＡを、ＤＥＰＣ水に溶解し、そして６０℃で１０分間加熱する。ＲＮＡの定量を、光学密度測定を使用して決定し得る。

【０６１２】

ｃＤＮＡを、当該分野において周知の方法に従って、１．５～２．５マイクログラムのＲＮＡから、逆転写酵素およびランダムヘキサマープライマーを使用して、合成し得る。

次いで、ｃＤＮＡを、ＶＨドメインおよびＶＬドメインのＰＣＲ増幅のためのテンプレートとして使用する。ＶＨ遺伝子およびＶＬ遺伝子を増幅するために使用されるプライマーは、表６に示される。代表的に、ＰＣＲ反応は、単一の５’プライマーおよび単一の３’プライマーを利用する。時々、利用可能なＲＮＡテンプレートの量が制限される場合、またはより大きな効率のために、５’プライマーおよび／または３’プライマーの群が使用され得る。例えば、時々、５つ全てのＶＨ－５’プライマーおよび全てのＪＨ３’プライマーが、単一のＰＣＲ反応において使用され得る。ＰＣＲ反応は、１×ＰＣＲ緩衝液、２ｍＭの各ｄＮＴＰ、０．７単位のＨｉｇｈ　Ｆｉｄｅｌｉｔｙ　Ｔａｑポリメラーゼ、５’プライマー混合物、３’プライマー混合物および７．５マイクロリットルのｃＤＮＡを含む、５０マイクロリットルの体積で実施される。ＶＨとＶＬとの両方の５’プライマー混合物および３’プライマー混合物は、それぞれ２２ｐｍｏｌｅおよび２８ｐｍｏｌｅの各個々のプライマーを一緒にプールすることによって、作製され得る。ＰＣＲ条件は、以下である：９６℃で５分間；次いで、９４℃で１分間、５０℃で１分間、および７２℃で１分間を２５サイクル；次いで、７２℃で１０分間の伸張サイクル。この反応が完了した後に、サンプルチューブは、４℃で貯蔵された。

【０６１３】

【表６】

表 6: VHドメインおよびVLドメインを増幅するために使用されるプライマー配列

プライマー名	配列番号	プライマー配列 (5'-3')
VHプライマー		
Hu VH1-5'	6	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGG
Hu VH2-5'	7	CAGGTCAACTTAAGGGAGTCTGG
Hu VH3-5'	8	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGG
Hu VH4-5'	9	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGG
Hu VH5-5'	10	GAGGTGCAGCTGTTGCAGTCTGC
Hu VH6-5'	11	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGG
Hu JH1,2-5'	12	TGAGGAGACGGTGACCAGGGTGCC
Hu JH3-5'	13	TGAAGAGACGGTGACCATTGTCCC
Hu JH4,5-5'	14	TGAGGAGACGGTGACCAGGGTTCC
Hu JH6-5'	15	TGAGGAGACGGTGACCGTGGTCCC
VL プライマー		
Hu Vkappa1-5'	16	GACATCCAGATGACCCAGTCTCC
Hu Vkappa2a-5'	17	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCC
Hu Vkappa2b-5'	18	GATATTGTGATGACTCAGTCTCC
Hu Vkappa3-5'	19	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCC
Hu Vkappa4-5'	20	GACATCGTGATGACCCAGTCTCC
Hu Vkappa5-5'	21	GAAACGACACTCACGCAGTCTCC
Hu Vkappa6-5'	22	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCC
Hu Vlambda1-5'	23	CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCC
Hu Vlambda2-5'	24	CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGC
Hu Vlambda3-5'	25	TCCTATGTGCTGACTCAGCCACC
Hu Vlambda3b-5'	26	TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCC
Hu Vlambda4-5'	27	CACGTTATACTGACTCAACCGCC
Hu Vlambda5-5'	28	CAGGCTGTGCTCACTCAGCCGTC
Hu Vlambda6-5'	29	AATTTTATGCTGACTCAGCCCCA
Hu Jkappa1-3'	30	ACGTTTGATTTCCACCTTGGTCCC
Hu Jkappa2-3'	31	ACGTTTGATCTCCAGCTTGGTCCC
Hu Jkappa3-3'	32	ACGTTTGATATCCACTTTGGTCCC
Hu Jkappa4-3'	33	ACGTTTGATCTCCACCTTGGTCCC
Hu Jkappa5-3'	34	ACGTTTAATCTCCAGTCGTGTCCC
Hu Jlambda1-3'	35	CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCC
Hu Jlambda2-3'	36	CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGC
Hu Jlambda3--3'	37	TCCTATGTGCTGACTCAGCCACC
Hu Jlambda3b-3'	38	TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCC
Hu Jlambda4-3'	39	CACGTTATACTGACTCAACCGCC
Hu Jlambda5-3'	40	CAGGCTGTGCTCACTCAGCCGTC
Hu Jlambda6-3'	41	AATTTTATGCTGACTCAGCCCCA

【０６１４】

次いで、ＰＣＲサンプルを、１．３％アガロースゲルで電気泳動する。予測した大きさの（ＶＨドメインについては約５０６塩基対、そしてＶＬドメインについては３４４塩基対）ＤＮＡバンドを、このゲルから切り出し得、そして当該分野において周知の方法を使用して、精製し得る。精製したＰＣＲ産物を、ＰＣＲクローニングベクター（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　Ｉｎｃ．，Ｃａｒｌｓｂａｄ，ＣＡ製のＴＡベクター）に連結し得る。個々のクローン化ＰＣＲ産物を、Ｅ．ｃｏｌｉのトランスフェクションおよび青色／白色選択の後に、単離し得る。次いで、クローン化ＰＣＲ産物を、当該分野において通常公知である方法を使用して、配列決定し得る。

【０６１５】

（実施例５：抗ＴＲ７抗体は、ヌードマウスにおいて腫瘍細胞の増殖を遅延させた）

９週齢の雌性無胸腺マウス（Ｂａｌｂ／ｃ　ｎｕ／ｎｕマウス、体重２０－２５ｇ、Ｔａｃｏｎｉｃ，Ｇｅｒｍａｎｔｏｗｎ，ＮＹから購入した）に、10^7個のＣｏｌｏ　２０５（直腸結腸腺癌、ＡＴＣＣ　Ｎｏ．ＣＣＬ－２２２）腫瘍細胞を、対数増殖期に、０

日目に横腹で皮下注射した。腫瘍を５日間増殖させ、その後、抗体処理し、その時点で、腫瘍は、大きさが約１００ｍｍ^{3}であった。

【０６１６】

マウスを、ＣＭ００５Ｇ０８（抗ＴＲ７抗体、表１を参照のこと）またはＴ１０１４Ｇ０３（例えば、米国出願番号６０／３４１，２３７（これは、その全体が本明細書中に参考として援用される）に記載される抗ＴＲ４抗体）いずれか由来のＶＨドメインとＶＬドメインとの両方を含む抗体で、あるいは両方の抗体ＣＭ００５Ｇ０８およびＴ１０１４Ｇ０３で、あるいはＰＢＳ希釈物単独で処理した。この実施例ならびに以下の実施例６および８において、ＣＭ００５Ｇ０８またはＴ１０１４Ｇ０３由来のＶＨドメインとＶＬドメインとの両方を含む抗体は、それぞれ、「ＣＭ００５Ｇ０８」または「Ｔ１０１４Ｇ０３」と称される。抗体処理は、以下のとおりであった：負荷用量：静脈内で０．４ｍｇ（２０ｍｇ／ｋｇ）、腫瘍細胞の注射の６日後、および静脈内で０．２ｍｇ（１０ｍｇ／ｋｇ）の２つの維持用量（１週間の間隔で与えられる）。腫瘍サイズを、１１日目、１４日目、１８日目、２１日目、および２５日目に測定した。腫瘍体積を、腫瘍の寸法を、カリパスを使用して２つの軸で三連で測定し、そして式（幅^2×長さ）／２を使用することによって、計算した。Ｔ１０１４Ｇ０３単独で処理されたマウスは、１４日目に、コントロールのＰＢＳ処理群より、有意に小さい腫瘍を有した。ＣＭ００５Ｇ０８またはＣＭ００５Ｇ０８およびＴ１０１４Ｇ０３で処理されたマウスは、１８日目までに、明瞭な腫瘍を有さなかった（データは示さない）。

【０６１７】

上記アッセイをまた使用して、化学療法剤と組み合わせた、１つ以上の抗ＴＲＡＩＬレセプター抗体での処理の効果を試験し得る。このアッセイにおいて使用され得る（そして本発明の抗体と組み合わせて処置レジメンにおいて使用され得る）化学療法剤としては、例えば、５－フルオロウラシル、エトポシド、タキソール、シスプラチン、シタラビン（Ｃｙｔａｂａｒｉｎｅ）（Ｃｙｔｏｓａｒ）、ＩＦＮγ、カンプトテシン、イリノテカン（カンプトサル、ＣＰＴ－１１）、アドリアマイシン（ドキソルビシン）、メトトレキサート、パラプラチン、インターフェロン－α、パクリタキセル、ドセタキセル、ＮＦ－κ－ＢインヒビターＳＮ５０、およびゲムシタビン（Ｇｅｍｚａｒ^{TM}）が挙げられる。このアッセイにおいて使用され得る他の細胞株としては、例えば、ヒト結腸癌細胞株ＳＷ４８０、ＬＳ１７４Ｔ、およびＨＣＴ１１６；ヒト乳癌細胞株ＭＤＡ－ＭＢ－２３１（以下の実施例８を参照のこと）；ヒト頸部癌細胞株Ｈｅｌａ；ヒト肺癌細胞株ＳＫ－ＭＥＳ－１；ＣＦＰＡＣ、ＨＰＡＦ－ＩＩ、ＭＰＡＮＣ－９６およびｓｕ．８６．８６および膵臓癌細胞株；ヒト肝細胞（ｈｅｐｔｏｃｅｌｌｕｌａｒ）癌細胞株ＳＮＵ４４９、Ｈｅｐ３Ｂ２．１－７およびＨｅｐＧ２；およびヒト卵巣癌細胞株ＯＶ９０、Ｃａｏｖ－３、ＴＯＶ２１Ｇ、およびＳＫＯＶ３が挙げられる。これらの癌細胞株が由来する組織に対応する組織の癌は、本発明による治療組成物を用いて、処置され得る。

【０６１８】

この実験の別のバリエーションにおいて、本発明の抗体は、ＴＲＡＩＬと組み合わせて投与され得る。このような併用療法が、いずれかの抗体単独での処置と比較して、腫瘍細胞の増殖を阻害する能力は、上に詳述される方法を使用して、そして併用療法の間で得られた結果を、抗ＴＲ４、抗ＴＲ７、または抗ＴＲ４と抗ＴＲ７のいずれかでの処置から得られた結果と比較して、評価され得る。

