(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7353576号
(P7353576)

(45)発行日　令和5年10月2日(2023.10.2)

(24)登録日　令和5年9月22日(2023.9.22)

(51)国際特許分類

		FI		
C07K 16/46 (2006.01)		C07K	16/46	ZNA
C07K 16/30 (2006.01)		C07K	16/30	
A61K 39/395 (2006.01)		A61K	39/395	N
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	35/00	
A61P 35/02 (2006.01)		A61P	35/02	

請求項の数　22　（全269頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2020-566544(P2020-566544)
(86)(22)出願日　平成31年2月20日(2019.2.20)
(65)公表番号　特表2021-514396(P2021-514396A)
(43)公表日　令和3年6月10日(2021.6.10)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/018751
(87)国際公開番号　WO2019/164930
(87)国際公開日　令和1年8月29日(2019.8.29)
審査請求日　令和4年2月18日(2022.2.18)
(31)優先権主張番号　62/632,756
(32)優先日　平成30年2月20日(2018.2.20)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/677,137
(32)優先日　平成30年5月28日(2018.5.28)
最終頁に続く

(73)特許権者　519288755
ドラゴンフライ セラピューティクス，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４５１， ウォルサム， ゲートハウス ドライブ ３５
(74)代理人　100097456
弁理士　石川 徹
(72)発明者　グレゴリー ピー．チャン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１５５ メドフォード サウンダース ストリート １４３
(72)発明者　アン エフ．チェン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０１７７３ リンカーン モーニングサイド
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＣＤ３３、ＮＫＧ２Ｄ、及びＣＤ１６に結合する多重特異性結合タンパク質、ならびにその使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

(a)NKG2Dに結合するFabフラグメントを含む第1の抗原結合部位であって、前記Fabフラグメントは、配列番号114に記載のアミノ酸配列、配列番号115に記載のアミノ酸配列、配列番号116に記載のアミノ酸配列、配列番号111又は配列番号192に記載のアミノ酸配列、配列番号112に記載のアミノ酸配列、及び、配列番号113又は配列番号193に記載のアミノ酸配列を含む、前記第1の抗原結合部位と、

(b)CD33に結合する一本鎖可変フラグメント(scFv)を含む第2の抗原結合部位であって、前記scFvは、配列番号48に記載のアミノ酸配列、配列番号49に記載のアミノ酸配列、配列番号50に記載のアミノ酸配列、配列番号45又は配列番号181に記載のアミノ酸配列、配列番号46に記載のアミノ酸配列、及び、配列番号47又は配列番号182に記載のアミノ酸配列を含む、前記第2の抗原結合部位と、

(c)CD16に結合するのに十分な抗体Fcドメイン又はCD16に結合するのに十分なその一部分と

を含む、タンパク質。

【請求項２】

前記FabフラグメントのC末端が、CD16に結合するのに十分な前記抗体Fcドメイン又はCD16に結合するのに十分なその一部分に連結される、請求項1記載のタンパク質。

【請求項３】

NKG2Dに結合する前記第1の抗原結合部位が、配列番号87に記載のアミノ酸配列に対して

少なくとも99%同一である重鎖可変ドメインアミノ酸配列、及び、配列番号88に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも99%同一である軽鎖可変ドメインアミノ酸配列を含む、請求項1又は2記載のタンパク質。

【請求項４】

前記第2の抗原結合部位のscFvの軽鎖可変ドメインが、前記scFvの重鎖可変ドメインのN末端に配置される、請求項1～3のいずれか1項記載のタンパク質。

【請求項５】

前記第2の抗原結合部位のscFvの軽鎖可変ドメインが、前記scFvの重鎖可変ドメインにリンカーを介して連結され、前記リンカーが、$(GlyGlyGlyGlySer)_4((G4S)_4)$(配列番号186)に記載のアミノ酸配列を含む、請求項1～4のいずれか1項記載のタンパク質。

【請求項６】

前記scFvの重鎖可変ドメインと前記scFvの軽鎖可変ドメインとの間にジスルフィド架橋が形成される、請求項1～5のいずれか1項記載のタンパク質。

【請求項７】

前記ジスルフィド架橋が、Kabatナンバリングに従ってナンバリングして、前記重鎖可変ドメインのC44と前記軽鎖可変ドメインのC100との間に形成される、請求項6記載のタンパク質。

