(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公表特許公報(A)　　(11)公表番号
特表2024-509695
(P2024-509695A)
(43)公表日　令和6年3月5日(2024.3.5)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C12N 15/13 (2006.01)		C12N	15/13		4B063
C07K 16/40 (2006.01)		C07K	16/40	ZNA	4B064
C07K 16/46 (2006.01)		C07K	16/46		4B065
C12N 15/63 (2006.01)		C12N	15/63	Z	4C085
C12N 1/15 (2006.01)		C12N	1/15		4H045

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全205頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-547039(P2023-547039)
(86)(22)出願日　令和4年2月2日(2022.2.2)
(85)翻訳文提出日　令和5年9月12日(2023.9.12)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/014938
(87)国際公開番号　WO2022/169872
(87)国際公開日　令和4年8月11日(2022.8.11)
(31)優先権主張番号　63/145,336
(32)優先日　令和3年2月3日(2021.2.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/217,470
(32)優先日　令和3年7月1日(2021.7.1)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/274,288
最終頁に続く

(71)出願人　509012625
ジェネンテック， インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウス サンフランシスコ ディーエヌエー ウェイ 1
(74)代理人　110002077
園田・小林弁理士法人
(72)発明者　アガード， ニコラス ジョン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080－4990， サウス サンフランシスコ， ディーエヌエー ウェイ 1， シー／オー ジェネンテック， インコーポレイテッド
(72)発明者　デ スーザ エ メロ， フェリペ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　多重特異性結合タンパク質分解プラットフォームおよび使用方法

(57)【要約】
本開示は、細胞表面タンパク質の標的化分解のための多重特異性抗体プラットフォームに関する。本開示は、少なくとも１つの膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼタンパク質および少なくとも１つの細胞表面タンパク質、例えば、分解を目的とした細胞表面タンパク質を標的化する多重特異性抗体などの多重特異性（例えば、二重特異性または三重特異性）結合分子、ならびにその使用方法に関する。
【選択図】図２Ａ

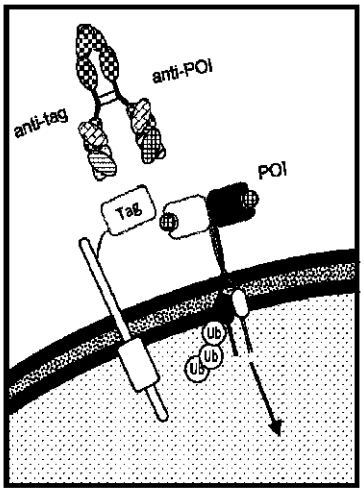


Fig. 2A

【特許請求の範囲】
【請求項１】
少なくとも第１の細胞表面標的タンパク質および第２の細胞表面タンパク質に結合する多重特異性結合タンパク質であって、前記第１の細胞表面標的タンパク質が、膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼである、多重特異性結合タンパク質。
【請求項２】
前記多重特異性結合タンパク質が、前記多重特異性結合タンパク質の非存在下で観察されるレベルと比較して、細胞の表面上の前記第２の細胞表面タンパク質のレベルを低下させる、請求項１に記載の多重特異性結合タンパク質。
【請求項３】
前記多重特異性結合タンパク質が、前記多重特異性結合タンパク質の非存在下で観察されるレベルと比較して、インビトロで細胞の表面上の前記第２の細胞表面タンパク質のレベルを低下させる、請求項２に記載の多重特異性結合タンパク質。
【請求項４】
前記多重特異性結合タンパク質が、フローサイトメトリーまたは発光アッセイによって測定される細胞の表面上の前記第２の細胞表面タンパク質のレベルを低下させる、請求項３に記載の多重特異性結合タンパク質。
【請求項５】
前記多重特異性結合タンパク質が、前記多重特異性結合タンパク質の非存在下で観察されるレベルと比較して、インビボで細胞の表面上の前記第２の細胞表面タンパク質のレベルを低下させる、請求項２、３または４に記載の多重特異性結合タンパク質。
【請求項６】
前記多重特異性結合タンパク質が、多重特異性抗体である、請求項１～５のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質。
【請求項７】
二重特異性または三重特異性抗体、例えば、１＋１　ＦａｂＩｇＧ、１＋１　ＦｖＩｇＧ、２＋１　ＦｖＩｇＧ、２＋１　ＦａｂＩｇＧ、１アームＦｖＩｇＧまたは１アームＦａｂＩｇＧである、請求項６に記載の多重特異性抗体。
【請求項８】
前記タンパク質が、少なくとも１つのノブ・イントゥ・ホール修飾を含むＩｇＧ　Ｆｃ領域を含む、請求項６または７に記載の多重特異性結合タンパク質。
【請求項９】
前記膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼが、触媒活性を有さず、触媒活性の欠如が、細胞表面分解アッセイにおいて判定される、請求項１～８のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質。
【請求項１０】
前記膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼが、触媒活性を有し、触媒活性の存在が、細胞表面分解アッセイにおいて判定される、請求項１～８のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質。
【請求項１１】
前記膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼが、ＲＮＦ４３、ＺＮＲＦ３、ＲＮＦ１３、ＲＮＦ１２８、ＲＮＦ１３０、ＲＮＦ１３３、ＲＮＦ１４８、ＲＮＦ１４９、ＲＮＦ１５０、ＲＮＦ１６７、ＺＮＲＦ４、ＲＳＰＲＹ１、ＳＹＶＮ１、ＬＮＸ１アイソフォーム２またはＴＲＩＭ７アイソフォーム３である、請求項１～１０のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質。
【請求項１２】
前記膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼが、ＲＮＦ４３、ＲＮＦ１２８、ＲＮＦ１３０、ＲＮＦ１３３、ＲＮＦ１４９、ＲＮＦ１５０またはＺＮＲＦ３である、請求項１～１０のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質。
【請求項１３】

前記膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼが、ＲＮＦ１３０、ＲＮＦ１３３、ＲＮＦ１４９またはＲＮＦ１５０である、請求項１～１０のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質。

【請求項１４】

前記膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼが、ＲＮＦ１３０、ＲＮＦ１４９またはＲＮＦ１６７である、請求項１～１０のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質。

【請求項１５】

前記膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼが、ＲＮＦ１３３またはＲＮＦ１４８である、請求項１～１０のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質。

【請求項１６】

前記タンパク質が、ＲＮＦ４３、ＺＮＲＦ３、またはＲＮＦ４３とＺＮＲＦ３との両方に結合し、場合によって、前記タンパク質が、ＲＮＦ４３および／またはＺＮＲＦ３とＦＺＤおよび／またはＬＲＰ６との間の結合を遮断しない、請求項１～１０のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質。

【請求項１７】

前記多重特異性結合タンパク質が、ＲＮＦ４３もしくはＺＮＲＦ３に結合する多重特異性抗体であるか；またはＲＮＦ４３もしくはＺＮＲＦ３に結合する、（ａ）ＣＤＲ－Ｈ１（ｂ）ＣＤＲ－Ｈ２および（ｃ）ＣＤＲ－Ｈ３を含む抗体重鎖可変領域（ＶＨ）ならびに（ｄ）ＣＤＲ－Ｌ１、（ｅ）ＣＤＲ－Ｌ２および（ｆ）ＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含む多重特異性抗体であるか；またはＲＮＦ４３もしくはＺＮＲＦ３に結合する、ＶＨおよびＶＬを含む多重特異性抗体である、請求項１～１０または１６のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質。

【請求項１８】

前記タンパク質が、抗体ＲＮＦ４３－１０４、ＲＮＦ４３－１０６、ＲＮＦ４３－１０７、ＲＮＦ４３－１０８、ＲＮＦ４３－１１６、ＲＮＦ４３－１１７、ＲＮＦ４３－１２３、ＲＮＦ４３－１２６、ＲＮＦ４３－１２８、ＲＮＦ４３－１２９、ＲＮＦ４３－１３０、ＲＮＦ４３－１３６、ＲＮＦ４３－１４５、ＲＮＦ４３－１５２、ＲＮＦ４３－１５６、ＲＮＦ４３－１６８、ＲＮＦ４３－１７０、ＲＮＦ４３－１７６、ＲＮＦ４３－１７７、ＲＮＦ４３－１７９、ＲＮＦ４３－１８０、ＲＮＦ４３－１８１、ＲＮＦ４３－１８６、ＲＮＦ４３－１８７、ＲＮＦ４３－１９６、ＲＮＦ４３－２００、ＲＮＦ４３－２０１、ＲＮＦ４３－２０６、ＲＮＦ４３－２１０、ＲＮＦ４３－２１３、ＲＮＦ４３－２１７、ＲＮＦ４３－２２１、ＲＮＦ４３－２２４、ＲＮＦ４３－２５、ＲＮＦ４３－３１、ＲＮＦ４３－３３、ＲＮＦ４３－３５、ＲＮＦ４３－３８、ＲＮＦ４３－４１、ＲＮＦ４３－５３、ＲＮＦ４３－５６、ＲＮＦ４３－６１、ＲＮＦ４３－６７、ＲＮＦ４３－６９、ＲＮＦ４３－７１、ＲＮＦ４３－７４、ＲＮＦ４３－７５、ＲＮＦ４３－７６、ＲＮＦ４３－８０、ＲＮＦ４３－８６、ＲＮＦ４３－９０、ＺＮＲＦ３－１０１、ＺＮＲＦ３－１１７、ＺＮＲＦ３－１２８、ＺＮＲＦ３－１３１、ＺＮＲＦ３－１６３、ＺＮＲＦ３－１７、ＺＮＲＦ３－１７０、ＺＮＲＦ３－１７１、ＺＮＲＦ３－１７２、ＺＮＲＦ３－１７９、ＺＮＲＦ３－１８２、ＺＮＲＦ３－１９５、ＺＮＲＦ３－２１９、ＺＮＲＦ３－２２２、ＺＮＲＦ３－２２３、ＺＮＲＦ３－２３１、ＺＮＲＦ３－２３７、ＺＮＲＦ３－２４４、ＺＮＲＦ３－２４７、ＺＮＲＦ３－２５３、ＺＮＲＦ３－２５４、ＺＮＲＦ３－２５５、ＺＮＲＦ３－２６５、ＺＮＲＦ３－２６９、ＺＮＲＦ３－２７０、ＺＮＲＦ３－２７５、ＺＮＲＦ３－２７９、ＺＮＲＦ３－２８７、ＺＮＲＦ３－２９６、ＺＮＲＦ３－３０、ＺＮＲＦ３－３００、ＺＮＲＦ３－３０１、ＺＮＲＦ３－３０５、ＺＮＲＦ３－３１２、ＺＮＲＦ３－３１４、ＺＮＲＦ３－３２２、ＺＮＲＦ３－３２９、ＺＮＲＦ３－３５、ＺＮＲＦ３－５５、ＺＮＲＦ３－６、ＺＮＲＦ３－９０、ＲＮＦ４３－１、ＲＮＦ４３－２４、ＲＮＦ４３－８、ＲＮＦ４３－１２、ＲＮＦ４３－２０、ＲＮＦ４３－１１、ＲＮＦ４３－２３、ＲＮＦ４３－６、ＲＮＦ４３－５、ＲＮＦ４３－１５、ＲＮＦ４３－２、ＲＮＦ４３－１６、ＲＮＦ４３－１４、ＲＮＦ４３－１７、ＲＮＦ４３－２２、ＲＮＦ４３－９、ＲＮＦ４３－２１、ＲＮＦ４３－１３、ＲＮＦ４３－１９、ＺＮＲＦ３－３３

１、ＺＮＲＦ３－３３３またはＺＮＲＦ３－３３２のうちのいずれか１つの重鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ－Ｈ１）、ＣＤＲ－Ｈ２および／またはＣＤＲ－Ｈ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）を含む、請求項１６または１７に記載の多重特異性結合タンパク質。

【請求項１９】

前記多重特異性結合タンパク質が、抗体ＲＮＦ４３－１０４、ＲＮＦ４３－１０６、ＲＮＦ４３－１０７、ＲＮＦ４３－１０８、ＲＮＦ４３－１１６、ＲＮＦ４３－１１７、ＲＮＦ４３－１２３、ＲＮＦ４３－１２６、ＲＮＦ４３－１２８、ＲＮＦ４３－１２９、ＲＮＦ４３－１３０、ＲＮＦ４３－１３６、ＲＮＦ４３－１４５、ＲＮＦ４３－１５２、ＲＮＦ４３－１５６、ＲＮＦ４３－１６８、ＲＮＦ４３－１７０、ＲＮＦ４３－１７６、ＲＮＦ４３－１７７、ＲＮＦ４３－１７９、ＲＮＦ４３－１８０、ＲＮＦ４３－１８１、ＲＮＦ４３－１８６、ＲＮＦ４３－１８７、ＲＮＦ４３－１９６、ＲＮＦ４３－２００、ＲＮＦ４３－２０１、ＲＮＦ４３－２０６、ＲＮＦ４３－２１０、ＲＮＦ４３－２１３、ＲＮＦ４３－２１７、ＲＮＦ４３－２２１、ＲＮＦ４３－２２４、ＲＮＦ４３－２５、ＲＮＦ４３－３１、ＲＮＦ４３－３３、ＲＮＦ４３－３５、ＲＮＦ４３－３８、ＲＮＦ４３－４１、ＲＮＦ４３－５３、ＲＮＦ４３－５６、ＲＮＦ４３－６１、ＲＮＦ４３－６７、ＲＮＦ４３－６９、ＲＮＦ４３－７１、ＲＮＦ４３－７４、ＲＮＦ４３－７５、ＲＮＦ４３－７６、ＲＮＦ４３－８０、ＲＮＦ４３－８６、ＲＮＦ４３－９０、ＺＮＲＦ３－１０１、ＺＮＲＦ３－１１７、ＺＮＲＦ３－１２８、ＺＮＲＦ３－１３１、ＺＮＲＦ３－１６３、ＺＮＲＦ３－１７、ＺＮＲＦ３－１７０、ＺＮＲＦ３－１７１、ＺＮＲＦ３－１７２、ＺＮＲＦ３－１７９、ＺＮＲＦ３－１８２、ＺＮＲＦ３－１９５、ＺＮＲＦ３－２１９、ＺＮＲＦ３－２２２、ＺＮＲＦ３－２２３、ＺＮＲＦ３－２３１、ＺＮＲＦ３－２３７、ＺＮＲＦ３－２４４、ＺＮＲＦ３－２４７、ＺＮＲＦ３－２５３、ＺＮＲＦ３－２５４、ＺＮＲＦ３－２５５、ＺＮＲＦ３－２６５、ＺＮＲＦ３－２６９、ＺＮＲＦ３－２７０、ＺＮＲＦ３－２７５、ＺＮＲＦ３－２７９、ＺＮＲＦ３－２８７、ＺＮＲＦ３－２９６、ＺＮＲＦ３－３０、ＺＮＲＦ３－３００、ＺＮＲＦ３－３０１、ＺＮＲＦ３－３０５、ＺＮＲＦ３－３１２、ＺＮＲＦ３－３１４、ＺＮＲＦ３－３２２、ＺＮＲＦ３－３２９、ＺＮＲＦ３－３５、ＺＮＲＦ３－５５、ＺＮＲＦ３－６、ＺＮＲＦ３－９０、ＲＮＦ４３－１、ＲＮＦ４３－２４、ＲＮＦ４３－８、ＲＮＦ４３－１２、ＲＮＦ４３－２０、ＲＮＦ４３－１１、ＲＮＦ４３－２３、ＲＮＦ４３－６、ＲＮＦ４３－５、ＲＮＦ４３－１５、ＲＮＦ４３－２、ＲＮＦ４３－１６、ＲＮＦ４３－１４、ＲＮＦ４３－１７、ＲＮＦ４３－２２、ＲＮＦ４３－９、ＲＮＦ４３－２１、ＲＮＦ４３－１３、ＲＮＦ４３－１９、ＺＮＲＦ３－３３１、ＺＮＲＦ３－３３３またはＺＮＲＦ３－３３２のうちのいずれか１つのＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含む重鎖可変領域（ＶＨ）を含む、請求項１６～１８のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質。

【請求項２０】

前記タンパク質が、抗体ＲＮＦ４３－１０４、ＲＮＦ４３－１０６、ＲＮＦ４３－１０７、ＲＮＦ４３－１０８、ＲＮＦ４３－１１６、ＲＮＦ４３－１１７、ＲＮＦ４３－１２３、ＲＮＦ４３－１２６、ＲＮＦ４３－１２８、ＲＮＦ４３－１２９、ＲＮＦ４３－１３０、ＲＮＦ４３－１３６、ＲＮＦ４３－１４５、ＲＮＦ４３－１５２、ＲＮＦ４３－１５６、ＲＮＦ４３－１６８、ＲＮＦ４３－１７０、ＲＮＦ４３－１７６、ＲＮＦ４３－１７７、ＲＮＦ４３－１７９、ＲＮＦ４３－１８０、ＲＮＦ４３－１８１、ＲＮＦ４３－１８６、ＲＮＦ４３－１８７、ＲＮＦ４３－１９６、ＲＮＦ４３－２００、ＲＮＦ４３－２０１、ＲＮＦ４３－２０６、ＲＮＦ４３－２１０、ＲＮＦ４３－２１３、ＲＮＦ４３－２１７、ＲＮＦ４３－２２１、ＲＮＦ４３－２２４、ＲＮＦ４３－２５、ＲＮＦ４３－３１、ＲＮＦ４３－３３、ＲＮＦ４３－３５、ＲＮＦ４３－３８、ＲＮＦ４３－４１、ＲＮＦ４３－５３、ＲＮＦ４３－５６、ＲＮＦ４３－６１、ＲＮＦ４３－６７、ＲＮＦ４３－６９、ＲＮＦ４３－７１、ＲＮＦ４３－７４、ＲＮＦ４３－７５、ＲＮＦ４３－７６、ＲＮＦ４３－８０、ＲＮＦ４３－８６、ＲＮＦ４３－９０、ＺＮＲＦ３－１０１、ＺＮＲＦ３－１１７、ＺＮＲＦ３－１２８、ＺＮＲＦ３－１３１、ＺＮＲＦ３－１６３、ＺＮＲＦ３－１７、ＺＮＲＦ３－１７０、ＺＮＲＦ３－１７１、ＺＮＲＦ３－１７２、ＺＮＲＦ３－１

７９、ＺＮＲＦ３－１８２、ＺＮＲＦ３－１９５、ＺＮＲＦ３－２１９、ＺＮＲＦ３－２２２、ＺＮＲＦ３－２２３、ＺＮＲＦ３－２３１、ＺＮＲＦ３－２３７、ＺＮＲＦ３－２４４、ＺＮＲＦ３－２４７、ＺＮＲＦ３－２５３、ＺＮＲＦ３－２５４、ＺＮＲＦ３－２５５、ＺＮＲＦ３－２６５、ＺＮＲＦ３－２６９、ＺＮＲＦ３－２７０、ＺＮＲＦ３－２７５、ＺＮＲＦ３－２７９、ＺＮＲＦ３－２８７、ＺＮＲＦ３－２９６、ＺＮＲＦ３－３０、ＺＮＲＦ３－３００、ＺＮＲＦ３－３０１、ＺＮＲＦ３－３０５、ＺＮＲＦ３－３１２、ＺＮＲＦ３－３１４、ＺＮＲＦ３－３２２、ＺＮＲＦ３－３２９、ＺＮＲＦ３－３５、ＺＮＲＦ３－５５、ＺＮＲＦ３－６、ＺＮＲＦ３－９０、ＲＮＦ４３－１、ＲＮＦ４３－２４、ＲＮＦ４３－８、ＲＮＦ４３－１２、ＲＮＦ４３－２０、ＲＮＦ４３－１１、ＲＮＦ４３－２３、ＲＮＦ４３－６、ＲＮＦ４３－５、ＲＮＦ４３－１５、ＲＮＦ４３－２、ＲＮＦ４３－１６、ＲＮＦ４３－１４、ＲＮＦ４３－１７、ＲＮＦ４３－２２、ＲＮＦ４３－９、ＲＮＦ４３－２１、ＲＮＦ４３－１３、ＲＮＦ４３－１９、ＺＮＲＦ３－３３１、ＺＮＲＦ３－３３３またはＺＮＲＦ３－３３２のうちのいずれか１つの軽鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ－Ｌ１）、ＣＤＲ－Ｌ２および／またはＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含む、請求項１６または１７に記載の多重特異性結合タンパク質。

【請求項２１】

前記多重特異性結合タンパク質が、抗体ＲＮＦ４３－１０４、ＲＮＦ４３－１０６、ＲＮＦ４３－１０７、ＲＮＦ４３－１０８、ＲＮＦ４３－１１６、ＲＮＦ４３－１１７、ＲＮＦ４３－１２３、ＲＮＦ４３－１２６、ＲＮＦ４３－１２８、ＲＮＦ４３－１２９、ＲＮＦ４３－１３０、ＲＮＦ４３－１３６、ＲＮＦ４３－１４５、ＲＮＦ４３－１５２、ＲＮＦ４３－１５６、ＲＮＦ４３－１６８、ＲＮＦ４３－１７０、ＲＮＦ４３－１７６、ＲＮＦ４３－１７７、ＲＮＦ４３－１７９、ＲＮＦ４３－１８０、ＲＮＦ４３－１８１、ＲＮＦ４３－１８６、ＲＮＦ４３－１８７、ＲＮＦ４３－１９６、ＲＮＦ４３－２００、ＲＮＦ４３－２０１、ＲＮＦ４３－２０６、ＲＮＦ４３－２１０、ＲＮＦ４３－２１３、ＲＮＦ４３－２１７、ＲＮＦ４３－２２１、ＲＮＦ４３－２２４、ＲＮＦ４３－２５、ＲＮＦ４３－３１、ＲＮＦ４３－３３、ＲＮＦ４３－３５、ＲＮＦ４３－３８、ＲＮＦ４３－４１、ＲＮＦ４３－５３、ＲＮＦ４３－５６、ＲＮＦ４３－６１、ＲＮＦ４３－６７、ＲＮＦ４３－６９、ＲＮＦ４３－７１、ＲＮＦ４３－７４、ＲＮＦ４３－７５、ＲＮＦ４３－７６、ＲＮＦ４３－８０、ＲＮＦ４３－８６、ＲＮＦ４３－９０、ＺＮＲＦ３－１０１、ＺＮＲＦ３－１１７、ＺＮＲＦ３－１２８、ＺＮＲＦ３－１３１、ＺＮＲＦ３－１６３、ＺＮＲＦ３－１７、ＺＮＲＦ３－１７０、ＺＮＲＦ３－１７１、ＺＮＲＦ３－１７２、ＺＮＲＦ３－１７９、ＺＮＲＦ３－１８２、ＺＮＲＦ３－１９５、ＺＮＲＦ３－２１９、ＺＮＲＦ３－２２２、ＺＮＲＦ３－２２３、ＺＮＲＦ３－２３１、ＺＮＲＦ３－２３７、ＺＮＲＦ３－２４４、ＺＮＲＦ３－２４７、ＺＮＲＦ３－２５３、ＺＮＲＦ３－２５４、ＺＮＲＦ３－２５５、ＺＮＲＦ３－２６５、ＺＮＲＦ３－２６９、ＺＮＲＦ３－２７０、ＺＮＲＦ３－２７５、ＺＮＲＦ３－２７９、ＺＮＲＦ３－２８７、ＺＮＲＦ３－２９６、ＺＮＲＦ３－３０、ＺＮＲＦ３－３００、ＺＮＲＦ３－３０１、ＺＮＲＦ３－３０５、ＺＮＲＦ３－３１２、ＺＮＲＦ３－３１４、ＺＮＲＦ３－３２２、ＺＮＲＦ３－３２９、ＺＮＲＦ３－３５、ＺＮＲＦ３－５５、ＺＮＲＦ３－６、ＺＮＲＦ３－９０、ＲＮＦ４３－１、ＲＮＦ４３－２４、ＲＮＦ４３－８、ＲＮＦ４３－１２、ＲＮＦ４３－２０、ＲＮＦ４３－１１、ＲＮＦ４３－２３、ＲＮＦ４３－６、ＲＮＦ４３－５、ＲＮＦ４３－１５、ＲＮＦ４３－２、ＲＮＦ４３－１６、ＲＮＦ４３－１４、ＲＮＦ４３－１７、ＲＮＦ４３－２２、ＲＮＦ４３－９、ＲＮＦ４３－２１、ＲＮＦ４３－１３、ＲＮＦ４３－１９、ＺＮＲＦ３－３３１、ＺＮＲＦ３－３３３またはＺＮＲＦ３－３３２のうちのいずれか１つのＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む、請求項１６～１７または２０のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質。

【請求項２２】

前記タンパク質が、抗体ＲＮＦ４３－１０４、ＲＮＦ４３－１０６、ＲＮＦ４３－１０７、ＲＮＦ４３－１０８、ＲＮＦ４３－１１６、ＲＮＦ４３－１１７、ＲＮＦ４３－１２３、ＲＮＦ４３－１２６、ＲＮＦ４３－１２８、ＲＮＦ４３－１２９、ＲＮＦ４３－１３

０、ＲＮＦ４３－１３６、ＲＮＦ４３－１４５、ＲＮＦ４３－１５２、ＲＮＦ４３－１５６、ＲＮＦ４３－１６８、ＲＮＦ４３－１７０、ＲＮＦ４３－１７６、ＲＮＦ４３－１７７、ＲＮＦ４３－１７９、ＲＮＦ４３－１８０、ＲＮＦ４３－１８１、ＲＮＦ４３－１８６、ＲＮＦ４３－１８７、ＲＮＦ４３－１９６、ＲＮＦ４３－２００、ＲＮＦ４３－２０１、ＲＮＦ４３－２０６、ＲＮＦ４３－２１０、ＲＮＦ４３－２１３、ＲＮＦ４３－２１７、ＲＮＦ４３－２２１、ＲＮＦ４３－２２４、ＲＮＦ４３－２５、ＲＮＦ４３－３１、ＲＮＦ４３－３３、ＲＮＦ４３－３５、ＲＮＦ４３－３８、ＲＮＦ４３－４１、ＲＮＦ４３－５３、ＲＮＦ４３－５６、ＲＮＦ４３－６１、ＲＮＦ４３－６７、ＲＮＦ４３－６９、ＲＮＦ４３－７１、ＲＮＦ４３－７４、ＲＮＦ４３－７５、ＲＮＦ４３－７６、ＲＮＦ４３－８０、ＲＮＦ４３－８６、ＲＮＦ４３－９０、ＺＮＲＦ３－１０１、ＺＮＲＦ３－１１７、ＺＮＲＦ３－１２８、ＺＮＲＦ３－１３１、ＺＮＲＦ３－１６３、ＺＮＲＦ３－１７、ＺＮＲＦ３－１７０、ＺＮＲＦ３－１７１、ＺＮＲＦ３－１７２、ＺＮＲＦ３－１７９、ＺＮＲＦ３－１８２、ＺＮＲＦ３－１９５、ＺＮＲＦ３－２１９、ＺＮＲＦ３－２２２、ＺＮＲＦ３－２２３、ＺＮＲＦ３－２３１、ＺＮＲＦ３－２３７、ＺＮＲＦ３－２４４、ＺＮＲＦ３－２４７、ＺＮＲＦ３－２５３、ＺＮＲＦ３－２５４、ＺＮＲＦ３－２５５、ＺＮＲＦ３－２６５、ＺＮＲＦ３－２６９、ＺＮＲＦ３－２７０、ＺＮＲＦ３－２７５、ＺＮＲＦ３－２７９、ＺＮＲＦ３－２８７、ＺＮＲＦ３－２９６、ＺＮＲＦ３－３０、ＺＮＲＦ３－３００、ＺＮＲＦ３－３０１、ＺＮＲＦ３－３０５、ＺＮＲＦ３－３１２、ＺＮＲＦ３－３１４、ＺＮＲＦ３－３２２、ＺＮＲＦ３－３２９、ＺＮＲＦ３－３５、ＺＮＲＦ３－５５、ＺＮＲＦ３－６、ＺＮＲＦ３－９０、ＲＮＦ４３－１、ＲＮＦ４３－２４、ＲＮＦ４３－８、ＲＮＦ４３－１２、ＲＮＦ４３－２０、ＲＮＦ４３－１１、ＲＮＦ４３－２３、ＲＮＦ４３－６、ＲＮＦ４３－５、ＲＮＦ４３－１５、ＲＮＦ４３－２、ＲＮＦ４３－１６、ＲＮＦ４３－１４、ＲＮＦ４３－１７、ＲＮＦ４３－２２、ＲＮＦ４３－９、ＲＮＦ４３－２１、ＲＮＦ４３－１３、ＲＮＦ４３－１９、ＺＮＲＦ３－３３１、ＺＮＲＦ３－３３３またはＺＮＲＦ３－３３２のうちのいずれか１つの、（ａ）重鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ－Ｈ１）、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）、ならびに（ｂ）（ａ）軽鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ－Ｌ１）、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含む、請求項１６～２１のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質。

【請求項２３】

前記重鎖ＣＤＲおよび／または前記軽鎖ＣＤＲがＫａｂａｔ　ＣＤＲ、ＣｈｏｔｈｉａＣＤＲまたはＭｃＣａｌｌｕｍ　ＣＤＲである、請求項１８～２２のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質。

【請求項２４】

前記多重特異性結合タンパク質が、抗体ＲＮＦ４３－１０４、ＲＮＦ４３－１０６、ＲＮＦ４３－１０７、ＲＮＦ４３－１０８、ＲＮＦ４３－１１６、ＲＮＦ４３－１１７、ＲＮＦ４３－１２３、ＲＮＦ４３－１２６、ＲＮＦ４３－１２８、ＲＮＦ４３－１２９、ＲＮＦ４３－１３０、ＲＮＦ４３－１３６、ＲＮＦ４３－１４５、ＲＮＦ４３－１５２、ＲＮＦ４３－１５６、ＲＮＦ４３－１６８、ＲＮＦ４３－１７０、ＲＮＦ４３－１７６、ＲＮＦ４３－１７７、ＲＮＦ４３－１７９、ＲＮＦ４３－１８０、ＲＮＦ４３－１８１、ＲＮＦ４３－１８６、ＲＮＦ４３－１８７、ＲＮＦ４３－１９６、ＲＮＦ４３－２００、ＲＮＦ４３－２０１、ＲＮＦ４３－２０６、ＲＮＦ４３－２１０、ＲＮＦ４３－２１３、ＲＮＦ４３－２１７、ＲＮＦ４３－２２１、ＲＮＦ４３－２２４、ＲＮＦ４３－２５、ＲＮＦ４３－３１、ＲＮＦ４３－３３、ＲＮＦ４３－３５、ＲＮＦ４３－３８、ＲＮＦ４３－４１、ＲＮＦ４３－５３、ＲＮＦ４３－５６、ＲＮＦ４３－６１、ＲＮＦ４３－６７、ＲＮＦ４３－６９、ＲＮＦ４３－７１、ＲＮＦ４３－７４、ＲＮＦ４３－７５、ＲＮＦ４３－７６、ＲＮＦ４３－８０、ＲＮＦ４３－８６、ＲＮＦ４３－９０、ＺＮＲＦ３－１０１、ＺＮＲＦ３－１１７、ＺＮＲＦ３－１２８、ＺＮＲＦ３－１３１、ＺＮＲＦ３－１６３、ＺＮＲＦ３－１７、ＺＮＲＦ３－１７０、ＺＮＲＦ３－１７１、ＺＮＲＦ３－１７２、ＺＮＲＦ３－１７９、ＺＮＲＦ３－１８２、ＺＮＲＦ３－１９５、ＺＮＲＦ３－２１９、

ＺＮＲＦ３－２２２、ＺＮＲＦ３－２２３、ＺＮＲＦ３－２３１、ＺＮＲＦ３－２３７、ＺＮＲＦ３－２４４、ＺＮＲＦ３－２４７、ＺＮＲＦ３－２５３、ＺＮＲＦ３－２５４、ＺＮＲＦ３－２５５、ＺＮＲＦ３－２６５、ＺＮＲＦ３－２６９、ＺＮＲＦ３－２７０、ＺＮＲＦ３－２７５、ＺＮＲＦ３－２７９、ＺＮＲＦ３－２８７、ＺＮＲＦ３－２９６、ＺＮＲＦ３－３０、ＺＮＲＦ３－３００、ＺＮＲＦ３－３０１、ＺＮＲＦ３－３０５、ＺＮＲＦ３－３１２、ＺＮＲＦ３－３１４、ＺＮＲＦ３－３２２、ＺＮＲＦ３－３２９、ＺＮＲＦ３－３５、ＺＮＲＦ３－５５、ＺＮＲＦ３－６、ＺＮＲＦ３－９０、ＲＮＦ４３－１、ＲＮＦ４３－２４、ＲＮＦ４３－８、ＲＮＦ４３－１２、ＲＮＦ４３－２０、ＲＮＦ４３－１１、ＲＮＦ４３－２３、ＲＮＦ４３－６、ＲＮＦ４３－５、ＲＮＦ４３－１５、ＲＮＦ４３－２、ＲＮＦ４３－１６、ＲＮＦ４３－１４、ＲＮＦ４３－１７、ＲＮＦ４３－２２、ＲＮＦ４３－９、ＲＮＦ４３－２１、ＲＮＦ４３－１３、ＲＮＦ４３－１９、ＺＮＲＦ３－３３１、ＺＮＲＦ３－３３３またはＺＮＲＦ３－３３２のうちのいずれか１つの重鎖可変領域（ＶＨ）と少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一のアミノ酸配列を含むＶＨを含む、請求項１６～２３のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質。

【請求項２５】

前記多重特異性結合タンパク質が、抗体ＲＮＦ４３－１０４、ＲＮＦ４３－１０６、ＲＮＦ４３－１０７、ＲＮＦ４３－１０８、ＲＮＦ４３－１１６、ＲＮＦ４３－１１７、ＲＮＦ４３－１２３、ＲＮＦ４３－１２６、ＲＮＦ４３－１２８、ＲＮＦ４３－１２９、ＲＮＦ４３－１３０、ＲＮＦ４３－１３６、ＲＮＦ４３－１４５、ＲＮＦ４３－１５２、ＲＮＦ４３－１５６、ＲＮＦ４３－１６８、ＲＮＦ４３－１７０、ＲＮＦ４３－１７６、ＲＮＦ４３－１７７、ＲＮＦ４３－１７９、ＲＮＦ４３－１８０、ＲＮＦ４３－１８１、ＲＮＦ４３－１８６、ＲＮＦ４３－１８７、ＲＮＦ４３－１９６、ＲＮＦ４３－２００、ＲＮＦ４３－２０１、ＲＮＦ４３－２０６、ＲＮＦ４３－２１０、ＲＮＦ４３－２１３、ＲＮＦ４３－２１７、ＲＮＦ４３－２２１、ＲＮＦ４３－２２４、ＲＮＦ４３－２５、ＲＮＦ４３－３１、ＲＮＦ４３－３３、ＲＮＦ４３－３５、ＲＮＦ４３－３８、ＲＮＦ４３－４１、ＲＮＦ４３－５３、ＲＮＦ４３－５６、ＲＮＦ４３－６１、ＲＮＦ４３－６７、ＲＮＦ４３－６９、ＲＮＦ４３－７１、ＲＮＦ４３－７４、ＲＮＦ４３－７５、ＲＮＦ４３－７６、ＲＮＦ４３－８０、ＲＮＦ４３－８６、ＲＮＦ４３－９０、ＺＮＲＦ３－１０１、ＺＮＲＦ３－１１７、ＺＮＲＦ３－１２８、ＺＮＲＦ３－１３１、ＺＮＲＦ３－１６３、ＺＮＲＦ３－１７、ＺＮＲＦ３－１７０、ＺＮＲＦ３－１７１、ＺＮＲＦ３－１７２、ＺＮＲＦ３－１７９、ＺＮＲＦ３－１８２、ＺＮＲＦ３－１９５、ＺＮＲＦ３－２１９、ＺＮＲＦ３－２２２、ＺＮＲＦ３－２２３、ＺＮＲＦ３－２３１、ＺＮＲＦ３－２３７、ＺＮＲＦ３－２４４、ＺＮＲＦ３－２４７、ＺＮＲＦ３－２５３、ＺＮＲＦ３－２５４、ＺＮＲＦ３－２５５、ＺＮＲＦ３－２６５、ＺＮＲＦ３－２６９、ＺＮＲＦ３－２７０、ＺＮＲＦ３－２７５、ＺＮＲＦ３－２７９、ＺＮＲＦ３－２８７、ＺＮＲＦ３－２９６、ＺＮＲＦ３－３０、ＺＮＲＦ３－３００、ＺＮＲＦ３－３０１、ＺＮＲＦ３－３０５、ＺＮＲＦ３－３１２、ＺＮＲＦ３－３１４、ＺＮＲＦ３－３２２、ＺＮＲＦ３－３２９、ＺＮＲＦ３－３５、ＺＮＲＦ３－５５、ＺＮＲＦ３－６、ＺＮＲＦ３－９０、ＲＮＦ４３－１、ＲＮＦ４３－２４、ＲＮＦ４３－８、ＲＮＦ４３－１２、ＲＮＦ４３－２０、ＲＮＦ４３－１１、ＲＮＦ４３－２３、ＲＮＦ４３－６、ＲＮＦ４３－５、ＲＮＦ４３－１５、ＲＮＦ４３－２、ＲＮＦ４３－１６、ＲＮＦ４３－１４、ＲＮＦ４３－１７、ＲＮＦ４３－２２、ＲＮＦ４３－９、ＲＮＦ４３－２１、ＲＮＦ４３－１３、ＲＮＦ４３－１９、ＺＮＲＦ３－３３１、ＺＮＲＦ３－３３３またはＺＮＲＦ３－３３２のうちのいずれか１つの軽鎖可変領域（ＶＬ）と少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一のアミノ酸配列を含むＶＬを含む、請求項１６～２４のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質。

【請求項２６】

前記多重特異性結合タンパク質が、抗体ＲＮＦ４３－１０４、ＲＮＦ４３－１０６、ＲＮＦ４３－１０７、ＲＮＦ４３－１０８、ＲＮＦ４３－１１６、ＲＮＦ４３－１１７、Ｒ

ＮＦ４３－１２３、ＲＮＦ４３－１２６、ＲＮＦ４３－１２８、ＲＮＦ４３－１２９、ＲＮＦ４３－１３０、ＲＮＦ４３－１３６、ＲＮＦ４３－１４５、ＲＮＦ４３－１５２、ＲＮＦ４３－１５６、ＲＮＦ４３－１６８、ＲＮＦ４３－１７０、ＲＮＦ４３－１７６、ＲＮＦ４３－１７７、ＲＮＦ４３－１７９、ＲＮＦ４３－１８０、ＲＮＦ４３－１８１、ＲＮＦ４３－１８６、ＲＮＦ４３－１８７、ＲＮＦ４３－１９６、ＲＮＦ４３－２００、ＲＮＦ４３－２０１、ＲＮＦ４３－２０６、ＲＮＦ４３－２１０、ＲＮＦ４３－２１３、ＲＮＦ４３－２１７、ＲＮＦ４３－２２１、ＲＮＦ４３－２２４、ＲＮＦ４３－２５、ＲＮＦ４３－３１、ＲＮＦ４３－３３、ＲＮＦ４３－３５、ＲＮＦ４３－３８、ＲＮＦ４３－４１、ＲＮＦ４３－５３、ＲＮＦ４３－５６、ＲＮＦ４３－６１、ＲＮＦ４３－６７、ＲＮＦ４３－６９、ＲＮＦ４３－７１、ＲＮＦ４３－７４、ＲＮＦ４３－７５、ＲＮＦ４３－７６、ＲＮＦ４３－８０、ＲＮＦ４３－８６、ＲＮＦ４３－９０、ＺＮＲＦ３－１０１、ＺＮＲＦ３－１１７、ＺＮＲＦ３－１２８、ＺＮＲＦ３－１３１、ＺＮＲＦ３－１６３、ＺＮＲＦ３－１７、ＺＮＲＦ３－１７０、ＺＮＲＦ３－１７１、ＺＮＲＦ３－１７２、ＺＮＲＦ３－１７９、ＺＮＲＦ３－１８２、ＺＮＲＦ３－１９５、ＺＮＲＦ３－２１９、ＺＮＲＦ３－２２２、ＺＮＲＦ３－２２３、ＺＮＲＦ３－２３１、ＺＮＲＦ３－２３７、ＺＮＲＦ３－２４４、ＺＮＲＦ３－２４７、ＺＮＲＦ３－２５３、ＺＮＲＦ３－２５４、ＺＮＲＦ３－２５５、ＺＮＲＦ３－２６５、ＺＮＲＦ３－２６９、ＺＮＲＦ３－２７０、ＺＮＲＦ３－２７５、ＺＮＲＦ３－２７９、ＺＮＲＦ３－２８７、ＺＮＲＦ３－２９６、ＺＮＲＦ３－３０、ＺＮＲＦ３－３００、ＺＮＲＦ３－３０１、ＺＮＲＦ３－３０５、ＺＮＲＦ３－３１２、ＺＮＲＦ３－３１４、ＺＮＲＦ３－３２２、ＺＮＲＦ３－３２９、ＺＮＲＦ３－３５、ＺＮＲＦ３－５５、ＺＮＲＦ３－６、ＺＮＲＦ３－９０、ＲＮＦ４３－１、ＲＮＦ４３－２４、ＲＮＦ４３－８、ＲＮＦ４３－１２、ＲＮＦ４３－２０、ＲＮＦ４３－１１、ＲＮＦ４３－２３、ＲＮＦ４３－６、ＲＮＦ４３－５、ＲＮＦ４３－１５、ＲＮＦ４３－２、ＲＮＦ４３－１６、ＲＮＦ４３－１４、ＲＮＦ４３－１７、ＲＮＦ４３－２２、ＲＮＦ４３－９、ＲＮＦ４３－２１、ＲＮＦ４３－１３、ＲＮＦ４３－１９、ＺＮＲＦ３－３３１、ＺＮＲＦ３－３３３またはＺＮＲＦ３－３３２のうちのいずれか１つの重鎖可変領域（ＶＨ）のアミノ酸配列を含むＶＨを含む、請求項１６～２５のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質。

【請求項２７】

前記多重特異性結合タンパク質が、抗体ＲＮＦ４３－１０４、ＲＮＦ４３－１０６、ＲＮＦ４３－１０７、ＲＮＦ４３－１０８、ＲＮＦ４３－１１６、ＲＮＦ４３－１１７、ＲＮＦ４３－１２３、ＲＮＦ４３－１２６、ＲＮＦ４３－１２８、ＲＮＦ４３－１２９、ＲＮＦ４３－１３０、ＲＮＦ４３－１３６、ＲＮＦ４３－１４５、ＲＮＦ４３－１５２、ＲＮＦ４３－１５６、ＲＮＦ４３－１６８、ＲＮＦ４３－１７０、ＲＮＦ４３－１７６、ＲＮＦ４３－１７７、ＲＮＦ４３－１７９、ＲＮＦ４３－１８０、ＲＮＦ４３－１８１、ＲＮＦ４３－１８６、ＲＮＦ４３－１８７、ＲＮＦ４３－１９６、ＲＮＦ４３－２００、ＲＮＦ４３－２０１、ＲＮＦ４３－２０６、ＲＮＦ４３－２１０、ＲＮＦ４３－２１３、ＲＮＦ４３－２１７、ＲＮＦ４３－２２１、ＲＮＦ４３－２２４、ＲＮＦ４３－２５、ＲＮＦ４３－３１、ＲＮＦ４３－３３、ＲＮＦ４３－３５、ＲＮＦ４３－３８、ＲＮＦ４３－４１、ＲＮＦ４３－５３、ＲＮＦ４３－５６、ＲＮＦ４３－６１、ＲＮＦ４３－６７、ＲＮＦ４３－６９、ＲＮＦ４３－７１、ＲＮＦ４３－７４、ＲＮＦ４３－７５、ＲＮＦ４３－７６、ＲＮＦ４３－８０、ＲＮＦ４３－８６、ＲＮＦ４３－９０、ＺＮＲＦ３－１０１、ＺＮＲＦ３－１１７、ＺＮＲＦ３－１２８、ＺＮＲＦ３－１３１、ＺＮＲＦ３－１６３、ＺＮＲＦ３－１７、ＺＮＲＦ３－１７０、ＺＮＲＦ３－１７１、ＺＮＲＦ３－１７２、ＺＮＲＦ３－１７９、ＺＮＲＦ３－１８２、ＺＮＲＦ３－１９５、ＺＮＲＦ３－２１９、ＺＮＲＦ３－２２２、ＺＮＲＦ３－２２３、ＺＮＲＦ３－２３１、ＺＮＲＦ３－２３７、ＺＮＲＦ３－２４４、ＺＮＲＦ３－２４７、ＺＮＲＦ３－２５３、ＺＮＲＦ３－２５４、ＺＮＲＦ３－２５５、ＺＮＲＦ３－２６５、ＺＮＲＦ３－２６９、ＺＮＲＦ３－２７０、ＺＮＲＦ３－２７５、ＺＮＲＦ３－２７９、ＺＮＲＦ３－２８７、ＺＮＲＦ３－２９６、ＺＮＲＦ３－３０、ＺＮＲＦ３－３００、ＺＮＲＦ３－３０１、ＺＮＲＦ３－３０５、Ｚ

ＮＲＦ３－３１２、ＺＮＲＦ３－３１４、ＺＮＲＦ３－３２２、ＺＮＲＦ３－３２９、ＺＮＲＦ３－３５、ＺＮＲＦ３－５５、ＺＮＲＦ３－６、ＺＮＲＦ３－９０、ＲＮＦ４３－１、ＲＮＦ４３－２４、ＲＮＦ４３－８、ＲＮＦ４３－１２、ＲＮＦ４３－２０、ＲＮＦ４３－１１、ＲＮＦ４３－２３、ＲＮＦ４３－６、ＲＮＦ４３－５、ＲＮＦ４３－１５、ＲＮＦ４３－２、ＲＮＦ４３－１６、ＲＮＦ４３－１４、ＲＮＦ４３－１７、ＲＮＦ４３－２２、ＲＮＦ４３－９、ＲＮＦ４３－２１、ＲＮＦ４３－１３、ＲＮＦ４３－１９、ＺＮＲＦ３－３３１、ＺＮＲＦ３－３３３またはＺＮＲＦ３－３３２のうちのいずれか１つの軽鎖可変領域（ＶＬ）のアミノ酸配列を含むＶＬを含む、請求項１６～２６のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質。

【請求項２８】

前記タンパク質が、５０ｎＭ未満または１０ｎＭ未満または１ｎＭ未満または０．５ｎＭ未満または０．０５ｎＭ未満または５０ｎＭ～１０ｎＭまたは１０ｎＭ～１ｎＭまたは１ｎＭ～０．５ｎＭまたは０．５ｎＭ～０．０５ｎＭまたは０．０５ｎＭ～０．０１ｎＭの、ＺＮＲＦ３またはＲＮＦ４３に対する結合親和性を有する、請求項１６～２７のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質。

【請求項２９】

前記タンパク質が、ラット抗ヒトＲＮＦ４３　Ｂ細胞抗体、ラット抗ヒトＺＮＲＦ３　Ｂ細胞抗体、ウサギ抗ヒトＲＮＦ４３　Ｂ細胞抗体またはウサギ抗ヒトＺＮＲＦ３　Ｂ細胞抗体の重鎖可変領域および／または軽鎖可変領域を含む多重特異性抗体である、請求項１６～２８のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質。

【請求項３０】

前記タンパク質が、２＋１　ＦｖＩｇＧまたは２＋１　ＦａｂＩｇＧフォーマットを含む三重特異性抗体であり、ＺＮＲＦ３とＲＮＦ４３との両方および少なくとも１つの第２の細胞表面タンパク質に結合し、場合によって、ＦＺＤおよびＬＲＰ６へのＺＮＲＦ３またはＲＮＦ４３の結合を遮断しない、請求項１６～２９のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質。

【請求項３１】

前記タンパク質が、キメラである重鎖可変領域もしくは軽鎖可変領域を含む多重特異性抗体であるか、または前記可変領域がヒト化されている、請求項１～３０のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質。

【請求項３２】

前記タンパク質が、野生型ヒトＦｃ領域を含む、請求項１～７または９～３１のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質。

【請求項３３】

前記Ｆｃ領域が、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３またはＩｇＧ４　Ｆｃ領域である、請求項３２に記載の多重特異性結合タンパク質。

【請求項３４】

前記タンパク質が、エフェクター機能を有するＦｃ領域を含む、請求項１～３３のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質。

【請求項３５】

前記タンパク質が、ＬＡＬＡＰＧ変異またはＮ２９７位の置換、例えば、Ｎ２９７ＧもしくはＮ２９７Ｑを含むヒトＩｇＧ１　Ｆｃ領域を含み、かつ／または前記Ｆｃ領域が、エフェクター機能を欠く、請求項１～３２のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質。

【請求項３６】

前記第２の細胞表面タンパク質が、受容体チロシンキナーゼ、成長因子受容体、サイトカイン、ムチン、Ｓｉｇｌｅｃ受容体もしくは免疫チェックポイント調節因子であるか、またはＨＥＲ２、ＨＥＲ３、ＩＧＦ１Ｒ、ＥＧＦＲ、ＦＧＦＲ、ＶＥＧＦＲ、ＰＤＧＦＲ、ＥｐＣＡＭ、ＦＺＤ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ４、ＰＤ－１、ＴＩＭ３、ＬＡＧ３、ＴＩＧＩＴ、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＤ２５、ＩＬＴ－２、ＩＬＴ－３、ＩＬＴ－４、ＩＬＴ－５

、ＬＡＩＲ－１、ＰＥＣＡＭ－１（ＣＤ３１）、ＰＩＬＲ－アルファ、ＳＩＲＬ－１もしくはＳＩＲＰ－アルファである、請求項１～３５のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質。

【請求項３７】

前記第２の細胞表面タンパク質が、ＨＥＲ２、ＥＧＦＲまたはＩＧＦ１Ｒである、請求項３６に記載の多重特異性結合タンパク質。

【請求項３８】

前記タンパク質が、抗ＨＥＲ２抗体、例えば、４Ｄ５、７Ｃ２もしくは２Ｃ４、または抗ＩＧＦ１Ｒ抗体、例えば、シクスツムマブ、ガニツマブ、ダロツズマブ、フィギツムマブ、ロバツムマブ、テプロツムマブもしくはイスチラツマブの重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む、請求項１～３７のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質。

【請求項３９】

請求項１～３８のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質をコードする、単離された核酸または核酸セット。

【請求項４０】

請求項３９に記載の核酸または核酸セットを含む、宿主細胞。

【請求項４１】

請求項１～３８のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質を作製する方法であって、前記タンパク質の発現に適した条件下において請求項４０に記載の宿主細胞を培養することを含む、方法。

【請求項４２】

前記宿主細胞から前記タンパク質を回収することをさらに含む、請求項４１に記載の方法。

【請求項４３】

請求項４２に記載の方法によって作製される、多重特異性結合タンパク質。

【請求項４４】

請求項１～３８のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質と薬学的に許容され得る担体とを含む、医薬組成物。

【請求項４５】

薬として使用するための、請求項１～３８のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質または請求項４４に記載の医薬組成物。

【請求項４６】

対象のがん、自己免疫症状、炎症症状、神経変性症状または感染症の治療において使用するための、請求項１～３８のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質または請求項４４に記載の医薬組成物。

【請求項４７】

細胞表面タンパク質のレベルの低下を必要とする対象において細胞表面タンパク質のレベルを低下させる際に使用するための、請求項１～３８のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質または請求項４４に記載の医薬組成物であって、場合によって、前記対象が、がん、自己免疫症状、炎症症状、神経変性症状または感染症を有する、請求項１～３８のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質または請求項４４に記載の医薬組成物。

【請求項４８】

がん、自己免疫症状、炎症症状、神経変性症状または感染症を有する対象などの対象において免疫応答を増加させる際に使用するための、請求項１～３８のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質または請求項４４に記載の医薬組成物。

【請求項４９】

（ａ）前記対象が、ＲＮＦ４３に変異を有し、前記多重特異性結合タンパク質が、ＲＮＦ４３に結合しないもしくはＲＮＦ４３を活性化しないか、または（ｂ）前記対象が、ＺＮＲＦ３に変異を有し、前記多重特異性結合タンパク質が、ＺＮＲＦ３に結合しないもし

くはＺＮＲＦ３を活性化しない、請求項４６～４８のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質。
【請求項５０】
対象のがん、自己免疫症状、炎症症状、神経変性症状または感染症を治療するための薬の製造における、請求項１～３８のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質または請求項４４に記載の医薬組成物の使用。
【請求項５１】
細胞表面タンパク質のレベルの低下を必要とする対象において細胞表面タンパク質のレベルを低下させるための薬の製造における、請求項１～３８のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質または請求項４４に記載の医薬組成物の使用であって、場合によって、前記対象が、がん、自己免疫症状、炎症症状、神経変性症状または感染症を有する、使用。
【請求項５２】
がん、自己免疫症状、炎症症状、神経変性症状または感染症を有する対象などの対象において免疫応答を増加させるための薬の製造における、請求項１～３８のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質または請求項４４に記載の医薬組成物の使用。
【請求項５３】
（ａ）前記対象が、ＲＮＦ４３に変異を有し、前記多重特異性結合タンパク質が、ＲＮＦ４３に結合しないもしくはＲＮＦ４３を活性化しないか、または（ｂ）前記対象が、ＺＮＲＦ３に変異を有し、前記多重特異性結合タンパク質が、ＺＮＲＦ３に結合しないもしくはＺＮＲＦ３を活性化しない、請求項５０～５２のいずれか１項に記載の使用。
【請求項５４】
がん、自己免疫症状、炎症症状、神経変性症状または感染症の治療を必要とする対象においてがん、自己免疫症状、炎症症状、神経変性症状または感染症を治療する方法であって、有効量の請求項１～３８のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質または請求項４４に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、方法。
【請求項５５】
細胞表面タンパク質のレベルの低下を必要とする対象において細胞表面タンパク質のレベルを低下させる方法であって、前記方法が、有効量の請求項１～３８のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質または請求項４４に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含み、場合によって、前記対象が、がん、自己免疫症状、炎症症状、神経変性症状または感染症を有する、方法。
【請求項５６】
免疫応答の増大を必要とする対象において免疫応答を増大させる方法であって、前記方法が、有効量の請求項１～３８のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質または請求項４４に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含み、場合によって、前記対象が、がん、自己免疫症状、炎症症状、神経変性症状または感染症を有する、方法。
【請求項５７】
（ａ）前記対象が、ＲＮＦ４３に変異を有し、前記多重特異性結合タンパク質が、ＲＮＦ４３に結合しないもしくはＲＮＦ４３を活性化しないか、または（ｂ）前記対象が、ＺＮＲＦ３に変異を有し、前記多重特異性結合タンパク質が、ＺＮＲＦ３に結合しないもしくはＺＮＲＦ３を活性化しない、請求項５４～５６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５８】
前記方法が、前記多重特異性結合タンパク質を投与する前に、前記対象がＲＮＦ４３またはＺＮＲＦ３に変異を有するかを判定することをさらに含み、（ａ）前記対象が、ＲＮＦ４３に変異を有する場合、前記多重特異性結合タンパク質は、ＲＮＦ４３に結合しないかまたはＲＮＦ４３を活性化しない、かつ（ｂ）前記対象がＺＮＲＦ３に変異を有する場合、前記多重特異性結合タンパク質は、ＺＮＲＦ３に結合しないかまたはＺＮＲＦ３を活性化しない、請求項５４～５６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５９】

前記対象ががんを有し、前記がんがＲＮＦ４３またはＺＮＲＦ３に変異を含む、請求項４９、５３、５７または５８のいずれか１項に記載の、多重特異性結合タンパク質、使用または方法。

【請求項６０】

インビトロまたは対象のインビボで細胞サンプルまたは組織サンプル中の造血細胞の表面上の細胞表面タンパク質のレベルを低下させる方法であって、前記細胞もしくは組織サンプルまたは前記対象にそれぞれ請求項１４に記載の多重特異性結合タンパク質を投与することを含む、方法。

【請求項６１】

インビトロまたは対象のインビボで細胞サンプルまたは組織サンプル中の精巣細胞の表面上の細胞表面タンパク質のレベルを低下させる方法であって、前記細胞もしくは組織サンプルまたは前記対象にそれぞれ請求項１５に記載の多重特異性結合タンパク質を投与することを含む、方法。

【請求項６２】

請求項１～３８のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質または請求項３９に記載の核酸もしくは核酸セットまたは請求項４０に記載の宿主細胞を含むキットであって、前記タンパク質を発現もしくは精製するための１つ以上の試薬および／または前記タンパク質を細胞もしくは組織サンプルとインビトロでインキュベートして、前記サンプル中の細胞表面タンパク質のレベルを低下させるための１つ以上の試薬をさらに含む、キット。

【請求項６３】

細胞サンプルまたは組織サンプル中の細胞表面タンパク質のレベルをインビトロで低下させる方法であって、前記サンプルを請求項１～３８のいずれか１項に記載の多重特異性結合タンパク質または請求項６２に記載のキットとともにインキュベートすることを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

本出願は、２０２１年２月３日に出願された米国仮出願第６３／１４５，３３６号；２０２１年７月１日に出願された米国仮出願第６３／２１７，４７０号；および２０２１年１１月１日に出願された米国仮出願第６３／２７４，２８８号の優先権を主張する。これらの各仮出願の開示は、それらの全体が参照により本明細書に援用される。

【０００２】

配列表

本出願は、参照により本明細書中に援用される、５０１ＫＢのサイズを有する、２０２２年２月１日に作成された「０１１６４－００１１－００　ＰＣＴ＿ＳＴ　２５」と題するコンピュータ可読形式の配列表を含む。

【０００３】

分野

本開示は、細胞表面タンパク質の標的化分解のための多重特異性抗体プラットフォームに関する。本開示は、少なくとも１つの膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼタンパク質および少なくとも１つの細胞表面タンパク質、例えば、分解を目的とした細胞表面タンパク質を標的化する多重特異性抗体などの多重特異性（例えば、二重特異性または三重特異性）結合分子、ならびにその使用方法に関する。

【背景技術】

【０００４】

背景

目的タンパク質の分解を標的化する目的で、様々なプラットフォームが構築されている。例えば、ＰＲＯＴＡＣ（タンパク質分解標的化キメラ）は、分解のために細胞質タンパ

ク質を２６Ｓプロテオソームに標的化するように意図された小分子構築物である。これは、ユビキチンＥ３リガーゼに結合するドメイン、分解の標的となるタンパク質（すなわち、目的タンパク質）に結合するドメイン、およびこれら２つの結合ドメインを連結するリンカー分子を含み得る。しかしながら、ＰＲＯＴＡＣは、細胞質タンパク質ドメインを標的化するものであり、これは、このアプローチをある特定の膜結合タンパク質標的または細胞表面タンパク質標的では使用できないことを意味する。（例えば、Ａｈｎ　ｅｔ　ａｌ．，ＣｈｅｍＲｘｉｖ，ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．２６４３４／ｃｈｅｍｒｘｉｖ．１２７３６７７８．ｖ　１，投稿日２０２０年７月３０日を参照のこと）。ＬＹＴＡＣ（リソソーム標的化キメラ）構築物は、例えば、目的の膜タンパク質に結合する多価構築物であって、カチオン非依存性マンノース－６－リン酸受容体（ＣＩ－Ｍ６ＰＲ）に結合するマンノース－６－リン酸などのリガンドも含む、多価構築物である。標的化された膜タンパク質をＣＩ－Ｍ６ＰＲに連結することにより、そのタンパク質が分解のためにリソソームに導かれる。同文献を参照のこと。しかしながら、ＬＹＴＡＣは、ＰＲＯＴＡＣとは異なり、例えばマンノース－６－リン酸への化学的コンジュゲーションを必要とし、このコンジュゲーションは、製品の不均一性を回避するなどのために、製造中に制御される必要があり得る。さらに、ＣＩ－Ｍ６ＰＲは、ほぼすべての組織において発現されるので、この手法は、特定の組織におけるタンパク質を選択的に分解するためには有用でない場合がある。細胞表面Ｅ３ユビキチンリガーゼであるＲＮＦ４３と細胞表面免疫チェックポイントタンパク質であるＰＤ－Ｌ１とに結合する二重特異性抗体が、Ｃｏｔｔｏｎら（Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．２０２１，ｈｔｔｐｓ：／／ｄｘ．ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１０２１／ｊａｃｓ．０ｃ１０００８で入手可能）によって記載された。インビトロにおいてその二重特異性抗体に曝露された腫瘍細胞株におけるＰＤ－Ｌ１のリソソーム分解が実証された。ＷＯ２０２１／１７６０３４には、タグ化Ｅ３リガーゼを一過性に発現するＨＥＫ２９３Ｔ細胞において、同様に一過性に発現されたタグ化細胞表面タンパク質を分解することができる二重特異性一本鎖（ＶＨＨ）「抗タグ」抗体が記載されている。しかしながら、内因性Ｅ３リガーゼを発現する細胞における内因性細胞表面タンパク質の分解効率およびインビボでの有効性を含む、このアプローチの一般的な適用可能性は、細胞表面リガーゼに対する抗体を利用するプラットフォームの最適な属性と同様に、未知のままである。

【発明の概要】

【０００５】

概要

本開示は、少なくとも１つの膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼ（例えば、ＲＮＦ４３もしくはＺＮＲＦ３、またはＲＮＦ１２８、ＲＮＦ１３０、ＲＮＦ１３３、ＲＮＦ１４８、ＲＮＦ１４９、ＲＮＦ１５０、ＲＮＦ１６７もしくはＺＮＲＦ４）または他の細胞表面リガーゼならびに分解を目的とした細胞表面タンパク質に結合する多重特異性（例えば、二重特異性または三重特異性）抗体などの多重特異性結合タンパク質を使用する膜結合タンパク質および細胞表面タンパク質の標的分解に対する改善されたアプローチに関する。それらの多重特異性結合タンパク質は、膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼを使用して、例えば、目的の細胞表面タンパク質を分解のためにリソソームに標的化する。亜鉛およびＲＩＮＧフィンガー３（ＺＮＲＦ３）およびそのホモログであるＲＩＮＧフィンガー４３（ＲＮＦ４３）は、通常、細胞表面上のＦｒｉｚｚｌｅｄ（ＦＺＤ）およびＬＲＰ６受容体の分解および代謝回転を促進する例示的な膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼである（Ｈａｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ　４８５：１９５－２００（２０１２）；Ｋｏｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ　４８８：６６５－６６９（２０１２））。ＲＮＦ４３およびＺＮＲＦ３は、Ｗｎｔシグナル伝達経路のメンバーでもあり、例えば、ある特定のタイプのがんにおいて活性化され得る。（例えば、図１Ｃを参照のこと）。したがって、様々ながん由来の腫瘍細胞は、他の細胞と比較して、比較的高レベルのＲＮＦ４３およびＺＮＲＦ３を発現し得、いくつかの実施形態では、腫瘍細胞における標的タンパク質の選択的分解を可能にし得る。種々の他の膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼもまた、本明細書中の多重特異性結合タ

ンパク質の標的として使用され得る。多重特異性抗体の最適な属性（例えば、最適化された結合親和性および多重特異性フォーマットを含む）も本明細書中に提供される。いくつかの実施形態において、本明細書中の多重特異性結合タンパク質は、ＰＲＯＴＡＢ（「タンパク質分解標的化抗体」）と呼ばれる。

【０００６】

本開示は、膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼおよび破壊のための細胞表面タンパク質を標的化する多重特異性結合タンパク質の一般的なプラットフォームを提供することに加えて、そのような多重特異性抗体および結合タンパク質を構築する際に有用であり得る、ＲＮＦ４３またはＺＮＲＦ３を標的化する種々の抗体重鎖可変領域および抗体軽鎖可変領域も提供する。本明細書中の結合タンパク質は、いくつかの実施形態では、例えば、以下に限定されないが、Ｗｎｔ経路が活性化され、膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼを発現する細胞において、例えば、疾患進行に寄与するタンパク質を分解するために治療的に使用され得る。例えば、直腸結腸がん（ＣＲＣ）などのある特定のがんは、ＲＮＦ４３およびＺＮＲＦ３の過剰発現を特徴とする。したがって、これらのリガーゼの一方または両方を標的化する本明細書中の多重特異性結合タンパク質は、それらの細胞がこれらのタンパク質を過剰発現することに起因してがん細胞に選択的に標的化され得る。本明細書中の結合タンパク質はまた、例えば、細胞培養または組織アッセイにおいて特定の膜タンパク質を分解し、それによってそのレベルを低下させ、その関連シグナル伝達をノックダウンするためにインビトロで使用され得る。例えば、ある特定のＥ３ユビキチンリガーゼ（例えば、ＲＮＦ１３０、ＲＮＦ１４９およびＲＮＦ１６７）が、造血細胞において発現されており、いくつかの実施形態において、それらのリガーゼを標的化する多重特異性結合タンパク質が、インビボまたはインビトロにおいて造血細胞を標的化するために使用され得る。同様に、ＲＮＦ１３３およびＲＮＦ１４８などのＥ３ユビキチンリガーゼは、精巣細胞において発現されており、それらのリガーゼを標的化する多重特異性結合タンパク質は、いくつかの実施形態において、インビボまたはインビトロで精巣細胞を標的化するために使用され得る。

【０００７】

本発明は、とりわけ、少なくとも第１の細胞表面標的タンパク質および第２の細胞表面タンパク質に結合する多重特異性結合タンパク質を提供し、その第１の細胞表面標的タンパク質は、膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼである。いくつかの態様において、多重特異性結合タンパク質は、その多重特異性結合タンパク質の非存在下で観察されるレベルと比較して、細胞の表面上の第２の細胞表面タンパク質のレベルを低下させる。ある特定の態様において、多重特異性結合タンパク質は、その多重特異性結合タンパク質の非存在下で観察されるレベルと比較して、インビトロで細胞の表面上の第２の細胞表面タンパク質のレベルを低下させる。いくつかのそのような場合において、多重特異性結合タンパク質は、フローサイトメトリーまたは発光アッセイによって測定されるとき、インビトロで細胞の表面上の第２の細胞表面タンパク質のレベルを低下させる。場合によっては、多重特異性結合タンパク質は、その多重特異性結合タンパク質の非存在下またはインビトロとインビボの両方において観察されるレベルと比較して、インビボにおける細胞の表面上の第２の細胞表面タンパク質のレベルを低下させる。

【０００８】

いくつかの態様において、本明細書中の多重特異性結合タンパク質は、多重特異性抗体である。例えば、いくつかの態様において、そのタンパク質は、二重特異性または三重特異性抗体、例えば１＋１　ＦａｂＩｇＧ、１＋１　ＦｖＩｇＧ、２＋１　ＦｖＩｇＧ、２＋１　ＦａｂＩｇＧ、１アームＦｖＩｇＧまたは１アームＦａｂＩｇＧである。いくつかのそのような場合において、タンパク質は、少なくとも１つのノブ・イントゥ・ホール修飾を含むＩｇＧ　Ｆｃ領域を含む。

【０００９】

いくつかの態様において、膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼは、触媒活性を有さず、触媒活性の欠如は、細胞表面分解アッセイにおいて判定される。他の態様において、膜貫通Ｅ

３ユビキチンリガーゼは、触媒活性を有し、触媒活性の存在は、細胞表面分解アッセイにおいて判定される。

【００１０】

いくつかの態様において、本明細書中の多重特異性結合タンパク質は、以下から選択される膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼに結合する。ＲＮＦ４３、ＺＮＲＦ３、ＲＮＦ１３、ＲＮＦ１２８、ＲＮＦ１３０、ＲＮＦ１３３、ＲＮＦ１４８、ＲＮＦ１４９、ＲＮＦ１５０、ＲＮＦ１６７、ＺＮＲＦ４、ＲＳＰＲＹ１、ＳＹＶＮ１、ＬＮＸ１アイソフォーム２およびＴＲＩＭ７アイソフォーム３。いくつかの態様において、本明細書中の多重特異性結合タンパク質は、以下から選択される膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼに結合する。ＲＮＦ４３、ＲＮＦ１２８、ＲＮＦ１３０、ＲＮＦ１３３、ＲＮＦ１４９、ＲＮＦ１５０またはＺＮＲＦ３。いくつかの態様において、膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼは、ＲＮＦ１３０、ＲＮＦ１３３、ＲＮＦ１４９またはＲＮＦ１５０である。いくつかの態様において、膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼは、ＲＮＦ１３０、ＲＮＦ１４９またはＲＮＦ１６７である。いくつかの態様において、膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼは、ＲＮＦ１３３またはＲＮＦ１４８である。いくつかの態様において、膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼは、そのタンパク質がＲＮＦ４３、ＺＮＲＦ３、またはＲＮＦ４３とＺＮＲＦ３との両方に結合するように、ＲＮＦ４３もしくはＺＮＦＲ３またはその両方であり、場合によって、そのタンパク質は、ＲＮＦ４３および／またはＺＮＲＦ３とＦＺＤおよび／またはＬＲＰ６との間の結合を遮断しない。

【００１１】

いくつかの態様において、多重特異性結合タンパク質は、ＲＮＦ４３もしくはＺＮＲＦ３に結合する多重特異性抗体であるか；またはＲＮＦ４３もしくはＺＮＲＦ３に結合する、（ａ）ＣＤＲ－Ｈ１（ｂ）ＣＤＲ－Ｈ２および（ｃ）ＣＤＲ－Ｈ３を含む抗体重鎖可変領域（ＶＨ）ならびに（ｄ）ＣＤＲ－Ｌ１、（ｅ）ＣＤＲ－Ｌ２および（ｆ）ＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含む多重特異性抗体であるか；またはＲＮＦ４３もしくはＺＮＲＦ３に結合する、ＶＨおよびＶＬを含む多重特異性抗体である。

【００１２】

いくつかの態様において、多重特異性結合タンパク質は、抗体ＲＮＦ４３－１０４、ＲＮＦ４３－１０６、ＲＮＦ４３－１０７、ＲＮＦ４３－１０８、ＲＮＦ４３－１１６、ＲＮＦ４３－１１７、ＲＮＦ４３－１２３、ＲＮＦ４３－１２６、ＲＮＦ４３－１２８、ＲＮＦ４３－１２９、ＲＮＦ４３－１３０、ＲＮＦ４３－１３６、ＲＮＦ４３－１４５、ＲＮＦ４３－１５２、ＲＮＦ４３－１５６、ＲＮＦ４３－１６８、ＲＮＦ４３－１７０、ＲＮＦ４３－１７６、ＲＮＦ４３－１７７、ＲＮＦ４３－１７９、ＲＮＦ４３－１８０、ＲＮＦ４３－１８１、ＲＮＦ４３－１８６、ＲＮＦ４３－１８７、ＲＮＦ４３－１９６、ＲＮＦ４３－２００、ＲＮＦ４３－２０１、ＲＮＦ４３－２０６、ＲＮＦ４３－２１０、ＲＮＦ４３－２１３、ＲＮＦ４３－２１７、ＲＮＦ４３－２２１、ＲＮＦ４３－２２４、ＲＮＦ４３－２５、ＲＮＦ４３－３１、ＲＮＦ４３－３３、ＲＮＦ４３－３５、ＲＮＦ４３－３８、ＲＮＦ４３－４１、ＲＮＦ４３－５３、ＲＮＦ４３－５６、ＲＮＦ４３－６１、ＲＮＦ４３－６７、ＲＮＦ４３－６９、ＲＮＦ４３－７１、ＲＮＦ４３－７４、ＲＮＦ４３－７５、ＲＮＦ４３－７６、ＲＮＦ４３－８０、ＲＮＦ４３－８６、ＲＮＦ４３－９０、ＺＮＲＦ３－１０１、ＺＮＲＦ３－１１７、ＺＮＲＦ３－１２８、ＺＮＲＦ３－１３１、ＺＮＲＦ３－１６３、ＺＮＲＦ３－１７、ＺＮＲＦ３－１７０、ＺＮＲＦ３－１７１、ＺＮＲＦ３－１７２、ＺＮＲＦ３－１７９、ＺＮＲＦ３－１８２、ＺＮＲＦ３－１９５、ＺＮＲＦ３－２１９、ＺＮＲＦ３－２２２、ＺＮＲＦ３－２２３、ＺＮＲＦ３－２３１、ＺＮＲＦ３－２３７、ＺＮＲＦ３－２４４、ＺＮＲＦ３－２４７、ＺＮＲＦ３－２５３、ＺＮＲＦ３－２５４、ＺＮＲＦ３－２５５、ＺＮＲＦ３－２６５、ＺＮＲＦ３－２６９、ＺＮＲＦ３－２７０、ＺＮＲＦ３－２７５、ＺＮＲＦ３－２７９、ＺＮＲＦ３－２８７、ＺＮＲＦ３－２９６、ＺＮＲＦ３－３０、ＺＮＲＦ３－３００、ＺＮＲＦ３－３０１、ＺＮＲＦ３－３０５、ＺＮＲＦ３－３１２、ＺＮＲＦ３－３１４、ＺＮＲＦ３－３２２、ＺＮＲＦ３－３２９、ＺＮＲＦ３－３５、ＺＮＲＦ３－５５、ＺＮＲＦ３－６、ＺＮＲＦ３

－９０、ＲＮＦ４３－１、ＲＮＦ４３－２４、ＲＮＦ４３－８、ＲＮＦ４３－１２、ＲＮＦ４３－２０、ＲＮＦ４３－１１、ＲＮＦ４３－２３、ＲＮＦ４３－６、ＲＮＦ４３－５、ＲＮＦ４３－１５、ＲＮＦ４３－２、ＲＮＦ４３－１６、ＲＮＦ４３－１４、ＲＮＦ４３－１７、ＲＮＦ４３－２２、ＲＮＦ４３－９、ＲＮＦ４３－２１、ＲＮＦ４３－１３、ＲＮＦ４３－１９、ＺＮＲＦ３－３３１、ＺＮＲＦ３－３３３またはＺＮＲＦ３－３３２のうちのいずれか１つの重鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ－Ｈ１）、ＣＤＲ－Ｈ２および／またはＣＤＲ－Ｈ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）を含む。

【００１３】

いくつかの態様において、多重特異性結合タンパク質は、抗体ＲＮＦ４３－１０４、ＲＮＦ４３－１０６、ＲＮＦ４３－１０７、ＲＮＦ４３－１０８、ＲＮＦ４３－１１６、ＲＮＦ４３－１１７、ＲＮＦ４３－１２３、ＲＮＦ４３－１２６、ＲＮＦ４３－１２８、ＲＮＦ４３－１２９、ＲＮＦ４３－１３０、ＲＮＦ４３－１３６、ＲＮＦ４３－１４５、ＲＮＦ４３－１５２、ＲＮＦ４３－１５６、ＲＮＦ４３－１６８、ＲＮＦ４３－１７０、ＲＮＦ４３－１７６、ＲＮＦ４３－１７７、ＲＮＦ４３－１７９、ＲＮＦ４３－１８０、ＲＮＦ４３－１８１、ＲＮＦ４３－１８６、ＲＮＦ４３－１８７、ＲＮＦ４３－１９６、ＲＮＦ４３－２００、ＲＮＦ４３－２０１、ＲＮＦ４３－２０６、ＲＮＦ４３－２１０、ＲＮＦ４３－２１３、ＲＮＦ４３－２１７、ＲＮＦ４３－２２１、ＲＮＦ４３－２２４、ＲＮＦ４３－２５、ＲＮＦ４３－３１、ＲＮＦ４３－３３、ＲＮＦ４３－３５、ＲＮＦ４３－３８、ＲＮＦ４３－４１、ＲＮＦ４３－５３、ＲＮＦ４３－５６、ＲＮＦ４３－６１、ＲＮＦ４３－６７、ＲＮＦ４３－６９、ＲＮＦ４３－７１、ＲＮＦ４３－７４、ＲＮＦ４３－７５、ＲＮＦ４３－７６、ＲＮＦ４３－８０、ＲＮＦ４３－８６、ＲＮＦ４３－９０、ＺＮＲＦ３－１０１、ＺＮＲＦ３－１１７、ＺＮＲＦ３－１２８、ＺＮＲＦ３－１３１、ＺＮＲＦ３－１６３、ＺＮＲＦ３－１７、ＺＮＲＦ３－１７０、ＺＮＲＦ３－１７１、ＺＮＲＦ３－１７２、ＺＮＲＦ３－１７９、ＺＮＲＦ３－１８２、ＺＮＲＦ３－１９５、ＺＮＲＦ３－２１９、ＺＮＲＦ３－２２２、ＺＮＲＦ３－２２３、ＺＮＲＦ３－２３１、ＺＮＲＦ３－２３７、ＺＮＲＦ３－２４４、ＺＮＲＦ３－２４７、ＺＮＲＦ３－２５３、ＺＮＲＦ３－２５４、ＺＮＲＦ３－２５５、ＺＮＲＦ３－２６５、ＺＮＲＦ３－２６９、ＺＮＲＦ３－２７０、ＺＮＲＦ３－２７５、ＺＮＲＦ３－２７９、ＺＮＲＦ３－２８７、ＺＮＲＦ３－２９６、ＺＮＲＦ３－３０、ＺＮＲＦ３－３００、ＺＮＲＦ３－３０１、ＺＮＲＦ３－３０５、ＺＮＲＦ３－３１２、ＺＮＲＦ３－３１４、ＺＮＲＦ３－３２２、ＺＮＲＦ３－３２９、ＺＮＲＦ３－３５、ＺＮＲＦ３－５５、ＺＮＲＦ３－６、ＺＮＲＦ３－９０、ＲＮＦ４３－１、ＲＮＦ４３－２４、ＲＮＦ４３－８、ＲＮＦ４３－１２、ＲＮＦ４３－２０、ＲＮＦ４３－１１、ＲＮＦ４３－２３、ＲＮＦ４３－６、ＲＮＦ４３－５、ＲＮＦ４３－１５、ＲＮＦ４３－２、ＲＮＦ４３－１６、ＲＮＦ４３－１４、ＲＮＦ４３－１７、ＲＮＦ４３－２２、ＲＮＦ４３－９、ＲＮＦ４３－２１、ＲＮＦ４３－１３、ＲＮＦ４３－１９、ＺＮＲＦ３－３３１、ＺＮＲＦ３－３３３またはＺＮＲＦ３－３３２のうちのいずれか１つのＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含む重鎖可変領域（ＶＨ）を含む。

【００１４】

いくつかの態様において、多重特異性結合タンパク質は、抗体ＲＮＦ４３－１０４、ＲＮＦ４３－１０６、ＲＮＦ４３－１０７、ＲＮＦ４３－１０８、ＲＮＦ４３－１１６、ＲＮＦ４３－１１７、ＲＮＦ４３－１２３、ＲＮＦ４３－１２６、ＲＮＦ４３－１２８、ＲＮＦ４３－１２９、ＲＮＦ４３－１３０、ＲＮＦ４３－１３６、ＲＮＦ４３－１４５、ＲＮＦ４３－１５２、ＲＮＦ４３－１５６、ＲＮＦ４３－１６８、ＲＮＦ４３－１７０、ＲＮＦ４３－１７６、ＲＮＦ４３－１７７、ＲＮＦ４３－１７９、ＲＮＦ４３－１８０、ＲＮＦ４３－１８１、ＲＮＦ４３－１８６、ＲＮＦ４３－１８７、ＲＮＦ４３－１９６、ＲＮＦ４３－２００、ＲＮＦ４３－２０１、ＲＮＦ４３－２０６、ＲＮＦ４３－２１０、ＲＮＦ４３－２１３、ＲＮＦ４３－２１７、ＲＮＦ４３－２２１、ＲＮＦ４３－２２４、ＲＮＦ４３－２５、ＲＮＦ４３－３１、ＲＮＦ４３－３３、ＲＮＦ４３－３５、ＲＮＦ４３－３８、ＲＮＦ４３－４１、ＲＮＦ４３－５３、ＲＮＦ４３－５６、ＲＮＦ４３－６１、

ＲＮＦ４３－６７、ＲＮＦ４３－６９、ＲＮＦ４３－７１、ＲＮＦ４３－７４、ＲＮＦ４３－７５、ＲＮＦ４３－７６、ＲＮＦ４３－８０、ＲＮＦ４３－８６、ＲＮＦ４３－９０、ＺＮＲＦ３－１０１、ＺＮＲＦ３－１１７、ＺＮＲＦ３－１２８、ＺＮＲＦ３－１３１、ＺＮＲＦ３－１６３、ＺＮＲＦ３－１７、ＺＮＲＦ３－１７０、ＺＮＲＦ３－１７１、ＺＮＲＦ３－１７２、ＺＮＲＦ３－１７９、ＺＮＲＦ３－１８２、ＺＮＲＦ３－１９５、ＺＮＲＦ３－２１９、ＺＮＲＦ３－２２２、ＺＮＲＦ３－２２３、ＺＮＲＦ３－２３１、ＺＮＲＦ３－２３７、ＺＮＲＦ３－２４４、ＺＮＲＦ３－２４７、ＺＮＲＦ３－２５３、ＺＮＲＦ３－２５４、ＺＮＲＦ３－２５５、ＺＮＲＦ３－２６５、ＺＮＲＦ３－２６９、ＺＮＲＦ３－２７０、ＺＮＲＦ３－２７５、ＺＮＲＦ３－２７９、ＺＮＲＦ３－２８７、ＺＮＲＦ３－２９６、ＺＮＲＦ３－３０、ＺＮＲＦ３－３００、ＺＮＲＦ３－３０１、ＺＮＲＦ３－３０５、ＺＮＲＦ３－３１２、ＺＮＲＦ３－３１４、ＺＮＲＦ３－３２２、ＺＮＲＦ３－３２９、ＺＮＲＦ３－３５、ＺＮＲＦ３－５５、ＺＮＲＦ３－６、ＺＮＲＦ３－９０、ＲＮＦ４３－１、ＲＮＦ４３－２４、ＲＮＦ４３－８、ＲＮＦ４３－１２、ＲＮＦ４３－２０、ＲＮＦ４３－１１、ＲＮＦ４３－２３、ＲＮＦ４３－６、ＲＮＦ４３－５、ＲＮＦ４３－１５、ＲＮＦ４３－２、ＲＮＦ４３－１６、ＲＮＦ４３－１４、ＲＮＦ４３－１７、ＲＮＦ４３－２２、ＲＮＦ４３－９、ＲＮＦ４３－２１、ＲＮＦ４３－１３、ＲＮＦ４３－１９、ＺＮＲＦ３－３３１、ＺＮＲＦ３－３３３またはＺＮＲＦ３－３３２のうちのいずれか１つの軽鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ－Ｌ１）、ＣＤＲ－Ｌ２および／またはＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含む。

【００１５】

いくつかの態様において、多重特異性結合タンパク質は、抗体ＲＮＦ４３－１０４、ＲＮＦ４３－１０６、ＲＮＦ４３－１０７、ＲＮＦ４３－１０８、ＲＮＦ４３－１１６、ＲＮＦ４３－１１７、ＲＮＦ４３－１２３、ＲＮＦ４３－１２６、ＲＮＦ４３－１２８、ＲＮＦ４３－１２９、ＲＮＦ４３－１３０、ＲＮＦ４３－１３６、ＲＮＦ４３－１４５、ＲＮＦ４３－１５２、ＲＮＦ４３－１５６、ＲＮＦ４３－１６８、ＲＮＦ４３－１７０、ＲＮＦ４３－１７６、ＲＮＦ４３－１７７、ＲＮＦ４３－１７９、ＲＮＦ４３－１８０、ＲＮＦ４３－１８１、ＲＮＦ４３－１８６、ＲＮＦ４３－１８７、ＲＮＦ４３－１９６、ＲＮＦ４３－２００、ＲＮＦ４３－２０１、ＲＮＦ４３－２０６、ＲＮＦ４３－２１０、ＲＮＦ４３－２１３、ＲＮＦ４３－２１７、ＲＮＦ４３－２２１、ＲＮＦ４３－２２４、ＲＮＦ４３－２５、ＲＮＦ４３－３１、ＲＮＦ４３－３３、ＲＮＦ４３－３５、ＲＮＦ４３－３８、ＲＮＦ４３－４１、ＲＮＦ４３－５３、ＲＮＦ４３－５６、ＲＮＦ４３－６１、ＲＮＦ４３－６７、ＲＮＦ４３－６９、ＲＮＦ４３－７１、ＲＮＦ４３－７４、ＲＮＦ４３－７５、ＲＮＦ４３－７６、ＲＮＦ４３－８０、ＲＮＦ４３－８６、ＲＮＦ４３－９０、ＺＮＲＦ３－１０１、ＺＮＲＦ３－１１７、ＺＮＲＦ３－１２８、ＺＮＲＦ３－１３１、ＺＮＲＦ３－１６３、ＺＮＲＦ３－１７、ＺＮＲＦ３－１７０、ＺＮＲＦ３－１７１、ＺＮＲＦ３－１７２、ＺＮＲＦ３－１７９、ＺＮＲＦ３－１８２、ＺＮＲＦ３－１９５、ＺＮＲＦ３－２１９、ＺＮＲＦ３－２２２、ＺＮＲＦ３－２２３、ＺＮＲＦ３－２３１、ＺＮＲＦ３－２３７、ＺＮＲＦ３－２４４、ＺＮＲＦ３－２４７、ＺＮＲＦ３－２５３、ＺＮＲＦ３－２５４、ＺＮＲＦ３－２５５、ＺＮＲＦ３－２６５、ＺＮＲＦ３－２６９、ＺＮＲＦ３－２７０、ＺＮＲＦ３－２７５、ＺＮＲＦ３－２７９、ＺＮＲＦ３－２８７、ＺＮＲＦ３－２９６、ＺＮＲＦ３－３０、ＺＮＲＦ３－３００、ＺＮＲＦ３－３０１、ＺＮＲＦ３－３０５、ＺＮＲＦ３－３１２、ＺＮＲＦ３－３１４、ＺＮＲＦ３－３２２、ＺＮＲＦ３－３２９、ＺＮＲＦ３－３５、ＺＮＲＦ３－５５、ＺＮＲＦ３－６、ＺＮＲＦ３－９０、ＲＮＦ４３－１、ＲＮＦ４３－２４、ＲＮＦ４３－８、ＲＮＦ４３－１２、ＲＮＦ４３－２０、ＲＮＦ４３－１１、ＲＮＦ４３－２３、ＲＮＦ４３－６、ＲＮＦ４３－５、ＲＮＦ４３－１５、ＲＮＦ４３－２、ＲＮＦ４３－１６、ＲＮＦ４３－１４、ＲＮＦ４３－１７、ＲＮＦ４３－２２、ＲＮＦ４３－９、ＲＮＦ４３－２１、ＲＮＦ４３－１３、ＲＮＦ４３－１９、ＺＮＲＦ３－３３１、ＺＮＲＦ３－３３３またはＺＮＲＦ３－３３２のうちのいずれか１つのＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２および／またはＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。

【００１６】
いくつかの態様において、多重特異性結合タンパク質は、抗体ＲＮＦ４３－１０４、ＲＮＦ４３－１０６、ＲＮＦ４３－１０７、ＲＮＦ４３－１０８、ＲＮＦ４３－１１６、ＲＮＦ４３－１１７、ＲＮＦ４３－１２３、ＲＮＦ４３－１２６、ＲＮＦ４３－１２８、ＲＮＦ４３－１２９、ＲＮＦ４３－１３０、ＲＮＦ４３－１３６、ＲＮＦ４３－１４５、ＲＮＦ４３－１５２、ＲＮＦ４３－１５６、ＲＮＦ４３－１６８、ＲＮＦ４３－１７０、ＲＮＦ４３－１７６、ＲＮＦ４３－１７７、ＲＮＦ４３－１７９、ＲＮＦ４３－１８０、ＲＮＦ４３－１８１、ＲＮＦ４３－１８６、ＲＮＦ４３－１８７、ＲＮＦ４３－１９６、ＲＮＦ４３－２００、ＲＮＦ４３－２０１、ＲＮＦ４３－２０６、ＲＮＦ４３－２１０、ＲＮＦ４３－２１３、ＲＮＦ４３－２１７、ＲＮＦ４３－２２１、ＲＮＦ４３－２２４、ＲＮＦ４３－２５、ＲＮＦ４３－３１、ＲＮＦ４３－３３、ＲＮＦ４３－３５、ＲＮＦ４３－３８、ＲＮＦ４３－４１、ＲＮＦ４３－５３、ＲＮＦ４３－５６、ＲＮＦ４３－６１、ＲＮＦ４３－６７、ＲＮＦ４３－６９、ＲＮＦ４３－７１、ＲＮＦ４３－７４、ＲＮＦ４３－７５、ＲＮＦ４３－７６、ＲＮＦ４３－８０、ＲＮＦ４３－８６、ＲＮＦ４３－９０、ＺＮＲＦ３－１０１、ＺＮＲＦ３－１１７、ＺＮＲＦ３－１２８、ＺＮＲＦ３－１３１、ＺＮＲＦ３－１６３、ＺＮＲＦ３－１７、ＺＮＲＦ３－１７０、ＺＮＲＦ３－１７１、ＺＮＲＦ３－１７２、ＺＮＲＦ３－１７９、ＺＮＲＦ３－１８２、ＺＮＲＦ３－１９５、ＺＮＲＦ３－２１９、ＺＮＲＦ３－２２２、ＺＮＲＦ３－２２３、ＺＮＲＦ３－２３１、ＺＮＲＦ３－２３７、ＺＮＲＦ３－２４４、ＺＮＲＦ３－２４７、ＺＮＲＦ３－２５３、ＺＮＲＦ３－２５４、ＺＮＲＦ３－２５５、ＺＮＲＦ３－２６５、ＺＮＲＦ３－２６９、ＺＮＲＦ３－２７０、ＺＮＲＦ３－２７５、ＺＮＲＦ３－２７９、ＺＮＲＦ３－２８７、ＺＮＲＦ３－２９６、ＺＮＲＦ３－３０、ＺＮＲＦ３－３００、ＺＮＲＦ３－３０１、ＺＮＲＦ３－３０５、ＺＮＲＦ３－３１２、ＺＮＲＦ３－３１４、ＺＮＲＦ３－３２２、ＺＮＲＦ３－３２９、ＺＮＲＦ３－３５、ＺＮＲＦ３－５５、ＺＮＲＦ３－６、ＺＮＲＦ３－９０、ＲＮＦ４３－１、ＲＮＦ４３－２４、ＲＮＦ４３－８、ＲＮＦ４３－１２、ＲＮＦ４３－２０、ＲＮＦ４３－１１、ＲＮＦ４３－２３、ＲＮＦ４３－６、ＲＮＦ４３－５、ＲＮＦ４３－１５、ＲＮＦ４３－２、ＲＮＦ４３－１６、ＲＮＦ４３－１４、ＲＮＦ４３－１７、ＲＮＦ４３－２２、ＲＮＦ４３－９、ＲＮＦ４３－２１、ＲＮＦ４３－１３、ＲＮＦ４３－１９、ＺＮＲＦ３－３３１、ＺＮＲＦ３－３３３またはＺＮＲＦ３－３３２のうちのいずれか１つの、（ａ）重鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ－Ｈ１）、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）、ならびに（ｂ）（ａ）軽鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ－Ｌ１）、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含む。

【００１７】
上記の場合のいずれにおいても、重鎖ＣＤＲおよび／または軽鎖ＣＤＲは、ＫａｂａｔＣＤＲ、Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲまたはＭｃＣａｌｌｕｍ　ＣＤＲであり得る。上に列挙された抗体の関連するＶＨおよびＶＬのアミノ酸配列ならびにＤＮＡ配列は、下記の配列表に配列番号３３～４４４とともに提供されている。

【００１８】
いくつかの態様において、多重特異性結合タンパク質は、抗体ＲＮＦ４３－１０４、ＲＮＦ４３－１０６、ＲＮＦ４３－１０７、ＲＮＦ４３－１０８、ＲＮＦ４３－１１６、ＲＮＦ４３－１１７、ＲＮＦ４３－１２３、ＲＮＦ４３－１２６、ＲＮＦ４３－１２８、ＲＮＦ４３－１２９、ＲＮＦ４３－１３０、ＲＮＦ４３－１３６、ＲＮＦ４３－１４５、ＲＮＦ４３－１５２、ＲＮＦ４３－１５６、ＲＮＦ４３－１６８、ＲＮＦ４３－１７０、ＲＮＦ４３－１７６、ＲＮＦ４３－１７７、ＲＮＦ４３－１７９、ＲＮＦ４３－１８０、ＲＮＦ４３－１８１、ＲＮＦ４３－１８６、ＲＮＦ４３－１８７、ＲＮＦ４３－１９６、ＲＮＦ４３－２００、ＲＮＦ４３－２０１、ＲＮＦ４３－２０６、ＲＮＦ４３－２１０、ＲＮＦ４３－２１３、ＲＮＦ４３－２１７、ＲＮＦ４３－２２１、ＲＮＦ４３－２２４、ＲＮＦ４３－２５、ＲＮＦ４３－３１、ＲＮＦ４３－３３、ＲＮＦ４３－３５、ＲＮＦ４３－３８、ＲＮＦ４３－４１、ＲＮＦ４３－５３、ＲＮＦ４３－５６、ＲＮＦ４３－６１、

ＲＮＦ４３－６７、ＲＮＦ４３－６９、ＲＮＦ４３－７１、ＲＮＦ４３－７４、ＲＮＦ４３－７５、ＲＮＦ４３－７６、ＲＮＦ４３－８０、ＲＮＦ４３－８６、ＲＮＦ４３－９０、ＺＮＲＦ３－１０１、ＺＮＲＦ３－１１７、ＺＮＲＦ３－１２８、ＺＮＲＦ３－１３１、ＺＮＲＦ３－１６３、ＺＮＲＦ３－１７、ＺＮＲＦ３－１７０、ＺＮＲＦ３－１７１、ＺＮＲＦ３－１７２、ＺＮＲＦ３－１７９、ＺＮＲＦ３－１８２、ＺＮＲＦ３－１９５、ＺＮＲＦ３－２１９、ＺＮＲＦ３－２２２、ＺＮＲＦ３－２２３、ＺＮＲＦ３－２３１、ＺＮＲＦ３－２３７、ＺＮＲＦ３－２４４、ＺＮＲＦ３－２４７、ＺＮＲＦ３－２５３、ＺＮＲＦ３－２５４、ＺＮＲＦ３－２５５、ＺＮＲＦ３－２６５、ＺＮＲＦ３－２６９、ＺＮＲＦ３－２７０、ＺＮＲＦ３－２７５、ＺＮＲＦ３－２７９、ＺＮＲＦ３－２８７、ＺＮＲＦ３－２９６、ＺＮＲＦ３－３０、ＺＮＲＦ３－３００、ＺＮＲＦ３－３０１、ＺＮＲＦ３－３０５、ＺＮＲＦ３－３１２、ＺＮＲＦ３－３１４、ＺＮＲＦ３－３２２、ＺＮＲＦ３－３２９、ＺＮＲＦ３－３５、ＺＮＲＦ３－５５、ＺＮＲＦ３－６、ＺＮＲＦ３－９０、ＲＮＦ４３－１、ＲＮＦ４３－２４、ＲＮＦ４３－８、ＲＮＦ４３－１２、ＲＮＦ４３－２０、ＲＮＦ４３－１１、ＲＮＦ４３－２３、ＲＮＦ４３－６、ＲＮＦ４３－５、ＲＮＦ４３－１５、ＲＮＦ４３－２、ＲＮＦ４３－１６、ＲＮＦ４３－１４、ＲＮＦ４３－１７、ＲＮＦ４３－２２、ＲＮＦ４３－９、ＲＮＦ４３－２１、ＲＮＦ４３－１３、ＲＮＦ４３－１９、ＺＮＲＦ３－３３１、ＺＮＲＦ３－３３３またはＺＮＲＦ３－３３２のうちのいずれか１つの重鎖可変領域（ＶＨ）と少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一のアミノ酸配列を含むＶＨを含み、場合によって、そのＶＨのＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２および／またはＣＤＲ－Ｈ３のアミノ酸配列は、選択された抗体のアミノ酸配列と１００％同一である。

【００１９】

いくつかの態様において、多重特異性結合タンパク質は、抗体ＲＮＦ４３－１０４、ＲＮＦ４３－１０６、ＲＮＦ４３－１０７、ＲＮＦ４３－１０８、ＲＮＦ４３－１１６、ＲＮＦ４３－１１７、ＲＮＦ４３－１２３、ＲＮＦ４３－１２６、ＲＮＦ４３－１２８、ＲＮＦ４３－１２９、ＲＮＦ４３－１３０、ＲＮＦ４３－１３６、ＲＮＦ４３－１４５、ＲＮＦ４３－１５２、ＲＮＦ４３－１５６、ＲＮＦ４３－１６８、ＲＮＦ４３－１７０、ＲＮＦ４３－１７６、ＲＮＦ４３－１７７、ＲＮＦ４３－１７９、ＲＮＦ４３－１８０、ＲＮＦ４３－１８１、ＲＮＦ４３－１８６、ＲＮＦ４３－１８７、ＲＮＦ４３－１９６、ＲＮＦ４３－２００、ＲＮＦ４３－２０１、ＲＮＦ４３－２０６、ＲＮＦ４３－２１０、ＲＮＦ４３－２１３、ＲＮＦ４３－２１７、ＲＮＦ４３－２２１、ＲＮＦ４３－２２４、ＲＮＦ４３－２５、ＲＮＦ４３－３１、ＲＮＦ４３－３３、ＲＮＦ４３－３５、ＲＮＦ４３－３８、ＲＮＦ４３－４１、ＲＮＦ４３－５３、ＲＮＦ４３－５６、ＲＮＦ４３－６１、ＲＮＦ４３－６７、ＲＮＦ４３－６９、ＲＮＦ４３－７１、ＲＮＦ４３－７４、ＲＮＦ４３－７５、ＲＮＦ４３－７６、ＲＮＦ４３－８０、ＲＮＦ４３－８６、ＲＮＦ４３－９０、ＺＮＲＦ３－１０１、ＺＮＲＦ３－１１７、ＺＮＲＦ３－１２８、ＺＮＲＦ３－１３１、ＺＮＲＦ３－１６３、ＺＮＲＦ３－１７、ＺＮＲＦ３－１７０、ＺＮＲＦ３－１７１、ＺＮＲＦ３－１７２、ＺＮＲＦ３－１７９、ＺＮＲＦ３－１８２、ＺＮＲＦ３－１９５、ＺＮＲＦ３－２１９、ＺＮＲＦ３－２２２、ＺＮＲＦ３－２２３、ＺＮＲＦ３－２３１、ＺＮＲＦ３－２３７、ＺＮＲＦ３－２４４、ＺＮＲＦ３－２４７、ＺＮＲＦ３－２５３、ＺＮＲＦ３－２５４、ＺＮＲＦ３－２５５、ＺＮＲＦ３－２６５、ＺＮＲＦ３－２６９、ＺＮＲＦ３－２７０、ＺＮＲＦ３－２７５、ＺＮＲＦ３－２７９、ＺＮＲＦ３－２８７、ＺＮＲＦ３－２９６、ＺＮＲＦ３－３０、ＺＮＲＦ３－３００、ＺＮＲＦ３－３０１、ＺＮＲＦ３－３０５、ＺＮＲＦ３－３１２、ＺＮＲＦ３－３１４、ＺＮＲＦ３－３２２、ＺＮＲＦ３－３２９、ＺＮＲＦ３－３５、ＺＮＲＦ３－５５、ＺＮＲＦ３－６、ＺＮＲＦ３－９０、ＲＮＦ４３－１、ＲＮＦ４３－２４、ＲＮＦ４３－８、ＲＮＦ４３－１２、ＲＮＦ４３－２０、ＲＮＦ４３－１１、ＲＮＦ４３－２３、ＲＮＦ４３－６、ＲＮＦ４３－５、ＲＮＦ４３－１５、ＲＮＦ４３－２、ＲＮＦ４３－１６、ＲＮＦ４３－１４、ＲＮＦ４３－１７、ＲＮＦ４３－２２、ＲＮＦ４３－９、ＲＮＦ４３－２１、ＲＮＦ４３－１３、

ＲＮＦ４３－１９、ＺＮＲＦ３－３３１、ＺＮＲＦ３－３３３またはＺＮＲＦ３－３３２のうちのいずれか１つの軽鎖可変領域（ＶＬ）と少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％同一のアミノ酸配列を含むＶＬを含み、場合によって、そのＶＨのＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２および／またはＣＤＲ－Ｈ３のアミノ酸配列は、選択された抗体のアミノ酸配列と１００％同一である。

【００２０】

いくつかの態様において、多重特異性結合タンパク質は、抗体ＲＮＦ４３－１０４、ＲＮＦ４３－１０６、ＲＮＦ４３－１０７、ＲＮＦ４３－１０８、ＲＮＦ４３－１１６、ＲＮＦ４３－１１７、ＲＮＦ４３－１２３、ＲＮＦ４３－１２６、ＲＮＦ４３－１２８、ＲＮＦ４３－１２９、ＲＮＦ４３－１３０、ＲＮＦ４３－１３６、ＲＮＦ４３－１４５、ＲＮＦ４３－１５２、ＲＮＦ４３－１５６、ＲＮＦ４３－１６８、ＲＮＦ４３－１７０、ＲＮＦ４３－１７６、ＲＮＦ４３－１７７、ＲＮＦ４３－１７９、ＲＮＦ４３－１８０、ＲＮＦ４３－１８１、ＲＮＦ４３－１８６、ＲＮＦ４３－１８７、ＲＮＦ４３－１９６、ＲＮＦ４３－２００、ＲＮＦ４３－２０１、ＲＮＦ４３－２０６、ＲＮＦ４３－２１０、ＲＮＦ４３－２１３、ＲＮＦ４３－２１７、ＲＮＦ４３－２２１、ＲＮＦ４３－２２４、ＲＮＦ４３－２５、ＲＮＦ４３－３１、ＲＮＦ４３－３３、ＲＮＦ４３－３５、ＲＮＦ４３－３８、ＲＮＦ４３－４１、ＲＮＦ４３－５３、ＲＮＦ４３－５６、ＲＮＦ４３－６１、ＲＮＦ４３－６７、ＲＮＦ４３－６９、ＲＮＦ４３－７１、ＲＮＦ４３－７４、ＲＮＦ４３－７５、ＲＮＦ４３－７６、ＲＮＦ４３－８０、ＲＮＦ４３－８６、ＲＮＦ４３－９０、ＺＮＲＦ３－１０１、ＺＮＲＦ３－１１７、ＺＮＲＦ３－１２８、ＺＮＲＦ３－１３１、ＺＮＲＦ３－１６３、ＺＮＲＦ３－１７、ＺＮＲＦ３－１７０、ＺＮＲＦ３－１７１、ＺＮＲＦ３－１７２、ＺＮＲＦ３－１７９、ＺＮＲＦ３－１８２、ＺＮＲＦ３－１９５、ＺＮＲＦ３－２１９、ＺＮＲＦ３－２２２、ＺＮＲＦ３－２２３、ＺＮＲＦ３－２３１、ＺＮＲＦ３－２３７、ＺＮＲＦ３－２４４、ＺＮＲＦ３－２４７、ＺＮＲＦ３－２５３、ＺＮＲＦ３－２５４、ＺＮＲＦ３－２５５、ＺＮＲＦ３－２６５、ＺＮＲＦ３－２６９、ＺＮＲＦ３－２７０、ＺＮＲＦ３－２７５、ＺＮＲＦ３－２７９、ＺＮＲＦ３－２８７、ＺＮＲＦ３－２９６、ＺＮＲＦ３－３０、ＺＮＲＦ３－３００、ＺＮＲＦ３－３０１、ＺＮＲＦ３－３０５、ＺＮＲＦ３－３１２、ＺＮＲＦ３－３１４、ＺＮＲＦ３－３２２、ＺＮＲＦ３－３２９、ＺＮＲＦ３－３５、ＺＮＲＦ３－５５、ＺＮＲＦ３－６、ＺＮＲＦ３－９０、ＲＮＦ４３－１、ＲＮＦ４３－２４、ＲＮＦ４３－８、ＲＮＦ４３－１２、ＲＮＦ４３－２０、ＲＮＦ４３－１１、ＲＮＦ４３－２３、ＲＮＦ４３－６、ＲＮＦ４３－５、ＲＮＦ４３－１５、ＲＮＦ４３－２、ＲＮＦ４３－１６、ＲＮＦ４３－１４、ＲＮＦ４３－１７、ＲＮＦ４３－２２、ＲＮＦ４３－９、ＲＮＦ４３－２１、ＲＮＦ４３－１３、ＲＮＦ４３－１９、ＺＮＲＦ３－３３１、ＺＮＲＦ３－３３３またはＺＮＲＦ３－３３２のうちのいずれか１つの重鎖可変領域（ＶＨ）のアミノ酸配列を含むＶＨを含む。

【００２１】

いくつかの態様において、多重特異性結合タンパク質は、抗体ＲＮＦ４３－１０４、ＲＮＦ４３－１０６、ＲＮＦ４３－１０７、ＲＮＦ４３－１０８、ＲＮＦ４３－１１６、ＲＮＦ４３－１１７、ＲＮＦ４３－１２３、ＲＮＦ４３－１２６、ＲＮＦ４３－１２８、ＲＮＦ４３－１２９、ＲＮＦ４３－１３０、ＲＮＦ４３－１３６、ＲＮＦ４３－１４５、ＲＮＦ４３－１５２、ＲＮＦ４３－１５６、ＲＮＦ４３－１６８、ＲＮＦ４３－１７０、ＲＮＦ４３－１７６、ＲＮＦ４３－１７７、ＲＮＦ４３－１７９、ＲＮＦ４３－１８０、ＲＮＦ４３－１８１、ＲＮＦ４３－１８６、ＲＮＦ４３－１８７、ＲＮＦ４３－１９６、ＲＮＦ４３－２００、ＲＮＦ４３－２０１、ＲＮＦ４３－２０６、ＲＮＦ４３－２１０、ＲＮＦ４３－２１３、ＲＮＦ４３－２１７、ＲＮＦ４３－２２１、ＲＮＦ４３－２２４、ＲＮＦ４３－２５、ＲＮＦ４３－３１、ＲＮＦ４３－３３、ＲＮＦ４３－３５、ＲＮＦ４３－３８、ＲＮＦ４３－４１、ＲＮＦ４３－５３、ＲＮＦ４３－５６、ＲＮＦ４３－６１、ＲＮＦ４３－６７、ＲＮＦ４３－６９、ＲＮＦ４３－７１、ＲＮＦ４３－７４、ＲＮＦ４３－７５、ＲＮＦ４３－７６、ＲＮＦ４３－８０、ＲＮＦ４３－８６、ＲＮＦ４３－９０

、ＺＮＲＦ３－１０１、ＺＮＲＦ３－１１７、ＺＮＲＦ３－１２８、ＺＮＲＦ３－１３１、ＺＮＲＦ３－１６３、ＺＮＲＦ３－１７、ＺＮＲＦ３－１７０、ＺＮＲＦ３－１７１、ＺＮＲＦ３－１７２、ＺＮＲＦ３－１７９、ＺＮＲＦ３－１８２、ＺＮＲＦ３－１９５、ＺＮＲＦ３－２１９、ＺＮＲＦ３－２２２、ＺＮＲＦ３－２２３、ＺＮＲＦ３－２３１、ＺＮＲＦ３－２３７、ＺＮＲＦ３－２４４、ＺＮＲＦ３－２４７、ＺＮＲＦ３－２５３、ＺＮＲＦ３－２５４、ＺＮＲＦ３－２５５、ＺＮＲＦ３－２６５、ＺＮＲＦ３－２６９、ＺＮＲＦ３－２７０、ＺＮＲＦ３－２７５、ＺＮＲＦ３－２７９、ＺＮＲＦ３－２８７、ＺＮＲＦ３－２９６、ＺＮＲＦ３－３０、ＺＮＲＦ３－３００、ＺＮＲＦ３－３０１、ＺＮＲＦ３－３０５、ＺＮＲＦ３－３１２、ＺＮＲＦ３－３１４、ＺＮＲＦ３－３２２、ＺＮＲＦ３－３２９、ＺＮＲＦ３－３５、ＺＮＲＦ３－５５、ＺＮＲＦ３－６、ＺＮＲＦ３－９０、ＲＮＦ４３－１、ＲＮＦ４３－２４、ＲＮＦ４３－８、ＲＮＦ４３－１２、ＲＮＦ４３－２０、ＲＮＦ４３－１１、ＲＮＦ４３－２３、ＲＮＦ４３－６、ＲＮＦ４３－５、ＲＮＦ４３－１５、ＲＮＦ４３－２、ＲＮＦ４３－１６、ＲＮＦ４３－１４、ＲＮＦ４３－１７、ＲＮＦ４３－２２、ＲＮＦ４３－９、ＲＮＦ４３－２１、ＲＮＦ４３－１３、ＲＮＦ４３－１９、ＺＮＲＦ３－３３１、ＺＮＲＦ３－３３３またはＺＮＲＦ３－３３２のうちのいずれか１つの軽鎖可変領域（ＶＬ）のアミノ酸配列を含むＶＬを含む。上で述べたように、上に列挙された抗体のＶＨおよびＶＬのアミノ酸配列およびＤＮＡ配列は、下記の配列表の配列番号３３～４４４におけるものである。

