

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-508316
(P2025-508316A)

(43)公表日 令和7年3月26日(2025.3.26)

(51)国際特許分類			F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 K	16/46	(2006.01)	C 0 7 K	16/46	Z N A	4 B 0 6 4
C 1 2 N	15/62	(2006.01)	C 1 2 N	15/62	Z	4 B 0 6 5
C 1 2 N	15/63	(2006.01)	C 1 2 N	15/63	Z	4 C 0 7 6
C 1 2 N	5/10	(2006.01)	C 1 2 N	5/10		4 C 0 8 4
C 1 2 P	21/08	(2006.01)	C 1 2 P	21/08		4 C 0 8 5
			審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全291頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-543215(P2024-543215)	(71)出願人	519349665
(86)(22)出願日	令和5年1月20日(2023.1.20)		リビジェン バイオファーマ ホールディ ングス リミテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年9月18日(2024.9.18)		イギリス領ケイマン諸島, ケーワイ 1 1 ー 1 2 0 5, グランド ケイマン, ピー オー ボックス 3 1 1 1 9
(86)国際出願番号	PCT/US2023/061051		
(87)国際公開番号	WO2023/141611		
(87)国際公開日	令和5年7月27日(2023.7.27)		
(31)優先権主張番号	PCT/CN2022/073220	(71)出願人	524272549
(32)優先日	令和4年1月21日(2022.1.21)		ワン, ジェイ
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 0 0 2, ベルモント, 2 3 1 7 ハイ スティングス ドライブ
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW), EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES, FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV	(74)代理人	100114775
	最終頁に続く		弁理士 高岡 亮一
		(74)代理人	100121511
			弁理士 小田 直
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 アビディティ受容体架橋及び免疫調節における使用における多重特異性抗体

(57)【要約】

F v形式の少なくとも1つの抗原結合部分を含む、多重特異性、任意選択で多価の抗体。このような多重特異性抗体を作製するための方法、及び免疫応答を調節し、がんなどの疾患を治療するためのその使用も、本明細書に提供される。

【選択図】 なし

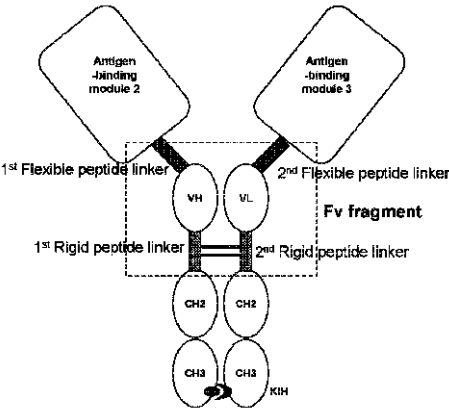


FIG. 1B

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

第 1 の標的抗原に特異的な第 1 の結合部分と、第 2 の標的抗原に特異的な第 2 の結合部分と、を含む、多重特異性抗体であって、

前記第 1 の標的抗原が、任意選択で第 1 の T 細胞受容体である第 1 の免疫細胞受容体であり、前記第 2 の標的抗原が、(i) 前記第 1 の免疫細胞受容体とは異なる、第 2 の免疫細胞受容体、任意選択で第 2 の T 細胞受容体、又は (i i) 第 1 の腫瘍関連抗原 (T A A) であり、任意選択で、前記第 1 の T 細胞受容体及び／又は前記第 2 の T 細胞受容体が、T 細胞活性化受容体又は T 細胞チェックポイント受容体であり、

前記第 1 の結合部分が、第 1 の重鎖可変領域 (V_H) 及び第 1 の軽鎖可変領域 (V_L) を含む第 1 の F_v フラグメントであり、

前記第 1 の V_H が、第 1 の柔軟性ペプチドリンカー及び第 1 の剛性ペプチドリンカーに連結されており、前記第 1 の V_L が、第 2 の柔軟性ペプチドリンカー及び第 2 の剛性ペプチドリンカーに連結されており、

前記第 1 の剛性ペプチドリンカー及び前記第 2 の剛性ペプチドリンカーが、1 つ以上のジスルフィド結合を形成する、多重特異性抗体。

【請求項 2】

前記第 1 の柔軟性ペプチドリンカー及び前記第 2 の柔軟性ペプチドリンカーが、同一であり、かつ／又は前記第 1 の剛性ペプチドリンカー及び前記第 2 の剛性ペプチドリンカーが、同一である、請求項 1 に記載の多重特異性抗体。

【請求項 3】

前記第 1 の柔軟性ペプチドリンカー、前記第 2 の柔軟性ペプチドリンカー、又は両方が、G / S リッチペプチドリンカーであり、

任意選択で、前記 G / S リッチペプチドリンカーが、(G_x S)_n の式を含み、式中、X は、1 ~ 6 (それらを含む) の整数であり、n は、1 ~ 10 (それらを含む) の整数である、請求項 1 又は 2 に記載の多重特異性抗体。

【請求項 4】

前記第 1 の剛性ペプチドリンカー、前記第 2 の剛性ペプチドリンカー、又は両方が、任意選択で G / S リッチペプチドリンカーに連結されている D K T H T C P P C P A P E A A G P (配列番号 21)、D K T H T C P P C P A P E L L G P (配列番号 9)、又は D K T H T C P P C P A P E L L G G P (配列番号 27) のアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項 5】

前記第 1 の剛性ペプチドリンカー、前記第 2 の剛性ペプチドリンカー、又は両方が、D K T H T C P P C P A P E A A G P (配列番号 21)、D K T H T C P P C P A P E L L G P (配列番号 9)、又は D K T H T C P P C P A P E L L G G P (配列番号 27) の N 末端に接続されている (G_x S)_n のモチーフを含み、式中、X は、1 ~ 6 (それらを含む) の整数であり、n は、1 ~ 10 (それらを含む) の整数である、請求項 4 に記載の多重特異性抗体。

【請求項 6】

前記第 1 の剛性ペプチドリンカー、前記第 2 の剛性ペプチドリンカー、又は両方が、表 1 に列挙される剛性ペプチドリンカーである、請求項 1 又は 2 に記載の多重特異性抗体。

【請求項 7】

前記第 2 の結合部分が、前記第 1 の柔軟性ペプチドリンカーを介して前記第 1 の V_H、又は前記第 2 の柔軟性ペプチドリンカーを介して前記第 1 の V_L のいずれかに連結されている、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項 8】

第 3 の標的抗原に特異的な第 3 の結合部分を更に含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項 9】

前記第3の結合部分が、前記第2の結合部分と同一であり、前記第3の標的抗原が、前記第2の標的抗原と同一である、請求項8に記載の多重特異性抗体。

【請求項10】

前記第3の結合部分が、前記第2の結合部分とは異なり、任意選択で、前記第3の標的抗原が、第2のTAAである、請求項8に記載の多重特異性抗体。

【請求項11】

前記第2の結合部分が、前記第1の柔軟性ペプチドリンカーを介して前記第1のV_Hに連結されており、前記第3の結合部分が、前記第2の柔軟性ペプチドリンカーを介して前記第1のV_Lに連結されている、請求項8～10のいずれか一項に記載の多重鎖抗体。

【請求項12】

前記第1のV_Hが、前記第1の剛性ペプチドリンカーを介して第1のFcフラグメントに更に連結されており、前記第1のV_Lが、前記第2の剛性ペプチドリンカーを介して第2のFcフラグメントに更に連結されており、各Fcフラグメントが、CH2ドメイン及びCH3ドメインを含み、任意選択で、前記Fcフラグメントが、IgG1分子に由来する、請求項7～11のいずれか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項13】

前記第1のFcフラグメント及び前記第2のFcフラグメントが、野生型対応物と比較して、前記第1及び第2のFcフラグメントのホモ二量体化よりもヘテロ二量体化を増強し、かつ／又はプロテインA結合を低減する、前記CH3ドメインの変異を含む、請求項12に記載の多重特異性抗体。

【請求項14】

前記変異が、ノブ・イン・ホール変異、荷電変異、又はZW1変異である、請求項13に記載の多重特異性抗体。

【請求項15】

前記第1のFcフラグメント、前記第2のFcフラグメント、又は両方が、前記野生型対応物と比較して、Fc受容体への結合活性を変化させる1つ以上の変異を含む、請求項12～14のいずれか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項16】

前記第1のFcフラグメント、前記第2のFcフラグメント、又は両方が、239位、265位、297位、329位、330位、及び332位のうちの1つ以上でのアミノ酸置換を含み、

任意選択で、前記第1のFcフラグメント、前記第2のFcフラグメント、又は両方が、

(i) 任意選択でP329Gである、329位でのアミノ酸置換、

(ii) 任意選択でD265A及びN297Aである、265位及び297位でのアミノ酸置換、並びに／又は

(iii) 任意選択でS239D、A330L、及びI332Eである、239位、330位、及び332位でのアミノ酸置換を含む、請求項12～15のいずれか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項17】

前記第2の結合部分及び／又は前記第3の結合部分が、一本鎖可変フラグメント(scFv)形式、任意選択で単ドメイン抗体形式である単ドメイン抗体形式、Fab形式、又は交差Fab形式にあり、任意選択で、前記単ドメイン抗体形式が、重鎖抗体フラグメント(VHH)である、請求項7～16のいずれか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項18】

前記第2の結合部分が、第1のVH-CH1フラグメント及び第1のVL-CLフラグメントを含むFabフラグメントであるか、又は前記第2の結合部分が、第1のVH-CLフラグメント及び第1のVL-CH1フラグメントを含む交差Fabフラグメントであり、任意選択で、

前記第3の結合部分が、第2のVH-CH1フラグメント及び第2のVL-CLフラグ

10

20

30

40

50

メントを含む F a b フラグメントであるか、又は前記第 3 の結合部分が、第 2 の V H - C L フラグメント及び第 2 の V L - C H 1 フラグメントを含む交差 F a b フラグメントである、請求項 7 ～ 17 のいずれか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項 19】

(a) N 末端から C 末端に、前記第 2 の結合部分の前記第 1 の V H - C H 1 又は V H - C L フラグメント、前記第 1 の柔軟性ペプチドリンカー、前記第 1 の V H、前記第 1 の剛性ペプチドリンカー、及び前記第 1 の F c フラグメントを含む第 1 のポリペプチドと、

(b) N 末端から C 末端に、前記第 3 の結合部分の第 2 の V H - C H 1 又は V H - C L フラグメント、前記第 2 の柔軟性ペプチドリンカー、前記第 1 の V L、前記第 2 の剛性ペプチドリンカー、及び前記第 2 の F c フラグメントを含む第 2 のポリペプチドと、

(c) 前記第 2 の結合部分の前記第 1 の V L - C L 又は V L - C H 1 フラグメントを含む第 3 のポリペプチドと、

(d) 前記第 3 の結合部分の前記第 2 の V L - C L 又は V L - C H 1 フラグメントを含む第 4 のポリペプチドと、を含む、請求項 18 に記載の多重特異性抗体。

【請求項 20】

前記第 3 のポリペプチド及び前記第 4 のポリペプチドが、同一である、請求項 19 に記載の多重特異性抗体。

【請求項 21】

第 4 の抗原に特異的な第 4 の結合部分を更に含み、前記第 4 の結合部分が、第 2 の V H 及び第 2 の V L を含む第 2 の F v フラグメントであり、前記第 2 の V H が、第 1 のペプチドリンカーを介して前記第 1 の F c フラグメントに連結されており、前記第 2 の V L が、第 2 のペプチドリンカーを介して前記第 2 の F c フラグメントに連結されており、任意選択で、前記第 1 のペプチドリンカーが、前記第 2 のペプチドリンカーと同一である、請求項 12 ～ 16 のいずれか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項 22】

前記第 1 のペプチドリンカー、前記第 2 のペプチドリンカー、又は両方が、G / S リッチペプチドリンカーであり、

任意選択で、前記 G / S リッチペプチドリンカーが、 $(G_X S)_n$ の式を含み、式中、X は、1 ～ 6 (それらを含む) の整数であり、n は、1 ～ 10 (それらを含む) の整数である、請求項 21 に記載の多重特異性抗体。

【請求項 23】

前記第 2 の V H 及び第 2 の V L にそれぞれ接続された第 3 のペプチドリンカー及び第 4 のペプチドリンカーを更に含み、任意選択で、前記第 3 のペプチドリンカー及び前記第 4 のペプチドリンカーが、1 つ以上のジスルフィド結合を形成する、任意選択で同一の、一対の剛性ペプチドリンカーである、請求項 21 又は 22 に記載の多重特異性抗体。

【請求項 24】

前記第 3 のペプチドリンカー、前記第 4 のペプチドリンカー、又は両方が、任意選択で G / S リッチペプチドリンカーに連結されている D K T H T C P P C P A P E A A G P (配列番号 21)、D K T H T C P P C P A P E L L G P (配列番号 9)、D K T H T C P P C P A P E L L G G P (配列番号 27) のアミノ酸配列を含む、請求項 23 に記載の多重特異性抗体。

【請求項 25】

前記第 3 のペプチドリンカー、前記第 4 のペプチドリンカー、又は両方が、D K T H T C P P C P A P E A A G P (配列番号 21)、D K T H T C P P C P A P E L L G P (配列番号 9)、又は D K T H T C P P C P A P E L L G G P (配列番号 27) の N 末端に接続されている前記 $(G_X S)_n$ のモチーフを含み、式中、X は、1 ～ 6 (それらを含む) の整数であり、n は、1 ～ 10 (それらを含む) の整数である、請求項 23 又は 24 に記載の多重特異性抗体。

【請求項 26】

前記第 4 の標的抗原が、第 3 の免疫受容体、任意選択で、好ましくは T 細胞活性化受容

10

20

30

40

50

体又はT細胞チェックポイント受容体である第3のT細胞受容体であり、任意選択で、前記第3の免疫受容体が、前記第1の免疫受容体及び／又は前記第2の免疫受容体とは異なる、請求項21～25のいずれか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項27】

前記第4の標的抗原が、任意選択で前記第1のTAA又は前記第2のTAAのいずれかとは異なる、第3のTAAである、請求項21～25のいずれか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項28】

(a) N末端からC末端に、前記第2の結合部分の前記第1のVH-CH1又はVH-CLフラグメント、前記第1の柔軟性ペプチドリンカー、前記第1のVH、前記第1の剛性ペプチドリンカー、前記第1のFcフラグメント、前記第1のペプチドリンカー、前記第2のVH、及び任意選択で前記第2のペプチドリンカーを含む第1のポリペプチドと、

(b) N末端からC末端に、前記第3の結合部分の前記第2のVH-CH1又はVH-CLフラグメント、前記第2の柔軟性ペプチドリンカー、前記第1のVL、前記第2の剛性ペプチドリンカー、前記第2のFcフラグメント、前記第3のペプチドリンカー、及び第2のVL、及び任意選択で前記第4のペプチドリンカーを含む第2のポリペプチドと、

(c) 前記第2の結合部分の前記第1のVL-CLフラグメント又は前記第1のVL-CH1を含む第3のポリペプチドと、

(d) 前記第3の結合部分の前記第2のVL-CL又はVL-CH1フラグメントを含む第4のポリペプチドと、を含む、請求項21～27のいずれか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項29】

前記第3のポリペプチドが、前記第4のポリペプチドと同一である、請求項28に記載の多重特異性抗体。

【請求項30】

前記第1の柔軟性ペプチドリンカーに連結された第1の重鎖定常領域フラグメントと、前記第2の柔軟性ペプチドリンカーに連結された第2の重鎖定常領域フラグメントと、を更に含み、任意選択で、前記第1及び／又は前記第2の重鎖定常領域フラグメントが、IgG1分子に由来し、

前記第1及び第2の重鎖定常領域フラグメントの各々が、ヒンジドメイン、CH2ドメイン、及びCH3ドメインを含み、

前記第2の結合部分が、前記第1の重鎖定常領域フラグメント又は前記第2の重鎖定常領域フラグメントのいずれかに連結されている、請求項1～5のいずれか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項31】

第3の標的抗原に特異的な第3の結合部分を更に含み、前記第2の結合部分が、前記第1の重鎖定常領域フラグメントに連結されており、前記第3の結合部分が、前記第2の重鎖定常領域フラグメントに連結されている、請求項30に記載の多重特異性抗体。

【請求項32】

前記第3の標的抗原が、前記第2の標的抗原と同一であり、任意選択で、前記第3の結合部分が、前記第2の結合部分と同一である、請求項31に記載の多重特異性抗体。

【請求項33】

前記第3の結合部分が、前記第2の結合部分とは異なり、任意選択で、前記第3の標的抗原が、第2のTAAである、請求項31又は32に記載の多重特異性抗体。

【請求項34】

前記第1の重鎖定常領域フラグメント及び前記第2の重鎖定常領域フラグメントが、野生型対応物と比較して、前記第1及び第2のFcフラグメントのホモ二量体化よりもヘテロ二量体化を増強し、かつ／又はプロテインA結合を低減する、前記CH3ドメインの変異を含む、請求項31～33のいずれか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項35】

10

20

30

40

50

前記変異が、ノブ・イン・ホール変異、荷電変異、又は ZW1 変異である、請求項 33 に記載の多重特異性抗体。

【請求項 36】

前記第 1 の重鎖定常領域フラグメント、前記第 2 の重鎖定常領域フラグメント、又は両方が、前記野生型対応物と比較して、Fc 受容体への結合活性を変化させる 1 つ以上の変異を含む、請求項 30～35 のいずれか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項 37】

前記第 1 の重鎖定常領域フラグメント、前記第 2 の重鎖定常領域フラグメント、又は両方が、(i) 236 位～238 位のうちの 1 つ以上での欠失、並びに／又は(ii) 239 位、265 位、297 位、329 位、330 位、及び 332 位のうちの 1 つ以上でのアミノ酸置換を含み、

10

任意選択で、前記第 1 の重鎖定常領域フラグメント、前記第 2 の重鎖定常領域フラグメント、又は両方が、

(i) 237 位での欠失、

(ii) L234A、L235A、及び P329G からなる群から選択される少なくとも 2 つのアミノ酸置換、

(iii) 237 位での欠失及び D265A 及び N297A のアミノ酸置換、iv) S239D、A330L、及び I332E のアミノ酸置換、並びに／又は

v) 前記 237 位での欠失及び前記アミノ酸置換 P329G を含む、請求項 30～36 のいずれか一項に記載の多重特異性抗体。

20

【請求項 38】

前記第 2 の結合部分及び／又は前記第 3 の結合部分が、一本鎖可変フラグメント(scFv)形式、任意選択で単ドメイン抗体形式である単ドメイン抗体形式、Fab形式、又は交差 Fab形式にあり、任意選択で、前記単ドメイン抗体フラグメントが、重鎖抗体フラグメント(VHH)である、請求項 31～37 のいずれか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項 39】

前記第 2 の結合部分が、第 1 の VH-CH1 フラグメント及び第 1 の VL-CL フラグメントを含む Fab フラグメントであるか、又は前記第 2 の結合部分が、第 1 の VH-CL フラグメント及び第 1 の VL-CH1 フラグメントを含む交差 Fab フラグメントであり、任意選択で、

30

前記第 3 の結合部分が、第 2 の VH-CH1 フラグメント及び第 2 の VL-CL フラグメントを含む Fab フラグメントであるか、又は前記第 3 の結合部分が、第 2 の VH-CL フラグメント及び第 2 の VL-CH1 フラグメントを含む交差 Fab フラグメントである、請求項 32～38 のいずれか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項 40】

(a) N 末端から C 末端に、前記第 2 の結合部分の前記第 1 の VH-CH1 又は VH-CL フラグメント、前記第 1 の重鎖定常領域フラグメント、前記第 1 の柔軟性ペプチドリンカー、前記第 1 の VH、及び前記第 1 の剛性ペプチドリンカーを含む第 1 のポリペプチドと、

40

(b) N 末端から C 末端に、前記第 3 の結合部分の前記第 2 の VH-CH1 又は VH-CL フラグメント、前記第 2 の重鎖定常領域フラグメント、前記第 2 の柔軟性ペプチドリンカー、及び前記第 1 の VL、前記第 2 の剛性ペプチドリンカーを含む第 2 のポリペプチドと、

(c) 前記第 2 の結合部分の前記第 1 の VL-CL 又は VL-CH1 フラグメントを含む第 3 のポリペプチドと、

(d) 前記第 3 の結合部分の前記第 2 の VL-CL 又は VL-CH1 フラグメントを含む第 4 のポリペプチドと、を含む、請求項 39 に記載の多重特異性抗体。

【請求項 41】

前記第 3 のポリペプチド及び前記第 4 のポリペプチドが、同一である、請求項 40 に記

50

載の多重特異性抗体。

【請求項 4 2】

表 2 に列挙される多重特異性抗体のうちの 1 つである、請求項 1 に記載の多重特異性抗体。

【請求項 4 3】

第 1 の標的抗原に特異的な第 1 の結合部分と、第 2 の標的抗原に特異的な第 2 の結合部分と、を含む、多重特異性抗体であって、

前記第 1 の標的抗原が、任意選択で第 1 の T 細胞受容体、好ましくは T 細胞活性化受容体又は T 細胞チェックポイント受容体である、第 1 の免疫細胞受容体であり、

前記第 2 の標的抗原が、第 2 の免疫細胞受容体又は第 1 の腫瘍関連抗原 (TAA) であり、任意選択で、前記第 2 の免疫細胞受容体が、第 2 の T 細胞受容体、好ましくは第 2 の T 細胞活性化受容体又は第 2 の T 細胞チェックポイント受容体であり、前記第 2 の免疫細胞受容体が、前記第 1 の免疫細胞受容体とは異なり、

前記第 1 の結合部分が、第 1 の重鎖可変領域 (V_H) 及び第 1 の軽鎖可変領域 (V_L) を含む第 1 の Fv フラグメントであり、

前記第 1 の V_H が、第 1 のペプチドリンカー及び第 1 の重鎖定常領域フラグメントに連結されており、前記第 1 の V_L が、第 2 のペプチドリンカー及び第 2 の重鎖定常領域フラグメントに連結されており、

前記第 2 の結合部分が、前記第 1 の重鎖定常領域フラグメント又は前記第 2 の重鎖定常領域フラグメントを介して前記第 1 の結合部分に接続されており、前記第 1 の重鎖定常領域及び前記第 2 の重鎖定常領域の各々が、ヒンジドメイン、CH2 ドメイン、及び CH3 ドメインを含み、任意選択で、前記第 1 及び／又は前記第 2 の重鎖定常領域フラグメントが、IgG1 フラグメントに由来する、多重特異性抗体。

【請求項 4 4】

前記第 1 のペプチドリンカー、前記第 2 のペプチドリンカー、又は両方が、G / S リッチペプチドリンカーであり、

任意選択で、前記 G / S リッチペプチドリンカーが、(G_xS)_n の式を含み、式中、x は、1 ~ 6 (それらを含む) の整数であり、n は、1 ~ 10 (それらを含む) の整数である、請求項 4 3 に記載の多重特異性抗体。

【請求項 4 5】

第 3 の標的抗原に特異的な第 3 の結合部分を更に含む、請求項 4 3 又は 4 4 に記載の多重特異性抗体。

【請求項 4 6】

前記第 3 の標的抗原が、前記第 2 の標的抗原と同一であり、任意選択で、前記第 3 の結合部分が、前記第 2 の結合部分と同一である、請求項 4 5 に記載の多重特異性抗体。

【請求項 4 7】

前記第 3 の結合部分が、前記第 2 の結合部分とは異なり、任意選択で、前記第 3 の標的抗原が、第 2 の TAA である、請求項 4 5 に記載の多重特異性抗体。

【請求項 4 8】

前記第 1 の重鎖定常領域フラグメント及び前記第 2 の重鎖定常領域フラグメントが、野生型対応物と比較して、前記第 1 及び第 2 の Fc フラグメントのホモ二量体化よりもヘテロ二量体化を増強し、かつ／又はプロテイン A 結合を低減する、前記 CH3 ドメインの変異を含む、請求項 4 5 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項 4 9】

前記変異が、ノブ・イン・ホール変異、荷電変異、又は ZW1 変異である、請求項 4 8 に記載の多重特異性抗体。

【請求項 5 0】

前記第 1 の重鎖定常領域、前記第 2 の重鎖定常領域、又は両方が、前記野生型対応物と比較して、Fc 受容体への結合活性を変化させる 1 つ以上の変異を含む、請求項 4 5 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項 5 1】

前記第 1 の重鎖定常領域フラグメント、前記第 2 の重鎖定常領域フラグメント、又は両方が、(i) 236 位～238 位のうちの 1 つ以上での欠失、並びに／又は(ii) 239 位、265 位、297 位、329 位、330 位、及び 332 位のうちの 1 つ以上でのアミノ酸置換を含み、

任意選択で、前記第 1 の重鎖定常領域フラグメント、前記第 2 の重鎖定常領域フラグメント、又は両方が、

(i) 237 位での欠失、

(ii) L234A、L235A、及び P329G からなる群から選択される少なくとも 2 つのアミノ酸置換、

(iii) 237 位での欠失及び D265A 及び N297A のアミノ酸置換、iv) アミノ酸置換 S239D、A330L、及び I332E、並びに／又は

v) 前記 237 位での欠失及び前記アミノ酸置換 P329G を含む、請求項 45～50 のいずれか一項に記載の多重特異性抗体。

10

【請求項 5 2】

前記第 2 の結合部分及び／又は前記第 3 の結合部分が、一本鎖可変フラグメント(scFv)形式、任意選択で重鎖のみ(VHH)形式である単ドメイン抗体形式、Fab形式、又は交差 Fab 形式にある、請求項 45～51 のいずれか一項に記載の多重特異性抗体。

20

【請求項 5 3】

前記第 1 の免疫受容体、任意選択で前記第 2 の免疫受容体及び／又は前記第 3 の免疫受容体が、CD3、CD28、PD-1、PD-L1、CD47、及び腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー(TNFRSF)のメンバーからなる群から選択され、任意選択で、TNFRSFファミリーの前記メンバーが、FAS、TNFRSF12A、4-1BB/CD137、TNFRSF13B、TNFRSF13C、CD27/TNFRSF7、CD30/TNFRSF8、CD40/TNFRSF5、DR3/TNFRSF25、DR4/TNFRSF10A、DR5/TNFRSF10B、DR6/TNFRSF21、GITR/TNFRSF18、HVEM/TNFRSF14、LTBR、OX40/TNFRSF4、TROY/TNFRSF19、RELTTNFRSF19L、TNFRSF12A、TNFRSF13B、TL1A/TNFRSF15、TNFRSF17、TNFRSF1A、TNFRSF11B、RANK/TNFRSF11A、TNFRSF11B、NGFR、EDA2R、及び TNFRSF1B からなる群から選択される、請求項 1～52 のいずれか一項に記載の多重特異性抗体。

30

【請求項 5 4】

少なくとも

(a) CD3 及び CD28、

(b) CD3 及び CD137、

(c) CD137 及び PD-1、

(d) CD40 及び PD-1、

(e) CD40 及び PD-L1、

(f) CD137 及び GITR、

(g) CD137 及び PD-L1、

(h) CD137 及び CD40、

(i) CD137 及び OX40、

(j) CD3 及び PD-1、

(k) CD3 及び PD-L1、又は

(l) CD3 及び CTLA4、に結合する、請求項 1～53 のいずれか一項に記載の多重特異性抗体。

40

【請求項 5 5】

前記第 1 の TAA、任意選択で前記第 2 及び第 3 の TAA が、B7H3、CD19、C

50

D 2 0、P S M A、H E R 2、C E A、B C M A、P 5 3 m u t、D L L 3、M E T、及び E G F R からなる群から選択される、請求項 1 ～ 4 9 のいずれか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項 5 6】

- (1) B 7 H 3、C D 3、及び C D 1 3 7、
- (2) C D 1 9、C D 3、及び C D 1 3 7、
- (3) B 7 H 3、C D 3、及び C D 2 8、
- (4) C D 1 9、C D 3、及び C D 2 8、
- (5) B 7 H 3、C D 1 3 7、及び P D - 1、
- (6) B 7 H 3、C D 4 0、及び P D - 1、
- (7) P M S A、C D 3、及び C D 1 3 7、
- (8) B 7 H 3 及び C D 3、
- (9) B 7 H 3 及び C D 1 3 7、
- (10) C D 1 9 及び C D 3、
- (11) C D 1 9 及び C D 1 3 7、
- (12) B 7 H 4 及び C D 4 0、
- (13) H E R 2、C D 3、及び C D 1 3 7、
- (14) C E A、C D 3、及び C D 1 3 7、
- (15) B C M A、C D 3、及び C D 1 3 7、
- (16) P 5 3 変異体、C D 3、及び C D 1 3 7、
- (17) P D - 1 及び C D 1 3 7、
- (18) P D - 1 及び C D 4 0、
- (19) B 7 H 3 及び C D 4 0、
- (20) P D - L 1 及び C D 4 0、
- (21) P D - L 1 及び C D 3、
- (22) P D - L 1、C D 3、及び C D 1 3 7、
- (23) P D - L 1、C D 3、及び C D 2 8、
- (24) P D - L 1、C D 1 3 7、及び B 7 H 3、
- (25) P D - L 1、C D 4 0、及び B 7 H 3、
- (26) P D - 1、C D 4 0、及び C D 1 3 7、
- (27) P D - 1、C D 1 3 7、及び G I T R、
- (28) C D 1 9、C D 2 0、C D 3、及び C D 1 3 7、
- (29) C E A 及び C D 3、
- (30) C E A 及び C D 1 3 7、
- (31) P 5 3 変異体 及び C D 3、
- (32) P 5 3 変異体 及び C D 1 3 7、
- (33) P D - L 1、C D 4 0、及び C D 1 3 7、
- (34) P D - L 1 及び C D 1 3 7、
- (35) M E T、E G F R、及び C D 4 7、
- (36) B C M A 及び C D 3、
- (37) B C M A 及び C D 1 3 7、
- (38) P S M A 及び C D 3、
- (39) H E R 2 及び C D 3、
- (40) H E R 2 及び C D 4 0、
- (41) H E R 2 及び C D 1 3 7、
- (42) P S M A 及び C D 1 3 7、
- (43) H E R 2、M E T、C D 3、及び C D 1 3 7、
- (44) M A G E - A 4、C D 3、及び C D 1 3 7、
- (45) P R A M E、C D 3、及び C D 1 3 7、
- (46) H E R 2、M E T、及び C D 3、

- (47) MAGE-A4及びCD3、
- (48) PRAME及びCD3、
- (49) HER2、MET、及びCD47、
- (50) B7H3、CD3、及びPD-1、
- (51) B7H3、CD3、及びPD-L1、又は
- (52) B7H3、CD3、及びCTLA4、
- (53) PSMA、CD3、及びCD137、
- (54) PSMA、CD3、及びCD28、
- (55) HER2、CD3、及びCD137、
- (56) HER2、CD3、及びCD28、
- (57) CEA、CD3、及びCD137、
- (58) CEA、CD3、及びCD28、
- (59) BCMA、CD3、及びCD137、
- (60) BCMA、CD3、及びCD28、又は
- (61) CD19、CD19、CD3、及びCD28、に結合する、請求項1～50の

いずれか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項57】

前記多重特異性抗体が、表1に列挙される親抗体のうちの1つ以上におけるものと同じ重鎖相補性決定領域(CDR)及び同じ軽鎖CDRを含み、任意選択で、前記多重特異性抗体が、前記1つ以上の親抗体におけるものと同じV_H及びV_Lを含む、請求項1～56

【請求項58】

二価、三価、又は四価である、請求項1～57のいずれか一項に記載の多重特異性抗体。

【請求項59】

請求項1～58のいずれか一項に記載の多重特異性抗体を集合的にコードする、核酸又は核酸セット。

【請求項60】

発現ベクター又は発現ベクターセットである、請求項59に記載の核酸又は核酸セット。

【請求項61】

請求項59又は60に記載の核酸又は核酸セットを含む、宿主細胞。

【請求項62】

哺乳動物宿主細胞である、請求項61に記載の宿主細胞。

【請求項63】

多重特異性抗体を産生するための方法であって、

(i) 前記抗体の発現を可能にする条件下で請求項61又は62に記載の宿主細胞を培養することと、

(ii) このようにして産生された前記抗体を回収することと、を含む、方法。

【請求項64】

請求項1～58のいずれか一項に記載の多重特異性抗体、又は多重特異性抗体をコードする核酸若しくは核酸セットと、薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。

【請求項65】

対象における免疫応答を調節するための方法であって、前記方法が、それを必要とする対象に、有効量の請求項1～58のいずれか一項に記載の多重特異性抗体、多重特異性抗体をコードする核酸、又は前記抗体若しくはコードする核酸を含む薬学的組成物を投与することを含む、方法。

【請求項66】

前記対象が、がんを有するか、又は有することが疑われるヒト患者である、請求項65に記載の方法。

10

20

30

40

50

【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、2022年1月21日に出願された国際特許出願第PCT/CN2022/073220号の出願日の利益を主張し、その内容全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

配列表

本出願は、XML形式で電子的に出願されている配列表を含有し、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。2023年1月17日に作成された当該XMLコピーは、112238-0101-70011WO01__SEQ.xmlという名称が付けられ、サイズは715,745バイトである。

【背景技術】

【0003】

腫瘍壊死因子受容体(TNFR)スーパーファミリーメンバー又はCD3におけるものなどの免疫細胞受容体は、がん細胞及び病原体感染細胞を含む病原体又は罹患細胞に対する免疫応答を制御する際に重要な役割を果たす。このような免疫細胞受容体を標的とする抗体は、免疫応答及び疾患治療を調節するために使用されてきた。しかしながら、このような治療手法は、所望の臨床有効性を達成することができない場合があり、かつ／又は安全への懸念を提示した。したがって、効果的かつ安全な新しい免疫療法を開発することは非常に興味深いことである。

【発明の概要】

【0004】

本開示は、少なくとも部分的に、Fv形式の少なくとも1つの抗原結合部分を利用する、多重特異性、任意選択で多価の抗体形式の設計に基づいている。本明細書に提供されるような形式を有する多重特異性抗体は、複数の免疫細胞受容体に結合し得るか、又は免疫細胞受容体及び腫瘍関連抗原(TAA)の両方に結合し得る。例えば、Fv形式の結合部分は、免疫細胞受容体に結合し得る。一価のFvフラグメントは、典型的には、特にFvフラグメントがペプチドリンカーを介して他の抗体構成成分に接続されている場合、標的抗原に対する比較的低い結合親和性を有するため、本明細書に開示される多重特異性抗体は、免疫応答を条件付きで調節するように、複数の抗原結合部分のそれらの複数の標的抗原への同時結合を通して、標的抗原(例えば、免疫細胞受容体)のアビディティ駆動架橋をもたらすことが予想される。所望の標的受容体のこのようなアビディティ駆動架橋は、例えば、腫瘍微小環境において、治療活性(例えば、抗腫瘍細胞免疫応答)をもたらす一方で、望ましくない副作用を引き起こし得る全身性免疫応答の刺激を回避する。

【0005】

更に、柔軟性ペプチドリンカー及び剛性ペプチドリンカーを含む所望のペプチドリンカーは、いくつかの事例において、本明細書に開示される多重特異性抗体で使用され得る。このようなペプチドリンカーは、少なくとも以下の有利な特徴を有し得る：(a) Fvフラグメントの機能性に寄与する、(b) 多重特異性抗体の2つのポリペプチドの適切な二量体化(例えば、ヘテロ二量体化)に寄与し、それによって分子全体を安定化する、並びに(c) 単独で、又は多重特異性抗体で使用される重鎖定常領域(例えば、CH2及びCH3領域)の追加の変異と組み合わせることで、Fc媒介エフェクター機能を低減又は排除するために、Fcガンマ受容体への結合親和性を低減する。

【0006】

本明細書に開示される特異性Fv含有多重特異性抗体形式に関連する有利な特徴が、標的抗原又は抗原結合部分特異的ではないことが、注目に値する。本明細書に開示される1つ以上のFvフラグメント及び任意選択で特異的ペプチドリンカーを含む、この多重特異性抗体形式は、任意の所望の標的抗原に結合することができる多重特異性抗体を構築する

ために使用され得、本明細書に開示される有利な特徴、例えば、標的抗原のアビディティ駆動架橋を有することが予想される。

【0007】

したがって、Fv形式（一価）の少なくとも1つの抗原結合部分を含む、任意選択で多価形態の、多重特異性抗体、このような多重特異性抗体を産生するための方法、並びにこのような多重特異性抗体を、免疫応答を調節するため及び疾患治療のために使用する方法が、本明細書に提供される。

【0008】

いくつかの態様において、本開示は、第1の標的抗原に特異的な第1の結合部分と、第2の標的抗原に特異的な第2の結合部分と、を含む、多重特異性抗体を特徴とする。第1の標的抗原は、第1の免疫細胞受容体である。いくつかの事例において、第1の免疫細胞受容体は、第1のT細胞受容体、例えば、T細胞活性化受容体又はT細胞チェックポイント受容体であり得る。いくつかの事例において、第2の標的抗原は、第2の免疫細胞受容体、任意選択で第2のT細胞受容体（例えば、T細胞活性化受容体又はT細胞チェックポイント受容体）である。いくつかの例において、第2の免疫細胞受容体は、第1の免疫細胞受容体とは異なる。代替的に、第2の標的抗原は、腫瘍関連抗原（TAA）（第1のTAA）である。第1の結合部分は、ヘテロ二量体を形成する第1の重鎖可変領域（V_H）及び第1の軽鎖可変領域（V_L）を含む第1のFvフラグメントである。第1のV_Hは、第1の柔軟性ペプチドリンカー及び第1の剛性ペプチドリンカーに連結されている。第1のV_Lは、第2の柔軟性ペプチドリンカー及び第2の剛性ペプチドリンカーに連結されている。第1の剛性ペプチドリンカー及び第2の剛性ペプチドリンカーは、1つ以上のジスルフィド結合を形成する。いくつかの事例において、第2の結合部分は、第1の柔軟性ペプチドリンカーを介して第1のV_H、又は第2の柔軟性ペプチドリンカーを介して第1のV_Lのいずれかに連結されている。

【0009】

いくつかの実施形態において、第1の柔軟性ペプチドリンカー及び第2の柔軟性ペプチドリンカーは、同一である。代替的に、第1の柔軟性ペプチドリンカー及び第2の柔軟性ペプチドリンカーは、異なる。いくつかの例において、第1の柔軟性ペプチドリンカー、第2の柔軟性ペプチドリンカー、又は両方は、G/Sリッチペプチドリンカーである。例えば、G/Sリッチペプチドリンカーは、(G_XS)_nの式を含み得、式中、Xは、1～6（それらを含む）の整数であり、nは、1～10（それらを含む）の整数である。特定の例が表1に提供され、そのうちのいずれかは、本明細書に開示される多重特異性抗体で使用され得る。

【0010】

いくつかの実施形態において、第1の剛性ペプチドリンカー、第2の剛性ペプチドリンカー、又は両方は、DKTHTCPPCPAPEAAGP（配列番号21）、DKTHTCPPCPAPELLGP（配列番号9）、又はDKTHTCPPCPAPELLGGP（配列番号27）のアミノ酸配列を含む。いくつかの事例において、剛性ペプチドリンカーは、N末端及び／又はC末端でG/Sリッチペプチドリンカーと隣接している、先ほど述べた配列を含み得る。いくつかの例において、第1の剛性ペプチドリンカー、第2の剛性ペプチドリンカー、又は両方は、DKTHTCPPCPAPEAAGP（配列番号21）のN末端に接続された(G_XS)_nモチーフを含み、式中、Xは、1～6（それらを含む）の整数であり、nは、1～10（それらを含む）の整数である。他の例において、第1の剛性ペプチドリンカー、第2の剛性ペプチドリンカー、又は両方は、DKTHTCPPCPAPELLGP（配列番号9）のN末端に接続されたか、又はDKTHTCPPCPAPELLGGP（配列番号27）のN末端に接続された(G_XS)_nモチーフを含み、式中、Xは、1～6（それらを含む）の整数であり、nは、1～10（それらを含む）の整数である。剛性ペプチドリンカーの例が表1に提供され、そのうちのいずれかは、本明細書に開示される多重特異性抗体で使用され得る。

【0011】

本明細書に開示される多重特異性抗体のうちのいずれかは、第3の標的抗原に特異的な第3の結合部分を更に含み得る。いくつかの事例において、第3の標的抗原は、第2の標的抗原と同一であり、例えば、第3の結合部分は、第2の結合部分と同一である。代替的に、第3の結合部分は、第2の結合部分とは異なる。例えば、第3の標的抗原は、第1のTAAとは異なる、第2のTAAである。

【0012】

いくつかの実施形態において、第2の結合部分は、第1の柔軟性ペプチドリンカーを介して第1のV_Hに連結されており、第3の結合部分は、第2の柔軟性ペプチドリンカーを介して第1のV_Lに連結されている。

【0013】

いくつかの事例において、第1のV_Hは、第1の剛性ペプチドリンカーを介して第1のFcフラグメントに更に連結されている。第1のV_Lは、第2の剛性ペプチドリンカーを介して第2のFcフラグメントに更に連結され得る。各Fcフラグメントは、CH2ドメイン及び／又はCH3ドメインを含み得る。いくつかの事例において、Fcフラグメントは、IgG1分子に由来し得る。いくつかの事例において、第1のFcフラグメント及び第2のFcフラグメントは、野生型対応物と比較して、第1及び第2のFcフラグメントのホモ二量体化よりもヘテロ二量体化を増強し、かつ／又はプロテインA結合を低減する、CH3ドメインの変異を含み得る。例えば、変異は、ノブ・イン・ホール変異、荷電変異、又はZW1変異であり得る。

【0014】

いくつかの例において、第2の結合部分及び／又は第3の結合部分は、一本鎖可変フラグメント(s c F v)形式にある。代替的に、第2の結合部分及び／又は第3の結合部分は、任意選択で重鎖(VHH)形式である単ドメイン抗体形式、Fab形式、又は交差Fab形式にある。特定の例において、第2の結合部分は、第1のVH-CH1フラグメント及び第1のVL-CLフラグメントを含むFabフラグメントである。他の例において、第2の結合部分は、第1のVH-CLフラグメント及び第1のVL-CH1フラグメントを含む交差Fabフラグメントである。代替的又は追加的に、第3の結合部分は、第2のVH-CH1フラグメント及び第2のVL-CLフラグメントを含むFabフラグメントである。他の例において、第3の結合部分は、第2のVH-CLフラグメント及び第2のVL-CH1フラグメントを含む交差Fabフラグメントである。

【0015】

特定の例において、本明細書に開示される多重特異性抗体は、(a) N末端からC末端に、第2の結合部分の第1のVH-CH1又はVH-CLフラグメント、第1の柔軟性ペプチドリンカー、第1のV_H、第1の剛性ペプチドリンカー、及び第1のFcフラグメントを含む第1のポリペプチドと、(b) N末端からC末端に、第3の結合部分の第2のVH-CH1又はVH-CLフラグメント、第2の柔軟性ペプチドリンカー、第1のV_L、第2の剛性ペプチドリンカー、及び第2のFcフラグメントを含む第2のポリペプチドと、(c) 第2の結合部分の第1のVL-CL又はVL-CH1フラグメントを含む第3のポリペプチドと、(d) 第3の結合部分の第2のVL-CL又はVL-CH1フラグメントを含む第4のポリペプチドと、を含む。一例において、第3のポリペプチド及び第4のポリペプチドは、同一である。

【0016】

本明細書に開示される多重特異性抗体のうちのいずれかは、第4の抗原に特異的な第4の結合部分を更に含み得る。いくつかの実施形態において、第4の標的抗原は、第3の免疫受容体、任意選択で第3のT細胞活性化受容体である。いくつかの例において、第3の免疫受容体は、第1の免疫受容体及び／又は第2の免疫受容体とは異なる。例えば、第4の標的抗原は、任意選択で第1のTAA又は第2のTAAのいずれかと異なる、第3のTAAである。

【0017】

いくつかの実施形態において、第4の結合部分は、第2のV_H及び第2のV_Lを含む第

10

20

30

40

50

2のF_vフラグメントである。第2のV_Hは、第1のペプチドリンカーを介して第1のF_cフラグメントに連結されており、第2のV_Lは、第2のペプチドリンカーを介して第2のF_cフラグメントに連結されている。いくつかの事例において、第1のペプチドリンカーは、第2のペプチドリンカーと同一である。いくつかの例において、第1のペプチドリンカー、第2のペプチドリンカー、又は両方は、G/Sリッチペプチドリンカーである。一例において、G/Sリッチペプチドリンカーは、(G_xS)_nの式を含み、式中、Xは、1～6（それらを含む）の整数であり、nは、1～10（それらを含む）の整数である。

【0018】

いくつかの実施形態において、多重特異性抗体は、第2のV_H及び第2のV_Lにそれぞれ接続された第3のペプチドリンカー及び第4のペプチドリンカーを更に含み得る。いくつかの事例において、第3のペプチドリンカー及び第4のペプチドリンカーは、1つ以上のジスルフィド結合を形成する、任意選択で同一の、一対の剛性ペプチドリンカーである。いくつかの例において、第3のペプチドリンカー、第4のペプチドリンカー、又は両方は、DKTHTCPCPCPAPEAAGP（配列番号21）、DKTHTCPCPCPAPELLGP（配列番号9）、又はDKTHTCPCPCPAPELLGGP（配列番号27）のアミノ酸配列を含む。配列の各々は、G/Sリッチペプチドリンカーに連結され得る。特定の例において、第3のペプチドリンカー、第4のペプチドリンカー、又は両方は、DKTHTCPCPCPAPEAAGP（配列番号21）、DKTHTCPCPCPAPELLGP（配列番号9）、又はDKTHTCPCPCPAPELLGGP（配列番号27）のN末端に接続され得る(G_xS)_nモチーフを含み、式中、Xは、1～6（それらを含む）の整数であり、nは、1～10（それらを含む）の整数である。

【0019】

特定の例において、本明細書に開示される多重特異性抗体は、(a) N末端からC末端に、第2の結合部分の第1のV_H-CH1又はV_H-CLフラグメント、第1の柔軟性ペプチドリンカー、第1のV_H、第1の剛性ペプチドリンカー、第1のF_cフラグメント、第1のペプチドリンカー、第2のV_H、及び任意選択で第2のペプチドリンカーを含む第1のポリペプチドと、(b) N末端からC末端に、第3の結合部分の第2のV_H-CH1又はV_H-CLフラグメント、第2の柔軟性ペプチドリンカー、第1のV_L、第2の剛性ペプチドリンカー、第2のF_cフラグメント、第3のペプチドリンカー、及び第2のV_L、及び任意選択で第4のペプチドリンカーを含む第2のポリペプチドと、(c) 第2の結合部分の第1のV_L-CL又はV_L-CH1フラグメントを含む第3のポリペプチドと、(d) 第3の結合部分の第2のV_L-CL又はV_L-CH1フラグメントを含む第4のポリペプチドと、を含み得る。一例において、第3のポリペプチドは、第4のポリペプチドと同一である。

【0020】

いくつかの事例において、本明細書に開示される多重特異性抗体は、第1の柔軟性ペプチドリンカーに連結された第1の重鎖定常領域フラグメントと、第2の柔軟性ペプチドリンカーに連結された第2の重鎖定常領域フラグメントと、を更に含み得る。いくつかの例において、第1及び/又は第2の重鎖定常領域フラグメントは、IgG1分子に由来する。第1及び第2の重鎖定常領域フラグメントの各々は、ヒンジドメイン、CH2ドメイン、及びCH3ドメインを含む。第2の結合部分は、第1の重鎖定常領域フラグメント又は第2の重鎖定常領域フラグメントのいずれかに連結されている。いくつかの例において、第1の重鎖定常領域フラグメント及び第2の重鎖定常領域フラグメントは、野生型対応物と比較して、第1及び第2のF_cフラグメントのホモ二量体化よりもヘテロ二量体化を増強し、かつ/又はプロテインA結合を低減する、CH3ドメインの変異を含む。いくつかの事例において、変異は、ノブ・イン・ホール変異、荷電変異、又はZW1変異であり得る。

【0021】

いくつかの例において、多重特異性抗体は、第3の標的抗原に特異的な第3の結合部分

を更に含み得る。第2の結合部分は、第1の重鎖定常領域フラグメントに連結され得、第3の結合部分は、第2の重鎖定常領域フラグメントに連結され得る。いくつかの例において、第3の結合部分は、第2の結合部分とは異なる。例えば、第3の標的抗原は、第1のTAAとは異なる、第2のTAAである。他の例において、第3の標的抗原は、第2の標的抗原と同一であり得る。例えば、第3の結合部分は、第2の結合部分と同一である。

【0022】

いくつかの例において、第2の結合部分及び／又は第3の結合部分は、一本鎖可変フラグメント(s c F v)形式にある。代替的に、第2の結合部分及び／又は第3の結合部分は、任意選択で重鎖(V H H)形式である単ドメイン抗体形式、F a b形式、又は交差F a b形式にある。一例において、第2の結合部分は、第1のV H - C H 1フラグメント及び第1のV L - C Lフラグメントを含むF a bフラグメントである。別の例において、第2の結合部分は、第1のV H - C Lフラグメント及び第1のV L - C H 1フラグメントを含む交差F a bフラグメントである。代替的又は追加的に、第3の結合部分は、第2のV H - C H 1フラグメント及び第2のV L - C Lフラグメントを含むF a bフラグメントである。別の例において、第3の結合部分は、第2のV H - C Lフラグメント及び第2のV L - C H 1フラグメントを含む交差F a bフラグメントである。

【0023】

特定の例において、本明細書に開示される多重特異性抗体は、(a) N末端からC末端に、第2の結合部分の第1のV H - C H 1又はV H - C Lフラグメント、第1の重鎖定常領域フラグメント、第1の柔軟性ペプチドリンカー、第1のV H、及び第1の剛性ペプチドリンカーを含む第1のポリペプチドと、(b) N末端からC末端に、第3の結合部分の第2のV H - C H 1又はV H - C Lフラグメント、第2の重鎖定常領域フラグメント、第2の柔軟性ペプチドリンカー、及び第1のV L、第2の剛性ペプチドリンカーを含む第2のポリペプチドと、(c) 第2の結合部分の第1のV L - C L又はV L - C H 1フラグメントを含む第3のポリペプチドと、(d) 第3の結合部分の第2のV L - C L又はV L - C H 1フラグメントを含む第4のポリペプチドと、を含み得る。一例において、第3のポリペプチド及び第4のポリペプチドは、同一である。

【0024】

他の態様において、本開示は、第1の標的抗原に特異的な第1の結合部分と、第2の標的抗原に特異的な第2の結合部分と、を含む、多重特異性抗体を特徴とする。第1の標的抗原は、任意選択で第1のT細胞活性化受容体である第1の免疫細胞受容体であり、第2の標的抗原は、(i) 第1の免疫細胞受容体とは異なる、第2の免疫細胞受容体、任意選択で第2のT細胞活性化受容体、又は(ii) 第1の腫瘍関連抗原(TAA)である。第1の結合部分は、第1の重鎖可変領域(V H)及び第1の軽鎖可変領域(V L)を含む第1のF vフラグメントである。第1のV Hは、第1のペプチドリンカー及び第1の重鎖定常領域フラグメントに連結されており、第1のV Lは、第2のペプチドリンカー及び第2の重鎖定常領域フラグメントに連結されている。第2の結合部分は、第1の重鎖定常領域フラグメント又は第2の重鎖定常領域フラグメントを介して第1の結合部分に接続されており、第1の重鎖定常領域及び第2の重鎖定常領域の各々は、ヒンジドメイン、C H 2ドメイン、及びC H 3ドメインを含む。いくつかの例において、第1及び／又は第2の重鎖定常領域フラグメントは、I g G 1フラグメントに由来する。

【0025】

いくつかの実施形態において、第1のペプチドリンカー、第2のペプチドリンカー、又は両方は、G / Sリッチペプチドリンカーである。例えば、G / Sリッチペプチドリンカーは、(G x S)_n (配列番号29及び512~516)の式を含み、式中、xは、1~6 (それらを含む)の整数であり、nは、1~10 (それらを含む)の整数である。

【0026】

いくつかの実施形態において、多重特異性抗体は、第3の標的抗原に特異的な第3の結合部分を更に含み得る。いくつかの事例において、第3の標的抗原は、第2の標的抗原と同一である。例えば、第3の結合部分は、第2の結合部分と同一である。いくつかの事例

10

20

30

40

50

において、第3の結合部分は、第2の結合部分とは異なる。例えば、第3の標的抗原は、任意選択で第1のTAAとは異なる、第2のTAAである。いくつかの例において、第2の結合部分及び／又は第3の結合部分は、一本鎖可変フラグメント（scFv）形式、又は任意選択で重鎖（VHH）形式である単ドメイン抗体形式、Fab形式、又は交差Fab形式にある。特定の例において、結合部分は、scFv形式及び／又はFab形式にある。

【0027】

いくつかの実施形態において、第1の重鎖定常領域フラグメント及び第2の重鎖定常領域フラグメントは、野生型対応物と比較して、第1及び第2のFcフラグメントのホモ二量体化よりもヘテロ二量体化を増強し、かつ／又はプロテインA結合を低減する、CH3ドメインの変異を含む。例示的な変異には、ノブ・イン・ホール変異、荷電変異、及び／又はZW1変異が含まれる。

【0028】

Fcフラグメントなどの1つ以上の重鎖定常領域フラグメントを含有する本明細書に開示される多重特異性抗体のうちのいずれにおいても、このような重鎖定常領域フラグメントは、野生型対応物と比較して、Fc受容体への結合活性を変化させる1つ以上の変異を含み得る。具体的な例において、重鎖定常領域フラグメントは、(i) 236位～238位のうちの1つ以上での欠失、(ii) 239位、265位、297位、329位、330位、及び332位のうちの1つ以上でのアミノ酸置換、又はそれらの組み合わせを含み得る。いくつかの例において、重鎖定常領域フラグメントは、以下のうちの1つ以上を含み得る：(i) 237位での欠失、(ii) L234A、L235A、及びP329Gから選択される少なくとも2つのアミノ酸置換、(iii) 237位での欠失並びにD265A及びN297Aのアミノ酸置換、(iv) アミノ酸置換S239D、A330L、及びI332E、並びに(v) 237位での欠失及びアミノ酸置換P329G。

【0029】

本明細書に開示される多重特異性抗体のうちのいずれかは、少なくとも1つの免疫受容体（第1の免疫受容体）、任意選択で追加の免疫受容体（第2の免疫受容体及び／又は第3の免疫受容体）に結合し、これらは、CD3、CD28、PD-1、PD-L1、CTLA4、CD47、又は腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー（TNFRSF）のメンバーであり得る。TNFRSFメンバーの例には、FAS、TNFRSF12A、4-1BB/CD137、TNFRSF13B、TNFRSF13C、CD27/TNFRSF7、CD30/TNFRSF8、CD40/TNFRSF5、DR3/TNFRSF25、DR4/TNFRSF10A、DR5/TNFRSF10B、DR6/TNFRSF21、GITR/TNFRSF18、HVEM/TNFRSF14、LTβR、OX40/TNFRSF4、TROY/TNFRSF19、RELTTNFRSF19L、TL1A/TNFRSF15、TNFRSF17、TNFRSF1A、TNFRSF11B、RANK/TNFRSF11A、TNFRSF11B、NGFR、EDA2R、及びTNFRSF1B、TNFRSF6B、TNFRSF10C、TNFRSF10D、又はTNFRSF13Aが含まれる。

【0030】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される多重特異性抗体は、少なくとも1つのTAA（第1のTAA）、任意選択で追加のTAA（第2及び第3のTAA）に更に結合し得、これらは、B7H3、CD19、CD20、PSMA、HER2、CEA、BCMA、P53mut、DLL3、MET、EGFR、MAGE-A4、及びPRAMEのうちの1つ以上であり得る。

【0031】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される多重特異性抗体は、少なくとも(a) CD3及びCD28、(b) CD3及びCD137、(c) CD137及びPD-1、(d) CD40及びPD-1、(e) CD40及びPD-L1、(f) CD137及びGITR、(g) CD137及びPD-L1、(h) CD137及びCD40、(i) C

10

20

30

40

50

D 1 3 7 及び O X 4 0、(j) C D 3 及び P D - 1、(k) C D 3 及び P D - L 1、又は (l) C D 3 及び C T L A 4 に結合し得る。

【0032】

いくつかの例において、本明細書に開示される多重特異性抗体は、(1) B 7 H 3、C D 3、及び C D 1 3 7、(2) C D 1 9、C D 3、及び C D 1 3 7、(3) B 7 H 3、C D 3、及び C D 2 8、(4) C D 1 9、C D 3、及び C D 2 8、(5) B 7 H 3、C D 1 3 7、及び P D - 1、(6) B 7 H 3、C D 4 0、及び P D - 1、(7) P M S A、C D 3、及び C D 1 3 7、(8) B 7 H 3 及び C D 3、(9) B 7 H 3 及び C D 1 3 7、(10) C D 1 9 及び C D 3、(11) C D 1 9 及び C D 1 3 7、(12) B 7 H 4 及び C D 4 0、(13) H E R 2、C D 3、及び C D 1 3 7、(14) C E A、C D 3、及び C D 1 3 7、(15) B C M A、C D 3、及び C D 1 3 7、(16) P 5 3 変異体、C D 3、及び C D 1 3 7、(17) P D - 1 及び C D 1 3 7、(18) P D - 1 及び C D 4 0、(19) B 7 H 3 及び C D 4 0、(20) P D - L 1 及び C D 4 0、(21) P D - L 1 及び C D 3、(22) P D - L 1、C D 3、及び C D 1 3 7、(23) P D - L 1、C D 3、及び C D 2 8、(24) P D - L 1、C D 1 3 7、及び B 7 H 3、(25) P D - L 1、C D 4 0、及び B 7 H 3、(26) P D - 1、C D 4 0、及び C D 1 3 7、(27) P D - 1、C D 1 3 7、及び G I T R、(28) C D 1 9、C D 2 0、C D 3、及び C D 1 3 7、(29) C E A 及び C D 3、(30) C E A 及び C D 1 3 7、(31) P 5 3 変異体及び C D 3、(32) P 5 3 変異体及び C D 1 3 7、(33) P D - L 1、C D 4 0、及び C D 1 3 7、(34) P D - L 1 及び C D 1 3 7、(35) M E T、E G F R、及び C D 4 7、(36) B C M A 及び C D 3、(37) B C M A 及び C D 1 3 7、(38) P S M A 及び C D 3、(39) H E R 2 及び C D 3、(40) H E R 2 及び C D 4 0、(41) H E R 2 及び C D 1 3 7、(42) P S M A 及び C D 1 3 7、(43) H E R 2、M E T、C D 3、及び C D 1 3 7、(44) M A G E - A 4、C D 3、及び C D 1 3 7、(45) P R A M E、C D 3、及び C D 1 3 7、(46) H E R 2、M E T、及び C D 3、(47) M A G E - A 4 及び C D 3、(48) P R A M E 及び C D 3、(49) H E R 2、M E T、及び C D 4 7、(50) B 7 H 3、C D 3、及び P D - 1、(51) B 7 H 3、C D 3、及び P D - L 1、(52) B 7 H 3、C D 3、及び C T L A 4、(53) P S M A、C D 3、及び C D 1 3 7、(54) P S M A、C D 3、及び C D 2 8、(55) H E R 2、C D 3、及び C D 1 3 7、(56) H E R 2、C D 3、及び C D 2 8、(57) C E A、C D 3、及び C D 1 3 7、(58) C E A、C D 3、及び C D 2 8、(59) B C M A、C D 3、及び C D 1 3 7、(60) B C M A、C D 3、及び C D 2 8、(61) C D 1 9、C D 1 9、C D 3、及び C D 2 8 に結合し得る。

10

20

30

【0033】

多重特異性抗体のうちのいずれかは、表 1 に列挙される親抗体のうちの 1 つ以上におけるものと同じ重鎖相補性決定領域 (C D R) 及び同じ軽鎖 C D R を含み得る。いくつかの事例において、多重特異性抗体は、1 つ以上の親抗体におけるものと同じ V_H 及び V_L を含む。

【0034】

本明細書に開示される多重特異性抗体のうちのいずれかは、多価であり得る。いくつかの例において、多重特異性抗体は、三価であり得る。他の例において、多重特異性抗体は、二価又は四価であり得る。

40

【0035】

本明細書に開示される例示的な多重特異性抗体は、表 2 に提供される。

【0036】

別の態様において、本明細書に開示される多重特異性抗体を集合的にコードする、核酸又は核酸セットが、本明細書に提供される。いくつかの実施形態において、核酸又は核酸セットは、発現ベクター又は発現ベクターセットであり得る。また、本明細書に開示される多重特異性抗体をコードする核酸又は核酸セットを含む、宿主細胞が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態において、宿主細胞は、哺乳動物宿主細胞である。

50

【0037】

更に別の態様において、本開示は、多重特異性抗体を産生するための方法であって、（
i）抗体の発現を可能にする条件下で本明細書に開示される宿主細胞を培養することと、
（ii）このようにして産生された抗体を回収することと、を含む、方法を特徴とする。

【0038】

更に、本開示は、本明細書に開示される多重特異性抗体のうちのいずれか、又はこのような多重特異性抗体をコードする核酸若しくは核酸セットと、薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物を特徴とする。

【0039】

他の態様において、本開示は、免疫応答を調節するための方法であって、方法が、有効量の明細書に開示される多重特異性抗体、このような多重特異性抗体をコードする核酸、又は抗体若しくはコードする核酸を含む薬学的組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を特徴とする。いくつかの実施形態において、対象は、がんを有するか、又は有することが疑われるヒト患者であり得る。

10

【0040】

また、免疫調節及び療法（例えば、がん療法）で使用するために本明細書に開示される多重特異性抗体のうちのいずれか、並びに意図される医療用途のための薬剤を製造するためのこのような多重特異性抗体の使用は、本開示内にある。

【0041】

本発明の1つ以上の実施形態の詳細は、以下の明細書に記載されている。本発明の他の特徴又は利点は、以下の図面及びいくつかの実施形態の詳細な説明から、並びに添付の特許請求の範囲からも明らかであろう。

20

【図面の簡単な説明】

【0042】

以下の図面は、本明細書の一部を形成し、本開示の特定の態様を更に実証するために含まれており、本明細書に提示される特定の実施形態の詳細な説明と組み合わせて図面を参照することによってよりよく理解することができる。

【0043】

【図1A-1D】本明細書に提供される例示的な多重特異性抗体の概略設計を示す図を含む。図1A：重鎖可変ドメイン（ V_H ）及び軽鎖可変ドメイン（ V_L ）を含有する、Fv形式の例示的な抗原結合部分であって、これらの各々が、柔軟性ペプチドリンカー及び剛性ペプチドリンカーに接続されている、例示的な抗原結合部分。図1B：中央（隠された）Fvフラグメントを有する多重特異性抗体の例示的な設計。図1C：末端Fvフラグメントを有する多重特異性抗体の例示的な設計。図1D：1つの中央Fvフラグメント及び1つの末端Fvフラグメントを有する多重特異性抗体の例示的な設計。

30

【図2A-2B】異なる柔軟性ペプチドリンカーを有する多重特異性抗体の特性評価を示すグラフを含む。図2A：Ly2364 [柔軟性ペプチドリンカー内に（ G_4S ）₅モチーフ（配列番号7）を有する]、Ly2365 [柔軟性ペプチドリンカー内に（ G_4S ）₃モチーフ（配列番号5）を有する]、Ly2366 [柔軟性ペプチドリンカー内に（ G_4S ）₂モチーフ（配列番号4）を有する]、Ly2367（柔軟性ペプチドリンカー内に G_4S モチーフを有する）、Ly2368（柔軟性ペプチドリンカー内に G_4S モチーフを有しない）のB7H3結合活性。B7H3 mAb Ly1612を陽性対照として使用した。図2B：Ly2384（柔軟性ペプチドリンカー内に G_3S モチーフを有する）、Ly2385（柔軟性ペプチドリンカー内に G_2S モチーフを有する）、及び対照Ly1612のB7H3結合活性。図2C：Ly2364、Ly2365、Ly2366、Ly2367、及びLy2368のCD3結合活性。CD3 mAb Ly305を陽性対照として使用した。図2D：Ly2384、Ly2385、及び対照Ly305のCD3結合活性。図2E：Ly2136 [柔軟性ペプチドリンカー内に（ G_4S ）₅モチーフ（配列番号7）を有する]、Ly2137 [柔軟性ペプチドリンカー内に（ G_4S ）₃モチーフ（配列番号5）を有する]、Ly2138 [柔軟性ペプチドリンカー内に（ G_4S

40

50

）₂モチーフ（配列番号4）を有する]、Ly 2139（柔軟性ペプチドリンカー内にG₄Sモチーフを有する）、及び対照Ly 1612のB7H3結合活性。図2F：Ly 2136、Ly 2137、Ly 2138、Ly 2139、及び対照Ly 305のCD3結合活性。

【図3A-3B】異なる剛性ペプチドリンカーを有する多重特異性抗体の特性評価を示すグラフを含む。図3A：非還元条件及び還元条件の両方下で、異なる剛性ペプチドリンカーを有する多重特異性抗体のSDS-PAGE分析を示す画像。レーン1及び2：それぞれ、還元条件下及び非還元条件下のクローンLy 1891。レーン3及び4：それぞれ、還元条件下及び非還元条件下のクローンLy 1899。レーン5及び6：それぞれ、還元条件下及び非還元条件下のクローンLy 1963。レーン7及び8：それぞれ、還元条件下及び非還元条件下のクローンLy 1800。レーン9及び10：それぞれ、還元条件下及び非還元条件下のクローンLy 1803。レーン11及び12：それぞれ、還元条件下及び非還元条件下のクローンLy 1961。M：分子量マーカー。図3B：示される例示的な多重特異性抗体のCD3結合活性を示すチャート。親CD3 mAb Ly 305を陽性対照として使用した。

【図4A-4C】示される例示的な多重特異性抗体のCD3結合活性を示すチャートを含む。図4A：Ly 2125（剛性ペプチドリンカー内にG₄Sモチーフを有しない）及びLy 2128（剛性ペプチドリンカー内にG₄Sモチーフを有する）のCD3結合活性。クローンLy 305を陽性対照CD3 mAbとして使用した。図4B：Ly 2157（剛性ペプチドリンカー内にG₄Sモチーフを有しない）及びLy 1963（剛性ペプチドリンカー内にG₄Sモチーフを有する）のCD3結合活性。図4C：Ly 2167（剛性ペプチドリンカー内にG₄Sモチーフを有しない）及びLy 1967（剛性ペプチドリンカー内にG₄Sモチーフを有する）のCD3結合活性。

【図5A-5I】CD3に結合する中央Fvフラグメントを含む、示される例示的な多重特異性抗体のCD3アゴニスト活性を示す図を含む。アゴニスト活性を、単独でインキュベートした場合に、又は標的抗原を発現するCHO細胞との共培養物中で、様々な濃度において測定した。図5A：単独で評価した、クローンLy 2128及びLy 305（参照CD3 mAb）についてのCD3アゴニスト活性。図5B：B7H3過剰発現CHO細胞と共培養した場合のクローンLy 2128及びLy 305についてのCD3アゴニスト活性。図5C：単独で評価した、クローンLy 1966、Ly 1967、及びLy 305についてのCD3アゴニスト活性。図5D：CD137過剰発現CHO細胞と共培養した場合のクローンLy 1966、Ly 1967、及びLy 305についてのCD3アゴニスト活性。図5E：単独で評価した、クローンLy 1963、Ly 1965、及びLy 305についてのCD3アゴニスト活性。図5F：CD137過剰発現CHO細胞と共培養した場合のクローンLy 1963、Ly 1965、及びLy 305についてのCD3アゴニスト活性。図5G：B7H3過剰発現CHO細胞と共培養した場合のクローンLy 1963、Ly 1965、及びLy 305についてのCD3アゴニスト活性。図5H：単独で評価した、クローンLy 2278及びLy 305についてのCD3アゴニスト活性。図5I：CD19過剰発現CHO細胞と共培養した場合のクローンLy 2278及びLy 305についてのCD3アゴニスト活性。

【図6A-6B】示される標的腫瘍細胞、エフェクターPBMc、及び例示的な多重特異性抗体を使用する細胞毒性アッセイを示す図を含む。乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）放出を細胞毒性の指標として使用した。図6A：クローンLy 1963、Ly 1965、及びLy 2128の細胞毒性。図6B：Ly 1967及びLy 2278の細胞毒性。

【図7A-7B】CD137に結合する中央Fvフラグメントを有する例示的な多重特異性抗体の特性評価を示す図を含む。図7A：親クローンLy 1630に対するクローンLy 2118のCD137結合活性。図7B：親クローンLy 1630に対するクローンLy 2281のCD137結合活性。

【図8A-8E】標的抗原を過剰発現するCHO又はJurkatと共培養した例示的な多重特異性抗体による、レポーターアッセイにおけるIL-8分泌によって示されるヒト

CD137シグナル伝達の活性化を示す図を含む。親クローンLy1630（抗CD137）及び対照抗CD137クローンTM173を対照として使用した。図8A：クローンLy2118及びLy1630単独のアゴニスト活性。図8B：PD-1を過剰発現するJurkat細胞と共培養したクローンLy2118及びLy1630のアゴニスト活性。図8C：B7H3を過剰発現するCHO細胞と共培養したクローンLy2118及びLy1630のアゴニスト活性。図8D：クローンLy2281及びTM173単独のアゴニスト活性。図8E：PD-1を過剰発現するCHO細胞と共培養したクローンLy2281及びTM173のアゴニスト活性。

【図9A-9B】例示的な多重特異性抗体のCD40結合活性を示す図を含む。図9A：親CD40 mAbクローンTM383と比較した、Ly2121のCD40結合活性。図9B：親CD40 mAbクローンTM383と比較した、Ly2279及びLy2280のCD40結合活性。

【図10A-10F】例示的な多重特異性抗体による、レポーターアッセイにおけるIL8分泌によって示されるヒトCD40シグナル伝達の活性化を示す図を含む。これらの多重特異性抗体のアゴニスト活性を、単独、又は他の標的抗原を過剰発現するCHO細胞との共培養物中のいずれかで評価した。クローンTM383は、対照として使用した親CD40 mAbである。図10A：TM383単独と比較した、クローンLy2121によるヒトCD40シグナル伝達の活性化。図10B：PD-1発現CHO細胞との共培養中の、TM383と比較したクローンLy2121によるヒトCD40シグナル伝達の活性化。図10C：B7H3発現CHO細胞との共培養中の、TM383と比較したクローンLy2121によるヒトCD40シグナル伝達の活性化。図10D：TM383単独と比較した、クローンLy2279及びLy2280によるヒトCD40シグナル伝達の活性化。図10E：B7H3発現CHO細胞との共培養中の、TM383と比較したクローンLy2279によるヒトCD40シグナル伝達の活性化。図10F：PD-1発現CHO細胞との共培養中の、TM383と比較したクローンLy2280によるヒトCD40シグナル伝達の活性化。

【図11】CD28結合部分に関連して異なるペプチドリinkerを含む、例示的な多重特異性抗体Ly2132、Ly2133、Ly2134、Ly2135、及びLy2128のCD28結合活性を示す図である。

【図12A-12B】ヒトCD3／CD28シグナル伝達の活性化を示す図を含む。例示的な多重特異性抗体のアゴニスト活性を、単独、又は他の標的抗原を過剰発現するCHO細胞との共培養物中のいずれかで評価した。クローンLy305は、親抗CD3抗体であり、対照として使用される。図12A：Ly2132、Ly2133、Ly2134、Ly2135、及びLy2128単独のアゴニスト活性。図12B：B7H3を発現するCHO細胞との共培養中のLy2132、Ly2133、Ly2134、Ly2135、及びLy2128のアゴニスト活性。

【図13A-13N】CD28に結合する末端Fvフラグメントを有する例示的な多重特異性抗体の特性評価を示す図を含む。図13A：クローンLy2956及び親クローンLy224のCD28結合活性。図13B：クローンLy3103及び親クローンLy224のCD28結合活性。図13C：クローンLy3169及び親クローンLy224のCD28結合活性。図13D：クローンLy3190、Ly3196、及び親クローンLy224のCD28結合活性。図13E-13Nは、Jurkat T細胞レポーターの活性化を示す図を含む。例示的な多重特異性抗体のアゴニスト活性を、単独、又は追加の標的発現細胞との共培養物中のいずれかで評価した。親抗CD28 mAb Ly224を対照として使用した。CD28結合末端Fvフラグメントを含まない対応する多重特異性抗体Ly1965、Ly2951、Ly3098、Ly2915、及びLy3152も含んだ。図13E：クローンLy2128、Ly1965、及びLy224単独のアゴニスト活性。図13F：B7H3を過剰発現するCHO細胞と共培養したクローンLy2128、Ly1965、及びLy224のアゴニスト活性。図13G：クローンLy2956、Ly2951、及びLy224単独のアゴニスト活性。図13H：BCMAを発現する

10

20

30

40

50

H929細胞と共培養したクローンLy2956、Ly2951、及びLy224のアゴニスト活性。図13I：クローンLy3103、Ly3098、及びLy224単独のアゴニスト活性。図13J：BCMAを発現するH929細胞と共培養したクローンLy3103、Ly3098、及びLy224のアゴニスト活性。図13K：クローンLy2915、Ly3169、及びLy224単独のアゴニスト活性。図13L：CEAを過剰発現するHEK293細胞と共培養したクローンLy2915、Ly3169、及びLy224のアゴニスト活性。図13M：クローンLy3152、Ly3190、Ly3196、及びLy224単独のアゴニスト活性。図13N：HER2を過剰発現するCHO細胞と共培養したクローンLy3152、Ly3190、Ly3196、及びLy224のアゴニスト活性。

10

【図14A-14C】PD-L1に結合する末端Fvフラグメントを有する例示的な多重特異性抗体の特性評価を示す図を含む。図14A：クローンLy2846、Ly2847、並びに親クローンLy076及びLy2530のPD-L1結合活性。図14B~14Cは、ヒトPD-1/PD-L1シグナル伝達の遮断活性を示す図を含む。例示的な多重特異性抗体の遮断活性を、単独、又はB7H3を過剰発現するCHO細胞との共培養物中のいずれかで評価した。図14B：クローンLy2846、Ly2847、Ly076、及びLy2530単独の遮断活性。図14C：B7H3を過剰発現するCHO細胞と共培養したクローンLy2846、Ly2847、Ly076、及びLy2530の遮断活性。

【図15A-15D】例示的な多重特異性抗CD19/CD20抗体の腫瘍抗原結合活性を示す図を含む。親抗CD19 mAb Ly238及び親抗CD20 mAb Ly238を対照として使用した。図15A：CD19を過剰発現するCHO細胞へのクローンLy1966、Ly1967、Ly2326、Ly2278、及びLy238の結合。図15B：CD19を過剰発現するCHO細胞へのクローンLy2800、Ly2802、Ly2943、Ly2944、Ly238、及びLy239の結合。図15C：CD20を過剰発現するCHO細胞へのクローンLy2800、Ly2802、Ly2943、Ly2944、Ly238、及びLy239の結合。図15D：Raji細胞へのクローンLy2800、Ly2802、Ly2943、Ly2944、Ly238、及びLy239の結合。

20

【図16A-16B】例示的な多重特異性抗CD19/CD20抗体の中央Fv標的結合活性を示す図を含む。親抗CD3 mAb Ly305を対照として使用した。図16A：クローンLy1967、Ly2326、Ly2278、及びLy305についてのCD3結合活性。図16B：クローンLy2800、Ly2802、Ly2943、Ly2944、及びLy305についてのCD3結合活性。

30

【図17A-17B】例示的な多重特異性抗CD19/CD20抗体の末端Fv標的結合活性を示す図を含む。親抗CD137 mAb Ly1630を対照として使用した。図17A：クローンLy1966、Ly1967、Ly2326、Ly2278、及びLy1630についてのCD137結合活性。図17B：クローンLy2800、Ly2802、Ly2943、Ly2944、及びLy1630についてのCD137結合活性。

【図18A-18H】例示的な多重特異性抗CD19/CD20抗体の中央Fv標的活性化活性を示す図を含む。親抗CD3 mAb Ly305は、対照として機能する。図18A：クローンLy1966、Ly1967、Ly2278、Ly2326、及びLy305単独についてのヒトCD3シグナル伝達の活性化。図18B：CD19発現細胞と共培養したクローンLy1966、Ly1967、Ly2278、Ly2326、及びLy305についてのヒトCD3シグナル伝達の活性化。図18C：CD137発現細胞と共培養したクローンLy1966、Ly1967、Ly2278、Ly2326、及びLy305についてのヒトCD3シグナル伝達の活性化。図18D：クローンLy2800、Ly2802、Ly2943、Ly2944、及びLy305単独についてのヒトCD3シグナル伝達の活性化。図18E：CD19発現細胞と共培養したクローンLy2800、Ly2802、Ly2943、Ly2944、及びLy305についてのヒトCD3シ

40

50

グナル伝達の活性化。図 18 F : C D 2 0 発現細胞と共培養したクローン L y 2 8 0 0、L y 2 8 0 2、L y 2 9 4 3、L y 2 9 4 4、及び L y 3 0 5 についてのヒト C D 3 シグナル伝達の活性化。図 18 G : R a j i 細胞と共培養したクローン L y 2 8 0 0、L y 2 8 0 2、L y 2 9 4 3、L y 2 9 4 4、及び L y 3 0 5 についてのヒト C D 3 シグナル伝達の活性化。図 18 H : C D 1 3 7 発現細胞と共培養したクローン L y 2 8 0 0、L y 2 8 0 2、L y 2 9 4 3、L y 2 9 4 4、及び L y 3 0 5 についてのヒト C D 3 シグナル伝達の活性化。

【図 19 A - 19 G】例示的な多重特異性抗 C D 1 9 / C D 2 0 抗体の末端 F v 標的活性化活性を示す図を含む。参照抗 C D 1 3 7 m A b T M 1 7 3 は、対照として機能する。図 19 A : クローン L y 1 9 6 7、L y 2 2 7 8、L y 2 3 2 6、及び T M 1 7 3 単独についてのヒト C D 1 3 7 シグナル伝達の活性化。図 19 B : C D 1 9 発現細胞と共培養したクローン L y 1 9 6 7、L y 2 2 7 8、L y 2 3 2 6、及び T M 1 7 3 についてのヒト C D 1 3 7 シグナル伝達の活性化。図 19 C : クローン L y 2 8 0 0、L y 2 8 0 2、L y 2 9 4 3、L y 2 9 4 4、及び T M 1 7 3 単独についてのヒト C D 1 3 7 シグナル伝達の活性化。図 19 D : C D 1 9 発現細胞と共培養したクローン L y 2 8 0 0、L y 2 8 0 2、L y 2 9 4 3、L y 2 9 4 4、及び T M 1 7 3 についてのヒト C D 1 3 7 シグナル伝達の活性化。図 19 E : C D 2 0 発現細胞と共培養したクローン L y 2 8 0 0、L y 2 8 0 2、L y 2 9 4 3、L y 2 9 4 4、及び T M 1 7 3 についてのヒト C D 1 3 7 シグナル伝達の活性化。図 19 F : R a j i 細胞と共培養したクローン L y 2 8 0 0、L y 2 8 0 2、L y 2 9 4 3、L y 2 9 4 4、及び T M 1 7 3 についてのヒト C D 1 3 7 シグナル伝達の活性化。図 19 G : J u r k a t 細胞と共培養したクローン L y 2 8 0 0、L y 2 8 0 2、L y 2 9 4 3、L y 2 9 4 4、及び T M 1 7 3 についてのヒト C D 1 3 7 シグナル伝達の活性化。

【図 20 A - 20 B】例示的な多重特異性抗体の細胞毒性活性を示す図を含む。図 20 A : クローン L y 1 9 6 3、L y 1 9 6 6、及び L y 1 9 6 7 についての乳酸デヒドロゲナーゼ (L D H) 放出細胞毒性アッセイ。図 20 B : クローン L y 2 8 0 0、L y 2 8 0 2、L y 1 9 6 7、L y 2 9 4 3、L y 2 9 4 4、L y 2 9 4 8、及び L y 2 3 0 9 についてのルシフェラーゼ形質導入腫瘍細胞細胞毒性アッセイ。

【図 21】5 m g / k g の単回用量を腹腔内投与したマウスにおける C D 1 9 / C D 3 / C D 1 3 7 多重特異性抗体クローン L y 1 9 6 7 の血清濃度を示す図である。

【図 22 A - 22 C】例示的な多重特異性抗体クローンの抗腫瘍活性を示す図を含む。図 22 A : R a j i 腫瘍細胞を担持するヒト P B M C 生着マウスモデルにおけるクローン L y 1 9 6 7 及び L y 2 2 7 8 の抗腫瘍活性。図 22 B : C D 3 及び C D 1 3 7 ノックインマウスから移植した骨髓の M C 3 8 - h u C D 1 9 担持マウスモデルにおける L y 1 9 6 7 及び L y 5 3 1 の抗腫瘍活性。図 22 C : C D 3 及び C D 1 3 7 ノックインマウスから移植した骨髓の B 1 6 F 1 0 - h u C D 1 9 担持マウスモデルにおける L y 1 9 6 7 及び L y 2 2 7 8 の抗腫瘍活性。図 22 D : R a j i 腫瘍細胞を担持するヒト P B M C 生着マウスモデルにおけるクローン L y 2 8 0 0、L y 2 8 0 2、L y 2 3 0 7、及び L y 5 3 1 の抗腫瘍活性。図 22 E : R a j i 腫瘍細胞を担持するヒト P B M C 生着マウスモデルにおけるクローン L y 2 9 4 3、L y 2 9 4 4、L y 2 3 0 7、及び L y 5 3 1 の抗腫瘍活性。

【図 23 A - 23 H】例示的な多重特異性抗体の B 7 H 3 結合活性を示す。図 23 A : クローン L y 1 9 6 3、L y 1 9 6 5、L y 2 1 2 2、及び親抗 B 7 H 3 クローン L y 1 6 1 2 についての B 7 H 3 結合活性。図 23 B : クローン L y 2 6 0 0 及び L y 1 6 1 2 についての B 7 H 3 結合活性。図 23 C : クローン L y 2 9 3 6、L y 2 9 3 7、L y 2 9 3 9、L y 2 9 4 0、及び L y 1 6 1 2 についての B 7 H 3 結合活性。図 23 D : クローン L y 2 8 2 3 及び L y 1 6 1 2 についての B 7 H 3 結合活性。図 23 E : クローン L y 2 8 4 6、L y 2 8 4 7、L y 2 9 3 6、及び L y 1 6 1 2 についての B 7 H 3 結合活性。図 23 F : クローン L y 2 9 0 4、L y 2 9 3 6、及び L y 1 6 1 2 についての B 7 H 3 結合活性。図 23 G : クローン L y 2 9 3 8 及び L y 1 6 1 2 についての B 7 H 3 結合

活性。図 23 H：クローン Ly 2901、Ly 2902、Ly 2903、Ly 2936、及び Ly 1612 についての B7H3 結合活性。

【図 24 A－24 H】抗 B7H3 結合部分を含む多重特異性抗体クローンの CD3 結合活性を示すチャートである。親抗 CD3 mAb Ly 305 は、対照として機能する。図 24 A：クローン Ly 1963 及び Ly 1965 についての CD3 結合活性。図 24 B：クローン Ly 2600 及び Ly 2936 についての CD3 結合活性。図 24 C：クローン Ly 2936、Ly 2937、及び Ly 2939 についての CD3 結合活性。図 24 D：クローン Ly 2823 についての CD3 結合活性。図 24 E：クローン Ly 2846、Ly 2847、及び Ly 2936 についての CD3 結合活性。図 24 F：クローン Ly 2904 及び Ly 2936 についての CD3 結合活性。図 24 G：クローン Ly 2938、Ly 2939、及び Ly 2940 についての CD3 結合活性。図 24 H：Ly 2901、Ly 2902、Ly 2903、及び Ly 2936 についての CD3 結合活性。

10

【図 25 A－25 C】例示的な B7H3 結合多重特異性抗体クローンの CD137 結合活性を示すチャートである。親抗 CD137 クローン Ly 1630 は、対照として機能する。図 25 A：クローン Ly 1963 及び Ly 2122 についての CD137 結合活性。図 25 B：クローン Ly 2936、Ly 2937、Ly 2940、及び Ly 2600 についての CD137 結合活性。図 25 C：クローン Ly 2823 についての CD137 結合活性。

【図 26】例示的な抗 B7H3 / CD3 / CD28 クローン Ly 2938 の CD28 結合活性を示すチャートである。

20

【図 27】例示的な抗 B7H3 / CD3 / PD-1 クローン Ly 2904 の PD-1 結合活性を示すチャートである。

【図 28】例示的な抗 B7H3 / CD3 / PD-L1 クローン Ly 2846、Ly 2847、及び親抗 PD-L1 クローン Ly 2530 の PD-L1 結合活性を示すチャートである。

【図 29】例示的な抗 B7H3 / CD3 / CTLA4 クローン Ly 2901、Ly 2902、Ly 2903、及び参照抗 CTLA4 mAb Ly 2896 の CTLA-4 結合活性を示すチャートである。

【図 30 A－30 Q】示される例示的な多重特異性抗体によるヒト CD3 シグナル伝達の活性化を示すチャートを含む。これらの多重特異性抗体のアゴニスト活性を、単独、又は追加の標的発現細胞との共培養のいずれかで評価した。図 30 A～30 C：単独の (A)、CD137 発現 CHO 細胞 (B) 又は B7H3 発現 CHO 細胞 (C) と共培養した、クローン Ly 1963、Ly 1965、及び親クローン Ly 305 のアゴニスト活性。図 30 D～30 F：単独の (D)、B7H3 発現 CHO 細胞 (E) 又は CD137 発現 CHO 細胞 (F) と共培養した、クローン Ly 2600、Ly 2936、Ly 2937、Ly 2939、Ly 2940、Ly 305、及び Ly 1761 のアゴニスト活性。図 30 G～30 I：単独の (G)、B7H3 発現 CHO 細胞 (H) 又は CD137 発現 CHO 細胞 (I) と共培養した、クローン Ly 2600、Ly 2823、及び Ly 305 のアゴニスト活性。図 30 J～30 L：単独の (J)、B7H3 発現 CHO 細胞 (K) 又は PD-L1 発現 CHO 細胞 (L) と共培養した、クローン Ly 2846、Ly 2847、及び Ly 305 のアゴニスト活性。図 30 M～30 O：単独の (M)、B7H3 発現 CHO 細胞 (N) 又は PD-L1 発現 CHO 細胞 (O) と共培養した、クローン Ly 2904 及び Ly 305 のアゴニスト活性。図 30 P～30 Q：単独の (P)、B7H3 発現 CHO 細胞と共培養した (Q)、クローン Ly 2901、Ly 2902、Ly 2903、及び Ly 305 のアゴニスト活性。

30

40

【図 31 A－31 Q】示される例示的な多重特異性抗体によるヒト CD137 シグナル伝達の活性化を示すチャートを含む。これらの多重特異性抗体のアゴニスト活性を、単独、又は追加の標的発現細胞との共培養のいずれかで評価した。レポーター細胞によって産生された IL-8 又は発光のレベルは、CD137 活性化を示す。図 31 A～31 C：単独の (A)、B7H3 発現 CHO 細胞 (B) 又は CD3 発現細胞 (C) と共培養した、クロー

50

ーンLy1963及び参照抗CD137 mAb TM173のアゴニスト活性。図31D～31F：単独の(D)、B7H3発現CHO細胞(E)又はCD3発現細胞(F)と共培養した、クローンLy2600、Ly2936、Ly2937、Ly2823、親抗CD137クローンLy1630、及び参照抗CD137 mAb TM173のアゴニスト活性。