【請求項８】

前記第2の抗原結合部位のscFvの重鎖可変ドメインのC末端が、CD16に結合するのに十分な前記抗体Fcドメイン又はCD16に結合するのに十分なその一部分のN末端に連結される、請求項1～7のいずれか1項記載のタンパク質。

【請求項９】

前記第2の抗原結合部位のscFvの重鎖可変ドメインのC末端が、CD16に結合するのに十分な前記抗体Fcドメイン又はCD16に結合するのに十分なその一部分のN末端に、Ala-Ser又はGly-Ala-Serを含むリンカーを介して連結される、請求項1～8のいずれか1項記載のタンパク質。

【請求項１０】

前記第2の抗原結合部位のscFvが、配列番号9に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも99%同一である重鎖可変ドメインアミノ酸配列、及び、配列番号10に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも99%同一である軽鎖可変ドメインアミノ酸配列を含む、請求項1～9のいずれか1項記載のタンパク質。

【請求項１１】

前記第2の抗原結合部位のscFvが、配列番号188に記載のアミノ酸配列を含む、請求項1～10のいずれか1項記載のタンパク質。

【請求項１２】

CD16に結合するのに十分な前記抗体Fcドメインが、ヒトIgG1抗体のヒンジ領域及びCH2ドメインを含む、請求項1～11のいずれか1項記載のタンパク質。

【請求項１３】

CD16に結合するのに十分な前記抗体Fcドメインが、ヒトIgG1抗体のアミノ酸234～332に対して少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む、請求項1～11のいずれか1項記載のタンパク質。

【請求項１４】

CD16に結合するのに十分な前記抗体Fcドメインが、ヒトIgG1のFcドメインに対して少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含み、KabatにおけるEUインデックスに従ってQ347、Y349、T350、L351、S354、D356、E357、K360、Q362、S364、T366、L368、K370、N390、K392、T394、D399、S400、D401、F405、Y407、K409、T411、又はK439である1つ以上の位置でヒトIgG1のFcドメインとは異なる、請求項1～11のいずれか1項記載のタンパク質。

【請求項１５】

CD16に結合するのに十分な前記抗体Fcドメインが、ヘテロ二量体を形成するための置換

を含むヒトIgG1のFcドメインである、請求項1～11のいずれか1項記載のタンパク質。
【請求項１６】
CD16に結合するのに十分な前記抗体Fcドメインが、KabatにおけるEUインデックスに従ってY349C、K360E及びK409Wの置換を含むヒトIgG1のFcドメインである、請求項1～15のいずれか1項記載のタンパク質。
【請求項１７】
CD16に結合するのに十分な前記抗体Fcドメインが、KabatにおけるEUインデックスに従ってS354C、Q347R、D399V、及びF405Tの置換を含むヒトIgG1のFcドメインである、請求項1～16のいずれか1項記載のタンパク質。
【請求項１８】
前記タンパク質が、
(a)配列番号189に記載のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド、
(b)配列番号187に記載のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチド、及び
(c)配列番号190に記載のアミノ酸配列を含む第3のポリペプチドを含み、
前記第1のポリペプチドが、ヘテロ二量体化及び少なくとも1つのジスルフィド結合を介して前記第2のポリペプチドに連結され、前記第3のポリペプチドが、ジスルフィド結合を介して前記第1のポリペプチドに連結される、請求項1～17のいずれか1項記載のタンパク質。
【請求項１９】
NKG2Dに結合する前記Fabフラグメントを含む前記第1の抗原結合部位と、CD33に結合する前記一本鎖可変フラグメント(scFv)を含む前記第2の抗原結合部位と、CD16に結合するのに十分な前記抗体Fcドメイン又はCD16に結合するのに十分なその一部分とが、図19に表されるように連結される、請求項1～18のいずれか1項記載のタンパク質。
【請求項２０】
NKG2Dに結合する前記Fabフラグメントを含む前記第1の抗原結合部位と、CD33に結合する前記一本鎖可変フラグメント(scFv)を含む前記第2の抗原結合部位と、CD16に結合するのに十分な前記抗体Fcドメイン又はCD16に結合するのに十分なその一部分とが、図44に表されるように連結される、請求項1～18のいずれか1項記載のタンパク質。
【請求項２１】
請求項1～20のいずれか1項記載のタンパク質を含む、製剤。
【請求項２２】
治療における使用のための、請求項1～20のいずれか1項記載のタンパク質又は請求項21記載の製剤。
【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、２０１８年２月２０日に出願された米国仮特許出願第６２／６３２，７５６号及び２０１８年５月２８日に出願された米国仮特許出願第６２／６７７，１３７号の利益及び優先権を主張するものであり、その開示の全体は、全ての目的について、参照により本明細書に援用される。
【０００２】
配列表
本出願は、電子的に提出されたＡＳＣＩＩ形式の配列表を含み、当該配列表は、その全体が参照により本明細書に援用される。２０１９年２月２０日に作成された当該ＡＳＣＩＩのコピーの名称は、ＤＦＹ＿０７０ＷＯ＿ＳＬ２５．ｔｘｔであり、サイズは、５７１，１７０バイトである。
【０００３】
（発明の分野）
本発明は、ＣＤ３３（Ｓｉｇｌｅｃ－３）に結合し、抗ＣＤ３３モノクローナル抗体と