【００２２】

いくつかの態様において、多重特異性結合タンパク質は、ＺＮＲＦ３および／またはＲＮＦ４３に結合し、５０ｎＭ未満、または１０ｎＭ未満、または１ｎＭ未満、または０．５ｎＭ未満、または０．０５ｎＭ未満、または５０ｎＭ～１０ｎＭ、または１０ｎＭ～１ｎＭ、または１ｎＭ～０．５ｎＭ、または０．５ｎＭ～０．０５ｎＭ、または０．０５ｎＭ～０．０１ｎＭの、ＺＮＲＦ３またはＲＮＦ４３に対する結合親和性を有する。いくつかの態様において、そのタンパク質は、ラット抗ヒトＲＮＦ４３　Ｂ細胞抗体、ラット抗ヒトＺＮＲＦ３　Ｂ細胞抗体、ウサギ抗ヒトＲＮＦ４３　Ｂ細胞抗体またはウサギ抗ヒトＺＮＲＦ３　Ｂ細胞抗体の重鎖可変領域および／または軽鎖可変領域を含む多重特異性抗体である。いくつかの態様において、そのタンパク質は、２＋１　ＦｖＩｇＧまたは２＋１　ＦａｂＩｇＧフォーマットを含む三重特異性抗体であり、ＺＮＲＦ３とＲＮＦ４３との両方および少なくとも１つの第２の細胞表面タンパク質に結合し、場合によって、ＦＺＤおよびＬＲＰ６へのＺＮＲＦ３またはＲＮＦ４３の結合を遮断しない。

【００２３】

いくつかの態様において、本明細書中の多重特異性結合タンパク質は、キメラである、重鎖可変領域もしくは軽鎖可変領域を含む多重特異性抗体であり得るか、またはヒト化可変領域を含む多重特異性抗体であり得る。いくつかの場合において、そのタンパク質は、野生型ヒトＦｃ領域を含む。場合によっては、そのＦｃ領域は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３またはＩｇＧ４　Ｆｃ領域であり、場合によって、野生型ヒトＦｃ領域、または１つ以上の操作された変異を有するヒトＦｃ領域のいずれかである。いくつかの場合において、そのタンパク質は、エフェクター機能を有するＦｃ領域を含む。いくつかの場合において、そのタンパク質は、ＬＡＬＡＰＧ変異またはＮ２９７位の置換、例えば、Ｎ２９７ＧもしくはＮ２９７Ｑを含むヒトＩｇＧ１　Ｆｃ領域を含み、かつ／またはそのＦｃ領域は、エフェクター機能を欠く。

【００２４】

いくつかの態様において、多重特異性結合タンパク質が結合する第２の細胞表面タンパク質は、受容体チロシンキナーゼ、成長因子受容体、サイトカイン、ムチン、Ｓｉｇｌｅｃ受容体もしくは免疫チェックポイント調節因子であるか、またはＨＥＲ２、ＨＥＲ３、ＩＧＦ１Ｒ、ＥＧＦＲ、ＦＧＦＲ、ＶＥＧＦＲ、ＰＤＧＦＲ、ＥｐＣＡＭ、ＦＺＤ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ４、ＰＤ－１、ＴＩＭ３、ＬＡＧ３、ＴＩＧＩＴ、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＤ２５、ＩＬＴ－２、ＩＬＴ－３、ＩＬＴ－４、ＩＬＴ－５、ＬＡＩＲ－１、ＰＥＣＡＭ－１（ＣＤ３１）、ＰＩＬＲ－アルファ、ＳＩＲＬ－１もしくはＳＩＲＰ－アルファであ

る。いくつかの場合において、第２の細胞表面タンパク質は、ＨＥＲ２、ＥＧＦＲまたはＩＧＦ１Ｒである。いくつかの場合において、多重特異性結合タンパク質は、抗ＨＥＲ２抗体、例えば、４Ｄ５、７Ｃ２もしくは２Ｃ４、または抗ＩＧＦ１Ｒ抗体、例えば、シズツムマブ、ガニツマブ、ダロツズマブ、フィギツムマブ、ロバツムマブ、テプロツムマブもしくはイスチラツマブの重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む。

【００２５】

本開示はまた、本明細書中に記載されるような多重特異性結合タンパク質をコードする、単離された核酸または核酸セット（例えば、それぞれが軽鎖もしくは重鎖または半抗体などの、多量体タンパク質の一部をコードする２つ以上の核酸を含む）にも関する。本開示はまた、そのような核酸または核酸セットを含む宿主細胞にも関する。本開示はまた、本明細書中の多重特異性結合タンパク質を作製する方法を包含し、その方法は、そのタンパク質をコードする核酸または核酸セットを含む宿主細胞を、そのタンパク質の発現に適した条件下で培養することを含む。そのような方法は、宿主細胞からそのタンパク質を回収することをさらに含み得る。本開示はさらに、本明細書中の方法によって作製される多重特異性結合タンパク質を包含する。

【００２６】

本明細書中に記載されるような多重特異性結合タンパク質と薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物も調製され得る。

【００２７】

本開示はまた、例えば、対象のがん、自己免疫症状、炎症症状、神経変性症状もしくは感染症の治療において使用するための薬、および／または細胞表面タンパク質のレベルの低下を必要とする対象において細胞表面タンパク質のレベルを低下させる際に使用するための薬（場合によって、その対象は、がん、自己免疫症状、炎症症状、神経変性症状または感染症を有する）、および／またはがん、自己免疫症状、炎症症状、神経変性症状もしくは感染症を有する対象などの対象において免疫応答を増加させる際に使用するための薬として使用するための多重特異性結合タンパク質および関連医薬組成物も包含する。いくつかの態様において、（ａ）上記対象は、ＲＮＦ４３に変異を有し、多重特異性結合タンパク質は、ＲＮＦ４３に結合しないもしくはＲＮＦ４３を活性化しないか、または（ｂ）上記対象は、ＺＮＲＦ３に変異を有し、多重特異性結合タンパク質は、ＺＮＲＦ３に結合しないもしくはＺＮＲＦ３を活性化しない。いくつかのこのような場合において、その対象が、ＲＮＦ４３またはＺＮＲＦ３変異を有する場合、その対象は、変異を含むがんを有する。

【００２８】

本開示はまた、対象のがん、自己免疫症状、炎症症状、神経変性症状もしくは感染症を治療するための薬；および／または細胞表面タンパク質のレベルの低下を必要とする対象において細胞表面タンパク質のレベルを低下させるための薬（場合によって、その対象は、がん、自己免疫症状、炎症症状、神経変性症状または感染症を有する）；および／またはがん、自己免疫症状、炎症症状、神経変性症状もしくは感染症を有する対象などの対象において免疫応答を増加させるための薬の製造における、本明細書中の多重特異性結合タンパク質または医薬組成物の使用にも関する。いくつかの態様において、（ａ）上記対象は、ＲＮＦ４３に変異を有し、多重特異性結合タンパク質は、ＲＮＦ４３に結合しないもしくはＲＮＦ４３を活性化しないか、または（ｂ）上記対象は、ＺＮＲＦ３に変異を有し、多重特異性結合タンパク質は、ＺＮＲＦ３に結合しないもしくはＺＮＲＦ３を活性化しない。いくつかのこのような場合において、その対象が、ＲＮＦ４３またはＺＮＲＦ３変異を有する場合、その対象は、がんが変異を含むがんを有する。

【００２９】

本開示はまた、がん、自己免疫症状、炎症症状、神経変性症状または感染症の治療を必要とする対象においてがん、自己免疫症状、炎症症状、神経変性症状または感染症を治療する方法にも関し、その方法は、有効量の本明細書中の多重特異性結合タンパク質または医薬組成物を対象に投与することを含む。本開示はさらに、細胞表面タンパク質のレベル

の低下を必要とする対象において細胞表面タンパク質のレベルを低下させる方法にも関し、その方法は、有効量の本明細書中の多重特異性結合タンパク質または医薬組成物を対象に投与することを含み、場合によって、その対象は、がん、自己免疫症状、炎症症状、神経変性症状または感染症を有する。また、本開示はさらに、免疫応答の増加を必要とする対象において免疫応答を増加させる方法に関し、その方法は、有効量の本明細書中の多重特異性結合タンパク質または医薬組成物を対象に投与することを含み、場合によって、その対象は、がん、自己免疫症状、炎症症状、神経変性症状または感染症を有する。いくつかの態様において、（ａ）上記対象は、ＲＮＦ４３に変異を有し、多重特異性結合タンパク質は、ＲＮＦ４３に結合しないもしくはＲＮＦ４３を活性化しないか、または（ｂ）上記対象は、ＺＮＲＦ３に変異を有し、多重特異性結合タンパク質は、ＺＮＲＦ３に結合しないもしくはＺＮＲＦ３を活性化しない。いくつかのこのような場合において、その対象が、ＲＮＦ４３またはＺＮＲＦ３変異を有する場合、その対象は、がんが変異を含むがんを有する。いくつかの場合において、上記方法は、多重特異性結合タンパク質を投与する前に、対象がＲＮＦ４３またはＺＮＲＦ３に変異を有するかを判定することをさらに含み、（ａ）対象が、ＲＮＦ４３に変異を有する場合、多重特異性結合タンパク質は、ＲＮＦ４３に結合しないかまたはＲＮＦ４３を活性化せず、かつ（ｂ）対象がＺＮＲＦ３に変異を有する場合、多重特異性結合タンパク質は、ＺＮＲＦ３に結合しないかまたはＺＮＲＦ３を活性化しない。

【００３０】

いくつかの態様において、本明細書中の多重特異性結合タンパク質は、特定の細胞型上で主に発現されるＥ３ユビキチンリガーゼを標的化することによって、それらの細胞型上の細胞表面タンパク質のレベルを枯渇させるために使用され得る。例えば、本開示はまた、本明細書中の多重特異性結合タンパク質を使用して造血細胞の表面上の細胞表面タンパク質の分解を誘導する方法も含み、その多重特異性タンパク質において使用される膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼは、ＲＮＦ１３０、ＲＮＦ１４９またはＲＮＦ１６７である。さらに、本開示はまた、本明細書中の多重特異性結合タンパク質を使用して精巣細胞の表面上の細胞表面タンパク質の分解を誘導する方法も含み、その多重特異性タンパク質において使用される膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼは、ＲＮＦ１３３またはＲＮＦ１４８である。ある特定の態様において、多重特異性結合タンパク質は、その多重特異性結合タンパク質の非存在下で観察されるレベルと比較して、インビトロにおいて造血細胞または精巣細胞などの特定の細胞型の表面上の細胞表面タンパク質のレベルを低下させる。いくつかのそのような場合において、多重特異性結合タンパク質は、フローサイトメトリーまたは発光アッセイによって測定されるとき、インビトロにおいて造血細胞または精巣細胞などの特定の細胞型の表面上の細胞表面タンパク質のレベルを低下させる。場合によっては、多重特異性結合タンパク質は、その多重特異性結合タンパク質の非存在下あるいはインビトロとインビボとの両方において観察されるレベルと比較して、インビボにおいてこれらの細胞などの特定の細胞型の表面上の細胞表面タンパク質のレベルを低下させる。したがって、本開示はまた、インビトロまたは対象のインビボで細胞または組織サンプル中の造血細胞の表面上の細胞表面タンパク質のレベルを低下させる方法も含み、その方法は、ＲＮＦ１３０、ＲＮＦ１４９およびＲＮＦ１６７のうちの１つ以上を標的化する多重特異性結合タンパク質を、細胞もしくは組織サンプルまたは対象に投与することを含む。本開示はまた、インビトロまたは対象のインビボで細胞または組織サンプル中の精巣細胞の表面上の細胞表面タンパク質のレベルを低下させる方法も含み、その方法は、ＲＮＦ１３３およびＲＮＦ１４８の一方または両方を標的化する多重特異性結合タンパク質を、細胞もしくは組織サンプルまたは対象に投与することを含む。

【００３１】

本開示はまた、本明細書中に記載される、多重特異性結合タンパク質、核酸、核酸セットまたは宿主細胞を含むキットも包含し、そのキットはさらに、その多重特異性結合タンパク質を発現もしくは精製するための１つ以上の試薬および／またはそのタンパク質を細胞もしくは組織サンプルとインビトロでインキュベートしてそのサンプル中の細胞表面タ

ンパク質のレベルを低下させるための１つ以上の試薬を含む。また、本開示は、サンプルを本明細書中に記載される多重特異性結合タンパク質とインキュベートすることを含む、インビトロで細胞または組織サンプル中の細胞表面タンパク質のレベルを低下させる方法も包含する。

【図面の簡単な説明】

【００３２】

【図１Ａ－１Ｆ】図１Ａ～図１Ｆは、発がん性Ｗｎｔによって駆動される細胞表面リガーゼが標的化分解のために再利用され得ることを示している。図１Ａ）ユビキチン化を介したｆｒｉｚｚｌｅｄ（ＦＺＤ）受容体の細胞表面存在量の制御におけるＲＮＦ４３の役割を示している概略図。図１Ｂ）ＲＮＦ４３（左パネル）およびＺＮＲＦ３（右パネル）のヒトアデノーマ原発組織での発現（Ｇａｌａｍｂ Ｏ．，ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｅｐｉｄｅｍｉｏｌ Ｂｉｏｍａｒｋｅｒｓ Ｐｒｅｖ １７（１０）：２８３５－２８４５，２００８を参照のこと）。図１Ｃ）様々ながんサブタイプにおけるＲＮＦ４３の発現を示しているｐａｎ－ＴＣＧＡ（Ｔｈｅ Ｃａｎｃｅｒ Ｇｅｎｏｍｅ Ａｔｌａｓ）データ。結腸直腸がんおよびＷｎｔ活性の上昇を示す他の腫瘍サブタイプにおける高発現に留意されたい（赤色の点は、腫瘍組織を示し；黒い点は、正常組織を示す）。図１Ｄ）野生型（ＷＴ）ＲＮＦ４３のドキシサイクリン誘導性発現は、ＦＺＤの細胞表面発現の減少をもたらすが、リガーゼ活性が欠損している変異体であるデルタＲＩＮＧ ＲＮＦ４３は、その減少をもたらさない。図１Ｅ）受容体チロシンキナーゼ（ＲＴＫ）およびＧタンパク質共役受容体（ＧＰＣＲ）とともにＡ／Ｃヘテロ二量体化剤を用いてＲＮＦ４３および／またはＺＮＲＦ３を非天然の細胞表面に化学的に二量体化するために用いられるストラテジーの概略図。図１Ｆ）Ａ／Ｃヘテロ二量体化剤で処理された後の一過性にトランスフェクトされたＨＥＫ２９３Ｔ細胞におけるタグ化ＲＮＦ４３の免疫沈降後のタグ化ＨＥＲ２の免疫ブロット。

【図２Ａ－２Ｅ】図２Ａ～図２Ｅは、ＨＥＲ２に対するｇＤタグ化細胞表面ＲＮＦ４３またはＺＮＲＦ３リガーゼの抗体媒介性二量体化を示している。図２Ａ）は、抗ｇＤ／抗目的タンパク質（ＰＯＩ）二重特異性抗体を使用した、目的タンパク質へのＮ末端ｇＤタグ化ＲＮＦ４３またはＺＮＲＦ３リガーゼの二量体化を概略的に示している。図２Ｂ）ｇＤおよび３つの異なるＨＥＲ２エピトープに対する二重特異性抗体。図２Ｃ）ｇＤタグ化ＲＮＦ４３またはＺＮＲＦ３のいずれかを一過性にトランスフェクトされたＨＥＫ２９３Ｔ細胞の細胞表面ｇＤ発現を示している蛍光支援細胞選別（ＦＡＣＳ）プロット。図２Ｄ）ｇＤおよびＨＥＲ２を標的化する二重特異性抗体（「ｇＤ／ＨＥＲ２」）で処理した後の、ｇＤタグ化ＲＮＦ４３、ｇＤタグ化ＺＮＲＦ３または対照（「ｍｏｃｋ」）を一過性にトランスフェクトされたＨＥＫ２９３ＴにおけるＨＥＲ２のウエスタンブロット。アクチンをローディング対照として使用している。図２Ｅ）図示の二重特異性抗体で処理した後の、ｇＤ－ＲＮＦ４３およびｇＤ－ＺＮＲＦ３を安定にトランスフェクトされたＭＣＦ７、ＫＰＬ４およびＳＫＢｒ３細胞におけるＨＥＲ２のウエスタンブロット。ｐ－Ｅｒｋを用いたＨＥＲ２経路の下流の調節がＳＫＢｒ３に示されている。アクチンをローディング対照として使用している。

【図３Ａ－３Ｅ】図３Ａ～図３Ｅは、ＲＮＦ４３／ＺＮＲＦ３二量体化の際の細胞表面クリアランスおよび受容体分解の機構を示している。図３Ａ）ｇＤ／ＨＥＲ２またはＣＤ３／ＨＥＲ２に対する様々な抗体で処理した後の、ｇＤ－ＺＮＲＦ３をトランスフェクトされたＨＴ２９細胞における細胞表面ＨＥＲ２の平均蛍光強度（ＭＦＩ）。図３Ｂ）ｇＤ／ＨＥＲ２またはＣＤ３／ＨＥＲ２に対する図示の二重特異性抗体で処理した後の、ｇＤタグ化ＺＮＲＦ３を一過性にトランスフェクトされたまたはＨＥＲ２の遺伝子欠失を駆動するガイドＲＮＡをトランスフェクトされたＨＥＫ２９３ＴにおけるＨＥＲ２のウエスタンブロット。チューブリンをローディング対照として使用している。図３Ｃ）ＨＥＲ２の免疫沈降に続いて、ｇＤおよびＨＥＲ２に対する図示の３つの異なる二重特異性抗体で処理した後の、ｇＤタグ化ＲＮＦ４３、ＺＮＲＦ３または対照（「ｍｏｃｋ」）を一過性にトランスフェクトされたＨＥＫ２９３Ｔにおけるユビキチンの免疫ブロット。Ｔ（トラスツ

ズマブ、４Ｄ５）、Ｐ（ペルツズマブ、２Ｃ４）および７（７Ｃ２）。図３Ｄ）ｇＤ／ＨＥＲ２に対する図示の二重特異性抗体で処理した後の、リガーゼ活性が優れている（ＷＴＲＩＮＧ）かもしくは不十分である（デルタ－ＲＩＮＧ）、ｇＤタグ化ＲＮＦ４３、ＺＮＲＦ３または対照を一過性にトランスフェクトされたＨＥＫ２９３ＴにおけるＨＥＲ２のウエスタンブロット。アクチンをローディング対照として使用している。図３Ｅ）ｇＤ／ＨＥＲ２に対する図示の二重特異性抗体および図示の阻害剤（ボルテゾミブ＝プロテアソーム阻害剤；Ｅ１活性化酵素阻害剤、ＢａｆＡ＝リソソーム阻害剤）で処理した後の、ｇＤタグ化ＲＮＦ４３、ＺＮＲＦ３または対照を一過性にトランスフェクトされたＨＥＫ２９３ＴにおけるＨＥＲ２のウエスタンブロット。アクチンをローディング対照として使用している。（Ｔ＝トラスツズマブ（４Ｄ５）、Ｐ＝ペルツズマブ（２Ｃ４）、７＝７Ｃ２）

【図４Ａ－４Ｆ】図４Ａ～図４Ｆは、細胞表面リガーゼ媒介性受容体分解の表現型の影響を示している。図４Ａ）ＡＣヘテロ二量体化剤で処理した後の一過性にトランスフェクトされたＨＥＫ２９３Ｔ細胞におけるタグ化ＲＮＦ４３の免疫沈降の後のタグ化ＩＧＦ１Ｒの免疫ブロット。チューブリンをローディング対照として使用している。図４Ｂ）ドキシサイクリン（「ｄｏｘ」）ならびにｇＤおよび様々なＩＧＦ１Ｒエピトープに対する図示の二重特異性抗体で処理した後の、ｄｏｘ誘導性ｇＤタグ化ＺＮＲＦ３をトランスフェクトされたＨＴ２９細胞におけるＩＧＦ１Ｒのウエスタンブロット。チューブリンをローディング対照として使用している。図４Ｃ）ｄｏｘ誘導性ＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９およびＩＧＦ１Ｒ標的化ｓｇＲＮＡまたは非標的化対照（ＮＴＣ）ｓｇＲＮＡをトランスフェクトされたＨＴ５５細胞のクローン性増殖アッセイ。図４Ｄ）ｄｏｘ誘導性ＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９およびＩＧＦ１Ｒ標的化ｓｇＲＮＡまたは非標的化対照（ＮＴＣ）ｓｇＲＮＡをトランスフェクトされたＨＴ５５細胞のインビボ腫瘍増殖。図４Ｅ）抗Ｃｉｔｘｕ／ｇＤまたは抗Ｃｉｔｘｕ／ＮＩＳＴ二重特異性抗体で処理した後の、ｄｏｘ誘導性ｇＤ－ＺＮＲＦ３をトランスフェクトされたＨＴ５５細胞のクローン性増殖アッセイ。図４Ｅ）のＬｉｃｏｒベースの定量を図４Ｆ）に示す。

【図５Ａ－５Ｆ】図５Ａ～図５Ｆは、ＲＮＦ４３およびＺＮＲＦ３標的化抗体ならびに関連する二重特異性抗体の特徴付けを提供している。図５Ａ）ＲＮＦ４３またはＺＮＲＦ３に対するラットまたはウサギの免疫化から発見された抗体のＳＰＲ結合。図５Ｂおよび５Ｃ）ＺＮＲＦ３（図５Ｂ）およびＲＮＦ４３（図５Ｃ）結合抗体のサブセットの交差ブロッキング解析。図５Ｄ）１～２４時間後にＩＧＦ１Ｒ　ＭＦＩを追跡することによって計測される、シズツムマブ／ｈＳＣ　３７．３９二重特異性抗体が０～１０μｇ／ｍＬの濃度でのＩＧＦ－１Ｒの細胞表面クリアランスを駆動している時間経過。図５Ｅおよび図５Ｆ）ヒトＺＮＲＦ３（「ｈｕ　ＺＮＲＦ３」；図５Ｅ）またはヒトＲＮＦ４３（「ｈｕ　ＲＮＦ４３」；図５Ｆ）に結合するリガーゼ／シズツムマブ二重特異性抗体のパネルを用いたＩＧＦ１Ｒのクリアランス。それぞれのリガーゼの各々について、一価親和性に対してパーセントクリアランスをプロットしている。

【図６Ａ－６Ｃ】図６Ａ～図６Ｃは、新規細胞表面リガーゼ抗体の分解能力の特徴付けを示している。図６Ａおよび図６Ｂ）ＩＧＦ１Ｒ／ＺＮＲＦ３に対する様々な抗体（図６Ａ）またはＩＧＦ１Ｒ／ＮＩＳＴに対する様々な抗体（図６Ｂ）で処理した後の、ｇＤ－ＺＮＲＦ３をトランスフェクトされたＳＷ１４１７細胞またはＨＴ２９細胞における細胞表面ＩＧＦ１Ｒの平均蛍光強度（ＭＦＩ）。図６Ｃ）図示の二重特異性抗体で処理した後の親ＳＷ１４１７細胞におけるＩＧＦ１Ｒのウエスタンブロット。アクチンをローディング対照として使用している。

【図７Ａ－７Ｆ】図７Ａ～図７Ｆは、細胞表面リガーゼ抗体の新規フォーマットの分解能力の特徴付けを示している。図７Ａおよび図７Ｂは、試験された抗体の概略図を示している。図７Ｃ）～図７Ｆ）は、関連性のあるリガーゼを過剰発現するＨＴ２９細胞における抗体活性を評価するためのＩＧＦ１Ｒのフローサイトメトリー解析を示している。図７Ｃは、１つまたは２つのシズツムマブ（抗ＩＧＦＲ；「ｃｉｘｕ」）結合領域を有するシズツムマブ／抗ＲＮＦ４３構築物についての結果を示しており、図７Ｄは、１つまたは２つ

のＲＮＦ４３結合領域を有するシズツムマブ／抗ＲＮＦ４３構築物についての結果を示しており、図７Ｅは、１つまたは２つのイスチラツズマブ（抗ＩＧＦＲ；「ｉｓｔｉｒａ」）結合領域を有するイスチラツズマブ／抗ＲＮＦ４３構築物についての結果を示しており、図７Ｆは、１つまたは２つのＲＮＦ４３結合領域を有するイスチラツズマブ／抗ＲＮＦ４３構築物についての結果を示している。

【図８Ａ－８Ｄ】図８Ａ～図８Ｄは、細胞表面リガーゼ抗体の追加の新規フォーマットの分解能力の特徴付けを示している。図８Ａ）試験されたＦｖＩｇＧまたは$FabIbG$フォーマット抗体の概略図を示している。図８Ｂ）ＩＧＦ１Ｒのフローサイトメトリー解析を用いて、関連性のあるリガーゼを過剰発現するＨＴ２９細胞におけるＦｖＩｇＧフォーマットの活性を評価している。図８Ｃおよび図８Ｄ）ＩＧＦ１Ｒのフローサイトメトリー解析を用いて、関連性のあるリガーゼを過剰発現するＨＴ２９細胞における$FabIgG$フォーマットの活性を評価している（図８Ｃ＝シズツムマブ／抗ＲＮＦ４３；図８Ｄ＝イスチラツズマブ／抗ＲＮＦ４３）。

【図９】図９は、ＥＧＦＲ標的化多重特異性抗体の分解能力の特徴付けを示している。ＥＧＦＲのフローサイトメトリー解析を用いて、関連性のあるリガーゼを過剰発現するＨＴ２９細胞における多重特異性抗体の活性を評価している。

【図１０Ａ－１０Ｆ】図１０Ａ～図１０Ｆは、新規細胞表面リガーゼ抗体の分解能力の特徴付けを示している。図１０Ａ）シグナルペプチド（ＳＰ）、膜貫通ドメイン（ＴＭ）およびリガーゼドメイン（ＲＩＮＧ）を含む、ＲＮＦ４３とＺＮＲＦ３との両方の構造ドメインを示している模式図。図１０Ｂ）ＳＰおよびＴＭを含む、ＲＮＦ４３およびＺＮＲＦ３と同様の構造的特色を有する追加のＥ３リガーゼの同定およびgDタグ化。図１０Ｃ）ＨＥＫ２９３Ｔ細胞（ＦＩＴＣ陽性）における$gD-ZNRF3$のトランスフェクションおよび抗gD抗体（ＡＰＣにコンジュゲートされている）を用いたgD細胞表面検出を示しているＦＡＣＳプロット。図１０Ｄ）ＨＥＫ２９３Ｔ細胞に一過性にトランスフェクトされた、図示のgDタグ化リガーゼからのgDシグナルの細胞表面ＭＦＩ。gDは、抗gD　ＡＰＣコンジュゲート抗体を使用して検出される。図１０Ｅおよび図１０Ｆ）抗ＨＥＲ２／gD二重特異性抗体で処理した後の、図示のdox誘導性gDタグ化リガーゼを一過性にトランスフェクトされたＨＥＫ２９３Ｔ細胞におけるＨＥＲ２のウエスタンブロット。gDおよびチューブリンに対するウエスタンブロットをトランスフェクション評価およびローディング対照にそれぞれ使用している。図１０Ｅは、リガーゼであるＲＮＦ１３、ＲＮＦ４３、ＲＮＦ１２８、ＲＮＦ１３０、ＲＮＦ１３３、ＲＮＦ１４８およびＲＮＦ１４９に対するデータを示している。図１０Ｆは、リガーゼであるＲＮＦ１５０、ＲＮＦ１６７、ＺＮＲＦ３、ＬＮＸ１、ＲＳＰＲＹ１、ＳＹＶＮ１およびＴＲＩＭ７に対するデータを示している。

【図１１Ａ－１１Ｂ】図１１Ａおよび図１１Ｂは、ＺＮＲＦ３抗体によるＴＣＦレポーターを介したＷｎｔ／β－カテニンシグナル伝達経路の活性化を示している。図１１Ａ）ラットクローンＺＮＲＦ３二価抗体は、ＨＥＫ２９３細胞において１００ｎｇ／ｍＬの組換えＷｎｔ３ａの存在下においてＷｎｔ／β－カテニンのわずかな活性化を誘発した。何も処理していない細胞、ＤＭＳＯで処理された細胞および１００ｎｇ／ｍＬのＷｎｔ３ａで処理された細胞を陰性対照とした。１００ｎｇ／ｍＬのＷｎｔ３ａと組み合わせて２μＭのＧＳＫ３ベータまたは様々な濃度のＲＳＰＯ３（５００ｎｇ／μＬ、１０ｎｇ／μＬ、０．２ｎｇ／μＬ）で処理された細胞を陽性対照とした。図１１Ｂ）ウサギクローンＺＮＲＦ３二価抗体は、Ｗｎｔ／β－カテニンのわずかな活性化を誘発した。使用された陽性対照および陰性対照は上に記載されている。示されているデータは、２つの独立した実験からのものである（ｎ＝２）。

【図１２Ａ－１２Ｆ】図１２Ａ～図１２Ｆは、二重特異性抗体媒介性の表面ＩＧＦ１Ｒ－ＨｉｂｉＴクリアランスのカイネティクスを示している。図１２Ａ～１２　Ｃ）残存した細胞表面ＩＧＦ１Ｒ－ＨｉｂｉＴのパーセントを、１０μｇ／ｍＬおよび１μｇ／ｍＬの濃度の二重特異性抗体Ｃｉｘｕ／ＺＮＲＦ３－６（図１２Ａ）、Ｃｉｘｕ／ＺＮＲＦ３－５５（図１２Ｂ）およびＣｉｘｕ／ＲＮＦ４３－６７（図１２Ｃ）を用いて０、４、８お

よび２４時間後に評価した。時間依存性のクリアランスが観察された。Ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３は、陽性対照である。図１２Ｄ～１２Ｆ）新規フォーマットであるＣｉｘｕ－ＲＮＦ４３　Ｆｖ－ＩｇＧ（図１２Ｄ）およびＩｓｔｉｒａ－ＲＮＦ４３　Ｆｖ－ＩｇＧ（図１２Ｅ）を用いたとき、時間依存性クリアランスが観察され、１０μｇ／ｍＬのＩｓｔｉｒａ－ＲＮＦ４３　Ｆｖ－ＩｇＧ（図１２Ｆ）は、「フック効果」を示した。

【図１３Ａ－１３Ｃ】図１３Ａ～図１３Ｃは、ＨｉＢｉＴ細胞外検出アッセイをＬＤＨまたはＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）アッセイと多重化することによって評価された細胞毒性および細胞表面クリアランスを示している。図１３Ａ）１μｇ／ｍＬのｃｉｘｕ／ＺＮＲＦ３二重特異性抗体で４８時間処理した後、ＩＧＦ１Ｒ－ＨｉｂｉＴが細胞表面に残存していた。図１３Ｂ）１μｇ／ｍＬのｃｉｘｕ／ＺＮＲＦ３二重特異性抗体で４８時間処理されたＨＴ２９細胞によって放出された乳酸デヒドロゲナーゼを、ＬＤＨ細胞毒性アッセイを用いて計測した。それらの処理条件では、毒性は観察されなかった。図１３Ｃ）ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）アッセイ計測発光シグナル（ＲＬＵ）を、ＨｉｂｉＴ細胞外検出システムを使用した細胞表面上でのＩＧＦ１Ｒ－ＨｉＢｉＴの検出の後に行った。ＬＤＨアッセイと同様に、それらの処理条件では毒性は観察されなかった。

【図１４Ａ－１４Ｂ】図１４Ａおよび図１４Ｂは、ＩＧＦ１Ｒ－ＨｉｂｉＴの総レベルの溶解検出を示している。図１４Ａ）ＨｉＢｉＴ細胞外システムを用いて、ＨＴ２９細胞表面上のＩＧＦ１Ｒ－ＨｉｂｉＴの残存量を検出している。溶解検出は、ＩＧＦ１Ｒ－ＨｉＢｉＴの総レベル（細胞外および細胞内）を示している。どちらのシステムも発光シグナルを計測している。Ｃｉｘｕ－ＲＮＦ４３　Ｆｖ－ＩｇＧフォーマットは、２０％のＩＧＦ１Ｒ－ＨｉｂｉＴを細胞表面上に残し、８０％のインタクトなＩＧＦ１Ｒ－ＨｉＢｉＴを生じさせた。Ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３．ｈＳＣ　３７．３９を陽性対照とした。Ｃｉｘｕ／ＮＩＳＴ、Ｃｉｘｕ／ＣｉｘｕおよびＵＴを陰性対照とした。図１４Ｂ）新規フォーマットおよび二重特異性抗体の２４時間の処理の際のＷＴ　ＨＴ２９細胞におけるＩＧＦ１Ｒ＿ＨｉｂｉＴまたはＩＧＦ１Ｒの総量を示しているウエスタンブロット。プロＩＧＦ１Ｒ－ＨｉＢｉＴ／ＩＧＦ１Ｒは、ＩＧＦ１Ｒ－ＨｉｂｉＴ／ＩＧＦ１Ｒの前駆体である。Ｂ－アクチンは、内部対照である。

【図１５Ａ－１５Ｇ】図１５Ａ～図１５Ｇは、本明細書中の実施形態と適合する多重特異性抗体を構築するための種々の例示的なフォーマットである、「２＋１　ＦａｂＩｇＧ」フォーマット（図１５Ａ）、「１アームＦｖＩｇＧ」または「ＯＡ　ＦｖＩｇＧ」フォーマット（図１５Ｂ）および１アームＦａｂＩｇＧ」または「ＯＡ　ＦａｂＩｇＧ」フォーマット（図１５Ｃ）を示している。図１５Ｄ～１５Ｅは、三重特異性抗ＥＧＦＲ－ＲＮＦ４３－ＺＮＲＦ３抗体の２つの異なる自由選択バージョンを示しており、図１５Ｆ～１５Ｇは、三重特異性抗ＩＧＦ１Ｒ－ＲＮＦ４３－ＺＮＲＦ３抗体の２つの異なる自由選択バージョンを示している。

【図１６】図１６は、ＲＮＦ４３／ＩＧＦ１ＲとＺＮＲＦ３／ＩＧＦ１Ｒとの両方を標的化する二重特異性抗体の組み合わせが、いずれかの二重特異性抗体単独よりも細胞表面からのＩＧＦ１Ｒの除去に有効であることを示している。

【図１７】図１７は、移植されたマウスＡＰＣ変異体結腸直腸がんモデルにおいて、ＲＮＦ４３が腫瘍塊全体にわたって均一に発現されていることを示している。

【図１８Ａ－１８Ｂ】図１８Ａ～図１８Ｂは、様々な二重特異性抗体（図１８Ａ）の２４時間の処理の際のＷＴ　ＬＳ１８０細胞におけるＩＧＦ１Ｒの総量を示すウエスタンブロットを示している。プロＩＧＦ１Ｒは、ＩＧＦ１Ｒの前駆体である。チューブリンをローディング対照として使用している。分解パーセンテージを様々な細胞株（図１８Ｂ）にわたって要約している。

【図１９Ａ－１９Ｂ】図１９Ａ～図１９Ｂは、記載の処理に供されたＨＴ２９細胞に由来する溶解産物のウエスタンブロット解析を示している：ＩｇＧまたはＩＧＦ１Ｒβ免疫沈降（ＩＰ）後の、ＩＧＦ１刺激（＋ＩＧＦ１；５０ｎｇ／ｍｌ；５分）、無処理（－）、二価抗体処理（Ｃｉｘｕ；１μｇ／ｍｌ；１３５分）、対照二重特異性抗体（ＮＩＳＴ；

１μｇ／ｍｌ；１３５分）、ＲＮＦ４３ベースの二重特異性抗体（ＲＮＦ４３－３５；１μｇ／ｍｌ；１３５分）またはＺＮＲＦ３ベースの二重特異性抗体（ＺＮＲＦ３－５５；１μｇ／ｍｌ；１３５分）。ＩＧＦ１Ｒユビキチン化を、ユビキチンに対する抗体を使用してＩＰサンプルを免疫ブロットすることによって評価した。免疫沈降レベルおよび総ＩＧＦ１Ｒβレベルを、ＩＧＦ１Ｒβに対する抗体を使用して評価し、α－チューブリンをローディング対照（図１９Ａ）として使用した。ＨＡエピトープタグ抗体アガロースコンジュゲートまたはアガロース－ＴＵＢＥ２とのインキュベーション後の、親ＨＥＫ２９３Ｔ細胞、またはＮ末端がｇＤでタグ化されたおよびＣ末端がＦＬＡＧでタグ化されたＺＮＲＦ３野生型（ＷＴ）もしくはデルタＲＩＮＧ変異体（ΔＲＩＮＧ）を発現するＨＥＫ２９３Ｔ細胞に由来する溶解産物のウエスタンブロット解析。ＩＧＦ１Ｒβに対する抗体を用いる免疫ブロット法によって、総ＩＧＦ１Ｒレベルおよび共沈殿ＩＧＦ１Ｒレベルを評価した。ＺＮＲＦ３ユビキチン化および発現レベルを、Ｃ末端ＦＬＡＧタグに対する抗体を用いて評価し、α－チューブリンをローディング対照として使用した（図１９Ｂ）。

【図２０】図２０は、リガーゼ活性が優れている（ＷＴ　ＲＩＮＧ）かもしくは不足している（デルタ－ＲＩＮＧ）かのいずれかである、ｇＤタグ化ＺＮＲＦ３を一過性にトランスフェクトされたＨＥＫ２９３Ｔ、またはｇＤ／シズツムマブに対する図示の二重特異性抗体での処理後の対照におけるＩＧＦ１Ｒのウエスタンブロットを示している。チューブリンをローディング対照として使用している。

【図２１Ａ－２１Ｃ】図２１Ａ～図２１Ｃは、ＲＮＦ４３変異の存在に対してプロットされたＲＮＦ４３発現の分布を示している。ＲＮＦ４３の発現上昇およびＲＩＮＧドメイン内のフレームシフトバリアントを示すＳＷ４８　ＣＲＣ株に特に重点が置かれている（図２１Ａ）。ＲＮＦ４３の細胞表面発現が、ＲＩＮＧドメイン変異体ＳＷ４８と比較して、非発現株ＲＫＯについて示されている（図２１Ｂ）。ＲＮＦ４３／ＩＧＦ１ＲまたはＺＮＲＦ３／ＩＧＦ１Ｒに対する図示の二重特異性抗体で処理された後のＳＷ４８におけるＩＧＦ１Ｒのウエスタンブロット（図２１Ｃ）。

【図２２Ａ－２２Ｃ】図２２Ａ～図２２Ｃは、ＣＲＩＳＰＲ　ＣＡＳ　９システムを用いた、ＲＮＦ４３（図２２Ａ）およびＺＮＲＦ３（図２２Ｂ）内でのインデル生成の模式図を示している。ＦＡＣＳプロットは、ｎ末端のトランケーション（Ｎ－ｔｅｒｍ）またはＲＩＮＧインデルの存在下におけるＲＮＦ４３またはＺＮＲＦ３の細胞表面リガーゼ発現を示している。図示の二重特異性抗体で処理された後の、リガーゼの能力が優れており、ｇＤタグ化ＺＮＲＦ３を一過性にトランスフェクトされた、Ｎ末端がノックアウトされているまたはＲＩＮＧが欠損している、ＨＴ２９細胞におけるＩＧＦ１Ｒのウエスタンブロット（図２２Ｃ）。

【図２３】図２３は、ｇＤ／ＩＧＦ１Ｒに対する図示の二重特異性抗体および図示の阻害剤（ボルテゾミブ＝プロテアソーム阻害剤；Ｅ１活性化酵素阻害剤、ＢａｆＡ＝リソソーム阻害剤）で処理された後のＤＬＤ１におけるＩＧＦ１Ｒのウエスタンブロットを示している。チューブリンをローディング対照として使用し、ユビキチンを使用してプロテアソームおよびＥ１活性化酵素の阻害を検証している。ＬＣ３Ｂを使用して、リソソームの阻害を確認している。

【図２４】図２４は、新規フォーマットの２４時間処理時のＤＬＤ１におけるＩＧＦ１Ｒのウエスタンブロットを示しており、二重特異性抗体は、本明細書中の実施形態と適合する二重特異性抗体を構築するための３つの異なる例示的なフォーマットである、「２＋１ＦａｂＩｇＧ」フォーマット（図１５Ａ）、「１アームＦｖＩｇＧ」または「ＯＡ　ＦｖＩｇＧ」フォーマットを示している。

【図２５Ａ－２５Ｃ】図２５Ａ～図２５Ｃは、様々な図示の抗体（図２５Ａ）で処理されたＳＷ４８細胞における、ＩＧＦ１Ｒ、ｐＩＧＦ１Ｒ、ならびにＩＧＦ１Ｒシグナル伝達軸の下流成分（ｐＡＫＴおよびｐＳ６を含む）のウエスタンブロットを示している。ＩＧＦ１Ｒのリガーゼ媒介性分解の際のｐＡＫＴシグナル伝達のほぼ完全な阻害に留意されたい。図示の抗体（図２５Ｂ）での処理および（図２５Ｂ）のｌｉｃｏｒベースの定量の１４日後のＳＷ４８細胞のクローン性増殖が（図２５Ｃ）に示されている。

【図２６Ａ－２６Ｄ】図２６Ａ～図２６Ｄは、様々な抗Ｃｉｔｘｕ／ＺＮＲＦ３または対照二重特異性抗体で処理した後の、ｄｏｘ誘導性ｇＤ－ＺＮＲＦ３をトランスフェクトされたＨＴ２９細胞のクローン性増殖アッセイを示している。図　２６Ａ（ｇＤ－ＺＮＲＦ３　ＷＴ－ＦＬＡＧに対する結果）および図２６Ｃ（ｇＤ－ＺＮＲＦ３デルタ－ＲＩＮＧ－ＦＬＡＧ変異体に対する結果）のＬｉｃｏｒベースの定量が、それぞれ図２６Ｂおよび図２６Ｄに示されている。

【図２７】図２７は、様々な図示の抗体で処理されたＳＷ４８細胞におけるＰＤ－Ｌ１のウエスタンブロットを示している。ＺＮＲＦ３／ＰＤ－Ｌ１抗体を使用したとき見られる大幅な分解に留意されたい。

【図２８Ａ－２８Ｂ】図２８Ａ～図２８Ｂは、新規細胞表面リガーゼ抗体の分解能力の特徴付けを示している。ＦＡＣＳプロットは、ｇＤ－ＲＮＦ４３、ＲＮＦ１３およびＲＮＦ１２８安定ＨＴ２９細胞（図２８Ａ）の細胞表面発現を示している。抗ｇＤ抗体（ＡＰＣにコンジュゲートされたもの）を用いたｇＤ細胞表面検出。図２８Ｂ：ＨＴ２９細胞に安定に組み込まれた、図示のｇＤタグ化リガーゼからのｇＤシグナルの細胞表面ＭＦＩ。ｇＤは、抗ｇＤ　ＡＰＣコンジュゲート抗体を用いて検出される。

【図２９】図２９は、抗ＩＧＦ１Ｒ／ｇＤ二重特異性抗体で処理された後の、図示のｄｏｘ誘導性ｇＤタグ化リガーゼを用いたＨＴ２９細胞におけるＩＧＦ１Ｒのウエスタンブロットを示している。ｇＤおよびチューブリンに対するウエスタンブロットをトランスフェクション評価およびローディング対照にそれぞれ使用している。

【図３０】図３０は、内在性ＲＮＦ４３またはＺＮＲＦ３をＩＧＦ１Ｒに繋ぎ止めるように設計された二重特異性抗体が、ＳＷ４８インビボ異種移植モデルにおいてＩＧＦ１Ｒ標的分解を誘導することを示している。

【図３１】図３１は、実施例１８に記載されているような正常組織（供給源ＧＴＥＸ）にわたる記載の細胞表面リガーゼの発現を示すヒートマップを示している。データをｚスコア正規化している。

【図３２】図３２は、ｇＤ＊ＩＧＦ１Ｒ（Ｃｉｘｕ）二重特異性ＰＲＯＴＡＢとの２４時間のインキュベーション後の、記載のドキシサイクリン誘導性ｇＤ－リガーゼ－ＦＬＡＧ発現構築物を有するドキシサイクリン処理ＨＴ２９細胞からの溶解産物のウエスタンブロット解析を示している。内因性ＩＧＦ１Ｒβおよび外因性ｇＤ－リガーゼ－ＦＬＡＧタンパク質レベルを検出した。データは、３つの独立した実験の代表である。

【図３３】図３３は、ｇＤ＊ＩＧＦ１Ｒ（Ｃｉｘｕ）二重特異性ＰＲＯＴＡＢとの２４時間のインキュベーション後の、記載のドキシサイクリン誘導性ｇＤ－リガーゼ－ＦＬＡＧ発現構築物を有するドキシサイクリン処理ＨＴ２９細胞からの溶解産物のさらなるウエスタンブロット解析を示している。内因性ＩＧＦ１Ｒβおよび外因性ｇＤ－リガーゼ－ＦＬＡＧタンパク質レベルを検出した。データは、３つの独立した実験の代表である。

【図３４】図３４は、ｇＤ＊ＨＥＲ２（４Ｄ５）二重特異性ＰＲＯＴＡＢとの２４時間のインキュベーション後の、記載のドキシサイクリン誘導性ｇＤ－リガーゼ－ＦＬＡＧ発現構築物を有するドキシサイクリン処理ＨＴ２９細胞からの溶解産物のウエスタンブロット解析を示している。内因性ＨＥＲ２および外因性ｇＤ－リガーゼ－ＦＬＡＧタンパク質レベルを検出した。データは２つの独立した実験の代表である。

【図３５】図３５は、ｇＤ＊ＰＤ－Ｌ１（Ａｔｅｚｏ）二重特異性ＰＲＯＴＡＢとの２４時間のインキュベーション後の、記載のドキシサイクリン誘導性ｇＤ－リガーゼ－ＦＬＡＧ発現構築物を有するドキシサイクリン処理ＨＴ２９細胞からの溶解産物のウエスタンブロット解析を示している。内因性ＰＤ－Ｌ１および外因性ｇＤ－リガーゼ－ＦＬＡＧタンパク質レベルを検出した。データは２つの独立した実験の代表である。

【図３６】図３６は、ｇＤ＊ＨＥＲ２（４Ｄ５）二重特異性ＰＲＯＴＡＢとの２４時間のインキュベーション後の、記載のドキシサイクリン誘導性ｇＤ－リガーゼ－ＦＬＡＧ発現構築物を有するドキシサイクリン処理ＨＴ２９細胞からの溶解産物のさらなるウエスタンブロット解析を示している。内因性ＨＥＲ２および外因性ｇＤ－リガーゼ－ＦＬＡＧタンパク質レベルを検出した。データは２つの独立した実験の代表である。

【図３７】図３７は、ｇＤ＊ＰＤ－Ｌ１（Ａｔｅｚｏ）二重特異性ＰＲＯＴＡＢとの２４時間のインキュベーション後の、記載のドキシサイクリン誘導性ｇＤ－リガーゼ－ＦＬＡＧ発現構築物を有するドキシサイクリン処理ＨＴ２９細胞からの溶解産物のさらなるウエスタンブロット解析を示している。内因性ＰＤ－Ｌ１および外因性ｇＤ－リガーゼ－ＦＬＡＧタンパク質レベルを検出した。データは、２つの独立した実験の代表である。

【図３８Ａ－３８Ｌ】図３８Ａ～図３８Ｌは、１μｇ／ｍｌおよび１０μｇ／ｍｌのｇＤ－ＥｐＣＡＭまたは対照ｇＤ－ＮＩＳＴ二重特異性ＰＲＯＴＡＢとの２４時間のインキュベーション後の、記載のドキシサイクリン誘導性ｇＤ－リガーゼ発現構築物（図３８Ｇ～３８Ｊ）を有するドキシサイクリン処理ＨＴ２９細胞におけるＥｐＣＡＭの細胞表面クリアランス（図３８Ａ～３８Ｆ）およびＥｐＣＡＭの分解を示している。図３８Ａ～図３８Ｆは、ＦＡＣＳによって評価された％ＥｐＣＡＭクリアランスを示しており、図３８Ｇ～図３８Ｌは、ＭＦＩによって評価されたＥｐＣＡＭの分解を示している。図３８Ａおよび図３８Ｇ：ＨＴ２９細胞；図３８Ｂおよび図３８Ｈ：ＨＴ２９－ｇＤ－ＲＮＦ４３；図３８Ｃおよび図３８Ｉ：ＨＴ２９－ｇＤ－ＲＮＦ１３３；図３８Ｄおよび図３８Ｊ　ＨＴ２９－ｇＤ－ＲＮＦ１４９；図３８Ｅおよび図３８Ｋ：ＨＴ２９－ｇＤ－ＲＮＦ１５０；ならびに図３８Ｆおよび図３８Ｌ：ＨＴ２９－ｇＤ－ＺＮＲＦ３。図３８Ｃおよび図３８Ｄは、ＨＴ２９－ｇＤ－ＲＮＦ１３３およびＨＴ２９－ｇＤ－ＲＮＦ１４９が、他のＨＴ－２９－ｇＤ－リガーゼと比べて最も高いＥｐＣＡＭクリアランス（２０～３０％）を有したことを示しており、図３８Ｉおよび図３８Ｊは、ＨＴ２９－ｇＤ－ＲＮＦ１３３およびＨＴ２９－ｇＤ－ＲＮＦ１４９が、他のＨＴ２９－ｇＤ－リガーゼと比べて最も高いＥｐＣＡＭ分解を有したことを示している。ＨＴ２９－ｇＤ－ＲＮＦ１３３およびＨＴ２９－ｇＤ－ＲＮＦ１４９において、他のＨＴ－２９－ｇＤ－リガーゼと比べて、ｇＤ－ＨＥＲ２、ｇＤ－ＥＧＦＲまたはｇＤ－ＩＧＦ１Ｒ　ＰＲＯＴＡＢによるそれぞれＨＥＲ２、ＥＧＦＲおよびＩＧＦ１Ｒの最も高いクリアランスおよび分解を示す同様の結果が観察された（データ示さず）。

【図３９Ａ－３９Ｂ】図３９Ａおよび図３９Ｂは、二価抗体処理後またはＰＲＯＴＡＢ抗体処理後のＳＷ４８におけるＨＥＲ２分解を示している。図３９Ａは、未処理（－）のままにされたか、または４８時間にわたってＨＥＲ２二価抗体（７Ｃ２）、ＮＩＳＴ＊ＨＥＲ２（ＮＩＳＴ）対照二重特異性抗体もしくはＨＥＲ２二重特異性ＰＲＯＴＡＢ（ＺＮＲＦ３－６およびＲＮＦ４３－３７．３９）に供された、ＳＷ４８細胞におけるウエスタンブロット解析によるＨＥＲ２分解のレベルを示している。図３９Ｂは、未処理（－）のままにされたか、または４８時間にわたってＨＥＲ２二価抗体（４Ｄ５）、ＮＩＳＴ＊ＨＥＲ２二重特異性抗体（ＮＩＳＴ）、ＺＮＲＦ３＊ＨＥＲ２　ＰＲＯＴＡＢ抗体（ＺＮＲＦ３－６）もしくはＺＮＲＦ３＊ＮＩＳＴ対照二重特異性抗体に供された、ＳＷ４８細胞におけるウエスタンブロット解析によるＨＥＲ２分解のレベルを示している。アルファーチューブリンのレベルをローディング対照として使用した。データは、２つの独立した実験を表している。

【発明を実施するための形態】

【００３３】

Ｉ．定義

以下の用語は、本開示に従って利用される場合、他に別段の指示がない限り、以下の意味を有するものと理解すべきである。

【００３４】

「膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼ」とは、少なくとも１つの細胞膜横断領域を含むタンパク質のクラスであって、Ｅ３ユビキチンリガーゼ活性を有するタンパク質のクラスのこと指す。膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼは、その基質機能を変化させるためにユビキチンコンジュゲート酵素（Ｅ２）から基質へのユビキチンの最終的な転移を促進することができる場合、本明細書中の「触媒活性」を有する。いくつかの実施形態において、触媒活性は、細胞表面アッセイ（例えば、下記の実施例１８を参照のこと）において測定され得る。

【００３５】
「目的タンパク質」または「分解のために標的化されるタンパク質」または「分解標的タンパク質」などは、本明細書中に記載される分子による分解のためにリソソームに導かれることを意図されたタンパク質のことを指す。本明細書中のいくつかの実施形態において、分解を意図されたそのようなタンパク質は、「細胞表面タンパク質」である。本明細書中で使用される「細胞表面タンパク質」は、細胞外ドメインを有する膜貫通タンパク質として、またはそうでなければ細胞表面に局在するタンパク質（例えば、膜貫通タンパク質に結合されたタンパク質）として、細胞表面に位置するタンパク質のことを広く指す。
【００３６】
本明細書中の膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼおよび分解標的などのタンパク質は、別段示されない限り、哺乳動物、例えば、霊長類（例えば、ヒト）およびげっ歯類（例えば、マウスおよびラット）または家畜哺乳動物（例えば、イヌ、ネコ、ウマ、家畜、例えば、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギなど）、鳥類（例えば、家禽、ニワトリ、シチメンチョウ）または魚類を含む任意の脊椎動物起源に由来し得る。
【００３７】
本明細書中で使用される「多重特異性結合タンパク質」は、膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼおよび分解標的タンパク質に結合するために使用され得るタンパク質分子のことを指す。そのタンパク質は、少なくとも２つの標的タンパク質（すなわち、膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼおよび分解標的）に結合するので、「多重特異性」である。いくつかの実施形態において、その結合タンパク質は、二重特異性抗体もしくは多重特異性抗体などの抗体であるか、または抗体もしくは抗体フラグメントおよび場合によって別の特異的タンパク質結合ドメインを含む二重特異性タンパク質もしくは多重特異性タンパク質である。
【００３８】
本明細書中の用語「抗体」は、少なくとも重鎖の相補性決定領域（ＣＤＲ）１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３と、少なくとも軽鎖のＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３とを含む分子のことを指し、その分子は、抗原に結合することができる。この用語は、最も広い意味で使用され、それらが所望の結合活性を呈する限り、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体、ダイアボディなど）、完全長抗体、一本鎖抗体、抗体コンジュゲートおよび抗体フラグメントを含むがこれらに限定されない、様々な抗体構造を包含する。
【００３９】
［００１］「単離された」抗体は、その天然の環境の構成要素から分離されたものである。いくつかの態様において、抗体は、例えば、電気泳動（例えば、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ、等電点（ＩＥＦ）、キャピラリー電気泳動）またはクロマトグラフィー（例えば、イオン交換または逆相ＨＰＬＣ）法によって測定される場合、９５％または９９％より高い純度になるまで精製される。抗体純度の評価のための方法の総説については、例えば、Ｆｌａｔｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒ．Ｂ　８４８：７９－８７（２００７）を参照のこと。
【００４０】
「抗原」とは、抗体の標的、すなわち、抗体が特異的に結合する分子のことを指す。用語「エピトープ」は、抗体が結合する、タンパク質性または非タンパク質性のいずれかの、抗原上の部位を表す。タンパク質上のエピトープは、連続した一続きのアミノ酸から両方とも形成され得る（線状エピトープ）か、または例えば、抗原の折り畳みに起因して（すなわち、タンパク質性抗原の三次折り畳みによって）空間的に近接する、非連続のアミノ酸を含み得る（立体構造エピトープ）。線状エピトープは、通常、タンパク質性抗原を変性剤に曝露した後も依然として抗体によって結合されるのに対し、立体構造エピトープは、通常、変性剤での処理により破壊される。
【００４１】
「親和性」とは、分子（例えば、抗体）とその結合パートナー（例えば、抗原）との単一の結合部位の間の非共有結合性相互作用の合計の強度のことを指す。別段示されない限

り、本明細書中で使用されるとき、「結合親和性」とは、結合対のメンバー（例えば、抗体と抗原との）間の１：１の相互作用を反映する固有の結合親和性のことを指す。一般に、分子Ｘのそのパートナー Ｙに対する親和性は、解離定数（K_D）によって表され得る。親和性は、本明細書中に記載されるものを含む当該分野で公知の方法によって計測され得る。

【００４２】

本開示において、「結合する（ｂｉｎｄｓ）」または「結合する（ｂｉｎｄｉｎｇ）」または「特異的結合」および類似の用語は、例えば、タンパク質およびそのリガンドまたは抗体およびその抗原標的について言及しているとき、結合親和性が、結合対のメンバー間の相互作用がランダムな分子会合（すなわち、「非特異的結合」）によるものであり得ないほど十分に強いことを意味する。このような結合は、通常、１μＭ以下の解離定数（K_D）を必要とし、１００ｎＭ以下のK_Dを必要とし得ることが多い。

【００４３】

「抗ＲＮＦ４３抗体」または「ＲＮＦ４３抗体」または「ＲＮＦ４３に特異的に結合する抗体」または「ＲＮＦ４３に結合する抗体」および類似の句（例えば、抗ｇＤ抗体または抗ＺＮＲＦ３抗体または抗ＨＥＲ２抗体など）は、その記載のタンパク質に特異的に結合する抗体のことを指す。

【００４４】

用語「重鎖」とは、リーダー配列の有無にかかわらず、少なくとも重鎖可変領域を含むポリペプチドのことを指す。いくつかの実施形態において、重鎖は、重鎖定常領域の少なくとも一部を含む。用語「完全長重鎖」とは、リーダー配列の有無にかかわらず、重鎖可変領域および重鎖定常領域を含むポリペプチドのことを指す。

【００４５】

用語「軽鎖」とは、リーダー配列の有無にかかわらず、少なくとも軽鎖可変領域を含むポリペプチドのことを指す。いくつかの実施形態において、軽鎖は、軽鎖定常領域の少なくとも一部を含む。用語「完全長軽鎖」は、リーダー配列の有無にかかわらず、軽鎖可変領域および軽鎖定常領域を含むポリペプチドのことを指す。

【００４６】

本明細書中で使用される用語「超可変領域」または「ＨＶＲ」は、抗体可変領域の各領域のことを指し、それらの領域は、配列が超可変性である、抗原結合特異性を決定する領域、例えば、「相補性決定領域」（ＣＤＲ）である。一般に、抗体は、６つのＣＤＲ；ＶＨに３つ（ＣＤＲ－Ｈ１または重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ－Ｈ２、ＣＤＲ－Ｈ３）、ＶＬに３つ（ＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、ＣＤＲ－Ｌ３）を含む。本明細書中の例示的なＣＤＲは、以下を含む：

（ａ）「Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ」：アミノ酸残基２６～３２（Ｌ１）、５０～５２（Ｌ２）、９１～９６（Ｌ３）、２６～３２（Ｈ１）、５３～５５（Ｈ２）および９６～１０１（Ｈ３）に存在する超可変ループ（Ｃｈｏｔｈｉａ　ａｎｄ　Ｌｅｓｋ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７（１９８７））；

（ｂ）「Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ」：アミノ酸残基２４～３４（Ｌ１）、５０～５６（Ｌ２）、８９～９７（Ｌ３）、３１～３５ｂ（Ｈ１）、５０～６５（Ｈ２）および９５～１０２（Ｈ３）に存在するＣＤＲ（Ｋａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ　ｏｆ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ　Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ　Ｈｅａｌｔｈ　Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ　ｏｆ　Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ（１９９１））；および

（ｃ）「ＭｃＣａｌｌｕｍ　ＣＤＲ」：アミノ酸残基２７ｃ～３６（Ｌ１）、４６～５５（Ｌ２）、８９～９６（Ｌ３）、３０～３５ｂ（Ｈ１）、４７～５８（Ｈ２）および９３～１０１（Ｈ３）（ＭａｃＣａｌｌｕｍ　ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２６２：７３２－７４５（１９９６））に存在する抗原接触。

【００４７】

別段示されない限り、ＣＤＲは、Ｋａｂａｔら、前出に従って決定される。当業者は、

ＣＤＲの表記が、ＭｃＣａｌｌｕｍまたは他の任意の科学的に認められた命名システムに従っても決定され得ることを理解するだろう。

【００４８】

「フレームワーク」または「ＦＲ」は、相補性決定領域（ＣＤＲ）の一部ではない可変領域残基の残基のことを指す。可変領域のＦＲは、一般に、４つのＦＲ：ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３およびＦＲ４からなる。したがって、ＣＤＲおよびＦＲ配列は、一般に、ＶＨ（またはＶＬ）の中に以下の配列で出現する：ＦＲ１－ＣＤＲ－Ｈ１（ＣＤＲ－Ｌ１）－ＦＲ２－ＣＤＲ－Ｈ２（ＣＤＲ－Ｌ２）－ＦＲ３－ＣＤＲ－Ｈ３（ＣＤＲ－Ｌ３）－ＦＲ４。本明細書中の目的のための「アクセプターヒトフレームワーク」は、下記で定義されるような、ヒト免疫グロブリンフレームワークまたはヒトコンセンサスフレームワークに由来する、軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）フレームワークまたは重鎖可変ドメイン（ＶＨ）フレームワークのアミノ酸配列を含むフレームワークである。ヒト免疫グロブリンフレームワークまたはヒトコンセンサスフレームワーク「に由来する」アクセプターヒトフレームワークは、その同じアミノ酸配列を含んでいてもよいし、アミノ酸配列の変更を含んでいてもよい。いくつかの態様では、アミノ酸変更の数は、１０以下、９以下、８以下、７以下、６以下、５以下、４以下、３以下または２以下である。いくつかの態様では、ＶＬアクセプターヒトフレームワークは、ＶＬヒト免疫グロブリンフレームワーク配列またはヒトコンセンサスフレームワーク配列と配列が同一である。

【００４９】

用語「可変領域」または「可変ドメイン」は、抗原への抗体の結合に関与する抗体の重鎖または軽鎖のドメインのことを交換可能に指す。天然の抗体の重鎖および軽鎖の可変ドメイン（それぞれＶＨおよびＶＬ）は、一般的に、類似の構造を有し、各ドメインは、４つの保存されたフレームワーク領域（ＦＲ）および３つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む。例えば、Ｋｉｎｄｔ　ｅｔ　ａｌ．Ｋｕｂｙ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，６th　ｅｄ．，Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ　ａｎｄ　Ｃｏ．，ｐａｇｅ　９１（２００７）を参照のこと。可変ドメインは、ＦＲ１および／またはＦＲ　４の全部または一部を伴ってまたは伴わずに、重鎖（ＨＣ）ＣＤＲ１－ＦＲ２－ＣＤＲ２－ＦＲ３－ＣＤＲ　３；ならびにＦＲ１および／またはＦＲ４の全部または一部を伴ってまたは伴わずに軽鎖（ＬＣ）ＣＤＲ１－ＦＲ２－ＣＤＲ　２－ＦＲ３－ＣＤＲ３を含み得る。すなわち、可変ドメインは、抗原結合活性を保持する限り、ＦＲ１および／またはＦＲ４の一部を欠いていてもよい。抗原結合特異性を付与するためには、単一のＶＨまたはＶＬドメインで十分であり得る。さらに、特定の抗原に結合する抗体を、その抗原に結合する抗体のＶＨまたはＶＬドメインを使用して単離することにより、それぞれ相補的なＶＬまたはＶＨドメインのライブラリーをスクリーニングしてもよい。例えば、Ｐｏｒｔｏｌａｎｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５０：８８０－８８７（１９９３）；Ｃｌａｒｋｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ　３５２：６２４－６２８（１９９１）を参照のこと。

【００５０】

抗体の軽鎖および重鎖の「定常領域」とは、ＦＲおよびＣＤＲならびに可変領域の外側の追加の配列部分のことを指す。ある特定の抗体フラグメントは、定常領域の全部または一部を欠いていてもよい。Ｎ末端からＣ末端に向かって、各重鎖は、可変重鎖ドメインまたは重鎖可変領域とも呼ばれる可変ドメイン（ＶＨ）を有し、それに続いて３つの定常重鎖ドメイン（ＣＨ１、ＣＨ２およびＣＨ３）を有する。同様に、Ｎ末端からＣ末端に向かって、各軽鎖は、可変軽鎖ドメインまたは軽鎖可変領域とも呼ばれる可変ドメイン（ＶＬ）を有し、それに続いて定常軽鎖（ＣＬ）ドメインを有する。

【００５１】

本明細書中の用語「Ｆｃ領域」は、定常領域の少なくとも一部分を含む免疫グロブリン重鎖のＣ末端領域を定義するために使用される。この用語には、天然配列Ｆｃ領域およびバリアントＦｃ領域が含まれる。１つの態様において、ヒトＩｇＧ重鎖Ｆｃ領域は、Ｃｙｓ２２６から、またはＰｒｏ２３０から、重鎖のカルボキシル末端までに及ぶ。しかしながら、宿主細胞によって産生される抗体は、重鎖のＣ末端から１つ以上の、特に１つまた

は２つの、アミノ酸の翻訳後切断を受けることがある。ゆえに、完全長重鎖をコードする特定の核酸分子の発現によって宿主細胞によって産生される抗体は、完全長重鎖を含んでいてもよいし、完全長重鎖の切断型のバリアントを含んでいてもよい。これは、重鎖の最後の２つのＣ末端アミノ酸がグリシン（Ｇ４４６）およびリジン（Ｋ４４７、ＥＵインデックスによるナンバリング）である場合であり得る。ゆえに、Ｆｃ領域のＣ末端リジン（Ｌｙｓ４４７）またはＣ末端グリシン（Ｇｌｙ４４６）およびリジン（Ｌｙｓ４４７）は、存在してもよいし、存在しなくてもよい。したがって、例えば、「完全長ＩｇＧ１」は、Ｇｌｙ４４６およびＬｙｓ４４７を有するか、またはＬｙｓ４４７を有しないか、またはＧｌｙ４４６とＬｙｓ４４７との両方を有しない、ＩｇＧ１を含む。Ｆｃ領域を含む重鎖のアミノ酸配列は、別段示されない限り、本明細書中ではＣ末端のグリシン－リジンジペプチドなしで示される。１つの態様において、本発明に係る抗体に含まれる、本明細書中で指定されるＦｃ領域を含む重鎖はＧｌｙ４４６およびＬｙｓ４４７（ＥＵインデックスによるナンバリング）を含み得る。１つの態様において、本発明に係る抗体に含まれる、本明細書中で指定されるＦｃ領域を含む重鎖は、Ｇｌｙ４４６（ＥＵインデックスによるナンバリング）を含み得る。本明細書中で別段特定されない限り、Ｆｃ領域または定常領域におけるアミノ酸残基のナンバリングは、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ，１９９１に記載されているような、ＥＵナンバリングシステム（ＥＵインデックスとも呼ばれる）に従う。

【００５２】

「エフェクター機能」とは、抗体のＦｃ領域に起因し得る生物学的活性のことを指し、それは抗体のアイソタイプによって異なる。抗体エフェクター機能の例としては：Ｃ１ｑ結合および補体依存性細胞傷害（ＣＤＣ）；Ｆｃ受容体結合；抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（ＡＤＣＣ）；食作用；細胞表面受容体（例えば、Ｂ細胞受容体）のダウンレギュレーション；ならびにＢ細胞活性化が挙げられる。

【００５３】

抗体の「クラス」は、その重鎖によって保有される定常ドメインまたは定常領域のタイプのことを指す。抗体には、以下の５つの主要なクラスがある：ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧおよびＩｇＭ。これらのいくつかは、さらにサブクラス（アイソタイプ）、例えば、IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1およびIgA_2に分けられ得る。ある特定の態様において、抗体は、IgG_1 IgG_2、IgG_3またはIgG_4アイソタイプである。異なるクラスの免疫グロブリンに対応する重鎖定常ドメインは、それぞれα、δ、ε、γおよびμと呼ばれる。抗体の軽鎖は、その定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、カッパー（κ）およびラムダ（λ）と呼ばれる２タイプのうちの１つに割り当てられ得る。

【００５４】

「抗体フラグメント」とは、インタクトな抗体が結合する抗原（すなわち、ＲＮＦ４３、ＺＮＲＦ３、ｇＤまたは分解標的タンパク質）に結合するインタクトな抗体の一部分を含む、インタクトな抗体以外の分子のことを指す。抗体フラグメントの例としては、Ｆｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆａｂ’－ＳＨ、Ｆ（ａｂ’）$_2$；ダイアボディ；鎖状抗体；一本鎖抗体分子（例えば、ｓｃＦｖおよびｓｃＦａｂ）；単一ドメイン抗体（ｄＡｂ）；および抗体フラグメントから形成される多重特異性抗体が挙げられるがこれらに限定されない。ある特定の抗体フラグメントの総説については、Ｈｏｌｌｉｇｅｒ ａｎｄ Ｈｕｄｓｏｎ，Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ２３：１１２６－１１３６（２００５）を参照のこと。

【００５５】

用語「完全長抗体」、「インタクトな抗体」および「ホール抗体」は、天然の抗体の構造と実質的に類似の構造を有する抗体、またはＩｇＧ抗体の場合、本明細書中で定義され

るようなＦｃ領域を含む重鎖を有する抗体のことを指すために交換可能に本明細書中で使用される。

【００５６】

本明細書中の用語「多重特異性」とは、１つより多い異なる標的または抗原、例えば、２つまたは３つ以上の異なる標的または抗原に結合することができる分子のことを指す。本明細書中の用語「二重特異性」とは、２つの異なる標的または抗原に特異的に結合することができる結合タンパク質または抗体などの分子のことを指す。本明細書中の「多重特異性」抗体または「二重特異性」抗体は、２つの異なる抗原に結合するための適切な完全長重鎖および完全長軽鎖を含み得るか、または２つの異なる抗原に結合するための適切な抗体フラグメントを含み得る。本開示に適合する多重特異性結合タンパク質を作製するためのプラットフォームには種々の異なるものがある。

【００５７】

本明細書中で使用される用語「モノクローナル抗体」とは、実質的に均一な抗体の集団から得られた抗体のことを指す。すなわち、その集団を構成する個々の抗体は、例えば、天然に存在する変異を含むかまたはモノクローナル抗体調製物の生成中に生じる、存在し得るバリアント抗体（通常、そのようなバリアントは少量存在する）を除いて、同一であり、かつ／または同じエピトープに結合する。モノクローナル抗体調製物の各モノクローナル抗体は、種々の決定基（エピトープ）に対する種々の抗体を通常含むポリクローナル抗体調製物とは対照的に、抗原上の単一の決定基に対するものである。したがって、修飾語「モノクローナル」は、抗体の実質的に均一な集団から得られる抗体の特徴を示すものであり、任意の特定の方法による抗体の作製を必要とすると解釈されるべきではない。例えば、本発明に係るモノクローナル抗体は、ハイブリドーマ法、組換えＤＮＡ法、ファージディスプレイ法、およびヒト免疫グロブリン遺伝子座の全部または一部を含むトランスジェニック動物を利用する方法を含むがこれらに限定されない種々の手法によって作製され得、そのような方法、およびモノクローナル抗体を作製するための他の例示的な方法は、本明細書中に記載される。

【００５８】

用語「キメラ」抗体は、重鎖および／または軽鎖の一部が、特定の起源または種に由来し、その重鎖および／または軽鎖の残りの部分が、異なる起源または種に由来する抗体のことを指す。

【００５９】

「ヒト化」抗体とは、非ヒトＣＤＲ由来のアミノ酸残基、およびヒトＦＲ由来のアミノ酸残基を含むキメラ抗体のことを指す。ある特定の態様において、ヒト化抗体は、ＣＤＲのすべてまたは実質的にすべてが非ヒト抗体の可変ドメインに対応し、ＦＲのすべてまたは実質的にすべてがヒト抗体の可変ドメインに対応する、少なくとも１つ、通常は２つの可変ドメインの実質的にすべてを含む。ヒト化抗体は、場合によって、ヒト抗体に由来する抗体定常領域の少なくとも一部を含み得る。抗体の「ヒト化形態」、例えば、非ヒト抗体は、ヒト化を経た抗体のことを指す。

【００６０】

「ヒト」抗体は、ヒトもしくはヒト細胞によって産生される抗体、またはヒト抗体のレパートリーもしくは他のヒト抗体をコードする配列を利用する非ヒト起源に由来する抗体のアミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を有する抗体である。ヒト抗体のこの定義は、非ヒト抗原に結合する残基を含むヒト化抗体を明確に除外する。

【００６１】

「イムノコンジュゲート」とは、細胞傷害剤を含むがこれに限定されない、１種以上の異種分子にコンジュゲートされた抗体である。「ネイキッド抗体」とは、異種部分（例えば、細胞傷害性部分）または放射標識にコンジュゲートされていない抗体のことを指す。ネイキッド抗体は、医薬組成物中に存在し得る。

【００６２】

用語「核酸分子」または「ポリヌクレオチド」には、ヌクレオチドのポリマーを含む任

意の化合物および／または物質が含まれる。各ヌクレオチドは、塩基、具体的には、プリン塩基またはピリミジン塩基（すなわち、シトシン（Ｃ）、グアニン（Ｇ）、アデニン（Ａ）、チミン（Ｔ）またはウラシル（Ｕ））、糖（すなわち、デオキシリボースまたはリボース）、およびリン酸基から構成されている。多くの場合、核酸分子は、塩基の配列によって記載され、それにより、前記塩基は、核酸分子の１次構造（線状構造）を表す。塩基の配列は、通常、５’から３’に向かって表される。本明細書中において、核酸分子という用語は、例えば、相補ＤＮＡ（ｃＤＮＡ）およびゲノムＤＮＡを含むデオキシリボ核酸（ＤＮＡ）、リボ核酸（ＲＮＡ）、特にメッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）、ＤＮＡまたはＲＮＡの合成形態、およびこれらの分子の２つ以上を含む混合ポリマーを包含する。核酸分子は、線状でも環状でもよい。さらに、核酸分子という用語は、センス鎖とアンチセンス鎖との両方、ならびに一本鎖形態および二本鎖形態を含む。さらに、本明細書中に記載される核酸分子は、天然に存在するヌクレオチドまたは天然に存在しないヌクレオチドを含み得る。天然に存在しないヌクレオチドの例としては、誘導体化された糖またはリン酸骨格結合または化学的に修飾された残基を有する修飾ヌクレオチド塩基が挙げられる。核酸分子は、インビトロ、および／または例えば宿主もしくは患者の、インビボにおいて、本発明の抗体の直接的な発現のためのベクターとして適したＤＮＡ分子およびＲＮＡ分子も包含する。そのようなＤＮＡ（例えば、ｃＤＮＡ）ベクターまたはＲＮＡ（例えば、ｍＲＮＡ）ベクターは、修飾されていても修飾されていなくてもよい。例えば、ｍＲＮＡは、インビボにおいて抗体を産生するために対象にｍＲＮＡを注入することができるように、ＲＮＡベクターの安定性および／またはコードされる分子の発現を高めるように化学修飾され得る（例えば、Ｓｔａｄｌｅｒ　ｅｒｔ　ａｌ，Ｎａｔｕｒｅ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ　２０１７、２０１７年６月１２日にオンライン公開，ｄｏｉ：１０．１０３８／ｎｍ．４３５６またはＥＰ２１０１８２３Ｂ１を参照のこと）。

【００６３】

「単離された」核酸とは、その天然の環境の構成要素から分離された核酸分子のことを指す。単離された核酸には、通常、核酸分子を含む細胞内に含まれている核酸分子が含まれるが、その核酸分子は、染色体外に存在するか、または天然の染色体位置とは異なる染色体位置に存在する。

【００６４】

「抗体をコードする単離された核酸」とは、単一のベクターまたは別個のベクター内の核酸分子および宿主細胞内の１つ以上の位置に存在するそのような核酸分子を含む、本明細書中の抗体重鎖および軽鎖（またはそのフラグメント）をコードする１つ以上の核酸分子のことを指す。

【００６５】

用語「ベクター」は、本明細書中で使用されるとき、それに連結されている別の核酸を増やすことができる核酸分子のことを指す。この用語には、自己複製する核酸構造としてのベクター、ならびにそのベクターが導入された宿主細胞のゲノム内に組み込まれたベクターが含まれる。ある特定のベクターは、作動可能に連結された核酸の発現を指示することができる。そのようなベクターは、本明細書中で「発現ベクター」と称される。

【００６６】

用語「宿主細胞」、「宿主細胞株」および「宿主細胞培養物」は、交換可能に使用され、外来性核酸が導入された細胞の子孫も含む、そのような細胞のことを指す。宿主細胞には、「形質転換体」および「形質転換細胞」が含まれ、これらには、初代形質転換細胞と、継代の数を問わず、それらに由来する子孫とが含まれる。子孫は、核酸の含有量が親細胞と完全に同一でなくてもよく、変異を含んでいてもよい。元の形質転換細胞においてスクリーニングまたは選択されたのと同じ機能または生物学的活性を有する変異子孫が本明細書に含まれる。

【００６７】

参照ポリペプチド配列に対する「パーセント（％）アミノ酸配列同一性」は、アラインメントの目的で、配列をアラインメントし、必要であれば、最大のパーセント配列同一性

を達成するためにギャップを導入した後、任意の保存的置換を配列同一性の一部とみなさずに、参照ポリペプチド配列中のアミノ酸残基と同一である、候補配列中のアミノ酸残基のパーセンテージと定義される。パーセントアミノ酸配列同一性を決定する目的のアラインメントは、当該分野の技術の範囲内である様々な様式で、例えば、公的に入手可能なコンピュータソフトウェア（例えば、ＢＬＡＳＴ、ＢＬＡＳＴ－２、Ｃｌｕｓｔａｌ Ｗ、Ｍｅｇａｌｉｇｎ（ＤＮＡＳＴＡＲ）ソフトウェアまたはＦＡＳＴＡプログラムパッケージ）を用いて、達成され得る。当業者は、比較される配列の完全長に対して最大のアラインメントを達成するために必要な任意のアルゴリズムを含む、配列をアラインメントするための適切なパラメータを決定することができる。あるいは、パーセント同一性の値は、配列比較コンピュータプログラムＡＬＩＧＮ－２を使用して生成され得る。ＡＬＩＧＮ－２配列比較コンピュータプログラムは、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．によって作成されたものであり、ソースコードは、米国著作権局（Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ Ｄ．Ｃ．，２０５５９）のユーザードキュメンテーションにファイルされており、米国著作権登録番号ＴＸＵ５１００８７の下に登録されており、ＷＯ２００１／００７６１１に記載されている。

【００６８】

別段示されない限り、本明細書中の目的のために、パーセントアミノ酸配列同一性の値は、ＦＡＳＴＡパッケージバージョン３６．３．８ｃのｇｇｓｅａｒｃｈプログラムまたはその後のＢＬＯＳＵＭ５０比較行列を用いて生成される。ＦＡＳＴＡプログラムパッケージは、Ｗ．Ｒ．Ｐｅａｒｓｏｎ ａｎｄ Ｄ．Ｊ．Ｌｉｐｍａｎ（１９８８），”Ｉｍｐｒｏｖｅｄ Ｔｏｏｌｓ ｆｏｒ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ａｎａｌｙｓｉｓ”，ＰＮＡＳ ８５：２４４４－２４４８；Ｗ．Ｒ．Ｐｅａｒｓｏｎ（１９９６）”Ｅｆｆｅｃｔｉｖｅ ｐｒｏｔｅｉｎ ｓｅｑｕｅｎｃｅ ｃｏｍｐａｒｉｓｏｎ”Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚｙｍｏｌ．２６６：２２７－２５８；およびＰｅａｒｓｏｎ ｅｔ．ａｌ．（１９９７）Ｇｅｎｏｍｉｃｓ ４６：２４－３６によって作成されたものであり、ｗｗｗ．ｆａｓｔａ．ｂｉｏｃｈ．ｖｉｒｇｉｎｉａ．ｅｄｕ／ｆａｓｔａ＿ｗｗｗ２／ｆａｓｔａ＿ｄｏｗｎ．ｓｈｔｍｌまたはｗｗｗ．ｅｂｉ．ａｃ．ｕｋ／Ｔｏｏｌｓ／ｓｓｓ／ｆａｓｔａから公的に入手可能である。あるいは、ｆａｓｔａ．ｂｉｏｃｈ．ｖｉｒｇｉｎｉａ．ｅｄｕ／ｆａｓｔａ＿ｗｗｗ２／ｉｎｄｅｘ．ｃｇｉにおいてアクセス可能な公的サーバーを使用し、ｇｇｓｅａｒｃｈ（ｇｌｏｂａｌ ｐｒｏｔｅｉｎ：ｐｒｏｔｅｉｎ）プログラムおよびデフォルトオプション（ＢＬＯＳＵＭ５０；オープン：－１０；伸長：－２；Ｋｔｕｐ＝２）を用いて配列を比較することにより、局所的ではなく全体的なアラインメントが行われる。パーセントアミノ酸同一性は、出力アラインメントヘッダに与えられる。

【００６９】

「低下させる」とは、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％またはそれ以上の全体的な減少をもたらす能力を意味する。いくつかの実施形態において、低下させるまたは阻害するとは、参照（例えば、生物学的活性（例えば、ｗｎｔシグナル伝達）または結合の参照レベル）と比較した相対的な減少を指し得る。いくつかの実施形態において、低下させるとは、例えば、細胞上の細胞表面タンパク質の「レベル」（すなわち、量または濃度）の低下のことを指し得る。例えば、タンパク質の分解は、フローサイトメトリーまたは蛍光染色の定性分析などによって、細胞または組織サンプルにおいて観察されるそのタンパク質のレベルの低下をもたらし得る。

【００７０】

リガンドへの膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼの「結合を遮断する」多重特異性結合タンパク質とは、そのリガーゼとそのリガンドのうちの１つとの間の相互作用を阻害する能力のことを指す。例えば、ＲＮＦ４３およびＺＮＲＦ３などのリガーゼは、ｆｒｉｚｚｌｅｄ（ＦＺＤ）およびＬＲＰ６などの天然のリガンドに結合する。いくつかの態様において、多重特異性結合タンパク質は、そのような結合を遮断しない。そのような阻害は、例え

ば、抗体および１つ以上のリガンドに対するリガーゼ上の結合部位が重複することが理由の、リガンド結合に対する直接的な干渉、および／または、例えば、リガンド親和性を変化させるリガーゼにおける立体構造の変化を引き起こすことによる、結合に対するアロステリック干渉などの、リガンド結合の間接的な干渉を含む、任意の機構によって起こり得る。

【００７１】

本明細書で使用されるとき、用語「約」は、明示的に示されているか否かを問わず、例えば、整数、分数およびパーセンテージを含む数値のことを指す。用語「約」とは、一般に、当業者が記載の値と等価である（例えば、同じ機能または結果を有する）と考えるであろう数値の範囲（例えば、記載の範囲の＋／－５～１０％）のことを指す。「少なくとも」および「約」などの用語が、数値または範囲のリストの前に置かれるとき、それらの用語は、そのリストに提供されている値または範囲のすべてを修飾する。いくつかの場合において、約という用語は、最も近い有効数字に丸められた数値を含み得る。

【００７２】

別段定義されない限り、本発明に関連して使用される科学用語および専門用語は、当業者が通常理解する意味を有するものとする。さらに、文脈が特に必要としない限り、単数形の用語は、複数形を含み、複数形の用語は、単数形を含むものとする。

【００７３】

本願において、「または」の使用は、別段述べられない限り、「および／または」を意味する。複数の従属請求項の文脈において、「または」の使用は、選択的にのみ、１つより多い先行する独立請求項または従属請求項を指す。また、「エレメント」または「構成要素」などの用語は、別段具体的に述べられていない限り、１つの単位およびエレメントを含むエレメントおよび構成成分と、１つよりも多いサブユニットを含む構成成分との両方を包含する。

【００７４】

組換えＤＮＡ、オリゴヌクレオチド合成、組織培養および形質転換（例えば、エレクトロポレーション、リポフェクション）、酵素反応および精製法に関連して使用される例示的な手法は、例えば、とりわけ、Ｓａｍｂｒｏｏｋ　ｅｔ　ａｌ．Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ（２ｎｄ　ｅｄ．，Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ，Ｎ．Ｙ，（１９８９））に説明されている。

【００７５】

用語「医薬組成物」または「医薬製剤」とは、それに含まれる活性成分の生物学的活性が有効になるような形態をしている調製物であって、医薬組成物を投与され得る対象に対して許容できないほど毒性のある追加の構成要素を含まない調製物のことを指す。

【００７６】

「薬学的に許容され得る担体」とは、活性成分以外の、医薬組成物または製剤中の成分のことを指し、その成分は、対象にとって無毒性である。薬学的に許容される担体には、緩衝剤、賦形剤、安定剤または保存剤が含まれるが、これらに限定されない。

【００７７】

「個体」または「対象」は、別段特定されない限り、ヒトである。場合によっては、特定される場合、「個体」または「対象」は、非ヒト哺乳動物であるか、または非ヒト哺乳動物（例えば、「哺乳動物対象」または「非ヒト哺乳動物対象」）を含む。哺乳動物としては、家畜動物（例えば、ウシ、ヒツジ、ネコ、イヌおよびウマ）、霊長類（例えば、ヒトおよび非ヒト霊長類、例えば、サル）、ウサギおよびげっ歯類（例えば、マウスおよびラット）が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの場合において、細胞が膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼを発現する非哺乳動物も指定することができる（例えば、鳥類または魚類）。

【００７８】

本明細書中で使用されるとき、「治療（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」（および「治療する（

ｔｒｅａｔ）」または「治療する（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」などのその文法上の変化形）は、治療される個体の疾患の自然な経過を変える試みにおける臨床的介入のことを指し、予防のためにまたは臨床病理の過程で実施され得る。治療の望ましい効果としては、疾患の発生または再発を予防すること、症候の軽減、疾患の直接的または間接的な病理学的帰結の縮小、転移の予防、疾患の進行速度を遅らせること、疾患状態の回復または緩和、および緩解または予後の改善が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの態様において、本発明の抗体は、疾患の発症を遅延させるため、または疾患の進行を遅くするために使用される。

【００７９】

ある作用物質、例えば、医薬組成物の「有効量」とは、所望の治療結果または予防結果を達成するために必要な投与量および期間において有効な量のことを指す。

【００８０】

用語「がん」および「がん性」とは、通常、制御されない細胞の増殖（ｇｒｏｗｔｈ）／増殖（ｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｏｎ）を特徴とする、哺乳動物における生理学的症状のことを指すまたは説明する。がんの例としては、癌腫、リンパ腫（例えば、ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫）、芽腫、肉腫および白血病が挙げられるが、これらに限定されない。そのようながんのより特定の例としては、扁平上皮細胞がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、肺腺癌腫、肺扁平上皮癌腫、腹膜のがん、肝細胞がん、消化器がん、膵がん、神経膠腫、子宮頸がん、卵巣がん、肝臓がん、膀胱がん、ヘパトーマ、乳がん、結腸がん、直腸結腸がん、子宮内膜または子宮の癌腫、唾液腺癌腫、腎臓がん、肝臓がん、前立腺がん、外陰がん、甲状腺がん、肝癌腫、白血病および他のリンパ増殖性障害ならびに様々なタイプの頭頸部がんが挙げられる。

【００８１】

ＩＩ．多重特異性結合タンパク質

１つの態様において、本明細書中の開示は、膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼを含む少なくとも１つの第１の細胞表面タンパク質と、少なくとも１つの第２の細胞表面タンパク質との両方に特異的に結合することができる多重特異性結合タンパク質に関する。いくつかの実施形態において、第２の細胞表面タンパク質は、分解を意図され得る（すなわち、分解標的タンパク質）。多重特異性結合タンパク質分子は、種々の一般的なフォーマットを有し得る。例えば、多重特異性結合タンパク質は、いくつかの実施形態において、二重特異性（すなわち、２つの標的に結合する）であり得るか、またはいくつかの実施形態において、２つより多い標的に結合するもしくは１つの標的上の１つより多い部位に結合することができ得る。いくつかの実施形態において、多重特異性抗体は、三重特異性であり得る、すなわち３つの標的または部位に結合し得る。他の実施形態において、それらは、３つより多い標的または部位に結合し得る。いくつかの実施形態において、多重特異性結合タンパク質は、多重特異性抗体フラグメントならびに完全長ＩｇＧ抗体などの多重特異性完全長抗体を含む多重特異性抗体である。以下に記載されるように、本明細書中の分子と適合する様々な二重特異性および三重特異性および他の多重特異性の抗体フォーマットが存在する。他の実施形態において、本明細書中の多重特異性結合タンパク質は、標的分子に対する他のタイプの特異的リガンド、または１つの標的に特異的な抗体可変領域と別の標的に特異的な異なるタイプのタンパク質リガンドとの組み合わせを含み得る。いくつかの実施形態において、本明細書中の多重特異性結合タンパク質は、頭字語ＰＲＯＴＡＢとして知られている。

【００８２】

いくつかの実施形態において、膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼは、ＲＮＦ４３、ＺＮＲＦ３、ＲＮＦ１３、ＲＮＦ１２８、ＲＮＦ１３０、ＲＮＦ１３３、ＲＮＦ１４８、ＲＮＦ１４９、ＲＮＦ１５０、ＲＮＦ１６７、ＺＮＲＦ４、ＲＳＰＲＹ１、ＳＹＶＮ１、ＬＮＸ１アイソフォーム２またはＴＲＩＭ７アイソフォーム３のうちのいずれか１つである。いくつかの実施形態において、膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼは、それぞれ配列番号４４５～４５９のいずれか１つから選択されるアミノ酸配列を含む、ＲＮＦ１３、ＲＮＦ４３、

ＳＹＶＮ１、ＲＮＦ１３０、ＲＮＦ１４８、ＲＮＦ１４９、ＬＮＸ１＿アイソフォーム２、ＲＮＦ１２８、ＲＮＦ１３３、ＺＮＲＦ４、ＲＳＰＲＹ１，ＴＲＩＭ７＿アイソフォーム３、ＲＮＦ１６７、ＲＮＦ１５０またはＺＮＲＦ３である。（下記の配列表を参照のこと。）いくつかの実施形態において、膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼは、ＲＮＦ４３、ＲＮＦ１２８、ＲＮＦ１３０、ＲＮＦ１３３、ＲＮＦ１４９、ＲＮＦ１５０またはＺＮＲＦ３である。いくつかの実施形態において、膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼは、ＲＮＦ１３０、ＲＮＦ１３３、ＲＮＦ１４９またはＲＮＦ１５０である。いくつかの実施形態において、膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼは、ＲＮＦ１３０、ＲＮＦ１４９またはＲＮＦ１６７である。いくつかの実施形態において、膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼは、ＲＮＦ１３３またはＲＮＦ１４８である。いくつかの実施形態において、膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼは、ＲＮＦ４３またはＺＮＲＦ３である。いくつかの実施形態において、多重特異性結合タンパク質は、１タイプの膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼ、例えば、ＺＮＲＦ３またはＲＮＦ４３に結合する。他の実施形態において、多重特異性結合タンパク質は、２種の膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼ、例えば、ＲＮＦ４３とＺＮＲＦ３との両方に結合する。例えば、多重特異性結合タンパク質は、２つの異なる抗体フラグメントを含み得、一方はＲＮＦ４３を認識し、もう一方はＺＮＲＦ３を認識することにより、両方のリガーゼへの結合が可能になる。

【００８３】

図１Ｃに示されているように、例えば、ＲＮＦ４３は、いくつかのがん細胞株において発現される。また、ＲＮＦ４３とＺＮＲＦ３との両方が、いくつかの腫瘍細胞株において活性化されるＷｎｔシグナル伝達経路のメンバーである。これらのタンパク質は、数多くのタイプの腫瘍上で発現されると予想されるので、本明細書中の構築物は、対象の腫瘍における１種以上の標的細胞表面タンパク質のレベルを低下させる際に特に有用であり得る。例えば、本明細書中の構築物は、標的細胞表面タンパク質のレベルを低下させる際に有用であり得、高レベルのこのようなタンパク質は、がんの増殖を促進すると知られている。さらに、がん細胞などのある特定の標的細胞は、ＲＮＦ４３またはＺＮＲＦ３のような高レベルの膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼを発現し得、これは、より低いレベルのそのリガーゼを発現する他の正常な細胞または非罹患細胞と比較して、多重特異性結合タンパク質がそれらの標的細胞に優先的に結合することを可能にし得る。したがって、本明細書中の構築物は、がんの治療に有用であり得る。また、分解のために選択された細胞表面タンパク質に応じて、本明細書中の構築物は、がん対象などの対象において免疫応答を増加させる際に有用であり得る。

【００８４】

本明細書中の開示はまた、本明細書中の多重特異性結合タンパク質（例えば、多重特異性抗体または二重特異性抗体）の構築に有用であり得る例示的な抗ＲＮＦ４３抗体および抗ＺＮＲＦ３抗体に関する。これらは、下記で詳しく説明される。

【００８５】

いくつかの実施形態において、多重特異性結合タンパク質は、膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼがそれに結合する正常なリガンドの能力も遮断し得る。したがって、例えば、いくつかの実施形態において、それらのタンパク質は、ＦＺＤまたはＬＲＰ６がＲＮＦ４３またはＺＮＲＦ３に結合する能力を遮断し得る。他の実施形態において、多重特異性結合タンパク質は、膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼの内因性リガンドへの膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼの結合を遮断しない。

【００８６】

いくつかの実施形態において、多重特異性結合タンパク質は、その多重特異性結合タンパク質の非存在下で観察されるレベルと比較して、細胞の表面上の細胞表面タンパク質のレベルを低下させる。いくつかの場合において、多重特異性結合タンパク質は、その多重特異性結合タンパク質の非存在下で観察されるレベルと比較して、フローサイトメトリーによって観察されるなど、インビトロにおいて細胞の表面上の細胞表面タンパク質のレベルを低下させる。いくつかの場合において、多重特異性結合タンパク質は、その多重特異

性結合タンパク質の非存在下で観察されるレベルと比較して、インビボにおいて細胞の表面上の細胞表面タンパク質のレベルを低下させる。

【００８７】

本開示の多重特異性結合タンパク質は、膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼに加えて、膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼに近接することによって分解の標的にされ得るタンパク質などの第２の細胞表面タンパク質を認識し得る。本発明の多重特異性結合タンパク質による分解の標的にされ得る多種多様の細胞表面タンパク質が存在する。例としては、例えば、受容体チロシンキナーゼ、成長因子受容体、サイトカイン受容体を含むサイトカイン、ムチン、Ｓｉｇｌｅｃ受容体および免疫チェックポイント調節因子が挙げられる。成長因子受容体の例としては、例えば、線維芽細胞成長因子受容体ＦＧＦＲ、血管内皮成長因子受容体ＶＥＧＦＲ、上皮成長因子受容体ＥＧＦＲおよび血小板由来成長因子受容体ＰＤＧＦＲが挙げられる。様々な成長因子受容体は、例えば、ある特定のがんにおいて過剰発現され得る。ムチンの例としては、例えば、ＭＵＣ１、ＭＵＣ２、ＭＵＣ３Ａ、ＭＵＣ３Ｂ、ＭＵＣ４、ＭＵＣ５Ｂ、ＭＵＣ６、ＭＵＣ７、ＭＵＣ８、ＭＵＣ１２、ＭＵＣ１３、ＭＵＣ１５、ＭＵＣ１６、ＭＵＣ１７、ＭＵＣ１９およびＭＵＣ２０、ならびにＭＵＣ２１およびＭＵＣ２２が挙げられる。ＭＵＣ１などのムチンは、ある特定のがんにおいて過剰発現され得る。Ｓｉｇｌｅｃ（シアル酸結合免疫グロブリン型レクチン）受容体の例としては、例えば、ＣＤ２２、ＣＤ３３、ＭＡＧ／Ｓｉｇｌｅｃ－４、Ｓｉｇｌｅｃ－５、Ｓｉｇｌｅｃ－７およびＳｉｇｌｅｃ－９が挙げられる。例示的なサイトカイン受容体としては、例えば、ＣＤ４０、ＣＤ２７、ＯＸ４０、４－１ＢＢなどのＴＮＦＲスーパーファミリーのメンバーが挙げられる。本明細書中の多重特異性結合タンパク質によって標的化され得る特定の細胞表面タンパク質の例としては、例えば、ＨＥＲ２、ＨＥＲ３、ＩＧＦ１Ｒ、ＥＧＦＲ、ＦＧＦＲ、ＶＥＧＦＲ、ＰＤＧＦＲ、ＥｐＣＡＭ、ＦＺＤ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ４、ＰＤ－１、ＴＩＭ３、ＬＡＧ３、ＴＩＧＩＴ、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＤ２５、ＩＬＴ－２、ＩＬＴ－３、ＩＬＴ－４、ＩＬＴ－５、ＬＡＩＲ－１、ＰＥＣＡＭ－１（ＣＤ３１）、ＰＩＬＲ－アルファ、ＳＩＲＬ－１またはＳＩＲＰ－アルファが挙げられる。本明細書中の多重特異性結合タンパク質によって標的化され得る細胞表面タンパク質の具体例としては、例えば、ＨＥＲ２、ＩＧＦ１Ｒ、ＥＧＦＲ、ＦＺＬＤ５、ＥｐＣＡＭおよびＰＤ－Ｌ１が挙げられる。選択される特定の標的細胞表面タンパク質に応じて、本明細書中の多重特異性結合タンパク質には、例えば、４Ｄ５、７Ｃ２もしくは２Ｃ４などの抗ＨＥＲ２抗体、またはシズツムマブ（ｃｉｘｕｔｕｍｕｍａｂ）、ガニツマブ（ｇａｎｉｔｕｍａｂ）、ダロツズマブ（ｄａｌｏｔｕｚｕｍａｂ）、フィギツムマブ（ｆｉｇｉｔｕｍｕｍａｂ）、ロバツムマブ（ｒｏｂａｔｕｍｕｍａｂ）、テプロツムマブまたはイスチラツマブなどの抗ＩＧＦ１Ｒ抗体に由来する抗体または抗体フラグメントが含まれる。

【００８８】

これらのタンパク質または他のタンパク質の細胞表面レベルを低下させることは、例えば、がんなどに対する治療において有用であり得るが、本多重特異性結合タンパク質は、多種多様の状況において、実際には、その分解を誘導することによって細胞表面における特定のタンパク質のレベルを低下させる必要がある場合はいつでも、有用である。例えば、インビトロ細胞培養物中または組織サンプル中の特定の細胞表面タンパク質のレベルを選択的に低下させることは、例えば、特定の機構に対するそのタンパク質の影響を研究する種々の実験の設定において有用であり得る。したがって、破壊のために標的化される細胞表面タンパク質には、多種多様の細胞表面タンパク質が含まれ得る。

【００８９】

Ａ．例示的な多重特異性結合タンパク質フォーマット

ある特定の実施形態において、本明細書中に提供される多重特異性結合タンパク質は、多重特異性抗体、例えば、二重特異性抗体または三重特異性抗体である。他の態様において、多重特異性結合タンパク質は、他のタンパク質ドメイン、例えば、非抗体タンパク質由来のリガンド結合ドメインと結合する抗体由来の１つ以上の抗原結合フラグメントを含み得る。「多重特異性抗体」は、一般に、少なくとも２つの異なる部位、すなわち、異な

る抗原上の異なるエピトープまたは同じ抗原上の異なるエピトープに対して結合特異性を有するモノクローナル抗体である。ある特定の態様において、多重特異性抗体は、３つ以上の結合特異性を有する。多重特異性抗体は、完全長抗体または抗体フラグメントとして調製され得る。２つの部位または標的に結合する多重特異性分子は、「二重特異性」であり、３つの部位または標的に結合する多重特異性分子は、「三重特異性」である。したがって、二重特異性抗体などの本明細書中の二重特異性結合タンパク質は、膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼと細胞表面タンパク質との両方に結合する。三重特異性抗体などの三重特異性結合タンパク質は、例えば、細胞表面タンパク質および１つより多い膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼ、１つより多い細胞表面タンパク質および１つの膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼ、または１つの細胞表面タンパク質および１つの膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼに結合するが、その細胞表面タンパク質もしくはリガーゼのいずれかの２つの部位に結合するように構築され得る。

【００９０】

例えば、いくつかの態様において、本明細書中の多重特異性結合タンパク質は、ＲＮＦ４３および１つ以上の第２の細胞表面タンパク質に結合するように操作され得る。他の態様において、そのタンパク質は、ＺＮＲＦ３および１つ以上の第２の細胞表面タンパク質に結合するように操作され得る。または、そのタンパク質は、ＲＮＦ４３とＺＮＲＦ３との両方および１つ以上の第２の細胞表面タンパク質に結合するように操作され得る。さらに他の態様において、本明細書中の多重特異性結合タンパク質は、ＲＮＦ１３、ＲＮＦ１２８、ＲＮＦ１３０、ＲＮＦ１３３、ＲＮＦ１４８、ＲＮＦ１４９、ＲＮＦ１５０、ＲＮＦ１６７、ＺＮＲＦ４、ＲＳＰＲＹ１、ＳＹＶＮ１、ＬＮＸ１アイソフォーム２またはＴＲＩＭ７アイソフォーム３および１つ以上の第２の細胞表面タンパク質に結合するように操作され得る。

【００９１】

多重特異性抗体を作製するための手法としては、異なる特異性を有する２つの免疫グロブリン重鎖－軽鎖対の組換え同時発現（Ｍｉｌｓｔｅｉｎ ａｎｄ Ｃｕｅｌｌｏ，Ｎａｔｕｒｅ ３０５：５３７（１９８３）を参照のこと）および「ノブ・イン・ホール」操作（例えば、米国特許第５，７３１，１６８号、およびＡｔｗｅｌｌ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２７０：２６（１９９７）を参照のこと）が挙げられるが、これらに限定されない。多重特異性抗体はまた、抗体Ｆｃ－ヘテロ二量体分子を作製するための静電ステアリング効果の操作（例えば、ＷＯ２００９／０８９００４を参照のこと）；２種以上の抗体またはフラグメントの架橋（例えば、米国特許第４，６７６，９８０号およびＢｒｅｎｎａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２２９：８１（１９８５）を参照のこと）；ロイシンジッパーを使用した二重特異性抗体の産生（例えば、Ｋｏｓｔｅｌｎｙ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１４８（５）：１５４７－１５５３（１９９２）およびＷＯ２０１１／０３４６０５を参照のこと）；軽鎖の誤対合問題を回避するための一般的な軽鎖技術の使用（例えば、ＷＯ９８／５０４３１を参照のこと）；二重特異性抗体フラグメントを作製するための「ダイアボディ」技術の使用（例えば、Ｈｏｌｌｉｎｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，９０：６４４４－６４４８（１９９３）を参照のこと）、および一本鎖Ｆｖ（ｓＦｖ）二量体の使用（例えば、Ｇｒｕｂｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１５２：５３６８（１９９４）を参照のこと）；ならびに例えばＴｕｔｔ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４７：６０（１９９１）に記載されているような三重特異性抗体の調製によっても作製され得る。

【００９２】

例えば、「Ｏｃｔｏｐｕｓ抗体」を含む３つ以上の抗原結合部位を有する操作された抗体、またはＤＶＤ－Ｉｇも、本明細書中に含まれる（例えば、ＷＯ２００１／７７３４２およびＷＯ２００８／０２４７１５を参照のこと）。３つ以上の抗原結合部位を有する多重特異性抗体の他の例は、ＷＯ２０１０／１１５５８９、ＷＯ２０１０／１１２１９３、ＷＯ２０１０／１３６１７２、ＷＯ２０１０／１４５７９２およびＷＯ２０１３／０２６

８３１に見出され得る。二重特異性抗体またはその抗原結合フラグメントには、細胞表面タンパク質に結合する抗原結合部位および膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼに結合する別の抗原結合部位を含む「二重作用性ＦＡｂ」または「ＤＡＦ」も含まれる（例えば、ＵＳ２００８／００６９８２０およびＷＯ２０１５／０９５５３９を参照のこと）。

【００９３】

多重特異性抗体はまた、同じ抗原特異性の１つ以上の結合アームにドメインクロスオーバーを有する非対称の形態で、すなわち、ＶＨ／ＶＬドメイン（例えば、ＷＯ２００９／０８０２５２およびＷＯ２０１５／１５０４４７を参照のこと）、ＣＨ１／ＣＬドメイン（ＷＯ２００９／０８０２５３を参照のこと）または完全なＦａｂアーム（ＷＯ２００９／０８０２５１，ＷＯ２０１６／０１６２９９を参照のこと。また、Ｓｃｈａｅｆｅｒ ｅｔ ａｌ，ＰＮＡＳ，１０８（２０１１）１１８７－１１９１およびＫｌｅｉｎ ａｔ ａｌ．，ＭＡｂｓ ８（２０１６）１０１０－２０も参照のこと）を交換することによって、提供され得る。１つの態様において、多重特異性抗体は、クロス－Ｆａｂ（ｃｒｏｓｓ－Ｆａｂ）フラグメントを含む。用語「クロス－Ｆａｂフラグメントまたは「ｘＦａｂフラグメント」または「クロスオーバーＦａｂフラグメント」とは、重鎖および軽鎖の可変領域または定常領域のいずれかが交換されたＦａｂフラグメントのことを指す。クロス－Ｆａｂフラグメントは、軽鎖可変領域（ＶＬ）および重鎖定常領域１（ＣＨ１）から構成されるポリペプチド鎖と、重鎖可変領域（ＶＨ）および軽鎖定常領域（ＣＬ）から構成されるポリペプチド鎖とを含む。非対称Ｆａｂアームはまた、荷電または非荷電アミノ酸の突然変異をドメイン界面に導入して、正しいＦａｂ対合を指示することによっても、操作され得る。例えば、ＷＯ２０１６／１７２４８５を参照のこと。

【００９４】

多重特異性抗体に対する様々なさらなる分子フォーマットが、当該分野で公知であり、本明細書中に含まれる（例えば、Ｓｐｉｅｓｓ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ ６７（２０１５）９５－１０６を参照のこと）。

【００９５】

同様に本明細書中に含まれる特定のタイプの多重特異性抗体は、標的細胞上、例えば、腫瘍細胞上の表面抗原と、リソソーム分解のために表面抗原を標的化することができる別の細胞表面タンパク質とに同時に結合するように設計された二重特異性抗体である。したがって、ある特定の態様において、本明細書中において提供される抗体は、多重特異性抗体、特に、二重特異性抗体であり、その結合特異性の一方は、分解される細胞表面タンパク質に対するものであり、他方の結合特異性は、膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼに対するものである。

【００９６】

この目的のために有用であり得る二重特異性抗体フォーマットの例としては、２つのｓｃＦｖ分子が可動性リンカーによって融合されている分子（例えば、ＷＯ２００４／１０６３８１、ＷＯ２００５／０６１５４７、ＷＯ２００７／０４２２６１およびＷＯ２００８／１１９５６７、Ｎａｇｏｒｓｅｎ ａｎｄ Ｂａｕｅｒｌｅ，Ｅｘｐ Ｃｅｌｌ Ｒｅｓ ３１７，１２５５－１２６０（２０１１）を参照のこと）；ダイアボディ（Ｈｏｌｌｉｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔ Ｅｎｇ ９，２９９－３０５（１９９６））およびその誘導体、例えば、タンデムダイアボディ（”ＴａｎｄＡｂ”；Ｋｉｐｒｉｙａｎｏｖ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ ２９３，４１－５６（１９９９））；ダイアボディフォーマットに基づくが、追加の安定化のためにＣ末端ジスルフィド架橋を特徴とする、”ＤＡＲＴ”（二重親和性再標的化）分子（Ｊｏｈｎｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ ３９９，４３６－４４９（２０１０））およびハイブリッドマウス／ラットＩｇＧ分子のホール分子であるいわゆるトリオマブ（ｔｒｉｏｍａｂ）（Ｓｅｉｍｅｔｚ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｔｒｅａｔ Ｒｅｖ ３６，４５８－４６７（２０１０）に概説されている）が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書中に含まれる特定の二重特異性抗体フォーマットは、ＷＯ２０１３／０２６８３３，ＷＯ２０１３／０２６８３９，ＷＯ２０１６／０２０３０９；Ｂａｃａｃ ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｉｍｍｕｎ

ｏｌｏｇｙ　５（８）（２０１６）ｅ１２０３４９８に記載されている。Ｔ細胞に結合する（例えば、Ｔ細胞受容体複合体の不変成分であるＣＤ３に結合することによって）上述の文書に記載されている二重特異性抗体フォーマットは、例えば、ＣＤ３に結合する抗体フラグメントを細胞表面リガーゼに結合する抗体フラグメントで置き換えることによって、Ｔ細胞の代わりに本明細書中に記載されるような標的に結合するように適合され得る。

【００９７】

いくつかの実施形態において、本明細書中の多重特異性抗体は、相互作用性Ｆｃ領域に連結された異なる標的を認識する２つのＦｖドメインを含むか、または相互作用性Ｆｃ領域に連結された異なる標的を認識する２つのＦａｂ領域を含む、対称的な「１＋１　ＦａｂＩｇＧ」または「１＋１　ＦｖＩｇＧ」二重特異性フォーマットを有し得る。本明細書中の二重特異性抗体フォーマットのいくつかのさらなる例としては、図１５Ａ～１５Ｃに提供されているもの：それぞれ、２＋１　ＦａｂＩｇＧ、１アームＦｖＩｇＧおよび１アームＦａｂＩｇＧが挙げられる。これらのフォーマットは、例えば、非対称である。細胞表面タンパク質標的ならびにＲＮＦ４３とＺＮＦＲ３との両方に結合する三重特異性抗体の例証を図１５Ｄ～１５Ｇに示す。図１５Ａに示されている２＋１　ＦａｂＩｇＧフォーマットは、例えばＷＯ２０１５／０９５５３９に説明されている。場合によって、上記の抗体などの抗体は、少なくとも１つの「ノブ・イントゥ・ホール」修飾を含む相互作用性Ｆｃ領域を含む。例えば、ノブ・イントゥ・ホール修飾は、Ｆｃ領域の誤対合を防ぐのに役立ち得る。例示的なノブ・イントゥ・ホール修飾としては、例えば、１つのＦｃドメイン上のＣＨ３またはＣＨ２領域上の１つ以上のアミノ酸から、その位置に天然に見られるアミノ酸よりも大きいアミノ酸への置換、ならびにパートナーＦｃドメイン上の近接した１つ以上のアミノ酸から通常見られるアミノ酸よりも小さいアミノ酸への置換が挙げられる。（例えば、米国特許第５，７３１，１６８号およびＡｔｗｅｌｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２７０：２６（１９９７）、ならびに例えば、ＷＯ２００９／０８９００４、ＷＯ２０１２／１０６５８７および米国特許公開第２００９／０１８２１２７を参照のこと）。いくつかの実施形態において、ノブ・イントゥ・ホール修飾は、例えば、ヒトＩｇＧ１　Ｆｃのアミノ酸位置３６６、３６８および４０７における置換であり得る。例えば、いくつかの実施形態において、「ノブ変異」は、ヒトＩｇＧ１　ＦｃにおけるＴ３６６から、Ｗなどのより大きなアミノ酸による置換（および場合によってＳ３５４ＣまたはＹ３４９Ｃのうちの１つ）を含み得、パートナーＦｃにおける付随する「ホール変異」は、Ｔ３６６、Ｌ３６８およびＹ４０７からより小さなアミノ酸への置換（例えば、Ｔ３６６Ｓ、Ｌ３６８ＡおよびＹ４０７Ｖ）（および場合によってＹ３４９ＣまたはＳ３５４Ｃ）を含み得る。（例えば、Ｃａｒｔｅｒ，Ｐ．ｅｔ　ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｏｔｅｃｈｎｏｌ．２（１９９６）７３）を参照のこと。）ナンバリングは、ＥＵインデックスナンバリングに従う。

【００９８】

いくつかの態様において、本明細書中の多重特異性結合タンパク質は、以下のフォーマットのうちの１つ、または実施例の項で試験されるかまたは本明細書中の図面に示される別のフォーマットを有し得る。

ａ）膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼに結合する２つのＦａｂ領域を有するアームと、細胞表面タンパク質に結合する１つのＦａｂ領域を有するアームとを含む２＋１　ＦａｂＩｇＧ；（例えば、図７Ｂおよび１５Ａを参照のこと）

ｂ）細胞表面タンパク質に結合する２つのＦａｂ領域を有するアームと、膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼに結合する１つのＦａｂ領域を有するアームとを含む２＋１　ＦａｂＩｇＧ；（例えば、図７Ａおよび１５Ａを参照のこと）ｃ）細胞表面タンパク質に結合するＦｖ領域と膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼに結合するＦａｂ領域とを含む１アームＦｖＩｇＧ；（例えば、図８Ａ、左端、図１５Ｂを参照のこと）；

ｄ）膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼに結合するＦｖと細胞表面タンパク質に結合するＦａｂとを含む１アームＦｖＩｇＧ（例えば、図８Ａ、左から２番目および図１５Ｂを参照のこと）；

ｅ）細胞表面タンパク質に結合する第１のＦａｂ領域と膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼに結合する第２のＦａｂ領域とを含む１アームＦａｂＩｇＧ；（例えば、図８Ａ、左から３番目および図１５Ｃを参照のこと）；

ｆ）膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼに結合する第１のＦａｂ領域と細胞表面タンパク質に結合する第２のＦａｂ領域とを含む１アームＦａｂＩｇＧ（例えば、図８Ａ、右端および図１５Ｃを参照のこと）；

ｇ）膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼに結合する第１のＦａｂ領域と細胞表面タンパク質に結合する第２のＦａｂ領域とを含む１＋１　ＦａｂＩｇＧ；および

【００９９】

ｈ）膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼに結合する第１のＦｖ領域と細胞表面タンパク質に結合する第２のＦｖ領域とを含む１＋１　ＦｖＩｇＧ。上記のいずれにおいても、上記タンパク質は、例えば、いくつかの実施形態ではＩｇＧ分子の２つの半分の誤対合を低減し得る少なくとも１つのノブ・イントゥ・ホール修飾をＦｃ領域に含み得る。

【０１００】

ある特定の態様において、本明細書中に提供される多重特異性抗体などの多重特異性結合タンパク質は、当該分野で公知かつ容易に入手可能な追加の非タンパク質性部分を含むようにさらに修飾され得る。抗体の誘導体化に適した部位としては、水溶性ポリマーが挙げられるが、これに限定されない。水溶性ポリマーの非限定的な例としては、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、エチレングリコール／プロピレングリコールのコポリマー、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、ポリビニルピロリドン、ポリ－１，３－ジオキソラン、ポリ－１，３，６－トリオキサン、エチレン／無水マレイン酸コポリマー、ポリアミノ酸（ホモポリマーまたはランダムコポリマーのいずれか）、およびデキストランまたはポリ（ｎ－ビニルピロリドン）ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールホモポリマー、ポリプロピレンオキシド／エチレンオキシドコポリマー、ポリオキシエチル化ポリオール（例えば、グリセロール）、ポリビニルアルコールおよびこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。ポリエチレングリコールプロピオンアルデヒドは、水の中でのその安定性に起因して、製造時に有利であり得る。そのポリマーは、任意の分子量であってもよく、分枝状であっても、分枝状でなくてもよい。上記抗体に付着しているポリマーの数は、様々であり得、１つより多いポリマーが付着している場合には、それらは、同じ分子であっても、異なる分子であってもよい。一般に、誘導体化のために使用されるポリマーの数および／またはタイプは、抗体誘導体が、定義される条件下などの処理において使用されるかを問わず、改善される抗体の特定の特性または機能を含むがこれらに限定されない考慮すべき事柄に基づいて決定され得る。

【０１０１】

Ｂ．多重特異性結合分子の構築において有用な例示的な抗ＲＮＦ４３抗体および抗ＺＮＲＦ３抗体

１つの態様において、本開示は、本開示に係る多重特異性結合タンパク質の構築において有用であり得る、ＲＮＦ４３および／またはＺＮＲＦ３に特異的に結合する抗体も提供する。これらには、下記の実施例に記載される、マウス抗体、ラット抗体またはウサギ抗体であるＲＮＦ４３－１０４、ＲＮＦ４３－１０６、ＲＮＦ４３－１０７、ＲＮＦ４３－１０８、ＲＮＦ４３－１１６、ＲＮＦ４３－１１７、ＲＮＦ４３－１２３、ＲＮＦ４３－１２６、ＲＮＦ４３－１２８、ＲＮＦ４３－１２９、ＲＮＦ４３－１３０、ＲＮＦ４３－１３６、ＲＮＦ４３－１４５、ＲＮＦ４３－１５２、ＲＮＦ４３－１５６、ＲＮＦ４３－１６８、ＲＮＦ４３－１７０、ＲＮＦ４３－１７６、ＲＮＦ４３－１７７、ＲＮＦ４３－１７９、ＲＮＦ４３－１８０、ＲＮＦ４３－１８１、ＲＮＦ４３－１８６、ＲＮＦ４３－１８７、ＲＮＦ４３－１９６、ＲＮＦ４３－２００、ＲＮＦ４３－２０１、ＲＮＦ４３－２０６、ＲＮＦ４３－２１０、ＲＮＦ４３－２１３、ＲＮＦ４３－２１７、ＲＮＦ４３－２２１、ＲＮＦ４３－２２４、ＲＮＦ４３－２５、ＲＮＦ４３－３１、ＲＮＦ４３－３３、ＲＮＦ４３－３５、ＲＮＦ４３－３８、ＲＮＦ４３－４１、ＲＮＦ４３－５３、ＲＮＦ

４３－５６、ＲＮＦ４３－６１、ＲＮＦ４３－６７、ＲＮＦ４３－６９、ＲＮＦ４３－７１、ＲＮＦ４３－７４、ＲＮＦ４３－７５、ＲＮＦ４３－７６、ＲＮＦ４３－８０、ＲＮＦ４３－８６、ＲＮＦ４３－９０、ＺＮＲＦ３－１０１、ＺＮＲＦ３－１１７、ＺＮＲＦ３－１２８、ＺＮＲＦ３－１３１、ＺＮＲＦ３－１６３、ＺＮＲＦ３－１７、ＺＮＲＦ３－１７０、ＺＮＲＦ３－１７１、ＺＮＲＦ３－１７２、ＺＮＲＦ３－１７９、ＺＮＲＦ３－１８２、ＺＮＲＦ３－１９５、ＺＮＲＦ３－２１９、ＺＮＲＦ３－２２２、ＺＮＲＦ３－２２３、ＺＮＲＦ３－２３１、ＺＮＲＦ３－２３７、ＺＮＲＦ３－２４４、ＺＮＲＦ３－２４７、ＺＮＲＦ３－２５３、ＺＮＲＦ３－２５４、ＺＮＲＦ３－２５５、ＺＮＲＦ３－２６５、ＺＮＲＦ３－２６９、ＺＮＲＦ３－２７０、ＺＮＲＦ３－２７５、ＺＮＲＦ３－２７９、ＺＮＲＦ３－２８７、ＺＮＲＦ３－２９６、ＺＮＲＦ３－３０、ＺＮＲＦ３－３００、ＺＮＲＦ３－３０１、ＺＮＲＦ３－３０５、ＺＮＲＦ３－３１２、ＺＮＲＦ３－３１４、ＺＮＲＦ３－３２２、ＺＮＲＦ３－３２９、ＺＮＲＦ３－３５、ＺＮＲＦ３－５５、ＺＮＲＦ３－６、ＺＮＲＦ３－９０、ＲＮＦ４３－１、ＲＮＦ４３－２４、ＲＮＦ４３－８、ＲＮＦ４３－１２、ＲＮＦ４３－２０、ＲＮＦ４３－１１、ＲＮＦ４３－２３、ＲＮＦ４３－６、ＲＮＦ４３－５、ＲＮＦ４３－１５、ＲＮＦ４３－２、ＲＮＦ４３－１６、ＲＮＦ４３－１４、ＲＮＦ４３－１７、ＲＮＦ４３－２２、ＲＮＦ４３－９、ＲＮＦ４３－２１、ＲＮＦ４３－１３、ＲＮＦ４３－１９、ＺＮＲＦ３－３３１、ＺＮＲＦ３－３３３およびＺＮＲＦ３－３３２、またはそれらの抗体のヒト化バージョンが含まれる。

【０１０２】

いくつかの実施形態において、本明細書中の多重特異性結合タンパク質は、（ａ）抗体ＲＮＦ４３－１０４、ＲＮＦ４３－１０６、ＲＮＦ４３－１０７、ＲＮＦ４３－１０８、ＲＮＦ４３－１１６、ＲＮＦ４３－１１７、ＲＮＦ４３－１２３、ＲＮＦ４３－１２６、ＲＮＦ４３－１２８、ＲＮＦ４３－１２９、ＲＮＦ４３－１３０、ＲＮＦ４３－１３６、ＲＮＦ４３－１４５、ＲＮＦ４３－１５２、ＲＮＦ４３－１５６、ＲＮＦ４３－１６８、ＲＮＦ４３－１７０、ＲＮＦ４３－１７６、ＲＮＦ４３－１７７、ＲＮＦ４３－１７９、ＲＮＦ４３－１８０、ＲＮＦ４３－１８１、ＲＮＦ４３－１８６、ＲＮＦ４３－１８７、ＲＮＦ４３－１９６、ＲＮＦ４３－２００、ＲＮＦ４３－２０１、ＲＮＦ４３－２０６、ＲＮＦ４３－２１０、ＲＮＦ４３－２１３、ＲＮＦ４３－２１７、ＲＮＦ４３－２２１、ＲＮＦ４３－２２４、ＲＮＦ４３－２５、ＲＮＦ４３－３１、ＲＮＦ４３－３３、ＲＮＦ４３－３５、ＲＮＦ４３－３８、ＲＮＦ４３－４１、ＲＮＦ４３－５３、ＲＮＦ４３－５６、ＲＮＦ４３－６１、ＲＮＦ４３－６７、ＲＮＦ４３－６９、ＲＮＦ４３－７１、ＲＮＦ４３－７４、ＲＮＦ４３－７５、ＲＮＦ４３－７６、ＲＮＦ４３－８０、ＲＮＦ４３－８６、ＲＮＦ４３－９０、ＺＮＲＦ３－１０１、ＺＮＲＦ３－１１７、ＺＮＲＦ３－１２８、ＺＮＲＦ３－１３１、ＺＮＲＦ３－１６３、ＺＮＲＦ３－１７、ＺＮＲＦ３－１７０、ＺＮＲＦ３－１７１、ＺＮＲＦ３－１７２、ＺＮＲＦ３－１７９、ＺＮＲＦ３－１８２、ＺＮＲＦ３－１９５、ＺＮＲＦ３－２１９、ＺＮＲＦ３－２２２、ＺＮＲＦ３－２２３、ＺＮＲＦ３－２３１、ＺＮＲＦ３－２３７、ＺＮＲＦ３－２４４、ＺＮＲＦ３－２４７、ＺＮＲＦ３－２５３、ＺＮＲＦ３－２５４、ＺＮＲＦ３－２５５、ＺＮＲＦ３－２６５、ＺＮＲＦ３－２６９、ＺＮＲＦ３－２７０、ＺＮＲＦ３－２７５、ＺＮＲＦ３－２７９、ＺＮＲＦ３－２８７、ＺＮＲＦ３－２９６、ＺＮＲＦ３－３０、ＺＮＲＦ３－３００、ＺＮＲＦ３－３０１、ＺＮＲＦ３－３０５、ＺＮＲＦ３－３１２、ＺＮＲＦ３－３１４、ＺＮＲＦ３－３２２、ＺＮＲＦ３－３２９、ＺＮＲＦ３－３５、ＺＮＲＦ３－５５、ＺＮＲＦ３－６、ＺＮＲＦ３－９０、ＲＮＦ４３－１、ＲＮＦ４３－２４、ＲＮＦ４３－８、ＲＮＦ４３－１２、ＲＮＦ４３－２０、ＲＮＦ４３－１１、ＲＮＦ４３－２３、ＲＮＦ４３－６、ＲＮＦ４３－５、ＲＮＦ４３－１５、ＲＮＦ４３－２、ＲＮＦ４３－１６、ＲＮＦ４３－１４、ＲＮＦ４３－１７、ＲＮＦ４３－２２、ＲＮＦ４３－９、ＲＮＦ４３－２１、ＲＮＦ４３－１３、ＲＮＦ４３－１９、ＺＮＲＦ３－３３１、ＺＮＲＦ３－３３３またはＺＮＲＦ３－３３２のうちのいずれか１つの重鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ－Ｈ１）、ＣＤＲ－Ｈ２および／またはＣＤＲ－Ｈ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）を含む。いくつかの実施形態において、多重特異性結合タンパク質は、（ａ）上記抗体のうちのいず

れか１つの重鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ－Ｈ１）、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）を含む。

【０１０３】

いくつかの実施形態において、多重特異性結合タンパク質は、（ａ）抗体ＲＮＦ４３－１０４、ＲＮＦ４３－１０６、ＲＮＦ４３－１０７、ＲＮＦ４３－１０８、ＲＮＦ４３－１１６、ＲＮＦ４３－１１７、ＲＮＦ４３－１２３、ＲＮＦ４３－１２６、ＲＮＦ４３－１２８、ＲＮＦ４３－１２９、ＲＮＦ４３－１３０、ＲＮＦ４３－１３６、ＲＮＦ４３－１４５、ＲＮＦ４３－１５２、ＲＮＦ４３－１５６、ＲＮＦ４３－１６８、ＲＮＦ４３－１７０、ＲＮＦ４３－１７６、ＲＮＦ４３－１７７、ＲＮＦ４３－１７９、ＲＮＦ４３－１８０、ＲＮＦ４３－１８１、ＲＮＦ４３－１８６、ＲＮＦ４３－１８７、ＲＮＦ４３－１９６、ＲＮＦ４３－２００、ＲＮＦ４３－２０１、ＲＮＦ４３－２０６、ＲＮＦ４３－２１０、ＲＮＦ４３－２１３、ＲＮＦ４３－２１７、ＲＮＦ４３－２２１、ＲＮＦ４３－２２４、ＲＮＦ４３－２５、ＲＮＦ４３－３１、ＲＮＦ４３－３３、ＲＮＦ４３－３５、ＲＮＦ４３－３８、ＲＮＦ４３－４１、ＲＮＦ４３－５３、ＲＮＦ４３－５６、ＲＮＦ４３－６１、ＲＮＦ４３－６７、ＲＮＦ４３－６９、ＲＮＦ４３－７１、ＲＮＦ４３－７４、ＲＮＦ４３－７５、ＲＮＦ４３－７６、ＲＮＦ４３－８０、ＲＮＦ４３－８６、ＲＮＦ４３－９０、ＺＮＲＦ３－１０１、ＺＮＲＦ３－１１７、ＺＮＲＦ３－１２８、ＺＮＲＦ３－１３１、ＺＮＲＦ３－１６３、ＺＮＲＦ３－１７、ＺＮＲＦ３－１７０、ＺＮＲＦ３－１７１、ＺＮＲＦ３－１７２、ＺＮＲＦ３－１７９、ＺＮＲＦ３－１８２、ＺＮＲＦ３－１９５、ＺＮＲＦ３－２１９、ＺＮＲＦ３－２２２、ＺＮＲＦ３－２２３、ＺＮＲＦ３－２３１、ＺＮＲＦ３－２３７、ＺＮＲＦ３－２４４、ＺＮＲＦ３－２４７、ＺＮＲＦ３－２５３、ＺＮＲＦ３－２５４、ＺＮＲＦ３－２５５、ＺＮＲＦ３－２６５、ＺＮＲＦ３－２６９、ＺＮＲＦ３－２７０、ＺＮＲＦ３－２７５、ＺＮＲＦ３－２７９、ＺＮＲＦ３－２８７、ＺＮＲＦ３－２９６、ＺＮＲＦ３－３０、ＺＮＲＦ３－３００、ＺＮＲＦ３－３０１、ＺＮＲＦ３－３０５、ＺＮＲＦ３－３１２、ＺＮＲＦ３－３１４、ＺＮＲＦ３－３２２、ＺＮＲＦ３－３２９、ＺＮＲＦ３－３５、ＺＮＲＦ３－５５、ＺＮＲＦ３－６、ＺＮＲＦ３－９０、ＲＮＦ４３－１、ＲＮＦ４３－２４、ＲＮＦ４３－８、ＲＮＦ４３－１２、ＲＮＦ４３－２０、ＲＮＦ４３－１１、ＲＮＦ４３－２３、ＲＮＦ４３－６、ＲＮＦ４３－５、ＲＮＦ４３－１５、ＲＮＦ４３－２、ＲＮＦ４３－１６、ＲＮＦ４３－１４、ＲＮＦ４３－１７、ＲＮＦ４３－２２、ＲＮＦ４３－９、ＲＮＦ４３－２１、ＲＮＦ４３－１３、ＲＮＦ４３－１９、ＺＮＲＦ３－３３１、ＺＮＲＦ３－３３３またはＺＮＲＦ３－３３２のうちのいずれか１つの軽鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ－Ｌ１），ＣＤＲ－Ｌ２および／またはＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含む。いくつかの実施形態において、それは、（ａ）それらの抗体のうちのいずれか１つの軽鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ－Ｌ１）、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含む。いくつかの実施形態において、多重特異性結合タンパク質は、上記の抗ＲＮＦ４３抗体または抗ＺＮＲＦ３抗体のうちの１つのＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、ＣＤＲ－Ｈ３、ＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３のすべてを含む。

【０１０４】

いくつかの場合において、多重特異性結合タンパク質は、抗体ＲＮＦ４３－１０４、ＲＮＦ４３－１０６、ＲＮＦ４３－１０７、ＲＮＦ４３－１０８、ＲＮＦ４３－１１６、ＲＮＦ４３－１１７、ＲＮＦ４３－１２３、ＲＮＦ４３－１２６、ＲＮＦ４３－１２８、ＲＮＦ４３－１２９、ＲＮＦ４３－１３０、ＲＮＦ４３－１３６、ＲＮＦ４３－１４５、ＲＮＦ４３－１５２、ＲＮＦ４３－１５６、ＲＮＦ４３－１６８、ＲＮＦ４３－１７０、ＲＮＦ４３－１７６、ＲＮＦ４３－１７７、ＲＮＦ４３－１７９、ＲＮＦ４３－１８０、ＲＮＦ４３－１８１、ＲＮＦ４３－１８６、ＲＮＦ４３－１８７、ＲＮＦ４３－１９６、ＲＮＦ４３－２００、ＲＮＦ４３－２０１、ＲＮＦ４３－２０６、ＲＮＦ４３－２１０、ＲＮＦ４３－２１３、ＲＮＦ４３－２１７、ＲＮＦ４３－２２１、ＲＮＦ４３－２２４、ＲＮＦ４３－２５、ＲＮＦ４３－３１、ＲＮＦ４３－３３、ＲＮＦ４３－３５、ＲＮＦ４３－３８、ＲＮＦ４３－４１、ＲＮＦ４３－５３、ＲＮＦ４３－５６、ＲＮＦ４３－６１、

ＲＮＦ４３－６７、ＲＮＦ４３－６９、ＲＮＦ４３－７１、ＲＮＦ４３－７４、ＲＮＦ４３－７５、ＲＮＦ４３－７６、ＲＮＦ４３－８０、ＲＮＦ４３－８６、ＲＮＦ４３－９０、ＺＮＲＦ３－１０１、ＺＮＲＦ３－１１７、ＺＮＲＦ３－１２８、ＺＮＲＦ３－１３１、ＺＮＲＦ３－１６３、ＺＮＲＦ３－１７、ＺＮＲＦ３－１７０、ＺＮＲＦ３－１７１、ＺＮＲＦ３－１７２、ＺＮＲＦ３－１７９、ＺＮＲＦ３－１８２、ＺＮＲＦ３－１９５、ＺＮＲＦ３－２１９、ＺＮＲＦ３－２２２、ＺＮＲＦ３－２２３、ＺＮＲＦ３－２３１、ＺＮＲＦ３－２３７、ＺＮＲＦ３－２４４、ＺＮＲＦ３－２４７、ＺＮＲＦ３－２５３、ＺＮＲＦ３－２５４、ＺＮＲＦ３－２５５、ＺＮＲＦ３－２６５、ＺＮＲＦ３－２６９、ＺＮＲＦ３－２７０、ＺＮＲＦ３－２７５、ＺＮＲＦ３－２７９、ＺＮＲＦ３－２８７、ＺＮＲＦ３－２９６、ＺＮＲＦ３－３０、ＺＮＲＦ３－３００、ＺＮＲＦ３－３０１、ＺＮＲＦ３－３０５、ＺＮＲＦ３－３１２、ＺＮＲＦ３－３１４、ＺＮＲＦ３－３２２、ＺＮＲＦ３－３２９、ＺＮＲＦ３－３５、ＺＮＲＦ３－５５、ＺＮＲＦ３－６、ＺＮＲＦ３－９０、ＲＮＦ４３－１、ＲＮＦ４３－２４、ＲＮＦ４３－８、ＲＮＦ４３－１２、ＲＮＦ４３－２０、ＲＮＦ４３－１１、ＲＮＦ４３－２３、ＲＮＦ４３－６、ＲＮＦ４３－５、ＲＮＦ４３－１５、ＲＮＦ４３－２、ＲＮＦ４３－１６、ＲＮＦ４３－１４、ＲＮＦ４３－１７、ＲＮＦ４３－２２、ＲＮＦ４３－９、ＲＮＦ４３－２１、ＲＮＦ４３－１３、ＲＮＦ４３－１９、ＺＮＲＦ３－３３１、ＺＮＲＦ３－３３３またはＺＮＲＦ３－３３２のうちのいずれか１つの重鎖可変領域（ＶＨ）と少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％同一のアミノ酸配列を含むＶＨを含む。

【０１０５】

いくつかの場合において、多重特異性結合タンパク質は、抗体ＲＮＦ４３－１０４、ＲＮＦ４３－１０６、ＲＮＦ４３－１０７、ＲＮＦ４３－１０８、ＲＮＦ４３－１１６、ＲＮＦ４３－１１７、ＲＮＦ４３－１２３、ＲＮＦ４３－１２６、ＲＮＦ４３－１２８、ＲＮＦ４３－１２９、ＲＮＦ４３－１３０、ＲＮＦ４３－１３６、ＲＮＦ４３－１４５、ＲＮＦ４３－１５２、ＲＮＦ４３－１５６、ＲＮＦ４３－１６８、ＲＮＦ４３－１７０、ＲＮＦ４３－１７６、ＲＮＦ４３－１７７、ＲＮＦ４３－１７９、ＲＮＦ４３－１８０、ＲＮＦ４３－１８１、ＲＮＦ４３－１８６、ＲＮＦ４３－１８７、ＲＮＦ４３－１９６、ＲＮＦ４３－２００、ＲＮＦ４３－２０１、ＲＮＦ４３－２０６、ＲＮＦ４３－２１０、ＲＮＦ４３－２１３、ＲＮＦ４３－２１７、ＲＮＦ４３－２２１、ＲＮＦ４３－２２４、ＲＮＦ４３－２５、ＲＮＦ４３－３１、ＲＮＦ４３－３３、ＲＮＦ４３－３５、ＲＮＦ４３－３８、ＲＮＦ４３－４１、ＲＮＦ４３－５３、ＲＮＦ４３－５６、ＲＮＦ４３－６１、ＲＮＦ４３－６７、ＲＮＦ４３－６９、ＲＮＦ４３－７１、ＲＮＦ４３－７４、ＲＮＦ４３－７５、ＲＮＦ４３－７６、ＲＮＦ４３－８０、ＲＮＦ４３－８６、ＲＮＦ４３－９０、ＺＮＲＦ３－１０１、ＺＮＲＦ３－１１７、ＺＮＲＦ３－１２８、ＺＮＲＦ３－１３１、ＺＮＲＦ３－１６３、ＺＮＲＦ３－１７、ＺＮＲＦ３－１７０、ＺＮＲＦ３－１７１、ＺＮＲＦ３－１７２、ＺＮＲＦ３－１７９、ＺＮＲＦ３－１８２、ＺＮＲＦ３－１９５、ＺＮＲＦ３－２１９、ＺＮＲＦ３－２２２、ＺＮＲＦ３－２２３、ＺＮＲＦ３－２３１、ＺＮＲＦ３－２３７、ＺＮＲＦ３－２４４、ＺＮＲＦ３－２４７、ＺＮＲＦ３－２５３、ＺＮＲＦ３－２５４、ＺＮＲＦ３－２５５、ＺＮＲＦ３－２６５、ＺＮＲＦ３－２６９、ＺＮＲＦ３－２７０、ＺＮＲＦ３－２７５、ＺＮＲＦ３－２７９、ＺＮＲＦ３－２８７、ＺＮＲＦ３－２９６、ＺＮＲＦ３－３０、ＺＮＲＦ３－３００、ＺＮＲＦ３－３０１、ＺＮＲＦ３－３０５、ＺＮＲＦ３－３１２、ＺＮＲＦ３－３１４、ＺＮＲＦ３－３２２、ＺＮＲＦ３－３２９、ＺＮＲＦ３－３５、ＺＮＲＦ３－５５、ＺＮＲＦ３－６、ＺＮＲＦ３－９０、ＲＮＦ４３－１、ＲＮＦ４３－２４、ＲＮＦ４３－８、ＲＮＦ４３－１２、ＲＮＦ４３－２０、ＲＮＦ４３－１１、ＲＮＦ４３－２３、ＲＮＦ４３－６、ＲＮＦ４３－５、ＲＮＦ４３－１５、ＲＮＦ４３－２、ＲＮＦ４３－１６、ＲＮＦ４３－１４、ＲＮＦ４３－１７、ＲＮＦ４３－２２、ＲＮＦ４３－９、ＲＮＦ４３－２１、ＲＮＦ４３－１３、ＲＮＦ４３－１９、ＺＮＲＦ３－３３１、ＺＮＲＦ３－３３３またはＺＮＲＦ３－３３２のうちのいずれか１つのＶＨと少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９

０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。

【０１０６】

いくつかの場合において、多重特異性結合タンパク質は、上記抗体のうちのいずれか１つのＶＨと少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％同一のアミノ酸配列を含むＶＨ、および上記抗体のうちのいずれか１つのＶＬと少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％同一のアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【０１０７】

いくつかの場合において、多重特異性結合タンパク質は、抗体ＲＮＦ４３－１０４、ＲＮＦ４３－１０６、ＲＮＦ４３－１０７、ＲＮＦ４３－１０８、ＲＮＦ４３－１１６、ＲＮＦ４３－１１７、ＲＮＦ４３－１２３、ＲＮＦ４３－１２６、ＲＮＦ４３－１２８、ＲＮＦ４３－１２９、ＲＮＦ４３－１３０、ＲＮＦ４３－１３６、ＲＮＦ４３－１４５、ＲＮＦ４３－１５２、ＲＮＦ４３－１５６、ＲＮＦ４３－１６８、ＲＮＦ４３－１７０、ＲＮＦ４３－１７６、ＲＮＦ４３－１７７、ＲＮＦ４３－１７９、ＲＮＦ４３－１８０、ＲＮＦ４３－１８１、ＲＮＦ４３－１８６、ＲＮＦ４３－１８７、ＲＮＦ４３－１９６、ＲＮＦ４３－２００、ＲＮＦ４３－２０１、ＲＮＦ４３－２０６、ＲＮＦ４３－２１０、ＲＮＦ４３－２１３、ＲＮＦ４３－２１７、ＲＮＦ４３－２２１、ＲＮＦ４３－２２４、ＲＮＦ４３－２５、ＲＮＦ４３－３１、ＲＮＦ４３－３３、ＲＮＦ４３－３５、ＲＮＦ４３－３８、ＲＮＦ４３－４１、ＲＮＦ４３－５３、ＲＮＦ４３－５６、ＲＮＦ４３－６１、ＲＮＦ４３－６７、ＲＮＦ４３－６９、ＲＮＦ４３－７１、ＲＮＦ４３－７４、ＲＮＦ４３－７５、ＲＮＦ４３－７６、ＲＮＦ４３－８０、ＲＮＦ４３－８６、ＲＮＦ４３－９０、ＺＮＲＦ３－１０１、ＺＮＲＦ３－１１７、ＺＮＲＦ３－１２８、ＺＮＲＦ３－１３１、ＺＮＲＦ３－１６３、ＺＮＲＦ３－１７、ＺＮＲＦ３－１７０、ＺＮＲＦ３－１７１、ＺＮＲＦ３－１７２、ＺＮＲＦ３－１７９、ＺＮＲＦ３－１８２、ＺＮＲＦ３－１９５、ＺＮＲＦ３－２１９、ＺＮＲＦ３－２２２、ＺＮＲＦ３－２２３、ＺＮＲＦ３－２３１、ＺＮＲＦ３－２３７、ＺＮＲＦ３－２４４、ＺＮＲＦ３－２４７、ＺＮＲＦ３－２５３、ＺＮＲＦ３－２５４、ＺＮＲＦ３－２５５、ＺＮＲＦ３－２６５、ＺＮＲＦ３－２６９、ＺＮＲＦ３－２７０、ＺＮＲＦ３－２７５、ＺＮＲＦ３－２７９、ＺＮＲＦ３－２８７、ＺＮＲＦ３－２９６、ＺＮＲＦ３－３０、ＺＮＲＦ３－３００、ＺＮＲＦ３－３０１、ＺＮＲＦ３－３０５、ＺＮＲＦ３－３１２、ＺＮＲＦ３－３１４、ＺＮＲＦ３－３２２、ＺＮＲＦ３－３２９、ＺＮＲＦ３－３５、ＺＮＲＦ３－５５、ＺＮＲＦ３－６、ＺＮＲＦ３－９０、ＲＮＦ４３－１、ＲＮＦ４３－２４、ＲＮＦ４３－８、ＲＮＦ４３－１２、ＲＮＦ４３－２０、ＲＮＦ４３－１１、ＲＮＦ４３－２３、ＲＮＦ４３－６、ＲＮＦ４３－５、ＲＮＦ４３－１５、ＲＮＦ４３－２、ＲＮＦ４３－１６、ＲＮＦ４３－１４、ＲＮＦ４３－１７、ＲＮＦ４３－２２、ＲＮＦ４３－９、ＲＮＦ４３－２１、ＲＮＦ４３－１３、ＲＮＦ４３－１９、ＺＮＲＦ３－３３１、ＺＮＲＦ３－３３３またはＺＮＲＦ３－３３２のうちのいずれか１つの重鎖可変領域（ＶＨ）のアミノ酸配列を含むＶＨを含む。いくつかの場合において、多重特異性結合タンパク質は、抗体ＲＮＦ４３－１０４、ＲＮＦ４３－１０６、ＲＮＦ４３－１０７、ＲＮＦ４３－１０８、ＲＮＦ４３－１１６、ＲＮＦ４３－１１７、ＲＮＦ４３－１２３、ＲＮＦ４３－１２６、ＲＮＦ４３－１２８、ＲＮＦ４３－１２９、ＲＮＦ４３－１３０、ＲＮＦ４３－１３６、ＲＮＦ４３－１４５、ＲＮＦ４３－１５２、ＲＮＦ４３－１５６、ＲＮＦ４３－１６８、ＲＮＦ４３－１７０、ＲＮＦ４３－１７６、ＲＮＦ４３－１７７、ＲＮＦ４３－１７９、ＲＮＦ４３－１８０、ＲＮＦ４３－１８１、ＲＮＦ４３－１８６、ＲＮＦ４３－１８７、ＲＮＦ４３－１９６、ＲＮＦ４３－２００、ＲＮＦ４３－２０１、ＲＮＦ４３－２０６、ＲＮＦ４３－２１０、ＲＮＦ４３－２１３、ＲＮＦ４３－２１７、ＲＮＦ４３－２２１、ＲＮＦ４３－２２４、ＲＮＦ４３－２５、ＲＮＦ４３－３１、ＲＮＦ４３－３３、ＲＮＦ４３－３５、ＲＮＦ４３－３８、ＲＮＦ４３－４１、ＲＮＦ４３－５３、ＲＮＦ４３－５６、ＲＮＦ４３－６１、ＲＮＦ４

３－６７、ＲＮＦ４３－６９、ＲＮＦ４３－７１、ＲＮＦ４３－７４、ＲＮＦ４３－７５、ＲＮＦ４３－７６、ＲＮＦ４３－８０、ＲＮＦ４３－８６、ＲＮＦ４３－９０、ＺＮＲＦ３－１０１、ＺＮＲＦ３－１１７、ＺＮＲＦ３－１２８、ＺＮＲＦ３－１３１、ＺＮＲＦ３－１６３、ＺＮＲＦ３－１７、ＺＮＲＦ３－１７０、ＺＮＲＦ３－１７１、ＺＮＲＦ３－１７２、ＺＮＲＦ３－１７９、ＺＮＲＦ３－１８２、ＺＮＲＦ３－１９５、ＺＮＲＦ３－２１９、ＺＮＲＦ３－２２２、ＺＮＲＦ３－２２３、ＺＮＲＦ３－２３１、ＺＮＲＦ３－２３７、ＺＮＲＦ３－２４４、ＺＮＲＦ３－２４７、ＺＮＲＦ３－２５３、ＺＮＲＦ３－２５４、ＺＮＲＦ３－２５５、ＺＮＲＦ３－２６５、ＺＮＲＦ３－２６９、ＺＮＲＦ３－２７０、ＺＮＲＦ３－２７５、ＺＮＲＦ３－２７９、ＺＮＲＦ３－２８７、ＺＮＲＦ３－２９６、ＺＮＲＦ３－３０、ＺＮＲＦ３－３００、ＺＮＲＦ３－３０１、ＺＮＲＦ３－３０５、ＺＮＲＦ３－３１２、ＺＮＲＦ３－３１４、ＺＮＲＦ３－３２２、ＺＮＲＦ３－３２９、ＺＮＲＦ３－３５、ＺＮＲＦ３－５５、ＺＮＲＦ３－６、ＺＮＲＦ３－９０、ＲＮＦ４３－１、ＲＮＦ４３－２４、ＲＮＦ４３－８、ＲＮＦ４３－１２、ＲＮＦ４３－２０、ＲＮＦ４３－１１、ＲＮＦ４３－２３、ＲＮＦ４３－６、ＲＮＦ４３－５、ＲＮＦ４３－１５、ＲＮＦ４３－２、ＲＮＦ４３－１６、ＲＮＦ４３－１４、ＲＮＦ４３－１７、ＲＮＦ４３－２２、ＲＮＦ４３－９、ＲＮＦ４３－２１、ＲＮＦ４３－１３、ＲＮＦ４３－１９、ＺＮＲＦ３－３３１、ＺＮＲＦ３－３３３またはＺＮＲＦ３－３３２のうちのいずれか１つの軽鎖可変領域（ＶＬ）のアミノ酸配列を含むＶＬを含む。いくつかの場合において、上記タンパク質は、上記抗体のうちの１つのＶＨとＶＬとの両方を含む。下記の配列表は、配列番号３３～配列番号４４４の上記抗体のＶＨおよびＶＬのＤＮＡ配列およびタンパク質配列を提供する。

【０１０８】

さらなる実施形態では、下記の配列表における配列番号１～３２のうちの１つ以上において提供されているアミノ酸配列を使用して、多重特異性結合タンパク質が構築され得る。

【０１０９】

いくつかの実施形態において、上記ＣＤＲまたはＶＨ／ＶＬを含む多重特異性結合タンパク質は、５０ｎＭ未満または１０ｎＭ未満または１ｎＭ未満または０．５ｎＭ未満または０．０５ｎＭ未満または５０ｎＭ～１０ｎＭまたは１０ｎＭ～１ｎＭまたは１ｎＭ～０．５ｎＭまたは０．５ｎＭ～０．０５ｎＭまたは０．０５ｎＭ～０．０１ｎＭの、ＺＮＲＦ３またはＲＮＦ４３に対する結合親和性を有する。いくつかの場合において、親和性は、例えば、下記の実施例に記載されるように、ＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）表面プラズモン共鳴アッセイを用いて計測される。

【０１１０】

いくつかの実施形態において、多重特異性結合タンパク質は、ＺＮＲＦ３とＲＮＦ４３との両方に結合する。例えば、いくつかの実施形態において、多重特異性結合タンパク質は、ＺＮＦＲ３とＲＮＦ４３との両方に結合する多重特異性抗体である。いくつかの実施形態において、それは、それらのリガーゼおよび分解のために標的化される細胞表面タンパク質に結合する三重特異性抗体である。いくつかの実施形態において、それは、図１５Ａ～１５Ｇ、図７Ａ～Ｂまたは図８Ａに示されているようなフォーマットを有し得る。

【０１１１】

いくつかの実施形態において、上記のＣＤＲまたはＶＨ／ＶＬを含む多重特異性結合タンパク質は、ラット抗ヒト抗体またはウサギ抗ヒト抗体またはマウス抗ヒト抗体である。他の実施形態において、それは、ヒト化またはキメラである。いくつかの実施形態において、多重特異性結合タンパク質は、ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３またはＩｇＧ４由来などの野生型ヒトＦｃ領域を含む。他の実施形態において、上記タンパク質は、例えばＦｃエフェクターを少なくするために、１つ以上のアミノ酸置換（例えば、ＬＡＬＡＰＧ変異またはＮ２９７における置換、例えば、Ｎ２９７ＧもしくはＮ２９７Ｑ）を有するヒトＩｇＧ１　Ｆｃを含む。いくつかの実施形態において、多重特異性結合タンパク質は、エフェクター機能を有しない。他の実施形態において、多重特異性結合タンパク質は、エ

フェクター機能を有する。これらおよび他の自由選択の定常領域またはＦｃ領域は、下記でもさらに論じられる。

【０１１２】

Ｃ．多重特異性結合タンパク質を含むコンジュゲート

他の実施形態において、本明細書中の多重特異性結合タンパク質は、標識または治療薬などの１種以上の他の分子にさらにコンジュゲート（化学的に結合）され得る。種々の放射性同位体標識が、放射性コンジュゲートの作製に利用可能である。例としては、At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212}、およびＬｕの放射性同位体が挙げられる。放射性コンジュゲートを検出のために使用するとき、それは、シンチグラフィー研究用の放射性原子（例えば、ｔｃ９９ｍまたはＩ１２３）または核磁気共鳴（ＮＭＲ）イメージング（磁気共鳴画像法、ｍｒｉとしても知られる）用のスピン標識（例えば、ヨウ素－１２３、ヨウ素－１３１、インジウム－１１１、フッ素－１９、炭素－１３、窒素－１５、酸素－１７、ガドリニウム、マンガンまたは鉄）を含み得る。例示的な治療薬としては、細胞傷害剤、化学療法剤、薬物、成長阻害剤、毒素（例えば、タンパク質毒素、細菌、真菌、植物もしくは動物起源の酵素的に活性な毒素、またはそれらのフラグメント）または放射性同位体が挙げられる。

【０１１３】

１つの態様において、多重特異性結合タンパク質は、上で述べた治療薬のうちの１つ以上に抗体がコンジュゲートされている抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）である。その抗体は、通常、リンカーを使用して１つ以上の治療薬に接続される。治療薬および薬物ならびにリンカーの例を含むＡＤＣ技術の概要は、Ｐｈａｒｍａｃｏｌ Ｒｅｖｉｅｗ ６８：３－１９（２０１６）に示されている。他の有望なコンジュゲートされる治療薬には、ジフテリアＡ鎖、ジフテリア毒素の非結合活性フラグメント、外毒素Ａ鎖（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａに由来）、リシンＡ鎖、アブリンＡ鎖、モデシンＡ鎖、アルファ－サルシン、Ａｌｅｕｒｉｔｅｓ ｆｏｒｄｉｉタンパク質、ダイアンチンタンパク質、Ｐｈｙｔｏｌａｃａ ａｍｅｒｉｃａｎａタンパク質（ＰＡＰＩ、ＰＡＰＩＩおよびＰＡＰ－Ｓ）、ｍｏｍｏｒｄｉｃａ ｃｈａｒａｎｔｉａ阻害剤、クルシン、クロチン、ｓａｐａｏｎａｒｉａ ｏｆｆｉｃｉｎａｌｉｓ阻害剤、ゲロニン、ミトゲリン（ｍｉｔｏｇｅｌｌｉｎ）、レストリクトシン、フェノマイシン、エノマイシンおよびトリコテセンを含むがこれらに限定されない、酵素的に活性な毒素またはそのフラグメントが含まれる。

【０１１４】

タンパク質と細胞傷害剤とのコンジュゲートは、Ｎ－スクシンイミジル－３－（２－ピリジルジチオ）プロピオネート（ＳＰＤＰ）、スクシンイミジル－４－（Ｎ－マレイミドメチル）シクロヘキサン－１－カルボキシレート（ＳＭＣＣ）、イミノチオラン（ＩＴ）、イミドエステルの二官能性誘導体（ジメチルアジピミデートＨＣｌなど）、活性エステル（スベリン酸ジスクシンイミジルなど）、アルデヒド（グルタルアルデヒドなど）、ビスアジド化合物（ビス（ｐ－アジドベンゾイル）ヘキサンジアミンなど）、ビス－ジアゾニウム誘導体（ビス－（ｐ－ジアゾニウムベンゾイル）－エチレンジアミンなど）、ジイソシアネート（トルエン２，６－ジイソシアネートなど）、およびビス活性フッ素化合物（１，５－ジフルオロ－２，４－ジニトロベンゼンなど）などの、種々の二官能性タンパク質カップリング剤を使用して作製され得る。例えば、リシンイムノトキシンは、Ｖｉｔｅｔｔａ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２３８：１０９８（１９８７）に記載されているように調製され得る。炭素１４標識１－イソチオシアナトベンジル－３－メチルジエチレントリアミンペンタ酢酸（ＭＸ－ＤＴＰＡ）は、抗体への放射性ヌクレオチドのコンジュゲーションのための例示的なキレート剤である。ＷＯ９４／１１０２６を参照のこと。リンカーは、細胞内での細胞傷害薬の放出を促進する「切断可能なリンカー」であり得る。例えば、酸不安定性リンカー、ペプチダーゼ感受性リンカー、感光性リンカー、ジメチルリンカーまたはジスルフィド含有リンカー（Ｃｈａｒｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅ

ｒ　Ｒｅｓ．５２：１２７－１３１（１９９２）；米国特許第５，２０８，０２０号）が使用され得る。

【０１１５】

本明細書中のイムノコンジュゲートまたはＡＤＣは、商業的に入手可能な（例えば、Ｐｉｅｒｃｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．，Ｒｏｃｋｆｏｒｄ，ＩＬ．，ＵＳＡから）、ＢＭＰＳ、ＥＭＣＳ、ＧＭＢＳ、ＨＢＶＳ、ＬＣ－ＳＭＣＣ、ＭＢＳ、ＭＰＢＨ、ＳＢＡＰ、ＳＩＡ、ＳＩＡＢ、ＳＭＣＣ、ＳＭＰＢ、ＳＭＰＨ、スルホ－ＥＭＣＳ、スルホ－ＧＭＢＳ、スルホ－ＫＭＵＳ、スルホ－ＭＢＳ、スルホ－ＳＩＡＢ、スルホ－ＳＭＣＣ、スルホ－ＳＭＰＢ、およびＳＶＳＢ（スクシンイミジル－（４－ビニルスルホン）ベンゾエート）を含むがこれらに限定されない、架橋試薬で調製されたそのようなコンジュゲートを明確に企図するが、これらに限定されない。

【０１１６】

Ｄ．抗体バリアント

ある特定の態様では、本明細書中に提供される抗体ＲＮＦ４３－１０４、ＲＮＦ４３－１０６、ＲＮＦ４３－１０７、ＲＮＦ４３－１０８、ＲＮＦ４３－１１６、ＲＮＦ４３－１１７、ＲＮＦ４３－１２３、ＲＮＦ４３－１２６、ＲＮＦ４３－１２８、ＲＮＦ４３－１２９、ＲＮＦ４３－１３０、ＲＮＦ４３－１３６、ＲＮＦ４３－１４５、ＲＮＦ４３－１５２、ＲＮＦ４３－１５６、ＲＮＦ４３－１６８、ＲＮＦ４３－１７０、ＲＮＦ４３－１７６、ＲＮＦ４３－１７７、ＲＮＦ４３－１７９、ＲＮＦ４３－１８０、ＲＮＦ４３－１８１、ＲＮＦ４３－１８６、ＲＮＦ４３－１８７、ＲＮＦ４３－１９６、ＲＮＦ４３－２００、ＲＮＦ４３－２０１、ＲＮＦ４３－２０６、ＲＮＦ４３－２１０、ＲＮＦ４３－２１３、ＲＮＦ４３－２１７、ＲＮＦ４３－２２１、ＲＮＦ４３－２２４、ＲＮＦ４３－２５、ＲＮＦ４３－３１、ＲＮＦ４３－３３、ＲＮＦ４３－３５、ＲＮＦ４３－３８、ＲＮＦ４３－４１、ＲＮＦ４３－５３、ＲＮＦ４３－５６、ＲＮＦ４３－６１、ＲＮＦ４３－６７、ＲＮＦ４３－６９、ＲＮＦ４３－７１、ＲＮＦ４３－７４、ＲＮＦ４３－７５、ＲＮＦ４３－７６、ＲＮＦ４３－８０、ＲＮＦ４３－８６、ＲＮＦ４３－９０、ＺＮＲＦ３－１０１、ＺＮＲＦ３－１１７、ＺＮＲＦ３－１２８、ＺＮＲＦ３－１３１、ＺＮＲＦ３－１６３、ＺＮＲＦ３－１７、ＺＮＲＦ３－１７０、ＺＮＲＦ３－１７１、ＺＮＲＦ３－１７２、ＺＮＲＦ３－１７９、ＺＮＲＦ３－１８２、ＺＮＲＦ３－１９５、ＺＮＲＦ３－２１９、ＺＮＲＦ３－２２２、ＺＮＲＦ３－２２３、ＺＮＲＦ３－２３１、ＺＮＲＦ３－２３７、ＺＮＲＦ３－２４４、ＺＮＲＦ３－２４７、ＺＮＲＦ３－２５３、ＺＮＲＦ３－２５４、ＺＮＲＦ３－２５５、ＺＮＲＦ３－２６５、ＺＮＲＦ３－２６９、ＺＮＲＦ３－２７０、ＺＮＲＦ３－２７５、ＺＮＲＦ３－２７９、ＺＮＲＦ３－２８７、ＺＮＲＦ３－２９６、ＺＮＲＦ３－３０、ＺＮＲＦ３－３００、ＺＮＲＦ３－３０１、ＺＮＲＦ３－３０５、ＺＮＲＦ３－３１２、ＺＮＲＦ３－３１４、ＺＮＲＦ３－３２２、ＺＮＲＦ３－３２９、ＺＮＲＦ３－３５、ＺＮＲＦ３－５５、ＺＮＲＦ３－６、ＺＮＲＦ３－９０、ＲＮＦ４３－１、ＲＮＦ４３－２４、ＲＮＦ４３－８、ＲＮＦ４３－１２、ＲＮＦ４３－２０、ＲＮＦ４３－１１、ＲＮＦ４３－２３、ＲＮＦ４３－６、ＲＮＦ４３－５、ＲＮＦ４３－１５、ＲＮＦ４３－２、ＲＮＦ４３－１６、ＲＮＦ４３－１４、ＲＮＦ４３－１７、ＲＮＦ４３－２２、ＲＮＦ４３－９、ＲＮＦ４３－２１、ＲＮＦ４３－１３、ＲＮＦ４３－１９、ＺＮＲＦ３－３３１、ＺＮＲＦ３－３３３またはＺＮＲＦ３－３３２のアミノ酸配列バリアントが、企図される。例えば、その抗体の結合親和性および／または他の生物学的特性を変更することが望ましい場合がある。抗体のアミノ酸配列バリアントは、その抗体をコードするヌクレオチド配列に適切な修飾を導入することによって、またはペプチド合成によって、調製され得る。そのような改変としては、例えば、抗体のアミノ酸配列内の残基からの欠失および／または抗体のアミノ酸配列内の残基への挿入および／または抗体のアミノ酸配列内の残基の置換が挙げられる。欠失、挿入および置換の任意の組み合わせは、最終的な構築物が、所望の特色（例えば、抗原結合）を有する限り、最終的な構築物に到達するように行うことができる。

【０１１７】

ａ）置換、挿入および欠失バリアント

ある特定の態様において、１つ以上のアミノ酸置換を有する抗体バリアントが提供される。置換突然変異誘発の目的部位には、可変領域のＣＤＲおよびフレームワーク領域が含まれる。保存的置換は、表Ａの「好ましい置換」の見出しの下に示されている。より実質的な変化は、表Ａの「例示的な置換」の見出しの下に提供されており、アミノ酸側鎖クラスに関して下記でさらに記載されるとおりである。アミノ酸置換が、目的の抗体に、例えば、可変領域および／または定常領域に、導入され得、その生成物が、所望の活性、例えば、抗原結合の保持／改善、免疫原性の低減、またはＡＤＣＣもしくはＣＤＣの改善についてスクリーニングされ得る。

【表Ａ】

元の残基	例示的な置換	好ましい置換
Ａｌａ（Ａ）	Ｖａｌ；Ｌｅｕ；Ｉｌｅ	Ｖａｌ
Ａｒｇ（Ｒ）	Ｌｙｓ；Ｇｌｎ；Ａｓｎ	Ｌｙｓ
Ａｓｎ（Ｎ）	Ｇｌｎ；Ｈｉｓ；Ａｓｐ，Ｌｙｓ；Ａｒｇ	Ｇｌｎ
Ａｓｐ（Ｄ）	Ｇｌｕ；Ａｓｎ	Ｇｌｕ
Ｃｙｓ（Ｃ）	Ｓｅｒ；Ａｌａ	Ｓｅｒ
Ｇｌｎ（Ｑ）	Ａｓｎ；Ｇｌｕ	Ａｓｎ
Ｇｌｕ（Ｅ）	Ａｓｐ；Ｇｌｎ	Ａｓｐ
Ｇｌｙ（Ｇ）	Ａｌａ	Ａｌａ
Ｈｉｓ（Ｈ）	Ａｓｎ；Ｇｌｎ；Ｌｙｓ；Ａｒｇ	Ａｒｇ
Ｉｌｅ（Ｉ）	Ｌｅｕ；Ｖａｌ；Ｍｅｔ；Ａｌａ；Ｐｈｅ；ノルロイシン	Ｌｅｕ
Ｌｅｕ（Ｌ）	ノルロイシン；Ｉｌｅ；Ｖａｌ；Ｍｅｔ；Ａｌａ；Ｐｈｅ	Ｉｌｅ
Ｌｙｓ（Ｋ）	Ａｒｇ；Ｇｌｎ；Ａｓｎ	Ａｒｇ
Ｍｅｔ（Ｍ）	Ｌｅｕ；Ｐｈｅ；Ｉｌｅ	Ｌｅｕ
Ｐｈｅ（Ｆ）	Ｔｒｐ；Ｌｅｕ；Ｖａｌ；Ｉｌｅ；Ａｌａ；Ｔｙｒ	Ｔｙｒ
Ｐｒｏ（Ｐ）	Ａｌａ	Ａｌａ
Ｓｅｒ（Ｓ）	Ｔｈｒ	Ｔｈｒ
Ｔｈｒ（Ｔ）	Ｖａｌ；Ｓｅｒ	Ｓｅｒ
Ｔｒｐ（Ｗ）	Ｔｙｒ；Ｐｈｅ	Ｔｙｒ
Ｔｙｒ（Ｙ）	Ｔｒｐ；Ｐｈｅ；Ｔｈｒ；Ｓｅｒ	Ｐｈｅ
Ｖａｌ（Ｖ）	Ｉｌｅ；Ｌｅｕ；Ｍｅｔ；Ｐｈｅ；Ａｌａ；ノルロイシン	Ｌｅｕ

【０１１８】

アミノ酸は、一般的な側鎖特性に従って分類され得る。

（１）疎水性：ノルロイシン、Ｍｅｔ、Ａｌａ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ；

（２）中性親水性：Ｃｙｓ、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ、Ａｓｎ、Ｇｌｎ；

（３）酸性：Ａｓｐ、Ｇｌｕ；

（４）塩基性：Ｈｉｓ、Ｌｙｓ、Ａｒｇ；

（５）鎖配向に影響を及ぼす残基：Ｇｌｙ、Ｐｒｏ；

（６）芳香族：Ｔｒｐ、Ｔｙｒ、Ｐｈｅ。

【０１１９】
非保存的置換は、これらのクラスのうちの１つのメンバーを別のクラスのメンバーと交換することを伴うことになる。
【０１２０】
ある種の置換バリアントは、親抗体（例えば、ヒト化抗体またはヒト抗体）の１つ以上の超可変領域残基を置換することを含む。一般に、さらなる研究のために選択される、得られるバリアントは、親抗体と比較してある特定の生物学的特性（例えば、親和性の増加、免疫原性の低下）において改変（例えば、改善）を有し、かつ／または親抗体のある特定の生物学的特性を実質的に保持しているだろう。例示的な置換バリアントは、親和性成熟抗体であり、これは、例えば、本明細書中に記載されるものなどのファージディスプレイに基づく親和性成熟法を用いて簡便に作製され得る。簡潔には、１つ以上のＣＤＲ残基が変異され、バリアント抗体が、ファージ上にディスプレイされ、特定の生物学的活性（例えば、結合親和性）についてスクリーニングされる。
【０１２１】
例えば、抗体親和性を改善するために、ＣＤＲにおいて変更（例えば、置換）が行われ得る。そのような変更は、ＣＤＲ「ホットスポット」、すなわち、体細胞成熟プロセス中に高頻度で突然変異を起こすコドンによってコードされる残基（例えば、Ｃｈｏｗｄｈｕｒｙ，Ｍｅｔｈｏｄｓ　Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２０７：１７９－１９６（２００８）を参照のこと）および／または抗原と接触する残基において行われ得、得られたバリアントＶＨまたはＶＬが、結合親和性について試験される。二次ライブラリーの構築およびそこからの再選択による親和性成熟は、例えば、Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍ　ｅｔ　ａｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ　１７８：１－３７（Ｏ’Ｂｒｉｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，ｅｄ．，Ｈｕｍａｎ　Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ，（２００１）に記載されている。親和性成熟のいくつかの態様において、種々の方法（例えば、エラープローンＰＣＲ、チェインシャッフリングまたはオリゴヌクレオチド定方向突然変異誘発）のいずれかによって、成熟のために選択される可変遺伝子に多様性が導入される。次いで、二次ライブラリーが作製される。その後、このライブラリーがスクリーニングされて、所望の親和性を有する任意の抗体バリアントが同定される。多様性を導入するための別の方法には、いくつかのＣＤＲ残基（例えば、一度に４～６残基）をランダム化する、ＣＤＲ指向性アプローチがある。抗原結合に関与するＣＤＲ残基は、例えば、アラニンスキャニング突然変異誘発またはモデリングを用いて、特異的に同定され得る。特にＣＤＲ－Ｈ３およびＣＤＲ－Ｌ３が標的化されることが多い。
【０１２２】
ある特定の態様において、置換、挿入または欠失は、そのような変更が、抗原に結合する抗体の能力を実質的に低下させない限り、１つ以上のＣＤＲ内で生じてもよい。例えば、結合親和性を実質的に低下させない保存的な変更（例えば、本明細書中に提供されるような保存的置換）が、ＣＤＲにおいて行われてもよい。そのような変更は、例えば、ＣＤＲ内の抗原接触残基の外側であってもよい。上記で提供されたある特定のバリアントＶＨおよびＶＬ配列において、各ＣＤＲは、変更されていないか、または１つ、２つもしくは３つを超えないアミノ酸置換を含む。
【０１２３】
突然変異誘発の標的となり得る抗体の残基または領域を同定するための有用な方法は、Ｃｕｎｎｉｎｇｈａｍ　ａｎｄ　Ｗｅｌｌｓ（１９８９）Ｓｃｉｅｎｃｅ，２４４：１０８１－１０８５に記載されているような「アラニンスキャニング突然変異誘発」と呼ばれる。この方法では、標的残基（例えば、ａｒｇ、ａｓｐ、ｈｉｓ、ｌｙｓおよびｇｌｕなどの荷電残基）の１つの残基または基を特定し、中性または負に帯電したアミノ酸（例えば、アラニンまたはポリアラニン）で置換して、抗体と抗原との相互作用が影響を受けるかを判定する。さらなる置換が、初期置換に対して機能的感受性を示すアミノ酸位置に導入されてもよい。代替的または追加的に、抗原－抗体複合体の結晶構造を使用して、抗体と抗原との間の接触点が特定され得る。そのような接触残基および隣接残基は、置換の候

補として標的化され得るか、または排除され得る。バリアントは、所望の特性を含むかを判定するためにスクリーニングされ得る。

【０１２４】

アミノ酸配列挿入には、１残基から１００以上の残基を含むポリペプチドまでの長さの範囲のアミノ末端および／またはカルボキシル末端融合、ならびに単一または複数のアミノ酸残基の配列内挿入が含まれる。末端挿入の例としては、Ｎ末端メチオニル残基を有する抗体が挙げられる。抗体分子の他の挿入バリアントとしては、酵素（例えば、ＡＤＥＰＴ（抗体指向性酵素プロドラッグ療法のためのもの）への、または抗体の血清半減期を増大させるポリペプチドへの、抗体のＮ末端またはＣ末端の融合が挙げられる。

【０１２５】

ｂ）グリコシル化バリアント

ある特定の態様では、本明細書中に提供される抗体を変更して、抗体のグリコシル化の程度を増減させる。抗体へのグリコシル化部位の付加または欠失は、１つ以上のグリコシル化部位が作り出されるかまたは除去されるようにアミノ酸配列を変更することによって好都合に達成され得る。

【０１２６】

抗体がＦｃ領域を含む場合、それに付着しているオリゴ糖を変更してもよい。哺乳動物細胞によって産生された天然の抗体は、通常、Ｎ結合によってＦｃ領域のＣＨ２ドメインのＡｓｎ２９７に一般に付着された分枝状の二分岐オリゴ糖を含む。例えば、Ｗｒｉｇｈｔ　ｅｔ　ａｌ．ＴＩＢＴＥＣＨ　１５：２６－３２（１９９７）を参照のこと。オリゴ糖には、様々な炭水化物、例えば、マンノース、Ｎ－アセチルグルコサミン（ＧｌｃＮＡｃ）、ガラクトースおよびシアル酸、ならびに二分岐オリゴ糖構造の「幹」のＧｌｃＮＡｃに付着したフコースが含まれ得る。いくつかの態様において、ある特定の改善された特性を有する抗体バリアントを作製するために本発明の抗体中のオリゴ糖の修飾が行われ得る。

【０１２７】

１つの態様において、非フコシル化オリゴ糖、すなわち、Ｆｃ領域に付着した（直接または間接的に）フコースを欠くオリゴ糖構造を有する抗体バリアントが提供される。そのような非フコシル化オリゴ糖（「アフコシル化」オリゴ糖とも称される）は特に、二分岐オリゴ糖構造の幹における１番目のＧｌｃＮＡｃに付着したフコース残基を欠く、Ｎ結合型オリゴ糖である。１つの態様において、天然の抗体または親抗体と比較して、Ｆｃ領域における非フコシル化オリゴ糖の割合が増加した抗体バリアントが提供される。例えば、非フコシル化オリゴ糖の割合は、少なくとも約２０％、少なくとも約４０％、少なくとも約６０％、少なくとも約８０％またはさらには約１００％（すなわち、フコシル化オリゴ糖が存在しない）であってもよい。非フコシル化オリゴ糖のパーセンテージは、例えば、ＷＯ２００６／０８２５１５に記載されているようにＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ質量分析法によって計測される、Ａｓｎ２９７に付着したすべてのオリゴ糖の合計（例えば、複合体、ハイブリッドおよび高マンノース構造）に対する、フコース残基を欠くオリゴ糖の（平均）量である。Ａｓｎ２９７とは、Ｆｃ領域内の約２９７位（Ｆｃ領域残基のＥＵナンバリング）に位置するアスパラギン残基のことを指すが、但し、Ａｓｎ２９７は、抗体のマイナーな配列変化に起因して、２９７位の約±３アミノ酸上流または下流、すなわち２９４位と３００位との間にも位置し得る。Ｆｃ領域における非フコシル化オリゴ糖の割合が増加したそのような抗体は、改善されたＦｃγＲＩＩＩａ受容体結合および／または改善されたエフェクター機能、特に改善されたＡＤＣＣ機能を有し得る。例えば、米国特許出願公開第２００３／０１５７１０８；米国特許出願公開第２００４／００９３６２１を参照のこと。

【０１２８】

フコシル化が低下した抗体を産生することができる細胞株の例としては、タンパク質フコシル化が不十分なＬｅｃ１３ＣＨＯ細胞（Ｒｉｐｋａ　ｅｔ　ａｌ．Ａｒｃｈ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．２４９：５３３－５４５（１９８６）；米国特許出願公開第

２００３／０１５７１０８号；およびＷＯ２００４／０５６３１２、特に実施例１１）、およびノックアウト細胞株、例えばアルファ－１，６－フコシルトランスフェラーゼ遺伝子ＦＵＴ８ノックアウトＣＨＯ細胞（例えば、Ｙａｍａｎｅ－Ｏｈｎｕｋｉ ｅｔ ａｌ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．Ｂｉｏｅｎｇ．８７：６１４－６２２（２００４）；Ｋａｎｄａ，Ｙ．ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．Ｂｉｏｅｎｇ．，９４（４）：６８０－６８８（２００６）；およびＷＯ２００３／０８５１０７を参照のこと）、またはＧＤＰ－フコース合成もしくはトランスポータータンパク質の活性が低下もしくは消滅した細胞（例えば、米国特許出願公開第２００４２５９１５０号、米国特許出願公開第２００５０３１６１３号、米国特許出願公開第２００４１３２１４０号、米国特許出願公開第２００４１１０２８２号を参照のこと）が挙げられる。

【０１２９】

さらなる態様において、抗体バリアントには、例えば、抗体のＦｃ領域に付着した二分岐オリゴ糖がＧｌｃＮＡｃにより二分されているバイセクト型（ｂｉｓｅｃｔｅｄ）オリゴ糖が提供される。そのような抗体バリアントは、上に記載されたように、フコシル化が低下しているおよび／またはＡＤＣＣ機能が改善されていることがある。そのような抗体バリアントの例は、例えば、Ｕｍａｎａ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ １７，１７６－１８０（１９９９）；Ｆｅｒｒａｒａ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｔｅｃｈｎ Ｂｉｏｅｎｇ ９３，８５１－８６１（２００６）；ＷＯ９９／５４３４２；ＷＯ２００４／０６５５４０、ＷＯ２００３／０１１８７８に記載されている。

【０１３０】

Ｆｃ領域に付着したオリゴ糖内に少なくとも１つのガラクトース残基を有する抗体バリアントも提供される。そのような抗体バリアントは、改善されたＣＤＣ機能を有し得る。そのような抗体バリアントは、例えば、ＷＯ１９９７／３００８７；ＷＯ１９９８／５８９６４；およびＷＯ１９９９／２２７６４に記載されている。

【０１３１】

ｃ）Ｆｃ領域バリアント

ある特定の態様において、１つ以上のアミノ酸の改変は、本明細書中に提供される抗体のＦｃ領域に導入されてもよく、それにより、Ｆｃ領域バリアントが作製され得る。Ｆｃ領域バリアントは、１つ以上のアミノ酸位置にアミノ酸改変（例えば、置換）を含むヒトＦｃ領域配列（例えば、ヒトＩｇＧ$_1$、ＩｇＧ$_2$、ＩｇＧ$_3$またはＩｇＧ$_4$Ｆｃ領域）を含み得る。

【０１３２】

いくつかの態様において、本明細書中の抗体は、エフェクター機能を有する。他の態様において、本明細書中の抗体は、エフェクター機能を欠く。ある特定の態様において、本発明は、インビボにおける抗体の半減期が重要であるが、ある特定のエフェクター機能（例えば、補体依存性細胞傷害（ＣＤＣ）および抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（ＡＤＣＣ））が不必要または有害である用途に対して望ましい候補にする、すべてではないがいくつかのエフェクター機能を有する抗体バリアントを企図する。ＣＤＣおよび／またはＡＤＣＣ活性の低下／消失を確認するために、インビトロおよび／またはインビボの細胞毒性アッセイを実施することができる。例えば、Ｆｃ受容体（ＦｃＲ）結合アッセイを行って、抗体がＦｃγＲ結合を欠く（ゆえにＡＤＣＣ活性を欠く可能性がある）が、ＦｃＲｎ結合能を保持していることを確実にすることができる。ＡＤＣＣを媒介するための主要な細胞であるＮＫ細胞が、ＦｃγＲＩＩＩのみを発現する一方で、単球は、ＦｃγＲＩ、ＦｃγＲＩＩおよびＦｃγＲＩＩＩを発現する。造血細胞上のＦｃＲの発現は、ＲａｖｅｔｃｈおよびＫｉｎｅｔ，Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．９：４５７－４９２（１９９１）の４６４頁の表３に要約されている。目的分子のＡＤＣＣ活性を評価するためのインビトロアッセイの非限定的な例は、米国特許第５，５００，３６２号（例えば、Ｈｅｌｌｓｔｒｏｍ，Ｉ．ｅｔ ａｌ．Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ８３：７０５９－７０６３（１９８６）を参照のこと）およびＨｅｌｌｓｔｒｏｍ，Ｉ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ８２：１４９９－１５０２（

１９８５）；５，８２１，３３７（Ｂｒｕｇｇｅｍａｎｎ，Ｍ．ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１６６：１３５１－１３６１（１９８７）を参照のこと）に記載されている。あるいは、非放射性アッセイ法を採用してもよい（例えば、ＡＣＴＩ（商標）フローサイトメトリー用非放射性細胞毒性アッセイ（ＣｅｌｌＴｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．Ｍｏｕｎｔａｉｎ　Ｖｉｅｗ，ＣＡ）およびＣｙｔｏＴｏｘ　９６（登録商標）非放射性細胞毒性アッセイ（Ｐｒｏｍｅｇａ，Ｍａｄｉｓｏｎ，ＷＩ）を参照のこと）。このようなアッセイに有用なエフェクター細胞には、末梢血単核球（ＰＢＭＣ）およびナチュラルキラー（ＮＫ）細胞が含まれる。代替的または追加的に、目的分子のＡＤＣＣ活性は、インビボ、例えば、Ｃｌｙｎｅｓ　ｅｔ　ａｌ．Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ　Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　９５：６５２－６５６（１９９８）に開示されているような動物モデルにおいて評価してもよい。また、抗体がＣ１ｑに結合することができないがゆえにＣＤＣ活性を欠いていることを確認するために、Ｃ１ｑ結合アッセイを行ってもよい。例えば、ＷＯ２００６／０２９８７９およびＷＯ２００５／１００４０２における、Ｃ１ｑおよびｃ３ｃ結合ＥＬＩＳＡを参照のこと。補体の活性化を評価するために、ＣＤＣアッセイを行ってもよい（例えば、Ｇａｚｚａｎｏ－Ｓａｎｔｏｒｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ　２０２：１６３（１９９６）；Ｃｒａｇｇ，Ｍ．Ｓ．ｅｔ　ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ　１０１：１０４５－１０５２（２００３）；およびＣｒａｇｇ，Ｍ．Ｓ．ａｎｄ　Ｍ．Ｊ．Ｇｌｅｎｎｉｅ，Ｂｌｏｏｄ　１０３：２７３８－２７４３（２００４）を参照のこと）。ＦｃＲｎ結合およびインビボクリアランス／半減期の決定も、当該分野に公知の方法を用いて行われ得る（例えば、Ｐｅｔｋｏｖａ，Ｓ．Ｂ．ｅｔ　ａｌ．，Ｉｎｔ’ｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１８（１２）：１７５９－１７６９（２００６）；ＷＯ２０１３／１２０９２９　Ａｌを参照のこと）。

【０１３３】

エフェクター機能が低下した抗体としては、Ｆｃ領域の残基２３８、２６５、２６９、２７０、２９７、３２７および３２９のうちの１つ以上の置換を含むものが挙げられる（米国特許第６，７３７，０５６号）。そのようなＦｃ変異体としては、アミノ酸位置２６５、２６９、２７０、２９７および３２７のうちの２つ以上に置換を有するＦｃ変異体（アラニンへの残基２６５および２９７の置換を有するいわゆる「ＤＡＮＡ」Ｆｃ変異体（米国特許第７，３３２，５８１号）を含む）が挙げられる。

【０１３４】

ＦｃＲに対する結合が改善または減少したある特定の抗体バリアントが記載されている。（例えば、米国特許第６，７３７，０５６号；ＷＯ　２００４／０５６３１２およびＳｈｉｅｌｄｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．９（２）：６５９１－６６０４（２００１）を参照のこと）

【０１３５】

ある特定の態様において、抗体バリアントは、ＡＤＣＣを改善する１つ以上のアミノ酸置換、例えば、Ｆｃ領域の２９８、３３３および／または３３４位（ＥＵナンバリングの残基）に置換を有するＦｃ領域を含む。

【０１３６】

ある特定の態様において、抗体バリアントは、ＦｃγＲ結合を減少させる１つ以上のアミノ酸置換、例えば、Ｆｃ領域の２３４および２３５位（ＥＵナンバリングの残基）に置換を有するＦｃ領域を含む。１つの態様において、それらの置換は、Ｌ２３４ＡおよびＬ２３５Ａ（ＬＡＬＡ）である。ある特定の態様において、抗体バリアントは、ヒトＩｇＧ$_1$Ｆｃ領域に由来するＦｃ領域にＤ２６５Ａおよび／またはＰ３２９Ｇをさらに含む。１つの態様において、それらの置換は、ヒトＩｇＧ$_1$Ｆｃ領域に由来するＦｃ領域における、Ｌ２３４Ａ、Ｌ２３５ＡおよびＰ３２９Ｇ（ＬＡＬＡＰＧ）である。（例えば、ＷＯ２０１２／１３０８３１を参照のこと）別の態様において、それらの置換は、ヒトＩｇＧ$_1$Ｆｃ領域に由来するＦｃ領域における、Ｌ２３４Ａ、Ｌ２３５ＡおよびＤ２６５Ａ（ＬＡＬＡ－ＤＡ）である。

【０１３７】

いくつかの態様において、それらの抗体は、Ｎ２９７ＧまたはＮ２９７ＱなどのＡＤＣＣ活性を低減または排除するために、Ｎ２９７位に改変を有し得る。いくつかのそのような場合において、その抗体は、エフェクター機能を欠く。

【０１３８】

いくつかの態様では、例えば、米国特許第６，１９４，５５１号、ＷＯ　９９／５１６４２およびＩｄｕｓｏｇｉｅ　ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６４：４１７８－４１８４（２０００）に記載されているように、Ｃ１ｑ結合および／または補体依存性細胞傷害（ＣＤＣ）の変化（すなわち、改善または減少のいずれか）をもたらす変更がＦｃ領域内において行われる。

【０１３９】

半減期の延長、および胎児への母体ＩｇＧの移入の原因である新生児Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）への結合の改善を有する抗体（Ｇｕｙｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１１７：５８７（１９７６）およびＫｉｍ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２４：２４９（１９９４））は、ＵＳ２００５／００１４９３４（Ｈｉｎｔｏｎ　ｅｔ　ａｌ．）に記載されている。それらの抗体は、ＦｃＲｎへのＦｃ領域の結合を改善する１つ以上の置換をＦｃ領域内に有するＦｃ領域を含む。このようなＦｃバリアントとしては、Ｆｃ領域残基：２３８、２５２、２５４、２５６、２６５、２７２、２８６、３０３、３０５、３０７、３１１、３１２、３１７、３４０、３５６、３６０、３６２、３７６、３７８、３８０、３８２、４１３、４２４または４３４のうちの１つ以上における置換、例えば、Ｆｃ領域残基４３４の置換を有するものが挙げられる（例えば、米国特許第７，３７１，８２６号；Ｄａｌｌ’Ａｃｑｕａ，Ｗ．Ｆ．，ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２８１（２００６）２３５１４－２３５２４を参照のこと）。

【０１４０】

マウスＦｃ－マウスＦｃＲｎ相互作用にとって決定的なＦｃ領域残基は、部位特異的突然変異誘発により特定されている（例えば、Ｄａｌｌ’Ａｃｑｕａ，Ｗ．Ｆ．，ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ　１６９（２００２）５１７１－５１８０を参照のこと）。残基Ｉ２５３、Ｈ３１０、Ｈ４３３、Ｎ４３４およびＨ４３５（ＥＵインデックスナンバリング）が、その相互作用に関与する（Ｍｅｄｅｓａｎ，Ｃ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２６（１９９６）２５３３；Ｆｉｒａｎ，Ｍ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｉｎｔ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１３（２００１）９９３；Ｋｉｍ，Ｊ．Ｋ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２４（１９９４）５４２）。残基Ｉ２５３、Ｈ３１０およびＨ４３５は、ヒトＦｃとマウスＦｃＲｎとの相互作用にとって決定的であることが見出された（Ｋｉｍ，Ｊ．Ｋ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２９（１９９９）２８１９）。ヒトＦｃ－ヒトＦｃＲｎ複合体の研究により、残基Ｉ２５３、Ｓ２５４、Ｈ４３５およびＹ４３６が、その相互作用にとって決定的であることが示されている（Ｆｉｒａｎ，Ｍ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｉｎｔ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１３（２００１）９９３；Ｓｈｉｅｌｄｓ，Ｒ．Ｌ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７６（２００１）６５９１－６６０４）。Ｙｅｕｎｇ，Ｙ．Ａ．，ｅｔ　ａｌ．（Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１８２（２００９）７６６７－７６７１）では、残基２４８～２５９および３０１～３１７および３７６～３８２および４２４～４３７の様々な変異体が報告され、調査されている。

【０１４１】

ある特定の態様において、抗体バリアントは、ＦｃＲｎ結合を低下させる１つ以上のアミノ酸置換、例えば、Ｆｃ領域の２５３位および／または３１０位および／または４３５位（ＥＵナンバリングの残基）に置換を有するＦｃ領域を含む。ある特定の態様において、抗体バリアントは、２５３、３１０および４３５位にアミノ酸置換を有するＦｃ領域を含む。１つの態様において、それらの置換は、ヒトＩｇＧ１　Ｆｃ領域に由来するＦｃ領域におけるＩ２５３Ａ、Ｈ３１０ＡおよびＨ４３５Ａである。例えば、Ｇｒｅｖｙｓ，Ａ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１９４（２０１５）５４９７－５５０８を参照のこと。

【０１４２】

ある特定の態様において、抗体バリアントは、ＦｃＲｎ結合を低下させる１つ以上のアミノ酸置換、例えば、Ｆｃ領域の３１０位および／または４３３位および／または４３６位（ＥＵナンバリングの残基）に置換を有するＦｃ領域を含む。ある特定の態様において、抗体バリアントは、３１０、４３３および４３６位におけるアミノ酸置換を有するＦｃ領域を含む。１つの態様において、それらの置換は、ヒトＩｇＧ１　Ｆｃ領域に由来するＦｃ領域におけるＨ３１０Ａ、Ｈ４３３ＡおよびＹ４３６Ａである。（例えば、ＷＯ２０１４／１７７４６０Ａｌを参照のこと）。

【０１４３】

ある特定の態様において、抗体バリアントは、ＦｃＲｎ結合を増加させる１つ以上のアミノ酸置換、例えば、Ｆｃ領域の２５２位および／または２５４位および／または２５６位（ＥＵナンバリングの残基）に置換を有するＦｃ領域を含む。ある特定の態様において、抗体バリアントは、２５２、２５４および２５６位にアミノ酸置換を有するＦｃ領域を含む。１つの態様において、それらの置換は、ヒトＩｇＧ$_1$Ｆｃ領域に由来するＦｃ領域におけるＭ２５２Ｙ、Ｓ２５４ＴおよびＴ２５６Ｅである。Ｆｃ領域のバリアントの他の例に関して、Ｄｕｎｃａｎ＆Ｗｉｎｔｅｒ，Ｎａｔｕｒｅ　３２２：７３８－４０（１９８８）；米国特許第５，６４８，２６０号；米国特許第５，６２４，８２１号；およびＷＯ９４／２９３５１も参照のこと。

【０１４４】

本明細書中に報告されるような抗体の重鎖のＣ末端は、アミノ酸残基ＰＧＫで終わる完全なＣ末端であり得る。重鎖のＣ末端は、Ｃ末端アミノ酸残基のうち１つまたは２つが除去された、短くされたＣ末端であり得る。１つの好ましい態様において、重鎖のＣ末端は、ＰＧで終わる短くされたＣ末端である。本明細書中に報告されるすべての態様のうちの１つの態様において、本明細書中に明記されるようなＣ末端のＣＨ３ドメインを含む重鎖を含む抗体は、Ｃ末端グリシン－リジンジペプチドを含む（Ｇ４４６およびＫ４４７、ＥＵインデックスナンバリングのアミノ酸位置）。本明細書中に報告されるすべての態様のうちの１つの態様において、本明細書中に明記されるようなＣ末端のＣＨ３ドメインを含む重鎖を含む抗体は、Ｃ末端グリシン残基を含む（Ｇ４４６、ＥＵインデックスナンバリングのアミノ酸位置）。

【０１４５】

ｄ）システイン改変抗体バリアント

ある特定の態様において、システイン操作抗体、例えば、抗体の１つ以上の残基がシステイン残基で置換されているＴＨＩＯＭＡ（商標）抗体を作製することが望ましい場合がある。特定の態様において、その置換される残基は、抗体の接近可能な部位に存在する。これらの残基をシステインで置換することにより、反応性チオール基が、抗体の接近可能な部位に配置され、その反応性チオール基を用いることにより、本明細書中にさらに記載されるように抗体が薬物部分またはリンカー薬物部分などの他の部分にコンジュゲートされて、イムノコンジュゲートが作製され得る。システイン操作抗体は、例えば、米国特許第７，５２１，５４１号、同第８，３０，９３０号、同第７，８５５，２７５号、同第９，０００，１３０号またはＷＯ２０１６０４０８５６に記載されているように作製され得る。

【０１４６】

ｅ）抗体誘導体

【０１４７】

ある特定の態様において、本明細書中に提供される抗体は、当該分野で公知であって容易に入手可能な追加の非タンパク質性部分を含むようにさらに改変され得る。抗体の誘導体化に適した部位としては、水溶性ポリマーが挙げられるが、これに限定されない。水溶性ポリマーの非限定的な例としては、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、エチレングリコール／プロピレングリコールのコポリマー、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、ポリビニルピロリドン、ポリ－１，３－ジオキソラン、ポリ－１，３，６－トリオキサン、エチレン／無水マレイン酸コポリマー、ポリアミノ酸（ホ

モポリマーまたはランダムコポリマーのいずれか）、およびデキストランまたはポリ（ｎ－ビニルピロリドン）ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールホモポリマー、ポリプロピレンオキシド／エチレンオキシドコポリマー、ポリオキシエチル化ポリオール（例えば、グリセロール）、ポリビニルアルコールおよびこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。ポリエチレングリコールプロピオンアルデヒドは、水の中でのその安定性に起因して、製造時に有利であり得る。そのポリマーは、任意の分子量であってもよく、分枝状であっても、分枝状でなくてもよい。上記抗体に付着しているポリマーの数は、様々であり得、１つより多いポリマーが付着している場合には、それらは、同じ分子であっても、異なる分子であってもよい。一般に、誘導体化のために使用されるポリマーの数および／またはタイプは、抗体誘導体が、定義される条件下などの治療法に使用されるかを問わず、改善される抗体の特定の特性または機能を含むがこれらに限定されない考慮すべき事柄に基づいて決定され得る。

【０１４８】

Ｅ．組換え法および組成物

本明細書中のタンパク質は、例えば、米国特許第４，８１６，５６７号に記載されているように、組換え法および組成物を用いて作製され得る。これらの方法のために、抗体をコードする１つ以上の単離された核酸が提供される。

【０１４９】

天然の抗体または天然の抗体フラグメントの場合、２つの核酸が必要であり、１つは、軽鎖またはそのフラグメント用であり、もう１つは、重鎖またはそのフラグメント用である。このような核酸は、抗体のＶＬを含むアミノ酸配列および／またはＶＨを含むアミノ酸配列（例えば、抗体の軽鎖および／または重鎖）をコードする。これらの核酸は、同じ発現ベクター上または異なる発現ベクター上に存在し得る。

【０１５０】

４つの核酸が必要とされるヘテロ二量体の重鎖を有する二重特異性抗体の場合、１つは第１の軽鎖用、１つは第１のヘテロモノマーＦｃ領域ポリペプチドを含む第１の重鎖用、１つは第２の軽鎖用、１つは第２のヘテロモノマーＦｃ領域ポリペプチドを含む第２の重鎖用である。それら４つの核酸は、１つ以上の核酸分子または発現ベクターの中に含められ得る。このような核酸は、第１のＶＬを含むアミノ酸配列および／または第１のヘテロモノマーＦｃ領域を含む第１のＶＨを含むアミノ酸配列および／または第２のＶＬを含むアミノ酸配列および／または抗体の第２のヘテロモノマーＦｃ領域を含む第２のＶＨを含むアミノ酸配列（例えば、抗体の第１および／もしくは第２の軽鎖ならびに／または第１および／もしくは第２の重鎖）をコードする。これらの核酸は、同じ発現ベクター上または異なる発現ベクター上に存在し得、通常、これらの核酸は、２つまたは３つの発現ベクター上に位置しており、すなわち、１つのベクターが、これらの核酸のうち、１つより多い核酸を含み得る。これらの二重特異性抗体の例は、ＣｒｏｓｓＭａｂである（例えば、Ｓｃｈａｅｆｅｒ，Ｗ．ｅｔ　ａｌ，ＰＮＡＳ，１０８（２０１１）１１１８７－１１９１を参照のこと）。例えば、ＥＵインデックスナンバリングに従って、ヘテロモノマー重鎖の一方は、いわゆる「ノブ変異」（Ｔ３６６Ｗ、および場合によって、Ｓ３５４ＣまたはＹ３４９Ｃのうち１つ）を含み、他方は、いわゆる「ホール変異」（Ｔ３６６Ｓ、Ｌ３６８ＡおよびＹ４０７Ｖ、ならびに場合によってＹ３４９ＣまたはＳ３５４Ｃ）（例えば、Ｃａｒｔｅｒ，Ｐ．ｅｔ　ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｏｔｅｃｈｎｏｌ．２（１９９６）７３を参照のこと）を含む。

【０１５１】

１つの態様では、本明細書中に報告されるような方法において使用される多重特異性結合タンパク質の抗体または他の構成要素をコードする単離された核酸が提供される。

【０１５２】

１つの態様において、多重特異性結合タンパク質を作製する方法が提供され、その方法は、上記で提供されたような、抗体またはタンパク質の構成要素をコードする核酸を含む宿主細胞を、その抗体の発現に適した条件下で培養すること、および場合によって、その

抗体または他のタンパク質成分を宿主細胞（または宿主細胞培養液）から回収することを含む。

【０１５３】

抗体の組換え産生の場合、例えば、上に記載されたような、抗体をコードする核酸が単離され、さらなるクローニングおよび／または宿主細胞内での発現のために、１つ以上のベクターに挿入される。そのような核酸は、従来の手順を用いて（例えば、抗体の重鎖および軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合できるオリゴヌクレオチドプローブを使用することによって）、容易に単離および配列決定され得るか、または組換え法によって産生され得るか、または化学合成によって得られ得る。

【０１５４】

タンパク質をコードするベクターのクローニングまたは発現のための好適な宿主細胞には、本明細書中に記載される原核細胞または真核細胞が含まれる。例えば、抗体は、特に、グリコシル化およびＦｃエフェクター機能が必要とされていない場合には、細菌中で産生されてもよい。細菌中の抗体フラグメントおよびポリペプチドの発現については、例えば、米国特許第５，６４８，２３７号、米国特許第５，７８９，１９９号および米国特許第５，８４０，５２３号を参照のこと。（Ｅ．ｃｏｌｉ内での抗体フラグメントの発現を説明しているＣｈａｒｌｔｏｎ，Ｋ．Ａ．，Ｉｎ：Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．２４８，Ｌｏ，Ｂ．Ｋ．Ｃ．（ｅｄ．），Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ（２００３），ｐｐ．２４５－２５４も参照のこと）発現後、抗体は、可溶性画分中の細菌細胞ペーストから単離され得、さらに精製され得る。

【０１５５】

原核生物に加えて、糸状菌または酵母などの真核微生物が、タンパク質をコードするベクターに適したクローニング宿主または発現宿主であり、それらには、グリコシル化経路が「ヒト化」された真菌および酵母株が含まれ、その結果、部分的または完全にヒトのグリコシル化パターンを有する抗体が生成される。Ｇｅｒｎｇｒｏｓｓ，Ｔ．Ｕ．，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．２２（２００４）１４０９－１４１４；およびＬｉ，Ｈ．ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．２４（２００６）２１０－２１５を参照のこと。

【０１５６】

（グリコシル化）抗体の発現に適した宿主細胞は、多細胞生物（無脊椎動物および脊椎動物）にも由来する。無脊椎動物細胞の例としては、植物細胞および昆虫細胞が挙げられる。数多くのバキュロウイルス株が同定されており、これらは、特にＳｐｏｄｏｐｔｅｒａ ｆｒｕｇｉｐｅｒｄａ細胞のトランスフェクションのために、昆虫細胞と組み合わせて使用され得る。

【０１５７】

植物細胞培養物も、宿主として利用することができる。例えば、米国特許第５，９５９，１７７号、米国特許第６，０４０，４９８号、米国特許第６，４２０，５４８号、米国特許第７，１２５，９７８号および米国特許第６，４１７，４２９号（トランスジェニック植物において抗体を産生するためのＰＬＡＮＴＩＢＯＤＩＥＳＴＭ技術を説明している）を参照のこと。

【０１５８】

脊椎動物細胞も、宿主として使用され得る。例えば、懸濁液中で増殖するように適合されている哺乳動物細胞株が有用であり得る。有用な哺乳動物宿主細胞株の他の例は、ＳＶ４０によって形質転換されたサル腎臓ＣＶ１株（ＣＯＳ－７）；ヒト胎児腎株（例えば、Ｇｒａｈａｍ，Ｆ．Ｌ．ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｇｅｎ Ｖｉｒｏｌ．３６（１９７７）５９－７４に記載されているような、２９３または２９３Ｔ細胞）；ベビーハムスター腎臓細胞（ＢＨＫ）；マウスセルトリ細胞（例えば、Ｍａｔｈｅｒ，Ｊ．Ｐ．，Ｂｉｏｌ．Ｒｅｐｒｏｄ．２３（１９８０）２４３－２５２に記載されているようなＴＭ４細胞）；サル腎臓細胞（ＣＶ１）；アフリカミドリザル腎臓細胞（ＶＥＲＯ－７６）；ヒト子宮頸癌腫細胞（ＨＥＬＡ）；イヌ腎臓細胞（ＭＤＣＫ；バッファローラット肝臓細胞（ＢＲＬ ３

Ａ）；ヒト肺細胞（Ｗ１３８）；ヒト肝臓細胞（Ｈｅｐ　Ｇ２）；マウス乳腺腫瘍（ＭＭＴ　０６０５６２）；ＴＲＩ細胞（例えば、Ｍａｔｈｅｒ，Ｊ．Ｐ．ｅｔ　ａｌ．，Ａｎｎａｌｓ　Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．３８３（１９８２）４４－６８に記載されるようなもの）；ＭＲＣ５細胞；およびＦＳ４細胞である。他の有用な哺乳動物宿主細胞株としては、ＤＨＦＲ－ＣＨＯ細胞を含む、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞（Ｕｒｌａｕｂ，Ｇ．ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　７７（１９８０）４２１６－４２２０）；ならびにミエローマ細胞株、例えば、Ｙ０、ＮＳ０およびＳｐ２／０が挙げられる。抗体産生に適したある特定の哺乳動物宿主細胞株の総説については、例えば、Ｙａｚａｋｉ，Ｐ．ａｎｄ　Ｗｕ，Ａ．Ｍ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．２４８，Ｌｏ，Ｂ．Ｋ．Ｃ．（ｅｄ．），Ｈｕｍａｎａ　Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ（２００４），ｐｐ．２５５－２６８を参照のこと。

【０１５９】

１つの態様において、宿主細胞は、真核細胞、例えば、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞またはリンパ系細胞（例えば、Ｙ０、ＮＳ０、Ｓｐ２０細胞）である。

【０１６０】

Ｆ．医薬組成物

さらなる態様において、例えば、下記の治療方法のいずれかにおいて使用するための、本明細書中に提供される多重特異性結合タンパク質のいずれかを含む医薬組成物が提供される。１つの態様において、医薬組成物は、本明細書中に提供されるタンパク質のいずれかと薬学的に許容される担体とを含む。別の態様では、医薬組成物は、本明細書中に提供される抗体のいずれかと、例えば下記に記載されるような少なくとも１種の追加の治療薬とを含む。

【０１６１】

本明細書中に記載されるようなタンパク質の医薬組成物は、凍結乾燥された組成物または水溶液の形態で、所望の純度を有するそのような抗体を１種以上の自由選択の薬学的に許容される担体と混合することによって調製される（Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ　１６ｔｈ　ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｏｓｏｌ，Ａ．Ｅｄ．（１９８０））。薬学的に許容され得る担体は、一般に、用いられる投与量および濃度においてレシピエントに対して無毒性であり、それらとしては、緩衝剤、例えば、ヒスチジン、リン酸、クエン酸、酢酸および他の有機酸；アスコルビン酸およびメチオニンを含む酸化防止剤；保存剤（例えば、塩化オクタデシルジメチルベンジルアンモニウム；塩化ヘキサメトニウム；塩化ベンザルコニウム；塩化ベンゼトニウム；フェノール、ブチルもしくはベンジルアルコール；アルキルパラベン、例えば、メチルパラベンもしくはプロピルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；３－ペンタノール；およびｍ－クレゾール）；低分子量（約１０残基未満）ポリペプチド；タンパク質、例えば、血清アルブミン、ゼラチンもしくは免疫グロブリン；親水性ポリマー、例えば、ポリビニルピロリドン；アミノ酸、例えば、グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニンもしくはリジン；単糖類、二糖類、およびグルコース、マンノースもしくはデキストリンを含む他の炭水化物；キレート剤、例えば、ＥＤＴＡ；糖類、例えば、スクロース、マンニトール、トレハロースもしくはソルビトール；塩形成対イオン、例えば、ナトリウム；金属錯体（例えば、Ｚｎ－タンパク質複合体）；ならびに／または非イオン性界面活性物質、例えば、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書中の例示的な薬学的に許容される担体には、可溶性中性活性ヒアルロニダーゼ糖タンパク質（ｓＨＡＳＥＧＰ）、例えば、ｒＨｕＰＨ２０（ＨＹＬＥＮＥＸ（登録商標），Ｈａｌｏｚｙｍｅ，Ｉｎｃ．）などのヒト可溶性ＰＨ－２０ヒアルロニダーゼ糖タンパク質などの、間質性薬物分散剤がさらに含まれる。ｒＨｕＰＨ２０を含む、ある特定の例示的なｓＨＡＳＥＧＰおよび使用方法は、米国特許出願公開第２００５／０２６０１８６号および同第２００６／０１０４９６８号に記載されている。１つの態様では、ｓＨＡＳＥＧＰを、１種以上の追加のグリコサミノグリカナーゼ（例えば、コ

ンドロイチナーゼ）と組み合わせる。

【０１６２】

例示的な凍結乾燥された抗体組成物は、米国特許第６，２６７，９５８号に記載されている。水性抗体組成物としては、米国特許第６，１７１，５８６号およびＷＯ２００６／０４４９０８に記載のものが挙げられ、後者の組成物は、ヒスチジン－酢酸緩衝液を含む。

【０１６３】

活性成分は、コロイド薬物送達系（例えば、リポソーム、アルブミンマイクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子およびナノカプセル）またはマクロエマルジョンにおいて、例えば、コアセルベーション法または界面重合によって調製されたマイクロカプセル、例えば、それぞれ、ヒドロキシメチルセルロースまたはゼラチンマイクロカプセルおよびポリ－（メチルメタクリレート）マイクロカプセルに封入され得る。そのような手法は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ １６ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｏｓｏｌ，Ａ．Ｅｄ．（１９８０）に開示されている。

【０１６４】

徐放用の医薬組成物が調製され得る。徐放調製物の好適な例としては、抗体を含む固体疎水性ポリマーの半透性マトリクスが挙げられ、これらのマトリクスは、成形物、例えば、フィルム、またはマイクロカプセルの形態である。

【０１６５】

インビボでの投与に用いられる医薬組成物は、一般に滅菌されている。滅菌は、例えば、滅菌濾過膜を通した濾過によって容易に達成され得る。

【０１６６】

Ｇ．治療方法および投与経路

本明細書中に提供される多重特異性結合タンパク質のいずれもが、治療方法において使用され得る。例えば、それらは、特定の細胞表面タンパク質をリソソーム分解のために標的化することによって対象におけるそのタンパク質のレベルを低下させることが有益であって、膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼを容易に発現する細胞においてそうすることが有益である、任意の治療方法において有用であり得る。

【０１６７】

１つの態様では、薬として使用するための多重特異性結合タンパク質が提供される。さらなる態様では、がんなどの疾患の治療において使用するための多重特異性結合タンパク質が提供される。がんの例としては、癌腫、リンパ腫（例えば、ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫）、芽腫、肉腫および白血病が挙げられるが、これらに限定されない。そのようながんのより特定の例としては、扁平上皮細胞がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、肺腺癌腫、肺扁平上皮癌腫、腹膜のがん、肝細胞がん、消化器がん、膵がん、神経膠腫、子宮頸がん、卵巣がん、肝臓がん、膀胱がん、ヘパトーマ、乳がん、結腸がん、直腸結腸がん、子宮内膜または子宮の癌腫、唾液腺癌腫、腎臓がん、肝臓がん、前立腺がん、外陰がん、甲状腺がん、肝癌腫、白血病および他のリンパ増殖性障害ならびに様々なタイプの頭頸部がん、自己免疫症状、炎症症状、神経変性症状または感染症が挙げられる。

【０１６８】

ある特定の態様では、治療方法において使用するための多重特異性結合タンパク質が提供される。特定の態様において、本発明は、がん、自己免疫症状、炎症症状、神経変性症状または感染症などの疾患を有する個体を治療する方法であって、有効量の多重特異性結合タンパク質を個体に投与することを含む方法において使用するための多重特異性結合タンパク質を提供する。そのような１つの態様において、その方法は、例えば下記に記載されるような、有効量の少なくとも１種の追加の治療薬（例えば、１、２、３、４、５または６種の追加の治療薬）を個体に投与することをさらに含む。

【０１６９】

さらなる態様において、本発明は、多重特異性結合タンパク質によって標的化される対

象の細胞表面タンパク質のレベルを低下させる際に使用するための多重特異性結合タンパク質を提供する。いくつかの場合において、対象は、がん、自己免疫症状、炎症症状、神経変性症状または感染症などの疾患を有し得る。

【０１７０】

さらなる態様において、本発明は、薬の製造または調製における多重特異性結合タンパク質の使用を提供する。１つの態様において、その薬は、がん、自己免疫症状、炎症症状、神経変性症状または感染症などの疾患の治療用である。さらなる態様において、その薬は、がん、自己免疫症状、炎症症状、神経変性症状または感染症などの疾患を治療する方法であって、がんを有する個体に有効量のその薬を投与することを含む方法において使用するためのものである。そのような１つの態様において、その方法は、有効量の少なくとも１つの追加の治療薬、例えば、下記に記載されるようなものを個体に投与することをさらに含む。さらなる態様において、その薬は、多重特異性結合タンパク質によって標的化される対象の細胞表面タンパク質のレベルを低下させるためのものである。いくつかの場合、対象は、がん、自己免疫症状、炎症症状、神経変性症状または感染性疾患などの疾患を有し得る。

【０１７１】

さらなる態様において、本発明は、がんなどの疾患を治療するための方法を提供する。１つの態様において、その方法は、そのようながん、自己免疫症状、炎症症状、神経変性症状または感染症を有する個体に、有効量の多重特異性結合タンパク質を投与することを含む。そのような１つの態様において、その方法は、下記に記載されるように、有効量の少なくとも１つの追加の治療薬を個体に投与することをさらに含む。

【０１７２】

さらなる態様において、本発明は、多重特異性結合タンパク質によって標的化される対象の細胞表面タンパク質のレベルを低下させるための方法を提供する。いくつかの場合、対象は、がん、自己免疫症状、炎症症状、神経変性症状または感染性疾患などの疾患を有し得る。例えば、いくつかの態様では、本明細書中の多重特異性結合タンパク質を用いることにより、特定の細胞型上で主に発現されるＥ３ユビキチンリガーゼを標的化することによって、それらの細胞型上の細胞表面タンパク質のレベルを低下させることがある。例えば、膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼであるＲＮＦ１３０、ＲＮＦ１４９およびＲＮＦ１６７は、造血細胞上で発現されており、それらのリガーゼを標的化する多重特異性結合タンパク質は、いくつかの実施形態において、それらの細胞上の細胞表面タンパク質のレベルを低下させるために使用され得る。さらに、膜貫通Ｅ３ユビキチンリガーゼであるＲＮＦ１３３およびＲＮＦ１４８は、精巣細胞上で発現されており、それらのリガーゼを標的化する多重特異性結合タンパク質は、いくつかの実施形態において、それらの細胞上の細胞表面タンパク質のレベルを低下させるために使用され得る。

【０１７３】

さらなる態様において、本発明は、例えば上記の治療方法のいずれかにおいて使用するための、本明細書中に提供される多重特異性結合タンパク質のうちのいずれかを含む医薬組成物を提供する。１つの態様において、医薬組成物は、本明細書中に提供される多重特異性結合タンパク質のいずれかと薬学的に許容され得る担体とを含む。別の態様では、医薬組成物は、本明細書中に提供される多重特異性結合分子のいずれかと、例えば下記に記載されるような少なくとも１種の追加の治療薬とを含む。

【０１７４】

本明細書中の使用および治療方法の他の態様において、対象は、ＲＮＦ４３またはＺＮＲＦ３タンパク質に変異を有し得る。例えば、とりわけ、直腸結腸がんおよび子宮体がんなどのある特定のがんでは、ＲＮＦ４３タンパク質が変異していることが見出されている。例えばＹ．Ｊ．ｖａｎ　Ｈｅｒｗａａｒｄｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｈｉｓｔｏｐａｔｈｏｌｏｇｙ　７８：７４９－７５８（２０２１）を参照のこと。そのような場合、抗ＲＮＦ４３成分を含む多重特異性結合タンパク質は、標的化された細胞表面タンパク質のレベルを低下させるのにあまり効果的でない可能性がある。しかしながら、抗ＺＮＲＦ３成分を

含む多重特異性結合タンパク質は、標的化された細胞表面タンパク質のレベルの低下を容易にもたらし得る。（例えば、下記の実施例２９および図２１～２２を参照のこと）。したがって、いくつかの実施形態において、対象がＲＮＦ４３変異またはＺＮＲＦ３変異を有すると以前に判定されている場合、例えば、対象が変異ＲＮＦ４３または変異ＺＮＲＦ３を有するがん細胞を含むがんを有する場合、その対象には、ＲＮＦ４３またはＺＮＦＲ３タンパク質に結合しないかまたはそれを活性化しない多重特異性結合タンパク質が投与され得る。したがって、例えば、対象がＲＮＦ４３変異を有する場合、その対象に提供される多重特異性結合タンパク質は、抗ＺＮＲＦ３成分を含み得、逆もまた同じである。したがって、いくつかの態様において、治療方法および使用はまた、多重特異性結合タンパク質を投与する前に、対象がＲＮＦ４３またはＺＮＲＦ３に変異を有するかを判定することを含み得、（ａ）対象がＲＮＦ４３に変異を有する場合、多重特異性結合タンパク質は、ＲＮＦ４３に結合しないかまたはＲＮＦ４３を活性化せず、（ｂ）対象がＺＮＲＦ３に変異を有する場合、多重特異性結合タンパク質は、ＺＮＲＦ３に結合しないかまたはＺＮＲＦ３を活性化しない。そのような変異は、例えば、免疫組織化学（ＩＨＣ）などの手法によってタンパク質レベルで特定され得るか、または逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（ＲＴ－ＰＣＲ）、ホールゲノムシーケンシング、エクソームシーケンシングもしくはインサイチュハイブリダイゼーションなどの手法によって核酸レベルで特定され得る。そのような変異は、ある特定のがんに存在し得るので、いくつかのそのような態様では、対象は、がん対象であり得る。

【０１７５】

本明細書中のタンパク質は、単独で投与されてもよいし、併用療法において使用されてもよい。例えば、併用療法は、多重特異性結合タンパク質を投与することと、少なくとも１種の追加の治療薬（例えば、１、２、３、４、５または６種の追加の治療薬）を投与することとを含む。上で述べられたそのような併用療法は、併用投与（２種以上の治療薬が、同じまたは別個の医薬組成物に含まれる場合）および別個の投与を包含し、この場合、本発明の抗体の投与は、追加の治療薬の投与前、投与と同時および／または投与後に行われ得る。

【０１７６】

本発明の多重特異性結合タンパク質（および任意の追加の治療薬）は、非経口、肺内および鼻腔内を含む任意の好適な手段によって投与され得、所望であれば、局所治療の場合、病巣内投与によって投与され得る。非経口注入には、筋肉内投与、静脈内投与、動脈内投与、腹腔内投与または皮下投与が含まれる。投薬は、その投与が短期であるかまたは長期であるかに部分的に依存して、任意の好適な経路、例えば、静脈内注射または皮下注射などの注射によって行われ得る。

【０１７７】

Ｈ．キットおよび製品ならびに他の使用方法

本開示の別の態様では、本明細書中の多重特異性結合分子をインビトロで、すなわち、研究室で使用して、細胞培養サンプルまたは組織サンプルの細胞表面タンパク質のレベルを改変し得る。例えば、特定の細胞表面シグナル伝達分子のレベルが人工的に低下されている細胞または組織サンプルの挙動をアッセイすることが有益であり得る例が数多く存在する。そのような多重特異性結合分子を使用することにより、そのようなタンパク質のレベルを調節する比較的簡単な方法が提供され得る。

【０１７８】

したがって、本開示はまた、インビトロにおいて細胞または組織サンプル中の細胞表面タンパク質のレベルを低下させる方法も包含し、その方法は、そのサンプルを多重特異性結合タンパク質とともにインキュベートすることを含む。本開示はまた、この目的のためのキットも包含する。キットは、多重特異性結合タンパク質を、場合によって、使用のための指示書、適切な緩衝液および／または標識分子とともに含み得る。キットはまた、多重特異性結合タンパク質が、例えば、そのような方法で使用するために産生され得るように、そのタンパク質をコードするポリヌクレオチドを含む核酸、ベクターまたは宿主細胞