【０６１９】

（実施例６：抗ＴＲ７抗体は、ヌードマウスにおける腫瘍細胞の増殖を遅延させた。）

ＳＷ４８０（結腸直腸腺癌）腫瘍細胞株を、インビトロで、Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎから受け取った指示に従って、ウシ胎仔血清、グルタミンおよび抗生物質を補充したＬｅｉｂｏｖｉｔｚのＬ－１５培地中に維持した。第３～第１０継代の細胞を、インビボ研究のために使用した。腫瘍細胞を、Ｔ－１５０フラスコから採取し、滅菌ＰＢＳでリンスし、次いで、５×１０^{4}細胞／ｕｌの密度で、滅菌生理食塩水中に再懸濁させた。

【０６２０】
ＳＷ４８０腫瘍細胞を、雄性Ｓｗｉｓｓ無胸腺マウス（６～８週齢、体重２０～２５ｇ、Ｔａｃｏｎｉｃ，Ｇｅｒｍａｎｔｏｗｎ，ＮＹから購入した）の背中上部または横腹で、１つの部位あたり10^7個の細胞の密度で、１匹の動物あたり２部位で、皮下に移植した。予防的（デノボ）腫瘍モデルにおいて、化学療法剤および抗体での処置を、腫瘍細胞の接種の２４時間後に開始した。
【０６２１】
無関係な特異性のＴ１０１４Ｇ０３コントロール抗体、ＣＭ００５Ｇ０８コントロール抗体、またはＩｇＧ１コントロール抗体を、１日目、３日目、および５日目ごとに１０ｍｇ／ｋｇの用量で、次いで、さらなる３用量を毎週、腹腔内（ｉ．ｐ．）投与した。抗体およびコントロール処置の効果を、３～４日の間隔で、カリパスを用いて、２つの軸において腫瘍の大きさを測定することによって、評価した。
【０６２２】
Ｔ１０１４Ｇ０３処置とＣＭ００５Ｇ０８処置との両方が、コントロールＩｇＧ１処置と比較して、有意に腫瘍の割合を減少させた（図２を参照のこと）。
【０６２３】
上記アッセイを使用して、１つ以上の抗ＴＲ７抗体および／または抗ＴＲ４抗体での処置の、インビボでの腫瘍細胞の増殖に対する効果を試験し得る。例えば、腫瘍細胞が注射された動物を、ＴＲ４を特異的に結合する抗体とＴＲ７を特異的に結合する抗体との両方で処置し得る。上記のように、この実験は、１つ以上の化学療法剤の存在下または非存在下で実施され得る。この実験の別のバリエーションにおいて、本発明の抗体は、ＴＲＡＩＬと組み合わせて投与され得る。このような併用療法が、いずれかの抗体単独での処置と比較して、腫瘍細胞の増殖を阻害する能力は、上に詳述される方法を使用して、そして併用療法の間に得られた結果を、抗ＴＲ４抗体または抗ＴＲ７抗体のいずれか単独での処置から得られた結果と比較して、評価され得る。
【０６２４】
（実施例７：ヒト肝細胞に対する抗ＴＲ７抗体の効果）
以下のプロトコルは、例えば、カスパーゼ活性化または細胞生存度のいずれかを測定することによる、本発明の抗ＴＲ７抗体が、ヒト初代肝細胞の生存度にどのように影響を与え得るかの例示である。
【０６２５】
ヒト肝細胞を、１５．６ｎｇ／ｍＬ、６２．５ｎｇ／ｍＬ、２５０ｎｇ／ｍＬまたは１０００ｎｇ／ｍＬのＴＲＡＩＬ（アミノ酸残基１１４－２８１、Ｂｉｏｍｏｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ Ｉｎｃ，Ｐｌｙｍｏｕｔｈ Ｍｅｅｔｉｎｇ，ＰＡ）、６２．５ｎｇ／ｍＬ、１２５ｎｇ／ｍＬ、２５０ｎｇ／ｍＬ、または１０００ｎｇ／ｍｌのアイソタイプコントロールｍＡｂ（$hIgG_1$、ＣＡＴ００２）あるいは６２．５ｎｇ／ｍＬ、１２５ｎｇ／ｍＬ、２５０ｎｇ／ｍＬ、または１０００ｎｇ／ｍｌの抗ＴＲ７抗体で処理する。カスパーゼ活性化を、処置の６時間後に決定し、一方で、生存度を、処置の２４時間後に決定する。
【０６２６】
カスパーゼ活性化を、カスパーゼ基質ローダミンに結合体化したＤＥＶＤを利用する蛍光測定アッセイ（例えば、Ｒｏｃｈｅ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌｓ（Ｉｎｄｉａｎａｐｏｌｉｓ，ＩＮ）から入手可能なＨｏｍｏｇｅｎｅｏｕｓ Ｆｌｕｏｒｉｍｅｔｒｉｃ Ｃａｓｐａｓｅｓ Ａｓｓａｙ）を使用して測定する。細胞生存度を、ＡＬＡＭＡＲ Ｂｌｕｅ^{TM}（Ｂｉｏｓｏｕｒｃｅ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ，Ｃａｍａｒｉｌｌｏ，ＣＡ）アッセイを使用して決定する。
【０６２７】
（実施例８：ＭＤＡ－ＭＢ－２３１乳癌モデルに対する抗ＴＲ７抗体の効果）
ＭＤＡ－ＭＢ－２３１細胞株は、ＴＲ７を発現する、ヒト乳癌細胞株である。この知見に基づいて、無胸腺マウスにおけるＭＤＡ－ＭＢ－２３１モデルを、予め存在する腫瘍の

体積を減少させる際の、ＣＭ００５Ｇ０８（ＩｇＧ１形式）のインビボでの効力を試験するために選択した。

【０６２８】

この実験の目的は、ＣＭ００５Ｇ０８が、単一の薬剤として使用される場合に、用量依存的な様式で、無胸腺マウスにおいて予め確立したＭＤＡ－ＭＢ－２３１腫瘍を、増殖パターンを変更し得るか否かを試験することであった。ＭＤＡ－ＭＢ－２３１腫瘍に対するＣＭ００５Ｇ０８の効果を評価するために、ＣＭ００５Ｇ０８を、種々の濃度で、陰性コントロール抗体（ＣＡＴ００２）と比較して、単独で試験した。Ｓｗｉｓｓヌードマウスを、各々１０匹のマウスを含む６つの群に分けた。０日目に、マウスに、下部右乳腺領域（鼠径部）で、1×10^{6}個のＭＤＡ－ＭＢ－２３１細胞を皮下（ＳＣ）注射した。６日目、１１日目、１６日目および２１日目に、２匹のマウスの１群に、陰性コントロール抗体（ＣＡＴ００２）を、１０ｍｇ／ｋｇまたは０．１ｍｇ／ｋｇの用量で静脈内（ＩＶ）投与し、そして４つの群に、ＩＶ　ＣＭ００５Ｇ０８を、１０ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、および０．１ｍｇ／ｋｇの用量で投与した。腫瘍体積を、腫瘍接種の４６日後まで、１週間に２回測定した。

【０６２９】

１．０～１０ｍｇ／ｋｇの用量のＣＭ００５Ｇ０８は、用量依存の形態で、腫瘍の増殖を阻害した。全４６日間にわたる腫瘍増殖の分析は、ＣＭ００５Ｇ０８を１０ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、および１ｍｇ／ｋｇの用量で投与されたマウスにおいて、両方の陰性コントロール抗体群と比較して、腫瘍進行の非常に有意な遅延を示した。実験の終了時の、４６日目の腫瘍体積の分析は、１０ｍｇ／ｋｇおよび５ｍｇ／ｋｇのＣＭ００５Ｇ０８で処置されたマウスが、１０ｍｇ／ｋｇでの陰性コントロール群と比較して、腫瘍体積の有意な減少を有することを示した（それぞれｐ＝０．００２５およびｐ＝０．００３６）。０．１ｍｇ／ｋｇのＣＭ００５Ｇ０８を投与されたマウスは、この実験において、いかなる有利な効果をも示さなかった。これらのデータは、ＣＭ００５Ｇ０８単独で、用量依存的な様式で、腫瘍の増殖を効率的に遅延させ得ることを示唆する。

【０６３０】

本発明は、上記説明および実施例において特に記載されたもの以外で実施され得ることが、明らかである。本発明の多数の改変およびバリエーションが、上記教示を考慮して可能であり、従って、添付の特許請求の範囲の範囲内である。

【０６３１】

発明の背景、詳細な説明、および実施例において引用された各文献（特許、特許出願、雑誌の論文、要旨、実験室マニュアル、書籍または他の開示）の全開示が、本明細書中に参考として援用される。

【０６３２】

さらに、本明細書とともに提出される配列表は、その全体が、本明細書中に参考として援用される。

【０６３３】

以下の米国出願の各々の全開示（明細書、配列表、および図面を含む）は、その全体が、本明細書中に参考として援用される：米国仮出願番号６０／３４１，２３７（２００１年１２月２０日出願）；６０／３６９，８７７（２００２年４月５日出願）；６０／３８４，８２８（２００２年６月４日出願）；６０／３９６，５９１（２００２年７月１８日出願）；６０／４０３，３７０（２００２年８月１５日出願）；および６０／４２５，７３７（２００２年１１月１３日出願）。

【０６３４】

出願人ファイル 参照番号　ＰＦ５８５ＰＣＴ	国際出願番号 未割当て

寄託された生物学的材料に関する表示

（ＰＣＴ　規則１３の２）

Ａ．以下になされる表示は、明細書の２１頁および２２頁の表１、および２３頁６７段落において言及された寄託された生物学的材料に関する。

Ｂ．寄託物の表示　　さらなる寄託物が

寄託機関の名称：アメリカン　タイプ　　追加の用紙に記載される□

カルチャー　コレクション

寄託機関の住所：アメリカ合衆国　バージニア

２０１１０－２２０９　マナサス、

ユニバーシティ　ブールバード　１０８０１

	受託番号	寄託日		受託番号	寄託日
1	PTA-4178	3/25/2002	2	PTA-4539	7/10/2002
3	PTA-4376	5/21/2002	4	PTA-4547	7/17/2002
5	97920	3/7/1997	6	97853	1/21/1997
7	97798	11/20/1996	8	209040	5/15/1997

【０６３５】

（カナダ）

出願人は、出願に基づきカナダ国特許が発行されるか、あるいは同出願が拒絶または放棄されて回復され得なくなるかもしくは取り下げられるまでは、特許庁長官（Ｃｏｍｍｉｓｓｉｏｎｅｒ　ｏｆ　Ｐａｔｅｎｔｓ）が、長官により指名された独立の専門家に対してのみ出願中で言及された寄託済みの生物学的材料のサンプルの供与を許可する旨を請求し、出願人は、国際出願の公表のための規則上の準備が完了する前に、書面によりその旨を国際事務局に告知しなければならない。

【０６３６】

（ノルウェー）

出願人はここにおいて、出願が（ノルウェー特許庁により）公開に付されるかあるいは公開を経ずにノルウェー特許庁による決定を受けるまでは、サンプルの供与は当該技術の専門家に対してのみ行われる旨を、請求する。この旨の請求は、ノルウェー特許法第２２条および第３３条（３）に基づき出願が公に利用可能にされる時点以前に、出願人によりノルウェー特許庁に対してなされるものとする。そのような請求が出願人によりなされた場合は、第三者によるサンプルの供与のいかなる請求においても、利用される専門家を表示するものとする。専門家は、ノルウェー特許庁により作成された公認専門家のリスト（