比較して高い効力及び標的細胞の最大溶解を呈する、多重特異性結合タンパク質に関する。

【背景技術】

【０００４】

がんは、当該疾患の治療に関する文献に報告されている相当数の研究努力及び科学的進歩にもかかわらず、依然として重大な健康問題である。成人で最も頻繁に診断されるがんのいくつかには、前立腺癌、乳癌、及び肺癌がある。血液悪性腫瘍は、固形癌よりも頻度は低いが、生存率が低い。これらのがんに対する現在の治療選択肢は、全ての患者に効果があるわけではなく、及び／またはかなりの有害な副作用を有することがある。他の種類のがんも、既存の治療選択肢を使用して治療するのは、依然として困難である。

【０００５】

がん免疫療法は、特異性が高く、患者自身の免疫系を使用してがん細胞の破壊を促進することができるので、望ましい。二重特異性Ｔ細胞エンゲージャーなどの融合タンパク質は、腫瘍細胞及びＴ細胞に結合して、腫瘍細胞の破壊を促進する、文献に記載されているがん免疫療法である。Ｔ細胞は、外来細胞のみならず、変異または誤発現ペプチドを与える宿主細胞を攻撃する、適応免疫系の主要なエフェクターである。Ｔ細胞が標的とする細胞は、外来タンパク質を発現するようなウイルス感染した細胞、または変異タンパク質を発現する可能性のある悪性の細胞であり得る。Ｔ細胞は、標的細胞上の主要組織適合遺伝子複合体タンパク質によって提示される細胞内ペプチドに結合するＴ細胞受容体（ＴＣＲ）を介して、標的細胞を認識する。個々のＴ細胞は、典型的に、特定のＭＨＣ－ペプチド複合体を有する標的細胞を認識するが、この天然プロセスを治療上の利益のために乗っ取り、増幅する新規薬剤が開発されている。二重特異性Ｔ細胞エンゲージャーは、腫瘍関連抗原の抗原結合部位（複数可）とＴＣＲ複合体の構成要素の抗原結合部位（複数可）とを連結し、野生型ペプチド－ＭＨＣの認識とは関係なく、Ｔ細胞活性が所望の標的細胞に向かうようにする。例えば、Ｂｌｉｎｃｙｔｏは、悪性Ｂ細胞上のＣＤ１９を標的とするＦＤＡ承認済みＴ細胞エンゲージャーである。

【０００６】

Ｔ細胞はまた、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現するように操作することができ、それにより、ＣＡＲの標的認識能がＴ細胞に付与される。ＣＡＲは、Ｔ細胞活性化ドメインに連結された、腫瘍関連抗原に対する抗原結合部位（複数可）を含有する。これらのＣＡＲ－Ｔ細胞はまた、悪性細胞を標的とするために利用することができ、そのいくつかは、Ｂ細胞悪性腫瘍に対する使用についてＦＤＡの承認を受けている。

【０００７】

特定の腫瘍関連抗原及び特定の免疫細胞に結合する抗体は、文献に記載されている。例えば、ＷＯ２０１６／１３４３７１及びＷＯ２０１５／０９５４１２を参照されたい。特定の標的細胞に毒性物質または免疫調節サイトカインを送達するために、腫瘍関連抗原を標的とする抗原結合部位を使用する、抗体－薬物コンジュゲートまたは免疫サイトカイン。