も含み得る。
【実施例】
【０１７９】
ＩＩＩ．実施例
以下は、本発明の方法および組成物の実施例である。上記で提供された全般的な説明を前提として、他の様々な実施形態が実施され得ると理解される。
【０１８０】
実施例１：ラット抗ヒト細胞表面リガーゼラットＢ細胞抗体またはウサギＢ細胞抗体の開発および特徴付け
ラットおよびウサギを、細胞表面リガーゼ抗体の作製のために選択した。これは、代替方法（例えば、ファージライブラリーのスクリーニング）に勝るある特定の利点が提供されるためである。例えば、動物から得られた抗体は、ファージ由来抗体よりも高い特異性およびより良好な薬物動態学的特性を有し得、ファージ由来抗体よりも良好な治療候補をもたらし得る。ＭＰＬ＋ＴＤＭアジュバント（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ，Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）、ＣＦＡ（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ，Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）と混合された、またはＴＬＲアゴニストの組み合わせ：５０ｕｇのＭＰＬ（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、２０ｕｇのＲ８４８（Ｉｎｖｉｖｏｇｅｎ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）、１０ｕｇのＰｏｌｙＩ：Ｃ（Ｉｎｖｉｖｏｇｅｎ）および複数の部位に分けられた１０ｕｇのＣｐＧ（Ｉｎｖｉｖｏｇｅｎ）と混合された、洗浄剤に可溶化された１００μｇというプライミング用量のヒト（ＲＮＦ４３またはＺＮＲＦ３）タンパク質で、Ｓｐｒａｇｕｅ Ｄａｗｌｅｙラット（Ｃｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒ，Ｈｏｌｌｉｓｔｅｒ，ＣＡ）を免疫した。ニュージーランドホワイトウサギを、ＣＦＡ（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ，Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）と混合された、界面活性剤に可溶化された同じタンパク質の混合物でも免疫した。追加のタンパク質追加免疫のために、それらのラットおよびウサギに、ＰＢＳで希釈されたプライミング用量の半量のタンパク質を投与した。ラットおよびウサギに２週間ごとに投与した。これらのラットおよびウサギからのポリクローナル抗血清を精製し、ヒトＲＮＦ４３およびヒトＺＮＲＦ３への結合についてＥＬＩＳＡによって試験した。ラットの場合、ヒトＲＮＦ４３またはヒトＺＮＲＦ３に対する検出可能なＦＡＣＳ反応性を示した最後の免疫化の３日後に複数のリンパ節を回収した。これらのラット由来のＩｇＭ陰性Ｂ細胞を、磁気分離（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ Ｂｉｏｔｅｃ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）を用いて全リンパ球から精製し、Ｌｉｇｈｔｎｉｎｇ－Ｌｉｎｋ Ａｌｅｘ ６３３ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｌａｂｅｌｉｎｇキット（Ｎｏｖｕｓ，Ｃｅｎｔｅｎｎｉａｌ，ＣＯ）によって、抗ラットＩｇＭ抗体（Ｊａｃｋｓｏｎ ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ，Ｗｅｓｔ Ｇｒｏｖｅ，ＰＡ）、抗ラットＣＤ４５ＲＡ（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）、抗ラットＣＤ８ ａ（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）および標識されたヒトＲＮＦ４３－Ａｌｅｘ６３３またはヒトＺＮＲＦ３－Ａｌｅｘ６３３で染色した。ヒトＲＮＦ４３またはヒトＺＮＲＦ３タンパク質に結合するのと同時に最小のラットＩｇＭ発現を示すラットＢ細胞を選別し、ＦＡＣＳＡｒｉａＩＩＩ選別機（ＢＤ，Ｆｒａｎｋｌｉｎ Ｌａｋｅｓ，ＮＪ）を使用して、フィーダー細胞を含む、サイトカインが補充された培養液を含む９６ウェルプレートに入れた。ウサギの場合、ヒトＲＮＦ４３およびヒトＺＮＲＦ３に対する検出可能なＦＡＣＳ反応性を示した最後の免疫化の３日後に血液を収集した。これらのウサギ由来のＩｇＧ陽性Ｂ細胞を、磁気分離（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ Ｂｉｏｔｅｃ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）を用いて、全血から精製し、Ｌｉｇｈｔｎｉｎｇ－Ｌｉｎｋ Ａｌｅｘ ６３３ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｌａｂｅｌｉｎｇキット（Ｎｏｖｕｓ，Ｃｅｎｔｅｎｎｉａｌ，ＣＯ）によって、抗ウサギＩｇＧ抗体（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ Ｂｉｏｔｅｃｈ，Ｂｉｒｍｉｎｇｈａｍ，ＡＬ）および標識されたヒトＲＮＦ４３－Ａｌｅｘ ６３３またはヒトＺＮＲＦ３－Ａｌｅｘ６３３で染色した。ヒトＲＮＦ４３またはヒトＺＮＲＦ３タンパク質に結合するのと同時に最大のウサギＩｇＧ発現を示すウサギＢ細胞を選別し、ＦＡＣＳＡｒｉａＩＩＩ選別機（ＢＤ，Ｆｒａｎｋｌｉｎ Ｌａｋｅｓ，ＮＪ）を使用して、フィーダー細胞を含む、サイトカ

インが補充された培養液を含む９６ウェルプレートに入れた。選別の７日後に、ヒトＲＮＦ４３またはヒトＺＮＲＦ３に対するＥＬＩＳＡによって上清をスクリーニングした。ヒトＲＮＦ４３またはヒトＺＮＲＦ３の結合を示す上清を、ｇＤ－ｈＲＮＦ４３の表面上に発現されたヒトＲＮＦ４３もしくはヒトＺＮＲＦ３への結合、またはｇＤ－ｈＺＮＲ３の表面上に発現されたヒトＺＮＲＦ３への結合についてＦＡＣＳによって試験した。分子クローニングおよび組換え発現に向けて、ＲＮＦ４３またはＺＮＲＦ３　ＦＡＣＳ結合を示したＢ細胞からＲＮＡを抽出した。ｇＤ－ｈＲＮＦ４３の表面上に発現されたヒトＲＮＦ４３への結合またはｇＤ－ｈＺＮＲ３の表面上に発現されたヒトＺＮＲＦ３への結合について、組換え抗体をＦＡＣＳによって試験した。

【０１８１】

実施例２：組換え抗体の作製

抗体の重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメインをコードするＤＮＡを遺伝子合成によって作製した。合成された遺伝子フラグメントを、対応する重鎖定常ドメインまたは軽鎖定常ドメインを含む哺乳動物発現ベクターに挿入した。種およびアイソタイプには、ヒトＩｇＧ１およびマウスＩｇＧ２ａが含まれた。いくつかの可変ドメイン配列を編集して、明らかな不対のシステイン残基およびＮＸ［Ｓ／Ｔ］Ｎ－グリコシル化モチーフを除去した。抗体の重鎖および軽鎖をコードする哺乳動物発現ベクターによるＥｘｐｉ２９３細胞の一過性トランスフェクションによって、組換え抗体を作製した。重鎖および軽鎖を別個のベクター上にコードし、１：１の比の重鎖発現ベクターと軽鎖発現ベクターとを使用してトランスフェクトした。アフィニティークロマトグラフィーによって細胞培養上清から抗体を精製した。いくつかの場合において、抗体は、ＳＥＣに基づく追加の精製工程を受けた。

【０１８２】

ノブ・イントゥ・ホール技術（Ｒｉｄｇｗａｙ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｔ　Ｅｎｇ．１９９６）を用い、エフェクター機能を低下させる変異（例えば、Ｌ２３４Ａ，Ｌ２３５Ａ，Ｐ３２９Ｇおよび／またはＮ２９７Ｇ）を通常含むヒトＩｇＧ１またはマウスＩｇＧ２ａ骨格を使用して、二重特異性抗体を作製した。ノブまたはホールのいずれかを含むＡｂを発現させ、精製した後、本質的には先に記載されたように（Ｗｉｌｌｉａｍｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ　Ｐｒｏｇ．，２０１５）二重特異的フォーマットにアセンブリした。場合によっては、適切な軽鎖対合（Ｄｉｌｌｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，ｍＡｂｓ，２０１７）を含む単一細胞における二重特異性発現を可能にするために変異を導入した。

【０１８３】

実施例３：組換え抗体の親和性およびエピトープ決定

Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）８ｋ機器（ＧＥ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）を使用して、組換えヒトＲＮＦ４３およびＺＮＲＦ３　ＥＣＤへの結合について抗体をスクリーニングした。簡潔には、１ＸＨＢＳＰ緩衝液（Ｃｙｔｉｖａ，ＢＲ１００３６８）で１μｇ／ｍｌに希釈された抗体を、１０μｌ／分の流速および６０秒の接触時間を用いて、Ｓｅｎｓｏｒ　Ｃｈｉｐ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ａ（ＧＥ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）上に捕捉した。捕捉された抗体への組換えヒトＲＮＦ４３およびＺＮＲＦ３細胞外ドメインの結合を、３０μｌ／分の流速、１８０秒の接触時間および６００秒の解離時間を用い、シングルサイクルカイネティクスを用いて２５℃において解析した。シングルサイクルカイネティクスにおける組換えヒトＲＮＦ４３およびＺＮＲＦ３細胞外ドメインの濃度は、０、０．８、４、２０および１００ｎＭだった。サイクル間に、３０μｌ／分で３０秒間注入した１０ｍＭ　グリシンＨＣｌ　ｐＨ１．５を使用してチップを再生した。Ｂｉａｃｏｒｅ　８Ｋ　Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎソフトウェア（ＧＥ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）を使用してデータを評価した。パラメータＲＩを０に設定した１：１結合モデルを用いて速度定数を得た。ＲＮＦ４３およびＺＮＲＦ３を標的化する複数の抗体が、表１～４に示されているようにナノモル濃度以下の親和性を有すると示された。ナノモル濃度以下の親和性を有する細胞表面リガーゼ抗体は、ある特定の場合において、例えば、図５Ｄに示され

ているような三元複合体の耐久性と相関する分解効率において利点を提供し得る。

【表１】

表1　ｈｕＲＮＦ４３へのラットクローンの結合

クローン	親和性（ｎＭ）
ＲＮＦ４３－７１	０．０３
ＲＮＦ４３－２５	
ＲＮＦ４３－３８	４．９３
ＲＮＦ４３－５６	１．８４
ＲＮＦ４３－３８	８．６６
ＲＮＦ４３－３３	６２．９７
ＲＮＦ４３－３５	０．０７
ＲＮＦ４３－９０	０．２９
ＲＮＦ４３－６９	１６．８
ＲＮＦ４３－７５	４．６５
ＲＮＦ４３－６１	０．４３
ＲＮＦ４３－７４	０．３５
ＲＮＦ４３－３１	０．１３
ＲＮＦ４３－４１	０．３７
ＲＮＦ４３－６７	０．５９
ＲＮＦ４３－８０	０．４８
ＲＮＦ４３－８６	１７．２７
ＲＮＦ４３－５３	３．３
ＲＮＦ４３－１８６	
ＲＮＦ４３－１０８	
ＲＮＦ４３－１８１	
８．５９Ｅ－０２	
ＲＮＦ４３－１９６	０．１１４
ＲＮＦ４３－２１６	０．２９１
ＲＮＦ４３－１３０	０．１３４
ＲＮＦ４３－１３６	１．９１
ＲＮＦ４３－１７７	６．４７
ＲＮＦ４３－１１６	１．４２
ＲＮＦ４３－１０４	９．１２
ＲＮＦ４３－１４５	０．５０４
ＲＮＦ４３－１５６	０．２０９

RNF43-224	0.584
RNF43-168	1.36
RNF43-176	5.71
RNF43-200	0.539
RNF43-206	0.58
RNF43-220	1.57
RNF43-128	N.B.
RNF43-126	1.75
RNF43-217	1.49
RNF43-170	76
RNF43-179	31.7
RNF43-221	51.6
RNF43-180	2.81
RNF43-129	1.17
RNF43-107	0.341
RNF43-117	19.8
RNF43-152	17.8
RNF43-201	9.9
RNF43-106	15.6
RNF43-123	13.4
RNF43-210	13.4

【表２】

表２　ｈｕＺＮＲＦ３へのラットクローンの結合	
クローン	親和性（ｎＭ）
ＺＮＲＦ３－１７１	１．０１
ＺＮＲＦ３－１０１	０．０７
ＺＮＲＦ３－１１７	０．２
ＺＮＲＦ３－１７０	
ＺＮＲＦ３－１６３	０．６１
ＺＮＲＦ３－１９５	０．２７
ＺＮＲＦ３－６	０．１２
ＺＮＲＦ３－１２８	３．１６
ＺＮＲＦ３－３５	
ＺＮＲＦ３－９０	０．２７
ＺＮＲＦ３－１３１	２．３９
ＺＮＲＦ３－１７	０．０４
ＺＮＲＦ３－５５	０．０２
ＺＮＲＦ３－１７２	０．２１
ＺＮＲＦ３－１７９	０．１１
ＺＮＲＦ３－１８２	０．０６
ＺＮＲＦ３－３０	０．１２
ＺＮＲＦ３－３０５	７．１８
ＺＮＲＦ３－３１２	０．６１１
ＺＮＲＦ３－２７９	１．６６
ＺＮＲＦ３－２７５	０．０５６５
ＺＮＲＦ３－３１４	０．１０４
ＺＮＲＦ３－３０１	０．０９７４
ＺＮＲＦ３－２６９	０．３１２
ＺＮＲＦ３－２１９	１．９
ＺＮＲＦ３－２６５	０．０２８６
ＺＮＲＦ３－２５３	０．４８３
ＺＮＲＦ３－２５４	０．１０４
ＺＮＲＦ３－３００	０．２３９
ＺＮＲＦ３－２２２	Ｎ．Ｂ．
ＺＮＲＦ３－２８７	０．１９１

ＺＮＲＦ３－３２２	Ｎ．Ｂ．
ＺＮＲＦ３－２４７	０．１６１
ＺＮＲＦ３－２９６	０．０３７１
ＺＮＲＦ３－２２３	０．０４４３
ＺＮＲＦ３－２３１	０．０７８３
ＺＮＲＦ３－２４４	６．８５
ＺＮＲＦ３－２７０	０．０４２４
ＺＮＲＦ３－３２９	０．２８３
ＺＮＲＦ３－２５５	０．２６
ＺＮＲＦ３－２３７	５．３

【表３】

表３：ｈｕＲＮＦ４３へのウサギクローンの結合	
クローン	**親和性（ｎＭ）**
ＲＮＦ４３－１３	９９．６
ＲＮＦ４３－１９	３４．２
ＲＮＦ４３－９	１．８
ＲＮＦ４３－２	Ｎ．Ｂ．
ＲＮＦ４３－２１	１０．３
ＲＮＦ４３－２２	０．５
ＲＮＦ４３－２３	８５
ＲＮＦ４３－６	１０．３
ＲＮＦ４３－１４	０．８
ＲＮＦ４３－１７	６．７
ＲＮＦ４３－１５	８
ＲＮＦ４３－５	１．１
ＲＮＦ４３－１１	２７．７
ＲＮＦ４３－１６	３７．８
ＲＮＦ４３－２０	Ｎ．Ｂ．

【表４】

表４：ｈｕＺＮＲＦ３へのウサギクローンの結合	
クローン	親和性（ｎＭ）
ＺＮＲＦ３－３３１	０．２
ＺＮＲＦ３－３３２	１．６
ＺＮＲＦ３－３３３	８．７

【０１８４】

実施例４：ＨＴＰエピトープビニング

動物を免疫することによって作製された抗体をｈＩｇＧ１骨格に再フォーマットし、ＤＡ ｖ６．１９．３，ＩＢＩＳ ＳＵＩＴ，ＳｐｒｉｎｔＸ＆Ｃａｒｔｅｒｒａ Ｅｐｉｔｏｐｅ Ｔｏｏｌソフトウェアを備えたＣＦＭ２／ＭＸ９６ ＳＰＲシステム（Ｗａｓａｔｃｈ Ｍｉｃｒｏｆｌｕｉｄｉｃｓ，現在のＣａｒｔｅｒｒａ）を使用してビニングを行った。１０μｇ／ｍｌの抗体を、１０ ｍＭ酢酸ナトリウムｐＨ ４．５固定化緩衝液を使用するアミンカップリングによってＳＰＲセンサープリズムＣＭＤ ２００ Ｍ（Ｘａｎｔｅｃ Ｂｉｏａｎａｌｙｔｉｃｓ）上に固定化した。ＣＦＭ２機器を用いて固定化を行い、次いで、そのセンサープリズムを、ＳＰＲに基づく競合解析のためにＩＢＩＳ ＭＸ９６機器に移した。固定化された抗体を、ＨＢＳ－ＥＰランニング緩衝液（１０ｍＭ ＨＥＰＥＳ、１５０ｍＭ ＮａＣｌ、０．０５％ Ｔｗｅｅｎ ２０，ｐＨ７．４、１ｍＭ ＥＤＴＡ）を使用して、最初に１００ｎＭの組換えヒトヒトＲＮＦ４３またはＺＮＲＦ３細胞外ドメインに曝露し、次いで、溶液中の１０ｕｇ／ｍｌ抗体に曝露した。１０ｍＭグリシン／ＨＣｌ ｐＨ１．７を再生緩衝液として使用した。エピトープビニングの結果を図５ｂに示す。これらの結果は、抗原上の複数の異なるエピトープへの結合を示すいくつかの異なるＲＮＦ４３およびＺＮＲＦ３のサンドイッチプロファイルを示している。

【０１８５】

実施例５：フローサイトメトリーによる標的細胞表面クリアランスの評価

複数の標的細胞の細胞表面から標的抗原を除去する能力について抗体を評価した。細胞株には、ＳＷ１４１７、ＨＴ２９、およびＮ末端がタグ化されたリガーゼを発現するように操作されたものを含む操作されたＨＴ－２９細胞株が含まれた。Ｎ末端タグには、Ｎａｎｏ－ｇｌｏ ＨｉＢｉｔ Ｅｘｔｒａｃｅｌｌｕｌａｒ Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ Ｓｙｓｔｅｍ（Ｐｒｏｍｅｇａ）によるタグ化タンパク質の定量用のエピトープタグ（ｇＤ）またはＨｉＢｉｔタグ（Ｐｒｏｍｅｇａ）が含まれた。細胞株は、プールまたはクローンであり、場合によってドキシサイクリン誘導性プロモーター上のリガーゼ発現を含んでいた。細胞を５０，０００～１２０，０００細胞ウェルで９６ウェルプレートにプレーティングし、様々な濃度の抗体の存在下においてＡＴＣＣ推奨培地（＋／－ドキシサイクリン）中で生育した。２４時間（または記載の期間）後、培地を除去し、細胞をＰＢＳ（１５０ｕＬ）で洗浄し、アキュターゼ（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）（１００ｕＬ）を３７℃で１０分間添加することによってウェル表面から剥離した。ペニシリン、ストレプトマイシンおよびグルタミンを含む１００ｕＬのＲＰＭＩ＋１０％熱失活ウシ胎仔血清を添加することによってアキュターゼ活性をクエンチし、細胞を１２００ｒｐｍで４分間遠心し、上清を廃棄した。細胞を１５０ｕＬのＦＡＣＳ緩衝液（０．５％ＢＳＡおよび０．０５％アジ化ナトリウムを含むＰＢＳ）に４℃で１０分間再懸濁し、遠心し、上清を廃棄した。細胞を４０ｕＬの染色抗体（最終濃度２ｕｇ／ｍｌ）とともに４℃で４５分間インキュベートし、１５０ｕＬのＦＡＣＳ緩衝液で２回洗浄し、解析のために４０ｕＬのＦＡＣＳ緩衝液に再懸濁した。染色抗体としては、ｘＩＧＦ－１Ｒ ｍＩｇＧ１ ＡＰＣ（１Ｈ７，ｅｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅカタログ＃１７－８８４９－４２）およびｘＲＮＦ４３ ３７．１７ＡＰ

Ｃ（社内生成試薬）が挙げられる。バックグラウンド／陰性対照染色抗体としては、ＮＩＳＴＭａｂ　ｈＩｇＧ１ＡＰＣおよびｘＲａｇｗｅｅｄ　ｍＩｇＧ１　ＡＰＣ（両方とも社内生成試薬）が挙げられる。

【０１８６】

フローサイトメトリー解析を、Ｈｉｇｈ　Ｔｈｒｏｕｇｈｐｕｔ　Ｓａｍｐｌｅｒ（ＨＴＳ）をハイスループットモードで使用するＢＤ　ＦＡＣＳＣｅｌｅｓｔａ（商標）フローサイトメーターで行った。各サンプルを最初に１０ｕｌの再懸濁体積で２回再懸濁した。次いで、１０ｕｌのサンプルを各ウェルから吸引し、１８０ｕｌ／分の流速でサイトメーターに通した。各サンプル間に、４００ｕｌ（洗浄体積）の緩衝液でそのシステムを洗浄した。ＳＳＣ、ＦＳＣおよびＡＰＣシグナルを計測した。Ｆｌｏｗｊｏ　ＦＡＣＳ解析ソフトウェアを使用して、ＳＳＣおよびＦＳＣプロファイルに基づいて単一細胞について細胞をゲーティングした。ＡＰＣシグナルの平均蛍光強度（ＭＦＩ）を細胞表面上のＩＧＦ－１Ｒレベルの尺度として使用する。

【０１８７】

実施例６：細胞表面受容体へのリガーゼの遺伝子誘導二量体化

ＨＥＲ２によるＲＮＦ４３またはＺＮＲＦ３の化学的に誘導された二量体化の効果を、ｉＤｉｍｅｒｉｚｅシステム（Ｔａｋａｒａ　Ｂｉｏ）を用いて評価した。簡潔には、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞にｐＢｉｎｄプラスミドを逆トランスフェクトして、ＲＮＦ４３－ＤｍｒＡ－ＨＡとＨＥＲ２－ＤｍｒＣ－ＦＬＡＧ、またはＺＮＲＦ３－ＤｍｒＡ－ＨＡとＨＥＲ２－ＤｍｒＣ－ＦＬＡＧとの構成的同時発現を誘導した。２４時間後、細胞を未処理のままにしたか、または５００ｎＭ　Ａ／Ｃヘテロ二量体化剤（ＴａｋａｒａＢｉｏ；ＲＥＦ　６３５０５７）で処理してリガーゼ－標的二量体化を誘導し、細胞をさらに２４時間インキュベートした。次いで、細胞をＧＳＴ溶解緩衝液［２５ｍＭ　Ｔｒｉｓ・ＨＣｌ，ｐＨ７．２、１５０ｍＭ　ＮａＣｌ、５　ｍＭ　ＭｇＣｌ２、１％ＮＰ－４０および５％グリセロール、１％Ｈａｌｔプロテアーゼ＆ホスファターゼ阻害剤カクテル］に溶解した。清澄化された溶解産物を２５μｌのＰｉｅｒｃｅ　ＨＡエピトープタグ抗体アガロースコンジュゲート（２－２．２．１４）（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ；ＲＥＦ　２６１８２）と４℃で３時間インキュベートすることによって、その溶解産物をＨＡ免疫沈降（ＩＰ）に供した。投入サンプルについては、インキュベーション前の、調製されたＩＰサンプルからの２０μｌを使用した。インキュベーション後にビーズを洗浄し、ウエスタンブロット解析用に調製した。

【０１８８】

実施例７：ウエスタンブロットおよび免疫沈降

ＨＴ２９、ＨＥＫ２９３ＴおよびＳＷ１４１７細胞を、６ウェルディッシュ（Ｃｏｒｎｉｎｇ，ｃａｔ　＃３５１６）に１ウェルあたり５００，０００細胞の密度でプレーティングし、一晩接着させた。細胞を、ＦＢＳ、Ｌ－グルタミンおよびＰｅｎ／Ｓｔｒｅｐが補充されたＲＰＭＩ－１６４０培地で１ｕｇ／ｍＬに希釈した二重特異性抗体で４０時間処理した。適用可能な場合、細胞をドキシサイクリン（５００ｎｇ／ｍｌ）、ボルテゾミブ（２００ｎＭ，Ｓｅｌｌｅｃｋ，ｃａｔ＃　Ｓ１０１３）、Ｅ１阻害剤（ＭＬＮ７２４３，ｃａｔ＃　Ｓ８３４１，１００ｎＭ）またはバフィロマイシンＡ（Ｔｏｃｒｉｓ－Ｃａｔ．Ｎｏ．１３３４，５０ｎＭ）で前処理した。２４～４８時間のインキュベーションの後、細胞を、氷上で２０分間、ホスファターゼ／プロテアーゼ阻害剤（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ，Ｃａｔ　＃７８４４２）が補充されたＲＩＰＡ緩衝液中で溶解した。溶解産物を清澄化し、正規化し、２０ｕｇの各サンプルを、ＢＯＬＴ　ＭＯＰＳ　ＳＤＳ泳動緩衝液を用いて９０Ｖでおよそ２時間、４～１２％Ｂｉｓ－Ｔｒｉｓゲル（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｃａｔ　＃ＷＧ１４０３）において泳動した。ゲルを、ｉＢｌｏｔ２　Ｎｉｔｒｏｃｅｌｌｕｌｏｓｅ　Ｒｅｇｕｌａｒ　ｓｔａｃｋ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｃａｔ　＃ＩＢ２３００１））を使用するｉＢｌｏｔ　２システムを用いてニトロセルロース膜に転写し、プロトコルＰ０（２０Ｖで１分、２３Ｖで４分および２５Ｖで２分）を用いて転写した。ブロットをＴＢＳＴ中５％ミルクでブロッキングし、室温で１時間ブロッキング

した。ブロットを、ＩＧＦ１Ｒ－ベータ（Ｃｅｌｌ　ｓｉｇｎａｌｉｎｇ，＃３０２７）、ビンキュリン（Ｃｅｌｌ　ｓｉｇｎａｌｉｎｇ，ｃａｔ　＃１３９０１）に対する抗体を含むＴＢＳＴ中の５％ミルクに移し、４度において一晩インキュベートした。ブロットをそれぞれ５分間、ＴＢＳＴで４回洗浄した後、ＩＲＤｙｅ二次抗体（Ｌｉ－Ｃｏｒ，Ｃａｔ　＃９２６－３２２１１）を含む５％ミルク中において室温で１時間インキュベートした。ブロットをそれぞれ５分間、４回洗浄し、Ｌｉ－Ｃｏｒシステムを使用して発色させた。

【０１８９】

実施例８：Ｗｎｔシグナル伝達活性によって駆動される細胞表面リガーゼの特徴付け

ＲＮＦ４３およびＺＮＲＦ３は、細胞表面でのＷｎｔリガンド受容体ＦＺＤおよびＬＲＰのターンオーバーを制御するＷｎｔカノニカル標的である（図１Ａ）。これは、ＲＮＦ４３／ＺＮＲＦ３によるＦＺＤ／ＬＲＰのユビキチン化およびその結果としての細胞表面クリアランスによって達成される（図１Ａ）。ＲＮＦ４３およびＺＮＲＦ３の発現に対する発がん性Ｗｎｔシグナル伝達の影響を評価するために、本発明者らは、Ｗｎｔシグナル伝達が恒常的に過活性である様々な結腸直腸がん患者のデータセットからの公的に利用可能な遺伝子発現プロファイルを使用した。両方の細胞表面リガーゼが、健康な対照正常粘膜と比較して、結腸直腸腺腫サンプルにおいて発現上昇を示した（Ｇａｌａｍｂ　Ｏ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｄｉｓ　Ｍａｒｋｅｒｓ，２００８．ＧＳＥ　４１８３；図１Ｂ）。さらに、がんゲノムアトラス（ＴＣＧＡ）に由来する直腸結腸がん遺伝子発現解析は、他の腫瘍タイプおよび正常な結腸と比較して、ＣＲＣにおけるＲＮＦ４３の発現上昇を実証した（図１Ｃ）。重要なことに、マウス結腸がんモデルにおけるＲｎｆ４３のインサイチュハイブリダイゼーションは、腫瘍塊全体内でのリガーゼの広範かつ均一な発現を実証した（図１７）。ＲＮＦ４３およびＺＮＲＦ３のカノニカルな役割を、ドキシサイクリン（ｄｏｘ）の添加時にいずれかのリガーゼをＨＰＡＦ－ＩＩ細胞に条件付きで発現する誘導性プラスミドのトランスフェクションを用いて検証した。Ｄｏｘ媒介性のＷＴ　ＲＮＦ４３の過剰発現は、リガーゼ依存的様式でＦＺＤ受容体の細胞表面クリアランスをもたらす（図１Ｄ）。天然の基質、すなわちＦＺＤおよびＬＲＰ５／６を超えるＲＮＦ４３およびＺＮＲＦ３の分解可能性を探るために、本発明者らは、ｉｄｉｍｅｒｉｚｅシステムを利用した。ＨＥＫ２９３ＴにｐＢｉｎｄプラスミドをトランスフェクトして、ＲＮＦ４３－ＤｍｒＡ－ＨＡおよびＨＥＲ２－ＤｍｒＣ－ＦＬＡＧの構成的同時発現を誘導した。ＡＣヘテロ二量体化剤の添加の２４時間後に、ＲＮＦ４３の免疫沈降に続くＨＥＲ２の免疫ブロット法によって、ＲＮＦ４３とＨＥＲ２との結合の増加を検出した（図１Ｅ左パネル）。このリガーゼと標的との結合の増加は、ＨＥＲ２標的分解をもたらしたので機能的だった（図１Ｅ右パネル）。

【０１９０】

実施例９：タグ化ＲＮＦ４３リガーゼおよびタグ化ＺＮＲＦ３リガーゼの発現およびＨＥＲ２との二量体化

本発明者らはさらに、二重特異性抗体と会合したとき、両方の細胞表面リガーゼが受容体を分解する能力を評価した。Ｎ末端をｇＤでタグ化されたリガーゼを作製し、ＨＥＲ２の３つの異なるエピトープ（４Ｄ５、７Ｃ２および２Ｃ４）（図２Ａ～Ｂ）とｇＤとを標的化する二重特異性抗体を使用することによってそのリガーゼをＨＥＲ２に二量体化した。両方のリガーゼの細胞表面発現をフローサイトメトリーによって確認したところ（図２Ｃ）、いずれかのＨＥＲ２エピトープを介したｇＤベースの二量体化は、ＨＥＲ２の分解をもたらした。これはリガーゼの発現に依存していた（図２Ｄ）。本発明者らは、ＨＥＲ２増幅ＫＰＬ４細胞株を含む追加のＨＥＲ２発現乳がん細胞株においてこの分解能力をさらに検証した。重要なことに、ＨＥＲ２の分解は、ｐＥＲＫ活性の減少によって証明されるように、下流のシグナル伝達にも影響を及ぼした（図２Ｅ）。

【０１９１】

実施例１０：細胞表面クリアランスの抗体依存性

ＨＥＲ２（４Ｄ５、７Ｃ２および２Ｃ４）の３つの異なるエピトープ（Ｆｅｎｄｌｙ

ｅｔ　ａｌ．Ｃａｎｃ　Ｒｅｓ　１９９０）とｇＤエピトープタグまたは無関係の抗原（ヒトＣＤ３）のいずれかとを標的化する二重特異性抗体を、上に記載されたように作製した。上に記載されたように、ドキシサイクリン誘導性ｇＤタグ化ＺＮＲＦ３またはＲＮＦ４３を発現するＨＴ－２９細胞に対するこれらの二重特異性抗体の影響を評価した。種々の抗体が、細胞表面からの異なるレベルのＨＥＲ２クリアランスを示した（図３Ａ）。２Ｃ４／ＣＤ３の一価結合は、ＨＥＲ２の部分的クリアランスを駆動するのに十分だったが、２Ｃ４／ｇＤ二重特異性Ａｂで見られるよりも実質的に少なかった。ＨＥＲ２分解に対する細胞表面クリアランスの影響を理解するために、本発明者らは、ウエスタンブロットによってＨＥＲ２レベルを調べた。フローサイトメトリーによって観察されたものと同様に、ＨＥＲ２分解にはＨＥＲ２へのリガーゼ二量体化が必要だった。重要なことに、抗２Ｃ４／ＣＤ３を使用したＨＥＲ２への一価結合は、実質的なＨＥＲ２分解をもたらさなかったことから、細胞表面受容体のクリアランスは、必ずしも受容体分解をもたらさず、リガーゼ二量体化が必要であることが示唆された（図３Ｂ）。この主張を実証するために、本発明者らは、免疫沈降によってＨＥＲ２のユビキチン化状態を探った。ユビキチンスミアは、ｇＤタグ化リガーゼ（図３Ｃ）の存在下でのみ、様々なＨＥＲ２／ｇＤ二重特異性抗体で処理した後にＨＥＲ２において検出された。さらに、いずれかのＺＮＲＦ３からのＲＩＮＧドメインの欠失が、ＲＮＦ４３ほどではないにせよ、リガーゼ二量体化後のＨＥＲ２分解を防いだので、リガーゼ活性は、ＨＥＲ２分解に必要だった（図３Ｄ）。逆に、Ｅ１ユビキチン活性化酵素の阻害も分解をレスキューしたことから、それがプロテアソーム活性ではなくリソソーム活性に依存することが分かった（図３Ｅ）。

【０１９２】

実施例１１：細胞表面リガーゼ媒介性分解は複数の受容体に適用可能である

化学誘導二量体化を用いて、ＨＥＲ２のように受容体チロシンキナーゼである追加の細胞表面受容体、特にＩＧＦ１Ｒに対するＲＮＦ４３の分解能力を探った。ＨＥＲ２で観察されたものと同様に、ＲＮＦ４３－ＤｍｒＡ－ＨＡとＩＧＦ－１Ｒ－ＤｍｒＣ－ＦＬＡＧとを同時発現するｐＢｉｎｄプラスミドをトランスフェクトされたＨＥＫ２９３Ｔ細胞にＡＣヘテロ二量体化剤を添加すると、それら２つの受容体間の結合が用量依存的に増加した（図４Ａ左パネル）。その結果として、リガーゼ－標的間の結合のこの増加は、ＩＧＦ－１Ｒの用量依存的分解をもたらした（図４Ａ右パネル）。二重特異性抗体を、ＩＧＦ－１ＲおよびｇＤを標的化する可変領域を用いて作製し、ドキシサイクリン誘導性ｇＤタグ化ＺＮＲＦ３を発現するＨＴ－２９細胞においてＩＧＦ１Ｒを分解するそれらの能力について評価した。１ｕｇ／ｍｌの図示の抗体で処理されたＨＴ－２９細胞のウエスタンブロット解析を、処理の２４時間後に行った。ほとんどの二重特異性抗体の場合、ｇＤ－ＺＮＲＦ３二量体化は、ＣＲＩＳＰｒ　Ｃａｓ９およびＩＧＦ１Ｒに特異的なｓｇＲＮＡを用いて作製されたコンディショナルＫＯで観察されるタンパク質発現の減少と同等のＩＧＦ１Ｒ分解をもたらした（図４Ｂ）。細胞表面受容体のリガーゼ媒介性分解の表現型の結果を、ＨＴ５５結腸がん細胞を用いてさらに評価した。これらの細胞は、インビトロ（図４Ｃ）とインビボ（図４Ｄ）との両方において生存のためにＩＧＦ１Ｒに依存している。ＩＧＦ－１Ｒの遺伝子媒介性ＫＯの後に観察された生存能力欠損と一致して、ＩＧＦ－１ＲおよびｇＤを標的化する二重特異性抗体で７日間処理されたＨＴ５５細胞は、リガーゼの発現に依存したクローン性増殖の減少を示した（図４Ｅ、４Ｆ）。

【０１９３】

実施例１２：細胞表面からのクリアランスのカイネティクス

ＩＧＦ－１Ｒ（シズツムマブ）およびＲＮＦ４３（ｈＳＣ３７．３９、ＵＳ２０１７００７３４３０Ａ１）を標的化する可変領域を用いて二重特異性抗体を作製し、フローサイトメトリーによって、ＨＴ－２９細胞においてＩＧＦ－１Ｒをドキシサイクリン誘導性のＲＮＦ４３過剰発現により分解する能力について評価した（図５Ｄ）。抗体投与の１時間後、より高いレベルの二重特異性抗体（０．１ｕｇ／ｍｌ以上）で処理された細胞は、わずかにより高いレベルの細胞表面ＩＧＦ１Ｒを示した。３時間後までに、この傾向は、細胞表面ＩＧＦ１Ｒの減少により逆転し、８時間後までにこの傾向は飽和した。９６時間ま

での連続処理は、標的のさらなるクリアランスを示さなかった。

【０１９４】

実施例１３：ＲＮＦ４３およびＺＮＲＦ３二重特異性抗体の評価

上に記載されたように発見されたＲＮＦ４３抗体およびＺＮＲＦ３抗体のサブセットを、それぞれのリガーゼおよびＩＧＦ１Ｒ（シズツムマブ）を標的化する二重特異性抗体に再フォーマットした（すなわち、「ＰＲＯＴＡＢ」）。これらのリガーゼの活性を、対応するリガーゼのドキシサイクリン誘導性発現によるＨＴ２９細胞からのＩＧＦ１Ｒの細胞表面クリアランスを駆動する能力によって、フローサイトメトリーで評価した（図６Ａ）。それらのリガーゼに対する高い一価親和性（およそ１ｎＭを超える）を有する、リガーゼを標的化する抗体は、シズツムマブと対形成したとき、飽和レベルのＩＧＦ１Ｒクリアランスを示したが、低親和性抗体は、活性の低下を示した（図６Ｂ）。ＺＮＲＦ３－ＩＧＦ－１Ｒ　ＰＲＯＴＡＢのさらなる評価を、高い内因性レベルのＺＮＲＦ３およびＲＮＦ４３を発現するＳＷ１４１７細胞において行った。フローサイトメトリーは、ＺＮＲＦ３－ＩＧＦ－１Ｒ抗体で処理した後のこれらの細胞におけるＩＧＦ－１Ｒの用量依存的細胞表面クリアランスを明らかにした（図６Ａ）。ウエスタンブロットにより、ＲＮＦ４３－ＩＧＦ－１Ｒ抗体を用いて処理した後のＳＷ１４１７におけるＩＧＦ－１Ｒの細胞分解が確認された（図６Ｃ）。

【０１９５】

理論に拘束されるものではないが、リガーゼ親和性と分解効率との対応は、ＩＧＦ１Ｒと抗体とリガーゼとの間の三元複合体の耐久性に起因すると仮定される。生化学的推定から、効率的な分解を可能にするために少なくとも４つのユビキチンを標的に伝達しなければならず、したがって、複数の触媒サイクルを可能にするために長寿命の複合体が必要であることが示唆された。複合体全体の耐久性は、二重特異性抗体の両側の結合親和性によって規定された。１ｎＭよりはるかに強いリガーゼ抗体の場合、シズツムマブの親和性（約５ｎＭ）が、複合体の半減期における主要な決定因子であり、したがって分解の効率は飽和する。１ｎＭよりも弱いリガーゼＡｂの場合、本発明者らは、リガーゼアームの親和性に対応するクリアランスの減少を観察した。興味深いことに、リガーゼ抗体ではエピトープの強い依存性は見られなかったので、ＲＮＦ４３およびＺＮＲＦ３では、相互作用の特定の幾何学が分解効率に強く影響しなかった。これは、ＨＥＲ２標的化抗体のエピトープの変化が分解効率に影響を及ぼすとみられる抗ｇＤ　Ｔａｇ抗体（図２Ａ～２Ｂ）と対形成したＨＥＲ２抗体について本発明者らが見たものとは潜在的に異なる。やはり理論に拘束されるものではないが、本発明者らは、これが、ＨＥＲ２の異なるドメインを標的化するエピトープの全体的な変化に対する、リガーゼの単一の細胞外プロテアーゼ関連ドメイン上のエピトープの相対的な微小な区別に起因すると仮定する。したがって、他の（非シズツムマブ）アームを有する二重特異性リガーゼ抗体の場合、この飽和が起こる親和性は、そのアームの親和性に対応して変化し得る。

【０１９６】

実施例１４：標的分解に対する二価結合の影響

標的クリアランスに対する受容体のクラスター化の影響を調べるために、２コピーの抗ＲＮＦ４３抗体または抗ＩＧＦ１Ｒ抗体を標的化する抗体を２＋１　Ｆａｂ－ＩｇＧフォーマットで作製した（図７Ａ～７Ｂ）。これらの抗体の活性を、ドキシサイクリンによって誘導される対応するリガーゼの発現により、ＨＴ２９細胞からのＩＧＦ１Ｒの細胞表面クリアランスを駆動する能力によって、フローサイトメトリーで評価した（図７Ｃ～７Ｆ）。２コピーのＩＧＦ１Ｒおよび１コピーのＲＮＦ４３に結合する抗体は、対応する従来のノブ・イン・ホール（１＋１）二重特異性抗体と同様のレベルでクリアランスを飽和させた（図７Ｃおよび図７Ｅ）。２コピーのリガーゼに結合する抗体は、対応する従来のノブ・イン・ホール（１＋１）二重特異性抗体と比較してクリアランスを増加させた（図７Ｄおよび図７Ｆ）。これらの抗体は、おそらくトランスでの自己ユビキチン化に起因して、細胞表面ＲＮＦ４３のレベルも低下させた（データ示さず）。

【０１９７】

実施例１５：標的分解に対する結合距離の影響

本発明者らは、リガーゼと標的との間の距離が標的クリアランスの効率に影響を及ぼし得ると仮定した。この現象を調べるために、１アームＦａｂＩｇＧ（ＯＡ－ＦａｂＩｇＧ）および１アームＦｖＩｇＧ（ＯＡ－ＦｖＩｇＧ）フォーマットの二重特異性抗体を作製した（図８Ａ）。これらの抗体の活性を、ドキシサイクリンによって誘導される対応するリガーゼの発現により、ＨＴ２９細胞からのＩＧＦ１Ｒの細胞表面クリアランスを駆動する能力によって、フローサイトメトリーで評価した（図８Ｂ～８Ｃ）。ＯＡ－ＦｖＩｇＧフォーマットとＯＡ－ＦｖＩｇＧフォーマットとの両方が、対応する１＋１二重特異性抗体と比較して分解を増加させた。Ｆａｂ－ＩｇＧフォーマットの場合、抗ＩＧＦ１Ｒ抗体としてシズツムマブとイスチラツマブとの両方で同様の結果が見られた。さらに、図８に示される結果から、各抗原結合ドメインの位置を変えることによって、例えば、リガーゼ抗原結合ドメインを外部位置（ＯＡ－ＦｖＩｇＧ中のＦｖまたはＯＡ－ＦａｂＩｇＧ中のＦａｂ）または内部位置のいずれかに配置することによって、分解効率を微調整または最適化できることが示唆された。

【０１９８】

実施例１６：結合価と最短距離との組み合わせ

シズツムマブのＦａｂを内部位置に配置して、２×ＲＮＦ３７．３９および１×シズツムマブを含む２＋１　Ｆａｂ－ＩｇＧおよびＦｖＩｇＧ抗体を作製する。上記の実施例５に記載された細胞表面クリアランスアッセイにおけるこれらの抗体の評価から、それらが、対応する従来のノブ・イン・ホール（１＋１）二重特異性抗体よりも効率的にＩＧＦ１Ｒをクリアランスすることが見出された。このデータを、ＤＬＤ１を用い、ウエスタンブロット解析を使用して総ＩＧＦ１Ｒレベルを調べて、さらに検証した（図２４）。

【０１９９】

実施例１７：ＥＧＦＲの細胞表面リガーゼ媒介性クリアランス

ＥＧＦＲ（セツキシマブまたはＤ１．５可変ドメインを使用）およびＲＮＦ４３または無関係の抗原を標的化する多重特異性抗体を作製した。これらの抗体の活性を、ドキシサイクリンによって誘導される対応するリガーゼの発現による、ＨＴ２９細胞からのＥＧＦＲの細胞表面クリアランスを駆動する能力によってフローサイトメトリーで評価した（図９）。リガーゼとＥＧＦＲとの両方を標的化する１＋１二重特異性抗体の両方が、効率的なクリアランスをもたらした。実施例１４に記載された結果と一致して、２×ＲＮＦ４３および１×ＥＧＦＲを標的化する２＋１　ＦａｂＩｇＧは、より完全なクリアランスをもたらした。

【０２００】

実施例１８：新規細胞表面リガーゼの同定および特徴付け

推定細胞表面リガーゼを同定するために、ＲＮＦ４３およびＺＮＲＦ３のドメイン構造を評価した（図１０Ａ）。これにより、膜への組み込みに関連するＮ末端シグナルペプチド（ＳＰ）の存在が明らかになった。したがって、公知のＥ３ユビキチンリガーゼのリストを、ＳＰを有するリガーゼを同定するためにＵＮＩＰＲＯＴとＳｉｇｎａｌ－Ｐソフトウェアとの両方を使用して評価した。同定されたタンパク質のうち、本発明者らは、１回膜貫通型ドメインリガーゼと複数回膜貫通型ドメインリガーゼとの両方を含む以下の１５個のリガーゼを評価した：ＲＮＦ１３、ＲＮＦ４３、ＲＮＦ１２８、ＲＮＦ１３０（２回膜貫通ドメインを有する、図１０Ｂ）、ＲＮＦ１３３、ＲＮＦ１４８、ＲＮＦ１４９、ＲＮＦ１５０、ＲＮＦ１６７、ＺＮＲＦ３、ＺＮＲＦ４、ＬＹＮＸ１、ＲＳＰＲＹ１、ＳＹＶＮ１（５回膜貫通ドメインを有する、図１０Ｂ）およびＴＲＩＭ７。

【０２０１】

Ｎ末端ｇＤタグを有する１５個すべてのリガーゼをコードするＩＲＥＳ－ｅＧＦＰを含むドキシサイクリン誘導性ｐＢｉｎｄプラスミドを作製した（図１０Ｂ）。各リガーゼの細胞表面提示を、ＦＡＣＳ解析を用いて評価した。簡潔には、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞にそれぞれのリガーゼプラスミドを一過性にトランスフェクトした。２４時間後、細胞を１ｕｇ／ｍｌドキシサイクリンでさらに２４時間処理して、リガーゼ発現を誘導した。次いで、

生細胞を、抗ｇＤ一次抗体に続いてＡＰＣ二次抗体を使用して染色することによってＦＡＣＳ解析のために調製した。ドキシサイクリン誘導を評価するために、ＩＲＥＳ－ｅＧＦＰシグナルを調べた（図１０Ｃ）。ＡＰＣ蛍光強度中央値（ＭＦＩ）もまた、概説されたように各サンプルについて３回の独立した実験から定量した（図１０Ｄ）。アッセイ対照として、親細胞およびｍｏｃｋトランスフェクト細胞、ならびに公知の細胞表面タンパク質であるｇＤタグ化Ｆｚｄ８を恒常的に発現するＨＥＫ２９３Ｔ細胞も評価した。

【０２０２】

ＦＡＣＳ解析と並行して、ＨＥＫ２９３Ｔトランスフェクト細胞を使用して、各推定細胞表面リガーゼの分解能力も評価した。２４時間のドキシサイクリン誘導後、細胞を１０ｉｇ／ｍｌのｇＤ＋ＨＥＲ２（７Ｃ２）二重特異性抗体で２４時間処理した。次いで、細胞を溶解し、ウエスタンブロット解析用に調製して、二重特異性抗体処理時のＨＥＲ２の総レベルを調べた。（図１０Ｅおよび図１０Ｆ。）標準的な細胞分解アッセイにおけるこれらの細胞表面リガーゼの評価から、数多くの細胞表面リガーゼがＨＥＲ２に二量体化され得、ＨＥＲ２の効率的な分解をもたらし得ることが見出される。

【０２０３】

追加の実験を以下のように行った。図１０Ｄは、ＲＮＦ１２８、ＲＮＦ１３０、ＲＮＦ１３３、ＲＮＦ１４９およびＲＮＦ１５０が、検出可能な細胞表面発現を示したが、ＲＮＦ１３、ＲＮＦ１４８およびＲＮＦ１６７の発現は実質的に低かったことを示している。細胞表面発現が非天然標的の分解を広く可能にしたかを評価するために、本発明者らは、ｇＤ＊ＩＧＦ１Ｒ　ＰＲＯＴＡＢで細胞を処理し、ＩＧＦ１Ｒレベルをモニターした。図３２に示されているように、ウエスタンブロット解析により、検証された細胞表面Ｅ３ユビキチンリガーゼをＩＧＦ１Ｒに共局在化することにより分解が駆動されることが確認された。逆に、フローサイトメトリーによって検出不可能な細胞表面発現を有するリガーゼは、図３３に示されているように、標的分解を誘導することができなかった。本発明者らはまた、ｇＤと、２つの治療的に妥当ながん標的であるＨＥＲ２またはプログラム死リガンド１（ＰＤ－Ｌ１）のいずれかとを標的化する二重特異性抗体を作製した。ＩＧＦ１Ｒと同様に、ＨＥＲ２およびＰＤ－Ｌ１の分解は、図３４および３５に示されているように様々なリガーゼの会合時に起こったが、図３６および３７に示されているように、検出不可能な細胞表面発現を有するリガーゼを使用したとき、分解は検出されなかった。

【０２０４】

図３１は、新たに同定された細胞表面Ｅ３リガーゼのいくつかが、別々の組織発現パターンを示したことを示しており、特定のＥ３リガーゼの選択に基づいて組織特異的分解の可能性がもたらされる。例えば、ＲＮＦ１３０、ＲＮＦ１４９およびＲＮＦ１６７は、造血コンパートメントにおいて明らかな発現上昇を示し、これらのリガーゼは、造血起源の細胞を標的化するために使用され得るが、ＲＮＦ１３３およびＲＮＦ１４８の発現は、主に精巣に限定され、これらのリガーゼは、精巣細胞を標的化するために使用され得る。

【０２０５】

Ｅ３ユビキチンリガーゼの触媒活性は、ユビキチンコンジュゲート酵素（Ｅ２）から基質へのユビキチンの最終的な転移を促進して、その基質機能を変化させるために必須であると考えられている。触媒活性の重要性を試験するために、個々の各リガーゼの触媒活性バージョンおよび不活性バージョンを分解アッセイにおいて使用することにより、細胞表面受容体の分解を媒介するために各リガーゼにとって触媒活性が必要であるか否かを評価することができる。予備データは、ある特定のリガーゼが触媒活性を必要とし得るが、他のある特定のリガーゼは必要としない場合があることを示唆している。別個の細胞株を使用して、新たに同定されたリガーゼの細胞表面発現を検証した。安定な組み込みのためにピューロマイシンで選択されたＨＴ２９細胞に、個々の各リガーゼをトランスフェクトした。安定な株を１ｕｇ／ｍｌドキシサイクリンで２４時間処理して、リガーゼの発現を誘導した。次いで、生細胞を、抗ｇＤ一次抗体に続いてＡＰＣ二次抗体を使用して染色することによってＦＡＣＳ解析のために調製した。概説されたように各サンプルについて３回の独立した実験から、ＡＰＣ陽性細胞のパーセンテージも定量した（図２７Ａ、Ｂ）。

【０２０６】
実施例１９：多様な基質の細胞表面クリアランス
ｇＤエピトープならびに例示的な受容体チロシンキナーゼであるＨＥＲ２、ＩＧＦ１ＲおよびＥＧＦＲ、ならびに複数回貫通型の膜貫通ドメインタンパク質、例えばＦＺＬＤ５、大きな細胞外ドメインおよび細胞内ドメインを有するタンパク質、例えばＥｐＣＡＭ、ならびに短い細胞内ドメインを含む免疫グロブリンドメインを有するタンパク質、例えばＰＤ－Ｌ１をはじめとする様々な構造的に異なる細胞表面タンパク質を標的化する二重特異性抗体を作製する。１０ｕｇ／ｍｌの抗体を、Ｎ末端ｇＤタグでタグ化されたリガーゼを過剰発現する細胞に添加する。ウエスタンブロット解析により、二重特異性抗体の添加が、標的抗原の分解を駆動することが明らかになる。様々な細胞表面リガーゼを安定に発現するＨＴ２９細胞を使用した例が図２９に示されている。ｇＤ／ＩＧＦ１Ｒ抗体を使用したＩＧＦ１Ｒへのいくつかのリガーゼの二量体化は、重大な受容体分解をもたらす。
【０２０７】
実施例２０：ＴＯＰＢｒｉｔｅ　ＴＣＦレポーターアッセイによるＷｎｔシグナル伝達経路活性化の評価
ウミシイタケルシフェラーゼを発現する対照プロモーターおよびホタルルシフェラーゼを発現するＴＣＦプロモーターを含むＷｎｔ依存性レポーターＮａｎｏ－Ｇｌｏ　Ｄｕａｌ（登録商標）ルシフェラーゼシステム（Ｐｒｏｍｅｇａ）を使用して、ＺＮＲＦ３を標的化するラットまたはウサギの多重特異性抗体によるＷｎｔ／β－Ｃａｔｅｎｉｎｅの活性化を評価した。対照プロモーターおよびＴＣＦプロモーターを含むプラスミドを一過性にトランスフェクトされたＨＥＫ　２９３細胞を、Ｃｏｒｎｉｎｇ（登録商標）９６ウェルＦｌａｔ　Ｃｌｅａｒ　Ｂｏｔｔｏｍ　Ｗｈｉｔｅ　Ｐｏｌｙｓｔｙｒｅｎｅ　ＴＣ処理マイクロプレートに１００，０００細胞／ウェルでプレーティングし、１０％ＦＢＳ、１％ペニシリン－ストレプトマイシン、１×Ｌ－グルタミンおよび４０μｇ／ｍＬハイグロマイシンＢ（Ｔｈｅｒｍｏ）を含むＲＰＭＩ培地中で一晩インキュベートした。翌日、０．１ｍｇ／ｍＬのラットまたはウサギクローンＺＮＲＦ３抗体および１００　ｎｇ／ｍＬの組換えヒトＷｎｔ３ａ（Ａｂｃａｍ）を細胞に添加した。２ｕＭのＧＳＫ　３β阻害剤または５００、１０および０．２　ｎｇ／μＬのＲＳＰＯ３を、１００ｎｇ／ｍＬのＷｎｔ３ａの存在下において陽性対照として使用した。ＤＭＳＯまたは１００ｎｇ／ｍＬのＷｎｔ３ａ処理細胞を陰性対照とした。２４時間インキュベーションしたら、細胞培地を新鮮培地と交換し、等体積のＤｕａｌ－Ｇｌｏ（登録商標）試薬を各ウェルに添加した後、穏やかに混合した。１０分間のインキュベーションの後、ＧｌｏＭａｘ（登録商標）Ｄｉｓｃｏｖｅｒ　Ｍｉｃｒｏｐｌａｔｅ　Ｒｅａｄｅｒを０．３秒の積分時間（Ｐｒｏｍｅｇａ）で使用してホタル発光シグナルを計測した。次いで、等体積のＤｕａｌ－ＧｌｏＳｔｏｐ＆Ｇｌｏ（登録商標）試薬を各ウェルに添加し、同じ設定を用いて１０分間インキュベートした後、ウミシイタケ発光シグナルを計測した。ホタルとウミシイタケの発光の比から相対比を計算し、次いで、未処理サンプルの比をとることによってさらに正規化した。ＺＮＲＦ３抗体の結果を図１１Ａ～１１Ｂに示す。
【０２０８】
実施例２１：ＮａｎｏＬｕｃ（登録商標）ルシフェラーゼ補完アッセイによるＩＧＦ１Ｒ細胞表面クリアランスの評価
ＨＴ２９細胞上のＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９システムによって、ＩＧＦ１ＲのＮ末端にＨｉＢｉＴタグを導入した。最も高いＮａｎｏＬｕｃ（登録商標）ルシフェラーゼルミネセンス読み出し値を有する単一クローンを選択し、Ｓａｎｇｅｒシーケンシングによって検証した。細胞をＣｏｒｎｉｎｇ（登録商標）９６ウェルＦｌａｔ　Ｃｌｅａｒ　Ｂｏｔｔｏｍ　Ｗｈｉｔｅ　Ｐｏｌｙｓｔｙｒｅｎｅ　ＴＣ処理マイクロプレートに１００，０００細胞／ウェルでプレーティングし、様々な濃度の抗体の存在下のＡＴＣＣ推奨培地中でインキュベートした。２４時間（または記載の期間の）後、細胞を１００μＬのＰＢＳで１回洗浄し、次いで、１００μＬの新鮮培地を補充した。検出試薬は、ＬｇＢｉＴタンパク質を１：１００の比で、基質を１：５０の比で、検出キットに供給されている所望の体

積の検出緩衝液に希釈することによって調製された。次いで、１００μＬの検出試薬を１００μＬの新鮮培地中の細胞に添加した。ＩＧＦ１Ｒの表面レベルを検出するＮａｎｏ－Ｇｌｏ（登録商標）ＨｉＢｉＴ細胞外検出システムの場合、プレート振盪機を用いて穏やかに混合しながら室温で１０分間インキュベートして検出を行った。％クリアランス＝（未処理サンプルＲＬＵ－処理サンプルＲＬＵ）／未処理サンプルＲＬＵ＊１００という式を用いてパーセントＩＧＦ１Ｒクリアランスを計算した。この細胞株においても、ＲＮＦ４３およびＺＮＲＦ３多重特異性抗体を評価した（表５～７）。サンプルのサブセットを２回の別個のランで実行し、その場合、両方の結果が含められている。

【表５】

表５：二重特異性ＲＮＦ４３－ＩＧＦ１Ｒ抗体による表面ＩＧＦ１Ｒクリアランス

略称	１ｕｇ／ｍｌにおける％ＩＧＦ１Ｒクリアランス
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－７１	５４％
ｃｉｘｕＲＮＦ４３－２５	６１％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－３３	２５％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－３５	７３％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－９０	７２％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－６９	４２％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－７５	５２％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－３１	６０％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－４１	５０％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－８０	６０％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－１３０	７１％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－１７７	４２％
ｃｉｘｕ／　ＲＮＦ４３－１０４	４４％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－１５６	６２％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－１６８	６９％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－１７６	１６％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－１７０	３３％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－２２１	７％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－１８０	５１％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－１０７	４８％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－２０１	２４％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－１０６	２１％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－２１０	２２％
ｃｉｘｕ／ｘＲＮＦ４３　３７，３９	４０％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－９０	７７％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－７５	２８％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－６１	２９％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－３１	５１％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－４１	３０％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－８０	４７％

略称	１ｕｇ／ｍｌにおける％ＩＧＦ１Ｒクリアランス
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－８６	３６％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－５３	６６％
ｃｉｘｕ／　ＲＮＦ４３－１８６	５０％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－１８１	７６％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－１９６	６７％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－２１６	６５％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－１３０	７１％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－１１６	５０％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－１０４	３８％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－１４５	７４％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－１５６	７７％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－２２４	７０％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－１７６	６３％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－２００	６８％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－２０６	１９％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－２２０	６３％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－１２８	４％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－１２６	６２％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－２１７	６１％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－１７０	３３％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－１７９	２７％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－２２１	２３％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－１８０	６６％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－１２９	６１％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－１０７	６９％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－１１７	３８％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－１５２	２０％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－２０１	２６％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－１０６	１８％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－１２３	２４％
ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３－２１０	９％

略称	１ｕｇ／ｍｌにおける％ＩＧＦ１Ｒクリアランス
シズツムマブ／ＲＮＦ４３．ｈＳＣ３７．３９	６８％
ＲＮＦ４３．３７．３９　／　ＮＩＳＴ	－９％
Ｃｉｘｕ　／　ＮＩＳＴ	１２％

【表６】

表６：二重特異性ＺＮＲＦ３－ＩＧＦ１Ｒ抗体による表面ＩＧＦ１Ｒクリアランス

略称	１ｕｇ／ｍｌにおける％ＩＧＦ１Ｒクリアランス
ｃｉｘｕ／ＺＮＲＦ３－１７２	６０％
ｃｉｘｕ／ＺＮＲＦ３－１８２	６０％
ｃｉｘｕ／ＺＮＲＦ３－２７９	３４％
ｃｉｘｕ／ＺＮＲＦ３－３１４	５１％
ｃｉｘｕ／ＺＮＲＦ３－２６９	４９％
ｃｉｘｕ／ＺＮＲＦ３－２１９	９％
ｃｉｘｕ／ＺＮＲＦ３－３００	５０％
ｃｉｘｕ／ＺＮＲＦ３－２２２	２１％
ｃｉｘｕ／ＺＮＲＦ３－３２２	５９％
ｃｉｘｕ／ＺＮＲＦ３－２７０	６６％
ｃｉｘｕ／ＺＮＲＦ３－２３７	３％
ｃｉｘｕ／ＺＮＲＦ３－１７１	－３％
ｃｉｘｕ／ＺＮＲＦ３－５５	５５％
ｃｉｘｕ／ＺＮＲＦ３－６	５２％
Ｃｉｘｕ／ｇＤ	－４２％
Ｃｉｘｕ／ＮＩＳＴ	２％

【表７】

表７：新規フォーマットの二重特異性抗体による表面ＩＧＦ１Ｒクリアランス

略称	１ｕｇ／ｍｌにおける％ＩＧＦ１Ｒクリアランス
２＋１　Ｃｉｘｕ－Ｃｉｘｕ／ＲＮＦ４３．３７．３９	４９％
２＋１　Ｃｉｘｕ－Ｃｉｘｕ／ＮＩＳＴ	３７％
２＋１　Ｉｓｔｉｒａ－Ｉｓｔｉｒａ－ＲＮＦ４３．３７．３９	４９％
２＋１　Ｉｓｔｉｒａ－Ｉｓｔｉｒａ／ＮＩＳＴ	７％
２＋１　ＲＮＦ４３－ＲＮＦ４３．３９．３９／Ｃｉｘｕ	５７％
２＋１　ＲＮＦ４３－ＲＮＦ４３．３９．３９／Ｉｓｔｉｒａ	－５％
２＋１　ＲＮＦ４３－ＲＮＦ４３．３９．３９／ＮＩＳＴ	４７％
ＲＮＦ４３－ＲＮＦ４３．ｈｓｃ３７．３９　ｈＩｇＧ１	３％
Ｃｉｘｕ－ＲＮＦ４３　Ｆｖ－ＩｇＧ	７５％
ＲＮＦ４３－Ｃｉｘｕ　Ｆｖ－ＩｇＧ	３０％
Ｉｓｔｉｒａ－ＲＮＦ４３　Ｆｖ－ＩｇＧ	７１％
ＲＮＦ４３－Ｉｓｔｉｒａ　Ｆｖ－ＩｇＧ	４０％
ｘＩＧＦ１Ｒ．Ｃｉｘｕ．ｈＩｇＧ１	１８％
ｘＩＧＦ１Ｒ．Ｉｓｔｉｒａ．ｈＩｇＧ１	４１％

【０２０９】

表５～７は、パーセント表面ＩＧＦ１Ｒ－ＨｉｂｉＴクリアランスを示している。表５は、ラットＣｉｘｕ／ＲＮＦ４３二重特異性抗体が、１μｇ／ｍＬの濃度でＨＴ２９における細胞表面ＩＧＦ１Ｒ－ＨｉｂｉＴクリアランスを誘発したことを示している。表６は、ラットＣｉｘｕ／ＺＮＲＦ３二重特異性抗体が、１μｇ／ｍＬの濃度でＨＴ２９における細胞表面ＩＧＦ１Ｒ－ＨｉｂｉＴクリアランスを誘発したことを示している。表７は、Ｆｖ－ＩｇＧおよび２＋１三重特異性フォーマットを含む新規フォーマット抗体が、１μｇ／ｍＬの濃度でＨＴ２９における細胞表面ＩＧＦ１Ｒ－ＨｉｂｉＴクリアランスを誘発したことを示している。

【０２１０】

実施例２２：ＮａｎｏＬｕｃ（登録商標）ルシフェラーゼ補完アッセイを用いたＩＧＦ１Ｒ表面クリアランスカイネティクスのモニタリング

ＨｉｂｉＴタグ化ＩＧＦ１Ｒ　ＨＴ２９細胞を、Ｃｏｒｎｉｎｇ（登録商標）９６ウェルＦｌａｔ　Ｃｌｅａｒ　Ｂｏｔｔｏｍ　Ｗｈｉｔｅ　Ｐｏｌｙｓｔｙｒｅｎｅ　ＴＣ処理マイクロプレートに１００，０００細胞／ウェルで一晩播種し、ＡＴＣＣ推奨培地中でインキュベートした。２日目に、１μｇ／ｍＬまたは１０μｇ／ｍＬの二重特異性抗体および新規フォーマット抗体をそれらの細胞に添加し、様々な時点：０、４、８、２４時間後までインキュベートした。ＩＧＦ１Ｒ－ＨｉｂｉＴの発光シグナルを、先の実施例の記載された説明に従ってＨｉｂｉＴ細胞外システムを用いて検出した。パーセントＩＧＦ１Ｒを、式％ＩＧＦ１Ｒ＝（１－（未処理サンプルＲＬＵ－処理サンプルＲＬＵ）／未処理サンプルＲＬＵ）＊１００を用いて計算した。種々の多重特異性抗体の評価は、異なる分解速度を示した（図１２Ａ～１２Ｆ）。

【０２１１】

実施例２３：細胞生存アッセイを伴うマルチプレックスＮａｎｏＬｕｃルシフェラーゼ

補完アッセイ
ＨｉＢｉＴタグ化ＩＧＦ１Ｒ　ＨＴ２９細胞をＣｏｒｎｉｎｇ（登録商標）９６ウェルＦｌａｔ　Ｃｌｅａｒ　Ｂｏｔｔｏｍ　Ｗｈｉｔｅ　Ｐｏｌｙｓｔｙｒｅｎｅ　ＴＣ処理マイクロプレートに１００，０００細胞／ウェルで一晩播種し、ＡＴＣＣ推奨培地中でインキュベートした。２日目に１μｇ／ｍＬの二重特異性抗体を細胞に添加し、２４時間インキュベートした。乳酸デヒドロゲナーゼを含む細胞培地を、ＬＤＨ細胞毒性アッセイ（Ｐｒｏｍｅｇａ）のために収集した後、ＨｉＢｉＴ細胞外検出試薬を添加した。約２～５μＬのその培地をＬＤＨ保存緩衝液で３００倍希釈し、次いで、等体積のＬＤＨ検出試薬と混合した。ＬＤＨ検出が最大となるように、ＬＤＨ溶解試薬を対照サンプルに添加した。その反応物を室温で３０～６０分間インキュベートし、ＧｌｏＭａｘ（登録商標）Ｄｉｓｃｏｖｅｒ　Ｍｉｃｒｏｐｌａｔｅ　Ｒｅａｄｅｒを１秒の積分時間で使用して発光シグナルを計測した。％細胞毒性は、以下の式を使用して計算した：％細胞毒性＝１００×（（実験ＬＤＨ放出－培地バックグラウンド）／（最大ＬＤＨ放出対照－培地バックグラウンド））。ＨｉＢｉＴ細胞外検出の後、細胞をＰＢＳで２回洗浄し、新鮮培地を補充した。次いで、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－ｇｌｏ（登録商標）試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ）を等体積で細胞に添加し、１０～３０分間インキュベートした後、ＧｌｏＭａｘ（登録商標）Ｄｉｓｃｏｖｅｒ　Ｍｉｃｒｏｐｌａｔｅ　Ｒｅａｄｅｒを用いて１秒の積分時間（Ｐｒｏｍｅｇａ）で発光検出を行った。様々な多重特異性抗体が、標的分解に対する可変的な影響を示したが、ＬＤＨアッセイによって測定された細胞死またはＣｅｌｌ　Ｔｉｔｅｒ－ｇｏによって測定された細胞数に対して影響は見られなかった（図１３Ａ～１３Ｃ）。

【０２１２】
実施例２４：ＮａｎｏＬｕｃ（登録商標）ルシフェラーゼ補完アッセイを使用したＩＧＦ１Ｒ分解の評価
ＨｉｂｉＴタグ化ＩＧＦ１Ｒ　ＨＴ２９細胞を、１００，０００細胞／ウェルで一晩播種し、次いで、１μｇ／ｍＬで様々な二重特異性抗体および新規フォーマット抗体で処理した。２４時間インキュベートした後、ＩＧＦ１Ｒ－ＨｉｂｉＴの総量を求めるためにそれらの細胞をＨｉｂｉＴ溶解検出試薬とともにインキュベートした。その溶解検出試薬は、ＬｇＢｉＴタンパク質を１：１００の比で、および基質を１：５０の比で、検出キットに供給されている所望の体積の検出緩衝液に希釈することによって調製された。溶解検出試薬との２０分間のインキュベーションの後、ＧｌｏＭａｘ（登録商標）Ｄｉｓｃｏｖｅｒ　Ｍｉｃｒｏｐｌａｔｅ　Ｒｅａｄｅｒを１秒の積分時間で使用して発光シグナルを計測した。パーセントＩＧＦ１Ｒを、先の実施例で述べた式を使用して計算した（図１４Ａ）。ウエスタンブロットも使用して、２４時間の抗体処理後のＩＧＦ１Ｒの総量を測定した。ＨＴ２９ＩＧＦ１Ｒ－ＨｉＢｉＴタグ化細胞および野生型細胞（ＷＴ）を、１μｇ／ｍＬで２４時間、記載のとおりの様々な抗体（１．Ｃｉｘｕ－ＲＮＦ４３　Ｆｖ－Ｉｇ、２．シズツムマブ／ＲＮＦ４３．ｈＳＣ３７．３９、３．Ｃｉｘｕ／ＮＩＳＴ、４．Ｃｉｘｕ／Ｃｉｘｕ）で処理した。未処理細胞（５．ＵＴ）を対照として使用した。２０μｇの総タンパク質を各レーンにロードし、標的タンパク質を、プロＩＧＦ１Ｒ（約２００ｋＤａ）とＩＧＦ１Ｒ（約９５　ｋＤａ）との両方を認識する抗ＩＧＦ１受容体抗体（Ａｂｃａｍ　ＥＰＲ１９３２２）でプロービングする。β－アクチンは、タンパク質ローディング対照として示されている（図１４Ｂ）。ウエスタンブロット解析は、ＨｉＢｉｔ株が、細胞内にあって分解を受けないプロ－ＩＧＦ１Ｒを主に有し、溶解性Ｈｉｂｉｔアッセイでは限定的な分解がもたらされることを示す。細胞外の成熟ＩＧＦ１Ｒは、ＷＴ　ＨＴ－２９細胞においてより豊富であり、ウエスタンブロットによって示されるようにリガーゼ二重特異性抗体によって効率的に分解される。

【０２１３】
実施例２５：ＩＧＦ１ＲおよびＥＧＦＲの分解増強のための三重特異性抗体
予備データは、２つの従来のノブ・イン・ホール二重特異性抗体（ＲＮＦ４３／ＣｉｘｕおよびＺＮＲＦ３／Ｃｉｘｕ二重特異性抗体）の組み合わせが、クリアランスの増加をもたらすことを示した。例えば、製造および対象への投与を容易にするためには、所望の

すべての抗原結合ドメインを有する単一分子を作製することが有利であり得るので、２＋１　ＦａｂＩｇＧフォーマットを使用することができる。図１５Ｄ～１５Ｇは、２＋１　ＦａｂＩｇＧフォーマットを使用した例示的な三重特異性抗体ディグレーダーを示している。ＲＮＦ４３（ＲＮＦ４３．３７．３９）、ＺＮＲＦ３（ＺＮＲＦ３－６）およびＩＧＦ１Ｒ（シズツムマブ）またはＥＧＦＲ（セツキシマブ）を標的化する三重特異性抗体を作製する。抗体フォーマットは、受容体チロシンキナーゼ抗体が内部位置に配置され、リガーゼ抗体が２つの外部位置に交互に配置されたＦａｂ－ＩｇＧ／ＩｇＧである。この配置は、各抗リガーゼ抗原結合ドメインへの近接性を最適化し得、分解効率をさらに改善し得る。Ｆａｂ－ＩｇＧ半抗体は、ＬＣアームの効率的な対合を可能にするＬＣ対合変異（Ｄｉｌｌｏｎ　ｅｔ　ａｌ．ｍＡｂｓ，９：２，２１３－２３０，２０１７）を組み込んでいる。このＦａｂＩｇＧおよびＩｇＧ半抗体は、当業者に周知の方法を用いてアセンブルされる。実施例５に記載された細胞表面クリアランスアッセイにおけるこれらの抗体の評価から、それらが、各々の実質的な発現を有する細胞において、対応する１＋１二重特異性抗体のいずれかよりも効率的にＩＧＦ１Ｒをクリアランスすることが見出される。

【０２１４】

実施例２６：二重特異性抗体の組み合わせ後のＩＧＦ１Ｒ表面クリアランスのモニタリング。

複数の二重特異性抗体の活性は、ＨＥＲ２、ＥＧＦＲおよびＩＧＦ１Ｒについて１００％未満のクリアランスで飽和を示した。本発明者らは、１つの標的を２つの異なるリガーゼで同時に対処することにより、異なる律速段階に起因してクリアランスを向上させることができるかもしれないと仮定した。この仮説を調べるために、ＨｉｂｉＴタグ化ＩＧＦ１Ｒ　ＨＴ２９細胞を、Ｃｏｒｎｉｎｇ（登録商標）９６ウェルＦｌａｔ　Ｃｌｅａｒ　Ｂｏｔｔｏｍ　Ｗｈｉｔｅ　Ｐｏｌｙｓｔｙｒｅｎｅ　ＴＣ処理マイクロプレートに１００，０００細胞／ウェルで一晩播種し、ＡＴＣＣ推奨培地中でインキュベートした。２日目に、１μｇ／ｍＬの単一の二重特異性抗体（ＩＧＦ１ＲとＺＮＲＦ３またはＲＮＦ４３とを標的化する）または２つの二重特異性抗体の組み合わせ（第１のものはＩＧＦ１ＲとＲＮＦ４３とを標的化し、第２のものはＩＧＦ１ＲとＺＮＲＦ３とを標的化する）を細胞に添加し、２４時間インキュベートした。ＩＧＦ１Ｒ－ＨｉｂｉＴの発光シグナルを、先の実施例の記載された説明に従ってＨｉｂｉＴ細胞外システムを用いて検出した。パーセントＩＧＦ１Ｒを、式％ＩＧＦ１Ｒ＝（１－（未処理サンプルＲＬＵ処理サンプルＲＬＵ）／未処理サンプルＲＬＵ）＊１００を用いて計算した。二重特異性抗体の２つの異なる組み合わせは、いずれかの個々の二重特異性抗体の飽和レベルよりも効率的なＩＧＦ１Ｒのクリアランスをもたらした（図１６）。

【０２１５】

実施例２７：複数のＣＲＣ株にわたるＩＧＦ１Ｒの分解

上に記載されたように発見されたＲＮＦ４３抗体およびＺＮＲＦ３抗体のサブセットを、それぞれのリガーゼおよびＩＧＦ１Ｒ（シズツムマブ）を標的化する二重特異性抗体に再フォーマットした。これらのリガーゼの活性を、ＤＬＤ１細胞および結腸がん細胞株の大きなパネル（図１８Ａ、Ｂ）においてＩＧＦ１Ｒのホールセル分解を駆動する能力によって評価した。注目すべきことに、ＫＭ－１２、ＲＫＯ、ＧＰ２ＤおよびＪＨＨ７細胞は、認識可能なリガーゼ発現を示さず、その結果として、陰性対照として役立つ（図１８Ｂ）。

【０２１６】

実施例２８：二価／二重特異性抗体処理時の標的のユビキチン化の評価

標的（ＩＧＦ１Ｒ）のユビキチン化に対する二重特異性抗体処理の影響を評価するために、親ＨＥＫ２９３Ｔ細胞またはＺＮＲＦ３野生型（ＷＴ）もしくはデルタＲＩＮＧ変異体（ΔＲＩＮＧ）のドキシサイクリン誘導性構築物を有するＨＥＫ２９３Ｔ細胞を、ＴＵＢＥ　２プルダウンに供し、サンプルをウエスタンブロット解析によって評価した。手短に言えば、１０００万個の細胞を、ドキシサイクリン（１μｇ／ｍｌまたは３１．２５ｎｇ／ｍｌ）の存在下の１０ｃｍディッシュにプレーティングして、それぞれＮ末端がｇＤ

でおよびＣ末端がＦＬＡＧでタグ化されたＺＮＲＦ３　ＷＴまたはＺＮＲＦ３Δ　ＲＩＮＧの発現を誘導した。２４時間のドキシサイクリン誘導の後、細胞を培地交換（＋ドキシサイクリン）に供し、ｇＤｘシズツムマブ（ＩＧＦ１Ｒ）二重特異性抗体（０．５μｇ／ｍｌ）で処理した。３７℃において２時間、二重特異性抗体で処理した後、細胞を５００μｌのＧＳＴ溶解緩衝液［２５ｍＭ　Ｔｒｉｓ・ＨＣｌ，ｐＨ　７．２、１５０ｍＭ　ＮａＣｌ、５ｍＭ　ＭｇＣｌ２、１％ＮＰ－４０および５％グリセロール、１％Ｈａｌｔプロテアーゼ＆ホスファターゼ阻害剤カクテル、５０　μＭ　ＰＲ－６１９、５　ｍＭ　１、１０フェナントロリン、１０　μＭ　ＭＧ１３２］に溶解した。清澄化した溶解産物を等分し、非特異的プルダウン評価のために２０　μｌ／サンプルの予洗済みＰｉｅｒｃｅ　ＨＡエピトープタグ抗体アガロースコンジュゲート（２－２．２．１４）（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ；ＲＥＦ　２６１８２）、またはポリユビキチン化タンパク質を濃縮するために２０　μｌ／サンプルの予洗済みアガロース－ＴＵＢＥ　２ビーズ（Ｌｉｆｅ　Ｓｅｎｓｏｒｓ；ＲＥＦ　ＵＭ４０２）のいずれかとインキュベートした。溶解産物－ビーズ混合物を４℃で２時間３０分間インキュベートした。投入サンプルについては、調製されたインキュベーション前のプルダウンサンプルから３０μｌを使用した。インキュベーションの後、ビーズを洗浄し、ウエスタンブロット解析用に調製した（図１９Ｂ）。

【０２１７】

さらに、ＩＧＦ１刺激後のＩＧＦ１Ｒユビキチン化（Ｒ＆Ｄ　ｓｙｓｔｅｍｓ；ＲＥＦ　２９１－Ｇ１）、二価抗体処理（シズツムマブＸシズツムマブ）、対照二重特異性抗体処理（シズツムマブＸＮＩＳＴ）またはリガーゼベースの二重特異性抗体処理（シズツムマブＸＲＮＦ４３－３５；シズツムマブＸＺＮＲＦ３－５５）をＨＴ２９細胞において評価した。簡潔には、２０００万個の細胞を１５ｃｍディッシュにプレーティングした。プレーティングの４８時間後に細胞を血清飢餓に供した。２２時間の血清飢餓の後、細胞を、培地交換（血清飢餓培地）と同時に二価または二重特異性抗体処理（１　μｇ／ｍｌ）に供した。細胞を３７℃で２時間１５分間インキュベートした。ＩＧＦ１刺激のために、細胞溶解の５分前に細胞を５０ｎｇ／ｍｌ　ＩＧＦ１で処理した。インキュベーションの後、細胞を８００　μｌのＰＢＳ中に掻爬し、細胞ペレットを１．２　ｍｌのＧＳＴ溶解緩衝液［２５　ｍＭ　Ｔｒｉｓ・ＨＣｌ，ｐＨ７．２、１５０ｍＭ　ＮａＣｌ、５ｍＭ　ＭｇＣｌ　２、１％ＮＰ－４０および５％グリセロール、１％Ｈａｌｔプロテアーゼおよびホスファターゼ阻害剤カクテル、１０ｍＭ　ＮＥＭ、１ｍＭ　ＰＭＳＦ］に再懸濁した。清澄化した溶解産物を等分し、非特異的ベイトタンパク質沈殿のためにウサギ（ＤＡ１Ｅ）ｍＡｂ　ＩｇＧ　ＸＰアイソタイプ対照（ｃｅｌｌ　ｓｉｇｎａｌｉｎｇ；ＲＥＦ　３９００）またはＩＧＦ１Ｒβ免疫沈降のためにＩＧＦ－１受容体β（Ｄ２３Ｈ３）ＸＰウサギｍＡｂ（ｃｅｌｌ　ｓｉｇｎａｌｉｎｇ；ＲＥＦ　９７５０）のいずれかにコンジュゲートされた２５　μｌ／サンプルの予洗済みＤｙｎａｂｅａｄｓプロテインＧ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ；ＲＥＦ　１０００４Ｄ）と１．８７　μｇ／サンプルでインキュベートした。溶解産物－ビーズ混合物を４℃で２４時間インキュベートした。投入サンプルについては、調製されたインキュベーション前のプルダウンサンプルから６０μｌを使用した。インキュベーションの後、ビーズを洗浄し、ウエスタンブロット解析用に調製した（図１９Ａ）。

【０２１８】

実施例２９：細胞株および標的にわたるリガーゼ活性要件の検証

実施例１０におけるＨＥＲ２について上に記載された主張を裏付けるために、本発明者らは、リガーゼ活性が追加の標的の分解にも必要であるかを探った。図２０において実証されているように、ＺＮＲＦ３からのＲＩＮＧドメインの欠失は、様々なＺＮＲＦ３／ＩＧＦ１Ｒ二重特異性抗体による処理後のリガーゼ二量体化の後にＩＧＦ１Ｒ分解を妨げた。さらに、本発明者らは、結腸がんの小さなサブセットにおける天然に存在するＲＮＦ４３変異を利用した。ＳＷ４８は、ＲＮＦ４３のＲＩＮＧドメイン内にフレームシフト欠失を有するが（図２１Ａ）、細胞表面リガーゼ発現を維持する（図２１Ｂ）ので、本発明者

らはＳＷ４８を選択した。この細胞株におけるＲＮＦ４３／ＩＧＦ１Ｒ二重特異性抗体の二量体化が、ＩＧＦ１Ｒレベルに影響を及ぼさなかったことから、ＲＮＦ４３のＲＩＮＧおよびｃ末端が、リガーゼ活性に必要であることが実証された。注目すべきことに、ＺＮＲＦ３／ＩＧＦ１Ｒ抗体を使用したとき、ＺＮＲＦ３は、なおもＩＧＦ１Ｒ分解に適格だった。この主張をさらに裏付けるために、本発明者らは、ＨＴ２９細胞においてＲＮＦ４３またはＺＮＲＦ３の両方について内因性リガーゼノックアウトを作製した（図２２Ａ）。予想通りに、ＲＮＦ４３　ＫＯのＲＮＦ４３／ＩＧＦ１Ｒ処理は、ＩＧＦ１Ｒレベルに影響を及ぼさなかったが、ＺＮＲＦ３／ＩＧＦ１Ｒ処理は、なおもその受容体を分解することができた。重要なことに、ＲＩＮＧノックアウトは、いずれのリガーゼ細胞表面発現にも影響を及ぼさなかったが（図２２Ａ　ＦＡＣＳパネル）、分解もレスキューされたことから、ＲＩＮＧ／Ｃ末端の存在が、いずれかのリガーゼの完全な分解能力に必要であることが実証された（図２２Ｂ）。

【０２１９】

興味深いことに、Ｅ１ユビキチン活性化酵素の阻害も分解をレスキューしたことから、本発明者らは、これがＩＧＦ１Ｒに対するリソソーム活性とプロテアソーム活性の両方に依存することを見出した（図２３）。これは、その受容体の分解にリソソーム活性のみが必要だったＨＥＲ２について観察されたものとは異なる。ゆえに、このデータは、分解経路が、リガーゼ自体ではなく標的によって規定されることを示唆している。

【０２２０】

実施例３０：細胞のシグナル伝達および増殖に対する分解の生物学的結果

受容体結合に対する分解の生物学的影響を、ＩＧＦ１Ｒシグナル伝達の調節に注目することによって評価した。ＺＮＲＦ３／ＩＧＦ１Ｒ二重特異性抗体で処理されたＳＷ４８は、大幅なＩＧＦ１Ｒ分解を示す。重要なことに、この分解はまた、ＩＧＦ１Ｒの２つの重要な下流エフェクターである、ＡＫＴ活性（ＡＫＴのリン酸化）の完全な喪失およびＳ６のリン酸化の減少によって明らかにされるように、さらなる下流のシグナル伝達にも影響を及ぼした（図２５Ａ）。重要なことに、ＡＫＴおよびＳ６活性の減少は、リガーゼ処理細胞では、二価のＩＧＦ１Ｒと比べて優れており、分解が古典的な遮断抗体よりも大幅な経路阻害をもたらすことが実証された。ＩＧＦ１Ｒシグナル伝達のこの減少はまた、ＺＮＲＦ３／ＩＧＦ１Ｒで処理されたＳＷ４８細胞における細胞増殖の減少によって証明されるように、機能的に変換された（図２５Ｂ、Ｃ）。上記と一致して、ＺＮＲＦ３　ＲＩＮＧ欠損ＨＴ　２９は、細胞増殖に影響を及ぼさなかったが、ＩＧＦ１Ｒに二量体化されたＷＴ　ＺＮＲＦ３は、これらの細胞においてより遅い増殖をもたらしたので、リガーゼドメインは、細胞増殖に影響を及ぼすために必要だった（図２６Ａ～Ｄ）。

【０２２１】

実施例３１：追加の基質の内因性分解

ＰＤ－Ｌ１受容体と上に記載された例示的なリガーゼ抗体とを標的化する二重特異性抗体を作製する。図２７に示されているように、ＳＷ４８細胞をＺＮＲＦ３／ＰＤＬ１で処理すると、ＰＤ－Ｌ１の顕著かつほぼ完全な分解が明らかになったことから、複数の基質にわたる分解の幅が実証された。

【０２２２】

前述の発明は、理解を明確にするために、例証および例示によっていくらか詳細に説明されてきたが、これらの説明および例示は、本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。本明細書中に引用されるすべての特許および科学文献の開示は、その全体が参照により明示的に援用される。

【０２２３】

実施例３２．インビボ評価

ＰＲＯＴＡＢ技術の魅力的な利点は、インビボ活性を制限することができる小分子細胞内ディグレーダーが共有する課題（例えば、限られたバイオアベイラビリティおよび細胞透過性）を克服し得ることである。

【０２２４】

およそ10^6個のＳＷ４８細胞をＰＢＳ基礎培地に再懸濁し、２００μｌの最終体積になるように５０％マトリゲル（Ｃｏｒｎｉｎｇ）と混和し、ＮＳＧマウス（ＮＯＤ．Ｃｇ－ＰｒｋｄｃｓｃｉｄＩｌ２ｒｇｔｍ１Ｗｊｌ／ＳｚＪ（ＮＳＧ）（コロニー　００５５５７）の左側腹部に皮下注射した。マウスは、Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙから購入した。実験には、６～１２週齢の雌を用いた。腫瘍寸法を、ノギスを用いて計測し、腫瘍体積を０．５２３×長さ×幅×幅として計算した。動物を以下の基準に従って人道的に安楽死させた：持続的な苦痛もしくは疼痛の臨床徴候、有意な体重減少（＞２０％）、２，５００mm^3を超える腫瘍サイズ、または腫瘍が潰瘍化した場合。Ｉｎｓｔｉｔｕｔｉｏｎａｌ　Ａｎｉｍａｌ　Ｃａｒｅ　ａｎｄ　Ｕｓｅ　Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅ（ＩＡＣＵＣ）が許容する最大腫瘍サイズは３，０００mm^3であり、いずれの実験においてもこの限界を超えなかった。腫瘍が約４００mm^3に達したら、動物を無作為化して、ＰＲＯＴＡＢの単回腹腔内注射を行った。注射の７２時間後にすべてのマウスを安楽死させ、さらなる処理のために腫瘍を回収した。

【０２２５】

内腔埋め込み手技は以前に説明されている（ｄｅ　Ｓｏｕｓａ　Ｅ　Ｍｅｌｏ　Ｆ　ｅｔ　ａｌ．Ｍｏｄｅｌｉｎｇ　Ｃｏｌｏｒｅｃｔａｌ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｐｒｏｇｒｅｓｓｉｏｎ　Ｔｈｒｏｕｇｈ　Ｏｒｔｈｏｔｏｐｉｃ　Ｉｍｐｌａｎｔａｔｉｏｎ　ｏｆ　Ｏｒｇａｎｏｉｄｓ．Ｍｅｔｈｏｄｓ　Ｍｏｌ　Ｂｉｏｌ　２１７１，３３１－３４６（２０２０））。簡潔には、マウスをイソフルラン吸入によって麻酔し、０．０５～０．１ｍｇ／ｋｇのブプレノルフィンを腹腔内（ｉ．ｐ．）に注射した。平滑末端化した止血鉗子（Ｍｉｃｒｏ－Ｍｏｓｑｕｉｔｏ，Ｎｏ．１３０１０－１２，Ｆｉｎｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　Ｔｏｏｌｓ））を肛門に約１ｃｍ挿入した。その止血鉗子を粘膜に向かって傾け、わずかに開き、最初の切痕まで止血鉗子を閉じることによって単一の粘膜ひだを掴むことができるようにした。止血鉗子を肛門から後退させて、掴んだ肱置粘膜を露出させた。ＰＢＳ中の５０％マトリゲル（Ｃｏｒｎｉｎｇ）と混合された５０，０００個の細胞を含む１０μＬの溶液を結腸粘膜に直接注射した。脱出を反転させた後、止血鉗子を解放した。

【０２２６】

インビボ活性をＳＷ４８腫瘍担持マウスにおいて評価した（図３０）。図３０の上部は、インビボにおける、シクスツズマブ（抗ＩＧＦ１Ｒ）ベースの二価抗体、ＮＩＳＴ＊ＩＧＦ１Ｒ（Ｃｉｘｕ）二重特異性抗体または記載のＺＮＲＦ３＊ＩＧＦ１Ｒ（Ｃｉｘｕ）二重特異性ＰＲＯＴＡＢの効果を解析するために使用されたＳＷ４８異種移植モデルの模式図を示している。ＳＷ４８植え込みの３週間後、動物を抗体治療に供した。抗体治療の７２時間後に腫瘍を収集し、ホモジナイズし、生化学的に解析した。

【０２２７】

図３０の下部は、未治療（－）のままのマウス、またはＣｉｘｕ二価抗体、ＮＩＳＴ＊ＩＧＦ１Ｒ（Ｃｉｘｕ）もしくはＺＮＲＦ３－５５＊ＩＧＦ１Ｒ（Ｃｉｘｕ）二重特異性ＰＲＯＴＡＢに７２時間供したマウスに由来するＳＷ４８インビボ腫瘍溶解産物のウエスタンブロット解析を示している。データは、１処理群あたり４匹の動物の代表である。内因性ＩＧＦ１Ｒβレベルを検出した。ＧＡＰＤＨをローディング対照として使用した。

【０２２８】

結果は、単回用量のＺＮＲＦ３ベースのＩＧＦ１Ｒ　ＰＲＯＴＡＢがＩＧＦ１Ｒの実質的な分解を駆動したことを実証している。興味深いことに、ＩＧＦ１Ｒ分解は、最高用量において部分的に抑制されたことから（図３０）、いくつかのＰＲＯＴＡＣで報告されているフック効果が示唆された（Ｋａｎｎｔ　Ａ　ｅｔ　ａｌ．Ｅｘｐａｎｄｉｎｇ　ｔｈｅ　ａｒｓｅｎａｌ　ｏｆ　Ｅ３　ｕｂｉｑｕｉｔｉｎ　ｌｉｇａｓｅｓ　ｆｏｒ　ｐｒｏｘｉｍｉｔｙ－ｉｎｄｕｃｅｄ　ｐｒｏｔｅｉｎ　ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ．Ｃｅｌｌ　Ｃｈｅｍ　Ｂｉｏｌ　２８，１０１４－１０３１．（２０２１）；Ｋｈａｎ，Ｓ　ｅｔ　ａｌ．ＰＲＯｔｅｏｌｙｓｉｓ　ＴＡｒｇｅｔｉｎｇ　Ｃｈｉｍｅｒａｓ（ＰＲＯＴＡＣｓ）ａｓ　ｅｍｅｒｇｉｎｇ　ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ　ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ．Ｏｎｃｏｇｅｎｅ　３９，４９０９－４９２４（２０２０））。

【０２２９】

ＩＶ．配列

下記の表は、本開示で参照される例示的な配列を提供している。

[表]

配列番号	説明	配列
1	ｇＤ．ｇＤ．ｍＩｇＧ２ａ．ＬＡＬＡＰＧ．ＡＶ－ホール（シグナルペプチド（ＳＰ）を含む重鎖（ＨＣ）ＤＮＡ）	ＡＴＧＧＧＡＴＧＧＴＣＡＴＧＴＡＴＣＡＴＣＣＴＴＴＴＴＣＴＡＧＴＡＧ ＣＡＡＣＴＧＣＡＡＣＣＧＧＴＧＴＡＣＡＴＴＣＡＧＡＧＧＴＴＣＡＧＣＴ ＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＣＧＧＴＧＧＣＣＴＧＧＴＧＣＡＧＣＣＡＧＧＧ ＧＧＣＴＣＡＣＴＣＣＧＴＴＴＧＴＣＣＴＧＴＧＣＣＧＣＴＴＣＴＧＧＣＴ ＡＣＴＣＣＡＴＣＡＣＣＴＣＣＧＡＣＴＴＴＧＣＣＴＧＧＡＡＣＴＧＧＧＴ ＣＣＧＴＣＡＧＧＣＣＣＣＧＧＧＴＡＡＧＧＧＣＣＴＧＧＡＡＴＧＧＧＴＴ ＧＧＡＴＡＣＡＴＴＡＧＴＴＡＣＴＣＴＧＧＡＡＣＣＡＣＴＡＧＣＴＡＴＡ ＡＣＣＣＴＡＧＣＣＴＧＡＡＧＴＣＣＣＧＴＡＴＣＡＣＴＡＴＡＡＧＴＣＧ ＣＧＡＣＡＡＴＴＣＣＡＡＡＡＡＣＡＣＡＴＴＣＴＡＣＣＴＧＣＡＧＡＴＧ ＡＡＣＡＧＣＣＴＧＣＧＴＧＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣＴＧＣＣＧＴＣＴＡＴＴ ＡＴＴＧＴＧＣＴＣＧＡＧＡＡＡＡＣＴＡＣＴＡＴＧＧＣＣＧＴＴＣＴＣＡ ＣＧＴＴＧＧＧＴＡＣＴＴＣＧＡＣＧＴＣＴＧＧＧＧＴＣＡＡＧＧＡＡＣＣ ＣＴＧＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＴＧＣＣＡＡＡＡＣＡＡＣＡＧＣＣＣ ＣＡＴＣＧＧＴＣＴＡＴＣＣＡＣＴＧＧＣＴＣＣＴＧＴＧＴＧＴＧＧＡＧＡ ＴＡＣＡＡＣＴＧＧＣＴＣＣＴＣＧＧＴＧＡＣＴＣＴＡＧＧＡＴＧＣＣＴＧ ＧＴＣＡＡＧＧＧＴＴＡＴＴＴＣＣＣＴＧＡＧＣＣＡＧＴＧＡＣＣＴＴＧＡ ＣＣＴＧＧＡＡＣＴＣＴＧＧＡＴＣＣＣＴＧＴＣＣＡＧＴＧＧＴＧＴＧＣＡ ＣＡＣＣＴＴＣＣＣＡＧＣＴＧＴＣＣＴＧＣＡＧＴＣＴＧＡＣＣＴＣＴＡＣ ＡＣＣＣＴＣＡＧＣＡＧＣＴＣＡＧＴＧＡＣＴＧＴＡＡＣＧＴＣＧＡＧＣＡ ＣＣＴＧＧＣＣＣＡＧＣＣＡＧＴＣＣＡＴＣＡＣＣＴＧＣＡＡＴＧＴＧＧＣ ＣＣＡＣＣＣＧＧＣＡＡＧＣＡＧＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡＡＡ ＡＴＴＧＡＧＣＣＣＡＧＡＧＧＡＣＣＣＡＣＡＡＴＣＡＡＧＣＣＣＴＧＴＣ ＣＴＣＣＡＴＧＣＡＡＡＴＧＣＣＣＡＧＣＡＣＣＴＡＡＣＧＣＣＧＣＧＧＧ ＴＧＧＡＣＣＡＴＣＣＧＴＣＴＴＣＡＴＣＴＴＣＣＣＴＣＣＡＡＡＧＡＴＣ ＡＡＧＧＡＴＧＴＡＣＴＣＡＴＧＡＴＣＴＣＣＣＴＧＡＧＣＣＣＣＡＴＡＧ ＴＣＡＣＡＴＧＴＧＴＧＧＴＧＧＴＧＧＡＴＧＴＧＡＧＣＧＡＧＧＡＴＧＡ ＣＣＣＡＧＡＴＧＴＣＣＡＧＡＴＣＡＧＣＴＧＧＴＴＴＧＴＧＡＡＣＡＡＣ ＧＴＧＧＡＡＧＴＡＣＡＣＡＣＡＧＣＴＣＡＧＡＣＡＣＡＡＡＣＣＣＣＡＴＡ ＧＡＧＡＧＧＡＴＴＡＣＡＡＣＡＧＴＡＣＴＣＴＡＣＧＣＧＴＧＧＴＣＡＧ ＴＧＣＣＣＴＣＣＣＣＡＴＣＣＡＧＣＡＣＣＡＧＧＡＣＴＧＧＡＴＧＡＧＴ ＧＧＣＡＡＧＧＡＧＴＴＣＡＡＡＴＧＣＡＡＧＧＴＣＡＡＣＡＡＣＡＡＡＧ ＡＣＣＴＣＧＧＡＧＣＧＣＣＣＡＴＣＧＡＧＡＧＡＡＣＣＡＴＣＴＣＡＡＡ ＡＣＣＣＡＡＡＧＧＧＴＣＡＧＴＡＡＧＡＧＣＴＣＣＡＣＡＧＧＴＡＴＡＴ ＧＴＣＴＴＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＧＡＡＧＡＡＧＡＧＡＴＧＡＣＴＡＡＧＡ ＡＡＣＡＧＧＴＣＡＣＴＣＴＧＡＣＣＴＧＣＧＣＴＧＴＣＡＣＡＧＡＣＴＴ ＣＡＴＧＣＣＴＧＡＡＧＡＣＡＴＴＴＡＣＧＴＧＧＡＧＴＧＧＡＣＣＡＡＣ ＡＡＣＧＧＧＡＡＡＡＣＡＧＡＧＣＴＡＡＡＣＴＡＣＡＡＧＡＡＣＡＣＴＧ ＡＡＣＣＡＧＴＣＣＴＧＧＡＣＴＣＴＧＡＴＧＧＴＴＣＴＴＡＣＴＴＣＡＴ ＧＧＴＴＡＧＣＡＡＧＣＴＧＡＧＡＧＴＧＧＡＡＡＡＧＡＡＧＡＡＣＴＧＧ ＧＴＧＧＡＡＡＧＡＡＡＴＡＧＣＴＡＣＴＣＣＴＧＴＴＣＡＧＴＧＧＴＣＣ ＡＣＧＡＧＧＧＴＣＴＧＣＡＣＡＡＴＣＡＣＣＡＣＡＣＧＡＣＴＡＡＧＡＧ ＣＴＴＣＴＣＣＣＧＧＡＣＴＣＣＧＧＧＴＡＡＡＴＧＡ
2	ｇＤ．ｇＤ．ｍＩｇＧ２ａ．ＬＡＬＡＰＧ．ＡＶ－ホール（ＳＰを含む軽鎖（ＬＣ）ＤＮＡ）	ＡＴＧＧＧＡＴＧＧＴＣＡＴＧＴＡＴＣＡＴＣＣＴＴＴＴＴＣＴＡＧＴＡＧ ＣＡＡＣＴＧＣＡＡＣＴＧＧＡＧＴＡＣＡＴＴＣＡＧＡＴＡＴＣＣＡＧＡＴ ＧＡＣＣＣＡＧＴＣＣＣＣＧＡＧＣＴＣＣＣＴＧＴＣＣＧＣＣＴＣＴＧＴＧ ＧＧＣＧＡＴＡＧＧＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＣＴＧＣＣＧＴＧＣＣＡＧＴＧ ＣＧＴＣＴＧＴＣＧＡＣＡＧＣＴＡＴＧＧＴＡＡＣＡＧＣＴＴＣＡＴＣＣＡ ＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＡＡＡＡＧＣＴＣＣＧＡＡＡ

配列番号	説明	配列
		CTACTGATTTACCGGGCCTCGGACCTGGAGTCTG GAGTCCCTTCTCGCTTCTCTGGATCCGGTTCTGG GACGGATTTCACTCTGACCATCAGCAGTCTGCAG CCAGAAGACTTCGCAACTTATTACTGTCAGCAAA ATTACGCGGATCCGTTCACATTTGGACAGGGTAC CAAGGTGGAGATCAAGCGCGCTGATGCTGCACCA ACTGTATCCATCTTCCCACCATCCAGTGAGCAGT TAACATCTGGAGGTGCCTCAGTCGTGTGCTTCTT GAACAACTTCTACCCCAAAGACATCAATGTCAAG TGGAAGATTGATGGCAGTGAACGACAAAATGGCG TCCTGAACAGTTGGACTGATCAGGACAGCAAAGA CAGCACCTACAGCATGAGCAGCACCCTCACGTTG ACCAAGGACGAGTATGAACGACATAACAGCTATA CCTGTGAGGCCACTCACAAGACATCAACTTCACC CATTGTCAAGAGCTTCAACAGGAATGAGTGTTGA
3	gD.gD.mIgG2a.LALAPG.AV－ホール重鎖（成熟配列）	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYSIT SDFAWNWVRQ APGKGLEWVG YISYSGTTSY NPSLKSRITI SRDNSKNTFY LQMNSLRAED TAVYYCAREN YYGRSHVGYF DVWGQGTLVT VSSAKTTAPS VYPLAPVCGD TTGSSVTLGC LVKGYFPEPV TLTWNSGSLS SGVHTFPAVL QSDLYTLSSS VTVTSSTWPS QSITCNVAHP ASSTKVDKKI EPRGPTIKPC PPCKCPAPNA AGGPSVFIFP PKIKDVLMIS LSPIVTCVVV DVSEDDPDVQ ISWFVNNVEV HTAQTQTHRE DYNSTLRVVS ALPIQHQDWM SGKEFKCKVN NKDLGAPIER TISKPKGSVR APQVYVLPPP EEEMTKKQVT LTCAVTDFMP EDIYVEWTNN GKTELNYKNT EPVLDSDGSY FMVSKLRVEK KNWVERNSYS CSVVHEGLHN HHTTKSFSRT PGK
4	gD.gD.mIgG2a.LALAPG.AV－ホール軽鎖（成熟配列）	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASASVD SYGNSFIHWY QQKPGKAPKL LIYRASDLES GVPSRFSGSG SGTDFTLTIS SLQPEDFATY YCQQNYADPF TFGQGTKVEI KRADAAPTVS IFPPSSEQLT SGGASVVCFL NNFYPKDINV KWKIDGSERQ NGVLNSWTDQ DSKDSTYSMS STLTLTKDEY ERHNSYTCEA THKTSTSPIV KSFNRNEC
5	xRNF43.hSC37.39.mIgG2a.LALAPG.AV－ホール.AX（SPを含むHC DNA）	ATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTTCTAGTAG CAACTGCAACCGGTGTACATTCACAGGTGCAGCT GGTGCAGTCCGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCCGGC GCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCT ACACCTTCACCACCTACACCATCCACTGGGTGAG GCAGGCCCCCGGCCAGGGCCTGGAGTGGATGGGC TACATCAACCCCAGGTCCGGCTACACCGAGTACA ACCAGAAGTTCCAGGACAGGGTGACCATGACCAG GGACACCTCCACCTCCACCGTGTACATGGAGCTG

配列番号	説明	配列
		TCCTCCCTGAGGTCCGAGGACACCGCCGTGTACT ACTGCGCCAGGTCCTACGAGTTCTGGGGCCAGGG CACCACCGTGACCGTCTCGAGTGCCAAAACAACA GCCCCATCGGTCTATCCACTGGCTCCTGTGTGTG GAGATACAACTGGCTCCTCGGTGACTCTAGGATG CCTGGTCAAGGGTTATTTCCCTGAGCCAGTGACC TTGACCTGGAACTCTGGATCCCTGTCCAGTGGTG TGCACACCTTCCCAGCTGTCCTGCAGTCTGACCT CTACACCCTCAGCAGCTCAGTGACTGTAACGTCG AGCACCTGGCCCAGCCAGTCCATCACCTGCAATG TGGCCCACCCGGCAAGCAGCACCAAGGTGGACAA GAAAATTGAGCCCAGAGGACCCACAATCAAGCCC TGTCCTCCATGCAAATGCCCAGCACCTAACGCCG CGGGTGGACCATCCGTCTTCATCTTCCCTCCAAA GATCAAGGATGTACTCATGATCTCCCTGAGCCCC ATAGTCACATGTGTGGGTGGTGGATGTGAGCGAGG ATGACCCAGATGTCCAGATCAGCTGGTTTGTGAA CAACGTGGAAGTACACACAGCTCAGACACAAACC CATAGAGAGGATTACAACAGTACTCTACGCGTGG TCAGTGCCCTCCCCATCCAGCACCAGGACTGGAT GAGTGGCAAGGAGTTCAAATGCAAGGTCAACAAC AAAGACCTCGGAGCGCCCATCGAGAGAACCATCT CAAAACCCAAAGGGTCAGTAAGAGCTCCACAGGT ATATGTCTTGCCTCCACCAGAAGAAGAGATGACT AAGAAACAGGTCACTCTGACCTGCGCTGTCACAG ACTTCATGCCTGAAGACATTTACGTGGAGTGGAC CAACAACGGGAAAACAGAGCTAAACTACAAGAAC ACTGAACCAGTCCTGGACTCTGATGGTTCTTACT TCATGGTTAGCAAGCTGAGAGTGGAAAAGAAGAA CTGGGTGGAAAGAAATAGCTACTCCTGTTCAGTG GTCCACGAGGGTCTGCACAATCACCACACGACTA AGAGCTTCTCCCGGACTCCGGGTAAATGA
6	xRNF43.hSC37.39.mIgG2a.LALAPG.AV－ホール.AX（SPを含むLC DNA）	ATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTTCTAGTAG CAACTGCAACCGGTGTACATTCAGAGATCGTGAT GACCCAGTCCCCCCGCCACCCTGTCCGTGTCCCCC GGCGAGAGGGCCCACCCTGTCCTGCAAGGCCTCCC AGAACGTGGGCATCAACGTGGCCTGGTATCAGCA GAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGGGCCCTGATCTAC TCCGCCTCCTACAGGTACTCCGGCATCCCCGCCA GGTTCTCCGGCTCCGGCTCCGGCACCGAGTTCAC CCTGACCATCTCCTCCCTGCAGTCCGAGGACTTC GCCGTGTACTACTGCCACCAGTACAAGACCTACC CCTACACCTTCGGCGGCGGTACCAAGCTGGAGAT CAAGCGCGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATC TTCCCACCATCCAGTGAGCAGTTAACATCTGGAG GTGCCTCAGTCGTGTGCTTCTTGAACAACTTCTA CCCCAAAGACATCAATGTCAAGTGGAAGATTGAT GGCAGTGAACGACAAAATGGCGTCCTGAACAGTT

配列番号	説明	配列
		GGACTGATCAGGACAGCAAAGACAGCACCTACAG CATGAGCAGCACCCTCACGTTGACCAAGGACGAG TATGAACGACATAACAGCTATACCTGTGAGGCCA CTCACAAGACATCAACTTCACCCATTGTCAAGAG CTTCAACAGGAATGAGTGTTG
7	xRNF43. hSC37.3 9.mIgG2 a.LALAP G.AV－ホー ル.AX成熟H C	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT TYTIHWVRQA PGQGLEWMGY INPRSGYTEY NQKFQDRVTM TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARSY EFWGQGTTVT VSSAKTTAPS VYPLAPVCGD TTGSSVTLGC LVKGYFPEPV TLTWNSGSLS SGVHTFPAVL QSDLYTLSSS VTVTSSTWPS QSITCNVAHP ASSTKVDKKI EPRGPTIKPC PPCKCPAPNA AGGPSVFIFP PKIKDVLMIS LSPIVTCVVV DVSEDDPDVQ ISWFVNNVEV HTAQTQTHRE DYNSTLRVVS ALPIQHQDWM SGKEFKCKVN NKDLGAPIER TISKPKGSVR APQVYVLPPP EEEMTKKQVT LTCAVTDFMP EDIYVEWTNN GKTELNYKNT EPVLDSDGSY FMVSKLRVEK KNWVERNSYS CSVVHEGLHN HHTTKSFSRT PGK
8	xRNF43. hSC37.3 9.mIgG2 a.LALAP G.AV－ホー ル.AX成熟L C	EIVMTQSPAT LSVSPGERAT LSCKASQNVG INVAWYQQKP GQAPRALIYS ASYRYSGIPA RFSGSGSGTE FTLTISSLQS EDFAVYYCHQ YKTYPYTFGG GTKLEIKRAD AAPTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT STSPIVKSFN RNEC
9	NIST.mI gG2a.LA LAPG.AV －ホール（SP を含むHC DN A）	ATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTTCTAGTAG CAACTGCAACCGGTGTACATTCACAGGTGACCCT GAGGGAGTCCGGCCCCGCCCTGGTGAAGCCCACC CAGACCCTGACCCTGACCTGCACCTTCTCCGGCT TCTCCCTGTCCACCGCCGGCATGTCCGTGGGCTG GATCAGGCAGCCCCCCGGCAAGGCCCTGGAGTGG CTGGCCGACATCTGGTGGGACGACAAGAAGCACT ACAACCCCTCCCTGAAGGACAGGCTGACCATCTC CAAGGACACCTCCAAGAACCAGGTGGTGCTGAAG GTGACCAACATGGACCCCGCCGACACCGCCACCT ACTACTGCGCCAGGGACATGATCTTCAACTTCTA CTTCGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACC GTCTCGAGTGCCAAAACAACAGCCCCATCGGTCT ATCCACTGGCTCCTGTGTGTGGAGATACAACTGG CTCCTCGGTGACTCTAGGATGCCTGGTCAAGGGT TATTTCCCTGAGCCAGTGACCTTGACCTGGAACT CTGGATCCCTGTCCAGTGGTGTGCACACCTTCCC AGCTGTCCTGCAGTCTGACCTCT ACACCCTCAGCAGCTCAGTGACTGTAACGTCGAG CACCTGGCCCAGCCAGTCCATCACCTGCAATGTG