ｌｉｓｔ ｏｆ ｒｅｃｏｇｎｉｚｅｄ ｅｘｐｅｒｔｓ）に記載された任意の者か、あるいは、個々の場合において出願人により承認された任意の者であり得る。

【０６３７】

（オーストラリア）

出願人はここにおいて、微生物のサンプルの供与は、特許の付与前において、あるいは出願の放棄（ｌａｐｓｉｎｇ）、拒絶あるいは取り下げ前において、発明に対し利害関係を有さない当業者である対象者（ｓｋｉｌｌｅｄ ａｄｄｒｅｓｓｅｅ）に対してのみ行われる旨を、告知するものである（オーストラリア国特許法第３．２５（３）号規定）。

【０６３８】

（フィンランド）

出願人はここにおいて、出願が（特許および統制委員会（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｂｏａｒｄ ｏｆ Ｐａｔｅｎｔｓ ａｎｄ Ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎｓ）により）公開に付されるかあるいは公開を経ずに国立特許および法規委員会による決定を受けるまでは、サンプルの供与は当該技術の専門家に対してのみ行われる旨を、請求する。

【０６３９】

（英国）

出願人はここにおいて、微生物のサンプルは専門家に対してのみ利用可能にされる旨を、請求する。この旨の請求は、出願の国際公表のための規則上の準備が完了する前に、出願人により国際事務局に対してなされなければならない。

【０６４０】

（デンマーク）

出願人はここにおいて、出願が（デンマーク特許庁により）公開に付されるかあるいは公開を経ずにデンマーク特許庁による決定を受けるまでは、サンプルの供与は当該技術の専門家に対してのみ行われる旨を、請求する。この旨の請求は、デンマーク特許法第２２条および第３３条（３）に基づき出願が公に利用可能にされる時点以前に、出願人によりデンマーク特許庁に対してなされるものとする。そのような請求が出願人によりなされた場合は、第三者によるサンプルの供与のいかなる請求においても、利用される専門家を表示するものとする。専門家は、デンマーク特許庁により作成された公認専門家のリスト（ｌｉｓｔ ｏｆ ｒｅｃｏｇｎｉｚｅｄ ｅｘｐｅｒｔｓ）に記載された任意の者か、あるいは、個々の場合において出願人により承認された任意の者であり得る。

【０６４１】

（スウェーデン）

出願人はここにおいて、出願が（スウェーデン特許庁により）公開に付されるかあるいは公開を経ずにスウェーデン特許庁による決定を受けるまでは、サンプルの供与は当該技術の専門家に対してのみ行われる旨を、請求する。この旨の請求は、優先日から１６ヶ月が経過するよりも前に、出願人により国際事務局に対してなされるものとする（好ましくはＰＣＴ Ａｐｐｌｉｃａｎｔ’ｓ ＧｕｉｄｅのＶｏｌｕｍｅ Ｉのａｎｎｅｘ Ｚに記載された書式ＰＣＴ／ＲＯ／１３４による）。そのような請求が出願人によりなされた場合は、第三者によるサンプルの供与のいかなる請求においても、利用される専門家を表示するものとする。専門家は、スウェーデン特許庁により作成された公認専門家のリスト（ｌｉｓｔ ｏｆ ｒｅｃｏｇｎｉｚｅｄ ｅｘｐｅｒｔｓ）に記載された任意の者か、あるいは、個々の場合において出願人により承認された任意の者であり得る。

【０６４２】

（オランダ）

出願人はここにおいて、オランダ特許の発行日まで、あるいは出願が拒絶、取り下げあるいは放棄（ｌａｐｓｅｄ）される日までは、特許法３１Ｆ（１）の規定に基づき、微生物は専門家へのサンプル供与の形でのみ行われる旨を、請求する。この旨の請求は、オランダ王国特許法の第２２Ｃ条または第２５条に基づき出願が公に利用可能にされる日のうちいずれか早い方の日付よりも前に、出願人によりオランダ工業所有権局に対して提出されるものとする。

【図面の簡単な説明】
【０６４３】
【図１Ａ】図１Ａは、シクロヘキシミドの存在下および非存在下で、抗ＴＲ７抗体がＭＤ－ＭＢＡ－２３１細胞およびＳＷ４８０細胞のアポトーシスをインビトロで誘導する能力を示す。
【図１Ｂ】図１Ｂは、シクロヘキシミドの存在下および非存在下で、抗ＴＲ７抗体がＭＤ－ＭＢＡ－２３１細胞およびＳＷ４８０細胞のアポトーシスをインビトロで誘導する能力を示す。
【図１Ｃ】図１Ｃは、シクロヘキシミドの存在下および非存在下で、抗ＴＲ７抗体がＭＤ－ＭＢＡ－２３１細胞およびＳＷ４８０細胞のアポトーシスをインビトロで誘導する能力を示す。
【図１Ｄ】。
【図２】図２は、Ｓｗｉｓｓ　ｎｕ／ｎｕマウスにおけるＳＷ４８０腫瘍形成に対する抗ＴＲＡＩＬレセプター抗体処理の効果を示す。
【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> Human Genome Sciences, Inc.

<120> Antibodies that Immunospecifically Bind to TRAIL Receptors

<130> PF585PCT

<140> Unassigned
<141> 2002-12-19

<150> 60/341,237
<151> 2001-12-20

<150> 60/369,877
<151> 2002-04-05

<150> 60/384,828
<151> 2002-06-04

<150> 60/396,591
<151> 2002-07-18

<150> 60/403,370
<151> 2002-08-15

<150> 60/425,737
<151> 2002-11-13

<160> 72

<210> 1
<211> 468
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 1

```
Met Ala Pro Pro Pro Ala Arg Val His Leu Gly Ala Phe Leu Ala Val
 1               5                  10                  15

Thr Pro Asn Pro Gly Ser Ala Ala Ser Gly Thr Glu Ala Ala Ala Ala
            20                  25                  30

Thr Pro Ser Lys Val Trp Gly Ser Ser Ala Gly Arg Ile Glu Pro Arg
        35                  40                  45

Gly Gly Gly Arg Gly Ala Leu Pro Thr Ser Met Gly Gln His Gly Pro
    50                  55                  60

Ser Ala Arg Ala Arg Ala Gly Arg Ala Pro Gly Pro Arg Pro Ala Arg
65                  70                  75                  80

Glu Ala Ser Pro Arg Leu Arg Val His Lys Thr Phe Lys Phe Val Val
                85                  90                  95

Val Gly Val Leu Leu Gln Val Val Pro Ser Ser Ala Ala Thr Ile Lys
            100                 105                 110

Leu His Asp Gln Ser Ile Gly Thr Gln Gln Trp Glu His Ser Pro Leu
```

```
        115                 120                 125

Gly Glu Leu Cys Pro Pro Gly Ser His Arg Ser Glu Arg Pro Gly Ala
    130                 135                 140

Cys Asn Arg Cys Thr Glu Gly Val Gly Tyr Thr Asn Ala Ser Asn Asn
145                 150                 155                 160

Leu Phe Ala Cys Leu Pro Cys Thr Ala Cys Lys Ser Asp Glu Glu Glu
                165                 170                 175

Arg Ser Pro Cys Thr Thr Thr Arg Asn Thr Ala Cys Gln Cys Lys Pro
            180                 185                 190

Gly Thr Phe Arg Asn Asp Asn Ser Ala Glu Met Cys Arg Lys Cys Ser
        195                 200                 205

Thr Gly Cys Pro Arg Gly Met Val Lys Val Lys Asp Cys Thr Pro Trp
    210                 215                 220

Ser Asp Ile Glu Cys Val His Lys Glu Ser Gly Asn Gly His Asn Ile
225                 230                 235                 240

Trp Val Ile Leu Val Val Thr Leu Val Val Pro Leu Leu Leu Val Ala
                245                 250                 255

Val Leu Ile Val Cys Cys Cys Ile Gly Ser Gly Cys Gly Gly Asp Pro
            260                 265                 270

Lys Cys Met Asp Arg Val Cys Phe Trp Arg Leu Gly Leu Leu Arg Gly
        275                 280                 285

Pro Gly Ala Glu Asp Asn Ala His Asn Glu Ile Leu Ser Asn Ala Asp
    290                 295                 300

Ser Leu Ser Thr Phe Val Ser Glu Gln Gln Met Glu Ser Gln Glu Pro
305                 310                 315                 320

Ala Asp Leu Thr Gly Val Thr Val Gln Ser Pro Gly Glu Ala Gln Cys
                325                 330                 335

Leu Leu Gly Pro Ala Glu Ala Glu Gly Ser Gln Arg Arg Arg Leu Leu
            340                 345                 350

Val Pro Ala Asn Gly Ala Asp Pro Thr Glu Thr Leu Met Leu Phe Phe
        355                 360                 365

Asp Lys Phe Ala Asn Ile Val Pro Phe Asp Ser Trp Asp Gln Leu Met
    370                 375                 380

Arg Gln Leu Asp Leu Thr Lys Asn Glu Ile Asp Val Val Arg Ala Gly
385                 390                 395                 400

Thr Ala Gly Pro Gly Asp Ala Leu Tyr Ala Met Leu Met Lys Trp Val
                405                 410                 415

Asn Lys Thr Gly Arg Asn Ala Ser Ile His Thr Leu Leu Asp Ala Leu
            420                 425                 430

Glu Arg Met Glu Glu Arg His Ala Lys Glu Lys Ile Gln Asp Leu Leu
```

```
        435                 440                 445

Val Asp Ser Gly Lys Phe Ile Tyr Leu Glu Asp Gly Thr Gly Ser Ala
    450                 455                 460

Val Ser Leu Glu
465
```