【０００８】

ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞は、自然免疫系の構成要素であり、循環リンパ球のおよそ１５％を占める。ＮＫ細胞は、実質上、全ての組織に浸潤し、もともとは、事前に感作させておく必要なく腫瘍細胞を殺傷する能力を有するものとして位置づけられた。活性化ＮＫ細胞は、細胞傷害性Ｔ細胞と同様の方法によって、すなわち、パーフォリン及びグランザイムを含有する細胞溶解性顆粒を介して、また、細胞死受容体経路を介して、標的細胞を殺傷する。活性化ＮＫ細胞はまた、標的組織への他の白血球の動員を促進するＩＦＮ－ガンマ及びケモカインなどの炎症性サイトカインを分泌する。

【０００９】

ＮＫ細胞は、その表面上にある様々な活性化受容体及び抑制性受容体を介してシグナルに応答する。例えば、ＮＫ細胞が健康な自己細胞に遭遇した場合、その活性は、キラー細胞免疫グロブリン様受容体（ＫＩＲ）の活性化によって抑制される。あるいは、ＮＫ細胞が外来細胞またはがん細胞に遭遇した場合、ＮＫ細胞は、活性化受容体（例えば、ＮＫＧ２Ｄ、ＮＣＲ、ＤＮＡＭ１）を介して活性化される。ＮＫ細胞はまた、その表面上にある

ＣＤ１６受容体を介し、一部の免疫グロブリンの定常領域によっても活性化される。ＮＫ細胞の活性化に対する全体的な感受性は、刺激シグナルと抑制シグナルの総和に依存する。

【００１０】

ＣＤ３３は、シアル酸結合免疫グロブリン様レクチンの一員である。ＣＤ３３は、主に骨髄系の細胞に発現する膜貫通型受容体であるので、チロシンキナーゼ誘導性シグナル伝達経路に対する抑制作用を介して、炎症反応及び免疫応答を調節する。例えば、ＣＤ３３は、ヒト単球によるＩＬ－１β、ＴＮＦ－α、及びＩＬ－８などの炎症促進性サイトカインの産生を構成的に抑制することがわかった。

【００１１】

ＣＤ３３は、造血器癌に関連する。ＣＤ３３は、ほぼ全ての急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）の芽球に広く発現している。更に、造血器癌の幹細胞及び／または前駆細胞は、ＣＤ３３$^{+}$であることが判明しており、これは、ＣＤ３３指向性治療法が、幹細胞及び／または前駆細胞が悪性である場合には、正常な造血幹細胞を温存しながら、それらを根絶できる可能性があることを示唆している。ＡＭＬにおける発現に加えて、ＣＤ３３は、他の骨髄性新生物（例えば、骨髄異形成症候群及び骨髄増殖性腫瘍）ならびにＢ細胞及びＴ細胞急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）／リンパ芽球性リンパ腫のサブセットにもみられる。この発現パターンは、ＡＭＬ、骨髄異形成症候群、慢性骨髄単球性白血病、慢性骨髄性白血病の骨髄急性転化、及びＡＬＬを含む悪性腫瘍の患者におけるＣＤ３３指向性治療法の使用につながっている。

【発明の概要】

【００１２】

本発明は、がん細胞上のＣＤ３３ならびにナチュラルキラー細胞上のＮＫＧ２Ｄ受容体及びＣＤ１６受容体に結合する、多重特異性結合タンパク質を提供する。そのようなタンパク質は、１種を超えるＮＫ活性化受容体に結合することができ、天然リガンドがＮＫＧ２Ｄに結合するのを遮断することができる。特定の実施形態において、当該タンパク質は、ヒト、ならびにげっ歯類及びカニクイザルなどの他の種において、ＮＫ細胞を刺激することができる。本発明の様々な態様及び実施形態は、以下に更に詳しく記載される。

【００１３】

特定の実施形態において、本発明は、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２６６、２６８、２７０、２７２、２７４、２７６、２７８、２８０、２８２、２８４、２８６、２８８、２９０、２９２、２９４、２９６、２９８、３００、または３０２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含むヒトＣＤ３３抗原結合部位を含み、ヒトＣＤ３３に結合する抗原結合部位と同一または異なる第２の抗原結合部位を更に含む、タンパク質を提供する。