配列番号	説明	配列
		GCCCACCCGGCAAGCAGCACCAAGGTGGACAAGA AAATTGAGCCCAGAGGACCCACAATCAAGCCCTG TCCTCCATGCAAATGCCCAGCACCTAACGCCGCG GGTGGACCATCCGTCTTCATCTTCCCTCCAAAGA TCAAGGATGTACTCATGATCTCCCTGAGCCCCAT AGTCACATGTGTGGTGGTGGATGTGAGCGAGGAT GACCCAGATGTCCAGATCAGCTGGTTTGTGAACA ACGTGGAAGTACACACAGCTCAGACACAAAACCCA TAGAGAGGATTACAACAGTACTCTACGCGTGGTC AGTGCCCTCCCCATCCAGCACCAGGACTGGATGA GTGGCAAGGAGTTCAAATGCAAGGTCAACAACAA AGACCTCGGAGCGCCCATCGAGAGAACCATCTCA AAACCCAAAGGGTCAGTAAGAGCTCCACAGGTAT ATGTCTTGCCTCCACCAGAAGAAGAGATGACTAA GAAACAGGTCACTCTGACCTGCGCTGTCACAGAC TTCATGCCTGAAGACATTTACGTGGAGTGGACCA ACAACGGGAAAACAGAGCTAAACTACAAGAACAC TGAACCAGTCCTGGACTCTGATGGTTCTTACTTC ATGGTTAGCAAGCTGAGAGTGGAAAAGAAGAACT GGGTGGAAAGAAATAGCTACTCCTGTTCAGTGGT CCACGAGGGTCTGCACAATCACCACACGACTAAG AGCTTCTCCCGGACTCCGGGTAAATGA
10	NIST.mIgG2a.LALAPG.AV－ホール（SPを含むLC DNA）	ATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTTCTAGTAG CAACTGCAACCGGTGTACATTCAGACATCCAGAT GACCCAGTCCCCCTCCACCCTGTCCGCCTCCGTG GGCGACAGGGTGACCATCACCTGCTCCGCCTCCT CCAGGGTGGGCTACATGCACTGGTATCAGCAGAA GCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGAC ACCTCCAAGCTGGCCTCCGGCGTGCCCTCCAGGT TCTCCGGCTCCGGCTCCGGCACCGAGTTCACCCT GACCATCTCCTCCCTGCAGCCCGACGACTTCGCC ACCTACTACTGCTTCCAGGGCTCCGGCTACCCCT TCACCTTCGGCGGCGGTACCAAGGTGGAGATCAA GCGCGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATCTTC CCACCATCCAGTGAGCAGTTAACATCTGGAGGTG CCTCAGTCGTGTGCTTCTTGAACAACTTCTACCC CAAAGACATCAATGTCAAGTGGAAGATTGATGGC AGTGAACGACAAAATGGCGTCCTGAACAGTTGGA CTGATCAGGACAGCAAAGACAGCACCTACAGCAT GAGCAGCACCCTCACGTTGACCAAGGACGAGTAT GAACGACATAACAGCTATACCTGTGAGGCCACTC ACAAGACATCAACTTCACCCATTGTCAAGAGCTT CAACAGGAATGAGTGTTGA
11	NIST.mIgG2a.LALAPG.AV－ホール（HC成熟）	QVTLRESGPA LVKPTQTLTL TCTFSGFSLS TAGMSVGWIR QPPGKALEWL ADIWWDDKKH YNPSLKDRLT ISKDTSKNQV VLKVTNMDPA DTATYYCARD MIFNFYFDVW GQGTTVTVSS AKTTAPSVYP LAPVCGDTTG SSVTLGCLVK

配列番号	説明	配列
		GYFPEPVTLT WNSGSLSSGV HTFPAVLQSD LYTLSSSVTV TSSTWPSQSI TCNVAHPASS TKVDKKIEPR GPTIKPCPPC KCPAPNAAGG PSVFIFPPKI KDVLMISLSP IVTCVVVDVS EDDPDVQISW FVNNVEVHTA QTQTHREDYN STLRVVSALP IQHQDWMSGK EFKCKVNNKD LGAPIERTIS KPKGSVRAPQ VYVLPPPEEE MTKKQVTLTC AVTDFMPEDI YVEWTNNGKT ELNYKNTEPV LDSDGSYFMV SKLRVEKKNW VERNSYSCSV VHEGLHNHHT TKSFSRTPG
12	NIST.mIgG2a.LALAPG.AV－ホール（LC成熟）	DIQMTQSPST LSASVGDRVT ITCSASSRVG YMHWYQQKPG KAPKLLIYDT SKLASGVPSR FSGSGSGTEF TLTISSLQPD DFATYYCFQG SGYPFTFGGG TKVEIKRADA APTVSIFPPS SEQLTSGGAS VVCFLNNFYP KDINVKWKID GSERQNGVLN SWTDQDSKDS TYSMSSTLTL TKDEYERHNS YTCEATHKTS TSPIVKSFNR NEC
13	HER2.4D5VH－mIgG2aCH1－4D5VH.mIgG2a.LALAPG.ノブ（SPを含むHC DNA）	ATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTTCTAGTAG CAACTGCAACCGGTGTACATTCAGAAGTTCAGCT GGTGGAGTCTGGCGGTGGCCTGGTGCAGCCAGGG GGCTCACTCCGTTTGTCCTGTGCAGCTTCTGGCT TCAACATTAAAGACACCTATATACACTGGGTGCG TCAGGCCCCGGGTAAGGGCCTGGAATGGGTTGCA AGGATTTATCCTACGAATGGTTATACTAGATATG CCGATAGCGTCAAGGGCCGTTTCACTATAAGCGC AGACACATCCAAAAACACAGCCTACCTGCAGATG AACAGCCTGCGTGCTGAGGACACTGCCGTCTATT ATTGTTCTAGATGGGGAGGGGACGGCTTCTATGC TATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCCTGGTCACC GTCTCGAGTGCCAAGACCACCGCCCCCAGCGTGT ACCCCCTGGCCCCCGTGTGCGGCGACACCACCGG CAGCAGCGTGACCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGGC TACTTCCCCGAGCCCGTGACCCTGACCTGGAACA GCGGCAGCCTGAGCAGCGGCGTGCACACCTTCCC CGCCGTGCTGCAGAGCGACCTGTACACCCTGAGC AGCAGCGTGACCGTGACCAGCAGCACCTGGCCCA GCCAGAGCATCACCTGCAACGTGGCCCACCCCGC CAGCAGCACCAAGGTGGACAAGAAGATCGAGCCC AGAGGCCCCACCATCAAGCCCGAGGTGCAGCTGG TGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCGG CAGCCTGAGACTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTC AACATCAAGGACACCTACATCCACTGGGTGAGAC AGGCCCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCAG AATCTACCCCACCAACGGCTACACCAGATACGCC GACAGCGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCGCCG ACACCAGCAAGAACACCGCCTACCTGCAGATGAA CAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTAC

配列番号	説明	配列
		TGCAGCAGATGGGGCGGCGACGGCTTCTACGCCA TGGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGT CTCGAGTGCCAAAACAACAGCCCCATCGGTCTAT CCACTGGCTCCTGTGTGTGGAGATACAACTGGCT CCTCGGTGACTCTAGGATGCCTGGTCAAGGGTTA TTTCCCTGAGCCAGTGACCTTGACCTGGAACTCT GGATCCCTGTCCAGTGGTGTGCACACCTTCCCAG CTGTCCTGCAGTCTGACCTCTACACCCTCAGCAG CTCAGTGACTGTAACGTCGAGCACCTGGCCCAGC CAGTCCATCACCTGCAATGTGGCCCACCCGGCAA GCAGCACCAAGGTGGACAAGAAAATTGAGCCCAG AGGACCCACAATCAAGCCCTGTCCTCCATGCAAA TGCCCAGCACCTAACGCCGCGGGTGGACCATCCG TCTTCATCTTCCCTCCAAAGATCAAGGATGTACT CATGATCTCCCTGAGCCCCATAGTCACATGTGTG GTGGTGGATGTGAGCGAGGATGACCCAGATGTCC AGATCAGCTGGTTTGTGAACAACGTGGAAGTACA CACAGCTCAGACACAAACCCATAGAGAGGATTAC AACAGTACTCTACGCGTGGTCAGTGCCCTCCCCA TCCAGCACCAGGACTGGATGAGTGGCAAGGAGTT CAAATGCAAGGTCAACAACAAAGACCTCGGAGCG CCCATCGAGAGAACCATCTCAAAACCCAAAGGGT CAGTAAGAGCTCCACAGGTATATGTCTTGCCTCC ACCAGAAGAAGAGATGACTAAGAAACAGGTCACT CTGTGGTGCATGGTCACAGACTTCATGCCTGAAG ACATTTACGTGGAGTGGACCAACAACGGGAAAAC AGAGCTAAACTACAAGAACACTGAACCAGTCCTG GACTCTGATGGTTCTTACTTCATGTACAGCAAGC TGAGAGTGGAAAAGAAGAACTGGGGTGGAAAGAAA TAGCTACTCCTGTTCAGTGGTCCACGAGGGTCTG CACAATCACCACACGACTAAGAGCTTCTCCCGGA CTCCGGGTAAATGA
14	HER2.4D5VH−mIgG2aCH1−4D5VH.mIgG2a.LALAPG.ノブ（SPを含むLC DNA）	ATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTTCTAGTAG CAACTGCAACCGGTGTACATTCAGATATCCAGAT GACCCAGTCCCCCGAGCTCCCTGTCCGCCTCTGTG GGCGATAGGGTCACCATCACCTGCCGTGCCAGTC AGGATGTGAATACTGCTGTAGCCTGGTATCAACA GAAACCAGGAAAAGCTCCGAAACTACTGATTTAC TCGGCATCCTTCCTCTACTCTGGAGTCCCTTCTC GCTTCTCTGGATCCAGATCTGGGACGGATTTCAC TCTGACCATCAGCAGTCTGCAGCCGGAAGACTTC GCAACTTATTACTGTCAGCAACATTATACTACTC CTCCCACGTTCGGACAGGGTACCAAGCTGGAGAT CAAGCGCGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATC TTCCCACCATCCAGTGAGCAGTTAACATCTGGAG GTGCCTCAGTCGTGTGCTTCTTGAACAACTTCTA CCCCAAAGACATCAATGTCAAGTGGAAGATTGAT GGCAGTGAACGACAAAATGGCGTCCTGAACAGTT

配列番号	説明	配列
		GGACTGATCAGGACAGCAAAGACAGCACCTACAG CATGAGCAGCACCCTCACGTTGACCAAGGACGAG TATGAACGACATAACAGCTATACCTGTGAGGCCA CTCACAAGACATCAACTTCACCCATTGTCAAGAG CTTCAACAGGAATGAGTGTTGA
15	HER2.4D5VH－mIgG2aCH1－4D5VH.mIgG2a.LALAPG.ノブ（HC成熟）	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFNIK DTYIHWVRQA PGKGLEWVAR IYPTNGYTRY ADSVKGRFTI SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCSRWG GDGFYAMDYW GQGTLVTVSS AKTTAPSVYP LAPVCGDTTG SSVTLGCLVK GYFPEPVTLT WNSGSLSSGV HTFPAVLQSD LYTLSSSVTV TSSTWPSQSI TCNVAHPASS TKVDKKIEPR GPTIKPEVQL VESGGGLVQP GGSLRLSCAA SGFNIKDTYI HWVRQAPGKG LEWVARIYPT NGYTRYADSV KGRFTISADT SKNTAYLQMN SLRAEDTAVY YCSRWGGDGF YAMDYWGQGT LVTVSSAKTT APSVYPLAPV CGDTTGSSVT LGCLVKGYFP EPVTLTWNSG SLSSGVHTFP AVLQSDLYTL SSSVTVTSST WPSQSITCNV AHPASSTKVD KKIEPRGPTI KPCPPCKCPA PNAAGGPSVF IFPPKIKDVL MISLSPIVTC VVVDVSEDDP DVQISWFVNN VEVHTAQTQT HREDYNSTLR VVSALPIQHQ DWMSGKEFKC KVNNKDLGAP IERTISKPKG SVRAPQVYVL PPPEEEMTKK QVTLWCMVTD FMPEDIYVEW TNNGKTELNY KNTEPVLDSD GSYFMYSKLR VEKKNWVERN SYSCSVVHEG LHNHHTTKSF SRTPGK
16	HER2.4D5VH－mIgG2aCH1－4D5VH.mIgG2a.LALAPG.ノブ（LC成熟）	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDVN TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS ASFLYSGVPS RFSGSRSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ HYTTPPTFGQ GTKLEIKRAD AAPTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT STSPIVKSFN RNEC
17	HER2.2C4VH－mIgG2aCH1－2C4VH.mIgG2a.LALAPG.ノブ（SPを含むHC DNA）	ATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTTCTAGTAG CAACTGCAACCGGTGTACATTCAGAGGTGCAGCT GGTGGAGAGCGGCGGCGGCCCTGGTGCAGCCAGGC GGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCT TCACCTTCACCGACTACACCATGGACTGGGTGCG CCAGGCCCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCC GACGTGAACCCAAACAGCGGCGGCAGCATCTACA ACCAGCGCTTCAAGGGCCGCTTCACCCTGAGCGT GGACCGCAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATG AACAGCCTGCGCGCCGAGGACACCGCCGTGTACT ACTGCGCCCGCAACCTGGGCCCAAGCTTCTACTT CGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTC

配列番号	説明	配列
		TCGAGTGCCAAGACCACCGCCCCCAGCGTGTACC CCCTGGCCCCCGTGTGCGGCGACACCACCGGCAG CAGCGTGACCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGGCTAC TTCCCCGAGCCCGTGACCCTGACCTGGAACAGCG GCAGCCTGAGCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGC CGTGCTGCAGAGCGACCTGTACACCCTGAGCAGC AGCGTGACCGTGACCAGCAGCACCTGGCCCAGCC AGAGCATCACCTGCAACGTGGCCCACCCCGCCAG CAGCACCAAGGTGGACAAGAAGATCGAGCCCAGA GGCCCCACCATCAAGCCCGAGGTGCAGCTGGTGG AGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCAG CCTGAGACTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACC TTCACCGACTACACCATGGACTGGGTGAGACAGG CCCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCGACGT GAACCCCAACAGCGGCGGCAGCATCTACAACCAG AGATTCAAGGGCAGATTCACCCTGAGCGTGGACA GAAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAG CCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGC GCCAGAAACCTGGGCCCCCAGCTTCTACTTCGACT ACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTCTCGAG TGCCAAAACAACAGCCCCATCGGTCTATCCACTG GCTCCTGTGTGTGGAGATACAACTGGCTCCTCGG TGACTCTAGGATGCCTGGTCAAGGGTTATTTCCC TGAGCCAGTGACCTTGACCTGGAACTCTGGATCC CTGTCCAGTGGTGTGCACACCTTCCCAGCTGTCC TGCAGTCTGACCTCTACACCCTCAGCAGCTCAGT GACTGTAACGTCGAGCACCTGGCCCAGCCAGTCC ATCACCTGCAATGTGGCCCACCCGGCAAGCAGCA CCAAGGTGGACAAGAAAATTGAGCCCAGAGGACC CACAATCAAGCCCTGTCCTCCATGCAAATGCCCA GCACCTAACGCCGCGGGTGGACCATCCGTCTTCA TCTTCCCTCCAAAGATCAAGGATGTACTCATGAT CTCCCTGAGCCCCATAGTCACATGTGTGGTGGTG GATGTGAGCGAGGATGACCCAGATGTCCAGATCA GCTGGTTTGTGAACAACGTGGAAGTACACACAGC TCAGACACAAACCCATAGAGAGGATTACAACAGT ACTCTACGCGTGGTCAGTGCCCTCCCCATCCAGC ACCAGGACTGGATGAGTGGCAAGGAGTTCAAATG CAAGGTCAACAACAAAGACCTCGGAGCGCCCATC GAGAGAACCATCTCAAAACCCAAAGGGTCAGTAA GAGCTCCACAGGTATATGTCTTGCCTCCACCAGA AGAAGAGATGACTAAGAAACAGGTCACTCTGTGG TGCATGGTCACAGACTTCATGCCTGAAGACATTT ACGTGGAGTGGACCAACAACGGGAAAACAGAGCT AAACTACAAGAACACTGAACCAGTCCTGGACTCT GATGGTTCTTACTTCATGTACAGCAAGCTGAGAG TGGAAAAGAAGAACTGGGTGGAAAGAAATAGCTA CTCCTGTTCAGTGGTCCACGAGGGTCTGCACAAT

10 20 30 40 50

配列番号	説明	配列
		CACCACACGACTAAGAGCTTCTCCCGGACTCCGG GTAAATGA
18	HER2.2C 4VH－mIg G2aCH1－ 2C4VH.m IgG2a.L ALAPG.ノ ブ（SPを含む LC DNA）	ATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTTCTAGTAG CAACTGCAACCGGTGTACATTCAGACATCCAGAT GACCCAGAGCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTG GGCGACCGCGTGACCATCACCTGCAAGGCCAGCC AGGACGTGAGCATCGGCGTGGCCTGGTATCAGCA GAAGCCAGGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGATCTAC AGCGCCAGCTACCGCTACACCGGCGTGCCAAGCC GCTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCAC CCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCAGAGGACTTC GCCACCTACTACTGCCAGCAGTACTACATCTACC CATACACCTTCGGCCAGGGTACCAAGCTGGAGAT CAAGCGCGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATC TTCCCACCATCCAGTGAGCAGTTAACATCTGGAG GTGCCTCAGTCGTGTGCTTCTTGAACAACTTCTA CCCCAAAGACATCAATGTCAAGTGGAAGATTGAT GGCAGTGAACGACAAAATGGCGTCCTGAACAGTT GGACTGATCAGGACAGCAAAGACAGCACCTACAG CATGAGCAGCACCCTCACGTTGACCAAGGACGAG TATGAACGACATAACAGCTATACCTGTGAGGCCA CTCACAAGACATCAACTTCACCCATTGTCAAGAG CTTCAACAGGAATGAGTGTTGA
19	HER2.2C 4VH－mIg G2aCH1－ 2C4VH.m IgG2a.L ALAPG.ノ ブ（HC成熟）	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFT DYTMDWVRQA PGKGLEWVAD VNPNSGGSIY NQRFKGRFTL SVDRSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARNL GPSFYFDYWG QGTLVTVSSA KTTAPSVYPL APVCGDTTGS SVTLGCLVKG YFPEPVTLTW NSGSLSSGVH TFPAVLQSDL YTLSSSVTVT SSTWPSQSIT CNVAHPASST KVDKKIEPRG PTIKPEVQLV ESGGGLVQPG GSLRLSCAAS GFTFTDYTMD WVRQAPGKGL EWVADVNPNS GGSIYNQRFK GRFTLSVDRS KNTLYLQMNS LRAEDTAVYY CARNLGPSFY FDYWGQGTLV TVSSAKTTAP SVYPLAPVCG DTTGSSVTLG CLVKGYFPEP VTLTWNSGSL SSGVHTFPAV LQSDLYTLSS SVTVTSSTWP SQSITCNVAH PASSTKVDKK IEPRGPTIKP CPPCKCPAPN AAGGPSVFIF PPKIKDVLMI SLSPIVTCVV VDVSEDDPDV QISWFVNNVE VHTAQTQTHR EDYNSTLRVV SALPIQHQDW MSGKEFKCKV NNKDLGAPIE RTISKPKGSV RAPQVYVLPP PEEEMTKKQV TLWCMVTDFM PEDIYVEWTN NGKTELNYKN TEPVLDSDGS YFMYSKLRVE KKNWVERNSY SCSVVHEGLH NHHTTKSFSR TPGK
20	HER2.2C 4VH－mIg	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQDVS IGVAWYQQKP GKAPKLLIYS ASYRYTGVPS

配列番号	説明	配列
	G2aCH1－2C4VH．mIgG2a．LALAPG．ノブ（LC成熟）	RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YYIYPYTFGQ GTKLEIKRAD AAPTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT STSPIVKSFN RNEC
21	HER2．7C2VH－mIgG2aCH1－7C2VH．mIgG2a．LALAPG．ノブ（SPを含むHC DNA）	ATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTTCTAGTAG CAACTGCAACCGGTGTACATTCACAGGTCCAACT GCAGCAGCCTGGGGCTGAACTGGTGAGGCCTGGA GCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCT ACTCCTTCACCGGCTACTGGATGAACTGGTTGAA GCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGC ATGATTCATCCTTCCGATAGTGAAATTAGGGCAA ATCAGAAATTCAGGGACAAGGCCACATTGACTGT AGACAAGTCCTCCACCACAGCCTACATGCAACTC AGCAGCCCGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATT ACTGTGCACGAGGGACTTACGACGGAGGCTTTGA ATACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCG AGTGCCAAGACCACCGCCCCCAGCGTGTACCCCC TGGCCCCCCGTGTGCGGCGACACCACCGGCAGCAG CGTGACCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGGCTACTTC CCCGAGCCCGTGACCCTGACCTGGAACAGCGGCA GCCTGAGCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGT GCTGCAGAGCGACCTGTACACCCTGAGCAGCAGC GTGACCGTGACCAGCAGCACCTGGCCCAGCCAGA GCATCACCTGCAACGTGGCCCACCCCGCCAGCAG CACCAAGGTGGACAAGAAGATCGAGCCCAGAGGC CCCACCATCAAGCCCCAGGTGCAGCTGCAGCAGC CCGGCGCCGAGCTGGTGAGACCCGGCGCCAGCGT GAAGCTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACAGCTTC ACCGGCTACTGGATGAACTGGCTGAAGCAGAGAC CCGGCCAGGGCCTGGAGTGGATCGGCATGATCCA CCCCAGCGACAGCGAGATCAGAGCCAACCAGAAG TTCAGAGACAAGGCCACCCTGACCGTGGACAAGA GCAGCACCACCGCCTACATGCAGCTGAGCAGCCC CACCAGCGAGGACAGCGCCGTGTACTACTGCGCC AGAGGCACCTACGACGGCGGCTTCGAGTACTGGG GCCAGGGCACCACCCTGACCGTCTCGAGTGCCAA AACAACAGCCCCATCGGTCTATCCACTGGCTCCT GTGTGTGGAGATACAACTGGCTCCTCGGTGACTC TAGGATGCCTGGTCAAGGGTTATTTCCCTGAGCC AGTGACCTTGACCTGGAACTCTGGATCCCTGTCC AGTGGTGTGCACACCTTCCCAGCTGTCCTGCAGT CTGACCTCTACACCCTCAGCAGCTCAGTGACTGT AACGTCGAGCACCTGGCCCAGCCAGTCCATCACC TGCAATGTGGCCCACCCGGCAAGCAGCACCAAGG TGGACAAGAAAATTGAGCCCAGAGGACCCACAAT CAAGCCCTGTCCTCCATGCAAATGCCCAGCACCT

配列番号	説明	配列
		AACGCCGCGGGTGGACCATCCGTCTTCATCTTCC CTCCAAAGATCAAGGATGTACTCATGATCTCCCT GAGCCCCATAGTCACATGTGTGGTGGTGGATGTG AGCGAGGATGACCCAGATGTCCAGATCAGCTGGT TTGTGAACAACGTGGAAGTACACACAGCTCAGAC ACAAACCCATAGAGAGGATTACAACAGTACTCTA CGCGTGGTCAGTGCCCTCCCCATCCAGCACCAGG ACTGGATGAGTGGCAAGGAGTTCAAATGCAAGGT CAACAACAAAGACCTCGGAGCGCCCATCGAGAGA ACCATCTCAAAACCCAAAGGGTCAGTAAGAGCTC CACAGGTATATGTCTTGCCTCCACCAGAAGAAGA GATGACTAAGAAACAGGTCACTCTGTGGTGCATG GTCACAGACTTCATGCCTGAAGACATTTACGTGG AGTGGACCAACAACGGGAAAACAGAGCTAAACTA CAAGAACACTGAACCAGTCCTGGACTCTGATGGT TCTTACTTCATGTACAGCAAGCTGAGAGTGGAAA AGAAGAACTGGGGTGGAAAGAAATAGCTACTCCTG TTCAGTGGTCCACGAGGGTCTGCACAATCACCAC ACGACTAAGAGCTTCTCCCGGACTCCGGGTAAAT GA
22	HER2.7C2VH－mIgG2aCH1－7C2VH.mIgG2a.LALAPG.ノブ（SPを含むLC DNA）	ATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTTCTAGTAG CAACTGCAACCGGTGTACATTCAGACATCGTGCT GACCCAGAGCCCAGCCAGCCTGGTGGTGAGCCTG GGCCAGCGCGCCACCATCAGCTGCCGCGCCAGCC AGAGCGTGAGCGGCAGCCGCTTCACCTACATGCA CTGGTATCAGCAGAAGCCAGGCCAGCCACCAAAG CTGCTGATCAAGTACGCCAGCATCCTGGAGAGCG GCGTGCCAGCCCGCTTCAGCGGCGGCGGCAGCGG CACCGACTTCACCCTGAACATCCACCCAGTGGAG GAGGACGACACCGCCACCTACTACTGCCAGCACA GCTGGGAGATCCCACCATGGACCTTCGGCGGCGG TACCAAGCTGGAGATCAAGCGCGCTGATGCTGCA CCAACTGTATCCATCTTCCCACCATCCAGTGAGC AGTTAACATCTGGAGGTGCCTCAGTCGTGTGCTT CTTGAACAACTTCTACCCCAAAGACATCAATGTC AAGTGGAAGATTGATGGCAGTGAACGACAAAATG GCGTCCTGAACAGTTGGACTGATCAGGACAGCAA AGACAGCACCTACAGCATGAGCAGCACCCTCACG TTGACCAAGGACGAGTATGAACGACATAACAGCT ATACCTGTGAGGCCACTCACAAGACATCAACTTC ACCCATTGTCAAGAGCTTCAACAGGAATGAGTGT TGA
23	HER2.7C2VH－mIgG2aCH1－7C2VH.mIgG2a.LALAPG.ノ	QVQLQQPGAE LVRPGASVKL SCKASGYSFT GYWMNWLKQR PGQGLEWIGM IHPSDSEIRA NQKFRDKATL TVDKSSTTAY MQLSSPTSED SAVYYCARGT YDGGFEYWGQ GTTLTVSSAK TTAPSVYPLA PVCGDTTGSS VTLGCLVKGY FPEPVTLTWN SGSLSSGVHT FPAVLQSDLY

配列番号	説明	配列
	ブ（ＨＣ成熟）	ＴＬＳＳＳＶＴＶＴＳ　ＳＴＷＰＳＱＳＩＴＣ　ＮＶＡＨＰＡＳＳＴＫ ＶＤＫＫＩＥＰＲＧＰ　ＴＩＫＰＱＶＱＬＱＱ　ＰＧＡＥＬＶＲＰＧＡ ＳＶＫＬＳＣＫＡＳＧ　ＹＳＦＴＧＹＷＭＮＷ　ＬＫＱＲＰＧＱＧＬＥ ＷＩＧＭＩＨＰＳＤＳ　ＥＩＲＡＮＱＫＦＲＤ　ＫＡＴＬＴＶＤＫＳＳ ＴＴＡＹＭＱＬＳＳＰ　ＴＳＥＤＳＡＶＹＹＣ　ＡＲＧＴＹＤＧＧＦＥ ＹＷＧＱＧＴＴＬＴＶ　ＳＳＡＫＴＴＡＰＳＶ　ＹＰＬＡＰＶＣＧＤＴ ＴＧＳＳＶＴＬＧＣＬ　ＶＫＧＹＦＰＥＰＶＴ　ＬＴＷＮＳＧＳＬＳＳ ＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱ　ＳＤＬＹＴＬＳＳＳＶ　ＴＶＴＳＳＴＷＰＳＱ ＳＩＴＣＮＶＡＨＰＡ　ＳＳＴＫＶＤＫＫＩＥ　ＰＲＧＰＴＩＫＰＣＰ ＰＣＫＣＰＡＰＮＡＡ　ＧＧＰＳＶＦＩＦＰＰ　ＫＩＫＤＶＬＭＩＳＬ ＳＰＩＶＴＣＶＶＶＤ　ＶＳＥＤＤＰＤＶＱＩ　ＳＷＦＶＮＮＶＥＶＨ ＴＡＱＴＱＴＨＲＥＤ　ＹＮＳＴＬＲＶＶＳＡ　ＬＰＩＱＨＱＤＷＭＳ ＧＫＥＦＫＣＫＶＮＮ　ＫＤＬＧＡＰＩＥＲＴ　ＩＳＫＰＫＧＳＶＲＡ ＰＱＶＹＶＬＰＰＰＥ　ＥＥＭＴＫＫＱＶＴＬ　ＷＣＭＶＴＤＦＭＰＥ ＤＩＹＶＥＷＴＮＮＧ　ＫＴＥＬＮＹＫＮＴＥ　ＰＶＬＤＳＤＧＳＹＦ ＭＹＳＫＬＲＶＥＫＫ　ＮＷＶＥＲＮＳＹＳＣ　ＳＶＶＨＥＧＬＨＮＨ ＨＴＴＫＳＦＳＲＴＰ　ＧＫ
２４	ＨＥＲ２．７Ｃ２ＶＨ－ｍＩｇＧ２ａＣＨ１－７Ｃ２ＶＨ．ｍＩｇＧ２ａ．ＬＡＬＡＰＧ．ノブ（ＬＣ成熟）	ＤＩＶＬＴＱＳＰＡＳ　ＬＶＶＳＬＧＱＲＡＴ　ＩＳＣＲＡＳＱＳＶＳ ＧＳＲＦＴＹＭＨＷＹ　ＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬ　ＬＩＫＹＡＳＩＬＥＳ ＧＶＰＡＲＦＳＧＧＧ　ＳＧＴＤＦＴＬＮＩＨ　ＰＶＥＥＤＤＴＡＴＹ ＹＣＱＨＳＷＥＩＰＰ　ＷＴＦＧＧＧＴＫＬＥ　ＩＫＲＡＤＡＡＰＴＶ ＳＩＦＰＰＳＳＥＱＬ　ＴＳＧＧＡＳＶＶＣＦ　ＬＮＮＦＹＰＫＤＩＮ ＶＫＷＫＩＤＧＳＥＲ　ＱＮＧＶＬＮＳＷＴＤ　ＱＤＳＫＤＳＴＹＳＭ ＳＳＴＬＴＬＴＫＤＥ　ＹＥＲＨＮＳＹＴＣＥ　ＡＴＨＫＴＳＴＳＰＩ ＶＫＳＦＮＲＮＥＣ
２５	ＩＧＦ－１Ｒ．ｘＩＧＦ－１Ｒシズツムマブ ＶＨ．ｍＩｇＧ２ａ．ＬＡＬＡＰＧ．ノブ（ＳＰを含むＨＣ　ＤＮＡ）	ＡＴＧＧＧＡＴＧＧＴＣＡＴＧＴＡＴＣＡＴＣＣＴＴＴＴＴＣＴＡＧＴＡＧ ＣＡＡＣＴＧＣＡＡＣＣＧＧＴＧＴＡＣＡＴＴＣＡＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴ ＧＧＴＧＣＡＧＡＧＣＧＧＣＧＣＣＧＡＧＧＴＧＡＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣ ＡＧＣＡＧＣＧＴＧＡＡＧＧＴＧＡＧＣＴＧＣＡＡＧＧＣＣＡＧＣＧＧＣＧ ＧＣＡＣＣＴＴＣＡＧＣＡＧＣＴＡＣＧＣＣＡＴＣＡＧＣＴＧＧＧＴＧＡＧ ＡＣＡＧＧＣＣＣＣＣＧＧＣＣＡＧＧＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＧＧＧＣ ＧＧＣＡＴＣＡＴＣＣＣＣＡＴＣＴＴＣＧＧＣＡＣＣＧＣＣＡＡＣＴＡＣＧ ＣＣＣＡＧＡＡＧＴＴＣＣＡＧＧＧＣＡＧＡＧＴＧＡＣＣＡＴＣＡＣＣＧＣ ＣＧＡＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＡＧＣＡＣＣＧＣＣＴＡＣＡＴＧＧＡＧＣＴＧ ＡＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＡＡＧＣＧＡＧＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴ ＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＣＣＴＧＡＧＡＴＴＣＣＴＧＧＡＧＴＧ ＧＡＧＣＡＣＣＣＡＧＧＡＣＣＡＣＴＡＣＴＡＣＴＡＣＴＡＣＴＡＣＡＴＧ ＧＡＣＧＴＧＴＧＧＧＧＣＡＡＧＧＧＣＡＣＣＡＣＣＧＴＧＡＣＣＧＴＣＴ ＣＧＡＧＴＧＣＣＡＡＡＡＣＡＡＣＡＧＣＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＡＴＣＣ ＡＣＴＧＧＣＴＣＣＴＧＴＧＴＧＴＧＧＡＧＡＴＡＣＡＡＣＴＧＧＣＴＣＣ ＴＣＧＧＴＧＡＣＴＣＴＡＧＧＡＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＧＧＴＴＡＴＴ ＴＣＣＣＴＧＡＧＣＣＡＧＴＧＡＣＣＴＴＧＡＣＣＴＧＧＡＡＣＴＣＴＧＧ ＡＴＣＣＣＴＧＴＣＣＡＧＴＧＧＴＧＴＧＣＡＣＡＣＣＴＴＣＣＣＡＧＣＴ ＧＴＣＣＴＧＣＡＧＴＣＴＧＡＣＣＴＣＴＡＣＡＣＣＣＴＣＡＧＣＡＧＣＴ ＣＡＧＴＧＡＣＴＧＴＡＡＣＧＴＣＧＡＧＣＡＣＣＴＧＧＣＣＣＡＧＣＣＡ ＧＴＣＣＡＴＣＡＣＣＴＧＣＡＡＴＧＴＧＧＣＣＣＡＣＣＣＧＧＣＡＡＧＣ ＡＧＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡＡＡＡＴＴＧＡＧＣＣＣＡＧＡＧ ＧＡＣＣＣＡＣＡＡＴＣＡＡＧＣＣＣＴＧＴＣＣＴＣＣＡＴＧＣＡＡＡＴＧ

配列番号	説明	配列
		CCCAGCACCTAACGCCGCGGGTGGACCATCCGTC TTCATCTTCCCTCCAAAGATCAAGGATGTACTCA TGATCTCCCTGAGCCCCATAGTCACATGTGTGGT GGTGGATGTGAGCGAGGATGACCCAGATGTCCAG ATCAGCTGGTTTGTGAACAACGTGGAAGTACACA CAGCTCAGACACAAACCCATAGAGAGGATTACAA CAGTACTCTACGCGTGGTCAGTGCCCTCCCCATC CAGCACCAGGACTGGATGAGTGGCAAGGAGTTCA AATGCAAGGTCAACAACAAAGACCTCGGAGCGCC CATCGAGAGAACCATCTCAAAACCCAAAGGGTCA GTAAGAGCTCCACAGGTATATGTCTTGCCTCCAC CAGAAGAAGAGATGACTAAGAAACAGGTCACTCT GTGGTGCATGGTCACAGACTTCATGCCTGAAGAC ATTTACGTGGAGTGGACCAACAACGGGAAAACAG AGCTAAACTACAAGAACACTGAACCAGTCCTGGA CTCTGATGGTTCTTACTTCATGTACAGCAAGCTG AGAGTGGAAAAGAAGAACTGGGTGGAAAGAAATA GCTACTCCTGTTCAGTGGTCCACGAGGGTCTGCA CAATCACCACACGACTAAGAGCTTCTCCCGGACT CCGGGTAAATGA
26	IGF－1R.xIGF－1Rシズツムマブ VH.mIgG2a.LALAPG.ノブ（SPを含むLC DNA）	ATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTTCTAGTAG CAACTGCAACCGGTGTACATTCAAGCAGCGAGCT GACCCAGGACCCCGCCGTGAGCGTGGCCCTGGGC CAGACCGTGAGAATCACCTGCCAGGGCGACAGCCC TGAGAAGCTACTACGCCACCTGGTACCAGCAGAA GCCCGGCCAGGCCCCCATCCTGGTGATCTACGGC GAGAACAAGAGACCCAGCGGCATCCCCGACAGAT TCAGCGGCAGCAGCAGCGGCAACACCGCCAGCCT GACCATCACCGGCGCCCAGGCCGAGGACGAGGCC GACTACTACTGCAAGAGCAGAGACGGCAGCGGCC AGCACCTGGTGTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGAC CGTGCTTGGCCAGCCCAAGTCCACTCCCACTCTC ACCGTGTTTCCACCCTCGAGTGAGGAGCTCAAGG AAAACAAAGCCACACTGGTGTGTCTGATTTCCAA CTTTTCCCCGAGTGGTGTGACAGTGGCCTGGAAG GCAAATGGTACACCTATCACCCAGGGTGTGGACA CTTCAAATCCCACCAAAGAGGGCAACAAGTTCAT GGCGAGCAGCTTCCTACATTTGACATCGGACCAG TGGAGATCTCACAACAGTTTTACCTGTCAAGTTA CACATGAAGGGGACACTGTGGAGAAGAGTCTGTC ACGTGCTGACTGTCTCTGA
27	IGF－1R.xIGF－1Rシズツムマブ VH.mIgG2a.LALAPG.ノブ（HC成熟）	EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGG IIPIFGTANY AQKFQGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARAP LRFLEWSTQD HYYYYYMDVW GKGTTVTVSS AKTTAPSVYP LAPVCGDTTG SSVTLGCLVK GYFPEPVTLT WNSGSLSSGV HTFPAVLQSD LYTLSSSVTV TSSTWPSQSI

配列番号	説明	配列
		TCNVAHPASS TKVDKKIEPR GPTIKPCPPC KCPAPNAAGG PSVFIFPPKI KDVLMISLSP IVTCVVVDVS EDDPDVQISW FVNNVEVHTA QTQTHREDYN STLRVVSALP IQHQDWMSGK EFKCKVNNKD LGAPIERTIS KPKGSVRAPQ VYVLPPPEEE MTKKQVTLWC MVTDFMPEDI YVEWTNNGKT ELNYKNTEPV LDSDGSYFMY SKLRVEKKNW VERNSYSCSV VHEGLHNHHT TKSFSRTPGK
28	IGF－1R.xIGF－1Rシズツムマブ VH.mIgG2a.LALAPG.ノブ（LC成熟）	SSELTQDPAV SVALGQTVRI TCQGDSLRSY YATWYQQKPG QAPILVIYGE NKRPSGIPDR FSGSSSGNTA SLTITGAQAE DEADYYCKSR DGSGQHLVFG GGTKLTVLGQ PKSTPTLTVF PPSSEELKEN KATLVCLISN FSPSGVTVAW KANGTPITQG VDTSNPTKEG NKFMASSFLH LTSDQWRSHN SFTCQVTHEG DTVEKSLSRA DCL
29	NIST.mIgG2a.LALAPG.ノブ（SPを含むHC DNA）	ATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTTCTAGTAG CAACTGCAACCGGTGTACATTCACAGGTGACCCT GAGGGAGTCCGGCCCCGCCCTGGTGAAGCCCACC CAGACCCTGACCCTGACCTGCACCTTCTCCGGCT TCTCCCTGTCCACCGCCGGCATGTCCGTGGGCTG GATCAGGCAGCCCCCCGGCAAGGCCCTGGAGTGG CTGGCCGACATCTGGTGGGACGACAAGAAGCACT ACAACCCCTCCCTGAAGGACAGGCTGACCATCTC CAAGGACACCTCCAAGAACCAGGTGGTGCTGAAG GTGACCAACATGGACCCCGCCGACACCGCCACCT ACTACTGCGCCAGGGACATGATCTTCAACTTCTA CTTCGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACC GTCTCGAGTGCCAAAACAACAGCCCCATCGGTCT ATCCACTGGCTCCTGTGTGTGGAGATACAACTGG CTCCTCGGTGACTCTAGGATGCCTGGTCAAGGGT TATTTCCCTGAGCCAGTGACCTTGACCTGGAACT CTGGATCCCTGTCCAGTGGTGTGCACACCTTCCC AGCTGTCCTGCAGTCTGACCTCTACACCCTCAGC AGCTCAGTGACTGTAACGTCGAGCACCTGGCCCA GCCAGTCCATCACCTGCAATGTGGCCCACCCGGC AAGCAGCACCAAGGTGGACAAGAAAATTGAGCCC AGAGGACCCACAATCAAGCCCTGTCCTCCATGCA AATGCCCAGCACCTAACGCCGCGGGTGGACCATC CGTCTTCATCTTCCCTCCAAAGATCAAGGATGTA CTCATGATCTCCCTGAGCCCCATAGTCACATGTG TGGTGGTGGATGTGAGCGAGGATGACCCAGATGT CCAGATCAGCTGGTTTGTGAACAACGTGGAAGTA CACACAGCTCAGACACAAACCCATAGAGAGGATT ACAACAGTACTCTACGCGTGGTCAGTGCCCTCCC CATCCAGCACCAGGACTGGATGAGTGGCAAGGAG TTCAAATGCAAGGTCAACAACAAAGACCTCGGAG

配列番号	説明	配列
		CGCCCATCGAGAGAACCATCTCAAAACCCAAAGG GTCAGTAAGAGCTCCACAGGTATATGTCTTGCCT CCACCAGAAGAAGAGATGACTAAGAAACAGGTCA CTCTGTGGTGCATGGTCACAGACTTCATGCCTGA AGACATTTACGTGGAGTGGACCAACAACGGGAAA ACAGAGCTAAACTACAAGAACACTGAACCAGTCC TGGACTCTGATGGTTCTTACTTCATGTACAGCAA GCTGAGAGTGGAAAAGAAGAACTGGGTGGAAAGA AATAGCTACTCCTGTTCAGTGGTCCACGAGGGTC TGCACAATCACCACACGACTAAGAGCTTCTCCCG GACTCCGGGTAAATGA
30	NIST.mIgG2a.LALAPG.ノブ（SPを含むLC DNA）	ATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTTCTAGTAG CAACTGCAACCGGTGTACATTCAGACATCCAGAT GACCCAGTCCCCCTCCACCCTGTCCGCCTCCGTG GGCGACAGGGTGACCATCACCTGCTCCGCCTCCT CCAGGGTGGGCTACATGCACTGGTATCAGCAGAA GCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGAC ACCTCCAAGCTGGCCTCCGGCGTGCCCTCCAGGT TCTCCGGCTCCGGCTCCGGCACCGAGTTCACCCT GACCATCTCCTCCCTGCAGCCCGACGACTTCGCC ACCTACTACTGCTTCCAGGGCTCCGGCTACCCCT TCACCTTCGGCGGCGGTACCAAGGTGGAGATCAA GCGCGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATCTTC CCACCATCCAGTGAGCAGTTAACATCTGGAGGTG CCTCAGTCGTGTGCTTCTTGAACAACTTCTACCC CAAAGACATCAATGTCAAGTGGAAGATTGATGGC AGTGAACGACAAAATGGCGTCCTGAACAGTTGGA CTGATCAGGACAGCAAAGACAGCACCTACAGCAT GAGCAGCACCCTCACGTTGACCAAGGACGAGTAT GAACGACATAACAGCTATACCTGTGAGGCCACTC ACAAGACATCAACTTCACCCATTGTCAAGAGCTT CAACAGGAATGAGTGTTGA
31	NIST.mIgG2a.LALAPG.ノブ（HC成熟）	QVTLRESGPA LVKPTQTLTL TCTFSGFSLS TAGMSVGWIR QPPGKALEWL ADIWWDDKKH YNPSLKDRLT ISKDTSKNQV VLKVTNMDPA DTATYYCARD MIFNFYFDVW GQGTTVTVSS AKTTAPSVYP LAPVCGDTTG SSVTLGCLVK GYFPEPVTLT WNSGSLSSGV HTFPAVLQSD LYTLSSSVTV TSSTWPSQSI TCNVAHPASS TKVDKKIEPR GPTIKPCPPC KCPAPNAAGG PSVFIFPPPKI KDVLMISLSP IVTCVVVDVS EDDPDVQISW FVNNVEVHTA QTQTHREDYN STLRVVSALP IQHQDWMSGK EFKCKVNNKD LGAPIERTIS KPKGSVRAPQ VYVLPPPEEE MTKKQVTLWC MVTDFMPEDI YVEWTNNGKT ELNYKNTEPV LDSDGSYFMY SKLRVEKKNW VERNSYSCSV VHEGLHNHHT TKSFSRTPGK
32	NIST.mI	DIQMTQSPST LSASVGDRVT ITCSASSRVG

配列番号	説明	配列
	ｇＧ２ａ．ＬＡＬＡＰＧ．ノブ（ＬＣ成熟）	ＹＭＨＷＹＱＱＫＰＧ　ＫＡＰＫＬＬＩＹＤＴ　ＳＫＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦ　ＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤ　ＤＦＡＴＹＹＣＦＱＧＳＧＹＰＦＴＦＧＧＧ　ＴＫＶＥＩＫＲＡＤＡ　ＡＰＴＶＳＩＦＰＰＳＳＥＱＬＴＳＧＧＡＳ　ＶＶＣＦＬＮＮＦＹＰ　ＫＤＩＮＶＫＷＫＩＤＧＳＥＲＱＮＧＶＬＮ　ＳＷＴＤＱＤＳＫＤＳ　ＴＹＳＭＳＳＴＬＴＬＴＫＤＥＹＥＲＨＮＳ　ＹＴＣＥＡＴＨＫＴＳ　ＴＳＰＩＶＫＳＦＮＲＮＥＣ
３３	ＲＮＦ４３－１０４（可変重鎖（ＶＨ）ＤＮＡ）	ＣＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＡＡＧＧＡＧＴＣＡＧＧＡＣＣＴＧＧＣＣＴＧＧＴＧＣＡＧＣＣＣＴＣＡＣＡＧＡＣＣＣＴＧＴＣＴＣＴＣＡＣＣＴＧＣＡＧＴＧＴＣＴＣＴＧＧＧＴＴＴＴＣＡＴＴＡＡＣＣＡＧＣＴＴＣＣＡＴＧＴＧＣＡＣＴＧＧＧＴＴＣＧＡＣＡＧＣＣＴＣＣＡＧＧＡＡＡＡＧＧＴＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＧＧＧＡＴＴＡＡＴＧＴＧＧＡＧＴＡＡＴＧＧＡＧＡＣＡＣＡＴＣＡＴＡＴＡＡＴＴＣＡＧＡＴＣＴＣＡＡＡＴＣＣＣＧＡＣＴＧＡＧＣＡＴＣＡＧＣＡＧＧＧＡＣＡＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＴＣＡＡＧＴＣＴＴＣＴＴＡＡＡＡＡＴＧＣＡＣＡＧＴＣＴＧＣＡＧＡＣＴＧＡＡＧＡＣＡＣＡＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＡＣＡＧＡＴＧＴＡＴＡＣＣＡＣＧＧＡＴＴＣＧＧＴＧＣＴＡＴＧＧＡＴＧＣＣＴＧＧＧＧＴＣＡＧＧＧＡＡＣＴＴＣＡＧＴＣＡＣＴＧＴＣＴＣＣＴＣＡ
３４	ＲＮＦ４３－１０４（可変軽鎖（ＶＬ）ＤＮＡ）	ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＡＣＡＧＴＣＴＣＣＧＴＣＡＴＴＴＣＴＧＴＣＴＧＣＡＴＣＴＣＴＴＧＧＡＡＡＣＡＧＣＡＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＴＴＧＣＣＡＴＧＣＣＡＧＴＣＡＧＴＴＣＡＴＣＡＡＧＧＧＴＴＧＧＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＣＣＡＡＣＡＡＡＡＡＧＴＣＡＧＧＧＧＡＡＴＧＣＴＣＣＴＧＡＡＣＴＧＴＴＡＡＴＴＴＡＴＡＡＧＴＣＡＴＣＴＡＧＣＣＴＧＣＡＴＴＣＡＧＧＧＧＴＴＣＣＡＴＣＡＡＧＡＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＣＧＧＡＴＣＴＧＧＡＡＣＡＧＡＴＴＡＴＡＴＴＣＴＣＡＣＴＡＴＣＡＧＣＡＡＣＣＴＡＣＡＧＣＣＴＧＡＡＧＡＴＡＴＴＧＣＣＡＣＴＴＡＴＴＡＣＴＧＴＣＡＧＣＡＴＴＡＴＣＡＡＧＧＣＴＴＴＣＣＧＣＴＣＡＣＧＴＴＣＧＧＴＴＣＴＧＧＧＡＣＣＡＡＧＣＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＡ
３５	ＲＮＦ４３－１０４（ＶＨタンパク質）	ＱＶＱＬＫＥＳＧＰＧＬＶＱＰＳＱＴＬＳＬＴＣＳＶＳＧＦＳＬＴＳＦＨＶＨＷＶＲＱＰＰＧＫＧＬＥＷＭＧＬＭＷＳＮＧＤＴＳＹＮＳＤＬＫＳＲＬＳＩＳＲＤＴＳＫＳＱＶＦＬＫＭＨＳＬＱＴＥＤＴＡＴＹＹＣＡＲＴＤＶＹＨＧＦＧＡＭＤＡＷＧＱＧＴＳＶＴＶＳＳ
３６	ＲＮＦ４３－１０４（ＶＬタンパク質）	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＦＬＳＡＳＬＧＮＳＩＴＩＴＣＨＡＳＱＦＩＫＧＷＬＡＷＹＱＱＫＳＧＮＡＰＥＬＬＩＹＫＳＳＳＬＨＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＹＩＬＴＩＳＮＬＱＰＥＤＩＡＴＹＹＣＱＨＹＱＧＦＰＬＴＦＧＳＧＴＫＬＥＩＫ
３７	ＲＮＦ４３－１０６（ＶＨ　ＤＮＡ）	ＣＡＧＡＴＣＣＡＧＴＴＧＧＧＡＣＡＧＴＣＴＧＧＡＣＣＴＧＡＧＣＴＧＡＣＧＡＡＧＣＣＴＧＧＡＧＡＧＴＣＡＧＴＧＡＡＧＡＴＣＴＣＣＴＧＣＡＡＧＧＣＴＴＣＴＧＧＧＴＡＴＡＣＣＴＴＣＴＣＡＧＡＣＴＡＴＣＣＡＡＴＡＣＡＣＴＧＧＧＴＧＡＡＡＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＡＡＡＧＧＧＣＴＴＧＡＡＧＴＧＧＡＴＧＧＧＣＴＧＧＡＴＣＡＡＣＡＣＣＴＡＴＡＣＴＧＧＧＧＡＡＧＣＣＡＡＣＡＴＴＴＧＣＴＧＡＴＧＡＣＴＴＣＡＡＡＧＧＡＣＧＧＴＴＴＧＴＣＴＴＣＴＣＴＴＴＧＧＧＡＡＧＣＣＴＣＴＧＣＣＡＧＣＡＣＴＧＣＡＡＡＴＴＴＧＣＡＧＡＴＣＡＧＣＡＡＣＣＴＣＡＡＡＡＡＴＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＴＡＣＡＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＴＣＴＧＧＧＧＣＣＣＣＡＴＴＴＣＴＡＣＡＧＴＣＴＴＣＴＡＴＧＣＴＡＴＧＧＡＴＧＣＣＴＧＧＧＧＧＴＣＡＡＧＧＡＡＣＴＴＣＡＧＴＣＡＣＴＧＴＣＴＣＣＴＣＡ
３８	ＲＮＦ４３－１	ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＴＴＣＡＴＴＣＣＴＧＴ

配列番号	説明	配列
	０６（ＶＬ　ＤＮＡ）	ＣＴＧＣＡＴＣＴＧＴＧＧＧＡＧＡＣＡＧＡＧＴＣＡＣＴＡＴＣＡＡＣＴＧ ＣＡＡＡＧＣＡＡＧＴＣＡＧＡＡＴＡＴＴＡＡＣＡＡＧＴＡＴＴＴＡＡＡＣ ＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＡＡＡＧＣＴＴＧＧＡＧＡＡＧＣＴＣＣＣＡＡＡＣ ＧＣＣＴＧＡＴＡＴＡＡＴＡＣＡＡＡＣＡＡＴＴＴＧＣＡＡＡＣＡＧＧ ＣＡＴＣＣＣＡＴＣＡＡＧＧＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＴ ＡＣＡＧＡＴＴＡＣＡＣＡＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣ ＣＴＧＡＡＧＡＴＴＴＴＧＣＣＡＣＡＴＡＴＴＴＣＴＧＣＴＴＧＣＡＧＣＡ ＴＡＡＴＡＧＴＴＴＴＣＣＧＴＡＣＡＣＧＴＴＴＧＧＡＧＣＴＧＧＧＡＣＣ ＡＡＧＣＴＧＧＡＡＣＴＧＡＡＡ
３９	ＲＮＦ４３－１０６（ＶＨタンパク質）	ＱＩＱＬＧＱＳＧＰＥＬＴＫＰＧＥＳＶＫＩＳＣＫＡＳＧＹＴＦＳＤＹＰＩ ＨＷＶＫＱＡＰＧＫＧＬＫＷＭＧＷＩＮＴＹＴＧＫＰＴＦＡＤＤＦＫＧＲＦ ＶＦＳＬＥＡＳＡＳＴＡＮＬＱＩＳＮＬＫＮＥＤＴＡＴＹＦＣＡＬＧＰＩＳ ＴＶＦＹＡＭＤＡＷＧＱＧＴＳＶＴＶＳＳ
４０	ＲＮＦ４３－１０６（ＶＬタンパク質）	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＦＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＮＣＫＡＳＱＮＩＮＫＹＬＮ ＷＹＱＱＫＬＧＥＡＰＫＲＬＩＹＮＴＮＮＬＱＴＧＩＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧ ＴＤＹＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＦＣＬＱＨＮＳＦＰＹＴＦＧＡＧＴ ＫＬＥＬＫ
４１	ＲＮＦ４３－１０７（ＶＨ　ＤＮＡ）	ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＣＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＧＧＧＣＧＧＣＴＴＧＧ ＴＧＣＡＧＣＣＴＧＧＡＡＧＧＴＣＣＣＴＡＡＡＡＣＴＣＴＣＣＴＧＣＣＣ ＡＧＣＣＴＣＡＧＧＡＴＴＣＡＣＴＴＴＣＡＧＴＡＡＣＴＡＴＧＡＣＡＴＧ ＧＣＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＡＣＧＡＡＧＧＧＴＣＴＧＧ ＡＧＴＧＧＧＴＣＧＣＴＴＣＣＡＴＴＡＧＴＣＣＴＡＧＴＧＧＴＧＧＴＡＧ ＡＡＣＴＴＡＣＴＡＴＣＧＣＧＡＣＴＣＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣＣＧＡＴＴＣ ＡＣＴＡＴＴＴＣＣＡＧＡＧＡＴＡＡＴＴＣＡＡＡＡＡＧＴＡＣＣＣＴＡＴ ＡＣＴＴＧＣＡＡＡＴＧＧＡＣＡＧＴＣＴＧＡＧＡＴＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣ ＣＧＣＣＡＣＴＴＴＴＴＡＣＴＧＴＧＣＡＡＣＡＣＡＴＣＧＧＴＡＣＴＡＣ ＡＧＴＴＡＣＴＴＴＧＡＴＴＴＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＡＧＴＣＡＴＧＧ ＴＣＡＣＡＧＴＣＴＣＣＴＣＡ
４２	ＲＮＦ４３－１０７（ＶＬ　ＤＮＡ）	ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＡＣＡＧＴＣＴＣＣＡＧＣＴＴＣＣＣＴＧＴ ＣＴＧＣＡＴＣＴＣＴＧＧＧＡＧＡＡＡＣＴＡＴＣＴＣＣＡＴＣＧＡＴＴＧ ＴＣＧＡＡＣＡＡＧＴＧＡＧＧＡＣＡＴＴＴＡＣＡＡＴＡＡＴＴＴＡＧＣＧ ＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＧＴＣＡＧＧＧＡＧＡＴＣＴＣＣＴＣＡＧＣ ＴＣＣＴＧＡＴＣＴＣＴＧＣＴＡＣＡＡＡＴＡＧＧＴＴＧＣＡＡＧＡＴＧＧ ＧＧＴＣＣＣＡＴＣＡＣＧＧＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＴＴＣＴＧＧＣ ＡＣＡＣＡＧＴＡＴＴＣＴＣＴＣＡＡＧＡＴＣＡＧＣＧＧＣＡＴＧＣＡＡＣ ＣＴＧＡＡＧＡＴＧＡＡＧＧＧＧＴＴＴＡＴＴＴＣＴＧＴＣＴＡＣＡＧＧＧ ＴＴＣＣＡＡＧＴＡＴＣＣＧＴＡＴＡＣＧＴＴＴＧＧＡＡＣＴＧＧＧＡＣＣ ＡＡＧＣＴＧＧＡＡＣＴＧＡＡＡ
４３	ＲＮＦ４３－１０７（ＶＨタンパク質）	ＥＶＱＰＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＲＳＬＫＬＳＣＰＡＳＧＦＴＦＳＮＹＤＭ ＡＷＶＲＱＡＰＴＫＧＬＥＷＶＡＳＩＳＰＳＧＧＲＴＹＹＲＤＳＶＫＧＲＦ ＴＩＳＲＤＮＳＫＳＴＬＹＬＱＭＤＳＬＲＳＥＤＴＡＴＦＹＣＡＴＨＲＹＹ ＳＹＦＤＦＷＧＱＧＶＭＶＴＶＳＳ
４４	ＲＮＦ４３－１０７（ＶＬタンパク質）	ＤＩＱＭＴＱＳＰＡＳＬＳＡＳＬＧＥＴＩＳＩＤＣＲＴＳＥＤＩＹＮＮＬＡ ＷＹＱＱＫＳＧＲＳＰＱＬＬＩＳＡＴＮＲＬＱＤＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧ ＴＱＹＳＬＫＩＳＧＭＱＰＥＤＥＧＶＹＦＣＬＱＧＳＫＹＰＹＴＦＧＴＧＴ ＫＬＥＬＫ
４５	ＲＮＦ４３－１０８（ＶＨ　Ｄ	ＣＡＧＡＴＡＣＡＡＣＴＧＣＡＧＣＡＡＴＣＴＧＧＧＧＣＴＧＡＡＣＴＧＧ ＴＧＡＡＧＣＣＴＧＧＧＴＣＣＴＣＡＧＴＧＡＣＡＧＴＴＴＣＣＴＧＣＡＡ

配列番号	説明	配列
	ＮＡ）	ＧＧＣＴＴＣＴＧＧＣＴＡＣＡＣＣＴＴＣＡＣＣＡＧＴＡＡＣＴＴＴＡＴＧ ＣＡＣＴＧＧＡＴＡＡＧＡＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＧＣＡＡＴＧＧＣＣＴＴＧ ＡＧＴＧＧＡＴＴＧＧＧＴＧＧＡＴＴＴＡＴＣＣＴＧＧＣＧＡＴＧＧＴＧＡ ＴＧＣＡＧＡＧＡＣＣＡＡＴＣＧＡＡＡＧＴＴＣＡＡＴＧＧＧＡＡＧＧＣＡ ＡＣＡＣＴＣＡＣＴＧＣＡＧＡＣＡＡＡＴＣＣＴＣＣＡＣＣＡＣＡＧＣＣＴ ＡＣＴＴＧＣＡＧＣＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＡＣＡＴＣＴＧＡＧＧＡＣＴＣ ＴＧＣＡＧＴＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＡＡＧＡＧＧＡＧＴＧＡＴＧＡＣＧ ＴＣＧＴＴＣＴＧＧＴＡＣＴＴＴＧＡＣＴＴＣＴＧＧＧＧＣＣＣＡＧＧＡＡ ＣＣＡＴＡＧＴＣＡＣＣＧＴＧＴＣＣＴＣＡ
４６	ＲＮＦ４３－１０８（ＶＬ　ＤＮＡ）	ＧＡＴＧＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＡＴＡＴＡＡＴＣＴＴＧ ＣＴＧＣＣＴＣＴＣＣＴＧＧＡＧＡＡＡＧＴＧＴＴＴＣＣＡＴＣＡＡＴＴＧ ＣＡＡＧＧＣＡＡＧＴＡＡＧＡＧＣＡＴＴＡＧＴＡＡＧＴＡＴＴＴＡＧＣＣ ＴＧＧＴＡＴＣＡＡＣＡＧＡＡＡＣＣＴＧＧＧＡＡＡＡＣＡＡＡＴＡＡＧＡ ＴＴＣＴＡＡＴＣＴＡＣＧＡＴＧＧＧＴＣＡＡＣＴＴＴＧＣＡＡＴＣＴＧＧ ＡＡＴＴＣＣＡＴＣＧＡＧＧＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＴ ＡＣＡＧＡＴＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＡＧＧＣＣＴＧＧＡＧＣ ＣＴＧＡＡＧＡＴＴＴＴＧＧＡＣＴＣＴＡＴＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＣＡ ＴＡＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＡＣＣＴＡＣＧＴＴＣＧＧＣＴＣＧＧＧＧＡＣＧ ＡＧＧＴＴＧＧＡＡＡＴＡＡＡＡ
４７	ＲＮＦ４３－１０８（ＶＨタンパク質）	ＱＩＱＬＱＱＳＧＡＥＬＶＫＰＧＳＳＶＴＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＳＮＦＭ ＨＷＩＲＱＱＰＧＮＧＬＥＷＩＧＷＩＹＰＧＤＧＤＡＥＴＮＲＫＦＮＧＫＡ ＴＬＴＡＤＫＳＳＴＴＡＹＬＱＬＳＳＬＴＳＥＤＳＡＶＹＦＣＡＲＧＶＭＴ ＳＦＷＹＦＤＦＷＧＰＧＴＩＶＴＶＳＳ
４８	ＲＮＦ４３－１０８（ＶＬタンパク質）	ＤＶＱＭＴＱＳＰＹＮＬＡＡＳＰＧＥＳＶＳＩＮＣＫＡＳＫＳＩＳＫＹＬＡ ＷＹＱＱＫＰＧＫＴＮＫＩＬＩＹＤＧＳＴＬＱＳＧＩＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧ ＴＤＦＴＬＴＩＲＧＬＥＰＥＤＦＧＬＹＹＣＱＱＨＮＥＱＰＰＴＦＧＳＧＴ ＲＬＥＩＫ
４９	ＲＮＦ４３－１１６（ＶＨ　ＤＮＡ）	ＣＡＧＧＴＣＣＡＧＣＴＧＣＡＧＣＡＧＴＣＴＧＧＡＧＣＴＧＡＧＣＴＧＧ ＣＡＡＡＧＣＣＴＧＧＣＴＣＴＴＣＡＧＴＧＡＡＧＡＴＴＴＣＣＴＧＣＡＡ ＧＧＣＴＴＣＴＧＧＣＴＡＣＡＣＣＴＴＣＡＣＣＡＧＣＴＡＣＴＡＴＡＴＡ ＡＧＣＴＧＧＡＴＡＡＡＧＣＡＧＡＣＧＡＣＴＧＧＡＣＡＧＧＡＣＣＴＴＧ ＡＧＴＡＴＡＴＴＧＧＡＴＡＴＧＴＴＡＡＴＡＣＧＡＧＡＡＧＴＧＧＡＧＧ ＴＡＣＴＡＡＣＴＡＣＡＡＴＧＡＧＡＡＧＴＴＣＡＡＧＧＴＣＡＡＧＧＣＣ ＡＣＡＴＴＧＡＣＴＧＴＡＧＡＣＡＡＴＴＣＣＴＣＣＡＧＣＡＣＡＧＣＣＴ ＴＣＡＴＧＣＡＡＣＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＡＣＡＣＣＴＧＡＣＧＡＣＴＣ ＴＧＣＧＧＴＣＴＡＴＴＡＣＴＧＴＧＣＡＡＧＡＧＧＣＡＧＡＡＣＧＧＡＣ ＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＣＡＣＴＣＴＧＧＴＣＡＣＴＧＴＣＴＣＴＴＣＡ
５０	ＲＮＦ４３－１１６（ＶＬ　ＤＮＡ）	ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＴＴＣＡＣＴＣＣＴＧＴ ＣＴＧＣＡＴＣＴＧＴＧＧＧＡＧＡＣＡＧＡＧＴＣＡＣＴＧＴＡＡＡＣＴＧ ＣＡＡＡＧＣＡＡＧＴＣＡＧＡＡＴＡＴＴＴＡＴＡＡＧＡＡＣＴＴＡＧＡＧ ＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＡＡＡＧＣＡＴＧＧＡＧＡＡＧＣＴＣＣＡＡＡＡＣ ＴＣＣＴＧＡＴＡＴＡＴＴＡＴＡＣＡＡＡＣＡＡＴＴＴＧＣＡＡＡＣＧＧＧ ＣＡＴＣＴＣＡＴＣＡＡＧＧＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＴ ＡＣＡＧＡＴＴＡＣＡＣＡＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣ ＣＴＧＡＡＧＡＴＧＴＴＧＣＣＡＣＡＴＡＴＴＡＣＴＧＣＴＴＴＣＡＧＴＡ ＴＡＡＣＡＧＣＧＧＧＴＡＣＡＣＧＴＴＴＧＧＡＧＣＴＧＧＧＡＣＣＡＡＧ ＣＴＧＧＡＡＣＴＧＡＡＡ
５１	ＲＮＦ４３－１	ＱＶＱＬＱＱＳＧＡＥＬＡＫＰＧＳＳＶＫＩＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＳＹＹＩ

配列番号	説明	配列
	１６（ＶＨタンパク質）	ＳＷＩＫＱＴＴＧＱＤＬＥＹＩＧＹＶＮＴＲＳＧＧＴＮＹＮＥＫＦＫＶＫＡＴＬＴＶＤＮＳＳＳＴＡＦＭＱＬＳＳＬＴＰＤＤＳＡＶＹＹＣＡＲＧＲＴＤＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
５２	ＲＮＦ４３－１１６（ＶＬタンパク質）	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＬＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＶＮＣＫＡＳＱＮＩＹＫＮＬＥＷＹＱＱＫＨＧＥＡＰＫＬＬＩＹＹＴＮＮＬＱＴＧＩＳＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＹＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＶＡＴＹＹＣＦＱＹＮＳＧＹＴＦＧＡＧＴＫＬＥＬＫ
５３	ＲＮＦ４３－１１７（ＶＨ　ＤＮＡ）	ＣＡＧＧＴＴＴＣＴＣＴＧＡＡＡＧＡＧＴＣＴＧＧＣＣＣＴＧＧＧＡＴＧＴＴＧＣＡＧＣＣＣＴＣＣＣＡＧＡＣＣＣＴＣＡＧＴＣＴＧＡＣＴＴＧＣＡＣＴＴＴＣＴＣＴＧＡＧＴＴＴＴＣＡＣＴＧＡＧＣＡＣＴＴＡＴＧＧＴＴＴＧＧＧＴＧＴＧＧＧＣＴＧＧＡＴＴＣＧＴＣＡＧＣＣＴＴＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＴＣＴＧＧＡＧＴＧＧＣＴＧＧＣＧＡＡＣＡＴＴＴＧＧＴＧＧＧＡＴＧＡＴＧＡＴＡＡＧＴＡＣＴＡＣＡＡＴＣＣＡＴＣＴＣＴＧＡＡＡＡＡＣＣＧＣＣＴＣＡＣＡＡＴＣＴＣＣＡＡＧＧＡＣＡＣＣＴＣＣＡＡＣＡＡＣＣＡＡＧＣＡＴＴＣＣＴＣＡＡＧＡＴＣＡＣＣＡＡＴＧＴＧＧＡＣＡＣＴＧＣＴＧＡＴＡＣＴＧＣＣＡＣＧＴＡＣＴＡＣＴＧＴＧＣＴＣＧＧＡＴＡＧＡＣＧＧＣＡＧＧＴＧＧＣＡＣＴＡＣＴＴＴＧＡＴＴＡＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＡＧＡＣＡＧＧＧＴＣＡＴＡＧＴＣＴＣＣＴＣＡ
５４	ＲＮＦ４３－１１７（ＶＬ　ＤＮＡ）	ＧＡＴＡＴＴＧＴＣＣＴＧＡＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＣＡＴＡＴＴＧＴＣＴＧＣＴＡＣＣＡＴＴＧＧＡＣＡＡＴＣＧＧＴＣＴＣＣＡＴＣＴＣＴＴＧＣＡＧＧＴＣＡＡＣＴＣＡＧＡＧＴＣＴＣＴＴＡＧＡＴＡＧＴＧＡＴＧＧＡＡＡＣＡＣＣＴＡＴＴＴＡＴＡＴＴＧＧＴＴＣＣＴＡＣＡＧＡＧＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＴＣＣＡＣＡＧＣＧＴＣＴＡＡＴＴＴＡＴＴＴＧＧＴＡＴＣＣＡＡＣＣＴＧＧＧＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＣＡＡＣＡＧＧＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＧＴＣＡＧＧＡＡＣＡＧＡＴＴＴＣＡＣＡＣＴＣＡＡＡＡＴＣＡＧＴＧＧＡＧＴＧＧＡＧＧＣＴＧＡＧＧＡＴＴＴＧＧＧＡＴＴＴＴＡＴＴＡＣＴＧＣＡＴＧＣＡＡＧＧＴＧＣＣＣＡＴＡＣＴＣＣＧＣＴＣＡＣＧＴＴＣＧＧＴＴＣＴＧＧＧＡＣＣＡＡＧＣＴＧＧＡＡＡＴＣＡＡＡ
５５	ＲＮＦ４３－１１７（ＶＨタンパク質）	ＱＶＳＬＫＥＳＧＰＧＭＬＱＰＳＱＴＬＳＬＴＣＴＦＳＥＦＳＬＳＴＹＧＬＧＶＧＷＩＲＱＰＳＧＫＧＬＥＷＬＡＮＩＷＷＤＤＤＫＹＹＮＰＳＬＫＮＲＬＴＩＳＫＤＴＳＮＮＱＡＦＬＫＩＴＮＶＤＴＡＤＴＡＴＹＹＣＡＲＩＤＧＲＷＨＹＦＤＹＷＧＱＧＤＲＶＩＶＳＳ
５６	ＲＮＦ４３－１１７（ＶＬタンパク質）	ＤＩＶＬＴＱＴＰＳＩＬＳＡＴＩＧＱＳＶＳＩＳＣＲＳＴＱＳＬＬＤＳＤＧＮＴＹＬＹＷＦＬＱＲＰＧＱＳＰＱＲＬＩＹＬＶＳＮＬＧＳＧＶＰＮＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＧＶＥＡＥＤＬＧＦＹＹＣＭＱＧＡＨＴＰＬＴＦＧＳＧＴＫＬＥＩＫ
５７	ＲＮＦ４３－１２３（ＶＨ　ＤＮＡ）	ＣＡＧＡＴＣＣＡＧＴＴＧＧＴＡＣＡＧＴＣＴＧＧＡＣＣＴＧＡＧＣＴＧＡＡＧＡＡＧＣＣＴＧＧＡＧＡＧＴＣＡＧＴＧＡＡＧＡＴＣＴＣＣＴＧＣＡＡＧＧＣＴＴＣＴＧＧＧＴＡＴＡＣＣＴＴＣＡＣＡＧＡＣＴＡＴＣＣＡＡＴＧＣＡＣＴＧＧＧＴＧＡＡＡＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＡＡＡＧＧＧＣＴＴＧＡＡＧＴＧＧＡＴＧＧＧＣＴＧＧＡＴＣＡＡＣＡＣＣＴＡＴＡＣＴＧＧＧＡＡＧＣＣＡＡＣＡＴＡＴＧＣＴＧＡＴＧＡＣＴＴＣＡＡＡＧＧＡＣＧＧＴＴＴＧＴＣＴＴＣＴＣＴＴＴＧＧＡＡＧＣＣＴＣＴＧＣＣＡＡＣＡＣＴＧＣＡＡＡＴＴＴＡＣＡＧＡＴＣＡＧＣＡＡＣＣＴＣＡＡＡＡＡＴＧＡＣＧＡＣＡＣＧＧＣＴＡＣＡＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＴＣＴＧＧＧＧＣＣＣＣＡＴＴＴＣＴＡＣＡＧＴＣＴＴＣＴＡＴＧＣＴＧＴＧＧＡＴＧＣＣＴＧＧＧＧＧＴＣＡＡＧＧＡＡＣＴＴＣＡＧＴＣＡＣＴＧＴＣＴＣＣＴＣＡ
５８	ＲＮＦ４３－１	ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＴＴＣＡＴＴＣＣＴＧＴ

配列番号	説明	配列
	２３（ＶＬ　ＤＮＡ）	ＣＴＧＣＡＴＣＴＧＴＧＧＧＡＧＡＣＡＧＡＧＴＣＡＣＴＡＴＣＡＡＣＴＧＣＡＡＡＧＣＡＡＧＴＣＡＧＡＡＴＡＴＴＡＡＣＡＡＧＴＡＣＴＴＡＡＡＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＡＡＡＡＧＧＴＴＧＧＡＧＡＡＧＣＴＣＣＣＡＡＧＣＧＣＣＴＧＡＴＧＴＡＴＡＡＴＡＣＡＡＡＣＡＡＴＴＴＧＣＡＡＡＣＡＧＧＣＡＴＣＣＣＡＴＣＡＡＧＧＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＴＡＣＡＧＡＴＴＡＣＡＣＡＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣＴＧＡＡＧＡＴＴＴＴＧＣＣＡＣＡＴＡＴＴＴＣＴＧＣＴＴＧＣＡＧＣＡＴＡＡＴＡＧＴＴＴＴＣＣＧＴＡＣＡＣＧＴＴＴＧＧＡＣＣＴＧＧＧＡＣＣＧＡＧＣＴＧＧＡＡＣＴＧＡＡＡ
５９	ＲＮＦ４３－１２３（ＶＨタンパク質）	ＱＩＱＬＶＱＳＧＰＥＬＫＫＰＧＥＳＶＫＩＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＤＹＰＭＨＷＶＫＱＡＰＧＫＧＬＫＷＭＧＷＩＮＴＹＴＧＫＰＴＹＡＤＤＦＫＧＲＦＶＦＳＬＥＡＳＡＮＴＡＮＬＱＩＳＮＬＫＮＤＤＴＡＴＹＦＣＡＬＧＰＩＳＴＶＦＹＡＶＤＡＷＧＱＧＴＳＶＴＶＳＳ
６０	ＲＮＦ４３－１２３（ＶＬタンパク質）	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＦＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＮＣＫＡＳＱＮＩＮＫＹＬＮＷＹＱＱＫＶＧＥＡＰＫＲＬＭＹＮＴＮＮＬＱＴＧＩＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＹＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＦＣＬＱＨＮＳＦＰＹＴＦＧＰＧＴＥＬＥＬＫ
６１	ＲＮＦ４３－１２６（ＶＨ　ＤＮＡ）	ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＴＣＡＧＧＡＧＴＣＡＧＧＡＣＣＴＧＧＣＣＴＴＧＴＧＡＡＡＣＣＣＴＣＡＣＡＧＴＣＡＣＴＣＴＣＣＣＴＣＡＣＣＴＧＴＴＣＴＧＴＣＡＣＴＧＧＴＴＴＣＴＣＣＡＴＣＡＣＣＡＧＴＡＧＴＣＡＴＡＧＡＴＧＧＡＡＣＴＧＧＡＴＣＣＧＧＡＡＧＴＴＣＣＣＡＧＧＡＡＡＴＡＡＡＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＧＧＧＡＴＡＴＡＴＡＡＡＣＡＧＴＧＣＡＧＧＣＡＧＣＡＣＴＡＡＣＴＡＴＡＡＣＣＣＧＴＣＴＣＴＣＡＡＡＡＧＴＣＧＡＡＴＣＴＣＣＡＴＴＡＣＴＡＧＡＧＡＣＡＣＡＴＣＣＡＡＧＡＡＴＣＡＧＴＴＣＴＴＣＣＴＧＣＡＧＧＴＧＡＡＣＴＣＴＧＴＡＡＣＴＡＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣＡＧＣＣＡＣＴＴＡＴＴＡＣＴＧＴＡＣＧＡＧＡＴＴＡＧＧＡＣＴＡＣＡＧＴＡＴＣＧＧＧＡＣＴＴＴＧＡＴＴＡＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＡＧＴＣＡＴＧＧＴＣＡＣＡＧＴＣＴＣＣＴＣＡ
６２	ＲＮＦ４３－１２６（ＶＬ　ＤＮＡ）	ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＡＣＡＧＴＣＴＣＣＡＧＣＴＴＣＣＣＴＧＴＣＴＧＣＡＴＣＴＣＴＧＧＧＡＧＡＡＡＣＴＡＴＣＴＣＣＡＴＣＧＡＡＴＧＴＣＧＡＧＣＡＡＧＴＧＡＣＧＡＣＡＴＴＴＡＣＡＧＴＡＡＴＴＴＡＧＣＧＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＧＴＣＡＧＧＧＡＡＡＴＣＴＣＣＴＣＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＣＴＧＣＡＡＡＴＡＧＧＴＴＧＡＡＡＧＡＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＡＣＧＧＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＣＡＣＡＣＡＧＴＡＴＴＣＴＣＴＣＡＡＧＡＴＣＡＧＣＧＧＣＡＴＧＣＡＡＡＣＴＧＡＡＧＡＴＧＡＡＧＧＧＧＡＴＴＡＴＴＴＣＴＧＴＣＴＡＣＡＧＧＣＴＴＣＣＡＡＧＴＴＴＣＣＧＣＴＣＡＣＧＴＴＣＧＧＴＴＣＴＧＧＧＡＣＣＡＡＧＣＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＡ
６３	ＲＮＦ４３－１２６（ＶＨタンパク質）	ＥＶＱＬＱＥＳＧＰＧＬＶＫＰＳＱＳＬＳＬＴＣＳＶＴＧＦＳＩＴＳＳＨＲＷＮＷＩＲＫＦＰＧＮＫＬＥＷＭＧＹＩＮＳＡＧＳＴＮＹＮＰＳＬＫＳＲＩＳＩＴＲＤＴＳＫＮＱＦＦＬＱＶＮＳＶＴＴＥＤＴＡＴＹＹＣＴＲＬＧＬＱＹＲＤＦＤＹＷＧＱＧＶＭＶＴＶＳＳ
６４	ＲＮＦ４３－１２６（ＶＬタンパク質）	ＤＩＱＭＴＱＳＰＡＳＬＳＡＳＬＧＥＴＩＳＩＥＣＲＡＳＤＤＩＹＳＮＬＡＷＹＱＱＫＳＧＫＳＰＱＬＬＩＹＡＡＮＲＬＫＤＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＹＳＬＫＩＳＧＭＱＴＥＤＥＧＤＹＦＣＬＱＡＳＫＦＰＬＴＦＧＳＧＴＫＬＥＩＫ
６５	ＲＮＦ４３－１２８（ＶＨ　Ｄ	ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＴＣＡＧＧＡＧＴＣＡＧＧＡＣＣＴＧＧＣＣＴＴＧＴＧＡＡＡＣＣＣＴＣＴＣＡＧＴＣＡＣＴＣＴＣＣＣＴＣＡＣＣＴＧＴＴＣ

配列番号	説明	配列
	ＮＡ）	ＴＧＴＣＡＣＴＧＧＴＴＴＣＴＣＣＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＡＴＴＡＴＡＡＡ ＴＧＧＡＡＣＴＧＧＡＴＣＣＧＧＡＡＧＴＴＣＣＣＡＡＧＡＡＡＴＡＡＡＣ ＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＧＧＧＡＴＡＴＡＴＡＧＡＣＡＡＴＴＣＡＧＧＣＡＧ ＣＡＣＴＡＡＣＴＡＣＡＴＣＣＣＧＴＣＴＣＴＣＡＡＡＡＧＴＣＧＡＡＴＣ ＴＣＣＡＴＴＡＣＴＡＧＡＧＡＣＡＣＡＴＣＣＡＡＧＡＡＴＣＡＧＴＴＣＴ ＴＣＣＴＧＣＡＧＧＴＧＡＡＣＴＣＴＧＴＡＡＣＴＡＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣ ＡＧＣＣＡＣＴＴＡＴＴＡＣＴＧＴＧＣＧＡＧＧＧＡＣＴＧＣＣＴＧＧＡＣ ＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＡＧＴＣＡＴＧＧＴＣＡＣＡＧＴＣＴＣＣＴＣＡ
６６	ＲＮＦ４３－１２８（ＶＬ　ＤＮＡ）	ＧＡＴＧＴＴＧＴＧＣＴＧＡＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＣＣＣＡＣＴＴＴＡＴ ＣＧＧＣＴＡＣＣＡＴＴＧＧＡＣＡＡＴＣＡＧＴＣＴＣＣＡＴＣＴＣＴＴＧ ＣＡＧＧＴＣＡＡＧＴＣＡＧＡＧＴＣＴＣＴＴＡＣＡＴＡＧＴＡＡＴＧＧＡ ＡＡＣＡＣＣＴＡＴＴＴＡＣＡＴＴＧＧＴＴＧＡＴＡＣＡＧＡＧＧＣＣＡＧ ＧＣＣＡＡＴＣＴＣＣＡＣＡＧＣＴＴＣＴＡＡＴＴＴＡＣＴＴＧＧＴＡＴＣ ＣＡＧＡＣＴＧＧＡＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＣＡＡＣＡＧＧＴＴＣＡＧＴ ＧＧＣＡＧＴＧＧＧＴＣＡＧＧＡＡＣＴＧＡＴＴＴＣＴＣＡＧＴＣＡＡＡＡ ＴＣＡＧＴＧＧＡＧＴＡＧＡＧＧＣＴＧＡＧＧＡＴＴＴＧＧＧＡＡＴＴＴＡ ＴＴＡＣＴＧＴＧＴＧＣＡＡＧＡＴＡＣＣＣＡＴＡＣＴＣＣＧＴＧＧＡＣＧ ＴＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＣＡＣＣＡＡＧＣＴＧＧＡＡＴＴＧＡＡＡ
６７	ＲＮＦ４３－１２８（ＶＨタンパク質）	ＥＶＱＬＱＥＳＧＰＧＬＶＫＰＳＱＳＬＳＬＴＣＳＶＴＧＦＳＩＴＳＨＹＫ ＷＮＷＩＲＫＦＰＲＮＫＬＥＷＭＧＹＩＤＮＳＧＳＴＮＹＩＰＳＬＫＳＲＩ ＳＩＴＲＤＴＳＫＮＱＦＦＬＱＶＮＳＶＴＴＥＤＴＡＴＹＹＣＡＲＤＣＬＤ ＷＧＱＧＶＭＶＴＶＳＳ
６８	ＲＮＦ４３－１２８（ＶＬタンパク質）	ＤＶＶＬＴＱＴＰＰＴＬＳＡＴＩＧＱＳＶＳＩＳＣＲＳＳＱＳＬＬＨＳＮＧ ＮＴＹＬＨＷＬＩＱＲＰＧＱＳＰＱＬＬＩＹＬＶＳＲＬＥＳＧＶＰＮＲＦＳ ＧＳＧＳＧＴＤＦＳＶＫＩＳＧＶＥＡＥＤＬＧＩＹＹＣＶＱＤＴＨＴＰＷＴ ＦＧＧＧＴＫＬＥＬＫ
６９	ＲＮＦ４３－１２９（ＶＨ　ＤＮＡ）	ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＧＧＧＡＧＧＣＴＴＧＧ ＴＧＣＡＧＣＣＴＧＧＡＡＧＧＴＣＣＡＴＧＡＡＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴＧＣ ＡＧＣＣＴＣＡＧＧＡＴＴＣＡＣＴＴＴＣＡＧＴＡＡＣＴＡＴＧＡＣＡＴＧ ＧＣＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＡＡＧＡＡＧＧＧＴＣＴＧＧ ＡＧＴＧＧＧＴＣＧＣＡＡＧＴＡＴＴＡＣＴＴＡＴＧＡＴＧＴＴＡＧＴＡＧ ＣＡＣＴＴＡＣＴＡＴＣＧＡＧＡＣＴＣＣＧＴＧＡＡＧＧＧＧＣＣＧＡＴＴＣ ＡＣＴＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＴＡＡＴＧＣＡＡＡＡＡＧＣＡＣＣＣＴＡＴ ＡＴＴＴＧＣＡＡＡＴＧＧＡＣＡＧＴＣＴＧＡＧＧＴＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣ ＧＧＣＣＡＣＴＴＡＴＴＡＣＴＧＴＡＣＡＡＣＡＴＴＧＧＡＴＣＧＧＧＣＧ ＧＧＴＴＡＴＴＡＣＴＡＴＧＡＴＧＧＴＴＡＴＧＧＣＴＴＣＴＡＴＴＧＧＴ ＴＴＧＣＣＡＡＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＣＡＣＴＣＴＧＧＴＣＡＣＴＧＴ ＣＴＣＴＴＣＡ
７０	ＲＮＦ４３－１２９（ＶＬ　ＤＮＡ）	ＧＡＣＡＴＴＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＡＴＣＣＴＣＣＡＴＧＴ ＣＴＧＴＧＴＣＴＣＴＧＧＧＡＧＡＣＡＣＡＧＴＣＡＣＴＡＴＴＡＣＴＴＧ ＣＣＧＧＧＣＡＡＧＴＣＡＧＧＡＣＧＴＴＡＡＡＡＴＴＴＡＴＧＴＡＡＡＣ ＴＧＧＴＴＣＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＡＡＡＴＣＴＣＣＣＡＧＡＣ ＡＡＡＴＧＡＴＴＴＡＣＣＧＴＧＣＡＡＣＧＡＡＣＴＴＧＧＣＡＧＡＴＧＧ ＧＧＴＣＴＣＡＴＣＡＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＴＡＧＧＴＣＴＧＧＡ ＴＣＡＧＡＴＴＡＴＴＴＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＧＡＧＴ ＣＴＧＡＡＧＡＴＧＴＧＧＣＡＧＡＣＴＡＴＣＡＣＴＧＴＣＴＡＣＡＧＴＡ ＴＧＡＴＧＡＧＴＡＴＣＣＴＣＣＡＡＣＧＴＴＣＧＧＴＴＣＴＧＧＧＡＣＣ ＡＡＧＧＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＡ

配列番号	説明	配列
７１	ＲＮＦ４３－１２９（ＶＨタンパク質）	ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＲＳＭＫＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＮＹＤＭＡＷＶＲＱＡＰＫＫＧＬＥＷＶＡＳＩＴＹＤＶＳＳＴＹＹＲＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＳＴＬＹＬＱＭＤＳＬＲＳＥＤＴＡＴＹＹＣＴＴＬＤＲＡＧＹＹＹＤＧＹＧＦＹＷＦＡＮＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
７２	ＲＮＦ４３－１２９（ＶＬタンパク質）	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＭＳＶＳＬＧＤＴＶＴＩＴＣＲＡＳＱＤＶＫＩＹＶＮＷＦＱＱＫＰＧＫＳＰＲＱＭＩＹＲＡＴＮＬＡＤＧＶＳＳＲＦＳＧＳＲＳＧＳＤＹＬＦＴＩＳＳＬＥＳＥＤＶＡＤＹＨＣＬＱＹＤＥＹＰＰＴＦＧＳＧＴＫＶＥＩＫ
７３	ＲＮＦ４３－１３０（ＶＨ　ＤＮＡ）	ＣＡＧＧＴＴＣＡＧＣＴＧＧＴＣＣＡＡＴＣＴＧＧＧＧＣＴＧＡＧＧＴＧＧＴＧＡＡＧＣＣＴＧＧＧＴＣＣＴＣＡＧＴＧＡＡＡＡＴＴＴＣＣＴＧＣＡＡＧＧＣＴＴＣＴＧＧＣＴＡＣＡＣＣＴＴＣＡＣＣＧＧＴＡＡＣＴＴＴＡＴＴＣＡＣＴＧＧＡＴＡＡＡＡＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＧＣＡＡＴＧＧＣＣＴＴＧＡＧＴＧＧＡＴＴＧＧＧＴＧＧＡＴＴＴＡＴＣＣＴＧＧＡＧＡＴＧＧＴＧＡＴＡＣＡＡＣＡＴＡＣＡＡＴＣＡＧＡＡＧＴＴＣＡＧＴＧＧＧＡＡＧＧＣＡＡＣＡＣＴＣＡＣＴＧＣＡＧＡＣＡＡＧＴＣＣＴＣＣＡＧＣＡＣＡＧＣＣＴＡＴＡＴＧＣＡＧＣＴＣＡＧＣＡＡＣＣＴＧＡＣＡＴＣＴＧＡＧＧＡＣＴＣＴＧＣＡＧＴＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＡＡＡＧＴＧＧＡＧＧＧＡＣＣＴＧＡＧＣＡＧＴＧＡＴＴＧＧＴＴＴＧＣＴＴＡＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＣＡＣＴＣＴＧＧＴＣＡＣＴＧＴＣＴＣＴＴＣＣ
７４	ＲＮＦ４３－１３０（ＶＬ　ＤＮＡ）	ＧＡＣＡＴＴＧＴＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＡＧＴＣＴＣＣＣＴＧＡＣＴＧＴＧＴＣＡＧＡＡＧＧＡＧＡＧＡＴＧＧＴＣＡＣＣＡＴＡＡＡＣＴＧＣＡＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＣＴＴＴＴＡＴＣＣＡＧＴＧＧＡＡＡＣＣＡＡＡＡＧＡＡＣＴＡＣＴＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＧＣＡＧＴＣＴＣＣＡＡＧＡＣＴＡＣＴＧＡＴＣＴＡＣＴＴＴＡＣＡＴＣＣＡＣＴＡＧＡＣＡＡＴＣＡＧＧＧＧＴＣＣＣＴＧＡＴＣＧＣＴＴＣＡＴＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＣＴＴＣＡＣＴＣＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＴＧＴＧＣＡＧＧＣＴＧＡＡＧＡＣＣＴＧＧＣＡＧＡＴＴＡＴＴＡＣＴＧＣＣＴＧＣＡＧＣＡＴＴＡＣＡＧＣＴＡＴＣＣＧＡＡＣＡＣＧＴＴＴＧＧＡＧＣＴＧＧＧＡＣＣＡＡＧＴＴＧＧＡＡＣＴＧＡＡＡ
７５	ＲＮＦ４３－１３０（ＶＨタンパク質）	ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＶＫＰＧＳＳＶＫＩＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＧＮＦＩＨＷＩＫＱＱＰＧＮＧＬＥＷＩＧＷＩＹＰＧＤＧＤＴＴＹＮＱＫＦＳＧＫＡＴＬＴＡＤＫＳＳＳＴＡＹＭＱＬＳＮＬＴＳＥＤＳＡＶＹＦＣＡＫＷＲＤＬＳＳＤＷＦＡＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
７６	ＲＮＦ４３－１３０（ＶＬタンパク質）	ＤＩＶＭＴＱＳＰＶＳＬＴＶＳＥＧＥＭＶＴＩＮＣＫＳＳＱＳＬＬＳＳＧＮＱＫＮＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＳＰＲＬＬＩＹＦＴＳＴＲＱＳＧＶＰＤＲＦＩＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＤＶＱＡＥＤＬＡＤＹＹＣＬＱＨＹＳＹＰＮＴＦＧＡＧＴＫＬＥＬＫ
７７	ＲＮＦ４３－１３６（ＶＨ　ＤＮＡ）	ＣＡＧＧＴＴＣＡＧＣＴＧＣＡＧＣＡＡＴＣＴＧＧＧＧＣＴＧＡＡＴＴＡＧＴＧＡＡＧＣＣＴＧＧＧＴＣＣＴＣＡＧＴＧＡＡＡＡＴＴＴＣＣＴＧＣＡＡＧＧＣＴＴＣＴＧＧＣＴＡＣＡＣＣＴＴＣＡＣＣＡＧＴＡＡＧＴＴＴＡＴＧＣＡＣＴＧＧＡＴＡＡＡＧＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＧＡＡＧＴＧＧＣＣＴＴＧＡＧＴＧＧＡＴＴＧＧＧＧＴＧＧＡＴＴＴＡＴＣＣＴＧＡＡＣＡＴＧＧＴＡＡＴＡＣＴＡＡＧＴＡＣＡＡＴＣＡＡＡＡＧＴＴＣＧＡＴＧＧＧＧＡＡＧＧＣＡＡＣＡＣＴＣＡＣＴＧＣＡＧＡＣＡＡＡＴＣＣＴＣＣＡＧＣＡＣＡＧＣＣＴＡＴＡＴＧＣＡＡＣＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＡＣＡＴＣＴＧＧＧＧＡＣＴＣＴＧＣＡＧＴＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＡＡＧＡＣＡＡＡＧＣＡＧＣＣＡＧＧＧＧＧＣＣＴＡＴＧＣＴＡＴＧＧＡＴＧＣＣＴＧＧＧＧＧＴＣＡＡＧＧＡＡＣＴＴＣＡＧＴＣＡＣＴＧＴＣＴＣＣＴＣＡ

配列番号	説明	配列
７８	ＲＮＦ４３－１３６（ＶＬ　ＤＮＡ）	ＧＡＣＡＴＣＣＡＡＡＴＧＡＣＡＣＡＧＴＣＴＣＣＡＧＴＴＴＣＣＣＴＧＴ ＣＴＧＣＡＴＣＴＣＴＴＧＧＡＣＡＡＡＣＴＧＴＣＴＣＣＡＴＣＧＡＡＴＧ ＴＣＴＡＡＣＡＡＧＴＧＡＧＧＧＣＡＴＴＣＣＣＡＴＴＧＡＴＴＴＡＧＣＧ ＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＧＴＣＡＧＧＧＡＡＡＴＣＴＣＣＴＣＡＡＣ ＴＣＣＴＴＡＴＣＴＡＴＧＣＴＧＣＡＡＧＴＡＧＧＴＣＡＣＡＡＧＡＣＧＧ ＧＧＴＣＣＣＡＴＣＡＣＧＧＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＣ ＡＣＡＣＧＧＴＡＴＴＣＴＣＴＣＡＡＧＡＴＣＡＧＣＧＧＣＡＴＧＣＡＡＣ ＣＴＧＡＡＧＡＴＧＡＡＧＣＡＧＡＴＴＡＴＴＴＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＡＣ ＴＴＡＣＡＡＧＴＡＴＣＣＡＴＴＣＡＣＧＴＴＣＧＧＣＴＣＡＧＧＧＡＣＧ ＡＧＧＴＴＧＧＡＡＡＴＡＡＡＡ
７９	ＲＮＦ４３－１３６（ＶＨタンパク質）	ＱＶＱＬＱＱＳＧＡＥＬＶＫＰＧＳＳＶＫＩＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＳＫＦＭ ＨＷＩＫＱＱＰＧＳＧＬＥＷＩＧＷＩＹＰＥＨＧＮＴＫＹＮＱＫＦＤＧＫＡ ＴＬＴＡＤＫＳＳＳＴＡＹＭＱＬＳＳＬＴＳＧＤＳＡＶＹＦＣＡＲＱＳＳＱ ＧＡＹＡＭＤＡＷＧＱＧＴＳＶＴＶＳＳ
８０	ＲＮＦ４３－１３６（ＶＬタンパク質）	ＤＩＱＭＴＱＳＰＶＳＬＳＡＳＬＧＱＴＶＳＩＥＣＬＴＳＥＧＩＰＩＤＬＡ ＷＹＱＱＫＳＧＫＳＰＱＬＬＩＹＡＡＳＲＳＱＤＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧ ＴＲＹＳＬＫＩＳＧＭＱＰＥＤＥＡＤＹＦＣＱＱＴＹＫＹＰＦＴＦＧＳＧＴ ＲＬＥＩＫ
８１	ＲＮＦ４３－１４５（ＶＨ　ＤＮＡ）	ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＡＡＧＧＡＡＴＣＡＧＧＡＣＣＴＧＧＴＣＴＧＧ ＴＧＣＡＧＣＣＣＴＣＡＣＡＧＡＣＣＣＴＧＴＣＣＣＴＣＡＣＣＴＧＣＡＣ ＴＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＡＴＴＡＡＣＧＧＡＣＴＡＣＡＧＴＧＴＡ ＴＡＣＴＧＧＧＴＴＣＧＣＣＡＧＣＣＴＣＣＡＧＧＡＡＡＡＧＧＴＣＴＧＧ ＡＧＴＧＧＡＴＧＧＧＡＧＴＡＡＴＧＴＧＧＡＧＴＧＧＴＧＧＡＡＣＣＡＣ ＡＧＣＡＴＡＴＡＡＴＴＣＡＧＣＴＣＴＣＡＡＡＴＣＣＣＧＡＣＴＧＡＧＣ ＡＴＣＡＧＣＡＧＧＧＡＣＡＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＣＡＡＧＴＴＴＴＣＴ ＴＡＡＡＡＡＴＧＡＡＣＡＧＴＣＴＧＣＡＡＡＣＴＧＡＡＧＡＣＡＣＡＧＣ ＣＡＴＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＡＣＣＡＧＡＧＧＧＧＧＣＡＡＡＴＡＴＧＡＴ ＧＧＴＡＣＴＴＡＴＴＡＣＴＡＣＧＧＣＴＧＧＴＡＣＴＴＴＧＡＣＴＴＣＴ ＧＧＧＧＣＣＣＡＧＧＡＡＣＣＡＴＧＧＴＣＡＣＣＧＴＧＴＣＣＴＣＡ
８２	ＲＮＦ４３－１４５（ＶＬ　ＤＮＡ）	ＧＡＣＧＴＴＧＴＧＣＴＧＡＣＴＣＡＧＴＣＴＣＣＡＧＣＣＡＣＣＣＴＧＴ ＣＴＧＴＧＡＣＴＣＣＡＧＧＡＧＡＡＡＧＡＡＴＣＡＧＴＣＴＣＴＣＣＴＧ ＣＣＧＧＧＣＣＡＧＣＧＡＧＡＧＴＧＴＴＧＡＣＡＣＴＴＡＴＣＴＡＴＡＣ ＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＡＡＡＧＣＣＡＡＡＴＧＡＧＴＣＴＣＣＡＡＧＧＣ ＴＴＣＴＣＡＴＴＡＡＧＴＡＴＧＣＴＴＣＣＣＡＧＴＣＣＡＴＣＴＣＴＧＧ ＡＡＴＡＣＣＣＴＣＣＡＧＧＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧ ＡＣＡＧＡＴＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＧＴＡＴＣＡＡＴＧＧＡＧＴＡＧＡＧＣ ＴＴＧＡＡＧＡＴＴＴＡＴＣＡＡＴＴＴＡＴＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＡＧＧ ＴＡＡＣＡＧＣＴＴＧＣＣＣＣＴＣＡＣＧＴＴＣＧＧＣＴＣＡＧＧＧＡＣＧ ＡＡＧＴＴＧＧＡＡＡＴＡＡＡＡ
８３	ＲＮＦ４３－１４５（ＶＨタンパク質）	ＥＶＱＬＫＥＳＧＰＧＬＶＱＰＳＱＴＬＳＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＴＤＹＳＶ ＹＷＶＲＱＰＰＧＫＧＬＥＷＭＧＶＭＷＳＧＧＴＴＡＹＮＳＡＬＫＳＲＬＳ ＩＳＲＤＴＳＫＳＱＶＦＬＫＭＮＳＬＱＴＥＤＴＡＩＹＹＣＴＲＧＧＫＹＤ ＧＴＹＹＹＧＷＹＦＤＦＷＧＰＧＴＭＶＴＶＳＳ
８４	ＲＮＦ４３－１４５（ＶＬタンパク質）	ＤＶＶＬＴＱＳＰＡＴＬＳＶＴＰＧＥＲＩＳＬＳＣＲＡＳＥＳＶＤＴＹＬＹ ＷＹＱＱＫＰＮＥＳＰＲＬＬＩＫＹＡＳＱＳＩＳＧＩＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧ ＴＤＦＴＬＳＩＮＧＶＥＬＥＤＬＳＩＹＹＣＱＱＧＮＳＬＰＬＴＦＧＳＧＴ ＫＬＥＩＫ
８５	ＲＮＦ４３－１	ＣＡＧＧＴＴＡＣＴＣＴＧＡＡＡＧＡＧＴＣＴＧＧＣＣＣＴＧＧＧＡＴＡＴ

配列番号	説明	配列
	５２（ＶＨ　ＤＮＡ）	ＴＧＣＡＧＣＣＣＴＣＣＣＡＧＡＣＣＣＴＣＡＧＴＣＴＧＡＣＴＴＧＣＡＣ ＣＴＴＣＴＣＴＧＧＧＴＣＴＴＣＡＣＴＧＡＧＣＡＣＴＴＡＴＧＧＴＡＴＧ ＧＧＴＧＴＧＧＧＣＴＧＧＡＴＴＣＧＴＣＡＧＣＣＴＴＣＡＧＧＧＧＡＡＧＧ ＧＴＣＴＧＧＡＧＴＧＧＣＴＧＧＣＡＡＡＣＡＴＴＴＧＧＴＧＧＧＡＴＧＡ ＴＧＡＴＡＡＧＴＡＣＴＡＣＡＡＴＣＣＡＴＣＴＣＴＧＡＡＡＡＡＣＣＧＧ ＣＴＣＡＣＡＡＴＣＴＣＣＡＡＧＧＡＣＡＣＣＴＣＣＡＡＣＡＡＣＣＡＡＴ ＣＡＴＴＣＣＴＣＡＡＧＡＴＣＧＣＣＡＡＴＧＴＧＧＡＣＡＣＴＧＣＡＧＡ ＴＡＣＴＧＣＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＴＧＴＧＣＴＣＧＧＡＴＡＧＡＣＧＧＴ ＡＣＴＴＡＴＡＡＣＴＡＣＴＴＴＧＡＴＴＡＴＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＡＧ ＴＣＡＴＧＧＴＣＡＣＡＧＴＣＴＣＣＴＣＡ
８６	ＲＮＦ４３－１５２（ＶＬ　ＤＮＡ）	ＧＡＴＧＴＴＧＴＧＴＴＧＡＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＣＡＧＡＣＴＧＴ ＣＴＧＣＴＡＣＣＡＴＴＧＧＡＣＡＡＴＣＧＧＴＣＴＣＣＡＴＣＴＣＴＴＧ ＣＡＧＧＴＣＡＡＧＴＣＡＧＡＧＴＣＴＣＴＴＡＧＡＴＡＧＴＴＡＴＧＧＡ ＡＡＣＡＣＣＴＡＴＴＴＡＴＣＴＴＧＧＴＴＣＣＴＡＣＡＧＡＧＧＣＣＡＧ ＧＣＣＡＡＴＣＴＣＣＡＣＡＧＣＧＴＣＴＡＡＴＴＴＴＴＴＴＧＧＴＧＴＣ ＣＡＡＣＣＴＧＧＧＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＣＡＡＣＡＧＧＧＴＣＡＧＴ ＧＧＣＡＧＴＧＧＧＴＣＡＧＧＡＡＣＴＧＡＴＴＴＣＡＣＡＣＴＣＡＡＡＡ ＴＣＡＧＴＧＧＡＧＴＧＧＡＧＧＣＴＧＡＧＧＡＴＴＴＧＧＧＡＧＴＴＴＡ ＴＴＡＣＴＧＣＡＴＧＣＡＡＡＣＴＡＣＣＣＡＴＧＡＴＣＣＴＣＴＣＡＣＧ ＴＴＣＧＧＴＴＣＴＧＧＧＡＣＣＡＡＧＣＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＡ
８７	ＲＮＦ４３－１５２（ＶＨタンパク質）	ＱＶＴＬＫＥＳＧＰＧＩＬＱＰＳＱＴＬＳＬＴＣＴＦＳＧＳＳＬＳＴＹＧＭ ＧＶＧＷＩＲＱＰＳＧＫＧＬＥＷＬＡＮＩＷＷＤＤＤＫＹＹＮＰＳＬＫＮＲ ＬＴＩＳＫＤＴＳＮＮＱＳＦＬＫＩＡＮＶＤＴＡＤＴＡＴＹＹＣＡＲＩＤＧ ＴＹＮＹＦＤＹＷＧＱＧＶＭＶＴＶＳＳ
８８	ＲＮＦ４３－１５２（ＶＬタンパク質）	ＤＶＶＬＴＱＴＰＳＲＬＳＡＴＩＧＱＳＶＳＩＳＣＲＳＳＱＳＬＬＤＳＹＧ ＮＴＹＬＳＷＦＬＱＲＰＧＱＳＰＱＲＬＩＦＬＶＳＮＬＧＳＧＶＰＮＲＶＳ ＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＧＶＥＡＥＤＬＧＶＹＹＣＭＱＴＴＨＤＰＬＴ ＦＧＳＧＴＫＬＥＩＫ
８９	ＲＮＦ４３－１５６（ＶＨ　ＤＮＡ）	ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＡＡＧＧＡＡＴＣＡＧＧＡＣＣＴＧＧＴＣＴＧＧ ＴＧＣＡＧＣＣＣＴＣＡＣＡＧＡＣＣＣＴＧＴＣＣＣＴＣＡＣＣＴＧＣＡＣ ＴＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＡＴＴＡＡＣＧＧＡＣＴＡＣＡＧＴＧＴＡ ＴＡＣＴＧＧＧＴＴＣＧＣＣＡＧＣＣＴＣＣＡＧＧＡＡＡＡＧＧＴＣＴＧＧ ＡＧＴＧＧＡＴＧＧＧＡＧＴＡＡＴＧＴＧＧＡＧＡＧＧＴＧＧＡＡＣＣＡＣ ＡＧＣＡＴＡＴＡＡＴＴＣＡＧＣＴＣＴＣＡＡＡＴＣＣＣＧＡＣＴＧＡＧＣ ＡＴＣＡＧＣＡＧＧＧＡＣＡＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＣＡＡＧＴＴＴＴＣＴ ＴＡＡＡＡＡＴＧＡＡＣＡＧＴＣＴＧＣＡＡＡＣＴＧＡＡＧＡＣＡＣＡＧＣ ＣＡＴＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＡＣＣＡＧＡＧＧＧＧＧＣＡＡＡＴＡＴＧＡＴ ＧＧＴＡＣＴＴＡＴＴＡＣＴＡＣＧＧＣＴＧＧＴＡＣＴＴＴＧＡＣＴＴＣＴ ＧＧＧＧＣＣＣＡＧＧＡＡＣＣＡＴＧＧＴＣＡＣＣＧＴＧＴＣＣＴＣＡ
９０	ＲＮＦ４３－１５６（ＶＬ　ＤＮＡ）	ＧＡＣＧＴＴＧＴＧＣＴＧＡＣＴＣＡＧＴＣＴＣＣＡＧＣＣＡＣＣＣＴＧＴ ＣＴＧＴＧＡＣＴＣＣＡＧＧＡＧＡＡＡＧＡＡＴＣＡＧＴＣＴＣＴＣＣＴＧ ＣＣＧＧＧＣＣＡＧＣＧＡＧＡＧＴＧＴＴＧＡＣＡＣＴＴＡＴＣＴＡＴＡＣ ＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＡＡＡＡＣＣＡＡＡＴＧＡＧＴＣＴＣＣＡＡＧＧＣ ＴＴＣＴＣＡＴＴＡＡＧＴＡＴＧＣＴＴＣＣＣＡＧＴＣＣＡＴＣＴＣＴＧＧ ＡＡＴＡＣＣＣＴＣＣＡＧＧＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧ ＡＣＡＧＡＴＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＧＴＡＴＣＡＡＴＧＧＡＧＴＡＧＡＧＣ ＴＴＧＡＡＧＡＴＴＴＡＴＣＡＡＴＴＴＡＴＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＡＧＧ ＴＡＡＣＡＧＣＴＴＧＣＣＣＣＴＣＡＣＧＴＴＣＧＧＣＴＣＡＧＧＧＡＣＧ