【図32A～32L】例示的な多重特異性抗体の細胞毒性活性及びIFN- γ 分泌を示す図を含む。図32A：クローンLy1963、Ly1965、及びLy2128で処理した場合のヒトPBMCによるB7H3発現A375細胞の殺傷。図32B：B7H3発現A375細胞を共培養し、クローンLy1963、Ly1965、及びLy2128で処理した場合のPBMCによるIFN- γ 分泌。図32C：クローンLy2600、Ly2936、Ly2937、Ly2939、及びLy1963で処理した場合のヒトPBMCによるA375-Luc細胞の殺傷。図32D：A375-Luc細胞を共培養し、クローンLy2600、Ly2936、Ly2937、Ly2939、及びLy1963で処理した場合のPBMCによるIFN- γ 分泌。図32E：クローンLy2938及びLy1963で処理した場合のヒトPBMCによるA375-Luc細胞の殺傷。図32F：A375-Luc細胞を共培養し、クローンLy2938及びLy1963で処理した場合のPBMCによるIFN- γ 分泌。図32G：クローンLy2846、Ly2847、及びLy1963で処理した場合のヒトPBMCによるA375-Luc細胞の殺傷。図32H：A375-Luc細胞を共培養し、クローンLy2846、Ly2847、及びLy1963で処理した場合のPBMCによるIFN- γ 分泌。図32I：クローンLy2904及びLy1963で処理した場合のヒトPBMCによるA375-Luc細胞の殺傷。図32J：A375-Luc細胞を共培養し、クローンLy2904及びLy1963で処理した場合のPBMCによるIFN- γ 分泌。図32K：クローンLy2901、Ly2902、Ly2903、及びLy1963で処理した場合のヒトPBMCによるA375-Luc細胞の殺傷。図32L：A375-Luc細胞を共培養し、クローンLy2901、Ly2902、Ly2903、及びLy1963で処理した場合のPBMCによるIFN- γ 分泌。

【図33】5mg/kgの単回用量を腹腔内投与したマウスにおける、抗B7H3結合部分を含む多重特異性抗体Ly1963の血清濃度を示すチャートである。

【図34A～34L】例示的な多重特異性抗体の抗腫瘍活性を示す図を含む。図34A：CD3及びCD137ノックインマウスから移植した骨髄のLL2-huB7H3担持マウスモデルにおけるLy1963、Ly1965、及びLy2122の抗腫瘍活性。図34B～34L：A375腫瘍細胞を担持するヒトPBMC生着マウスモデルにおけるLy2823、Ly2936、Ly2937、Ly2600、Ly2846、Ly2847、Ly2938、Ly2939、及びLy2940についての抗腫瘍活性、各群の平均及び個々の腫瘍体積を、それぞれ図34B及び図34C～34Lに示した。

【発明を実施するための形態】

【0044】

本開示は、1つ以上の一価Fvフラグメントを含む形式を利用する、任意選択で多価形態の、多重特異性抗体を提供する。このような一価Fvフラグメントは、標的抗原、例えば、免疫細胞受容体に対して比較的低い結合親和性を有するであろう。いくつかの事例において、本明細書に開示される多重特異性抗体は、腫瘍関連抗原、及び／又はT細胞活性化受容体若しくは阻害受容体（例えば、チェックポイント受容体）などの免疫細胞受容体に特異的な1つ以上の高親和性結合部分を更に含み得る。したがって、本明細書に開示される多重特異性抗体は、高親和性結合部分が結合する標的抗原の非存在下で、標的免疫受容体を刺激しないように、最小レベルで標的免疫受容体に結合し、それによって、望ましくない免疫応答及び潜在的な副作用を最小限に抑えることができる。

【0045】

Fv結合部分を含む多重特異性抗体は、追加の標的抗原の存在下、例えば、腫瘍微小環境においてのみ、Fvフラグメントが結合する免疫細胞受容体によって媒介されたシグナ

ル伝達経路を活性化することが、本明細書で報告された。加えて、多重特異性抗体に含有された2つ以上のFvフラグメントは、2つ以上の免疫細胞受容体に同時に結合することを可能にし、それらの標的に特異的な潜在的な相乗効果を提供する。代替的又は追加的に、単独の、又は操作されたFcフラグメントと組み合わせた、本明細書に開示されるペプチドリンカー（柔軟性ペプチドリンカー及び／又は剛性ペプチドリンカーを含む）の利用は、望ましくないFcエフェクター機能の低減若しくは排除、ポリペプチドの望ましくない凝集若しくはホモ二量体化の低減、及び／又はこのようなものを含む多重特異性抗体の安定性の向上を可能にする。

【0046】

理論に束縛されるものではないが、このような多重特異性抗体は、複数の標的抗原を架橋することによって、所望の免疫応答及び治療活性を調節し得る。本明細書に開示される特異的Fv含有形式を有する多重特異性抗体の有利な特徴は、異なる抗原を標的とする複数の例示的な抗体において実証されている。例えば、以下の実施例を参照されたい。したがって、このような有利な特徴は、本明細書に開示される多重特異性抗体形式の特異的設計、すなわち、Fvフラグメント形式の1つ以上の抗原結合部分、及び任意選択で所望のペプチドリンカー、並びに操作されたFcフラグメントを利用することに起因する。言い換えれば、このような有利な特徴は、抗原特異的及び／又は抗体配列特異的ではない。

【0047】

本明細書で使用される場合、多重特異性抗体は、2つ以上の標的抗原に結合することができる抗体を指す。いくつかの例において、本明細書に開示される多重特異性抗体は、二重特異性抗体であり得、すなわち、2つの異なる標的抗原に結合し得るか、又は標的抗原の2つの異なるエピトープに結合し得る。いくつかの例において、本明細書に開示される多重特異性抗体は、例えば、3つの異なる標的抗原又はエピトープに結合する三重特異性抗体であり得る。代替的に、本明細書に開示される多重特異性抗体は、例えば、4つの異なる標的抗原又はエピトープに結合する四重特異性抗体であり得る。

【0048】

本明細書で使用される場合、多価抗体は、2つ以上の抗原結合部位を有する抗体を指す。いくつかの例において、本明細書に開示される多重特異性抗体は、2つの抗原結合部位を有し得る。いくつかの例において、本明細書に開示される多重特異性抗体は、3つの抗原結合部位を有し得る。いくつかの例において、本明細書に開示される多重特異性抗体は、4つの抗原結合部位を有し得る。

【0049】

したがって、本明細書に開示される特異的設計を有する多重特異性抗体、多重特異性抗体をコードする核酸、コードする核酸を保有する宿主細胞、多重特異性抗体を産生する方法、並びに免疫応答調節及びがんなどの標的疾患の治療に多重特異性抗体を使用する方法が、本明細書に提供される。

【0050】

I. 多重特異性抗体

本明細書に開示される多重特異性抗体は、ペプチドリンカー（例えば、本明細書に提供される柔軟性ペプチドリンカー若しくは剛性ペプチドリンカー）、又は同じく本明細書に開示されるFcフラグメントなどの重鎖定常領域フラグメントを介して連結され得る、2つ以上の抗原結合部分を含む。開示される多重特異性抗体中の少なくとも1つの抗原結合部分は、Fv形式にある。

【0051】

A. 抗原結合部分

本明細書に開示される多重特異性抗体のうちのいずれかにおける各抗原結合部分は、無傷の（すなわち、完全長）抗体、その抗原結合フラグメント（Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、トリボディ、trifabs、タンデム連結Fab₂、Fab-Fv、タンデム連結Vドメイン、タンデム連結scFv、及び他の形式など）、一本鎖抗体（scFv抗体）、VHHなどの単一ドメイン抗体、交差Fab、並びに四価抗体

を含むがこれらに限定されない、任意の形態の抗原結合部分であり得る。

【0052】

本明細書に開示される多重特異性抗体中の少なくとも1つの抗原結合部分は、Fv形式にある。多重特異性抗体中の他の抗原結合部分は、scFv形式、単ドメイン抗体形式（例えば、VHH）、Fab形式、交差Fab形式、又はそれらの組み合わせにあり得る。いくつかの例において、本明細書に開示される多重特異性抗体中の少なくとも1つの抗原結合部分は、Fab形式にある。他の例において、本明細書に開示される多重特異性抗体中の少なくとも1つの抗原結合部分は、交差Fab形式にある。代替的又は追加的に、本明細書に開示される多重特異性抗体中の少なくとも1つの抗原結合部分は、scFv形式にある。

10

【0053】

二重特異性抗体又は多重特異性抗体中の任意のscFvフラグメントは、V_H→V_L配向にあり得る。代替的に、これは、V_L→V_H配向にあり得る。Fab形式の抗原結合部分は、2つの別個の鎖を含有し、一方は、VH-CH1フラグメントを含み、他方は、VL-CLフラグメントを含む。CLドメインは、CKドメイン又はCLドメインであり得る。

【0054】

ナノボディとしても既知の単ドメイン抗体（sdAb）は、単モノマー可変抗体ドメインからなる抗体フラグメントである。いくつかの実施形態において、単ドメイン抗体は、ラクダ科抗体に由来し得る重鎖のみ（VHH）フラグメントであり得る。

20

【0055】

Fabフラグメントは、典型的には、2つの別個の鎖を含有し、一方の鎖は、CH1などの重鎖定常領域フラグメントに関連して重鎖可変領域（VH）を含有し、他方の鎖は、軽鎖定常領域（例えば、Cκ又はCλ）に関連して軽鎖可変領域（VL）を含有する。

【0056】

交差Fabフラグメントは、Fabフラグメントと同様の二本鎖構造を有するが、スワッピングされたVH/VLと重鎖/軽鎖定常領域フラグメントとの間の接続を有する。交差Fabフラグメントは、軽鎖定常領域（例えば、Cκ又はCλ）に接続されたVHを含有する第1の鎖と、CH1などの重鎖定常領域フラグメントに接続されたVLを含有する第2の鎖と、を含む。

30

【0057】

本明細書に開示される多重特異性抗体中の抗原結合部分は、複数の免疫細胞受容体（例えば、T細胞活性化受容体などの免疫細胞活性化受容体）に特異的に結合し得るか、又は少なくとも1つの免疫細胞受容体及び少なくとも1つのTAAに特異的に結合し得る。例示的な免疫細胞受容体抗原には、CD3、CD28、PD-1、PD-L1、CTLA4、CD47、及び腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー（TNFRSF）のメンバーが含まれるが、これらに限定されない。TNFRSFファミリーメンバーの例には、FAS、TNFRSF12A、4-1BB/CD137、TNFRSF13B、TNFRSF13C、CD27/TNFRSF7、CD30/TNFRSF8、CD40/TNFRSF5、DR3/TNFRSF25、DR4/TNFRSF10A、DR5/TNFRSF10B、DR6/TNFRSF21、GITR/TNFRSF18、HVEM/TNFRSF14、LTBR、OX40/TNFRSF4、TROY/TNFRSF19、RELTTNFRSF19L、TNFRSF12A、TNFRSF13B、TL1A/TNFRSF15、TNFRSF17、TNFRSF1A、TNFRSF11B、RANK/TNFRSF11A、TNFRSF11B、NGFR、EDA2R、及びTNFRSF1Bが含まれるが、これらに限定されない。

40

【0058】

いくつかの例において、本明細書に開示される多重特異性抗体中の抗原結合部分は、免疫細胞チェックポイント受容体などの複数の免疫細胞受容体に特異的に結合し得、PD-1、PD-L1、及びCD47が含まれるが、これらに限定されない。

50

【0059】

腫瘍関連抗原（TAA）は、腫瘍細胞によって産生される抗原を指す。TAAは、腫瘍細胞を特定するための腫瘍マーカーであり、がん療法で使用するための治療標的である。例示的なTAAには、B7H3、CD19、CD20、PSMA、HER2、CEA、BCMA、p53、p53mut、DLL3、MET、EGFR、B7H4、CD20、FGF、HER2、HER3、BCMA、P53mut、MSLN、EPCAM、ROR1、MAGE（例えば、MAGE-A1、MAGE-A3、MAGE-A4、MAGE-A10、MAGE-A12、MAGE-B、又はMAGE-C）、SSX2、CAGE、GAGE、NY-ESO-1、SPANX-A、SPANX-C、SPANX-D、PRAME、PECAM、ICAM-3及びHLA-DR、PI3K、RAS、RAF、MEK、並びにERKが含まれるが、これらに限定されない。

10

【0060】

多重特異性抗体中のFvフラグメント（例えば、中央Fvフラグメント又は隠されたFvフラグメント）は、T細胞受容体（例えば、T細胞活性化受容体又はT細胞チェックポイント受容体）などの免疫細胞受容体に特異的に結合し得る。例えば、本明細書に開示される多重特異性抗体中の中央（隠された）Fvフラグメントは、CD3、CD137、CD40、CD28に特異的であり得る。いくつかの事例において、多重特異性抗体は、中央Fvフラグメント及び末端Fvフラグメントを含有し得る。いくつかの例において、2つのFvフラグメントは、一対の免疫細胞受容体、例えば、CD3及びCD28、CD3及びCD137、CD3及びPD-1、CD3及びPD-L1、CD3及びCTLA4、CD137及びPD-1、CD40及びPD-1、CD40及びPD-L1、CD137及びGITR、CD137及びPD-L1、CD137及びCD40、CD137及びOX40に特異的であり得る。例えば、中央Fvフラグメントは、CD3に特異的であり得、末端Fvフラグメントは、異なる免疫細胞受容体、例えば、CD40、CD137、CD28、PD-1、PD-L1、CTLA4、FAS、TNFRSF12A、4-1BB/CD137、TNFRSF13B、TNFRSF13C、CD27/TNFRSF7、CD30/TNFRSF8、CD40/TNFRSF5、DR3/TNFRSF25、DR4/TNFRSF10A、DR5/TNFRSF10B、DR6/TNFRSF21、GITR/TNFRSF18、HVEM/TNFRSF14、LTBR、OX40/TNFRSF4、TROY/TNFRSF19、RELTTNFRSF19L、TNFRSF12A、TNFRSF13B、TL1A/TNFRSF15、TNFRSF17、TNFRSF1A、TNFRSF11B、RANK/TNFRSF11A、TNFRSF11B、NGFR、EDA2R、又はTNFRSF1Bに特異的であり得る。他の例において、中央Fvフラグメントは、CD3、CD137、CD40、CD47、又はCD28などの免疫細胞受容体に特異的であり得、末端Fvフラグメントは、TAA、例えば、B7H3、CD19、CD20、MAGE-A4、PRAME、PSMA、HER2、CEA、BCMA、P53mut、DLL3、MET、及びEGFRのうちのいずれか1つに特異的であり得る。

20

30

【0061】

Fvフラグメントに加えて、本明細書に開示される多重特異性抗体は、例えば、scFv形式、重鎖のみ（VHH）形式などの単ドメイン抗体、Fab形式、又は交差Fab形式などの追加の抗原結合部分を更に含み得、これらは、異なる免疫細胞受容体又は異なるTAAに特異的であり得る。集合的に、多重特異性抗体は、2つ以上の免疫細胞受容体に結合し得るか、又は少なくとも1つの免疫細胞受容体及び少なくとも1つのTAAに結合し得る。

40

【0062】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される多重特異性抗体は、2つの異なる免疫細胞受容体に結合するか、又は1つの免疫細胞受容体（例えば、CD3、CD40、CD137、PD-1、CD47、若しくはPD-L1）及び1つのTAA（例えば、CD19、CD20、MAGE-A4、PRAME、B7H3、CEA、P53mut、P

50

SMA、若しくはHER2)に結合する、二重特異性抗体であり得る。例には、CD3及びB7H3、CD137及びB7H3、CD3及びCD19、CD137及びCD19、CD137及びPD-1、CD40及びPD-1、CD40及びB7H3、CD40及びPD-L1、CD3及びPD-1、CD3及びCEA、CD3及びP53mut、CD137及びP53mut、CD137及びPD-L1、CD3及びBCMA、CD137及びBCMA、CD3及びPSMA、CD137及びPSMA、CD3及びHER2、CD137及びHER2、CD40及びHER2、B7H3及びCD137、B7H3及びCD3、B7H3及びCD28、CD19及びCD3、CEA及びCD137、PD-1及びCD137、PD-1及びCD40、又はPMSA及びCD3が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0063】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される多重特異性抗体は、免疫細胞受容体及びTAA、例えば、本明細書に開示されるものであり得る3つの異なる抗原の混合物に結合する、三重特異性抗体であり得る。いくつかの事例において、三重特異性抗体は、2つの異なる免疫細胞受容体及び1つのTAAに結合する。他の事例において、三重特異性抗体は、2つの異なるTAA及び1つの免疫細胞受容体に結合する。抗原の組み合わせの例には、B7H3、CD3、及びCD137；CD19、CD3、及びCD137；B7H3、CD3、及びCD28；CD19、CD3、及びCD28；B7H3、CD137、及びPD-1；B7H3、CD40、及びPD-1；PMSA、CD3、及びCD137；CD20、CD3、及びCD137；HER2、CD3、及びCD137；CEA、CD3、及びCD137；BCMA、CD3、及びCD137；P53変異体、CD3、及びCD137；PD-L1、CD3、及びCD137；PD-L1、CD3、及びCD28；PD-L1、CD137、及びB7H3；PD-L1、CD40、及びB7H3；PD-1、CD40、及びCD137；PD-1、CD137、及びGITR；CD19、CD20、CD3、及びCD137；PD-L1、CD40、及びCD137；MET、EGFR、及びCD47；CD19、CD3、及びCD137；B7H3、CD3、及びPD-1；B7H3、CD3、及びPD-L；B7H3、CD3、及びCTLA4が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0064】

抗原又はエピトープに「特異的に結合する」抗体は、当技術分野でよく理解されている用語である。分子は、代替の標的よりも頻繁に、より迅速に、より長い持続時間で、及び／又は特定の標的抗原とのより高い親和性で反応する場合、「特異的結合」を示すといわれる。抗体は、他の物質に結合するよりも高い親和性で、アビディティで、より容易に、及び／又はより長い持続時間で結合する場合、標的抗原又はエピトープに「特異的に結合する」。例えば、抗原（例えば、上記のもの）又はその中の抗原エピトープに特異的に（又は優先的に）結合する抗体は、それが同じ抗原内の他の抗原又は他のエピトープに結合するよりも、より高い親和性で、アビディティで、より容易に、及び／又はより長い持続時間でこの標的抗原に結合する抗体である。この定義により、例えば、第1の標的抗原に特異的に結合する抗体は、第2又は第3の標的抗原に特異的又は優先的に結合する場合もしない場合もあることも理解される。したがって、「特異的結合」又は「優先的結合」は、（それを含むことができるが）必ずしも排他的結合を必要としない。いくつかの例において、標的抗原又はそのエピトープに「特異的に結合する」抗体は、同じ抗原内の他の抗原又は他のエピトープに結合しない場合がある（すなわち、ベースライン結合活性のみが従来の方法で検出され得る）。代替的又は追加的に、本明細書に記載の抗体は、サル対応物と比較してヒト抗原又はそのフラグメントと特異的に結合するか、又はその逆である（例えば、同じアッセイ条件下で同じアッセイで決定されるように、一方の抗原に対して他方よりも少なくとも10倍高い結合親和性を有する）。他の事例において、本明細書に記載の抗体は、ヒト及び非ヒト抗原（例えば、サル）と交差反応する可能性があり、例えば、ヒト及び非ヒト抗原に対する結合親和性の差は5倍未満、例えば2倍未満、又は実質的に同様である。

30

40

50

【0065】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の二重特異性抗体又は多重特異性抗体のうちのいずれかにおける抗原結合部分は、標的抗原（例えば、本明細書に開示される免疫細胞受容体若しくはTAA）又はその抗原エпитープに対する好適な結合親和性を有する。本明細書で使用される場合、「結合親和性」は、見かけの会合定数又は K_A を指す。 K_A は、解離定数（ K_D ）の逆数である。本明細書に記載の抗体は、標的抗原又は抗原エピトープに対して、少なくとも 10^{-5} 、 10^{-6} 、 10^{-7} 、 10^{-8} 、 10^{-9} 、 10^{-10} M、又はそれよりも低い結合親和性（ K_D ）を有し得る。結合親和性の増加は、 K_D の減少に相当する。第2の抗原と比較して第1の抗原への抗体のより高い親和性結合は、第2の抗原を結合するための K_A （又は数値 K_D ）よりも第1の抗原を結合するためのより高い K_A （又はより小さい数値 K_D ）によって示すことができる。このような場合、抗体は、第2の抗原（例えば、第2のコンフォメーション若しくはその模倣物の同じ第1のタンパク質、又は第2のタンパク質）と比較して、第1の抗原（例えば、第1のコンフォメーション若しくはその模倣物の第1のタンパク質）に対して特異性を有する。結合親和性の違い（例えば、特異性又は他の比較のための）は、少なくとも1.5、2、3、4、5、10、15、20、37.5、50、70、80、91、100、500、1000、10,000、又は 10^5 倍になり得る。いくつかの実施形態において、抗体のうちのいずれかを更に親和性成熟させて、標的抗原又はその抗原エピトープに対する抗体の結合親和性を増加させ得る。

10

【0066】

20

結合親和性（又は結合特異性）は、平衡透析、平衡結合、ゲル濾過、ELISA、表面プラズモン共鳴、又は分光法（例えば、蛍光アッセイを使用）を含む様々な方法によって決定することができる。結合親和性を評価するための例示的な条件は、HBS-P緩衝液（10mM HEPES pH7.4、150mM NaCl、0.005%（v/v）Surfactant P20）である。これらの技術は、標的タンパク質濃度の関数として結合した結合タンパク質の濃度を測定するために使用することができる。結合した結合タンパク質の濃度（[Bound]）は、一般に、次の式によって遊離の標的タンパク質（[Free]）の濃度に関連している。

$$[\text{Bound}] = [\text{Free}] / (K_d + [\text{Free}])$$

【0067】

30

ただし、例えば、ELISA又はFACS分析などの方法を使用して決定される親和性の定量的測定を取得するだけで K_A に比例する場合があります、したがって、例えば2倍高いなどのより高い親和性が親和性の定性的測定値を取得することであるか、又は例えば機能アッセイ、例えばインビトロ若しくはインビボアッセイ、における活性による親和性の推測を取得することであるかどうかを決定するなどの比較に使用できるため、 K_A の正確な決定を行う必要は必ずしもない。

【0068】

例示的な親抗体

本明細書に開示される多重特異性抗体の抗原結合部分は、本明細書に開示される免疫細胞受容体又はTAA標的抗原のうちのいずれかに特異的な親抗体に由来し得る。抗原結合部分のうちのいずれかが由来する例示的な親抗体は、以下の表1に提供される（Kabatsスキームに基づく重鎖及び軽鎖CDRは、太字で識別する）。

40

【0069】

本明細書で使用される場合、親抗体「に由来する」多重特異性抗体の抗原結合部分は、親抗体が、多重特異性抗体中の1つの抗原結合部位を作製するための出発物質として使用されることを意味する。抗原結合部分は、親抗体のものと同一の重鎖及び／又は軽鎖CDRを含み得る。同じ V_H 及び／又は V_L CDRを有する2つの抗体とは、同じ手法（例えば、当技術分野で既知のKabats定義、Chothia定義、AbM定義、及び／又は接触定義）によって決定された場合に、それらのCDRが同一であることを意味する。

【0070】

50

いくつかの事例において、親抗体に由来する抗原結合部分は、親抗体の機能的バリエーションであり得る。このような機能的バリエーションは、構造的にも機能的にも、参照抗体と実質的に類似している。機能的バリエーションは、参照抗体と実質的に同一のV_H及びV_L CDRを含む。例えば、機能的バリエーションは、参照抗体の全重鎖CDR領域に最大5つ（例えば、4つ、3つ、2つ、又は1つ）のアミノ酸残基変異のみを含み、かつ／又は参照抗体の全軽鎖CDR領域に最大5つ（例えば、4つ、3つ、2つ、又は1つ）アミノ酸残基変異のみを含み得る。いくつかの例において、機能的バリエーションは、参照抗体のものと比較して、全重鎖及び軽鎖CDRに最大8つ（例えば、7つ、6つ、5つ、4つ、3つ、2つ、又は1つ）のアミノ酸残基変異を含み得る。このような機能的バリエーションは、B7H3の同じエピトープと、実質的に類似した親和性で（例えば、同じオーダーのK_D値を有する）結合する可能性がある。代替的又は追加的に、アミノ酸残基変異は、本明細書に開示される保存的アミノ酸残基置換である。

10

【0071】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される多重特異性抗体中の抗原結合部分は、対応する親抗体のV_H CDRと比較して、個々に又は集合的に、少なくとも80%（例えば、85%、90%、95%、又は98%）の配列同一性である、重鎖CDRを含み得る。代替的又は追加的に、抗原結合部分は、親抗体としてのV_L CDRと比較して、個々に又は集合的に、少なくとも80%（例えば、85%、90%、95%、又は98%）の配列同一性である軽鎖CDRを含み得る。

20

【0072】

他の実施形態において、抗原結合部分は、対応する親抗体のV_H CDRと比較して、個々に又は集合的に、少なくとも80%（例えば、85%、90%、95%、又は98%）の配列同一性である重鎖CDRを含み得る。代替的又は追加的に、抗原結合部分は、親抗体としてのV_L CDRと比較して、個々に又は集合的に、少なくとも80%（例えば、85%、90%、95%、又は98%）の配列同一性である軽鎖CDRを含み得る。

【0073】

2つのアミノ酸配列の「パーセント同一性」は、Karlin and Altschul Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-77, 1993のように修正される、Karlin and Altschul Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-68, 1990のアルゴリズムを使用して決定される。このようなアルゴリズムは、Altschul, et al. J. Mol. Biol. 215:403-10, 1990のNBLAST及びXBLASTプログラム（バージョン2.0）に組み込まれている。BLASTタンパク質検索は、XBLASTプログラム、スコア=50、ワード長=3を用いて実施され、本発明のタンパク質分子に相同なアミノ酸配列を取得することができる。2つの配列の間にギャップが存在する場合、Altschul et al., Nucleic Acids Res. 25(17):3389-3402, 1997に記載されているように、Gapped BLASTを利用することができる。BLAST及びGapped BLASTプログラムを利用する場合、それぞれのプログラム（例えば、XBLAST及びNBLAST）のデフォルトパラメータを使用することができる。

30

40

【0074】

代替的又は追加的に、アミノ酸残基変異は、保存的アミノ酸残基置換であり得る。本明細書で使用される場合、「保存的アミノ酸置換」は、アミノ酸置換が行われるタンパク質の相対的な電荷又はサイズ特性を変化させないアミノ酸置換を指す。バリエーションは、当業者に既知のポリペプチド配列を変化させるための方法に従って、調製され得、これらの方法は、このような方法を収集する参考文献、例えば、Molecular Cloning: A Laboratory Manual, J. Sambrook, et al., eds., Second Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 1989、又はCurrent Protocols in Molecula

50

r Biology, F. M. Ausubel, et al., eds., John Wiley & Sons, Inc., New Yorkにおいて見出される。アミノ酸の保存的置換は、以下のグループ内のアミノ酸間でなされた置換を含む。(a) M、I、L、V、(b) F、Y、W、(c) K、R、H、(d) A、G、(e) S、T、(f) Q、N、及び(g) E、D。

【0075】

B. 多重特異性抗体の形式

本明細書に開示される多重特異性抗体は、2つ以上の抗原結合部分を含む多重鎖分子であり、そのうちの少なくとも1つは、Fv形式にある。多重特異性抗体中の他の抗原結合部分は、存在する場合には、好適な形式、例えば、scFv形式、単一ドメイン抗体形式（例えば、重鎖抗体若しくはVHH）、Fab、又は交差Fab）、あるいはそれらの組み合わせにあり得る。他の例において、本明細書に開示される多重特異性抗体を構築するために使用される1つ以上の抗原結合部分は、BCR又はTCR形式にあり得る。

10

【0076】

いくつかの実施形態において、多重特異性抗体は、1つのFv抗原結合部分と、scFv及び／又はFab形式の1つ以上の追加の抗原結合部分と、を含み得る。例えば、多重特異性抗体は、1つのFvフラグメントと、2つのFabフラグメントと、を含み得る。2つのFabフラグメントは、標的抗原の異なる抗原又は異なるエピトープに結合するための異なる構造を有し得る。代替的に、2つのFabフラグメントは、同一であり得る。他の例において、多重特異性抗体は、1つのFvフラグメントと、1つのFabフラグメントと、を含み得る。

20

【0077】

他の実施形態において、多重特異性抗体は、異なる標的抗原に特異的な2つのFv抗原結合部分、並びに任意選択で、scFv及び／又はFab形式の1つ以上の追加の抗原結合部分を含み得る。いくつかの事例において、多重特異性抗体は、2つのFvフラグメントと、2つのFabフラグメントと、を含み得る。2つのFabフラグメントは、標的抗原の異なる抗原又は異なるエピトープに結合するための異なる構造を有し得る。代替的に、2つのFabフラグメントは、同一であり得る。他の例において、多重特異性抗体は、2つのFvフラグメントと、1つのFabフラグメントと、を含み得る。

30

【0078】

本明細書に開示される多重特異性抗体中の複数の抗原結合部分は、本明細書に開示される柔軟性ペプチドリinker及び剛性ペプチドリinkerなどのペプチドリinkerを介して連結され得る。

【0079】

いくつかの事例において、2つの抗原結合部分は、重鎖定常領域フラグメント、例えば、ヒンジドメイン、CH2、及びCH3を含むフラグメントを介して接続され、このようなフラグメントのジスルフィド結合形成特徴（例えば、ヒンジドメインにおける）をうまく利用して、多重特異性抗体の2つのポリペプチド間に二量体を形成し得る。いくつかの事例において、本明細書に開示される多重特異性抗体は、ジスルフィド結合の形成を介して全抗体分子の形成を促進するために、及び／又はそのFc受容体結合活性を介して免疫応答を更に調節するために、Fcフラグメント（典型的には、重鎖定常鎖のCH2及びCH3を含む）などの重鎖定常領域フラグメントを更に含み得る。

40

【0080】

(a) Fv結合部分

本明細書で使用される場合、Fvフラグメントは、別個の鎖上にある重鎖可変ドメイン（V_H）及び軽鎖可変ドメイン（V_L）を含有する、抗原結合フラグメントを指す。例えば、図1Aを参照されたい。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される多重特異性抗体中のFvフラグメントは、抗体分子の中央に位置し得、すなわち、V_H及びV_Lフラグメントの各々は、そのN末端及びC末端が抗体の他の構成成分（例えば、他の抗原結合部分）に連結されたポリペプチドの中央にある。このようなFvフラグメントはまた

50

、本明細書に開示されるように、中央Fv又は隠されたFvとも呼ばれる。例えば、図1Bを参照されたい。他の実施形態において、本明細書に開示される多重特異性抗体中のFvフラグメントは、抗体分子の一方の末端に位置し得る。V_H及びV_Lフラグメントの各々は、N末端及びC末端のうちの1つが他の抗原結合部分などの抗体の他の構成成分に連結されたポリペプチドの中央にある。他方の末端は、ポリペプチド全体の末端であり得るか、又は任意の他の抗原結合部分若しくはFcフラグメントなどの重鎖定常領域フラグメントではなく、ペプチドリンカーに連結され得る。このようなFvフラグメントは、本明細書に開示されるように、末端Fvとも呼ばれる。例えば、図1Cを参照されたい。

【0081】

いくつかの事例において、本明細書に開示される多重特異性抗体は、本明細書に開示されるもの（例えば、CD3、CD137、CD40、GITR、OX40、CD47、PD-1、又はCD28）としての目的の免疫細胞受容体に特異的であり得る1つの中央Fvフラグメントを含有する。いくつかの事例において、本明細書に開示される多重特異性抗体は、本明細書に開示されるもの（例えば、CD3、CD137、CD40、GITR、OX40、CD47、CD28、PD-1、PD-L1、CTLA4）としての目的の免疫細胞受容体に特異的であり得る1つの末端Fvフラグメントを含有し得る。いくつかの事例において、本明細書に開示される多重特異性抗体は、少なくとも2つのFvフラグメント（例えば、2つのFvフラグメント）を含み得、一方は、中央Fvであり、他方は、末端Fvである。例えば、図1Dを参照されたい。2つのFvフラグメントは、2つの異なる免疫細胞受容体、例えば、最適な免疫調節のための相補的シグナル伝達を提供する2つの免疫細胞受容体に特異的であり得る。代替的に、2つのFvフラグメントのうちの一方（例えば、中央Fv）は、本明細書に開示されるもの（例えば、CD3、CD137、CD40、GITR、OX40、CD47、又はCD28）としての目的の免疫細胞受容体に特異的であり得、他方（例えば、末端Fv）は、本明細書に提供されるものなどのTAAに特異的であり得る。代替的に、他方（例えば、末端Fv）は、本明細書に開示されるものなどの第2の免疫細胞受容体に特異的であり得る。

【0082】

多重特異性抗体中のFvフラグメント、具体的には中央Fvは、同じ多重特異性抗体中の他の抗原結合部分が結合する他の抗原の非存在下で、標的抗原（例えば、本明細書に開示されるもの、例えば、CD3、CD137、CD40、GITR、OX40、CD47、PD-1、PD-L1、CTLA4、又はCD28などの免疫細胞受容体）に対して比較的低い結合親和性を有することが予想される。理論に束縛されるものではないが、他の抗原の存在は、Fvフラグメント結合親和性及び活性化能を、いくつかの事例において、それらの親mAbクローンのもものと比較して、同等又は更に高いレベルまで回復又は増強し得る。以下の実施例に示されるように、末端Fvは、それらの親mAbクローンと比較して、単独で少なくとも2～10倍減少した結合親和性又は活性化能を示す。中央Fvに関しては、これは、それらの親mAbクローンのもものと比較して、単独で更に低い10～100倍減少した又はゼロの結合親和性又は活性化能を示す。しかしながら、他の標的抗原発現細胞と共培養した場合、これらの中央又は末端Fvの結合親和性及び活性化能は、いくつかの事例において、それらの親mAbクローンのもと同様又はより高いレベルに増強される。

【0083】

本明細書に開示される多重特異性抗体の設計にこの手法を採用することは、目的の1つ以上の標的免疫細胞受容体又はTAAに1つ以上の結合アームを提供するが、望ましくない臨床的副作用を伴い得る高親和性標的抗原の非存在下での免疫応答の誘発を回避する。多重特異性抗体は、Fvフラグメントが腫瘍微小環境における追加の標的抗原の存在下でのみ結合する免疫細胞受容体によって媒介されたシグナル伝達経路を、複数の標的抗原のアビディティ駆動架橋を介して活性化する合成生物学を作り出し、治療有効性を達成する。

【0084】

(b) ペプチドリンカー

10

20

30

40

50

ペプチドリンカーは、本明細書に開示される多重特異性抗体のポリペプチド中の2つのフラグメント間、例えば、s c F vフラグメント中のV_H部分とV_L部分との間、F vフラグメントのV_H部分若しくはV_L部分と別の抗原結合部分の鎖との間、又はF vフラグメントのV_H若しくはV_LとF cフラグメントなどの重鎖定常領域フラグメントとの間に位置し得る。

【0085】

本明細書に記載のペプチドリンカーのうちのいずれかは、天然に存在するアミノ酸及び／又は天然に存在しないアミノ酸を含むことができる。天然に存在するアミノ酸としては、アラニン (A l a)、アルギニン (A r g)、アスパラギン (A s n)、アスパラギン酸 (A s p)、システイン (C y s)、グルタミン酸 (G l u)、グルタミン (G i n)、グリシン (G l y)、ヒスチジン (H i s)、イソロイシン (H e)、ロイシン (L e u)、リジン (L y s)、メチオニン (M e t)、オルニチン (O r n)、フェニルアラニン (P h e)、プロリン (P r o)、セリン (S e r)、スレオニン (T h r)、トリプトファン (T r p)、チロシン (T y r)、及びバリン (V a l) が挙げられる。天然に存在しないアミノ酸には、アセチル、ホルミル、トシル、ニトロなどの基で保護された天然に存在するアミノ酸などの保護されたアミノ酸が挙げられ得る。天然に存在しないアミノ酸の非限定的な例には、アジドホモアラニン、ホモプロパルギルグリシン、ホモアリルグリシン、p-プロモフェニルアラニン、p-ヨードフェニルアラニン、アジドフェニルアラニン、アセチルフェニルアラニン又はエチニルフェニルアラニン、トランス-クロチルアルケンなどの内部アルケンを含むアミノ酸、セリンアリルエーテル、アリルグリシン、プロパルギルグリシン、ビニルグリシン、ピロリジン、N-シグマ-*o*-アジドベンジルオキシカルボニル-L-リジン (A z Z L y s)、N-シグマ-プロパルギルオキシカルボニル-L-リジン、N-シグマ-2-アジドエトキシカルボニル-L-リジン、N-シグマ-*tert*-ブチルオキシカルボニル-L-リジン (B o c L y s)、N-シグマ-アリルオキシカルボニル-L-リジン (A l o c L y s)、N-シグマ-アセチル-L-リジン (A c L y s)、N-シグマ-ベンジルオキシカルボニル-L-リジン (Z L y s)、N-シグマ-シクロペンチルオキシカルボニル-L-リジン (C y c L y s)、N-シグマ-D-プロリル-L-リジン、N-シグマ-ニコチノイル-L-リジン (N i c L y s)、N-シグマ-N-Me-アントラニロイル-L-リジン (N m a L y s)、N-シグマ-ビオチニル-L-リジン、N-シグマ-9-フルオレニルメトキシカルボニル-L-リジン、N-シグマ-メチル-L-リジン、N-シグマ-ジメチル-L-リジン、N-シグマ-マルチメチル-L-リジン、N-シグマ-イソプロピル-L-リジン、N-シグマ-ダンシル-L-リジン、N-シグマ-*o*, p-ジニトロフェニル-L-リジン、N-シグマ-p-トルエンシルホニル-L-リジン、N-シグマ-DL-2-アミノ-2カルボキシエチル-L-リジン、N-シグマ-フェニルピルバミド-L-リジン、N-シグマ-ピルバミド-L-リジン、アジドホモアラニン、ホモプロパルギルグリシン、ホモアリルグリシン、p-プロモフェニルアラニン、p-ヨードフェニルアラニン、アジドフェニルアラニン、アセチルフェニルアラニン又はエチニルフェニルアラニン、トランス-クロチルアルケンなどの内部アルケンを含むアミノ酸、セリンアリルエーテル、アリルグリシン、プロパルギルグリシン、及びビニルグリシンが含まれる。

【0086】

本明細書に提供されるペプチドリンカーは、約5~160個のアミノ酸残基、例えば、約10~120個のアミノ酸残基、約10~100個のアミノ酸残基、約10~80個のアミノ酸残基、約10~60個のアミノ酸残基、約10~50個のアミノ酸残基、約10~40個のアミノ酸残基、約10~30個のアミノ酸残基、又は約10~20個のアミノ酸残基を含むし得る。

【0087】

いくつかの実施形態において、ペプチドリンカーは、典型的には、それらの結合活性に影響を与えることなく、多重特異性抗体中の様々なドメインを接続するように、小さな柔軟性アミノ酸残基を含む、柔軟性ペプチドリンカーであり得る。いくつかの例におい

10

20

30

40

50

て、柔軟性ペプチドリンカーは、例えば、 $(G \times S)_n$ のモチーフを含むGlyリッチリンカーであり、式中、Xは、1、2、3、4、5、又は6の整数であり、nは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10の整数である。例示的な柔軟性ペプチドリンカーが以下の表1に提供され、そのうちのいずれかは、本明細書に開示される多重特異性抗体を構築するために使用され得る。

【0088】

いくつかの実施形態において、ペプチドリンカーは、別の剛性ペプチドリンカーとジスルフィド結合を形成することができるように、少なくとも1つのシステイン残基（例えば、1つ又は2つのシステイン残基）を含有する、いわゆる剛性ペプチドリンカーであり得る。本明細書に開示される多重特異性抗体中の剛性ペプチドリンカーの1つ以上の対の使用は、ジスルフィド形成を介して抗体の複数のポリペプチドにわたる二量体形成を促進し、それによって無傷の多重鎖抗体分子を形成することができる。

10

【0089】

いくつかの事例において、剛性ペプチドリンカーは、このようなフラグメントのジスルフィド結合形成能力をうまく利用して、IgG分子（EU番号付けシステムに従って216位～230位又はそのフラグメント）、例えば、IgG1分子のヒンジドメインに由来し得る。いくつかの例において、このようなペプチドリンカーは、野生型IgG分子（例えば、ヒトIgG1分子）のフラグメントである。代替的に、剛性ペプチドリンカーは、野生型対応物と比較して、1つ以上の変異を含有し得る。

【0090】

20

いくつかの例において、剛性ペプチドリンカーは、IgG分子又はそのフラグメントのヒンジドメインのみを含有し得る。他の例において、剛性ペプチドリンカーは、ヒンジドメイン又はそのフラグメント、並びにヒンジドメイン又はそのフラグメントのN末端及び／又はC末端のいずれかに連結され得るGlyリッチフラグメント（例えば、本明細書に開示されるもの）を含有し得る。本明細書に開示される多重特異性抗体のいずれかで使用するための剛性ペプチドリンカーの例は、以下の表1に提供される。

【0091】

（c）重鎖定常領域フラグメント及びFcフラグメント

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される多重特異性抗体は、各々が別個のポリペプチド上に位置する、Fcフラグメントなどの一対の重鎖定常領域フラグメントを含有し得る。

30

【0092】

いくつかの例において、重鎖定常領域フラグメントは、好適な免疫グロビン（Ig）分子、例えば、IgG分子のヒンジドメイン、CH2ドメイン、及びCH3ドメインを含有する。いくつかの事例において、重鎖定常領域フラグメントは、IgG1分子に由来する。いくつかの例において、重鎖定常領域フラグメントは、好適なIg分子、例えば、IgG1などのIgGのCH2ドメイン及びCH3ドメインを含有するFcフラグメントであり得る。いくつかの例において、重鎖定常領域フラグメントは、野生型Ig分子（例えば、IgG1などのIgG）のフラグメントである。代替的に、重鎖定常領域フラグメントは、野生型対応物と比較して、ますます多くの変異を含有し得る。

40

【0093】

いくつかの事例において、Fcフラグメントなどの重鎖定常領域フラグメントは、ヘテロ二量体形成を増強する1つ以上の変異を含有し得る。例には、「ノブ・イントゥ・ホール」（Ridgway et al., Protein Engineering, 9 (7), pp. 617-21 (1996)、Merchant et al., Nature Biotechnology, 16 (7), pp. 677-681 (1998))、静電気学（Gunasekaran et al., Journal of Biological Chemistry, 285 (25), pp. 19637-19646 (2010))、又は負の状態設計（Kreudenstein et al., mAbs, 5 (5), pp. 646-654 (2013)、Leaver-Fay et al.,

50

Structure, 24 (4), pp. 641–651 (2016)) (荷電変異)が含まれる。他の例は、例えば、Brinkmann et al., MABS (2017), 9 (2): 182–212に見られ得、関連する開示は、本明細書で言及される主題及び目的のために参照により組み込まれる。

【0094】

いくつかの例において、変異は、366位（例えば、T366W若しくはT366S）、368位（例えば、L368A）、及び／又は407位（例えば、G407V）にあり得る。特定の例において、多重特異性抗体中の1つの重鎖定常領域フラグメントは、366位（例えば、T366W）及び407（例えば、G407V）に変異を含有し得、同じ多重特異性抗体中の第2の重鎖定常領域フラグメントは、366位（例えば、T366S）、368（例えば、L368A）、及び407（G407V）に変異を含有し得る。明示的にコールアウトされない限り、Ig分子中の位置を指す全ての番号は、EU番号付けシステムに従う。

10

【0095】

いくつかの事例において、プロテインAへの結合親和性を低減する変異は、多重特異性抗体中の重鎖Fc領域の一方又は両方に導入されて、多重特異性抗体の精製を促進し得る。このような変異は、当技術分野で既知である。例えば、Tustian et al., mAbs 8: 828–838 (2016)を参照されたく、その関連する開示は、本明細書で言及される目的及び主題のために参照により組み込まれる。

【0096】

代替的又は追加的に、Fc受容体結合に関与する位置での変異は、重鎖定常領域フラグメントに導入され得る。このような変異は、Fc受容体に対する結合親和性及び選択性を調節し得る。別段明示的に指摘されない限り、抗体の重鎖又は軽鎖中の位置の番号付けは、EUインデックス番号付けに従っている。いくつかの事例において、Fcフラグメントなどの重鎖定常領域フラグメントは、267位、273位、328位、及び329位のうちの1つ以上にアミノ酸置換を含有し得る。いくつかの事例において、1つ以上の変異は、239位、265位、297位、329位、330位、及び332位のうちの1つ以上でのアミノ酸置換であり得る。一例において、Fcフラグメントなどの重鎖定常領域フラグメントは、(i) 237位での欠失、並びに(ii) 234位（例えば、L234A）及び235位（例えば、L235A）での2つのアミノ酸置換を含有し得る。別の例において、重鎖定常領域フラグメントは、以下のうちの1つ以上を含み得る：(i) 237位での欠失、(ii) L234A、L235A、及びP329Gから選択される2つのアミノ酸置換、(iii) 237位での欠失並びにD265A及びN297Aのアミノ酸置換、(iv) アミノ酸置換S239D、A330L、及びI332E、並びに(v) 237位での欠失及びアミノ酸置換P329G。いくつかの例において、本明細書に開示されるFcフラグメントは、(i) 任意選択でP329Gである329位でのアミノ酸置換、(ii) 任意選択でD265A及びN297Aである265位及び297位でのアミノ酸置換、(iii) 任意選択でS239D、A330L、及びI332Eである239位、330位、及び332位でのアミノ酸置換、又は(i)～(iii)のうちのいずれか1つの組み合わせを含み得る。

20

30

40

【0097】

Fc受容体結合活性を調節するためのFcフラグメントの追加の変異は、例えば、US-2020-0392227に見られ得、その関連する開示は、本明細書で言及される主題及び目的のために参照により組み込まれる。

【0098】

C. 例示的な多重特異性抗体

本明細書に開示される多重特異性抗体の例示的な設計が、以下に提供される。

【0099】

(a) 中央Fvを有する多重特異性抗体

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される多重特異性抗体は、第1のV_H及

50

び第1のV_Lを含有する第1のF_vフラグメントを含む多重鎖分子である。V_H鎖及びV_L鎖の各々は、一方の端部で柔軟性ペプチドリンカー（本明細書に開示されるもの、例については表1を参照されたい）、及び他方の端部で剛性ペプチドリンカー（本明細書に開示されるもの、例については表1を参照されたい）に接続されている。図1Aを参照されたい。このような多重特異性抗体は、第1の柔軟性ペプチドリンカー、V_H、及び第1の剛性ペプチドリンカーを含む第1のポリペプチドと、第2の柔軟性ペプチドリンカー、V_L、及び第2の剛性ペプチドリンカーを含む第2のポリペプチドと、を含む。いくつかの事例において、第1の柔軟性ペプチド及び第2の柔軟性ペプチドリンカーは、同一である。代替的に、第1の柔軟性ペプチド及び第2の柔軟性ペプチドリンカーは、異なる。第1の剛性ペプチドリンカー及び第2の剛性ペプチドリンカーは、1つ以上のジスルフィド結合を形成し、例えば、第1のポリペプチド及び第2のポリペプチドは、ヘテロ二量体を形成することができる。

10

【0100】

多重特異性抗体は、第1の柔軟性ペプチドリンカー及び／又は第2の柔軟性ペプチドリンカーを介してV_H及び／又はV_Lに接続され得る、第2の抗原結合部分、任意選択で第3の抗体結合部分を更に含み得る。第2の抗原結合部分、及び任意選択で第3の抗原結合部分は、s c F_v形式又はF a b形式にあり得る。

【0101】

いくつかの例において、多重特異性抗体は、V_H-C_H1フラグメント及びV_L-C_Lフラグメントを含有する、F a b形式にある、第2の抗原結合部分を含有する。V_H-C_H1フラグメント又はV_L-C_Lフラグメントのいずれかが、第1の柔軟性ペプチドリンカーに連結されており、第1のポリペプチドのN末端フラグメントを形成し、他方のフラグメントは、別個のポリペプチド（多重特異性抗体の第3のポリペプチド）として存在する。代替的に、V_H-C_H1フラグメント又はV_L-C_Lフラグメントのいずれかが、第2の柔軟性ペプチドリンカーに連結されており、第2のポリペプチドのN末端フラグメントを形成し、他方のフラグメントは、別個のポリペプチド（多重特異性抗体の第3のポリペプチド）として存在する。

20

【0102】

いくつかの例において、多重特異性抗体は、F a b形式（第1のF a b）にある第2の抗原結合部分と、同じくF a b形式（第2のF a b）にあり得る第3の抗原結合部分と、を含有する。第1のF a bは、第1のV_H-C_H1フラグメント及び第1のV_L-C_Lフラグメントを含有し、第2のF a bは、第2のV_H-C_H1フラグメント及び第2のV_L-C_Lフラグメントを含有する。第1のV_H-C_H1フラグメント又は第1のV_L-C_Lフラグメントのいずれかが、第1の柔軟性ペプチドリンカーに連結されており、第1のポリペプチドのN末端フラグメントを形成し、他方のフラグメントは、別個のポリペプチド（多重特異性抗体の第3のポリペプチド）として存在する。更に、第2のV_H-C_H1フラグメント又は第2のV_L-C_Lフラグメントのいずれかが、第2の柔軟性ペプチドリンカーに連結されており、第2のポリペプチドのN末端フラグメントを形成し、他方のフラグメントは、別個のポリペプチド（多重特異性抗体の第4のポリペプチド）として存在する。いくつかの事例において、第2の抗原結合部分及び第3の抗原結合部分は、同一である（第3のポリペプチド及び第4のポリペプチドは、同一である）。

30

40

【0103】

いくつかの例において、多重特異性抗体は、交差F a b形式にある第2の抗原結合部分と、F a b形式にあり得る第3の抗原結合部分と、を含有する。第1の交差F a bは、V_H-C_L（C_λ又はC_κ）フラグメント及び第1のV_L-C_H1フラグメントを含有し、F a bは、V_H-C_H1フラグメント及びV_L-C_L（C_λ又はC_κ）フラグメントを含有する。V_H-C_Lフラグメント又はV_L-C_H1フラグメントのいずれかが、第1の柔軟性ペプチドリンカーに連結されており、第1のポリペプチドのN末端フラグメントを形成し、他方のフラグメントは、別個のポリペプチド（多重特異性抗体の第3のポリペプチド）として存在する。更に、V_H-C_H1フラグメント又はV_L-C_Lフラグメントのい

50

ずれかが、第2の柔軟性ペプチドリinkerに連結されており、第2のポリペプチドのN末端フラグメントを形成し、他方のフラグメントは、別個のポリペプチド（多重特異性抗体の第4のポリペプチド）として存在する。いくつかの事例において、第2の抗原結合部分及び第3の抗原結合部分は、同一である（第3のポリペプチド及び第4のポリペプチドは、同一である）。

【0104】

いくつかの例において、多重特異性抗体は、交差Fab形式（第1の交差Fab）にある第2の抗原結合部分と、同じく交差Fab形式（第2の交差Fab）にあり得る第3の抗原結合部分と、を含有する。第1の交差Fabは、第1のVH-CL（Cλ又はCκ）フラグメント及び第1のVL-CH1フラグメントを含有し、第2の交差Fabは、第2のVH-CL（Cλ又はCκ）フラグメント及び第2のVL-CH1フラグメントを含有する。第1のVH-CLフラグメント又は第1のVL-CH1フラグメントのいずれかが、第1の柔軟性ペプチドリinkerに連結されており、第1のポリペプチドのN末端フラグメントを形成し、他方のフラグメントは、別個のポリペプチド（多重特異性抗体の第3のポリペプチド）として存在する。更に、第2のVH-CLフラグメント又は第2のVL-CH1フラグメントのいずれかが、第2の柔軟性ペプチドリinkerに連結されており、第2のポリペプチドのN末端フラグメントを形成し、他方のフラグメントは、別個のポリペプチド（多重特異性抗体の第4のポリペプチド）として存在する。いくつかの事例において、第2の抗原結合部分及び第3の抗原結合部分は、同一である（第3のポリペプチド及び第4のポリペプチドは、同一である）。

【0105】

本明細書に開示される多重特異性抗体は、第1の剛性ペプチドリinkerを介して第1のVHに連結された第1のFcフラグメントと、第2の剛性ペプチドリinkerを介して第1のVLに連結された第2のFcフラグメントと、を更に含み得る。Fcフラグメントは、本明細書に開示される変異、例えば、第1のポリペプチドと第2のポリペプチドとの間のヘテロ二量体の形成を促進するためのノブ・イン・ホール変異を含有し得る。例えば、図1Bを参照されたい。

【0106】

（b）末端Fvを有する多重特異性抗体

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される多重特異性抗体は、第1のVH及び第1のVLを含有する第1のFvフラグメントを含む多重鎖分子である。VH鎖及びVL鎖の各々は、一方の端部で第1の柔軟性ペプチドリinker（本明細書に開示されるもの、例については表1を参照されたい）などの第1のペプチドリinkerに、かつ任意選択で、他方の端部で剛性ペプチドリinker（本明細書に開示されるもの、例については表1を参照されたい）などの別のペプチドリinkerに接続されている。例えば、図1Aを参照されたい。このような多重特異性抗体は、第1のペプチドリinker（例えば、第1の柔軟性ペプチドリinker）、VH、及び第2のペプチドリinker（例えば、第1の剛性ペプチドリinker）を含む第1のポリペプチドと、第3のペプチドリinker（例えば、第2の柔軟性ペプチドリinker）、VL、及び第4のペプチドリinker（例えば、第2の剛性ペプチドリinker）を含む第2のポリペプチドと、を含む。いくつかの事例において、第1のペプチド及び第3のペプチドリinkerは、同一である。代替的に、第1のペプチド及び第3のペプチドリinkerは、異なる。第2のペプチドリinker（例えば、第1の剛性ペプチドリinker）及び第4のペプチドリinker（例えば、第2の剛性ペプチドリinker）は、1つ以上のジスルフィド結合を形成し得、例えば、第1のポリペプチド及び第2のポリペプチドは、ヘテロ二量体を形成することができる。

【0107】

本明細書に開示される多重特異性抗体は、第1のペプチドリinkerを介して第1のVHに連結された第1の重鎖定常領域フラグメントと、第2のペプチドリinkerを介して第1のVLに連結された第2の重鎖定常領域フラグメントと、を更に含み得る。重鎖定常領域フラグメントは、本明細書に開示される変異、例えば、第1のポリペプチドと第2のポリ

ペプチドとの間のヘテロ二量体の形成を促進するためのノブ・イン・ホール変異を含有し得る。

【0108】

多重特異性抗体は、第1の重鎖定常領域フラグメント及び／又は第2の重鎖定常領域フラグメントを介してV_H及び／又はV_Lに接続され得る、第2の抗原結合部分、任意選択で第3の抗体結合部分を更に含み得る。第2の抗原結合部分、及び任意選択で第3の抗原結合部分は、s c F v形式、又はF a b若しくは交差F a b形式にあり得る。代替的に、第2の抗原結合部分及び／又は第3の抗原結合部分は、B C R又はT C R形式にあり得る。

【0109】

いくつかの例において、多重特異性抗体は、V_H-C_H1フラグメント及びV_L-C_Lフラグメントを含有する、F a b形式にある、第2の抗原結合部分を含有する。V_H-C_H1フラグメント又はV_L-C_Lフラグメントのいずれかが、第1の重鎖定常領域フラグメントに連結されており、第1のポリペプチドのN末端フラグメントを形成し、他方のフラグメントは、別個のポリペプチド（多重特異性抗体の第3のポリペプチド）として存在する。代替的に、V_H-C_H1フラグメント又はV_L-C_Lフラグメントのいずれかが、第2の重鎖定常領域フラグメントに連結されており、第2のポリペプチドのN末端フラグメントを形成し、他方のフラグメントは、別個のポリペプチド（多重特異性抗体の第3のポリペプチド）として存在する。

【0110】

他の例において、多重特異性抗体は、V_H-C_κ又はV_H-C_λフラグメント及びV_L-C_H1フラグメントを含有する、交差F a b形式にある、第2の抗原結合部分を含有する。V_H-C_κ若しくはV_H-C_λフラグメント又はV_L-C_H1フラグメントのいずれかが、第1の重鎖定常領域フラグメントに連結されており、第1のポリペプチドのN末端フラグメントを形成し、他方のフラグメントは、別個のポリペプチド（多重特異性抗体の第3のポリペプチド）として存在する。代替的に、V_H-C_κ若しくはV_H-C_λフラグメント又はV_L-C_H1フラグメントのいずれかが、第2の重鎖定常領域フラグメントに連結されており、第2のポリペプチドのN末端フラグメントを形成し、他方のフラグメントは、別個のポリペプチド（多重特異性抗体の第3のポリペプチド）として存在する。

【0111】

いくつかの例において、多重特異性抗体は、F a b形式（第1のF a b）にある第2の抗原結合部分と、同じくF a b形式（第2のF a b）にあり得る第3の抗原結合部分と、を含有する。第1のF a bは、第1のV_H-C_H1フラグメント及び第1のV_L-C_Lフラグメントを含有し、第2のF a bは、第2のV_H-C_H1フラグメント及び第2のV_L-C_Lフラグメントを含有する。第1のV_H-C_H1フラグメント又は第1のV_L-C_Lフラグメントのいずれかが、第1の重鎖定常領域フラグメントに連結されており、第1のポリペプチドのN末端フラグメントを形成し、他方のフラグメントは、別個のポリペプチド（多重特異性抗体の第3のポリペプチド）として存在する。更に、第2のV_H-C_H1フラグメント又は第2のV_L-C_Lフラグメントのいずれかが、第2の重鎖定常領域フラグメントに連結されており、第2のポリペプチドのN末端フラグメントを形成し、他方のフラグメントは、別個のポリペプチド（多重特異性抗体の第4のポリペプチド）として存在する。いくつかの事例において、第2の抗原結合部分及び第3の抗原結合部分は、同一である（第3のポリペプチド及び第4のポリペプチドは、同一である）。例えば、図1Cを参照されたい。

【0112】

他の例において、多重特異性抗体は、交差F a b形式にある第2の抗原結合部分と、F a b形式にあり得る第3の抗原結合部分と、を含有する。交差F a bは、V_H-C_κ又はV_H-C_λフラグメント及びV_L-C_H1フラグメントを含有し、F a bは、V_H-C_H1フラグメント及びV_L-C_Lフラグメントを含有する。V_H-C_κ若しくはV_H-C_λフラグメント又はV_L-C_H1フラグメントのいずれかが、第1の重鎖定常領域フラグ

10

20

30

40

50

ントに連結されており、第1のポリペプチドのN末端フラグメントを形成し、他方のフラグメントは、別個のポリペプチド（多重特異性抗体の第3のポリペプチド）として存在する。更に、V_H-C_H1フラグメント又はV_L-C_Lフラグメントのいずれかが、第2の重鎖定常領域フラグメントに連結されており、第2のポリペプチドのN末端フラグメントを形成し、他方のフラグメントは、別個のポリペプチド（多重特異性抗体の第4のポリペプチド）として存在する。いくつかの事例において、第2の抗原結合部分及び第3の抗原結合部分は、同一である（第3のポリペプチド及び第4のポリペプチドは、同一である）。

【0113】

他の例において、多重特異性抗体は、交差F_ab形式（第1の交差F_ab）にある第2の抗原結合部分と、同じく交差F_ab形式（第2の交差F_ab）にあり得る第3の抗原結合部分と、を含有する。第1の交差F_abは、第1のV_H-C_κ又は第1のV_H-C_λフラグメント及び第1のV_L-C_H1フラグメントを含有し、第2の交差F_abは、第2のV_H-C_κ又は第2のV_H-C_λフラグメント及び第2のV_L-C_H1フラグメントを含有する。第1のV_H-C_κ若しくは第1のV_H-C_λフラグメント又は第1のV_L-C_H1フラグメントのいずれかが、第1の重鎖定常領域フラグメントに連結されており、第1のポリペプチドのN末端フラグメントを形成し、他方のフラグメントは、別個のポリペプチド（多重特異性抗体の第3のポリペプチド）として存在する。更に、第2のV_H-C_κ又は第2のV_H-C_λフラグメント及び第2のV_L-C_H1フラグメントのいずれかが、第2の重鎖定常領域フラグメントに連結されており、第2のポリペプチドのN末端フラグメントを形成し、他方のフラグメントは、別個のポリペプチド（多重特異性抗体の第4のポリペプチド）として存在する。いくつかの事例において、第2の抗原結合部分及び第3の抗原結合部分は、同一である（第3のポリペプチド及び第4のポリペプチドは、同一である）。

【0114】

代替的に、第1のF_vフラグメントは、第1のV_H及び第1のV_Lを含有する。V_H鎖及びV_L鎖の各々は、一方の端部で柔軟性ペプチドリンカー（本明細書に開示されるもの、例については表1を参照されたい）に接続されており、他方の端部にペプチドリンカーを含有しない。図1Cを参照されたい。

【0115】

（c）中央F_v及び末端F_vの両方を有する多重特異性抗体

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される多重特異性抗体は、第1のV_H及び第1のV_Lを含有する第1のF_vフラグメント（中央F_v）を含む多重鎖分子である。V_H鎖及びV_L鎖の各々は、一方の端部で柔軟性ペプチドリンカー（本明細書に開示されるもの、例については表1を参照されたい）、及び他方の端部で剛性ペプチドリンカー（本明細書に開示されるもの、例については表1を参照されたい）に接続されている。図1Aを参照されたい。このような多重特異性抗体は、第1の柔軟性ペプチドリンカー、V_H、及び第1の剛性ペプチドリンカーを含む第1のポリペプチドと、第2の柔軟性ペプチドリンカー、V_L、及び第2の剛性ペプチドリンカーを含む第2のポリペプチドと、を含む。いくつかの事例において、第1の柔軟性ペプチド及び第2の柔軟性ペプチドリンカーは、同一である。代替的に、第1の柔軟性ペプチド及び第2の柔軟性ペプチドリンカーは、異なる。第1の剛性ペプチドリンカー及び第2の剛性ペプチドリンカーは、1つ以上のジスルフィド結合を形成し、例えば、第1のポリペプチド及び第2のポリペプチドは、ヘテロ二量体を形成することができる。

【0116】

多重特異性抗体は、第2のV_H及び第2のV_Lを含む第2のF_vフラグメント（末端F_v）を更に含み得る。第2のV_H及び第2のV_Lの各々は、そのN末端でペプチドリンカーに連結されている。ペプチドリンカーは、本明細書に開示される柔軟性ペプチドリンカーであり得る（例えば、例については表1を参照されたい）。いくつかの事例において、第2のV_Hに接続されたペプチドリンカー及び第2のV_Lに接続されたペプチドリンカー

は、同一であり得る。代替的に、第2の V_H 及び第2の V_L は、異なるペプチドリンカーに関連し得る。いくつかの事例において、第2の V_H 及び第2の V_L は、それらのC末端でペプチドリンカーに連結され得る。このようなC末端ペプチドリンカーは、ジスルフィド結合を形成するための剛性ペプチドリンカーであり得る。例が、以下の表1に提供される。代替的に、第2の V_H 及び第2の V_L は、それらのC末端でペプチドリンカーに連結されていない。

【0117】

多重特異性抗体中の第1のFvフラグメント及び第2のFvフラグメントは、Fcフラグメントを通して、例えば、第1の V_H —第1の剛性ペプチドリンカー—第1のFcフラグメント—ペプチドリンカー—第2の V_H 及び第1の V_L —第2の剛性ペプチドリンカー—第2のFcフラグメント—ペプチドリンカー—第2の V_L の形式で接続され得る。いくつかの事例において、第1の V_H 及び第2の V_L は、1つのポリペプチドに位置し得、第1の V_L 及び第2の V_H は、1つのポリペプチドに、例えば、第1の V_H —第1の剛性ペプチドリンカー—第1のFcフラグメント—ペプチドリンカー—第2の V_L 及び第1の V_L —第2の剛性ペプチドリンカー—第2のFcフラグメント—ペプチドリンカー—第2の V_H の形式で位置し得る。

【0118】

多重特異性抗体は、第1の柔軟性ペプチドリンカー及び／又は第2の柔軟性ペプチドリンカーを介して第1のFv（中央Fv）の第1の V_H 及び／又は第1の V_L に接続され得る、第2の抗原結合部分、任意選択で第3の抗体結合部分を更に含み得る。第2の抗原結合部分、及び任意選択で第3の抗原結合部分は、scFv形式、VHH形式などの単ドメイン抗体、Fab形式、又は交差Fab形式にあり得る。代替的に、第2の抗原結合部分、及び任意選択で第3の抗原結合部分は、BCR又はTCR形式にあり得る。

【0119】

いくつかの例において、多重特異性抗体は、 V_H — CH_1 フラグメント及び V_L — CL フラグメントを含有する、Fab形式にある、第2の抗原結合部分を含有する。 V_H — CH_1 フラグメント又は V_L — CL フラグメントのいずれかが、第1の柔軟性ペプチドリンカーに連結されており、第1のポリペプチドのN末端フラグメントを形成し、他方のフラグメントは、別個のポリペプチド（多重特異性抗体の第3のポリペプチド）として存在する。代替的に、 V_H — CH_1 フラグメント又は V_L — CL フラグメントのいずれかが、第2の柔軟性ペプチドリンカーに連結されており、第2のポリペプチドのN末端フラグメントを形成し、他方のフラグメントは、別個のポリペプチド（多重特異性抗体の第3のポリペプチド）として存在する。

【0120】

他の例において、多重特異性抗体は、 V_H — C_k 又は第2の V_H — C_λ フラグメント及び V_L — CH_1 フラグメントを含有する、交差Fab形式にある、第2の抗原結合部分を含有する。 V_H — C_k 若しくは第2の V_H — C_λ フラグメント又は V_L — CH_1 フラグメントのいずれかが、第1の柔軟性ペプチドリンカーに連結されており、第1のポリペプチドのN末端フラグメントを形成し、他方のフラグメントは、別個のポリペプチド（多重特異性抗体の第3のポリペプチド）として存在する。代替的に、 V_H — C_k 若しくは第2の V_H — C_λ フラグメント又は V_L — CH_1 フラグメントのいずれかが、第2の柔軟性ペプチドリンカーに連結されており、第2のポリペプチドのN末端フラグメントを形成し、他方のフラグメントは、別個のポリペプチド（多重特異性抗体の第3のポリペプチド）として存在する。

【0121】

いくつかの例において、多重特異性抗体は、Fab形式（第1のFab）にある第2の抗原結合部分と、同じくFab形式（第2のFab）にあり得る第3の抗原結合部分と、を含有する。第1のFabは、第1の V_H — CH_1 フラグメント及び第1の V_L — CL フラグメントを含有し、第2のFabは、第2の V_H — CH_1 フラグメント及び第2の V_L — CL フラグメントを含有する。第1の V_H — CH_1 フラグメント又は第1の V_L — CL

フラグメントのいずれかが、第1の柔軟性ペプチドリンカーに連結されており、第1のポリペプチドのN末端フラグメントを形成し、他方のフラグメントは、別個のポリペプチド（多重特異性抗体の第3のポリペプチド）として存在する。更に、第2のVH-CH1フラグメント又は第2のVL-CLフラグメントのいずれかが、第2の柔軟性ペプチドリンカーに連結されており、第2のポリペプチドのN末端フラグメントを形成し、他方のフラグメントは、別個のポリペプチド（多重特異性抗体の第4のポリペプチド）として存在する。いくつかの事例において、第2の抗原結合部分及び第3の抗原結合部分は、同一である（第3のポリペプチド及び第4のポリペプチドは、同一である）。例えば、図1Dを参照されたい。

【0122】

いくつかの例において、多重特異性抗体は、交差Fab形式にある第2の抗原結合部分と、Fab形式にあり得る第3の抗原結合部分と、を含有する。交差Fabは、VH-C κ 又はVH-C λ フラグメント及びVL-CH1フラグメントを含有し、Fabは、VH-CH1フラグメント及びVL-CLフラグメントを含有する。VH-C κ 若しくはVH-C λ フラグメント又はVL-CH1フラグメントのいずれかが、第1の柔軟性ペプチドリンカーに連結されており、第1のポリペプチドのN末端フラグメントを形成し、他方のフラグメントは、別個のポリペプチド（多重特異性抗体の第3のポリペプチド）として存在する。更に、VH-CH1フラグメント又はVL-CLフラグメントのいずれかが、第2の柔軟性ペプチドリンカーに連結されており、第2のポリペプチドのN末端フラグメントを形成し、他方のフラグメントは、別個のポリペプチド（多重特異性抗体の第4のポリペプチド）として存在する。いくつかの事例において、第2の抗原結合部分及び第3の抗原結合部分は、同一である（第3のポリペプチド及び第4のポリペプチドは、同一である）。

【0123】

更に他の例において、多重特異性抗体は、交差Fab形式（第1の交差Fab）にある第2の抗原結合部分と、同じく交差Fab形式（第2の交差Fab）にあり得る第3の抗原結合部分と、を含有する。第1の交差Fabは、第1のVH-C κ 又はVH-C λ フラグメント及び第1のVL-CH1フラグメントを含有し、第2の交差Fabは、第2のVH-C κ 又はVH-C λ フラグメント及び第2のVL-CH1フラグメントを含有する。第1のVH-C κ /VH-C λ フラグメント又は第1のVL-CH1フラグメントのいずれかが、第1の柔軟性ペプチドリンカーに連結されており、第1のポリペプチドのN末端フラグメントを形成し、他方のフラグメントは、別個のポリペプチド（多重特異性抗体の第3のポリペプチド）として存在する。更に、第2のVH-C κ /VH-C λ フラグメント又は第2のVL-CH1フラグメントのいずれかが、第2の柔軟性ペプチドリンカーに連結されており、第2のポリペプチドのN末端フラグメントを形成し、他方のフラグメントは、別個のポリペプチド（多重特異性抗体の第4のポリペプチド）として存在する。いくつかの事例において、第2の抗原結合部分及び第3の抗原結合部分は、同一である（第3のポリペプチド及び第4のポリペプチドは、同一である）。

【0124】

本明細書に開示される例示的な多重特異性抗体は、以下の表2に提供される。

【0125】

III. 抗体調製のための方法

本明細書に記載の二重特異性抗体及び三重特異性抗体を含む多重特異性抗体のうちのいずれも、当技術分野で既知の任意の方法によって作製され得る。例えば、Harlow and Lane, (1998) Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, New Yorkを参照されたい。

【0126】

いくつかの実施形態において、多重特異性抗体は、例えば、以下に例示される従来の組換え技術を介して産生され得る。

【0127】

本明細書に記載の多重特異性抗体の複数の鎖をコードする核酸は、1つの発現ベクターにクローン化され得、各ヌクレオチド配列は、好適なプロモーターに作動可能に連結されている。一例において、重鎖及び軽鎖をコードするヌクレオチド配列の各々は、別個のプロンプターに作動可能に連結されている。代替的に、複数の鎖をコードするヌクレオチド配列は、重鎖及び軽鎖の両方が同じプロモーターから発現されるように、単一のプロモーターと作動可能に連結され得る。必要に応じて、内部リボソーム侵入部位（IRES）を重鎖及び軽鎖のコード配列の間に挿入することができる。

【0128】

いくつかの例において、抗体の複数の鎖をコードするヌクレオチド配列は、2つ以上のベクターにクローン化され、これらは、同じ又は異なる細胞に導入され得る。複数の鎖が異なる細胞中で発現される場合、それらの各々は、それを発現する宿主細胞から単離され得、単離された複数の鎖は、多重鎖抗体の形成を可能にする好適な条件下で混合及びインキュベートされ得る。

【0129】

一般に、抗体の1つ又は全ての鎖をコードする核酸配列は、当技術分野で既知の方法を使用して、好適なプロモーターと作動可能に連結して好適な発現ベクターにクローン化することができる。例えば、ヌクレオチド配列及びベクターは、好適な条件下で、制限酵素と接触させて、互いに対になり、リガーゼと一緒に結合することができる各分子上に相補的末端を作成することができる。代替的に、合成核酸リンカーを遺伝子の末端に連結することができる。これらの合成リンカーには、ベクター内の特定の制限部位に対応する核酸配列が含まれている。発現ベクター／プロモーターの選択は、抗体の産生に使用する宿主細胞のタイプに依存する。

【0130】

本明細書に記載の抗体の発現のために、サイトメガロウイルス（CMV）中間初期プロモーター、ラウス肉腫ウイルスLTR、HIV-LTR、HTLV-1 LTRなどのウイルスLTR、シミアンウイルス40（SV40）初期プロモーター、E. coli lac UV5プロモーター、及び単純ヘルペス tkウイルスプロモーターを含むがこれらに限定されない、様々なプロモーターを使用することができる。

【0131】

調節可能なプロモーターも使用することができる。このような調節可能なプロモーターには、lacオペレーター担持哺乳動物細胞プロモーターからの転写を調節するための転写モジュレーターとして、E. coli由来のlacリプレッサーを使用するもの（Brown, M. et al., Cell, 49:603-612 (1987)）、テトラサイクリンリプレッサー（tetR）を使用するもの（Gossen, M., and Bujard, H., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:5547-5551 (1992)、Yao, F. et al., Human Gene Therapy, 9:1939-1950 (1998)、Shockelt, P., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92:6522-6526 (1995)）が含まれる。他のシステムには、アストラジオール（astradiol）、RU486、ジフェノールムリスレロン（diphenol murislerone）、又はラパマイシンを使用する、FK506ダイマー、VP16又はp65が含まれる。誘導システムは、Invitrogen、Clontech、及びAriadから入手可能である。

【0132】

オペロンとともにリプレッサーを含む調節可能なプロモーターを使用することができる。一実施形態において、E. coliからのlacリプレッサーは、テトラサイクリンリプレッサー（tetR）を、tetR-哺乳動物細胞転写活性化因子融合タンパク質であるtTa（tetR-VP16）を作成する転写活性化因子（VP16）と、また、哺乳動物細胞において遺伝子発現を制御するためのtetR-tetオペレーター系を作成す

るヒトサイトメガロウイルス (hCMV) 主要最初期プロモーター由来の tetO-担持最小プロモーターと組み合わせた、lacオペレーター担持哺乳動物細胞プロモーター (M. Brown et al., Cell, 49:603-612 (1987)、Gossen and Bujard (1992)、M. Gossen et al., Natl. Acad. Sci. USA, 89:5547-5551 (1992)) からの転写を調節する転写モジュレーターとして機能し得る。一実施形態において、テトラサイクリン誘導性スイッチが使用される。テトラサイクリンオペレーターがCMVIEプロモーターのTATAエレメントの下流に適切に配置された場合、tetR-哺乳動物細胞転写因子融合誘導体よりもむしろ、テトラサイクリンリプレッサー (tetR) 単独が、哺乳動物細胞における遺伝子発現を制御する強力なトランスモジュレーターとして機能し得る (Yao et al., Human Gene Therapy, 10(16):1392-1399 (2003))。このテトラサイクリン誘導性スイッチの1つの特定の利点は、その調節可能な効果を達成するために、テトラサイクリンリプレッサー-哺乳動物細胞トランス活性化因子又はリプレッサー融合タンパク質 (場合によっては細胞に毒性があり得る) の使用を必要としないことである (Gossen et al., Natl. Acad. Sci. USA, 89:5547-5551 (1992)、Shockett et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92:6522-6526 (1995))。

10

【0133】

加えて、ベクターは、例えば、以下のうちのいくつか又は全てを含むことができる：哺乳動物細胞における安定又は一過性のトランスフェクタントを選択するためのネオマイシン遺伝子などの選択可能なマーカー遺伝子、高レベルの転写のためのヒトCMVの最初期遺伝子からのエンハンサー／プロモーター配列、mRNAの安定性のためのSV40からの転写終結及びRNAプロセッシングシグナル、SV40ポリオーマ複製起点及び適切なエピソーム複製のためのColE1、内部リボソーム結合部位 (IRES)、多用途 (versatile) マルチプルクロニングサイト、並びにセンス及びアンチセンスRNAのインビトロ転写用のT7及びSP6 RNAプロモーター。導入遺伝子を含むベクターを産生するための好適なベクター及び方法は周知であり、当技術分野で利用可能である。

20

【0134】

本明細書に記載の方法を実施するのに有用なポリアデニル化シグナルの例には、ヒトコラーゲンIポリアデニル化シグナル、ヒトコラーゲンIIポリアデニル化シグナル、及びSV40ポリアデニル化シグナルが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0135】

抗体のいずれかをコードする核酸を含む1つ以上のベクター (例えば、発現ベクター) を、抗体を産生するための好適な宿主細胞に導入することができる。宿主細胞は、抗体又はその任意のポリペプチド鎖の発現に好適な条件下で培養することができる。このような抗体又はそのポリペプチド鎖は、従来の方法、例えば、親和性精製を介して、培養細胞によって (例えば、細胞又は培養上清から) 回収することができる。必要に応じて、抗体のポリペプチド鎖を好適な条件下で、抗体の産生を可能にする好適な期間インキュベートすることができる。

40

【0136】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の抗体を調製するための方法は、同じく本明細書に記載される多重特異性抗体の複数の鎖の全てをコードする組換え発現ベクターを伴う。組換え発現ベクターは、従来の方法、例えば、リン酸カルシウム媒介トランスフェクションによって、好適な宿主細胞 (例えば、dhfr-CHO細胞) に導入することができる。陽性の形質転換体宿主細胞を選択し、抗体を形成する複数のポリペプチド鎖 (例えば、3つ又は4つ) の発現を可能にする好適な条件下で培養することができる。これらを、細胞から又は培養培地から回収することができる。必要に応じて、宿主細胞から回収した複数の鎖を、多重鎖抗体の形成を可能にする好適な条件下でインキュベートすることができる。

50

【0137】

一例において、2つ以上の組換え発現ベクターが提供され、各々が、抗体の複数の鎖のうちの1つ以上をコードする。2つ以上の組換え発現ベクターを、従来の方法、例えば、リン酸カルシウム媒介トランスフェクションによって、好適な宿主細胞（例えば、d h f r - C H O細胞）に導入することができる。代替的に、発現ベクターの各々を好適な宿主細胞に導入することができる。陽性の形質転換体を選択し、抗体のポリペプチド鎖の発現を可能にする好適な条件下で培養することができる。2つ以上の発現ベクターが同じ宿主細胞に導入される場合、そこで産生された抗体を、宿主細胞から又は培養培地から回収することができる。必要に応じて、ポリペプチド鎖を宿主細胞又は培養培地から回収し、次に抗体の形成を可能にする好適な条件下でインキュベートすることができる。2つ以上の発現ベクターが異なる宿主細胞に導入される場合、それらの各々を、対応する宿主細胞から又は対応する培養培地から回収することができる。次いで、複数のポリペプチド鎖を、抗体の形成に好適な条件下でインキュベートすることができる。

10

【0138】

標準的な分子生物学技法を使用して、組換え発現ベクターを調製し、宿主細胞をトランスフェクトし、形質転換体を選択し、宿主細胞を培養し、培養培地から抗体を回収する。例えば、一部の抗体は、プロテインA又はプロテインG結合マトリックスを用いて親和性クロマトグラフィーによって分離され得る。

【0139】

本明細書に開示される多重特異性抗体の複数の鎖をコードする核酸のうちのいずれか、このようなものを含有するベクター（例えば、発現ベクター）、及びベクターを含む宿主細胞は、本開示の範囲内である。

20

【0140】

I V . 薬学的組成物

本明細書に開示される二重特異性抗体又は三重特異性抗体を含む多重特異性抗体のうちのいずれか、並びに本明細書に記載のコードする核酸若しくは核酸セット、このようなものを含むベクター、又はベクターを含む宿主細胞を、薬学的に許容される担体（賦形剤）と混合して、標的疾患の治療で使用するための薬学的組成物を形成することができる。「許容される」とは、担体が組成物の活性成分（active ingredient）と相溶性でなければならず（かつ好ましくは、活性成分を安定化することができる）、治療される対象に有害であってはならないことを意味する。薬学的に許容される賦形剤（担体）は、当技術分野で周知である緩衝液を含む。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy 20th Ed. (2000) Lippincott Williams and Wilkins, Ed. K. E. Hooverを参照されたい。

30

【0141】

本発明の方法で使用される薬学的組成物は、凍結乾燥製剤又は水溶液の形態で、薬学的に許容される担体、賦形剤、又は安定剤を含むことができる。(Remington: The Science and Practice of Pharmacy 20th Ed. (2000) Lippincott Williams and Wilkins, Ed. K. E. Hoover)。許容される担体、賦形剤、又は安定剤は、使用される投薬量及び濃度でレシipientに対して無毒であり、ホスフェート、シトレート、及び他の有機酸などの緩衝液、アスコルビン酸及びメチオニンを含む抗酸化剤、防腐剤（オクタデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、ヘキサメトニウムクロリド、ベンザルコニウムクロリド、ベンゼトニウムクロリド、フェノール、ブチル若しくはベンジルアルコール、メチル若しくはプロピルパラベンなどのアルキルパラベン、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、及びm-クレゾールなど）、低分子量（約10残基未満）のポリペプチド、血清アルブミン、ゼラチン、若しくは免疫グロブリンなどのタンパク質、ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー、グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン若しくはリジンなどのアミノ酸、単糖類、二

40

50

糖類、及びグルコース、マンノース、若しくはデキストランを含む他の炭水化物、EDTAなどのキレート剤、スクロース、マンニトール、トレハロース若しくはソルビトールなどの糖、ナトリウムなどの塩形成対イオン、金属複合体（例えば、Zn-タンパク質複合体）、並びに／又はTWEEN、PLURONICS、若しくはポリエチレングリコール（PEG）などの非イオン性界面活性剤を含み得る。

【0142】

いくつかの例において、本明細書に記載の薬学的組成物は、Epstein, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:3688 (1985)、Hwang, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4030 (1980)、並びに米国特許第4,485,045号及び同第4,544,545号に記載されているような当技術分野で既知の方法によって調製され得る抗体（又はコードする核酸）を含むリポソームを含む。循環時間が増強されたりリポソームは、米国特許第5,013,556号に開示されている。特に有用なリポソームは、ホスファチジルコリン、コレステロール、及びPEG誘導体化ホスファチジルエタノールアミン（PEG-PE）を含む脂質組成物を用いて逆相蒸発法によって生成することができる。リポソームは、規定の孔径のフィルターを通して押し出され、所望の直径を有するリポソームを得る。

10

【0143】

抗体又はコードする核酸はまた、例えば、液滴形成技術又は界面重合によって調製されたマイクロカプセル中、例えば、それぞれヒドロキシメチルセルロース又はゼラチンマイクロカプセル及びポリ（メチルメタシレート）マイクロカプセル、コロイド薬物送達系（例えば、リポソーム、アルブミンミクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子、及びナノカプセル）中又はマクロエマルジョン中に封入されてもよい。このような技法は当技術分野で既知であり、例えば、Remington, The Science and Practice of Pharmacy 20th Ed. Mack Publishing (2000)を参照されたい。

20

【0144】

他の例において、本明細書に記載の薬学的組成物は、徐放性形式で製剤化することができる。徐放性調製物の好適な例には、抗体を含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスが含まれ、マトリックスは、成形品、例えば、フィルム又はマイクロカプセルの形態にある。徐放性マトリックスの例には、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、ポリ（2-ヒドロキシエチル-メタクリレート）、又はポリ（ビニルアルコール））、ポリ乳酸（米国特許第3,773,919号）、L-グルタミン酸及び7エチル-L-グルタメートのコポリマー、非分解性エチレン-酢酸ビニル、LUPRON DEPOT（乳酸-グリコール酸コポリマー及び酢酸ロイプロリドで構成される注射用ミクロスフェア）などの分解性乳酸-グリコール酸コポリマー、酢酸イソブチルスクロース、並びにポリ-D-（-）-3-ヒドロキシ酪酸が含まれる。

30

【0145】

インビボ投与に使用される薬学的組成物は、無菌でなければならない。これは、例えば、除菌膜による濾過によって容易に達成される。治療用抗体組成物は、一般に、無菌アクセスポートを有する容器、例えば、皮下注射針によって貫通可能なストッパーを有する静脈内溶液バッグ又はバイアルに入れられる。

40

【0146】

本明細書に記載の薬学的組成物は、経口、非経口若しくは直腸の投与、又は吸入若しくは吹送による投与ために、錠剤、丸薬、カプセル、粉末、顆粒、溶液又は懸濁液、又は坐剤などの単位剤形であり得る。

【0147】

錠剤などの固体組成物を調製するために、主要な活性成分を薬学的担体、例えば、コーンスターチ、ラクトース、スクロース、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム又はガムなどの従来の錠剤成分、並びに例えば、

50

水などの他の薬学的希釈剤と混合し、本発明の化合物の均一な混合物、又はその非毒性の薬学的に許容される塩を含む固体の予備製剤組成物を形成する。これらの予備製剤組成物を均質なものとして言及する場合、活性成分が組成物全体に均一に分散され、その結果、組成物が錠剤、丸薬及びカプセルなどの同等に有効な単位剤形に容易に細分化され得ることを意味する。次に、この固体予備製剤組成物は、0.1～約500mgの本発明の活性成分を含む上記のタイプの単位剤形に細分化される。新規組成物の錠剤又は丸薬は、コーティングされるか、又は他の方法で配合され、長期作用の利点を与える剤形を提供することができる。例えば、錠剤又は丸薬は、内側投薬量及び外側投薬量の構成成分を含むことができ、後者は前者を覆うエンベロープの形態である。2つの構成成分は、胃での崩壊に抵抗するのに役立ち、内側構成成分が無傷で十二指腸に通過するか、放出を遅らせることを可能にする腸管層によって分離することができる。様々な材料をこのような腸溶層又はコーティングに使用することができ、このような材料は、いくつかのポリマー酸、並びにポリマー酸とシェラック、セチルアルコール、及び酢酸セルロースなどの材料との混合物を含む。

10

20

30

40

50

【0148】

好適な界面活性剤には、特に、ポリオキシエチレンソルビタン（例えば、TWEEN 20、40、60、80、又は85）及び他のソルビタン（例えば、SPAN 20、40、60、80、又は85）などの非イオン性薬剤が含まれる。界面活性剤を有する組成物は、便宜上、0.05～5%の界面活性剤を含み、0.1～2.5%であり得る。必要に応じて、他の成分、例えばマンニトール又は他の薬学的に許容されるビヒクルを添加することができることが理解されよう。

【0149】

好適なエマルジョンは、INTRALIPID、LIPOSYN、INFONUTROL、LIPOFUNDIN、及びLIPIPHYSANなどの市販の脂肪エマルジョンを使用して調製され得る。活性成分は、予め混合されたエマルジョン組成物に溶解され得るか、又は代替的に、油（例えば、大豆油、ベニバナ油、綿実油、ゴマ油、コーン油又はアーモンド油）並びにリン脂質（卵リン脂質、大豆リン脂質又は大豆レシチン）及び水との混合時に形成されるエマルジョンに溶解され得る。エマルジョンの張度を調整するために、他の成分、例えば、グリセロール又はグルコースを添加することができることが理解されよう。好適なエマルジョンは、典型的には、最大20%、例えば5～20%の油を含むであろう。脂肪エマルジョンは、0.1～1.0µm、特に0.1～0.5µmの脂肪滴を含み、5.5～8.0の範囲のpHを有する。

【0150】

エマルジョン組成物は、抗体をINTRALIPID又はその構成成分（大豆油、卵リン脂質、グリセロール、及び水）と混合することによって調製されたものであり得る。

【0151】

吸入又は吹送用の薬学的組成物には、薬学的に許容される水性溶媒若しくは有機溶媒、又はそれらの混合物の溶液及び懸濁液、並びに粉末が含まれる。液体又は固体の組成物は、上記のような好適な薬学的に許容される賦形剤を含み得る。いくつかの実施形態において、組成物は、局所的又は全身的效果のために経口又は鼻呼吸経路によって投与される。