【００１４】

特定の実施形態において、本発明は、がん細胞上のＣＤ３３ならびにナチュラルキラー細胞上のＮＫＧ２Ｄ受容体及びＣＤ１６受容体に結合して、ナチュラルキラー細胞を活性化するタンパク質（例えば、多重特異性結合タンパク質）中の抗原結合部位を提供する。結合タンパク質（例えば、多重特異性結合タンパク質）は、本明細書に記載される医薬組成物及び治療法に有用である。ＣＤ３３、ならびにナチュラルキラー細胞上のＮＫＧ２Ｄ受容体及びＣＤ１６受容体に結合する抗原結合部位を含むタンパク質の結合は、ナチュラルキラー細胞によるがん細胞の破壊活性を増強する。がん細胞上のＣＤ３３に結合する抗原結合部位を含むタンパク質（例えば、多重特異性結合タンパク質）の結合は、がん細胞をナチュラルキラー細胞に近づけ、これにより、ナチュラルキラー細胞によるがん細胞の直接的及び間接的な破壊を促進する。例示的な多重特異性結合タンパク質の更なる説明は、以下に記載される。

【００１５】

本開示の多重特異性結合タンパク質の第１の構成要素は、ＣＤ３３発現細胞に結合し、

当該細胞は、ＡＭＬ、骨髄異形成症候群、慢性骨髄単球性白血病、慢性骨髄性白血病の骨髄急性転化、及びＡＬＬを含み得るが、これらに限定されない。

【００１６】

本開示の多重特異性結合タンパク質の第２の構成要素は、ＮＫＧ２Ｄ受容体発現細胞に結合し、当該細胞は、ＮＫ細胞、γδ　Ｔ細胞及びＣＤ８$^{+}$　αβ　Ｔ細胞を含み得るが、これらに限定されない。ＮＫＧ２Ｄに結合すると、多重特異性結合タンパク質は、ＵＬＢＰ６及びＭＩＣＡなどの天然リガンドがＮＫＧ２Ｄに結合して、ＮＫＧ２Ｄ受容体を活性化するのを遮断することができる。ＮＫＧ２Ｄ抗原結合部位は、例えば、

（１）配列番号８１に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号８２に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン［ＡＤＩ－２９３７９］、

（２）配列番号８３に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号８４に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン［ＡＤＩ－２９４６３］、

（３）配列番号８５に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号８６に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン［ＡＤＩ－２７７４４］、

（４）配列番号８７に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号８８に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン［ＡＤＩ－２７７４９］、

（５）配列番号１９１に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号８８に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン［Ａ４９ＭＩ］、

または

（６）配列番号８９に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号９０に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン［ＡＤＩ－２９３７８］

を含み得る。

【００１７】

本開示の多重特異性結合タンパク質の第３の構成要素は、ナチュラルキラー細胞、マクロファージ、好中球、好酸球、マスト細胞、及び濾胞樹状細胞を含む白血球の表面上のＦｃ受容体であるＣＤ１６を発現する細胞に結合する。

【００１８】

特定の実施形態において、前述の単離抗体はいずれも、ヒトＣＤ３３の細胞外ドメインに対して、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）（例えば、以下の実施例１に記載されるＢｉａｃｏｒｅ法を使用するもの）もしくはバイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）（例えば、以下の実施例１に記載されるＯｃｔｅｔ法を使用するもの）によって測定したとき、１ｎＭ以下、５ｎＭ以下、もしくは１２ｎＭ以下のK_Dを有し、及び／または対象の体液、組織、及び／または細胞に由来するＣＤ３３に結合する。特定の実施形態において、前述の単離抗体はいずれも、ＳＰＲ（例えば、以下の実施例１に記載されるＢｉａｃｏｒｅ法を使用するもの）またはＢＬＩ（例えば、以下の実施例１に記載されるＯｃｔｅｔ法を使用するもの）によって測定したとき、1×10^{-5}、1×10^{-4}、1×10^{-3}、5×10^{-3}、０．０１、０．０２、または０．０５　１／ｓ以下のK_d（すなわち、解離速度、K_{off}とも呼ばれる）を有する。