<210> 2
<211> 299
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 2

```
Met Gln Gly Val Lys Glu Arg Phe Leu Pro Leu Gly Asn Ser Gly Asp
  1               5                  10                  15

Arg Ala Pro Arg Pro Pro Asp Gly Arg Gly Arg Val Arg Pro Arg Thr
             20                  25                  30

Gln Asp Gly Val Gly Asn His Thr Met Ala Arg Ile Pro Lys Thr Leu
         35                  40                  45

Lys Phe Val Val Val Ile Val Ala Val Leu Leu Pro Val Leu Ala Tyr
     50                  55                  60

Ser Ala Thr Thr Ala Arg Gln Glu Glu Val Pro Gln Gln Thr Val Ala
 65                  70                  75                  80

Pro Gln Gln Gln Arg His Ser Phe Lys Gly Glu Glu Cys Pro Ala Gly
                 85                  90                  95

Ser His Arg Ser Glu His Thr Gly Ala Cys Asn Pro Cys Thr Glu Gly
            100                 105                 110

Val Asp Tyr Thr Asn Ala Ser Asn Asn Glu Pro Ser Cys Phe Pro Cys
        115                 120                 125

Thr Val Cys Lys Ser Asp Gln Lys His Lys Ser Ser Cys Thr Met Thr
    130                 135                 140

Arg Asp Thr Val Cys Gln Cys Lys Glu Gly Thr Phe Arg Asn Glu Asn
145                 150                 155                 160

Ser Pro Glu Met Cys Arg Lys Cys Ser Arg Cys Pro Ser Gly Glu Val
                165                 170                 175

Gln Val Ser Asn Cys Thr Ser Trp Asp Asp Ile Gln Cys Val Glu Glu
            180                 185                 190

Phe Gly Ala Asn Ala Thr Val Glu Thr Pro Ala Ala Glu Glu Thr Met
        195                 200                 205

Asn Thr Ser Pro Gly Thr Pro Ala Pro Ala Ala Glu Glu Thr Met Asn
    210                 215                 220

Thr Ser Pro Gly Thr Pro Ala Pro Ala Ala Glu Glu Thr Met Thr Thr
225                 230                 235                 240
```

```
Ser Pro Gly Thr Pro Ala Pro Ala Ala Glu Glu Thr Met Thr Thr Ser
                245                 250                 255

Pro Gly Thr Pro Ala Pro Ala Ala Glu Glu Thr Met Thr Thr Ser Pro
            260                 265                 270

Gly Thr Pro Ala Ser Ser His Tyr Leu Ser Cys Thr Ile Val Gly Ile
        275                 280                 285

Ile Val Leu Ile Val Leu Leu Ile Val Phe Val
    290                 295
```

<210> 3
<211> 411
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 3

```
Met Glu Gln Arg Gly Gln Asn Ala Pro Ala Ala Ser Gly Ala Arg Lys
  1               5                  10                  15

Arg His Gly Pro Gly Pro Arg Glu Ala Arg Gly Ala Arg Pro Gly Pro
            20                  25                  30

Arg Val Pro Lys Thr Leu Val Leu Val Val Ala Ala Val Leu Leu Leu
        35                  40                  45

Val Ser Ala Glu Ser Ala Leu Ile Thr Gln Gln Asp Leu Ala Pro Gln
    50                  55                  60

Gln Arg Ala Ala Pro Gln Gln Lys Arg Ser Ser Pro Ser Glu Gly Leu
65                  70                  75                  80

Cys Pro Pro Gly His His Ile Ser Glu Asp Gly Arg Asp Cys Ile Ser
                85                  90                  95

Cys Lys Tyr Gly Gln Asp Tyr Ser Thr His Trp Asn Asp Leu Leu Phe
            100                 105                 110

Cys Leu Arg Cys Thr Arg Cys Asp Ser Gly Glu Val Glu Leu Ser Pro
        115                 120                 125

Cys Thr Thr Thr Arg Asn Thr Val Cys Gln Cys Glu Glu Gly Thr Phe
    130                 135                 140

Arg Glu Glu Asp Ser Pro Glu Met Cys Arg Lys Cys Arg Thr Gly Cys
145                 150                 155                 160

Pro Arg Gly Met Val Lys Val Gly Asp Cys Thr Pro Trp Ser Asp Ile
                165                 170                 175

Glu Cys Val His Lys Glu Ser Gly Ile Ile Ile Gly Val Thr Val Ala
            180                 185                 190

Ala Val Val Leu Ile Val Ala Val Phe Val Cys Lys Ser Leu Leu Trp
        195                 200                 205

Lys Lys Val Leu Pro Tyr Leu Lys Gly Ile Cys Ser Gly Gly Gly Gly
    210                 215                 220
```

```
Asp Pro Glu Arg Val Asp Arg Ser Ser Gln Arg Pro Gly Ala Glu Asp
225                 230                 235                 240

Asn Val Leu Asn Glu Ile Val Ser Ile Leu Gln Pro Thr Gln Val Pro
                245                 250                 255

Glu Gln Glu Met Glu Val Gln Glu Pro Ala Glu Pro Thr Gly Val Asn
            260                 265                 270

Met Leu Ser Pro Gly Glu Ser Glu His Leu Leu Glu Pro Ala Glu Ala
        275                 280                 285

Glu Arg Ser Gln Arg Arg Arg Leu Leu Val Pro Ala Asn Glu Gly Asp
    290                 295                 300

Pro Thr Glu Thr Leu Arg Gln Cys Phe Asp Asp Phe Ala Asp Leu Val
305                 310                 315                 320

Pro Phe Asp Ser Trp Glu Pro Leu Met Arg Lys Leu Gly Leu Met Asp
                325                 330                 335

Asn Glu Ile Lys Val Ala Lys Ala Glu Ala Ala Gly His Arg Asp Thr
            340                 345                 350

Leu Tyr Thr Met Leu Ile Lys Trp Val Asn Lys Thr Gly Arg Asp Ala
        355                 360                 365

Ser Val His Thr Leu Leu Asp Ala Leu Glu Thr Leu Gly Glu Arg Leu
    370                 375                 380

Ala Lys Gln Lys Ile Glu Asp His Leu Leu Ser Ser Gly Lys Phe Met
385                 390                 395                 400

Tyr Leu Glu Gly Asn Ala Asp Ser Ala Met Ser
                405                 410


<210> 4
<211> 386
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 4
Met Gly Leu Trp Gly Gln Ser Val Pro Thr Ala Ser Ser Ala Arg Ala
  1                 5                  10                  15

Gly Arg Tyr Pro Gly Ala Arg Thr Ala Ser Gly Thr Arg Pro Trp Leu
             20                  25                  30

Leu Asp Pro Lys Ile Leu Lys Phe Val Val Phe Ile Val Ala Val Leu
         35                  40                  45

Leu Pro Val Arg Val Asp Ser Ala Thr Ile Pro Arg Gln Asp Glu Val
     50                  55                  60

Pro Gln Gln Thr Val Ala Pro Gln Gln Gln Arg Arg Ser Leu Lys Glu
 65                  70                  75                  80

Glu Glu Cys Pro Ala Gly Ser His Arg Ser Glu Tyr Thr Gly Ala Cys
```

```
                85                  90                  95

Asn Pro Cys Thr Glu Gly Val Asp Tyr Thr Ile Ala Ser Asn Asn Leu
            100                 105                 110

Pro Ser Cys Leu Leu Cys Thr Val Cys Lys Ser Gly Gln Thr Asn Lys
        115                 120                 125

Ser Ser Cys Thr Thr Thr Arg Asp Thr Val Cys Gln Cys Glu Lys Gly
    130                 135                 140

Ser Phe Gln Asp Lys Asn Ser Pro Glu Met Cys Arg Thr Cys Arg Thr
145                 150                 155                 160

Gly Cys Pro Arg Gly Met Val Lys Val Ser Asn Cys Thr Pro Arg Ser
                165                 170                 175

Asp Ile Lys Cys Lys Asn Glu Ser Ala Ala Ser Ser Thr Gly Lys Thr
            180                 185                 190

Pro Ala Ala Glu Glu Thr Val Thr Thr Ile Leu Gly Met Leu Ala Ser
        195                 200                 205

Pro Tyr His Tyr Leu Ile Ile Ile Val Val Leu Val Ile Ile Leu Ala
    210                 215                 220

Val Val Val Val Gly Phe Ser Cys Arg Lys Lys Phe Ile Ser Tyr Leu
225                 230                 235                 240

Lys Gly Ile Cys Ser Gly Gly Gly Gly Gly Pro Glu Arg Val His Arg
                245                 250                 255

Val Leu Phe Arg Arg Arg Ser Cys Pro Ser Arg Val Pro Gly Ala Glu
            260                 265                 270

Asp Asn Ala Arg Asn Glu Thr Leu Ser Asn Arg Tyr Leu Gln Pro Thr
        275                 280                 285

Gln Val Ser Glu Gln Glu Ile Gln Gly Gln Glu Leu Ala Glu Leu Thr
    290                 295                 300

Gly Val Thr Val Glu Ser Pro Glu Glu Pro Gln Arg Leu Leu Glu Gln
305                 310                 315                 320

Ala Glu Ala Glu Gly Cys Gln Arg Arg Arg Leu Leu Val Pro Val Asn
                325                 330                 335

Asp Ala Asp Ser Ala Asp Ile Ser Thr Leu Leu Asp Ala Ser Ala Thr
            340                 345                 350

Leu Glu Glu Gly His Ala Lys Glu Thr Ile Gln Asp Gln Leu Val Gly
        355                 360                 365

Ser Glu Lys Leu Phe Tyr Glu Glu Asp Glu Ala Gly Ser Ala Thr Ser
    370                 375                 380

Cys Leu
385
```

<210> 5
<211> 401
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 5

```
Met Asn Lys Leu Leu Cys Cys Ala Leu Val Phe Leu Asp Ile Ser Ile
 1               5                  10                  15

Lys Trp Thr Thr Gln Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp
            20                  25                  30

Glu Glu Thr Ser His Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr
        35                  40                  45

Tyr Leu Lys Gln His Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro
    50                  55                  60

Cys Pro Asp His Tyr Tyr Thr Asp Ser Trp His Thr Ser Asp Glu Cys
65                  70                  75                  80

Leu Tyr Cys Ser Pro Val Cys Lys Glu Leu Gln Tyr Val Lys Gln Glu
                85                  90                  95

Cys Asn Arg Thr His Asn Arg Val Cys Glu Cys Lys Glu Gly Arg Tyr
            100                 105                 110

Leu Glu Ile Glu Phe Cys Leu Lys His Arg Ser Cys Pro Pro Gly Phe
        115                 120                 125

Gly Val Val Gln Ala Gly Thr Pro Glu Arg Asn Thr Val Cys Lys Arg
    130                 135                 140

Cys Pro Asp Gly Phe Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys
145                 150                 155                 160

Arg Lys His Thr Asn Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys
                165                 170                 175

Gly Asn Ala Thr His Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr
            180                 185                 190

Gln Lys Cys Gly Ile Asp Val Thr Leu Cys Glu Glu Ala Phe Phe Arg
        195                 200                 205

Phe Ala Val Pro Thr Lys Phe Thr Pro Asn Trp Leu Ser Val Leu Val
    210                 215                 220

Asp Asn Leu Pro Gly Thr Lys Val Asn Ala Glu Ser Val Glu Arg Ile
225                 230                 235                 240

Lys Arg Gln His Ser Ser Gln Glu Gln Thr Phe Gln Leu Leu Lys Leu
                245                 250                 255

Trp Lys His Gln Asn Lys Asp Gln Asp Ile Val Lys Lys Ile Ile Gln
            260                 265                 270

Asp Ile Asp Leu Cys Glu Asn Ser Val Gln Arg His Ile Gly His Ala
        275                 280                 285
```