【0152】

好ましくは無菌の薬学的に許容される溶媒の組成物は、ガスの使用によって噴霧され得る。噴霧された溶液は、噴霧デバイスから直接呼吸することができ、又は噴霧デバイスをフェイスマスク、テント、又は断続的な陽圧人工呼吸器に取り付けることができる。溶液、懸濁液又は粉末の組成物は、適切な様式で製剤を送達するデバイスから、好ましくは経口又は経鼻的に投与することができる。

【0153】

V. 治療用途

本明細書に開示される多重特異性抗体のうちのいずれも、臨床設定（例えば、治療）又は非臨床設定（例えば、研究目的）で使用され得る。

【0154】

いくつかの態様において、本明細書で提供されるのは、免疫応答を調節するため、又は治療を必要とする対象における標的疾患を治療するために本明細書に開示される抗体のうちのいずれかを使用する方法である。本明細書に開示される方法を実施するために、本明細書に記載の有効量の薬学的組成物を、静脈内投与などの好適な経路を介して、例えばボラスとして又は一定期間にわたる持続注入により、筋肉内、腹腔内、脳脊髄内、皮下、関節内、滑液嚢内、髄腔内、経口、吸入又は局所経路により、治療を必要とする対象（例えば、ヒト）に投与することができる。ジェットネブライザー及び超音波ネブライザーを含む、液体製剤用の市販のネブライザーは、投与に有用である。液体製剤は直接噴霧することができ、凍結乾燥粉末は再構成後に噴霧することができる。代替的に、本明細書に記載の抗体は、フルオロカーボン製剤及び定量吸入器を使用してエアロゾル化され得るか、又は凍結乾燥及び粉碎粉末として吸入され得る。

10

【0155】

本明細書に記載の方法によって治療される対象は、哺乳動物、より好ましくはヒトであり得る。哺乳動物には、家畜、スポーツ動物、ペット、霊長類、ウマ、イヌ、ネコ、マウス、及びラットが含まれるが、これらに限定されない。治療を必要とするヒト対象は、がん、若しくは自己免疫疾患などの免疫障害などの標的疾患／障害を有するか、それを有するリスクがあるか、又はそれを有することが疑われるヒト患者であり得る。

【0156】

がんの例には、乳がん；胆道がん；膀胱がん；神経膠芽腫及び髄芽腫を含む脳がん；子宮頸がん；絨毛がん；結腸がん；子宮内膜がん（*endometrial cancer*）；食道がん；胃がん；急性リンパ性及び骨髄性白血病を含む血液腫瘍、例えば、B細胞CLL；T細胞性急性リンパ性白血病／リンパ腫；有毛細胞白血病；慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫；エイズ関連白血病及び成人T細胞白血病／リンパ腫；ボーエン病及びパジェット病を含む上皮内新生物；肝臓がん；肺がん；ホジキン病及びリンパ球性リンパ腫を含むリンパ腫；神経芽細胞腫；扁平上皮がんを含む口腔がん；上皮細胞、間質細胞、生殖細胞及び間葉細胞から生じるものを含む卵巣がん；膵臓がん；前立腺がん；直腸がん；平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫、線維肉腫、及び骨肉腫を含む肉腫；黒色腫、メルケル細胞がん、カボジ肉腫、基底細胞がん、及び扁平上皮がんを含む皮膚がん；セミノーマ、非セミノーマ（奇形腫、絨毛がん）、間質性腫瘍、及び生殖細胞腫瘍などの胚性腫瘍を含む精巣がん；甲状腺がん及び髄様がんを含む甲状腺がん；並びに腺がん及びウィルムス腫瘍を含む腎がんが含まれるが、これらに限定されない。

20

30

【0157】

いくつかの事例において、本明細書に開示される治療方法で使用するための多重特異性抗体は、TAAに特異的な1つの結合アームを含有し、治療のための患者は、標的TAAを発現するがん細胞を保有する。例えば、多重特異性抗体は、CD19に特異的であり、患者は、CD19+がんを保有する。他の例において、多重特異性抗体は、CD20に特異的であり、患者は、CD20+がんを保有する。他の例において、多重特異性抗体は、BCMAに特異的であり、患者は、BCMA+がんを保有する。他の例において、多重特異性抗体は、B7H3に特異的であり、患者は、B7H3+がんを保有する。いくつかの例において、多重特異性抗体は、HER2に特異的であり、患者は、HER2+がんを保有する。いくつかの例において、多重特異性抗体は、p53mutに特異的であり、患者は、P53mut+がんを保有する。いくつかの例において、多重特異性抗体は、METに特異的であり、患者は、MET+がんを保有する。いくつかの例において、多重特異性抗体は、PSMAに特異的であり、患者は、PSMA+がんを保有する。いくつかの例において、多重特異性抗体は、CEAに特異的であり、患者は、CEA+がんを保有する。いくつかの例において、多重特異性抗体は、EGFRに特異的であり、患者は、EGFR+がんを保有する。いくつかの例において、多重特異性抗体は、DLL3に特異的であり、患者は、DLL3+がんを保有する。いくつかの例において、多重特異性抗体は、MAGE-A4に特異的であり、患者は、MAGE-A4+がんを保有する。いくつかの例に

40

50

において、多重特異性抗体は、P R A M E に特異的であり、患者は、P R A M E + がんを保有する。

【0158】

いくつかの事例において、本明細書に開示される治療方法で使用するための多重特異性抗体は、免疫細胞受容体に特異的な1つの結合アームを含有し、治療のための患者は、このような免疫細胞受容体を発現する免疫細胞を保有する。例えば、多重特異性抗体は、P D - (L) 1 に特異的であり、患者は、P D - (L) 1 + 免疫細胞を保有する。いくつかの例において、多重特異性抗体は、C D 1 3 7 に特異的であり、患者は、C D 1 3 7 + 免疫細胞を保有する。いくつかの例において、多重特異性抗体は、C D 3 に特異的であり、患者は、C D 3 + 免疫細胞を保有する。いくつかの例において、多重特異性抗体は、C T L A 4 に特異的であり、患者は、C T L A 4 + 免疫細胞を保有する。いくつかの例において、多重特異性抗体は、C D 4 0 に特異的であり、患者は、C D 4 0 + 免疫細胞を保有する。いくつかの例において、多重特異性抗体は、G I T R に特異的であり、患者は、G I T R + 免疫細胞を保有する。いくつかの例において、多重特異性抗体は、P D - 1、C D 1 3 7、C D 3、C T L A 4、C D 4 0、O X 4 0、G I T R などの免疫細胞受容体のうちの少なくとも2つに特異的であり、患者は、免疫細胞を発現する2つのこのような免疫細胞受容体を保有する。

10

【0159】

標的がんを有する対象は、日常的な医学的検査、例えば、臨床検査、臓器機能検査、C T スキャン、超音波、及び／又は遺伝子検査によって同定することができる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の方法によって治療される対象は、抗がん療法、例えば、化学療法、放射線療法、免疫療法、又は外科手術を受けたことがあるか、又は受けているヒトがん患者であり得る。

20

【0160】

免疫障害は、免疫系の機能不全を指す。例には、自己免疫疾患、免疫不全、又はアレルギーが含まれる。いくつかの実施形態において、治療の標的疾患は、自己免疫疾患である。例には、関節リウマチ (R A)、全身性エリテマトーデス (S L E)、重症筋無力症 (M G)、グレーブス病、特発性血小板減少性紫斑病 (I T P)、ギランバレー症候群、自己免疫性心筋炎、膜性糸球体腎炎、高 I g M 症候群、真性糖尿病、I 型又は I I 型糖尿病、多発性硬化症、レイノー症候群、自己免疫性甲状腺炎、胃炎 (g a s m u l t i t i s)、セリアック病、白斑、肝炎、原発性胆汁性肝硬変、炎症性腸疾患、脊椎関節症、実験的自己免疫性脳脊髄炎、免疫性好中球減少症、若年発症糖尿病、及びサイトカインによって媒介される遅延型過敏症と関連する免疫応答、典型的には結核に見られる T リンパ球、サルコイドーシス、及び多発性筋炎、多発性動脈炎、皮膚血管炎、天疱瘡、類天疱瘡、グッドパスチャー症候群、川崎病、全身性硬化症、抗リン脂質症候群、シェーグレン症候群、移植片対宿主病 (G V H)、及び免疫性血小板減少症が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0161】

標的自己免疫疾患を有する対象は、日常的な医学的検査、例えば、抗核抗体の存在、抗ミトコンドリア自己抗体、抗好中球細胞質抗体、抗リン脂質抗体、抗シトルリン化ペプチド (抗 C C P)、抗リウマチ因子、免疫グロブリン A、C 反応性タンパク質検査、補体検査、赤血球沈降速度 (E S R) 検査、血液凝固プロファイル、及びタンパク質電気泳動／免疫固定電気泳動、並びに／又は遺伝子検査などによって同定され得る。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の方法によって治療される対象は、自己免疫疾患の治療、例えば、免疫抑制剤、ホルモン補充療法、輸血、抗炎症薬療法、及び／又は鎮痛薬療法を受けたことがあるか、又は受けている自己免疫疾患を有するヒト対象であり得る。

40

【0162】

このような標的疾患／障害のいずれかを有すると疑われる対象は、疾患／障害の1つ以上の症状を示す可能性がある。疾患／障害のリスクがある対象は、その疾患／障害のリスク要因のうちの1つ以上を有する対象であり得る。

50

【0163】

本明細書で使用される場合、「有効量」とは、単独で、又は1つ以上の他の活性剤と組み合わせるのいずれかで、対象に治療効果を与えるのに必要な各活性剤の量を指す。本明細書に記載の組成物の量が治療効果を達成したかどうかの決定は、当業者には明らかであろう。当業者によって認識されるように、有効量は、治療される特定の状態、状態の重症度、年齢、体調、サイズ、性別及び体重、治療期間、併用療法の性質（もしある場合）、特定の投与経路、及び医療従事者の知識及び専門知識の範囲内の同様の要因を含む個々の患者のパラメータに応じて異なる。これらの要因は当業者に周知であり、日常的な実験のみで対処することができる。一般に、個々の構成成分又はそれらの組み合わせの最大用量、すなわち、健全な医学的判断による最高の安全用量を使用することが好ましい。

10

【0164】

半減期などの経験的考察は、一般的に投薬量の決定に寄与する。例えば、ヒト化抗体又は完全ヒト抗体などのヒト免疫系に適合する抗体を使用して、抗体の半減期を延長し、抗体が宿主の免疫系により攻撃を受けるのを予防し得る。投与頻度は、療法の過程にわたって決定及び調整することができ、一般に、必ずしもではないが、標的疾患／障害の治療及び／又は抑制及び／又は改善及び／又は遅延に基づく。代替的に、抗体の徐放性製剤が適切である場合もある。徐放を達成するための様々な製剤及びデバイスが当技術分野で既知である。

【0165】

一例において、本明細書に記載の抗体の投薬量は、抗体の1回以上の投与が与えられている個体において経験的に決定され得る。個体には、アゴニストの漸増投薬量が与えられる。アゴニストの有効性を評価するために、疾患／障害の指標を追跡することができる。

20

【0166】

概して、本明細書に記載の抗体のうちのいずれかの投与の場合、初回候補投薬量は約2 mg / kgであり得る。本開示の目的のために、典型的な1日投薬量は、上記の要因に応じて、約0.1 µg / kg ~ 3 µg / kg ~ 30 µg / kg ~ 300 µg / kg ~ 3 mg / kg、~ 30 mg / kg ~ 100 mg / kg 以上のいずれかの範囲であり得る。状態に応じて、数日以上反復投与の場合、所望する症状の抑制が起こるまで、又は標的疾患若しくは障害、若しくはその症状を緩和するのに十分な治療レベルが達成されるまで、治療が持続される。例示的な投薬計画は、約2 mg / kgの初期用量、続いて約1 mg / kgの抗体の毎週の維持用量、又はその後隔週で約1 mg / kgの維持用量を投与することを含む。しかしながら、医師が達成したい薬物動態学的崩壊のパターンに応じて、他の投薬量計画が有用であり得る。例えば、週に1~4回からの投薬が企図されている。いくつかの実施形態において、約3 µg / mg ~ 約2 mg / kg（例えば、約3 µg / mg、約10 µg / mg、約30 µg / mg、約100 µg / mg、約300 µg / mg、約1 mg / kg、及び約2 mg / kg）の範囲の投薬が使用され得る。いくつかの実施形態において、投薬頻度は、毎週1回、2週間ごと、4週間ごと、5週間ごと、6週間ごと、7週間ごと、8週間ごと、9週間ごと、若しくは10週間ごと、又は、毎月1回、2か月ごと、又は3か月ごと、若しくはそれを超える。この療法の進行は、従来の技法及びアッセイによって簡単に監視される。投薬計画（使用される抗体を含む）は、経時的に変化し得る。

30

40

【0167】

いくつかの実施形態において、正常体重の成人患者に対して、約0.003 ~ 5.00 mg / kgの範囲の用量を投与することができる。いくつかの例において、本明細書に記載の抗体の投薬量は10 mg / kgであり得る。特定の投薬量計画、すなわち、用量、タイミング、及び反復は、特定の個体及びその個体の病歴、並びに個々の薬剤の特性（薬剤の半減期、及び当技術分野で周知の他の考慮事項など）に依存するであろう。

【0168】

本開示の目的では、本明細書に記載の抗体の適切な投薬量は、使用される特定の抗体（単数）、抗体（複数）、及び／又は非抗体ペプチド（若しくはその組成物）、疾患／障害

50

のタイプ及び重症度、抗体が予防目的又は治療目的で投与されるかどうか、以前の療法、患者の病歴及びアゴニストに対する応答、並びに担当医の裁量に依存するであろう。典型的には、臨床医は、所望の結果を達成する投薬量に達するまで抗体を投与するであろう。いくつかの実施形態において、所望の結果は、腫瘍微小環境における抗腫瘍免疫応答の増加である。投薬量が所望の結果をもたらしたかどうかを決定する方法は、当業者には明らかであろう。1つ以上の抗体の投与は、例えば、レシピエントの生理学的状態、投与の目的が治療であるか予防であるか、及び熟練した医師に既知の他の要因に応じて、持続的又は間欠的であり得る。抗体の投与は、予め選択された期間にわたって本質的に持続的であっても、例えば、標的疾患又は障害の発症前、発症中、又は発症後のいずれかの一連の間隔を空けた用量であってもよい。

10

【0169】

本明細書で使用される場合、「治療する」という用語は、障害、疾患の症状、又は疾患若しくは障害への素因を治療、治癒、緩和、軽減、変化、救済、向上、改善、又は影響することを目的として、標的疾患又は障害、疾患／障害の症状、又は疾患／障害への素因を有する対象への1つ以上の活性剤を含む組成物の適用又は投与を指す。

【0170】

標的疾患／障害の緩和には、疾患の発症若しくは進行の遅延、又は疾患の重症度の低減、又は生存期間の延長が含まれる。疾患の緩和又は生存期間の延長は、必ずしも治療的な結果を必要としない。本明細書で使用される場合、標的疾患又は障害の発症を「遅延させる」とは、疾患の進行を保留、妨害、減速、遅延、安定化、及び／又は延期することを意味する。この遅延は、疾患の病歴及び／又は治療されている個体に応じて、様々な長さの時間であり得る。疾患の発症を「遅延させる」若しくは緩和する方法、又は疾患の発病を遅延させる方法は、本方法を使用しない場合と比較した場合、所与の時間枠内で疾患の1つ以上の症状を発症する可能性を低減し、及び／又は特定の時間枠内で症状の程度を低減する方法である。このような比較は典型的には、統計的に有意な結果をもたらすのに十分な数の対象を使用した臨床研究に基づいている。

20

【0171】

疾患の「発症」又は「進行」は、疾患の初期症状及び／又はその後の進行を意味する。疾患の発症は、当技術分野で周知の標準的な臨床技法を使用して検出可能であり、評価することができる。しかしながら、発症とは、検出できない可能性のある進行も指す。本開示の目的のため、発症又は進行とは、症状の生物学的経過を指す。「発症」には、発現、再発、及び発病が含まれる。本明細書で使用される場合、標的疾患又は障害の「発病」又は「発現」には、初期の発病及び／又は再発が含まれる。

30

【0172】

治療される疾患のタイプ又は疾患の部位に応じて、医学分野の当業者に既知の従来の方法を使用して、薬学的組成物を対象に投与することができる。この組成物はまた、他の従来の経路を介して投与され、例えば、経口的に、非経口的に、吸入スプレーによって、局所的に、直腸的に、鼻腔的に、頬側に、腔内に、又は移植リザーバーを介して投与され得る。本明細書で使用される「非経口」という用語は、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、病変内、及び頭蓋内の注射又は注入技法を含む。加えて、1か月、3か月、又は6か月のデポー注射可能又は生分解可能な材料及び方法を使用するなどの注射可能なデポー投与経路を介して対象に投与することができる。いくつかの例において、薬学的組成物は、眼内又は硝子体内に投与される。

40

【0173】

注射可能な組成物は、植物油、ジメチルアクタミド、ジメチルホルムアミド、乳酸エチル、炭酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、エタノール、及びポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど）などの様々な担体を含み得る。静脈内注射の場合、水溶性抗体は点滴法によって投与することができ、それにより、抗体及び生理学的に許容される賦形剤を含む薬学的製剤が注入される。生理学的に許容される賦形剤には、例えば、5%デキストロース、0.9%生理食塩水、リンゲル液又は

50

他の好適な賦形剤が含まれ得る。筋肉内調製物、例えば、抗体の好適な可溶性塩形態の滅菌製剤は、注射用水、0.9%生理食塩水、又は5%グルコース溶液などの薬学的賦形剤に溶解及び投与することができる。

【0174】

一実施形態において、抗体は、部位特異的送達技術又は標的化局所送達技術を介して投与される。部位特異的送達技術又は標的化局所送達技術の例には、抗体の様々な埋め込み型デポ源又は、注入カテーテル、留置カテーテル、若しくは針カテーテルなどの局所送達カテーテル、合成移植片、外膜ラップ、シャント及びステント若しくは他の埋め込み型デバイス、部位特異的担体、直接注射、又は直接塗布が含まれる。例えば、PCT公開第WO00/53211号及び米国特許第5,981,568号を参照のこと。

10

【0175】

アンチセンスポリヌクレオチド、発現ベクター、又はサブゲノムポリヌクレオチドを含む治療用組成物の標的化送達もまた使用され得る。受容体媒介DNA送達技法は、例えば、Findeis et al., Trends Biotechnol. (1993) 11:202、Chiou et al., Gene Therapeutics: Methods and Applications Of Direct Gene Transfer (J. A. Wolff, ed.) (1994)、Wu et al., J. Biol. Chem. (1988) 263:621、Wu et al., J. Biol. Chem. (1994) 269:542、Zenke et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1990) 87:3655、Wu et al., J. Biol. Chem. (1991) 266:338に記載されている。

20

【0176】

ポリヌクレオチド（例えば、本明細書に記載の抗体をコードするもの）を含む治療用組成物は、遺伝子療法プロトコルにおける局所投与のために、約100ng～約200mgの範囲のDNAで投与される。いくつかの実施形態において、約500ng～約50mg、約1μg～約2mg、約5μg～約500μg、及び約20μg～約100μg以上のDNAの濃度範囲も、遺伝子療法プロトコル中に使用することができる。

【0177】

本明細書に記載される治療用ポリヌクレオチド及びポリペプチドは、遺伝子送達ビヒクルを使用して送達され得る。遺伝子送達ビヒクルは、ウイルス起源又は非ウイルス起源であり得る（概して、Jolly, Cancer Gene Therapy (1994) 1:51、Kimura, Human Gene Therapy (1994) 5:845、Connolly, Human Gene Therapy (1995) 1:185、及びKaplit, Nature Genetics (1994) 6:148を参照されたい）。このようなコード配列の発現は、内因性の哺乳動物又は異種のプロモーター及び／若しくはエンハンサーを使用して誘導され得る。コード配列の発現は、構成的であっても、又は調節されていてもよい。

30

【0178】

所望のポリヌクレオチドの送達及び所望の細胞における発現のためのウイルスベースのベクターは、当技術分野で周知である。例示的なウイルスベースのビヒクルには、組換えレトロウイルス（例えば、PCT公開第WO90/07936号、同第WO94/03622号、同第WO93/25698号、同第WO93/25234号、同第WO93/11230号、同第WO93/10218号、同第WO91/02805号、米国特許第5,219,740号及び同第4,777,127号、英国特許第2,200,651号、及び欧州特許第0345242号を参照されたい）、アルファウイルスベースのベクター（例えば、シンドビスウイルスベクター、セムリキ森林ウイルス(ATCC VR-67; ATCC VR-1247)、ロスリバーウイルス(ATCC VR-373; ATCC VR-1246)及びベネズエラウマ脳炎ウイルス(ATCC VR-923; ATCC VR-1250; ATCC VR 1249; ATCC VR-532))、並びにアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクター（例えば、PCT公開第WO94/12649

40

50

号、同第WO93/03769号、同第WO93/19191号、同第WO94/28938号、同第WO95/11984号、及び同第WO95/00655号を参照されたい)が含まれる。Curriel, Hum. Gene Ther. (1992) 3:147に記載されているような、死滅アデノウイルスに連結したDNAの投与もまた、使用され得る。

【0179】

非ウイルス送達ビヒクル及び方法もまた、使用され得、死滅アデノウイルスに連結した又は連結していないポリカチオン凝縮DNA単独(例えば、Curriel, Hum. Gene Ther. (1992) 3:147を参照されたい)、リガンド連結DNA(例えば、Wu, J. Biol. Chem. (1989) 264:16985を参照されたい)、真核細胞送達ビヒクル細胞(例えば、米国特許第5,814,482号、PCT出願第WO95/07994号、同第WO96/17072号、同第WO95/30763号、及び同第WO97/42338号を参照されたい)、及び核荷電中和又は細胞膜との融合を含むが、これらに限定されない。裸のDNAも使用され得る。例示的な裸のDNA導入法は、PCT公開第WO90/11092号及び米国特許第5,580,859号に記載されている。遺伝子送達ビヒクルとして作用することができるリポソームは、米国特許第5,422,120号、PCT公開第WO95/13796号、同第WO94/23697号、同第WO91/14445号、及び欧州特許第0524968号に記載されている。追加の手法は、Philip, Mol. Cell. Biol. (1994) 14:2411、及びWoffendin, Proc. Natl. Acad. Sci. (1994) 91:1581に記載されている。

【0180】

本明細書に記載の方法に使用される特定の投薬量計画、すなわち、用量、タイミング、及び反復は、特定の対象及びその対象の病歴に依存するであろう。

【0181】

いくつかの実施形態において、2つ以上の抗体、又は抗体と別の好適な治療薬との組み合わせを、治療を必要とする対象に投与することができる。抗体はまた、薬剤の有効性を増強及び/又は補完するように機能する他の薬剤と組み合わせて使用され得る。標的疾患/障害の治療有効性は、当技術分野で周知の方法によって評価することができる。

【0182】

本明細書に記載の抗体のうちのいずれかが、がんを治療するために使用される場合、抗がん療法、例えば、当技術分野で既知のものと組み合わせることができる。追加の抗がん療法には、化学療法、外科手術、放射線、免疫療法、遺伝子療法などが含まれる。

【0183】

代替的に、本開示の治療は、化学療法剤と組み合わせられ得、例えば、ピリミジン類似体(5-フルオロウラシル、フロクスウリジン、カペシタビン、ゲムシタビン及びシタラビン)、プリン類似体、葉酸拮抗剤及び関連する阻害剤(メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン及び2-クロロデオキシアデノシン(クラドリビン));ピンカアルカロイド(ピンブラスチン、ピンクリスチン、及びビノレルビン)などの天然物、タキサン(パクリタキセル、ドセタキセル)、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ノコダゾール、エポチロン及びナベルピンなどの微小管攪乱物質(microtubule disruptor)、エビジポドフィロトキシン(エトポシド、テニポシド)、DNA傷害剤(アクチノマイシン、アムサクリン、アントラサイクリン、ブレオマイシン、ブスルファン、カンプトテシン、カルボプラチン、クロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、サイトキサン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、ヘキサメチルネラミンオキサリプラチン、イホスファミド、メルファラン、メクロレタミン、マイトマイシン、ミトキサントロン、ニトロソウレア、プリカマイシン、プロカルバジン、タキソール、タキソテール、テニポシド、マルチエチレンチオホスホルアミド及びエトポシド(VP16))を含む抗増殖/有糸分裂阻害薬;ダクチノマイシン(アクチノマイシンD)、ダウノルビシン、ドキソルビシン(アドリアマイシン)、イダルビシン、

アントラサイクリン、ミトキサントロン、ブレオマイシン、プリカマイシン（ミトラマイシン）、マイトマイシンなどの抗生物質；酵素（Ｌ－アスパラギンを全身的に代謝し、独自のアスパラギンを合成する能力を持たない細胞を欠乏させる（deprive）Ｌ－アスパラギナーゼ）；抗血小板薬、ナイトロジェンマスタード（メクロレタミン、シクロホスファミド及び類似体、メルファラン、クロラムブシル）、エチレンイミン及びメチルメラミン（ヘキサメチルメラミン及びチオテパ）、アルキルスルホネート－ブスルファン、ニトロソウレア（カルムスチン（BCNU）及び類似体、ストレプトゾシン）、トラゼン（trazenes）－ダカルバジニン（dacarbazine）（DTIC）などの抗増殖／有糸分裂阻害性アルキル化剤；葉酸類似体（メトトレキサート）などの抗増殖／有糸分裂阻害性代謝拮抗剤；白金配位錯体（シスプラチン、カルボプラチン）、プロカルバジン、ヒドロキシ尿素、ミトタン、アミノグルテチミド；ホルモン、ホルモン類似体（エストロゲン、タモキシフェン、ゴセレリン、ピカルタミド、ニルタミド）及びアロマターゼ阻害剤（レトロゾール、アナストロゾール）；抗凝固剤（ヘパリン、合成ヘパリン塩及び他のトロニン阻害剤）；線維素溶解薬（組織プラスミノゲン活性化因子、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼなど）、アスピリン、ジピリダモール、チクロピジン、クロピドグレル、アブシキシマブ；抗遊走剤（antimigratory agent）；分泌抑制剤（ブレベルジン（brevelin））；免疫抑制剤（シクロスポリン、タクロリムス（FK-506）、シロリムス（ラパマイシン）、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル）；抗血管新生化合物（例えば、TNF-470、ゲニステイン、ベバシズマブ）及び成長因子阻害剤（例えば、線維芽細胞成長因子（FGF）阻害剤）；アンジオテンシン受容体遮断薬；一酸化窒素ドナー（nimultic oxide donor）；アンチセンスオリゴヌクレオチド；抗体（トラスツズマブ）；細胞周期阻害剤及び分化誘導剤（トレチノイン）；mTOR阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤（ドキソルビシン（アドリアマイシン）、アムサクリン、カンプトテシン、ダウノルビシン、ダクチノマイシン、エニボシド、エピルビシン、エトボシド、イダルビシン及びミトキサントロン、トポテカン、イリノテカン）、コルチコステロイド（コルチゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルペドニゾロン（methylprednisolone）、プレドニゾン、プレニゾロン（prenisolone））；成長因子シグナル伝達キナーゼ阻害剤；ミトコンドリア機能障害誘導物質（dysfunction inducer）及びカスパーゼ活性化薬；クロマチン攪乱物質（chromatin disruptor）である。

10

20

30

40

50

【0184】

本明細書に記載の抗体のうちのいずれかは、免疫障害の治療に使用するためのものである場合、例えば、治療ワクチン（GVAX、DCベースのワクチンなどを含むがこれらに限定されない）、又はチェックポイント阻害剤（CTLA4、PD1、LAG3、TIM3などを遮断する薬剤を含むがこれらに限定されない）などの他の免疫調節治療と併用することができる。いくつかの事例において、抗体を自己免疫疾患のための別の療法と組み合わせることができる。例には、静脈内Ig療法；非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）；コルチコステロイド；シクロスポリン、ラパマイシン、アスコマイシン；シクロホスファミド；アザチオプリン；メトトレキサート；ブレキナル；FTY720；レフルノミド；ミゾリビン；ミコフェノール酸；ミコフェノール酸モフェチル；15－デオキシスペルグアリン；免疫抑制剤、又は接着分子阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0185】

追加の有用な薬剤の例については、また、Physician's Desk Reference, 59. sup. th edition, (2005), Thomson PDR, Montvale N. J., Gennaro et al., Eds. Remington's The Science and Practice of Pharmacy 20. sup. th edition, (2000), Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore Md., Braunwald et al., Eds. Harrison's Principles

of Internal Medicine, 15. sup. th edition, (2001), McGraw Hill, NY, Berkow et al., Eds. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, (1992), Merck Research Laboratories, Rahway N. J. を参照されたい。

【0186】

第2の治療薬が使用される場合、このような薬剤は、本明細書に記載の治療薬と同時に又は連続して（任意の順序で）投与することができる。追加の治療薬と同時投与される場合、各薬剤の好適な治療上有効な投薬量は、相加作用又は相乗効果のために低減され得る。

10

【0187】

VI. 本明細書に開示される多重特異性抗体を含むキット

本開示はまた、本明細書に記載されるがん若しくは免疫障害などの標的疾患の治療又は緩和に使用するためのキットも提供する。このようなキットは、本明細書に開示される多重特異性抗体のうちのいずれか、及び任意選択で、同じく本明細書に記載される抗体と併用される第2の治療剤を含む、1つ以上の容器を含み得る。

【0188】

いくつかの実施形態において、キットは、本明細書に記載の方法のいずれかに従って使用するための取扱説明書を含むことができる。含まれる取扱説明書は、本明細書に記載されるもののような標的疾患を治療するため、その発症を遅延させるため、又はそれを緩和させるための、抗体、及び任意選択で第2の治療薬の投与についての説明を含み得る。キットは、例えば、本明細書に記載の診断方法を適用して、その個体が標的疾患を有するかどうかを同定することに基づいて、治療に好適な個体を選択することの説明を更に含む得る。更に他の実施形態において、取扱説明書は、標的疾患のリスクがある個体に抗体を投与することの説明を含む。

20

【0189】

抗体の使用に関する取扱説明書には、概して、意図される治療のための投薬量、投薬スケジュール、及び投与の経路に関する情報が含まれる。容器は、単位用量、バルクパッケージ（例えば、複数回用量パッケージ）又はサブユニット用量であり得る。本発明のキットで提供される取扱説明書は、典型的には、ラベル又は添付文書（例えば、キットに含まれる紙シート）に書かれた取扱説明書であるが、機械可読の取扱説明書（例えば、磁気又は光学記憶ディスクで伝送される取扱説明書）も許容される。

30

【0190】

ラベル又は添付文書は、組成物が、がん若しくは免疫障害（例えば、自己免疫疾患）などの疾患の治療、その発症の遅延、及び／又はその緩和に使用されることを示す。本明細書に記載の方法のいずれかを実施するための取扱説明書が提供され得る。

【0191】

本発明のキットは、好適なパッケージに入っている。好適なパッケージには、バイアル、ボトル、ジャー、フレキシブルパッケージ（例えば、密封されたMylar又はプラスチックバッグ）などが含まれるが、これらに限定されない。吸入器、経鼻投与デバイス（例えば、噴霧器）又はミニポンプなどの輸液デバイスなどの特定のデバイスと組み合わせて使用するためのパッケージも企図される。キットは、無菌のアクセスポートを有し得る（例えば、容器は、静脈内溶液バッグ、又は皮下注射針によって貫通可能なストッパーを有するバイアルであり得る）。容器は、無菌のアクセスポートも有し得る（例えば、容器は、静脈内溶液バッグ、又は皮下注射針によって貫通可能なストッパーを有するバイアルであり得る）。組成物中の少なくとも1つの活性薬剤は、本明細書に記載のもののような抗体である。

40

【0192】

キットは、任意選択で、緩衝液及び説明情報などの追加の構成成分を提供する場合がある。通常、キットは、容器、及び容器上又は容器と関連するラベル又は添付文書を含む。

50

いくつかの実施形態において、本発明は、上記のキットの内容物を含む製品を提供する。

【0193】

一般的技法

本発明の実施は、他に示されない限り、当技術分野の範囲内である、分子生物学（組換え技法を含む）、微生物学、細胞生物学、生化学及び免疫学の従来技法を使用する。このような技法は、Molecular Cloning: A Laboratory Manual, second edition (Sambrook, et al., 1989) Cold Spring Harbor Press、Oligonucleotide Synthesis (M. J. Gait, ed. 1984)、Methods in Molecular Biology, Humana Press、Cell Biology: A Laboratory Notebook (J. E. Cellis, ed., 1989) Academic Press、Animal Cell Culture (R. I. Freshney, ed. 1987)、Introduction to Cell and Tissue Culture (J. P. Mather and P. E. Roberts, 1998) Plenum Press、Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures (A. Doyle, J. B. Griffiths, and D. G. Newell, eds. 1993-8) J. Wiley and Sons、Methods in Enzymology (Academic Press, Inc.)、Handbook of Experimental Immunology (D. M. Weir and C. C. Blackwell, eds.)、Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (J. M. Miller and M. P. Calos, eds., 1987)、Current Protocols in Molecular Biology (F. M. Ausubel, et al. eds. 1987)、PCR: The Polymerase Chain Reaction, (Mullis, et al., eds. 1994)、Current Protocols in Immunology (J. E. Coligan et al., eds., 1991)、Short Protocols in Molecular Biology (Wiley and Sons, 1999)、Immunobiology (C. A. Janeway and P. Travers, 1997)、Antibodies (P. Finch, 1997)、Antibodies: a practice approach (D. Catty., ed., IRL Press, 1988-1989)、Monoclonal antibodies: a practical approach (P. Shepherd and C. Dean, eds., Oxford University Press, 2000)、Using antibodies: a laboratory manual (E. Harlow and D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999)、The Antibodies (M. Zanetti and J. D. Capra, eds. Harwood Academic Publishers, 1995)、DNA Cloning: A practical Approach, Volumes I and II (D. N. Glover ed. 1985)、Nucleic Acid Hybridization (B. D. Hames & S. J. Higgins eds. (1985)>>、Transcription and Translation (B. D. Hames & S. J. Higgins, eds. (1984)>>、Animal Cell Culture (R. I. Freshney, ed. (1986)>>、Immobilized Cells and Enzymes (IRL Press, (1986)>>、及びB. Perbal, A practical Guide To Molecular Cloning (1984)、F. M. Ausubel et al. (eds.)などの文献において、完全に説明されている。

【0194】

10

20

30

40

50

更なる詳細なしに、当業者が、上記の説明に基づいて、本発明を最大限に利用することができると考えられる。したがって、本明細書で提供される特定の実施形態は、単なる例示として解釈されるべきであり、いかなる方式であれ、本開示の残りの部分を限定するものではない。本明細書で引用される全ての刊行物は、本明細書で参照される目的又は主題のために参照により組み込まれる。

【実施例】

【0195】

実施例1：多重特異性及び多価抗体の構築及び産生

表2に示される例示的な多重特異性抗体を、組換え技術によって産生し、本明細書に開示されるそれらの抗原結合活性及び生物活性について特性評価した。

10

【0196】

簡潔に、親クローン（表1を参照されたい）の重鎖可変領域（V_H）及び軽鎖可変領域（V_L）をコードするcDNAを、多重特異性抗体を作製するための出発物質として使用した。各例示的な多重特異性抗体の複数の鎖のコード配列を発現ベクターにクローン化し、これを一過性発現のためにCHO細胞にトランスフェクトした。CHO細胞中で産生した多重特異性抗体を、プロテインA親和性クロマトグラフィーによって培養上清から精製した。抗体特性を、標準プロトコルを使用して、又は本明細書に記載されるように検査した。

【0197】

実施例2：多重特異性抗体特性に対する柔軟性ペプチドリンカーの効果。

20

本実施例は、G／Sリッチペプチドリンカーである柔軟性ペプチドリンカーの、このようなものを含む多重特異性抗体の特徴に対する影響を調べる。本実施例において、様々な長さの柔軟性ペプチドリンカーを損なう多重特異性抗体を試験した。

【0198】

例示的な多重特異性抗体を、上記の実施例1に記載されるように、CHO細胞中で産生した。対応する標的抗原への多重特異性抗体の結合を、標準的な手順に従って、ELISA又はFCMによって評価した。

【0199】

図2A～2F及び表3に示されるように、柔軟性ペプチドリンカーの長さは、柔軟性ペプチドリンカーによって接続された結合部分の結合にも、このようなものを損なうこれらの多重特異性抗体の全体的な品質にも有意な影響を及ぼさない（データは図示せず）。多重特異性抗体の2つのセットを試験し、同様の結果が得られた。

30

【表1】

表3. 多重特異性抗体の結合に対する柔軟性ペプチドリンカーの効果

抗体	柔軟性ペプチドリンカー	B7H3 結合	CD3 結合
Ly1612	該当せず	+++++	-
Ly305	該当せず	-	+++++
Ly2364	(G ₄ S) ₄ (配列番号7)	+++++	+++
Ly1963	(G ₄ S) ₄ (配列番号6)	+++++	+++
Ly2365	(G ₄ S) ₃ (配列番号5)	+++++	+++
Ly2366	(G ₄ S) ₂ (配列番号4)	+++++	+++
Ly2367	G ₄ S(配列番号3)	+++++	+++
Ly2368	該当せず	+++++	+++
Ly2384	G ₃ S(配列番号2)	+++++	+++
Ly2385	G ₂ S	+++++	+++
Ly2136	(G ₄ S) ₄ (配列番号7)	+++++	+++
Ly2128	(G ₄ S) ₄ (配列番号6)	+++++	+++
Ly2137	(G ₄ S) ₃ (配列番号5)	+++++	+++
Ly2138	(G ₄ S) ₂ (配列番号4)	+++++	+++
Ly2139	G ₄ S(配列番号3)	+++++	+++

40

【0200】

実施例3：多重特異性抗体特性に対する剛性ペプチドリンカーの効果。

本実施例は、互いの間でジスルフィド結合を形成することができる剛性ペプチドリンカーの、このようなものを含む多重特異性抗体の特徴に対する影響を調べる。

50

【0201】

(i) 抗体安定性及び結合に対する剛性ペプチドリンカーのジスルフィド形成特性

ジスルフィド結合形成のためのCys残基を含む例示的な剛性ペプチドリンカー、GGGSDKTHTCPPCPAPEAAGP（配列番号13）、又はCys残基を含まず、したがってジスルフィド結合を形成することができない対照ペプチドリンカーPAPEAAGP（配列番号28）を損なう多重特異性抗体を、本実施例で試験した。

【0202】

上述のペプチドリンカーを含む例示的な多重特異性抗体を、上記の実施例1に記載されるようにCHO細胞中で産生した。タンパク質を、還元又は非還元LDS試料緩衝液で調製し、Bis-Trisプレキャストゲル上に充填した。MOPSSDS緩衝液を用いて、ゲルを140ボルトで40分間実行した。電気泳動後、ゲルをクマシーブルーで染色した。図3Aは、剛性ペプチドリンカー（配列番号13）を有する抗体Ly1891、Ly1899、及びLy1963、並びに対照ペプチドリンカー（配列番号28）を有する抗体Ly1800、Ly1803、及びLy1961の可動性を示す。抗体Ly1891、Ly1899、及びLy1963は、還元条件及び非還元条件の両方でのSDS-PAGE上で、予想された可動性を示した。対照的に、抗体Ly1800、Ly1803、及びLy1961は、還元条件下で予想された可動性を示したが、非還元条件下では、無傷の分子のハーフマー（half-mer）のみが目に見え、ジスルフィド形成セグメントの非存在による後の抗体の不十分な安定性を示唆している。

【0203】

高速液体クロマトグラフィーシステムを使用して、サイズ排除クロマトグラフィー（SEC）を実施した。試料を、移動相としてDPBS、pH7.4を使用して、Zenix-SEC-300カラム又は同等物に注入した。SEC-HPLC分析は、以下の表4に要約される高分子量（HMW）ピークの割合によって実証されるように、ジスルフィドを含まない抗体構築物（Ly1800、Ly1803、及びLy1961）が、それらのジスルフィド含有対応物（Ly1891、Ly1899、及びLy1963）と比較してより多くの凝集体を形成したことを明らかにした。

【表2】

表4. 剛性ペプチドリンカーを有しない又は有する構築物のSEC分析

タンパク質	主ピーク(%)	HMW ピーク(%)
Ly1800	85.1	14.0
Ly1891	93.4	6.45
Ly1803	72.1	21.9
Ly1899	98.8	1.2
Ly1961	81.6	18.4
Ly1963	96.2	3.8

【0204】

CD3発現Jurkat細胞へのこれらの抗体構築物の結合を、実施例2としてフローサイトメトリー（FCM）によって評価した。FCM分析は、Ly1899及びLy1891のジスルフィド形成セグメントの存在が、リンカージスルフィドを有しない構築物のより低い安定性及びより多い凝集体の上記の観察と一致した、ジスルフィド形成セグメントを欠いた抗体（Ly1803及びLy1800）と比較して、細胞への標的依存性結合を増加させたことを明らかにした（図3B）。

【0205】

(ii) 抗体の安定性及び凝集に対する剛性ペプチドリンカー中のG4Sセグメントの寄与

G4Sモチーフが、G4Sモチーフを含む剛性ペプチドリンカーを有する多重特異性抗体の特性にどのように影響するかを調べるために、GGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGP（配列番号13）のリンカーを含むクローンLy2128、Ly1963、及

び L y 1 9 6 7、並びに剛性ペプチドリンカー D K T H T C P P C P A P E A A G P（配列番号 2 1）を有するクローン L y 2 1 2 5、L y 2 1 5 7、及び L y 2 1 6 7 を試験した。

【0206】

前のセクションに記載されるように実施した S E C - H P L C 分析は、剛性ペプチドリンカー中に G₄S モチーフを有しない抗体が、相対的により短い保持時間（R T）を有したことを示し、オリゴマーとして存在するそれらの能力を示唆している（表 5）。L y 2 1 2 5 についての天然質量分析は、398 k D a の質量を明らかにし、これは、この抗体について所望の無傷の分子の二量体構造を示した。

【表 3】

表 5. 例示的な多重特異性抗体の S E C 分析

抗体	主ピーク(%)	主ピーク RT/分
Ly2125	76.4	6.9
Ly2128	89.6	7.7
Ly2157	78.0	7.2
Ly1963	87.5	7.9
Ly2167	83.2	6.2
Ly1967	83.0	7.0

10

【0207】

C D 3 標的抗原へのこれらの抗体構築物の結合を、実施例 2 として E L I S A によって評価した。図 4 A ~ 4 C に示されるように、剛性ペプチドリンカー（L y 2 1 2 5、L y 2 1 5 7、及び L y 2 1 6 7）中の G₄S モチーフの非存在は、G₄S モチーフを有する剛性ペプチドリンカー（L y 2 1 2 8、L y 1 9 6 3、及び L y 1 9 6 7）と比較して、C D 3 結合を増加させた。L y 2 1 2 5、L y 2 1 5 7、及び L y 2 1 6 7 のより高い結合能は、オリゴマー形成の結果である可能性が高い。

20

【0208】

実施例 4：多重特異性抗体中の中央 F v 結合部分の活性

本実施例は、多重特異性抗体中の中央 F v フラグメントの結合活性を評価する。

【0209】

C D 3 モジュレーター

いくつかの二重特異性又は三重特異性抗体を、B 7 H 3 及び／又は C D 1 9 を標的とする C D 3 モジュレーターとして構築した。三重特異性抗体は、C D 1 3 7 又は C D 2 8 のいずれかの結合ドメイン、及び中央（隠れた）C D 3 結合ドメインを有する。C D 3 へのこれらの抗体の結合は、実施例 2 に記載されるように決定され、それらは、親抗 C D 3 m A b L y 3 0 5 と比較して、C D 3 への 1 0 ~ 5 0 倍弱い結合を示した（以下の表 6 及び図 4 A ~ 4 C）。

30

【0210】

C D 3 レポーターアッセイを実施して、これらの抗体の効力を決定した。J u r k a t / N F A T - L u c 2 P 細胞（N F A T 応答エレメントによって駆動されたルシフェラーゼレポーターを発現する J u r k a t 細胞）を含む C D 3 レポーターアッセイシステムを使用した。簡潔に、J u r k a t / N F A T - L u c 2 P 細胞を回収し、96 ウェルプレート中に 50000 細胞／ウェルでアリコートし、追加の標的発現細胞を伴うか、又は伴わないで共培養した。試験抗体を添加し、プレートを 37 °C で追加の 6 時間インキュベートした後、B r i g h t - G l o（商標）ルシフェラーゼアッセイ（P r o m e g a カタログ番号 E 2 6 2 0）を行った。本アッセイにおける N F A T 媒介発光は、高親和性標的抗原の非存在下又は存在下での多重特異性抗体による C D 3 の活性化に対応する。

40

【0211】

C D 3 レポーターアッセイは、親抗 C D 3 m A b と比較して、追加の標的の非存在下でこれらの抗体について的大幅に低減された効力（10 µ g / m L では活性なし）を示した（表 6）。しかしながら、C D 3 の活性は、腫瘍抗原又は免疫受容体などの架橋のため

50

の追加の標的の存在下で大幅に増強された（以下の表 6 及び図 5 A ～ 5 I）。

【表 4】

表 6. CD3 結合及び活性化

タンパク質	CD3 結合 EC50(ng/mL)	CD3 活性化	追加の標的に結合する存在下での CD3 活性化
Ly305	30	+++	+++
Ly1965	419	-	++++
Ly1963	740	-	++++
Ly2128	1081	-	++++
Ly2278	1457	-	++++
Ly1966	348	-	++++
Ly1967	1557	-	++++

10

【0212】

例示的な多重特異性抗体による細胞殺傷を、乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）放出を測定することによって決定した。標的細胞及びPBMCエフェクター細胞を96ウェルプレートに播種し、試験抗体とともにインキュベートした。プレートを37℃で48時間インキュベートした。損傷細胞から放出されたLDHを、製造業者の指示に従ってLDHアッセイキット（Promega）を使用して測定した。加えて、免疫細胞の活性化を、製造業者の指示に従ってCisbio製のHTRFアッセイキットを使用して、IFN-γレベルを測定することによって評価した。図6A及び6Bは、それぞれ、CD3活性化が、多重特異性抗体について特異的TAを発現する腫瘍細胞に対するT細胞殺傷活性を誘導したことを示す。

20

【0213】

これらの実施例は、中央CD3 Fv結合モジュールが、有意に低減されたCD3結合、及びそれ自体でCD3活性化を誘導する最小の能力を有することを実証した。しかしながら、多重特異性形式において、CD3 Fv結合モジュールは、第2及び／又は第3の結合パートナーの存在により高いクラスター化及び活性化の可能性、親mAb Ly305と比較してはるかに高いCD3活性化能力を有する。

【0214】

CD137モジュレーター

Ly2118及びLy2281などのいくつかの二重特異性又は三重特異性抗体を、CD137モジュレーターとして、かつB7H3及び／又はPD-1を標的として構築した。これらの二重特異性又は三重特異性抗体は、親抗CD137 mAbと比較して、20～30倍弱いCD137結合を示した（以下の表7又は図7A～7B）。

30

【0215】

ヒトCD137を発現するGS-H2-huCD137レポーター細胞を使用してこれらの抗体の効力を決定するためのCD137レポーターアッセイ、及びIL-8発現のための下流シグナル伝達アッセイを実施した。追加の標的発現細胞を伴うか、又は伴わないGS-H2-huCD137レポーター細胞を、それぞれ、3000細胞／ウェル及び25000細胞／ウェルでアッセイプレートに播種した。例示的な多重特異性抗体をアッセイプレートに添加した。プレートを37℃、CO2（5%）のインキュベーターで18～20時間インキュベートした。アッセイプレートの各ウェルからの8μLの上清を、ホモジニアス時間分解蛍光（HTRF）アッセイ（Cisbio）に供した。ヒトインターロイキン8（CD137活性化のレポーター）検出アッセイを、ヒトIL-8アッセイキット（Cisbio、カタログ番号62IL8PEB）を使用して、16μLアッセイ体積で実施した。Tecan F200proを使用して結果を読み取った。

40

【0216】

CD137レポーターアッセイからの結果は、試験した抗体について最小の活性を示した。しかしながら、活性は、腫瘍抗原又は免疫受容体などの架橋のための追加の標的が利用可能である場合、大幅に増強された（以下の表7及び図8A～8E）。

50

【表 5】

表 7. CD137 の結合及び活性化

タンパク質	CD137 結合 EC ₅₀ (ng/mL)	CD137 活性化	追加の標的抗原の存在下での CD137 活性化
TM173	N/D	+++	+++
Ly1630	80	-	-
Ly2118	1780	-	+++
Ly2281	2555	-	+++

【0217】

表 7 及び図 7～8 に示されるように、中央 Fv CD137 結合部分は、親抗 CD137 抗体 (Ly1630) と比較して CD137 に対するはるかに低い結合親和性を示し、親クローン及び多重特異性抗体のいずれも、GS-H2-huCD137 レポーター細胞の存在下で CD137 活性化活性を示さなかった。しかしながら、他の標的抗原 (B7H3 又は PD-1) を発現する細胞の存在下では、多重特異性抗体が、CD137 の活性化において高い能力を示した一方で、親抗 CD137 は、このような効果を示さなかった。

【0218】

これらの実施例は、中央 CD137 Fv 結合モジュールが、有意に低減された CD137 結合、及び CD137 活性化を誘導する最小の能力を有することを実証した。しかしながら、多重特異性形式において、CD137 Fv 結合モジュールは、第 2 及び／又は第 3 の結合パートナーの存在により高いクラスター化及び活性化の可能性を有する。

【0219】

CD40 モジュレーター

Ly2121、Ly2279、及び Ly2280 を含むいくつかの二重特異性又は三重特異性抗体を、CD40 モジュレーターとして、かつ B7H3 及び／又は PD-1 を標的として構築した。これらの二重特異性又は三重特異性抗体は、親抗 CD40 mAb と比較して、3～6 倍弱い CD40 結合を示した (以下の表 8 及び図 9A～9B)。

【0220】

ヒト CD40 を発現するレポーター細胞を使用して例示的な多重特異性抗体のアゴニスト活性を決定するための CD40 レポーターアッセイ、及び IL-8 発現のための下流シグナル伝達アッセイを実施した。追加の標的発現細胞を伴うか、又は伴わない GS-H2-huCD40 レポーター細胞を、それぞれ、1000 細胞／ウェル及び 25000 細胞／ウェルでアッセイプレートに播種した。例示的な多重特異性抗体をアッセイプレートに添加した。アッセイプレートを 37℃、CO₂ (5%) のインキュベーターで 18～20 時間インキュベートした。アッセイプレートの各ウェルからの 8 µL の上清を、HTRF 検出アッセイ (Cisbio) に供した。ヒトインターロイキン 8 (CD40 活性化のレポーター) 検出アッセイを、16 µL アッセイ体積で実施した (Cisbio、カタログ番号 62IL8PEB)。Tecan F200pro を使用して結果を読み取った。

【0221】

CD40 レポーターアッセイの結果は、CD40 活性化レポーターアッセイにおいて低減された活性を示した。しかしながら、活性は、腫瘍抗原又は免疫受容体などの架橋のための追加の標的の存在下で大幅に増強された (以下の表 8 及び図 10A～10F)。

【表 6】

表 8. CD40 の結合及び活性化

タンパク質	CD40 結合 EC ₅₀ (ng/mL)	CD40 活性化	追加の標的抗原の存在下での CD40 活性化
TM383	480	+++	+++
Ly2121	1681	-	++
Ly2279	1494	-	++
Ly2280	3165	-	++

【0222】

10

20

30

40

50

これらの実施例は、中央CD40 Fv結合モジュールが、有意に低減されたCD40結合、及びCD40活性化を誘導する低い能力を有することを実証した。しかしながら、多重特異性形式において、CD40 Fv結合モジュールは、TAA B7H3又は免疫チェックポイント阻害剤PD-1を含む、第2及び／又は第3の結合パートナーの存在により高いクラスター化及び活性化の可能性を有し、高親和性標的抗原を介したアビディティ駆動xLink（架橋）活性の合成生物学を示唆しており、かつ免疫応答を最適に調節し、多価結合が、例えば、腫瘍微小環境において容易に生じ得る。

【0223】

実施例5：三重特異性抗体中の結合に対するペプチドリンカー配列の寄与

本実施例は、Fvに関連したペプチドリンカーの、このようなものを含む多重特異性抗体の特徴に対する影響を調べる。

【0224】

全てが末端Fv CD28結合モジュールを含む、三重特異性B7H3／CD3／CD28抗体Ly2132、Ly2133、Ly2134、Ly2135、及びLy2128を、本研究で検査した。これらの抗体中の抗CD28末端FvのV_H及びV_Lフラグメントは各々、以下に示されるように、ペプチドリンカー（柔軟性又は剛性）を介してFcフラグメントに接続されていた：

Ly2134：GGGGS（配列番号3）、

Ly2133：GGGSGGGGS（配列番号4）、

Ly2132：GGGSGGGSGGGGS（配列番号5）、

Ly2128：GGGSGGGSGGGSGGGGS（配列番号6）、

Ly2135：DKTHTCP PCPGGGSGGGSGGGGS（配列番号17）。

【0225】

図11は、標的抗原への結合に対するこれらのペプチドリンカーの効果を示す。より長い（G₄S）_n配列は、より高い結合活性（Ly2128>Ly2132>Ly2133>Ly2134）と相関し、より短いG₄Sは、最小の結合のLy2134にあった。Ly2135は、Ly2132よりも低い結合を示したため、リンカー中のDKTHTCP PCP（配列番号8）ペプチド配列の存在は、結合活性に悪影響を及ぼした。多重特異性抗体中のFvフラグメントの結合親和性は、親mAb（IgG形式における）のものよりも約100倍低いことがわかった。

【0226】

図12A～12Bは、三重特異性抗体のアゴニスト特性を示す。より長い（G₄S）_n配列は、アゴニスト活性と相関した（Ly2128>Ly2132>Ly2133>Ly2134）。Ly2135は、Ly2132よりも低いアゴニスト活性を示したため、ペプチドリンカー中のDKTHTCP PCP（配列番号8）ペプチド配列の存在は、アゴニスト活性に悪影響を及ぼした。レポーター細胞を、B7H3発現CHO細胞とともに上記に列挙された抗体で処理した場合、同様の傾向が観察された。

【0227】

まとめると、データは、Fv部分を接続するリンカーの長さ及び構造が、Fv結合能を微妙に調節して、したがって、所望の機能性を更に得ることができることを実証した。

【0228】

実施例6：末端Fv結合部分を含有する多重特異性抗体の特性評価

C末端における本発明に記載のFv CD137、CD40、CD28、又はCD3結合モジュールを使用して、Ly1963、Ly1966、Ly1967、Ly1800、Ly1891、Ly2122、Ly2128、Ly2326、Ly2396、Ly2405、Ly2415、Ly2424、Ly2434、Ly2444、Ly2454、Ly2580、Ly2579、Ly2638、Ly2639、Ly2640、Ly2641、Ly2642、Ly2643、及びLy2644を含む、いくつかの多重特異性抗体を構築した。対応する標的へのこれらの多重特異性抗体の結合を、上記のように実施したFCM

10

20

30

40

50

又は E L I S A によって評価した。これらの多重特異性抗体による C D 1 3 7、C D 4 0、C D 2 8、又は C D 3 シグナル伝達の活性化も、上記の適切なレポーター系を使用して評価した。

【 0 2 2 9 】

C D 1 3 7 モジュレーター

いくつかの B 7 H 3、C D 1 9 又は P D - 1 標的化二重特異性又は三重特異性抗体を、それらの末端 F v フラグメントを介した C D 1 3 7 モジュレーターを有して構築した。これらの二重特異性又は三重特異性抗体は、親抗 C D 1 3 7 m A b と比較して、より弱い C D 1 3 7 結合を示した（以下の表 9、並びに図 1 7 A ～ 1 7 B 及び 2 5 A ～ 2 5 C）。

【 0 2 3 0 】

上記の実施例に記載されるように、C D 1 3 7 レポーターアッセイを実施して、これらの抗体の効力を決定した。C D 1 3 7 レポーターアッセイからの結果は、追加の標的の非存在下で試験した抗体について最小の活性を示した。しかしながら、活性は、腫瘍抗原又は免疫受容体などの架橋のための追加の標的が利用可能である場合、大幅に増強された（以下の表 9 及び図 3 1 A ～ 3 1 C）。

【 表 7 】

表 9. C D 1 3 7 の結合及び活性化

タンパク質	CD137 結合	共培養なしの CD137 活性化	CD137 活 性化 B7H3 を 伴う	CD137 活性化 CD19 を伴う	CD3 を伴う CD137 の活性化
TM173	+++++	+++	+++	+++	+++
Ly1630	+++++	-	-	-	-
Ly1963	++	-	++	該当せず	++
Ly2122	+/-	-	++	該当せず	該当せず
Ly1966	++	+/-	該当せず	++	+
Ly1967	++	+/-	該当せず	++	+
Ly2326	++	-	該当せず	-	該当せず

注:N/A=該当せず

【 0 2 3 1 】

図 1 7 A ～ 1 7 B 及び図 2 5 A ～ 2 5 C に示されるように、末端 F v C D 1 3 7 結合部分は、参照及び親抗 C D 1 3 7 抗体（T M 1 7 3 及び L y 1 6 3 0）と比較して、C D 1 3 7 に対する 2 0 ～ 1 0 0 倍低い結合親和性を示し、多重特異性抗体のいずれも、追加の標的の非存在下で C D 1 3 7 活性化活性を示さなかった。しかしながら、他の標的抗原（B 7 H 3、C D 1 9、P D - 1、又は C D 3）を発現する細胞の存在下では、多重特異性抗体が、C D 1 3 7 の活性化において高い能力を示した一方で、親抗 C D 1 3 7 m A b は、このような架橋効果を示さなかった。図 3 1 A ～ 3 1 C も参照されたい。

【 0 2 3 2 】

これらの実施例は、C 末端における末端 C D 1 3 7 F v 結合モジュールが、有意に低減された C D 1 3 7 結合、及び C D 1 3 7 活性化を誘導する最小の能力を有することを実証した。しかしながら、多重特異性形式において、C D 1 3 7 F v 結合モジュールは、第 2 及び／又は第 3 の結合パートナーの存在により高いクラスター化及び活性化の可能性を有する。

【 0 2 3 3 】

C D 2 8 モジュレーター

いくつかの B 7 H 3、B C M A、C E A、又は H E R 2 標的化多重特異性抗体を、それらの末端 F v フラグメントを介した C D 2 8 モジュレーターを有して構築した。

【 0 2 3 4 】

図 1 3 A ～ 1 3 D に示されるように、末端 F v C D 2 8 結合部分は、親抗 C D 2 8 抗体 L y 2 2 4 と比較して、C D 2 8 に対する 2 0 ～ 1 0 0 倍低い結合親和性を示した。

【 0 2 3 5 】

上記の実施例に記載されるように、J u r k a t レポーターアッセイを実施して、これ

らの抗体の効力を決定した。レポーターアッセイからの結果は、追加の標的の非存在下で試験した抗体について弱い活性を示した。しかしながら、活性は、腫瘍抗原などの架橋のための追加の標的が利用可能である場合、大幅に増強された（図 13 E～13 N）。

【0236】

これらの実施例は、C末端における末端CD28 Fv結合モジュールが、有意に低減されたCD28結合を有することを実証した。しかしながら、多重特異性形式において、CD28 Fv結合モジュールは、以下の表10に要約されるように、第2及び／又は第3の結合パートナーの存在により高いクラスター化及び活性化の可能性を有する。

【表8】

表10. CD28結合及びT細胞活性化

タンパク質	CD28 結合	共培養なしのCD28 活性化	追加の標的を伴うCD28 活性化
Ly224	+++++	+++	+++
Ly2128	+++	+	+++++
Ly2956	+++	++	+++++
Ly3103	+++	++	+++++
Ly3169	+++	++	+++++
Ly3190	+++	++	+++++
Ly3196	+++	++	+++++

10

【0237】

PD-L1モジュレーター

いくつかのB7H3標的化多重特異性抗体を、それらの末端Fvフラグメントを介したPD-L1モジュレーターを有して構築した。

【0238】

図14Aに示されるように、末端Fv PD-L1結合部分は、親抗PD-L1抗体Ly076及びLy2530と比較して、PD-L1に対する20～100倍低い結合親和性を示した。

【0239】

Jurkatレポーターアッセイを実施して、末端Fv PD-L1結合部分の遮断能を決定した。レポーターアッセイからの結果は、追加の標的の非存在下で試験した抗体について弱い遮断活性を示した。しかしながら、活性は、腫瘍抗原などの架橋のための追加の標的が利用可能である場合、わずかに増強された（図14B及び14C）。

30

【0240】

これらの実施例は、C末端における末端PD-L1 Fv結合モジュールが、有意に低減されたPD-L1結合、及び弱い遮断活性を有することを実証した。しかしながら、多重特異性形式において、PD-L1 Fv結合モジュールは、以下の表11に要約されるように、第2及び／又は第3の結合パートナーの存在によりクラスター化及び活性化の可能性を有する。

【表9】

表11. PD-L1結合及び遮断活性

タンパク質	PD-L1 結合	共培養なしの遮断活性	追加の標的を伴う遮断活性
Ly076	+++++	+++	+++
Ly2530	+++++	+++++	+++++
Ly2846	++	+	+
Ly2847	+++	++	++

40

【0241】

実施例7：がん免疫療法のための隠れたFvモジュールを有する多重特異性抗体の評価

本実施例は、隠れたFvモジュール及び腫瘍微小環境を標的とする追加の結合ドメインを有する例示的な多重特異性抗体の抗腫瘍有効性を試験する。

50

【 0 2 4 2 】

A．C D 3 並びにC D 1 9 及び／又はC D 2 0 を標的とする多重特異性抗体

(i) 標的抗原への結合

C D 3 及びC D 1 9 を標的とする、又はC D 3 及びC D 2 0 を標的とする二重特異性抗体は、B細胞リンパ腫に対して有効であることが示されている。しかしながら、このような二重特異性抗体は、短い半減期及び高い副作用を含むいくつかの欠点を示した。これらの問題に対処するために、本実施例において、L y 1 9 6 6、L y 1 9 6 7、L y 2 2 7 8、L y 2 3 2 6、L y 2 5 7 9、L y 2 5 8 0、L y 2 8 0 0、L y 2 8 0 2、L y 2 9 4 3、L y 2 9 4 4、L y 2 9 4 5、L y 2 9 4 6、L y 2 9 4 7、及びL y 2 9 4 8 などの、抗C D 3 及び抗C D 1 3 7 F v のいずれか又は両方を有する、C D 1 9 及び／又はC D 2 0 を標的とするいくつかの多重特異性抗体を評価した。対応する標的へのこれらの多重特異性抗体の結合は、先に記載されたように、F C M又はE L I S Aによって評価され、腫瘍抗原発現腫瘍細胞、例えば、R a j i細胞（C D 2 0 + C D 1 9 +）へのそれらの結合も検査する。これらのデータの要約は、表 1 2、並びに図 4 C 及び図 1 5 ～ 1 7 に提示される。これらのデータは、F v 結合モジュールの結合活性が有意に低減されていることを実証する。

10

【表 1 0】

表 1 2、抗C D 1 9／2 0 多重特異性抗体の標的結合

タンパク質	CD19 結合	CD20 結合	Raji 結合	CD3 結合	CD137 結合
Ly238	++++	該当せず	++++	該当せず	該当せず
Ly239	該当せず	++++	++++	該当せず	該当せず
Ly305	該当せず	該当せず	該当せず	++++	該当せず
Ly1630	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず	++++
Ly1966	++++	該当せず	++++	+	+
Ly1967	++++	該当せず	++++	+	+
Ly2278	++++	該当せず	++++	+	-
Ly2326	++++	該当せず	++++	該当せず	+
Ly2800	+++	++	++	+	+
Ly2802	++	+++	+++	+	+
Ly2943	+++	++	++	+	+
Ly2944	++	+++	+++	+	+

20

【 0 2 4 3 】

(i i) レポーターアッセイ

先に記載されたレポーターアッセイを実施して、抗C D 1 9／C D 2 0 及び／又はC D 1 3 7 結合部分を含む多重特異性抗体によるC D 3 シグナル伝達の活性化を決定した。これらのデータは、表 1 3、並びに図 5 C ～ 5 I 及び図 1 8 A ～ 1 8 L に要約される。これらの抗原を発現する腫瘍細胞（例えば、R a j i細胞）を含むC D 1 9、C D 2 0 の存在は、L y 1 9 6 6、L y 1 9 6 7、L y 2 2 7 8、L y 2 8 0 0、L y 2 8 0 2、L y 2 9 4 3、及びL y 2 9 4 4 を含む多重特異性抗体のC D 3 活性化を劇的に増加させた。C D 1 3 7 への結合は、C D 1 9 結合と比較してより高い濃度ではあるが、多重特異性抗体L y 1 9 6 6、L y 1 9 6 7、L y 2 8 0 0、L y 2 8 0 2、L y 2 9 4 3、及びL y 2 9 4 4 のC D 3 活性化を増強し、C D 1 3 7 結合F v モジュールのより低い親和性を反映している。

30

40

50

【表 1 1】

表 1 3. CD 1 9 又は CD 2 0 を標的とする多重特異性抗体による CD 3 シグナル伝達の活性化

タンパク質	共培養なしの CD3 活性化	CD19 を伴う CD3 の活性化	CD20 を伴う CD3 の活性化	Raji 細胞による CD3 活性化	CD137 を伴う CD3 の活性化
Ly305	++	++	++	++	++
Ly1966	-	++++	該当せず		+++
Ly1967	-	++++	該当せず	++++	+++
Ly2278	-	++++	該当せず	++++	該当せず
Ly2326	-	-	該当せず	++++	-
Ly2800	-	++++	+++	++++	+++
Ly2802	-	++++	+++	++++	+++
Ly2943	-	++++	+++	++++	+++
Ly2944	-	++++	+++	++++	+++

10

【 0 2 4 4】

レポーターアッセイを使用して、CD 1 9 又は CD 2 0 を標的とする多重特異性抗体による CD 1 3 7 シグナル伝達の活性化も決定した。結果は、表 1 4 及び図 1 9 A ～ 1 9 G に要約される。

【表 1 2】

表 1 4. 抗 CD 1 9 / 2 0 多重特異性抗体による CD 1 3 7 シグナル伝達の活性化

タンパク質	共培養なしの CD137 活性化	CD19 を伴う CD137 の活性化	CD20 を伴う CD137 の活性化	Raji 細胞による CD137 活性化	CD3 を伴う CD137 の活性化
TM173	+++	+++	+++	+++	+++
Ly1966	+/-	+	該当せず	該当せず	該当せず
Ly1967	+/-	+	該当せず	該当せず	該当せず
Ly2278	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず
Ly2326	+/-	+	該当せず	該当せず	該当せず
Ly2800	+/-	+	++	++	+
Ly2802	+/-	+	++	++	+
Ly2943	+/-	+	++	++	+
Ly2944	+/-	+	++	++	+

20

【 0 2 4 5】

多重特異性抗体による免疫受容体 CD 3 又は CD 1 3 7 の活性化は、最小であったが、架橋条件下で有意に増加し、設計のアビディティ媒介効果を裏付けている。

【 0 2 4 6】

(i i i) 腫瘍細胞殺傷、薬物動態、及び抗腫瘍有効性

抗 CD 1 9 / 2 0 多重特異性抗体によって誘導された免疫細胞による腫瘍細胞殺傷を、インビトロで検査した。

【 0 2 4 7】

R a j i 細胞及びヒト P B M C を混合し、様々な被験物質と 4 8 時間インキュベーションし、指示に従って P r o m e g a 製のキットを使用して、損傷細胞からの L D H の放出を測定した。被験物質の細胞毒性を、培養上清中の L D H レベルに基づいて計算した。L y 1 9 6 6 及び L y 1 9 6 7 は、それぞれ、1 0 . 8 p M 及び 8 . 9 p M の E C 5 0 値で非常に強力な活性を示した (図 2 0 A) 。 B 7 H 3 標的化対照 L y 1 9 6 3 は、本アッセイにおいて有意な活性を示さず、L y 1 9 6 6 及び L y 1 9 6 7 によって活性化された C D 1 9 標的の特異的細胞毒性を裏付けている (図 2 0 A) 。

40

【 0 2 4 8】

N a l m - 6 - l u c 細胞及びヒト P B M C を混合し、様々な被験物質と 4 8 時間インキュベーションし、指示に従って P r o m e g a 製のキットを使用して、腫瘍細胞からの発光を測定した。被験物質の細胞毒性は、発光強度と逆相関した。抗 CD 3 及び / 又は抗 CD 1 3 7 F v と組み込まれた抗 CD 1 9 (/ C D 2 0) 抗体は、本アッセイにおいて抗 CD 2 0 / C D 3 b s A b 参照 L y 2 3 0 9 と同等又はそれよりも優れた有意な腫瘍細胞殺傷活性を示した (図 2 0 B) 。

【 0 2 4 9】

(i v) 薬物動態

50

薬物動態分析のために、Ly 1967をマウスに投与した。簡潔に、C57BL/6マウス（6～7週齢、19～20g、雌、Vital Riverから購入）を、本研究のために使用した。抗体をDPBS中で希釈し、4匹のマウスの群に5mg/kgでi.p.注射を介して投与した。採血は、投与前、1日目、4日目、7日目、10日目、14日目、17日目、及び21日目に連続的な採血（serial bleeding）により行った。1時点当たり10μLの血液を40μLのPBS-BSA溶液に添加した。次いで、試料を十分に混合し、2000xgで5分間、4℃で遠心分離した。上清をドライアイス上で凍結させ、分析まで-70℃で保存した。血中抗体濃度を、ELISAによって標的組換えヒトタンパク質結合から決定した。5mg/kgの単回腹腔内注射後、活性分子の血清濃度を二重抗原結合ELISAによって決定した。図21に示されるように、Ly 1967は、投与後3週間にわたって循環中に留まり、PKプロファイルは、通常の抗体のものと同様であった。

10

【0250】

(v) 抗腫瘍有効性

抗腫瘍有効性を、ヒトCD19過剰発現マウス結腸がん細胞株MC38、マウス黒色腫細胞株B16F10を使用した骨髓移植同系マウスモデル、又はヒトバーキットリンパ腫細胞株Rajiを使用したヒトPBMC生着NCGマウスモデルにおいて検査した。被験物質をi.p.注射した。マウスの体重を量り、カリパスを使用して腫瘍成長を週に2回測定した。式 $0.5 \times (\text{長さ} \times \text{幅}^2)$ を使用して、腫瘍体積を推定した。強い抗腫瘍活性は、図22Aに示されるように、Ly 1967及びLy 2278の両方によって達成された。加えて、Ly 1967がLy 531（抗CD19/CD3二重特異性抗体）よりも強い（図22B）、Ly 1967がLy 2278よりも強い（図22C）、及びLy 2800/2802がLy 2307又はLy 531よりも強い（図22D）、及びLy 2943/2944がLy 2307又はLy 531よりも強い（図22E）抗腫瘍活性を示すという事実は、インビボでの抗腫瘍活性の観点から、参照抗CD3 bsAb（Ly 2278、Ly 2307、及びLy 531）に勝る抗CD19/20多重特異性抗体の利点を集合的に示唆する。

20

【0251】

B. CD3及びB7H3を標的とする多重特異性抗体

B7H3標的化CD3二重特異性T細胞エンゲージャーは、高レベルのB7H3発現が一般的である様々な固形腫瘍の免疫殺傷を媒介する可能性を有する。本発明に記載のFvCD3及びCD137、CD28、PD-1、PD-L1、又はCTLA4結合モジュールを使用して、Ly 1965、Ly 1963、Ly 2128、Ly 2122、Ly 2936、Ly 2937、Ly 2939、及びLy 2940を含む、いくつかの抗B7H3多重特異性抗体を作製した。

30

【0252】

(i) 標的抗原への結合

対応する標的へのこれらの多重特異性抗体の結合を、FCM又はELISAによって評価し、以下の表15、並びに図4A～4C及び図23～29に要約した。多重特異性抗体は、TA標的B7H3への親和性結合を示し、免疫標的CD3、CD137、CD28、PD-1、PD-L1、又はCTLA4に対する親和性を有意に弱めた。

40

【表 1 3】

表 1 5、抗 B 7 H 3 多重特異性抗体の標的結合							
タンパク質	B7H3 結合	CD3 結合	CD137 結合	CD28 結合	PD-1 結合	PD-L1 結合	CTLA4 結合
Ly305	該当せず	++++	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず
Ly1630	該当せず	該当せず	+++++	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず
Ly224	該当せず	該当せず	該当せず	+++++	該当せず	該当せず	該当せず
Ly714	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず	++++	該当せず	該当せず
Ly2530	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず	++++	該当せず
Ly2896	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず	++++
Ly1965	++++	+/- ++*	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず
Ly1963	++++	+/-	++	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず
Ly2128	++++	++*	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず
Ly2122	++++	該当せず	++	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず
Ly2600	++++	++	++	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず
Ly2936	++++	++	++	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず
Ly2937	++++	-	++	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず
Ly2939	++++	++	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず
Ly2940	++++	該当せず	++	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず
Ly2823	+++++	++	++	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず
Ly2846	++++	++	該当せず	該当せず	該当せず	++	該当せず
Ly2847	++++	++	該当せず	該当せず	該当せず	+++	該当せず
Ly2904	++++	++	該当せず	該当せず	+	該当せず	該当せず
Ly2901	++++	++	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず	++
Ly2902	++++	++	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず	+
Ly2903	++++	++	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず	+++
Ly2938	++++	+/-	該当せず	+++	該当せず	該当せず	該当せず

注:N/A=該当せず、+/-弱い結合、*FCMによって評価された弱い細胞結合、ELISAによって評価された中程度のタンパク質結合

10

20

【 0 2 5 3 】

(i i) レポーターアッセイ

抗 B 7 H 3 多重特異性抗体による C D 3 シグナル伝達の活性化を、レポーター系を使用して評価し、以下の表 1 6、並びに図 5 A ~ 5 I 及び 3 0 A ~ 3 0 Q に要約した。B 7 H 3 標的抗原の存在は、L y 1 9 6 3 及び L y 1 9 6 5 を含む多重特異性抗体の C D 3 活性化を大幅に増加させた。C D 1 3 7、C D 2 8、P D - 1、又は P D - L 1 などの末端 F v 標的への結合は、対応する多重特異性抗体の C D 3 活性を増強した。

30

40

50

【表 1 4】

表 1 6．抗 B 7 H 3 多重特異性抗体による C D 3 シグナル伝達の活性化

タンパク質	共培養なしの CD3 活性化	B7H3 を伴う CD3 の活性化	CD137 を伴う CD3 の活性化	PD-1 を伴う CD3 の活性化	PD-L1 を伴う CD3 の活性化
Ly305	++	++	++	++	++
Ly1965	-	++++	-	該当せず	該当せず
Ly1963	-	++++	+++	該当せず	該当せず
Ly2128	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず
Ly2122	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず
Ly2600	-	++++	+++	該当せず	該当せず
Ly2936	-	++++	+++	該当せず	該当せず
Ly2937	-	++++	+++	該当せず	該当せず
Ly2939	-	++++	-	該当せず	該当せず
Ly2940	-	-	-	該当せず	該当せず
Ly2823	-	++++	++++	該当せず	該当せず
Ly2846	-	++++	該当せず	該当せず	+++
Ly2847	-	++++	該当せず	該当せず	+++
Ly2904	-	++++	該当せず	+++	該当せず
Ly2901	-	++++	該当せず	該当せず	該当せず
Ly2902	-	++++	該当せず	該当せず	該当せず
Ly2903	-	++++	該当せず	該当せず	該当せず

10

20

【 0 2 5 4】

抗 B 7 H 3 多重特異性抗体による C D 1 3 7 シグナル伝達の活性化を、レポーター系を使用して評価し、以下の表 1 7 及び図 3 1 A ～ 3 1 F に要約した。

【表 1 5】

表 1 7．抗 B 7 H 3 多重特異性抗体による C D 1 3 7 シグナル伝達の活性化

タンパク質	共培養なしの CD137 活性化	B7H3 を伴う CD137 の活性化	CD3 を伴う CD137 の活性化
TM173	+++	+++	+++
Ly1965	該当せず	該当せず	該当せず
Ly1963	-	++	++
Ly2122	-	++	該当せず
Ly2600	+/-	++	++++
Ly2936	+/-	++	++++
Ly2937	+/-	++	++++
Ly2823	+/-	++	++++

注：N/A＝該当せず

30

【 0 2 5 5】

抗 B 7 H 3 多重特異性抗体による P D - (L) 1 シグナル伝達の遮断を、レポーター系を使用して評価し、以下の表 1 8 及び図 1 4 B ～ 1 4 C に要約した。

【表 1 6】

表 1 8．抗 B 7 H 3 多重特異性抗体による P D - (L) 1 シグナル伝達の遮断

タンパク質	共培養なしの PD-(L)1 遮断	B7H3 を伴う PD-(L)1 遮断
Ly2530	+++++	+++++
Ly076	++++	++++
Ly711	++++	++++
Ly2846	+/-	+
Ly2847	+	++

注：N/A＝該当せず

40

【 0 2 5 6】

多重特異性抗体による免疫受容体 C D 3 又は C D 1 3 7 の活性化は、最小であるが、架橋条件下で有意に増加し、設計のアビディティ媒介効果を裏付けている。P D - L 1 シグ

50

ナル伝達に対する多重特異性抗体架橋効果の影響は、例示的な抗 B 7 H 3 / C D 3 / P D - L 1 多重特異性抗体においても観察された。

【0257】

(i i i) 腫瘍細胞殺傷、薬物動態、及び抗腫瘍有効性

抗 B 7 H 3 多重特異性抗体によって誘導された免疫細胞による腫瘍細胞殺傷を、インビトロで検査した。A 3 7 5 細胞又は A 3 7 5 - L u c 細胞並びにヒト P B M C を混合し、様々な試験抗体と 48 時間インキュベートし、先に記載されたように L D H の放出又は発光強度を測定した。

【0258】

図 3 2 A ~ 3 2 B は、A 3 7 5 がん細胞の殺傷についてのインビトロアッセイにおけるこれらの結果の要約を提供する。L y 2 1 2 8 及び L y 1 9 6 3 は、L y 1 9 6 5 よりも強い細胞毒性の傾向を示し、対応する末端 F v によって誘導された追加の C D 2 8 又は C D 1 3 7 シグナル伝達の寄与を示唆している。L y 2 1 2 8 は、L y 1 9 6 3 よりも高いサイトカイン産生を誘導したが、腫瘍細胞殺傷において明らかな差はなかった。

【0259】

図 3 2 C ~ 3 2 D は、A 3 7 5 - l u c がん細胞の殺傷についてのインビトロアッセイにおけるこれらの結果の要約を提供する。L y 2 6 0 0、L y 2 9 3 6、及び L y 1 9 6 3 は、L y 2 9 3 9 よりも強い細胞毒性の傾向を示し、追加の C D 1 3 7 末端 F v の寄与を示唆している。

【0260】

図 3 2 E ~ 3 2 F は、C D 2 8 末端 F v を有する L y 2 9 3 8 による A 3 7 5 - l u c がん細胞の殺傷についてのインビトロアッセイにおける結果を提供する。

【0261】

図 3 2 G ~ 3 2 H は、A 3 7 5 - l u c がん細胞の殺傷についてのインビトロアッセイにおける B 7 H 3 / C D 3 / P D - L 1 の例示的な多重特異性抗体の結果を提供する。L y 2 8 4 6 及び L y 2 8 4 7 は、L y 1 9 6 3 と同等又はそれよりも強い細胞毒性、及び L y 1 9 6 3 よりも高い I F N - γ 分泌を示し、追加の P D - L 1 末端 F v の寄与を示唆している。

【0262】

図 3 2 I ~ 3 2 J は、A 3 7 5 - l u c がん細胞の殺傷についてのインビトロアッセイにおける B 7 H 3 / C D 3 / P D - 1 の例示的な多重特異性抗体の結果を提供する。L y 2 9 0 4 は、腫瘍細胞殺傷及び I F N - γ 分泌の観点から L y 1 9 6 3 と同様に強い細胞毒性を示し、追加の P D - 1 末端 F v の寄与を示唆している。

【0263】

図 3 2 K ~ 3 2 L は、A 3 7 5 - l u c がん細胞の殺傷についてのインビトロアッセイにおける B 7 H 3 / C D 3 / C T L A 4 の例示的な多重特異性抗体の結果を提供する。L y 2 9 0 1、L y 2 9 0 2、及び L y 2 9 0 3 は、多様で、かつ L y 1 9 6 3 よりもわずかに低い細胞毒性及び I F N - γ 分泌レベルを示し、追加の C T L A 4 末端 F v の寄与を示唆している。

【0264】

これらの多重特異性抗体の薬物動態分析を、上記のようにマウスモデルを使用して実施した。図 3 3 は、通常の抗体と同様の P K プロファイルを有する、21 日間にわたる循環 L y 1 9 6 3 抗体の存在を示す。

【0265】

抗腫瘍有効性を、骨髄移植マウスモデルで検査した。マウスにおけるホモ接合性ヒト C D 3 及び C D 1 3 7 ノック由来の骨髄を、12 ~ 24 時間前に全身照射に供した野生型 C 5 7 マウスに移植した。骨髄移植の3週間後、ヒト B 7 H 3 発現 L L 2 腫瘍を s . c . 接種した。腫瘍接種の5日後、マウスを群分けし、被験物質を毎週 i . p . 注射した。マウスの体重を量り、カリパスを使用して腫瘍成長を週に2回測定した。腫瘍体積を式 1 / 2 (長さ × 幅²) として推定した。強い抗腫瘍活性は、図 3 4 A に示されるように、L y 1

10

20

30

40

50

963によって達成された。三重特異性抗体Ly1963は、二重特異性抗体Ly1965又はLy2122のいずれよりも強固な抗腫瘍有効性を示し、より強い抗腫瘍免疫のための合成CD3及びCD137活性の設計における潜在的な利点を示唆する。

【0266】

抗腫瘍有効性を、ヒトPBMC生着マウスモデルで検査した。A375腫瘍を発現するヒトB7H3をs.c.接種し、ヒトPBMCを0日目にi.v.接種した。腫瘍接種の4日後、マウスを群分けし、被験物質を毎週i.p.注射した。マウスの体重を量り、カリパスを使用して腫瘍成長を週に2回測定した。腫瘍体積を式 $1/2 \times (\text{長さ} \times \text{幅}^2)$ として推定した。抗腫瘍活性は、図34B～34Lに示されるように、例示的な多重特異性抗体Ly2823、Ly2936、Ly2937、Ly2600、Ly2846、Ly2847、Ly2938、Ly2939、及びLy2940によって達成された。強固な抗腫瘍有効性を示す二重特異性抗体Ly2940が、C末端上の抗CD137 Fvの潜在的な利点を示唆することは、注目に値する。

10

【0267】

C. 他の免疫モジュレーター及びB7H3を標的とする多重特異性抗体

B7H3及び他の免疫モジュレーターを標的とする二重特異性抗体は、臨床試験においてそれらの抗腫瘍有効性について評価されている。本発明に記載のFv CD137及び／又はCD40結合モジュールを使用して、Ly2279、Ly2424、Ly2428、Ly2434、Ly2641、Ly2642、Ly2512、Ly2513、Ly2514、及びLy2515を含む、いくつかの抗B7H3多重特異性抗体を作製した。

20

【0268】

(i) 標的抗原への結合

対応する標的へのこれらの多重特異性抗体の結合を、FCM又はELISAによって評価し、以下の表19に要約した。多重特異性抗体は、TAA標的B7H3への親和性結合を示し、免疫標的CD40又はCD137に対する親和性を有意に弱めた。

【表17】

表19. 抗B7H3多重特異性抗体の標的結合

タンパク質	B7H3 結合	CD40 結合	CD137 結合
TM383	該当せず ^a	++++	該当せず
TM559	該当せず ^a	++++	該当せず
Ly1630	該当せず ^a	該当せず ^a	++++
Ly2279	++++	+++	該当せず
Ly2424	++++	+++	該当せず
Ly2428	++++	+++	該当せず
Ly2434	++++	+++	該当せず

注：N/A＝該当せず

30

【0269】

これらの多重特異性抗体によるCD137又はCD40シグナル伝達の活性化を、レポーター系を使用して評価する。これらの多重特異性抗体によって誘導された免疫細胞の活性化及び腫瘍細胞殺傷を、インビトロで検査する。これらの多重特異性抗体を、薬物動態分析のためにマウスに投与する。これらの多重特異性抗体の抗腫瘍有効性を、マウスモデルで検査する。

40

【0270】

D. 三重特異性及び二重特異性抗PD-1抗体

本発明に記載のFv CD137、CD40、又はGITR結合モジュールを使用して、Ly2281、Ly2396、Ly2638、Ly2280、Ly2405、Ly2409、Ly2415、Ly2639、Ly2640、Ly2505、Ly2506、Ly2509、Ly2510、Ly2511、Ly2578、Ly2507、Ly2508、Ly2576、及びLy2577を含む、いくつかの抗PD-1多重特異性抗体を作製する。

【0271】

50

対応する標的へのこれらの多重特異性抗体の結合を、F C M又はE L I S Aによって評価し、以下の表 2 0 に要約する。多重特異性抗体は、標的 P D - 1 への親和性結合を示し、免疫標的 C D 4 0、C D 1 3 7、又は G I T R に対する親和性を有意に弱めた。

【表 1 8】

表 2 0. 抗 P D - 1 多重特異性抗体の標的結合

タンパク質	PD-1 結合	CD137 結合	CD40 結合	GITR 結合
Ly2281	++++	++	該当せず*	該当せず*
Ly2396	++++	++	該当せず*	該当せず*
Ly2638			該当せず*	該当せず*
Ly2280	++++	該当せず*	+++	該当せず*
Ly2405	+++	該当せず*	+++	該当せず*
Ly2409	++++	該当せず*	++++	該当せず*
Ly2415	++++	該当せず*	++++	該当せず*

注:N/A=該当せず

10

【 0 2 7 2 】

これらの多重特異性抗体による C D 1 3 7 若しくは C D 4 0 若しくは G I T R の活性化、又は P D - 1 シグナル伝達の阻害を、先又は以下に記載されるレポーター系を使用して評価した。

【 0 2 7 3 】

P D - 1 レポーターアッセイを実施して、これらの抗体の効力を決定した。アッセイは、2つの遺伝子操作された細胞株である、ヒト P D - 1 及び N F κ B 応答エレメントによって駆動されたルシフェラーゼレポーターを発現する J u r k a t T細胞、並びにヒト P D - L 1 を発現する R a j i 細胞からなる。追加の標的発現細胞を伴うか、又は伴わない J u r k a t 細胞及び R a j i 細胞を、アッセイプレートに播種した。例示的な多重特異性抗体をアッセイプレートに添加した。プレートを 3 7 °C、C O 2 (5 %) のインキュベーターで 6 時間インキュベートした。発光シグナルを、P r o m e g a 製の B r i g h t - g l o キットで検査した。

20

【 0 2 7 4 】

これらの多重特異性抗体によって誘導された免疫細胞による腫瘍細胞殺傷を、インビトロで検査する。多重特異性抗体を注射し、これらの抗体の循環レベルを少なくとも 2 1 日間測定することによって、薬物動態をマウスにおいて評価する。これらの多重特異性抗体の抗腫瘍有効性を、マウス腫瘍モデルを使用して検査する。