【００１９】

本開示のいくつかのタンパク質は、１０ｎＭのK_Dまたはそれより弱い親和性でＮＫＧ２Ｄに結合する。

【００２０】

別の態様において、本発明は、前述の抗体のいずれか１つの免疫グロブリン重鎖可変領域及び／または免疫グロブリン軽鎖可変領域をコードする配列を含む、１つ以上の単離核酸を提供する。本発明は、前述の抗体のいずれか１つの免疫グロブリン重鎖可変領域及び／または免疫グロブリン軽鎖可変領域を発現する、１つ以上の発現ベクターを提供する。同様に、本発明は、前述の発現ベクター及び／または単離核酸のうちの１つ以上を含む、宿主細胞を提供する。

【００２１】

本明細書に記載されるＣＤ３３結合ドメインを含むタンパク質のいずれかを含む製剤、ならびにこれらのタンパク質及び／または製剤を使用して腫瘍細胞死を増大させる方法もまた提供される。

【００２２】

別の態様において、本発明は、対象のがん、例えば、ＣＤ３３関連癌を治療する方法を提供する。方法は、対象のがんを治療するために、本明細書に記載される任意のＣＤ３３結合ドメインを含有するタンパク質、例えば、ＣＤ３３結合ドメイン、ＮＫＧ２Ｄ結合ドメイン及びＣＤ１６結合ドメインを含有する多重特異性タンパク質の有効量を対象に投与することを含む。

【００２３】

別の態様において、本発明は、対象のがんの成長、例えば、ＣＤ３３関連癌の成長を阻害する方法を提供する。方法は、対象のがんの成長を阻害するために、本明細書に記載される任意のＣＤ３３結合ドメインを含む抗体、例えば、ＣＤ３３結合ドメイン、ＮＫＧ２Ｄ結合ドメイン及びＣＤ１６結合ドメインを含有する多重特異性タンパク質の有効量を対象に曝露することを含む。

【００２４】

本発明の別の態様は、患者のがんを治療する方法を提供する。方法は、それを必要とする患者に、本明細書に記載される多重特異性結合タンパク質の治療上有効な量を投与することを含む。当該多重特異性結合タンパク質を使用する治療に関する例示的ながんには、例えば、がんがＡＭＬ、骨髄異形成症候群、慢性骨髄単球性白血病、慢性骨髄性白血病の骨髄急性転化、及びＡＬＬからなる群から選択されるものが挙げられる。

【００２５】

本発明の別の態様は、

（ａ）ＮＫＧ２Ｄに結合するＦａｂフラグメントを含む第１の抗原結合部位と、

（ｂ）重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含む、ＣＤ３３に結合する一本鎖可変フラグメント（ｓｃＦｖ）を含む第２の抗原結合部位と、

（ｃ）ＣＤ１６に結合するのに十分な抗体Ｆｃドメインもしくはその一部分、またはＣＤ１６に結合する第３の抗原結合部位とを含み、ｓｃＦｖは、ＣＤ１６に結合するのに十分

な抗体Ｆｃドメインもしくはその一部分、またはＣＤ１６に結合する第３の抗原結合部位に、Ａｌａ－ＳｅｒまたはＧｌｙ－Ａｌａ－Ｓｅｒを含むヒンジを介して連結される、タンパク質を提供する。

【００２６】

特定の実施形態において、ｓｃＦｖは、抗体Ｆｃドメインに連結される。特定の実施形態において、ｓｃＦｖの重鎖可変ドメインは、ｓｃＦｖの軽鎖可変ドメインとジスルフィド架橋を形成する。特定の実施形態において、ジスルフィド架橋は、重鎖可変ドメインのＣ４４と軽鎖可変ドメインのＣ１００との間に形成される。

【００２７】

特定の実施形態において、ｓｃＦｖは、抗体Ｆｃドメインに連結され、ここで、ｓｃＦｖの軽鎖可変ドメインは、ｓｃＦｖの重鎖可変ドメインのＮ末端に配置され、ｓｃＦｖの重鎖可変ドメインにフレキシブルリンカー（ＧｌｙＧｌｙＧｌｙＧｌｙＳｅｒ）４（（Ｇ４Ｓ）４）を介して連結され、Ｆａｂは、抗体Ｆｃドメインに連結される。

【００２８】

特定の実施形態において、本発明は、ｓｃＦｖの重鎖可変ドメインが、ｓｃＦｖの軽鎖可変ドメインにフレキシブルリンカーを介して連結される、本明細書で開示されるタンパク質を提供する。特定の実施形態において、フレキシブルリンカーは、（ＧｌｙＧｌｙＧｌｙＧｌｙＳｅｒ）４（（Ｇ４Ｓ）４）を含む。