Asn Leu Thr Phe Glu Gln Leu Arg Ser Leu Met Glu Ser Leu Pro Gly
290 295 300

Lys Lys Val Gly Ala Glu Asp Ile Glu Lys Thr Ile Lys Ala Cys Lys
305 310 315 320

Pro Ser Asp Gln Ile Leu Lys Leu Leu Ser Leu Trp Arg Ile Lys Asn
325 330 335

Gly Asp Gln Asp Thr Leu Lys Gly Leu Met His Ala Leu Lys His Ser
340 345 350

Lys Thr Tyr His Phe Pro Lys Thr Val Thr Gln Ser Leu Lys Lys Thr
355 360 365

Ile Arg Phe Leu His Ser Phe Thr Met Tyr Lys Leu Tyr Gln Lys Leu
370 375 380

Phe Leu Glu Met Ile Gly Asn Gln Val Gln Ser Val Lys Ile Ser Cys
385 390 395 400

Leu

<210> 6
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> PCR primer useful for amplifying VH and VL domains

<400> 6
caggtgcagc tggtgcagtc tgg 23

<210> 7
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> PCR primer useful for amplifying VH and VL domains

<400> 7
caggtcaact taagggagtc tgg 23

<210> 8
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> PCR primer useful for amplifying VH and VL domains

<400> 8
gaggtgcagc tggtggagtc tgg 23

<210> 9

<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> PCR primer useful for amplifying VH and VL domains

<400> 9
caggtgcagc tgcaggagtc ggg 23

<210> 10
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> PCR primer useful for amplifying VH and VL domains

<400> 10
gaggtgcagc tgttgcagtc tgc 23

<210> 11
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> PCR primer useful for amplifying VH and VL domains

<400> 11
caggtacagc tgcagcagtc agg 23

<210> 12
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> PCR primer useful for amplifying VH and VL domains

<400> 12
tgaggagacg gtgaccaggg tgcc 24

<210> 13
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> PCR primer useful for amplifying VH and VL domains

<400> 13
tgaagagacg gtgaccattg tccc 24

<210> 14

<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> PCR primer useful for amplifying VH and VL domains

<400> 14
tgaggagacg gtgaccaggg ttcc 24

<210> 15
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> PCR primer useful for amplifying VH and VL domains

<400> 15
tgaggagacg gtgaccgtgg tccc 24

<210> 16
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> PCR primer useful for amplifying VH and VL domains

<400> 16
gacatccaga tgacccagtc tcc 23

<210> 17
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> PCR primer useful for amplifying VH and VL domains

<400> 17
gatgttgtga tgactcagtc tcc 23

<210> 18
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> PCR primer useful for amplifying VH and VL domains

<400> 18
gatattgtga tgactcagtc tcc 23

<210> 19

<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> PCR primer useful for amplifying VH and VL domains

<400> 19
gaaattgtgt tgacgcagtc tcc 23

<210> 20
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> PCR primer useful for amplifying VH and VL domains

<400> 20
gacatcgtga tgacccagtc tcc 23

<210> 21
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> PCR primer useful for amplifying VH and VL domains

<400> 21
gaaacgacac tcacgcagtc tcc 23

<210> 22
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> PCR primer useful for amplifying VH and VL domains

<400> 22
gaaattgtgc tgactcagtc tcc 23

<210> 23
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> PCR primer useful for amplifying VH and VL domains

<400> 23
cagtctgtgt tgacgcagcc gcc 23

<210> 24

<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> PCR primer useful for amplifying VH and VL domains

<400> 24
cagtctgccc tgactcagcc tgc 23

<210> 25
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> PCR primer useful for amplifying VH and VL domains

<400> 25
tcctatgtgc tgactcagcc acc 23

<210> 26
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> PCR primer useful for amplifying VH and VL domains

<400> 26
tcttctgagc tgactcagga ccc 23

<210> 27
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> PCR primer useful for amplifying VH and VL domains

<400> 27
cacgttatac tgactcaacc gcc 23

<210> 28
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> PCR primer useful for amplifying VH and VL domains

<400> 28
caggctgtgc tcactcagcc gtc 23

<210> 29

<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> PCR primer useful for amplifying VH and VL domains

<400> 29
aattttatgc tgactcagcc cca 23

<210> 30
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> PCR primer useful for amplifying VH and VL domains

<400> 30
acgtttgatt tccaccttgg tccc 24

<210> 31
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> PCR primer useful for amplifying VH and VL domains

<400> 31
acgtttgatc tccagcttgg tccc 24

<210> 32
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> PCR primer useful for amplifying VH and VL domains

<400> 32
acgtttgata tccactttgg tccc 24

<210> 33
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> PCR primer useful for amplifying VH and VL domains

<400> 33
acgtttgatc tccaccttgg tccc 24

<210> 34

<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> PCR primer useful for amplifying VH and VL domains

<400> 34
acgtttaatc tccagtcgtg tccc 24

<210> 35
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> PCR primer useful for amplifying VH and VL domains

<400> 35
cagtctgtgt tgacgcagcc gcc 23

<210> 36
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> PCR primer useful for amplifying VH and VL domains

<400> 36
cagtctgccc tgactcagcc tgc 23

<210> 37
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> PCR primer useful for amplifying VH and VL domains

<400> 37
tcctatgtgc tgactcagcc acc 23

<210> 38
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> PCR primer useful for amplifying VH and VL domains

<400> 38
tcttctgagc tgactcagga ccc 23

<210> 39

<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> PCR primer useful for amplifying VH and VL domains

<400> 39
cacgttatac tgactcaacc gcc 23

<210> 40
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> PCR primer useful for amplifying VH and VL domains

<400> 40
caggctgtgc tcactcagcc gtc 23

<210> 41
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> PCR primer useful for amplifying VH and VL domains

<400> 41
aattttatgc tgactcagcc cca 23

<210> 42
<211> 244
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> CM005G08 scFv

<400> 42
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Glu Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

Lys Gly Arg Val 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 Lys Ile Leu Gly Ala Gly Arg Gly Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
            100                 105                 110

Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala
    130                 135                 140

Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp
145                 150                 155                 160

Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
                165                 170                 175

Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile
            180                 185                 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr
        195                 200                 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser
    210                 215                 220

Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225                 230                 235                 240

Thr Val Leu Gly
```

<210> 43
<211> 245
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> CM005A08 scFv

<400> 43

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr 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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Gly Tyr Ser Ser Ser Arg Ser Ala Ala Tyr Asp Ile Trp
            100                 105                 110
```

```
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro
    130                 135                 140

Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly
145                 150                 155                 160

Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
                165                 170                 175

Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly
            180                 185                 190

Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu
        195                 200                 205

Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn
    210                 215                 220

Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
225                 230                 235                 240

Leu Thr Val Leu Gly
                245

<210> 44
<211> 246
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> CM014C10 scFv

<400> 44
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
  1               5                  10                  15

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

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

Gly Arg Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Asn Phe
     50                  55                  60

Gln Gly Arg Leu Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Thr Thr Ala Tyr
 65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Val Phe Thr Tyr Ser Phe Gly Met Asp Val Trp Gly Arg Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125
```

```
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser
    130                 135                 140

Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly
145                 150                 155                 160

Gly Ser Asn Ile Gly Arg Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro
                165                 170                 175

Gly Thr Ala Pro Lys Leu Ile Leu Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser
            180                 185                 190

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser
        195                 200                 205

Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Leu Tyr Tyr Cys
    210                 215                 220

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr
225                 230                 235                 240

Lys Leu Thr Val Leu Gly
                245
```

<210> 45
<211> 244
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> CM029B01 scFv

<400> 45

```
Gln 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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Val His Arg Pro Gly Arg Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala
    130                 135                 140
```

```
Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp
145                 150                 155                 160

Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
                165                 170                 175

Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile
            180                 185                 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr
        195                 200                 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser
    210                 215                 220

Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225                 230                 235                 240

Thr Val Leu Gly

<210> 46
<211> 235
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> CM033D06 scFv

<400> 46
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
  1               5                  10                  15

Ser Val Arg Val Ser Cys Gln Ala Ser Gly Tyr Ser Leu Ser Glu Tyr
             20                  25                  30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Asn Ser Gly Val Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
     50                  55                  60

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

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

Ala Arg Gly Asn Gly Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val Thr Val
            100                 105                 110

Ser Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
    130                 135                 140

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Thr
145                 150                 155                 160

Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu Val Val Tyr
```

```
                165                 170                 175

Ala Lys Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
        195                 200                 205

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Ser Arg Asp Ser Ser Gly Trp Val
    210                 215                 220

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
225                 230                 235

<210> 47
<211> 245
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> CM013A11 scFv

<400> 47
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
  1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Pro Asp
            20                  25                  30

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

Gly Val Ile Ser Phe Asp Gly Ser Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Ala Pro Ala Arg Phe Phe Pro Leu His Phe Asp Ile Trp Gly
            100                 105                 110

Arg Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln
    130                 135                 140

Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys
145                 150                 155                 160

Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr His Tyr Ala Ser Trp Tyr His Gln Arg
                165                 170                 175

Pro Gly Arg Ala Pro Val Leu Val Asn Tyr Pro Lys Asp Ser Arg Pro
            180                 185                 190

Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala
```

```
        195                 200                 205

Ser Leu Thr Ile Ile Gly Ala Gln Ala Ala Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr
    210                 215                 220

Cys Gln Ser Arg Asp Ser Ser Gly Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys
225                 230                 235                 240

Val Thr Val Leu Gly
                245
```

<210> 48
<211> 247
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> CM013F04 scFv

<400> 48

```
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 Asp Phe Ser Gly Tyr Gly Asp Tyr Leu Asp Tyr Trp Gly Lys
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro
    130                 135                 140

Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly
145                 150                 155                 160

Thr Ser Ser Asp Ile Gly Asn Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln
                165                 170                 175

His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Val Asn Glu Arg
            180                 185                 190

Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr
        195                 200                 205

Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Arg Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
```

210 215 220

Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Asn Asn Ala Val Ile Phe Gly Gly Gly
225 230 235 240

Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly
245

<210> 49
<211> 255
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> CM088F10 scFv

<400> 49
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 Thr His
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asn Thr Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Ser Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ala Ser Arg Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Val Pro Pro Gly
100 105 110

Asp Phe Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala
130 135 140

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
145 150 155 160

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Arg Ser Asp Ile Gly Gly Tyr
165 170 175

Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
180 185 190

Leu Ile Tyr Asp Val Tyr Asn Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asp His Phe
195 200 205

Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
210 215 220

Gln Ser Glu Asp Asp Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Tyr

225 230 235 240

His Thr Trp Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
245 250 255

<210> 50
<211> 248
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> CM084A02 scFv

<400> 50
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Val Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Met Ile Asn Pro Ser Gly Gly Thr Thr Lys Asn Arg Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Arg Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro
130 135 140

Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly
145 150 155 160

Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Ile Trp Tyr Gln Gln Leu
165 170 175

Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Met Tyr Ser Asn Asp Arg Arg Pro
180 185 190

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala
195 200 205

Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly His Tyr Val Phe Gly Thr
225 230 235 240

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

245

<210> 51
<211> 243
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> CM087C06 scFv

<400> 51
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Gly Gly Ser Thr Phe Asp Ile Trp Gly Arg Gly Thr Met Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Ala Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly
130 135 140

Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn
145 150 155 160

Ile Gly Ser Arg Pro Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala
165 170 175

Pro Lys Leu Leu Ile Gln Gly Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro
180 185 190

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile
195 200 205

Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp
210 215 220

Asp Asp Ser Leu Thr Gly Tyr Val Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Thr
225 230 235 240