30

【 0 2 7 5 】

E . 三重特異性及び二重特異性抗 P D - L 1 抗体

本発明に記載の F v C D 1 3 7、C D 4 0、C D 2 8、又は C D 3 結合モジュールを使用して、L y 2 4 3 8、L y 2 4 4 4、L y 2 4 5 3、L y 2 4 5 4、L y 2 6 4 3、L y 2 6 4 4、L y 2 5 1 7、L y 2 5 1 8、L y 2 5 1 9、L y 2 5 2 0、L y 2 5 2 1、L y 2 5 2 2、L y 2 6 2 6、L y 2 6 2 7、L y 2 6 2 8、L y 2 6 2 9、L y 2 6 3 0、L y 2 6 3 1、L y 2 6 3 2、L y 2 6 3 3、L y 2 6 3 4、L y 2 6 3 5、L y 2 6 3 6、及び L y 2 6 3 7 を含む、いくつかの抗 P D - L 1 多重特異性抗体を作製する。

40

【 0 2 7 6 】

対応する標的へのこれらの多重特異性抗体の結合を、F C M又はE L I S Aによって評価し、以下の表 2 1 に要約する。多重特異性抗体は、標的 P D - L 1 への親和性結合を示し、免疫標的 C D 4 0、C D 1 3 7、C D 3、又は C D 2 8 に対する親和性を有意に弱めた。

50

【表 19】

表 21. 抗PD-L1 多重特異性抗体の標的結合

タンパク質	PD-L1 結合	CD40 結合	CD3 結合	CD137 結合	CD28 結合
Ly2438	++++	++++	該当せず	該当せず	該当せず
Ly2444	++++	++++	該当せず	該当せず	該当せず
Ly2453	++++	+++	該当せず	該当せず	該当せず
Ly2454	++++	+++	該当せず	該当せず	該当せず

注:N/A=該当せず

【0277】

これらの多重特異性抗体によるCD137、CD40、CD28、又はCD3シグナル伝達の活性化、及びPD-1/PD-L1シグナル伝達の遮断を、先に記載された適切なレポーター系を使用して評価する。これらの多重特異性抗体によって誘導された免疫細胞による腫瘍細胞殺傷を、インビトロで検査する。多重特異性抗体を注射し、これらの抗体の循環レベルを少なくとも21日間測定することによって、薬物動態をマウスにおいて評価する。これらの多重特異性抗体の抗腫瘍有効性を、マウス腫瘍モデルを使用して検査する。

10

【0278】

実施例8：多重特異性抗体の追加の特性評価

多重特異性抗体は、以下に例示されるように更に特性評価され得る：

(i) 三重特異性及び二重特異性抗PSMA抗体

20

本発明に記載のFv CD3結合モジュールを使用して、Ly2083、Ly2084、Ly2086、Ly2606、Ly2607、Ly2608、及びLy2609を含む、いくつかの抗PSMA多重特異性抗体を構築する。対応する標的へのこれらの多重特異性抗体の結合を、FCM又はELISAによって評価する。これらの多重特異性抗体によるCD3又はCD137シグナル伝達の活性化を、先に記載された適切なレポーター系を使用して評価する。これらの多重特異性抗体によって誘導された免疫細胞による腫瘍細胞殺傷を、インビトロで検査する。多重特異性抗体を注射し、これらの抗体の循環レベルを少なくとも21日間測定することによって、薬物動態をマウスにおいて評価する。これらの多重特異性抗体の抗腫瘍有効性を、マウス腫瘍モデルを使用して検査する。

【0279】

30

(ii) 三重特異性及び二重特異性抗BCMA抗体

本発明に記載のFv CD3結合モジュールを使用して、Ly2312、Ly2315、Ly2602、Ly2603、Ly2604、及びLy2605を含む、いくつかの抗BCMA多重特異性抗体を作製する。対応する標的へのこれらの多重特異性抗体の結合を、FCM又はELISAによって評価する。これらの多重特異性抗体によるCD3又はCD137シグナル伝達の活性化を、先に記載された適切なレポーター系を使用して評価する。これらの多重特異性抗体によって誘導された免疫細胞による腫瘍細胞殺傷を、インビトロで検査する。多重特異性抗体を注射し、これらの抗体の循環レベルを少なくとも21日間測定することによって、薬物動態をマウスにおいて評価する。これらの多重特異性抗体の抗腫瘍有効性を、マウス腫瘍モデルを使用して検査する。

40

【0280】

(iii) 三重特異性及び二重特異性抗HER2抗体

本発明に記載のFv CD3結合モジュールを使用して、Ly2316、Ly2317、Ly2318、Ly2319、Ly2610、Ly2611、Ly2612、Ly2613、Ly2614、Ly2615、Ly2616、及びLy2617を含む、いくつかの抗HER2多重特異性抗体を作製する。対応する標的へのこれらの多重特異性抗体の結合を、FCM又はELISAによって評価する。これらの多重特異性抗体によるCD3又はCD137シグナル伝達の活性化を、先に記載された適切なレポーター系を使用して評価する。これらの多重特異性抗体によって誘導された免疫細胞による腫瘍細胞殺傷を、インビトロで検査する。多重特異性抗体を注射し、これらの抗体の循環レベルを少なくとも

50

21日間測定することによって、薬物動態をマウスにおいて評価する。これらの多重特異性抗体の抗腫瘍有効性を、マウス腫瘍モデルを使用して検査する。

【0281】

(iv) 三重特異性及び二重特異性抗CEA抗体

本発明に記載のFv CD3結合モジュールを使用して、Ly2320、Ly2321、Ly2322、Ly2618、Ly2619、Ly2620、Ly2621、Ly2622、及びLy2623を含む、いくつかの抗CEA多重特異性抗体を作製する。対応する標的へのこれらの多重特異性抗体の結合を、FCM又はELISAによって評価する。これらの多重特異性抗体によるCD3又はCD137シグナル伝達の活性化を、先に記載された適切なレポーター系を使用して評価する。これらの多重特異性抗体によって誘導された免疫細胞による腫瘍細胞殺傷を、インビトロで検査する。多重特異性抗体を注射し、これらの抗体の循環レベルを少なくとも21日間測定することによって、薬物動態をマウスにおいて評価する。これらの多重特異性抗体の抗腫瘍有効性を、マウス腫瘍モデルを使用して検査する。

10

【0282】

(v) 三重特異性及び二重特異性抗P53 R175H抗体

本発明に記載のFv CD3結合モジュールを使用して、Ly2288、Ly2624、及びLy2625を含む、いくつかの抗p53 R175H多重特異性抗体を作製する。対応する標的へのこれらの多重特異性抗体の結合を、FCM又はELISAによって評価する。対応する標的へのこれらの多重特異性抗体の結合を、FCM又はELISAによって評価する。これらの多重特異性抗体によるCD3又はCD137シグナル伝達の活性化を、先に記載された適切なレポーター系を使用して評価する。これらの多重特異性抗体によって誘導された免疫細胞による腫瘍細胞殺傷を、インビトロで検査する。多重特異性抗体を注射し、これらの抗体の循環レベルを少なくとも21日間測定することによって、薬物動態をマウスにおいて評価する。これらの多重特異性抗体の抗腫瘍有効性を、マウス腫瘍モデルを使用して検査する。

20

【0283】

(vi) 三重特異性及び二重特異性抗MAGE-A4抗体

本発明に記載のFv CD3結合モジュールを使用して、いくつかの抗MAGE-A4多重特異性抗体を作製する。対応する標的へのこれらの多重特異性抗体の結合を、FCM又はELISAによって評価する。これらの多重特異性抗体によるCD3又はCD137シグナル伝達の活性化を、先に記載された適切なレポーター系を使用して評価する。これらの多重特異性抗体によって誘導された免疫細胞による腫瘍細胞殺傷を、インビトロで検査する。多重特異性抗体を注射し、これらの抗体の循環レベルを少なくとも21日間測定することによって、薬物動態をマウスにおいて評価する。これらの多重特異性抗体の抗腫瘍有効性を、マウス腫瘍モデルを使用して検査する。

30

【0284】

(vii) 三重特異性及び二重特異性抗PRAME抗体

本発明に記載のFv CD3結合モジュールを使用して、いくつかの抗CEA多重特異性抗体を作製する。対応する標的へのこれらの多重特異性抗体の結合を、FCM又はELISAによって評価する。これらの多重特異性抗体によるCD3又はCD137シグナル伝達の活性化を、先に記載された適切なレポーター系を使用して評価する。これらの多重特異性抗体によって誘導された免疫細胞による腫瘍細胞殺傷を、インビトロで検査する。多重特異性抗体を注射し、これらの抗体の循環レベルを少なくとも21日間測定することによって、薬物動態をマウスにおいて評価する。これらの多重特異性抗体の抗腫瘍有効性を、マウス腫瘍モデルを使用して検査する。

40

【0285】

(viii) 三重特異性及び二重特異性抗CD47抗体

本発明に記載のFv CD47結合モジュールを使用して、Ly2147及びLy2148を含む、いくつかの抗CD47多重特異性抗体を作製する。対応する標的へのこれら

50

の多重特異性抗体の結合を、FCM又はELISAによって評価する。これらの多重特異性抗体によって誘導された腫瘍細胞の食作用を、インビトロで検査する。多重特異性抗体を注射し、これらの抗体の循環レベルを少なくとも21日間測定することによって、薬物動態をマウスにおいて評価する。これらの多重特異性抗体の抗腫瘍有効性を、マウス腫瘍モデルを使用して検査する。

【0286】

配列表

【表20-1】

表1：二重／多重特異性抗体中の構成成分		
記述	配列	配列番号
柔軟性リンカー式	(GxS) _n 、式中、Xは、1-6(それらを含む)の整数であり、nは、1-10(それらを含む)の整数である	29、512-516
柔軟性リンカー1(G ₂ S)	GGG	1
柔軟性リンカー2(G ₃ S)	GGGS	2
柔軟性リンカー3(G ₄ S)	GGGGS	3
柔軟性リンカー4(G ₄ S) ₂	GGGGSGGGGS	4
柔軟性リンカー5(G ₄ S) ₃	GGGGSGGGSGGGGS	5
柔軟性リンカー6(G ₄ S) ₄	GGGGSGGGSGGGSGGGGS	6
柔軟性リンカー7(G ₄ S) ₅	GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS	7
剛性リンカーモチーフ1*	DKTHTCPPCP	8
剛性リンカーモチーフ2*	DKTHTCPPCPAPELLGP	9
剛性リンカーモチーフ3*	GGGSDKTHTCPPC	10
剛性リンカーA	GGGSDKTHTCPPCPAPEAAGP	11
剛性リンカーB	GGGSGGSDKTHTCPPCPAPEAAGP	12
剛性リンカーC	GGGSDKTHTCPPCPAPEAAGP	13
剛性リンカーD	GGSDKTHTCPPCPAPEAAGP	14
剛性リンカーE	GGGSGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGP	15
剛性リンカーF	GGGSGGGSGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGP	16
剛性リンカーG	DKTHTCPPCGGGSGGGSGGGGS	17
剛性リンカーH	DKTHTCPPCGGGSGGGSGGGGS	18

10

20

30

40

50

【表 20 - 2】

記述	配列	配列番 号
剛性リンカーI	DKTHTCPPCGGGSGGGSGGGSGGGGS	19
剛性リンカーJ	DKTHTCPPCGGGSGGGGS	20
剛性リンカーK	DKTHTCPPCPAPEAAGP	21
剛性リンカーL	DKTHTCPPCGGGGS	22
剛性リンカーM	GGGSDKTHTCPPCPAPEAAGP	23
剛性リンカーN	GGGSDKTHTCPPCAPELLGGP	24
剛性リンカーO	GGGSDKTHTCPPCAPELLGP	25
剛性リンカーP	DKTHTCPPC	26
剛性リンカーQ	DKTHTCPPCAPELLGGP	27
ペプチドリンカー	PAPEAAGP	28
CH2 ADCC 変異 S239D/A330L/I332E	DVFLFPPKPKDITLMISRTPVETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPLPEEKISKAK	30
CH2 DANA 変異	SVFLFPPKPKDITLMISRTPVETCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKISKAK	31
CH2 P329G	SVFLFPPKPKDITLMISRTPVETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALGAPIEKISKAK	32
CH2、野生型	SVFLFPPKPKDITLMISRTPVETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKISKAK	33
CH3、ノブ変異	GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHIE ALHNHYTQKSLSLSPG	34
CH3、ホール変異プロ テインA 結合変異	GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHIE ALHNRTQKSLSLSPG	35
CH3、ホール変異	GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHIE ALHNHYTQKSLSLSPG	36

10

20

30

40

50

【表 20 - 3】

記述		配列	配列番 号
CH3、野生型		GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPG	37
抗 CD3 Ly305	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWRQAPGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSL KTEDTAVYYCVRHGNGNSYVSWFAYWGQGITLVTVSS	38
	VL	QAVVTQEPSTLVSPGGTVTLICRSTGAVTTSNYANWVQKPGQ APRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALTITGAQAEDEADYY CALWYSNLWVFGGGTKLTVL	39
抗 CD28 Ly224	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYHHWVRQAPGQG LEWIGCIYPGNVNTNYNEKFKDRATLTVDTSISTAYMELSRLRSD DTAVYFCTRSHYGLDWNFDVWGQGITLVTVSS	40
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCASQNIYVWLNWYQKPGKAPK LLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQG QIYPTFGGGTKVEIK	41
抗 CD28 Ly2153	VH	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYTFTSYHHWVRQAPGQG LEWIGSIYPGNVNTNYAQKFQGRATLTVDTSISTAYMELSRLRSD DTAVYYCTRSHYGLDWNFDVWGKGITLVTVSS	42
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCQASQNIYVWLNWYQKPGKAPK LLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDATYYCQQGQ TYPYTFGGGTKLEIK	43
抗 CD28 Ly2154	VH	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLE WIGYIYSGITHYNPSLKSRVTISVDTSKIQFSLKLSVTAAADTAVY YCARWGVRDYYYYGMDVWGQGITLVTVSS	44
	VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQKPGQAPR LLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQQYG SSPWTFGGGTKVEIK	45
抗 B7H3 Ly1612	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQ GLEWIGYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTIVYMELSSLS EDTAVYYCASIYYGYEGTYFGVWGQGITLVTVSS	46
	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSYMHWYQKPGQAPRP WIYATSNLASGIPARFSGSRSGTDYTLTISLEPEDFAVYYCQQWSS NTLTFGGGTKVEIK	47

10

20

30

40

50

【表 2 0 - 4】

記述		配列	配列番 号
抗 CD19 Ly238	VH	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWNNWVKQRPGQG LEWIGQ IWPGDGD TNYNGK FKG KATLTADSSSTAYMQLSSLAS EDSAVYFCARRETTTVGRYYY AMDY WGQGTTVTYSS	48
	VL	DIQLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSV VDYDGDS YLNWYQQIPG QPPKLLIY DAS NLVSGIPPRFSGSGSGTDFTLNHPVEKVDAAATYHC Q QSTEDP WTFGGGTKLEIK	49
抗 PSMA Ly2082	VH	EVQLVQSGPEVKKPGATVKISCKTSGY TFTEYTIH WVKQAPGKGL EWIGNINPNNGGTTYN QKFED KATLTVDKSTDATYMESSLRSED TAVYYCAAGW NFDY WGQGTLTVSS	50
	VL	DIQMTQSPSSLTSSVGDRTLT CKASQDVG TAVDWYQKPGPSPK LLIYWAST RHITG IPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFADYYC QQYN SYPLTFGPGTKVDIK	51
抗 PSMA Ly2085	VH	QVQLVESGGGLVKPGESELRSCAASG FTFSDYYM YVVRQAPGKG LEWVA HS DGGGYTY YSDH KGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLKAE TAVYYCARG FLLRHG AMDYWGQGLTVTVSS	52
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTIT CKASQNV DTNVAWYQKPGQAPK SLIYS ASYVY WDVPSRFSGSASGTDFLTISSVQSEDFATYYC QQY D QQLIT FGGGTKLEIK	53
抗 CD137 Ly1630	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGY TFAGFEMH WVRQAPGQ GLEWMGA IDPKTGG TDYN QKFKD RVMTMRDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCARD LG YFDVWGQGLTVTVSS	54
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTIT CRASQDIR SNLNWYQKPGGAVK LLIYYTS RLHSG VPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFC QQSE KLPRITFGGGTKVEIR	55
抗 CD137 TM173	VH	QVQLQWAGAGLLKPSETSLTCAVYGG SFGYYWS WIRQSPKGG LEWIGE INHGGY VTYN PSLES RVTISVDTSKNQFSLKLSSTAAADT AVYYCARDY GPGNYDWY FDLWGRGTLTVTVSS	56
	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQ SVSSY LAWYQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYYC QQRSN WPPALTFGGGTKVEIK	57
抗 PD-1 Ly516	VH	QVTLKESGPALVKPTQTLTLCT FSGFS LTSGTCVSWIRQPPGKA LEWLAT ICWEDS KGYNP SLKS RLTISKDTSKNQAVLTMTNMDPV DTATYYCAR REDSGYFW FPYWGQGLTVTVSS	58

10

20

30

40

50

【表 20 - 5】

記述		配列	配列番 号
抗 PD-L1 Ly076	VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAGQNVNNYLAWYQQKPGKAP KVLIFNANSLQTGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQQY NSWPTFGGGTKVEIK	59
	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDFWMSWVRQAPGQ GLEWMGQIYPNTGTHISNEKFKGRVTIMRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCARSYHISTTPNWFAYWGQGLTVTVSS	60
抗 CD40 TM383	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVYKKLEWYQQKPGKVPK VLIIYHTNILQTGVPSRFSGSGSGTDYTLTITSSLPEDVATYYCYQW NSGPTFGGGTKVEIK	61
	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYYMHVVRQAPGQ GLEWMGWINPDSGGTNYAQKFQGRVTIMTRDTSISTAYMELNRL RSDDTAVYYCARDQPLGYCTNGVCYFDYWGQGLTVTVSS	62
抗 CD40 TM559	VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIYSWLAWYQQKPGKAPN LLIYTA ~~ST~~ LQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQQA ~~N~~ IFPLTFGGGKLEIK	63
	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTNYGLHWVRQAPGKG LEWVSSISPSGGVTYYRDSVKGRFTISRDN ~~SKNT~~ LYLQMNSLRAE DTAVYYCAKFLGWGGANWIAHWGQGLTVTVSS	64
抗 CD20 Ly239	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCLASEDISNDLAWYQQKPGKAPKL LIYFVDRI ~~LD~~ GVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQ ~~Q~~ SYK YPPTFGGKLEIK	65
	VH	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHIWVKQTPGR GLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKAILTADKSSSTAYMQLSSLTS EDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSA	66
抗 GITR TM685	VL	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQKPGSSPKPWI YATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQ ~~Q~~ WTS NPPTFGGKLEIK	67
	VH	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTSYNVHWIRQPPGKGLE WIGVIWSGVRIDYNSVLKPRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTA VYYCARGTYDDNYHDVMDA WGQGLTVTVSS	68
	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVRTGMHWYQQKPGQAPR LLIYGASNLESGIPARFSGSGSGTDFLTITSSLEPEDFAVYYCQ ~~Q~~ SW NHFTFGGKLEIK	69

10

20

30

40

50

【表 2 0 - 6】

記述		配列	配列番 号
抗 HER2 Ly591	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GF FTD Y TMD WVRQAPGKG LEWV ADV NPN SGG SIY NQR FK GRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARN LGP SF Y F D Y WGQGITLVTVSS	70
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTIT CKASQDV SIG V AWYQQKPGKAPK LLI Y S A S Y R Y T GVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC QQYY I Y P T F G Q G T K V E I K	71
抗 HER2 TM737	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GF N I K D T Y I H WVRQAPGKGL EWV A R I Y P T N G Y T R Y A D S V K GRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAE DTAVYYCSR WGGD G F Y A M D Y WGQGITLVTVSS	72
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTIT CRASQDV N T A V AWYQQKPGKAPK LLI Y S A S F L Y S G V P S R F S G S R S G T D F L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q H Y T T P T F G Q G T K V E I K	73
抗 P53 変異体 Ly2289	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GF N V Y A S G M H WVRQAPGK GLEW V A K I Y P D S D Y T Y A D S V K GRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCSR D S S F Y Y V A M D Y WGQGITLVTVSS	74
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTIT CRASQDV N T A V AWYQQKPGKAPK LLI Y S A Y F L Y S G V P S R F S G S R S G T D F L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q S R Y S P V T F G Q G T K V E I K	75
抗 CEA Ly3242	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC K A S G Y T F T E F G M N WVRQAPGQ GLEW M G W I N T K T G E A T Y V E E F K GRVIFTTDTSTSTAYMELRSLR SDDTAVYYCAR W D F A Y Y V E A M D Y WGQGITVTVSS	76
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTIT CKASA A V G T Y V AWYQQKPGKAPK LLI Y S A S Y R K R G V P S R F S G S G T D F L T I S S L Q P E D F A T Y Y C H Q Y Y T Y P L T F G Q G T K L E I K	77
抗 CEA B Ly311	VH	EVQLVESGGGVVQPGRLRLSC S A S G F D F T Y W M S W R Q A P G K G LEW I G E I H P D S S T I N Y A P S L K D R F T I S R D N A K N T L F L Q M D S L R P E D T GVYFCAS L Y F G F P W E A Y WGQGPVTVSS	78
	VL	DIQLTQSPSSLSASVGDRTTIT CKASQDV G T S V AWYQQKPGKAPK LLI Y W T S T R H T G V P S R F S G S G T D F L T I S S L Q P E D I A T Y Y C Q Q S L Y R S F G Q G T K V E I K	79
抗 CEA C Ly312	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GF N I K D T Y M H WVRQAPGKG LEW V A R I D P A N G S K Y A D S V K GRFTISADTSKNTAYLQMNSLRA EDTAVYYCA P F G Y Y V S D Y A M A Y WGQGITLVTVSS	80

10

20

30

40

50

【表 2 0 - 7】

記述		配列	配列番 号
	VL	DIQLTQSPSSLASVGDRTTITCRAGESVDIFGVGFLHWYQQKPG KAPKLLIYRASNLESGVPSRFSGSGSRIDFTLTISLQPEDFATYYC QQTNEDPYTFGGGTKVEIK	81
抗 BCMA Ly3019	VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSGSYFWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGITYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSTVAADTA VYYCARHDGAVAGLFDYWGQGLTVTVSS	82
	VL	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQPPGQAPVV VVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEAVYYCQVW DSSSDHVVFGGGTKLTVL	83
抗 BCMA Ly560	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFINHHHWVRQAPGQG LEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGRATMTSDTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARDGGYRDTDVLDYWGQGLTVTVSS	84
	VL	DIQMTQSPSSLASVGDRTTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPK LLIYYTSRLHTGVPSPRFSGSGSGTDFITISLLEPDIATYYCQQGN TLPWTFGGGTKVEIK	85
抗 CD47 Ly1854	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFAWSVRQAPGKG LEWVSTISASGGRTFYADSVKGRITISRDNKNTLFLQMNGLRAE DTAVYYCAKEGSFGEGVDPWGQGLTVTVSS	86
	VL	SYEMTQPPSVSVSPGQTARITCSGDALPKKYAYWYQQKSGQAPVL VIYEDNKRPSGIPERFSGSSSGTMTLTISGAQVEDEADYYCYSTDI SGNHVWTFGGGTELTVL	87
抗 MET Ly2149	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYWLHWVRQAPGKG LEWVGMDPSNSDTRFNPNEKDRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAE DTAVYYCATYRSYVTPLDYWGQGLTVTVSS	88
	VL	DIQMTQSPSSLASVGDRTTITCKSSQSLYTSSQKNYLAWYQQK PGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATY YCQQYYAYPWTFGGGTKVEIK	89
抗 EGFR Ly1369	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGK GLEWIGHIYYSGNTNYPNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSTVAADT AIYYCVRDRVTGAFDIWGQGITMTVSS	90
	VL	DIQMTQSPSSLASVGDRTTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPK LLIYDASNLETGVPSPRFSGSGSGTDFITISLQPEDIATYFCQHFD HLPLAFGGGTKVEIK	91

10

20

30

40

50

【表 20-8】

記述		配列	配列番号
抗 CD3-Ly1761	VH	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHVVKQRPQG GLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTIDKSSSTAYMQLSLTS EDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGITLVSS	92
	VL	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKR WYIDTSKLASGVPAHFRSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQW SSNPFTFGSGTKLEIN	93
抗 B7H3-Ly2471	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCEASRFTFSYAMSWVRQTPEKRL EWVAAISGGGRYTYYPDSMKGRFTISRDNAKNFLYLQMSSLRSE DTAMYYCARHYDGYLDYWGQGITLVSS	94
	VL	DIVMTQSHKFMSTSIGARVSITCKASQDVRTAVAWYQQKPGQSPK LLIYSASYRYTGVPRFTGSGSGTDFITFISSVQAEDLAVYYCQQH YGTPTWTFGGGKLEIK	95
抗 PD-1-Ly711	VH	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFINYYMYWVRQAPGQ GLEWMGGINPSNGGTNFNEKFNRLTIDSSITTAAYMELKSLQ EDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGITVTSS	96
	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPG QAPRLLIYLASYLESQVPAFSGSGSGTDFLTISLLEPEDFAVYYC QHSDRLPLTFGGGKVEIK	97
抗 PD-L1-Ly2530	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWHWVRQAPGKG LEWVAVISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRA EDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGITLVSS	98
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPK LLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQYL YHPATFGGKVEIK	99
抗 CTLA-4-Ly2896	VH	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSSYTMHVVWRQAPGKG LEWVTIFISYDGNKKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTAIYYCARTGWLGPFDYWGQGITLVSS	100
	VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQKPGQAPR LLIYGAFSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQQYG SSPWTFGGKVEIK	101
抗 CTLA-4-Ly2897	VH	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSSYGMHVVWRQAPGKG LEWVAVIWDGSKNYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDPRGATLYYYYGMDEVWGQGITVTSS	102

【表 20-9】

記述		配列	配列番号
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSINSYLDWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQYY TPFTFGPGTKVEIK	103
抗 CTLA-4-Ly2898	VH	QVQLVESGAEVKKPGASVKVSCASGYSTGYTMNVWRQAPGQ CLEWIGLINPYNNITNYAQKFQGRVFTVDTISITAYMELSRLRSD DTGVYFCARLDYRSYWGQGITLVSA	104
	VL	QAVVTQEPSTVSPGGTVILTCGSSTGAVTISNFPNWVQQKPGQA PRSLIGGTNNKASWTPARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEAEYYCA LWYSNHWVFGCGTKLTVL	105

*:N 末端及び/又は C 末端に位置する(GxS)n フラグメントを有し得る。X は、1-6(それらを含む)の整数であり、n は、1-10(それらを含む)の整数である

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1】

表2：例示的な二重-多重特異性抗体についての配列			
分子名	類	配列	配列番号
Ly1800	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWIGYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGITLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWVRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNGFGNSYVSWFAYWGQGITLVTVSSPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGIDYNQKFKDRVTMTRDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGITLVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRSNLNWYQQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSDYTLTISSLQPEDFATYFCQQSEKLPRTFGGGTKEIR	359
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWIGYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGITLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGQAVVTQEPSTVSPGGITVLTICRSSTGAVTISNYANWVQKPGQAPRGLIGTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDEADYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLPAPAEAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNRTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGIDYNQKFKDRVTMTRDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGITLVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMT	413

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 2】

		QSPSSLASVGDRTTITCRASQDIRSNLNWYQQKPGGAVKLLIYYTSRLH SGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQSEKLPRTFGGGTKVEIR	
	第 3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSYMHWYQQKPGQAPRPWIYAT SNLASGIPARFSGSRSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCQWSSNTLTFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKSDSTYSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC	131
Ly1803	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGR IRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCV RHGNGFSYVSWFAYWGQGLTVTVSSPAPEAAGPSVFLFPPKPKDITLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYT LPSSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG GGSGGGSGGGSGGGSGGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFA GFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGTIDYNQKFKDRVTMTRDTSIST AYMELSRIRSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGLTVTVSS	361
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGGQA VVTQEPSTLSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDADYYCALWYSNLWV FGGGTKLTVLPAPAEAGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSC AVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFCSCVMHEALHNRFQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGGG GSDIQMTQSPSSLASVGDRTTITCRASQDIRSNLNWYQQKPGGAVKLLI YYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQSEKLPRTFG	415

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 3】

		GGTKVEIR	
	第 3	上記を参照	131
Ly1891	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGGLEWIGYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASIIYGYEGTYFGVWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWVRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRREEMTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYNQKFKDRVTMTTRDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGLVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDIRSNLNWYQQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSDYTLTISSLQPEDFATYFCQQSEKLPRTFGGGTKVEIR	360
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGGLEWIGYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASIIYGYEGTYFGVWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGQAVVTQEPSTVSPGGTVILTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITIGAQAEDEADYICALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNRTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYNQKFKDRVTMTTRDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGLVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDIRSNLNWYQQKPGGAV	414

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 4】

		KLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQSEKLPR TFGGGKVEIR	
	第 3	上記を参照	131
Ly1899	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEW GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGITLVTSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWVRQAPGKGLEWVGR IRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYVSWFAYWGQGITLVTSAGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVSVTLVLHQQDWLNGKEYCKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGGSFLYSLKLTVDKSRWQQGNVSCSVMEALHN HYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGQVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYNQK FKDRVMTMRDTSISTAYMELSLRSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGITL VTVSS	362
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEW GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGITLVTSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGGSGQA VVTQEPSTLVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALTTTGAQAEDEADYYCALWYSLWV FGGGTKLTVLGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSV TLVLHQQDWLNGKEYCKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMEALHNRTQKSLSLSPGGGGSGGG GGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQDIRSNLWYQ QKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFC QQSEKLPRTFGGGKVEIR	416
	第 3	上記を参照	131

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 6】

		QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWVRQAPGKGLEWVGR IRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSSGGGSDKTHTCPPEAPEAAGP SVFLFPPKPKDITLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSRREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKITGGTDYNQK FKDRVTMTTRDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGLT VTVSS	
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSRLSEDVAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGQQA VVTQEPSTLVSPGGTVILTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDEADYYCALWYNLWV FGGGTKLTVLGGGSDKTHTCPPEAPEAAGPSVFLFPPKPKDITLMISRTP ETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYITLPPSR EEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGG GGGSGGGGSGGGSDIQTQSPSLSASVGDRTITCRASQDIRSNLWY QQKPGGAVKLLIYYTSLRHSGLVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYF CQQSEKLPRTFGGGTKVEIR	418
	第 3	上記を参照	131
Ly1965	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSRLSEDVAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWVRQAPGKGLEWVGR IRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSSGGGSDKTHTCPPEAPEAAGP SVFLFPPKPKDITLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA	369

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 7】

		KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVTFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG	
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGSGGQA VVTQEPSTLVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITITGAQAEDEADYYCALWYSNLWV FGGGTKLTVLGGGSDKTHITCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVTFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG	423
	第 3	上記を参照	131
Ly1966	第 1	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKRPGQGLEWI GQIWPGDGDTNNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCA RRETTTVGRYYYAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWVRQAPGKGLE WVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGGSDKTHITCPPCPAPE AAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVTFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGQVQLVQSGAEVK KPGASVKVSKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTD YNQKFKDRVTMTIRDTSTAYMELSRLSDDTAVYYCARDLGYFDVWG QGTLVTVSS	235
	第 2	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKRPGQGLEWI GQIWPGDGDTNNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCA	247

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 8】

		RRETTTVGRYYYAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTTFAVLQSSGLYSLSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGG GSQAVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPR GLIGGTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALTTTGAQAEDEADYYCALWYSN LWVFEGGGTKLTVLGGGSDKTHITCPPCAPEAAGPSVTLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD DGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSVMHEALHNRTQKSLSLSPGGG GSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRSNL NWYQQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF ATYFCQQSEKLPRITFGGGTKVEIR	
	第 3	DIQLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDDYDGSYLNWYQQIPGQPPKL LIYDASNLVSGIPRFSGSGSGTDFTLNIHPVEKVDAAATYHCQSTEDPWT FGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLTKADYEEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC	107
	第 1	上記を参照	235
Ly1967	第 2	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISKASGYAFSSYWMNWVKQRPGGLEWT GQIWPQDGDITNYNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSLASEDSAVYFCA RRETTTVGRYYYAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTTFAVLQSSGLYSLSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGG GSQAVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPR GLIGGTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALTTTGAQAEDEADYYCALWYSN LWVFEGGGTKLTVLGGGSDKTHITCPPCAPEAAGPSVTLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD DGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG GSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRSN LNWYQQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF ATYFCQQSEKLPRITFGGGTKVEIR	248
	第 3	上記を参照	107

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 9】

Ly2083	第 1	EVQLVQSGPEVKKPGATVKISCKTSGYTFTEYTIHWVKQAPGKLEWIG NINPNNGGTTYNQKFEDKALTVDKSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAA GWNFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC NVNHHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYN NYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNF GNSYVSWFAYWGQGTLLTVSSGGGGSDKTHICPPCPAPEAAGPSVFLFP PKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKARGQ PREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KITPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKS LSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGG KASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYNNQKFKDRVT MTRDTSISTAYMELSRSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGTLLTVSS	202
	第 2	EVQLVQSGPEVKKPGATVKISCKTSGYTFTEYTIHWVKQAPGKLEWIG NINPNNGGTTYNQKFEDKALTVDKSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAA GWNFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC NVNHHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGG SLTVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRA PWTPARFSGSLLGGKAALITITGAQAEDEADYYCALWYSNLWVEGGGK LTVLGGGGSDKTHICPPCPAPEAAGPSVFLFPKPKDITLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKARGQPREPQVYITLPPSREEMTK NQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKITPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHRTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGG GGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRSNLWYQKPGG AVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQSEK LPRITFGGGTKVEIR	204
	第 3	DIQMTQSPSSLSITSGVDRTLTCKASQDVGTAVDWYQQKPGSPKLLIY WASTRHTGIPSRFSGSGGTDFLTISSLQPEDFADYYCQYNSYPLTFGP GTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC	127
Ly2084	第 1	上記を参照	202

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 0】

	第 2	EVQLVQSGPEVKKPGATVKISCKTSGYTFTEYTIHWVKQAPGKGLEWIG NINPNNGGTTYNQKFEDKATLTVDKSTDTAYMELSSLRSEDYAVYYCAA GWNFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGQAVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKR PWTTPARFSGSLGGAALITGAQAEDYALWYSNLWVFGGGTK LTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTK NQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGGSGG GGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRSNLWYQQKPGG AVKLLIYYTSTRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQSEK LPRTFGGGTKVEIR	205
	第 3	上記を参照	127
Ly2086	第 1	QVQLVESGGGLVKPGESLRSCAASGFTFSDYYMYWVRQAPGKGLEWV AISDGGYYTYYSDIKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLKAEDYAVYYCAR GFPLLRHGAMDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVG RIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDYAVYYC VRHNGFGNSYVSWFAYWGQGTLLTVSSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLVQSGAEVKKPG ASVKVSCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYNYQ KFKDRVTMTTRDTISISTAYMELSRIRSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGT LVTVSS	269
	第 2	QVQLVESGGGLVKPGESLRSCAASGFTFSDYYMYWVRQAPGKGLEWV AISDGGYYTYYSDIKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLKAEDYAVYYCAR GFPLLRHGAMDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL	271

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 1】

Ly2118		GTQTYICNVNHKPSNTKVDDKKEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGGSQ AVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLJ GGTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALTITGAQAEDEADYYCALWYSNLW VFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPEAPEAAGPSVLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLVSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNRFTQKSLSPGGGGGS GGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRSNLW YQKPKGGAVKLLIYYTSLRHSGLVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATY FCQQSEKLPRTFGGGTKVEIR	
	第 3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWYQQKPGQAPKSLIYS ASYVYWDVPSRFGSGASGDTFTLTISVVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGG GTGLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC	114
	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSVYMELSSLRSEDTAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDDKKEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGGSQV QLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMG AIDPKTGGTDYNQKFKDRVTMTTRDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCAR DLGYFDVWGQGLTVTVSSGGGGSDKTHTCPPEAPEAAGPSVLFPPKP KDTLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGVTLKESGPAIVKPTQTLTLTCTFS GFSLSGTGTCVSWIRQPPGKALEWLATICWEDSKGYNPSLKSRLTISKDTS KNQAVLTMTNMDPVDATYYCARREDSGYFWFPYWGQGLTVTVSS	451
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSVYMELSSLRSEDTAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDDKKEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGSGGSDIQ	339

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 2】

		MTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQDIRSNLWYQKPGGAVKLLIYYTSR LHSGVPSRFSGSGSDTYTLTISSLQPEDFATYTCQQSEKLPRTFGGGTKV EIRGGGSDKTHITCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVTV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLT VDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGG SGGGGSNIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCKAGQNVNNYLAWYQKPG KAPKVLIFNANSLQGTGVPSRFSGSGSDTFTLTISSLQPEDFATYTCQQYN SWPTFGGGTKVEIK	
	第 3	上記を参照	131
Ly2121	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGGLEW GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDATVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGGGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGSGGV QLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYIMHWVRQAPGGLEWMG WINPDGGGNYAQKFGQGRVTMTRDTSISTAYMELNRLRSDDTAVYYCA RDQPLGYCTINGVCSYFDYWGQGLTVTVSSGGGGSDKTHITCPPCPAPEA AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVTVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGQVTLKESGPALVKP TQTLTLTCTFSGFSLSTSGTCVSWIRQPPGKALEWLA TICWEDSKGYNPSL KSRLTISKDTSKNQAVLTMINMDPVDATYYCARREDSGYFWFPYWGQ GTLVTVSS	452
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGGLEW GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDATVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGGGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGSGGSDIQ MTQSPSSVSASVGDRTTITCRASQGIYSLAWYQKPGKAPNLLIYFAST LQSGVPSRFSGSGSDTFTLTISSLQPEDFATYYCQANIFPLTFGGGTKV EIKGGGSDKTHITCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVTV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD	344

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 3】

		WLNKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFLLVSKLT VDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNRTQKSLSLSPGGGGGGGGGGGGGG GGGGGGSNIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCKAGQNVNLYAWYQQKPG KAPKVLIFNANSLQGTGPSRFSGSGSGDTFTLTISSLQPEDFATYYCQQYN SWPTFGGGTKVEIK	
	第 3	上記を参照	131
Ly2122	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYVMHWVRQKPGGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMESSLRSEDFAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFLLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG KASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYNNQKFKDRVT MTRDTSISTAYMELSRSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGLTVTVSS	319
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYVMHWVRQKPGGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMESSLRSEDFAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFLLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNRTQKS LSLSPGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG ASQDIRSNLWYQQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGGTDYTLT ISSLPEDFATYECQQSEKLPRTFGGGTKEIR	320
	第 3	上記を参照	131
Ly2125	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYVMHWVRQKPGGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMESSLRSEDFAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC	349

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 4】

		LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWVRQAPGKLEWVGR IRSKYNNYAITYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYQMNSLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSDKTHTCPCPAPEAAGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYTQKS LSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWIGCTYPGNVNTNYNEKFKDRATLT VDTSTAYMELSRISDDTAVYFCTRSHYGLDWNFDVWGQGTITVSS	
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAS IYYGEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGQA VVTQEPSTLSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDEADYYCALWYSNLWV FGGGTKLTVLTKTHTCPCPAPEAAGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSK LTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTTICHASQNIYVWLNWYQKQP GKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQG QTYPTFGGGTKVEIK	403
	第 3	上記を参照	131
Ly2126	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAS IYYGEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWVRQAPGKLEWVGR IRSKYNNYAITYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYQMNSLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGSDKTHCPCPAPEAAGPSVF	350

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 5】

		LFPPKPKDILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHY TQKLSLSLPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASGYFTSYIHVWRQAPGGGLEWIGCIYPGNVNTNRYNEKFKDR ATLTVDTISISTAYMELSRLSDDTAVYFCTRSHYGLDWNFDVWGQGTIV TVSS	
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTSYVMHWVRQKPGGLEW GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAS IYYGEGTYFGVWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGQA VVTQEPSTLSPGGTIVLTCRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDEADYYCALWYSNLWV FGGGTKLTVLGGSDKTHITCPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDILMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSGGSFFL VSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNRFTQKLSLSLPGGGGGSGGG SGGGGGSGGGSDIQMTQSPSSLASVGGDRVITTCASQNIYVWLNWYQ QKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGQTYPYTFGGGTKVEIK	404
	第 3	上記を参照	131
Ly2127	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTSYVMHWVRQKPGGLEW GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAS IYYGEGTYFGVWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWVRQAPGKLEWVGR IRSKYNNTATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCV RHGNGNSYVSWFAYWGQGTIVTVSSGGGSDKTHITCPCPAPEAAGPS VFLFPPKPKDILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNH	351

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 6】

		YTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGQVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWIGCIYPGNVNTNYNEKFKD RATLTVDTSTAYMELSRLRSDDTAVYFCTRSHYGLDWNFDVWGQGT TVTVSS	
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGQA VVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCRSSITGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDEADYYCALWYSNLWV FGGGKTLTVLGGGSDKTHITPCPAPEAAAGPSVFLFPPKPKDILMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLSCAVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTIPVLDSDGSFF LVSKLTVDKSRWQQGNVFTSCVMHEALHNRTQKSLSLSPGGGGSGGG GGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCHASQNIYVWLNWY QQKPKGAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQGQTYPYTFGGGKVEIK	405
	第 3	上記を参照	131
Ly2128	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWRQAPGKGLEWVGR IRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDVAVYYCV RHGNGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGSGDKTHITPCPAPEAAAGP SVFLFPPKPKDILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTIPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFTSCVMHEALHN HYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGQVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWIGCIYPGNVNTNYNEKFK DRATLTVDTSTAYMELSRLRSDDTAVYFCTRSHYGLDWNFDVWGQGT TVTVSS	346

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 7】

Ly2129	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWJ GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGGSQA VVTQEPSTLVSPGGITVLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDADYYCALWYSNLWV FGGGTKLTVLGGGSDKTHITCPPCAPEAAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKSKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLSCAVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHREALHNRFTQKSLSLSPGGGGSGG GGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRTITCHASQNIYVWLNWY QKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQGQTYPTFTGGGTVKVEIK	400
	第 3	上記を参照	131
	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWJ GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGSGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSTYAMNWVRQAPGKLEWVGR IRSKYNNYAATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDVAVYYCV RHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGSDKTHITCPPCAPEA AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGQVQLVQSGAEVKK PGASVKVSCKASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWIGCIYPGNVNTNYNE KFKDRATLTVDTISSTAYMELSLRSDDTAVYFCTRSHYGLDWNEDVWG QGTTITVTVSS	352
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWJ GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG	406

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 8】

		TQTYICNVNHHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGGSQA VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDEADYYCALWYSNLWV EGGGTKLTVLGGGSGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYIT LPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSD DGSEFLLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRTQKSLSLSPGGGG SGGGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTTICHASQNIYVW LNWYQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQGGQTYPTFGGGTKVEIK	
	第 3	上記を参照	131
Ly2130	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSYMELSSLRSEDYAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWQGGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWVRQAPGKGLEWVGR IRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYVWFAYWQGGLTVTVSSGGGGSGGGSGDKTHTCPPCPAP EAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSQVQLVQSGAE VKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWIGCIYPGNVNTN YNEKFKDRATLTVDTISISTAYMELSRLRSDDTAVYFCTRSHYGLDWNFD VWQGQTTTVTVSS	353
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSYMELSSLRSEDYAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWQGGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGGSQA VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDEADYYCALWYSNLWV EGGGTKLTVLGGGSGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTL	407

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 9】

Ly2131		MISRTPETVCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNRTQKSLSLSPGGGGGGGGGGGGGGSDIQMTQSPSSLASVVGDRVTITICHASQNIYVWLNWYQQKPKGAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLQPEDEATYYCQQGQTYPTYTFGGGKVEIK	
	第 3	上記を参照	131
	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWIGYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCASIYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTIKVDKKEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWVRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSDKTHITCPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETVCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYHHWVRQAPGQGLEWIGCIYPGNVNTNYNEKFKDRATLTVDTSISTAYMELSRLSDDTAVYFCTRSHYGLDWNFDVWGQGTITVTVSS	354
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWIGYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCASIYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTIKVDKKEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSQAVVTQEPSTVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDADYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGSGGGSGDKTHITCPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETVCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNRTQKS	408

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 2 0】

		LSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCH ASQNIYVWLNWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQGQTYPTYFGGGTKVEIK	
	第 3	上記を参照	131
Ly2132	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDATVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWVRQAPGKGLEWVGR IRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCV RHGFGNSYVWFAYWGQGLTVTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGP SVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMEALHN HYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWIGCIYPGNVNTNNEYKDRATL TVDTISISTAYMELSRISDDTAVYFCIRSHYGLDWNFDVWGQGTITVTS S	355
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDATVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGGSGQA VVTQEPSTLVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARESGSLGGKAALTITGAQAEDEADYYCALWYSNLWV FGGGITKLTVLGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDITLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMEALHNRTQKSLSLSPGGGGSGGG GGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQNIYVWLNWYQQKPG KAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQ TYPTYFGGGTKVEIK	409

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 2 1】

	第 3	上記を参照	131
Ly2133	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYVMHWVRQKPGGLEWIGYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYIQMNSLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPKPKDITLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASG YFTTSYYIHVWRQAPGQGLEWIGCIYPGNVNTNYNEKFKDRATLIVDTISI STAYMELSLRSDDTAVYFCTRSHYGLDWNFDVWGQGTITVTVSS	356
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYVMHWVRQKPGGLEWIGYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGGQA VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSTSGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDADYYCALWYSNLWV FGGGTLKTLVGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPKPKDITLMISRTP EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSR EEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRTQKSLSLSPGGGGSGGG GGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITICHASQNIYVWLNWYQKPGKAPKL LIYKASNLHTGVPSRFSGSGSDFTLTISLQPEDEATYYCQQGQTYPYT FGGGTKVEIK	410
	第 3	上記を参照	131
Ly2134	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYVMHWVRQKPGGLEWIGYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYIQMNSLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPKPKDITLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASG YFTTSYYIHVWRQAPGQGLEWIGCIYPGNVNTNYNEKFKDRATLIVDTISI STAYMELSLRSDDTAVYFCTRSHYGLDWNFDVWGQGTITVTVSS	357

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 2 2】

		LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSTYAMNWVRQAPGKLEWVGR IRSKYNNYAITYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGSDKTHTCPPCAPEAAAGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGGGGGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSY YIHWWVRQAPGQGLEWIGCIYPGNVNTNYNEKFKDRATLTVDTSISTAYM ELSRISRDDTAVYFCTRSHYGLDWNFDVWGQGTITVTVSS	
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSA VVTQEPSTLVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAAPRLIG GTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDEADYYCALWYSNLWV FGGGTKLTVLGGGSDKTHTCPPCAPEAAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP ETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNRTQKSLSLSPGGGGGSDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQNIYVWLNWYQKPKGAPKLLIYKA SNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQITPYTFGGGT KVEIK	411
	第 3	上記を参照	131
Ly2135	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSTYAMNWVRQAPGKLEWVGR IRSKYNNYAITYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGSDKTHTCPPCAPEAAAGP	358

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 2 3】

		SVFLFPPKPKDILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA. KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFTSCSVMHIALHN HYTQKLSLSLSPGDKTHTCPPCPGGGGSGGGSGGGGSGVQLVQSGAEVK KPGASVKVCKASGYFTFSYIHVWRQAPGQGLEWIGCIYPGNVNTNYN EKFKDRATLTVDTSTAYMELSRLRSDDTAVYFCTRSHYGLDWNFDVW GQGTTIVVSS	
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYFTFSYVMHWVRQKPGQGLEW GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLG TQTYICNVNHPKPSNTKVDKKEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGSGQA VVTQEPSTVSPGGTIVTLTCRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITITGAQAEADYYCALWYSLWV FGGGTKLTVLGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDILMISRT EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHIALHNRFTQKLSLSLSPGDKTHTCP PCPGGGGGSGGGSGGGSDIQTQSPSSLSASVGDRTITCHASQNIYVW LNWYQQKPKGAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDF ATYYCQGGQTYPTFGGGTKVEIK	412
	第 3	上記を参照	131
Ly2136	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYFTFSYVMHWVRQKPGQGLEW GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLG TQTYICNVNHPKPSNTKVDKKEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGSGGG GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTA VYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGGSDKTHTCPPCPAP EAAGPSVFLFPPKPKDILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV	396

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 2 4】

		HEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSQVLVQSGAE VKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWIGCIYPGNVNTN YNEKFKDRATLTVDTISISTAYMELSRSDDTAVYFCTRSHYGLDWNFD VWGQGITTVTVSS	
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDVAVYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGITLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQIYICNVNHPKPSNTKVDKKEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGSGGG GGSQAVVTQEPSTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTISNYANWVQKPGQAP RGLIGITNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGGAQAEDEADYYCALWYS NLWVFGGGITKLTVLGGGSDKTHTCPPCAPEAAGPSVFLFPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVL DSGGSFTLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNRTQKSLSLSPGG GGSGGGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTHASQNIYV WLNWVQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQGQTYPTFGGGTKVEIK	398
	第 3	上記を参照	131
Ly2137	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDVAVYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGITLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQIYICNVNHPKPSNTKVDKKEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESG GGVLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYN NYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDVAVYYCVRHGNF GNSYVSWFAFWGQGITLVTVSSGGGGSDKTHTCPPCAPEAAGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSGGSFTLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKS LSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWIGCIYPGNVNTNNEKFKDRATLT VDTISISTAYMELSRSDDTAVYFCTRSHYGLDWNFDVWGQGITTVTVSS	336

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 2 5】

Ly2138	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWIGYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDYAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGQAVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKR APWTPARFSGSLGGKAALTTGAQAEDYCYCALWYSNLTWVGTT KLTVLGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSL SCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTITPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQ QGNVFSCVMHEALHNRTQKSLSLSPGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSP SSLASVGDRTITCHASQNIYVWLNWYQKPKGAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQTYPTYFGGGTKVEIK	456
	第 3	上記を参照	131
	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWIGYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDYAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGQAVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKR APWTPARFSGSLGGKAALTTGAQAEDYCYCALWYSNLTWVGTT KLTVLGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSL SCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTITPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQ QGNVFSCVMHEALHNRTQKSLSLSPGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSP SSLASVGDRTITCHASQNIYVWLNWYQKPKGAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQTYPTYFGGGTKVEIK	334
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWIGYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDYAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGQAVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKR APWTPARFSGSLGGKAALTTGAQAEDYCYCALWYSNLTWVGTT KLTVLGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSL SCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTITPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQ QGNVFSCVMHEALHNRTQKSLSLSPGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSP SSLASVGDRTITCHASQNIYVWLNWYQKPKGAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQTYPTYFGGGTKVEIK	458

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 2 6】

		PGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPA RFSGSLLGGKAALTTTGAQAEDEADYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLG GGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRITPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDK SRWQQGNVSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGG GGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTTICHASQNIYVWLNWYQKPKGAPK LLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQGGQTYPY TFGGGTKEVEIK	
	第 3	上記を参照	131
Ly2139	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSVYMELSSLRSEDTAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKLEWVGRIIRSKYNNYATYYADSV KGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDAVYYCVRHGFNGSYVSWFAY WGQGLTVTVSSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGS GGGGSGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSY IHWVRQAPGQGLEWIGCIYPGNVNTNYNEKFKDRATLTVDTSTAYME LSRLRSDDTAVYFCTRSYGLDWNFDVWGQGLTVTVSS	332
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSVYMELSSLRSEDTAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCGGGGQAVVTQEPSTVSPGGTV TLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGS LLGGKAALTTTGAQAEDEADYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRITPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVK	460

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 2 7】

		GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMEALHNRFQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDI QMTQSPSSLASVGDRTTICHASQNIYVWLNWYQQKPGKAPKLLIYKA SNLHTGVPSRFSGSGGTDFLTITSSLPEDFATYYCQGGQTYPTFGGGT KVEIK	
	第 3	上記を参照	131
Ly2145	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMESSLRSEDYAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKLEWVGR IRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCV RHGNGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGSDKTHICPPCPAPEAAGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHN HYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLVQSGAEVVKPGA SVKVSCKASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWIGSIYPGNVNTNYAQKFQ GRATLTVDTISITAYMELSRLRSDDTAVYYCTRSHYGLDWNFDVWGKG ITVTVSS	347
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMESSLRSEDYAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGGQA VVTQEPSLTVSPGGITVLTCSRSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDEADYYCALWYSLWV FGGTIKLTVLGGGSDKTHICPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP ETCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYITLPPSR EEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNRFQKSLSLSPGGGGSGGG GGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRTTICQASQNIYVWLNWY QQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGGTDFLTITSSLPEDIATYY	401

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 2 8】

		CQQGQTYPYIFGQGTKLEIK	
	第 3	上記を参照	131
Ly2146	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTVYMESSLRSEDYAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGSGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWVRQAPGKLEWVGR IRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDYAVYYCV RHGNFGNSYVWFAYWGQGLTVTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGP SVFLFPPKPKDILMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVSMHEALHN HVTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLQESGPGLVKPSSET LSLTCTVSGGSSYYWWSIRQPPGKGLEWIGYIYYSGITHYNPSLKSRTVI SVDTSKIQFSLKLSVTAADYAVYYCARWGVRRDYYYYYGMVDVWGQGT TVTVSS	348
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTVYMESSLRSEDYAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGSGGQA VVTQEPSTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDYALWYSLWV FGGGTLTVLGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDILMISRTI PTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI EEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCVSMHEALHNRTQKSLSLSPGGGGSGGG GGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYY CQQYGSPWTFGQGTKVEIK	402
	第 3	上記を参照	131
Ly2147	第 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYWLHWVRQAPGKLEWV	192

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 2 9】

		GMIDPSNSDTRFNPFKDRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA TYRSYVITPLDYWGQGLVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGGGGGGGGGGGGGGGG GSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFAMSWVRQAPGKGLEW VSTISASGGRTFYADSVKGRITISRDN SKNTLFLQMNGLRAEDTAVYYCA KEGSFGEVDPWGGGLVTVSSGGGGSDKTHITCPPAPELLGGPDVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPPEEKISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKITPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMIHEALHNHYT QKSLSLSPGK	
	第 2	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWI GHIIYSGNTNYPNLSKRLTISIDTSKIQFSLKSSVTAADTAIYYCVRDR VTGAFDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTWNSGALTSQGVHITPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGGGGGGGGGGGGGGGSSYEMTQP PSVSVSPGQTARITCSGDALPKKYAYWYQKSGQAPVIYIEDNKRPSGI PERFSGSSSGTMATLTISGAQVEDEADYYCYSTIDISGNHWVFGGGTELTV LGGGGSDKTHITCPPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPPEEKISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKITPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVSCSVMIHEALHNRTQKSLSLSPGK	221
	第 3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKSSQSLLYTSSQKNYLAWYQQKPGKAP KLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFITISSLQPEDFATYYCQYYAYP WTFGQGTKVEIKSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSQGVHITPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSC	116
	第 4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYD ASNLETGVPSRFSGSGSGTDFITISSLQPEDATYFCQHFHDLPLAFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC	117
Ly2148	第 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYWLHWVRQAPGKLEWV	191

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 3 0】

		GMIDPSNSDTRFNPNFKDRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA TYRSYVTPLDYWGQGLVTVSSASVAAPSVEIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHTCPPCPAPELLGGPD VFLFPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKITTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGKGGGSGGGSGGGSGGGGSEVQLLESGLVQPGGS LRISCAASGFTFSNFAMSWVRQAPGKGLEWVSTISASGGRTFYADSVKG RITISRDNSKNTLFLQMNGLRAEDTAVYYCAKEGSFGEVDPWGQGLV TVSS	
	第 2	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWI GHIYYSGNTNYPNLSRLTISIDTSKTFQSLKLSSTVAADTAIYYCVRDR VTGAFDIWGGGTMTVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTYSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKD TLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREP QVYITLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKITPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNRTIQKSLSLSP GKGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSSYEMTQPPSVSVSPGQTARITCSGDAL PKKYAYWYQQKSGQAPVLIYEDNKRPSGIPERFSGSSSGTMATLTISGA QVEDEADYYCYSTDISGNHWVFVGGGTELTVL	220
	第 3	上記を参照	116
	第 4	上記を参照	117
I,y2157	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMEISLRSSEDTAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTYSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLISCAASGFTFTSYAMNWVRQAPGKGLEWVGR IRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLEP PKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE	370

10

20

30

40

50

10

20

【表 2 1 - 3 2】

		DRVMTMRDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGLTVTVSS	
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWIGYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDYAVYYCASIIYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDEADYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSLSASVGDRTITCRASQDIRSNLWYQQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQSEKLPRTFGGGTKVEIR	425
	第 3	上記を参照	131
Lx2159	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWIGYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDYAVYYCASIIYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWVRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDYAVYYCVRHGNTFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYNNQKFKDRVMTMRDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGLTVTVSS	372
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWIGYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDYAVYYCASIIYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWVRQAPGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDYAVYYCVRHGNTFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYNNQKFKDRVMTMRDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGLTVTVSS	426

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 3 3】

		GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDТАVYYCAS IYYGYEGTYFGVWQGTLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGGSQA VVQTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALTTTGAQAEDEADYYCALWYSNLWV FGGGTKLTVLGGGSDKTHTCPPCAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLSCAVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFF LVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGSGSG GGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGGDRVTTICRASQDIRSNLNWYQ QKPGGAVKLLIYYTSLRHSGLVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFC QQSEKLPRTFGGGTKVEIR	
	第 3	上記を参照	131
Ly2160	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDТАVYYCAS IYYGYEGTYFGVWQGTLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGR IRSKYNNYAITYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDТАVYYCV RHGNFGNSYYSWFAFYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSDKTHTCPPCAPEA AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGGSGVQLVQSGAEVKK PGASVKVSCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDY NQKFKDRVTMTTRDTSISTAYMELSRLRSDDТАVYYCARDLGYPFVWGQ GTLVTVSS	373
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDТАVYYCAS IYYGYEGTYFGVWQGTLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGGSQA	427

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 3 4】

		VVTQEPSLTVSPGGTVILTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDEADYYCALWYSNLWV FGGGTKLTVLGGGSGGGSDKTHTCPPCAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD DGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNRTQKSLSPGGGG GSGGGSGGGSGGGSDIQTSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRSNL NWWYQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF ATYFCQQSEKLPRITFGGGTKVEIR	
	第 3	上記を参照	131
Ly216I	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGGLEW GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSVYMELSLRSEDYAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWVRQAPGKGLEWVGR IRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYQMNSLKTEDTAVYYCV RHGNEGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSDKTHTCPPCAP EAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCVM HEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLVQSGAE VKKPGASVKVSCKASGYTFTAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGG TDYNQKFKDRVTMTSDTSISTAYMELSLRSDDTAVYYCARDLGYFDV WGQGLTVTVSS	374
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGGLEW GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSVYMELSLRSEDYAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGGQA VVTQEPSLTVSPGGTVILTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDEADYYCALWYSNLWV FGGGTKLTVLGGGSGGGSGGSDKTHTCPPCAPEAAGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST	428

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 3 5】

		YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMITKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSGSEFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCVSMHEALHNRTQKSLSLSPGG GGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTTICRASQDIRS NLNWWYQQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPE DFATYFCQQSEKLPRITFGGGTKVEIR	
	第 3	上記を参照	131
Ly2162	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWVRQAPGKLEWVGR IRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYQMNSLKTEDTAVYYCV RHGNGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGSGGGSGGGSGGSDKTHITCP PCPAPEAAGPSVFLPPKPKDTLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMITKNQVSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSQVQLVQ SGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDP KTGGTDYNQKFKDRVTMTTRDTSISTAYMELSRISDDTAVYYCARDLG YFDVWGQGLTVTVSS	375
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGGQA VVTQEPSTLVSPGGTVTLTCRSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGIG GTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALTTTGAQAEDADYYCALWYNLWV FGGGTKLTVLGGGSGGGSGGGSGGSDKTHITCPPCPAPEAAGPSVFLPP KPKDTLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMITKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCVSMHEALHNRTQKS LSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTTICR	429

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 3 6】

		ASQDIRSNLNWYQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGGTDYTLT ISSLQPEDFATYFCQQSEKLPRTFGGGKVEIR	
	第 3	上記を参照	131
Ly2163	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWJ GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDIAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGGQTLVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWVRQAPGKLEWVGR IRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDIAVYYCV RHGNFQNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGSDKTHITCPCPAPEAAGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTIPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFTSCVMHEALHN HYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYNQKFKDRV TMTTRDTSISTAYMELSLRSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGLTVTVSS	376
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWJ GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDIAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGGQTLVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGA VVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDEADYYCALWYSNLWV FGGGTKLTVLGGGSDKTHITCPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSR EEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTIPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVFTSCVMHEALHNRTQKSLSLSPGGGGSGGG GGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRSNLNWYQKPGG AVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGGTDYTLTISLQPEDFATYFCQQSEK LPRTFGGGKVEIR	430
	第 3	上記を参照	131
Ly2164	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWJ	377

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 3 7】

		GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDYAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGGGGGGGGGGGGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGR IRSKYNNYATYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCV RHGNGFNSYVSWFAYWGQGLVTVSSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHN HYTQKSLSLSPGGGGGGGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASG YTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYNQKFKDRVTMTTRD TSISTAYMELSLRSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGLVTVSS	
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDYAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGGGGGGGGGGGGGGQA VVTQEPSTVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDEADYYCALWYSNLWV FGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGGGGG GGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTTICRASQDIRSNLWYQKPGGAVKLL IYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYTCQQSEKLPRITG GGTKVEIR	431
	第 3	上記を参照	131
Ly2165	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDYAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGGGGGGGGGGGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGR	378

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 3 8】

		IRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGSDKTHTCPPEAPEAAGP SVFLFPPKPKDITLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMEALHN HYTQKSLSLSPGGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFAGF EMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYNQKFKDRVIMTRDTSISTA YMELSRLRSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGLTVTVSS	
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTSYVMHWVRQKPGGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSRLRSEDVAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGQA VVTQEPSLTVSPGGITVLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLIGGKAALITGAQAEDYDYCALWYSNLWV FGGGTKLTVLGGGSDKTHTCPPEAPEAAGPSVFLFPPKPKDITLMISRTP EVTCCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMEALHNRFITQKSLSLSPGGGGGSDI QMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDIRSNLWYQKPGGAVKLLIYYTS RLHSGVPSRISGSGSGTDYTLTISSSLQPEDFATYFCQQSEKLPRTFGGGTK VEIR	432
	第 3	上記を参照	131
Ly2166	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTSYVMHWVRQKPGGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSRLRSEDVAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWRQAPGKLEWVGR IRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGSDKTHTCPPEAPEAAGP SVFLFPPKPKDITLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG	379

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 3 9】

第 2	第 2	QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHN HYTQKSLSLSPGDKTHTCPPCGGGSGGGSGGGSGVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTD YNQKFKDRVTMTSDTSISTAYMELSLRSDDTAVYYCARDLGYFDVWG QGTLVTVSS	433
		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDYAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGSGQA VVTQEPSTLVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLGKAALITGAQAEDEADYYCALWYSNLWV FGGGTKLTVLGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLPPPKDILMISRT EVTCTVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYITLPPSR EEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNRTQKSLSLSPGDKTHTCP PCGGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRSNL NWYQQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISLQPEDF ATYFCQQSEKLPRTFGGGTKVEIR	
		第 3 上記を参照	
Ly2167	第 1	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGQGLEWI GQIWPGDGDTNYNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSASEDSAVYFCA RRETTITVGRYYYAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWVRQAPGKGLE WVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTILVTVSSDKTHTCPPCPAPEAAGPS VFLPPPKDILMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI KAKGQPREPQVYITLPPSRREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNH YTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYNQKF KDRVTMTSDTSISTAYMELSLRSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGTILV	240

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 4 0】

Ly2168	第 2	TVSS	253
		QVQLQSQGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPQGGLWEI GQIWPGDGDTNNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCA RRETTTVGRYYYAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGG GSQAVVTQEPLTVSPGGTVITCRSSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPR GLIGGTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALHTGAQAEDEADYYCALWYSN LWVFGGGTKLTVLDTHTCPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPE VTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKSKAKGQPREPQVYITLPPSRE EMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LVSKLTVDKSRWQQGNVFSVMHEALHNRTQKSLSLSPGGGGSGGG GGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRTTTCRASQDIRSNLNWYQ QKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFC QQSEKLPRTFGGGTKVEIR	
		第 3 上記を参照	
Ly2168	第 1	QVQLQSQGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPQGGLWEI GQIWPGDGDTNNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCA RRETTTVGRYYYAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWVRQAPGKGLE WVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTITVTVSSGSDKTHITCPCPAPEAA GPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGAEVKKP GASVKVSKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYN QKFKDRVTMTSDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQG TITVTVSS	241
		第 2 QVQLQSQGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPQGGLWEI GQIWPGDGDTNNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCA	
	第 2		254

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 4 1】

		RRETTTVGRYYYAMDYWGQTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGSGGG GSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPR GLIGGINKRAPWTPARFSGSLGGKAALITITGAQAEDEADYYCALWYSN LWVFGGGTKLTVLGGSDKHTCPCPAPEAAAGPSVFLFPPKPKDILMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGGS GGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDIRSNLNW YQQKPGGAVKLLIYYTSLRHSKGPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATY FCQQSEKLPRTFGGGTKVEIR	
	第 3	上記を参照	107
Ly2169	第 1	QVQLQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPQGLEWI GQIWPGDGDTNNGKFKGKATLTADSSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCA RRETTTVGRYYYAMDYWGQTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKGLE WVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTILVTVSSGGGSDKHTCPCPAPEA AGPSVFLFPPKPKDILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGQVQLVQSGAEVKK PGASVKVCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDY NQKFKDRVTMTTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDLGYTQVWGQ GTLVTVSS	242
	第 2	QVQLQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPQGLEWI GQIWPGDGDTNNGKFKGKATLTADSSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCA RRETTTVGRYYYAMDYWGQTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGSGGG GSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPR	255

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 4 2】

		GLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAAITITGAQAEDEADYYCALWYSN LWVFGGGTKLTVLGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLSCAVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTITPPVLDSD GSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNRTQKSLSLSPGGGGG SGGGSGGGSGGGGGSDIQTQSPSSLASVGDRTITCRASQDIRSNLN WYQQKPGGAVKLLIYYTSSLRHSGLVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAT YFCQQSEKLPRITFGGGTKVEIR	
	第 3	上記を参照	107
Ly2170	第 1	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPQGGLWEI GQIWPGDGDTNNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLAEDSAVYFCA RRETTTVGRYYYAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWVRQAPGKGLE WVGIRISKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYIQMNSLKTEDTAV YYCVRHGNGNSYVSWFAYWGQGTITVTVSSGGGSGGGGSDKTHTCPPCP APEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLVCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTITPPVLDSDGSFELYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCV MHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGA EVKKPGASVKVCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTG GTDYNQKFKDRVTMTTRDTSISTAYMELSLRSDDTAVYYCARDLGYFD VWGQGTITVTVSS	243
	第 2	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPQGGLWEI GQIWPGDGDTNNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLAEDSAVYFCA RRETTTVGRYYYAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGG GSQAVVTQEPSTLVSPGGITVLTCSRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPR GLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAAITITGAQAEDEADYYCALWYSN LWVFGGGTKLTVLGGGSGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP	256

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 4 3】

		QVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRTVITCRASQDI RSNLWYQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQSEKLPRTFGGGKVEIR	
	第 3	上記を参照	107
I,y2171	第 1	QVQLQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPQGLEWIGQIWPGDGDTNNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCA RRETITTVGRYYYAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVEPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSTYAMNWVRQAPGKGLE WVGRIIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSDKTHICPP CPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTIKAKGQPRPEQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFC S VMHEALHNIHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGGQVQLVQSG AEVKKPGASVKVSKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKT GGDYDYNQKFKDRVIMTRDTSISTAYMELSRLLSDDTAVYYCARDLGYF DVWGQGTLVTVSS	244
	第 2	QVQLQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPQGLEWIGQIWPGDGDTNNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCA RRETITTVGRYYYAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVEPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGG GSGQAVVTQEPSTLVSPGGITVTLICRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPR GLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALTITGAQAEDEADYYCALWYSN LWFVGGGKLTIVLGGGGSGGGGSDKTHICPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRTVITCRASQDI RSNLWYQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGGTDYTLTISS	257

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 4 4】

		LQPEDFATYFCQSEKLPRITFGGGTKVEIR	
	第 3	上記を参照	107
Ly2172	第 1	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPQGLEWI GQIWPGDGDTNNGKFKGKATLTADSSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCA RRETTTVGRYYYAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYSLSVVTVP SSSLTGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWVRQAPGKGLE WVGRIIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYQMNSLKTEDTAV YYCVRHIGNEFNSYVSWFAYWGQGTITVTVSSGGGSGGGSGGGSGGSDK THTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLVCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVTFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGQV QLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYITAGFEMHWVRQAPGQGLEWMG AIDPKTGGTDYQKFKDRVTMTIRDTSTAYMELSRLSDDTAVYYCAR DLGYFDVWGQGTITVTVSS	245
	第 2	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPQGLEWI GQIWPGDGDTNNGKFKGKATLTADSSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCA RRETTTVGRYYYAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYSLSVVTVP SSSLTGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGG GSQAVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPR GLIGGTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGQAQAEADYYCALWYSN LWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGSGGGSGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFL FPPKPKDITLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVTFSCSVMEALHNRTQ KSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQTQSPSSLSASVGDRTIT CRASQDIRSNLWVYQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGGTDTYT LTISSLQPEDFATYFCQSEKLPRITFGGGTKVEIR	258
	第 3	上記を参照	107
Ly2278	第 1	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPQGLEWI	234

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 4 5】

		GQIWPGDGDNTYNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCA RRETTTVGRYYYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTSTYAMNWVRQAPGKGLE WVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAV YYCVRHIGNFGNSYVSWFAYWGQGTTLTVSSGGGGSDKTHTCPPCPAPE AAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPG	
	第 2	QVQLVQSGAELVRPSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKRPGQGLEWI GQIWPGDGDNTYNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCA RRETTTVGRYYYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGG GSQAVVTQEPSTLTPGGTTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPR GLIGGINKRAPWTPARFSGSLGGKAALTITGAQAEDEADYYCALWYSN LWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD GSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRTQKSLSLSPG	246
	第 3	上記を参照	107
Ly2279	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGSGQV QLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMG WINPDSGGTNYAQKFQGRVTMTTRDTSTAYMELNRLRSDDTAVYYCA RDQPLGYCTNGVCSYFDYWGQGTTLTVSSGGGGSDKTHTCPPCPAPEA AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE	450

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 4 6】

		SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVSMHEA LHNHYTQKSLSLSPG	
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTSYVMHWVRQKPGQGLEW GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMESSLRSEDATVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGSDIQ MTQSPSSVSASVGDRTTTCRASQGIYSWLAWYQQKPGKAPNLLIYTAST LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQANIFPLTFGGGTKV EIKGGGSDKTHITCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSQVSMHEALHNRTQKSLSLSPG	343
	第 3	上記を参照	131
Ly2280	第 1	QVTLKESGPALVKPTQLTLCTFSGFSLSTSGTCVSWIRQPPGKALEWL ATICWEDSKGYNPSLKSRLTISKDTSKNQAVLMTNMDPVDATYYCAR REDSGYFWFPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGSDIQ LVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTSYVMHWVRQKPGQGLEWGMG WINPDSSGGINYAQKFQGRVTMTTRDTSISTAYMELNRLRSDDTAVYYCA RDQPLGYCTNGVCSYFDYWGQGLTVTVSSGGGSDKTHITCPPCPAPEA AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVSMHEA LHNHYTQKSLSLSPG	503
	第 2	QVTLKESGPALVKPTQLTLCTFSGFSLSTSGTCVSWIRQPPGKALEWL ATICWEDSKGYNPSLKSRLTISKDTSKNQAVLMTNMDPVDATYYCAR REDSGYFWFPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGSDIQ MTQSPSSVSASVGDRTTTCRASQGIYSWLAWYQQKPGKAPNLLIYTAST LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQANIFPLTFGGGTKV	489

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 4 7】

		EIKGGGSDKIHTCPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDILMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLT VDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNRFTQKSLSLSPG	
	第 3	NIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCKAGQNVNNYLAWYQQKPKGAPKVLIF NANSLQGTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYCYQQYNWPTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC	207
Ly2281	第 1	QVTLKESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGTCVSWIRQPPGKALEWL ATICWEDSKGYNPSLSRLTISKDTSKNQAVLTMNMDPVDATYYCAR REDSGYFWFPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQ LVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFAGFEMHWRQAPGGLEWMGA IDPKTGGTDYNNQKFKDRVTMTTRDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCARD LGYPFVWGQGLTVTVSSGGGSDKIHTCPCPAPEAAGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNRFTQKSLSL SPG	502
	第 2	QVTLKESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGTCVSWIRQPPGKALEWL ATICWEDSKGYNPSLSRLTISKDTSKNQAVLTMNMDPVDATYYCAR REDSGYFWFPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDIRSNLWYQQKPGGAVKLLIYYTSR LHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQSEKLPRTFGGGTKV EIRGGGSDKIHTCPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDILMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLT VDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNRFTQKSLSLSPG	481

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 4 8】

	第 3	上記を参照	207
Ly2288	第 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNVYASGMHWVRQAPGKGLEW VAKIYPDSDYTYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYC SRDSSFYYVYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFITSTYAMNHWVRQAPGKGLEW VGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVY YCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGSDKTHTCPPCAPEA AGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVSMHEA LHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGAEVKK PGASVKVSCASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDY NQKFKDRVTIMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQ GTLTVTVSS	156
	第 2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNVYASGMHWVRQAPGKGLEW VAKIYPDSDYTYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYC SRDSSFYYVYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGG SQAVVTQEPSTVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRG LIGGTINKRAPWTPARFSGSLGGKAALTITGAQAEDEADYCALWYSNL WVTGGGTLTVLGGGSDKTHTCPPCAPEAAGPSVFLFPPKPKDITLMIS RTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD GSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSQVSMHEALHNRTQKSLSLSPGGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRTVITCRASQDIRSNLN WYQQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAT YFCQQSEKLPRITFGGGTKVEIR	158
	第 3	DIQMTQSPSSLASVGDRTVITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS AYFLYSGVPSRFSGSRSGTDFLTITISLQPEDFATYYCQQYSRYSPVTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ	124

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 4 9】

		GLSSPVTKSFNRGEC	
Ly2295	第 1	QVTLKESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGTCVSWIRQPPGKALEWL ATICWEDSKGYNPSLSKRLTISKDTSKNQAVLTMNMDPVDATYYCAR REDSGYFWFPYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQ LVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFAGFEMHWVRQAPQGLEWMGA IDPKTGGTDYNQKFKDRVTMTDRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARD LGYYFDVWGQGLVTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSEFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSL SPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWIGYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSD KSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASIIYGYEGTYFGVWGQGLVTVSS	504
	第 2	QVTLKESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGTCVSWIRQPPGKALEWL ATICWEDSKGYNPSLSKRLTISKDTSKNQAVLTMNMDPVDATYYCAR REDSGYFWFPYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGDIQ MTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRSNLWYQQKPGGAVKLLIYYTSR LHSGVPSRFSGSGSDTYLTISSLPEDFATYFCQQSEKLPRTFGGGTKV EIRGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFLYSKLT VDKSRWQQGNVFCVMHEALHNRTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGG GSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSVSYMHWYQQKPGQAP RPWTYATSNLASGIPARFSGSRSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQWSSNT LTFGGGTKVEIK	483
	第 3	上記を参照	207
Ly2298	第 1	QVTLKESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGTCVSWIRQPPGKALEWL ATICWEDSKGYNPSLSKRLTISKDTSKNQAVLTMNMDPVDATYYCAR REDSGYFWFPYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL	505

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 5 0】

		VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGT QTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGSGVQ LVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYMHVVRQAPGGGLEWMG WINPDSGGTNYAQKFQGRVTMTTRDTSTAYMELNRLRSDDTAVYYCA RDQPLGYCTNGVCSYFDYWGQGLTVTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPEA AGPSVFLFPPKPKDILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTITPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVSMHEA LHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLVQSGAEVKK PGASVKVSCKASGYTFTSYVMHVVRQKPGGLEWIGYINPYNEGTESTD KEKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASIYGYEGTYFGVW GQGLTVTVSS	
	第 2	QVTLKESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGTCVSWIRPPGKALEWL ATICWEDSKGYNPSLKSRLTISKDTSKNQAVLTMTNMDPVDATYYCAR REDSGYFWFPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGT QTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGSGGSDIQ MTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGIYSWLAWYQQKPGKAPNLLIYTAST LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQANIFPLTFGGGTKV EIKGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDILMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTITPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSQSVSMHEALHNRTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGG SGGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSYMHVYQQKPGQAP RPWTYATSNLASGIPARFSGSRSGTDYTLTISLSEPEDFAYYYCQWSSNT LTFGGGTKVEIK	490
	第 3	上記を参照	207
Ly2307	第 1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYIHVVRQAPGGGLEWI GWITPGDGNITKYNKFKGRATLTADTSTAYLESLRSEDTAVYYCA RDSYSNYYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGT QTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYGGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ	199

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 5 1】

		PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKS LSLSPGK	
	第 2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYFTSYNMHWVRQAPGKGLEWV GAIYPGNGDTSYNQKFKGRFTISVDKSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RVVYYNSYWFYFDVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPPKDITLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTIPTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHY TQKSLSLSPGK	190
	第 3	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPP KLLIYWASTRESGVPRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSFILR TFGGGTVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC	129
	第 4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYMHWYQQKPGKAPKPLIYAP SNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQWSENPFTFGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC	126
Ly2309	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSYSWINWVRQAPGQGLEW MGRIFPGDGDIDYNGKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARNVFDGYWLVYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVEDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKS LSLSPGK	468
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSYSWINWVRQAPGQGLEW MGRIFPGDGDIDYNGKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC	467

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 5 2】

		ARNVFDGYWLVYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVEDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHPKPSNTKVDEKVEPKSCDGGGSGGGGSAVVVTQEPSLT VSPGGTVTLTCGSSGTAVTTSNYANWVQEPGQAFRGLJGGTNKRAPGT PARFSGSLLGGKAALTLGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTV LSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDEK VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKN QVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFTSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
	第 3	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKGLEWV SRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSS TLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	132
	第 4	DIVMTQTPSLPVTGPASISCRSSKSLHNSGITLYLWYLQKPGQSPQL LIYQMSNLVSGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNLLEPY TFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDRKLKSGTASVVCCLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSTLTLKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC	130
Ly2312	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHHHWVRQAPGQGLEWM GYINPYPGYHAYNEKFQGRATMTSDTSTSTVYMESSLRSEDYAVYYCA RDGYRDTDLVDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS LGTQTYICNVNHPKPSNTKVDEKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGG EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKGLEWV GRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYY CVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGSDKTHCPPCPAPEAA GPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFTSCVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGAEVKKP GASVKVSCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYN	311

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 5 3】

		QKFKDRVTMTDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDLGYFDVWQGQ TLVTVSS	
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTFNHIIHWVRQAPGQGLEWM GYINPYPGYHAYNEKFQGRATMTSDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARDGYRRDIDVLDYWGQGTILVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLTGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGG QAVVTQEPSTLVSPGGITVLTCSRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGL JGGTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALTITGAQAEDEADYYCALWYSNL WVFGGGTKLTVLGGGSGDKTHITCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKSKAKGQ PREPQVYTLPPSRREEMTKNQVSLTSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSGFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCVSMHEAL HNRTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDIRSNLWYQQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSG SGSDYTLTISSLQPEDFATYFCQQSEKLPRTFGGGKVEIR	315
	第 3	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCQASQDISNYLNWYQQKPKAPKLLIYY TSRLHTGVPSPRFSGSGSDTFTTISLEPEDIATYYCQGNITLPWTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC	118
Ly2315	第 1	QIQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSGYFWGWIRQPPGKGLEWIG SIYYSGITYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSTVAADTAVYYCARH DGAVALFDYWGQGTILVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLTGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSK YNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHG NFGNSYVSWFAYWGQGTILVTVSSGGGSGDKTHITCPPCPAPEAAGPSVFL FPPKPKDITLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKSKAK GQPREPQVYTLPPSRREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSGFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCVSMHEALHNHYT QKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASVK VSKKASGYTFAGFEMHIHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYNQKFKD	212

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 5 4】

		RVTMTTRDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGLTVTVSS	
第 2		QLQLQESGPGPLVKPSETLSLCTVSGGSISSGSYFWGWIRQPPGKGLEWIG SIYYSGITYYNPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARHDG AVAGLFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQT YICNVNHNKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG QEPSTLVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTN KRAPWTPARFSGSLGGKAALTITGAQAEDEADYYCALWYSNLWVFGG GTKLTVLGGGSDKTHTCPPCAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFLL VSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGGGGGGGGG GSGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG KPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGGTDTYTLTISSLQPEDFATYFCQ QSEKLPRTFGGGGTKEIR	216
第 3		SYVLTPPPSVSAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQPPGQAPVVVVYD DSDRPSGIPERFSGSNSGNTAITLISRVEAGDEAVYYCQVWDSDDHVVV GGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA WKGDSPPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWKSRSYSCQVT HEGSTVEKTVAPTECS	511
Ly2316	第 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTNIKDTYIHVVRQAPGKGLEWVA RIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSR WGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSL GTQTYICNVNHNKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVG RIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYC VRHGNFGNSYVSFTAYWGQGLTVTVSSGGGGSDKTHTCPPCAPEAAG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPVLDSDGSFLLYSLKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALH NHYTQKSLSLSPGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG ASVKVSCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYNO	137

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 5 5】

第 2	第 2	KFKDRVIMTRDTSISTAYMELSRLSDDTAVVYCARDLGYTVDVWGQGT LVTVSS	139
		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTIKDTYIHVVVRQAPGKGLEWVA RIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSR WGGDGFYAMDYWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGQ AVVTQEPSTLVSPGGTVTLICRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLI GGTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALTITGAQAEDEADYYCALWYSNLW VFGGGTKLTVLGGGSDKTHITCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDITLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPP SREEMTKNQVSLTSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG SFEFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCVSMHEALHNRTQKSLSPGGGGGS GGGGSGGGSGGGSDIQTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRSNLW YQQKPGGAVKLLIYYTSSLRTHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATY FCQQSEKLPRITGGGKVEIR	
		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS ASFLYSYGVPSRFSGSRSGTDFLTISLQPEDFATYYCQHHYITPPITGGQ TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC	
Ly2317	第 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTITDYTMDWVRQAPGKGLEWV ADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RNLGSPSYFDYWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQ LVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRI RSKYNNYAITYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYVSWFAYWGQGTILVTVSSGGGSDKTHITCPPCPAPEAAGP SVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFEFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVSMHEALHN HYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGQVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYNNQK	180

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 5 6】

		FKDRVMTMRDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGT LTVVSS	
第 2		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYMWDVVRQAPGKGLEWV ADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RNLGPSFYFDYWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGSAV VTQEPSTLVSPGGTVILTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGG TNKRAPWTAPARFSGSLIGGKAALTITGAQAEDADYYCALWYSNLWVF GGGKTLTVLGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVTLFPPKPKDILMISRT EVTCTVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSE FLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHIALHNRTQKSLSLSPGGGGSGGG GGSGGGGGGGGGDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRSNLWYQ QKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISLQPEDFATYFC QQSEKLPRTFGGGTKVEIR	182
第 3		DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSGVAVYQKPKGAPKLLIYS ASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYTCQQYYIYPYTFGGG TKVEIKRTVAAPSVFIEPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC	112
Ly2318	第 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYMWDVVRQAPGKGLEWV ADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RNLGPSFYFDYWGQGTILVTVSSASVAAPSVFIEPPSDEQLKSGTASVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGGSGGGSGGGSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSTYAMNWVRQAPGKGLE WVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTILVTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPE AAGPSVTLFPPKPKDILMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHIE ALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGQVQLVQSGAEVK KPGASVKVCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTD	186

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 5 7】

		YNQKFKDRVTMTRDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCARDLGYFDVWG QGTLVTVSS	
	第 2	上記を参照	139
	第 3	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDVSGVAWYQQKPKAPKLLIYS ASYRYTGVPSRFSGGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQYYIYPYTFGQG TKVEIKSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQIYICNVNHPKSNK VDKKVEPKSC	113
	第 4	上記を参照	122
Ly2319	第 1	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAWYQQKPKAPKLLIYS ASFLYSGVPSRFSGRSGTDFLTISLQPEDFATYYCQHYTTPTFGQG TKVEIKGGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARITYPTNGYTRYADSVKGRFTISA DTSKNTAYLQMNSLRADTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLVTVS SGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT ESTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTV SSGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPKPKDTLMISRTPETCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKGEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYITLPPSREMITKN QVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFELYSKLT VDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGG GGGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFAGFEMHWVRQA PGQGLEWMGAIDPKTGGTDYNQKFKDRVTMTRDTSISTAYMELSRLS DDTAVYYCARDLGYFDVWGQGLVTVSS	120
	第 2	上記を参照	182
	第 3	上記を参照	112
Ly2320	第 1	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGDFFTTYWMSWVRQAPGKLEWI GEIHPSSTINYAPSLKDRFTISRDNKNTLFLQMDSLRPEDTGYYFCASL YFGFPEWYAYWGQGITPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQ IYICNVNHPKSNKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKLEWVGRIR SKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVF	195

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 5 8】

		LEPPKPKDITLMISRPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKITPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYNNQKFK DRVMTITRDTSISTAYMELSRLRSDDAVYYCARDLGYFDVWGQGTILVT VSS	
	第 2	EVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSCSASGFDFTTYWMSWVRQAPGKLEWI GEIHPSSTINYAPSLKDRFTISRDNKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCASL YFGFPWFAYWGQGTIPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYLEPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGAVV TQEPSTLSPGGTIVLTCSRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGT NKRAPWTPARFSGSLLGKKAALITGAQAEDEADYYCALWYSNLWVFG GGTKLTVLGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDITLMISRPE VTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSRE EMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKITPPVLDSDGSFF LVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNFTQKSLSLSPGGGGSGGG GGSGGGSGGGSDIQTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRSNLWYQ QKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFC QQSEKLPRITGGGKVEIR	197
	第 3	DIQLTQSPSSLSASVGDRTITTCASQDVGTSAWYQQKPGKAPKLLIYW TSTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTTITSSLQPEDATYYCQYSLYRSFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC	109
Ly2321	第 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTNIDTYMHWVRQAPGKLEWV ARIDPANGNSKYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA PFGYYVSDYAMAYWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGG EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKLEWV GRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYY CVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTILVTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPEAA	146

10

20

30

40

50

20

50

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 6 1】

		ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNH YTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYNQKF KDRVTMTDRDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGLTV TVSS	
	第 2	QVQLVQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWKQRPQGGLWV GQIWPGDGDTNNGKFKGKATLTADSSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCA RRRETTTVGRYYYAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHITCPCPAPEAAGPSV FLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIK AKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNRF TQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGRDV TITCRASQDIRSNLWYQQKPGGAVKLLIYYTSSLRTHSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFATYFCQQSEKLPRITFGGGTKVEIR	232
	第 3	上記を参照	107
Ly2364	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEW GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMESSLRSED TAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGG GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWRQAPGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYIQMNSLKTEDTA VYYCVRHGNFGNSYVSWEAYWGQGLTVTVSSGGGGSDKTHITCPCPAP EAAGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTIKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSM HEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLVQSGAE VKKPGASVKVSCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGG TDYNQKFKDRVTMTDRDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCARDLGYFDV WGQGLTVTVSS	397
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEW	399

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 6 2】

		GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWQGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGG GGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAP RGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAQEADEADYYCALWYS NLWVFGGGTKLTVLGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMITKNQVSLSCAVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKITPPVL DSGSGFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNRFTQKSLSPGG GGSGGGGGSGGGGGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRTTITCRASQDIRS NLNWWYQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGGTDYTLTISSLQPE DFATYFCQQSEKLPRTFGGGKVEIR	
	第 3	上記を参照	131
Ly2365	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWQGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYN NYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNF GNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMITKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KITPPVLDSDGSGFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYTQKS LSLSPGGGGSGGGGGGGGGGGGGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYNQKFKDRVT MTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDLGYFDVWQGTLTVSS	337
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWQGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGSAVVTQE PSLTVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKR	457