配列番号	説明	配列
		AAGTTGGAAATAAAA
91	RNF43－156（VHタンパク質）	EVQLKESGPGLVQPSQTLSLTCTVSGFSLTDYSV YWVRQPPGKGLEWMGVMWRGGTTAYNSALKSRLS ISRDTSKSQVFLKMNSLQTEDTAIYYCTRGGKYD GTYYYGWYFDFWGPGTMVTVSS
92	RNF43－156（VLタンパク質）	DVVLTQSPATLSVTPGERISLSCRASESVDTYLY WYQQKPNESPRLLIKYASQSISGIPSRFSGSGSG TDFTLSINGVELEDLSIYYCQQGNSLPLTFGSGT KLEIK
93	RNF43－168（VH DNA）	CAGGTGCAGCTGAAGGAGTCAGGACCTGGTCTGG TGCAGCCCTCACAGACTTTGTCTCTCACCTGCAC TGTCTCTGGGTTCTCACTAAACAGGTATCATGTA AGCTGGGTTCGCCAGCCTCCAGGAAAAGGTCTGG AGTGGATGGGAGTAGTATGGACTGGTGGAAGCAC AGCATATAATTCACTTCTCAAATCCCGACTGAGC ATCAGCAGGGACATCTCCAAGAGCCAAGTTTTCT TAAAAATGATCAGTCTGCAAACTGAAGACACAGC CACTTACTACTGTGTCAGTCAATACTACGGGTAT ACCTCCCTACTTTGATTACTGGGGCCAAGGAGTCA TGGTCACAGTCTCCTCA
94	RNF43－168（VL DNA）	GACATCCAGATGACACAGTCTCCTGCTTCCCTGT CTGCGTCTCCGGAAGAAATTGTCACGGTCACATG CCAGGCAAGCCAGGACATTGATAATTGGTTAACA TGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAATCTCCTCAAC TCCTGATCTATAGTGCAACCAGCTTGGCAGACGG GATCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTAGATCTGGT ACACAGTATTCTCTTAAAATCGACAGACTACAGG TTGAAGATACTGGAATCTATTACTGTCTACAGCG TTATGGTAATCCGTGGACGTTCGGTGGAGGCACC AAGCTGGAATTGAAA
95	RNF43－168（VHタンパク質）	QVQLKESGPGLVQPSQTLSLTCTVSGFSLNRYHV SWVRQPPGKGLEWMGVVWTGGSTAYNSLLKSRLS ISRDISKSQVFLKMISLQTEDTATYYCVSQYYGY TSYFDYWGQGVMVTVSS
96	RNF43－168（VLタンパク質）	DIQMTQSPASLSASPEEIVTVTCQASQDIDNWLT WYQQKPGKSPQLLIYSATSLADGIPSRFSGSRSG TQYSLKIDRLQVEDTGIYYCLQRYGNPWTFGGGT KLELK
97	RNF43－170（VH DNA）	GAGGTACAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAG TGCCGCCTGGAAGGTCCCTGAAACTCTCCTGTGT AGCCTCAGGATTCACTTTCAATGACTATTACATG GCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAACGAAGGGTCTGG AGTGGGTCGCATCCATTAGTTATGAGGGTCGTCG CACTTACTATGGAGACTCCGTGAAGGGCCGATTC ACTATCTCCAGAGATAATGCAAAAAGCACCCTAT ATCTGCAAATGAATAGTCTGAGGTCTGATGACAC GGCCACTTATTATTGTGCAACACATAGCAACTAT ATCTTTGATTACTGGGGCCAGGGAGTCATGGTCA

配列番号	説明	配列
		CAGTCTCCTCA
98	RNF43－170（VL DNA）	GATATCCGGATGACACAGTCTCCAGCTTCCCTGT CTGCATCTCTGGGAGAAACTGTCAACATCGAATG TCTAGCAAGTGAGGACATTTACAGTGATTTTGCA TGGTTTCAGCAGAAGCCAGGGCAATCTCCTCTGC TCCTGATCTATAATGGAAATAGTTTGCAAAATGG GGTCCCTTCACGGTTTAGTGGCAGTGGATCTGGC ACACAGTATTCTCTAAAAATCAACAGCCTCCAAT CTGAAGATGTCGCGACTTATTTCTGTCAACAATA TAACAATTATCCTCCGACGTTCGGTGGAGGCACC AAGCTGGAATTGAAA
99	RNF43－170（VHタンパク質）	EVQLVESGGGLVPPGRSLKLSCVASGFTFNDYYM AWVRQAPTKGLEWVASISYEGRRTYYGDSVKGRF TISRDNAKSTLYLQMNSLRSDDTATYYCATHSNY IFDYWGQGVMVTVSS
100	RNF43－170（VLタンパク質）	DIRMTQSPASLSASLGETVNIECLASEDIYSDFA WFQQKPGQSPLLLIYNGNSLQNGVPSRFSGSGSG TQYSLKINSLQSEDVATYFCQQYNNYPPTFGGGT KLELK
101	RNF43－176（VH DNA）	CAGGTGCAGCTGAAGGAGTCAGGACCTGGTCTGG TGCAGCCCTCACAGACTTTGTCTCTCACCTGCAC TGTCTCTGGGTTCTCACTAACCAGCTATCATGTA AGCTGGGTTCGCCAGCCTCCAGGAAAAGGTCTGG AGTGGATGGGAGTAATATGGACTGGTGGAAGCAC AGCATATAATTCACTTCTCAAATCCCGACTGAGC ATCAGCAGGGACATCTCCAAGAGCCAAGTTTTCT TAAAAATGAACAGTCTGCAAACTGAAGACACAGC CACTTACTACTGTGCCAGTCAATACTACGGGTAT ACCTCCCTATTTTGATTACTGGGGCCAAGGAGTCA TGGTCACAGTCTCCTCA
102	RNF43－176（VL DNA）	GACATCCAGATGACACAGTCTCCTGTTTCCCTGT CTGCGTCTCCGGAAGAAATTGTCACGATCACATG CCAGGCAAGCCAGGACATTGATAATTGGTTAACA TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAATCTCCTCAAC TCCTGATCTATAGTGCAACCAGCTTGGCAGACGG GATCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTAGATCTGGT ACACAGTATTCTCTTAAGATCAGCAGACTACAGA TTGAAGATACTGGGATCTATTACTGTCTACAGCG TTATGGTAATCCGTGGACGTTCGGTGGAGGCACC AAGCTGGAATTGAAA
103	RNF43－176（VHタンパク質）	QVQLKESGPGLVQPSQTLSLTCTVSGFSLTSYHV SWVRQPPGKGLEWMGVIWTGGSTAYNSLLKSRLS ISRDISKSQVFLKMNSLQTEDTATYYCASQYYGY TSYFDYWGQGVMVTVSS
104	RNF43－176（VLタンパク質）	DIQMTQSPVSLSASPEEIVTITCQASQDIDNWLT WYQQKPGKSPQLLIYSATSLADGIPSRFSGSRSG TQYSLKISRLQIEDTGIYYCLQRYGNPWTFGGGT KLELK

配列番号	説明	配列
１０５	ＲＮＦ４３－１７７（ＶＨ　ＤＮＡ）	ＣＡＧＧＴＣＡＡＧＣＴＧＣＴＧＣＡＧＴＣＴＧＧＧＧＣＴＧＣＡＣＴＧＧ ＴＧＡＡＧＣＣＴＧＧＧＧＡＣＴＣＴＧＣＧＡＡＧＡＴＧＴＣＴＴＧＣＡＡ ＡＧＣＴＴＣＴＧＧＴＴＡＴＡＣＡＴＴＣＡＣＴＧＡＣＴＣＣＡＴＴＡＴＡ ＣＡＣＴＧＧＧＴＧＡＡＡＣＡＧＡＧＴＣＡＴＧＧＡＡＡＧＡＧＣＣＴＴＧ ＡＧＴＧＧＡＴＴＧＧＴＴＡＴＡＴＴＡＡＴＣＣＴＴＡＣＡＧＴＧＧＴＧＧ ＴＡＴＴＣＡＧＴＡＣＡＡＴＧＡＡＡＡＧＴＴＣＡＡＧＡＡＣＡＡＧＧＣＣ ＡＣＡＴＴＧＡＣＴＧＴＡＧＡＣＡＡＡＴＣＣＡＧＣＡＧＣＡＣＡＧＣＣＴ ＡＴＧＴＧＧＡＧＴＴＴＡＧＣＡＧＡＴＴＧＡＣＡＴＣＴＧＡＡＧＡＴＴＣ ＴＧＣＡＡＴＣＴＡＴＴＡＣＴＧＴＧＣＡＡＧＡＧＡＡＡＴＴＣＧＧＧＧＴ ＡＴＧＧＡＴＧＣＣＴＧＧＧＧＴＣＡＡＧＧＡＡＣＴＴＣＡＧＴＣＡＣＴＧ ＴＣＴＣＣＴＣＡ
１０６	ＲＮＦ４３－１７７（ＶＬ　ＤＮＡ）	ＧＡＣＡＴＣＧＴＧＣＴＧＡＣＴＣＡＧＴＣＴＣＣＡＧＣＣＡＣＣＣＴＧＴ ＣＴＧＴＧＡＣＴＣＣＡＧＧＡＧＡＧＡＧＴＧＴＧＡＧＴＣＴＣＴＣＣＴＧ ＣＡＧＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＧＧＴＡＴＴＡＧＣＡＣＴＡＧＴＴＴＡＣＡＣ ＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＡＡＡＡＴＣＡＡＣＴＧＡＧＴＣＴＣＣＡＡＧＧＣ ＴＴＣＴＣＡＴＣＡＡＧＴＡＴＧＣＴＴＣＣＣＡＧＴＣＣＧＴＣＴＣＴＧＧ ＡＡＴＣＣＣＣＴＣＣＡＧＧＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＡＧＧＧ ＡＣＡＧＡＴＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＧＴＡＴＣＡＡＣＡＧＡＧＴＡＧＡＡＴ ＣＴＧＡＡＧＡＴＴＴＴＴＣＡＧＴＴＴＡＴＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＡＧ ＴＴＡＣＡＡＣＴＴＧＣＣＣＣＧＣＡＣＧＴＴＴＧＧＡＣＣＴＧＧＧＡＣＣ ＡＡＧＣＴＧＧＡＡＣＴＧＡＡＡ
１０７	ＲＮＦ４３－１７７（ＶＨタンパク質）	ＱＶＫＬＬＱＳＧＡＡＬＶＫＰＧＤＳＡＫＭＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＤＳＩＩ ＨＷＶＫＱＳＨＧＫＳＬＥＷＩＧＹＩＮＰＹＳＧＧＩＱＹＮＥＫＦＫＮＫＡ ＴＬＴＶＤＫＳＳＳＴＡＹＶＥＦＳＲＬＴＳＥＤＳＡＩＹＹＣＡＲＥＩＲＧ ＭＤＡＷＧＱＧＴＳＶＴＶＳＳ
１０８	ＲＮＦ４３－１７７（ＶＬタンパク質）	ＤＩＶＬＴＱＳＰＡＴＬＳＶＴＰＧＥＳＶＳＬＳＣＲＡＳＱＧＩＳＴＳＬＨ ＷＹＱＱＫＳＴＥＳＰＲＬＬＩＫＹＡＳＱＳＶＳＧＩＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧ ＴＤＦＴＬＳＩＮＲＶＥＳＥＤＦＳＶＹＹＣＱＱＳＹＮＬＰＲＴＦＧＰＧＴ ＫＬＥＬＫ
１０９	ＲＮＦ４３－１７９（ＶＨ　ＤＮＡ）	ＧＡＧＧＴＡＣＡＡＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＧＧＧＡＧＧＣＴＴＡＧ ＴＧＣＡＧＣＣＴＧＧＡＡＧＧＴＣＣＣＴＧＡＡＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴＧＴ ＡＧＣＣＴＣＡＧＧＡＴＴＣＡＣＴＴＴＣＡＡＴＧＡＣＴＡＴＴＡＣＡＴＧ ＧＣＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＡＡＧＡＡＧＧＧＴＣＴＧＧ ＡＧＴＧＧＧＴＣＧＣＡＴＣＣＡＴＴＡＡＴＴＡＴＧＡＧＧＧＴＡＧＴＣＧ ＣＡＣＴＴＡＣＴＡＴＧＧＡＧＡＣＴＣＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣＣＧＡＴＴＣ ＡＣＴＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＴＡＡＴＧＣＡＡＡＡＡＧＣＡＣＣＣＴＡＴ ＡＴＣＴＧＣＡＡＡＴＧＡＡＴＡＧＴＣＴＧＡＧＧＴＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣ ＧＧＣＣＡＣＴＴＡＴＴＡＴＴＧＴＧＣＡＡＣＡＣＡＴＡＧＣＡＡＣＴＡＴ ＡＴＣＴＴＴＧＡＴＡＡＴＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＡＧＴＣＡＴＧＧＴＣＡ ＣＡＧＴＣＴＣＣＴＣＡ
１１０	ＲＮＦ４３－１７９（ＶＬ　ＤＮＡ）	ＧＡＴＡＴＣＣＧＧＡＴＧＡＣＡＣＡＧＴＣＴＣＣＡＧＣＴＴＣＣＣＴＧＴ ＣＴＧＣＡＴＣＴＣＴＧＧＧＡＧＡＡＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＴＣＧＡＡＴＧ ＴＣＴＡＧＣＡＡＧＴＧＡＧＧＡＣＡＴＴＴＡＣＡＧＴＧＡＴＴＴＴＧＣＡ ＴＧＧＴＴＴＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＡＧＧＧＣＡＡＴＣＴＣＣＴＣＴＧＣ ＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＡＡＴＧＧＡＡＡＴＡＡＴＴＴＧＣＡＡＡＡＴＧＧ ＧＧＴＣＣＣＴＴＣＡＣＧＧＴＴＴＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＣ ＡＣＡＣＡＧＴＡＴＴＣＴＣＴＡＡＡＡＡＴＣＡＡＣＡＧＣＣＴＧＣＡＡＴ ＣＴＧＡＡＧＡＴＧＴＣＧＣＧＡＣＴＴＡＴＴＴＣＴＧＴＣＡＡＣＡＡＴＡ

配列番号	説明	配列
		TAACAATTATCCTCCGACGTTCGGTGGAGGCACC AAACTGGAATTGAAA
111	RNF43－179（VHタンパク質）	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCVASGFTFNDYYM AWVRQAPKKGLEWVASINYEGSRTYYGDSVKGRF TISRDNAKSTLYLQMNSLRSEDTATYYCATHSNY IFDNWGQGVMVTVSS
112	RNF43－179（VLタンパク質）	DIRMTQSPASLSASLGETVNIECLASEDIYSDFA WFQQKPGQSPLLLIYNGNNLQNGVPSRFSGSGSG TQYSLKINSLQSEDVATYFCQQYNNYPPTFGGGT KLELK
113	RNF43－180（VH DNA）	GAGGCGCAATTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAG TGCGGCCTGGAAGGTCCCTGAAACTCACCTGTGC AGCCTCAGGATTCACTTTCAGTCACTATGACATG GCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGCGAGGGGTCTGG AGTGGGTCGCATCCATTGGTCCTGGTGGTGGTCT CACTCACTATCGAGACTCCGTTAAGGGCCGATTC ACTGTCTCCAGAGATCATGCAGAAAGCAGCCTAT ACCTGCAAATGGACAGTCTGAGGTCTGAGGACAC GGCCACTTATTACTGTGCAAGACATTACGGGTGG TCCTACTTTGATTACTGGGGCCAAGGAGTCATGG TCACAGTCTCCTCA
114	RNF43－180（VL DNA）	GACATCCAGATGACACAGTCTCCGTCATTTCTGT CTGCATCTCTTGGAGACAGCATCACCATCACTTG CCATGCCAGTCAGAACATCAAGGGTTGGTTAGCC TGGTATCAACAAAAAATCGGGGAATGCTCCTGAAC TGTTGATTTATACGGCTTCTGGCCTGCGATCAGG GGTTCCATCAAGATTCAGTGGCAGCGGATCTGGA ACAGATTATATTCTCACTATCAGCAACCTACAGC CTGAAGATTTTGCCACTTATTATTGTCAGCATTA TCAAAGCTTTCCGAACACGTTTGGAGCCGGGACC AAGCTGGAACTGAGA
115	RNF43－180（VHタンパク質）	EAQLVESGGGLVRPGRSLKLTCAASGFTFSHYDM AWVRQAPARGLEWVASIGPGGGLTHYRDSVKGRF TVSRDHAESSLYLQMDSLRSEDTATYYCARHYGW SYFDYWGQGVMVTVSS
116	RNF43－180（VLタンパク質）	DIQMTQSPSFLSASLGDSITITCHASQNIKGWLA WYQQKSGNAPELLIYTASGLRSGVPSRFSGSGSG TDYILTISNLQPEDFATYYCQHYQSFPNTFGAGT KLELR
117	RNF43－181（VH DNA）	CAGATACAGCTGCAGCAATCTGGGGCTGAACTGG TGAAGCCTGGGGTCCTCAGTGAAAATTTCCTGCAA GTCTTCTGCCTACAGGTTCACCAGTAACTTTATT CACTGGATAAGACAGCAGCCTGGCAATGGCCTTG AGTGGATTGGGTGGATTTATCCTGGCGATGGTGA TGCAGAGAACAATCAAAAGTTCAATGGGAAGGTA ATACTCACTGCAGACAAATCGTCCAGCACAGCCT ATATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTC TGCGGTCTATTTCTGTGCAAGAGGAGTGATGACG

配列番号	説明	配列
		TCGTTGTGGTATTTTGACTTTTGGGGCCCAGGAA CCATGGTCACCGTGTCCTCA
118	RNF43－181（VL DNA）	GATGTCCAGATGACCCAGTCTCCTTATAATCTTG CTGCCTCTCCTGGAGAAAGTGTTTCCATCAATTG CAAGGCAAGTAAGAGCATTAGTAAGTATTTAGCC TGGTATCAACAGAAACCTGGGAAAACAAATAAGC TTCTTATCTACGATGGGTCCACTTTGCAATCTGG AATTCCATCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGT ACAGATTTCACTCTCACCATCAGAAGCCTGGAGC CTGAAGATTTTGGGCTCTATTACTGTCAACAGCA TCATGAACAGCCACCTACGTTCGGCTCGGGGACG AAGTTGGAAATAAAA
119	RNF43－181（VHタンパク質）	QIQLQQSGAELVKPGSSVKISCKSSAYRFTSNFI HWIRQQPGNGLEWIGWIYPGDGDAENNQKFNGKV ILTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARGVMT SLWYFDFWGPGTMVTVSS
120	RNF43－181（VLタンパク質）	DVQMTQSPYNLAASPGESVSINCKASKSISKYLA WYQQKPGKTNKLLIYDGSTLQSGIPSRFSGSGSG TDFTLTIRSLEPEDFGLYYCQQHHEQPPTFGSGT KLEIK
121	RNF43－186（VH DNA）	CAGGTACAGCTACAGCAATCAGGGACTGAACTGG TGAAGCCTGCGTCCTCAGTGAAAATTTCCTGCAA GGCTTCTGGCTACACCTTCACCACTAACTATATG CACTGGATAAGGCAGCAGCCTGGAAATGGCCTTG AGTGGATTGGGGTGGATTTATCCTGGAAATGATAA TACTAAGTACAATCAAAAGTTCGATGGGAAGGCA ACACTCACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCT ATATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTC TGCAGTCTATTTCTGTGCAAGAGGGGGATTCGAC TACGGAGGGTATTGGTTTGCTTACTGGGGCCAGG GCACTCCAGTCACTGTCTCTTCA
122	RNF43－186（VL DNA）	GATATCCGGATGACACAGTCTCCAGCTTCCCTGT CTGCATCTCTGGGAGAAACTGTCAACATCGAATG TCTATCAAGTGAAGACATTTACAGTGAATTAGCA TGGTATCAGCAGAAGCCAGGGAAATCTCCTCAGC TCCTGATGTATAATGGAAATAGCTTGCAAAATGG GGTCCCTTCACGGTTTAGTGGCAGTGGATCTGGC ACACAATATTCTCTAAAAATAAACAGCCTGCAAT CTGAAGATGTCGCGACTTATTTCTGTCAACAATA TAGAAATTATCCATTCACGTTCGGCTCAGGGACG AAGTTGGAAATAAAA
123	RNF43－186（VHタンパク質）	QVQLQQSGTELVKPASSVKISCKASGYTFTTNYM HWIRQQPGNGLEWIGWIYPGNDNTKYNQKFDGKA TLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARGGFD YGGYWFAYWGQGTPVTVSS
124	RNF43－186（VLタンパク質）	DIRMTQSPASLSASLGETVNIECLSSEDIYSELA WYQQKPGKSPQLLMYNGNSLQNGVPSRFSGSGSG TQYSLKINSLQSEDVATYFCQQYRNYPFTFGSGT

配列番号	説明	配列
		KLEIK
125	RNF43－187（VH DNA）	CAGGTCCAGCTGCAGCAATCTGGGGCTGAACTGG TGAAGCCTGGGGTCCTCAGTGAAGATTTCCTGCAA GGCTTCTGGCTACACCTTCACCAGTAACTTTATG CACTGGATAAAACAGCAGCCTGGAAATGGCTTTG AGTGGATTGGGGTGGATTTATCCTGGAGATGGTGA TACAGACTACAATCAAAAGTTCAATGGGAGGGCA ACACTCACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCT ATATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTC TGCAGTCTATTTCTGTGCAAGATGGGCGGGCCAT CGTGAAGATTGGTTTCCTTACTGGGGCCAAGGCA CTCTGGTCACTGTCTCTTCA
126	RNF43－187（VL DNA）	GACATTGTGATGACCCAATCTCCATCCTCCCTGG CTGTGTCAGCAGGAGAGACGGTCACTATAAACTG CAAGTCCAGTCAGAGTCTTTTATCCAGTGGAAAC CAAAAGAACTACTTGGCCTGGTACCAGCAGAAAC CAGGGCAGTCTCCTAAACTGCTGATCTACTTGGC ATCCACTAGGGAATCTGGAGTCCCTGATCGCTTC ATAGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTGA CCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGATCTGGCAGA CTATTACTGTCAGCAGCATTACACCTATCCGAAC ACGTTTGGACCTGGGACCAAGTTGGAACTGAAA
127	RNF43－187（VHタンパク質）	QVQLQQSGAELVKPGSSVKISCKASGYTFTSNFM HWIKQQPGNGFEWIGWIYPGDGDTDYNQKFNGRA TLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARWAGH REDWFPYWGQGTLVTVSS
128	RNF43－187（VLタンパク質）	DIVMTQSPSSLAVSAGETVTINCKSSQSLLSSGN QKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYLASTRESGVPDRF IGSGSGTDFTLTISSVQAEDLADYYCQQHYTYPN TFGPGTKLELK
129	RNF43－196（VH DNA）	CAGGTACAGCTGCAGCAATCTGGGGCTGAACTGG TGAAGCCTGGGGTCCTCAGTGAAAATTTCCTGCAA GGCTTCTGGCTTCACCTTCACCAGTAACTTTATG CACTGGATAAAACAGCAGCCTGGAAATGGCCTTG AGTGGATTGGGGTGGATTTATCCTGGAGATGGTGA TACAGACTACAATCAAAAGTTCAATGGGAAGGCA ACTCTCACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCT ATATGGAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTC TGCAGTCTATTTCTGTGCAAGAGCGTACTACGGT AGCTACTGGTACTTTGACTTCTGGGGCCCCAGGAA CCAAGGTCACCGTGTCCTCA
130	RNF43－196（VL DNA）	GATGTCCAGATGACCCAGTCTCCACATAATCTTG CTGCCTCTCCCTGGAGAAAGTGTTTCCATCAATTG CAAGGCAAGTAAGAGCATTAGCAAGTATTTAGCC TGGTATCAGCAGAAACCTGGGAAAGTAAAAAAGC TTCTTATCTACGGTGGGTCAACTTTGCAATCTGG AATTCCATCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGT ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGGAGC

配列番号	説明	配列
		CTGAAGATTTTGGACTCTATTACTGTCAACAGCA TAATGAATACCCACCGACGTTCGGTGGAGGCACC AGGCTGGAATTGCAA
131	RNF43－196（VHタンパク質）	QVQLQQSGAELVKPGSSVKISCKASGFTFTSNFM HWIKQQPGNGLEWIGWIYPGDGDTDYNQKFNGKA TLTADKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYFCARAYYG SYWYFDFWGPGTKVTVSS
132	RNF43－196（VLタンパク質）	DVQMTQSPHNLAASPGESVSINCKASKSISKYLA WYQQKPGKVKKLLIYGGSTLQSGIPSRFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFGLYYCQQHNEYPPTFGGGT RLELQ
133	RNF43－200（VH DNA）	CAGGTGCAGCTGAAGGAGTCAGGACCTGGTCTGG TGCAGCCCTCACAGACTTTGTCTCTCACCTGCAC TGTCTCTGGGTTCTCACTAACCAGCTATCATATA AGCTGGGTTCGCCAGCCTCCAGGAAAAGGTCTGG AGTGGATGGGAGTAATATGGACTGGTGGAAGCAC AGCATATAATTCACTTCTCAAATCCCGACTGAGC ATCAGCAGGGACATCTCCAAGAGCCAAGTCTTCT TAAAAATGAACAGTCTGCAAGCTGAAGACACAGC CACTTACTACTGTGCCGGATCATACTACGGGTAT ACCTCCTACTTTGATTACTGGGGCCAAGGAGTCA TGGTCACAGTCTCCTCA
134	RNF43－200（VL DNA）	GACATCCAGATGACACAGTCTCCTGCTTCCCTGT CTGCGTCTCCGGAAGAAATTGTCACGATCACATG CCAGGCAAGCCAGGACATTGATAATTGGTTAGCA TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAATCTCCTCAAC TCCTGATCTATAGTGCAACCAGGTTGGCAGACGG GATCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTAGATCTGGT ATACAGTATTCTCTTAAGATCAACAGACTGCAGG TTGAAGATACTGGAATCTATTACTGTCTACAGCG TTTTGGTAATCCTTGGACGTTCGGTGGAGGCACC AAGCTGGAATTGAAA
135	RNF43－200（VHタンパク質）	QVQLKESGPGLVQPSQTLSLTCTVSGFSLTSYHI SWVRQPPGKGLEWMGVIWTGGSTAYNSLLKSRLS ISRDISKSQVFLKMNSLQAEDTATYYCAGSYYGY TSYFDYWGQGVMVTVSS
136	RNF43－200（VLタンパク質）	DIQMTQSPASLSASPEEIVTITCQASQDIDNWLA WYQQKPGKSPQLLIYSATRLADGIPSRFSGSRSG IQYSLKINRLQVEDTGIYYCLQRFGNPWTFGGGT KLELK
137	RNF43－201（VH DNA）	CAGGTTACTCTGAAAGAGTATGGCCCTGGGATAT TGCAGCCCTCCCAGACCCTCAGTCTGACTTGCAC TTTCTCTGGGTTTTCACTGAGGACTTATGGTATG GGTGTGGGCTGGATTCGTCAGCCTTCAGGGAAGG GTCTGGAGTGGCTGACAAATATTTGGTGGGATGA TGATAAGTACTACAATCCATCTCTGAAAAACCGG CTCACAATCTCCAAGGACACCTCCAACAACCAAG CATTCCTCAAGATCACCAATGTGGACACTGAGGA

配列番号	説明	配列
		TAGTGCCACATACTATTGTGCTCGGATAGACGGT ACTTTTAACTACTTTGATTATTGGGGCCAAGGAG TCATGGTCACAGTCTCCTCA
138	RNF43－201（VL DNA）	GATGTTGTGCTGACCCAGACTCCTTCCAGATTGT CTGCTACCATTGGACAATCGGTCTCCATCTCTTG CAGGTCAAGTCAGAGTCTCTTAGATAGTGATGGA AACACCTATTTATATTGGTTCCTACAGAGGCCAG GCCAATCTCCACAGCGTCTAATTTATTTGGTATC CAACCTGGGATCTGGGGTCCCCAACAGGGTCAGT GGCAGTGGGTCAGGAACAGATTTCACACTCAAAA TCAGTGGAGTGGAGGCTGAGGATTTGGGAATTTA TTACTGCTTACAAGCTACCCATGCTCCTCTCACG TTCGGTTCTGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
139	RNF43－201（VHタンパク質）	QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCTFSGFSLRTYGM GVGWIRQPSGKGLEWLTNIWWDDDKYYNPSLKNR LTISKDTSNNQAFLKITNVDTEDSATYYCARIDG TFNYFDYWGQGVMVTVSS
140	RNF43－201（VLタンパク質）	DVVLTQTPSRLSATIGQSVSISCRSSQSLLDSDG NTYLYWFLQRPGQSPQRLIYLVSNLGSGVPNRVS GSGSGTDFTLKISGVEAEDLGIYYCLQATHAPLT FGSGTKLEIK
141	RNF43－206（VH DNA）	CAGGTGCAGCTGAAGGAGTCAGGACCTGGTCTGG TGCAGCCCTCACAGACTTTGTCTCTCACCTGCAC TGTCTCTGGGTTCTCACTAACCAGTTTTCATATA AGCTGGGTTCGCCAGCCTCCAGGAAAAGGTCTGG AGTGGATGGGAATAATATGGACTGGTGGAAGCAC AGCATATAATTCACTTCTCAAATCCCGACTGAGC ATCAGCAGGGACATCTCCAAGAGCCAAGTCTTCT TAAAAATGAACAGTCTGCAAACTGAAGACACAGC CACTTACTACTGTGCCGGATCATATCACGGGTAT ACCTCCCTACTTTGATTACTGGGGCCAAGGAGTCA TGGTCACAGTCTCCTCA
142	RNF43－206（VL DNA）	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCTGCTTCCCTGT CTGCGTCTCCGGAAGAAATTGTCACGATCACATG CCAGGCAAGCCAGGACATTGATAATTGGTTAGCA TGGTATCAGCAGCAACCAGGGAAATCTCCTCAAC TCCTGATCTATAGTGCAACTAGCTTGGCAGACGG GATCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTAGATCTGGT ACACAGTATTCTCTTAAGATCAACAGACTACAGG TTGAAGATACTGGAATCTATTACTGTCTACAGCG TTATAGTAATCCTTGGACGTTCGGTGGAGGCACC AAGCTGGAATTGAAA
143	RNF43－206（VHタンパク質）	QVQLKESGPGLVQPSQTLSLTCTVSGFSLTSFHI SWVRQPPGKGLEWMGIIWTGGSTAYNSLLKSRLS ISRDISKSQVFLKMNSLQTEDTATYYCAGSYHGY TSYFDYWGQGVMVTVSS
144	RNF43－206（VLタン	DIQMTQSPASLSASPEEIVTITCQASQDIDNWLA WYQQQPGKSPQLLIYSATSLADGIPSRFSGSRSG

配列番号	説明	配列
	パク質）	TQYSLKINRLQVEDTGIYYCLQRYSNPWTFGGGT KLELK
１４５	ＲＮＦ４３－２１０（ＶＨ　ＤＮＡ）	CAGATCCAGTTGGTACAGTCTGGACCTGAGCTGA AGAAGCCTGAAGAGTCAGTGAAGATCTCCTGCAA GGCTTCTGGGTATATCTTCACAGACTATTTAATA CACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGAGAGGGCTTGA AGTGGATGGGCTGGATCAACACCTATACTGGGAA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAAGGACGGTTT GTCTTTTCTTTGGAAGCCTCTGCCAGCACTGCAA TTTTGCAGATCAGCAACCTCAAAAATGAGGACAC GGCTACATATTTCTGTGCTCTGGGCCCCATTACT ACAGTCGTCTATGTCATGGATGCCTGGGGTCAAG GAACTTCAGTCACTGTCTCCTCA
１４６	ＲＮＦ４３－２１０（ＶＬ　ＤＮＡ）	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCATTCCTGT CTGCATCTGTGGGAGACAGAGTCACTATCAACTG CAAAGCAAGTCAGAATATTAACAAGTACTTAAAC TGGTATCAGCAAAAAGCTTGGAGAAGCTCCCAAAC GCCTGATATATAATACAAACAATTTGCAAACAGA CATCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGT GCAGATTACACACTCACCATCAACAGCCTGCAGC CTGAAGATTTTGCCACATATTTCTGCTTGCAGCA TAATAGTTTTCCGTACACGTTTGGAGCTGGGACC AAACTGGAACTGAAA
１４７	ＲＮＦ４３－２１０（ＶＨタンパク質）	QIQLVQSGPELKKPEESVKISCKASGYIFTDYLI HWVKQAPGEGLKWMGWINTYTGKPTYADDFKGRF VFSLEASASTAILQISNLKNEDTATYFCALGPIT TVVYVMDAWGQGTSVTVSS
１４８	ＲＮＦ４３－２１０（ＶＬタンパク質）	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTINCKASQNINKYLN WYQQKLGEAPKRLIYNTNNLQTDIPSRFSGSGSG ADYTLTINSLQPEDFATYFCLQHNSFPYTFGAGT KLELK
１４９	ＲＮＦ４３－２１３（ＶＨ　ＤＮＡ）	CAGGTGCAGCTGAAGGAGTCAGGACCTGGTCTGG TGCAGCCCTCACAGACTTTGTCTCTCACCTGCAC TGTCTCTGGGTTCTCACTAACCAGGTATCATGTA AGCTGGGTTCGCCAGCCTCCAGGAAAAGGTCTGG AGTGGATGGGAGTAATATGGACTGGTGGAAGCAC AGCATATAATTCACTTCTCAAATCCCGACTGAGC ATCAGCAGGGACATCTCCAAGAGCCAAGTTTTCT TAAAAATGAACAGTCTGCAAACTGAAGACACAGC CACTTACTACTGTGCCAGTCAATACTACGGGTAT ACCTCCTACTTTGATTACTGGGGCCAAGGAGTCA TGGTCACAGTCTCCGCA
１５０	ＲＮＦ４３－２１３（ＶＬ　ＤＮＡ）	GACATCCAGATGACACAGTCTCCTGCTTCCCTGT CTGCGTCTCCGGAAGAAATTGTCACGATCACATG CCAGGCAAGCCAGGACATTGCTAATTGGTTAGCA TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAATCTCCTCAAC TCCTGATCTATAGTGCAACCAACTTGGCAGACGG GATCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTAGATCTGGT

配列番号	説明	配列
		ACACAGTATTCTCTTAAGATCAGCAGACTACAGG TTGAAGATACTGGAGTCTATTACTGTCTACAGCG TTATGGTAATCCGTGGACGTTCGGTGGAGGCACC AACCTGGAATTGAAA
151	RNF43－213（VHタンパク質）	QVQLKESGPGLVQPSQTLSLTCTVSGFSLTRYHV SWVRQPPGKGLEWMGVIWTGGSTAYNSLLKSRLS ISRDISKSQVFLKMNSLQTEDTATYYCASQYYGY TSYFDYWGQGVMVTVSA
152	RNF43－213（VLタンパク質）	DIQMTQSPASLSASPEEIVTITCQASQDIANWLA WYQQKPGKSPQLLIYSATNLADGIPSRFSGSRSG TQYSLKISRLQVEDTGVYYCLQRYGNPWTFGGGT NLELK
153	RNF43－217（VH DNA）	GAGGTGCAGCTTCAGGAGTCAGGACCTGGCCTTG TGAAACCCTCACAGTCACTCTCCCTCACCTGTTC TGTCACTGGTTTCTCCATCACCAGTAGTCATAGA TGGAACTGGATCCGGAAGTTCCCAGGAAATAAAC TGGAGTGGATGGGATATATAAACAGTGCAGGCAG CACTAACTATAACCCGTCTCTCAAAAGTCGAGTC TCCATTACTAGAGACGCATCCAAGAATCAGTTCT TCCTGCAGGTGAACTCTGTAACTACTGAGGACAC AGCCACTTATTACTGTACGAGATTAGGACTACAG TATCGGGACTTTGATTACTGGGGCCAGGGAGTCA TGGTCACAGTCTCCTCA
154	RNF43－217（VL DNA）	GACATCCAGATGACACAGTCTCCAGCTTCCCTGT CTGCATCTCTGGGAGAAACTATCTCCATCGAATG TCGAGCAAGTGACGACATTTACAGTAATTTAGCG TGGTATCAGCAGAAGTCAGGGAAATCTCCTCAGC TCCTGATCTATGCTGCAAATAGGTTGAAAGATGG GGTCCCATCACGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGC ACACAGTATTCTCTCAAGATCAGCGGCATGGAAA CTGAAGATGAAGGGGATTATTTCTGTCTACAGGC TTCCAAGTTTCCGCTCACGTTCGGTTCTGGGACC AAGCTGGAGATCAAA
155	RNF43－217（VHタンパク質）	EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGFSITSSHR WNWIRKFPGNKLEWMGYINSAGSTNYNPSLKSRV SITRDASKNQFFLQVNSVTTEDTATYYCTRLGLQ YRDFDYWGQGVMVTVSS
156	RNF43－217（VLタンパク質）	DIQMTQSPASLSASLGETISIECRASDDIYSNLA WYQQKSGKSPQLLIYAANRLKDGVPSRFSGSGSG TQYSLKISGMETEDEGDYFCLQASKFPLTFGSGT KLEIK
157	RNF43－221（VH DNA）	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGCGGAGGCTTAG TGCAGCCTGGAAGGTCCCTAAAACTCTCCTGTAC AGCCTCAGGATTCACTCTCAGTGACTATGCCATG GCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGAGAAAGGTCTGG AATGGGTCGCAACCATAAGTTATGATGGTAGTAG AACTTACTATGGAGGCTCCGTGAAGGGCCGATTC ACTATCTCCAGAGATAATGCAGAAAATATCCTAT

配列番号	説明	配列
		ACCTGCAAATGGACAGTCTGAGGTCTGCGGACAC GGCCACTTATTATTGTGCAAACTCAGCAACTCCC CATTACTGGGGCCAAGGAGTCATGGTCACAGTCT CCTCA
158	RNF43－221（VL DNA）	GATGTTGTGATGACCCAGACTCCAGCGTCTTTGT CGCTTGCCATTGGACAACCAGCCTCCATCTCTTG CAAGTCAAGCCAGAGCCTCTTAGATACTAGTCGA AAGACATTTTTGAATTGGATATTACAGAGGCCCG GCCAGTCTCCAAAGCGCCTAATCTATCAGGTTTC CAAACTGTACTCAGAGGTTCCTGATAGGTTCAGT GGCAGTGGATCAGAGACAGAGTTTACTCTTAAAA TCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTTGGGAGTGTA TTACTGCTGGCAAGGTACACATTTTCCGGACACG TTTGGAGCTGGGACCAAGCTGGAACTGAAA
159	RNF43－221（VHタンパク質）	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCTASGFTLSDYAM AWVRQAPEKGLEWVATISYDGSRTYYGGSVKGRF TISRDNAENILYLQMDSLRSADTATYYCANSATP HYWGQGVMVTVSS
160	RNF43－221（VLタンパク質）	DVVMTQTPASLSLAIGQPASISCKSSQSLLDTSR KTFLNWILQRPGQSPKRLIYQVSKLYSEVPDRFS GSGSETEFTLKISRVEAEDLGVYYCWQGTHFPDT FGAGTKLELK
161	RNF43－224（VH DNA）	GAGGTGCAGCTGAAGGAATCAGGACCTGGTCTGG TGCAGCCCTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGCAC TGTCTCTGGATTCTCATTGTCGGACTACAGTGTA CACTGGGTTCGCCAGCCTCCAGGAAAAGGTCTGG AGTGGATGGGAGTTATGTGGAGTGGTGGAACCAC AGCATATAATTCAGCTCTCAAATCCCGACTGAGC ATCAGCAGGGACACCTCCAAGAACCAAGTTCTCT TAGAAATGAACAGTCTGCAAACTGAAGACACAGC CATTTACTACTGTACCAGAGGGGGCAAATATGAT GGTACTTATTACTACGGCTGGTACTTTGACTTCT GGGGCCCAGGAACCATGGTCACCGTGTCCTCA
162	RNF43－224（VL DNA）	GACGTTGTGCTGACTCAGTCTCCAGCCACCCTGT CTGTGACTCCAGGAGAAAGAATCAGTCTCTCCTG TCGGGCCAGCGAGAGTGTTGACACTTATCTATCC TGGTATCAGCAAAAACCCAAATGAGTCTCCAAGGC TTCTCATTAAGTATGCTTCCCAGTCCATCTCTGG AATTCCCTCCAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCAGTATCAATGGAGTAGAGC TTGAAGATTTATCAATTTATTACTGTCAACAGGG TAACAGCTTGCCCCTCACGTTCGGCTCAGGGACG AAGTTGGAAATAAAA
163	RNF43－224（VHタンパク質）	EVQLKESGPGLVQPSQTLSLTCTVSGFSLSDYSV HWVRQPPGKGLEWMGVMWSGGTTAYNSALKSRLS ISRDTSKNQVLLEMNSLQTEDTAIYYCTRGGKYD GTYYYGWYFDFWGPGTMVTVSS
164	RNF43－2	DVVLTQSPATLSVTPGERISLSCRASESVDTYLS

配列番号	説明	配列
	２４（ＶＬタンパク質）	ＷＹＱＱＫＰＮＥＳＰＲＬＬＩＫＹＡＳＱＳＩＳＧＩＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＳＩＮＧＶＥＬＥＤＬＳＩＹＹＣＱＱＧＮＳＬＰＬＴＦＧＳＧＴＫＬＥＩＫ
１６５	ＲＮＦ４３－２５（ＶＨ　ＤＮＡ）	ＣＡＧＧＴＣＡＡＧＣＴＧＣＴＧＣＡＧＴＣＴＧＧＧＧＣＴＧＣＡＣＴＧＧＴＧＡＡＧＣＣＴＧＧＧＧＡＣＴＣＴＧＴＧＡＡＧＡＴＧＴＣＴＴＧＣＡＡＡＧＣＴＴＣＴＧＧＴＴＡＴＡＣＡＴＴＣＡＣＴＧＡＣＴＡＣＡＴＴＡＴＡＣＡＴＴＧＧＧＴＧＡＡＧＣＡＧＡＧＴＣＡＴＧＧＡＡＧＧＡＧＣＣＴＴＧＡＧＴＧＧＡＴＴＧＣＴＴＡＴＡＴＴＡＡＴＣＣＴＴＡＣＡＧＴＧＧＴＡＧＴＡＣＴＡＡＣＴＡＣＡＡＴＧＡＡＡＡＧＴＴＣＡＡＧＡＧＣＡＡＧＧＣＣＡＣＡＴＴＧＡＣＴＧＴＡＧＡＣＡＧＡＴＣＣＡＡＣＡＡＣＡＣＡＧＣＣＴＡＴＡＴＧＧＡＧＴＴＴＡＧＣＡＧＡＴＴＧＡＣＡＴＣＴＧＡＧＧＡＴＴＣＴＧＣＡＡＴＣＴＡＣＴＡＣＴＧＴＧＣＡＡＧＡＡＡＧＡＡＣＴＡＣＧＧＡＧＧＴＴＡＴＧＧＡＧＴＴＡＴＧＧＡＴＧＣＣＴＧＧＧＧＴＣＡＡＧＧＡＧＣＴＴＣＡＧＴＣＡＣＴＧＴＣＴＣＣＴＣＡ
１６６	ＲＮＦ４３－２５（ＶＬ　ＤＮＡ）	ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＴＴＣＡＣＴＣＣＴＧＴＣＴＧＣＡＴＣＴＧＴＧＧＧＡＧＡＣＡＧＡＧＴＣＡＣＴＣＴＣＡＧＣＴＧＣＡＡＡＧＣＡＡＧＴＣＡＧＡＡＴＡＴＴＴＡＴＡＡＧＡＡＣＴＴＡＧＣＣＴＧＧＣＡＴＣＡＧＣＡＡＡＡＧＣＴＴＧＧＡＧＡＡＧＣＴＣＣＣＡＡＡＣＴＣＣＴＧＡＴＴＴＡＴＴＡＴＧＣＡＡＡＣＡＣＣＴＴＧＣＡＡＡＣＧＧＧＣＡＴＣＣＣＡＴＣＡＡＧＧＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＴＴＧＧＴＡＣＡＧＡＴＴＴＣＡＣＡＣＴＣＡＣＡＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣＴＧＡＡＧＡＴＧＴＴＧＣＣＡＣＡＴＡＴＴＴＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＴＣＴＴＣＴＡＧＣＧＧＧＴＧＧＡＣＧＴＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＣＡＣＣＡＡＧＣＴＧＧＡＡＴＴＧＡＡＡ
１６７	ＲＮＦ４３－２５（ＶＨタンパク質）	ＱＶＫＬＬＱＳＧＡＡＬＶＫＰＧＤＳＶＫＭＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＤＹＩＩＨＷＶＫＱＳＨＧＲＳＬＥＷＩＡＹＩＮＰＹＳＧＳＴＮＹＮＥＫＦＫＳＫＡＴＬＴＶＤＲＳＮＮＴＡＹＭＥＦＳＲＬＴＳＥＤＳＡＩＹＹＣＡＲＫＮＹＧＧＹＧＶＭＤＡＷＧＱＧＡＳＶＴＶＳＳ
１６８	ＲＮＦ４３－２５（ＶＬタンパク質）	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＬＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＬＳＣＫＡＳＱＮＩＹＫＮＬＡＷＨＱＱＫＬＧＥＡＰＫＬＬＩＹＹＡＮＴＬＱＴＧＩＰＳＲＦＳＧＳＧＦＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＶＡＴＹＦＣＱＱＳＳＳＧＷＴＦＧＧＧＴＫＬＥＬＫ
１６９	ＲＮＦ４３－３１（ＶＨ　ＤＮＡ）	ＧＣＧＧＴＡＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＧＧＧＡＧＧＣＴＣＡＧＴＧＣＡＧＣＣＴＧＧＡＡＧＧＴＣＣＡＴＧＣＧＧＣＴＣＴＣＣＴＧＣＧＣＡＧＣＣＴＣＡＧＧＡＴＴＣＡＣＴＴＴＣＡＧＴＡＡＣＴＡＴＧＡＣＡＴＧＡＣＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＡＣＧＡＡＧＧＧＴＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＣＧＣＡＴＣＣＡＴＴＡＣＴＴＡＴＧＡＴＧＧＴＧＧＴＡＧＴＡＣＴＴＡＣＴＣＴＣＧＡＧＡＣＴＣＣＧＴＧＡＡＧＧＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＴＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＴＡＡＴＧＣＡＡＡＡＡＧＣＡＣＣＣＴＡＴＡＣＣＴＧＣＡＡＡＴＧＧＡＣＡＧＴＣＴＧＡＧＧＴＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＴＴＡＴＴＡＣＴＧＴＡＣＡＡＣＡＧＡＴＣＧＧＧＧＧＴＡＧＡＴＡＣＣＴＡＣＣＣＴＡＣＴＡＣＴＴＴＧＡＴＴＡＣＴＧＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＡＧＴＣＡＴＧＧＴＣＡＣＡＧＴＣＴＣＣＧＣＡ
１７０	ＲＮＦ４３－３１（ＶＬ　ＤＮＡ）	ＧＡＴＧＴＴＧＴＧＣＴＧＡＣＡＣＡＡＡＣＴＣＣＡＧＴＴＴＣＣＣＴＧＴＣＴＧＴＣＡＣＡＣＴＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧＣＴＴＣＴＡＴＡＴＣＴＴＧＣＡＧＧＴＣＴＡＧＴＣＡＧＡＧＣＣＴＧＧＡＡＴＡＴＡＧＴＧＡＴＧＧＡＴＡＴＡＧＴＴＡＴＴＴＧＧＡＡＴＧＧＴＡＣＣＴＡＣＡＧＡＡＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＴＣＣＡＣＡＧＣＴＣＣＴＣＡＴＣＴＡＴＧＡＡＧＴＴＴＣ

配列番号	説明	配列
		CAGCCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCATT GGCAGTGGGTCAGGGACAGATTTCACCCTCAAGA TCAGCAGAGTAGAGCCTGAGGACTTGGGAGTTTA TTACTGCTTCCAAGCTATACATGATCCCACGTTT GGAGCTGGGACCAAGCTGGAACTGAAA
171	RNF43－31（VHタンパク質）	AVQLVESGGGSVQPGRSMRLSCAASGFTFSNYDM TWVRQAPTKGLEWVASITYDGGSTYSRDSVKGRF TISRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTATYYCTTDRGR YLPYYFDYWGQGVMVTVSA
172	RNF43－31（VLタンパク質）	DVVLTQTPVSLSVTLGDQASISCRSSQSLEYSDG YSYLEWYLQKPGQSPQLLIYEVSSRFSGVPDRFI GSGSGTDFTLKISRVEPEDLGVYYCFQAIHDPTF GAGTKLELK
173	RNF43－33（VH DNA）	CAGGAGCAGCTGAAGGAGTCAGGACCTGGTCTGG TGCAGCCCTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGCAC TGTCTCTGGGTTCTCATTAACCAGCTATAATGTA CACTGGGTTCGACAGCCTCCAAGAAAGGGTCTGG AGTGGATGGGAAGAATGAGATATAATGGAGACAC ATCATATAATTCAGCTCTCAAATCCAGACTGAGC ATTAGCAGGGACACCTCCAAGAACCAAGTTTTCT TAAAAATGAACAGTCTGCAAACTGATGACACAGG CACTTACTACTGTGCCAGAGGGCCCCTCTGGGAT TACTGGGGCCAAGGAGTCATGGTCACAGTCTCCT CA
174	RNF43－33（VL DNA）	GATGTTGTGCTGACCCAGACTCCACCCCACTTTAT CGGCTACCATTGGACAATCAGTCTCCGTCTCTTG CAGGTCAAGTCAGAGTCTCTTACATAGTAATGGA AACACCTATTTAAATTGGTTGCTACAGAGGCCAG GCCAACCTCCACAACTTCTAATTTATTTGGTATC CAGACTGGAATCTGGGGTCCCCAACAGGTTCAGT GGCAGTGGGTCAGGAACTGATTTCACACTCAAAA TCAGTGGAGTAGAGGCTGAGGATTTGGGAGTTTA TTACTGCGTGCAAAGTACCCATGCTCCGTACACG TTTGGAGCTGGGACCAAGCTGGAACTGAAA
175	RNF43－33（VHタンパク質）	QEQLKESGPGLVQPSQTLSLTCTVSGFSLTSYNV HWVRQPPRKGLEWMGRMRYNGDTSYNSALKSRLS ISRDTSKNQVFLKMNSLQTDDTGTYYCARGPLWD YWGQGVMVTVSS
176	RNF43－33（VLタンパク質）	DVVLTQTPPTLSATIGQSVSVSCRSSQSLLHSNG NTYLNWLLQRPGQPPQLLIYLVSRLESGVPNRFS GSGSGTDFTLKISGVEAEDLGVYYCVQSTHAPYT FGAGTKLELK
177	RNF43－35（VH DNA）	CAGGTACAGTTGAAGGAGTCAGGACCTGGTCTGG TGCAGCCCTCGCAGACCCTGTCCCTCACCTGCAC TGTCTCTCTGGGTTCTCACTAACCACCTACAGTGTC CACTGGGTTCGCCAACATTCAGGAAAGAATCTGG AATGGATGGGAAGAATGTGGACTGCTGGAGACAC ATCATATAATTCAGCGTTCACATCCCGACTGAAC

配列番号	説明	配列
		ATCTTCAGGGACACCTCCAAGAGCCAAGTTTTCT TAAAAATGAACAGTCTGCAAACTGAGGACACAGG CACTTACTACTGTGCCAGATCCTCCTATACTTCG GGTTACCCTTTTGATTCCTGGGGCCAAGGAGTCA TGGTCACAGTCTCCTCA
178	RNF43－35（VL DNA）	GACACTGTACTGACCCAGTCTCCTGCTTTGGCTG TGTCTCCAGGAGAGAGGGTTACCATCTCCTGTAG GGCCAGTGAAAGTGTCAGTAAACTTATGCACTGG TACCAACAGAGACCAGGACAACAACCCCAACTCC TCATCTATCTAACATCACACCTAGCATCTGGGGT CCCTGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACA GACTTCACCCTCACCATTGATCCTGTGGAGGCTG ATGACACTGCAACCTATTACTGTCAGCAGAGTCG GAATGATCCCACGTTTGGAGCTGGGACCAAGCTG GAACTGAAA
179	RNF43－35（VHタンパク質）	QVQLKESGPGLVQPSQTLSLTCTVSGFSLTTYSV HWVRQHSGKNLEWMGRMWTAGDTSYNSAFTSRLN IFRDTSKSQVFLKMNSLQTEDTGTYYCARSSYTS GYPFDSWGQGVMVTVSS
180	RNF43－35（VLタンパク質）	DTVLTQSPALAVSPGERVTISCRASESVSKLMHW YQQRPGQQPQLLIYLTSHLASGVPARFSGSGSGT DFTLTIDPVEADDTATYYCQQSRNDPTFGAGTKL ELK
181	RNF43－38（VH DNA）	GAAGTACAGCTTGTGGAGTCTGGAGGAGGCTTGG TGCAACCTGGGACTTCTCTGAAAATCTCTTGTGT AGCCTCGGGATTCACTTTCAGTGACTACTGGATG AGCTGGGTTCGCCAGACTCCTGGAAAGACCATGG AGTGGATTGGAGATATTAAATCTGATGGCAGTTA CACAAACTATGCACCATCCCTAAAGAATCGATTC ACAATCTCCAGAGACAATGCCAAGAGCACCCTGT ACCTGCAGATGAACAATGTGAGATCTGAAGACAC AGCCACTTATTACTGTACTAGAGATGCATATAGG TACAACTACGTCCACTATGGTTTGGATGCCTGGG GCCAAGGAGCTTCAGTCACTGTCTCCTCA
182	RNF43－38（VL DNA）	CAGTTTGTGCTTACTCAGCCAAACTCTGTGTCTG CGAATCTCGGAAGCACAGTCAAACTGTCTTGCAA TCGCAGCACTGGTAACATTGGAAGCAATTATGTG AGCTGGTACCAGCAGCATGAGGGAAGATCTCCCA CCACTATGCTTTACAGGGATGGTAAGAGACCAGA TGGAATTCCTGACAGGTTCTCTGGCTCCATTGAC GGATCTTCCAACTCAGCCCTCCTGACAATCAACA ATGTGCAGACTGAAGATGAAGCTGACTACTTCTG TCAGTCTTACAGTAGTGGTATTAAGTATATTTTC GGCGGTGGAACCAAGCTCACTGTCCTA
183	RNF43－38（VHタンパク質）	EVQLVESGGGLVQPGTSLKISCVASGFTFSDYWM SWVRQTPGKTMEWIGDIKSDGSYTNYAPSLKNRF TISRDNAKSTLYLQMNNVRSEDTATYYCTRDAYR YNYVHYGLDAWGQGASVTVSS

配列番号	説明	配列
１８４	ＲＮＦ４３－３８（ＶＬタンパク質）	ＱＦＶＬＴＱＰＮＳＶＳＡＮＬＧＳＴＶＫＬＳＣＮＲＳＴＧＮＩＧＳＮＹＶＳＷＹＱＱＨＥＧＲＳＰＴＴＭＬＹＲＤＧＫＲＰＤＧＩＰＤＲＦＳＧＳＩＤＧＳＳＮＳＡＬＬＴＩＮＮＶＱＴＥＤＥＡＤＹＦＣＱＳＹＳＳＧＩＫＹＩＦＧＧＧＴＫＬＴＶＬ
１８５	ＲＮＦ４３－４１（ＶＨ　ＤＮＡ）	ＧＡＧＧＴＧＣＡＣＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＧＧＧＡＧＧＣＴＴＡＧＴＧＣＡＧＣＣＴＧＧＡＡＧＧＴＣＣＧＴＧＡＡＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴＡＣＡＧＣＣＴＣＡＧＧＡＴＴＣＡＣＴＴＴＣＡＧＴＴＡＣＴＡＴＧＡＣＡＴＧＧＣＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＡＣＧＡＡＧＧＧＴＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＣＧＣＡＴＣＣＣＴＴＡＣＴＴＡＴＧＡＴＧＧＴＡＧＴＡＧＣＡＣＴＴＡＣＴＡＴＣＧＡＧＡＣＴＣＣＧＴＧＡＡＧＧＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＴＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＴＡＡＴＧＣＡＡＡＡＡＧＣＡＣＣＣＴＡＴＡＣＣＴＧＣＡＡＡＴＧＧＡＣＡＧＴＣＴＧＡＧＧＴＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＴＴＡＴＴＡＣＴＧＴＡＣＡＡＣＡＧＡＴＣＧＧＧＧＧＴＡＧＡＴＡＣＣＴＡＣＣＣＴＡＣＣＡＣＴＴＴＧＡＴＴＡＣＴＧＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＡＧＴＣＡＴＧＧＴＣＡＣＡＧＴＣＴＣＣＴＣＡ
１８６	ＲＮＦ４３－４１（ＶＬ　ＤＮＡ）	ＧＡＴＧＴＴＧＴＧＴＴＧＡＣＡＣＡＡＡＣＴＣＣＡＧＴＴＴＣＣＣＴＧＴＣＴＧＴＣＡＣＡＣＴＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧＣＴＴＣＴＡＴＡＴＣＴＴＧＣＡＧＧＴＣＴＡＧＴＣＡＧＡＧＣＣＴＧＧＡＡＴＡＴＡＧＴＧＡＴＧＧＡＴＡＣＡＣＴＴＡＴＴＴＧＧＡＡＴＧＧＴＡＣＣＴＡＣＡＧＡＡＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＴＣＣＡＣＡＧＣＴＣＣＴＣＡＴＣＴＡＴＧＡＡＧＴＴＴＣＣＡＣＣＣＧＡＴＴＴＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＧＡＣＡＧＧＴＴＣＡＴＴＧＧＣＡＧＴＧＧＧＴＣＡＧＧＧＡＣＡＧＡＴＴＴＣＡＣＣＣＴＴＡＡＧＡＴＣＡＧＣＡＧＡＧＴＡＧＡＧＣＣＴＧＡＧＧＡＣＴＴＧＧＧＧＡＧＴＴＴＡＴＴＡＣＴＧＣＴＴＣＣＡＡＧＣＴＡＣＡＣＡＴＧＡＴＣＣＣＡＣＧＴＴＴＧＧＡＧＣＴＧＧＧＡＣＣＡＡＧＣＴＣＧＡＡＣＴＧＡＡＡＡ
１８７	ＲＮＦ４３－４１（ＶＨタンパク質）	ＥＶＨＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＲＳＶＫＬＳＣＴＡＳＧＦＴＦＳＹＹＤＭＡＷＶＲＱＡＰＴＫＧＬＥＷＶＡＳＬＴＹＤＧＳＳＴＹＹＲＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＳＴＬＹＬＱＭＤＳＬＲＳＥＤＴＡＴＹＹＣＴＴＤＲＧＲＹＬＰＹＨＦＤＹＷＧＱＧＶＭＶＴＶＳＳ
１８８	ＲＮＦ４３－４１（ＶＬタンパク質）	ＤＶＶＬＴＱＴＰＶＳＬＳＶＴＬＧＤＱＡＳＩＳＣＲＳＳＱＳＬＥＹＳＤＧＹＴＹＬＥＷＹＬＱＫＰＧＱＳＰＱＬＬＩＹＥＶＳＴＲＦＳＧＶＰＤＲＦＩＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＰＥＤＬＧＶＹＹＣＦＱＡＴＨＤＰＴＦＧＡＧＴＫＬＥＬＫ
１８９	ＲＮＦ４３－５３（ＶＨ　ＤＮＡ）	ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＴＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＧＧＧＡＧＧＣＴＴＡＧＴＧＣＡＧＣＣＴＧＧＡＡＧＧＴＣＣＣＴＧＡＡＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴＧＧＡＧＣＣＴＣＡＧＧＡＴＴＣＡＧＴＴＴＣＡＧＴＡＣＣＴＡＴＴＡＣＡＴＧＧＴＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＡＣＧＡＡＧＧＧＧＴＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＧＴＣＧＣＡＴＣＣＡＴＴＡＧＴＣＣＴＡＡＴＧＧＴＧＧＴＡＡＣＡＣＴＴＡＣＴＡＴＣＣＡＧＡＣＴＣＣＧＴＧＡＡＧＧＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＴＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＴＡＡＴＧＣＡＡＡＡＡＧＣＡＣＣＣＡＡＴＡＣＣＴＧＣＡＡＡＴＧＧＡＣＡＧＴＣＴＧＡＧＧＴＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＴＴＡＴＴＡＣＴＧＴＧＣＡＡＣＡＧＡＴＧＧＧＴＣＧＴＡＴＴＡＣＴＡＴＧＡＴＧＧＴＴＡＴＣＧＧＴＧＧＣＴＴＧＣＴＴＡＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＣＡＣＴＣＴＧＧＴＣＡＣＴＧＴＣＴＣＴＴＣＡ
１９０	ＲＮＦ４３－５３（ＶＬ　ＤＮＡ）	ＣＡＧＴＴＴＧＴＧＣＴＴＡＣＴＣＡＧＣＣＡＡＡＣＴＣＴＧＴＧＴＣＴＡＣＧＡＡＴＣＴＣＧＧＡＡＧＣＡＣＡＧＴＣＡＡＡＣＴＧＴＣＴＴＧＣＡＡＧＣＧＣＡＧＣＡＣＴＧＧＴＡＡＣＡＴＴＧＧＡＡＧＣＡＡＴＴＡＴＧＴＧＡＧＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＣＡＴＧＡＧＧＧＧＡＡＧＡＴＣＴＣＣＣＡ

配列番号	説明	配列
		CCACTCTGATTTATAGGGATGATAAGAGACCAGA TGGAGTTCCTGACAGGTTCTCTGGCTCCATTGAC AGATCTTCCAACTCAGCCCTCCTGACAATCAATA ATGTGCAGACTGAAGATGAAGCTGGCTACTTCTG TCAGTCTTTCAGTAGTGGTCTGTTTATTTTCGGC GGTGGAACCAAGCTCACTGTCCTA
１９１	ＲＮＦ４３－５３（ＶＨタンパク質）	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCGASGFSFSTYYM VWVRQAPTKGLEWVASISPNGGNTYYPDSVKGRF TISRDNAKSTQYLQMDSLRSEDTATYYCATDGSY YYDGYRWLAYWGQGTLVTVSS
１９２	ＲＮＦ４３－５３（ＶＬタンパク質）	QFVLTQPNSVSTNLGSTVKLSCKRSTGNIGSNYV SWYQQHEGRSPTTLIYRDDKRPDGVPDRFSGSID RSSNSALLTINNVQTEDEAGYFCQSFSSGLFIFG GGTKLTVL
１９３	ＲＮＦ４３－５６（ＶＨ　ＤＮＡ）	GAAGTACAGCTTGTGGAGTCTGGAGGAGGCTTGG TGCAACCTGGGACTTCTCTGAAAATCTCTTGTGT AGCCTCGGGATTCACTTTCAGTGACTACTGGATG AGCTGGGTTCGCCAGACTCCTGGAAGGACCATGG AGTGGATTGGAGATATTAAATATGATGGCAGTTA CACAAACTATGCACCATCCCTAAAGAATCGATTC ACAATCTCCAGAGACAATGCCAAGAGTATCCTGT ACCTGCAGATGAACAATGTGAGATCTGAGGACAC AGCCACTTATTACTGTACTAGAGATGCATATGGG TACAACTACGTCCACTATGGTTTGGATGCCTGGG GCCAAGGAGCTTCAGTCACTGTCTCCTCA
１９４	ＲＮＦ４３－５６（ＶＬ　ＤＮＡ）	CAGTTTGTGCTTACTCAGCCAAACTCTGTGTCTT CGAATCTCGGAAGCACAGTCAAACTGTCTTGCAA TCGCAGCACTGGTAACATTGGAAGCAATTATGTG AGTTGGTACCAGCAACATGAGGGAAGATCTCCCA CCACTATGATTTATAGGGATGATAAGAGACCAGA TGGAATTCCTGACAGGTTCTCTGGCTCCATTGAC GGATCTTCCAACTCGGCCCTCCTGACAATCAACA ATGTGCAGACTGAAGATGAAGCTGACTACTTCTG TCAGTCTTACAGTAGTGATATTAAGTATATTTTC GGCGGTGGAACCAAGCTCACTGTCCTA
１９５	ＲＮＦ４３－５６（ＶＨタンパク質）	EVQLVESGGGLVQPGTSLKISCVASGFTFSDYWM SWVRQTPGRTMEWIGDIKYDGSYTNYAPSLKNRF TISRDNAKSILYLQMNNVRSEDTATYYCTRDAYG YNYVHYGLDAWGQGASVTVSS
１９６	ＲＮＦ４３－５６（ＶＬタンパク質）	QFVLTQPNSVSSNLGSTVKLSCNRSTGNIGSNYV SWYQQHEGRSPTTMIYRDDKRPDGIPDRFSGSID GSSNSALLTINNVQTEDEADYFCQSYSSDIKYIF GGGTKLTVL
１９７	ＲＮＦ４３－６１（ＶＨ　ＤＮＡ）	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACTTAG TGCAGCCTGGAAGGTCCCTGACACTCTCCTGTGC AGCCTCAGGATTCATTTTCAGTGACTATTACATG GCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAAAGAAGGGTCTGG AGTGGGTCGCATCCATTACTTATGAGGGCAGTAG

配列番号	説明	配列
		TACCTACTACGGAGACTCCGTGAAGGGCCGATTC ACTATCTCCAGAGATAATACAAAAAGCACCCTAT ATCTGCTAATGAACAGTCTGAGGTCTGACGACTC GGCCACTTACTATTGCGCAAGACATGGGGCACAC TATACATATAATTACGCCTACTACTTTGATTACT GGGGCCAGGGAGTCATGGTCACAGTCTCCTCA
198	RNF43－61（VL DNA）	GACATCATGCTGACTCAGTCTCCAACTACCCTGT CTGTGATTCCAGGAGAGAACATCAGTCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTTGGTACTAACTTACAT TGGTATCAGCAAAAACCAAGTGAGTCTCCAAGGG TTCTCATCAACTATGCTTCCCAGTCCATCTCTGG AATCCCCTCCAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGG ACAGATTTCACTCTCAATATTAACAGAGTAGAGC CTGAAGATTCTTCAGTTTATTACTGTCAACAGAG TAAGAGCTGGCCATTCACGTTCGGCTCAGGAACG AAGTTGGAAATAAAA
199	RNF43－61（VHタンパク質）	EVQLVESGGDLVQPGRSLTLSCAASGFIFSDYYM AWVRQAPKKGLEWVASITYEGSSTYYGDSVKGRF TISRDNTKSTLYLLMNSLRSDDSATYYCARHGAH YTYNYAYYFDYWGQGVMVTVSS
200	RNF43－61（VLタンパク質）	DIMLTQSPTTLSVIPGENISLSCRASQSVGTNLH WYQQKPSESPRVLINYASQSISGIPSRFSGSGSG TDFTLNINRVEPEDSSVYYCQQSKSWPFTFGSGT KLEIK
201	RNF43－67（VH DNA）	GCGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTCAG TGCAGCCTGGAAGGTCCATGAGGCTCTCCTGCGC AGCCTCAGGATTCACTTTCAGTAACTATGACATG ACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAACGAAGGGTCTGG AGTGGGTCGCATCCATTACTTCTGATGGTGGTAG TACTTACTCTCGAGACTCCGTGAAGGGCCGATTC ACTATCTCCAGAGATAATGCAAAAAGCACCCTAT ACCTGCAAATGGACAGTCTGAGGTCTGAGGACAC GGCCACTTATTACTGTACAACAGATCGGGGGTAGA TACCTACCCTACTACTTTGATTACTGGGGCCAAG GAGTCATGGTCACAGTCTCCGCA
202	RNF43－67（VL DNA）	GATGTTGTGCTGACACAAACTCCAGTTTCCCTGT CTGTCACAGTTGGAGATCAAGCTTCTATATCTTG CAGGTCTAGTCAGAGCCTGGAATATAGTGATGGA TATAGTTATTTGGAATGGTACCTACAGAAGCCAG GCCAGTCTCCACAGCTCCTCATCTATGAAGTTTC CAGCCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCATT GGCAGTGGGTCAGGGACAGATTTCACCCTCAAGA TCAGCAGAGTAGAGCCTGAGGACTTGGGAGTTTA TTACTGCTTCCAAGCTATACATGATCCCACGTTT GGAGCTGGGACCAAGCTGGAACTGAAA
203	RNF43－67（VHタンパク質）	AVQLVESGGGSVQPGRSMRLSCAASGFTFSNYDM TWVRQAPTKGLEWVASITSDGGSTYSRDSVKGRF TISRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTATYYCTTDRGR

配列番号	説明	配列
		YLPYYFDYWGQGVMVTVSA
204	RNF43－67（VLタンパク質）	DVVLTQTPVSLSVTVGDQASISCRSSQSLEYSDGYSYLEWYLQKPGQSPQLLIYEVSSRFSGVPDRFIGSGSGTDFTLKISRVEPEDLGVYYCFQAIHDPTFGAGTKLELK
205	RNF43－69（VH DNA）	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAAGGTCCCTGAAACTCTCCTGTGCAGCCTCAGGATTCACTTTCAGTGACTATTACATGGCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAAAGAAGGGTCTGGAGTGGGTCGCATCCATTACTTATGAGGGTAGTAGCACTTACTATGGAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACTATCTCCAGAGATAATGCAAAAAGCACCCTATACCTGCAAATGAACAGTCTGAGGTCTGAGGACACGGCCACTTTTTATTGTGCAAGACATCTGGACTATGGGTATGACTACGCCTGGTACTTTGACTTCTGGGGCCCAGGAACCATGGTCACCGTGTCCTCA
206	RNF43－69（VL DNA）	GACATCGTGCTGACTCAGTCTCCAACCACCCTGTCTGTGACTCCAGGAGAGACAGTCAGTCTCTCCTGCAGGACTAGCCATAGTATTGGCACAAATCTACACTGGTATCAGCAAAAAACAAATGAGTCTCCAAGGCTTCTCATCAAGTATGCTTCCCAGTCCATCTCTGGGATCCCCTCCAGGTTCAGTGCCAGTGGATCAGGGACAGATTTTACTCTCAACATCAACAATGTGGAGTTTGATGATGTCTCAAGTTATTTTTGTCAACAGACTCAAAGCTGGCCCCTCACGTTCGGTTCTGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
207	RNF43－69（VHタンパク質）	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSDYYMAWVRQAPKKGLEWVASITYEGSSTYYGDSVKGRFTISRDNAKSTLYLQMNSLRSEDTATFYCARHLDYGYDYAWYFDFWGPGTMVTVSS
208	RNF43－69（VLタンパク質）	DIVLTQSPTTLSVTPGETVSLSCRTSHSIGTNLHWYQQKTNESPRLLIKYASQSISGIPSRFSASGSGTDFTLNINNVEFDDVSSYFCQQTQSWPLTFGSGTKLEIK
209	RNF43－71（VH DNA）	CAGGTCAAGCTGCTGCAGTCTGGGGCTGCACTGGTGAAGCCTGGGGACTCTGTGAAGATGTCTTGCAAAGCTTCTGGTTATACATTCACTGACCACATTATACACTGGGTGAAGCAGAGTCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGTTATATTAATCCTTACAGTGGTAGTACTAACTACAATGAAAAGTTCAAGAGCAAGGCCACATTGACTGTAGACAGATCCAACAACACAGCCTATATGGAGTTTAGCAGATTGACATCTGAGGATTCTGCAATCTATTACTGTGCAAGAAAGAACTACGGAGGTTATGGAGTTATGGATGCCTGGGGTCAAGGAGCTTCAGTCACTGTCTCCTCA
210	RNF43－71（VL DNA）	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCACTCCTGTCTGCATCTGTGGGAGACAGAGTCACTCTCAGCTGCAAAGCAAGTCAGAATATTTATAAGAACTTAGCC

配列番号	説明	配列
		TGGCATCAGCAAAAGCTTGGAGAAGCTCCCAAAC TCCTGATTTATTATGCAAACAGCTTGCAAACGGG CATCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATTTGGT ACAGATTACACACTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGAAGATGTTGCCACATATTTCTGCCAGCAGTC TTCTAGCGGGTGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAG CTGGAATTGAAA
211	RNF43－71（VHタンパク質）	QVKLLQSGAALVKPGDSVKMSCKASGYTFTDHII HWVKQSHGKSLEWIGYINPYSGSTNYNEKFKSKA TLTVDRSNNTAYMEFSRLTSEDSAIYYCARKNYG GYGVMDAWGQGASVTVSS
212	RNF43－71（VLタンパク質）	DIQMTQSPSLLSASVGDRVTLSCKASQNIYKNLA WHQQKLGEAPKLLIYYANSLQTGIPSRFSGSGFG TDYTLTISSLQPEDVATYFCQQSSSGWTFGGGTK LELK
213	RNF43－74（VH DNA）	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACTTAG TGCAGCCTGGAAGGTCCCTGACACTCTCCTGTGC AGCCTCAGGATTCACTTTCAGTGACTATTACATG GCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAAAGAAGGGTCTGG AGTGGGTCGCATCCATTACTTATGAGGGCAGTAG TACCTACTACGGAGACTCCGTGAAGGGCCGATTC ACTATCTCCAGAGATAATACAAAAAGCACCCTAT ATCTGCTAATGAACAGTCTGAGGTCTGACGACAC GGCCACTTACTATTGCGCAAGACATGGGGCACAC TATACATATAATTACGCCTACTACTTTGATTACT GGGGCCAGGGAGTCATGGTCACAGTCTCCTCA
214	RNF43－74（VL DNA）	GACATCATGCTGACTCAGTCTCCAACTACCCTGT CTGTGATTCCAGGAGAGAACATCAGTCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTTGGTACTAACTTACAT TGGTATCAGCAAAAACCAAGTGAGTCTCCAAGGG TTCTCATCAACTATGCTTCCCAGTCCATCTCTGG AATCCCCTCCAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGG ACAGATTTCACTCTCAATATTAACAGAGTAGAGC CTGAAGATTCTTCAGTTTATTACTGTCAACAGAG TAAGAGCTGGCCATTCACGTTCGGCTCAGGCACG AAGTTGGAAATAAAA
215	RNF43－74（VHタンパク質）	EVQLVESGGDLVQPGRSLTLSCAASGFTFSDYYM AWVRQAPKKGLEWVASITYEGSSTYYGDSVKGRF TISRDNTKSTLYLLMNSLRSDDTATYYCARHGAH YTYNYAYYFDYWGQGVMVTVSS
216	RNF43－74（VLタンパク質）	DIMLTQSPTTLSVIPGENISLSCRASQSVGTNLH WYQQKPSESPRVLINYASQSISGIPSRFSGSGSG TDFTLNINRVEPEDSSVYYCQQSKSWPFTFGSGT KLEIK
217	RNF43－75（VH DNA）	GAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAG TGCAGCCTGGAAGGTCCCTGAAACTCTCCTGTGC AGCCTCAGGATTCACTTTCAGTGACCATTACATG GCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAAAGAAGGGTCTGG

配列番号	説明	配列
		AGTGGGTCGCATCCATTACTTATGAGGGTAGTAG CACTTACTATGGAGACTCCGTGAAGGGCCGATTC ACTATCTCCAGAGATAATGCAAAAAGCACCCTAT ACCTGCAAATGAACAGTCTGAGGTCTGAGGACAC GGCCACTTTTTATTGTGCAAGACATCTGGACTAT GGGTATGACTACGCCTGGTCCTTTGACTTCTGGG GCCCAGGAACCATGGTCACCGTGTCCTCA
218	RNF43－75（VL DNA）	GACATCGTGTTGACTCAGTCTCCAATCATCCTGT CTGTGACTCCAGGAGAGACAGTCAGTCTCTCCTG CAGGACTAGCCATAGTATTGGCACAAATCTACAC TGGTATCAGCAAAAAACAAATGAGTCTCCAAGGC TTCTCATCAACTATGCTTCCCAGTCCATCTCTGG GATCCCCTCCAGGTTCAGTGCCAGTGGATCAGGG ACAGATTTTACTCTCAACATCAACAATGTGGAGT TTGAAGATGTCGCAAGTTATTATTGTCAACAGAC TCAAAGGTGGCCCCTCACGTTCGGTTCTGGGACC AAGCTGGAGATCAAA
219	RNF43－75（VHタンパク質）	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSDHYM AWVRQAPKKGLEWVASITYEGSSTYYGDSVKGRF TISRDNAKSTLYLQMNSLRSEDTATFYCARHLDY GYDYAWSFDFWGPGTMVTVSS
220	RNF43－75（VLタンパク質）	DIVLTQSPIILSVTPGETVSLSCRTSHSIGTNLH WYQQKTNESPRLLINYASQSISGIPSRFSASGSG TDFTLNINNVEFEDVASYYCQQTQRWPLTFGSGT KLEIK
221	RNF43－76（VH DNA）	GAAGTACAGCTTGTGGAGTCTGGAGGAGGCTTGG TGCAACCTGGGACTTCTCTGAAAATCTCTTGTGT AGCCTCGGGATTCACTTTCAGTGACTACTGGATG AGCTGGGTTCGCCAGACTCCTGGAAAGACCATGG AGTGGATTGGAGATATTAAATCTGATGGCAGTTA CACAAACTATGCACCATCCCTAAAGAATCGATTC ACAATCTCCAGAGACAATGCCAAGAGCACCCTGT ACCTGCAGATGAACAATGTGAGATCTGAAGACAC AGCCACTTATTACTGTACTAGAGATGCATATAGG TACAACTACGTCCACTATGGTTTGGATGCCTGGG GCCAAGGAGCTTCAGTCACTGTCTCCTCA
222	RNF43－76（VL DNA）	CAGTTTGTGCTTACTCAGCCAAACTCTGTGTCTT CGAATCTCGGAAGCACAGTCAAACTGTCTTGCAA TCGCAGCACTGGTAACATTGGAAGCAATTATGTG AGCTGGTACCAGCAGCATGAGGGAAGATCTCCCA CCACTATGATTTACAGGGATGGTAAGAGACCAGA TGGAATTCCTGACAGGTTCTCTGGCTCCATTGAC GGATCTTCCAACTCAGCCCTCCTGACAATCAACA ATGTGCAGACTGAAGATGAAGCTGACTACTTCTG TCAGTCTTACAGTAGTGGTATTAAGTATATTTTC GGCGGTGGAACCAAGCTCACTGTCCTA
223	RNF43－76（VHタンパ	EVQLVESGGGLVQPGTSLKISCVASGFTFSDYWM SWVRQTPGKTMEWIGDIKSDGSYTNYAPSLKNRF

配列番号	説明	配列
	ク質）	ＴＩＳＲＤＮＡＫＳＴＬＹＬＱＭＮＮＶＲＳＥＤＴＡＴＹＹＣＴＲＤＡＹＲＹＮＹＶＨＹＧＬＤＡＷＧＱＧＡＳＶＴＶＳＳ
２２４	ＲＮＦ４３－７６（ＶＬタンパク質）	ＱＦＶＬＴＱＰＮＳＶＳＳＮＬＧＳＴＶＫＬＳＣＮＲＳＴＧＮＩＧＳＮＹＶＳＷＹＱＱＨＥＧＲＳＰＴＴＭＩＹＲＤＧＫＲＰＤＧＩＰＤＲＦＳＧＳＩＤＧＳＳＮＳＡＬＬＴＩＮＮＶＱＴＥＤＥＡＤＹＦＣＱＳＹＳＳＧＩＫＹＩＦＧＧＧＴＫＬＴＶＬ
２２５	ＲＮＦ４３－８０（ＶＨ　ＤＮＡ）	ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＡＧＧＡＧＧＣＴＴＡＧＴＣＣＡＧＣＣＴＧＧＡＡＧＧＴＣＣＣＴＧＡＡＡＧＴＣＴＣＣＴＧＴＴＴＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＡＡＣＴＴＣＧＧＴＧＡＣＴＴＴＧＧＡＡＴＧＡＡＴＴＧＧＡＴＴＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＴＴＣＡＴＡＴＡＴＴＡＧＴＡＧＴＡＣＣＡＧＴＧＧＴＡＣＡＡＴＣＴＡＣＴＡＴＧＣＧＧＡＣＡＣＴＧＴＧＡＡＧＧＧＴＣＧＣＴＴＣＡＣＣＡＴＴＴＣＣＡＧＡＧＡＴＡＡＴＧＣＣＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＴＴＴＡＴＣＴＣＣＡＡＣＴＧＡＧＣＡＧＴＣＴＧＡＧＧＴＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣＣＧＣＣＣＴＴＧＴＡＴＴＡＣＴＧＴＧＣＡＡＧＡＣＣＧＧＣＧＧＧＧＡＡＧＧＴＡＣＴＴＴＧＡＴＴＡＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＡＧＴＣＴＴＧＧＴＣＡＣＡＧＴＣＴＣＣＴＣＡ
２２６	ＲＮＦ４３－８０（ＶＬ　ＤＮＡ）	ＧＡＣＡＴＴＧＴＧＡＴＧＡＣＣＣＡＡＴＣＴＣＣＡＴＣＣＴＣＴＣＴＧＧＣＴＧＴＧＴＣＡＧＣＡＧＧＡＧＡＧＡＣＧＧＴＣＡＣＴＡＴＡＧＡＣＴＧＣＡＡＧＴＣＣＡＡＴＣＡＧＡＧＴＣＴＴＴＴＡＴＡＣＡＧＴＧＧＡＡＡＣＣＡＡＡＡＧＡＡＣＴＡＣＴＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＴＣＴＣＣＴＡＡＡＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＴＧＧＡＣＴＴＣＴＡＣＴＡＧＧＣＡＡＴＣＴＧＧＴＧＴＣＣＣＴＧＡＴＣＧＣＴＴＣＡＴＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＴＧＴＧＣＡＧＧＣＡＧＡＡＧＡＴＣＴＧＧＣＡＡＴＡＴＡＴＴＡＣＴＧＴＣＡＧＣＡＧＴＡＴＴＡＴＣＡＣＡＣＴＣＣＡＴＴＣＡＣＧＴＴＣＧＧＣＴＣＡＧＧＧＡＣＧＡＡＡＴＴＧＧＡＡＡＴＡＡＡＡ
２２７	ＲＮＦ４３－８０（ＶＨタンパク質）	ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＲＳＬＫＶＳＣＬＡＳＧＦＮＦＧＤＦＧＭＮＷＩＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳＹＩＳＳＴＳＧＴＩＹＹＡＤＴＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＮＴＬＹＬＱＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＬＹＹＣＡＲＰＡＧＲＹＦＤＹＷＧＱＧＶＬＶＴＶＳＳ
２２８	ＲＮＦ４３－８０（ＶＬタンパク質）	ＤＩＶＭＴＱＳＰＳＳＬＡＶＳＡＧＥＴＶＴＩＤＣＫＳＮＱＳＬＬＹＳＧＮＱＫＮＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＳＰＫＬＬＩＹＷＴＳＴＲＱＳＧＶＰＤＲＦＩＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＶＱＡＥＤＬＡＩＹＹＣＱＱＹＹＨＴＰＦＴＦＧＳＧＴＫＬＥＩＫ
２２９	ＲＮＦ４３－８６（ＶＨ　ＤＮＡ）	ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＧＧＧＡＧＧＣＴＴＡＧＴＧＣＡＧＣＣＴＧＧＡＡＧＧＴＣＣＣＴＧＡＡＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴＧＣＡＧＣＣＴＣＡＧＧＡＴＴＣＡＣＴＴＴＣＡＣＴＡＡＣＴＡＴＴＡＣＡＴＧＧＣＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＡＣＧＡＡＧＧＧＴＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＣＧＣＧＴＣＣＡＴＣＡＧＴＣＣＴＡＧＴＧＧＴＧＡＴＡＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＴＣＣＡＧＡＣＴＣＣＧＴＧＡＡＧＧＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＴＧＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＴＡＡＴＧＣＡＡＡＡＡＧＴＡＣＣＣＡＡＴＡＣＣＴＧＣＡＡＡＴＧＧＡＣＡＡＴＣＴＧＡＧＧＴＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＴＴＡＴＴＡＣＴＧＴＧＣＡＡＧＡＧＡＣＧＣＡＴＡＴＡＣＡＴＡＣＴＡＴＧＧＡＴＡＴＡＡＧＧＧＣＴＧＧＴＡＣＴＴＴＧＡＣＴＴＣＴＧＧＧＧＣＣＣＡＧＧＡＡＣＣＡＴＧＧＴＣＡＣＣＧＴＧＴＣＣＴＣＡ
２３０	ＲＮＦ４３－８６（ＶＬ　ＤＮ	ＣＡＧＴＴＴＧＴＧＣＴＴＡＣＴＣＡＧＣＣＡＡＡＣＴＣＴＧＴＧＴＣＴＡＣＧＡＡＴＣＴＣＧＧＡＡＧＴＧＣＡＧＴＣＡＡＡＣＴＧＴＣＴＴＧＣＡＡ

配列番号	説明	配列
	A）	GCGCAGCACTGATGACATTGGAAGCAATTATGTG AACTGGTACCAGCAGCATGAGGGAAGATCTCCCA CCACTATGATTTATAGGGATGATAAGAGACCAGA TGGAGTTCCTGACAGGTTCTCTGGCTCCATTGAC AGATCTTCCAACTCAGCCCTCCTGACAATCAATA ATGTGCAGACTGAAGATGAGGCTGACTACTTCTG TCAGTCTTACAGTAGTGGTATTTATATTTTCGGC GGTGGAACCAAGCTCACTGTCCTG
231	RNF43－86（VHタンパク質）	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFTNYYM AWVRQAPTKGLEWVASISPSGDTTYYPDSVKGRF TVSRDNAKSTQYLQMDNLRSEDTATYYCARDAYT YYGYKGWYFDFWGPGTMVTVSS
232	RNF43－86（VLタンパク質）	QFVLTQPNSVSTNLGSAVKLSCKRSTDDIGSNYV NWYQQHEGRSPTTMIYRDDKRPDGVPDRFSGSID RSSNSALLTINNVQTEDEADYFCQSYSSGIYIFG GGTKLTVL
233	RNF43－90（VH DNA）	CAGGTACAGTTGAAGGAGTCAGGACCTGGTCTGG TGCAGCCCTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGCAC TGTCTCTGGATTCTCACTTACCAGCTACAGTGTA CACTGGGTTCGCCAAACATTCAGGAAACCGTCTGG AATGGATGGGAAGAATGTGGAGTGCTGGAGACAC ATCATTTAATTCAGCGTTCACATCCCGACTGAAC ATCACCAGGGACACCTCCAAGAGCCAAGTTTTCT TAAAAATGAACAGTCTGCAAACTGAAGACACAGG CACTTACTACTGTGTCAGATCCTTCTATAATGCG GGGTATCCTTTTGATTACTGGGGCCAGGGAGTCA TGGTCACAGTCTCCTCA
234	RNF43－90（VL DNA）	GACACTGTACTGACCCAGTCTCCTGCTTTGGCTG TGTCTCCAGGAGAGAGGGTTACTATCTCCTGTAG GGCCAGTGATAGTGTCATTAAACTTATGAACTGG TATCAACAGAAACCAGGACAGCGACCCAAACTCC TCATCTATCTGGCATCACACCTAGCATCTGGGGT CCCTGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACA GACTTCACCCTCACCATTGATCCTGTGGAGACTG ATGACACTGCAACCTATTACTGTCAGCAGAGTAG GAATGATCCCACGTTTGGACCTGGGACCAAGCTG GAACTGAAA
235	RNF43－90（VHタンパク質）	QVQLKESGPGLVQPSQTLSLTCTVSGFSLTSYSV HWVRQHSGNRLEWMGRMWSAGDTSFNSAFTSRLN ITRDTSKSQVFLKMNSLQTEDTGTYYCVRSFYNA GYPFDYWGQGVMVTVSS
236	RNF43－90（VLタンパク質）	DTVLTQSPALAVSPGERVTISCRASDSVIKLMNW YQQKPGQRPKLLIYLASHLASGVPARFSGSGSGT DFTLTIDPVETDDTATYYCQQSRNDPTFGPGTKL ELK
237	ZNRF3－101（VH DNA）	CAGGTGCAACTGAAGGAGTCAGGACCTGGTCTGG TGCAGCCCCACACAGACCCTGTCCCTCACCTGCAC TGTCTCTGGGTTTTCACTGACCAGCTCTACTGTA

配列番号	説明	配列
		AGCTGGGTTCGCCAACCTCCAGGAAAGGGTCTGG AGTGGATTGCAGCAATATCAAGTGCTGAAAACAC ATATTATAATTCAGGTCTCAAATCCCGACTGAGC ATCAGCAGGGACACCTCCAAAAGCCAAGTTTTCT TAAAAATGAACAGTCTGCAAACTGAAGACACAGC CATGTACTTCTGTGCCGGCGGTAGAATACTGGAG ACCCTCTTTGATTCCTGGGGCCAAGGAGTCATGG TCACAGTCTCCTCA
238	ZNRF3－101（VL DNA）	GACATTGTGCTGACCCAGTCTCCTGCTTTGGCTG TGTCTCTAGGGCAGAGGGCCACCATCTCTTGCAA GACCAACCAGAATGTCGATTTTTATGGCAAAACT TATATGCACTGGTACCAACAGAAACGGGGACAAC AACCCAAACTCCTCATCTATTTAGCATCCAACTT AGCATCTGGGATCCCTGCCAGGTTCAGTGGTAGA GGGTCTGGGACAGACTTCACCCTCACCATTGATC CTGTGGCGACTGATGATACTGCAACCTATTACTG TCAGCAGACTAGGAGTCTTCCTCCCACGTTTGGA GCTGGGACCAAGCTGGAACTGAAA
239	ZNRF3－101（VHタンパク質）	QVQLKESGPGLVQPTQTLSLTCTVSGFSLTSSTV SWVRQPPGKGLEWIAAISSAENTYYNSGLKSRLS ISRDTSKSQVFLKMNSLQTEDTAMYFCAGGRILE TLFDSWGQGVMVTVSS
240	ZNRF3－101（VLタンパク質）	DIVLTQSPALAVSLGQRATISCKTNQNVDFYGKT YMHWYQQKRGQQPKLLIYLASNLASGIPARFSGR GSGTDFTLTIDPVATDDTATYYCQQTRSLPPTFG AGTKLELK
241	ZNRF3－117（VH DNA）	GAGATACAGCTGCAGGAGTCAGGACCTGGCCTTG TGAAACCTTCACAGTCACTCTCCCTCACCTGTTC TGTCACTGGTTACACCATTACCAGTGATTATGAT TGGAGCTGGATCCGGAAGTTCCCAGGAAATAAAA TGGAGTGGATGGGATACATAAACTACAGTGGTAG CACTAACTACAACCCATCGCTCAAAAGTCGAATC TCCTTTACCAGAGACACATCCAAGAATCAGTTCT TCCTGCAGTTGAACTCTATAACTACTGACGATAC AGCCACATATTACTGTGCAAGATATGGTCCATAC TACGGGTTTTCCGACTGGTACTTTGACTTCTGGG GCCCGGGAACCATGGTCACCGTGTCCTCA
242	ZNRF3－117（VL DNA）	GATGTCCAGATGACCCAGTCTCCGTCTTATCTTG CTGCGTCTCCTGGAGAAAGTGTTTCCATCAGTTG CAAGGCAAGTCAGAGCATTAGTAATTATTTAGCC TGGTATCAACAGAAACCTGGAAAAACATATAGGC TTCTTATCTACTCTGGGTCAACTTTGCAATCTGG AACTCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGT ACAGATTTCACTCTCACCATCAGAAGCCTGGAGC CTGAAGATTTTGGACTCTATTACTGTCAACAGTA TTATGAAAAACCGCTCACGTTCGGTTCTGGGACC AAGCTGGAGATCAAA
243	ZNRF3－1	EIQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYTITSDYD

配列番号	説明	配列
	１７（ＶＨタンパク質）	ＷＳＷＩＲＫＦＰＧＮＫＭＥＷＭＧＹＩＮＹＳＧＳＴＮＹＮＰＳＬＫＳＲＩＳＦＴＲＤＴＳＫＮＱＦＦＬＱＬＮＳＩＴＴＤＤＴＡＴＹＹＣＡＲＹＧＰＹＹＧＦＳＤＷＹＦＤＦＷＧＰＧＴＭＶＴＶＳＳ
２４４	ＺＮＲＦ３－１１７（ＶＬタンパク質）	ＤＶＱＭＴＱＳＰＳＹＬＡＡＳＰＧＥＳＶＳＩＳＣＫＡＳＱＳＩＳＮＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＴＹＲＬＬＩＹＳＧＳＴＬＱＳＧＴＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＲＳＬＥＰＥＤＦＧＬＹＹＣＱＱＹＹＥＫＰＬＴＦＧＳＧＴＫＬＥＩＫ
２４５	ＺＮＲＦ３－１２８（ＶＨ　ＤＮＡ）	ＧＡＧＧＴＡＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＡＧＧＡＧＧＣＴＴＡＧＴＧＣＡＧＣＣＴＧＧＡＡＡＧＴＣＣＣＴＧＡＡＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴＴＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＡＣＡＴＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＴＧＧＣＡＴＧＣＡＣＴＧＧＡＴＴＣＧＣＣＡＡＧＣＴＣＣＡＧＧＡＡＡＧＧＧＧＣＴＡＧＡＴＴＧＧＧＴＴＧＣＡＴＡＣＡＴＴＡＧＴＡＣＴＡＡＣＡＧＣＧＣＴＡＣＡＧＴＣＴＡＴＧＣＡＧＡＣＧＣＴＧＴＧＡＡＧＧＧＣＣＧＧＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＴＧＣＡＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＴＧＴＡＣＣＴＡＣＡＡＣＴＣＡＡＣＡＧＴＣＴＧＡＡＧＴＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣＴＧＣＣＡＴＣＴＡＴＴＡＣＴＧＴＧＣＡＡＧＡＡＧＣＧＧＣＴＡＴＡＣＣＡＣＣＴＡＴＡＴＧＣＣＣＴＴＴＡＣＴＴＡＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＣＡＣＴＣＴＧＧＴＣＡＣＴＧＴＣＴＣＴＴＣＡ
２４６	ＺＮＲＦ３－１２８（ＶＬ　ＤＮＡ）	ＧＡＴＧＴＴＴＧＡＴＧＡＣＡＣＡＡＡＣＴＣＣＡＧＴＣＴＣＣＣＴＧＣＣＴＧＴＣＡＧＣＣＴＴＧＧＡＧＧＴＣＡＡＧＴＣＴＣＴＡＴＣＴＣＴＴＧＣＣＧＧＴＣＡＡＧＴＣＡＧＡＧＣＣＴＴＧＴＡＣＡＣＡＧＴＧＡＴＧＧＡＡＡＣＡＣＣＴＡＣＴＴＧＣＡＴＴＧＧＴＡＴＣＴＧＣＡＧＡＡＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＴＣＣＡＣＡＧＣＴＣＣＴＣＡＴＣＴＡＴＣＧＧＧＴＴＴＣＣＡＡＣＡＧＡＴＴＴＴＣＴＧＧＧＧＴＧＴＣＡＧＡＣＡＧＧＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＧＴＣＡＧＧＧＧＡＣＡＧＡＴＴＴＣＡＣＣＣＴＣＡＡＧＡＴＣＡＧＣＡＧＡＧＴＡＧＡＧＣＣＴＧＡＣＧＡＣＴＴＧＧＧＧＡＡＴＴＴＡＴＴＡＣＴＧＣＴＴＡＣＡＡＡＣＴＡＣＡＣＡＴＴＴＴＴＣＴＣＡＣＧＴＧＧＡＣＧＴＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＣＡＣＣＡＡＧＣＴＧＧＡＡＴＴＧＡＡＡ
２４７	ＺＮＲＦ３－１２８（ＶＨタンパク質）	ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＫＳＬＫＬＳＣＳＡＳＧＦＴＦＳＳＹＧＭＨＷＩＲＱＡＰＧＫＧＬＤＷＶＡＹＩＳＴＮＳＡＴＶＹＡＤＡＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＮＴＬＹＬＱＬＮＳＬＫＳＥＤＴＡＩＹＹＣＡＲＳＧＹＴＴＹＭＰＦＴＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
２４８	ＺＮＲＦ３－１２８（ＶＬタンパク質）	ＤＶＬＭＴＱＴＰＶＳＬＰＶＳＬＧＧＱＶＳＩＳＣＲＳＳＱＳＬＶＨＳＤＧＮＴＹＬＨＷＹＬＱＫＰＧＱＳＰＱＬＬＩＹＲＶＳＮＲＦＳＧＶＳＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＰＤＤＬＧＩＹＹＣＬＱＴＴＨＦＬＴＷＴＦＧＧＧＴＫＬＥＬＫ
２４９	ＺＮＲＦ３－１３１（ＶＨ　ＤＮＡ）	ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＧＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＧＧＧＡＧＧＣＣＴＡＧＴＧＣＡＧＣＣＴＧＧＡＡＧＡＴＣＣＣＴＧＡＡＡＧＴＣＴＣＣＴＧＴＧＣＡＧＣＣＴＣＡＧＧＡＴＴＣＡＣＴＴＴＣＡＧＴＡＧＡＴＡＴＧＧＣＡＴＧＧＣＴＴＧＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＧＡＣＧＡＡＧＧＧＴＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＣＧＣＡＴＣＣＡＴＴＡＧＴＡＣＴＧＧＴＧＧＴＧＡＡＡＡＣＡＣＴＴＡＣＴＡＴＣＧＡＧＡＣＴＣＣＧＴＧＡＡＧＧＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＴＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＴＡＡＴＧＴＡＡＡＡＡＡＣＡＣＣＣＴＡＴＡＣＣＴＧＣＡＡＡＴＧＧＡＣＡＧＴＣＴＧＡＧＧＴＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＴＴＡＴＴＡＴＴＧＴＧＣＡＡＧＡＣＡＴＧＧＧＣＧＧＧＴＡＣＴＡＡＡＴＴＡＣＴＴＴＧＡＴＴＡＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＡＧＴＣＡＴＧＧＴＣＡＣＡＧＴＣＴＣＴＴＴＡ
２５０	ＺＮＲＦ３－１	ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＡＣＡＧＴＣＴＣＣＡＧＣＴＴＣＣＣＴＧＴ

配列番号	説明	配列
	３１（ＶＬ　ＤＮＡ）	ＣＴＧＣＡＴＣＴＣＴＧＧＧＡＧＡＡＡＣＴＧＴＣＴＣＣＡＴＣＧＡＡＴＧＴＣＴＡＡＣＡＡＧＴＧＡＧＧＡＣＡＴＡＴＡＣＡＣＴＴＡＴＴＴＡＧＣＡＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＡＧＧＧＡＡＡＴＣＴＣＣＴＣＡＣＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＴＴＧＣＴＧＣＡＡＧＴＡＧＧＴＴＧＣＡＡＧＡＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＡＣＧＧＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＣＡＣＡＣＡＧＴＡＴＴＣＴＣＴＣＡＡＧＡＴＣＡＧＣＧＧＣＡＴＧＣＡＡＣＣＴＧＡＡＧＡＴＧＡＡＧＧＧＧＡＴＴＡＴＴＴＣＴＧＴＣＴＡＣＡＧＧＧＴＴＣＣＡＡＧＴＴＴＣＣＧＴＡＣＡＣＧＴＴＴＧＧＡＧＣＴＧＧＧＡＣＣＡＡＧＣＴＧＧＡＣＣＴＧＡＡＡ
２５１	ＺＮＲＦ３－１３１（ＶＨタンパク質）	ＥＶＱＶＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＲＳＬＫＶＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＲＹＧＭＡＷＶＲＱＡＰＴＫＧＬＥＷＶＡＳＩＳＴＧＧＥＮＴＹＹＲＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＶＫＮＴＬＹＬＱＭＤＳＬＲＳＥＤＴＡＴＹＹＣＡＲＨＧＲＶＬＮＹＦＤＹＷＧＱＧＶＭＶＴＶＳＬ
２５２	ＺＮＲＦ３－１３１（ＶＬタンパク質）	ＤＩＱＭＴＱＳＰＡＳＬＳＡＳＬＧＥＴＶＳＩＥＣＬＴＳＥＤＩＹＴＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＳＰＨＬＬＩＦＡＡＳＲＬＱＤＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＹＳＬＫＩＳＧＭＱＰＥＤＥＧＤＹＦＣＬＱＧＳＫＦＰＹＴＦＧＡＧＴＫＬＤＬＫ
２５３	ＺＮＲＦ３－１６３（ＶＨ　ＤＮＡ）	ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＴＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＴＧＧＧＧＧＡＧＧＣＴＴＡＧＴＧＣＡＧＣＣＴＧＧＡＡＧＧＴＣＣＡＴＧＡＡＡＴＴＣＴＣＣＴＧＴＧＣＡＧＣＣＴＣＡＧＧＡＴＴＣＡＣＴＴＴＣＡＧＴＡＡＣＴＡＴＴＡＣＡＴＧＧＣＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＴＣＧＡＡＧＧＧＴＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＣＧＣＡＴＣＣＡＴＴＡＧＴＡＣＴＧＧＴＧＧＡＧＧＴＧＡＴＧＴＴＴＡＣＴＡＴＣＧＡＧＡＣＴＣＣＧＴＧＡＡＧＧＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＧＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＴＡＡＴＧＣＡＡＡＡＡＧＣＡＣＣＣＴＡＴＡＣＣＴＧＣＡＡＡＴＧＧＡＣＡＧＴＣＴＧＡＧＧＴＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＴＴＡＴＴＡＣＴＧＴＧＣＡＡＧＡＣＡＴＴＣＧＧＧＧＧＧＧＴＡＧＡＡＴＴＣＧＧＧＧＣＣＣＧＧＧＧＴＣＡＣＴＡＣＴＴＴＧＡＴＴＡＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＡＧＴＣＡＴＧＧＴＣＡＣＡＧＴＣＴＣＣＴＣＡ
２５４	ＺＮＲＦ３－１６３（ＶＬ　ＤＮＡ）	ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＡＣＡＧＴＣＴＣＣＡＧＣＴＴＣＣＣＴＧＴＣＴＧＣＡＴＣＴＣＴＴＧＧＡＧＡＡＡＣＴＧＴＣＴＣＣＡＴＣＧＡＡＴＧＴＣＴＡＧＣＡＡＧＴＧＡＧＧＡＣＡＴＴＴＣＣＡＡＴＧＡＴＴＴＡＧＣＧＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＧＴＣＡＧＧＧＡＡＡＴＣＴＣＣＴＣＡＧＧＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＴＡＡＧＣＡＧＧＴＴＧＣＡＡＧＡＣＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＡＣＧＧＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＣＡＣＡＣＧＧＴＡＴＴＣＴＣＴＣＡＡＧＡＴＣＡＧＣＧＧＣＡＴＧＣＡＡＣＣＴＧＡＡＧＡＴＧＡＡＧＣＡＧＡＴＴＡＴＴＴＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＡＧＴＴＡＣＡＡＧＴＡＴＣＣＧＴＡＣＡＣＧＴＴＴＧＧＡＧＣＴＧＧＧＡＣＣＡＡＧＣＴＧＧＡＡＣＴＧＡＡＡ
２５５	ＺＮＲＦ３－１６３（ＶＨタンパク質）	ＥＶＱＬＥＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＲＳＭＫＦＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＮＹＹＭＡＷＶＲＱＡＰＳＫＧＬＥＷＶＡＳＩＳＴＧＧＧＤＶＹＹＲＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＳＴＬＹＬＱＭＤＳＬＲＳＥＤＴＡＴＹＹＣＡＲＨＳＧＧＲＩＲＡＲＧＨＹＦＤＹＷＧＱＧＶＭＶＴＶＳＳ
２５６	ＺＮＲＦ３－１６３（ＶＬタンパク質）	ＤＩＱＭＴＱＳＰＡＳＬＳＡＳＬＧＥＴＶＳＩＥＣＬＡＳＥＤＩＳＮＤＬＡＷＹＱＱＫＳＧＫＳＰＱＶＬＩＹＧＶＳＲＬＱＤＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＲＹＳＬＫＩＳＧＭＱＰＥＤＥＡＤＹＦＣＱＱＳＹＫＹＰＹＴＦＧＡＧＴＫＬＥＬＫ
２５７	ＺＮＲＦ３－１７（ＶＨ　ＤＮ	ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＧＧＧＡＧＧＣＴＴＡＧＴＧＣＡＧＣＣＴＧＧＡＧＧＧＴＣＣＣＴＧＡＡＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴＧＣ

配列番号	説明	配列
	A）	AGCCTCAGGATTCACTTTCAGTAATTATGACATG GCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAACGAAGGGTCTGG AGTGGGTCGCATCCATTAGTACTGGTGGTGGTAA AACTTACTATCGAGACTCCGTGAAGGGCCGACTC ACTATCTCCAGAGATAATGCAAAAAACACCCAAT ACCTGCAAATGGACAGTCTGAGGTCTGAGGACAC GGCCACTTATTACTGTGCAAGACTCGGTCCGGCA TACTCCGGGGGAGTGGTTTGCTTACTGGGGCCAAG GCACTCTGGTCACTGTCTCTTCA
２５８	ＺＮＲＦ３－１７（ＶＬ　ＤＮＡ）	GACACTGTGCTGACCCAGTCTCCTGCTTTGGCTG TGTCTCCAGGAGAGAGGGTTACCATCTCCTGTGG GGCCAGTGAAGGTGTCAATACACGTATGCACTGG TACCAACAGAGATCAGGACAACAACCCCAAACTCC TCATCTACGGTTCCTCCAACCTAGATTCTGGAGT CCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACA GACTTTACCCTCACCATCGATCCTGTGGAGGCTA AAGATGCTGCAACCTATTTCTGTCAGCAGAGTTG GAATGTTCCGAACACGTTTGGAGCTGGGACCAAA CTGGAACTGAAA
２５９	ＺＮＲＦ３－１７（ＶＨタンパク質）	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYDM AWVRQAPTKGLEWVASISTGGGKTYYRDSVKGRL TISRDNAKNTQYLQMDSLRSEDTATYYCARLGPA YSGEWFAYWGQGTLVTVSS
２６０	ＺＮＲＦ３－１７（ＶＬタンパク質）	DTVLTQSPALAVSPGERVTISCGASEGVNTRMHW YQQRSGQQPKLLIYGSSNLDSGVPDRFSGSGSGT DFTLTIDPVEAKDAATYFCQQSWNVPNTFGAGTK LELK
２６１	ＺＮＲＦ３－１７０（ＶＨ　ＤＮＡ）	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAG TGCAGCCTGGAAGGACCCTGAAACTCTCCTGTGC AGCCTCAGGATTCACTTTCAGTGACTATTACATG GCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAAAGAAGGGTCTGG AGTGGGTCGCATCCATTAGTTCTGGGGGTTTTAG TATTTATTATGGAGACTCCGTGAAGGGCCGATTC ACTATCTCCAGAGATAATGCAAAAACCACCCTAT ACCTGCAAATGAACAGTCTGAGGTCTGAGGACAC GGCCACTTATTATTGTGCAAGACATACGATTAGT ACGGCCTTTTTTTGATTACTGGGGCCAAGGAGTCA TGGTCACAGTCTCCTCA
２６２	ＺＮＲＦ３－１７０（ＶＬ　ＤＮＡ）	GACACTGTGCTGACCCAGTCTCCTGCTTTGGCTG TGTCTCCAGGAGAGAGGGTTACCATCTCCTGTAA GGCCAATGAAAATGTCAGTACACGTATGCACTGG TACCAACAGAGACCAGGACAGCGACCCCAAACTCC TCATCTATAAAGCATCAAACCTAGGATCTGGGGT CCCTGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACA GACTTCACCCTCACCATTGATCCTGTGGAGGCTG ATGACACTGCAACCTATTTCTGTCAGCAGAGTTG GAATGGTCCTCCGTGGACGTTCGGTGGAGGCACC AAGCTGGAGTTGAAA