Val Leu Gly

<210> 52
<211> 240

<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> CM055A01 scFv

<400> 52
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Ala Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Glu Arg Leu Arg Gly Leu Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Met
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala
130 135 140

Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser
145 150 155 160

Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu
165 170 175

Val Ile Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
180 185 190

Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala
195 200 205

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser
210 215 220

Gly Asn His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
225 230 235 240

<210> 53
<211> 243
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> CM085C11 scFv

<400> 53
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr 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 Pro Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Ala Ser Gly Pro Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Met Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Ala Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala
130 135 140

Ala Pro Gly Gln Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Thr Ser Asn
145 150 155 160

Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Thr Ala
165 170 175

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro
180 185 190

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile
195 200 205

Thr Gly Leu Gln Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp
210 215 220

Asp Ser Ser Leu Ser Ala Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr
225 230 235 240

Val Leu Gly

<210> 54
<211> 253
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> CM089A03 scFv

<400> 54
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Thr Pro Gly Ser
1 5 10 15

```
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Asn Asn
            20                  25                  30

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

Gly Gly Phe Ile Pro Lys Phe Gly Thr Thr Asn His Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Asp Ser Thr Asn Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Gly Gly Ala Tyr Cys Gly Gly Gly Arg Cys Tyr Leu Tyr Gly
            100                 105                 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Ala
    130                 135                 140

Val Val Ile Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
145                 150                 155                 160

Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly His Tyr
                165                 170                 175

Pro Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Thr Leu Ile
            180                 185                 190

Tyr Asp Thr Ser Asn Lys Arg Ser Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
        195                 200                 205

Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro
    210                 215                 220

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Leu Val Ser Tyr Ser Gly Ser Leu
225                 230                 235                 240

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
                245                 250
```

<210> 55
<211> 243
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> CM075A01 scFv

```
<400> 55
Glu Val Gln Leu Leu 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
```

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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

Val Lys Gly Ala Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Met Val Thr
            100                 105                 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Ala Leu Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu
    130                 135                 140

Ser Pro Gly Lys Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Gly Ser
145                 150                 155                 160

Val Ala Arg Asn Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ala
                165                 170                 175

Pro Thr Ile Val Ile Tyr Glu Asp Asn Arg Arg Pro Ser Gly Val Pro
            180                 185                 190

Gly Arg Phe Ser Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu
        195                 200                 205

Thr Ile Ser Gly Leu Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln
    210                 215                 220

Ser Tyr Asn Tyr Asn Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
225                 230                 235                 240

Val Leu Gly
```

<210> 56
<211> 247
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> CM059H03 scFv

<400> 56

```
Glu 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 Arg Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
             20                  25                  30

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

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Tyr Val Gln Glu Leu
```

```
     50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Arg Gly Asn Asn Tyr Arg Phe Gly Tyr Phe Asp Phe Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Glu Thr Thr Leu Thr Gln
    130                 135                 140

Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
145                 150                 155                 160

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln
                165                 170                 175

Gln Lys Pro Gly Arg Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
        195                 200                 205

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Ala Glu Asp Phe Ala Val
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly
225                 230                 235                 240

Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
                245
```

<210> 57
<211> 732
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> DNA encoding CM005G08 scFv

<400> 57