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 6 3】

		APWTPARFSGSLGGKAAALITGAQAEDEADYYICALWYNSLVVFGGGT KLTVLGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSK LTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNRTQKSLSLSPGGGGGGGGGGSG GGGGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTTICRASQDIRSNLWYQKQPG GAVKLLIYYTSSLHSGVPSRFSGSGGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQSE KLPRITFGGGTKVEIR	
	第 3	上記を参照	131
Ly2366	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGGLEW GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDYAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYAT YYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDYAVYYCVRHGTFGNSY VSWFAFWGQGLTVTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGGGGGGGGGGGGGGGGGGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYNNQKFKDRVTMTR DTSISTAYMELSRLRSDDYAVYYCARDLGYFDVWGQGLTVTVSS	335
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGGLEW GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDYAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGGGGGQAVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCSRSTGAVTISNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPA RFSGLLGGKAAALITGAQAEDEADYYICALWYNSLVVFGGGTKLTVLG GGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDK	459

10

20

30

40

50

20

50

【表 2 1 - 6 5】

	第 3	上記を参照	131
Ly2368	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWIGYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAS IYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWRQAPGKLEWVGRIIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKIEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDILMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVSMHEALHNHYTQKSLSLPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFAFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYNQKFKDRVTMTTRDTSISTAYMELSLRLSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGLTVTVSS	331
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWIGYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAS IYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCQAVVTQEPSTVSPGGITVILTCRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLJGNTKRAPWTPARFSGSLGGKAALTTTGAQAEDEADYYCALWYSNLVVFGGGKTLTVLGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDILMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLCAVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCVSMHEALHNRTQKSLSLPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCRASQDIRSNLWYQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQSEKLPRITFGGGTKVEIR	466
	第 3	上記を参照	131
Ly2384	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWIGYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAS IYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG	462

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 6 6】

		IQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNTYATYYADSVK GRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYW GGGTLTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVSDHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKAGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLWCLVKGYFSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFAGFEM HWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYNQKFKDRVTMTTRDTSISTAYM ELSRLSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGLTVTVSS	
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEW GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSVYMESSLRSEDJAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSAVVTQEPSTLTVSPGGVT LTCRSSTGAVTISNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSL LGGKAALTTTGAQAEDEADYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGSD KTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTKAKAGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLSCAVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQ GNVSCSVMHEALHNRTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGSDI QMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDIRSNLNWYQQKPGGAVKLLIYYTS RLHSGVPSRFSGSGSGTDYITLTISSLQPEDFATYFCQQSEKLPRTFGGGTK VEIR	463
	第 3	上記を参照	131
Ly2385	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEW GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSVYMESSLRSEDJAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNTYATYYADSVK GRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWG QGTLTVTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVSDHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL	464

10

20

30

40

50

10

20

【表 2 1 - 6 8】

Ly2387		TGGTDYNQKFKDRVTMTTRDTSISTAYMELSRSLRSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGTILTVSS	
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWIGYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDATAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGTILTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGQA VVTQEPSTLVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDEADYYCALWYSNLWV FGGGIKLTVLGGGGSDDKTHITCPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYITLPPSR EEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRTQKSLSLSPGDKTHITCP PCGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRTITCRASQ DIRSNLWYQQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSDTYTLTISSL QPEDFATYFCQQSEKLPRITFGGGTKVEIR	434
	第 3	上記を参照	131
Ly2387	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWIGYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDATAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGTILTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGSEV QLVESGGGLVQPGLSLRSCAASGFTFTSYAMNWRQAPGKGLWVGR IRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCV RHGNGFSYVSWFAYWGQGTILTVSSGGGSDKTHITCPCPAPEAAGP SVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSR EEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGDKTHITCPCGGGSGGGSGGQVQLVQSGAEVKKPGASV KVSKASGYTFAFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYNQKFK DRVTMTTRDTSISTAYMELSRSLRSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGTILTVSS	381
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWIGYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDATAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGTILTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGQA VVTQEPSTLVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDEADYYCALWYSNLWV FGGGIKLTVLGGGGSDDKTHITCPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYITLPPSR EEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRTQKSLSLSPGDKTHITCP PCGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRTITCRASQ DIRSNLWYQQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSDTYTLTISSL QPEDFATYFCQQSEKLPRITFGGGTKVEIR	435

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 6 9】

		GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGQA VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALTITGAQAEDEADYYCALWYSNLWV FGGGTKLTVLGGGSDKTHTCPPCAPEAAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTSCAVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNRTQKSLSLSPGDKTHTC PCGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGGDRVITTCRASQDIRSNLNWYQC KPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGGTDTYTLTISSLQPEDFATYFCQ QSEKLPRTFGGGTKVEIR	
	第 3	上記を参照	131
Ly2388	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFISYVMHWVRQKPGQGLEWJ GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGR IRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCV RHGNFNGSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGSDKTHTCPPCAPEAAAGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGDKTHTCPPCGGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYNQKFKDRVITM TRDTSISTAYMELSLRSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGLTVTVSS	382
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFISYVMHWVRQKPGQGLEWJ GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGQA VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIG	436

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 7 0】

		GTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDADYYCALWYSNLWV FGGGTKLTVLGGGSDKTHITCPPCAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNRTQKSLSLSPGDKTHITCP PCGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRSNLWYQQKPGGA VKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQSEKLP RTFGGGTKVEIR	
	第 3	上記を参照	131
Ly2389	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYVMHWVRQKPGGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSVYMELSSLRSEDTAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWVRQAPGKLEWVGR IRSKYNNTATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYQMNSLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGSDKTHITCPPCAPEAAGP SVFLFPPKPKDTLMISRIPEVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHN HYTQKSLSLSPGDKTHITCPPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYT FAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYNQKFKDRVTMTSDTSI STAYMELSRISDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGLTVTVSS	383
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYVMHWVRQKPGGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSVYMELSSLRSEDTAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGGSA VVTQEPSLTVSPGGTVILTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDADYYCALWYSNLWV FGGGTKLTVLGGGSDKTHITCPPCAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF	437

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 7 1】

		FLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNRFQKSLSLSPGDKTHTCP PCDIQMTQSPSSLASVVGDRVTITCRASQDIRSNLWYQQKPGGAVKLLI YYTSRLHSGVPSRFSGSGGTDTYTLTISSLQPEDFATYFCQQSEKLPRITFG GGTKVEIR	
	第 3	上記を参照	131
Ly2390	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTIVYMELSSLRSEDVAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWVRQAPGKGLEWVGR IRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYQMNSLKTEDTAVYYCV RHGNGFNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGP SVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFELYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHN HYTQKSLSLSPGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFAGFEMHW VRQAPGQGLEWMGAIDPKTGTDYNTQKFKDRVTMTTRDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGLTVTVSS	384
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTIVYMELSSLRSEDVAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGGQA VVTQEPSTLVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDADYYCALWYSNLWV FGGGTKLTVLGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDITLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNRFQKSLSLSPGDIQMTQS PSSLASVVGDRVTITCRASQDIRSNLWYQQKPGGAVKLLIYYTSRLHSG VPSRFSGSGGTDTYTLTISSLQPEDFATYFCQQSEKLPRITFGGGTKVEIR	438
	第 3	上記を参照	131

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

10

20

【表 2 1 - 7 4】

		EIKGGGSDKTHITCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDILMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLT VDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG	
	第 3	上記を参照	207
Ly2415	第 1	QVTLKESGPALVKPTQILTLCTFSGFSLSTSGTCVSWIRQPPGKALEWL ATICWEDSKGYNPSLSRLTISKDTSKNQAVLTMNMDPVDATYYCAR REDSGYFWFPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTTFAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHITCPPCPAPEAAGPSVFLFPPK PKDILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNRFTQKSL SLSPGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFTNYGLHWVRQAPGKGLEWVSSISPSGGVITYYRDSVKGRFTISR NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPFLLGWGGANWIAHWGQGLTVTV SS	475
	第 2	QVTLKESGPALVKPTQILTLCTFSGFSLSTSGTCVSWIRQPPGKALEWL ATICWEDSKGYNPSLSRLTISKDTSKNQAVLTMNMDPVDATYYCAR REDSGYFWFPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTTFAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHITCPPCPAPEAAGPSVFLFPPK PKDILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNRFTQKSL SLSPGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGSDIQTSPSSLSASVGDRTTITCLA SEDISNDLAWYQQKPKGAPKLLIYFVDRLLDGVPSRFSGSGSGDTFTLTIS SLQPEDFATYYCQSYKYPPTFGQGTKEIK	476
	第 3	上記を参照	207
Ly2424	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC	321

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 7 5】

		LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KITPPVLDSDGSFELYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPDSGGTNYAQKFQGRVT MTRDTSISTAYMELNRLRSDDTAVYYCARDQPLGYCTNGVCSYFDYWG QGTLVTVSS	
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSYVMELSSLRSEDVAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KITPPVLDSDGSFELYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSVSASVGDVTVITCR ASQGIYSWLAWYQQKPGKAPNLLIYTASTLQSGVPSRFSGSGGTDFLTITL SSLQPEDFATYYCQANIFPLTFGGGTKEIK	322
	第 3	上記を参照	131
Ly2428	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSYVMELSSLRSEDVAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSAAASGFTFTNYGLHWVRQAPGKGLEWVSSI SPSGGVITYYRDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPF LGWGGANWLAHWGQGLTVTVSSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKITPPVLDSDGSFELYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG	385

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 7 6】

Ly2434	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFISYVMHWVRQKPGQGLEWIGYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDRTITCLASEDISNDLAWYQQKPGKAPKLLIYFVDR LLDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYKYPPTFGQGTKL EIKGGGGSDKTHTCPPCAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPÉVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNRTQKSLSPG	338
	第 3	上記を参照	131
	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFISYVMHWVRQKPGQGLEWIGYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCAPEAAGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPÉVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKS LSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFTNYGLHWVRQAPGKGLEWVSSISPSGGVTYYRDSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPF LGWGGANWIAHWGQGLTVTVSS	323
Ly2434	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFISYVMHWVRQKPGQGLEWIGYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCAPEAAGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPÉVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNRTQKS LSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCL	324

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 7 7】

		ASEDISNDLAWYQQKPGKAPKLLIYFVDRLLDGVPSRFSGSGSDFTLTI SSLQPEDFATYYCQOSYKYPPTFGQGTKEIK	
	第 3	上記を参照	131
Ly2438	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDFWMSWVRQAPGGLEW MGQIYPNTGTIHSNEKFKGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARSYHISTTPNWFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTNYGLHWVRQAPGKGLEW VSSISPSGGVTYYRDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA KPFLGWGGANWIAHWGQGLTVTVSSGGGSDKTHITCPPCAPEAAGPS VFLFPPKPKDILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTI KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG	290
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDFWMSWVRQAPGGLEW MGQIYPNTGTIHSNEKFKGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARSYHISTTPNWFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGG SDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCLASEDISNDLAWYQQKPGKAPKLLIYF VDRLLDGVPSRFSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYYCQOSYKYPPTFGQG IKLEIKGGGSDKTHITCPPCAPEAAGPSVFLFPPKPKDILMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRTQKSLSLSPG	284
	第 3	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQNVYKKLEWYQQKPGKVPKVLII HTNILQTGVPSRFSGSGSDTYTLTISSLQPEDVATYYCYQWNSGPTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC	115
Ly2444	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDFWMSWVRQAPGGLEW MGQIYPNTGTIHSNEKFKGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC	275

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 7 8】

		ARSYHISTTPNWFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFL FPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYT QKSLSLSPGGGGGGGGGGGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFTFTNYGLHWVRQAPGKGLWVSSISPGGVITYYRDSVKGRFT ISRDNSTKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKFLGWGGANWIAHWGQGL VTVSS	
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFIDFWMSWVRQAPGQGLEW MGQIYPNTGTTHSNEKFKGRVTMTRDTSSTVYMESSLRSEDITAVYYC ARSYHISTTPNWFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFL FPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLCAVKGFPYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNRFTQ KSLSLSPGGGGGGGGGGGGGGGGGGDIQMTQSPSSLSASVGDRTIT CLASEDISNDLAWYQQKPKAPKLLIYFVDRLLDGVPSRFSGSGSGTDFT LTISLQPEDFATYYCQQSYKYPPTFGQGTKLEIK	276
	第 3	上記を参照	115
Ly2453	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFIDFWMSWVRQAPGQGLEW MGQIYPNTGTTHSNEKFKGRVTMTRDTSSTVYMESSLRSEDITAVYYC ARSYHISTTPNWFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGGGGGGGGGGGGGGG SQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFITGYMHVVRQAPGQGLE WMGWINPDGGTNYAQKFGGRVTMTRDTSISTAYMELNRLRSDDTAVY YCARDQPLGYCTNGVCSYFDYWGQGLTVTVSSGGGGGSDKTHCPPCPA PEAAGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVM	298

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 7 9】

1.y2454	第 2	HEALHNHYTQKSLSLSPG	283
		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFIDFWMSWVRQAPGQGLEW MGQIYPNTGTTHSNEKFKGRVTMTRDTSSTVYMESSLRSEDTAVYYC ARSYHISTTPNWFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGSGGGG SDIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGIYSWLAWYQQKPKAPNLLIY TASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAIFPLTFGGG TKVEIKGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKITPPVLDSDGSFELVS KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNRTQKSLSLSPG	
		第 3 上記を参照	115
1.y2454	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFIDFWMSWVRQAPGQGLEW MGQIYPNTGTTHSNEKFKGRVTMTRDTSSTVYMESSLRSEDTAVYYC ARSYHISTTPNWFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKITPPVLDSDGSFELYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGYTFITGYMHVVRQAPGQGLEWMGWINPDSSGGTNYAQKFQG RVMTTRDTSISTAYMELNRLRSDDTAVYYCARDQPLGYCTNGVCSYFDY WGQGLTVTVSS	273
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFIDFWMSWVRQAPGQGLEW MGQIYPNTGTTHSNEKFKGRVTMTRDTSSTVYMESSLRSEDTAVYYC ARSYHISTTPNWFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN	274

10

20

30

40

50

50

[illegible]

【表 2 1 - 8 1】

	第 3	上記を参照	207
Ly2506	第 1	QVTILKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGTCVSWIRQPPGKALEWL ATICWEDSKGYNPSLKSRLTISKDTSKNQAVLMTNMDPVDATYYCAR REDSGYFWFPYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGSEVQ LVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTNYGLHWVRQAPGKGLEWVSSIS PSGGVITYYRDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPEL GWGGANWIAHWGQGLVTVSSGGGSDKTHTCPPCAPEAAAGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQ PREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYNQKFKDRVT MTRDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCARDLGYPFDVWGQGLVTVSS	497
	第 2	QVTILKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGTCVSWIRQPPGKALEWL ATICWEDSKGYNPSLKSRLTISKDTSKNQAVLMTNMDPVDATYYCAR REDSGYFWFPYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGSGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDRTVITCLASEDISNDLAWYQQKPGKAPKLLIYFVDR LLDGVPSRFSGSGGTDFLTISLQPEDFATYYCQQSYKYPPTFGQGTKL EIKGGGSDKTHTCPPCAPEAAAGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLT VDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNRTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGG GSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDIRSNLWYQQKPGGA VKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGGTDTYLTISLQPEDFATYFCQQSEKLP RTFGGGTKVEIR	484
	第 3	上記を参照	207
Ly2507	第 1	QVTILKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGTCVSWIRQPPGKALEWL ATICWEDSKGYNPSLKSRLTISKDTSKNQAVLMTNMDPVDATYYCAR REDSGYFWFPYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL	510

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 8 2】

		VKD YFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQ LVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYMHVVRQAPGGLEWMG WINPDSGGTNYAQKQGRVTMTSDTSISTAYMELNRLRSDDTAVYYCA RDQPLGYCTNGVCSYFDYWGQGLTVTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPEA AGPSVFLPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLQESGPGLVKPF SETLSLTCTVSGFSLTSYNVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSGVRIDYNSVLK PRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARGTYDDNYHDMVDAWG QGTLVTVSS	
	第 2	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGTCVSWIRQPPGKALEWL ATICWEDSKGYNPSLKSRLTISKDTSKNQAVLTMNMDPVDATYYCAR REDSGYFWFPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQ MTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGYSWLAWYQQKPGKAPNLLIYAST LQSGVPSRFSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYYCQANIFLTFGGGTKV EIKGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLPPKPKDITLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNRTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVRTGMHWYQQKPGQ APRLITYGASNLESGIPARFSGSGSDFTLTISLLEPEDFATYYCQQSWN HFTFGQGTKLEIK	492
	第 3	上記を参照	207
Ly2508	第 1	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGTCVSWIRQPPGKALEWL ATICWEDSKGYNPSLKSRLTISKDTSKNQAVLTMNMDPVDATYYCAR REDSGYFWFPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQ LVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTNYGLHWVRQAPGKGLEWVSSIS PSGGVTYYRDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPF	498

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 8 4】

		PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNHYTQKSLSL SPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTGYMHVVRQAPGQGLEWMGWINPDSGGTNYAQKFQGRVTMT RDTSTAYMELNRLSDDTAVYYCARDQPLGYCTNGVCSYFDYWQQG TLVTVSS	
	第 2	QVTLKESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGTCVSWIRQPPGKALEWL ATICWEDSKGYNPSLKSRLTISKDTSKNQAVLTMNMDPVDATYYCAR REDSGYFWFPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDRTITICRASQDIRSNLWYQQKPGGAVKLLIYYTSR LHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQSEKLPRTFGGGKTKV EIRGGGGSDKTHITCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVTV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKGKEYCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNRTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGG SGGGGGSDIQMTQSPSSVSASVGDRTITICRASQGIYSWLAWYQQKPGK APNLLIYTAATLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANIF PLTFGGGKVEIK	485
	第 3	上記を参照	207
Ly2510	第 1	QVTLKESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGTCVSWIRQPPGKALEWL ATICWEDSKGYNPSLKSRLTISKDTSKNQAVLTMNMDPVDATYYCAR REDSGYFWFPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGQVQ LVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGA IDPKTGGTDYNQKFKDRVTMTTRDTSTAYMELNRLSDDTAVYYCARD LGYFDVWGQGLTVTVSSGGGGSDKTHITCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVTVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPRE PQVYITLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNHYTQKSLSL SPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFTNYGLHWVRQAPGKGLEWVSSISPSGGVTYYRDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPELGGGANWIAHWGQGLTVTVS	508

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 8 5】

		S	
	第 2	QVTLKESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGTCVSWIRQPPGKALEWL ATICWEDSKGYNPSLKSRLTISKDTSKNQAVLTMNMDPVDATATYYCAR REDSGYFWFPYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGGSDIQ MTQSPSSLASVGDVRTITCRASQDIRSNLWYQQKPGGAVKLLIYYTSR LHSGVPSRFSGSGGIDYTLTISSLQPEDFATYFCQQSEKLPRTFGGGKTV EIRGGGSDKTHTCPPCAPEAAGPSVFLFPPKPKDILMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFLLVSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRTQKLSLSPGGGGGSGGGSGGG SGGGGSDIQMTQSPSSLASVGDVRTITCLASEDISNDLAWYQQKPGKA PKLLIYFVDRLLDGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYKY PPTFGQGTKEIK	486
	第 3	上記を参照	207
Ly2511	第 1	QVTLKESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGTCVSWIRQPPGKALEWL ATICWEDSKGYNPSLKSRLTISKDTSKNQAVLTMNMDPVDATATYYCAR REDSGYFWFPYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGGQVQ LVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGA IDPKTGGIDYINQKFKDRVTMTRDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCARD LGYFDVWGQGLVTVSSGGGGSDKTHTCPPCAPEAAGPSVFLFPPKPK DILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYITLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFLLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSL SPGGGGSGGGSGGGSGGGGQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSG FSLTSYNVHWIRQPPGKGLEWIGVITWSGVRTDYNSVLKPRVTISVDTSKN QFSLKLSVTAADTAVYYCARGTYDDNYHDVMDAWGQGLTVTVSS	509
	第 2	QVTLKESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGTCVSWIRQPPGKALEWL ATICWEDSKGYNPSLKSRLTISKDTSKNQAVLTMNMDPVDATATYYCAR REDSGYFWFPYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL	487

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 8 6】

		VKDYTFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDIRSNLWYQQKPGGAVKLLIYYTSR LHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSSLQPEDFATYFCQQSEKLPRTFGGGTKV EIRGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDILMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVLSLCAVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVSCVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGG SGGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVRTGMHWYQQKPGQ APRLIYGASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQGSWN HFTFGQGTKEIK	
	第 3	上記を参照	207
Ly2512	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMESSLRSEDATVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGQV QLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYIMHWVRQAPGQGLEWMG WINPDSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELNRLRSDDTAVYYCA RDQPLGYCTINGVCSYFDYWGQGLTVTVSSGGGGSDKTHTCPPCPAPEA AGPSVFLFPPKPKDILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGQVQLVQSGAEVKK PGASVKVSCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDY NQKFKDRVTMTRDTSISTAYMELSRIRSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQ GLTVTVSS	453
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMESSLRSEDATVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGDIQ MTQSPSSVSASVGDRTVITCRASQGIYSWLAWYQQKPGKAPNLLIYTAST LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSSLQPEDFATYYCQANIFPLTFGGGTKV	345

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 8 7】

		EIKGGGSDKTHITCPPCAPEAAGPSVFLFPKPKDILMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLT VDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHFTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGG SGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRSNLWYQQKPGGA VKLLIYITSRILHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQSEKLP RTFGGGTKVEIR	
	第 3	上記を参照	131
Ly2513	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTNYGLHWVRQAPGKGLEWVSSI SPSGGVITYRDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRSEDVAVYYCAKPF LGWGGANWIAHWGQGLTVTVSSGGGGSDKTHITCPPCAPEAAGPSVFL FPPKPKDILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NYKTITPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHFT QKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGYTFTAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYNYQKFKD RVTMTTRDTSISTAYMELSLRSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGLTVTV SS	386
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDRTITCLASEDISNDLAWYQQKPGKAPKLLIYFVDR LLDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQSYKYPPTFGQGTKL EIKGGGSDKTHITCPPCAPEAAGPSVFLFPKPKDILMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLT	340

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 8 8】

		VDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNRTQKSLSLPGGGGGSGGGGGGGG GSGGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRTTITCRASQDIRSNLWYQQKPGGA VKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLPEDFATYFCQQSEKLP RTFGGGTKVEIR	
	第 3	上記を参照	131
Ly2514	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMESSLRSEDATVYYCAS IYYGYEGTYFGVWQGTLVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGSGQV QLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTAFGEFMHWVRQAPGQGLEWMG AIDPKTGGTDYQKFKDRVTMTSDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCAR DLGYFDVWQGTLVTSSGGGSDKTHITCPPCAPEAAGPSVFLFPPK KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSIDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA SGYTFTGYMHVVRQAPGQGLEWMGWNPDSGGTNYAQKFQGRVTM TRDTSISTAYMELNRLRSDDTAVYYCARDQPLGYCTNGVCSTFDYWGQ GTLVTVSS	454
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMESSLRSEDATVYYCAS IYYGYEGTYFGVWQGTLVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGSDIQ MTQSPSSLASVGDRTTITCRASQDIRSNLWYQQKPGGAVKLLIYYTSR LHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLPEDFATYFCQQSEKLPRTFGGGTKV EIRGGGSDKTHITCPPCAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTIVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSIDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNRTQKSLSLPGGGGGSGGGGGGGG GSGGGGSDIQMTQSPSSVSASVGDRTTITCRASQGIYSLAWYQQKPGK APNLLIYASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTIISSLPEDFATYYCQANIF PLTFGGGKVEIK	341

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 8 9】

	第 3	上記を参照	131
Ly2515	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYNPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQV QLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTAGFEMHWVRQAPGQGLEWMG AIDPKTGGTDYNQKFKDRVTMTSDTSISTAYMELSLRSDDTAVYYCAR DLGYFDVWGQGLTVTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFTNYGLHWVRQAPGKGLEWVSSISPSGGVTYYRDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRSEDITAVYYCAKPFLLGWGGANWIAHWGQGLTVTVS S	455
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYNPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGSDIQ MTQSPSSLASVGDRTVITCRASQDIRSNLWYQQKPGGAVKLLIYYTSR LHSQVPSRFSGSGSDTYTLTISSLQPEDFATYFCQQSEKLPRTFGGGTKV EIRGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNRTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRTVITCLASEDISNDLAWYQQKPGKA PKLLIYFVDRLLDGVPSRFSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYYCQSYKY PPTFGQGTKEIK	342
	第 3	上記を参照	131
Ly2517	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDFWMSWVRQAPGQGLEW MGQIYPNTGTTHSNEKFKGRVTMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC	291

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 9 0】

		ARSYHISTTPNWFAYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEW VGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVY YCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPEA AGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPG	
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDFWMSWVRQAPGQGLEW MGQIYPNTGTTHSNEKFKGRVTMTTRDTSTVYMESSLRSEDITAVYYC ARSYHISTTPNWFAYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGG SQAQVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRG LIGGTINKRAPWTPARFSGSLLGKKAALTITGAQAEDEADYICALWYSNL WVFGGGTKLTVLGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDITLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITL PPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD GSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRTQKSLSLSPG	295
	第 3	上記を参照	115
Ly2518	第 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWRQAPGKGLEWV AWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRHWPGGFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQ LVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRI RSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGP SVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN	167

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 9 1】

Ly2519	第 2	HYTQKSLSLSPG EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWV AWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRHWPGGEDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGQAV VTQEPSTLVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGG TNKRAPWTPARFSGSLLGKKAALTTGAQAEDADYYCALWYNSLWVVF GGGTKLTVLGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDILMISRT EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNRFTQKSLSLSPG	171
	第 3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQKPGKAPKLLIYS ASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQYLYHPATFGQG TKVEIKRTVAAPSVEFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRQAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNREGC	125
	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFIDFWMSWVRQAPGQGLEW MGQIYPNTGTTHSNEKFKGRVTMTDRDTSSTVYMESSLRSEDVAVYYC ARSYHISTTPNWEAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEW VGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVY YCVRHGNGFNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPEA AGPSVFLFPPKPKDILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFELYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGAEVKK PGASVKVSCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDY NQKFKDRVTMTDRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQ GTLVTVSS	292
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFIDFWMSWVRQAPGQGLEW	296

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 9 2】

		MGQIYPNTGTTTHSNEKFKGRVTMTTRDTSTSTVYMELSSLRSEDITAVYYC ARSYHISTTPNWFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGG SQAQVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRG LIGGTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDEADYYCAI WYSNL WYFGGGKLTVLGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDILMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLSCAVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGG SGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRSNLN WYQQKPGGAVKLLIYYTSTRLHSGVPSRFSGSGGTDTYTLTISSLQPEDFAT YFCQQSEKLPRITFGGGTKVEIR	
	第 3	上記を参照	115
Ly2520	第 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWRQAPGKGLEWV AWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRHWPGGEDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQ LVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWVGR RSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCV RHGNFNGNSYVWFAYWGQGLTVTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGP SVFLFPPKPKDILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHN HYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTEAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYNQK FKDRVMTMRDTSISTAYMELSRIRSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGLT VTVSS	168
	第 2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWRQAPGKGLEWV AWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRHWPGGEDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGQAV	172

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 9 3】

		VTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLJGG TNKRAPWTPARFSGSLGGKAALTITGAQAEDEADYYCALWYSNLWVF GGGTKLTVLGGGSDKTHTCPPEAPEAAGPSVFLFPPKPKDILMISRT EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGSGG GGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDIRSNLWYQ QKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSDTYLTISSLQPEDFATYFC QQSEKLPRTFGGGKVEIR	
	第 3	上記を参照	125
Ly252I	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDFWMSWVRQAPGGGLEW MGQIYPNTGTTHSNEKFKGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARSYHISTTPNWFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNVRQAPGKGLEW VGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVY YCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGGSDKTHTCPPEAPEA AGPSVFLFPPKPKDILMISRTPEVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGAEVKK PGASVKVSCKASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWIGCTYPGNVNTNYNE KFKDRATLTVDTISISTAYMELSRLLSDDTAVYFCTRSHYGLDWNFDVWG QGTTTVTVSS	293
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDFWMSWVRQAPGGGLEW MGQIYPNTGTTHSNEKFKGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARSYHISTTPNWFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGG SQAVVTQEPSTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRG LIGGTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALTITGAQAEDEADYYCALWYSNL WVFGGGTKLTVLGGGSDKTHTCPPEAPEAAGPSVFLFPPKPKDILMIS RTPEVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV	297

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 9 4】

		VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSDIQTQSPSSLASVGDRTTITCHASQNIYVWL NWKYQQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDF ATYYCQQGQTYPTFGGGTKVEIK	
	第 3	上記を参照	115
Ly2522	第 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWV AWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRHWPGGEDYWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQ LVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNWRQAPGKGLEWVGRI RSKYNNTATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCV RHGNTFNGSYVWFAYWGQGTILVTVSSGGGGSDKTHITCPPCAPEAAGP SVFLFPPKPKDITLMISRTPVETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHN IHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYFTSYIHWVRQAPGQGLEWIGCTYPGNVNTNYNEKFK DRATLTVDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYFCTRSHYGLDWNFDVWGQG ITVTVSS	169
	第 2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWV AWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRHWPGGEDYWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAV VTQEPSLTVSPGGITVLTCSRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGG TNRAPWTPARFSGSLGGKAALTITGAQAEDEADYYCALWYSNLWVF GGGTLTLVGGGGSDKTHITCPPCAPEAAGPSVFLFPPKPKDITLMISRTP EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGSGGG GGSGGGGSGGGGSDIQTQSPSSLASVGDRTTITCHASQNIYVWLWY	173

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 9 5】

		QQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFILTISSLQPEDFATYY CQQGQTYPTYTFGGGKVEIK	
	第 3	上記を参照	125
Ly2524	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYVMHWVRQKPGGLEW GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKLEWVGR IRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCV RHGNFNGSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPELLGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPETCVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCVMHEALHNH YTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGQVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYNNQKF KDRVMTIRDTISISTAYMELSRLLSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGLV TVSS	365
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYVMHWVRQKPGGLEW GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGA VVTQEPSTLVSPGGTVLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAAPRLIG GTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDEADYYCALWYSNLWV FGGGTKLTVLGGGSDKTHTCPPCPAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP ETCVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGG GGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRSNLWY QQKPGGAVKLLIYYTSLRHSVPSRFSGSGSGIDYTLTISSLQPEDFATYF CQQSEKLPRITFGGKVEIR	419
	第 3	上記を参照	131

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 9 6】

Ly2525	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWIGYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWVRQAPGKGLEWVGR IRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTIPTPVLDSGSEFLYSLKLTVDKSRWQQGNVTFSCVMHEALH NHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGGSGGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKP GASVKVSCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYN QKFKDRVTMTTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQG TLVTVSS	366
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWIGYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGQA VVTQEPSTLVSPGGTVTLTCRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLLGKKAALITIGAQAEDEADYYCALWYSNLWV FGGGTKLTVLGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLT PSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTIPTPVLDS GSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVTFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG GGSGGGGSGGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRSN LNWYQKPGGAVKLLIYYISRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISLQPEDF ATYFCQQSEKLPRTEGGGKVEIR	420
	第 3	上記を参照	131
Ly2526	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWIGYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG	367

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 9 7】

		TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGR IRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCV RHGNEFGNSYVSWFAYWGQGTILVTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGP SVFLFPKPKDILMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFELYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGKGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSQVQLVQSGAEVKKPG ASVKVSCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYNQ KFKDRVTMTIRDTISISTAYMELSRLSDDTAVYYCARDLG YFDVWGQGT LTVVSS	
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMESSLRSED TAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGTILTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGGQA VVTQEPSTVSPGGTVILTCRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEADYYCALWYSNLWV FGGGITKLTVLGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPKPKDILMISRT ETVCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTIKAKGQPREPQVYITLPPS REEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS FFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG SGGGSGGGSGGGSGGGSDIQTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRSNLN WYQQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLEQPEDFAT YFCQQSEKLPRTFGGGTKVEIK	421
	第 3	上記を参照	131
Ly2527	第 1	QVQLQSGAEIVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKRPGQGLEWI GQIWPQDGDITNYNGKFKGKATLTADSSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCA RRETTTVGRYYYAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYSLSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSTYAMNWVRQAPGKGLE WVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAV YYCVRHGNEFGNSYVSWFAYWGQGTILVTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPE	236

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 9 8】

		LLGPSVFLFPPKPKDILMISRTPEVTCVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLVQSGAEVKK PGASVKVSCASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDY NQKFKDRVTMTTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDLGYFDVWVGQ GTLVTVSS	
	第 2	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWKQRPQGGLWEI GQIWPGDGDTNYNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCA RRETTTVGRYYYAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTTFAVLQSSGLYSLSSVTVTP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGG GSQAVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPR GLIGGTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDEADYYCALWYSN LWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHITCPPCAPELLGPSVFLFPPKPKDILMI SRTPEVTCVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY LPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG GGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTVITICRASQDIRSN LNWYQKQPGGAVKLLIYYTSLRHSGLVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF ATYFCQQSEKLPRTFGGGTKVEIR	249
	第 3	上記を参照	107
Ly2528	第 1	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWKQRPQGGLWEI GQIWPGDGDTNYNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCA RRETTTVGRYYYAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTTFAVLQSSGLYSLSSVTVTP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTSTYAMNWRQAPGKGLE WVGRIIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTITVTVSSGGGSDKTHITCPPCAPE AAGGPSVFLFPPKPKDILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALG APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVM	237

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 9 9】

		HEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLVQSGA EVKKPGASVKVSCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTG GTDYNQKFKDRVTMTTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDLGYFD VWGQGLTVTVSS	
	第 2	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWWKQRPQGLEWI GQIWPQDGDNTNYNGKFKGKATLTADSSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCA RRETTIVGRYYYAMDYWGQGITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYSLSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGG GSQAVVTQEPLTVSPGGITVLTCSRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPR GLIGGTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDEADYYCALWYSN LWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTSKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSGGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK GGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIR SNLNWYQQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPE DFATYFCQQSEKLPRITFGGGTKVEIR	250
	第 3	上記を参照	107
Ly2529	第 1	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWWKQRPQGLEWI GQIWPQDGDNTNYNGKFKGKATLTADSSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCA RRETTIVGRYYYAMDYWGQGITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYSLSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWWVRQAPGKLE WVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPE AAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNATKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAP IEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGT DYNQKFKDRVTMTTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDLGYFDVW GQGLTVTVSS	238

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 0 0】

	第 2	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGGLEWI GQIWPGDGDTNNGKFKGKALITADESSSTAYMQLSSLAEDSAVYFCA RRETTTVGRYYYAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCGGGSGGGSGGGSGGG GSQAVVTQEPSTLSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPR GLIGGTINKRAPWTPARFSGSLLGGKAALITGAQAEDEADYYCALWYSN LWVFGGGTKLTVLGGGSDKTHITCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPETVCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTSKAKGQPREPQVYT LPSSREEMTKNQVSLCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSD DGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKG GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRS NLNYYQQKPGGAVKLLIYYTSTRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPE DFATYFCQQSEKLPRTEGGGKVEIR	251
	第 3	上記を参照	107
Ly2576	第 1	QVTLKESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGTCVSWIRQPPGKALEWL ATICWEDSKGYNPSLKSRLTISKDTSKNQAVLTMNMDPVDATYYCAR REDSGYFWFPYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGVQ LQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTSYNVHWIRQPPGKLEWIGVIWSG VRTDYNISVLKPRVTISVDTSKNQFSLKLSSTAAADTAVYYCARGTYDDN YHIDVMDAWGQGTITVTVSSGGGSDKTHITCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPETVCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTSKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA SGYFTFTGYMHVWRQAPGQGLEWMGWINPDSSGTNYAQKFQGRVTM TRDTSISTAYMELNRLRSDDTAVYYCÁRDQPLGYCTNGVCSYFDYWGQ GTLVTVSS	500
	第 2	QVTLKESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGTCVSWIRQPPGKALEWL ATICWEDSKGYNPSLKSRLTISKDTSKNQAVLTMNMDPVDATYYCAR REDSGYFWFPYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGT	494

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 0 1】

	QTYICNVNHHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGGSEIVL TQSPA TL SLSPGERATLSCRASKSVRTGMHWYQQKPGQAPRLLIYGASN LESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSWNHFTFGGQTKLEI KGGGSGDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVSCSVMIHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGG GSGGGGSDIQMTQSPSSVSASVGDRVTTICRASQGIYSWLAWYQQKPGK APNLLIYTASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQGANIF PLTFGGGKVEIK	
第 3	上記を参照	207
Ly2577	第 1 QVTLKESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGTCVSWIRPPGKALEWL ATICWEDSKGYNPSLKSRLTISKDTSKNQAVLTMNMDPVDATYYCAR REDSGYFWFPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGGQVQ LQESGGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTSYNVHWIRQPPGKLEWIGVTWSG VRTDYNVSLKPRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARGTYDDN YHDVMDAWGQGLTVTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYITLPPSREEMTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMIHEALHNYTQKSL LSPGGGGSGGGSGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFTNYGLHWVRQAPGKLEWVSSISPSGGVTTYRDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKFLGWGGANWIAHWGQGLTVTVS S	501
	第 2 QVTLKESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGTCVSWIRPPGKALEWL ATICWEDSKGYNPSLKSRLTISKDTSKNQAVLTMNMDPVDATYYCAR REDSGYFWFPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGGSEIVL TQSPA TL SLSPGERATLSCRASKSVRTGMHWYQQKPGQAPRLLIYGASN LESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSWNHFTFGGQTKLEI KGGGSGDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVD	495

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 0 2】

		VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRTQKSLSLSPGGGGGGGGGGGGGGG GGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCLASEDISNDLAWYQQKPGKA PKLLIYFVDRLLDGVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQSVKY PPTFGQGTKEIK	
	第 3	上記を参照	207
Ly2578	第 1	QVTLKESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGTCVSWIRQPPGKALEWL ATICWEDSKGYNPSLKSRLTISKDTSKNQAVLTMTNMDPVDATYYCAR REDSGYFWFPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGQVQ LQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTSYNVHWIRQPPGKLEWIGVIWVG VRIDYNSVLKPRVTISVDTSKNQFSLKSSVTAADTAVYYCARGTYDDN YHIDVMDAWGQGLTVTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA SGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGALDPKTI GTDYNQKFKDRVTMT RDTISISTAYMELSRISDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGLTVTVSS	499
	第 2	QVTLKESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGTCVSWIRQPPGKALEWL ATICWEDSKGYNPSLKSRLTISKDTSKNQAVLTMTNMDPVDATYYCAR REDSGYFWFPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGSEIVL TQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVRTGMHWYQQKPGQAPRLLIYGASN LESQIPARFSGSGSGTDFLTITSLLEPEDFAVYYCQSWNHFTFGQGTKEIK KGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRTQKSLSLSPGGGGGGGGGGGGGGG GGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQDIRSNLNWYQQKPGGA	493

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 0 3】

		VKLLIYYTISRLHSGVPSRFSGSGSDYTLTISSLQPEDFATYFCQQSEKLP RTFGGGTKVEIR	
	第 3	上記を参照	207
Ly2579	第 1	QVQLQQGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWI GAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCA RSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVAASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYLSSTLT SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGGSGGGSGGGGS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWRQAPGK GLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYIQMNSLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSSGGGGSDKTHITCPPCP APEAAGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LGAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGSGGGSGGGSGQVQLVQS GAEVKPKPGASVKVSCASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPK TGGTDYNQKFKDRVMTTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDLGYF DVWGQGLVTVSS	228
	第 2	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWWKQRPQGGL GQIWPGDGDTNNGKFKGKATLTADSSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCA RRETTTVGRYYAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTCP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGG GSQAVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPR GLIGGTINKRAPWTIPARFSGSLLGGKAALTITGAQAEDEADYYCALWYSN LWVFGGGTKLTVLGGGSGDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDITLM ISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTIKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKG GGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRS NLNYYQKPGGAVKLLIYYTISRLHSGVPSRFSGSGSDYTLTISSLQPE DFATYFCQQSEKLPRTFGGGTKVEIR	259
	第 3	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWQKPGSSPKPWYATS	209

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 0 4】

		NLASGVPVRFSGSGGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGT KLEIKSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSQVHITPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSC	
	第 4	上記を参照	107
Ly2580	第 1	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPQGLEWI GQIWPQDGDINYNKFKGKATLTADSSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCA RRETTTVGRYYAMDYWGQGTITVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSST LTLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGGSGGGSGGG GGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNWVRQA PGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLK TEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWEAYWGQGITLVTVSSGGGGSDKTHITCP PCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALGAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGSGGGSGGGSGGVQLV QSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAID PKTGGTDYNNQKFKDRVTMTTRDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCARDLG YFDVWGQGITLVTVSS	264
	第 2	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQIPGRGLEWI GAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCA RSTYYGGDWYFNVWGAGTITVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHITPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGSGG QAVVTQEPSTVSPGGTITLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGL IGGTNKRAPWTPARFSGSLGGAALITGAQAEDADYYCALWYSNL WVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHITCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTIKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG GGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTVTHCRASQDIRSN LNWYQKPGGAVKLLIYYTSLRHSQVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF ATYFCQQSEKLPRTFGGGKVEIR	223

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 0 5】

Ly2600	第 3	DIQLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDDYDGD SYL N W Y Q Q I P G Q P P K L LIYDASNLVSGIPPRFSGSGSGTDFLNIHPVEKVDAA TY HCQQSTEDPWT FGGGTKLEIKSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKEPKSC	108
	第 4	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFFQKPGSSPKPWYATS NLASGVPVPRFSGSGSGT SYSLTISRVEAEDAATY YCQQWTSNPPTFGGGT KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKSTSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC	208
	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWJ GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSYVMELSSLRSEDTAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWRQAPGKGLEWVGR IRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYIQMNSLKTEDTAVYYCV RHGFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGSGDKTHITCPPCPAPELLGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTIIS KAKGQPREPQVYITLPPSRREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPPVLDSGSEFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNH YTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYNQKF KDRVMTTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGLTV TVSS	368
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWJ GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSYVMELSSLRSEDTAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGSA VVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITIGAQAEDEADYYCALWYSNLWV FGGGTKLTVLGGGSGDKTHITCPPCPAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTIISKAKGQPREPQVYITLPPS	422

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 0 6】

		REEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLSDGS FFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGS GGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRTTICRASQDIRSNLW YQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATY FCQQSEKLPRIFGGGKVEIR	
	第 3	上記を参照	131
L,y2601	第 1	QVQLQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPQGGLWEI GQIWPGDGDTNNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCA RRETTTVGRYYYAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTITQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKGLE WVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYVSWEAYWGQGTITVTVSSGGGSGDKTHTCPPCPAPE LLGSPVFLFPPPKDITLMISRTEPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGAEVKK PGASVKVSCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDY NQKFKDRVTMTSDTSISTAYMELSRSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQ GTLVTVSS	239
	第 2	QVQLQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPQGGLWEI GQIWPGDGDTNNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCA RRETTTVGRYYYAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTITQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGG GSQAVVTQEPSTLVSPGGTVTLICRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPR GLIGGINRAPWTIPARFSGSLGGKAALITIGAQAEDEADYYCALWYSN LWVFGGGTKLTVLGGGSGDKTHTCPPCPAPELLGSPVFLFPPPKDITLM ISRTEPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG GGSGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRTTICRASQDIRSN LNWYQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF	252

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 0 7】

		ATYFCQQSEKLPRTFGGGTKVEIR	
	第 3	上記を参照	107
Ly2602	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHHHWVRQAPGQGLEWM GYINPYPGYHAYNEKFQGRATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCA RDGYRDTDLVDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSS LGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKGLEWV GRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYY CVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGSDKTHITCPPCAPEAA GPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEAL HNHYTQKSLSLSPG	312
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHHHWVRQAPGQGLEWM GYINPYPGYHAYNEKFQGRATMTSDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCA RDGYRDTDLVDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSS LGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGGS QAVVTQEPSTLVSPGGITVLTCSRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGL IGGTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALTTTGAQAEDEADYYCALWYSLN WVFGGGTLTVLGGGSDKTHITCPPCAPEAAAGPSVFLFPPKPKDITLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNRTQKSLSLSPG	316
	第 3	上記を参照	118
Ly2603	第 1	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSGSYFWGWIRPPGKGLEWIG SIYYSGITYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARHDG	213

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 0 8】

Ly2604		AVAGLFDYWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTYVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGGGGGGGGGGGGGGGSEVQLV ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWVRQAPGKLEWVGRIIRSK YNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHG NFGNSYVSWFAYWGQGTILVTVSSGGGGSDKTHITCPPCPAPEAAGPSVFL FPPKPKDILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKITPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVSMHEALHNHYT QKSLSLSPG	
	第 2	QLQLQESGPGLVKPSETLSLCTVSGGSISSGSYFWGWIROPKGLWIG SIYYSGITYYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSTVTAADTAVYYCARHDG AVAGLFDYWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTYVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGGGGGGGGGGGGGGGSQAVVT QEPSTVSPGGTVLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTN KRAPWTPARFSGSLGGAALTTTGAQAEDEADYYCALWYSNLWVFGG GTKLTVLGGGGSDKTHITCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDILMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKITPPVLDSDGSFFL VSKLTVDKSRWQQGNVFSCVSMHEALHNRTQKLSLSPG	217
	第 3	上記を参照	511
Ly2604	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFNHHHHWVRQAPGGLEWM GYINPYPGYHAYNEKFQGRATMTSDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCA RDGYRDTVDVLDYWGQGTILVTVSSASTKGPSVEPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTYVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHITCPPCPAPEAAGPSVFLF PPKPKDILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKITPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVSMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGQVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGGLEWMGAIDPKTGGTDYNNQKFKDR VTMTRDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGTILVTVSS	309

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 1 0】

		QPEDFATYFCQQSEKLPRITFGGGTKVEIR	
	第 3	上記を参照	511
Ly2606	第 1	EVQLVQSGPEVKKPGATVKISCKTSGYTFTEYTIHWVKQAPGKGLEWIG NINPNNGGTTYNQKFEDKATLTVDKSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAA GWNFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESG GGVLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYN NYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNF GNSYVSWFAYWGQGTLLTVSSGGGSDKTHITCPPCPAPEAAGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPG	203
	第 2	EVQLVQSGPEVKKPGATVKISCKTSGYTFTEYTIHWVKQAPGKGLEWIG NINPNNGGTTYNQKFEDKATLTVDKSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAA GWNFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSQAVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRA PWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDEADYYCALWYSNLWVFGGGTK LTVLGGGSDKTHITCPPCPAPEAAGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNRTQKSLSLSPG	206
	第 3	上記を参照	127
Ly2607	第 1	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMYWVRQAPGKGLEWV AIISDGGYYTYYSDIIRGFTISRDNKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCAR GFPLLRHGAMDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSTYAMNWVRQAPGKGLEWVG RIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYC	270

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 1 1】

Ly2608		VRHGNFGNSYVSWFAYWQGGLVTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPEAAG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPÉVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALH NHYTQKSLSPG	
	第 2	QVQLVESGGGLVKPGESLRISCAASGFTSDYYMYWVRQAPGKGLEWV AHSDDGGYYTYYSDIKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCAR GFPLLRHGAMDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDDKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGSGQ AVVTQEPSTLVSPGTVTLTCSRSTGAVTISNYANWVQKPGQAPRGLI GGTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDEADYYCALWYSLW VFGGGLKLVGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG SFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNRTQKSLSPG	272
	第 3	上記を参照	114
Ly2608	第 1	EVQLVQSGPEVKKPGATVKISCKTSGYTFTEYTIHWVKQAPGKLEWIG NINPNNGGTTYNQKFEDKATLTVDKSDTAYMELSSLRSEDVAVYYCAA GWNFDYWGQGLTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPÉVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSPG GGGGSGGGSGGGSGGGSGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGIDYNQKFKDRVIMTRDTSI STAYMELSLRSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGLVTVSS	200
	第 2	EVQLVQSGPEVKKPGATVKISCKTSGYTFTEYTIHWVKQAPGKLEWIG NINPNNGGTTYNQKFEDKATLTVDKSDTAYMELSSLRSEDVAVYYCAA GWNFDYWGQGLTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC	201

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 1 2】

		NVNHKPSNTKVDDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL DSGGSFLLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNRTQKSLSLSPGG GGSGGGGGGGGGGGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDIRS NLNWWYQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGGTDYTLTISSLQPE DFATYFCQQSEKLPRTFGGGTKVEIR	
	第 3	上記を参照	127
Ly2609	第 1	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYMYWVRQAPGKGLEWV AIIISDGGYYTYYSDIKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCAR GFPLLRHGAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFLLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGQVQLVQSGAEVKKPKGASVKVSC KASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYNQKFKDRVT MTRDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGLTVTVSS	267
	第 2	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYMYWVRQAPGKGLEWV AIIISDGGYYTYYSDIKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCAR GFPLLRHGAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFLLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNRTQKS LSLSPGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCR ASQDIRSNLNWYQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGGTDYTLT ISSLQPEDFATYFCQQSEKLPRTFGGGTKVEIR	268
	第 3	上記を参照	114
Ly2610	第 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVA	138

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 1 3】

		RIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSR WGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSTYAMNWVRQAPGKGLEWVG RIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYC VRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGSGDKTHTCPPCPAPEAAG PSVFLFPPKPKDITLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSEFLYSLKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPG	
	第 2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVA RIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSR WGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGQ AVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLI GGTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDEADYYCALWYSNLW VFGGGTKLTVLGGGSGDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDITLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPP SREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG SFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG	140
	第 3	上記を参照	122
Ly2611	第 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYMWDVRQAPGKGLEWV ADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RNLGPSFYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQ LVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRI RSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGSGDKTHTCPPCPAPEAAGP SVFLFPPKPKDITLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG	181

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 1 4】

		QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVTFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG	
	第 2	EVQIVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYMWDVVRQAPGKGLEWV ADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RNLGSPSYFDYWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGQAV VTQEPSTVSPGGITVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGG TNKRAPWTPARFSGSLGGKAALTTGAQAEDADYYCALWYSNLWVF GGGTIKLTVLGGGSDKTHICPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDITLMISRT EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYCKKVSINKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSR EEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVTFSCSVMHEALHNRTQKSLSLSPG	183
	第 3	上記を参照	112
Ly2612	第 1	EVQIVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYMWDVVRQAPGKGLEWV ADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RNLGSPSYFDYWGQGTILVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGSGGGGSGGGGSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLE WVGRIKSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTILVTVSSGGGSDKTHICPPCPAPE AAGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKKVSINKALPA IEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVTFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPG	187
	第 2	上記を参照	140
	第 3	上記を参照	113
	第 4	上記を参照	122
	第 1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS ASFLYSGVPSRFSGRSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQHHYITPTFGQG TKVEIKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFNIKDTYIHVVRQAPGKGLEWVARITYPINGYTRYADSVKGRFTISA	121

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 1 5】

		DTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT FSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTV SSGGGSDKTHITCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKGEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	
	第 2	上記を参照	183
	第 3	上記を参照	112
Ly2614	第 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVA RIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSR WGGDGFYAMDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHITCPPCPAPEAAGPSVFLF PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGAEVKPGASVKVSC KASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGIDYNQKFKDRVT MTRDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGLVTVSS	135
	第 2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVA RIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSR WGGDGFYAMDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHITCPPCPAPEAAGPSVFLF PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRTQKS LSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQTQSPSSLASVGDRTTITCR ASQDIRSNLWYQQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLT ISSLPEDFATYFCQQSEKLPRTFGGGKVEIR	136

10

20

30

40

50

10

20

【表 2 1 - 1 1 7】

		YTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSQVLVQSGAEVKKPGAS VKVYSCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWVMGAIDPKTGGTDYNQKF KDRVMTIRDTISISTAYMELSLRSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGLV TVSS	
	第 2	上記を参照	136
	第 3	上記を参照	113
	第 4	上記を参照	122
Ly2617	第 1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDVNTAVAWYQKPGKAPKLIYS ASFLYSGVPSRFSGRSGTDFILTISSLQPEDFATYYCQHYTTPITFGQG TKVEIKGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARITYPTNGYTRYADSVKGRFTISA DTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLVTVS SDKTHICPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVVVDVSHEDP EVKENWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKITPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGG SQVLVQSGAEVKKPGASVKVYSCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLE WMGAIDPKTGGTDYNQKFKDRVMTIRDTISISTAYMELSLRSDDTAVY YCARDLGYFDVWGQGLVTVSS	119
	第 2	上記を参照	179
	第 3	上記を参照	112
Ly2618	第 1	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCASGFDFTTYWMSWVRQAPGKGLEWI GEIHPDSSITINYAPSLKDRFTISRDNAKNTLFLQMDSLRPEDTGYVFCASL YFGFPWFAYWGQGPVTVSSASTKGPSVFELAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRISS KYNNAITYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDAVYYCVRH GNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSSGGGSGDKTHICPPCPAPEAAGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAK KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKITPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHY TQKSLSLSPG	196

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 1 8】

Ly2619	第 2	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFDFTTYWMSWVRQAPGKGLEWV GEIHPDSSSTINYAPSLKDRFTISRDNAKNTLFLQMDSLRPEDTGYYFCASL YFGFPWFAYWGQGTPTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQ TYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAVV TQEPSTLVSPGGTVTLTCRSSTIGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGT NKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDEADYYCALWYSNLWVEG GGTKLTVLGGGSGDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPE VTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQQDWLNGKEYCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LVSKLTVDKSRWQQGNVFCVSMHEALHNRTQKSLSLSPG	198
	第 3	上記を参照	109
	第 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYMHVVRQAPGKGLEWV ARIDPANGNSKYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA PFGYYVSDYAMAYWGQGTPTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSS LGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGG EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSTYAMNWVRQAPGKGLEWV GRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYY CVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTPTVTVSSGGGSGDKTHTCPPCPAPEA GPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQQDWLNGKEYCKVSNKALPAIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVSMHEAL HNHYTQKSLSLSPG	147
Ly2619	第 2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYMHVVRQAPGKGLEWV ARIDPANGNSKYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA PFGYYVSDYAMAYWGQGTPTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSS LGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGG QAVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCRSSTIGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGL IGGTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDEADYYCALWYSNL WVFGGGTKLTVLGGGSGDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDITLMIS RTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQQDWLNGKEYCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTL	151

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 1 9】

		PPSREMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS GSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNRFTQKSLSLSPG	
	第 3	上記を参照	110
Ly2620	第 1	qvqlvqsgaevkpgasvkvscasgytftfignnwvrtqapqglewmgwintkteatyveetlgrvftt diststaymelrslrddtavyyicarwdfayyyeamdywgggtvvtssASTKGPSVFLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGG GSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAP KGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNLSKT EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTILVTVSSGGGSDKTHTCPP CPAPEAAGPSVFLFPPKPKDILMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREMTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSGGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSV SMHEALHNRFTQKSLSLSPG	306
	第 2	qvqlvqsgaevkpgasvkvscasgytftfignnwvrtqapqglewmgwintkteatyveetlgrvftt diststaymelrslrddtavyyicarwdfayyyeamdywgggtvvtssASTKGPSVFLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGG GSGGGGSAVVTQEPSTLSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKP GQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALTITGAQAEDEADYYCA LWYSNLSWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPK KDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSGGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNRFTQKSL LSPG	308
	第 3	上記を参照	111
Ly2621	第 1	EVQLVESGGGVVQPGRLRLSCASAGFDFTTYWMSWVRQAPGKLEWI GEIHPSSTINYAPSLKDRFTISRDNANKNTLFLQMDSLRPEDTGYYFCASL YFGFPWFAYWGQGTPTVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPK KDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR	193

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 2 0】

L2622	第2	EPQVYILPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVSMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA SGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWVGMGAIPTKGTGTDYNQKFKDRVTMT RDTISSTAYMELSRISDDTAVVYCARDLYGFDVWGQGLTVVSS EVQLVESGGGVYPGRSLRLSCSASGCFDFTYTWMSVRQAPGKGLEWV GEIHPSDSTINYAPSLKDRFTISRDNAKNTLFLQMDSLRPEDIGVYFCASL YEGFPWFAYWGQGTFTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALISGVHITPAVLQSSGLYSLSVTVTPSSSLGTQ TYICNVNHHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCTPPCAPEAAAGPSVFLFPPK KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRREQ YNSTRYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYILPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVSMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQTQSPSSLASVSGDRVTTICRAS QDIRSNLWYQQKPGGAVKLLIYYTISRLHISGVPSPRSFGSGSGTDYTLTISS LQPEDFATYFCQQSEKLPRTFGGGTKEIR	194
	第3	上記を参照	109
	第1	EVQLVESGGGLVPGQGSRLRLSCAASGFNIKDTYMHVWRQAPGKGLEWV ARIDPANGNSKYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAREDVAVVYCA PFGYVYSDYAMAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALISGVHITPAVLQSSGLYSLSVTVTPSSS LGTQITYICNVNHHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCTPPCAPEAAAGPSVFL PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTRYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYILPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVSMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWVGMGAIPTKGTGTDYNQKFKDR VTMTSDTSISTAYMELSRISDDTAVVYCARDLYGFDVWGQGLTVTVSS	144
L2622	第2	EVQLVESGGGLVPGQGSRLRLSCAASGFNIKDTYMHVWRQAPGKGLEWV ARIDPANGNSKYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAREDVAVVYCA PFGYVYSDYAMAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALISGVHITPAVLQSSGLYSLSVTVTPSSS LGTQITYICNVNHHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCTPPCAPEAAAGPSVFL	145

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 2 1】

		PPKPKDITLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTIIPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNRTQK SLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQTQSPSSLASVGDRTVITC RASQDIRSNLWYQQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTL TISSLQPEDFATYFCQQSEKLPRTFGGGKVEIR	
	第 3	上記を参照	110
Ly2623	第 1	qvqlvqsgaevkpgnsvkscasgytffgmnwvrrqpgglewmgwintkgeatyveefkgrvtft dtststymelrslrddiavyyearwdfayyveamdywggtvrvssASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHITCPCPAPEA AGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTIIPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGAEVKK PGASVKVSCASGYTFAGFEMHWRQAPGGGLEWMAIDPKTGGTDY NQKFKDRVTMTDRDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQ GTLVTVSS	303
	第 2	qvqlvqsgaevkpgnsvkscasgytffgmnwvrrqpgglewmgwintkgeatyveefkgrvtft dtststymelrslrddiavyyearwdfayyveamdywggtvrvssASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHITCPCPAPEA AGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTIIPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEA LHNRTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQTQSPSSLASV GDRVTITCRASQDIRSNLWYQQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQSEKLPRTFGGGKVEIR	304
	第 3	上記を参照	111
Ly2624	第 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNVYASGMHWVRQAPGKGLEW VAKIYPDSDYTYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYC SRDSSFYYVYAMDYWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA	157

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 2 2】

		LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSTYAMNWVRQAPGKGLEW VGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVY YCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPEA AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGYFSPDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPG	
	第 2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNVYASGMHWVRQAPGKGLEW VAKIYPSDYYTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYC SRDSSFYYVYAMDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGG SQAVVTVQEPSTLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRG LIGGINKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDEADYYCALWYSNL WVFGGGTKLTVLGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLSCAVKGYFSPDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNRTQKSLSLSPG	159
	第 3	上記を参照	124
Ly2625	第 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNVYASGMHWVRQAPGKGLEW VAKIYPSDYYTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYC SRDSSFYYVYAMDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGYFSPDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASVK VSKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGTGTDYNQKFKD RVTMTSDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGLVTV SS	154

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 2 3】

Ly2626	第 2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNVYASGMHWVRQAPGKGLEW VAKIYPDSDYTYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYC SRDSSFYYVYAMDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFELVSKLTVDKSRWQQGNVTFSCSVMIHEALHNRFTQ KSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRTIT CRASQDIRSNLNWYQQKPGGAVKLLIYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYT LTISSLQPEDFATYFCQQSEKLPRITFGGKVEIR	155
	第 3	上記を参照	124
	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDFWMSWVRQAPGQGLEW MGQIYPNTGTTHSNEKFKGRVTMTTRDTSTTVYMELSSLRSEDVAVYYC ARSYHISTTPNWFAYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGG SQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGYMHWVRQAPGQGLE WMGWINPDSGGTNYAQKFQGRVTMTTRDTSTAYMELNRLRSDDTAVY YCARDQPLGYCTNGVCSYFDYWGQGLVTVSSGGGGSDKTHCPPCPA PEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFELVSKLTVDKSRWQQGNVTFSCSVMI HEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGVQLVQSGAE VKKPGASVKVSCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGG TDYNQKFKDRVTMTTRDTSTAYMELSLRSDDTAVYYCARDLGYFDV WGQGLVTVSS	299
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDFWMSWVRQAPGQGLEW MGQIYPNTGTTHSNEKFKGRVTMTTRDTSTTVYMELSSLRSEDVAVYYC ARSYHISTTPNWFAYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGG SDIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGIYSWLAWYQQKPGKAPNLLIY TASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQANIFPLTFGGG	285

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 2 4】

		JKVEIKGGGSDKTHICPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDILMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVS KLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGGGGGGGG GGGGGGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRTITICRASQDIRSNLWYQQKP GGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQS EKLPRTFGGGKVEIR	
	第 3	上記を参照	115
Ly2627	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFIDFWMWVRQAPGGGLEW MGQIYPNTGTTHSNEKFKGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDYAVYYC ARSYHISTIPNWFAYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGGGGGGGGGGGGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTNYGLHWVRQAPGKGLEW VSSISPSGGVITYRDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDYAVYYCA KPLFGWGGAHWIAHWGQGLVTVSSGGGGSDKTHICPPCPAPEAAGPS VFLFPPKPKDILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSLKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALNH YTQKSLSLSPGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSKASGYTFAGFEMHWVRQAPGGGLEWMGAIDPKTGGTDYNQKF KDRVTMTRDTSISTAYMELSRISDDYAVYYCARDLGYFDVWGQGLV TVSS	294
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFIDFWMWVRQAPGGGLEW MGQIYPNTGTTHSNEKFKGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDYAVYYC ARSYHISTIPNWFAYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGGGGGGGGGGGGGGG SDIQMTQSPSSLASVGDRTITCLASEDISNDLAWYQQKPGKAPKLLIYF VDRLLDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSYKYPPIFGQG TKLEIKGGGSDKTHICPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDILMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVS	286

10

20

30

40

50

50

		KLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGGGGGGGG GGGGGGGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRTTITCRASQDIRSNLWYQQKP GGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSDTYTLTISSLQPEDFATYFCQQS EKLPRTFGGGKTKEIR	
	第 3	上記を参照	115
	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKASGYFTDFWMSWVRQAPGGGLEW MGQIYPNTGTTTHSNEKFKGRVTIMTRDTSSTVYMESSLRSEDIAVYYC ARSYHISTTPNWFAYWGQGITLVTSASASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYLSSSVTVTPSS SLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGGGGGGGGGGGGGGG SQVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKASGYTFAGFMHWVRQAPGGGLEW WMGADPKTIGDIDYVQKFKDRVTIMTRDTSISTAYMELSLRSDDAVY YCARDLGDFDVWGQGITLVTSASGGGSDKTHITCPPCAPEAAAGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNYTQ KSLSLSPGGGGGGGGGGGGGGGGGGGQQVQLVQSGAEVKKPGASVKV CSKASGYFTGYMHWVRQAPGGGLEWMGWINDPSGSGTNYAQKFQGR VTIMTRDTSISTAYMELNRLSDDAVYYCARDQPLGYCTNGVCSYFDY WGQGITLVTVSS	300
1y2628		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKASGYFTDFWMSWVRQAPGGGLEW MGQIYPNTGTTTHSNEKFKGRVTIMTRDTSSTVYMESSLRSEDIAVYYC ARSYHISTTPNWFAYWGQGITLVTSASASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYLSSSVTVTPSS SLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGGGGGGGGGGGGGGG SDIQMTQSPSSLASVGDRTTITCRASQDIRSNLWYQQKPGGAVKLLIY YTSRLHSGVPSRFSGSGSDTYTLTISSLQPEDFATYFCQQSEKLPRTFGG GKTKEIRGGGSDKTHITCPPCAPEAAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFLL VSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGGGGGGG GGGGGGGGGGSDIQMTQSPSSVSAVGDRTTITCRASQGIYSWLAWYQ QKPKAPNLLIYTASTLQSGVPSRFSGSGSDTFTLTISSLQPEDFATYYC QQANIFLTFGGGKTKEIK	287

【表 2 1 - 1 2 6】

	第 3	上記を参照	115
Ly2629	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFIDFWMSWVRQAPGQGLEW MGQIYPNTGTTHSNEKFKGRVTMTRDTSISTVYMESSLRSEDIAVYYC ARSYHISTTPNWFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGG SQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLE WMGAIDPKTGGTDYNQKFKDRVTMTRDTSISTAYMELSLRSDDTAVY YCARDLGYFDVWGQGLTVTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLF PPKPKDILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKG QPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMEALHNHYTQ KSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFTNYGLHWVRQAPGKGLEWVSSISPGGVYTYRDSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDIAVYYCAKPFLLGWGGANWIAHWGQGL VTVSS	301
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFIDFWMSWVRQAPGQGLEW MGQIYPNTGTTHSNEKFKGRVTMTRDTSISTVYMESSLRSEDIAVYYC ARSYHISTTPNWFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGG SDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRSNLWYQQKPGGAVKLLIY YTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQSEKLPRTFGG GTKVEIRGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDILMISRTPEV CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYITLPPSREE MTKNQVSLCAVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL VSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMEALHNRFITKSLSLSPGGGGSGGGG GSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCLASEDISNDLAWYQQ KPGKAPKLLIYFVDRLLDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYTCQ QSYKYPPTFGGQTKLEIK	288
	第 3	上記を参照	115
Ly2630	第 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWV AWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDIAVYYCA	174

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 2 7】

		RRHWPGGFDYWGQGITLVTVSSASTKGPSVEPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQ LVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFITGYMHVVRQAPGQGLEWMG WINPDSGGTNYAQKFQGRVTMTDRDTSISTAYMELNRLRSDDTAVYYCA RDQPLGYCTINGVCSYFDYWGQGITLVTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPEA AGPSVFLFPPKPKDILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTITPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEHA LHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGAEVKK PGASVKVSCKASGYTFAGFEMHWRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDY NQKFKDRVMTDRDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQ GITLVTVSS	
	第 2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKLEWV AWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRHWPGGFDYWGQGITLVTVSSASTKGPSVEPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGDIQ MTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGIYSWLAWYQQKPGKAPNLLIYTAST LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQANIEPLTFGGGTKV EIKGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDILMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTITPPVLDSDGSFFLVSKLT VDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNRFTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGG SGGGGGSDIQTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRSNLWYQQKPGGA VKLLIYYTSLRHSQVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQSEKLP RIFGGGTKVEIR	166
	第 3	上記を参照	125
Ly2631	第 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKLEWV AWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRHWPGGFDYWGQGITLVTVSSASTKGPSVEPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQ LVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTNYGLHWVRQAPGKLEWVSSIS	170

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 2 8】

		PSGGVITYRDSVKGRFTISRDNKNILYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPF L GWGGANWIAHWGQGLTVTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLF P PKPKDTLMISRTEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPRE E QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ P PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY K TTPPVLDSGDSFELYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHIALHNHYTQKS L LSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC K KASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYNQKFKDRVT M TRDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGLTVTVSS	
	第 2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKLEWV A WISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA R RRHWPGGFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL V KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT Q QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQ M MTQSPSSLASVGDRTVITCLASEDISNDLAWYQQKPKGAPKLLIYFVDR L LLDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQOSYKYPPTFGQGTKL E EIKGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTEVTCVVV D VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD W LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN Q QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSGDSFELYSKLT V VDKSRWQQGNVSCSVMHIALHNRTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGG G SGGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRTVITCRASQDIRSNLWYQQKPGGA V VKLLIYYTSSLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQSEKLP R RTFGGGTKVEIR	162
	第 3	上記を参照	125
Ly2632	第 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKLEWV A WISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA R RRHWPGGFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL V KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT Q QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQ L LVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGA I IDPKTGGTDYNQKFKDRVTMTRDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCARD L LGYFDVWGQGLTVTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPK D DTLMISRTEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQY N NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE P PQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT	175

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 2 9】

		PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHYTQKSLSL SPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTGY'YMHVWRQAPGGQGLEWGMWINPDSGGTNYAQKFQGRVTMT RDTISISTAYMELNRLRSDDTAVYYCARDQPLGYCTNGVCYSFYDWGQG TLTVSSS	
	第 2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSIHWVRQAPGKGLEWV AWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRHWPGGFDYWGQGITLVTVSSASTKGPSVFLAPSSKTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDIRSNLWYQQKPGGAVKLLIYYTSR LHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQSQEKLPRTEFGGKTV EIRGGGSGDKTHTCCPAPAEAAAGPSVFLPPKPKDITLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYCKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSDIQMTQSPSSVSASVGDRTVITCRASQGYISLWAWYQQKPGK APNLLIYASTLSQGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQANIF PLTIFGGGKVEIK	163
	第 3	上記を参照	125
L2633	第 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSIHWVRQAPGKGLEWV AWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRHWPGGFDYWGQGITLVTVSSASTKGPSVFLAPSSKTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQ LVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTAFGEMHWRQAPGGQGLEWGMGA IDPKTGTDGTYNQKFKDRVITMTRDTISISTAYMELNRLRSDDTAVYYCARD LGYFDVWGQGITLVTVSSGGGGGSGDKTHTCCPAPAEAAAGPSVFLPPKPK DITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNQKEYCKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHYTQKSLSL SPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFTNYGLHWVRQAPGKGLEWVPSISPSGSGGTYYYRDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPFGLWGGANWIAHWGQGITLVTVS	176

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 3 0】

Ly2634	第 2	S	164
		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWV AWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRHWTPGGFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRSNLWYQQKPGGAVKLLIYYTSR LHSGVPSRFSGSGSDTYTLTISSLQPEDFATYFCQQSEKLPRTFGGGTKV EIRGGGSDKTHITCPPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSVMHEALHNRTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGG GSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCLASEDISNDLAWYQQKPKGA PKLLIYFVDRLLDGVPSRFSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYFCQQSYKY PPTFGQGTKEIK	
		第 3 上記を参照	
Ly2634	第 1	QVQLVQSGAEVKKIPGASVKVSCKASGYTFIDFWMSWVRQAPGQGLEW MGQIYPNTGTTHSNEKFKGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYC ARSYHISTTPNWFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGG SQVQLVQSGAEVKKIPGASVKVSCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLE WMGAIDPKTGGTDYNQKFKDRVTMTRDTSISTAYMELSLRSDDTAVY YCARDLGYPFDVWGQGLTVTVSSGGGSDKTHITCPPCPAPEAAGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNQKEYCKVSNKALPAPIEKTSKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG	302
		第 2	
		QVQLVQSGAEVKKIPGASVKVSCKASGYTFIDFWMSWVRQAPGQGLEW MGQIYPNTGTTHSNEKFKGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYC ARSYHISTTPNWFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGG	
Ly2634	第 2	QVQLVQSGAEVKKIPGASVKVSCKASGYTFIDFWMSWVRQAPGQGLEW MGQIYPNTGTTHSNEKFKGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYC ARSYHISTTPNWFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGG	289
		第 3	
		上記を参照	

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 3 1】

		SDIQMTQSPSSLASVGDRTTICRASQDIRSNLNWYQKPGGAVKLLIY YTSRLHSGVPSRFSGSGGTDTLTISLQPEDFATYFCQQSEKLPRTFGG GTVKVEIRGGGSDKTHCPCPAPEAAGPSVFLFPPKPKDILMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFEL VSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNRFTQKSLSLSPG	
	第 3	上記を参照	115
Ly2635	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFIDFWMWVRQAPGGLEW MGQIYPNTGTHSNEKFKGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYC ARSYHISTTPNWFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHCPCPAPEAAGPSVFL FPPKPKDILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NYKTTPPVLDSDGSFELYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNYT QKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGGLEWMGAIDPKTGGTDYNQKFKD RVTMTRDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGLTVTV SS	281
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFIDFWMWVRQAPGGLEW MGQIYPNTGTHSNEKFKGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYC ARSYHISTTPNWFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHCPCPAPEAAGPSVFL FPPKPKDILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NYKTTPPVLDSDGSFELYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNRFTQ KSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGDIQMTQSPSSLASVGDRTTIT CRASQDIRSNLNWYQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGGTDTYT LTISLQPEDFATYFCQQSEKLPRTFGGGTVKVEIR	282
	第 3	上記を参照	115
Ly2636	第 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSDSWIHWRQAPGKGLEWV	177

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 3 2】

		AWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRHWPGGFDYWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQ LVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGA IDPKTGGTDYNNQKFKDRVTMTDRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARD LGYFDVWGQGTILVTVSSGGGSDKTHCPCPAPEAAAGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYITLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKIT TPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHQKSLSL SPG	
	第 2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWV AWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRHWPGGFDYWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRSNLWYQQKPGGAVKLLIYYTSR LHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQSEKLPRTFGGKTKV EIRGGGSDKTHCPCPAPEAAAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKITTPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNRFTQKSLSLSPG	165
	第 3	上記を参照	125
Ly2637	第 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWV AWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRHWPGGFDYWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHCPCPAPEAAAGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYITLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHQKSL SLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYNNQKFKDRVTM	160

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 3 3】

Ly2638	第 2	IRDTISISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGLVTVSS	161
		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWV AWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRHWPGGFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHITCPPCAPEAAGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRTQKSL SLSPGGGGGGGGGGGGGGGGGGSDIQMTQSPSSLASVGDVTVHTCRA SQDIRSNLWYQQKPGGAVKLLIYYISRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTIS SLQPEDFATYFCQQSEKLPRIFGGGKVEIR	
	第 3	上記を参照	125
Ly2638	第 1	QVTLKESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGTCVSWIRQPPGKALEWL ATICWEDSKGYNPSLKSRLTISKDTSKNQAVLTMNMDPVDATYYCAR REDSGYFWFPYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHITCPPCAPEAAGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGGGGGGGGGGGGGGGGGGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKC ASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYNQKFKDRVTM TRDTISISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGLVTVSSGGG GSDKTHITCPPCAPEAAGP	471
	第 2	QVTLKESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGTCVSWIRQPPGKALEWL ATICWEDSKGYNPSLKSRLTISKDTSKNQAVLTMNMDPVDATYYCAR REDSGYFWFPYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHITCPPCAPEAAGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK	472

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 3 4】

		TTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCVSMHEALHNRFTQKSL SLSPGGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRTVITCRA SQDIRSNLWYQQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGGTDYTLTIS SLQPEDFATYFCQQSEKLPRITFGGKVEIRGGGSDKTHTCPPCPAPEA AGP	
	第 3	上記を参照	207
Ly2639	第 1	QVTLKESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGTCVSWIRQPPGKALEWL ATICWEDSKGYNPSLKSRLTISKDTSKNQAVLTMNMDPVDATYYCAR REDSGYFWFPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPK PKDITLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCVSMHEALHNRFTQKSL SLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRTVITCRA ASGYFTGYMHVVRQAPGQGLEWMGWINPDSSGGTNYAQKFGGRVT MTRDTISSTAYMELNRLRSDDTAVYYCARDQPLGYCTNGVCSYFDYWG QGTLVTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGP	477
	第 2	QVTLKESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGTCVSWIRQPPGKALEWL ATICWEDSKGYNPSLKSRLTISKDTSKNQAVLTMNMDPVDATYYCAR REDSGYFWFPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPPK PKDITLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCVSMHEALHNRFTQKSL SLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRTVITCRA SQGIYSWLAWYQQKPGKAPNLLIYFASLTQSGVPSRFSGSGGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQANIFLTFGGGTKEIKGGGSDKTHTCPPCPAPEA AGP	478
	第 3	上記を参照	207
Ly2640	第 1	QVTLKESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGTCVSWIRQPPGKALEWL ATICWEDSKGYNPSLKSRLTISKDTSKNQAVLTMNMDPVDATYYCAR	479

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 3 5】

		REDSGYFWFPYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHCTPPCPAPEAAGPSVFLFPPK PKDITLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSLKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYTQKSL SLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFTNYGLHWVRQAPGKGLEWVSSISPSGGVITYRDSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPFLLGWGGANWIAHWGQGLVTV SSGGGSDKTHCTPPCPAPEAAGP	
	第 2	QVTLKESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSSTGTCVSWIRQPPGKALEWL ATICWEDSKGYNPSLSRLTISKDTSKNQAVLTMTNMDPVDATYYCAR REDSGYFWFPYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHCTPPCPAPEAAGPSVFLFPPK PKDITLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLCAVKGFPSPDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNRFTQKSL SLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCLAS EDISNDLAWYQQKPGKAPKLLIYFVDRLLDGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSYKYPPIFGQGKLEIKGGGSDKTHCTPPCPAPEA AGP	480
	第 3	上記を参照	207
Ly2641	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMESSLRSEDATVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHCTPPCPAPEAAGPSVFLFPP KPKDITLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KITPPVLDSDGSFFLYSLKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYTQKS LSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWNPDSGGTNYAQKFQGRVT	325

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 3 6】

		MTRDTSISTAYMELNRLRSDDTAVYYCARDQPLGYCTINGVCSYFDYWG QGTILVTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGP	
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGTILVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYITLPPSREEMITKNQVSLCAVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNY KITPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFTSCSVMHREALHNRTQKS LSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGSDIQMTQSPSSVSASVGDRTITICR ASQGIYSWLAWYQQKPGKAPNLLIYTAATLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTIT SSLQPEDFATYYCQANIEPLTFGGGTKEIKGGGSDKTHTCPPCPAPE AAGP	326
	第 3	上記を参照	131
Ly2642	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGTILVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYITLPPSREEMITKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KITPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFTSCSVMHREALHNHYTQKS LSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVPGGSLRLSCL ASGFTFTNYGLHWVRQAPGKGLWVSSISPSGGVITYRDSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPFLLGWGGANWIAHWGQGTILVT VSSGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGP	327
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGTILVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE	328

10

20

30

40

50

20

50

10

20

【表 2 1 - 1 3 9】

		VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL GAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLVQSG AEVKKPGASVKVSCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKT GGTDYNQKFKDRVTMTTRDTSISTAYMELSLRLSDDTAVYYCARDLGYF DVWGQGLTVTVSS	
	第 2	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGGLEWI GQIWPGDGDTNYNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCA RRETTIVGRYYYAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYSLSVVTVTP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGG GSQAVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPR GLIGGTINKRAPWTPARFSGSLGGKAALTTTGAQAEDEADYYCALWYSN LWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPETVTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL LPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD DGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKG GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRS NLNWKYQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPE DFATYFCQQSEKLPRTFGGGTKEIR	261
	第 3	上記を参照	209
	第 4	上記を参照	107
Ly2802	第 1	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGGLEWI GQIWPGDGDTNYNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCA RRETTIVGRYYYAMDYWGQGTITVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYLSST LTLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGSGGGSGGGSGG GGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWVRQA PGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYIQMNSLK TEDTAVYYCVRHGNGFSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGGSDKTHTCP PCPAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETVTVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPS	265

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 4 0】

		DIAVEWESNGQPENNYKITPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTKQSLSPGKGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLV QSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFAGFEMHWVRQAPQGLEWMGAID PKTGGIDYNQKFKDRVTMTDRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDLG YFDVWGQGTILVTVSS	
	第 2	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWI GAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDNAVYYCA RSTYYGGDWYFNWVGAGTTVTSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGGG QAVVTQEPSTLTPSGGTVTLTCRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGL IGGTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDEADYYCALWYSNL WVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKITPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTKQSLSPGKGG GGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSLSASVGDRTITCRASQDIRSN LNWYQQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF ATYFCQQSEKLPRTFGGGTKVEIR	225
	第 3	上記を参照	108
	第 4	上記を参照	208
Ly2823	第 1	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCEASRFTSSYAMSWVRQIPEKRLIEWVA AISGGGRYTYYPDSMKGRFTISRDNAKNFLYLQMSSLRSEDAMYYCAR HYDGYLDYWGQGTILTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLV ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKLEWVGRIRSK YNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHG NFGNSYVSWFAYWGQGTILTVSSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGPSVEL FPPKPKDTLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALGAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKITPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMHEALHNHYT QKSLSPGKGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASV	133

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 4 1】

		KVSCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYNQKFK DRVMTIRDTISISTAYMELSRISDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGTILVT VSS	
	第 2	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCEASRFTFSYAMSWVRQTPEKRLWVA AISGGGRYTYYPDSMKGRFTISRDNANKNFLYLQMSLSRSEDITAMYYCAR HYDGYLDYWGQGTILTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAVVT QEPSLTVSPGGTVILTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTN KRAPWTPARFSGSLGGKAALITITGAQAEDEADYYCALWYSNLWVFGG GTLKTLVLGGGSDKTHITCPPCPAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKISKAKGQPREPQVYITLPPSREE MTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGG GGGGGGGGGGGGDIQMTQSPSSLSASVGGDRVITITCRASQDIRSNLWYQ QKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFC QQSEKLPRTFGGGTKVEIR	134
	第 3	DIVMTQSHKFMSTSIGARVSITCKASQDVRTAVAWYQKPGQSPKLLIYS ASYRYTGVPDFRTGSGGSDTFTTISVQAEDLAVYYCQGHYGTIPPWTF GGGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNREGC	128
Ly2846	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDITAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGTILTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKLEWVGR IRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYVSWFAYWGQGTILTVSSGGGSDKTHITCPPCPAPELLGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTI KAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNH YTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGAEVKKPGA	394

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 4 2】

		SVKVSCKASGYTFTDFWMSWVRQAPGQGLEWMGQIYPNTGTTHSNEKF KGRVTMTRD'TSTSTVYMELSSLRSED'AVYYCARSYHISTP'NWFAYWG QGILVTVSS	
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYVMHWVRQKPGGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSED'AVYYCAS 'IYYGYEGTYFGVWGQGITLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTTFAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKYDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGGSGQA VVTQEPSTLVSPGGTVILTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITITGAQAEDEADYYCALWYSNLWV FGGGTKLTVLGGGSDKTHITCPPCPAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTSCAVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS FFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNRTQKSLSLSPGKGGGGS GGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTVTHCKASQNVYKKLE WYQQKPKGVKPKVLIYHTNLTQIGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDVAT YYCYQWNSGPTFGGGTKVEIK	446
	第 3	上記を参照	131
Ly2847	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYVMHWVRQKPGGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSED'AVYYCAS 'IYYGYEGTYFGVWGQGITLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTTFAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKYDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWVRQAPGKLEWVGR IRSKYNNTATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTED'AVYYCV RHGNFGNSYVSWFAYWGQGITLVTVSSGGGSDKTHITCPPCPAPELLGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNH YTQKSLSLSPGKGGGSGGGSGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKLEWVAWISPYGGSTYYADSVK GRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAED'AVYYCARRHWPGGFDYWGQGITL VTVSS	395

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 4 3】

Ly2901	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQIYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGQA VVTQEPSTLVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDEADYYCALWYSLWV FGGGTKLTVLGGGSDKTHITCPCPAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTGVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS FFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNRTQKSLSPGKGGGGS GGGSGGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQDVSTAVA WYQQKPKGAPKLLIYSASFYSGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQYLYHPATFGGQTKVEIK	447
	第 3	上記を参照	131
	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQIYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGR IRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYQMNSLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGSDKTHITCPCPAPELLGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNH YTQKSLSLSPGKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVESGGGVVQPGR SLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGKGLEWVTFISYDGNKYYADSV KGRFTISRDNKNTLYQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDYWGQGL VTVSS	390
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG	442

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 4 4】

		TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGQA VVVTQEPSTLVSPGGTVLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDEADYYCALWYSNLWV FGGGTKLTVLGGGSDKTHTCPPCAPELLGPSVFLFPPKPKDILMIS RTP EVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLSCAVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNRTQKSLSLSPGKGGGGS GGGSGGGGSGGGSEIHLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVGSSYLA WYQKPGQAPRLIYGAFSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTISRLEPEDFAV YYCQQYGSSPWTFGGGTKEIK	
	第 3	上記を参照	131
Ly2902	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYVMHWVRQKPGGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGR IRSKYNNYAITYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCV RHGNGFSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGSDKTHTCPPCAPELLGPS VFLFPPKPKDILMIS RTP EVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVESGGGVVQPGR SLRLSCAASGFTSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSSNKKYADSV KGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPRGATLYYYYYGM DVWGQGTTVTVSS	391
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYVMHWVRQKPGGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGQA VVVTQEPSTLVSPGGTVLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDEADYYCALWYSNLWV FGGGTKLTVLGGGSDKTHTCPPCAPELLGPSVFLFPPKPKDILMIS RTP	443

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 4 5】

		EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS FFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNRTQKSLSLSPGKGGGGS GGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQSINSYLDW YQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLITSSLQPEDFATY YCQQYYSTPTFGPGTKVEIK	
	第 3	上記を参照	131
Ly2903	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSVYMELSSLRSEDVAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWVRQAPGKGLEWVGR IRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGSDKTHTCPPCAPPELLGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNH YTQKSLSLSPGKGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGQVQLVESGAEVKKPGA SVKVSCKASGYSFTGYTMNWVRQAPGQCLEWIGLINPYNITNYAQKFQ GRVTFTVDTISISTAYMELSRLLSDDTGVYFCARLDYRSYWGQGLTVTVS A	392
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSVYMELSSLRSEDVAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGGSA VVTQEPSTLSPGGTVLITCRSSTGAVTISNYANWVQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITITGAQAEDEADYYCALWYSNLWV FGGGTKLTVLGGGSGDKTHTCPPCAPPELLGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS FFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNRTQKSLSLSPGKGGGGS	444

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 4 6】

		GGGGSGGGSGGGSGQAVVTQEPSTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNF PNWVQKPGQAPRSLIGGTNNKASWTPARFSGSLGGKAALTISGAQPE DEAEYYCALWYSNHWVFGGKLTVL	
	第 3	上記を参照	131
Ly2904	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGQ QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKLEWVGR IRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYQMNSLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGSDKTHTCPPCAPELLGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFLLYSLKLTVDKSRWQQGNVFTSCVMHEALHNH YTQKSLSLSPGKGGGSGGGSGGGSGGGSGQVTLKESGPALVKPTQT LTLTCTFSGFSLSTSGTCVSWIRQPPGKALEWLAITCWEDSKGYNPSLKS LTISKDTSKNQAVLTMTNMDPVDATATYYCARREDSGYFWFPYWGQGL VTVSS	393
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGQA VVTQEPSTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDAEADYYCALWYSNLWV FGGGKLTVLGGGSDKTHTCPPCAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS FLLVSLKLTVDKSRWQQGNVFTSCVMHEALHNRTQKSLSLSPGKGGGSG GGGSGGGSGGGSGGNIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKAGQNVNNYLA WYQKPGKAPKVLIFNANSLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAT YYCQQYNWPTFGGKVEIK	445

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 4 7】

	第 3	上記を参照	131
Ly2915	第 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTNIDTYMHVVRQAPGKLEWV ARIDPANGNSKYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA PFGYYVSDYAMAYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTSTYAMNWRQAPGKLEWV GRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYY CVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPELL GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFTSCVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK	149
	第 2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTNIDTYMHVVRQAPGKLEWV ARIDPANGNSKYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA PFGYYVSDYAMAYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGS QAVVTQEPSTVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGL IGGTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDEADYYCALWYSNL WVFGGGLTKLTVLGGGSDKTHTCPPCPAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD GSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFTSCVMHEALHNRTQKSLSLSPGK	153
	第 3	上記を参照	110
Ly2936	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWV GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTVYMESSLRSEDVAVYYCAS PYGYEGTYFGVWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTSTYAMNWRQAPGKLEWVGR IRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPELLGPS	387