配列番号	説明	配列
２６３	ＺＮＲＦ３－１７０（ＶＨタンパク質）	ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＲＴＬＫＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＤＹＹＭＡＷＶＲＱＡＰＫＫＧＬＥＷＶＡＳＩＳＳＧＧＦＳＩＹＹＧＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＴＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＳＥＤＴＡＴＹＹＣＡＲＨＴＩＳＴＡＦＦＤＹＷＧＱＧＶＭＶＴＶＳＳ
２６４	ＺＮＲＦ３－１７０（ＶＬタンパク質）	ＤＴＶＬＴＱＳＰＡＬＡＶＳＰＧＥＲＶＴＩＳＣＫＡＮＥＮＶＳＴＲＭＨＷＹＱＱＲＰＧＱＲＰＫＬＬＩＹＫＡＳＮＬＧＳＧＶＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＤＰＶＥＡＤＤＴＡＴＹＦＣＱＱＳＷＮＧＰＰＷＴＦＧＧＧＴＫＬＥＬＫ
２６５	ＺＮＲＦ３－１７１（ＶＨ　ＤＮＡ）	ＣＡＧＧＴＣＣＡＧＴＴＧＣＡＣＣＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴＧＡＡＣＴＧＧＣＣＡＧＡＣＣＴＧＧＧＡＣＴＴＣＡＧＴＧＡＡＧＣＴＧＴＣＣＴＧＣＡＡＧＧＣＴＴＣＴＧＧＣＴＡＴＡＣＣＴＴＣＡＧＣＡＧＧＴＴＴＴＡＴＡＴＴＡＡＣＴＧＧＧＴＧＡＡＧＡＡＧＡＧＧＣＣＴＧＧＡＣＡＧＧＧＣＣＴＴＧＡＧＴＧＧＡＴＣＧＧＡＴＡＴＡＴＴＧＡＴＣＣＴＧＧＡＡＡＴＧＧＴＧＧＴＡＣＴＴＴＣＣＡＣＡＧＴＧＡＧＡＡＧＴＴＣＡＡＧＧＡＣＡＡＡＧＣＣＴＣＡＣＴＴＡＣＴＧＣＡＧＡＣＡＣＡＴＣＴＴＣＣＡＧＣＡＣＡＧＣＣＴＡＣＡＴＧＧＴＡＣＴＧＧＧＣＡＧＣＣＴＧＧＣＡＣＣＴＧＡＡＧＡＣＴＣＴＧＣＡＴＴＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＴＡＡＧＧＧＧＴＴＡＣＴＡＴＡＧＣＡＧＣＴＡＴＧＡＴＴＧＧＴＴＴＧＣＴＴＡＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＣＡＣＴＣＴＧＧＴＣＡＣＴＧＴＣＴＣＴＴＣＡ
２６６	ＺＮＲＦ３－１７１（ＶＬ　ＤＮＡ）	ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＴＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＡＴＣＣＴＣＣＡＴＧＴＣＴＧＣＡＴＣＴＣＴＧＧＧＡＧＡＣＡＧＡＧＴＣＡＧＴＣＴＴＡＣＴＴＧＣＣＡＧＴＣＡＡＧＣＣＡＧＧＧＣＡＴＴＧＧＡＡＡＴＴＡＴＴＴＡＡＧＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＴＡＡＡＣＣＡＧＧＧＧＡＡＣＣＴＣＣＴＡＡＧＣＣＴＡＴＡＣＴＴＴＡＴＴＡＴＧＣＡＡＣＣＡＡＣＴＴＧＧＧＣＡＧＡＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＡＡＧＡＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴＡＧＧＴＣＴＧＧＧＴＣＡＧＡＴＴＡＴＴＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＧＡＧＴＣＴＧＡＡＧＡＴＡＣＡＧＣＡＡＴＣＴＡＴＴＡＣＴＧＴＣＴＡＣＡＧＴＡＴＧＡＴＧＡＧＴＡＣＣＣＴＴＡＣＡＣＧＴＴＴＧＧＡＣＣＴＧＧＧＡＣＣＡＡＧＣＴＧＧＡＡＣＴＧＡＧＡ
２６７	ＺＮＲＦ３－１７１（ＶＨタンパク質）	ＱＶＱＬＨＱＳＧＴＥＬＡＲＰＧＴＳＶＫＬＳＣＫＡＳＧＹＴＦＳＲＦＹＩＮＷＶＫＫＲＰＧＱＧＬＥＷＩＧＹＩＤＰＧＮＧＧＴＦＨＳＥＫＦＫＤＫＡＳＬＴＡＤＴＳＳＳＴＡＹＭＶＬＧＳＬＡＰＥＤＳＡＦＹＦＣＶＲＧＹＹＳＳＹＤＷＦＡＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
２６８	ＺＮＲＦ３－１７１（ＶＬタンパク質）	ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＭＳＡＳＬＧＤＲＶＳＬＴＣＱＳＳＱＧＩＧＮＹＬＳＷＹＱＨＫＰＧＥＰＰＫＰＩＬＹＹＡＴＮＬＡＤＧＶＰＳＲＦＳＧＳＲＳＧＳＤＹＳＬＴＩＳＳＬＥＳＥＤＴＡＩＹＹＣＬＱＹＤＥＹＰＹＴＦＧＰＧＴＫＬＥＬＲ
２６９	ＺＮＲＦ３－１７２（ＶＨ　ＤＮＡ）	ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＣＧＧＡＧＴＣＴＧＧＧＧＧＡＧＧＣＴＴＡＧＡＧＣＡＧＣＣＣＴＧＧＡＡＧＧＴＣＣＣＴＧＡＡＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴＧＣＡＧＣＣＴＣＡＧＧＡＴＴＣＡＣＴＴＴＣＡＧＴＡＡＣＴＡＴＧＡＣＡＴＧＧＣＣＴＧＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＡＣＧＡＡＧＧＧＧＴＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＣＧＣＡＴＣＣＡＴＴＡＴＴＧＣＴＡＧＴＧＧＴＧＧＴＡＣＴＡＣＴＴＡＴＴＡＴＣＧＡＧＡＣＴＣＣＧＴＧＡＡＧＧＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＴＧＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＴＡＡＴＧＣＡＡＡＡＡＧＣＡＣＣＣＴＡＴＡＣＣＴＡＣＡＡＡＴＧＧＡＣＡＧＴＣＴＧＡＧＧＴＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＴＴＡＴＴＡＣＴＧＴＧＣＡＡＧＡＣＡＴＧＧＧＧＴＣＧＧＴＡＧＣＴＡＣＧＡＴＴＧＧＴＴＴＧＣＴＧＡＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＣＡＣＴＣＴＧＧＴＣＡＣＴＧＴＣＴＣＴＴＣＡ

配列番号	説明	配列
２７０	ＺＮＲＦ３－１７２（ＶＬ　ＤＮＡ）	ＧＡＣＡＴＴＧＴＣＴＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＴＧＣＴＴＴＧＧＣＴＧＴＧＴＣＴＣＴＡＧＧＧＣＡＧＡＧＧＧＣＣＡＣＡＡＴＣＴＣＣＴＧＴＡＧＧＧＣＣＡＧＣＣＡＡＡＧＴＧＴＣＡＣＴＡＴＡＴＣＴＧＧＡＴＴＴＡＡＴＣＴＴＡＴＧＣＡＣＴＧＧＴＡＣＣＡＡＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＡＣＡＡＣＡＡＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＣＡＴＣＴＡＴＣＧＴＧＣＡＴＣＣＡＡＣＣＴＡＧＣＡＴＴＴＧＧＧＡＴＣＣＣＴＧＣＣＡＧＧＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＧＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＴＣＣＴＧＴＧＣＡＧＧＣＴＧＡＴＧＡＴＡＴＴＡＣＡＡＣＣＴＡＴＴＡＣＴＧＴＣＡＧＣＡＡＡＧＴＡＧＧＡＡＧＴＣＴＣＧＧＡＣＧＴＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＣＡＣＣＡＡＡＣＴＧＧＡＡＴＴＧＡＡＡ
２７１	ＺＮＲＦ３－１７２（ＶＨタンパク質）	ＥＶＱＬＡＥＳＧＧＧＬＥＱＰＧＲＳＬＫＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＮＹＤＭＡＷＶＲＱＡＰＴＫＧＬＥＷＶＡＳＩＩＡＳＧＧＴＴＹＹＲＤＳＶＫＧＲＦＴＶＳＲＤＮＡＫＳＴＬＹＬＱＭＤＳＬＲＳＥＤＴＡＴＹＹＣＡＲＨＧＶＧＳＹＤＷＦＡＤＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
２７２	ＺＮＲＦ３－１７２（ＶＬタンパク質）	ＤＩＶＬＴＱＳＰＡＬＡＶＳＬＧＱＲＡＴＩＳＣＲＡＳＱＳＶＴＩＳＧＦＮＬＭＨＷＹＱＱＫＰＧＱＱＰＫＬＬＩＹＲＡＳＮＬＡＦＧＩＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＮＰＶＱＡＤＤＩＴＴＹＹＣＱＱＳＲＫＳＲＴＦＧＧＧＴＫＬＥＬＫ
２７３	ＺＮＲＦ３－１７９（ＶＨ　ＤＮＡ）	ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＣＧＧＡＧＴＣＴＧＧＧＧＧＡＧＧＣＴＴＡＧＡＧＣＡＧＣＣＴＧＧＡＡＧＧＴＣＣＣＴＧＡＡＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴＧＣＡＧＣＣＴＣＡＧＧＡＴＴＣＡＣＴＴＴＣＡＧＴＡＡＣＴＡＴＧＡＣＡＴＧＧＣＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＡＣＧＡＡＧＧＧＴＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＣＧＣＡＴＣＣＡＴＴＡＴＴＡＣＴＡＧＴＧＧＴＧＡＴＡＣＴＡＣＴＴＡＴＴＡＴＣＧＡＧＡＣＴＣＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＴＧＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＴＡＡＴＧＣＡＡＡＡＡＧＣＡＣＣＣＴＡＴＡＣＣＴＧＣＡＡＡＴＧＧＡＣＡＧＴＣＴＧＡＧＧＴＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＴＴＡＴＣＡＣＴＧＴＧＣＡＡＧＡＣＡＴＧＧＧＧＴＣＧＧＴＡＧＣＴＡＣＧＡＴＴＧＧＴＴＴＧＣＴＧＡＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＣＡＣＴＣＴＧＧＴＣＡＣＴＧＴＣＴＣＴＴＣＡ
２７４	ＺＮＲＦ３－１７９（ＶＬ　ＤＮＡ）	ＧＡＣＡＴＴＧＴＣＴＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＴＧＣＴＴＴＧＧＣＴＧＴＧＴＣＴＣＴＡＧＧＧＣＡＧＡＧＧＧＣＣＡＣＡＡＴＣＴＣＣＴＧＴＡＧＧＧＣＣＡＧＣＣＡＡＡＧＴＧＴＣＡＣＴＡＴＡＴＣＴＧＧＡＴＡＴＡＡＴＣＴＴＡＴＧＣＡＣＴＧＧＴＡＣＣＡＡＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＡＣＡＡＣＡＡＣＣＣＡＡＡＣＴＣＣＴＣＡＴＣＴＡＴＣＧＴＧＣＡＴＣＣＡＡＣＣＴＡＧＣＡＴＴＴＧＧＧＡＴＣＣＣＴＧＣＣＡＧＧＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＧＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＴＣＣＴＧＴＧＣＡＧＧＣＴＧＡＴＧＡＴＡＴＴＡＣＡＡＣＣＴＡＴＴＡＣＴＧＴＣＡＧＣＡＧＡＧＴＡＧＧＡＡＧＴＣＴＣＧＧＡＣＧＴＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＣＡＣＣＡＡＡＣＴＧＧＡＡＴＴＧＡＡＡ
２７５	ＺＮＲＦ３－１７９（ＶＨタンパク質）	ＥＶＱＬＡＥＳＧＧＧＬＥＱＰＧＲＳＬＫＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＮＹＤＭＡＷＶＲＱＡＰＴＫＧＬＥＷＶＡＳＩＩＴＳＧＤＴＴＹＹＲＤＳＶＫＧＲＦＴＶＳＲＤＮＡＫＳＴＬＹＬＱＭＤＳＬＲＳＥＤＴＡＴＹＨＣＡＲＨＧＶＧＳＹＤＷＦＡＤＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
２７６	ＺＮＲＦ３－１７９（ＶＬタンパク質）	ＤＩＶＬＴＱＳＰＡＬＡＶＳＬＧＱＲＡＴＩＳＣＲＡＳＱＳＶＴＩＳＧＹＮＬＭＨＷＹＱＱＫＰＧＱＱＰＫＬＬＩＹＲＡＳＮＬＡＦＧＩＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＮＰＶＱＡＤＤＩＴＴＹＹＣＱＱＳＲＫＳＲＴＦＧＧＧＴＫＬＥＬＫ
２７７	ＺＮＲＦ３－１	ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＣＧＧＡＧＴＣＴＧＧＧＧＧＡＧＧＣＴＴＡＧ

配列番号	説明	配列
	８２（ＶＨ　ＤＮＡ）	ＡＧＣＡＧＣＣＴＧＧＡＡＧＧＴＣＣＣＴＧＡＡＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴＧＣ ＡＧＣＣＴＣＡＧＧＡＴＴＣＡＣＴＴＴＣＡＧＴＡＡＣＴＡＴＧＡＣＡＴＧ ＧＣＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＡＣＧＡＡＧＧＧＴＣＴＧＧ ＡＧＴＧＧＧＴＣＧＣＡＴＣＣＡＴＴＡＴＴＡＡＡＡＧＴＧＧＴＧＡＴＡＣ ＴＴＣＴＴＡＴＴＡＴＣＧＡＧＡＣＴＣＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣＣＧＡＴＴＣ ＡＣＴＧＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＴＡＡＴＧＣＡＡＡＡＡＧＣＡＣＣＣＴＡＴ ＡＣＣＴＧＣＡＡＡＴＧＧＡＣＡＧＴＣＴＧＡＧＧＴＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣ ＧＧＣＣＡＣＴＴＡＴＴＡＣＴＧＴＧＣＡＡＧＡＣＡＴＧＧＧＧＴＣＧＧＴ ＡＧＣＴＡＣＧＡＴＴＧＧＴＴＴＧＣＴＧＡＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＣＡ ＣＴＣＴＧＧＴＣＡＣＴＧＴＣＴＣＴＴＣＡ
２７８	ＺＮＲＦ３－１８２（ＶＬ　ＤＮＡ）	ＧＡＣＡＴＴＧＴＣＴＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＴＧＣＴＴＴＧＧＣＴＧ ＴＧＴＣＴＣＴＡＧＧＧＣＡＧＡＧＧＧＣＣＡＣＡＡＴＣＴＣＣＴＧＴＡＧ ＧＧＣＣＡＧＣＣＡＡＡＧＴＧＴＣＡＣＴＡＴＡＴＣＴＧＧＡＴＴＴＡＡＴ ＣＴＴＡＴＧＣＡＣＴＧＧＴＡＣＣＡＡＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＡＣＡＡＣ ＡＡＣＣＣＡＡＡＣＴＣＣＴＣＡＴＣＴＡＴＣＧＴＧＣＡＴＣＣＡＡＣＣＴ ＡＧＣＡＴＴＴＧＧＧＡＴＣＣＣＴＧＣＣＡＧＧＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴ ＧＧＧＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＴＣ ＣＴＧＴＧＣＡＧＧＣＴＧＡＴＧＡＴＴＴＴＡＣＡＡＣＣＴＡＴＴＡＣＴＧ ＴＣＡＧＣＡＧＡＧＴＡＧＧＡＡＧＴＣＴＣＧＧＡＣＧＴＴＣＧＧＴＧＧＡ ＧＧＣＡＣＣＡＡＡＣＴＧＧＡＡＴＴＧＡＡＡ
２７９	ＺＮＲＦ３－１８２（ＶＨタンパク質）	ＥＶＱＬＡＥＳＧＧＧＬＥＱＰＧＲＳＬＫＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＮＹＤＭ ＡＷＶＲＱＡＰＴＫＧＬＥＷＶＡＳＩＩＫＳＧＤＴＳＹＹＲＤＳＶＫＧＲＦ ＴＶＳＲＤＮＡＫＳＴＬＹＬＱＭＤＳＬＲＳＥＤＴＡＴＹＹＣＡＲＨＧＶＧ ＳＹＤＷＦＡＤＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
２８０	ＺＮＲＦ３－１８２（ＶＬタンパク質）	ＤＩＶＬＴＱＳＰＡＬＡＶＳＬＧＱＲＡＴＩＳＣＲＡＳＱＳＶＴＩＳＧＦＮ ＬＭＨＷＹＱＱＫＰＧＱＱＰＫＬＬＩＹＲＡＳＮＬＡＦＧＩＰＡＲＦＳＧＳ ＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＮＰＶＱＡＤＤＦＴＴＹＹＣＱＱＳＲＫＳＲＴＦＧＧ ＧＴＫＬＥＬＫ
２８１	ＺＮＲＦ３－１９５（ＶＨ　ＤＮＡ）	ＧＡＧＧＴＡＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＡＧＧＡＧＧＣＴＴＡＧ ＴＧＣＡＧＣＣＴＧＧＡＡＡＣＴＣＣＣＴＧＡＡＣＣＴＣＴＣＣＴＧＴＴＣ ＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＣＣＡＴＴＣＡＧＴＡＣＣＴＡＴＧＧＣＡＴＧ ＣＡＣＴＧＧＡＴＴＣＧＣＣＡＡＧＣＴＣＣＡＧＧＡＡＡＧＧＧＧＣＴＡＧ ＡＴＴＧＧＧＴＴＧＣＡＴＡＣＡＴＴＴＣＴＴＡＴＡＡＣＡＧＣＧＧＴＡＣ ＡＧＴＣＴＡＴＧＣＡＧＡＣＧＣＴＧＴＧＡＡＧＧＧＣＣＧＧＴＴＣＡＣＣ ＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＴＧＣＡＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＴＧＴＡＣＣ ＴＧＣＡＡＣＴＣＡＡＣＡＧＴＣＴＧＡＡＧＴＣＴＧＡＡＧＡＣＡＣＴＧＣ ＣＡＴＣＴＡＴＴＡＣＴＧＴＧＣＡＡＧＡＧＧＴＴＡＣＴＡＴＧＡＴＧＧＴ ＴＡＴＴＡＴＣＧＴＴＡＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＡＧＴＣＡＴＧＧＴＣＡ ＣＡＧＴＣＴＣＣＴＣＧ
２８２	ＺＮＲＦ３－１９５（ＶＬ　ＤＮＡ）	ＧＡＣＡＴＴＧＴＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＡＴＴＣＴＣＣＣＴＧＧ ＣＴＧＴＧＴＣＡＧＡＡＧＧＡＧＡＧＡＴＧＧＴＣＡＣＴＡＴＡＡＡＣＴＧ ＣＡＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＣＴＴＴＴＡＴＣＣＡＧＴＧＧＡＡＡＣ ＣＡＡＡＡＧＡＡＣＴＡＣＴＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＧＡＣ ＣＡＧＧＧＣＡＧＴＣＴＣＣＴＡＡＡＣＴＡＣＴＧＡＴＣＴＡＣＣＡＴＧＣ ＡＴＣＣＡＣＴＡＧＧＣＡＡＴＣＡＧＧＧＧＴＣＣＣＴＧＡＴＣＧＣＴＴＣ ＡＴＴＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＧＡＣＡＧＡＣＴＴＣＡＣＴＣＴＧＡ ＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＴＧＴＧＣＡＧＧＣＴＧＡＡＧＡＣＣＴＧＧＣＡＧＡ ＴＴＡＴＴＡＣＴＧＣＣＴＡＣＡＡＣＡＴＴＡＣＡＧＣＴＣＴＣＣＣＡＣＧ

配列番号	説明	配列
		TTCGGCTCAGGGACGAAGTTGGAGATAAAA
283	ZNRF3－195（VHタンパク質）	EVQLVESGGGLVQPGNSLNLSCSASGFPFSTYGM HWIRQAPGKGLDWVAYISYNSGTVYADAVKGRFT ISRDNAKNTLYLQLNSLKSEDTAIYYCARGYYDG YYRYWGQGVMVTVSS
284	ZNRF3－195（VLタンパク質）	DIVMTQSPFSLAVSEGEMVTINCKSSQSLLSSGN QKNYLAWYQQRPGQSPKLLIYHASTRQSGVPDRF IGSGSGTDFTLTISDVQAEDLADYYCLQHYSSPT FGSGTKLEIK
285	ZNRF3－219（VH DNA）	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTAG TGCAGCCTGGAAGGTCCCTGAAAGTCTCCTGTGC AGCCTCAGGATTCACTTTCAGTACCTTTGCAATG GCCTGGGTGCGCCAGGCTCCAAAGAAGGGTCTGG AGTGGGTTGCAACCATTACTCCTGGTGGTAGTAA CACTTACTATCCAGACTCCGTGAAAGGCCGATTC ACTATCTCCAGAGATAATGCAAAAAGCACCCTAT ACCTGCAAATGGACAGTCTGAGGTCTGAGGACAC GGCCAATTATTACTGTGCAAAGTGCGGCTACCCG GGTATAACGTCTTTTGATTACTGGGGCCAAGGAG TCATGGTCACAGTCTCCTCA
286	ZNRF3－219（VL DNA）	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCATTCCTGT CTGCATCTGTGGGAGACAGAGTCTCTATCAACTG CAAAGCAAGTCAGAATATTGGCAAGTACTTAAAC TGGTATCAGCAAGAGCTTGGAGAAGCTCCCAAAC GCCTGATATATAATACAAACAATTTGCAAACAGG CATCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGT ACAGATTACACACTCACCATCAGCGGCCTGCAGC CTGAAGATTTTGCCACATATTTCTGCTTGCAGCA TAATGGTTTTCCGCTCACGTTCGGTTCTGGGACC AAGCTGGAGATCAAA
287	ZNRF3－219（VHタンパク質）	EVQLVESGGGLVQPGRSLKVSCAASGFTFSTFAM AWVRQAPKKGLEWVATITPGGSNTYYPDSVKGRF TISRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTANYYCAKCGYP GITSFDYWGQGVMVTVSS
288	ZNRF3－219（VLタンパク質）	DIQMTQSPSFLSASVGDRVSINCKASQNIGKYLN WYQQELGEAPKRLIYNTNNLQTGIPSRFSGSGSG TDYTLTISGLQPEDFATYFCLQHNGFPLTFGSGT KLEIK
289	ZNRF3－222（VH DNA）	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGTGGAGGCCTAG TGCAGCCGGGAAGGTCCCTGAAACTCTCCTGTGC AGTCTCAGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATG GCCTGGGTCCGCCAGACTCCAACGAAGGGGCTGG AGTGGGTCGCAACCATTACTTATGATGGTAGTAC CACTTACTATCGAGACTCCGTGAAGGGCCGATTC ACTATCTCCAGAGATAATGCAAAGAGCGCCCTAT CCCTGCAAATGGACAGTCTGAGGTCTGAGGACAC GGCCACTTATCACTGTGCAAGGCAGGGTTTGGGG TACCCGTTTGTCTACTGGGGTCAAGGCACTCTGG

配列番号	説明	配列
		TCACTGTCTCTTCC
290	ZNRF3－22（VL DNA）	GATGTTGTGATGACACAAACTCCAGTCTCCCTGC CTGTCAGCCTTGGAGGTCAAGCCTCTATCTCTTG CCGGACAAGTCAGAGCCTGGTACATAGTAATGGA AACACCTACTTGCATTGGTACCTGCAGAAGCCAG GCCAGTCTCCACAGCTCCTCATCTATCGGGTTTC CAACAGATTCTCTGGGGTGCCAGACAGGTTCAGT GGCAGTGGGTCAGGGACAGATTTCACCCTCAAGA TCAGTAGAATAGAGCCTGAGGACTTGGGAGATTA TTACTGCTTACAAAGTACACATTTTCCGTACACG TTTGGAGCTGGGACCAAGCTGGAACTGAAA
291	ZNRF3－22（VHタンパク質）	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAVSGFTFSNYGM AWVRQTPTKGLEWVATITYDGSTTYYRDSVKGRF TISRDNAKSALSLQMDSLRSEDTATYHCARQGLG YPFVYWGQGTLVTVSS
292	ZNRF3－22（VLタンパク質）	DVVMTQTPVSLPVSLGGQASISCRTSQSLVHSNG NTYLHWYLQKPGQSPQLLIYRVSNRFSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRIEPEDLGDYYCLQSTHFPYT FGAGTKLELK
293	ZNRF3－23（VH DNA）	GAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGCTTAG TGCAGCCTGGAGAGTCCCTGAAACTCTCCTGTTC AGCCTCTGGATTCACATTCAGTAACTATGGCATG CACTGGATACGCCAAGTTCCAGGAAAGGGGCTAG ATTGGGTTGCATACATTACTAATAGCGGCGGTTC ACTCTATGCAGCCGCTGTGAAGGGCCGGTTCACC ATCTCCAGAGACAATGCAAAGAACACCCTGTACC TGGAACTCACCAGTCTGAAGTCTGAGGACACTGC CATCTATCACTGTGCAAGAGGTTATAGTTACCCG GGACCTTACTGGGGCCGAGGCACTCTGGTCACGG TCTCTTCA
294	ZNRF3－23（VL DNA）	GATATTCAAGTGACTCAATCTCCATCCTCCCTCT TGGCATCTCTAGGAGAGAGAGTCACTATCACATG CCAGACAGGTCAGAGCATTAACAATTACCTAAAC TGGTATCAGCAGAGGCCAGGACAAGCTCCTCTAC TCTTGATCTATTTTGCAACCAGTTTGCAGACTGG CGTGCCATCAAGGTTCAGTGGCCAATATTCTGGG AGAAGTTTCACTCTAACCATCACTAGCCTGGAGC CAGAAGATATTGCAAATTATTTTTGTCTGCAACA TTACAGTCCTCCGTACACGTTTGGAGCTGGGACC AAGCTGGAACTGAGA
295	ZNRF3－23（VHタンパク質）	EVQLVESGGGLVQPGESLKLSCSASGFTFSNYGM HWIRQVPGKGLDWVAYITNSGGSLYAAAVKGRFT ISRDNAKNTLYLELTSLKSEDTAIYHCARGYSYP GPYWGRGTLVTVSS
296	ZNRF3－23（VLタンパク質）	DIQVTQSPSSLLASLGERVTITCQTGQSINNYLN WYQQRPGQAPLLLIYFATSLQTGVPSRFSGQYSG RSFTLTITSLEPEDIANYFCLQHYSPPYTFGAGT KLELR

配列番号	説明	配列
２９７	ＺＮＲＦ３－２３１（ＶＨ　ＤＮＡ）	ＧＡＧＧＴＡＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＡＧＧＡＧＧＣＴＴＡＧＴＧＣＡＧＣＣＴＧＧＡＧＡＧＴＣＣＣＴＧＡＡＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴＴＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＡＣＡＴＴＣＡＧＴＡＡＣＴＡＴＧＧＡＡＴＧＣＡＣＴＧＧＡＴＡＣＧＣＣＡＡＧＴＴＣＣＡＧＧＡＡＡＧＧＧＡＣＴＡＧＡＴＴＧＧＧＴＴＧＣＡＴＡＣＡＴＴＡＧＴＡＡＴＡＧＣＧＧＣＧＧＴＴＣＡＣＴＣＴＡＴＧＣＡＧＡＣＧＣＴＧＴＧＡＡＧＧＧＣＣＧＧＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＴＧＣＡＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＴＡＴＡＣＣＴＧＧＡＡＣＴＣＡＡＣＡＧＴＣＴＧＡＡＧＴＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣＴＧＣＣＡＴＣＴＡＴＣＡＣＴＧＴＧＣＡＡＧＡＧＧＧＴＴＡＴＡＧＴＴＡＣＣＣＧＧＧＡＣＣＴＴＡＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＣＡＣＴＣＴＧＧＴＣＡＣＧＧＴＣＴＣＴＴＣＡ
２９８	ＺＮＲＦ３－２３１（ＶＬ　ＤＮＡ）	ＧＡＴＡＴＴＣＡＡＧＴＧＡＣＴＣＡＡＴＣＴＣＣＡＴＣＣＴＣＣＣＴＣＴＴＧＧＣＡＴＣＴＣＴＡＧＧＡＧＡＧＡＧＡＧＴＣＡＣＴＡＴＣＡＣＡＴＧＣＣＡＧＡＣＡＧＧＴＣＡＧＡＧＴＡＴＴＡＡＣＡＡＴＴＡＣＣＴＧＡＡＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＧＧＣＣＡＧＧＡＣＡＡＧＣＴＣＣＴＣＴＡＣＴＣＴＴＧＡＴＣＴＡＴＴＴＴＧＣＡＡＣＣＡＧＴＴＴＧＣＡＧＡＣＴＧＧＣＧＴＧＣＣＡＴＣＡＡＧＧＧＴＴＣＡＧＴＧＧＣＣＡＡＴＡＴＴＣＴＧＧＧＡＧＡＡＧＴＴＴＣＡＣＴＣＴＡＡＣＣＡＴＣＡＣＴＡＧＣＣＴＧＧＡＧＣＣＡＧＡＡＧＡＴＡＴＴＧＣＡＡＡＴＴＡＴＴＴＴＴＧＴＣＴＧＣＡＡＣＡＴＴＡＣＡＧＴＣＣＴＣＣＧＴＡＣＡＣＧＴＴＴＧＧＡＧＣＴＧＧＧＡＣＣＡＡＧＣＴＧＧＡＡＣＴＧＡＧＡ
２９９	ＺＮＲＦ３－２３１（ＶＨタンパク質）	ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＥＳＬＫＬＳＣＳＡＳＧＦＴＦＳＮＹＧＭＨＷＩＲＱＶＰＧＫＧＬＤＷＶＡＹＩＳＮＳＧＧＳＬＹＡＤＡＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＮＴＬＹＬＥＬＮＳＬＫＳＥＤＴＡＩＹＨＣＡＲＧＹＳＹＰＧＰＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
３００	ＺＮＲＦ３－２３１（ＶＬタンパク質）	ＤＩＱＶＴＱＳＰＳＳＬＬＡＳＬＧＥＲＶＴＩＴＣＱＴＧＱＳＩＮＮＹＬＮＷＹＱＱＲＰＧＱＡＰＬＬＬＩＹＦＡＴＳＬＱＴＧＶＰＳＲＦＳＧＱＹＳＧＲＳＦＴＬＴＩＴＳＬＥＰＥＤＩＡＮＹＦＣＬＱＨＹＳＰＰＹＴＦＧＡＧＴＫＬＥＬＲ
３０１	ＺＮＲＦ３－２３７（ＶＨ　ＤＮＡ）	ＣＡＧＡＴＣＣＡＧＴＴＧＧＴＧＣＡＧＴＣＴＧＧＡＣＣＴＧＡＧＣＴＧＡＡＧＡＡＧＣＣＴＧＧＡＧＡＧＴＣＡＧＴＧＡＡＧＡＴＣＴＣＣＴＧＣＡＡＧＧＣＴＴＣＴＧＧＧＴＡＴＡＣＣＴＴＣＡＣＡＧＡＣＴＡＴＧＣＡＡＴＧＣＡＣＴＧＧＧＴＧＡＡＡＣＡＧＧＴＴＣＣＡＧＧＡＡＡＧＧＧＣＴＴＧＡＡＧＴＧＧＡＴＧＧＧＣＴＧＧＡＴＣＡＡＣＡＣＣＴＡＴＡＣＴＧＧＧＡＡＧＣＣＡＡＣＡＴＡＴＧＣＴＧＡＴＧＡＣＴＴＣＡＡＡＧＧＡＣＧＧＴＴＴＧＴＣＴＴＣＴＣＴＴＴＧＧＡＡＧＣＣＴＣＴＧＣＣＡＧＣＡＣＴＧＴＡＡＡＴＴＴＧＣＡＧＡＴＣＡＧＣＡＡＣＣＴＣＡＡＡＡＡＴＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＴＡＡＴＧＴＴＴＴＣＴＧＴＧＣＡＡＧＡＧＧＧＧＧＧＧＴＴＡＴＴＡＴＣＡＣＧＴＧＧＴＴＧＧＴＴＴＧＣＴＴＡＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＣＡＣＴＣＴＧＧＴＣＡＣＴＧＴＣＴＣＴＴＣＡ
３０２	ＺＮＲＦ３－２３７（ＶＬ　ＤＮＡ）	ＧＡＴＡＴＴＧＴＧＡＴＧＡＣＡＣＡＡＡＣＴＣＣＡＧＴＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＧＴＣＡＧＣＣＴＴＧＧＡＧＧＴＣＡＡＧＴＣＴＣＴＡＴＣＴＣＴＴＧＣＣＧＧＴＣＴＡＧＴＣＡＧＡＧＣＴＴＴＧＴＴＣＡＴＡＧＴＧＡＴＧＧＡＡＡＴＡＧＣＴＡＴＴＴＧＡＧＴＴＧＧＴＡＣＣＴＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＣＡＡＴＣＴＣＣＡＣＡＧＣＴＣＣＴＣＡＴＴＴＡＴＧＡＧＧＴＴＴＣＣＡＡＣＣＧＡＴＴＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＧＡＴＡＧＧＴＴＣＡＧＴＧＧＴＡＧＴＧＧＴＴＣＡＧＧＧＡＣＡＧＡＴＴＴＣＡＣＣＣＴＣＡＡＧＡＴＣＡＧＣＡＧＡＧＴＡＧＡＧＣＡＴＧＡＴＧＡＴＴＴＧＧＧＡＧＴＴＴＡ

配列番号	説明	配列
		TTACTGCGGCCAAGCTTCAAAAATTCCGCTCACG TTCGGTTCTGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
303	ZNRF3－237（VHタンパク質）	QIQLVQSGPELKKPGESVKISCKASGYTFTDYAM HWVKQVPGKGLKWMGWINTYTGKPTYADDFKGRF VFSLEASASTVNLQISNLKNEDTANVFCARGGLL SRGWFAYWGQGTLVTVSS
304	ZNRF3－237（VLタンパク質）	DIVMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSSQSFVHSDG NSYLSWYLQKPGQSPQLLIYEVSNRLSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEHDDLGVYYCGQASKIPLT FGSGTKLEIK
305	ZNRF3－244（VH DNA）	GAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGCTTAG TGCAGCCTGGAAAGTCCCTGAAACTCTCCTGTTC AGCCTCTGGATTCACATTCAGTAGCTATGGCATG CACTGGATACGCCAAACTCCAGGAAAGGGACTAG ATTGGGTTGCATACATTAGTACTAACAGCGGTAC AGTCTATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGGTTCACC ATCTCCAGAGACAATGCAAAGAACACCCTGTACC TGCAACTCAACAGTCTGCAGTCTGAAGACACTGC CATCTATTACTGTGCAAGAGGTTATAACTACCCG GGAGCTTACTGGGGCCAAGGCACTCTGGTCACTG TCTCTTCA
306	ZNRF3－244（VL DNA）	GATATTCAAGTGACTCAATCTCCATCCTCCCTCT TGGCATCTCTAGGAGAGAGAGTCACTATCACATG CCAGACAAGTCAGAGCATTAGCAATAACCTAAAC TGGTATCAGCAGAAACCAGGACAAGCTCCTATGC TCTTGATCTATTATGCAACCAGTTTGCAGACTGG CATGCCATCAAGGTTCAGTGGCCAATATTCTGGG AGAAGTTTCACTCTAACCATCACTAGCCTGGAGC CAGAAGATATTGCAAATTATTTTTGTCTGCAACA TTACAATCCTCCGTACACGTTTGGAGCTGGGACC AAGCTGGAACTGAAA
307	ZNRF3－244（VHタンパク質）	EVQLVESGGGLVQPGKSLKLSCSASGFTFSSYGM HWIRQTPGKGLDWVAYISTNSGTVYADAVKGRFT ISRDNAKNTLYLQLNSLQSEDTAIYYCARGYNYP GAYWGQGTLVTVSS
308	ZNRF3－244（VLタンパク質）	DIQVTQSPSSLLASLGERVTITCQTSQSISNNLN WYQQKPGQAPMLLIYYATSLQTGMPSRFSGQYSG RSFTLTITSLEPEDIANYFCLQHYNPPYTFGAGT KLELK
309	ZNRF3－247（VH DNA）	GAGGTGCAGCTGGTGGGGGTCTGGTGAAGGCTTAG TACAGCCTGGAAGTTCCATGAAACTCTCATGTGT AGCCTCTGGATTCACTTTCAGTAACTCTGGCATG AACTGGATTCGACAGGCTCCAAAGAAGGGGCTGG AATGGATAGCACTGATTTATTATACTAACACATA CTATGCAGACTCTGTGAAGGGTCGATTCACCATC TCCAGAGACAATTCTAAGAACACCCTGTACCTGG AAATGAACAGTCTGAGATCTGAGGACACAGCCAT GTATTACTGTGCAAAAAGGGGGTCTAACTGGGAGC

配列番号	説明	配列
		GTTGATTACTGGGGCCAAGGAGTCATGGTCACAG TCTCCTCA
310	ZNRF3－247（VL DNA）	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCATTCCTGT CTGCATCTGTGGGAGACAGAGTCACTATCAACTG CAAAGCAAGTCAGAATATTAACAGGTACTTAAAC TGGTATCAGCAGAAGCTTGGAGAAGCTCCCAAAC GCCTAATATATGATACAAGCAATTTGCAAACGGG CATTCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGT ACAGATTTCACACTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGAAGATTTTGCCACATATTTCTGCTTGCAGCA TGATAGTTTTCCCAACACGTTTGGAACTGGGACC AAGCTGGAGCTGAAA
311	ZNRF3－247（VHタンパク質）	EVQLVGSGEGLVQPGSSMKLSCVASGFTFSNSGM NWIRQAPKKGLEWIALIYYTNTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLEMNSLRSEDTAMYYCAKRGLTGS VDYWGQGVMVTVSS
312	ZNRF3－247（VLタンパク質）	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTINCKASQNINRYLN WYQQKLGEAPKRLIYDTSNLQTGIPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYFCLQHDSFPNTFGTGT KLELK
313	ZNRF3－253（VH DNA）	GAGGTGCAGCTTGTAGAGTCTGGGGGCGGTTTAG TGCAGCCTGAAAGGTCCATGAAACTCTCCTGTGC AGCCTCAGGATTCACTTTCAGTAACTATGGCATG GCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAACGAAGGGGCTGG AGTGGGTTGCAACCATTAATTCTGATGGTAGTGG CACTTACTATCGAGGCTCCGTGAAGGGCCGATTC ACTATCTCCAGAGATAATGCAAAAAGCACCCTAT ATCTACAAATGAACAGTCTGAGGTCTGACGACAC GGCCACTTATTACTGTACAAGAGGTCGGATGCTA CGGATCATTAGCTTCTTTGATTACTGGGGCCAAG GAGTCATGGTCACAGTCTCTTCA
314	ZNRF3－253（VL DNA）	GACATCCAGATGACACAGTCTCCAGCTTCCCTGT CAGCATCTCTTGGAGAAACTGTCTCCATCGAATG TCTAGCAAGTGAGGACATTGCCAATGATTTAGCG TGGTATCAACAGAAGTCAGGGAAATCTCCTCAGG TCCTGATCTATGCTGCAAGTAGGGTGCAAGACGG GGTCCCCATCACGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGC ACACGGTATTCTCTCAAGATCACCGACATGCAAC CTGAAGATGTGGCAGATTATTTCTGTCAACAGAG TTACGGCTTTCCGCTCACGTTCGGTTCTGGGACC AAGCTAGAGATCAAA
315	ZNRF3－253（VHタンパク質）	EVQLVESGGGLVQPERSMKLSCAASGFTFSNYGM AWVRQAPTKGLEWVATINSDGSGTYYRGSVKGRF TISRDNAKSTLYLQMNSLRSDDTATYYCTRGRML RIISFFDYWGQGVMVTVSS
316	ZNRF3－253（VLタンパク質）	DIQMTQSPASLSASLGETVSIECLASEDIANDLA WYQQKSGKSPQVLIYAASRVQDGVPSRFSGSGSG TRYSLKITDMQPEDVADYFCQQSYGFPLTFGSGT

配列番号	説明	配列
		KLEIK
317	ZNRF3－254（VH DNA）	GAGGTGCAACTGGTAGAGTCTGGGGGCGGTCTAG TGCAGCCTGAAAGGTCCATGAAACTCTCCTGTGC AGCCTCAGGATTCACTTTCAATAACTATGGCATG GCCTGGGTCCGCCAGACTCCAACGAAGGGACTGG AATGGGTTGCAACCATTAATTCTGATGGTAGTGG CACTCACTATCGAGGCTCCGTGAAGGGCCGATTC ACTATCTCCAGAGATAATGCAAAAGGCACCCTAT ATCTACAAATGCACAATCTGAGGTCTGACGACAC GGCCACTTATTACTGTGCACGAGGTCGGATACTT CGGATCATTACCTACTTTGATTCCTGGGGCCAAG GAGTCGTGGTCACAGTCTCCTCA
318	ZNRF3－254（VL DNA）	GACATCCAGATGACACAGTCTCCAGCTTCCCTGT CAGCATCTCTTGGAGAAAGTGTCTCCATCGAATG TCTAGCAAGTGAGGACATTGCCAATGATTTAGCG TGGTATCAACAGAAGTCAGGGAGATCTCCTCAGG TCCTGATCCATGCTGCAAGTAGGGTGCAAGACGG GGTCCCATCACGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGC ACACGGTACTCTCTCAAGATCACCGACATGCAAC CTGAAGATGTAGCAGATTATTTCTGTCAACAGAG TTACGGCTTTCCGCTCACGTTCGGTTCTGGGACC AAGCTAGAGATCAAA
319	ZNRF3－254（VHタンパク質）	EVQLVESGGGLVQPERSMKLSCAASGFTFNNYGM AWVRQTPTKGLEWVATINSDGSGTHYRGSVKGRF TISRDNAKGTLYLQMHNLRSDDTATYYCARGRIL RIITYFDSWGQGVVVTVSS
320	ZNRF3－254（VLタンパク質）	DIQMTQSPASLSASLGESVSIECLASEDIANDLA WYQQKSGRSPQVLIHAASRVQDGVPSRFSGSGSG TRYSLKITDMQPEDVADYFCQQSYGFPLTFGSGT KLEIK
321	ZNRF3－255（VH DNA）	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCGGGGGGAGGCTTAG TGCAGCCTGGAAGGTCCCTGAAACTCTCCTGCGC AGCCTCAGGATTCACTTTCAGTAGCTTTACAATG GCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAAAGAAGGGTCTGG AGTGGGTCGCATCCATTAGTTCTGGTGGTGGTGG CACTTACTATCCAGATTCCGTGAAGGGCAGATTT ACTATCTCCAGAGATAATGCAAAAAGCACCCTAT ACCTGCAAATGGACAGTCTGAGATCTGAGGACAC GGCCAGTTACTATTGTGCAACCGGGGGGTTTGCT TACTGGGGCCAGGGCACTCTGGTCATTGTCTCTT CA
322	ZNRF3－255（VL DNA）	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCCTGC CTGCATCTCTGGGAGACAGAGTCACTATTACTTG CCGGGCAAGTCAAGACATTGGAAGTTATTTAAGA TGGTTCCAGCAGAAACCGGGGAAGTCTCCTAGGC TTATGATTTATGGTGCAACCAGCTTGGCAAATGG GGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTAGGTCTGGG TCAGATTATTCTCTGACCATCAACAACTTGGAGT

配列番号	説明	配列
		CTGAAGATATGGCTATTTATTACTGTCTGCAGCA TAATGAGTTTCCGTACACGTTTGGAACTGGGACC AAGCTGGAACTGAAA
323	ZNRF3－255（VHタンパク質）	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSSFTM AWVRQAPKKGLEWVASISSGGGGTYYPDSVKGRF TISRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTASYYCATGGFA YWGQGTLVIVSS
324	ZNRF3－255（VLタンパク質）	DIQMTQSPSSLPASLGDRVTITCRASQDIGSYLR WFQQKPGKSPRLMIYGATSLANGVPSRFSGSRSG SDYSLTINNLESEDMAIYYCLQHNEFPYTFGTGT KLELK
325	ZNRF3－265（VH DNA）	GAGGTGCAGTTGGTAGAGTCTGGGGGCGGTTTAG TGCAGCCTGGAAGGTCCATGAAACTCTCCTGTGT AGCCTCAGGATTCAGTTTCAGTAAATATGGCATG GCCTGGGTCCGCCAGGCTCCGACGAAGGCTTTGG AGTGGGTTGCAATCATTAGTCAGGATGGTAGTAG AATTTACTATGGAGGCTCCGTGAAGGGCCGATTC ACTCTCTCCAGAGATAATGAAAAAAGCACCCTAC ACCTGCACATGAACAGTCTGAGGTCTGAGGACAC GGCCACTTATTATTGTGCAAGAGGAAGTATACTA CGGATGATAACTTTCTTTGATTATTGGGGCCAAG GAGTCACGGTCACAGTCTCCTCA
326	ZNRF3－265（VL DNA）	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCTTCCCTGT CTGCATCTCTTGGAGAAACTGTCTCCATCGAATG TCTAGCAAGTGAGGGCATTTCCAATGATTTAGCG TGGTATCAGCAGAAGTCAGGGAAATCTCCTCGGC TCCTGATCTATGCTGCAAGTAGGTTGCAAGACGG GGTCCCATCACGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGAC ACACGGTTTTCTCTCAAGATCAGCGGCATGCACC CTGAAGATGAAGCAGATTATTTCTGTCAACAGAG TTACGGTTATCCGCTCACGTTCGGTTCTGGGACC AAGCTGGAGATCAAA
327	ZNRF3－265（VHタンパク質）	EVQLVESGGGLVQPGRSMKLSCVASGFSFSKYGM AWVRQAPTKALEWVAIISQDGSRIYYGGSVKGRF TLSRDNEKSTLHLHMNSLRSEDTATYYCARGSIL RMITFFDYWGQGVTVTVSS
328	ZNRF3－265（VLタンパク質）	DIQMTQSPASLSASLGETVSIECLASEGISNDLA WYQQKSGKSPRLLIYAASRLQDGVPSRFSGSGSD TRFSLKISGMHPEDEADYFCQQSYGYPLTFGSGT KLEIK
329	ZNRF3－269（VH DNA）	GAGATACAACTTCAGGAGTCAGGACCTGGCCTTG TGAAACCTTCACAGTCACTCTCCCTCACTTGTTC TGTCACTGATGACACCATTACCAGTGGTTATGAT TGGAGCTGGATCCGGAAGTTCCCGGGGAAATAAGA TGGAGTGGATGGGGGGACATAAGCAGCAGCGGGCA CACGAACTACAACCCTTCGCTCCAGATTCGCATC TCCATAACTAGAGACACATCCAAGAATCAGTTCT TTCTGCAGTTGAACTCTGTAACAACTGAGGATTC

配列番号	説明	配列
		AGCCACCTATTATTGTGCTAGAGGCGGTTTTTTA TTTCCTTTTACTTTCTGGGGCCAAGGCACTCTGG TCACTGTCTCTTCA
330	ZNRF3－269（VL DNA）	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGC CTGCATCTCTGGGAGAGAGAGTCACCATCAGTTG CAGAGCAAGTCAGGTTCTTAACAATAATTTAAAC TGGTATCAGCAGAAACCAGATGGAACGATTAAAC CCCTACTCTACTACACATCCAATTTACAATCTGG TGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGATTATTCTCTCACCATCACCAGCCTTGACC CTGAAGATTTTGCAATATATTACTGCCAACAGGA TGCTAGTTTTCCTCCGACGTTCGGTGGCGGCACC AAGCTGGAATTGAAA
331	ZNRF3－269（VHタンパク質）	EIQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTDDTITSGYD WSWIRKFPGNKMEWMGDISSSGHTNYNPSLQIRI SITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDSATYYCARGGFL FPFTFWGQGTLVTVSS
332	ZNRF3－269（VLタンパク質）	DIQMTQSPSSLPASLGERVTISCRASQVLNNNLN WYQQKPDGTIKPLLYYTSNLQSGVPSRFSGSGSG TDYSLTITSLDPEDFAIYYCQQDASFPPTFGGGT KLELK
333	ZNRF3－270（VH DNA）	GAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGCTTAG TGCAGCCTGGAGAGTCCCTGAAACTCTCCTGTTC AGCCTCTGGATTCACATTCAGTAACTATGGCATG CACTGGATACGCCAAGTTCCAGGAAAGGGGCTAG ATTGGGTTGCATACATTACTAATAGCGGCGGTTC ACTCTATGCAGCCGCTGTGAAGGGCCGGTTCACC ATCTCCAGAGACAATGCAAAGAACACCCTGTACC TGGAACTCACCAGTCTGAAGCCTGAGGACACTGC CATCTATCACTGTGCAAGAGGTTACAGTTATCCG GGACCTTACTGGGGCCGAGGCACTCTGGTCACGG TCTCTTCA
334	ZNRF3－270（VL DNA）	GATATTCAAGTGACTCAATCTCCATCCTCCCTCT TGGCATCTCTAGGAGAGAGAGTCACTATCACATG CCAGACAGGTCAGAGCATTAACAATTACCTAAAC TGGTATCAGCAGAGGCCAGGACAAGCTCCTCTAC TCTTGATCTATTTTGCAACCAGTTTGCAGACTGG CGTGCCATCAAGGTTCAGTGGCCAATATTCTGGG AGAAGTTTCACTCTAACCATCACTAGCCTGGAGC CAGAAGATATTGCAAATTATTTTTGTCTGCAGCA TTACAGTCCTCCGTACACGTTTGGAGCTGGGACC AAGCTGGAACTGAGA
335	ZNRF3－270（VHタンパク質）	EVQLVESGGGLVQPGESLKLSCSASGFTFSNYGM HWIRQVPGKGLDWVAYITNSGGSLYAAAVKGRFT ISRDNAKNTLYLELTSLKPEDTAIYHCARGYSYP GPYWGRGTLVTVSS
336	ZNRF3－270（VLタン	DIQVTQSPSSLLASLGERVTITCQTGQSINNYLN WYQQRPGQAPLLLIYFATSLQTGVPSRFSGQYSG

配列番号	説明	配列
	パク質）	RSFTLTITSLEPEDIANYFCLQHYSPPYTFGAGT KLELR
３３７	ＺＮＲＦ３－２７５（ＶＨ　ＤＮＡ）	CAGGTGCAGCTGAAGGAGTCAGGACCTGGCCTTG TGCAGCCCTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGCAC TGTCTCTGGGTTCTCATTTAACTACTATAATGTT CACTGGCTTCGACAGCCTCCAGGAAAGGGTCTGG AGTGGTTGGGAGTAATCTGGAGTGGTGGAAACAG AGATTACAATTCAGCTCTCAAACCCCGACTGCGC ATCAGCAGGGACACCTCCAAGACCCAAGTTTTCT TAACATTGAACAGTCTGCAGACTGAGGACACAGG CATTTACTATTGTACCAGAATGTGGGGCTATGGG TACAACCCCTTTGATCACTGGGGCCAAGGAGTCA TGGTCACAGTCTCCTCA
３３８	ＺＮＲＦ３－２７５（ＶＬ　ＤＮＡ）	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCGTCATTTCTGT CTGCATCTCTTGGAGACAACATCACCATCACTTG CCATGCCAGTCAGGACATCAAGGGTTGGTTAGCC TGGTACCAACAAAAAGTCAGGGAATGCTCCTGAAC TGTTGATTTATAAGGCATCTAGCCTGCAATCAGG GGTTCCATCAAGATTCAGTGGCGGCGGATCTGGA ACAGAATATGTTCTCACTATCAGCAACCTACAGC CTGACGATATTGCCACTTATTACTGTCAGCTTTA TCACAGCTTTCCATTCACGTTTGGCTCAGGGACG AAGTTGGAAACAAAA
３３９	ＺＮＲＦ３－２７５（ＶＨタンパク質）	QVQLKESGPGLVQPSQTLSLTCTVSGFSFNYYNV HWLRQPPGKGLEWLGVIWSGGNRDYNSALKPRLR ISRDTSKTQVFLTLNSLQTEDTGIYYCTRMWGYG YNPFDHWGQGVMVTVSS
３４０	ＺＮＲＦ３－２７５（ＶＬタンパク質）	DIQMTQSPSFLSASLGDNITITCHASQDIKGWLA WYQQKSGNAPELLIYKASSLQSGVPSRFSGGGSG TEYVLTISNLQPDDIATYYCQLYHSFPFTFGSGT KLETK
３４１	ＺＮＲＦ３－２７９（ＶＨ　ＤＮＡ）	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGG TGAAGCCTGGGGACTTCTGTGAGGCTGTCCTGCAA GGCTTCTGGCTACACCTTTACTCACAACCATATG AACTGGATAAAGCAGACGACTGGACAGGGCCTTG AGTGGATTGGAATTATTAATCCGGGAAGTGGAGG TACTAATTACAATGTGAGGTTCAAGGGCAAGGCC ACATTGACTGTAGACACATCCTCCAGCACAGCCT TCATGCAACTCAGCAGCCTGACACCTGAGGACTC TGCGGTCTATTACTGTGCAAGAAACCTTATTACT ATAGCAGGCCCGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGCA CTCTGGTCACTGTCTCTTCA
３４２	ＺＮＲＦ３－２７９（ＶＬ　ＤＮＡ）	GACACTGTACTGACCCAGTCTCCTGCTTTGACTG TGTCTCCAGGAGAGAGGGTTTCCATCTCCTGTAG GGCCAGTGAAGGGGTCAGTTCATATATACACTGG TACCAACAGAAACCAGGACAGCAGCCCAAACTCC TCATCTATAAAGCATCAAACCTAGCATCTGGGGT CCCTGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACA

配列番号	説明	配列
		GACTTCACCCTCACCATTGATCCTGTGGAGGCTG ATGACACTGCAACCTATTTCTGTCAGCAGAGTTG GATTGATCACACGTTTGGAACTGGGACCAAGCTG GAACTGAAA
343	ZNRF3－279（VHタンパク質）	QVQLQQSGAELVKPGTSVRLSCKASGYTFTHNHM NWIKQTTGQGLEWIGIINPGSGGTNYNVRFKGKA TLTVDTSSSTAFMQLSSLTPEDSAVYYCARNLIT IAGPFAYWGQGTLVTVSS
344	ZNRF3－279（VLタンパク質）	DTVLTQSPALTVSPGERVSISCRASEGVSSYIHW YQQKPGQQPKLLIYKASNLASGVPARFSGSGSGT DFTLTIDPVEADDTATYFCQQSWIDHTFGTGTKL ELK
345	ZNRF3－287（VH DNA）	GAGGTGCAGTTGGTGGGGTCTGGTGGAGGCTTGG TGCAGCCTGGAAGGTCTCTGAAAATCTCCTGTGC AGCCTCAGGATTCACTTTCAGTTACTATGGCATG GCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAACGAGGGGGCTGG AGTGGGTCGCAACCATTACTTATAATGGTTCTAA GTCTTACTATCGAGACTCCGTGAAGGGCCGATTC ACTATCTCCAGAGAGTATGCAAAAAGCACCCTAT ACCTCCAAATGGACGATCTGACGTCTGAAGACAC GGCCACTTATTTCTGTGCAAGACGGACTACGGGT ATGCTCTTTGATTACTGGGGCCAAGGAGTCTTGG TCACAGTCTCCTCA
346	ZNRF3－287（VL DNA）	CAGGCTGTCCTTACTCAGCCAAACTCTGTGTCTA TGTCTCTAGGAAGCACAGTCAAGCTGTCTTGCAC ACTCAACTCTGGTAACATAGAAAACAACTTTGTG CACTGGTACCAACAATATGAGGGAAGATCTCCCA CCACTATGATTTATAATGATGATAAGAGACCGGA TGGTGTCCCTGACAGGTTCTCTGGCTCCATTGAC AGCTCTTCCAACTCAGCCTTCCTGACAATCAATA ATGTGGAAATTGGAGATGAAGCTATCTACTTCTG TCATTCTTTTGTTAGTAGTATTCATATTTTCGGC GGTGGAACCAAGCTCACTGTCCTA
347	ZNRF3－287（VHタンパク質）	EVQLVGSGGGLVQPGRSLKISCAASGFTFSYYGM AWVRQAPTRGLEWVATITYNGSKSYYRDSVKGRF TISREYAKSTLYLQMDDLTSEDTATYFCARRTTG MLFDYWGQGVLVTVSS
348	ZNRF3－287（VLタンパク質）	QAVLTQPNSVSMSLGSTVKLSCTLNSGNIENNFV HWYQQYEGRSPTTMIYNDDKRPDGVPDRFSGSID SSSNSAFLTINNVEIGDEAIYFCHSFVSSIHIFG GGTKLTVL
349	ZNRF3－296（VH DNA）	GAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGCTTAG TGCAGCCTGGAAAGTCCCTGAGACTCTCCTGTTC AGCCTCTGGATTCACATTCAGTAACTATGGCCTG CACTGGATACGCCAAGCTCCAGGAAAGGGACTAG ATTGGCTTGGATATAGTAGTAGTAACAGCGGTAC AGTCTATGGAGACGCTGTGAAGGGCCGGGTCACC ATCTCCAGAGACAATGCAAAGAACACCCTGTACC

配列番号	説明	配列
		TGCAACTCAACAGTCTGAAGTCTGAAGACACTGC CATCTATTATTGTGCAAGAGGCTATAGCAGCTCC CCGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGCACTCTGGTCA CTGTCTCTTCA
350	ZNRF3－296（VL DNA）	GACATTGTGCTGACCCAGTCTCCTGCTTTGGCTG TGTCTCTAGGCCAGAGAGTCACCATCTCATGCAA AGCCAGCCAGAATGTCGATGGTTTTGGCATTGGT TATATGCACTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGA AACCCAAACTCCTCATCTTTGCAGGATCCAACTT AGCATCTGGGATCCCTGCCAGGTTCAGTGGCAGT GGGTCTGGGACAGACTTCACCCTCACCATCGATC CTGTGGAGACTGATGATATTGCAACCTATTACTG TCAGCAGAATAAAGATTTTCCCCTCACGTTCGGT TCTGGGTCCAGGCTGGAGATCACA
351	ZNRF3－296（VHタンパク質）	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCSASGFTFSNYGL HWIRQAPGKGLDWLGYSSSNSGTVYGDAVKGRVT ISRDNAKNTLYLQLNSLKSEDTAIYYCARGYSSS PFAYWGQGTLVTVSS
352	ZNRF3－296（VLタンパク質）	DIVLTQSPALAVSLGQRVTISCKASQNVDGFGIG YMHWYQQKPGQKPKLLIFAGSNLASGIPARFSGS GSGTDFTLTIDPVETDDIATYYCQQNKDFPLTFG SGSRLEIT
353	ZNRF3－30（VH DNA）	GAGGTGCAGCTGGCGGAGTCTGGGGGAGGCTTAG AGCAGCCTGGAAGGTCCCTGAAACTCTCCTGTGC AGCCTCAGGATTCACTTTCAGTAACTATGACATG GCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAACGAGGGGTCTGG AGTGGGTCGCATCCATTCTTACTAGTGGTGGTAC TACTTATTATCGAGACTCCGTGAAGGGCCGATTC ACTGTCTCCAGAGATAATGCAAAAAGCACCCTAT ACCTGCAAATGGACAGTCTGAGGTCTGAGGACAC GGCCACTTATTACTGTGCAAGACATGGGGTCGGT AGCTACGATTGGTTTGCTGACTGGGGCCAAGGCA CTCTGGTCACTGTCTCTTCA
354	ZNRF3－30（VL DNA）	GACATTGTCTTGACCCAGTCTCCTGCTTTGGCTG TGTCTCTAGGGCAGAGGGCCACAATCTCCTGTAG GGCCAGCCAAAGTGTCACTATATCTGGATATAAT CTTATGCACTGGTACCAACAGAAACCAGGACAAC AACCCAAACTCCTCATCTATCGTGCATCCAACCT AGCATTTGGGATCCCTGCCAGGTTCAGTGGCAGT GGGTCTGGGACAGACTTCACCCTCACCATCAATC CTGTGCAGGCTGATGATATTACGACCTATTACTG TCAGCAGAGTAGGAAGTCTCGGACGTTCGGTGGA GGCACCAGACTGGAATTGAAA
355	ZNRF3－30（VHタンパク質）	EVQLAESGGGLEQPGRSLKLSCAASGFTFSNYDM AWVRQAPTRGLEWVASILTSGGTTYYRDSVKGRF TVSRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTATYYCARHGVG SYDWFADWGQGTLVTVSS
356	ZNRF3－3	DIVLTQSPALAVSLGQRATISCRASQSVTISGYN

配列番号	説明	配列
	０（ＶＬタンパク質）	ＬＭＨＷＹＱＱＫＰＧＱＱＰＫＬＬＩＹＲＡＳＮＬＡＦＧＩＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＮＰＶＱＡＤＤＩＴＴＹＹＣＱＱＳＲＫＳＲＴＦＧＧＧＴＲＬＥＬＫ
３５７	ＺＮＲＦ３－３００（ＶＨ　ＤＮＡ）	ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＡＧＡＧＴＣＴＧＧＧＧＧＣＧＧＴＴＴＡＧＴＡＣＡＧＣＣＴＧＡＡＡＧＧＴＣＣＡＴＧＡＡＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴＧＣＡＧＣＣＴＣＡＧＧＡＴＴＣＡＣＴＴＴＣＡＧＴＡＡＣＴＡＴＧＧＣＡＴＧＧＣＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＡＣＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＴＧＣＡＡＣＣＡＴＴＡＡＴＴＣＴＧＡＴＧＧＴＡＧＴＧＧＣＡＣＴＴＡＣＴＡＴＣＧＡＧＧＣＴＣＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＴＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＴＡＡＴＧＣＡＡＧＡＡＡＣＡＣＣＣＴＡＴＡＣＣＴＡＧＡＡＡＴＧＡＡＣＡＧＴＣＴＧＣＧＧＴＣＴＧＡＣＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＴＴＡＴＴＡＣＴＧＴＡＣＡＡＧＡＧＧＴＣＧＧＡＴＡＣＴＡＣＧＧＡＴＴＡＴＴＡＣＣＴＡＣＴＴＴＧＡＴＴＡＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＡＧＴＣＡＴＧＧＴＣＡＣＡＧＴＣＴＣＣＴＣＡ
３５８	ＺＮＲＦ３－３００（ＶＬ　ＤＮＡ）	ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＡＣＡＧＴＣＴＣＣＡＧＣＴＴＣＣＣＴＧＴＣＡＧＣＡＴＣＴＧＴＴＧＧＡＧＡＡＡＣＣＧＴＣＴＣＣＡＴＣＧＡＡＴＧＴＣＴＡＧＣＡＡＧＴＧＡＧＧＡＣＡＴＴＧＣＣＡＡＴＧＡＴＴＴＡＧＣＧＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＧＴＣＡＧＧＧＧＡＡＡＴＣＴＣＣＴＣＡＧＧＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＣＴＧＣＡＡＧＴＡＧＧＧＴＧＣＡＡＧＡＣＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＡＣＧＧＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＣＡＣＡＣＧＡＴＡＴＴＣＴＣＴＣＡＧＧＡＴＣＡＧＣＧＡＣＡＴＧＣＡＡＣＣＴＧＡＡＧＡＴＧＴＡＧＣＡＧＡＴＴＡＴＴＴＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＡＧＴＴＡＣＡＧＣＴＴＴＣＣＧＣＴＣＡＣＧＴＴＣＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＣＡＡＧＣＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＡ
３５９	ＺＮＲＦ３－３００（ＶＨタンパク質）	ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＥＲＳＭＫＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＮＹＧＭＡＷＶＲＱＡＰＴＫＧＬＥＷＶＡＴＩＮＳＤＧＳＧＴＹＹＲＧＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡＲＮＴＬＹＬＥＭＮＳＬＲＳＤＤＴＡＴＹＹＣＴＲＧＲＩＬＲＩＩＴＹＦＤＹＷＧＱＧＶＭＶＴＶＳＳ
３６０	ＺＮＲＦ３－３００（ＶＬタンパク質）	ＤＩＱＭＴＱＳＰＡＳＬＳＡＳＶＧＥＴＶＳＩＥＣＬＡＳＥＤＩＡＮＤＬＡＷＹＱＱＫＳＧＫＳＰＱＶＬＩＹＡＡＳＲＶＱＤＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＲＹＳＬＲＩＳＤＭＱＰＥＤＶＡＤＹＦＣＱＱＳＹＳＦＰＬＴＦＧＳＧＴＫＬＥＩＫ
３６１	ＺＮＲＦ３－３０１（ＶＨ　ＤＮＡ）	ＣＡＧＧＴＡＣＡＧＣＴＧＡＡＧＧＡＧＴＣＡＧＧＡＣＣＴＧＧＧＣＴＧＧＴＧＣＡＧＣＣＣＴＣＡＣＡＧＡＣＣＣＴＧＴＣＣＣＴＣＡＣＣＴＧＣＡＣＴＧＴＣＴＣＴＧＧＧＴＴＣＴＣＡＣＴＡＡＣＣＡＧＣＴＡＣＡＧＴＧＴＡＣＡＣＴＧＧＧＴＴＣＧＣＣＡＧＣＡＣＴＣＡＧＧＡＡＡＧＡＧＴＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＧＧＧＡＡＧＡＡＴＡＴＧＧＡＧＴＧＡＴＧＧＡＧＡＣＡＣＡＴＣＡＴＡＴＡＡＴＴＣＡＧＣＧＴＴＣＡＣＡＴＣＣＣＧＡＣＴＧＡＧＣＡＴＣＡＧＣＡＧＧＧＡＣＡＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＣＡＡＧＴＴＴＴＣＴＴＡＡＡＡＡＴＧＡＡＣＡＧＴＣＴＣＣＡＡＡＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣＡＧＧＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＧＡＣＡＧＡＴＣＧＧＧＧＴＧＧＧＡＧＣＣＣＴＴＴＣＴＴＴＧＡＴＴＡＴＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＡＧＴＣＡＴＧＧＴＣＡＣＡＧＴＣＴＣＣＴＣＡ
３６２	ＺＮＲＦ３－３０１（ＶＬ　ＤＮＡ）	ＣＡＧＴＴＴＧＴＧＣＴＴＡＣＴＣＡＧＴＣＡＡＡＣＴＣＴＧＴＧＴＣＴＡＣＧＡＡＴＣＴＣＧＧＡＡＧＣＡＣＡＧＴＣＡＡＡＣＴＧＴＣＴＴＧＣＧＡＧＣＧＣＡＧＣＡＴＴＧＧＴＡＡＣＡＴＴＧＧＡＡＧＣＡＡＴＴＡＴＧＴＧＡＡＴＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＴＡＴＧＡＧＧＧＡＡＧＡＴＣＴＣＣＣＡＣＣＡＣＴＡＴＧＡＴＴＴＡＴＡＡＧＴＴＴＧＡＴＣＡＧＡＧＡＣＣＴＧＡ

配列番号	説明	配列
		TGGAGTTCCTGACAGGTTCTCTGGCTCCATTGAC AGATCTTCCAATTCAGTCCTCCTGACAATCAATA ATGTGCAGACTGAAGATGAAGCTGACTACTTCTG TCAGTCTTACAGTAGTGATATGTATATTTTCGGC GGTGGAACCAAGCTCACTGTCCTA
363	ZNRF3－301（VHタンパク質）	QVQLKESGPGLVQPSQTLSLTCTVSGFSLTSYSV HWVRQHSGKSLEWMGRIWSDGDTSYNSAFTSRLS ISRDTSKSQVFLKMNSLQTEDTGTYYCDRSGGSP FFDYWGQGVMVTVSS
364	ZNRF3－301（VLタンパク質）	QFVLTQSNSVSTNLGSTVKLSCERSIGNIGSNYV NWYQQYEGRSPTTMIYKFDQRPDGVPDRFSGSID RSSNSVLLTINNVQTEDEADYFCQSYSSDMYIFG GGTKLTVL
365	ZNRF3－305（VH DNA）	GAGGTCCTGCTGCAGCAGTCAGGCGCTGAGCTTG TGAGACCTGGGTCCTCAGTCAAGATTTCTTGCAA GACTTCTGGCTACACCTTTACAGATTACTATTTG CACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGAACAGGGCCTGG TATGGATAGGACGGATTAATCCTATAAATGGAAA AACTGTTTGTATAGAGAAGTTCAAAACCAAGGCC ACACTGACTGCAGATAAATCGTCCAACACAGCCT ACATGGAACTCAGCAGCCTGACATCTGAAGACAC CGCAACCTATTTTTGTACTAGAGGAGGGCTTGCT TACTGGGGCCAAGGCACTCTGGTCACTGTCTCTT CA
366	ZNRF3－305（VL DNA）	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCGTCCCTGC CTGCATCTCTGGGAGAGAGAGTCACCATCAGTTG TAGAGCAAGTCAGGGTATTAGCAATAATTTAAAC TGGTATCAGCAGAAACCAGATGGAACGATTAAAC CCCTGATCTACTACACATCCAATTTACAATCTGG TGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGATTATTCTCTCACCATCGGCAGCCTTGAGC CTGAAGATTTTACAATGTATTACTGCCAACAGGA TGCTAGTTTTCCTCCCACGTTTGGAGCTGGGACC AAGCTGGAACTGAAA
367	ZNRF3－305（VHタンパク質）	EVLLQQSGAELVRPGSSVKISCKTSGYTFTDYYL HWVKQRPEQGLVWIGRINPINGKTVCIEKFKTKA TLTADKSSNTAYMELSSLTSEDTATYFCTRGGLA YWGQGTLVTVSS
368	ZNRF3－305（VLタンパク質）	DIQMTQSPSSLPASLGERVTISCRASQGISNNLN WYQQKPDGTIKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGSG TDYSLTIGSLEPEDFTMYYCQQDASFPPTFGAGT KLELK
369	ZNRF3－312（VH DNA）	CAGGTACAACTGCAGCAGTCTGGAGCTGAGTTGG TGAAGCCTGGGGTCTTCAGTGAAGATGTCCTGCAA GGCTTCTGGCTACAGTTTCACCACCTACTATATC TATTGGATAAATCAGAGGCCTGGACAGGGCCTTG AGTGGATTGGGCGTATTGGTCTTGGAAGTGGAGA TACTGATTACAATGAGAAATTCAAGGGCAAGGCC

配列番号	説明	配列
		ACATTTACTGTAGACAAATTTTCCAACACAGCCT ACCTGCAACTCAGCAGCCTGACACCTGAGGACAC TGCGGTCTATTACTGTGCAAGATGGGACTACGGG TATAGGGGGTTTGCTTACTGGGGCCAGGGCACTC TGGTCACTGTCTCTTCA
370	ZNRF3－312（VL DNA）	GATGTTGTGATGACACAAACTCCAGTCTCCCTGT CTGTCAGCCTTGGAGGTCAAGTCTCTATCTCTTG CCGGTCTAGTCAGAGCTTTGTACACAGTGATGGA AATACCTATTTGAATTGGTACCTGCAGACGCCCG GCCAATCTCCACAACTCCTCATCTATAAGGTTTC CAACCGATTATCTGGGGTCCCAGATAGGTTCAGT GGTAGTGGTTCAGGGACATATTTCACCCTCAAGA TCAGCAGAGTCGAGCATGATGATTTGGGAGTTTA TTACTGCGGCCAGGCTTCAAAAATTCCGCTCACG TTCGGTTCCGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
371	ZNRF3－312（VHタンパク質）	QVQLQQSGAELVKPGSSVKMSCKASGYSFTTYYI YWINQRPGQGLEWIGRIGLGSGDTDYNEKFKGKA TFTVDKFSNTAYLQLSSLTPEDTAVYYCARWDYG YRGFAYWGQGTLVTVSS
372	ZNRF3－312（VLタンパク質）	DVVMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSSQSFVHSDG NTYLNWYLQTPGQSPQLLIYKVSNRLSGVPDRFS GSGSGTYFTLKISRVEHDDLGVYYCGQASKIPLT FGSGTKLEIK
373	ZNRF3－314（VH DNA）	CAGGTGCAGCTGAAGGAGTCAGGACCTGGCCTTG TGCAGCCCTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGCAA TGTCTCTGGTTTCTCATTTAACTACTATAATGTA CACTGGGTTCGACAGCCTCCAGGAAAGGGTCTGG AGTGGTTGGGAGTAATCTGGAGTGGTGGAAACAC AGATTACAATTCAGCTCTCAAACCCCGACTGCGC ATCAGCAGGGACACCTCCAAGAGCCAAGTTTTCT TAACATTGAACAGTCTGCAGACTGAGGACACAGG CATTTACTATTGTAACAGAATGTGGGGCTATGGG TATAACCCCTTTGATTACTGGGGCCAAGGAGTCA TGGTCACAGTCTCCTCA
374	ZNRF3－314（VL DNA）	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCGTCATTTCTGT CTGCATCTCTTGGAAACAACATCACCATCACTTG CCATGCCAGTCAGGACATCAAGGGTTGGTTAGCC TGGTACCAACAAAAGTCAGGGAATGCTCCTGAAC TGTTGATTTATAAGACATCTAGCCTGCAATCAGG GGTTCCATCAAGATTCAGTGGCAGCGGATCTGGA ACAGAATATGTTCTCACTATCAGCAACCTACAGC CTGACGATATTGCCACTTATTACTGTCAGCTTTA TCACAGCTTTCCATTCACGTTCGGCTCAGGGACG AAGTTGGAAATAAAA
375	ZNRF3－314（VHタンパク質）	QVQLKESGPGLVQPSQTLSLTCNVSGFSFNYYNV HWVRQPPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNSALKPRLR ISRDTSKSQVFLTLNSLQTEDTGIYYCNRMWGYG YNPFDYWGQGVMVTVSS

配列番号	説明	配列
３７６	ＺＮＲＦ３－３１４（ＶＬタンパク質）	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＦＬＳＡＳＬＧＮＮＩＴＩＴＣＨＡＳＱＤＩＫＧＷＬＡＷＹＱＱＫＳＧＮＡＰＥＬＬＩＹＫＴＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＹＶＬＴＩＳＮＬＱＰＤＤＩＡＴＹＹＣＱＬＹＨＳＦＰＦＴＦＧＳＧＴＫＬＥＩＫ
３７７	ＺＮＲＦ３－３２２（ＶＨ　ＤＮＡ）	ＧＡＧＧＴＧＣＡＣＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＧＧＧＡＧＧＣＣＴＡＧＴＧＣＡＧＣＣＴＧＧＡＡＧＧＴＣＴＣＴＧＡＣＡＣＴＡＴＣＣＴＧＴＧＴＴＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＡＣＡＴＴＣＡＡＴＡＡＣＴＧＧＴＧＧＡＴＧＡＣＣＴＧＧＡＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＴＧＣＡＴＣＣＡＴＴＴＣＴＣＡＣＡＣＴＧＧＴＧＧＴＡＧＣＡＣＣＴＣＣＴＡＴＣＣＡＧＡＣＴＣＴＧＴＧＡＡＧＧＧＣＣＧＴＴＴＣＡＣＴＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＴＡＡＴＧＣＡＡＡＡＡＧＴＡＣＣＣＴＡＴＡＣＣＴＧＣＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＧＧＴＣＴＧＡＣＧＡＴＡＣＧＧＣＣＡＣＴＴＡＴＴＡＣＴＧＴＡＣＡＡＧＡＴＧＧＧＧＡＣＣＣＡＴＡＣＴＡＣＧＧＧＧＣＴＴＴＧＡＴＴＡＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＡＧＴＣＡＴＧＧＴＣＡＣＡＧＴＣＴＣＣＴＣＡ
３７８	ＺＮＲＦ３－３２２（ＶＬ　ＤＮＡ）	ＧＡＴＧＴＴＧＴＧＣＴＧＡＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＣＣＣＡＣＴＴＴＡＴＣＧＧＣＴＡＣＣＡＴＴＧＧＡＣＡＡＴＣＣＧＴＣＴＣＣＡＴＣＴＣＴＴＧＣＡＧＧＴＣＡＡＧＴＣＡＧＡＧＴＣＴＣＴＴＡＣＡＴＡＴＴＡＡＴＧＧＡＡＡＣＡＣＣＴＡＴＧＴＡＡＡＴＴＧＧＴＴＧＧＴＡＣＡＧＡＧＧＣＣＡＧＧＣＣＡＡＣＣＴＣＣＡＣＡＡＣＴＴＣＴＡＴＴＴＴＡＴＴＴＧＧＴＡＴＣＣＡＧＡＣＴＧＧＡＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＣＡＡＣＡＧＧＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＧＴＣＡＧＧＡＡＣＴＧＡＴＴＴＣＡＣＡＣＴＣＡＡＡＡＴＣＡＧＴＧＧＡＧＴＡＧＡＧＧＣＴＧＡＧＧＡＴＴＴＧＧＧＧＡＧＴＴＴＡＴＴＡＣＴＧＣＧＴＧＣＡＡＡＧＴＡＣＣＣＡＴＧＣＴＣＣＴＣＣＧＡＣＧＴＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＣＡＣＣＡＡＧＣＴＧＧＡＡＴＴＧＡＡＡ
３７９	ＺＮＲＦ３－３２２（ＶＨタンパク質）	ＥＶＨＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＲＳＬＴＬＳＣＶＡＳＧＦＴＦＮＮＷＷＭＴＷＩＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＳＩＳＨＴＧＧＳＴＳＹＰＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＳＴＬＹＬＱＭＴＳＬＲＳＤＤＴＡＴＹＹＣＴＲＷＧＰＩＬＲＧＦＤＹＷＧＱＧＶＭＶＴＶＳＳ
３８０	ＺＮＲＦ３－３２２（ＶＬタンパク質）	ＤＶＶＬＴＱＴＰＰＴＬＳＡＴＩＧＱＳＶＳＩＳＣＲＳＳＱＳＬＬＨＩＮＧＮＴＹＶＮＷＬＶＱＲＰＧＱＰＰＱＬＬＦＹＬＶＳＲＬＥＳＧＶＰＮＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＧＶＥＡＥＤＬＧＶＹＹＣＶＱＳＴＨＡＰＰＴＦＧＧＧＴＫＬＥＬＫ
３８１	ＺＮＲＦ３－３２９（ＶＨ　ＤＮＡ）	ＧＡＧＧＴＡＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＡＧＧＡＧＧＣＴＴＡＧＴＧＣＡＧＣＣＴＧＧＡＡＡＧＴＣＣＣＴＧＡＡＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴＴＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＡＣＡＴＴＣＡＧＴＡＧＣＣＡＴＧＧＣＡＴＧＣＡＣＴＧＧＡＴＡＣＧＣＣＡＡＧＣＴＣＣＡＧＧＡＡＡＧＧＧＧＣＴＡＧＡＴＴＧＧＧＴＴＧＣＡＴＡＣＡＴＴＡＧＴＡＡＴＡＡＣＡＧＣＧＧＴＡＣＡＡＴＣＴＡＴＴＣＡＧＣＣＧＣＴＧＴＧＡＧＧＧＧＣＣＧＧＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＴＴＣＡＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＴＧＴＴＣＣＴＡＣＡＡＣＴＣＡＡＣＡＧＴＣＴＧＡＡＧＴＣＴＧＡＡＧＡＣＡＣＴＧＣＣＡＴＣＴＡＴＴＡＣＴＧＴＧＣＡＡＧＡＧＧＧＴＴＡＴＡＡＣＴＡＣＣＣＧＧＧＡＧＣＴＴＡＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＣＡＣＴＣＴＧＧＴＣＡＣＴＧＴＣＴＣＴＴＣＡ
３８２	ＺＮＲＦ３－３２９（ＶＬ　ＤＮＡ）	ＧＡＴＡＴＴＣＡＡＧＴＧＡＣＴＣＡＡＴＣＴＣＣＡＴＣＣＴＣＣＣＴＣＴＴＧＧＣＡＴＣＴＣＴＡＧＧＡＧＡＧＡＧＡＧＴＣＡＣＴＡＴＣＡＣＡＴＧＣＣＡＧＡＣＡＡＧＴＣＡＧＡＧＣＡＴＴＡＧＡＡＡＴＴＡＣＣＴＡＡＡＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＡＣＡＡＧＴＴＣＣＣＡＴＡＣ

配列番号	説明	配列
		TCTTGATCTATTATGCAACCAGTTTGCAGACTGA CATGCCATCAAGGTTCAGTGGCCAATATTCTGGG AGAAGTTTCACTCTCACCATCACTAGCCTGGAGC CAGAAGACATTGCAAATTATTTTTGTCTGCAGCA TTACAGTGTTCCGTACACGTTTGGAGCTGGGACC AAGCTGGAACTGAAA
383	ZNRF3－329（VHタンパク質）	EVQLVESGGGLVQPGKSLKLSCSASGFTFSSHGM HWIRQAPGKGLDWVAYISNNSGTIYSAAVRGRFT ISRDNSKNTLFLQLNSLKSEDTAIYYCARGYNYP GAYWGQGTLVTVSS
384	ZNRF3－329（VLタンパク質）	DIQVTQSPSSLLASLGERVTITCQTSQSIRNYLN WYQQKPGQVPILLIYYATSLQTDMPSRFSGQYSG RSFTLTITSLEPEDIANYFCLQHYSVPYTFGAGT KLELK
385	ZNRF3－35（VH DNA）	GAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAG TGCAGCCTGGAAGGTCCATGAAACTCTCCTGTGC AGCCTCAGGATTCACTTTCAGTAACTATTACATG GCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAAGGAAGGGTCTGG AGTGGGTCGCATCCATTAGTACTGGTGGTGGTAA CACTTACTATCGAGAATACGTGAGGGGCCGATTC ACTATCTCCAGAGATAATGCAAAAAGCACCCTAT ATCTGCAAATGGACAGTCTGAGGTCTGAGGAAAC GGCCACTTATTACTGTGCAAGACATTCGGGGGGT ATAATCCGGGCCCGGGGTCACTACTTTGATTACT GGGGCCAAGGAGTCATGGTCACAGTCTCCTCA
386	ZNRF3－35（VL DNA）	GACATCCAGATGACACAGTCTCCAGCTTCCCTGT CTGCATCTCTTGGAGAAATTGTCTCCATCGAATG TCTAGCAAGTGAGGGCATTTCCAATGATTTAGCG TGGTATCAGCAGAAGTCAGGGAAATCTCCTCAGG TCCTGATCTCTGCTGCAAGTAGGTTGCAAGACGG GGTCCCATCACGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGC ACACGGTATTCTCTCAAGATCAGCGGCATGCAAC CTGAAGACGAAGCAGATTATTTCTGTCAACAGAG TTACACGTATCCGTACACGTTTGGAGCTGGGACC AAGCTGGAACTGAAA
387	ZNRF3－35（VHタンパク質）	EVQLVESGGGLVQPGRSMKLSCAASGFTFSNYYM AWVRQAPRKGLEWVASISTGGGNTYYREYVRGRF TISRDNAKSTLYLQMDSLRSEETATYYCARHSGG IIRARGHYFDYWGQGVMVTVSS
388	ZNRF3－35（VLタンパク質）	DIQMTQSPASLSASLGEIVSIECLASEGISNDLA WYQQKSGKSPQVLISAASRLQDGVPSRFSGSGSG TRYSLKISGMQPEDEADYFCQQSYTYPYTFGAGT KLELK
389	ZNRF3－55（VH DNA）	GAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAG TGCAGCCTGGAGGGTCCCTGAAACTCTCCTGTGC AGCCTCAGGATTCACTTTCAGTAACTATGACATG GCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAACGAGGGGTCTGG AGTGGGTCGCTTCCATTAGTCCTGGTGGTGGAAA

配列番号	説明	配列
		AACTTACTATCGAGACTCCGTGAAGGGCCGACTC ACTATCTCCAGAAACAATGCAGAAAATACCCAAT ACCTGCAAATTGACAGTCTGAGGTCTGAAGACAC GGCCACTTATTACTGTTCAAGACTCGGTCCGGCA TACTCCGGAGAATGGTTTGCTTACTGGGGCCAAG GCACTCTGGTCACTGTCTCTTCA
390	ZNRF3－55（VL DNA）	GACACTGTGCTGACCCAGTCTCCTGCTTTGACTG TGTCTCCAGGAGACAAAATTACCATCTCCTGTAG GGCCAGTGAAGGTGTCAATACACGTATACACTGG TACCAACAGAAATCAGGACAGCAACCCAAACTCC TCATCTACGGTGCATCCAACTTAGATTCTGGAGT CCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTTTGGGACA GACTTTACCCTCACCATCGATCCTGTTGAGGCTA GTGATACTGCCACCTATTTCTGTCAGCAGAGTTG GAATGTTCCGCACACGTTTGGAGGTGGGACCAAA CTGGAACTGAAA
391	ZNRF3－55（VHタンパク質）	EVHLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYDM AWVRQAPTRGLEWVASISPGGGKTYYRDSVKGRL TISRNNAENTQYLQIDSLRSEDTATYYCSRLGPA YSGEWFAYWGQGTLVTVSS
392	ZNRF3－55（VLタンパク質）	DTVLTQSPALTVSPGDKITISCRASEGVNTRIHW YQQKSGQQPKLLIYGASNLDSGVPDRFSGSGFGT DFTLTIDPVEASDTATYFCQQSWNVPHTFGGGTK LELK
393	ZNRF3－6（VH DNA）	GAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGCTTAG TGCCGCCTGGAAAGTCCCTGAAACTCTCCTGTTC AGCCTCTGGATTCCCATTCAGTAACTATGGCATG CACTGGATTCGCCAAGCTCCAGGAAAGGGGCTTG ATTGGGTTGGATACATTAGTAGTAATAGTGGTAC AATCTATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGGTTCACC ATCTCCAGAGACAATGCAAAGAACACCCTGTACC TGCTAATCAACAGTCTGAAGTCTGAAGACACTGC CATGTATTACTGTGCAAGAGGTTATTTTGATGGT TATTATCGTTTCTGGGGCCAAGGAGTCATGGTCA CAGTCTCCTCA
394	ZNRF3－6（VL DNA）	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATTCTCCCTGG CTGTGTCAGAAGGAGACATGGTCACTATAATGTG CAGGTCCAGTCAGAGTCTTCTATCCAGTGGAAAC CAAAAGAACTACTTGGCCTGGTACCAGCAGAAAC CAGGGCAGTCTCCTAAACTACTGATCTACCATGC ATCCACTAGACAATCAGGGGTCCCTGATCGCTTC ATAGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTGA CCATCAGCGATGTGCAGGCTGAAGACCTGGCAGA TTATTACTGCCTGCAGCATTACAGTTCTCCCACG TTCGGCTCAGGGACGAAGTTGGAAATAAAA
395	ZNRF3－6（VHタンパク質）	EVQLVESGGGLVPPGKSLKLSCSASGFPFSNYGM HWIRQAPGKGLDWVGYISSNSGTIYADAVKGRFT ISRDNAKNTLYLLINSLKSEDTAMYYCARGYFDG

配列番号	説明	配列
		YYRFWGQGVMVTVSS
396	ZNRF3－6（VLタンパク質）	DIVMTQSPFSLAVSEGDMVTIMCRSSQSLLSSGNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYHASTRQSGVPDRFIGSGSGTDFTLTISDVQAEDLADYYCLQHYSSPTFGSGTKLEIK
397	ZNRF3－90（VH DNA）	GAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAAGGTCCATGAAGCTCTCCTGTGCAGCCTCAGGATTCACTTTCAGTAACTATTACATGGCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAAGGAAGGGTCTGGAGTGGGTCGCATCCATTACTACTGGTGGAACTAACACTTACTATCGAGACTCCGTGAGGGGCCGATTCACTATCTCCAGAGATAATGCAAAAAGCACCCTATACCTGCAAATGGACAGTCTGAGGTCTGAGGAAACGGCCACTTATTACTGTGCAAGACATTCGGGGGGTTTAATTCGGGCCCGGGGCCACTACTTTCATTACTGGGGCCAAGGAGTCATGGTCACAGTCTCCTCA
398	ZNRF3－90（VL DNA）	GACATCCAGATGACACAGTCTCCAGCTTCCCTGTCTGCATCTCTTGGAGAAATTGTCTCCATCGAATGTCTAGCAAGTGAGGGCATTTCCAATGATTTAGCGTGGTATCAGCAGAAGTCAGGGAAATCTCCTCAGGTCCTGGTCTATGCTGCAAGTAGGTTGCAAGACGGGGTCCCATCACGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGCACACGGTATTCTCTCAAGATCAGCGGCATGCAACCTGAAGATGAAGCAGATTATTTCTGTCAACAGAGTTACACGTATCCGTACACGTTTGGAGCTGGGACCAAGCTGGAACTGAAA
399	ZNRF3－90（VHタンパク質）	EVQLVESGGGLVQPGRSMKLSCAASGFTFSNYYMAWVRQAPRKGLEWVASITTGGTNTYYRDSVRGRFTISRDNAKSTLYLQMDSLRSEETATYYCARHSGGLIRARGHYFHYWGQGVMVTVSS
400	ZNRF3－90（VLタンパク質）	DIQMTQSPASLSASLGEIVSIECLASEGISNDLAWYQQKSGKSPQVLVYAASRLQDGVPSRFSGSGSGTRYSLKISGMQPEDEADYFCQQSYTYPYTFGAGTKLELK
401	RNF43－1（VHタンパク質）	QSVEESGGRLVTPGTPLILTCTVSGIDLSRYNMNWVRQAPGKGLEYIGYIYYGTGTTYYASWVKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCASGDFWGPGTLVTVSS
402	RNF43－1（VLタンパク質）	DIVMTQTPASVEAAVGGTVTINCQASQSISSYLAWYQQKPGQPPKLLIYYASNLESGVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECADAATYYCQAYYSSITGWAFGGGTEVVVK
403	RNF43－24（VHタンパク質）	QEQLVESGGGLVQPGESLTLSCKASGFSFSTGYDMCWVRQAPGKGLEWIGCIGTSSGDTGYASWAKGRFTISKASSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARGFSLWGPGTLVTVSS
404	RNF43－24（VLタンパ	AQVLTQTASPVSAAVGGTVTINCQSSQSVYSNNRLGWYQQKPGQPPRLLIYQTSKLASGVPSRFRGSG

配列番号	説明	配列
	ク質）	SGTQFTLTISDLECDDAATYYCLGIYDCSSADCTAFGGGTEVVVK
405	RNF43－8（VHタンパク質）	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYAMAWVRQAPGEGLEWIGTINRAGNTYYASWAKGRFTISKTSTTVDLKVTSPTTEDTATYFCARSLYSTNNLWGPGTLVTVSS
406	RNF43－8（VLタンパク質）	AIVMTQTPSSKSVPVGGTVTISCQASESLYDNDDLSWFQQKPGQPPKLLIYQASSLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISDVVCGDAATYYCAGYAGSSTDGVAFGGGTEVVVK
407	RNF43－12（VHタンパク質）	QEQLVESGGGLVKPGASLTLTCKASGFSLSNGDVMCWVRQAPGKGLEWIGCIGISNNDRAAYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQTTSLTAADSATYFCARYLASEYYNLWGPGTLVTGSS
408	RNF43－12（VLタンパク質）	AYDMTQTPASVEAAVGGTITINCQASESISSWLAWYQQKPGQPPKLLIYKASTLASGVSSRFEGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYCQQGASWSNVENTFGGGTEVVVK
409	RNF43－20（VHタンパク質）	REQLVESGGGLVQPEGSLTLTCKASGFDFSSNVMCWVRQAPGKGLEWIGCIYTGSGSTAYASWAKGRFTITRSTSLNTVTLQMTSLTAADTATYFCARYVSGGEYYNLWGPGTLVTVSS
410	RNF43－20（VLタンパク質）	ALVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSISSYLNWYQQKPGQPPKLLIYKASTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDLECADAATYYCQQGSSWNSIENIFGGGTEVVVK
411	RNF43－11（VHタンパク質）	QEQLVESGGGLVQPEGSLTLTCKASGFDFSSNVMCWVRQAPGKGLEWIGCIYTGSSGSTYYASWAKGRFTITRSTSLNTVTLQMTSLTAADTATYFCARYVSGGEYYNLWGPGTLVTVSS
412	RNF43－11（VLタンパク質）	ALVMTQTPASVEAAVGGTVTINCQASESISNWLAWYQQKPGQPPKLLIYKASTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDLECADAATYYCQQGSSWINIEDVFGGGTEVVVK
413	RNF43－23（VHタンパク質）	QEQVVESGGGLVQPEGSLTLTCKGSGFDFSGNVLCWVRQAPGKGLEWIGCIATGIGSTAYASWAKGRFTITRGTSLNTVDLKMTSLTAADTATYFCARYVSGSEYYNFWGPGTLVTVSS
414	RNF43－23（VLタンパク質）	AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSISSFLAWYQQKPGQPPMLLIYKASTLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISGVECADAATYYCQQGYSWNGVDNTFGGGTEVVVK
415	RNF43－6（VHタンパク質）	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSAFGMNWVRQAPGKGLEWIGYISAGGSAVYPNWAEGRFTISKASTTVTLKMTSLTTEDTATYFCVRGGYVGSTNSLWGPGTLVTVSS
416	RNF43－6（VLタンパク	AAVLTQTPSPVSAAVGGTVSISCQSSKSVHNNNWLAWYQQKPGQPPKLLIYGASTLASGVPSRFKGSG

配列番号	説明	配列
	質）	SGTQFTLTISDVQCDDAATYYCSGGYSSIIDNGF GGGTDVVVE
417	RNF43－5（VHタンパク質）	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLNTYAMG WVRQAPGKGLEWIGTIGSSGSTYYATWAKGRFTV SKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCVRGADGLNYY PIWGPGTLVTVSL
418	RNF43－5（VLタンパク質）	AQVLTQTPSSVSAAVGGTVTINCQASQSVYNNKN LAWYQQKPGQPPKLLIYDASDLASGVSSRFKGSG SGTQFTLTISGVQCDDAATYYCQGEFNCDKGDCN AFGGGTEVVVK
419	RNF43－15（VHタンパク質）	QEQLEESGGDLVKPGASLTLTCTASRFSFSNDDV ICWVRQAPGKGLEWIGCIATINGNTAYATWAKGR FTSSKTSSTTVTLQMTRLTAADTATYFCARWDTG SEHVTLWGPGTLVTVSS
420	RNF43－15（VLタンパク質）	AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSISSYLA WYQQKPGQPPKPLIYEASKLASGVPSRFSGSGSG TQFTLTISGVQCADAATYYCQQGASWSNVDNVFG GGTEVVVK
421	RNF43－2（VHタンパク質）	QSLEESGGDLVKPGASLTLTCTASGFSFSSSYYM CWVRQAPGKGLELIGCGFTGRHYTYYASWAKGRF TISKSSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARKSGSD YDYFDLWGPGTLVTVSS
422	RNF43－2（VLタンパク質）	AYDMTQTPASVEAVVGGTVTIKCQASQSINSWLS WYQQKPGQRPKLLIYRASTLASGVSSRFKGSGSG TEFTLTISDLECADAATYYCQQGYVSSNINNVFG GGTEVVVK
423	RNF43－16（VHタンパク質）	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFFLSSYYMS WVRQAPGKGLEWIGYIYAGSGSTYYASWAKGRFT ISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCVRDINGGDY GMDPWGPGTLVTVSS
424	RNF43－16（VLタンパク質）	DIVMTQTPASVSAAVGGTVTIKCQASESIDSGLA WYQQKPGQRPKLLIYAASNLASGVSSRFKGSGSG TEYSLTISGVQCDDAATYYCQCTYGSVTSNTYGI AFGGGTEVVVK
425	RNF43－14（VHタンパク質）	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSSYAMG WVRQAPGKGLEYIGFIYASGSTYYASWAKGRFTI SKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARDSSETINY FNIWGPGTLVTVSL
426	RNF43－14（VLタンパク質）	NIVMTQTPSPVSGAVGGTVTIKCQASQSISNWLA WYQQKPGQPPKVLIYRASTLASGVSSRFKGSGSG TEFTLTISDLECADAATYYCQQGYYISYLDNAFG GGTEVVVK
427	RNF43－17（VHタンパク質）	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTGSGFSLSNYAMG WVRQAPGKGLEYIGIIYASGSTWYASWAKGRFTI SKTSTTVDLKITSPATEDTATYFCCRDATTTYDR LDLWGQGTLITVSS
428	RNF43－17（VLタンパ	AFELTQTPSSVEAAVGGTVTIKCQASQSISKWLA WYQQKPGQPPKLLIYRASTLPSGVPSRFKGSGSG

配列番号	説明	配列
	ク質）	TEFTLTISGVECADAATYYCQQGYSVTNLDEAFG GGTEVVVK
429	RNF43－22（VHタンパク質）	QEQLEESGGDLVKPGASLTLTCTASGFSVSNSYY MCWVRQAPGKGLEWIACINTGSSGSTYYASWAKG RFTISKTSSTTVTLQMTTLTAADTATYFCARGYA GYAGYGQFNLWGPGTLVTVSS
430	RNF43－22（VLタンパク質）	AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSISSYLA WYQQKPGQRPKVLIYDVSKLASGVPSRFKGSGSG TQFTLTISGVECADAATYYCQQGYSMSNVDNTFG GGTEVVVK
431	RNF43－9（VHタンパク質）	QSLEESGGDLVQPEGSLTLTCTASGFSFSSSCYM CWVRQAPGKGLEWIACINTGSSGSTYYASWAKGR FTISKTSSTTVTLQMTILTAADTATYFCARGYAG YTGYGQFNLWGPGTLVTVSS
432	RNF43－9（VLタンパク質）	QIVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSISNYLA WYQQKPGQRPKLLIYDASKLASGVPSRFKGSGSG TQFTLTISGVECADAATYYCQQGYTMNNVDNAFG GGTEVVVK
433	RNF43－21（VHタンパク質）	QSLEESGGDLVKPGASLTLTCTASGFSFSSSYYM CWVRQAPGKGLEWIACIYAGSSGSTYYASWAKGR FTVSKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARYTYG SGSDSYFNLWGPGTLVTVSS
434	RNF43－21（VLタンパク質）	AYDMTQTPASVEAAVGGTVTIQCQASQSIGSYLA WYQQKPGQPPKLLIYRASTLSSGVPSRFKGSGSG TQFTLTISDLECADAATYYCQQGYSITNLDNGFG GGTEVVVK
435	RNF43－13（VHタンパク質）	QSLEESGGGLVKPGGTLTLTCKASGIDFSGYYYM CWVRQAPGKGLEWIACIYTTSGSAWYASWAKGRF TISITTSLNTVTLQMTSLTATDTATYFCVRYANY GGYNYPEFGVLWGPGTLVTVSS
436	RNF43－13（VLタンパク質）	AYDMTQTPASVEVAVGATVTIKCQASEDIYNLLA WYQQKPGQPPKLLIYRASKLASGVPSRFSGSGSG TEFTLTISSVQCDDAATYYCQQGYSISNVENPFG GGTEVVVK
437	RNF43－19（VHタンパク質）	QQQLEESGGGLVKPGGTLTLTCKASGIDFSTYYY MCWVRQAPGKGLEWIACIYTGDGNTYYASWAKGR FTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARDLAG SSYYSGYYFKLWGPGTLVTVSS
438	RNF43－19（VLタンパク質）	DVVMTQTPASVSEPVGGTVTIKCQASQSIGSNLA WYQQKPGQPPKLLIYSVSNLASGVSSRFKGSRSG TEYTLTISDLECADAATYYSQSGYYGSTYAFGGG TEVVVK
439	ZNRF3－331（VHタンパク質）	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYAMG WVRQAPGKGLEWIGIIYAGDTTYYASWAKGRFTI SETSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARKSDDDSDS YLLWGPGTLVTVSS
440	ZNRF3－331（VLタン	AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSISSYLN WYQQKRGQPPKLLIYDASTLASGVPSRFSGSGSG

配列番号	説明	配列
	パク質）	TEFTLTISGVQCDDAATYYCQQGWSSTNIDNIFG GGTEVVVK
４４１	ＺＮＲＦ３－３３３（ＶＨタンパク質）	QSLEESGGGLVQPEGSLTLTCTASGIDFSARSYM CWVRQAPGKGLEWVACIYTGSSGSTYYANWAKGR FTISKTSSTTVTLRMTSLTAADTATSYFCARGAYV GYGFAAYFTLWGPGTLVTVSS
４４２	ＺＮＲＦ３－３３３（ＶＬタンパク質）	DIVMTQTPASVEAAVGGTVTINCQASQSISSYLA WYQQKPGQPPKLLIYYASNLESGVPSRFKGSGSG TQFTLTISDLECADAATYYCQAYYSSITGWAFGG GTEVVVK
４４３	ＺＮＲＦ３－３３２（ＶＨタンパク質）	QSLEESGGGLVQPEGSLTLTCTASGIDFSTRNYM CWVRQAPGKGLEWVGCIYTSSGGTYYASWVNGRF TISKTSSTTVTLRMTSLTAADTATYFCARGGYVG YGYATYFNLWGPGTLVAVSS
４４４	ＺＮＲＦ３－３３２（ＶＬタンパク質）	DVVMTQTPASVSEPVGGTVTIKCQASQSISSYLS WYQQKPGQPPKLLIYYVSNLESGVPSRFKGSGSG TEFTLTISDLECADAATYYCQNYYSSSSGWAFGG GTEVVVK
４４５	ヒトＲＮＦ１３（Ｏ４３５６７；ＵＮＱ１６０５６）	MLLSIGMLMLSATQVYTILTVQLFAFLNLLPVEA GKYALADASLKMADPNRFRGKDLPVLGSDILAYN FENASQTFDDLPARFGYRLPAEGLKGFLINSKPE NACEPIVPPPVKDNSSGTFIVLIRRLDCNFDIKV LNAQRAGYKAAIVHNVDSDDLISMGSNDIEVLKK IDIPSVFIGESSANSLKDEFTYEKGGHLILVPEF SLPLEYYLIPFLIIVGICLILIVIFMITKFVQDR HRARRNRLRKDQLKKLPVHKFKKGDEYDVCAICL DEYEDGDKLRILPCSHAYHCKCVDPWLTKTKKTC PVCKQKVVPSQGDSDSDTDSSQEENEVTEHTPLL RPLASVSAQSFGALSESRSHQNMTESSDYEEDDN EDTDSSDAENEINEHDVVVQLQPNGERDYNIANT V
４４６	ヒトＲＮＦ４３（Ｑ６８ＤＶ７；ＵＮＱ９６７１）	MSGGHQLQLAALWPWLLMATLQAGKYALADASLK MADPNRFRGKDLPVLGSGFGRTGLVLAAAVESER SAEQKAIIRVIPLKMDPTGKLNLTLEGVFAGVAE ITPAEGKLMQSHPLYLCNASDDDNLEPGFISIVK LESPRRAPRPCLSLASKARMAGERGASAVLFDIT EDRAAAEQLQQPLGLTWPVVLIWGNDAEKLMEFV YKNQKAHVRIELKEPPAWPDYDVWILMTVVGTIF VIILASVLRIRCRPRHSRPDPLQQRTAWAISQLA TRRYQASCRQARGEWPDSGSSCSSAPVCAICLEE FSEGQELRVISCLHEFHRNCVDPWLHQHRTCPLC MFNITEGDSFSQSLGPSRSYQEPGRRLHLIRQHP GHAHYHLPAAYLLGPSRSAVARPPRPGPFLPSQE PGMGPRHHRFPRAAHPRAPGEQQRLAGAQHPYAQ GWGLSHLQSTSQHPAACPVPLRRARPPDSSGSGE SYCTERSGYLADGPASDSSSGPCHGSSSDSVVNC TDISLQGVHGSSSTFCSSLSSDFDPLVYCSPKGD PQRVDMQPSVTSRPRSLDSVVPTGETQVSSHVHY

配列番号	説明	配列
		HRHRHHHYKKRFQWHGRKPGPETGVPQSRPPIPR TQPQPEPPSPDQQVTRSNSAAPSGRLSNPQCPRA LPEPAPGPVDASSICPSTSSLFNLQKSSLSARHP QRKRRGGPSEPTPGSRPQDATVHPACQIFPHYTP SVAYPWSPEAHPLICGPPGLDKRLLPETPGPCYS NSQPVWLCLTPRQPLEPHPPGEGPSEWSSDTAEG RPCPYPHCQVLSAQPGSEEELEELCEQAV
447	ヒトSYVN1（Q86TM6；UNQ222255）	MFRTAVMMAASLALTGAVVAHAGKYALADASLKM ADPNRFRGKDLPVLGSYYLKHQFYPTVVYLTKSS PSMAVLYIQAFVLVFLLGKVMGKVFFGQLRAAEM EHLLERSWYAVTETCLAFTVFRDDFSPRFVALFT LLLFLKCFHWLAEDRVDFMERSPNISWLFHCRIV SLMFLLGILDFLFVSHAYHSILTRGASVQLVFGF EYAILMTMVLTIFIKYVLHSVDLQSENPWDNKAV YMLYTELFTGFIKVLLYMAFMTIMIKVHTFPLFA IRPMYLAMRQFKKAVTDAIMSRRAIRNMNTLYPD ATPEELQAMDNVCIICREEMVTGAKRLPCNHIFH TSCLRSWFQRQQTCPTCRMDVLRASLPAQSPPPP EPADQGPPPAPHPPPLLPQPPNFPQGLLPPFPPG MFPLWPPMGPFPPVPPPPSSGEAVAPPSTSAAAL SRPSGAATTTAAGTSATAASATASGPGSGSAPEA GPAPGFPFPPPWMGMPLPPPFAFPPMPVPPAGFA GLTPEELRALEGHERQHLEARLQSLRNIHTLLDA AMLQINQYLTVLASLGPPRPATSVNSTEETATTV VAAASSTSIPSSEATTPTPGASPPAPEMERPPAP ESVGTEEMPEDGEPDAAELRRRRLQKLESPVAH
448	ヒトRNF130（Q86XS8；UNQ4694）	MSCAGRAGPARLAALALLLTCSLWPARAGKYALAD ASLKMADPNRFRGKDLPVLGSDNASQEYYTALIN VTVQEPGRGAPLTFRIDRGRYGLDSPKAEVRGQV LAPLPLHGVADHLGCDPQTRFFVPPNIKQWIALL QRGNCTFKEKISRAAFHNAVAVVIYNNKSKEEPV TMTHPGTGDIIAVMITELRGKDILSYLEKNISVQ MTIAVGTRMPPKNFSRGSLVFVSISFIVLMIISS AWLIFYFIQKIRYTNARDRNQRRLGDAAKKAISK LTTRTVKKGDKETDPDFDHCAVCIESYKQNDVVR ILPCKHVFHKSCVDPWLSEHCTCPMCKLNILKAL GIVPNLPCTDNVAFDMERLTRTQAVNRRSALGDL AGDNSLGLEPLRTSGISPLPQDGELTPRTGEINI AVTKEWFIIASFGLLSALTLCYMIIRATASLNAN EVEWF
449	ヒトRNF148（Q8N7C7；UNQ346666）	MSFLRITPSTHSSVSSGLLRLSIFLLLSFPDSNG GKYALADASLKMADPNRFRGKDLPVLGSKAIWTA HLNITFQVGNEITSELGESGVFGNHSPLERVSGV VALPEGWNQNACHPLTNFSRPKQADSWLALIERG GCTFTHKINVAAEKGANGVIIYNYQGTGSKVFPM SHQGTENIVAVMISNLKGMEILHSIQKGVYVTVI IEVGRMHMQWVSHYIMYLFTFLAATIAYFYLDCV WRLTPRVPNSFTRRRSQIKTDVKKAIDQLQLRVL