```
gaggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggt gtggaacggc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatggca tgagctgggt ccgccaagct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctctggt attaattgga atggtggtag cacaggatat 180
gcagactctg tgaagggccg agtcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaatcctg 300
ggtgccggac ggggctggta cttcgatctc tgggggaagg ggaccacggt caccgtctcg 360
agtggtggag gcggttcagg cggaggtggc agcggcggtg gcggatcgtc tgagctgact 420
caggaccctg ctgtgtctgt ggccttggga cagacagtca ggatcacatg ccaaggagac 480
agcctcagaa gctattatgc aagctggtac cagcagaagc caggacaggc ccctgtactt 540
gtcatctatg gtaaaaacaa ccggccctca gggatcccag accgattctc tggctccagc 600
tcaggaaaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagatga ggctgactat 660
tactgtaact cccgggacag cagtggtaac catgtggtat tcggcggagg gaccaagctg 720
accgtcctag gt                                                    732
```

<210> 58
<211> 735
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> DNA encoding CM005A08 scFv

<400> 58
gaggtgcagc tggtggagac cgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtct atcactgtgc gagaggggat 300
tatagcagca gccggtccgc tgcttatgat atctggggcc agggcaccct ggtcaccgtc 360
tcttcaggtg gaggcggttc aggcggaggt ggcagcggcg gtggcggatc gtctgagctg 420
actcaggacc ctgctgtgtc tgtggccttg ggacagacgg tcaggatcac atgccaagga 480
gacagcctca gaagctatta tgcaagctgg taccagcaga agccaggaca ggcccctgta 540
cttgtcatct atggtaaaaa caaccggccc tcagggatcc cagaccgatt ctctggctcc 600
agctcaggaa acacagcttc cttgaccatc actggggctc aggcggaaga tgaggctgac 660
tattactgta actcccggga cagcagtggt aaccatgtgg tattcggcgg agggaccaag 720
ctgaccgtcc taggt 735

<210> 59
<211> 738
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> DNA encoding CM014C10 scFv

<400> 59
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaagatt 60
tcctgcgagg gttctggata caccttcaat agttacactc tccattggtt gcgccaggcc 120
cccggacaga ggcttgagtg gatgggacgg atcaacgctg gcaatggtaa cacaaaatat 180
tcacagaact tccagggcag actcagcatt accagggaca catccgcgac cacagcctac 240
atggagttga gcagcctgag atctgaagac acgggtgttt attactgtgc gagggtcttc 300
acctactctt tcggaatgga cgtctggggc agaggaaccc tggtcaccgt ctcgagtgga 360
ggcggcggtt caggcggagg tggctctggc ggtggcggaa gtgcacagtc tgtgctgact 420
cagccaccct cagcgtctgg gacccccggg cagagggtca ccatctcttg ttctggaggc 480
ggttccaata tcggaaggaa ttctgtgtcc tggtaccagc aactcccagg gacggccccc 540
aaactcatct tgtatagcaa taatcagcgg ccctcagggg tccctgaccg attctctggc 600
tccaagtctg gcacgtcagc atccctggcc atcagtggac tccggtccga ggatgaggct 660
ctttattact gtgcagcatg ggatgacagc ctgagtggtg gcgtgttcgg cggagggacc 720
aagctgaccg tcctaggt 738

<210> 60
<211> 732
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> DNA encoding CM029B01 scFv

<400> 60
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagtccac 300
aggccagggga ggagtggtta ttttgactac tggggccggg gtaccctggt caccgtctcc 360
tcaggtggag gcggttcagg cggaggtggc agcggcggtg gcggatcgtc tgagctgact 420
caggaccctg ctgtgtctgt ggccttggga cagacagtca ggatcacatg ccaaggagac 480
agcctcagaa gctattatgc aagctggtac cagcagaagc caggacaggc ccctgtactt 540
gtcatctatg gtaaaaacaa ccggccctca gggatcccag accgattctc tggctccagc 600
tcaggaaaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagatga ggctgactat 660
tactgtaact cccgggacag cagtggtaac catgtggtat tcggcggagg gaccaagctg 720
accgtcctag gc 732

<210> 61
<211> 705
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> DNA encoding CM033D06 scFv

<400> 61
caggtacagc tgcagcagtc aggggccgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgagggtc 60
tcctgccagg cctctggata cagcctcagc gaatactata tccactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatggggtgg ctgaatccta acagtggtgt cacagactac 180
gcacagaagt ttcagggccg cgtctccatg accagggaca cgtcaatcag tacagcctac 240
atggaactga gtagtctgac ttttaacgac acggccgtct atttctgtgc gcggggtaat 300
ggcgactact ggggcaaagg aaccctggtc accgtctccc caggtggagg cggttcaggc 360
ggaggtggca gcggcggtgg cggatcgtct gagctgactc aggaccctgc tgtgtctgtg 420
gccttgggac agacagtcag gatcacttgc caaggagaca gtctcagaag ctattacaca 480
aactggttcc agcagaagcc aggacaggcc cctctacttg tcgtctatgc taaaaataag 540
cggccctcag ggatcccaga ccgattctct ggctccagct caggaaacac agcttccttg 600
accatcactg gggctcaggc ggaagatgag gctgactatt actgtcattc ccgggacagc 660
agtggttggg tgttcggcgg agggaccaag ctgaccgtcc taggt 705

<210> 62
<211> 735
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> DNA encoding CM013A11 scFv

<400> 62
caggtccagc tggtgcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt cctgacgcca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg gatgggagtt atttcgtttg atggaagcca aacattctac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attcccagaa tacactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag atctgatgac acggctgtct attactgtgc gagagccccc 300
gcgcgttttt ttcctcttca ctttgacatc tggggccggg ggacaatggt caccgtctcg 360
agtggaggcg gcggttcagg cggaggtggc tctggcggtg gcggaagtgc actttcttct 420
gagctgactc aggaccctgc tgtgtctgtg gccttgggac agacagtccg gatcacctgc 480
caggggggaca gcctcagaac gcattatgca agctggtacc accagaggcc agggcgggcc 540
cctgtccttg tcaactatcc taaagacagt cggccctcgg ggatcccaga ccgattttct 600
ggctccagct caggcaacac agcttctttg accatcattg gggctcaggc ggcagatgag 660
ggtgactact attgtcagtc acgggacagc agtggtgttc ttttcggcgg agggaccaag 720
gtcaccgtcc taggt 735

<210> 63
<211> 741
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> DNA encoding CM013F04 scFv

<400> 63
gaggtgcagc tggtggagtc cgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaaag ggctggagtg ggtggccaac ataaagcaag atggaagtga gaaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagggatttt 300
tctggctacg gtgactactt ggactactgg ggcaagggca ccctggtcac cgtctcgagt 360
ggaggcggcg gttcaggcgg aggtggctct ggcggtggcg gaagtgcaca atctgccctg 420
actcagcctc cctccgcgtc cggatctcct ggacagtcag tcaccatctc ctgcactggc 480
accagcagtg acattggtaa ttataactat gtctcctggt accaacaaca cccaggcaaa 540
gccccaaac tcatgattta tgaagtcaat gagcggccct caggggtccc tgatcgcttc 600
tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccgtct ctgggctccg gcctgaggat 660
gaggctgatt attactgcag ctcatatgca ggcaacaacg ccgtaatttt cggcggaggg 720
acccagctca ccgtcctagg t 741

<210> 64
<211> 765
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> DNA encoding CM088F10 scFv

<400> 64
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg cttctggata caccttcact acccatgcta tgcattgggt gcgccaggcc 120
cccggacaaa gccttgagtg gatgggatgg atcaacactg gcaatggtaa cacaaaatat 180
tcacagagtt tccagggcag agtcagcatt accagagaca catccgcgaa cacagcctac 240
atggaattga gcagccttaa atctgaagac acggctatgt attactgtgc gagggctagt 300
cgtgatagta gtggttatta ctacgttccc cccggcgatt tttttgatat ctggggccaa 360
ggcaccctgg tcaccgtctc gagtggaggc ggcggttcag gcggaggtgg ctctggcggt 420
ggcggaagtg cacagtctgc cctgactcag cctgcctccg tgtctgggtc tcctggacag 480
tcgatcacca tctcctgcac tggaagcaga agtgacattg gtggttataa ctttgtctcc 540
tggtaccaac aacacccagg caaagccccc aaactcctga tctatgatgt ctataatcgg 600
ccctcaggaa tttctgatca cttctctggc tccaagtctg acaacacggc ctccctgacc 660
atctctggcc tccagtctga ggacgacgct gattattact gcagttcata tgcaggctac 720
cacacctgga ttttcggcgg ggggaccaag gtcaccgtcc taggt 765

<210> 65
<211> 744
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> DNA encoding CM084A02 scFv

<400> 65
gaggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaactt 60
tcctgcaagg catctggata cacccttgtc aactactttta tgcactgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcctgagtg gatgggaatg atcaacccta gtggtggtac tacaaagaac 180
agacagaagt tccaggacag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag aacagtctat 240
atggagttga gtggtctgac atctgaagac acggccgtct attactgtgc gaccgacttt 300
aaggggaccg atattctctt ccgggactgg ggccggggca ccctggtcac cgtctcgagt 360
ggaggcggcg gttcaggcgg aggtggctct ggcggtggcg gaagtgcaca gtctgtgttg 420
acgcagccgc cctccgcgtc tgggacccca gggcagaggg tctccatctc ttgttctggc 480
agcagctcca atatcggaag taatactgtc atctggtacc agcaactccc aggaacggcc 540
cccaaactcc tcatgtatag taatgatcgc cggccctcag gggtccctga ccgattctct 600

ggctccaagt ctggcacctc agcctccctg gccatcagtg ggctccagtc tgaggatgag 660
gctgattatt actgtgcaac atgggatgac agcctgaatg gccattatgt cttcggaact 720
gggaccaagc tgaccgtcct aggt 744

<210> 66
<211> 729
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> DNA encoding CM087C06 scFv

<400> 66
cagatgcagc tggtgcagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc aagaggagga 300
tccacttttg atatctgggg ccgggggaca atggtcaccg tctcgagtgg aggcggcggt 360
tcaggcggag gtggctctgg cggtggcgga agtgcacagc ctgtgctgac tcagccaccc 420
tcagcgtctg ggaccccccgg gcagagggtc accatctctt gttctggaag caactccaac 480
atcggaagca ggcctgtaaa ttggtaccag cagctcccag gaacggcccc caaactcctc 540
attcaaggta acaatcagcg gccctcaggg gtccctgacc gattctctgg ctccaagtct 600
ggcacctcag cctccctggc catcagtggg ctccagtctg aggatgaggc tgattattac 660
tgtgcagctt gggatgacag cctgactggt tatgtcttcg gacctgggac caagctgacc 720
gtcctaggt 729

<210> 67
<211> 720
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> DNA encoding CM055A01 scFv

<400> 67
cagatgcagc tggtgcagtc tgggggagcc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cttctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtat taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagaacgg 300
ttacggggcc tcgacccctg gggccagggg acaatggtca ccgtctcgag tggtggaggc 360
ggttcaggcg gaggtggcag cggcggtggc ggatcgtctg agctgactca ggaccctgct 420
gtgtctgtgg ccttgggaca gacagtcagg atcacatgcc aaggagacag cctcagaagc 480
tattatgcaa gctggtacca gcagaagcca ggacaggccc ctgtactcgt catctatggt 540
aaaaacaacc ggccctcagg gatcccagac cgattctctg gctccagctc aggaaacaca 600
gcttccttga ccatcactgg ggctcaggcg gaagatgagg ctgactatta ctgtaactcc 660
cgggacagca gtggtaacca tgtggtattc ggcggaggga ccaagctgac cgtcctaggt 720

<210> 68
<211> 729
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> DNA encoding CM085C11 scFv

<400> 68
gaggtgcagc tggtggagac cgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc ccctattaca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctagagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag tatatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccctat attactgtgc gagaggggca 300
tctggccctg actactgggg cagagggaca atggtcaccg tctcgagtgg aggcggcggt 360
tcaggcggag gtggctctgg cggtggcgga agtgcacagt ctgtgttgac gcagccgccc 420
tcagtgtctg cggccccagg acagaaggtc accatctcct gctctggaag cacctccaac 480
attgggaata ttatgtatc ctggtaccag caggtcccag gaacagcccc caaactcctc 540
atttatgaca ataataagcg accctcaggg attcctgacc gattctctgg ctccaagtct 600
ggcacgtcag ccaccctggg catcaccggg ctccagactg gggacgaggc cgattattac 660
tgcggaacat gggatagtag cctgagtgct ctggtattcg gcggagggac caaggtcacc 720
gtcctaggt 729

<210> 69
<211> 759
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> DNA encoding CM089A03 scFv

<400> 69
caggtacagc tgcagcagtc aggggctgag gtgaagaccc ctgggtcctc ggtgaaagtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagg aacaacgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gccttgagtg gatgggaggg ttcatcccta agtttggaac aacaaaccac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatg accgcggacg actccacgaa cacagtctac 240
atggaactga gcagtctgag atctgaggac acggccgtgt attattgtgc gaggggggc 300
gcatattgtg gtggtggtag atgctatctt tacggtatgg acgtctgggg ccagggaacc 360
ctggtcaccg tctcgagtgg aggcggcggt tcaggcggag gtggctctgg cggtggcgga 420
agtgcacagg ctgtggtgat ccaggagccc tcactgactg tgtccccagg agggacagtc 480
actctcacct gtggctccag cactggagct gtcaccagtg gtcattatcc ctactggttc 540
cagcagaagc ctggccaagc ccccaggaca ctgatttatg acacaagtaa taaacgctcc 600
tggacccctg cccggttctc aggctccctc cttgggggca aagctgccct gacccctttcg 660
ggtgcgcagc ctgaggatga ggctgaatat tactgcttgg tctcctatag tggttctctt 720
gtggtattcg gcggagggac caagctgacc gtcctaggt 759

<210> 70
<211> 729
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> DNA encoding CM075A01 scFv

<400> 70
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgt caaaggagct 300
tggcttgact actggggccg ggggacaatg gtcaccgtct cgagtggagg cggcggttca 360
ggcggaggtg gctctggcgg tggcggaagt gcacttaatt ttatgctgac tcagccccac 420
tctgtgtcgg agtctccggg gaagacggta accatctcct gcaccggcag cagtggcagt 480
gttgccagaa actatgtgca gtggtaccaa cagcgcccgg gcagtgcccc caccattgtt 540
atttatgagg ataaccgaag accctctggg gtccctggtc ggttctctgg ctccatcgac 600
aggtcctcca attctgcctc cctcaccatc tcaggactgc agactgagga cgaggctgac 660
tactactgtc agtcttataa ttacaacact tgggtgttcg gcggagggac caagctgacc 720
gtcctaggt 729

<210> 71
<211> 741

<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> DNA encoding CM059H03 scFv

<400> 71
gaagtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaggg cttctggtta cacctttacc agctacggta tcacctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggaaa gacaaactat 180
gtacaggagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagtctac 240
atggagctga cgagcctgag atctgacgac acggccgtat attactgtgc gagacgggga 300
aacaactata ggttcggtta ttttgacttc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcg 360
agtggaggcg gcggttcagg cggaggtggc tctggcggtg gcggaagtgc acttgaaacg 420
acactcacgc agtctccagg caccctgtct ttgtctccag gggaaagagc caccctctcc 480
tgcagggcca gtcagagtat tagtagcagt aacttagcct ggtaccagca gaaacctggc 540
cgggctccca ggctcctcat ctatggtgcg tccagcaggg ccattggcat cccagacagg 600
ttcagtggca gtgggtctgg gacagacttc actctcacca tcagcagact ggaggctgaa 660
gattttgcag tgtattactg tcagcagtat ggtagctctc cgatcacctt cggccaaggg 720
acacgactgg agattaaacg t 741

<210> 72
<211> 281
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 72
Met Ala Met Met Glu Val Gln Gly Gly Pro Ser Leu Gly Gln Thr Cys
1 5 10 15

Val Leu Ile Val Ile Phe Thr Val Leu Leu Gln Ser Leu Cys Val Ala
20 25 30

Val Thr Tyr Val Tyr Phe Thr Asn Glu Leu Lys Gln Met Gln Asp Lys
35 40 45

Tyr Ser Lys Ser Gly Ile Ala Cys Phe Leu Lys Glu Asp Asp Ser Tyr
50 55 60

Trp Asp Pro Asn Asp Glu Glu Ser Met Asn Ser Pro Cys Trp Gln Val
65 70 75 80

Lys Trp Gln Leu Arg Gln Leu Val Arg Lys Met Ile Leu Arg Thr Ser
85 90 95

Glu Glu Thr Ile Ser Thr Val Gln Glu Lys Gln Gln Asn Ile Ser Pro
100 105 110

Leu Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly
115 120 125

Thr Arg Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu
130 135 140

Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly
145 150 155 160

His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile
165 170 175

```
His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe
            180                 185                 190

Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln
        195                 200                 205

Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys
    210                 215                 220

Ser Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr
225                 230                 235                 240

Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile
                245                 250                 255

Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala
            260                 265                 270

Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly
        275                 280
```

【図１Ａ】

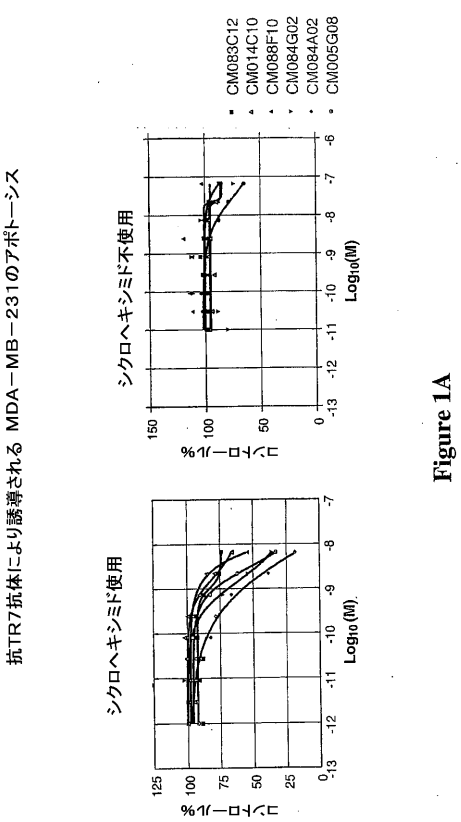

Figure 1A

【図１Ｂ】

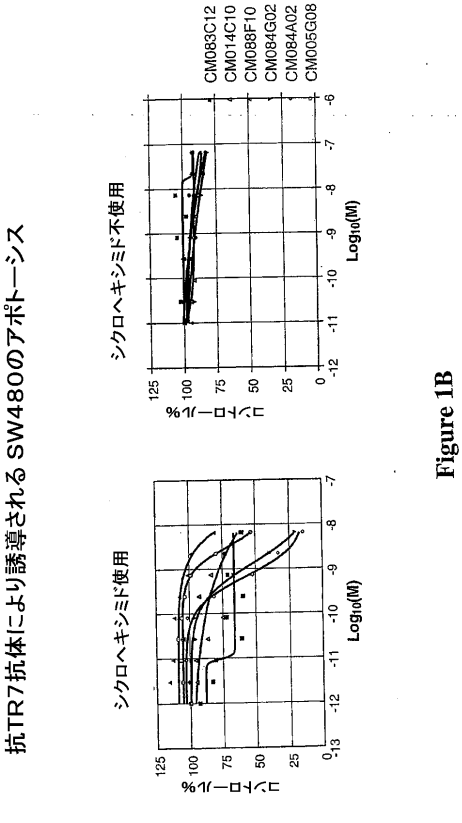

Figure 1B

【図１Ｃ】

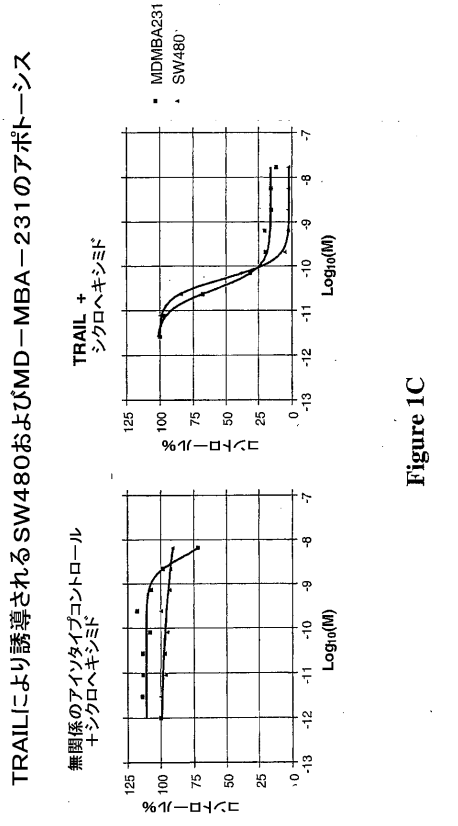

Figure 1C

【図１Ｄ】

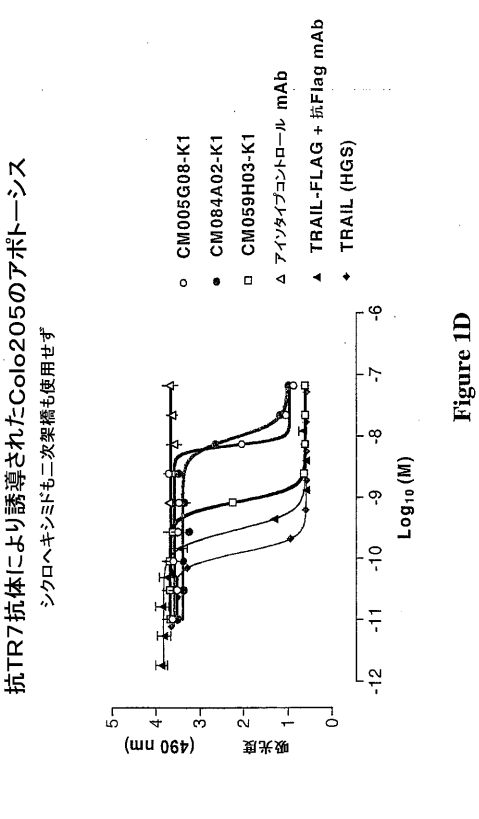

Figure 1D

【図２】

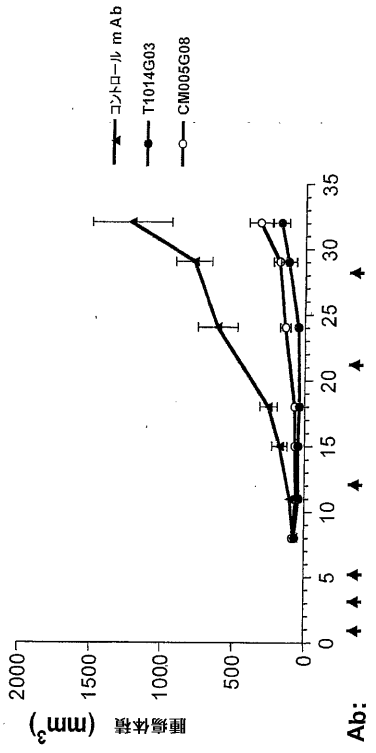
新しいSW480腫瘍増殖に対する抗TR4抗体またはTR7抗体による処理の効果
コントロール mAb
T1014G03
CM005G08
腫瘍体積 (mm³)
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
30
35
Ab:
実験日数

Figure 2

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US02/40597

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(7) : C07K 16/00
US CL : 530/387.7
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
U.S. : 530/387.7

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
Please See Continuation Sheet

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y,T,P	FARROW, B. et al. Activation of conventional PKC isoforms increases expression of the pro-apoptotic protein Bad and TRAIL receptors. Int J Gastrointest Cancer. 2003, Vol. 32, No. (2-3), pages 63-72; abstact.	75
Y	GIOVARELLI, M. et al. A "stealth effect": adenocarcinoma cells engineered to express TRAIL elude tumor-specific and allogeneic T cell reactions. J Immunol. 1999, Vol. 163, pages 4886-4893; entire document.	75
Y	GIBSON, S.B. et al. Increased expression of death receptors 4 and 5 synergizes the apoptosis response to combined treatment with etoposide and TRAIL. Mol Cell Biol. January 2000, Vol. 20, No. 1, pages 205-212; entire document.	75
Y	WU, G.S. et al. KILLER/DR5, a novel DNA-damage inducible death receptor gene, links the p53-tumor suppressor to caspase activation and apoptotic death. Adv Exp Med Biol. 2000, Vol. 465, pages 143-151; entire document.	75

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
18 June 2003 (18.06.2003)

Date of mailing of the international search report
03 JUL 2003

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (703)305-3230

Authorized officer
Stephen L. Rawlings, Ph.D.
Telephone No. (703) 308-0196

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US02/40597

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

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

1. ☐ Claim Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claim Nos.: 1-74
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Please See Continuation Sheet

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

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
Please See Continuation Sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 75

Remark on Protest
☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US02/40597

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	OZAWA, F. et al. Effects and expression of TRAIL and its apoptosis-promoting receptors in human pancreatic cancer. Cancer Lett. 10 February 2001, Vol. 163, No. 1, pages 71-81; entire document.	75
Y	HARRISON, D.C. et al. TR3 death receptor expression in the normal and ischaemic brain. Neuroscience. 2000, Vol. 96, No. 1, pages 147-160; entire document.	75

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

PCT/US02/40597

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Continuation of Box I Reason 2:
Claims 1-74 have not been restricted to any group because a meaningful search of the subject matter of claims 1-74 cannot be performed since the claims are drawn to an antibody or fragment thereof comprising an amino acid sequence at least 95% identical to the amino acid sequence of VHCDR1, VHCDR2, VHCDR3, VLCDR1, VLCDR2, or VLCDR3 of SEQ ID NOs: 42-56, or at least 90% identical to VH domain or VL domain of SEQ ID NOs: 42-56, and none of the amino acid sequences of VHCDR1, VHCDR2, VHCDR3, VLCDR1, VLCDR2, VLCDR3, VH domain, or VL domain of SEQ ID NOs: 42-56 have been specified in the claims or disclosed in the description.

BOX II. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING
This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I, claim(s) 75, drawn to the antibody expressed by the cell line of ATCC deposit no. PTA-4178.

Group II, claim(s) 76, drawn to the antibody expressed by the cell line of ATCC deposit no. PTA-4539.

Group III, claim(s) 77, drawn to the antibody expressed by the cell line of ATCC deposit no. PTA-4376.

Group IV, claim(s) 78, drawn to the antibody expressed by the cell line of ATCC deposit no. PTA-4547.

The inventions listed as Groups I-IV do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The special technical feature of group I is manufacturing the antibody produced by the cell line of ATCC deposit no. PTA-4178.

The special technical feature of group II is manufacturing the antibody produced by the cell line of ATCC deposit no. PTA-4539.

The special technical feature of group III is manufacturing the antibody produced by the cell line of ATCC deposit no. PTA-4376.

The special technical feature of group IV is manufacturing the antibody produced by the cell line of ATCC deposit no. PTA-4547.

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:
WEST, MEDLINE: anti-TR7 antibody produced by hybridoma having ATCC Deposit No. PTA-4178; TNF-related apoptosis-inducing ligand receptor (TRAIL-R), death receptor (DR).

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7]	FI	テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ 1/15	Ａ６１Ｐ 43/00 １０５	
Ｃ１２Ｎ 1/19	Ｃ１２Ｎ 1/15	
Ｃ１２Ｎ 1/21	Ｃ１２Ｎ 1/19	
Ｃ１２Ｎ 5/10	Ｃ１２Ｎ 1/21	
Ｃ１２Ｎ 15/09	Ｃ１２Ｎ 5/00 Ａ	
// Ｃ１２Ｐ 21/08	Ｃ１２Ｎ 15/00 Ａ	
	Ｃ１２Ｐ 21/08	

(31)優先権主張番号 60/396,591
(32)優先日 平成14年7月18日(2002.7.18)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 60/403,370
(32)優先日 平成14年8月15日(2002.8.15)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 60/425,737
(32)優先日 平成14年11月13日(2002.11.13)
(33)優先権主張国 米国(US)

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100062409
弁理士 安村 高明
(74)代理人 100113413
弁理士 森下 夏樹
(72)発明者 サルセド, セオドラ
アメリカ合衆国 ニューヨーク １３０５７, イースト シラキュース, マククール アベニュー ４０３
(72)発明者 アルバート, ビビアン アール.
アメリカ合衆国 メリーランド ２０８５０, ロックビル, ミルズ ファーム ロード １３７１０
(72)発明者 ローゼン, クレイグ エー.
アメリカ合衆国 メリーランド ２０８８２, レイトンズビル, ローリング ヒル レーン ２２４００
(72)発明者 ハンフリーズ, ロビン
アメリカ合衆国 メリーランド ２１７０４, フレデリック, ビールズ ファーム ロード ９０１４
(72)発明者 ボーン, トリスタン ジョン
イギリス国 シービー２ ５エーキュー ケンブリッジシア, ケンブリッジ, グレート シェルフォード, コッピス アベニュー ２５

Ｆターム(参考) 4B024 AA01 AA11 AA20 BA53 BA61 CA04 CA07 CA09 DA01 DA05
DA11 GA11 HA15 HA20
4B064 AG27 CA10 CA20 CC01 CC24 DA01 DA13
4B065 AA01X AA58X AA72X AA87X AA91Y AC14 BA01 CA25 CA43 CA44

CA46
4C085 AA13 AA14 AA16 BB01 CC02 CC05 DD23 DD61 EE01
4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 BA41 CA40 DA75 DA76 EA20 EA50
FA71 FA72 FA74