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 4 8】

		VFLFPPKPKDILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKITTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNH YTQKSLSLSPGKGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYNQK FKDRVMTMRDTSISTAYMELSLRSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGT LTVTVSS	
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHPKPSNTKVDKKEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGQA VVTQEPSTLTVSPGGTILVTCRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLGKAALITGAQAEDADYYCALWYSLWV FGGGTKLTVLGGGSDKTHTCPPCPAPELLGPSVFLFPPKPKDILMISRT EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKITTTPVLDSDGS FFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNRETQKSLSLSPGKGGGSG GGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGGDRVITTCRASQDIRSNLW YQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGGTIDYLTISSLQPEDFATY FCQQSEKLPRTFGGGTKEIR	439
	第 3	上記を参照	131
Ly2937	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHPKPSNTKVDKKEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGQV QLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYITTRYTMHWVKRPGQGLEWIGY INPSRGYTNYNQKFKDKATLTIDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARY YDDHYCLDYWGQGTILVSSGGGSDKTHTCPPCPAPELLGPSVLEFP KPKDILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KITTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKS	449

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 4 9】

		LSLSPGKGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYNQKFKDRV TMTDTSISTAYMELSRIRSDDTAVYYCARDLGYTDVWVGQGLTVTVSS	
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWVGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGQIV LTQSPAIMASAPGEKVMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSK LASGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAAITYCQQWSSNPFTGSGTK LEINGGGGSDKTHTCPAPPELLGPSVFLFPPKPKDILMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYCKVSNKALGAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKITPPVLDSDGSFFLVSKL TVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHFTQKSLSLSPGKGGGSGGGSGG GGGSGGGSDIQMTQSPSSLASVVGDRVTHCRASQDIRSNLNWYQQKPG GAVKLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQSE KLPRTFGGGTRVEIR	448
	第 3	上記を参照	131
Ly2938	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWVGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGSEV QLVESGGGLVQPGLSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGR IRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCV RHGNGFSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGSDKTHTCPAPPELLGPS VFLFPPKPKDILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALGAPIEKIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKITPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNH YTQKSLSLSPGKGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWIGCIYPGNVNTINYNEFK DRATLTVDTISISTAYMELSRIRSDDTAVYFCTRSHYGLDWNFDVWVGQ ITVTVSS	388

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 5 0】

Ly2939	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDIAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGGSSQA VVTQEPSTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALTITGAQAEDEADYYCALWYSNLWV FGGGTKLTVLGGGSDKTHTCPPCPAPELLGPSVTFLEPPKPKDITLMISRT EVTCTVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTIKAKGQPREPQVYITLPPS REEMTKNQVSLSCAVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS FFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRTQKSLSLSPGKGGGGS GGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRTITCHASQNIYVWLN WYQQKPKGAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQGQTYPTFTGGGKVEIK	440
	第 3	上記を参照	131
	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDIAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWVRQAPGKGLEWVGR IRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYVWFAYWGQGLTVTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPELLGPS VFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCTVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTI KAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK	389
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQKPGQGLEWI GYINPYNEGTESTDKFKGRATMTSDKSTSTVYMELSSLRSEDIAVYYCAS IYYGYEGTYFGVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGGSSQA VVTQEPSTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALTITGAQAEDEADYYCALWYSNLWV	441

10

20

30

40

50

20

50

【表 2 1 - 1 5 2】

		AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCGGGSGGGSGGGSGGG GSQAVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPR GLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALTTGAQAEDEADYYCALWYSN LWVFGGGTKLTVLGGGSDKTHITCPPCPAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL LPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD DGSEFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFTSCVMHEALHNRFTQKSLSLSPGKGG GGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTTICRASQDIRSN LNWYQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSSLQPEDF ATYFCQQSEKLPRITFGGGTKVEIR	
	第 3	上記を参照	209
	第 4	上記を参照	107
	第 1	上記を参照	265
Ly2944	第 2	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWI GAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCA RSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVAASKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGG QAVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGL IGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALTTGAQAEDEADYYCALWYSNL WVFGGGTKLTVLGGGSDKTHITCPPCPAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD DGSEFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFTSCVMHEALHNRFTQKSLSLSPGKGG GGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTTICRASQDIRSNL NWYQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSSLQPEDF ATYFCQQSEKLPRITFGGGTKVEIR	224
	第 3	上記を参照	108
	第 4	上記を参照	208
Ly2945	第 1	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWI GAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCA RSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVAASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV	230

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 5 3】

		VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGGSGGGSGGGGS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSTYAMNWVRQAPGK GLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYQMNSLKTED TAVYYCVRHGNGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGSDKTHTCPPCP APELLGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKAL GAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
	第 2	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPQGGLWEI GQIWPGDGDTNYNGKFKGKATLTADSSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCA RRETTTVGRYYYAMDYWGQGTITVTVSSATKGPSVFLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGG GSQAVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPR GLIGGTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDEADYYCALWYSN LWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD DGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNRTQKSLSLSPGK	262
	第 3	上記を参照	209
	第 4	上記を参照	107
Ly2946	第 1	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPQGGLWEI GQIWPGDGDTNYNGKFKGKATLTADSSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCA RRETTTVGRYYYAMDYWGQGTITVTVSSASVAAPSVFIEPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSST LTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGGSGGGSGGG GGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSTYAMNWVRQA PGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYQMNSLK TEDTAVYYCVRHGNGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGSDKTHTC PCPAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSN KALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPS	266

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 5 4】

		DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
	第 2	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWI GAIYPNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCA RSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGSGGGSGGGSGGGG QAVVTQEPSTLVSPGGTIVLTCRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGL IGGTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITIGAQAEDADYYCALWYSNL WVFGGGTKLTVLGGGSDKTHTCPPCAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALGAPIEKISKAKGQPREPQVYTL PPSRREEMTKNQVSLTSCAVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD GSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNRTQKSLSLSPGK	226
	第 3	上記を参照	108
	第 4	上記を参照	208
Ly2947	第 1	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWI GAIYPNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCA RSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVAASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHTCPPCAPELLG PSVFLFPPKPKDTLMISRTEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALGAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSQVQLVQSGAEVKKP GASVKVSKCKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYN QKFKDRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQG TLVTVSS	227
	第 2	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKRPGQGLEWI GQIWPGDGDTNNGKFKGKATLTADSSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCA RRRETTVGRIYYAMDYWGQGTITVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCAPELLGPSV FLFPPKPKDTLMISRTEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT	233

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 5 5】

		KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGKGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSLSASVGDRTVITCRASQDIRSNLWYQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGGTIDYTLTISSLQPEDFATYFCQQSEKLPRITFGGGTKVEIR	
	第 3	上記を参照	209
	第 4	上記を参照	107
Ly2948	第 1	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWWKQRPQGLEWIGQIWPQDGDITNYNGKFKGKATLTADSSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRRITTVGRYYAMDYWGQGTITVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYLSSTLITLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHTCPPCPAPELLGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNYHTQKSLSLSPGKGGGSGGGSGGGSGGGSGGGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFAGFEMHWVRQAPGQGLEWMGAIDPKTGGTDYNQKFKDRVTMTTRDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCARDLGYFDVWGQGTLVTVSS.	263
	第 2	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAITYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNWVGAGTITVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHIKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGKGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSLSASVGDRTVITCRASQDIRSNLWYQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGGTIDYTLTISSLQPEDFATYFCQQSEKLPRITFGGGTKVEIR	222
	第 3	上記を参照	108
	第 4	上記を参照	208

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 5 6】

Ly2951	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHHIHWVRQAPGQGLEWM GYINPYPGYHAYNEKFQGRATMTSDTSTSTVYMESSLRSEDYAVYYCA RDGYRDTDLVDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAAL GCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSS LGITQTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSTYAMNWVRQAPGKGLEWV GRIRSKYNNAITYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYY CVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPELL GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALGAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK	314
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHHIHWVRQAPGQGLEWM GYINPYPGYHAYNEKFQGRATMTSDTSTSTVYMESSLRSEDYAVYYCA RDGYRDTDLVDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAAL GCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSS LGITQTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGGS QAVVTQEPSTLVSPGGTVILTCRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGL IGGTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALTTTGAQAEDEADYYCALWYSNL WVFGGGTKLTVLGGGSDKTHTCPPCPAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD GSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNRTQKSLSLSPGK	318
	第 3	上記を参照	118
Ly2956	第 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHHIHWVRQAPGQGLEWM GYINPYPGYHAYNEKFQGRATMTSDTSTSTVYMESSLRSEDYAVYYCA RDGYRDTDLVDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAAL GCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSS LGITQTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSTYAMNWVRQAPGKGLEWV GRIRSKYNNAITYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYY CVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGSDKTHTCPPCPAPELL GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALGAPIE	313

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 5 7】

		KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLVQSGAEVKK PGASVKVSCKASGYFTSYIHWRQAPGQGLEWIGCIYPGNNVTNRYNE KFKDRATLTVDTISITAYMELSRLLSDDTAVYECTRSYGLDWNFDVWG QGTTITVTVSS	
	第 2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTNHHHWVRQAPGQGLEWM GYINPYPGYHAYNEKFQGRATMTSDTSTVYMESSLRSEDYAVYYCA RDGYRRDITDVLDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGSGGG QAVVTQEPSTLVSPGGITVLTCRSTGAVITSNYANWVQKPGQAPRGL IGGTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITIGAQAEDEADYYCALWYSL WVFGGGTKLTVLGGGSDKTHITCPPCPAPELLGPSVLFPPKPKDILMIS RTEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNRTQKSLSLSPGKGGG SGGGGGSGGGSGGGSDIQTQSPSSLSASVGDRTTICHASQNIYVW LNWYQKPKGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDF ATYYCQGGQTYPTFGGGTKVEIK	317
	第 3	上記を参照	118
Ly3098	第 1	QLQLQESGPGLVKPSETLSLCTVSGGSISSGSYFWGWIRQPPGKGLEWIG SIYYSGITYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADYAVYYCARHDG AVAGLFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLV ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKLEWVGRIRSK YNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDYAVYYCVRHG NFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGGSDKTHITCPPCPAPELLGPSVFL FPPKPKDILMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	215

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 5 8】

Ly3103	第 2	QIQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSGSYFWGWIRQPPGKGLEWIG SIYYSGITYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARHDG AVAGLFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAVVV QEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTN KRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDEADYYCALWYNSLWVFGG GTKLTVLGGGSDKTHITCPPCPAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL VSKLTVDKSRWQQGNVFCVSMHEALHNRTQKSLSLSPGK	219
	第 3	上記を参照	511
	第 1	QIQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSGSYFWGWIRQPPGKGLEWIG SIYYSGITYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARHDG AVAGLFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLV ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNWVRQAPGKLEWVGRIRSK YNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHG NFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGSDKTHITCPPCPAPELLGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVSMHEALHNHYT QKSLSLSPGKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASGYFTSYIHWWVRQAPGQGLEWIGCTYPGNVNTNYNEKFKDR ATLTVDTISISTAYMELSRLSDDTAVYFCTRSHYGLDWNFDVWGQGTITV TVSS	214
	第 2	QIQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSGSYFWGWIRQPPGKGLEWIG SIYYSGITYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARHDG AVAGLFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAVVV QEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTN KRAPWTPARFSGSLGGKAALITGAQAEDEADYYCALWYNSLWVFGG	218

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 5 9】

		GTKLTVLGGGSDKTHITCPPCAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMISRPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFEL VSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPKGGGGSGG GGSGGGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTTCHASQNIYVWLNWY QQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFLTISSLQPEDFATYY CQQGQTYPTYTGGGKVEIK	
	第 3	上記を参照	511
Ly3152	第 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYMWDWRQAPGKLEWV ADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RNLGPFYFDYWGQGLTVTVSSASVAAPSVFHPSPDEQLKSGTASVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGGSGGGGGGGGGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNWVRQAPGKLE WVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGSDKTHITCPPCAPE LLGPSVFLFPPKPKDTLMISRPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFELYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK	189
	第 2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKLEWVA RIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSR WGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGGGGGGGGGSGQ AVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCRSSIGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLI GGTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITFGAQAEDADYYCALWYSNLW VFGGGTKLTVLGGGSDKTHITCPPCAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMISR PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFELVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK	142
	第 3	上記を参照	113

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 6 0】

	第 4	上記を参照	122
Ly3169	第 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKLEWV ARIDPANGNSKYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA PFGYYVSDYAMAYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKLEWV GRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYY CVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSSGGGSDKTHITCPPCAPELL GPSVFLFPPKPKDITLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGYFSPDAVEWES NGQPENNYKTTIPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGAEVKK PGASVKVSCASGYTFSTYYIHWRQAPGQGLEWIGCIYPGNVNTNRYNE KFKDRATLTVDTSISTAYMELSRLSDDTAVYFCTRSHYGLDWNFDVWG QGTITVTVSS	148
	第 2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKLEWV ARIDPANGNSKYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA PFGYYVSDYAMAYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGSGGGGSGGGGSGGGGS QAVVTQEPSTLVSPGGITVLTCSRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGL IGGTNKRAPWTPARFSGSLGGKAALITIGAQAEDEADYYCALWYSNL WVFGGGLKLTVLGGGSDKTHITCPPCAPELLGPSVFLFPPKPKDITLMIS RTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLSCAVKGYFSPDAVEWESNGQPENNYKTTIPVLDSD GSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCVMHEALHNRTQKSLSLSPGKGGG SGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCHASQNIYVW LNWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLQPEDE ATYYCQQGQTYPTFGGGTKVEIK	152
	第 3	上記を参照	110
Ly3190	第 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKLEWV ADVNPNSGGSIYNQRFGKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA	188

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 6 1】

		RNLGPSFYFDYWGQGTILTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGGSGGGSGGGSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWVRQAPGKGLE WVGRIIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAV YYCVRHGNGNSYVSWFAYWGQGTILTVSSGGGGSDKHTCPPCPAPE LLGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTITPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLVQSGAEVK KPGASVKVCKASGYTFTSYIHVVRQAPGQGLEWIGCIYPGNVNTNYN EKFKDRATLTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYFCTRSHYGLDWNFDVW GQGTITVTVSS	
	第 2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYIHVVRQAPGKGLEWVA RIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSR WGDDGFYAMDYWGQGTILTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGSGQ AVVTQEPSTLVSPGGITVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLI GGTNKRAPWTPARFSGSLLGKKAALITGAQAEDEADYYCALWYSNLW VFVGGGKLTVLGGGGSDKHTCPPCPAPELLGPSVFLFPPKPKDITLMISR TPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTITPPVLDSDG SFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNRTQKSLSLSPGKGGGG SGGGSGGGSGGGSGGGSDIQTQSPSSLSASVGDRTITCHASQNIYVWL NWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQGGGTYPYTFGGGTKVEIK	141
	第 3	上記を参照	113
	第 4	上記を参照	122
Ly3196	第 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYIHVVRQAPGKGLEWVA RIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSR WGDDGFYAMDYWGQGTILTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSK	143

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 6 2】

		ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGGSGGGSGGGSGGGGG GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWRQAPGKGL EWWGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTA VYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAP IEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLVQSGAEV KKPGASVKVSKASGYTFTSYIHVVRQAPGGGLEWIGCIYPGNVNTNY NEKFKDRAITLTVDTISISTAYMELSRLSDDTAVYFCTRSHYGLDWNFDV WGQGITVTVSS	
	第 2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYMMDWRQAPGKGLEWV ADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RNLGPSFYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGQAV VTQEPSLTVSPGGITVTLICRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGG TNKRAPWTPARFSGSLGGAALTTIGAQAEDEADYYCALWYSNLWYF GGGKTLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPE VTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSE FLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNRTQKSLSLSPGKGGGGSG GGGGSGGGSGGGSDIQTQSPSSLSASVGDRTVITTHASQNIYVWLNW YQQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQGQTYPTFTGGGKVEIK	184
	第 3	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS ASFLYSGVPSRFSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHYHTPPTFGQG TKVEIKSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSC	123
	第 4	上記を参照	112
Ly531	第 1	DIQLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDDYDGDSYLNWYQQIPGPQPKL LIYDASNLVSGIPPRFSGSGSGTDFTLNHPVEKVDAAITYHCQQSTEDPWT	106

10

20

【表 2 1 - 1 6 3】

		FGGGTKLEIKGGGGSGGGSGGGSGVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKA SGYAFSSYWMNWVKQRPGQGLEWIGQIWPQGDGDTNYNGKFKGKATLT ADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTVGRYYYAMDYWGQGIT VTVSSGGGGSDIKLQQSGAELARPGASVKMSCKTSGYTFTRYTMHVVK QRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTS EDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGITLTVSSVEGGSGGGSGGGSGGV DDIQLTQSPAISASPGKVTMTCRASSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIY DTSKVASGVYPYRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSNPLTFG AGTKLELKHHHHHH	
--	--	--	--

30

40

50

【0 2 8 7】

他の実施形態

本明細書に開示されている全ての特性は、任意の組み合わせで組み合わせることができる。本明細書で開示されている各特性は、同じ、同等、又は類似の目的を果たす代替特性に置き換えることができる。したがって、特に明記しない限り、開示される各特性は、同等又は類似の特性の一般的なシリーズの例に過ぎない。

【0 2 8 8】

上記の説明から、当業者は、本開示の本質的な特徴を容易に確認することができ、その趣旨及び範囲から逸脱することなく、開示を様々な使用法及び条件に適合させるために様々な変更及び修正を行うことができる。したがって、他の実施形態も特許請求の範囲内である。

【0 2 8 9】

均等物

いくつかの本発明の実施形態が本明細書に記載及び図示されているが、当業者は、機能を実施するため、並びに／又は結果及び／若しくは本明細書に記載される 1 つ以上の利点

を得るための様々な他の手段及び／又は構造を容易に想定し、このような変形及び／又は修正の各々は、本明細書に記載される本発明の実施形態の範囲内であるとみなされる。より一般的には、当業者は、本明細書に記載の全てのパラメータ、寸法、材料、及び構成が例示的であることを意味し、実際のパラメータ、寸法、材料、及び／又は構成が、本発明の教示が使用される特定の適用又は複数の適用に依存することを容易に理解するであろう。当業者は、本明細書に記載の特定の本発明の実施形態に対して多くの均等物を日常的な実験だけで認識し、又は確認することができるであろう。したがって、前述の実施形態は例としてのみ提示され、添付の特許請求の範囲及びそれに均等なものの範囲内で、本発明の実施形態は、具体的に記載及び特許請求される以外の方法で実施され得ることを理解されたい。本開示の本発明の実施形態は、本明細書に記載の個々の特性、システム、物品、材料、キット、及び／又は方法の各々を対象とする。加えて、このような特性、システム、物品、材料、キット、及び／又は方法が相互に矛盾しない場合、このような特性、システム、物品、材料、キット、及び／又は方法の2つ以上の任意の組み合わせが、本開示の発明の範囲内に含まれる。

10

【0290】

本明細書で定義及び使用される全ての定義は、辞書の定義、参照により組み込まれる文書内の定義、及び／又は定義された用語の通常の意味を制御するように理解されるべきである。

【0291】

本明細書に開示される全ての参考文献、特許、及び特許出願は、各々が引用される主題に関して参照により組み込まれ、場合によっては、文書全体を包含する場合がある。

20

【0292】

本明細書の明細書及び特許請求の範囲で使用される不定冠詞「a」及び「an」は、反対に明確に示されない限り、「少なくとも1つ」を意味すると理解されるべきである。本明細書の明細書及び特許請求の範囲で使用される「及び／又は」という句は、そのように結合された要素、すなわち、ある場合には結合的に存在し、他の場合には分離的に存在する要素の「いずれか又は両方」を意味すると理解されるべきである。「及び／又は」で列挙される複数の要素は、同じ様式で、すなわち、そのように結合された要素の「1つ以上」と解釈されるべきである。「及び／又は」節によって具体的に識別される要素以外の他の要素は、具体的に同定される要素に関連するか否かにかかわらず、任意選択で存在し得る。したがって、非限定的な例として、「A及び／又はB」への言及は、「含む」などの制限のない言語と組み合わせて使用される場合、一実施形態では、Aのみを指し（任意選択で、B以外の要素を含む）、別の実施形態では、Bのみを指し（任意選択でA以外の要素を含む）、更に別の実施形態では、A及びBの両方などを指し得る（任意選択で他の要素を含む）。

30

【0293】

本明細書の明細書及び特許請求の範囲で使用される場合、「又は」は、上記で定義された「及び／又は」と同じ意味を有すると理解されるべきである。例えば、リスト内の項目を区切る場合、「又は」又は「及び／又は」は包括的であると解釈され、すなわち、要素の数又はリスト、及び任意選択で追加のリスト項目のうちの少なくとも1つを含むが、2つ以上を含むと解釈される。「ただ1つ」又は「正確に1つ」、又は特許請求の範囲で使用される場合は「からなる」など、反対に明確に示される用語のみが、要素の数又はリストのうちの正確に1つの要素を含むことを指すであろう。一般に、本明細書で使用される場合、「又は」という用語は、「いずれか」、「のうちの1つ」、「のうちの1つのみ」、又は「のうちの正確に1つ」などの排他性の用語が先行する場合、排他的選択肢（すなわち、「両方ではなく一方又は他方」）を示すものとしてのみ解釈されるべきである。特許請求の範囲において使用されるとき「から本質的になる」は、特許法の分野において使用されるような、この用語の通常の意味を有する。

40

【0294】

本明細書の明細書及び特許請求の範囲で使用される場合、1つ以上の要素のリストに関

50

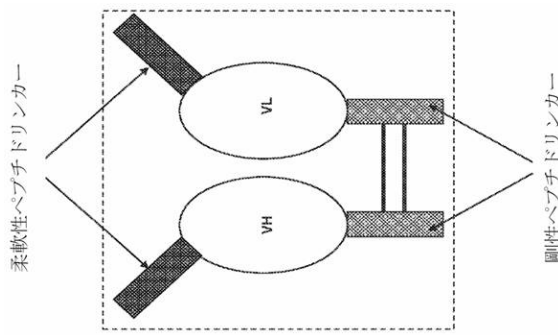
連する「少なくとも1つ」という句は、要素のリスト内の任意の1つ以上の要素から選択される少なくとも1つの要素を意味すると理解されるべきであるが、要素のリスト内に具体的に列挙されるありとあらゆる要素のうちの少なくとも1つを含む必要はなく、要素のリスト内の要素の任意の組み合わせを除外するものではない。この定義はまた、「少なくとも1つ」という句が指す要素のリスト内で具体的に同定される要素以外の要素が、具体的に同定される要素に関連するか否かにかかわらず、任意選択で存在し得ることを可能にする。したがって、非限定的な例として、「A及びBのうちの少なくとも1つ」（又は、同等に、「A又はBのうちの少なくとも1つ」、又は同等に「A及び／又はBのうちの少なくとも1つ」）は、一実施形態では、少なくとも1つのA（任意選択で2つ以上のAを含む）と、Bが存在しないこと（かつ任意選択でB以外の要素を含む）とを指し、別の実施形態では、少なくとも1つのB（任意選択で2つ以上のBを含む）と、Aが存在しないこと（かつ任意選択でA以外の要素を含む）とを指し、更に別の実施形態では、少なくとも1つのA（任意選択で2つ以上のAを含む）及び少なくとも1つのB（任意選択で2つ以上のBを含む）（かつ任意選択で他の要素を含む）を指すことができるなどである。

【0295】

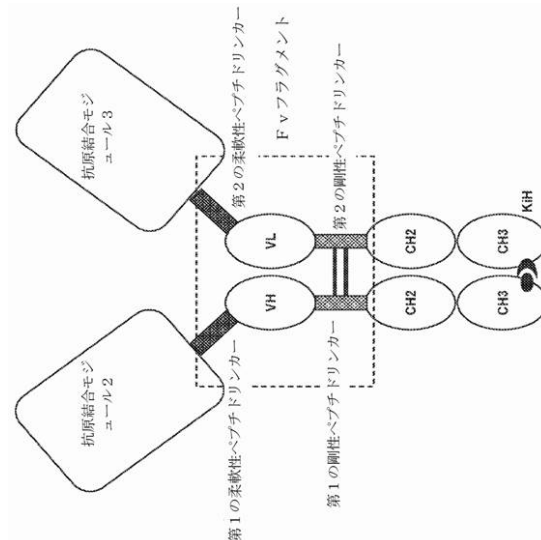
反対に明確に示されない限り、2つ以上のステップ又は行為を含む本明細書で特許請求される方法において、本方法のステップ又は行為の順序は、必ずしも、本方法のステップ又は行為が列挙される順序に限定されないことも理解されたい。