配列番号	説明	配列
		KEGDEELDLNEDNCVVCFDTYKPQDVVRILTCKH FFHKACIDPWLLAHRTCPMCKCDILKT
450	ヒトRNF149（Q8NC42；UNQ4467）	MAWRRREASVGARGVLALALLALALCVPGARGGK YALADASLKMADPNRFRGKDLPVLGSRALEWFSA VVNIEYVDPQTNLTVWSVSESGRFGDSSPKEGAH GLVGVPWAPGGDLEGCAPDTRFFVPEPGGRGAAP WVALVARGGCTFKDKVLVAARRNASAVVLYNEER YGNITLPMSHAGTGNIVVIMISYPKGREILELVQ KGIPVTMTIGVGTRHVQEFISGQSVVFVAIAFIT MMIISLAWLIFYYIQRFLYTGSQIGSQSHRKETK KVIGQLLLHTVKHGEKGIDVDAENCAVCIENFKV KDIIRILPCKHIFHRICIDPWLLDHRTCPMCKLD VIKALGYWGEPGDVQEMPAPESPPGRDPAANLSL ALPDDDGSDDSSPPSASPAESEPQCDPSFKGDAG ENTALLEAGRSDSRHGGPIS
451	ヒトLNX1－アイソフォーム2（Q8TBB；UNQ574）	MKALLLLVLPWLSPAGKYALADASLKMADPNRFR GKDLPVLGSNYIDNVGNLHFLYSELCKGASHYGL TKDRKRRSQDGCPDGCASLTATAPSPEVSAAATI SLMTDEPGLDNPAYVSSAEDGQPAISPVDSGRSN RTRARPFERSTIRSRSFKKINRALSVLRRTKSGS AVANHADQGRENSENTTAPEVFPRLYHLIPDGEI TSIKINRVDPSESLSIRLVGGSETPLVHIIIQHI YRDGVIARDGRLLPGDIILKVNGMDISNVPHNYA VRLLRQPCQVLWLTVMREQKFRSRNNGQAPDAYR PRDDSFHVILNKSSPEEQLGIKLVRKVDEPGVFI FNVLDGGVAYRHGQLEENDRVLAINGHDLRYGSP ESAAHLIQASERRVHLVVSRQVRQRSPDIFQEAG WNSNGSWSPGPGERSNTPKPLHPTITCHEKVVNI QKDPGESLGMTVAGGASHREWDLPIYVISVEPGG VISRDGRIKTGDILLNVDGVELTEVSRSEAVALL KRTSSSIVLKALEVKEYEPQEDCSSPAALDSNHN MAPPSDWSPSWVMWLELPRCLYNCKDIVLRRNTA GSLGFCIVGGYEEYNGNKPFFIKSIVEGTPAYND GRIRCGDILLAVNGRSTSGMIHACLARLLKELKG RITLTIVSWPGTFL
452	ヒトRNF128（Q8TEB7；UNQ8231）	MGPPPGAGVSCRGGCGFSRLLAWCFLLALSPQAP GSRGGKYALADASLKMADPNRFRGKDLPVLGSAE AVWTAYLNVSWRVPHTGVNRTVWELSEEGVYGQD SPLEPVAGVLVPPDGPGALNACNPHTNFTVPTVW GSTVQVSWLALIQRGGGCTFADKIHLAYERGASG AVIFNFPGTRNEVIPMSHPGAVDIVAIMIGNLKG TKILQSIQRGIQVTMVIEVGKKHGPWVNHYSIFF VSVSFFIITAATVGYFIFYSARRLRNARAQSRKQ RQLKADAKKAIGRLQLRTLKQGDKEIGPDGDSCA VCIELYKPNDLVRILTCNHIFHKTCVDPWLLEHR TCPMCKCDILKALGIEVDVEDGSVSLQVPVSNEI SNSASSHEEDNRSETASSGYASVQGTDEPPLEEH VQSTNESLQLVNHEANSVAVDVIPHVDNPTFEED

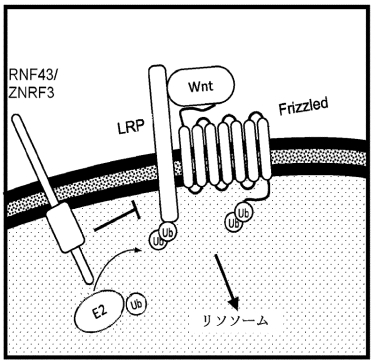
配列番号	説明	配列
		ETPNQETAVREIKS
453	ヒト（RNF133（Q8WVZ7；UNQ34667）	MHLLKVGTWRNNTASSWLMKFSVLWLVSQNCCRAGKYALADASLKMADPNRFRGKDLPVLGSSVVWMAYMNISFHVGNHVLSELGETGVFGRSSTLKRVAGVIVPPEGKIQNACNPNTIFSRSKYSETWLALIERGGCTFTQKIKVATEKGASGVIIYNVPGTGNQVFPMFHQAFEDVVVVMIGNLKGTEIFHLIKKGVLITAVVEVGRKHIIWMNHYLVSFVIVTTATLAYFIFYHIHRLCLARIQNRRWQRLTTDLQNTFGQLQLRVVKEGDEEINPNGDSCVICFERYKPNDIVRILTCKHFFHKNCIDPWILPHGTCPICKCDILKVLGIQVVVENGTEPLQVLMSNELPETLSPSEEETNNEVSPAGTSDKVIHVEENPTSQNNDIQPHSVVEDVHPSP
454	ヒトZNRF4（Q8WWF5；UNQ12510）	MPLCRPEHLMPRASRVPVAASLPLSHAGKYALADASLKMADPNRFRGKDLPVLGSVIPTQLPSRPGHRPPGRPRRCPKASCLPPPVGPSSTQTAKRVTMGWPRPGRALVAVKALLVLSLLQVPAQAVVRAVLEDNSSSVDFADLPALFGVPLAPEGIRGYLMEVKPANACHPIEAPRLGNRSLGAIVLIRRYDCTFDLKVLNAQRAGFEAAIVHNVHSDDLVSMTHVYEDLRGQIAIPSVFVSEAASQDLRVILGCNKSAHALLLPDDPPCHDLGCHPVLTVSWVLGCTLALVVSAFFVLNHLWLWAQACCSHRRPVKTSTCQKAQVRTFTWHNDLCAICLDEYEEGDQLKILPCSHTYHCKCIDPWFSQAPRRSCPVCKQSVAATEDSFDSTTYSFRDEDPSLPGHRPPIWAIQVQLRSRRLELLGRASPHCHCSTTSLEAEYTTVSSAPPEAPGQ
455	ヒトRSPRY1（Q96DX4；UNQ3228）	MIVFGWAVFLASRSLGGKYALADASLKMADPNRFRGKDLPVLGSQGLLLTLEEHIAHFLGTGGAATTMGNSCICRDDSGTDDSVDTQQQQAENSAVPTADTRSQPRDPVRPPRRGRGPHEPRRKKQNVDGLVLDTLAVIRTLVDNDQEPPYSMITLHEMAETDEGWLDVVQSLIRVIPLEDPLGPAVITLLLDECPLPTKDALQKLTEILNLNGEVACQDSSHPAKHRNTSAVLGCLAEKLAGPASIGLLSPGILEYLLQCLKLQSHPTVMLFALIALEKFAQTSENKLTISESSISDRLVTLESWANDPDYLKRQVGFCAQWSLDNLFLKEGRQLTYEKVNLSSIRAMLNSNDVSEYLKISPHGLEARCDASSFESVRCTFCVDAGVWYYEVTVVTSGVMQIGWATRDSKFLNHEGYGIGDDEYSCAYDGCRQLIWYNARSKPHIHPCWKEGDTVGFLLDLNEKQMIFFLNGNQLPPEKQVFSSTVSGFFAAASFMSYQQCEFNFGAKPFKYPPSMKFSTFNDYAFLTAEEKIILPRHRRLALLKQVSIRENCCSLCCDEVADTQLKPCGHSDLCMDCALQLETCPLCRKEIVSRIRQISHIS
456	ヒトTRIM7アイソフォーム3（Q9C02	MTQATGQMLCLGKYALADASLKMADPNRFRGKDLPVLGSHVQVPLQLLLLGQKQMAAEQEKVGAEFQALRAFLVEQEGRLLGRLEELSREVAQKQNENLAQL

配列番号	説明	配列
	９－４；ＵＮＱ２０９８３）	ＧＶＥＩＴＱＬＳＫＬＳＳＱＩＱＥＴＡＱＫＰＤＬＤＦＬＱＥＦＫＳＴＬＳ ＲＣＳＮＶＰＧＰＫＰＴＴＶＳＳＥＭＫＮＫＶＷＮＶＳＬＫＴＦＶＬＫＧＭ ＬＫＫＦＫＥＤＬＲＧＥＬＥＫＥＥＫＶＥＬＴＬＤＰＤＴＡＮＰＲＬＩＬＳ ＬＤＬＫＧＶＲＬＧＥＲＡＱＤＬＰＮＨＰＣＲＦＤＴＮＴＲＶＬＡＳＣＧＦ ＳＳＧＲＨＨＷＥＶＥＶＧＳＫＤＧＷＡＦＧＶＡＲＥＳＶＲＲＫＧＬＴＰＦ ＴＰＥＥＧＶＷＡＬＱＬＮＧＧＱＹＷＡＶＴＳＰＥＲＳＰＬＳＣＧＨＬＳＲ ＶＲＶＡＬＤＬＥＶＧＡＶＳＦＹＡＶＥＤＭＲＨＬＹＴＦＲＶＮＦＱＥＲＶ ＦＰＬＦＳＶＣＳＴＧＴＹＬＲＩＷＰ
４５７	ヒトＲＮＦ１６７（Ｑ９Ｈ６Ｙ７；ＵＮＱ１６０５５）	ＭＨＰＡＡＦＰＬＰＶＶＶＡＡＶＬＷＧＡＡＰＴＲＧＧＫＹＡＬＡＤＡＳＬ ＫＭＡＤＰＮＲＦＲＧＫＤＬＰＶＬＧＳＬＩＲＡＴＳＤＨＮＡＳＭＤＦＡＤ ＬＰＡＬＦＧＡＴＬＳＱＥＧＬＱＧＦＬＶＥＡＨＰＤＮＡＣＳＰＩＡＰＰＰ ＰＡＰＶＮＧＳＶＦＩＡＬＬＲＲＦＤＣＮＦＤＬＫＶＬＮＡＱＫＡＧＹＧＡ ＡＶＶＨＮＶＮＳＮＥＬＬＮＭＶＷＮＳＥＥＩＱＱＱＩＷＩＰＳＶＦＩＧＥ ＲＳＳＥＹＬＲＡＬＦＶＹＥＫＧＡＲＶＬＬＶＰＤＮＴＦＰＬＧＹＹＬＩＰ ＦＴＧＩＶＧＬＬＶＬＡＭＧＡＶＭＩＡＲＣＩＱＨＲＫＲＬＱＲＮＲＬＴＫ ＥＱＬＫＱＩＰＴＨＤＹＱＫＧＤＱＹＤＶＣＡＩＣＬＤＥＹＥＤＧＤＫＬＲ ＶＬＰＣＡＨＡＹＨＳＲＣＶＤＰＷＬＴＱＴＲＫＴＣＰＩＣＫＱＰＶＨＲＧ ＰＧＤＥＤＱＥＥＥＴＱＧＱＥＥＧＤＥＧＥＰＲＤＨＰＡＳＥＲＴＰＬＬＧ ＳＳＰＴＬＰＴＳＦＧＳＬＡＰＡＰＬＶＦＰＧＰＳＴＤＰＰＬＳＰＰＳＳＰ ＶＩＬＶ
４５８	ヒトＲＮＦ１５０（Ｑ９ＵＬＫ６；ＵＮＱ１１５２３）	ＭＡＭＳＬＩＱＡＣＣＳＬＡＬＳＴＷＬＬＳＦＣＦＶＨＬＬＣＬＤＦＴＶＡ ＧＫＹＡＬＡＤＡＳＬＫＭＡＤＰＮＲＦＲＧＫＤＬＰＶＬＧＳＥＫＥＥＷＹ ＴＡＦＶＮＩＴＹＡＥＰＡＰＤＰＧＡＧＡＡＧＧＧＧＡＥＬＨＴＥＫＴＥＣ ＧＲＹＧＥＨＳＰＫＱＤＡＲＧＥＶＶＭＡＳＳＡＨＤＲＬＡＣＤＰＮＴＫＦ ＡＡＰＴＲＧＫＮＷＩＡＬＩＰＫＧＮＣＴＹＲＤＫＩＲＮＡＦＬＱＮＡＳＡ ＶＶＩＦＮＶＧＳＮＴＮＥＴＩＴＭＰＨＡＧＶＥＤＩＶＡＩＭＩＰＥＰＫＧ ＫＥＩＶＳＬＬＥＲＮＩＴＶＴＭＹＩＴＩＧＴＲＮＬＱＫＹＶＳＲＴＳＶＶ ＦＶＳＩＳＦＩＶＬＭＩＩＳＬＡＷＬＶＦＹＹＩＱＲＦＲＹＡＮＡＲＤＲＮ ＱＲＲＬＧＤＡＡＫＫＡＩＳＫＬＱＩＲＴＩＫＫＧＤＫＥＴＥＳＤＦＤＮＣ ＡＶＣＩＥＧＹＫＰＮＤＶＶＲＩＬＰＣＲＨＬＦＨＫＳＣＶＤＰＷＬＬＤＨ ＲＴＣＰＭＣＫＭＮＩＬＫＡＬＧＩＰＰＮＡＤＣＭＤＤＬＰＴＤＦＥＧＳＬ ＧＧＰＰＴＮＱＩＴＧＡＳＤＴＴＶＮＥＳＳＶＴＬＤＰＡＶＲＴＶＧＡＬＱ ＶＶＱＤＴＤＰＩＰＱＥＧＤＶＩＦＴＴＮＳＥＱＥＰＡＶＳＳＤＳＤＩＳＬ ＩＭＡＭＥＶＧＬＳＤＶＥＬＳＴＤＱＤＣＥＥＶＫＳ
４５９	ヒトＺＮＲＦ３（Ｑ９ＵＬＴ６；ＵＮＱ２８１９８）	ＭＲＰＲＳＧＧＲＰＧＡＴＧＲＲＲＲＲＬＲＲＲＰＲＧＬＲＣＳＲＬＰＰＰ ＰＰＬＰＬＬＬＧＬＬＬＡＡＡＧＰＧＡＡＲＡＧＫＹＡＬＡＤＡＳＬＫＭＡ ＤＰＮＲＦＲＧＫＤＬＰＶＬＧＳＫＥＴＡＦＶＥＶＶＬＦＥＳＳＰＳＧＤＹ ＴＴＹＴＴＧＬＴＧＲＦＳＲＡＧＡＴＬＳＡＥＧＥＩＶＱＭＨＰＬＧＬＣＮ ＮＮＤＥＥＤＬＹＥＹＧＷＶＧＶＶＫＬＥＱＰＥＬＤＰＫＰＣＬＴＶＬＧＫ ＡＫＲＡＶＱＲＧＡＴＡＶＩＦＤＶＳＥＮＰＥＡＩＤＱＬＮＱＧＳＥＤＰＬ ＫＲＰＶＶＹＶＫＧＡＤＡＩＫＬＭＮＩＶＮＫＱＫＶＡＲＡＲＩＱＨＲＰＰ ＲＱＰＴＥＹＦＤＭＧＩＦＬＡＦＦＶＶＶＳＬＶＣＬＩＬＬＶＫＩＫＬＫＱ ＲＲＳＱＮＳＭＮＲＬＡＶＱＡＬＥＫＭＥＴＲＫＦＮＳＫＳＫＧＲＲＥＧＳ ＣＧＡＬＤＴＬＳＳＳＳＴＳＤＣＡＩＣＬＥＫＹＩＤＧＥＥＬＲＶＩＰＣＴ ＨＲＦＨＲＫＣＶＤＰＷＬＬＱＨＨＴＣＰＨＣＲＨＮＩＩＥＱＫＧＮＰＳＡ ＶＣＶＥＴＳＮＬＳＲＧＲＱＱＲＶＴＬＰＶＨＹＰＧＲＶＨＲＴＮＡＩＰＡ ＹＰＴＲＴＳＭＤＳＨＧＮＰＶＴＬＬＴＭＤＲＨＧＥＱＳＬＹＳＰＱＴＰＡ ＹＩＲＳＹＰＰＬＨＬＤＨＳＬＡＡＨＲＣＧＬＥＨＲＡＹＳＰＡＨＰＦＲＲ

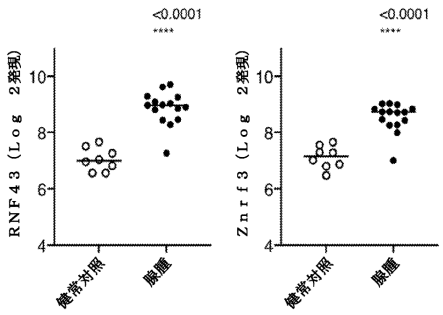
配列番号	説明	配列
		P K L S G R S F S K A A C F S Q Y E T M Y Q H Y Y F Q G L S Y P E Q E G Q S P P S L A P R G P A R A F P P S G S G S L L F P T V V H V A P P S H L E S G S T S S F S C Y H G H R S V C S G Y L A D C P G S D S S S S S S S G Q C H C S S S D S V V D C T E V S N Q G V Y G S C S T F R S S L S S D Y D P F I Y R S R S P C R A S E A G G S G S S G R G P A L C F E G S P P P E E L P A V H S H G A G R G E P W P G P A S P S G D Q V S T C S L E M N Y S S N S S L E H R G P N S S T S E V G L E A S P G A A P D L R R T W K G G H E L P S C A C C C E P Q P S P A G P S A G A A G S S T L F L G P H L Y E G S G P A G G E P Q S G S S Q G L Y G L H P D H L P R T D G V K Y E G L P C C F Y E E K Q V A R G G G G G S G C Y T E D Y S V S V Q Y T L T E E P P P G C Y P G A R D L S Q R I P I I P E D V D C D L G L P S D C Q G T H S L G S W G G T R G P D T P R P H R G L G A T R E E E R A L C C Q A R A L L R P G C P P E E A G A V R A N F P S A L Q D T Q E S S T T A T E A A G P R S H S A D S S S P G A

【図面】

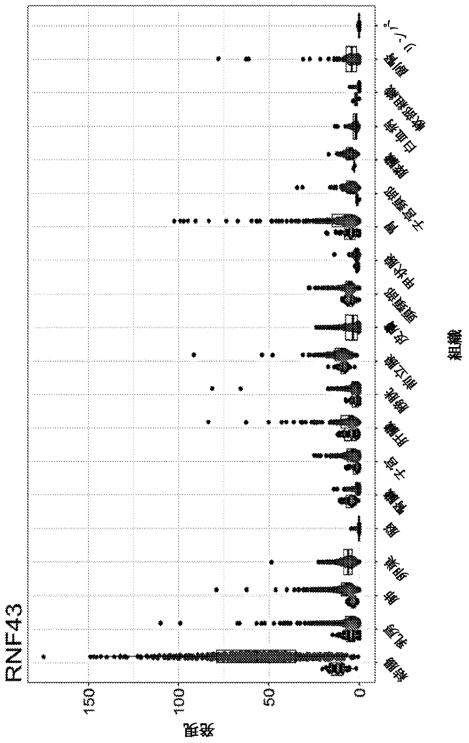
【図１Ａ】



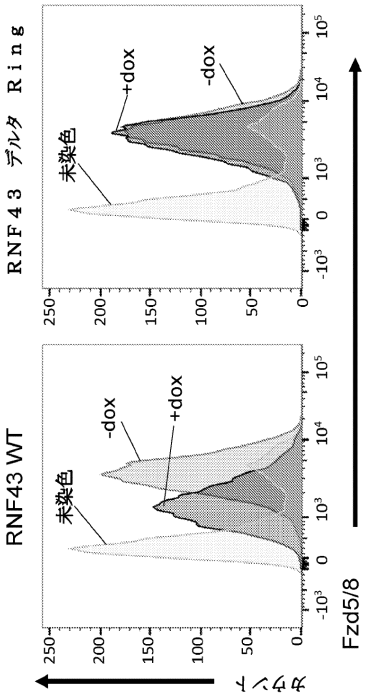
【図１Ｂ】



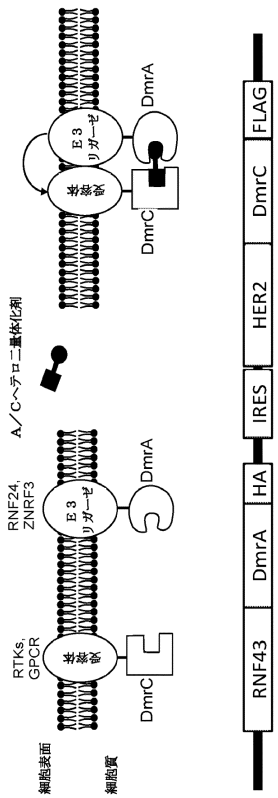
【図１Ｃ】



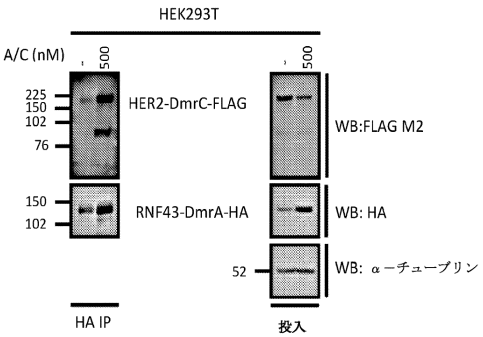
【図１Ｄ】



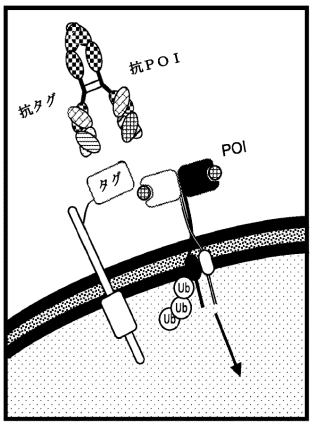
【図１Ｅ】



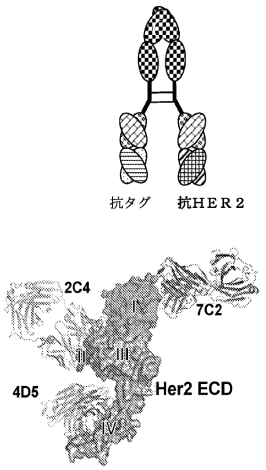
【図１Ｆ】



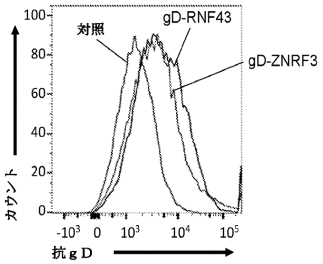
【図２Ａ】



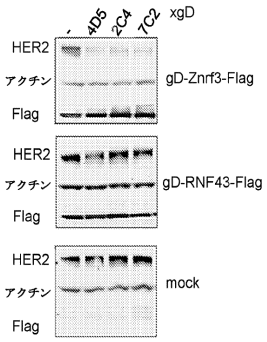
【図２Ｂ】



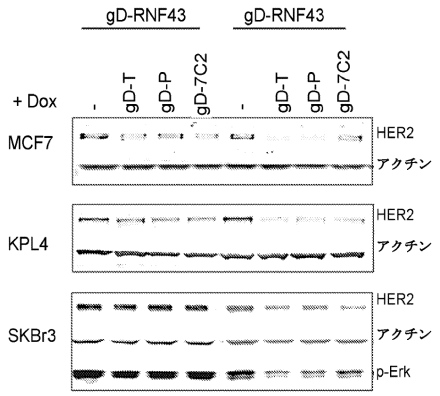
【図２Ｃ】



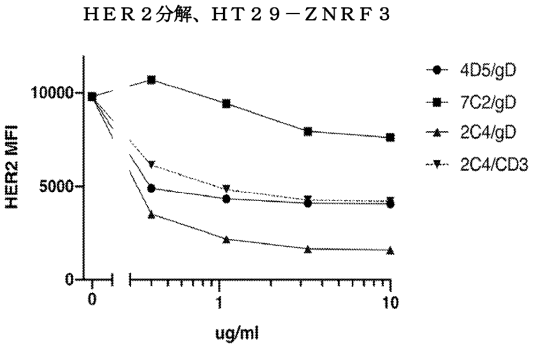
【図２Ｄ】



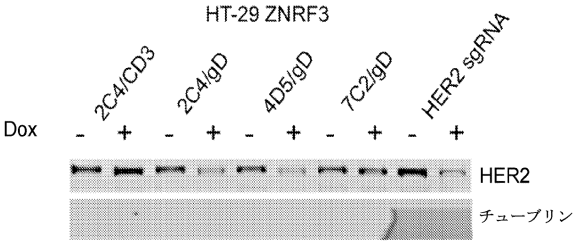
【図２Ｅ】



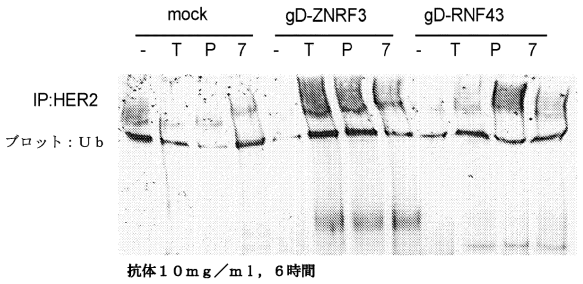
【図３Ａ】



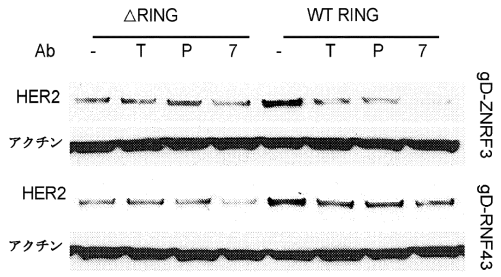
【図３Ｂ】



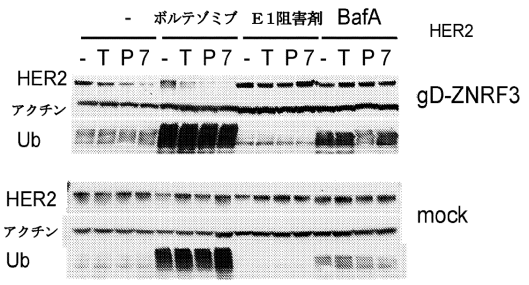
【図３Ｃ】



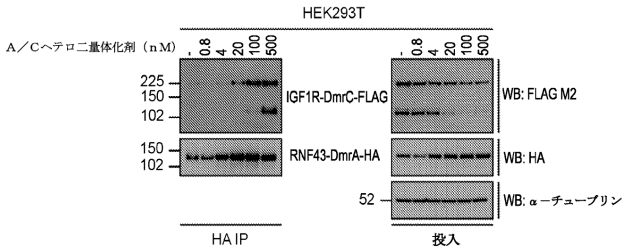
【図３Ｄ】



【図３Ｅ】



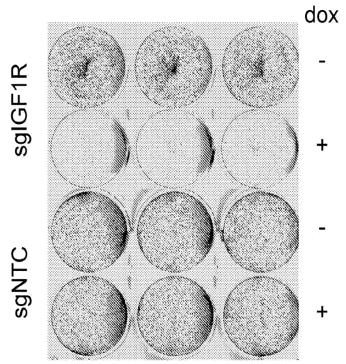
【図４Ａ】



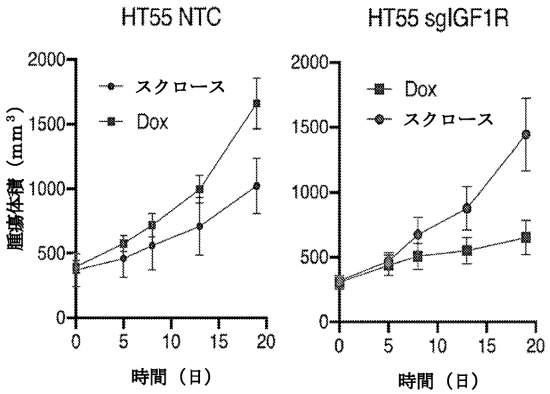
【図４Ｂ】



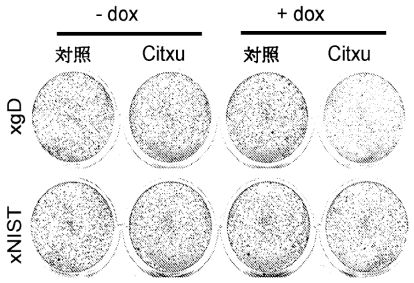
【図４Ｃ】



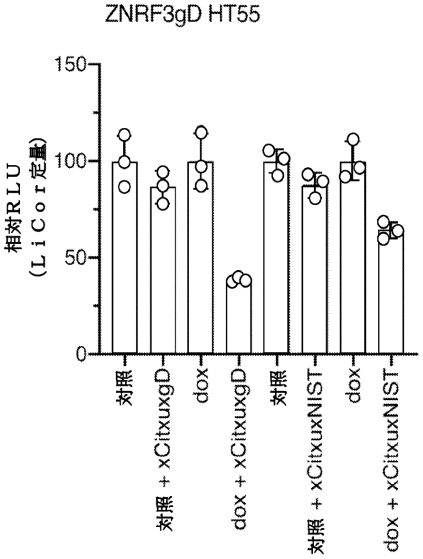
【図４Ｄ】



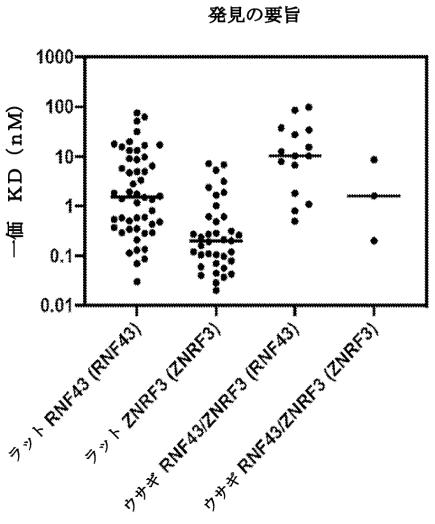
【図４Ｅ】



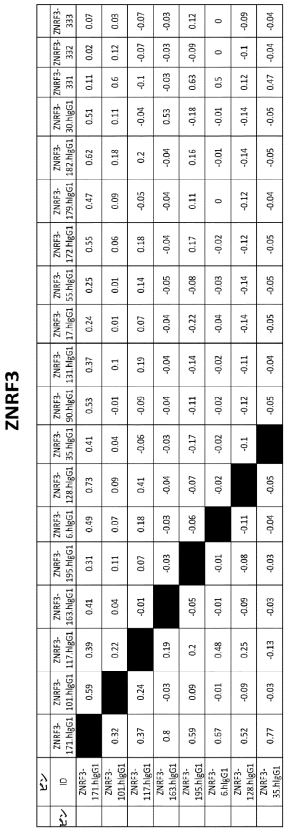
【図４Ｆ】



【図５Ａ】



【図５Ｂ－１】



ビン		ZNRF3-171.hIgG1	ZNRF3-101.hIgG1	ZNRF3-117.hIgG1	ZNRF3-153.hIgG1	ZNRF3-195.hIgG1	ZNRF3-6.hIgG1	ZNRF3-128.hIgG1	ZNRF3-35.hIgG1	ZNRF3-90.hIgG1	ZNRF3-131.hIgG1	ZNRF3-17.hIgG1	ZNRF3-55.hIgG1	ZNRF3-172.hIgG1	ZNRF3-179.hIgG1	ZNRF3-182.hIgG1	ZNRF3-30.hIgG1	ZNRF3-331	ZNRF3-332	ZNRF3-333
ビン	ID																			
	ZNRF3-171.hIgG1		0.59	0.39	0.22	0.11	0.49	0.73	0.41	0.53	0.37	0.24	0.25	0.55	0.47	0.62	0.51	0.11	0.02	0.07
	ZNRF3-101.hIgG1	0.59		0.24	0.04	0.11	0.07	0.09	0.04	-0.01	0.1	0.01	0.01	0.06	0.09	0.18	0.11	0.6	0.12	0.08
	ZNRF3-117.hIgG1	0.37	0.24		-0.01	0.07	0.18	0.41	-0.06	-0.05	0.19	0.07	0.14	0.18	-0.05	0.2	-0.04	-0.1	-0.07	-0.07
	ZNRF3-153.hIgG1	0.8	-0.03	0.19		-0.03	-0.03	-0.04	-0.03	-0.04	-0.04	-0.04	-0.05	-0.04	-0.04	-0.04	0.53	-0.03	-0.03	-0.03
	ZNRF3-195.hIgG1	0.59	0.09	0.2	-0.05		-0.06	-0.07	-0.17	-0.11	-0.14	-0.22	-0.08	0.17	0.11	0.16	-0.18	0.63	-0.09	0.12
	ZNRF3-6.hIgG1	0.67	-0.01	0.48	-0.01	-0.01		-0.02	-0.02	-0.02	-0.02	-0.04	-0.03	-0.02	0	-0.01	-0.01	0.5	0	0
	ZNRF3-128.hIgG1	0.52	-0.09	0.25	-0.09	-0.08	-0.11		-0.1	-0.12	-0.11	-0.14	-0.14	-0.05	-0.12	-0.14	-0.14	0.12	-0.1	-0.09
	ZNRF3-35.hIgG1	0.77	-0.03	-0.13	-0.03	-0.03	-0.04	-0.05		-0.05	-0.04	-0.05	-0.05	-0.05	-0.04	-0.05	-0.05	0.47	-0.01	-0.04

【図５Ｂ－２】

ZNRF3

ヒン	ヒン	ID	ZNRF3-171.1hGG1	ZNRF3-101.1hGG1	ZNRF3-117.1hGG1	ZNRF3-163.1hGG1	ZNRF3-195.1hGG1	ZNRF3-61.1hGG1	ZNRF3-128.1hGG1	ZNRF3-35.1hgG1	ZNRF3-90.1hgG1	ZNRF3-131.1hgG1	ZNRF3-17.1hgG1	ZNRF3-172.1hgG1	ZNRF3-179.1hgG1	ZNRF3-182.1hgG1	ZNRF3-30.1hgG1	ZNRF3-331	ZNRF3-332	ZNF673-333
		ZNRF3-90.1hgG1	0.19	0.03	-0.04	-0.01	0.04	0.01	0.04	0.03		0.13	0.02	0.19	-0.06	-0.02	0.29	0.56	0.04	0.15
		ZNRF3-131.1hGG1	0.73	-0.05	0.36	-0.04	-0.04	-0.05	-0.06	-0.05	-0.06		-0.07	-0.06	-0.06	-0.07	-0.06	0.47	-0.05	-0.04
		ZNRF3-17.1hgG1	0.55	-0.02	0.44	-0.02	-0.01	-0.02	-0.02	-0.02	-0.02	-0.02		-0.03	-0.02	-0.03	-0.03	0.38	0.77	1
		ZNRF3-55.1hgG1	0.5	-0.01	0.33	-0.01	-0.01	-0.0	-0.02	-0.02	-0.02	-0.02	-0.03		-0.02	-0.02	-0.02	0.27	0.46	0.59
		ZNRF3-172.1hgG1	0.51	-0.02	0.05	-0.16	0.15	0.09	0.11	-0.02	-0.01	0.29	0.12		0.55	0.61	0.15	0.5	0.34	0.85
		ZNRF3-179.1hgG1	486.7	2.08	-0.68	9.92	7.3	16.41	1.42	1.35	1.09	3.05	-0.49	-31.42		15.17	-6.76	-3.05	9.59	23.84
		ZNRF3-182.1hgG1	0.49	-0.13	-0.17	-0.48	0.58	0.11	0.06	-0.35	-0.08	0.82	-0.64	4.21	1.45		16.93	0.55	0.13	1.67
		ZNRF3-30.1hgG1	0.47	-0.09	-0.51	-0.35	0.14	-0.14	0.14	-0.49	-0.1	1.56	-0.91	-7.49	5.57	5.33	11.28	-0.72	2.63	2.07
		ZNRF3-331	0.8	0.54	-0.01	0.78	0.63	0.96	1.4	0.91	1.05	0.97	0.58	0.72	1.1	1.02	1.09	4.38	1.51	
		ZNRF3-332	0.32	-0.04	-0.05	-0.04	-0.04	-0.04	-0.04	-0.05	-0.04	-0.04	-0.04	0.73	0.76	-0.04	-0.05	0.95	-0.03	
		ZNF673-333	0.53	-0.03	-0.04	-0.04	-0.03	-0.03	-0.03	-0.04	-0.03	-0.03	-0.03	-0.04	-0.03	-0.03	-0.03	1.26	4.04	

【図５Ｃ－１】

RNF43

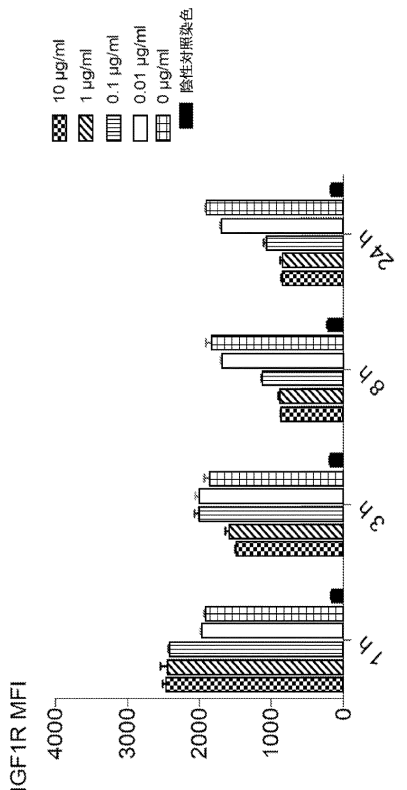
ヒン	ヒン	ID	RNF43-71.1hgG1	RNF43-38.1hgG1	RNF43-56.1hgG1	RNF43-38.1hgG1	RNF43-33.1hgG1	RNF43-55.1hgG1	RNF43-90.1hgG1	RNF43-69.1hgG1	RNF43-75.1hgG1	RNF43-74.1hgG1	RNF43-131.1hgG1	RNF43-41.1hgG1	RNF43-67.1hgG1	RNF43-80.1hgG1	RNF43-180.1hgG1	RNF43-53.1hgG1	RNF43-9	RNF43-21	RNF43-22	RNF43-6	RNF43-14	xRNF43-SC37.39-WT	PUBS22704
		RNF43-71.1hgG1		0.11	0.17	0.1	0.67	0.24	0.31	0.39	0.26	-0.13	0	3.76	4.53	0.26	0.26	0.73	0.17	5.52	0.51	4.1	-0.25	0.83	0.37
		RNF43-38.1hgG1	2.47		0.1	0.07	1.95	2.59	2.19	1.46	2.25	1.51	1.67	1.96	2.2	1.92	2.34	0.08	0.06	0.02	1.86	0.79	-0.11	2.39	13.32
		RNF43-56.1hgG1	2.86	0.09		0.07	2.31	2.89	2.58	1.51	2.48	1.85	1.83	202	2.48	2.14	2.87	0.09	0.05	0.03	2.38	1.31	-0.2	4.38	16.85
		RNF43-38.1hgG1	2.22	0.08	0.07		1.49	2.21	1.64	1.14	1.74	1.17	1.1	1.55	1.7	1.49	1.79	0.01	-0.03	-0.04	1.5	0.52	0.02	2.03	13.76
		RNF43-33.1hgG1	2.2	1	0.56	1.07		2.23	1.87	1.25	2.01	1.39	1.34	0.02	0	0.01	2.07	0.21	0.5	1.13	0.41	1.09	-0.11	1.21	6.3
		RNF43-55.1hgG1	-0.73	1.06	0.49	0.46	0.97		-0.26	-1.08	-0.79	-0.47	-0.64	-1.3	-0.65	-0.72	-0.99	-0.38	0	-0.17	-1.02	-1.4	114.29	20.24	164.25
		RNF43-90.1hgG1	-0.01	0.25	0.09	0.36	0.39	-0.02		0.09	0.07	-0.01	-0.01	2.65	3.21	2.5	0.63	0.15	0.32	0.01	4.04	0.11	2.07	0.14	3.83	1.14
		RNF43-69.1hgG1	-0.17	0.99	-16.43	1.87	-0.23	19.96	0.23		-1.06	20.7	75.57	-1.11	9.65	-0.82	-0.21	6.31	0.54	-1.81	-2.35	31.63	-15.95	-10.94	-8.54	-12.64
		RNF43-75.1hgG1	145.75	0.79	4.46	2.02	1.71	5.66	322.35	21.01		4.09	2.57	5.66	28.87	5.12	4.68	3.08	1.78	4.62	2.41	1.43	6.16	0.95	10.42	35.83
		RNF43-74.1hgG1	0.3	0.74	0.41	0.65	0.71	0.45	0.26	0.49	0.77		0.15	2.17	2.6	2.04	0.57	0.51	1.01	0.39	2.18	0.67	2.15	0.16	4.75	7.17
		RNF43-131.1hgG1	0.12	0.53	0.036	0.71	0.5	0.43	0.77	0.73	2.21	0.35		2.35	3.98	2.35	0.68	0.98	1.4	1.09	2.53	1.53	2.38	0.05	10.75	6.9
		RNF43-41.1hgG1	1.35	0.32	0.18	0.35	0.01	1.43	0.95	0.74	1.34	0.78	0.76		-0.01	-0.01	-0.02	0.12	0.23	0.84	1.01	0.4	0.89	-0.1	5.5	-1.09

【図５Ｃ－２】

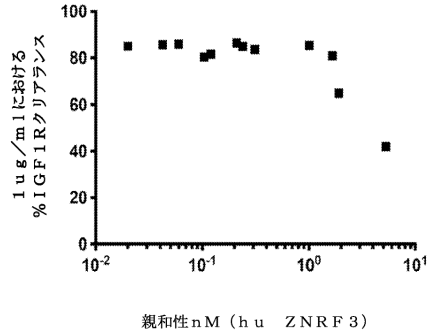
RNF43

ヒン	ヒン	ID	RNF43-71.1hgG1	RNF43-38.1hgG1	RNF43-56.1hgG1	RNF43-38.1hgG1	RNF43-33.1hgG1	RNF43-55.1hgG1	RNF43-90.1hgG1	RNF43-69.1hgG1	RNF43-75.1hgG1	RNF43-74.1hgG1	RNF43-131.1hgG1	RNF43-41.1hgG1	RNF43-67.1hgG1	RNF43-80.1hgG1	RNF43-180.1hgG1	RNF43-53.1hgG1	RNF43-9	RNF43-21	RNF43-22	RNF43-6	RNF43-14	xRNF43-SC37.39-WT	PUBS22704
		RNF43-41.1hgG1	1.34	0.72	0.52	0.75	1.4	0.84	0.72	1.3	0.81	0.79	-0.06		-0.01	-0.05	0.35	0.58	0.87	0.85	1.63	0.9	-0.23	3.69	-1.01
		RNF43-67.1hgG1	1.67	0.34	0.18	0.38	1.77	1.05	0.91	1.66	0.99	0.57	-0.03	-0.04		-0.04	0.14	0.23	1.06	1.28	0.54	1.16	-0.26	3.62	-1.83
		RNF43-80.1hgG1	-0.02	0.58	0.36	0.59	0.89	-0.02	0.04	0.04	-0.01	-0.02	-0.02	-0.02	-0.02		0.27	0.53	-0.01	1.09	0.02	0.81	-0.16	3.17	-0.38
		RNF43-86.1hgG1	3.09	0.12	0.14	0.11	1.69	3.06	2.12	1.47	2.75	2.12	3.33	3.11	3	3.6		0.09	1.5	2.84	0.19	-0.08	-0.01	3.39	12.94
		RNF43-53.1hgG1	2.46	0.15	0.17	0.12	0.98	2.58	2	1.68	2.61	1.85	1.9	2.25	1.83	2.7	0.04		0.16	2.29	0.21	1.23	-0.08	5.23	18.3
		RNF43-9	0.02	-0.08	-0.03	-0.09	1.14	0.08	0.02	0.03	0.05	0.02	1.84	2.39	1.72	0.04	0.05	0.36		2.29	0.08	1.77	-0.06	2.01	0.11
		RNF43-21	0.02	0.03	0.05	0.04	0.11	0.06	0.03	0.04	0.05	0.04	0.16	0.57	0.14	0.05	0.04	0.04	0.04		0.47	0.47	0.6	0.72	1.25
		RNF43-22	4.5	0.7	0.65	0.64	2.86	4.83	2.5	1.44	3.98	1.74	3.62	4.28	3.54	5.84	0.6	0.55	1.08	0.39		0.54	6.34	23.21
		RNF43-6	0.77	0.11	0.23	-0.02	0.17	0.74	0.46	0.68	0.82	0.16	0.86	0.38	0.63	0.41	-0.05	0	0.33	0.47	3.25	0.35	5.14		2.59
		RNF43-14	0.6	0.37	0.23	0.38	0.21	0.61	0.55	0.29	0.51	0.39	0.46	0.45	0.39	0.58	0.11	0.33	0.26	0.46	0.62	0.41	0.43		0.88
		xRNF43-SC37.39-WT	-0.02	0.22	0.12	0.23	0.28	-0.02	-0.03	0.14		0.1	-0.02	-0.02	-0.02	-0.02	0.08	0.19	-0.02	0.54	0.47	0.5	-0.21	1.93	

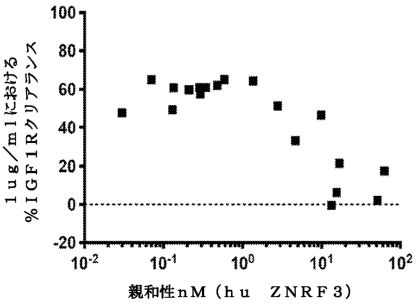
【図５Ｄ】



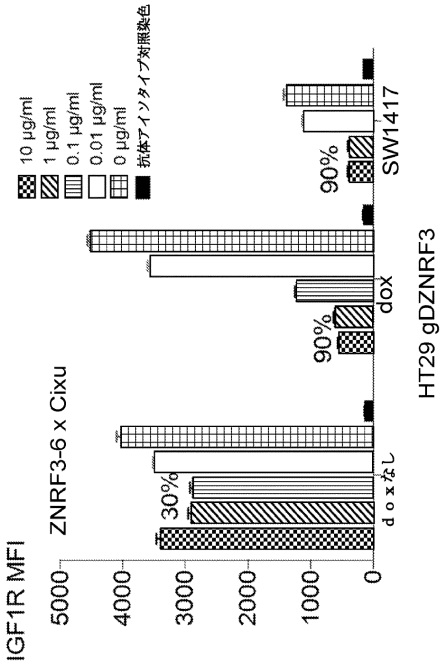
【図５Ｅ】



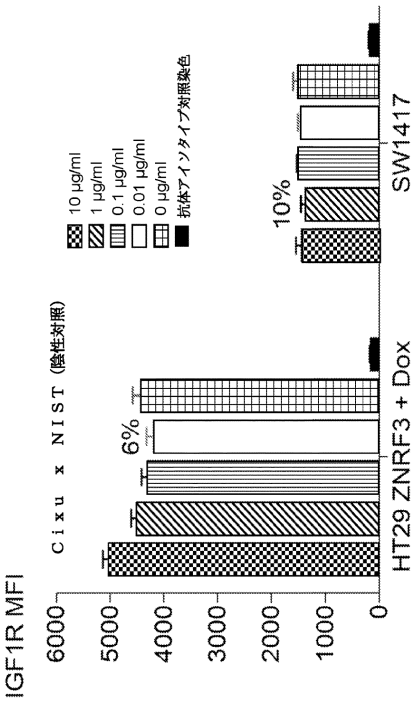
【図５Ｆ】



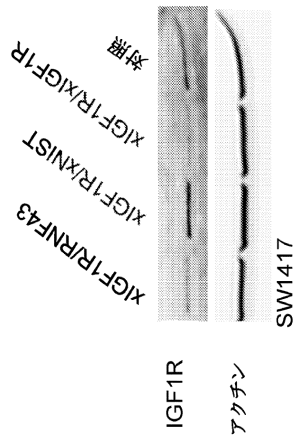
【図６Ａ】



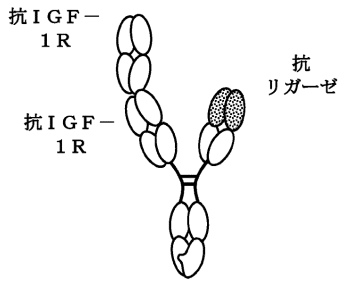
【図６Ｂ】



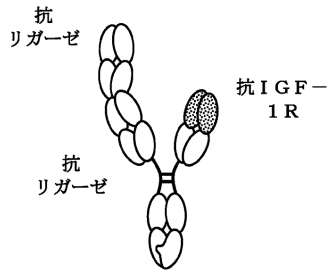
【図６Ｃ】



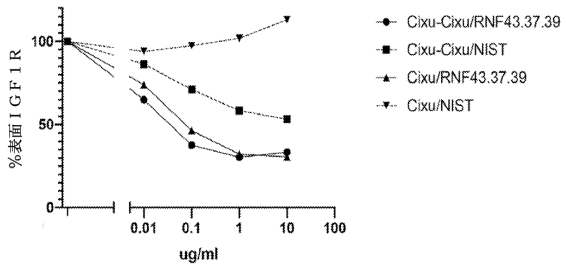
【図７Ａ】



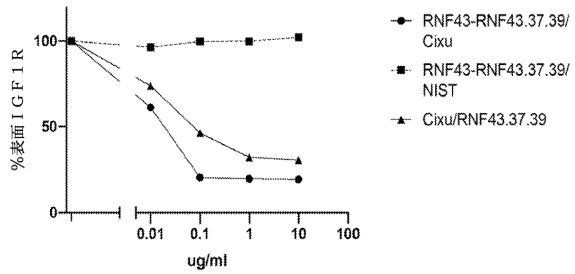
【図７Ｂ】



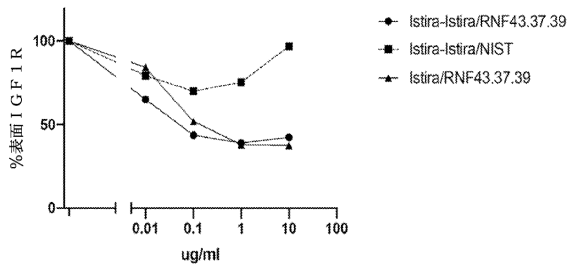
【図７Ｃ】



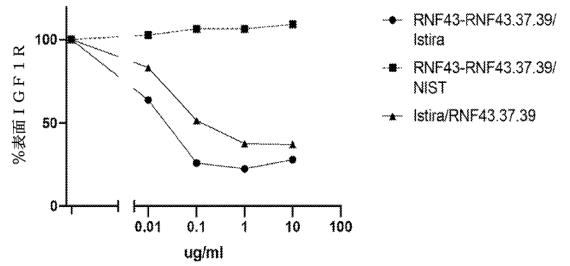
【図７Ｄ】



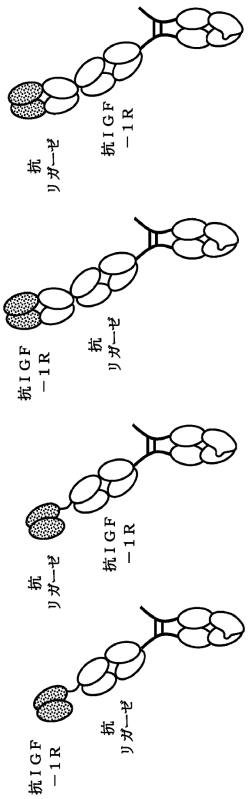
【図７Ｅ】



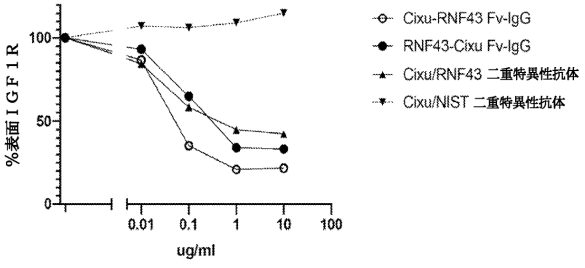
【図７Ｆ】



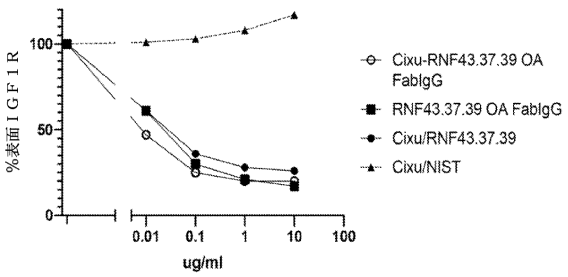
【図８Ａ】



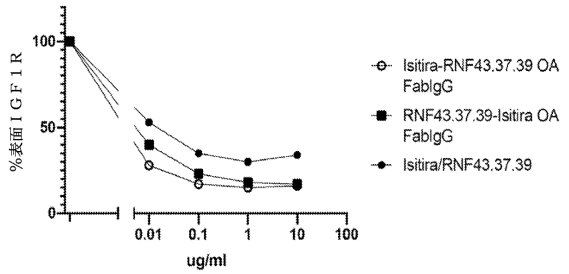
【図８Ｂ】



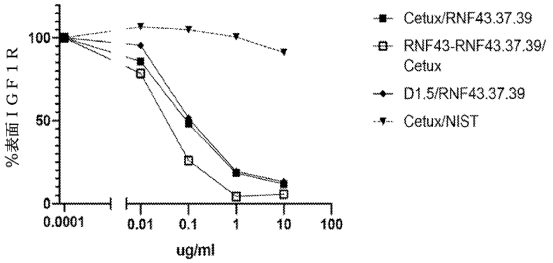
【図８Ｃ】



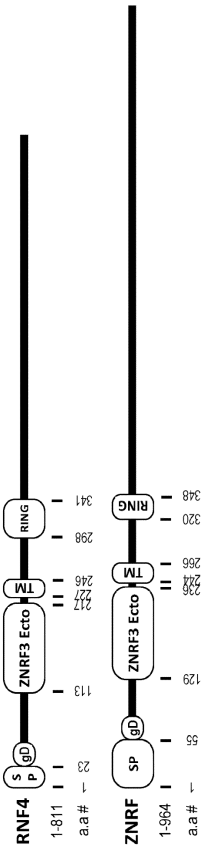
【図８Ｄ】



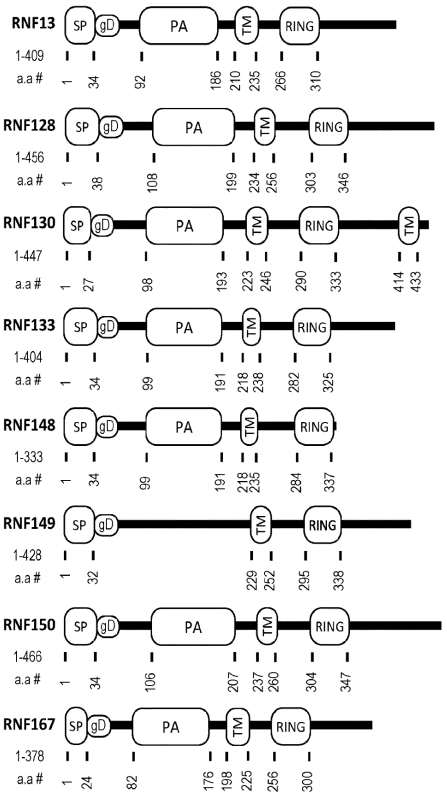
【図９】



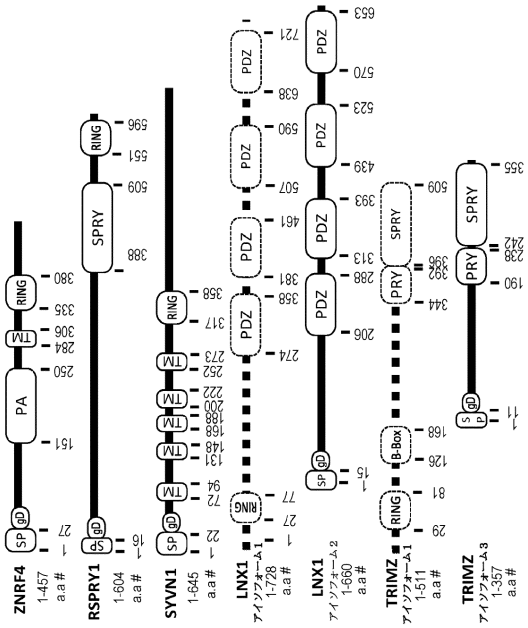
【図１０Ａ】



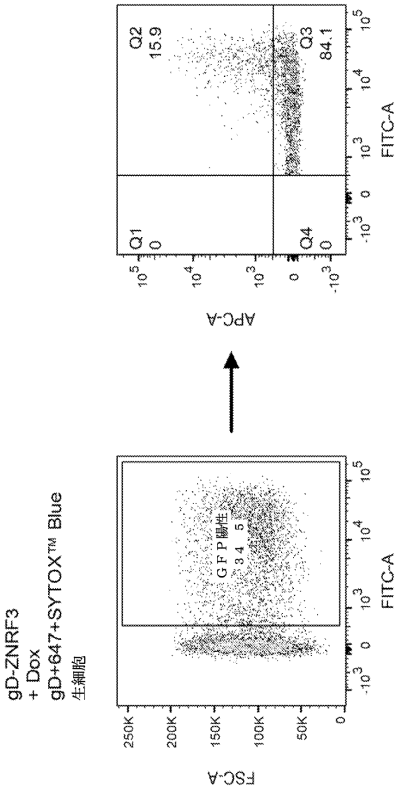
【図１０Ｂ－１】



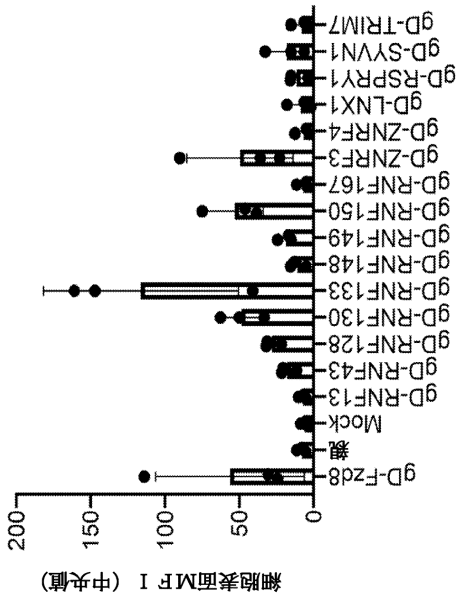
【図１０Ｂ－２】



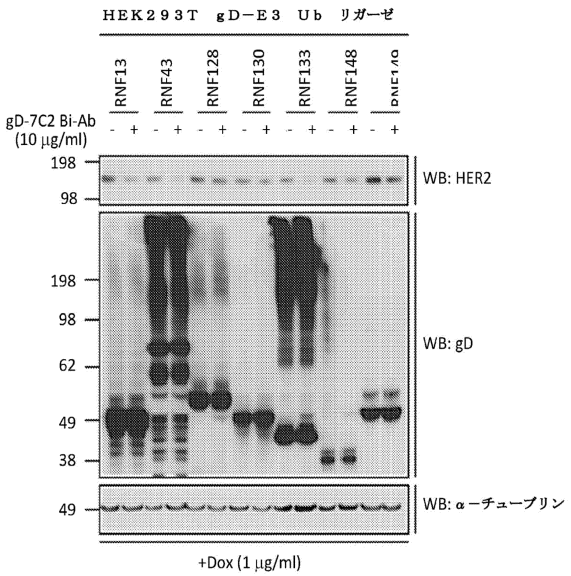
【図１０Ｃ】



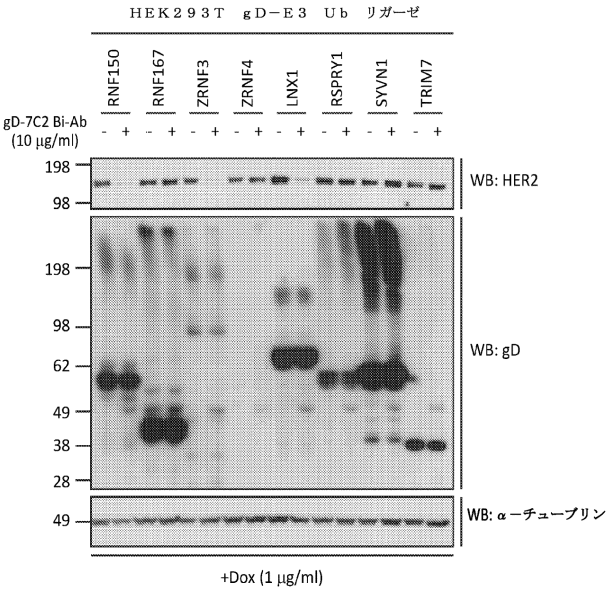
【図１０Ｄ】



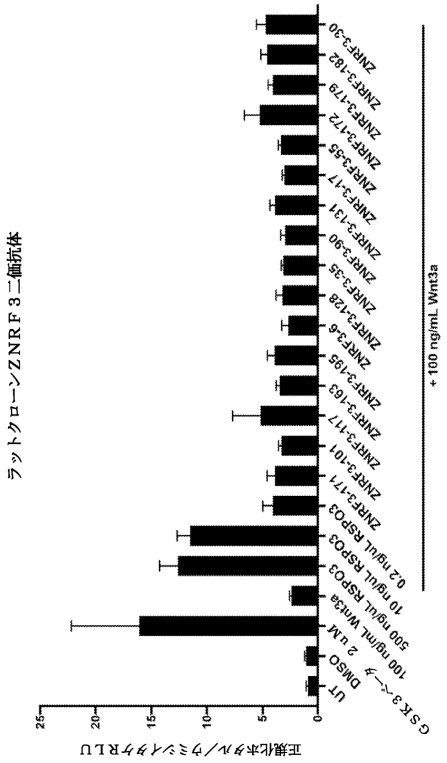
【図１０Ｅ】



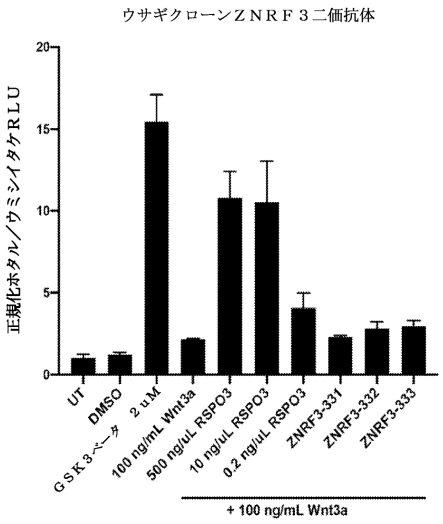
【図１０Ｆ】



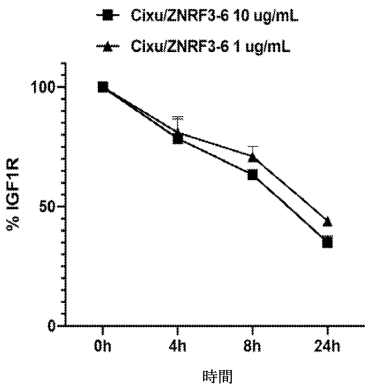
【図１１Ａ】



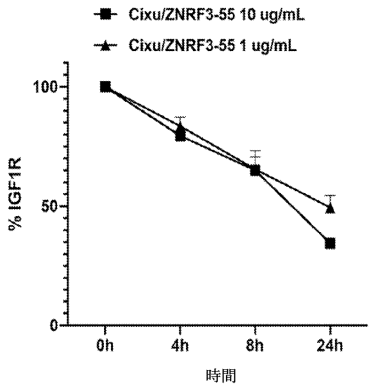
【図１１Ｂ】



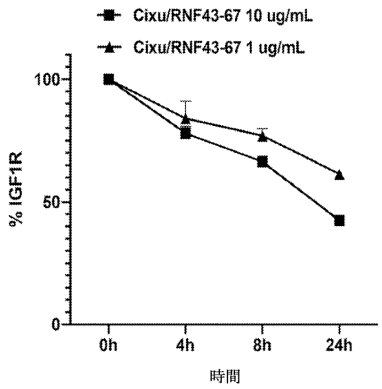
【図１２Ａ】



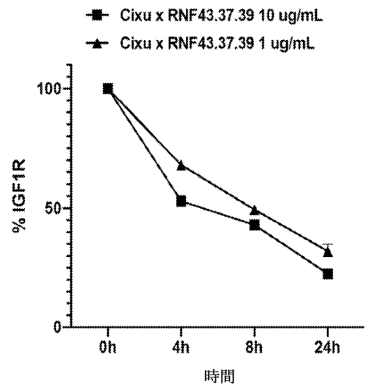
【図１２Ｂ】



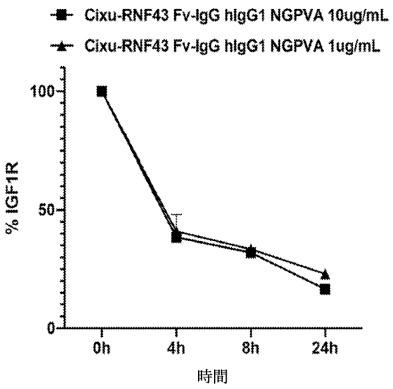
【図１２Ｃ】



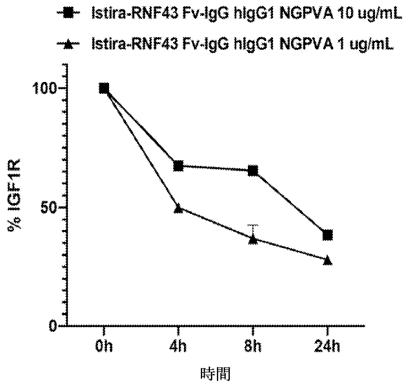
【図１２Ｄ】



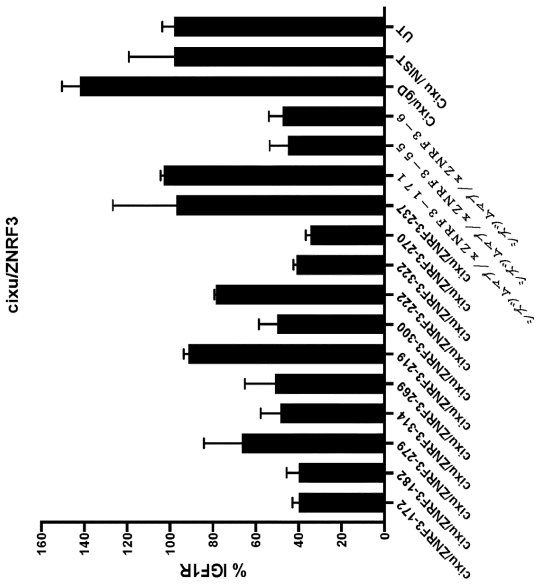
【図１２Ｅ】



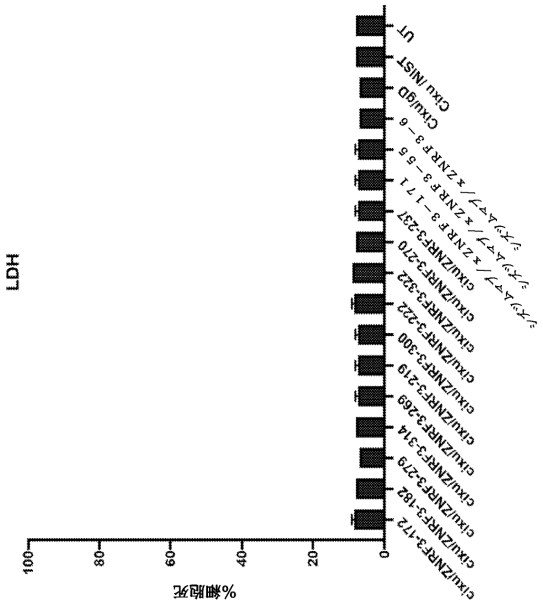
【図１２Ｆ】



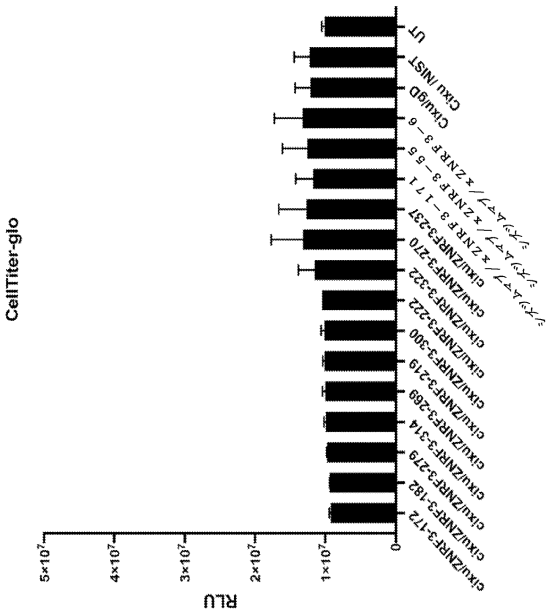
【図１３Ａ】



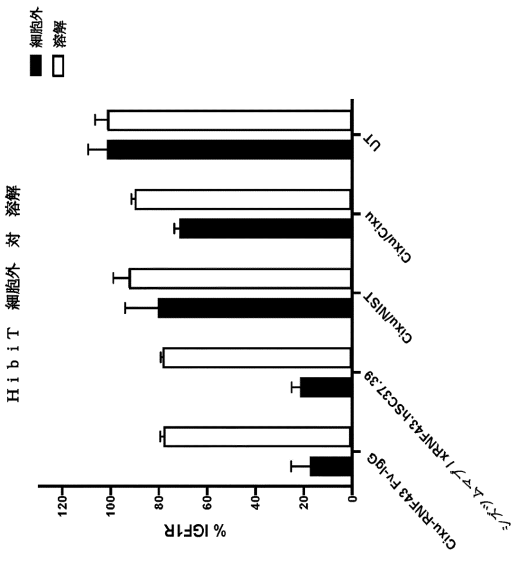
【図１３Ｂ】



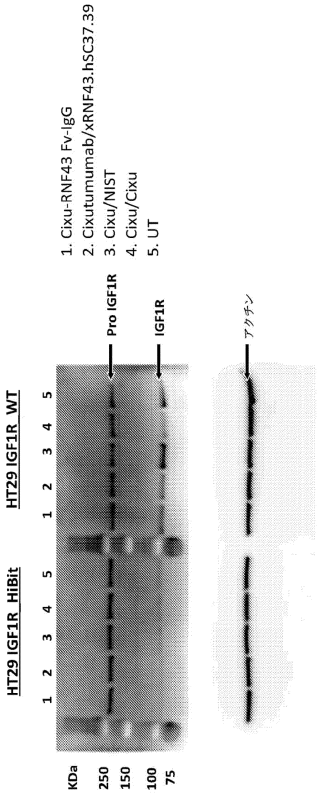
【図１３Ｃ】



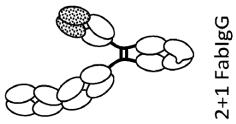
【図１４Ａ】



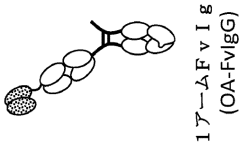
【図１４Ｂ】



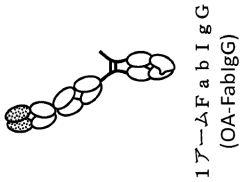
【図１５Ａ】



【図１５Ｂ】



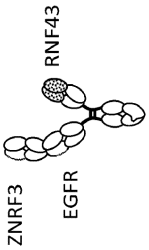
【図１５Ｃ】



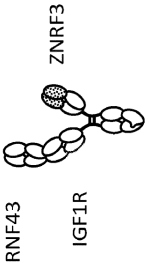
【図１５Ｄ】



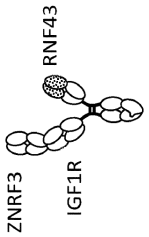
【図１５Ｅ】



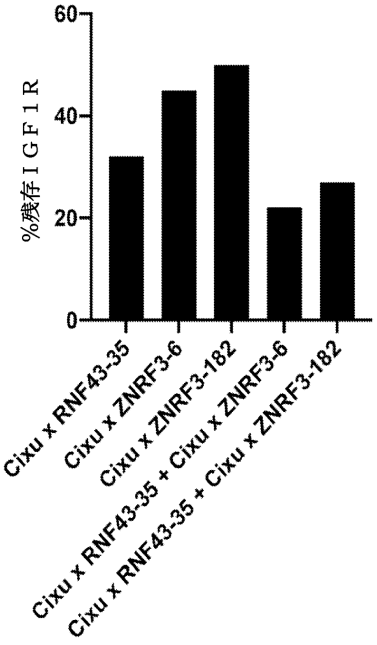
【図１５Ｆ】



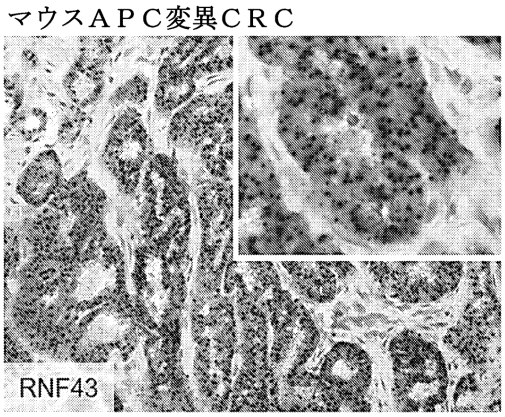
【図１５Ｇ】



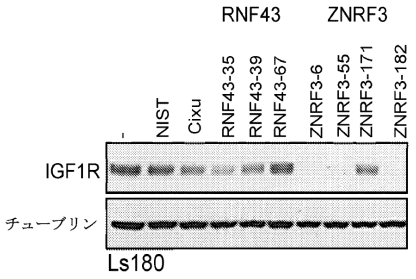
【図１６】



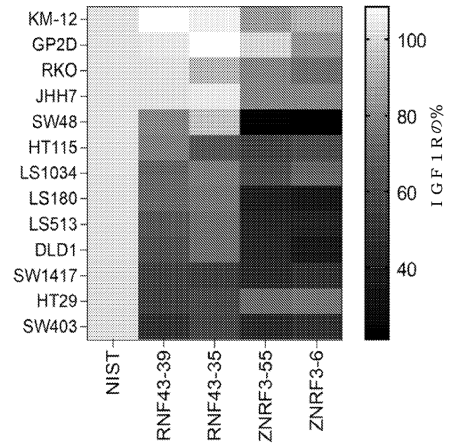
【図１７】



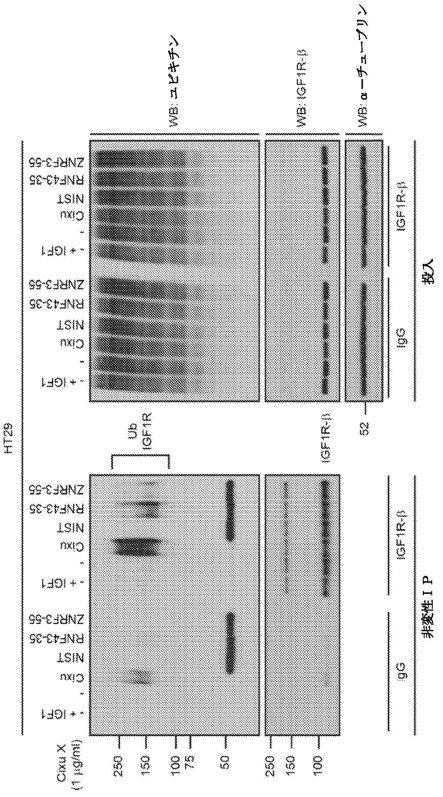
【図１８Ａ】



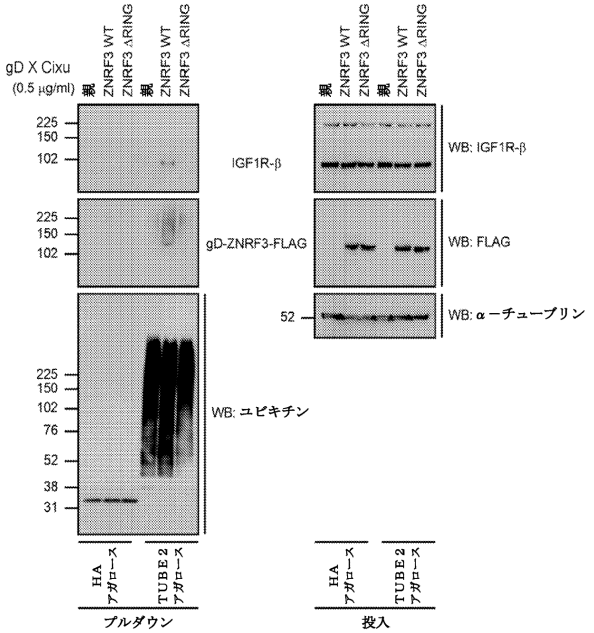
【図１８Ｂ】



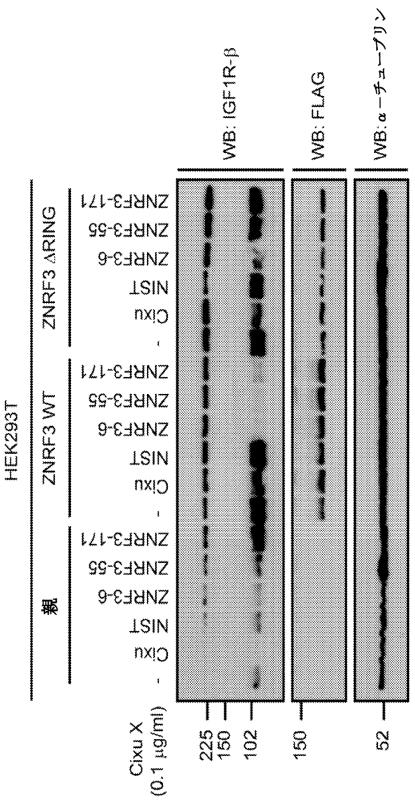
【図１９Ａ】



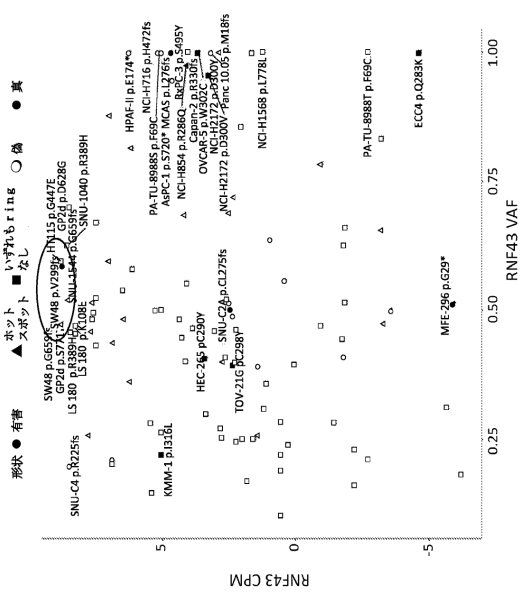
【図１９Ｂ】



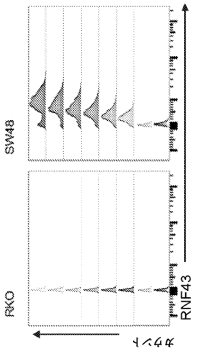
【図２０】



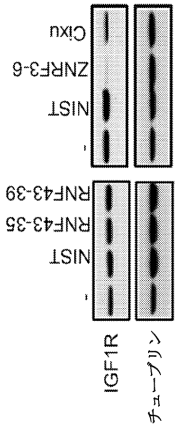
【図２１Ａ】



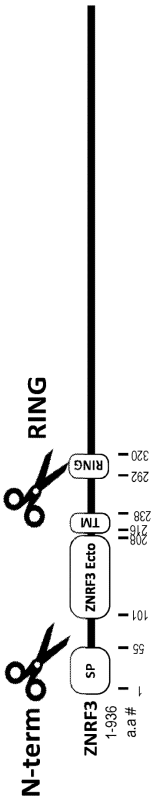
【図２１Ｂ】



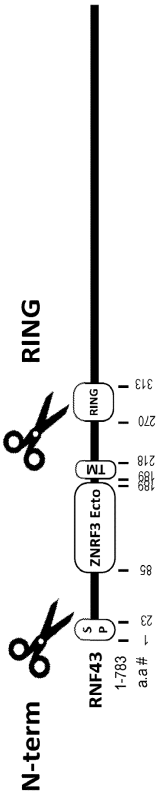
【図２１Ｃ】



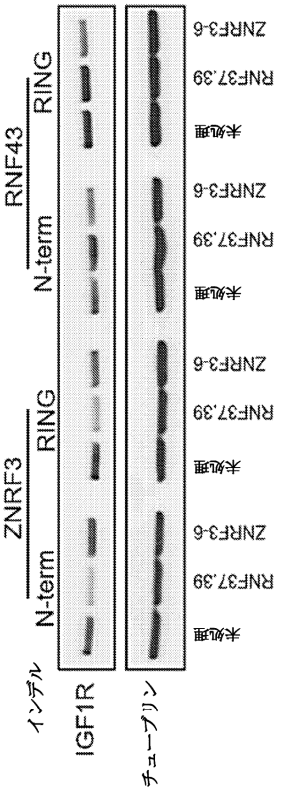
【図２２Ａ】



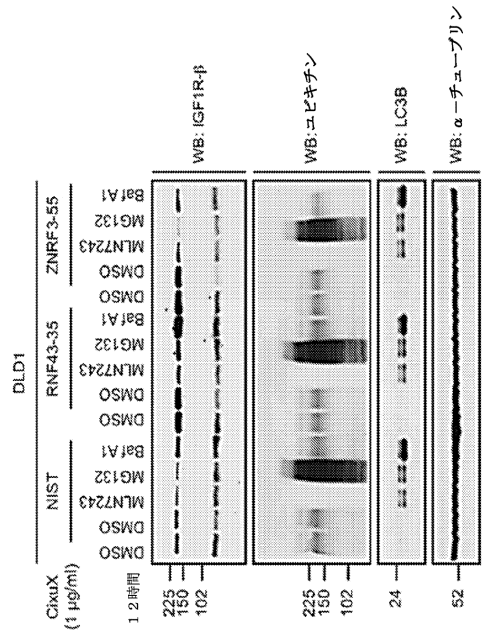
【図２２Ｂ】



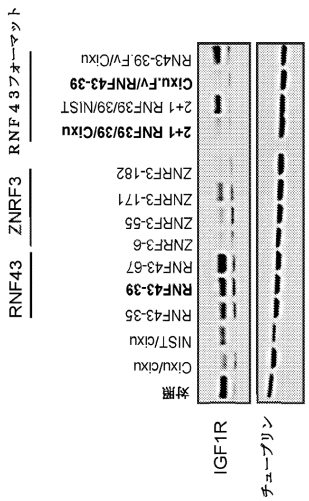
【図２２Ｃ】



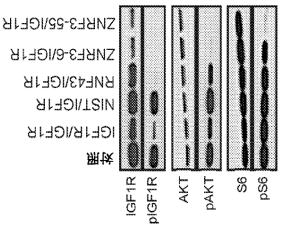
【図２３】



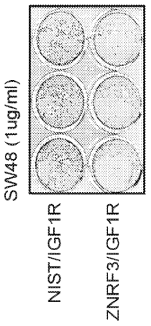
【図２４】



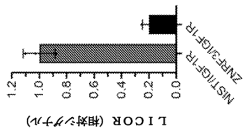
【図２５Ａ】



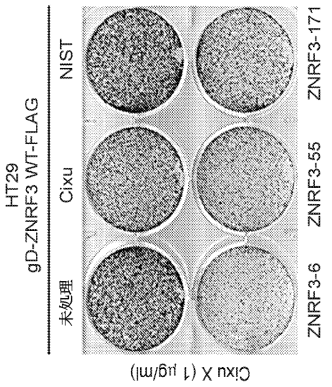
【図２５Ｂ】



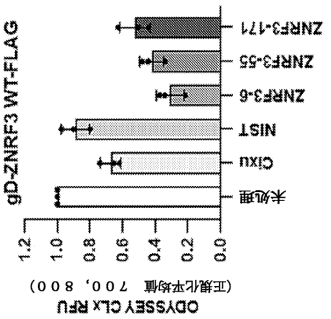
【図２５Ｃ】



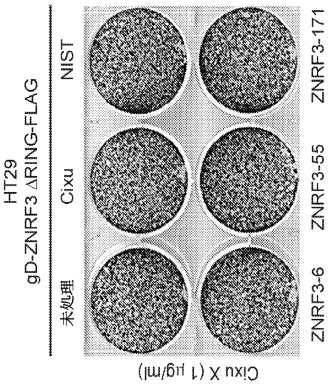
【図２６Ａ】



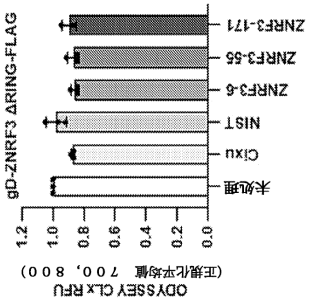
【図２６Ｂ】



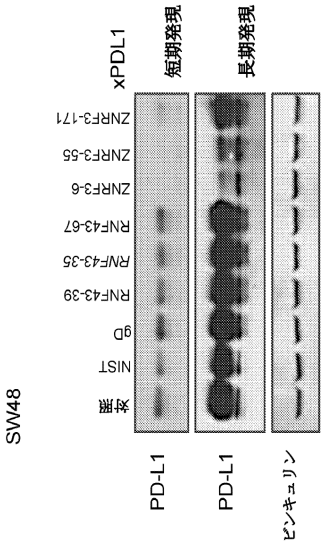
【図２６Ｃ】



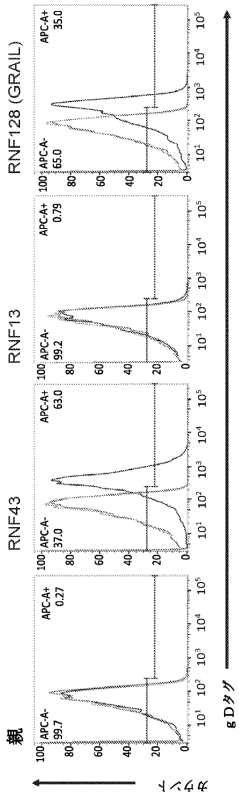
【図２６Ｄ】



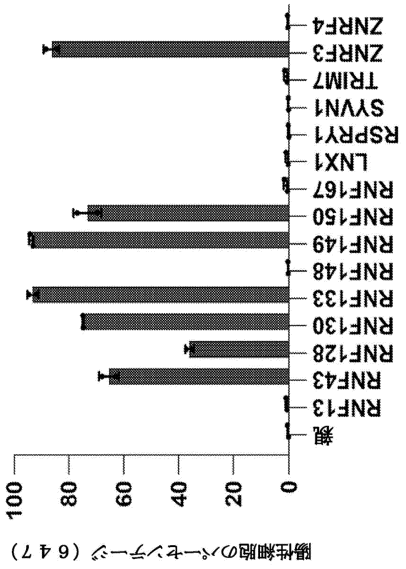
【図２７】



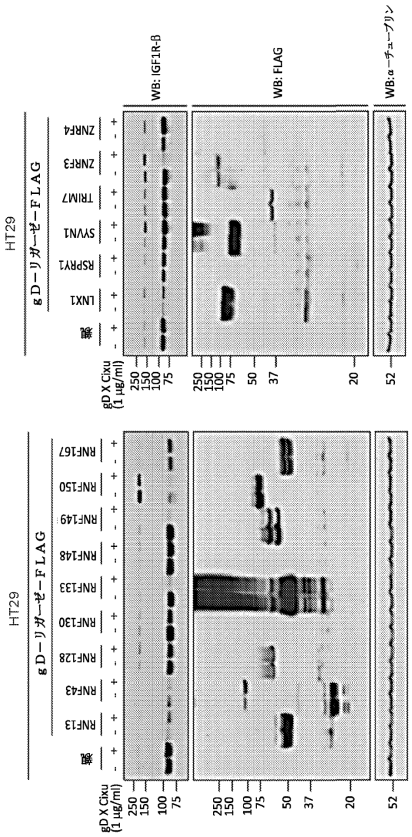
【図２８Ａ】



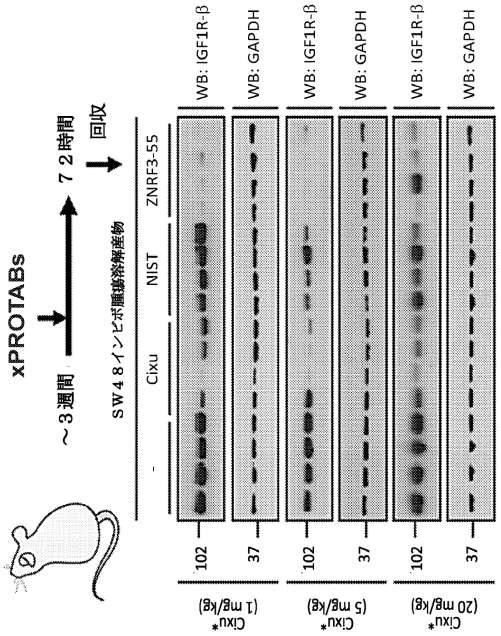
【図２８Ｂ】



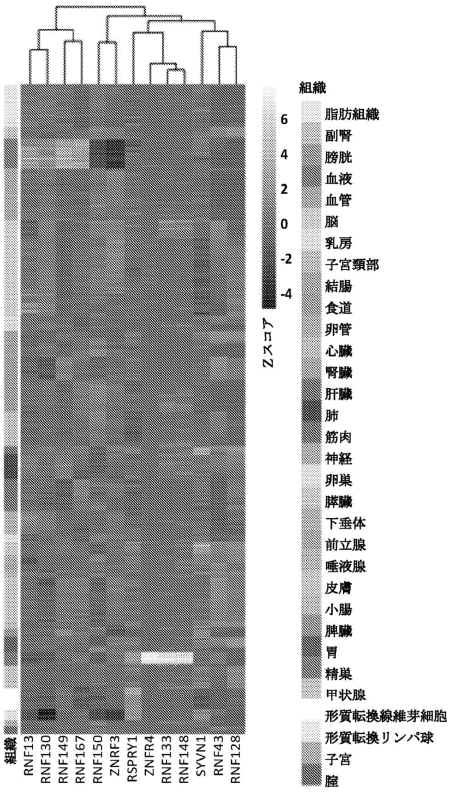
【図２９】



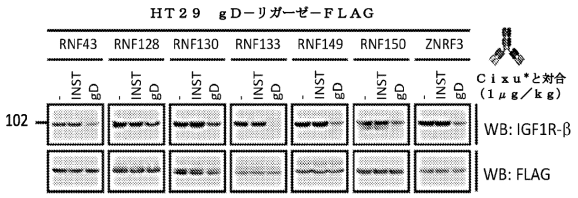
【図３０】



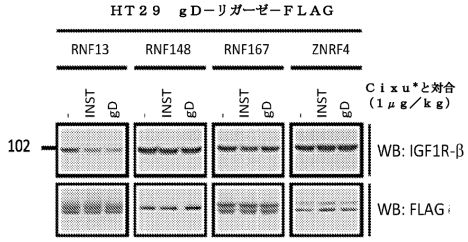
【図３１】



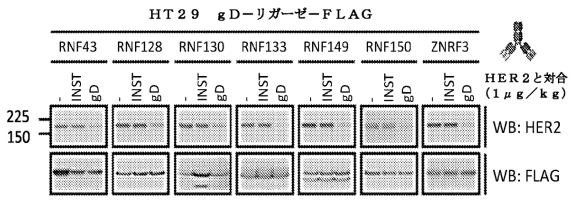
【図３２】



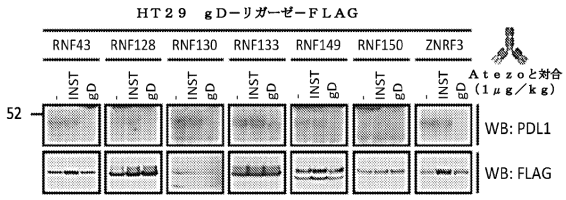
【図３３】



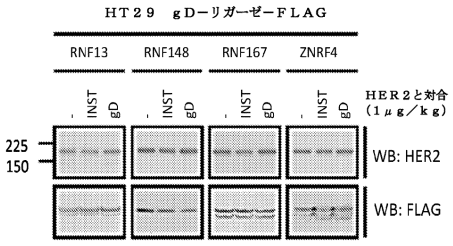
【図３４】



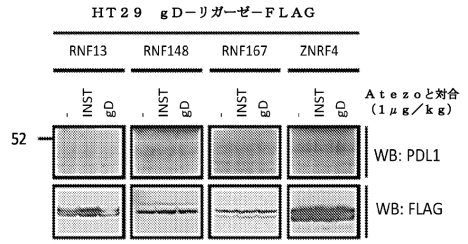
【図３５】



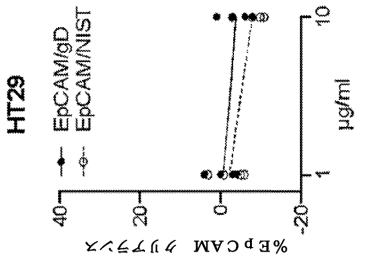
【図３６】



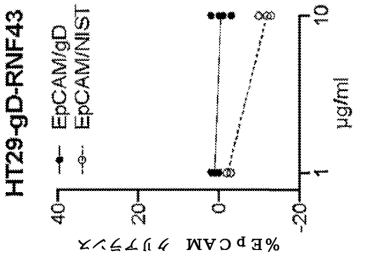
【図３７】



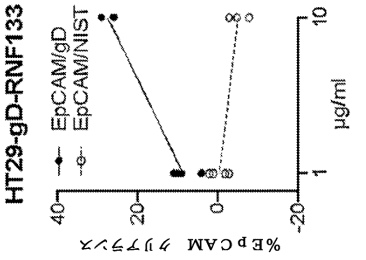
【図３８Ａ】



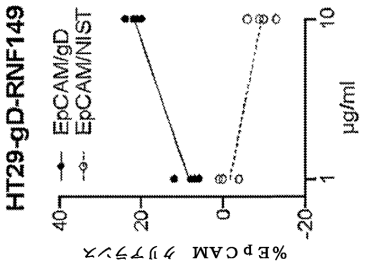
【図３８Ｂ】



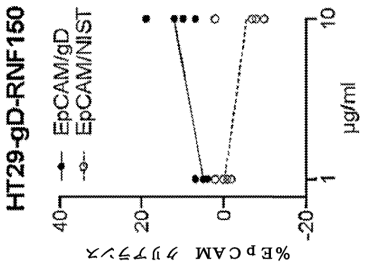
【図３８Ｃ】



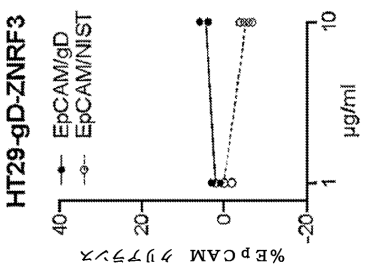
【図３８Ｄ】



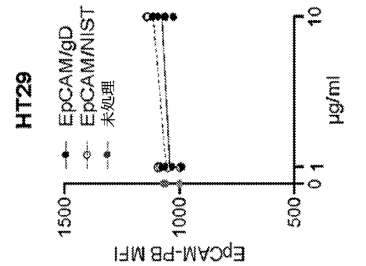
【図３８Ｅ】



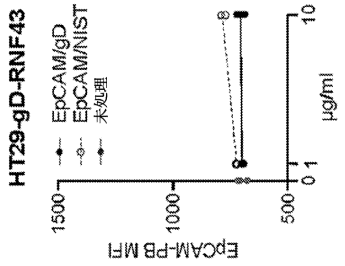
【図３８Ｆ】



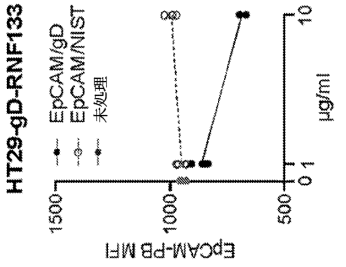
【図３８Ｇ】



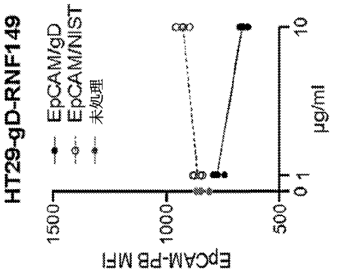
【図３８Ｈ】



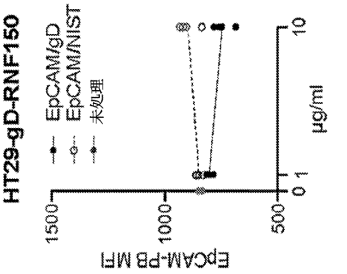
【図３８Ｉ】



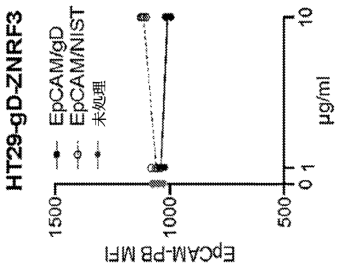
【図３８Ｊ】



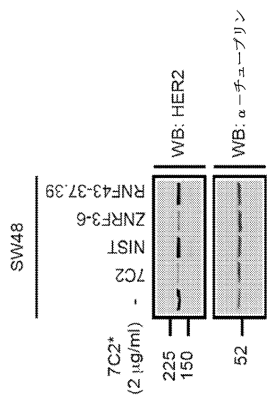
【図３８Ｋ】



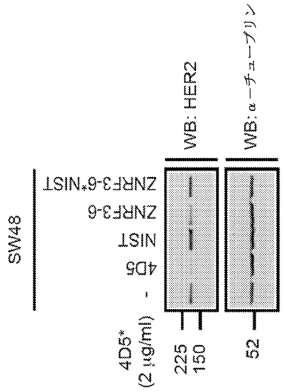
【図３８Ｌ】



【図３９Ａ】



【図３９Ｂ】



【配列表】

<u>２０２４５０９６９５０００００１．ａｐｐ</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/014938

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/40 C07K16/28
ADD.

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)
C07K A61K

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)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	COTTON ADAM D. ET AL: "Development of Antibody-Based PROTACs for the Degradation of the Cell-Surface Immune Checkpoint Protein PD-L1", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, [Online] vol. 143, no. 2, 20 January 2021 (2021-01-20), pages 593-598, XP055906993, ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/jacs.0c10008 Retrieved from the Internet: URL:https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jacs.0c10008> abstract; figures 1-4; compounds R3, AC-1 page 595, left-hand column - page 596 ----- -/--	1,6-8, 11,12, 16,17, 28-63

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C.
[x] 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 but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
29 April 2022	04/07/2022

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Schulz, Regine

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/014938

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020/139950 A1 (H LEE MOFFITT CANCER CT & RES [US]) 2 July 2020 (2020-07-02)	1,6,7, 11,12, 16,17, 29, 31-52, 54-63
A	abstract; claims 1, 5, 7 - 10, 14 -18; figures 1-5 page 14, paragraph [0074] - page 16, line [0085]; sequences SEQ ID NOs: 1-11 page 25, paragraph [0124]	8,28,30
X	WO 2013/054307 A2 (NOVARTIS AG [CH]) 18 April 2013 (2013-04-18) abstract page 3, paragraph [0011] - paragraph [0012]	1,6,7, 11,12, 16,17, 39-44,63
A	WO 2015/164392 A2 (STEMCENTRX INC [US]) 29 October 2015 (2015-10-29) abstract; sequence SEQ ID NO: 68	26

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/014938

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

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

   a. [X] forming part of the international application as filed:

      [X] in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      [ ] on paper or in the form of an image file.

   b. [ ] furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      [ ] in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).

      [ ] on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. [ ] In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

International application No.
PCT/US2022/014938

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional 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 fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:
1, 6-8, 11, 12, 16, 17, 26-63(all partially)

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (April 2005)

International Application No. PCT/US2022/014938

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 2-5, 9, 10, 18-25(completely); 1, 6-8, 11-17, 26-63(partially)

Claims 2 - 5, and 9 - 10 attempt to define the subject-matter in terms of the result to be achieved, which merely amounts to a statement of the underlying problem, without providing the technical features necessary for achieving this result. They so lack clarity, support and disclosure in the sense of Art. 5 PCT and Art. 6 PCT that they cannot be searched as such.

Claims 18 - 27 refer exclusively to in-house names/internal descignations, which have no meaning in the state of the art. Section IV of the description (cf. application: p. 87 - 131) provides a list of constructs and their primary sequences (as well as reference to the SEQ ID NOs) but does not indicate the respective HCDRs and LCDRs - to which claims 18 - 23 refer. It is however, incumbent to Applicants to point them out, and not to expect the ISA to determine them.

Any antibody must generally be defined by its combination of six HCDRs and LCDRs or cognate VH/VL pairs. None of the claims 18 - 27 properly defines the antibodies claimed. Consequently, said claims cannot be searched.

Claim 26 and 27 can be searched if combined, that is, if the antibody comprises both the VH and VL first mentioned in said claim - due to the lack of unity discussed below.

Claim 1 is searched. Claims 6 - 8, 11 - 17, 26/27, and 28 - 63 are searched as dependent on / relating to claim 1 and excluding any non-searched subject-matter.

Optional features and preferred features referred to as 'optionally' being present or referred to as 'such as' are not limiting and therefore not searched as such.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) PCT declaration be overcome.

International Application No. PCT/US2022/014938

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1, 6-8, 11, 12, 16, 17, 26-63(all partially)

a multispecific binding protein directed to the first combination of VH and VL mentioned in claim 26/27, i.e. comprising RNF43-104 VH and RNF43-104 VL, of SEQ ID NOs: 35, 36, as well as derived products and/or uses

---

2-124. claims: 1, 6-8, 11-17, 26-63(all partially)

as for invention 1, but concerning the other 123 coonstructs RNF43-106 through ZNRF-332 as listed in claims 26/27; as well as derived products and/or uses thereof.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/014938

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020139950 A1	02-07-2020	AU 2019416324 A1	22-07-2021
		CA 3125274 A1	02-07-2020
		EP 3886905 A1	06-10-2021
		US 2022041753 A1	10-02-2022
		WO 2020139950 A1	02-07-2020
WO 2013054307 A2	18-04-2013	CN 104080471 A	01-10-2014
		CN 109111523 A	01-01-2019
		EP 2766033 A2	20-08-2014
		EP 3653222 A1	20-05-2020
		ES 2769786 T3	29-06-2020
		JP 7079298 B2	01-06-2022
		JP 2014530816 A	20-11-2014
		JP 2018016634 A	01-02-2018
		JP 2020200332 A	17-12-2020
		US 2014328859 A1	06-11-2014
		US 2018066067 A1	08-03-2018
		WO 2013054307 A2	18-04-2013
WO 2015164392 A2	29-10-2015	AU 2015249887 A1	03-11-2016
		BR 112016024525 A2	10-10-2017
		CA 2946308 A1	29-10-2015
		CL 2016002667 A1	07-07-2017
		CL 2017003240 A1	01-06-2018
		CN 106714831 A	24-05-2017
		CR 20160486 A	20-02-2017
		DO P2016000283 A	30-11-2016
		EA 201692100 A1	28-02-2017
		EP 3134121 A2	01-03-2017
		JP 2017518040 A	06-07-2017
		KR 20170010764 A	01-02-2017
		MA 39896 A	01-03-2017
		PH 12016502061 A1	19-12-2016
		SG 11201608715W A	29-11-2016
		US 2017073430 A1	16-03-2017
		WO 2015164392 A2	29-10-2015

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C12N 1/19 (2006.01)		C12N	1/19	
C12N 1/21 (2006.01)		C12N	1/21	
C12N 5/10 (2006.01)		C12N	5/10	
C12P 21/08 (2006.01)		C12P	21/08	
C12Q 1/02 (2006.01)		C12Q	1/02	
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	35/00	
A61P 37/06 (2006.01)		A61P	37/06	
A61P 29/00 (2006.01)		A61P	29/00	
A61P 25/28 (2006.01)		A61P	25/28	
A61P 31/00 (2006.01)		A61P	31/00	
A61K 39/395 (2006.01)		A61K	39/395	N
A61P 37/04 (2006.01)		A61K	39/395	D
		A61P	37/04	

(32)優先日 令和3年11月1日(2021.11.1)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＷＥＥＮ

８０－４９９０， サウス サンフランシスコ， ディーエヌエー ウェイ １， シー／オー ジェネンテック， インコーポレイテッド
(72)発明者 リー， チン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０－４９９０， サウス サンフランシスコ， ディーエヌエー ウェイ １， シー／オー ジェネンテック， インコーポレイテッド
(72)発明者 マレイ， ハディル モハメッド ゲハド モハメッド フアード エルサイード
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０－４９９０， サウス サンフランシスコ， ディーエヌエー ウェイ １， シー／オー ジェネンテック， インコーポレイテッド
(72)発明者 ツァイ， ウェン－ティン ケー．
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０－４９９０， サウス サンフランシスコ， ディーエヌエー ウェイ １， シー／オー ジェネンテック， インコーポレイテッド
(72)発明者 ドゥ ソヴァージュ， フレデリク ジョセフ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０－４９９０， サウス サンフランシスコ， ディーエヌエー ウェイ １， シー／オー ジェネンテック， インコーポレイテッド
(72)発明者 ホー， チェヤン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０－４９９０， サウス サンフランシスコ， ディーエヌエー ウェイ １， シー／オー ジェネンテック， インコーポレイテッド
(72)発明者 キー， イー セイル
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０－４９９０， サウス サンフランシスコ， ディーエヌエー ウェイ １， シー／オー ジェネンテック， インコーポレイテッド

Ｆターム（参考） 4B063 QA01 QQ08 QR77
4B064 AG27 CA02 CA05 CA06 CA08 CA10 CA19 CC24 DA01 DA13
4B065 AA01X AA01Y AA57X AA57Y AA72X AA72Y AA83X AA83Y AA90X AA90Y

Fターム（参考） AB01 AC14 BA02 CA44 CA46
4C085 AA13 AA14 AA16 BB11 BB36 BB42 DD23 DD31 DD62 DD88
EE01
4H045 AA10 AA20 AA30 BA09 BA41 CA40 DA76 EA20 EA50 FA74