【図面】

【図 1 A】



【図 1 B】



10

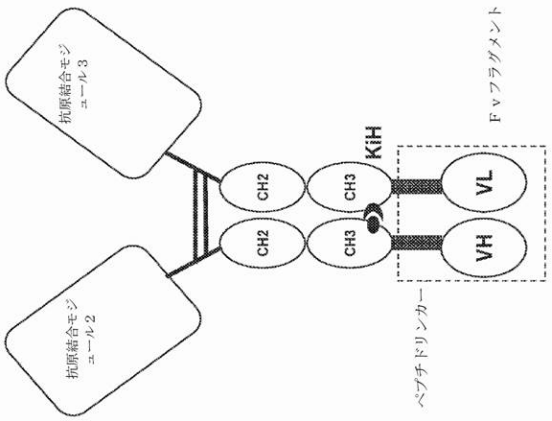
20

30

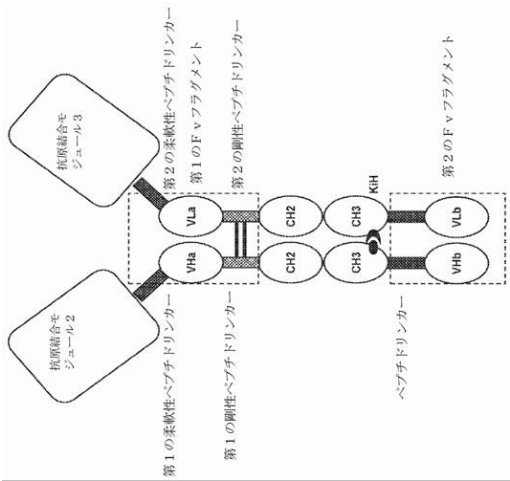
40

50

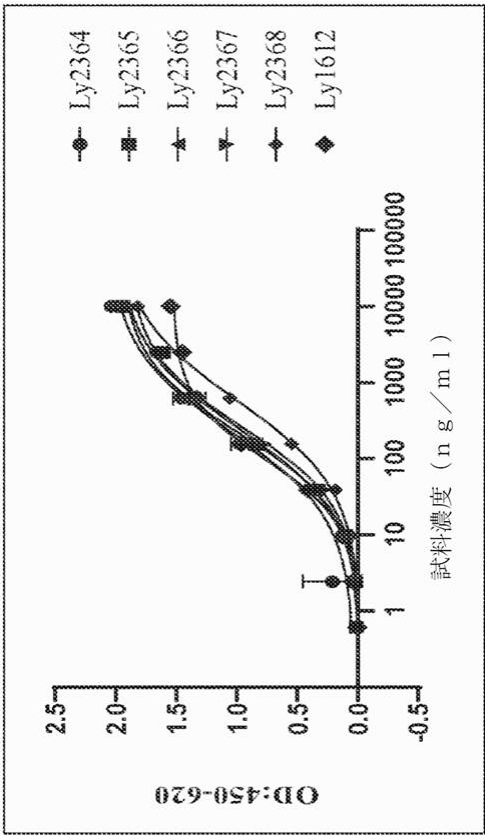
【図 1 C】



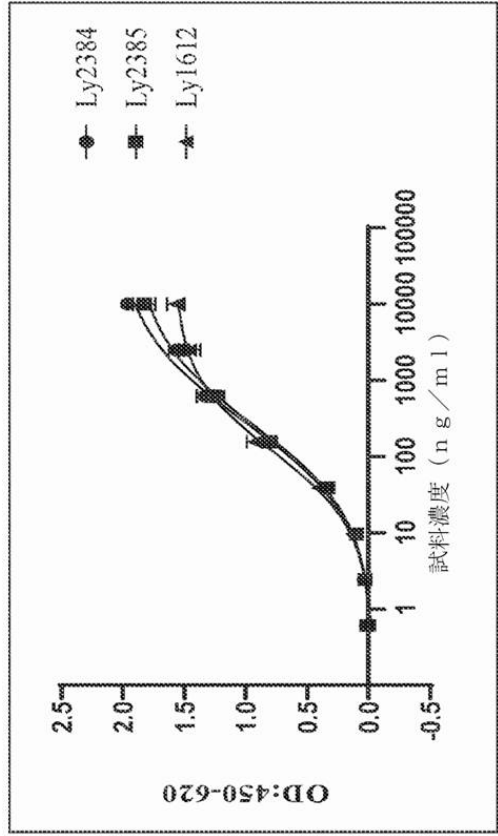
【図 1 D】



【図 2 A】



【図 2 B】



10

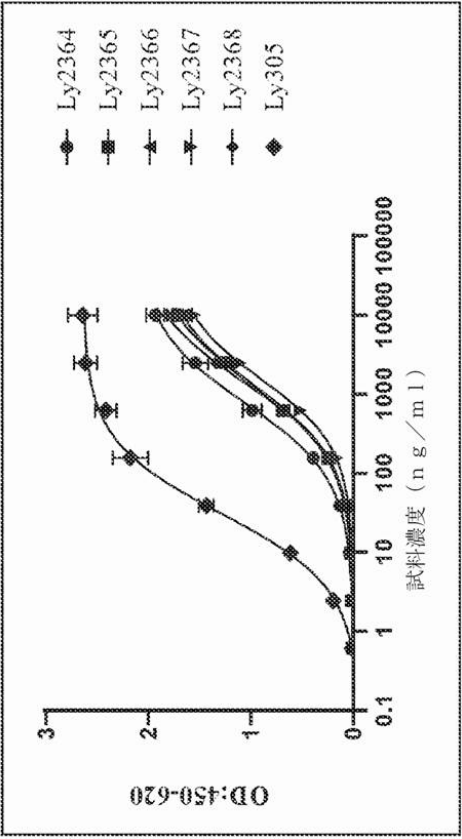
20

30

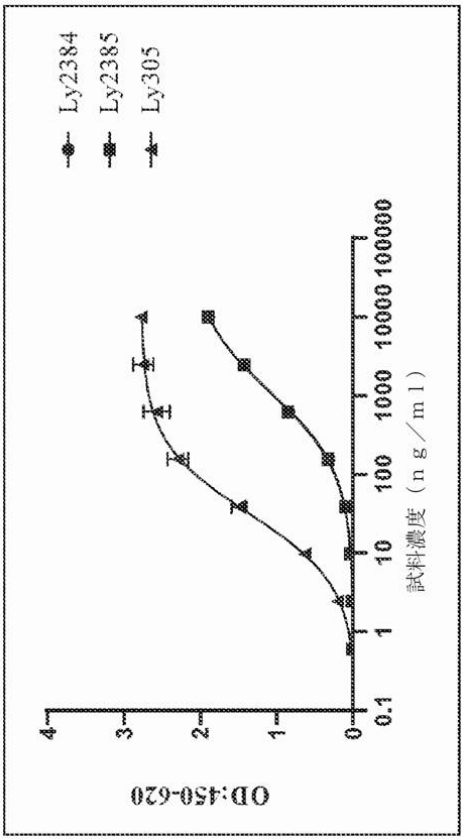
40

50

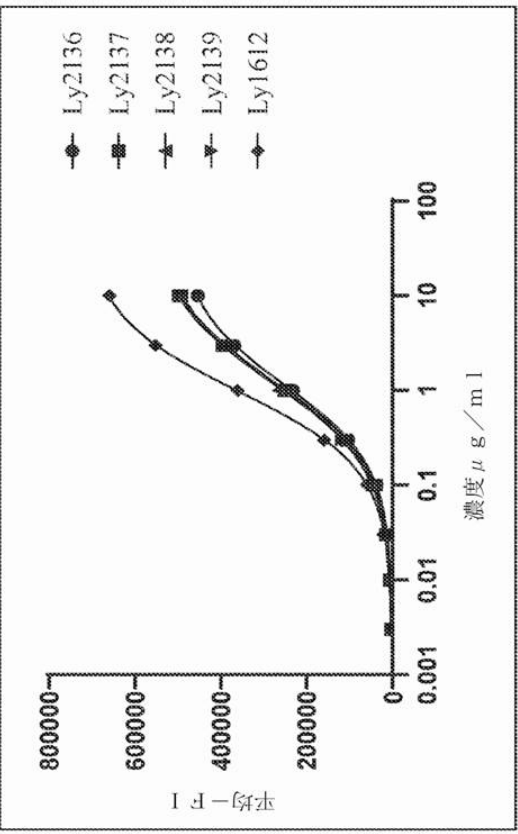
【図 2 C】



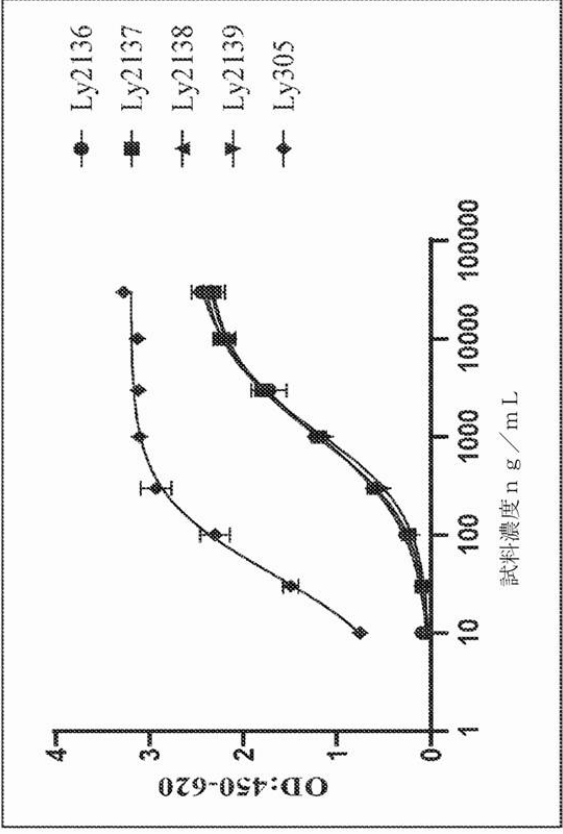
【図 2 D】



【図 2 E】



【図 2 F】



10

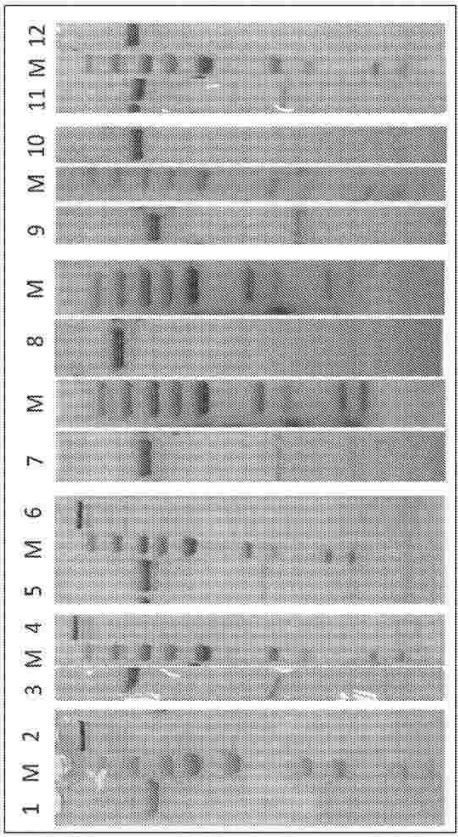
20

30

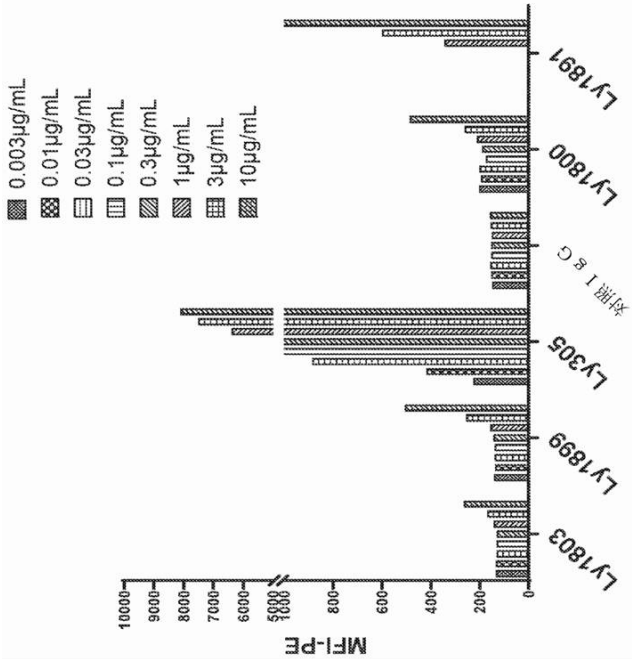
40

50

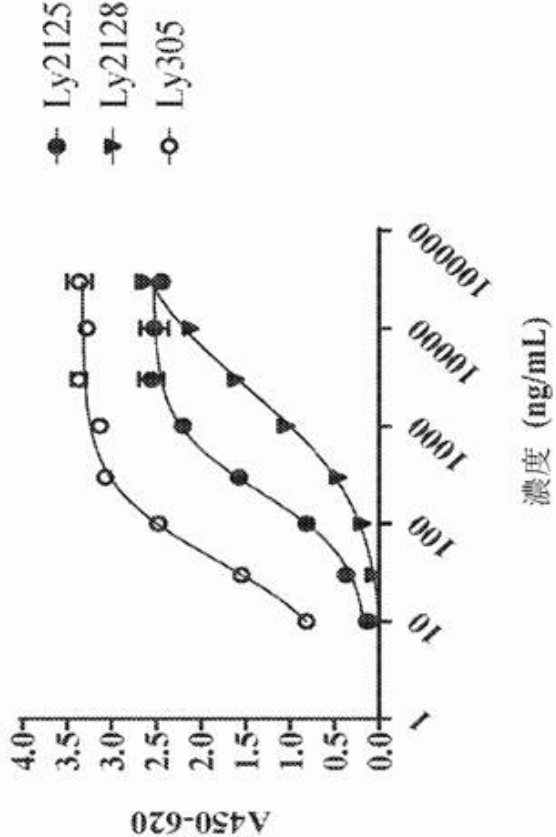
【図 3 A】



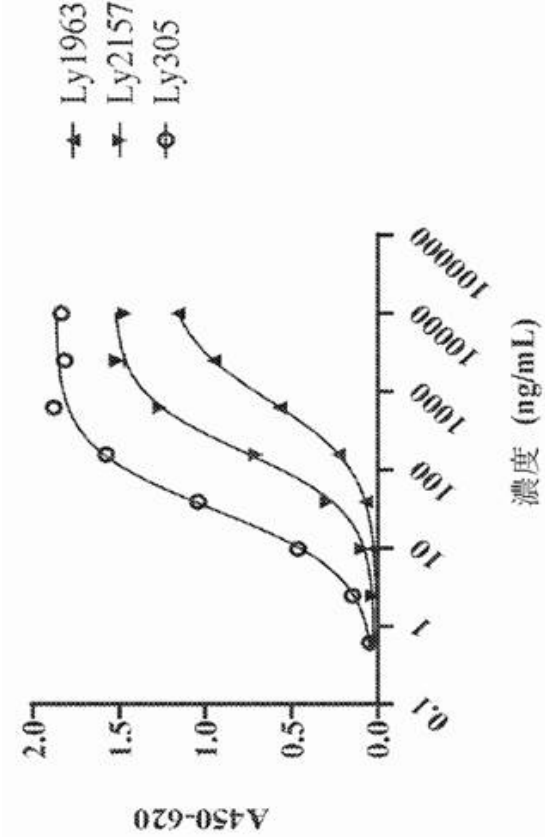
【図 3 B】



【図 4 A】



【図 4 B】



10

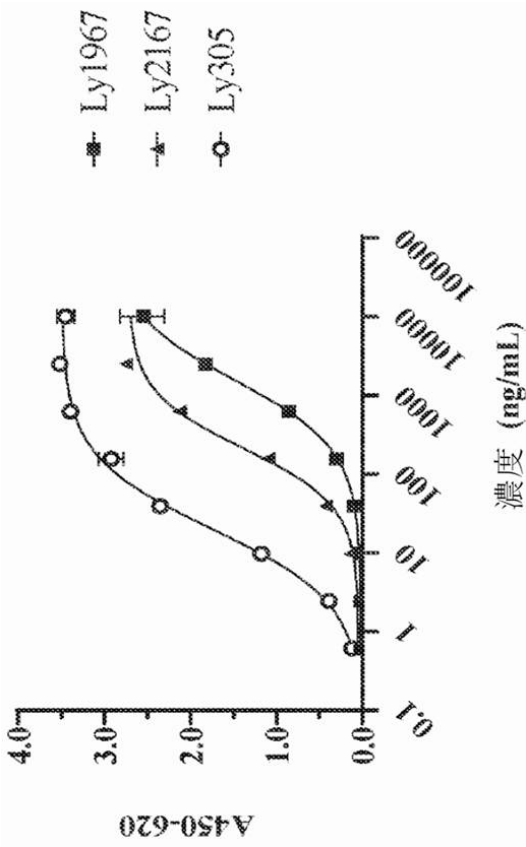
20

30

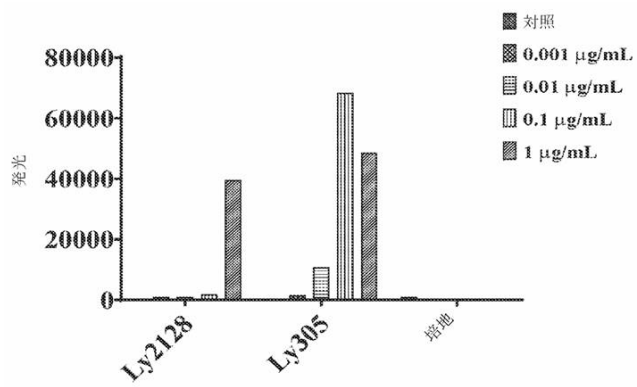
40

50

【図 4 C】



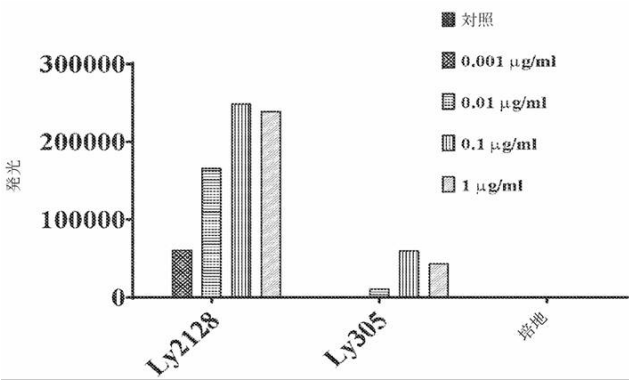
【図 5 A】



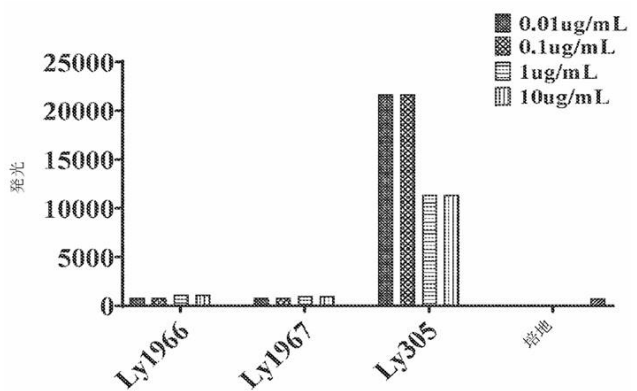
10

20

【図 5 B】



【図 5 C】

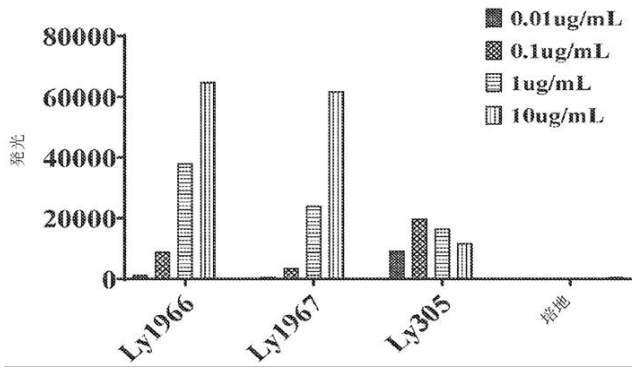


30

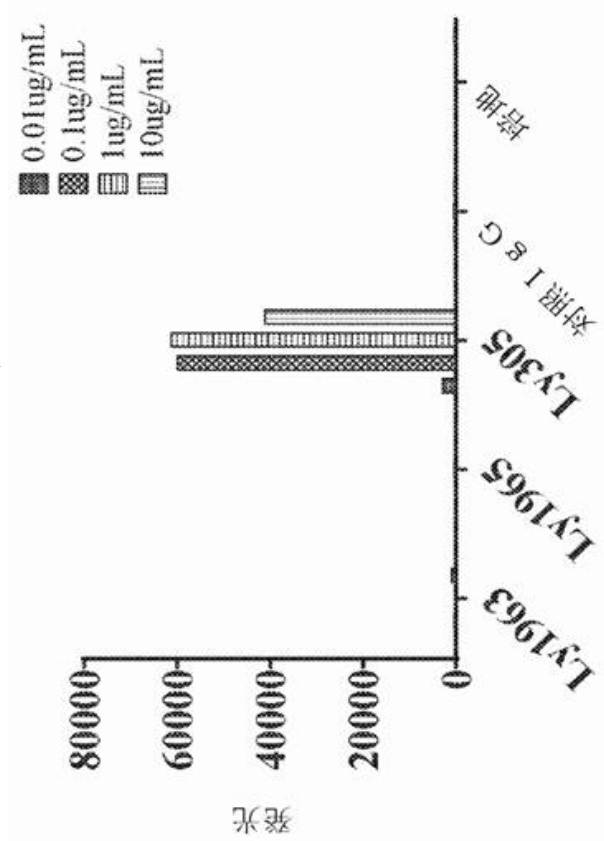
40

50

【図 5 D】



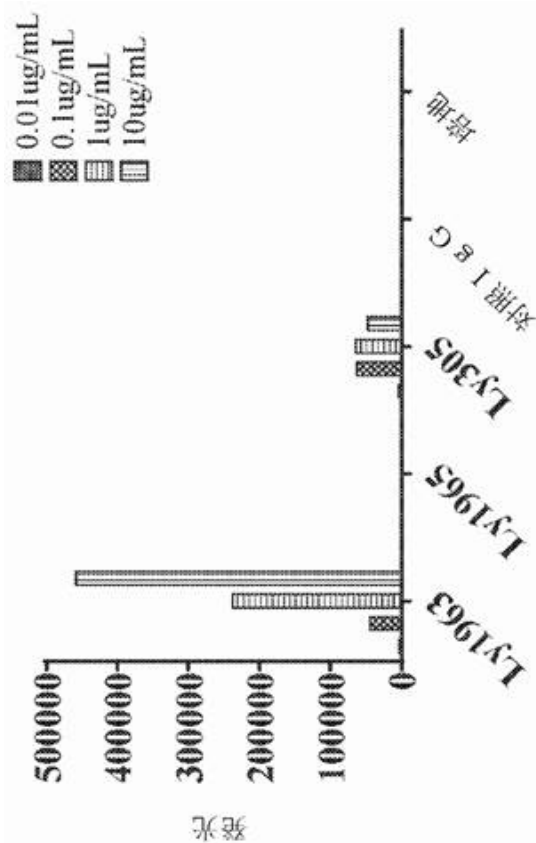
【図 5 E】



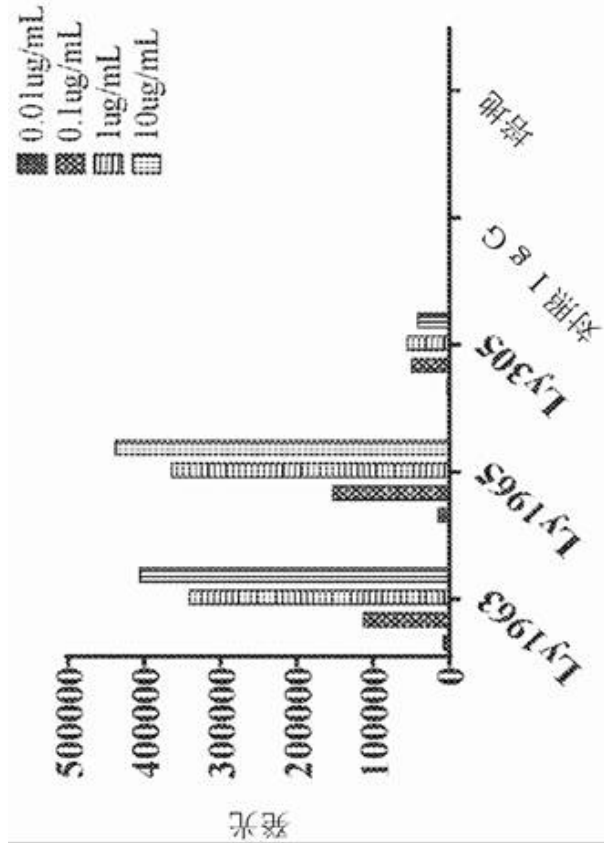
10

20

【図 5 F】



【図 5 G】

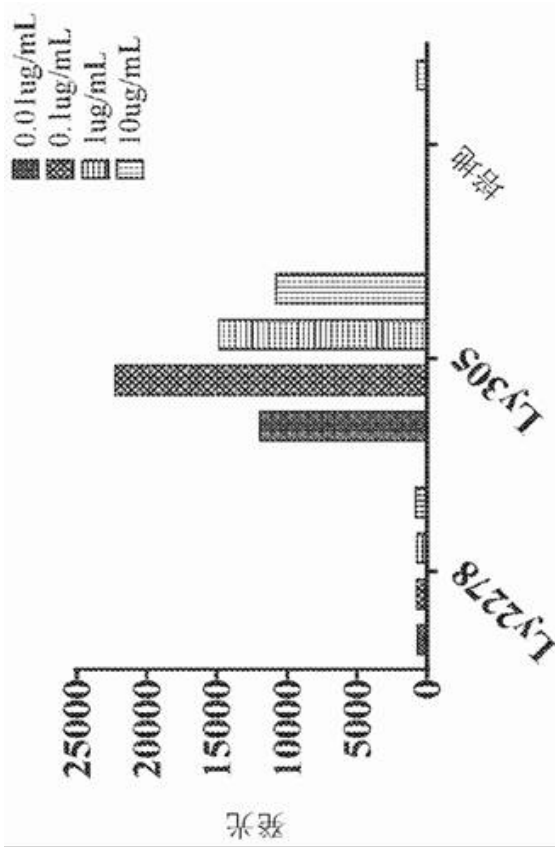


30

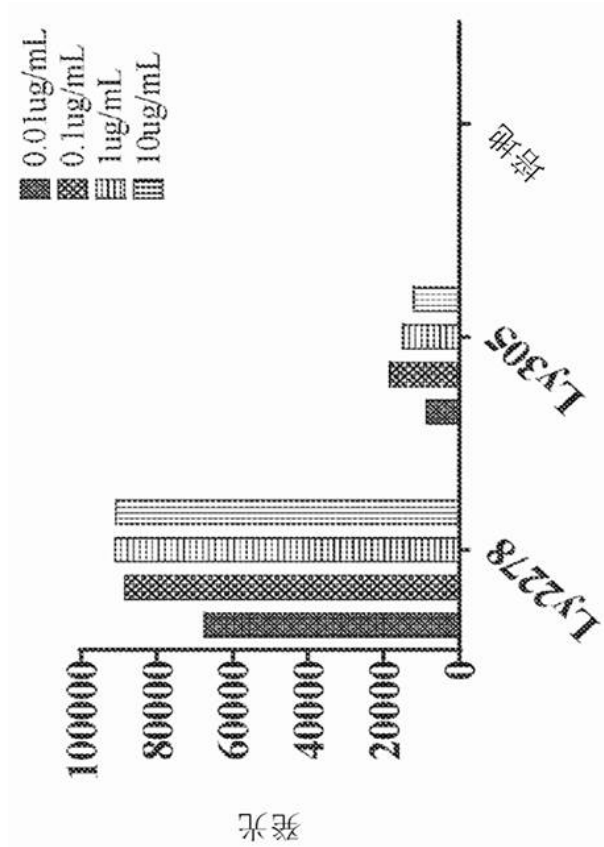
40

50

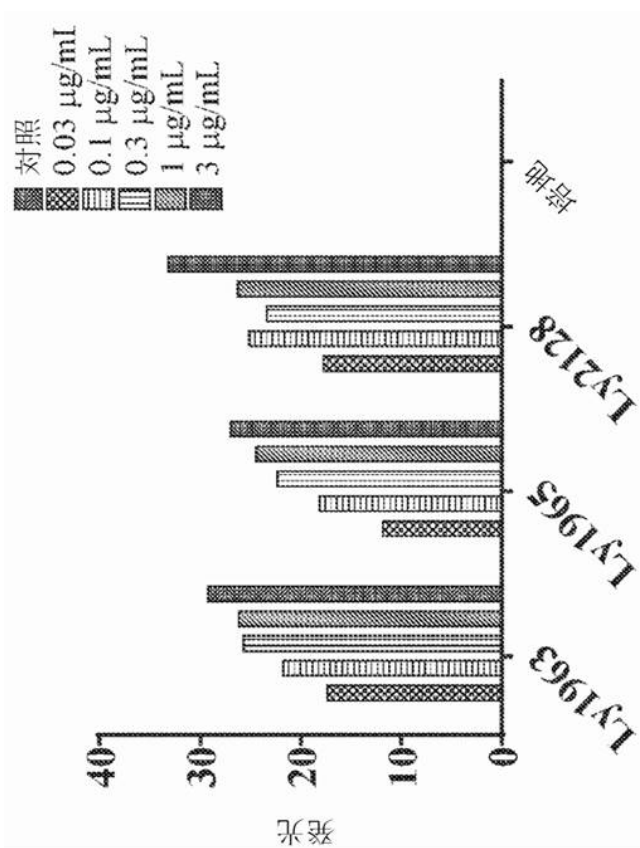
【図 5 H】



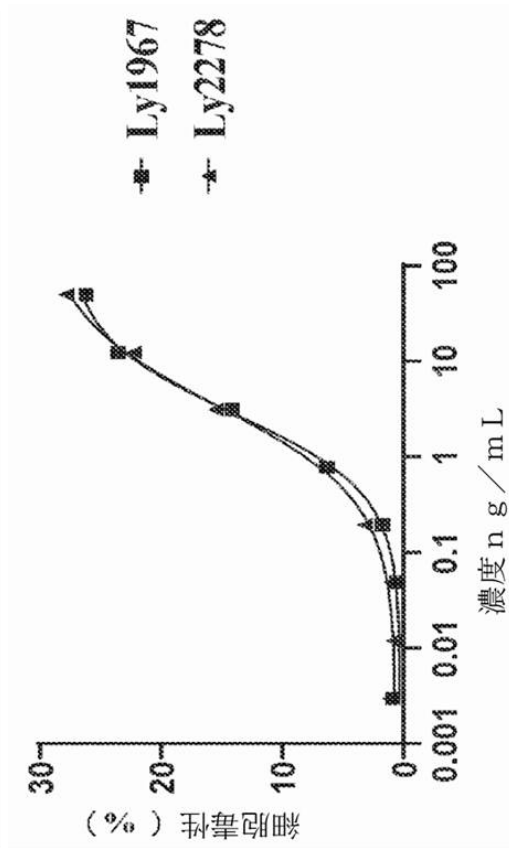
【図 5 I】



【図 6 A】



【図 6 B】



10

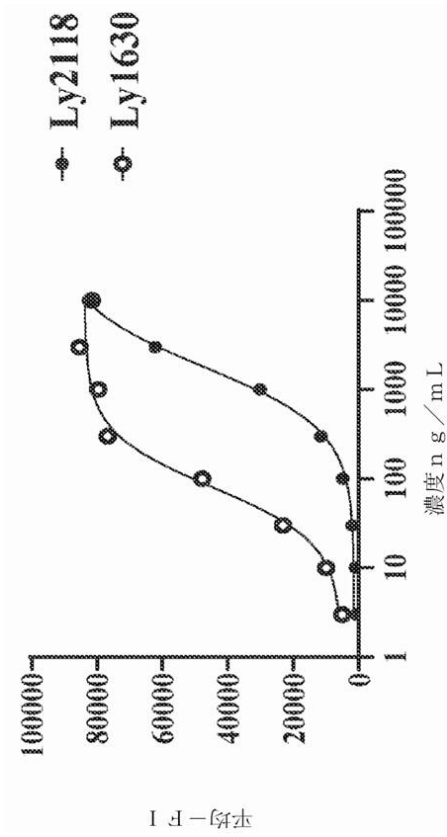
20

30

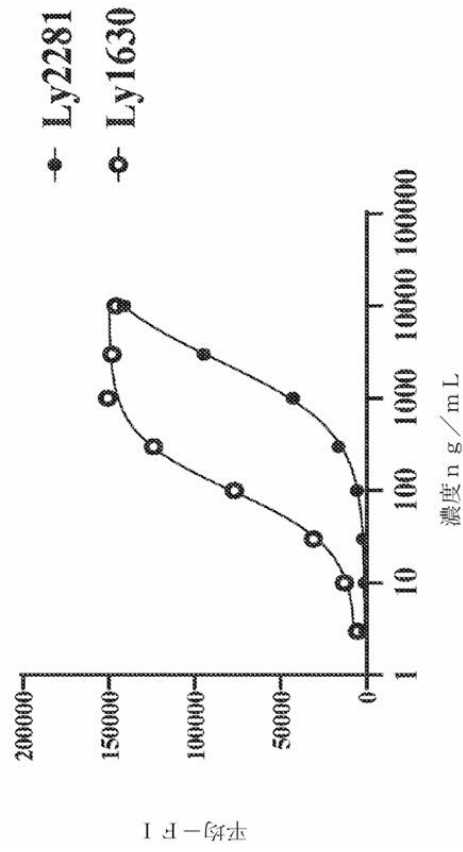
40

50

【図 7 A】



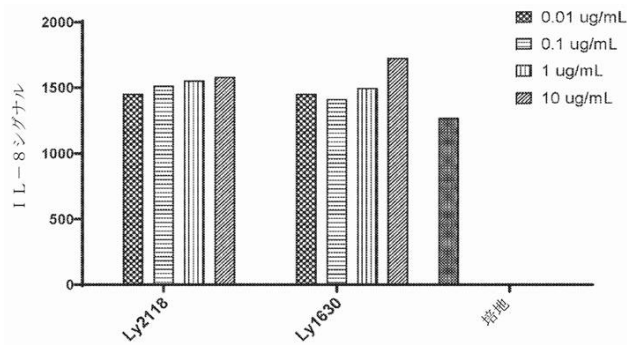
【図 7 B】



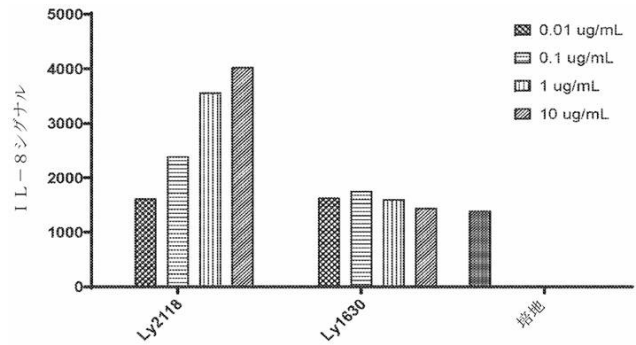
10

20

【図 8 A】



【図 8 B】

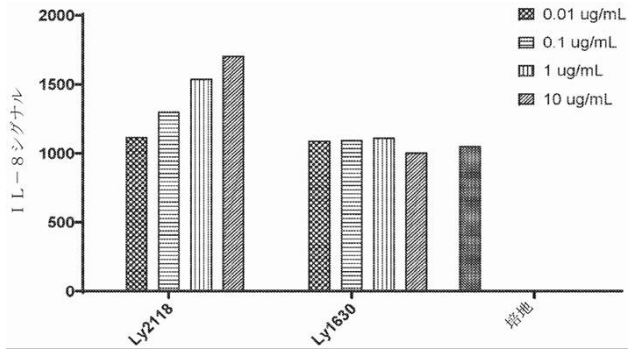


30

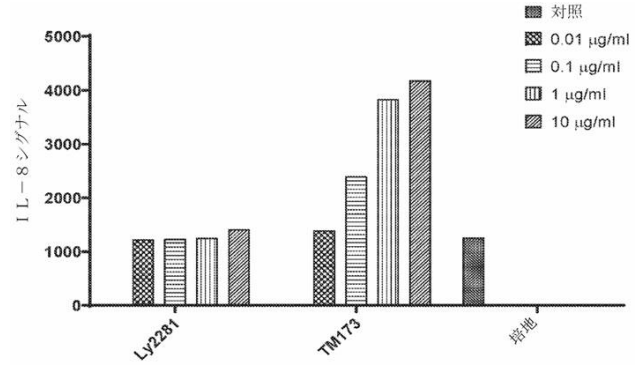
40

50

【図 8 C】

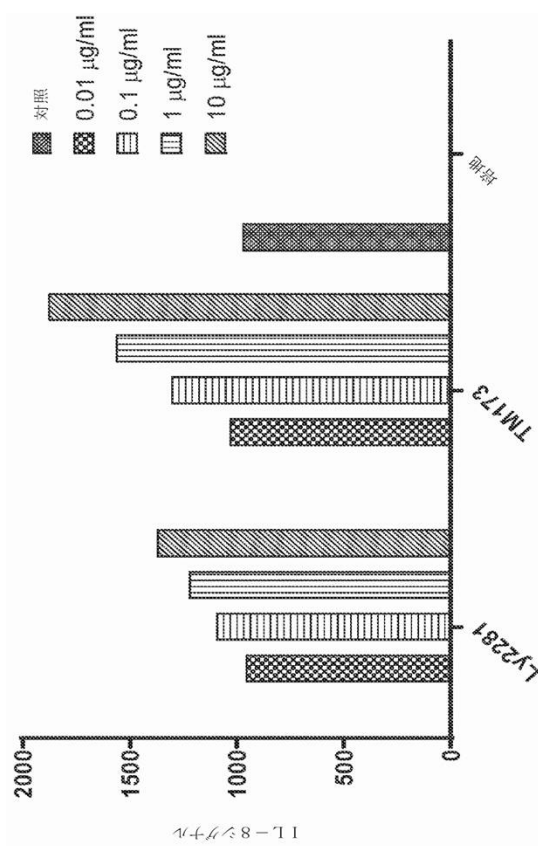


【図 8 D】

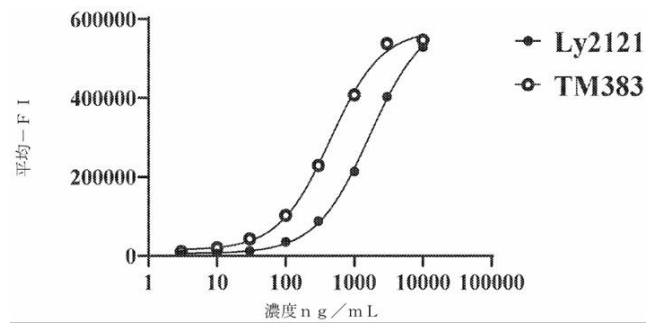


10

【図 8 E】



【図 9 A】



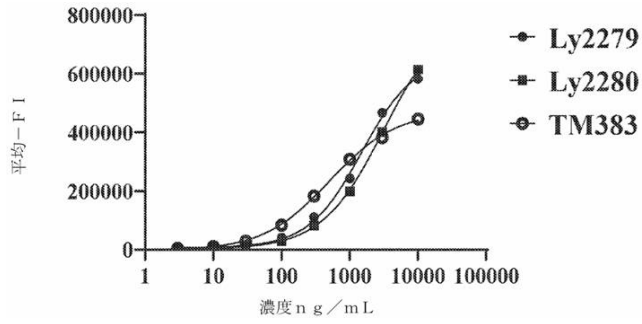
20

30

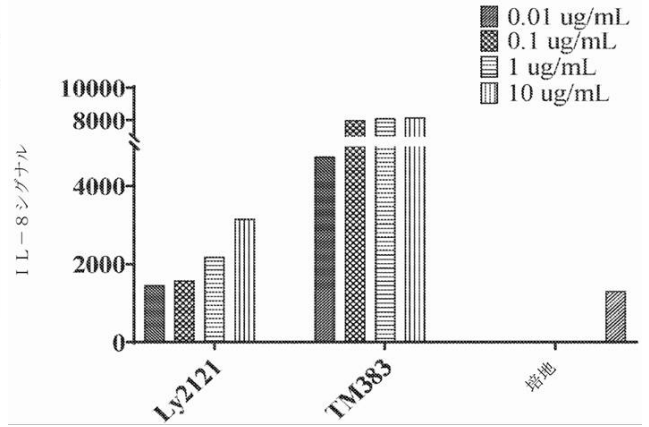
40

50

【図 9 B】

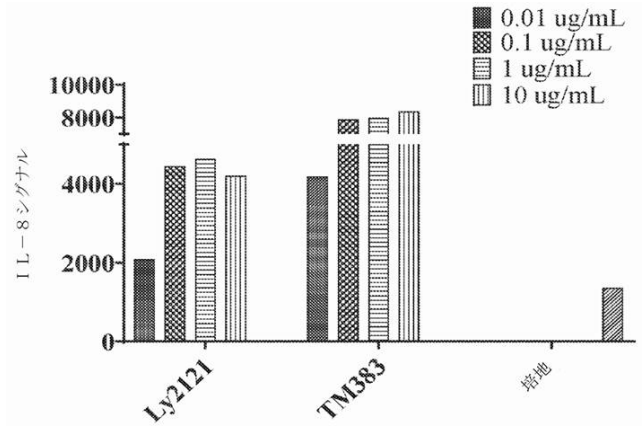


【図 10 A】

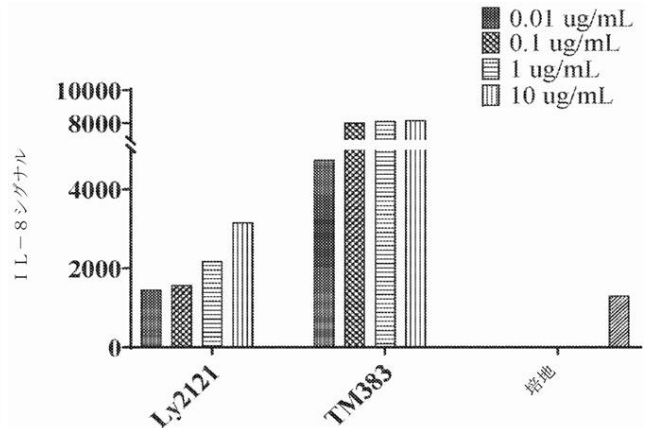


10

【図 10 B】



【図 10 C】



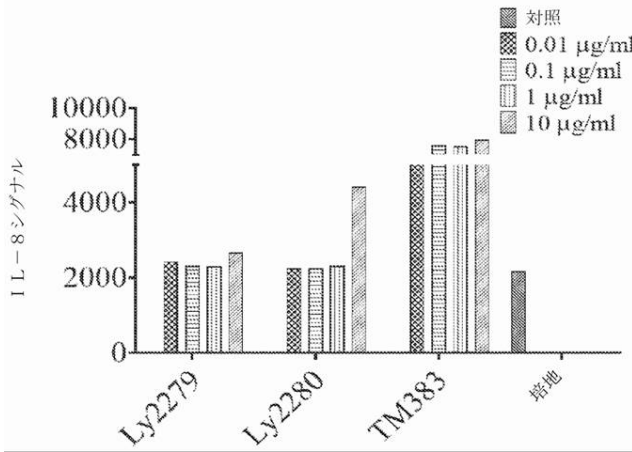
20

30

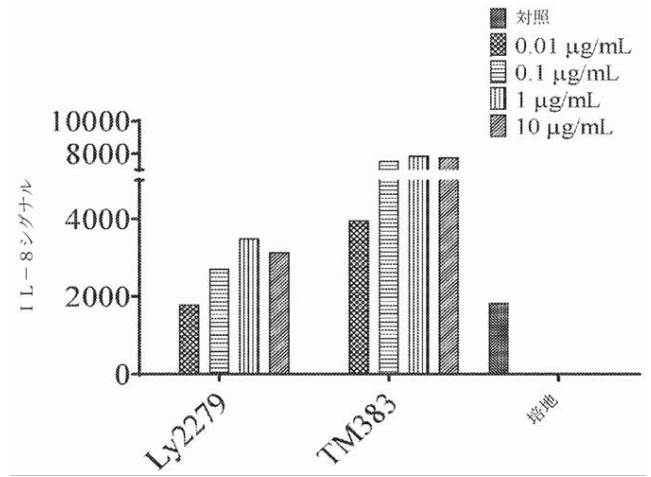
40

50

【図 10 D】

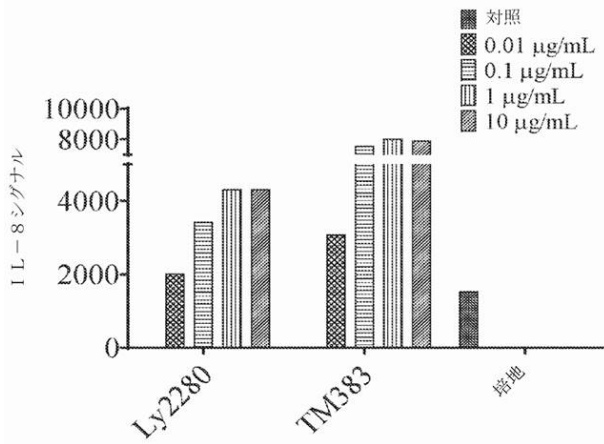


【図 10 E】

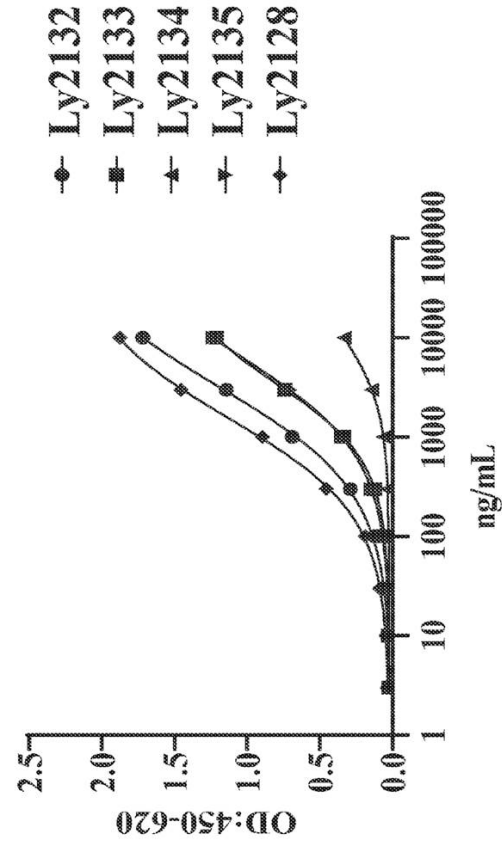


10

【図 10 F】



【図 11】



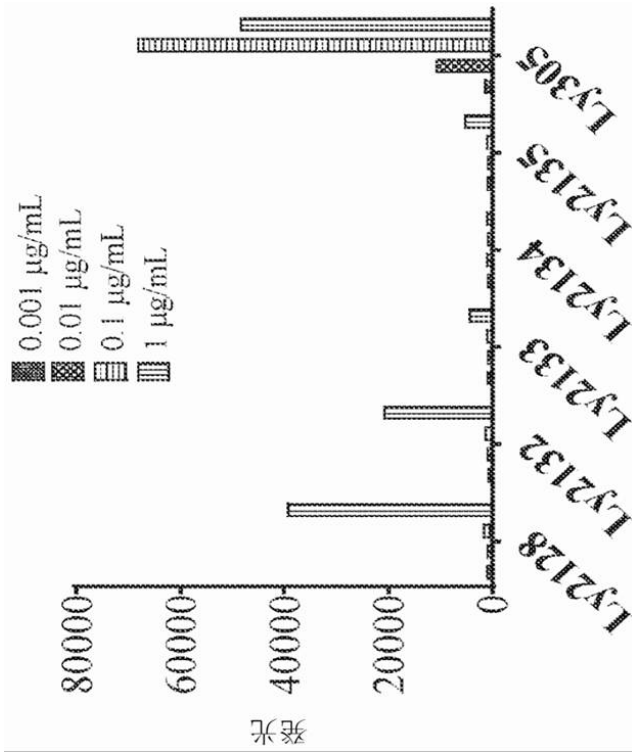
20

30

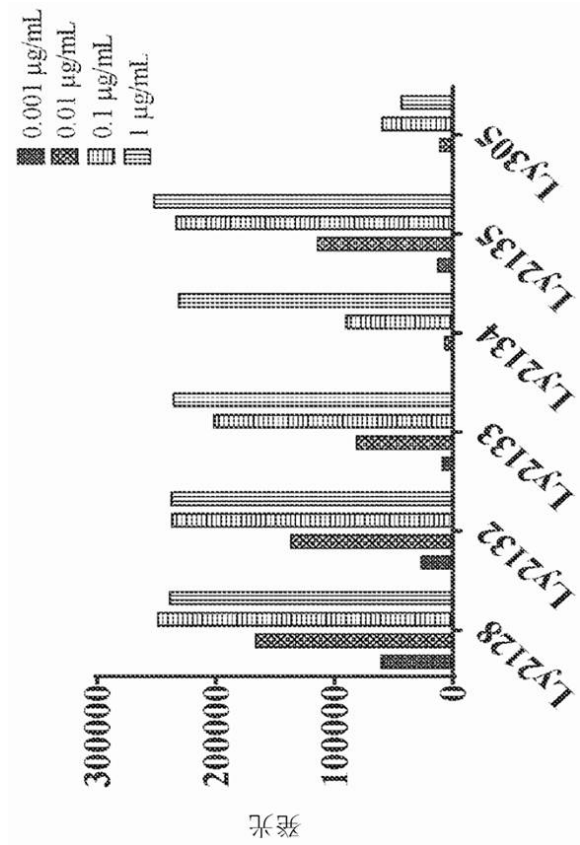
40

50

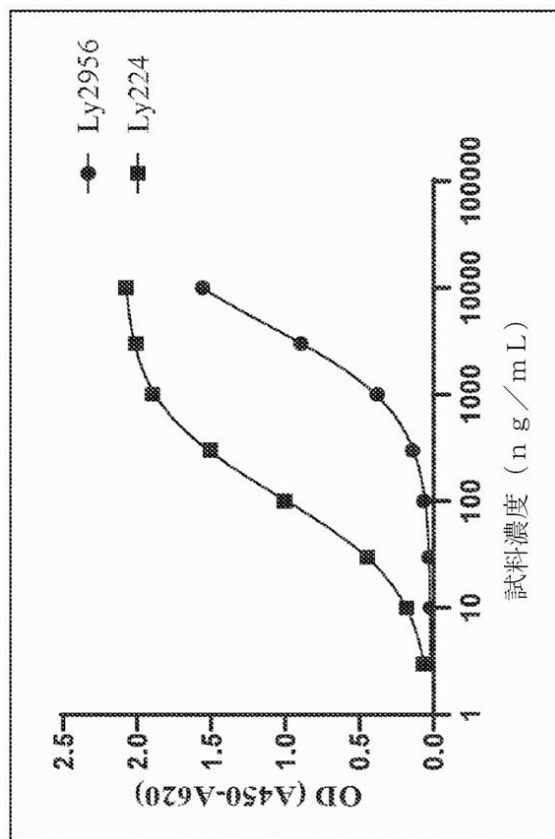
【図 1 2 A】



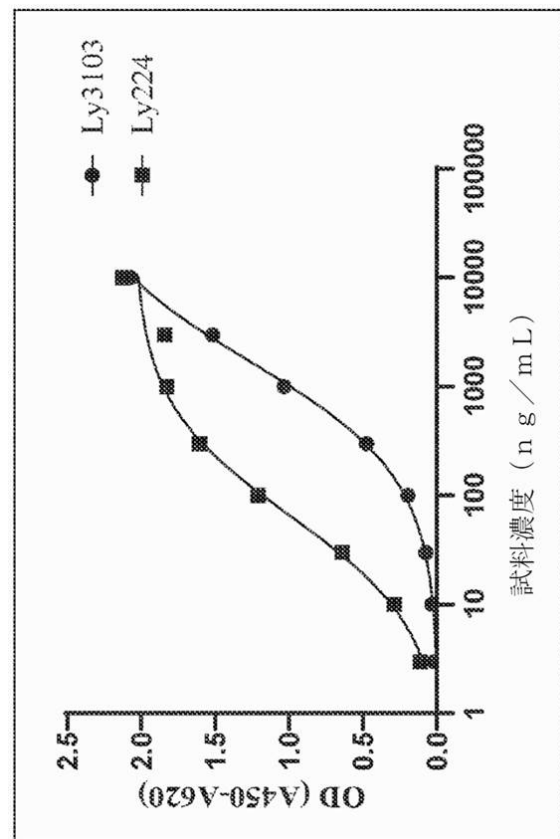
【図 1 2 B】



【図 1 3 A】



【図 1 3 B】



10

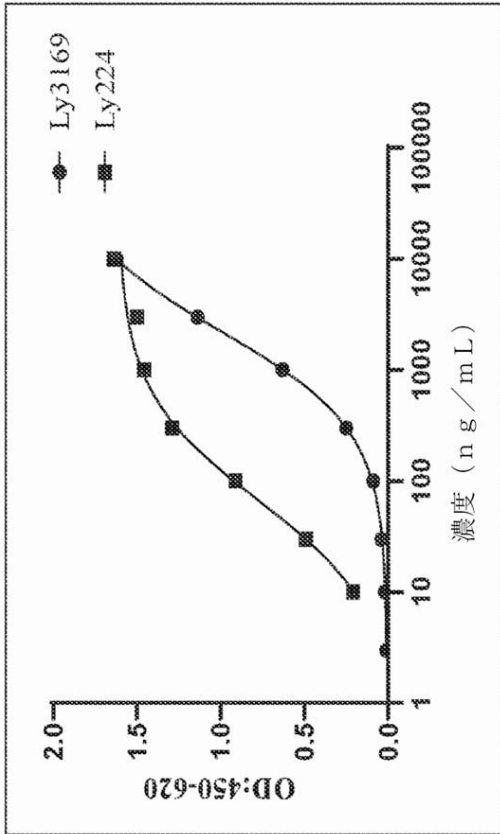
20

30

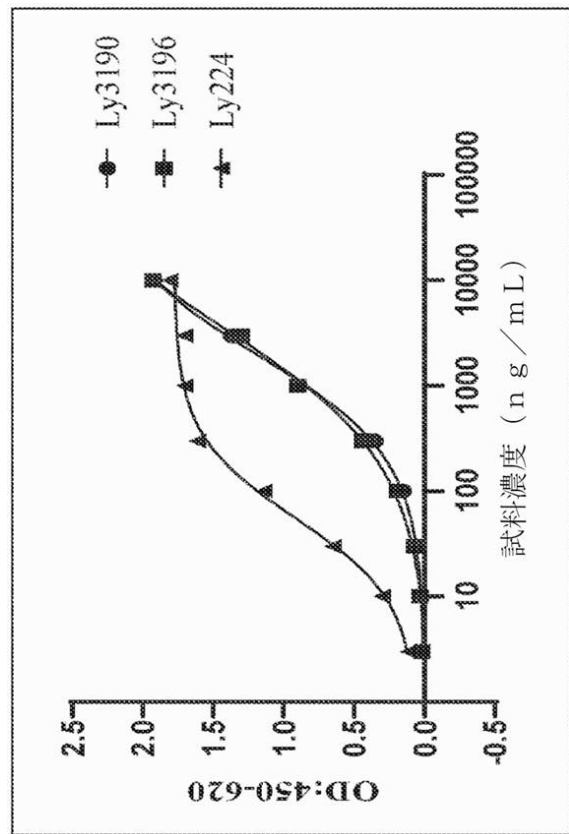
40

50

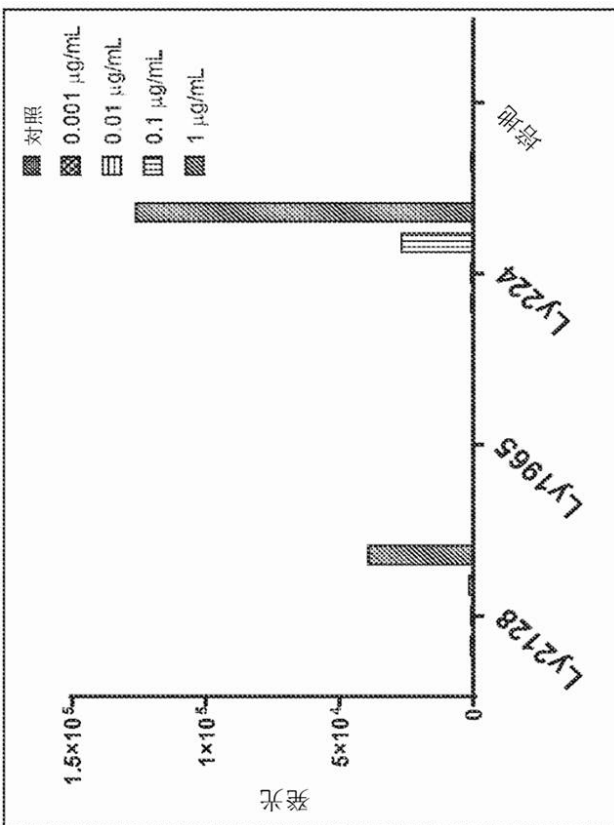
【図 1 3 C】



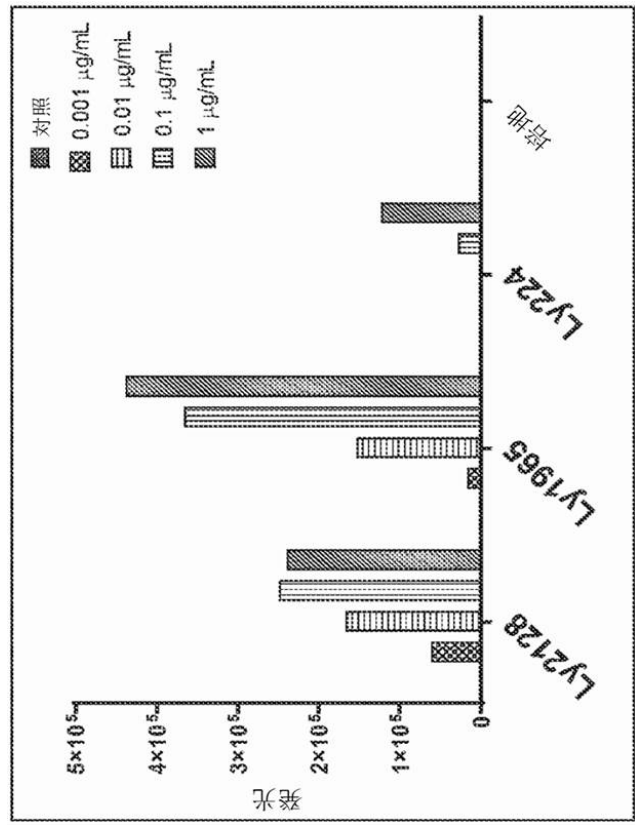
【図 1 3 D】



【図 1 3 E】



【図 1 3 F】



10

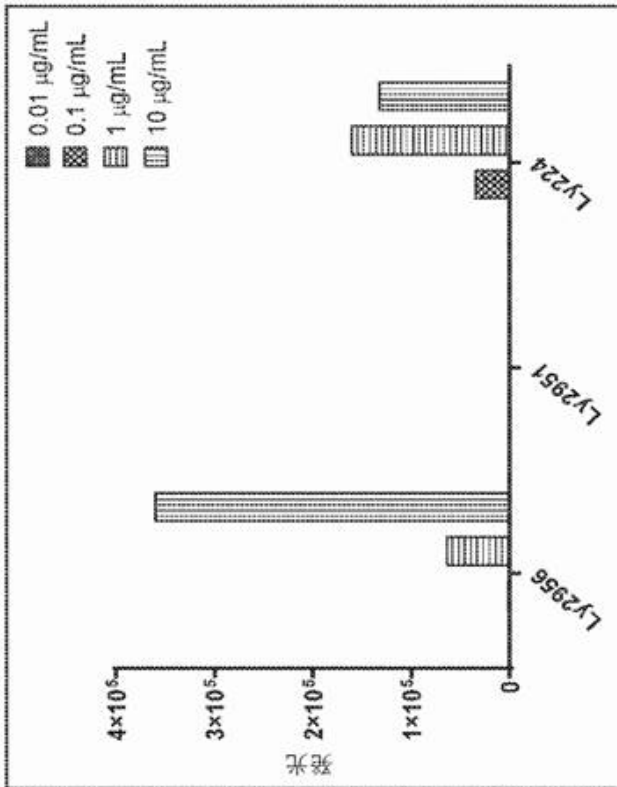
20

30

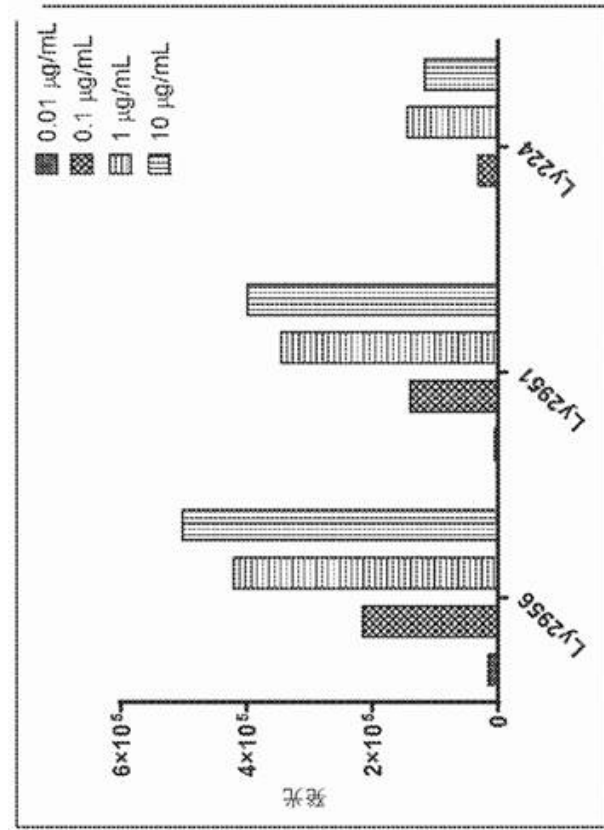
40

50

【図 13 G】



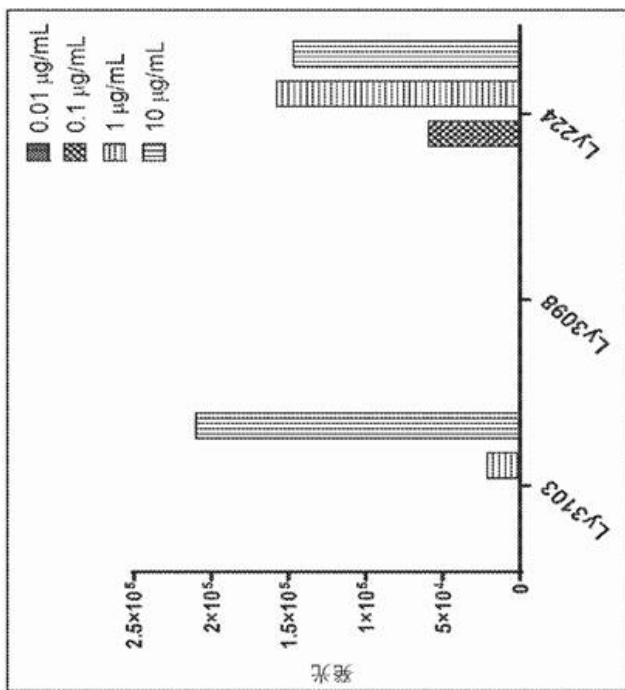
【図 13 H】



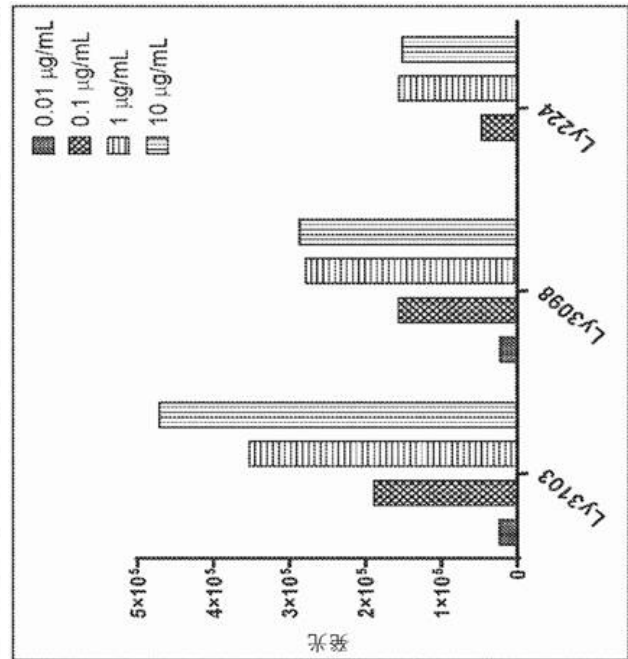
10

20

【図 13 I】



【図 13 J】

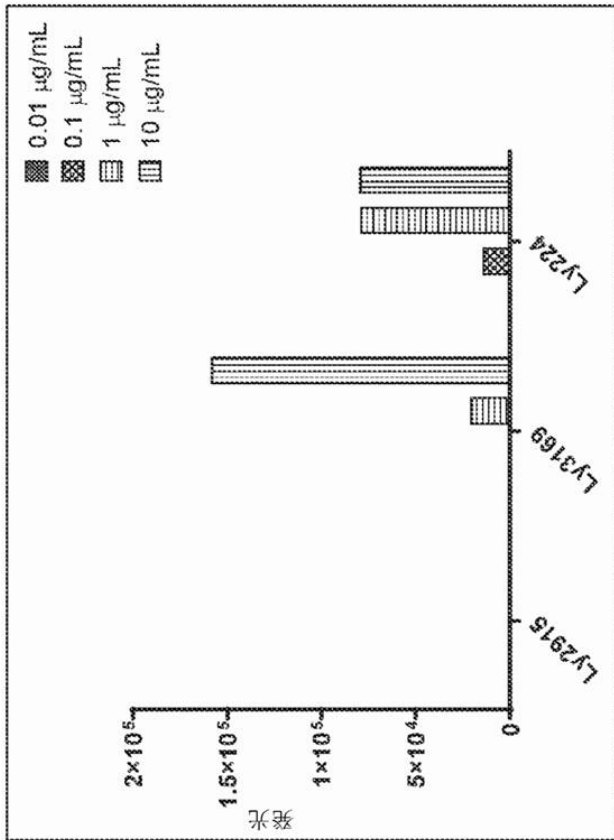


30

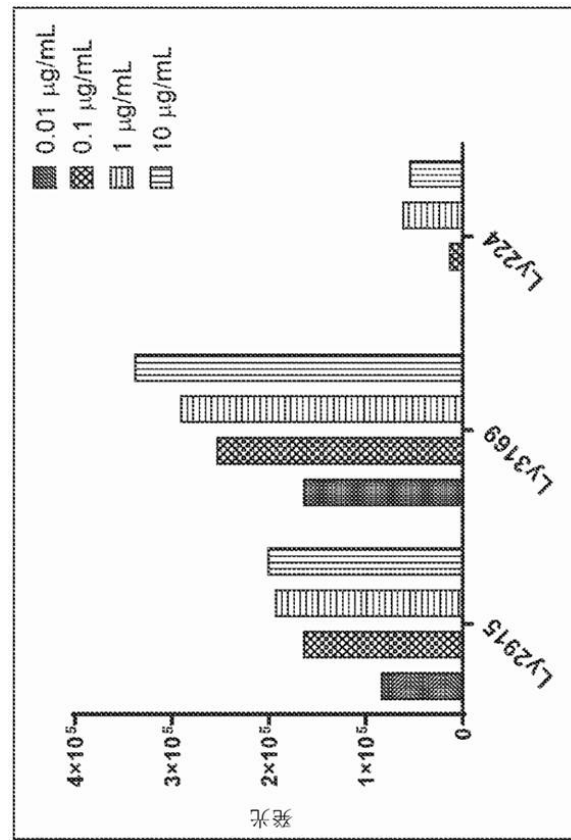
40

50

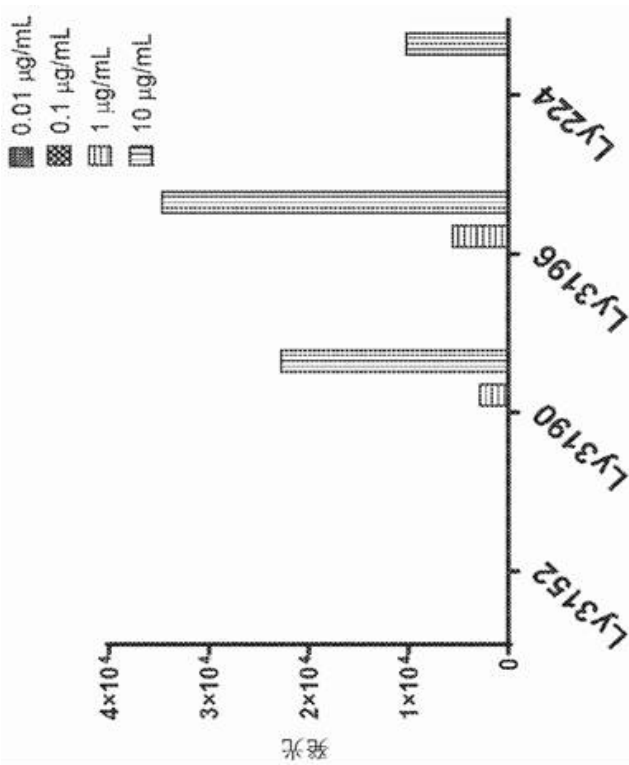
【図 1 3 K】



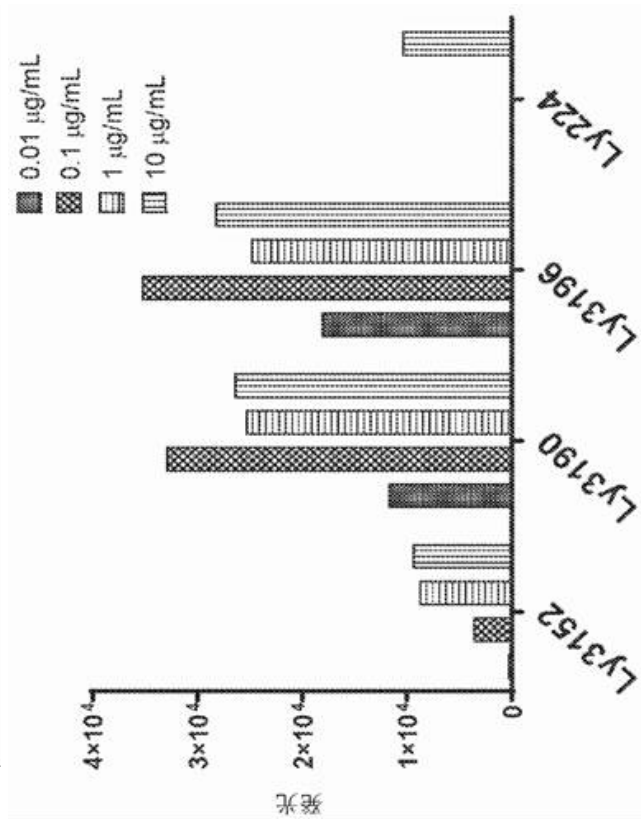
【図 1 3 L】



【図 1 3 M】



【図 1 3 N】



10

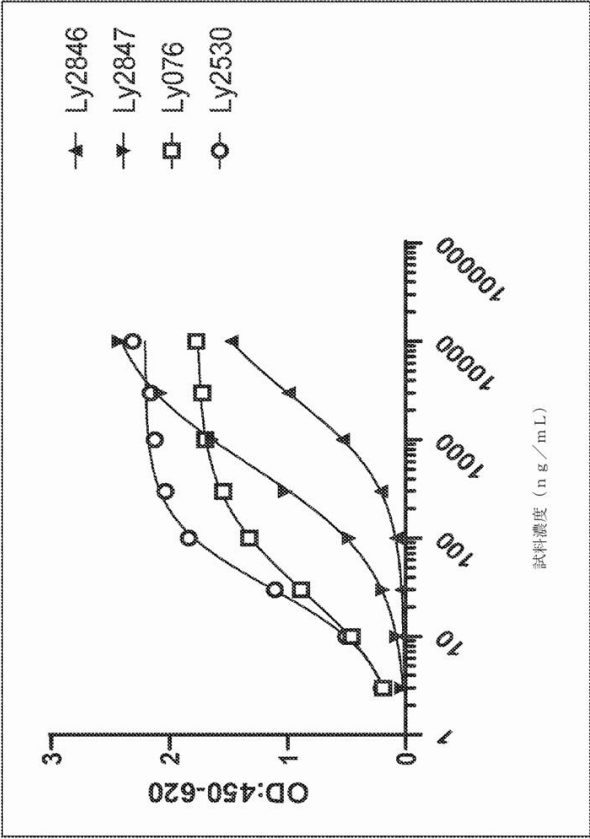
20

30

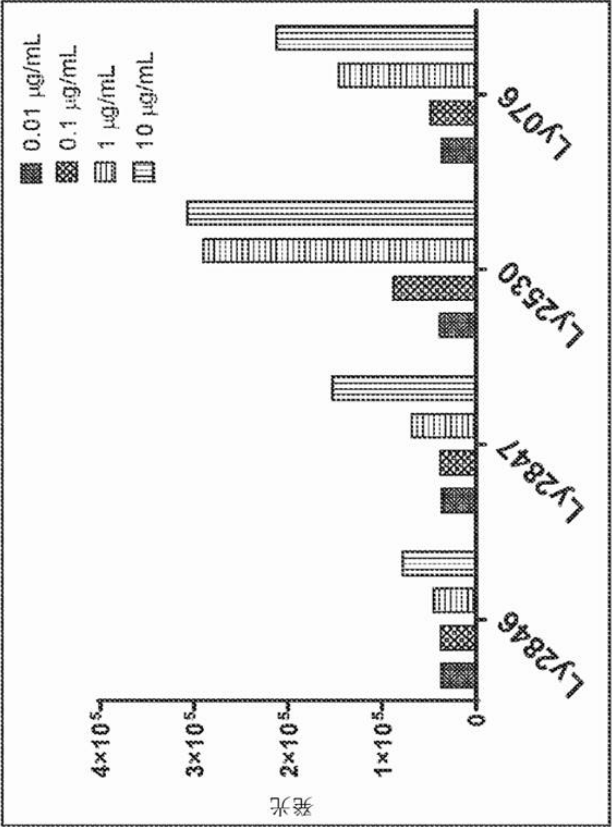
40

50

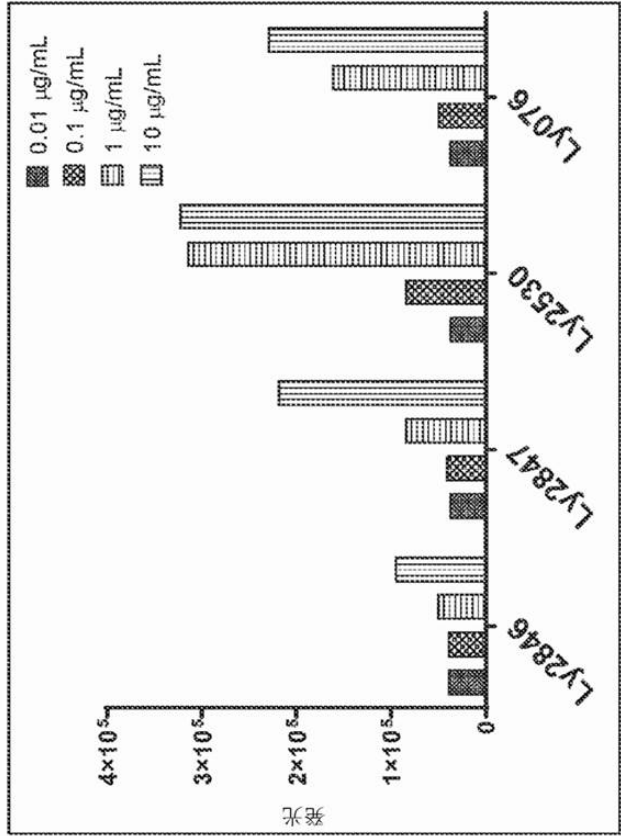
【図 1 4 A】



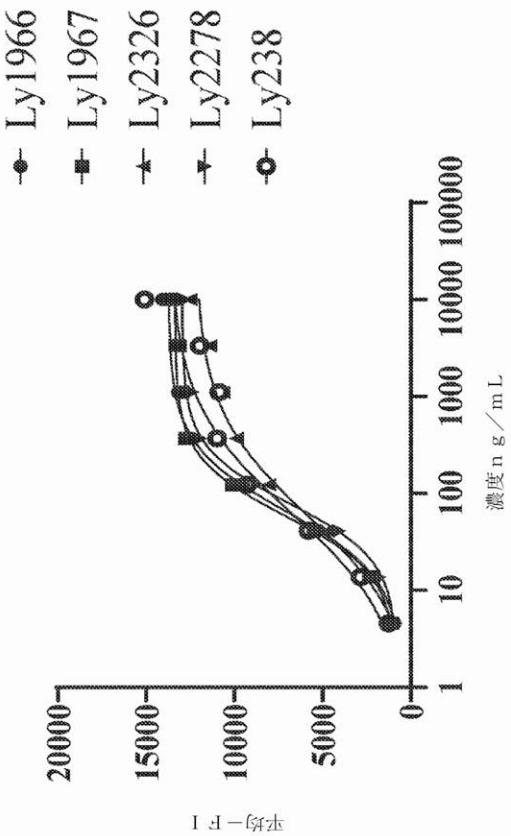
【図 1 4 B】



【図 1 4 C】



【図 1 5 A】



10

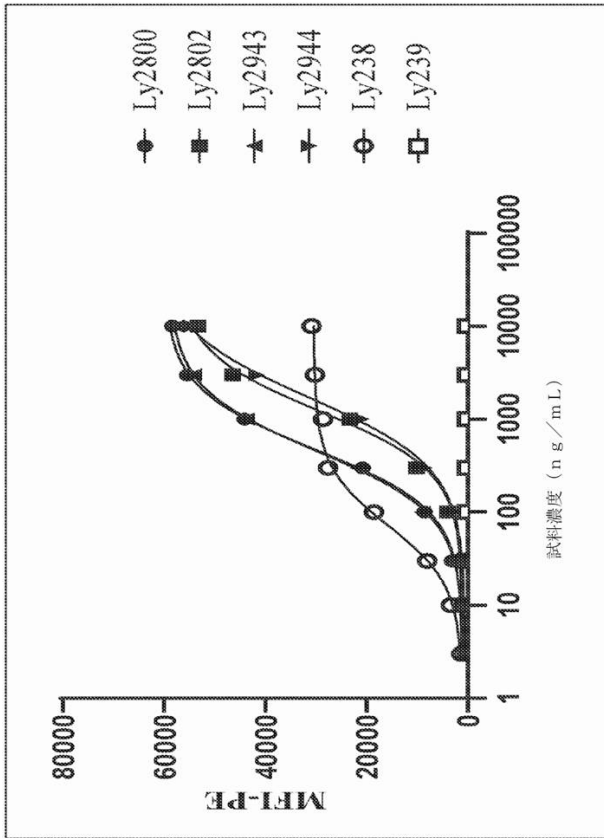
20

30

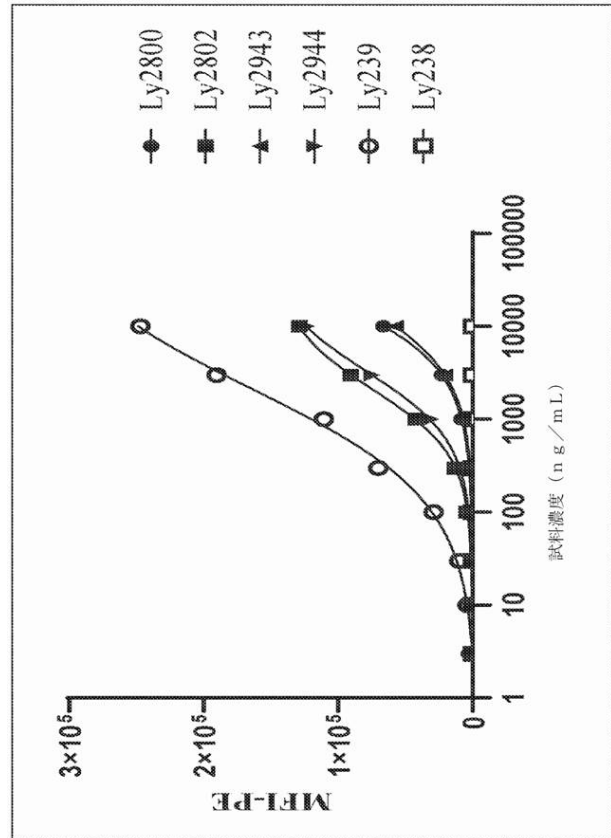
40

50

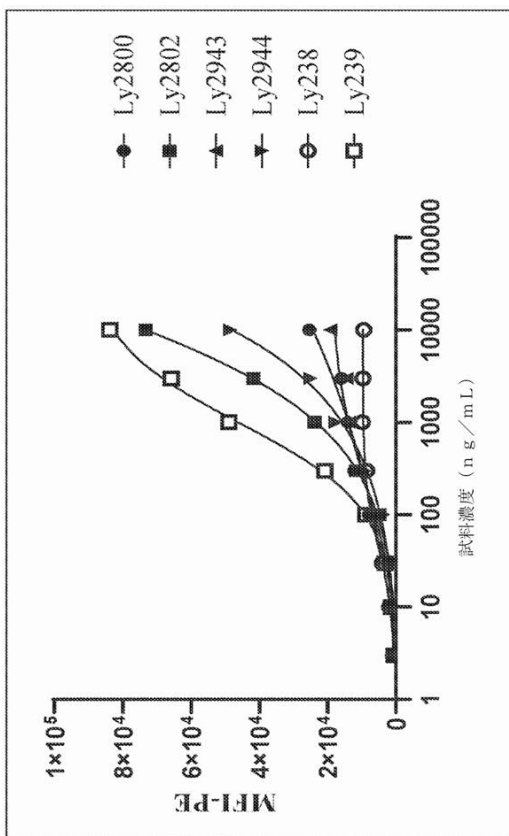
【図 1 5 B】



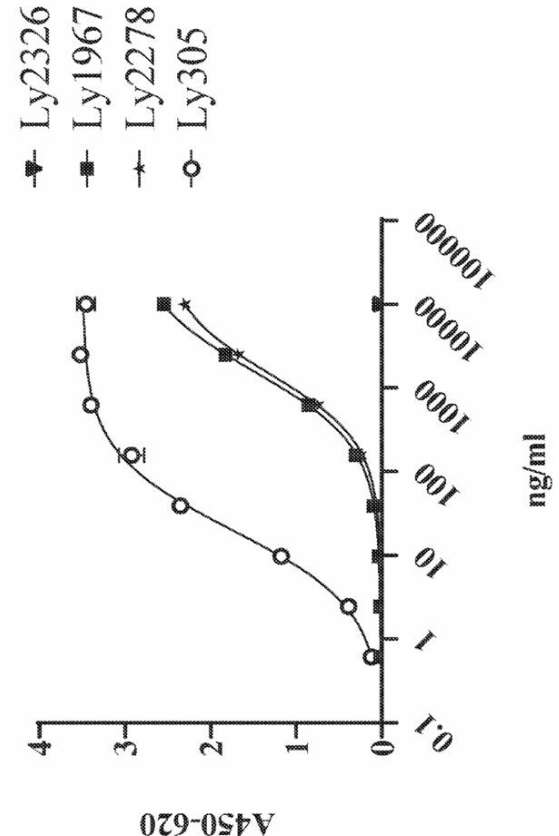
【図 1 5 C】



【図 1 5 D】



【図 1 6 A】



10

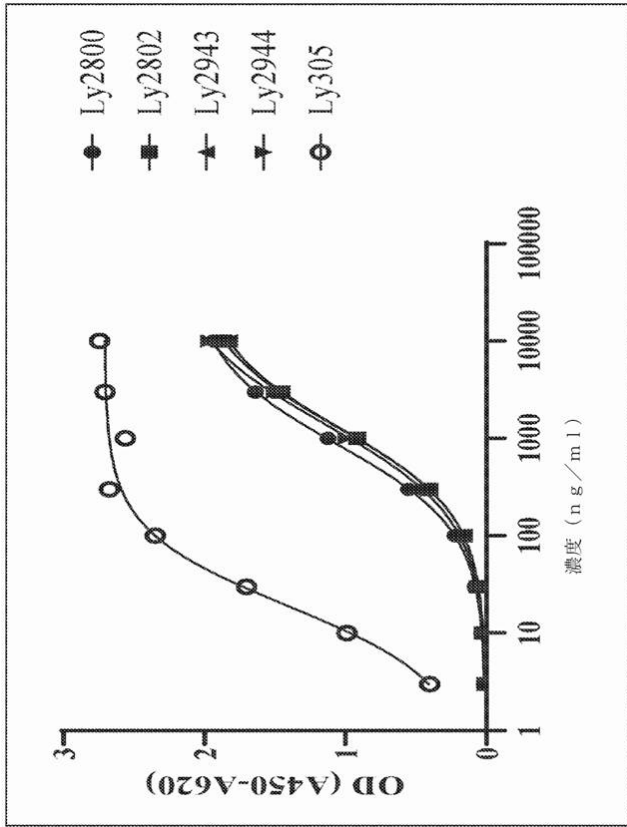
20

30

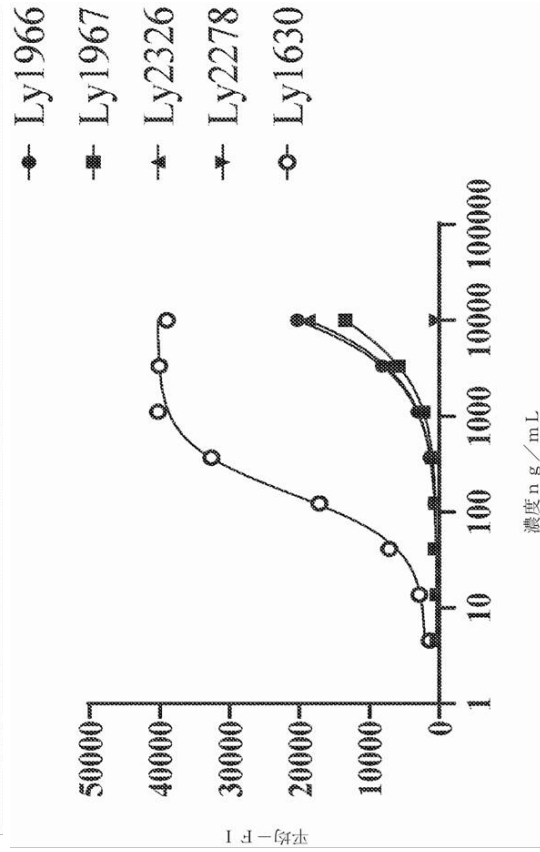
40

50

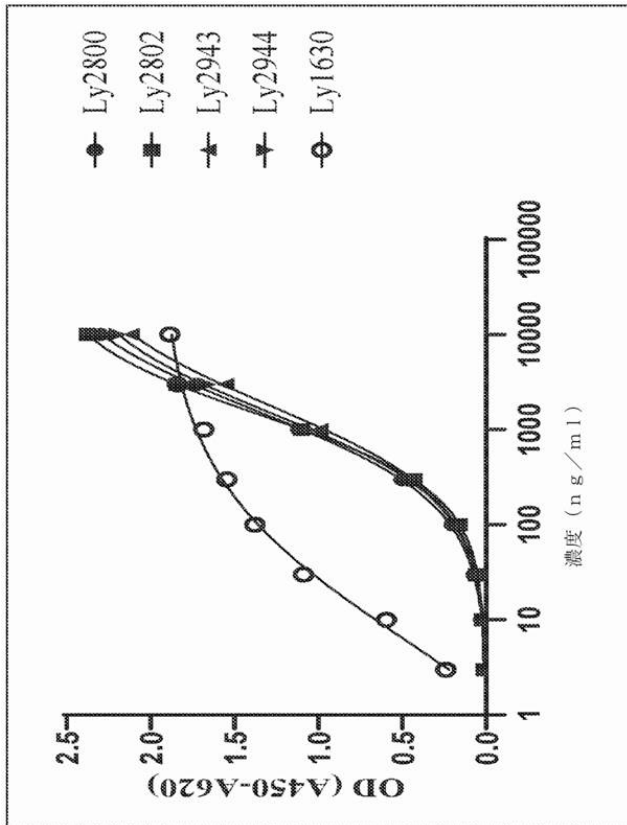
【図 16 B】



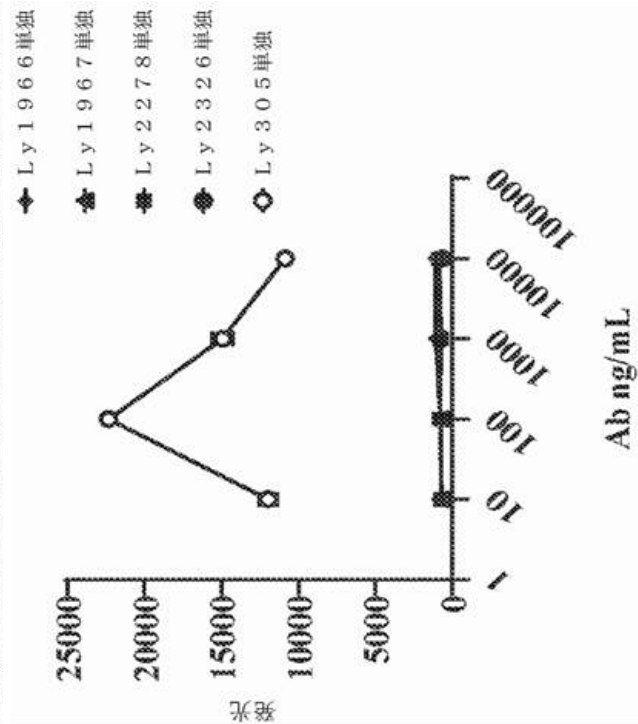
【図 17 A】



【図 17 B】



【図 18 A】



10

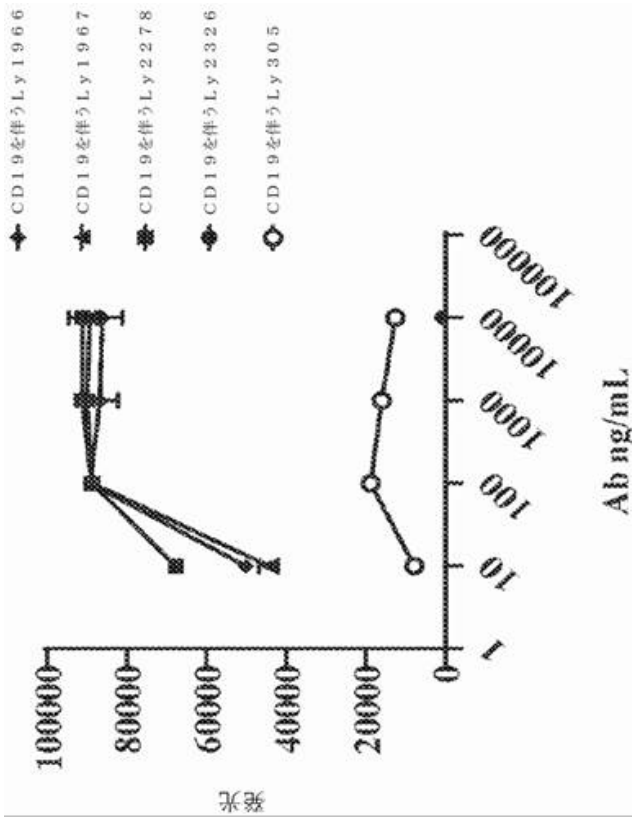
20

30

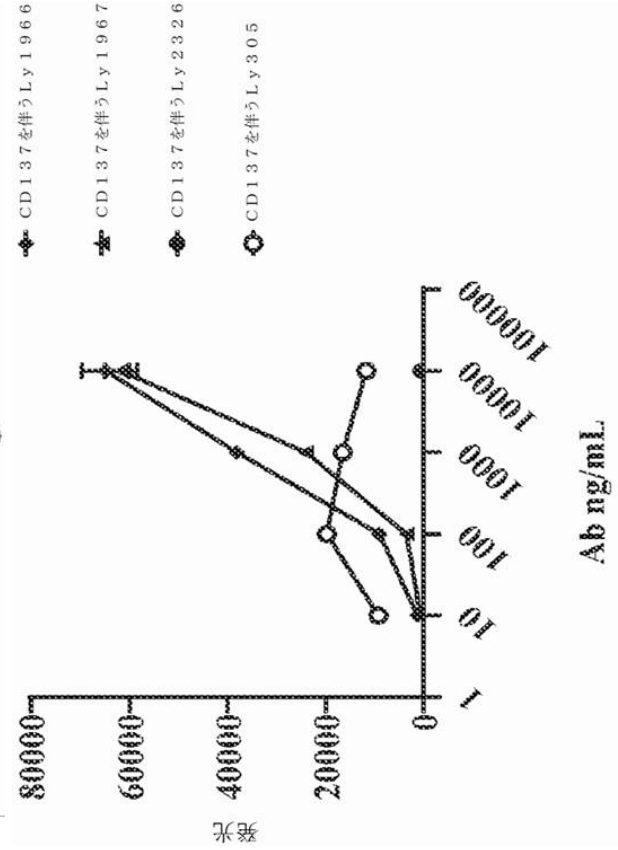
40

50

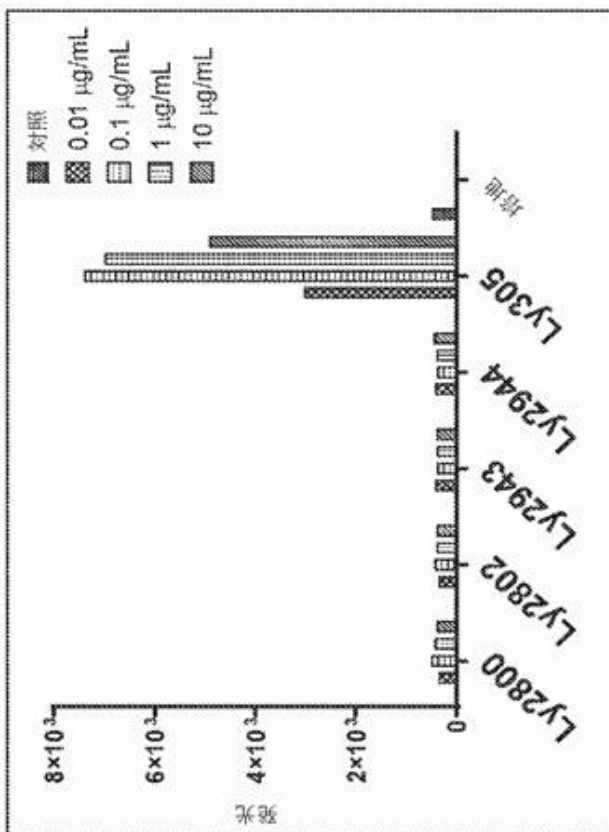
【図 18 B】



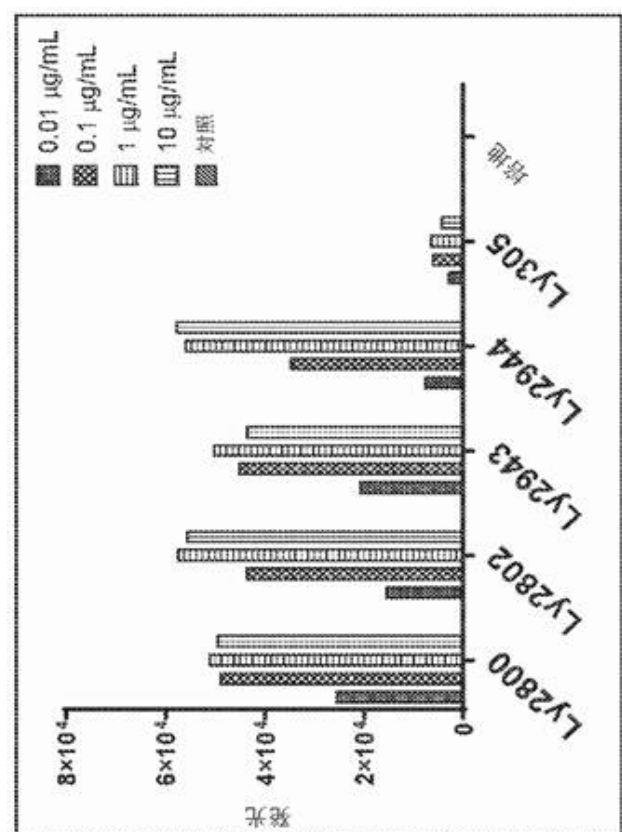
【図 18 C】



【図 18 D】



【図 18 E】



10

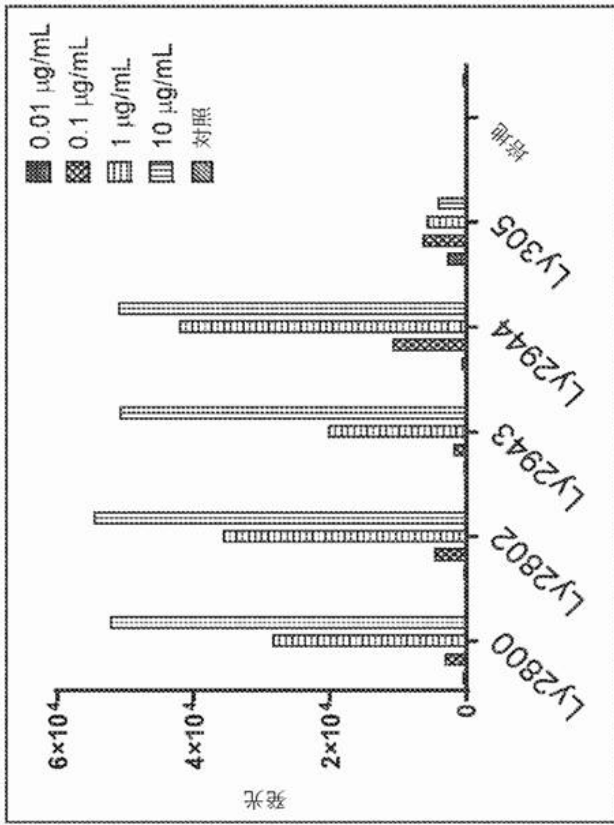
20

30

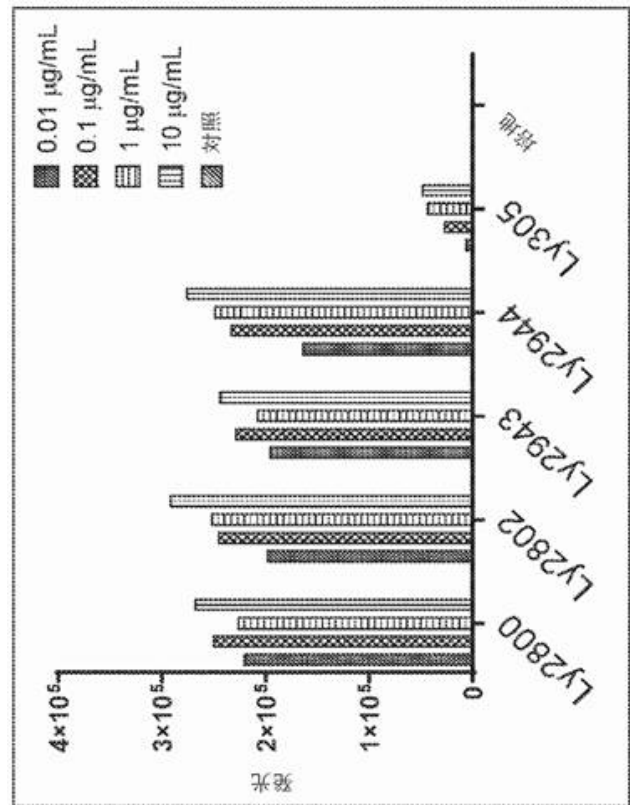
40

50

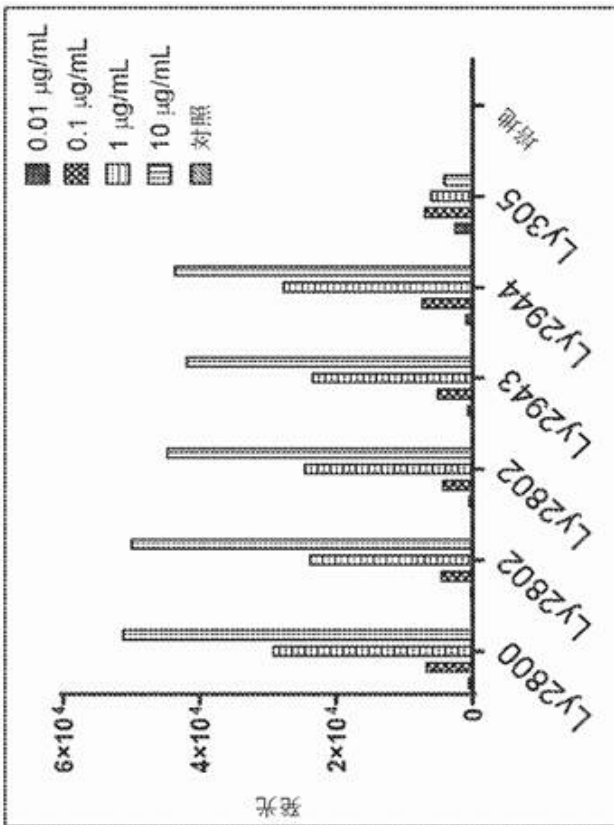
【図 18 F】



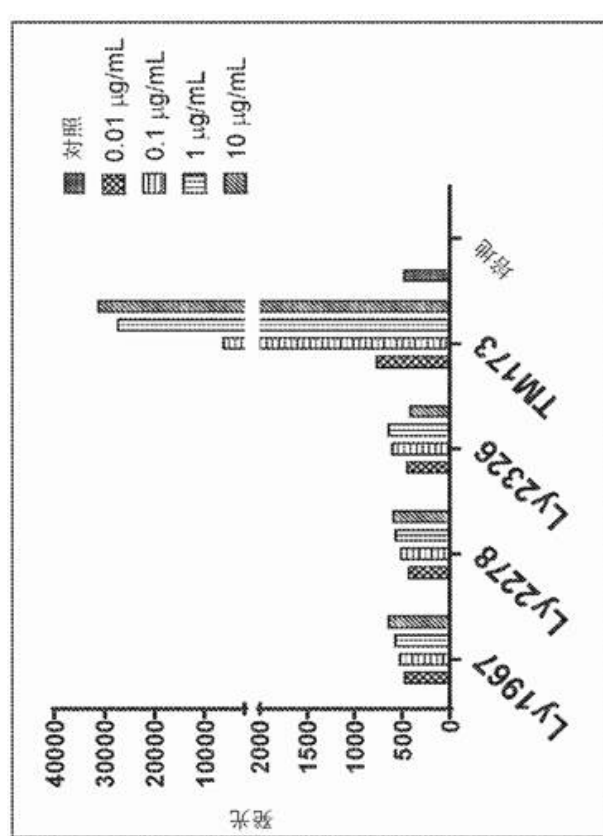
【図 18 G】



【図 18 H】



【図 19 A】



10

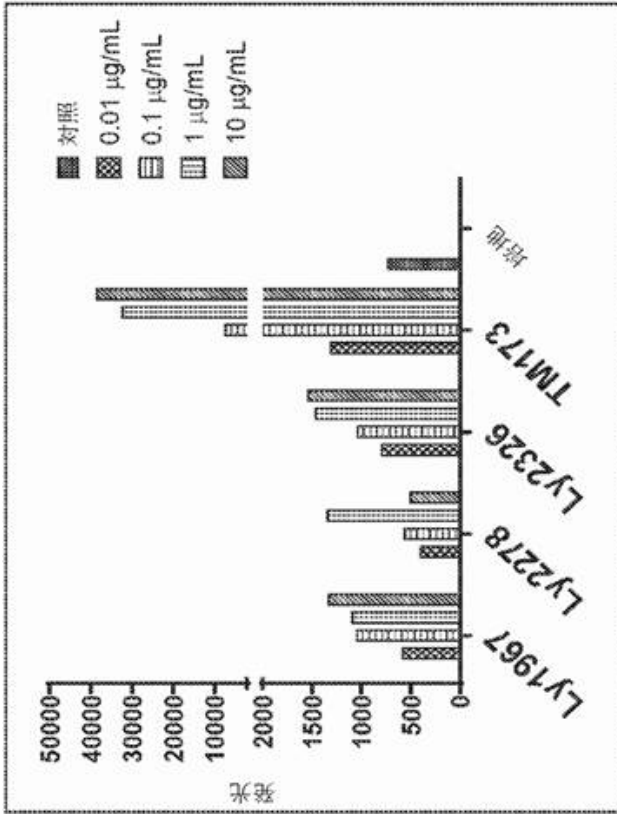
20

30

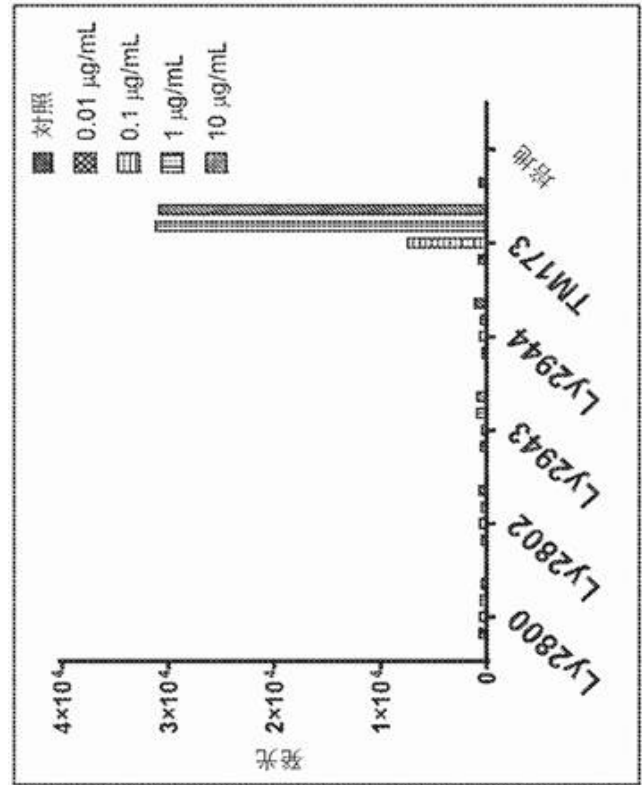
40

50

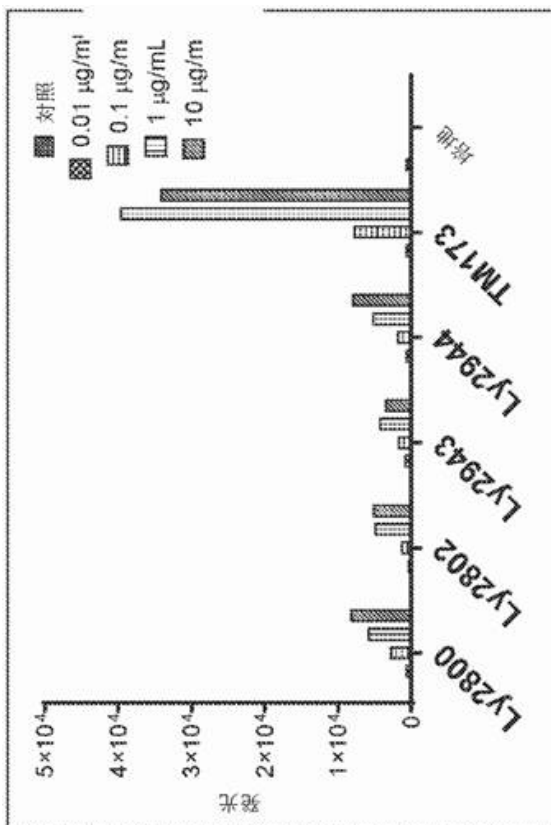
【図 19 B】



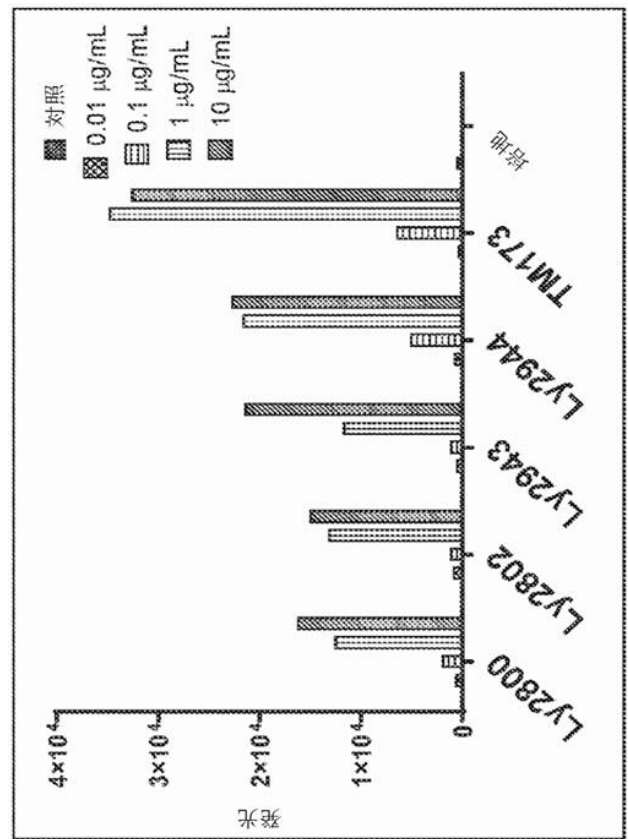
【図 19 C】



【図 19 D】



【図 19 E】



10

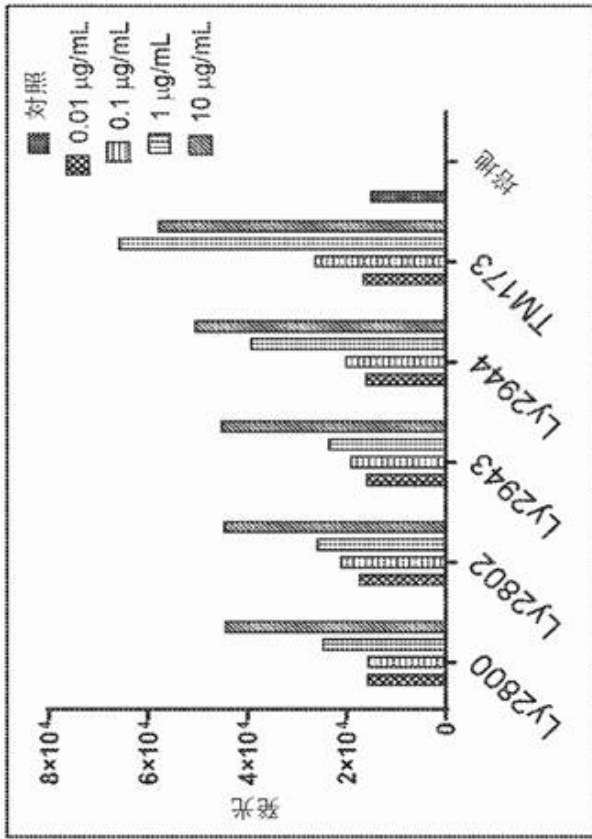
20

30

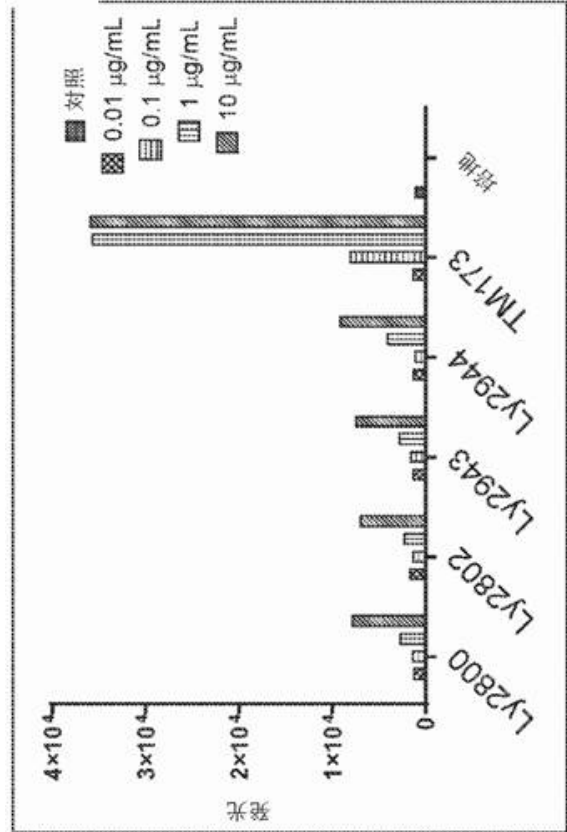
40

50

【図 19 F】



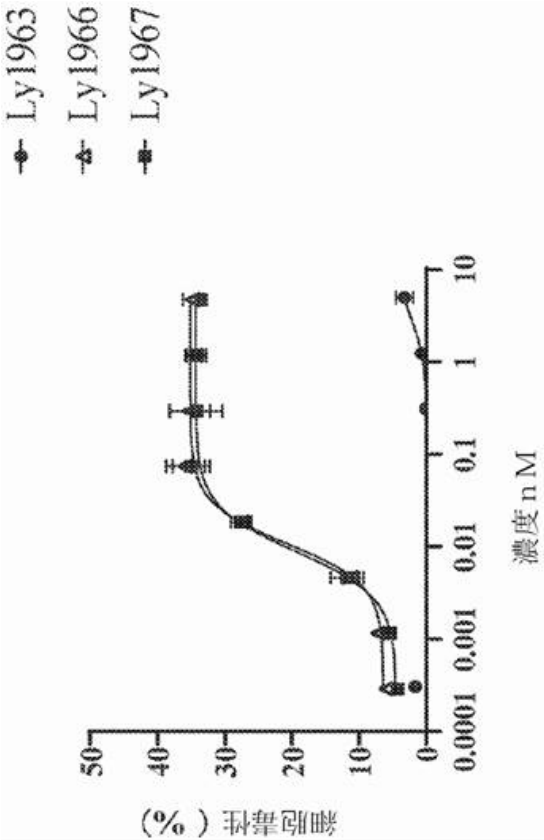
【図 19 G】



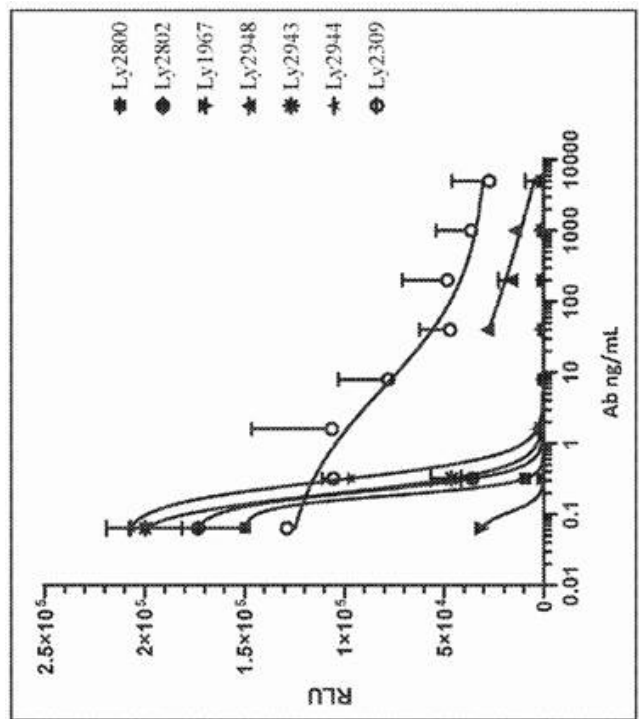
10

20

【図 20 A】



【図 20 B】

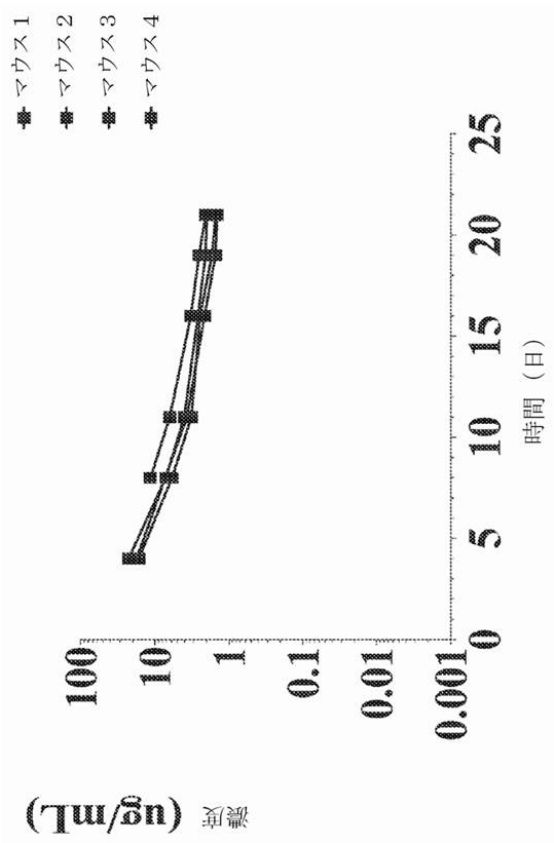


30

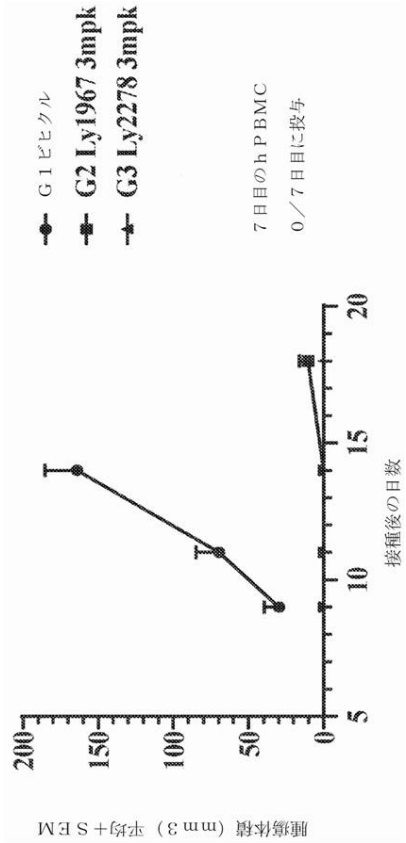
40

50

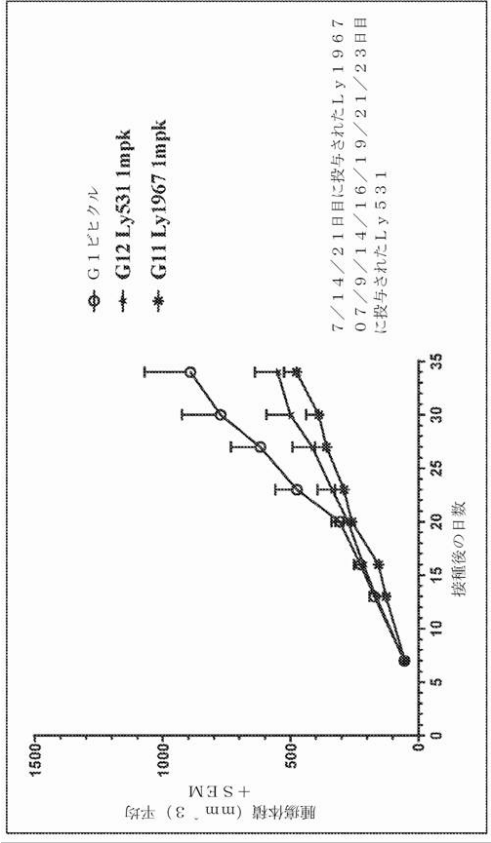
【図 2 1】



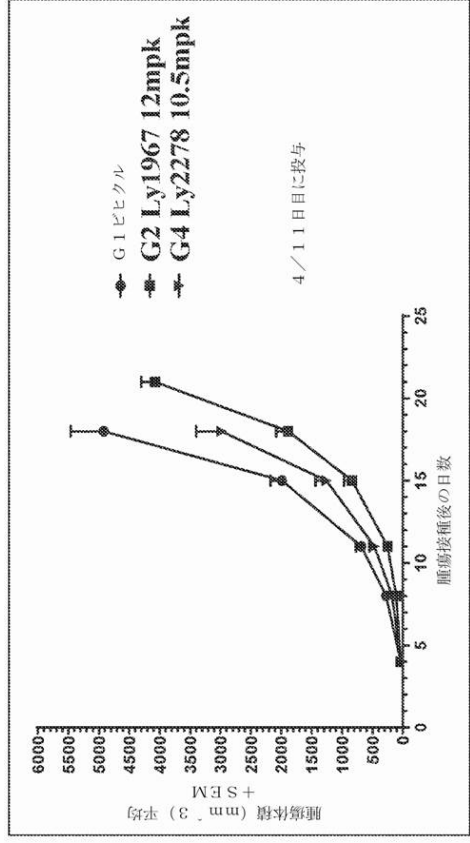
【図 2 2 A】



【図 2 2 B】



【図 2 2 C】



10

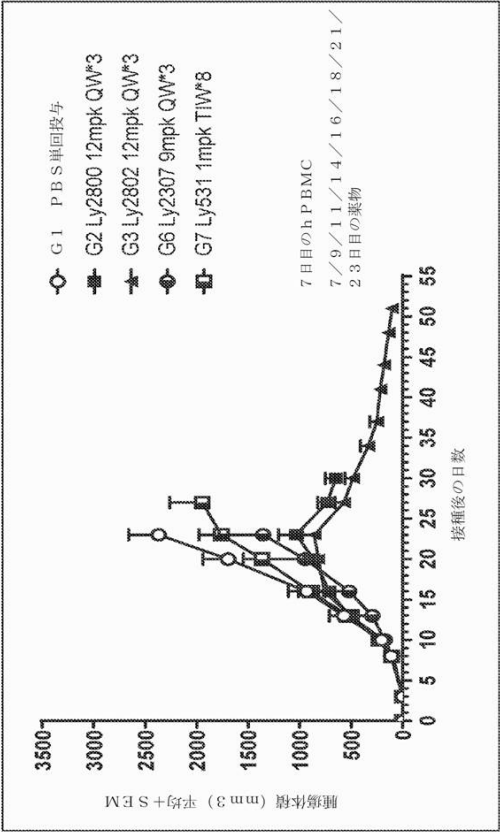
20

30

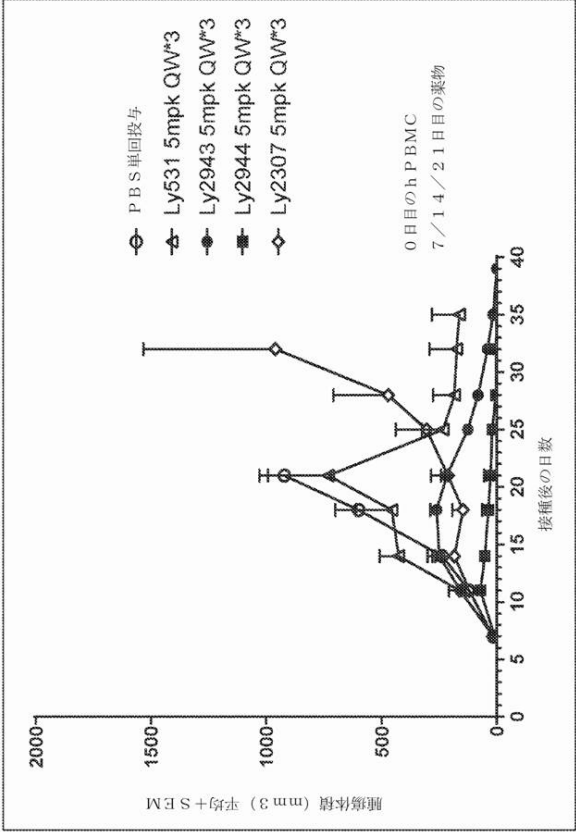
40

50

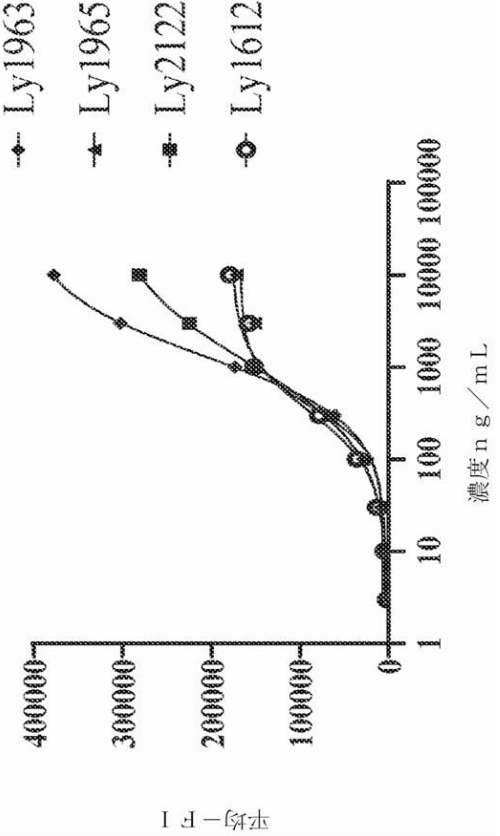
【図 2 2 D】



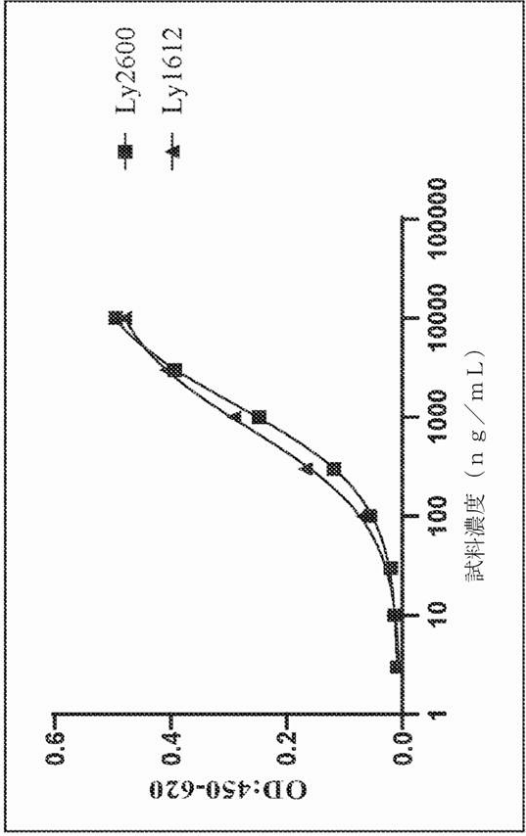
【図 2 2 E】



【図 2 3 A】



【図 2 3 B】



10

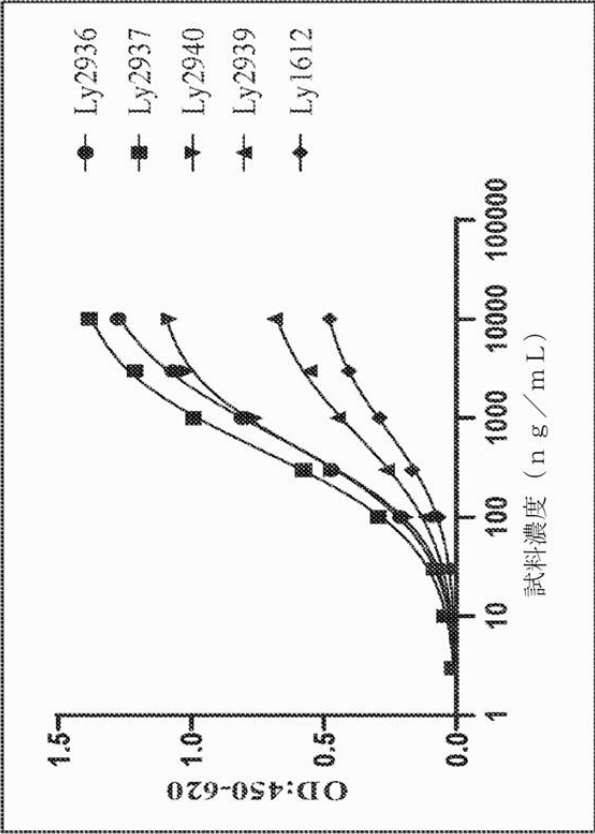
20

30

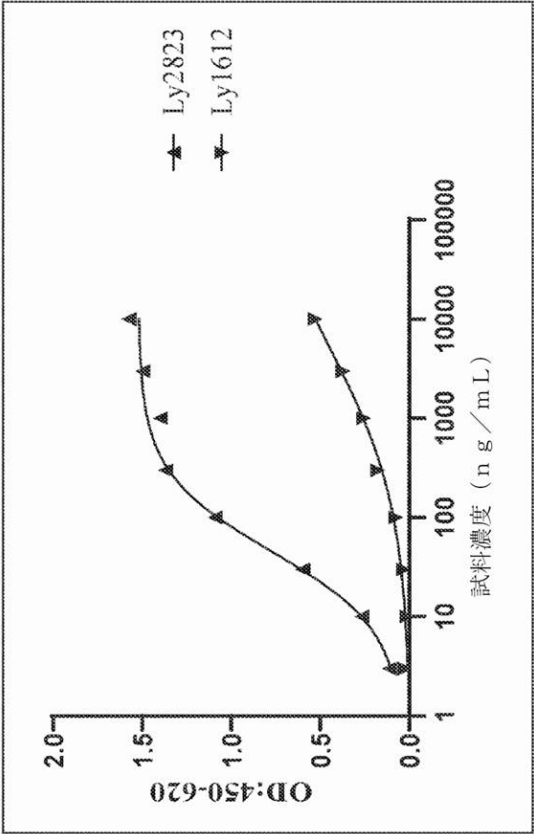
40

50

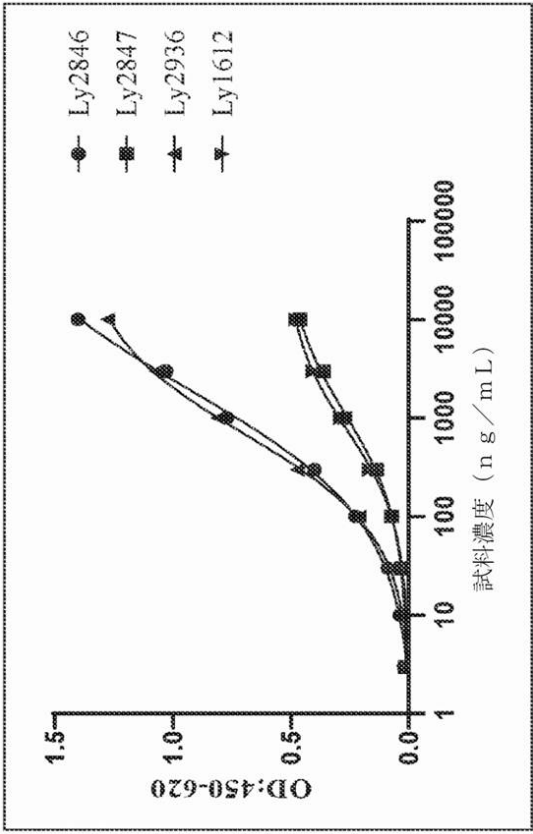
【図 2 3 C】



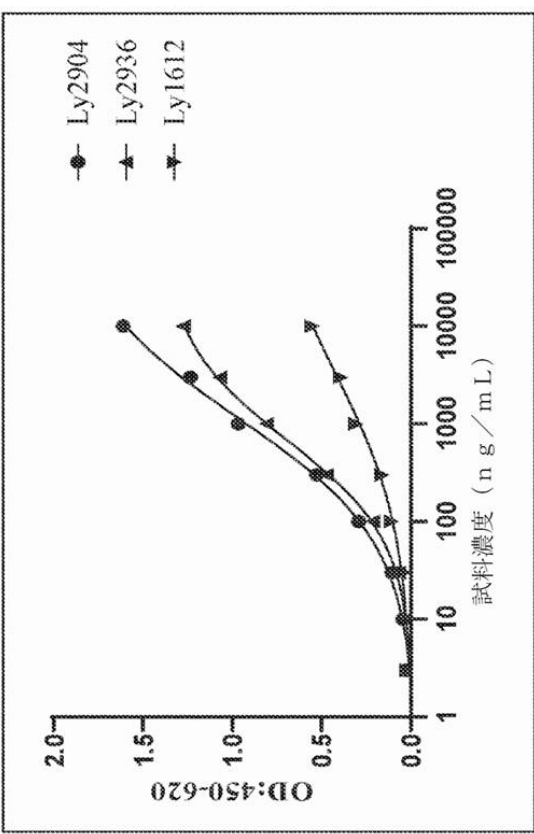
【図 2 3 D】



【図 2 3 E】



【図 2 3 F】



10

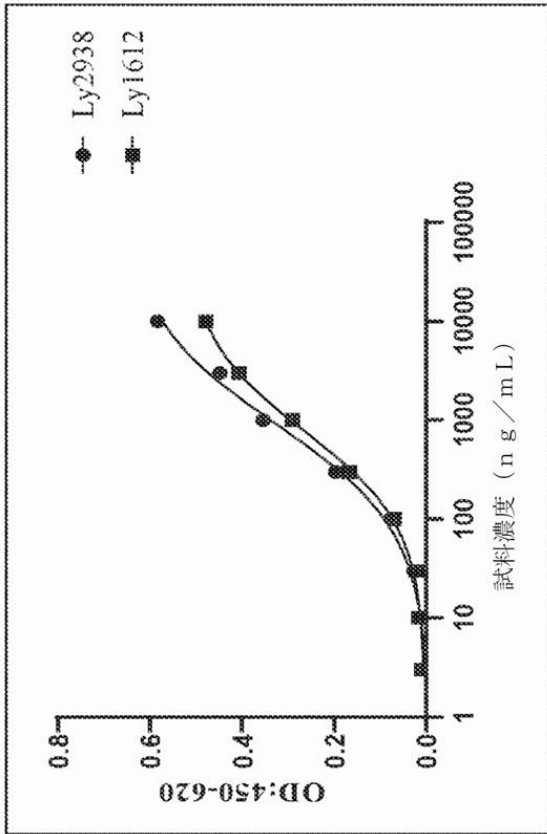
20

30

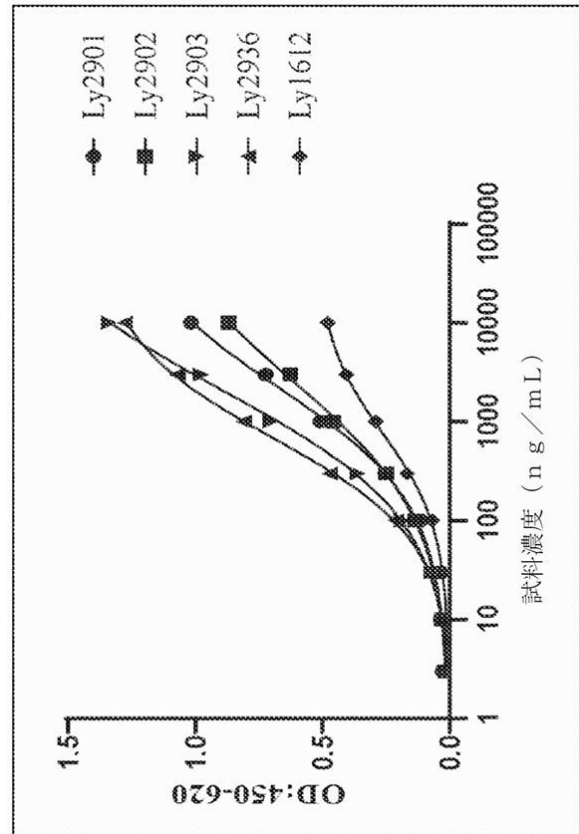
40

50

【図 2 3 G】



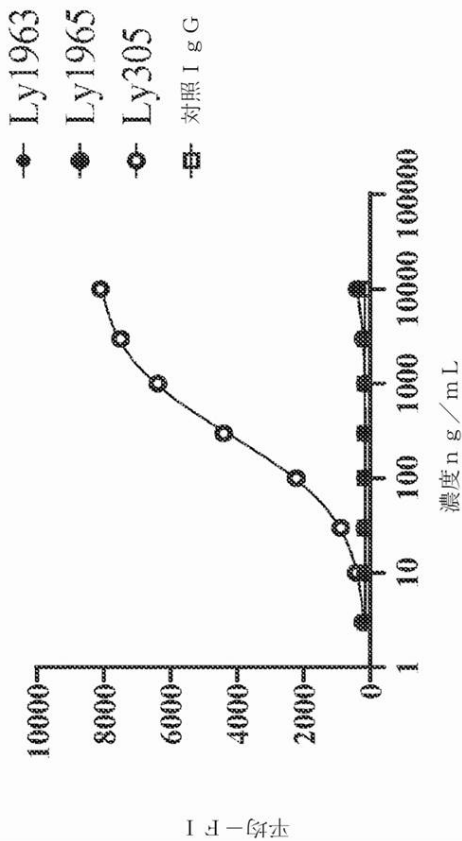
【図 2 3 H】



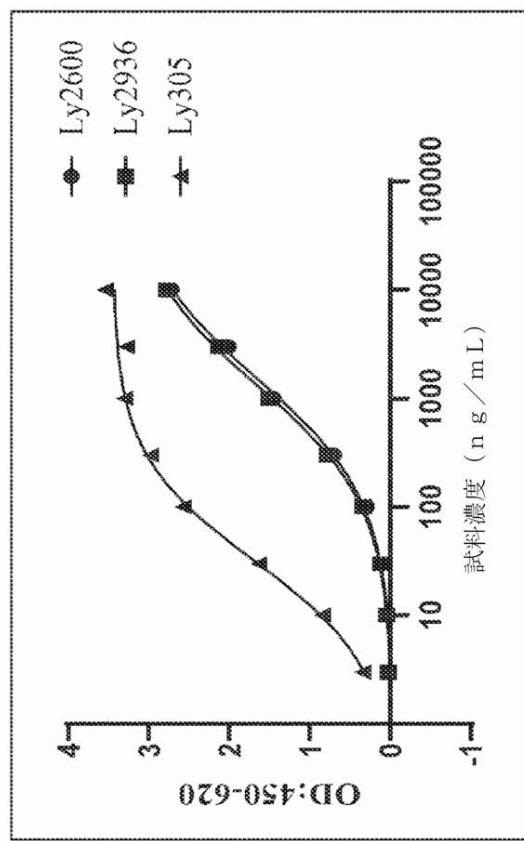
10

20

【図 2 4 A】



【図 2 4 B】

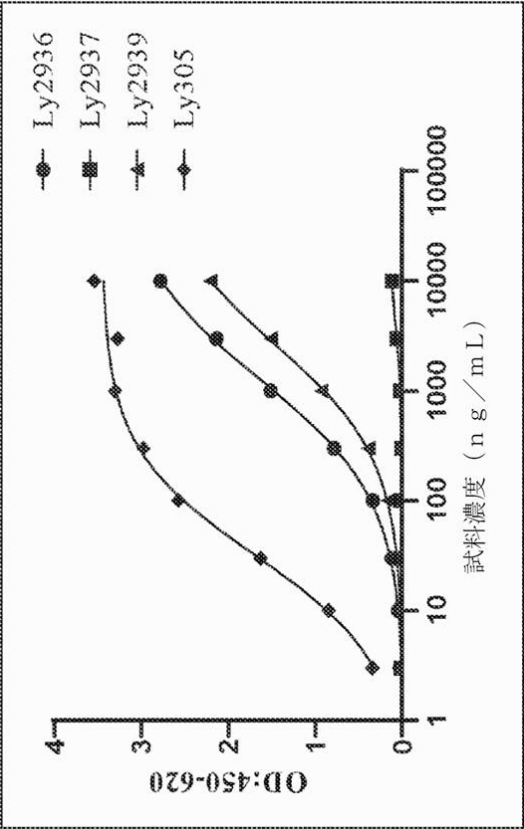


30

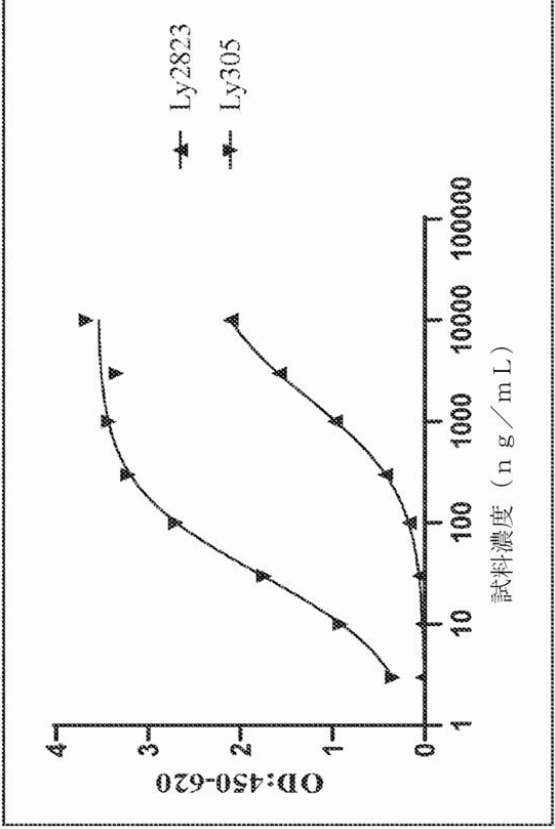
40

50

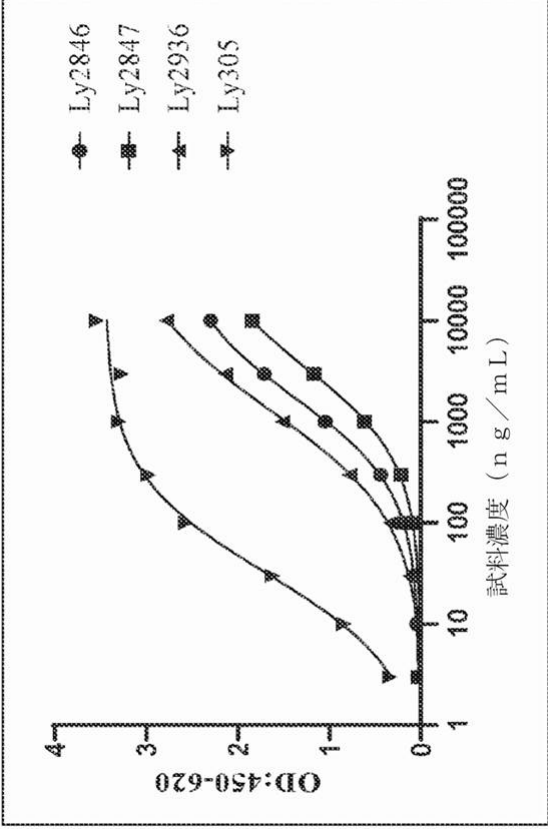
【図 2 4 C】



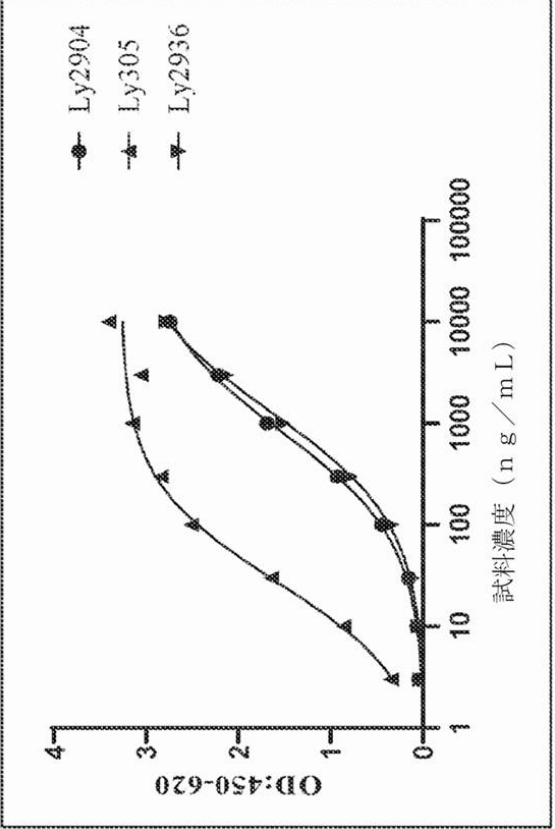
【図 2 4 D】



【図 2 4 E】



【図 2 4 F】



10

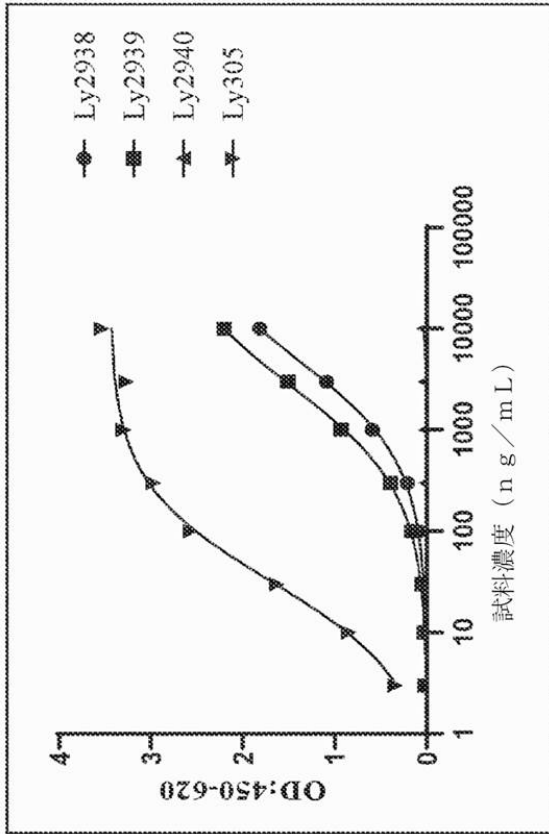
20

30

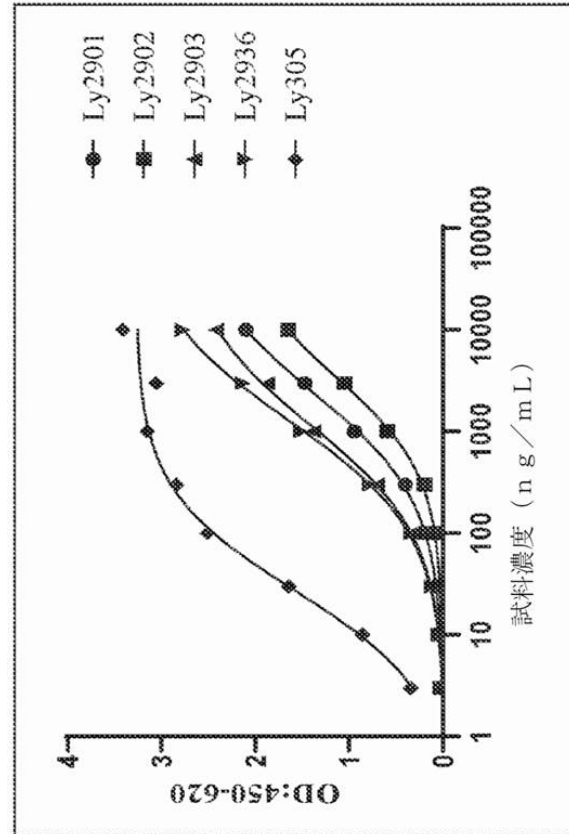
40

50

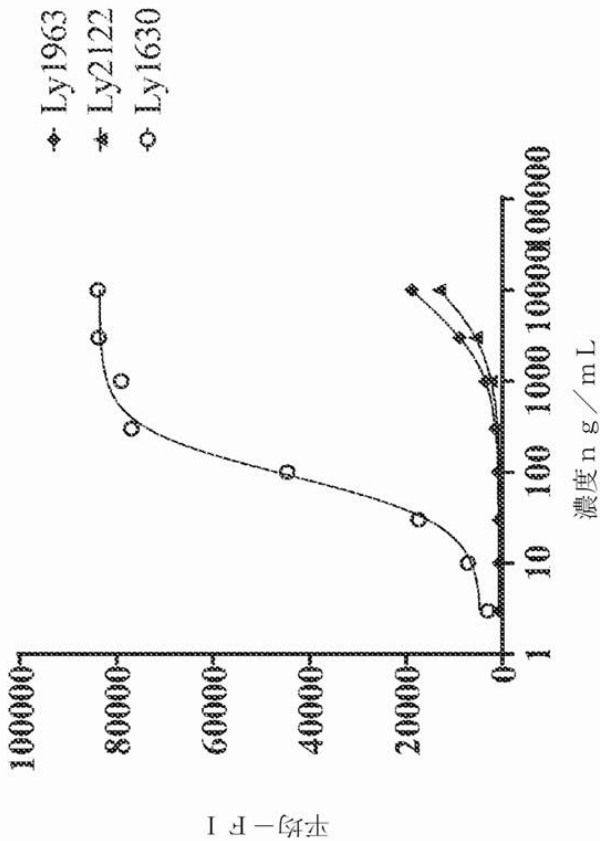
【図 2 4 G】



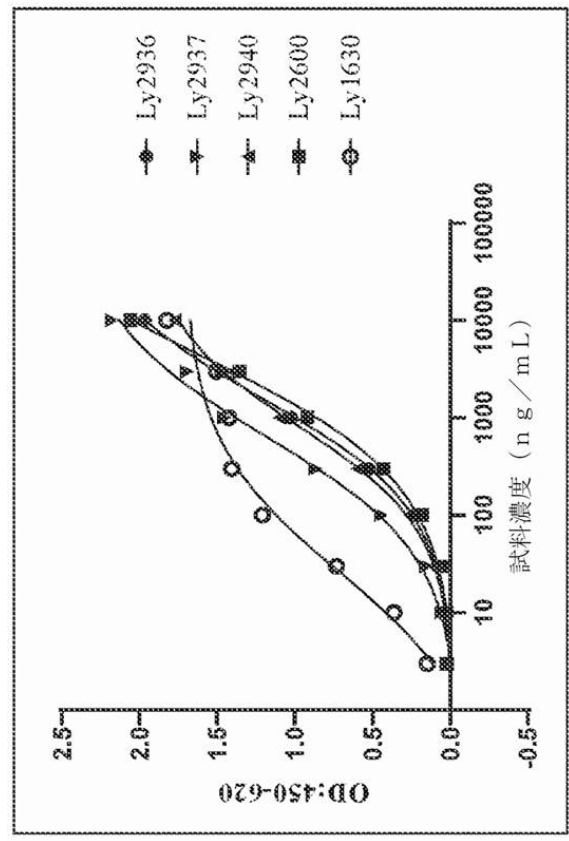
【図 2 4 H】



【図 2 5 A】



【図 2 5 B】



10

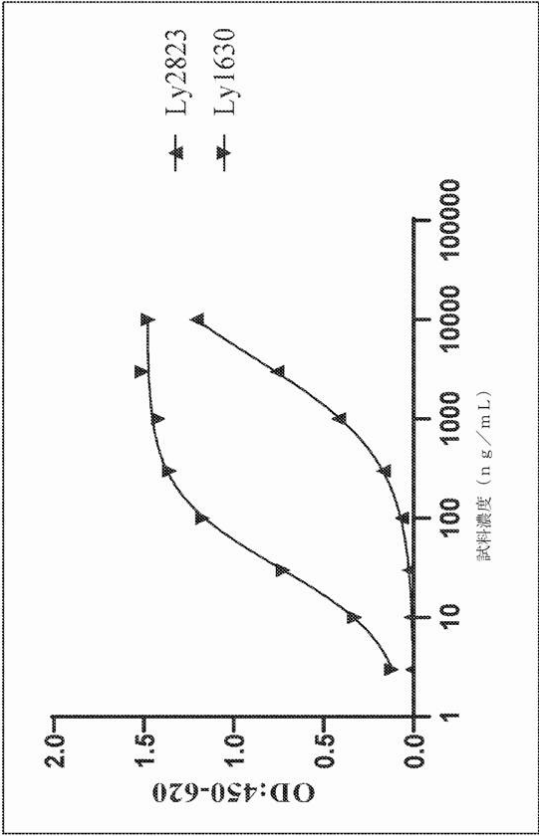
20

30

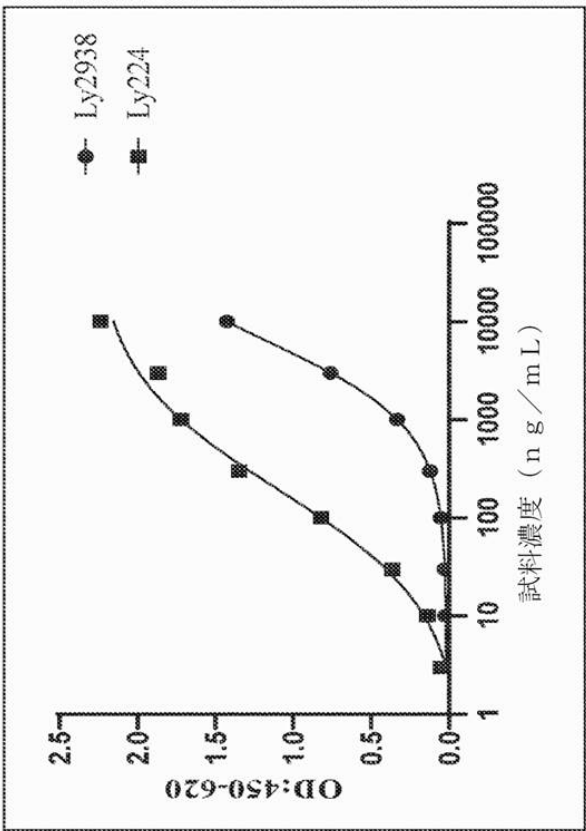
40

50

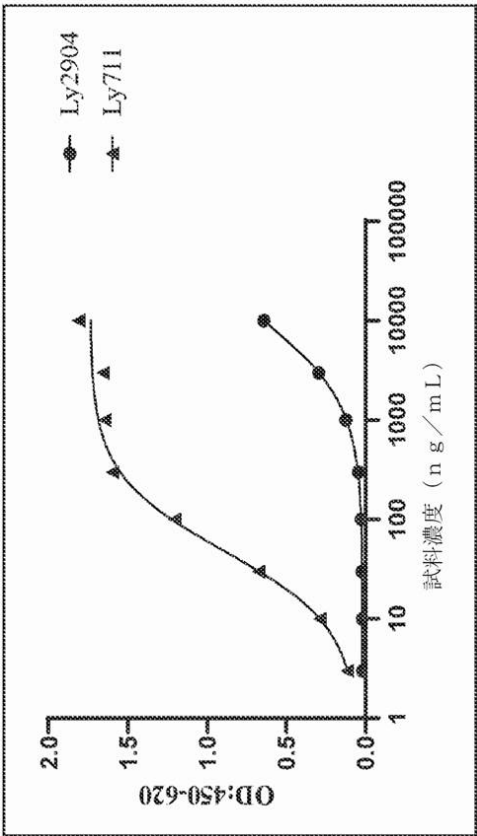
【図 2 5 C】



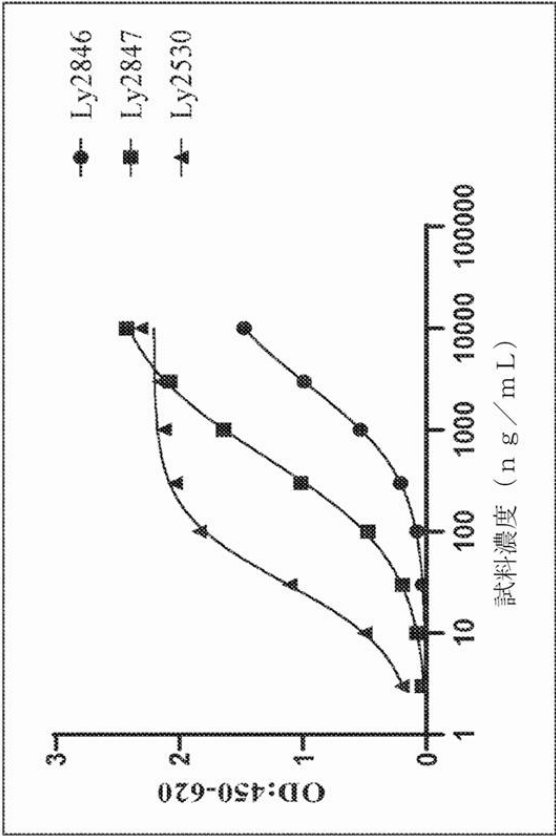
【図 2 6】



【図 2 7】



【図 2 8】



10

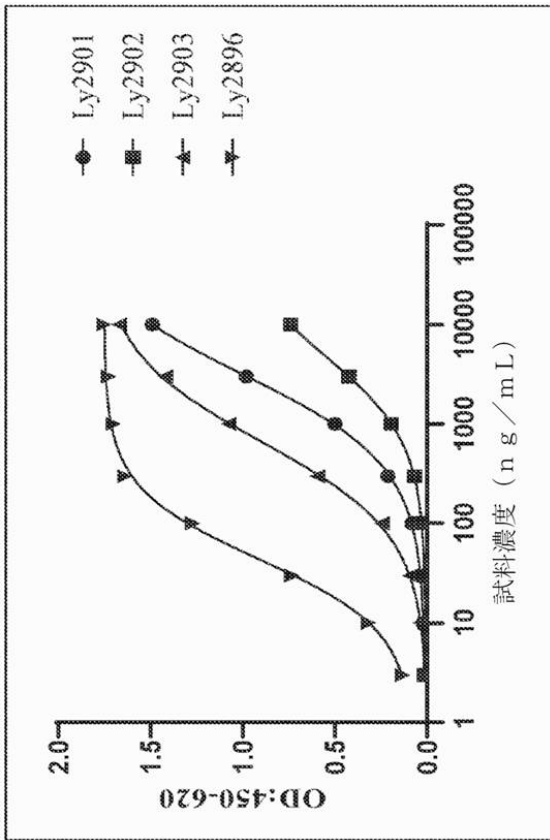
20

30

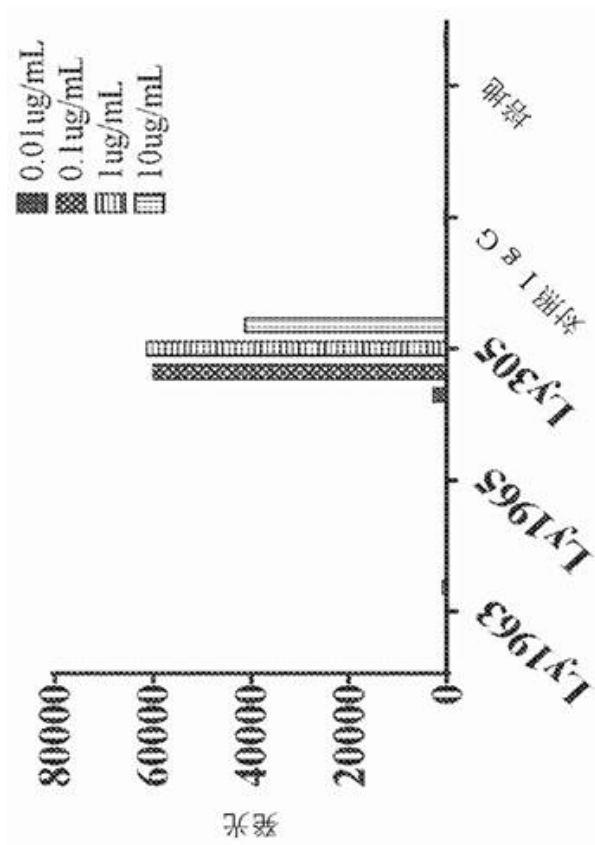
40

50

【図 29】



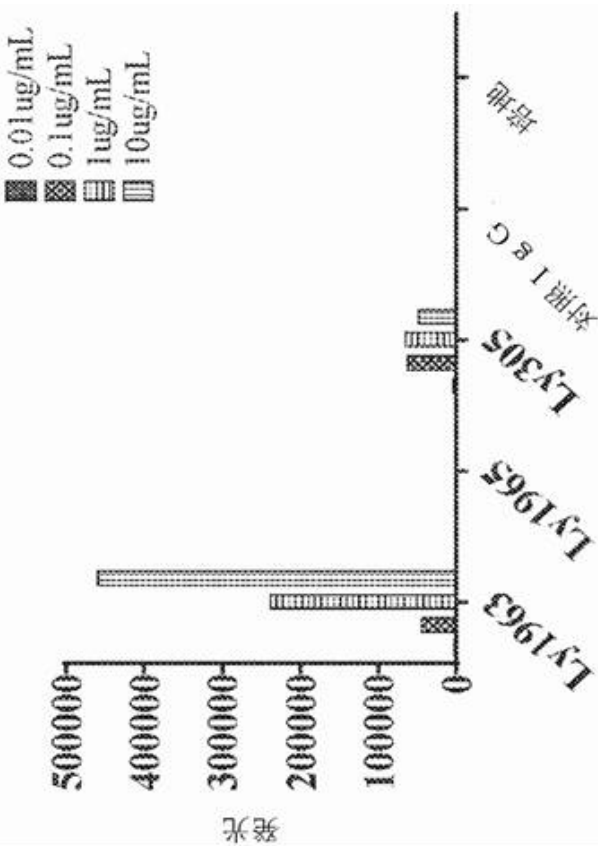
【図 30 A】



10

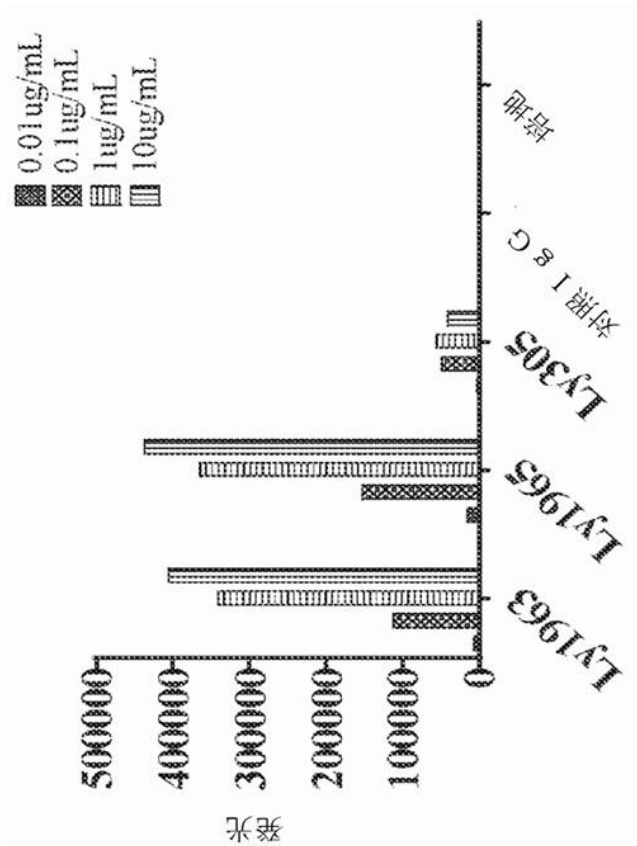
20

【図 30 B】



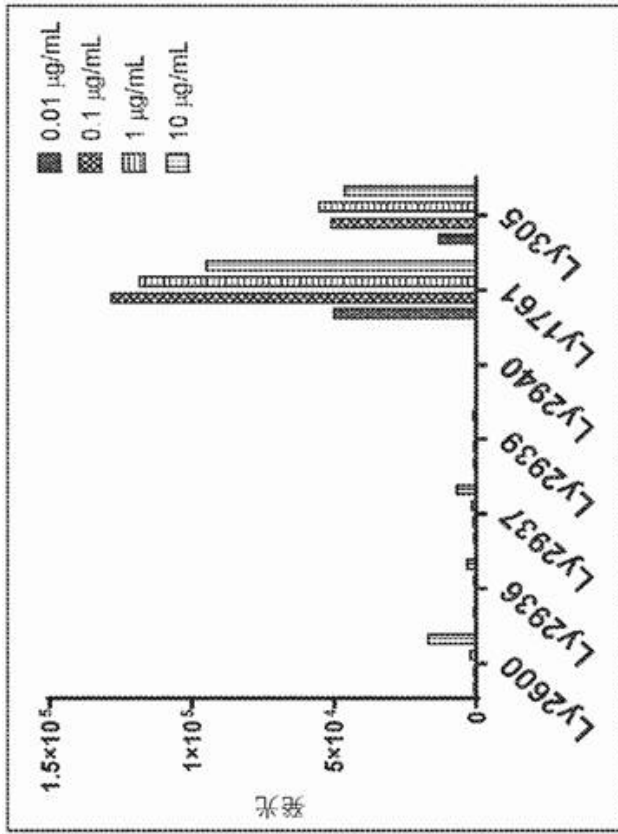
30

【図 30 C】

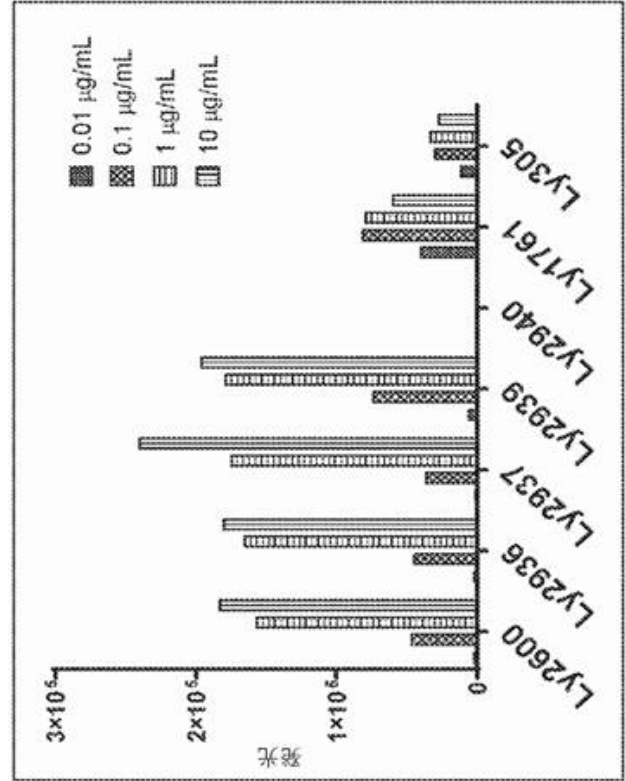


40

【図 30 D】



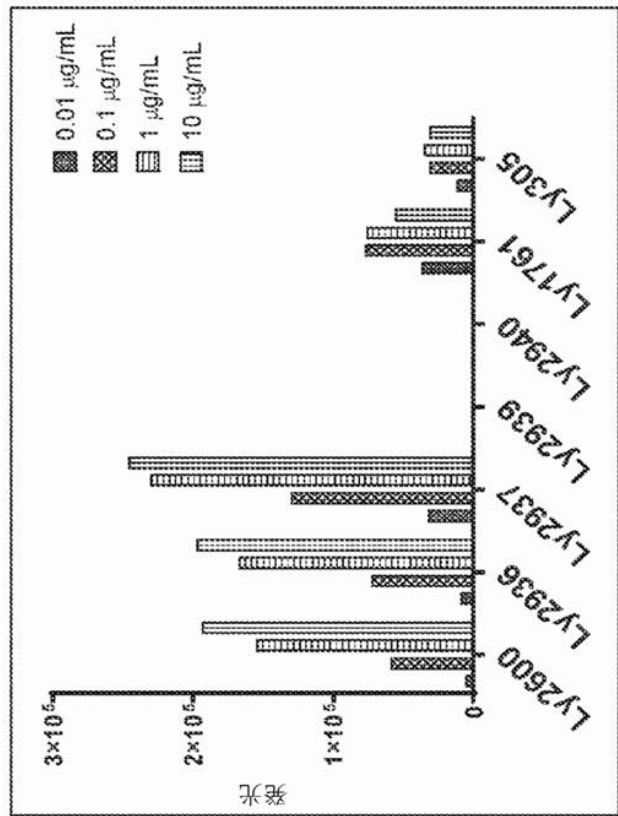
【図 30 E】



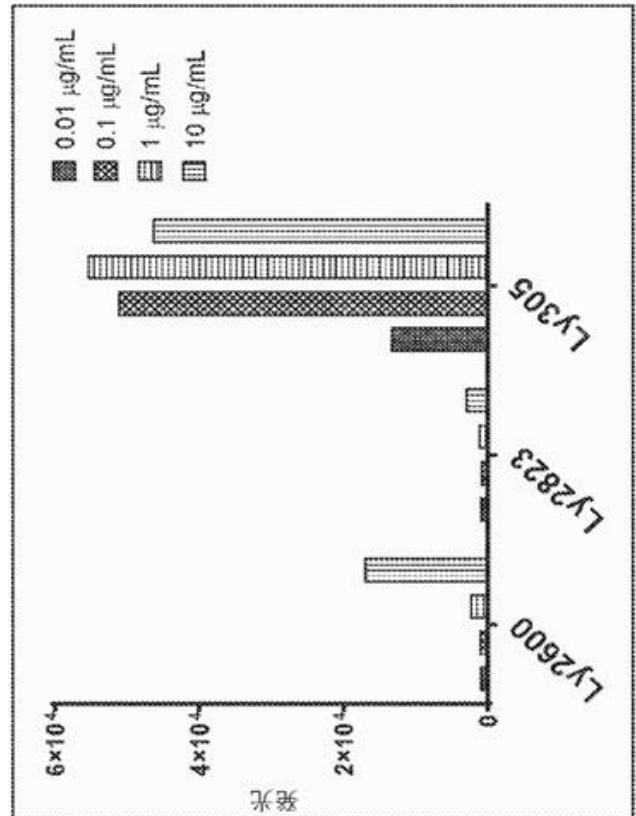
10

20

【図 30 F】



【図 30 G】

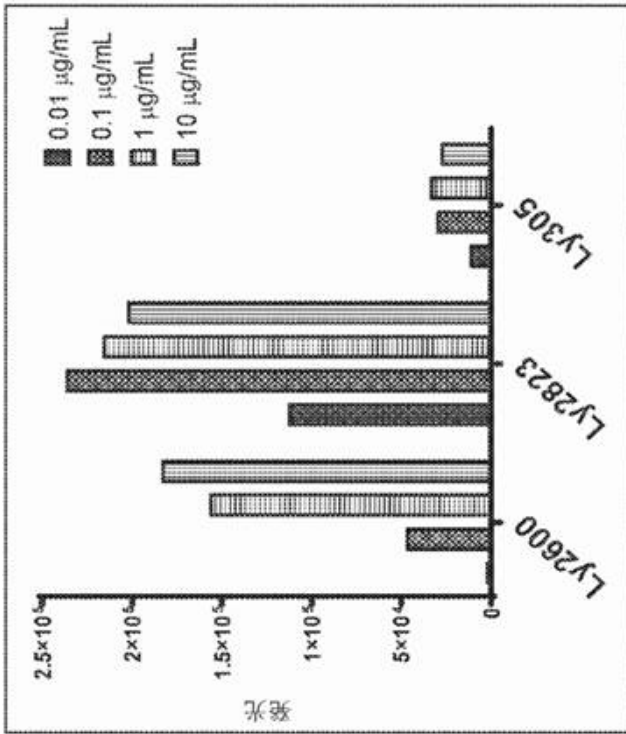


30

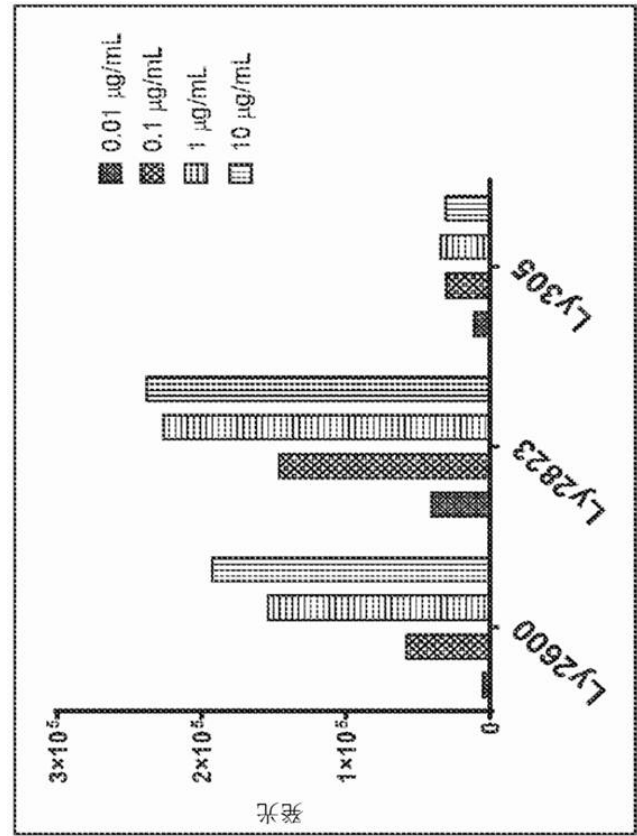
40

50

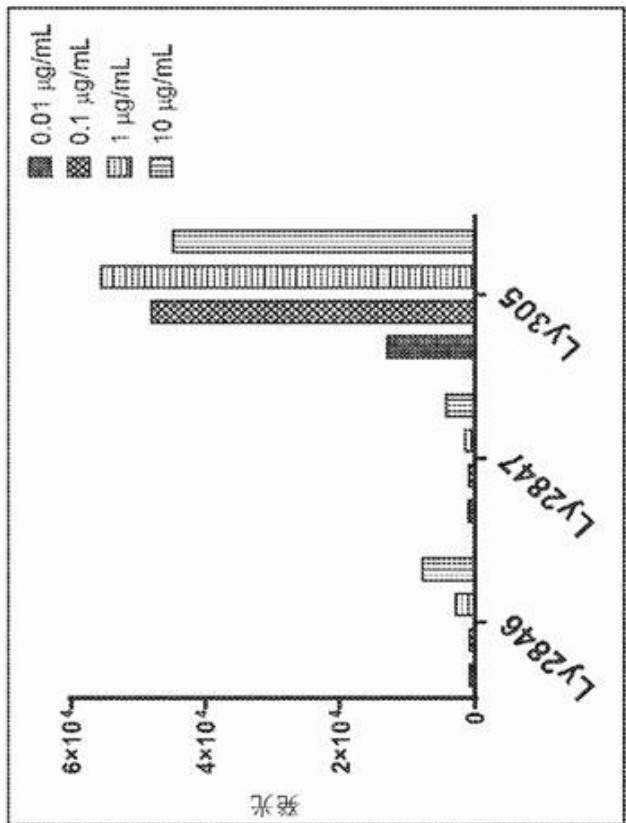
【図 30 H】



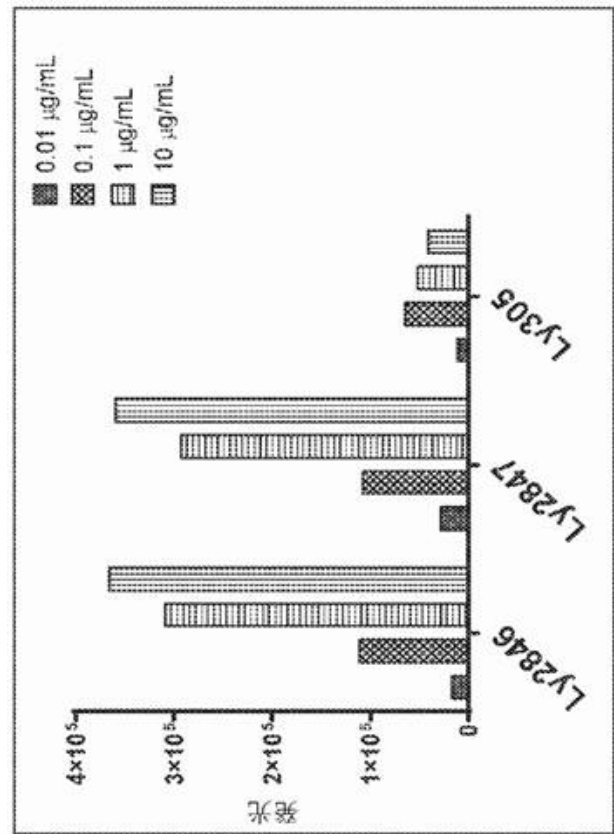
【図 30 I】



【図 30 J】



【図 30 K】



10

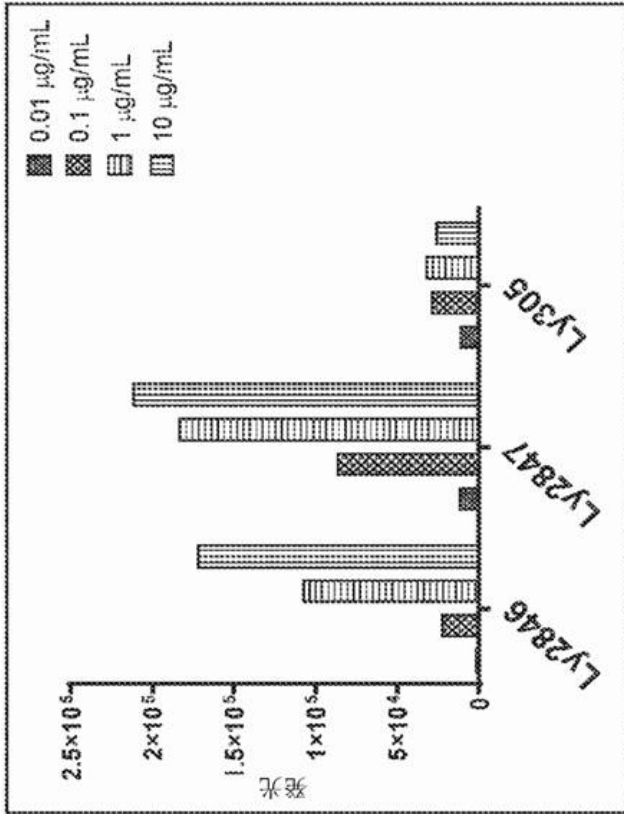
20

30

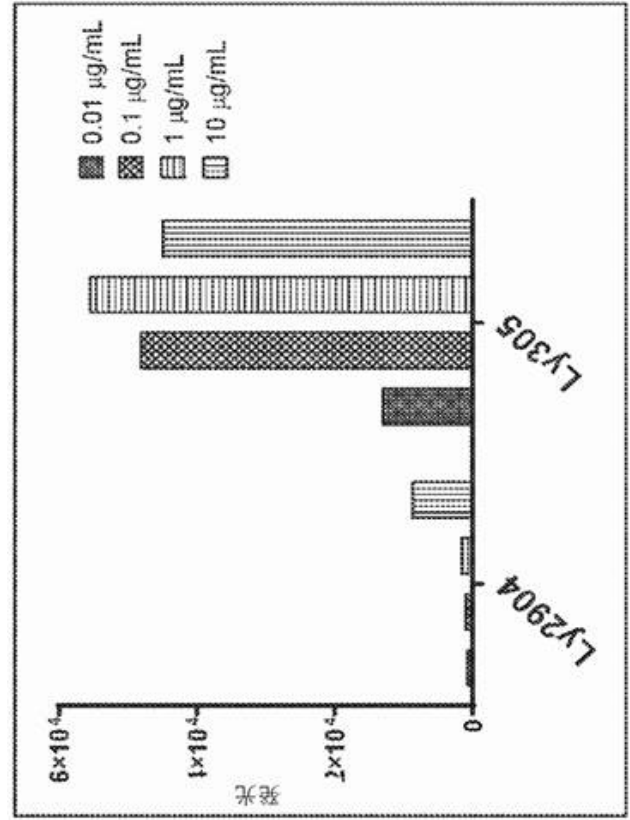
40

50

【図 30 L】



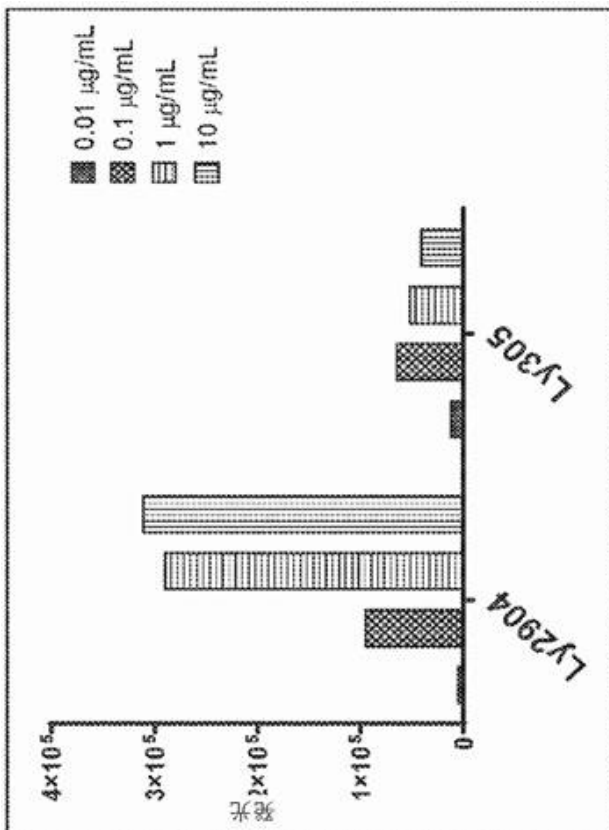
【図 30 M】



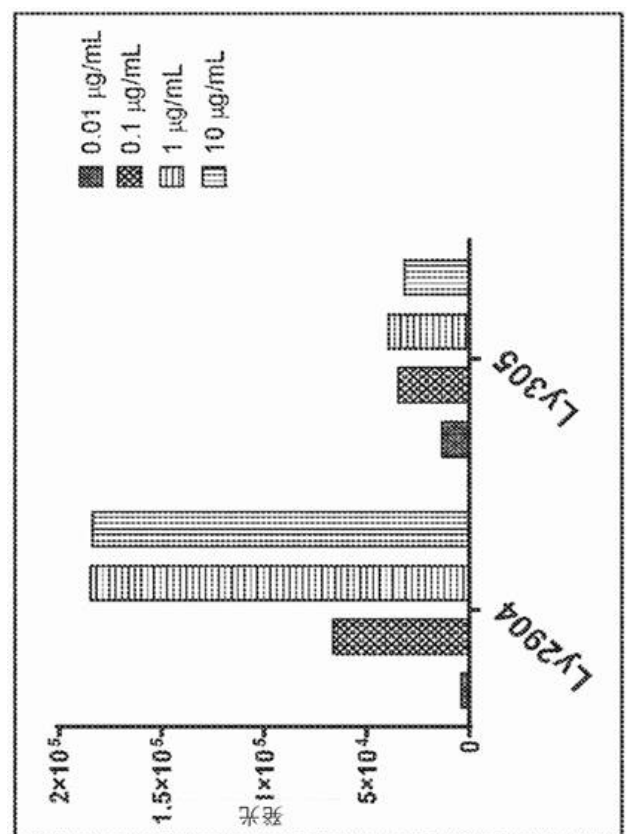
10

20

【図 30 N】



【図 30 O】

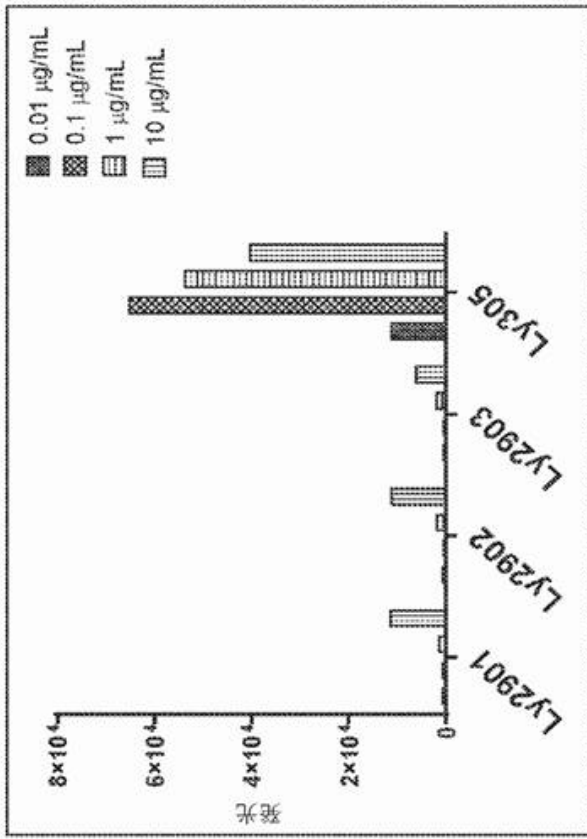


30

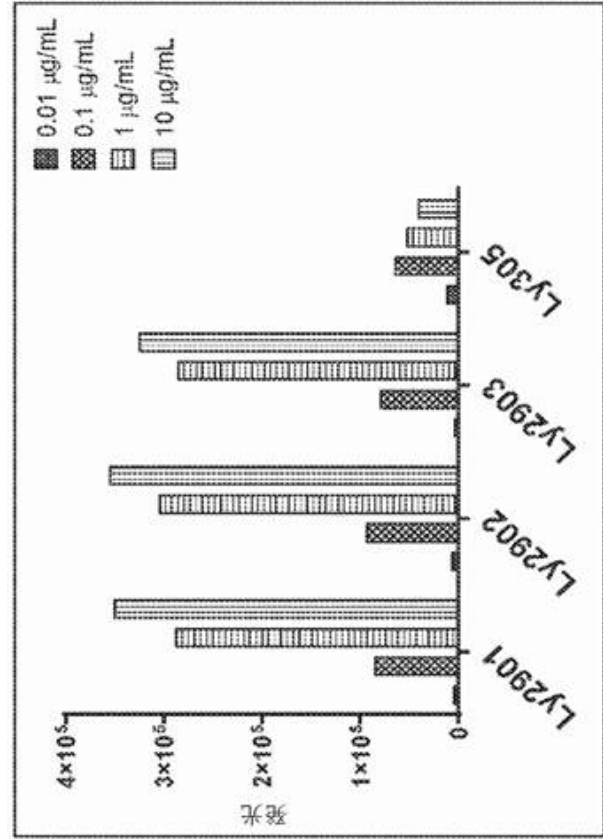
40

50

【図 3 0 P】



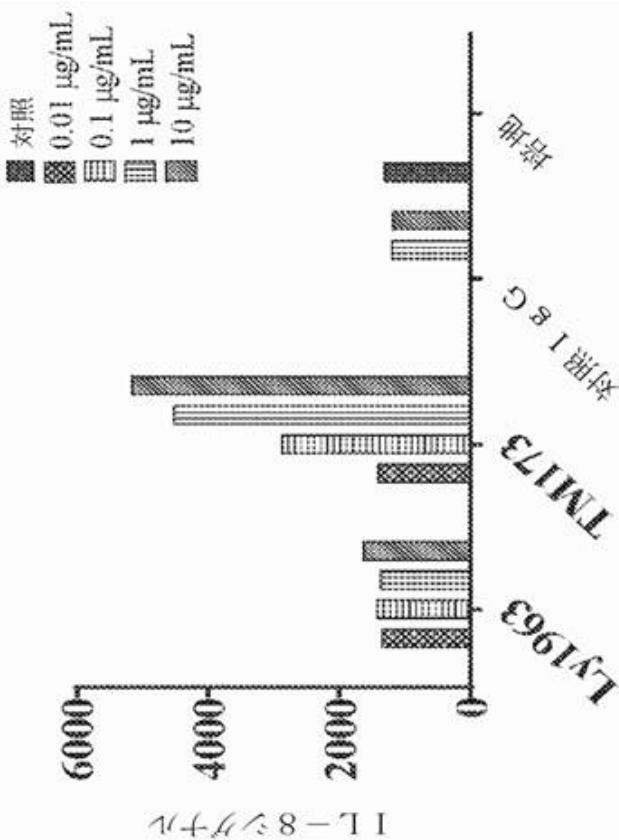
【図 3 0 Q】



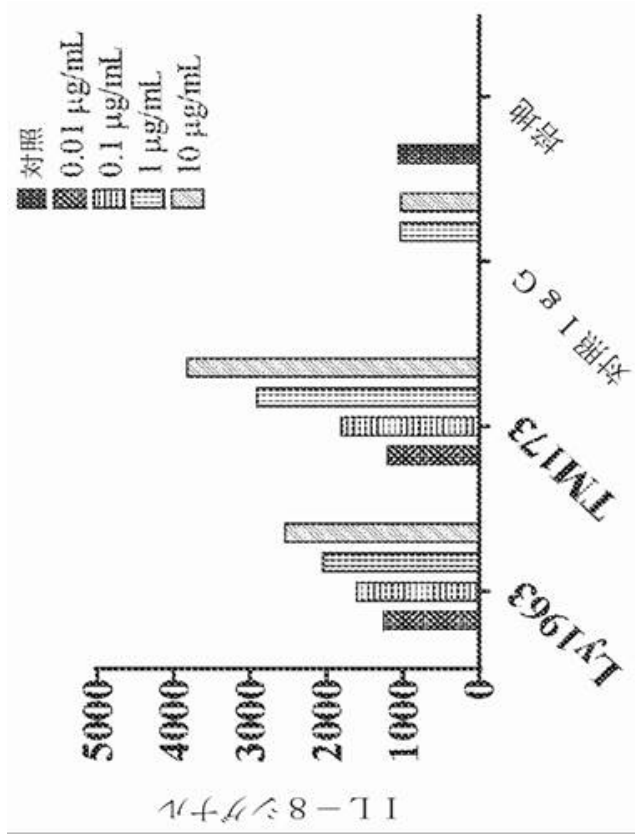
10

20

【図 3 1 A】



【図 3 1 B】

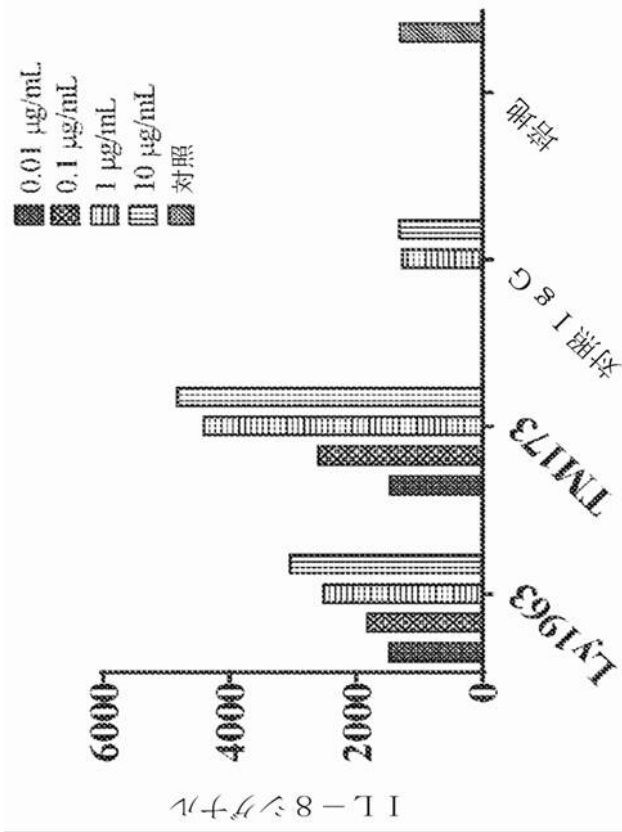


30

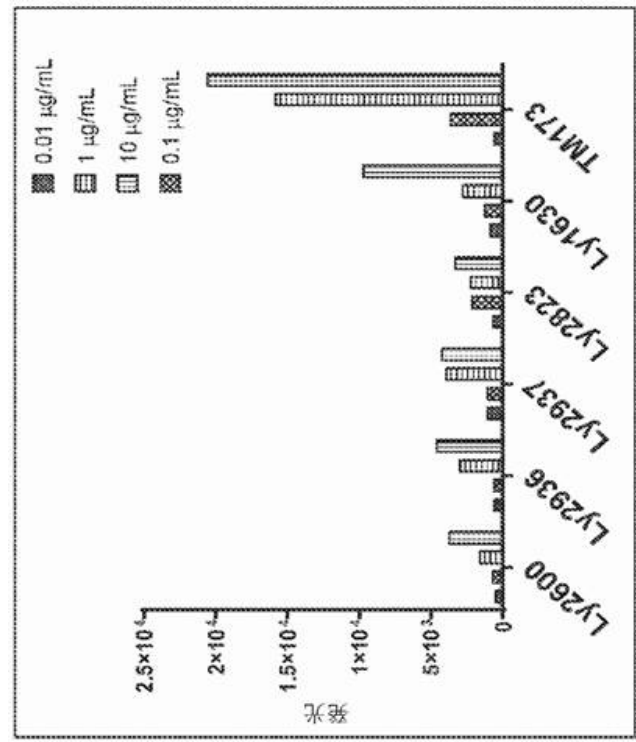
40

50

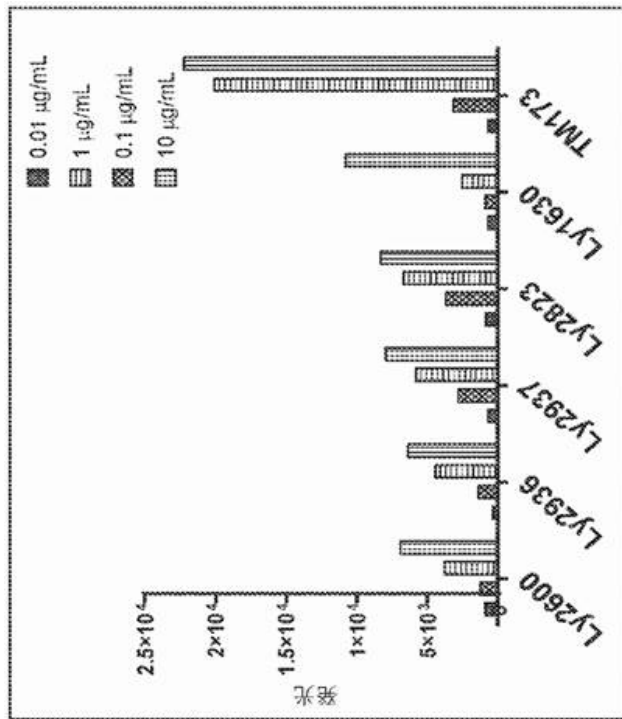
【図 3 1 C】



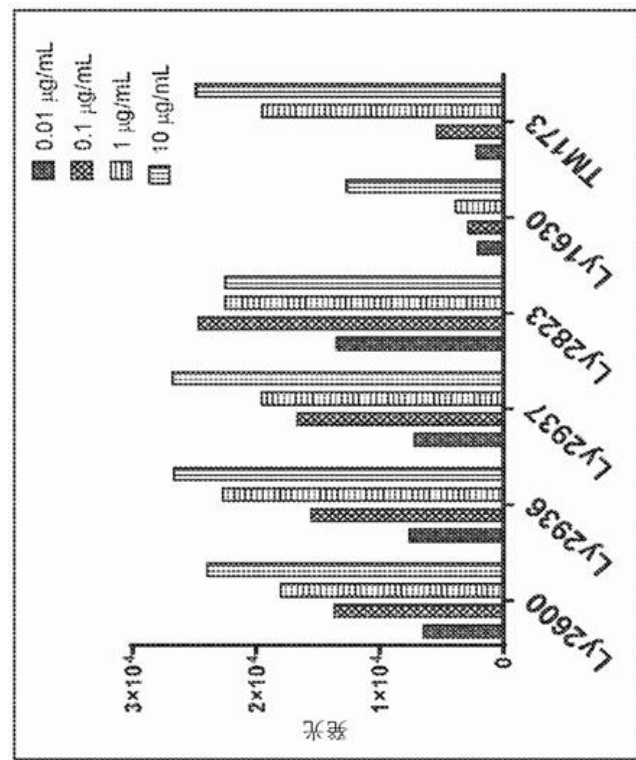
【図 3 1 D】



【図 3 1 E】



【図 3 1 F】



10

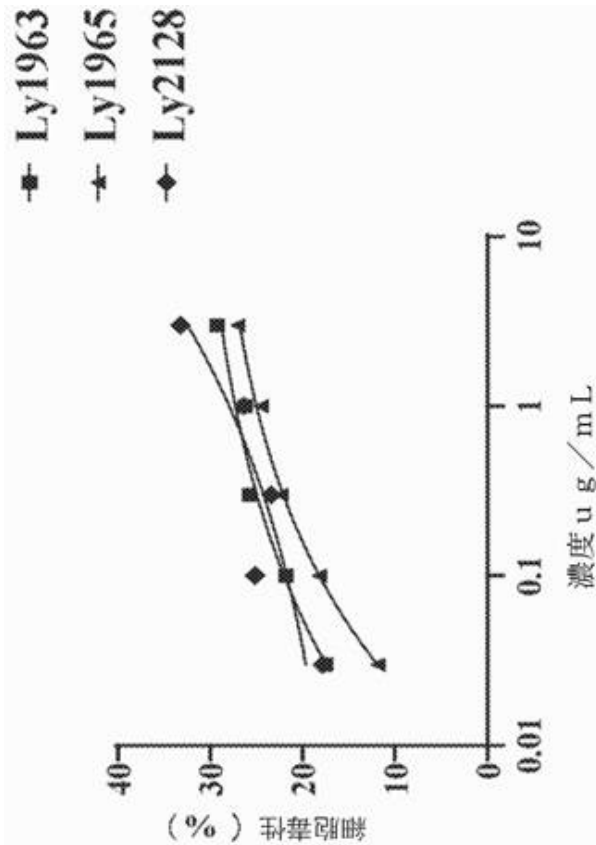
20

30

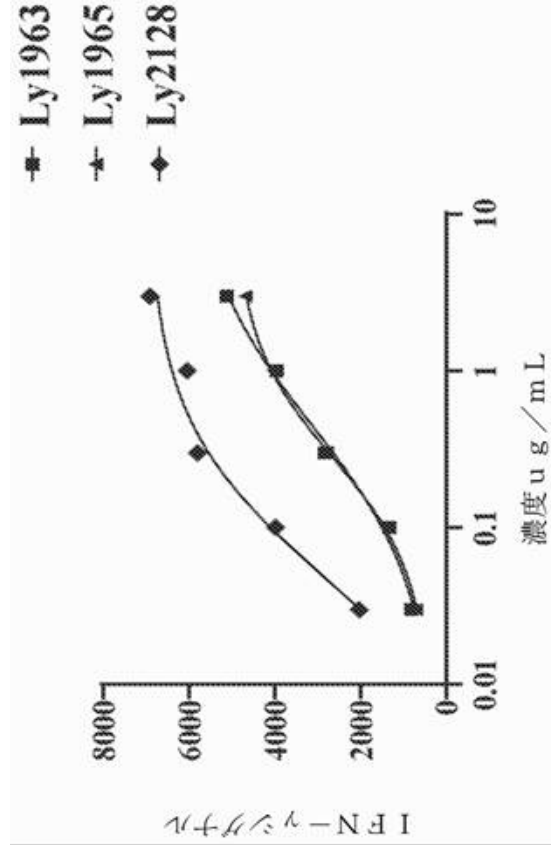
40

50

【図 3 2 A】



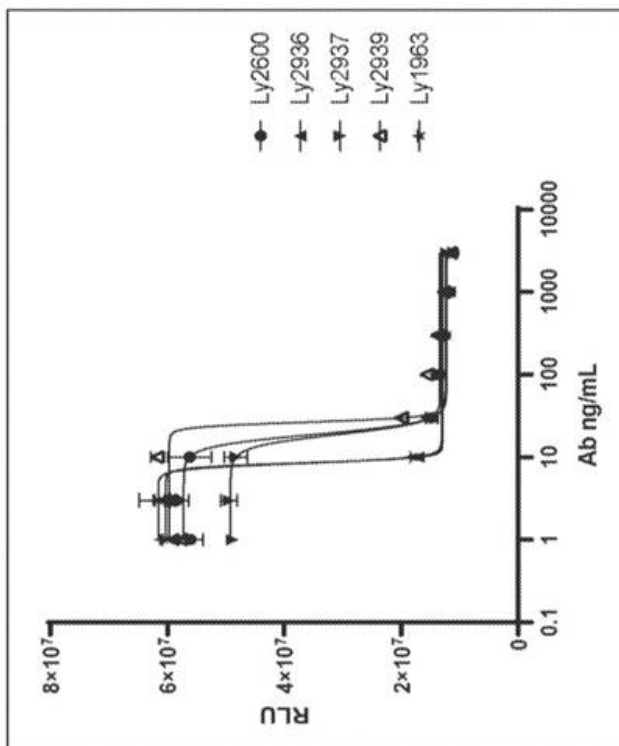
【図 3 2 B】



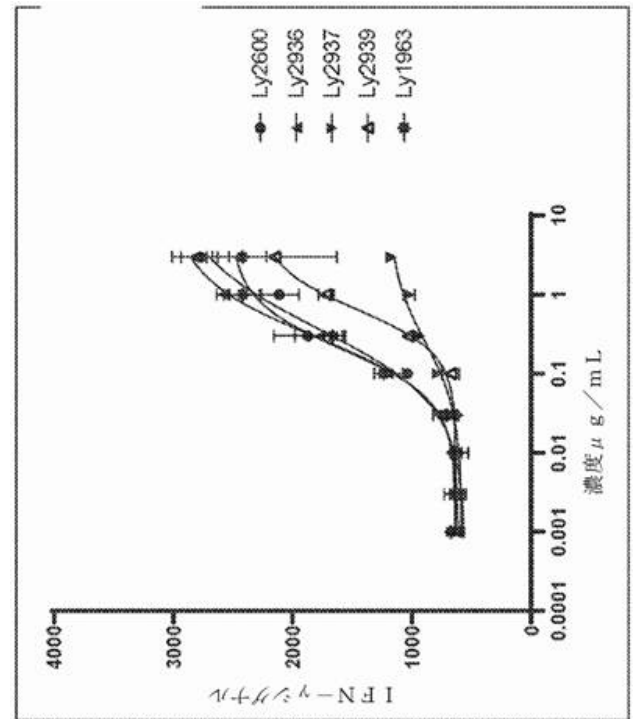
10

20

【図 3 2 C】



【図 3 2 D】

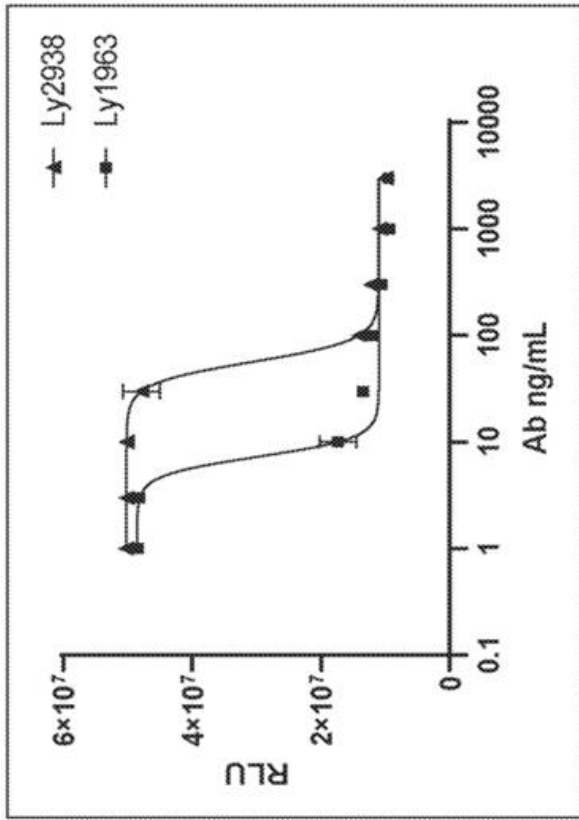


30

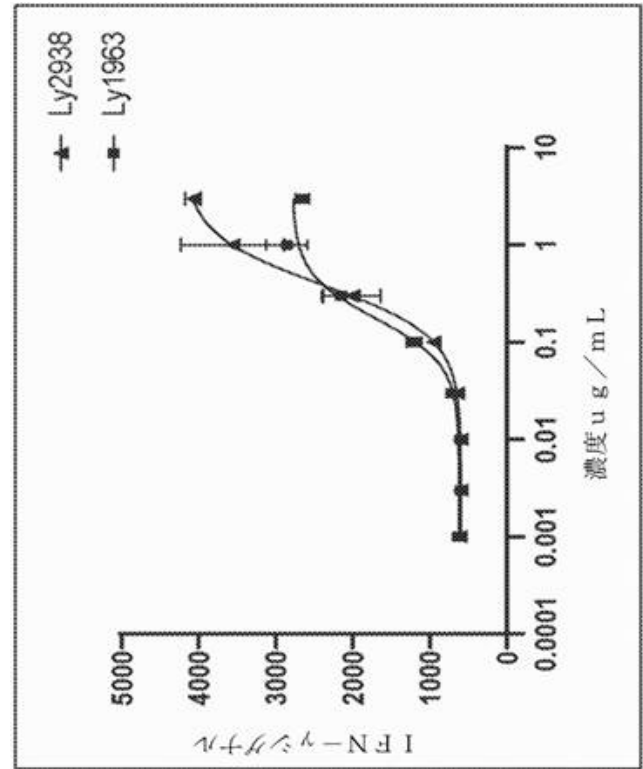
40

50

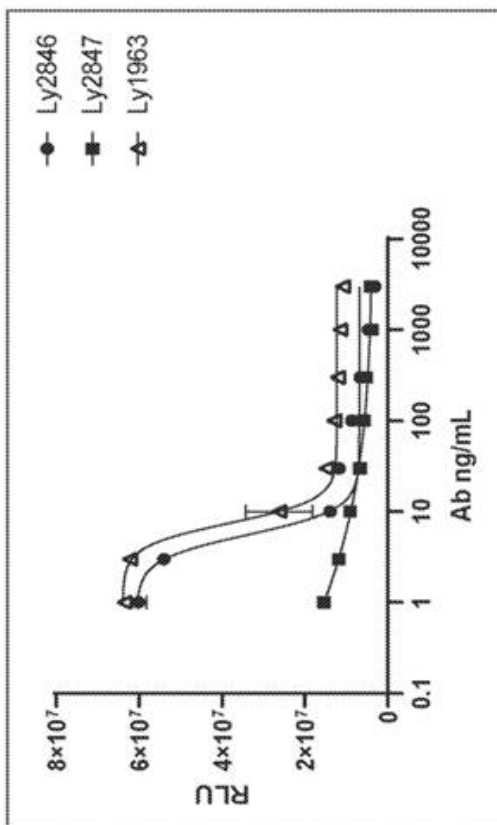
【図 3 2 E】



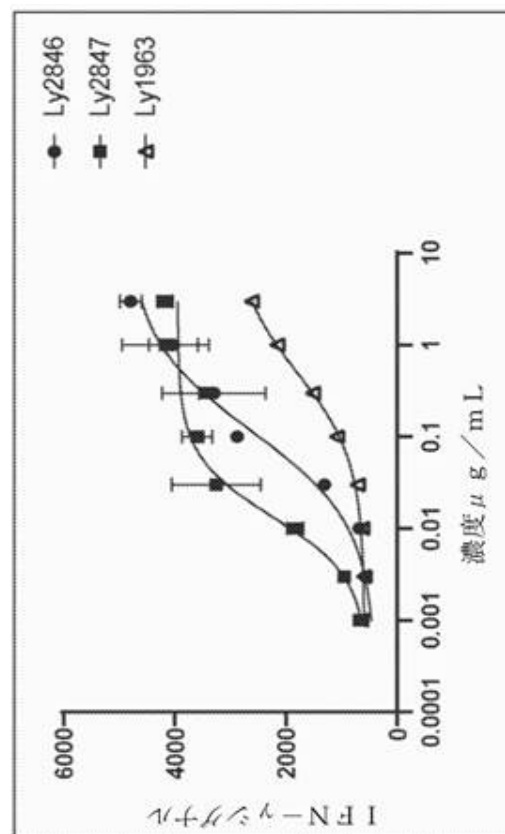
【図 3 2 F】



【図 3 2 G】



【図 3 2 H】



10

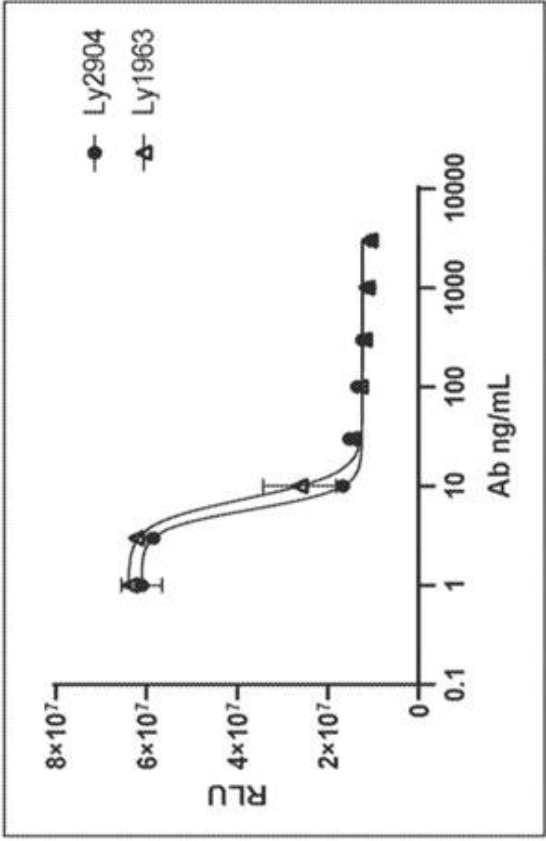
20

30

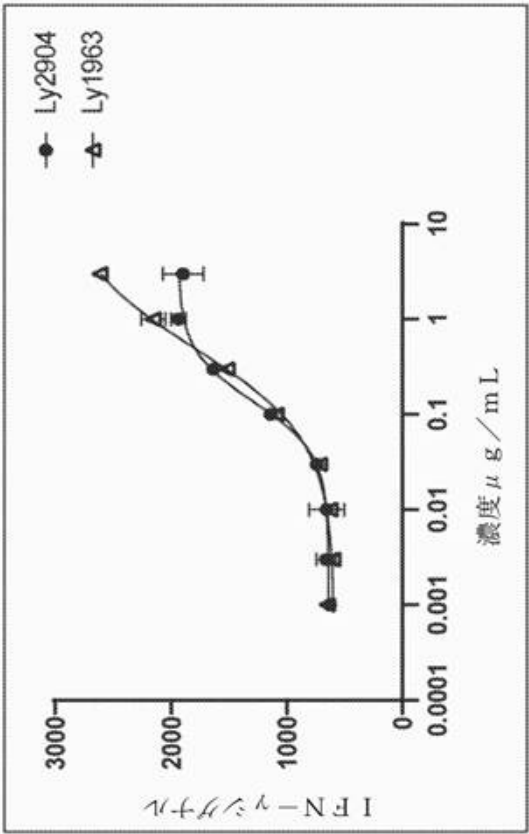
40

50

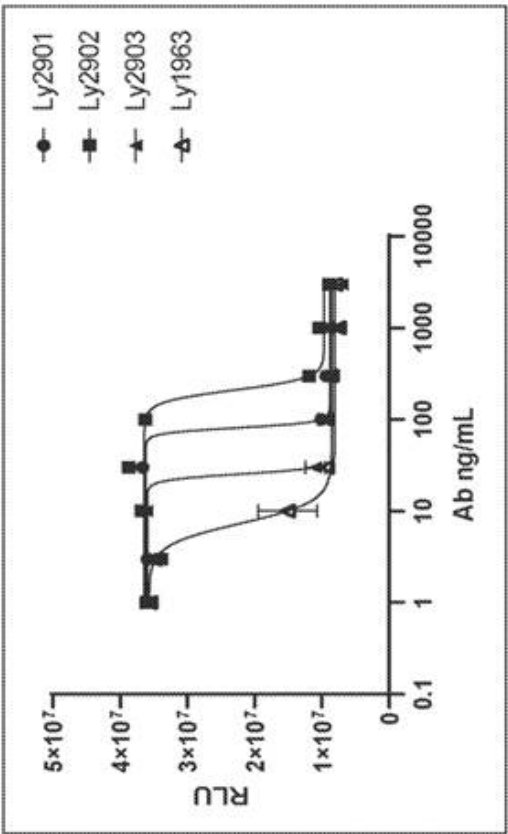
【図 3 2 I】



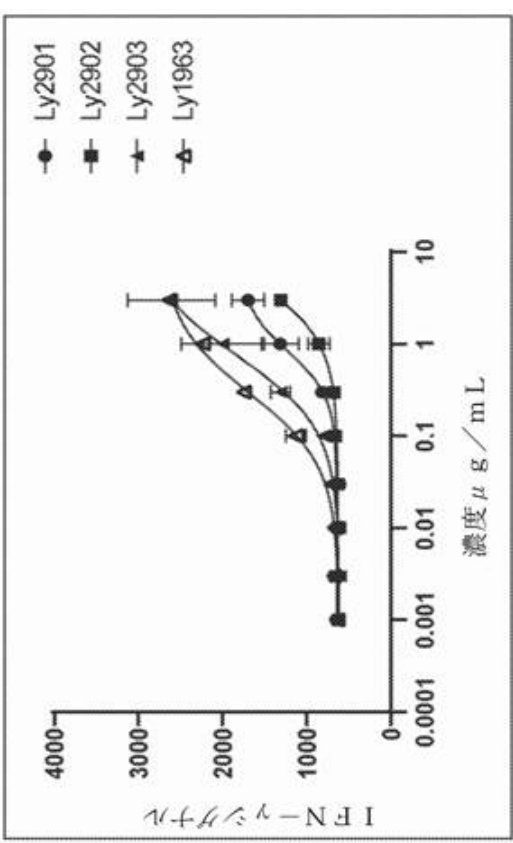
【図 3 2 J】



【図 3 2 K】



【図 3 2 L】



10

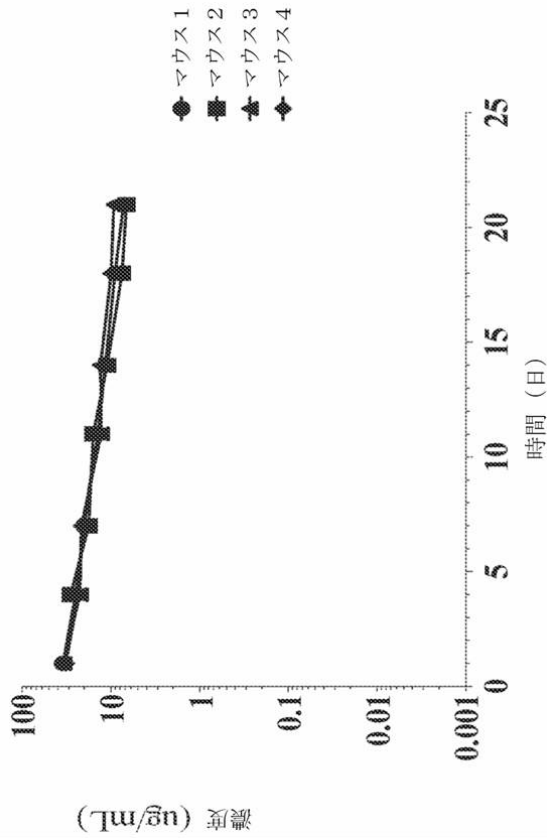
20

30

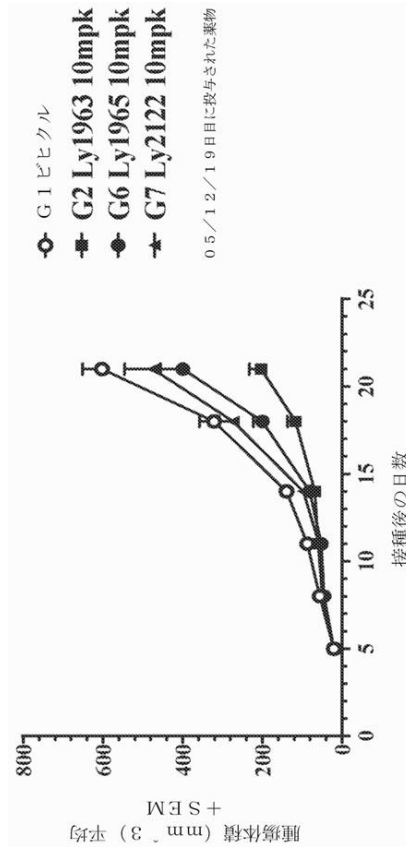
40

50

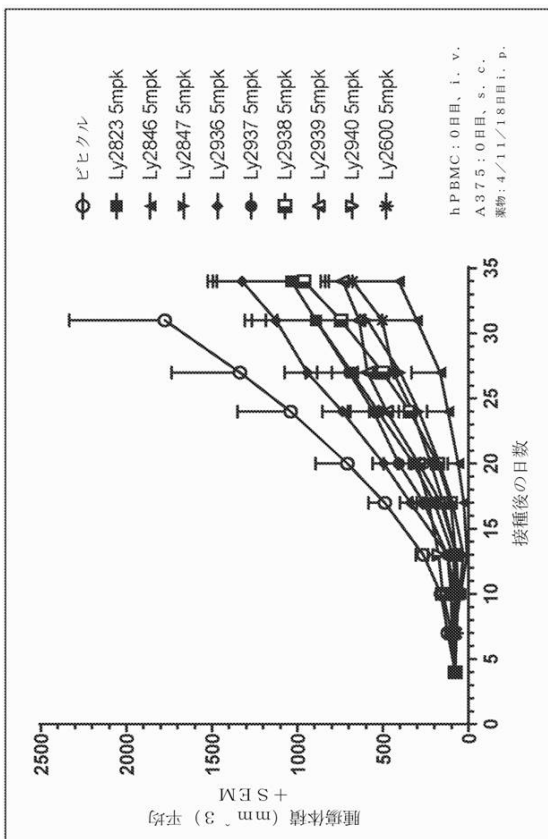
【図 3 3】



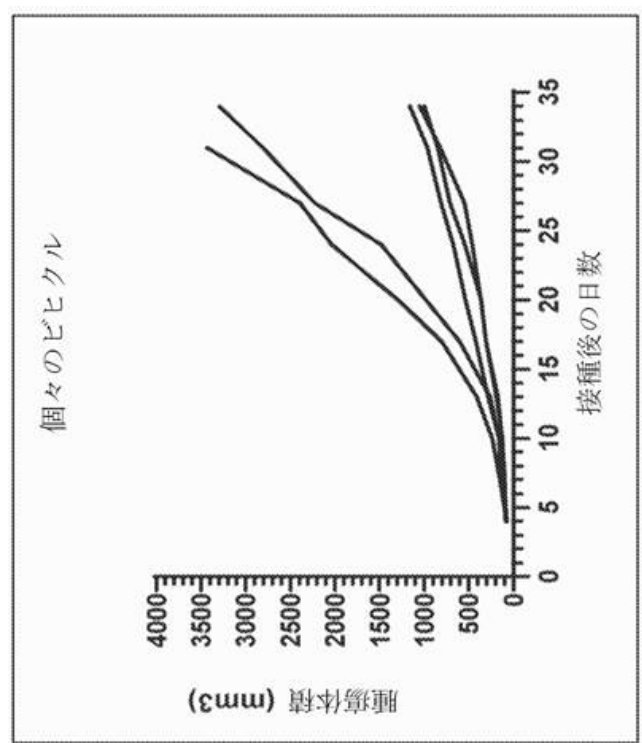
【図 3 4 A】



【図 3 4 B】



【図 3 4 C】



10

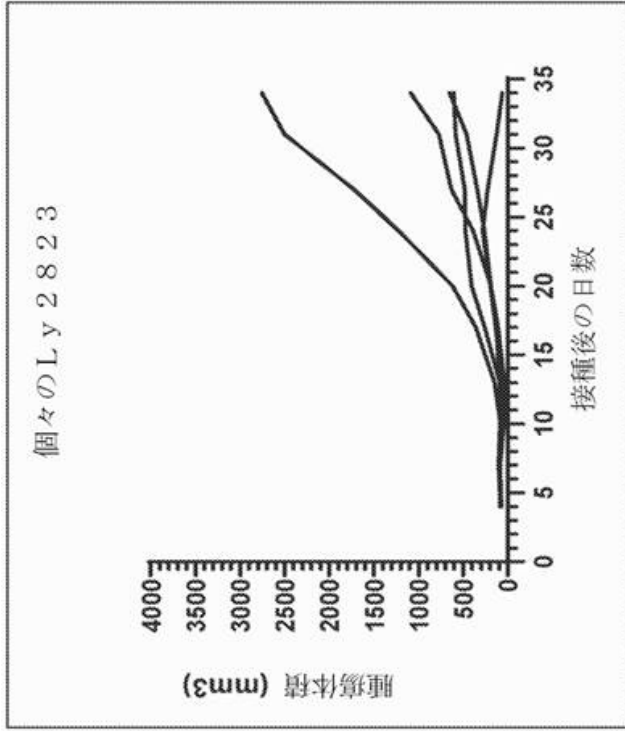
20

30

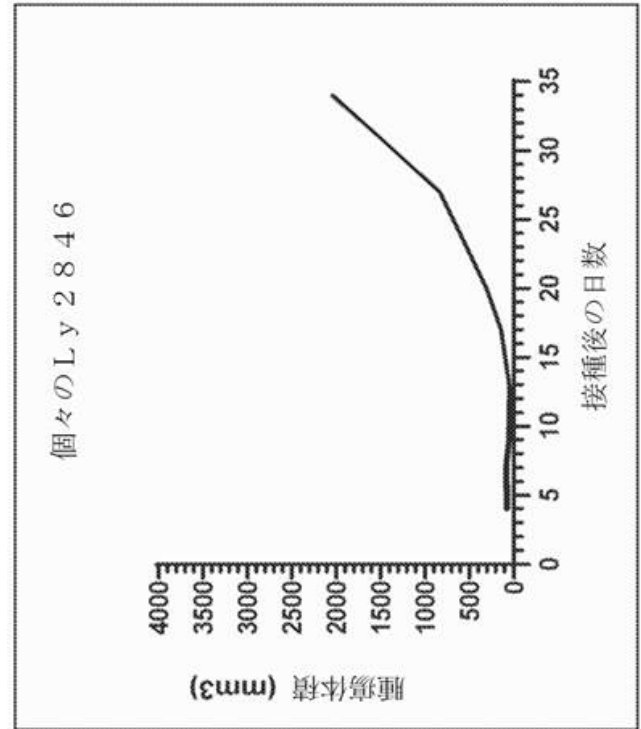
40

50

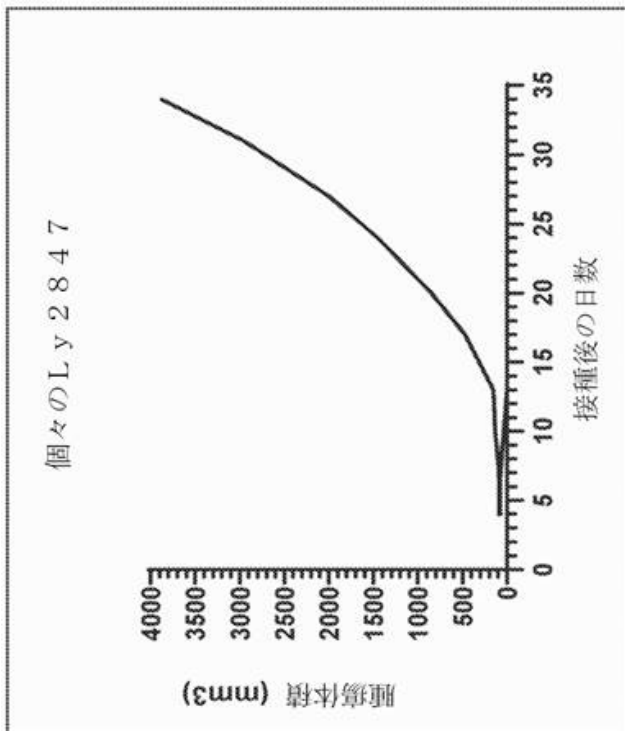
【図 3 4 D】



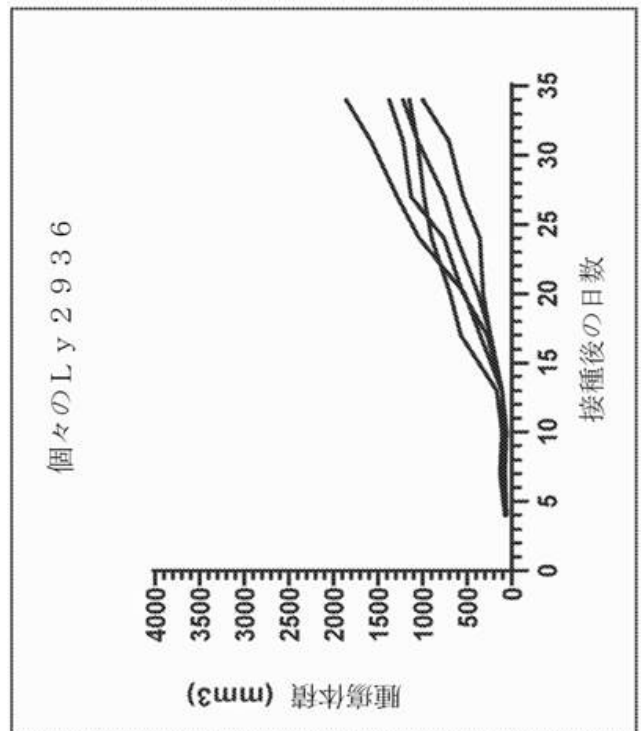
【図 3 4 E】



【図 3 4 F】



【図 3 4 G】



10

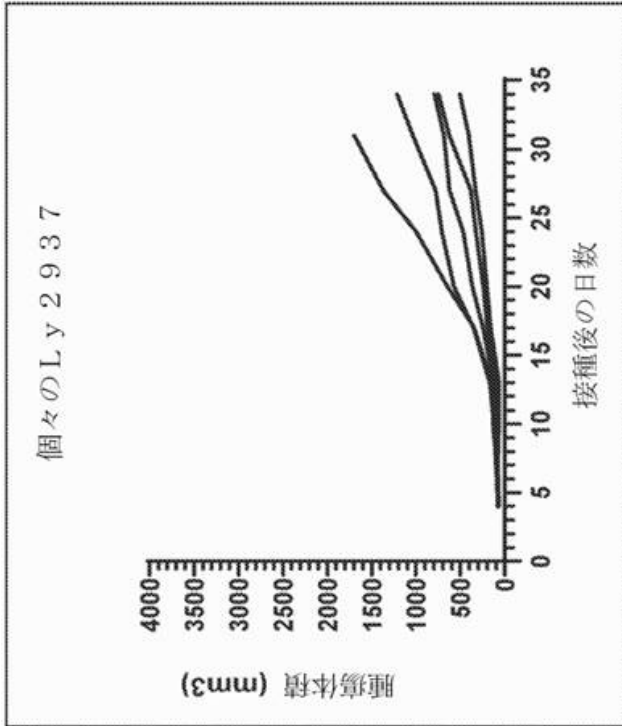
20

30

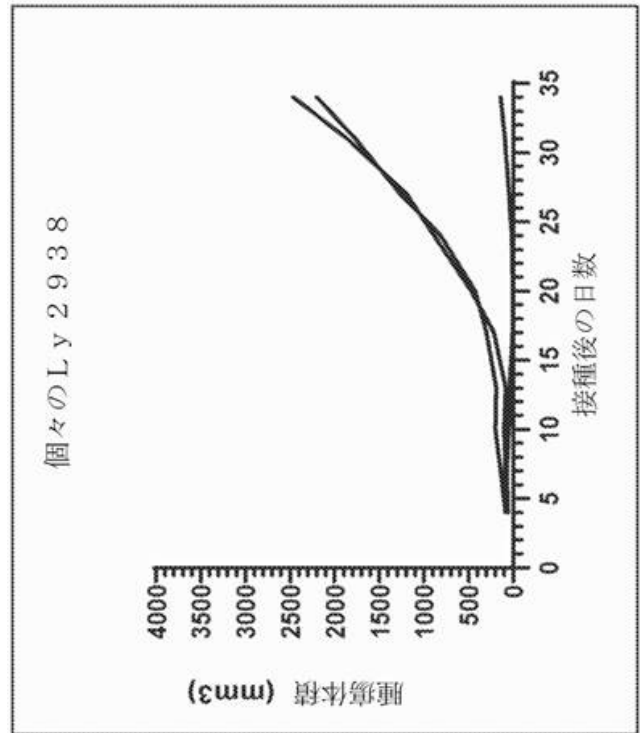
40

50

【図 3 4 H】



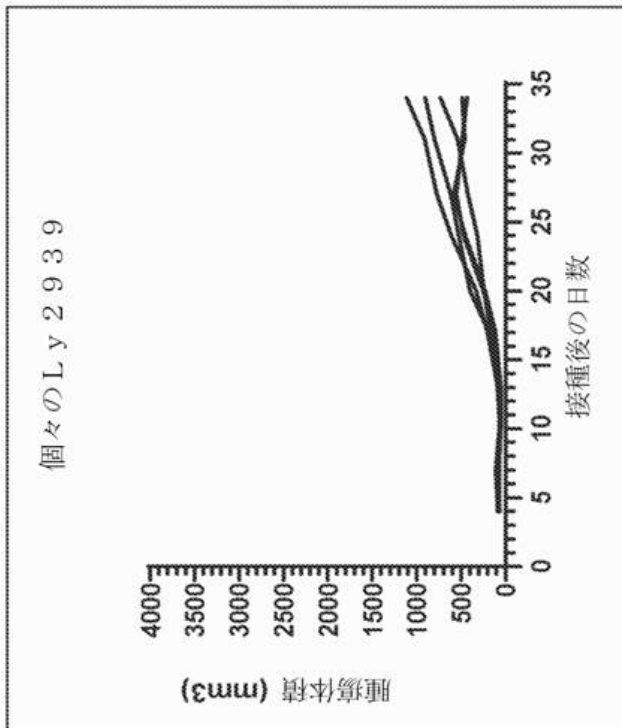
【図 3 4 I】



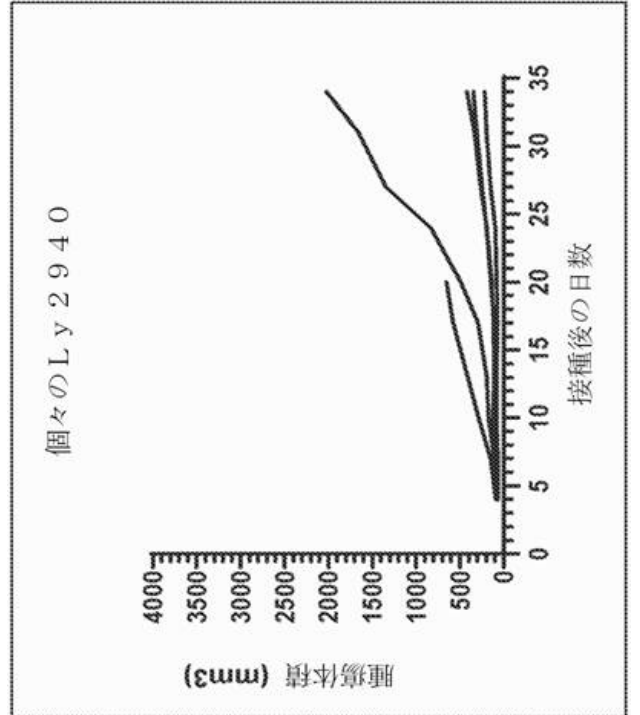
10

20

【図 3 4 J】



【図 3 4 K】

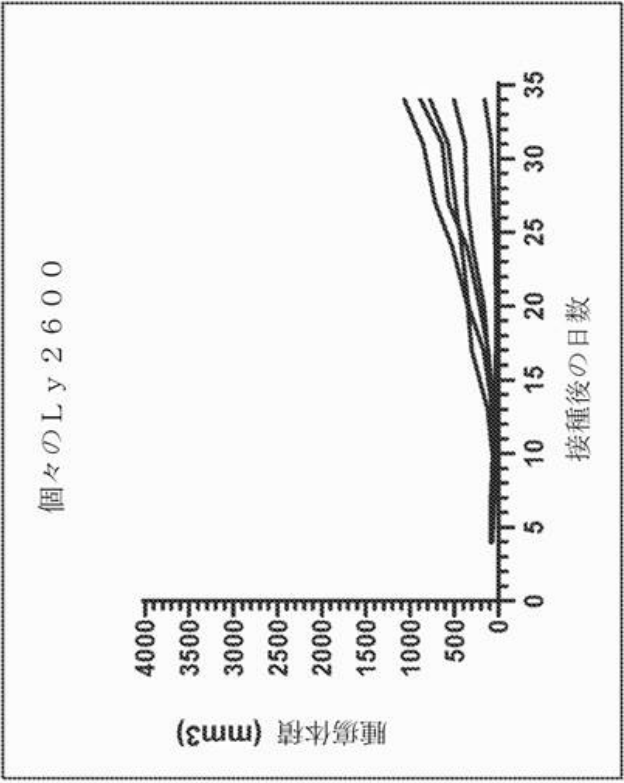


30

40

50

【図 3 4 L】



【配列表】

2025508316000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US23/81051

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC - INV. A61K 39/395; A61K 38/17; C07K 14/705; C07K 16/28; C12N 15/62 (2023.01)		
ADD.		
CPC - INV. A61K 39/39558; A61K 38/177; C07K 14/705; C07K 16/28; C12N 15/62		
ADD. A61K 2039/507; A61K 2039/515; C07K 2317/31; C07K 2317/76; C07K 2319/30		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2017/0368169 A1 (ELSTAR THERAPEUTICS INC.) 28 December 2017; Paragraphs [0003], [0004], [0005], [0006], [0007], [0008], [0009], [0024], [0028], [0143], [0168], [0169], [0472], [0478], [0516], [0517], [0881], [0882], [0897]	1, 3/1, 43-45, 47
Y		2, 3/2, 46
A		6, 42
Y	WO 2019/217587 A1 (AMGEN INC.) 14 November 2019; Abstract; Paragraph [0017]	2, 3/2
A		6
Y	WO 2021/062361 A2 (BEIJING STARMAB BIOMED TECHNOLOGY LTD et al.) 01 April 2021; Paragraph [0006]	48
A	US 2020/0317757 A1 (MEDIIMMUNE LIMITED) 08 October 2020; Paragraph [0349]	6
A	WO 2015/171504 A1 (MEDIIMMUNE LLC et al.) 12 November 2015; Paragraph [0212]	6
A	WO 2012/145714 A2 (EMERGENT PRODUCT DEVELOPMENT SEATTLE LLC et al.) 26 October 2012; Paragraph [0023]	42
A	US 2021/0290777 A1 (DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED) 23 September 2021; Paragraph [21]	42
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 05 May 2023 (05.05.2023)		Date of mailing of the international search report JUL 17 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US23/61051

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed.
- b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13^{ter}.1(a)),
☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US23/61051

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 4-5, 7-41, 48-66
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

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:
-***Please See Supplemental Page-***

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Groups I+, claims 1-3, 6, and 42-47, SEQ ID NO: 11 (peptide linker), Ly1800 comprising SEQ ID NOs: 359, 413, 131 (antibody).

20

30

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.

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US23/61051

Continued From Box No. III: Observations where unity of invention is lacking.

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

Groups I+, claims 1-3, 6, and 42-47, SEQ ID NO: 11 (peptide linker), Ly1800 comprising SEQ ID NOs: 359, 413, 131 (antibody), are directed to multi-specific antibodies.

The antibodies of Claims 1-3, 6 (in-part), 42 (in-part), and 43-47 are believed to encompass the first named invention of Groups I+ and are the claims that will be searched to the extent that they comprise a peptide linker encompassing SEQ ID NO: 1 (first exemplary peptide linker) and an antibody encompassing Ly1800 comprising SEQ ID NOs: 359, 413, and 131 (first exemplary antibody). This first named invention of Group I+ has been selected to encompass the first species of each of the genera found in claims 6 and 42 based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines.

Applicant is invited to elect additional linkers and antibodies, with specified SEQ ID NO: for each, or with specified substitution(s) at specified site(s) of a SEQ ID NO:, such that the sequence of each elected species is fully specified (i.e. no optional or variable residues or substituents), and where available as an option within at least one searchable claim, to be searched. Additional sequence(s) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the searchable claims that encompass any additionally elected sequence(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined. An exemplary election would be SEQ ID NO: 12 (peptide linker) and Ly1803 comprising 361, 415, and 131 (antibody).

No technical features are shared between the amino acid sequences of Groups I+ and, accordingly, these groups lack unity a priori.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	47/65 (2017.01)	A 6 1 K	47/65		4 C 0 8 6
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N	4 H 0 4 5
A 6 1 K	31/7088(2006.01)	A 6 1 K	31/7088		
A 6 1 K	48/00 (2006.01)	A 6 1 K	48/00		
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02		
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		
C 0 7 K	16/28 (2006.01)	C 0 7 K	16/28		
C 0 7 K	16/30 (2006.01)	C 0 7 K	16/30		
C 1 2 N	15/13 (2006.01)	C 1 2 N	15/13		

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,C O,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,I R,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX ,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV, SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

2. P L U R O N I C

(74)代理人 100202751

弁理士 岩堀 明代

(74)代理人 100208580

弁理士 三好 玲奈

(74)代理人 100227329

弁理士 延原 愛

(72)発明者 ワン, ジェイ

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 0 0 2, ベルモント, 2 3 1 7 ヘイスティングス ドライブ

(72)発明者 ウー, イ

中華人民共和国, シャンハイ 2 0 1 2 0 3, プドン ジャンチャン ハイテク パーク, 6 7 リビン ロード, ビルディング # 4

(72)発明者 リウ, ルヤン

中華人民共和国, シャンハイ 2 0 1 2 0 3, プドン ジャンチャン ハイテク パーク, 6 7 リビン ロード, ビルディング # 4

F ターム (参考) 4B064 AG27 CA19 CC24 DA01

4B065 AA90X AB01 AC14 BA02 CA25 CA44

4C076 AA95 CC07 CC27 CC41 EE41 EE59 FF70

4C084 AA13 NA13 NA14 ZB07 ZB26

4C085 AA14 BB11 DD62 EE01

4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 NA13 NA14 ZB07 ZB26

4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 BA41 DA76 EA20 FA74