【００２９】

特定の実施形態において、本発明は、ｓｃＦｖの重鎖可変ドメインが、ｓｃＦｖの軽鎖可変ドメインのＮ末端またはＣ末端に配置される、本明細書で開示されるタンパク質を提供する。特定の実施形態において、ｓｃＦｖの軽鎖可変ドメインは、ｓｃＦｖの重鎖可変ドメインのＮ末端に配置される。

【００３０】

特定の実施形態において、本発明は、Ｆａｂフラグメントが、ＣＤ１６に結合するのに十分な抗体Ｆｃドメインもしくはその一部分またはＣＤ１６に結合する第３の抗原結合部位に連結される、本明細書で開示されるタンパク質を提供する。特定の実施形態において、Ｆａｂフラグメントの重鎖部分は、重鎖可変ドメイン及びＣＨ１ドメインを含み、ここで、重鎖可変ドメインは、ＣＨ１ドメインに連結される。特定の実施形態において、Ｆａｂフラグメントは、抗体Ｆｃドメインに連結される。

【００３１】

特定の実施形態において、ＮＫＧ２Ｄに結合する第１の抗原結合部位は、配列番号９３、９４、及び９５のアミノ酸配列によってそれぞれ表される相補性決定領域１（ＣＤＲ１）、相補性決定領域２（ＣＤＲ２）、及び相補性決定領域３（ＣＤＲ３）配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号９６、９７、及び９８のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変ドメインとを含む。特定の実施形態において、ＮＫＧ２Ｄに結合する第１の抗原結合部位は、配列番号９９、１００、及び１０１のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号１０２、１０３、及び１０４のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変ドメインとを含む。特定の実施形態において、ＮＫＧ２Ｄに結合する第１の抗原結合部位は、配列番号１０５、１０６、及び１０７のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号１０８、１０９、及び１１０のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変ドメインとを含む。特定の実施形態において、ＮＫＧ２Ｄに結合する第１の抗原結合部位は、配列番号１９２、１１２、及び１９３のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号１１４、１１５、及び１１６のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変ドメインとを含む。特定の実施形態において、ＮＫＧ２Ｄに結合する第１の抗原結合部位は、配列番号１９２、１１２、及び１９５のアミノ酸配

列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号１１４、１１５、及び１１６のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変ドメインとを含む。特定の実施形態において、ＮＫＧ２Ｄに結合する第１の抗原結合部位は、配列番号１１７、１１８、及び１１９のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号１２０、１２１、及び１２２のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変ドメインとを含む。

【００３２】

特定の実施形態において、ＮＫＧ２Ｄに結合する第１の抗原結合部位は、配列番号８１に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号８２に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。特定の実施形態において、ＮＫＧ２Ｄに結合する第１の抗原結合部位は、配列番号８３に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号８４に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。特定の実施形態において、ＮＫＧ２Ｄに結合する第１の抗原結合部位は、配列番号８５に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号８６に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。特定の実施形態において、ＮＫＧ２Ｄに結合する第１の抗原結合部位は、配列番号８７に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号８８に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。特定の実施形態において、ＮＫＧ２Ｄに結合する第１の抗原結合部位は、配列番号１９１に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号８８に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。特定の実施形態において、ＮＫＧ２Ｄに結合する第１の抗原結合部位は、配列番号８９に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号９０に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【００３３】

特定の実施形態において、ＣＤ３３に結合する第２の抗原結合部位は、配列番号１８１、４６、及び１８２のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号４８、４９、及び５０のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変ドメインとを含む。特定の実施形態において、ＣＤ３３に結合する第２の抗原結合部位は、配列番号１８３、３４、及び１８４のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号３６、１８５、及び３８の

アミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変ドメインとを含む。

【００３４】

特定の実施形態において、ＣＤ３３に結合する第２の抗原結合部位は、配列番号９に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号１０に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。特定の実施形態において、ＣＤ３３に結合する第２の抗原結合部位は、配列番号５に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号６に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。特定の実施形態において、ＣＤ３３に結合する第２の抗原結合部位は、配列番号１に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号２に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。特定の実施形態において、ＣＤ３３に結合する第２の抗原結合部位は、配列番号３に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号４に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。特定の実施形態において、ＣＤ３３に結合する第２の抗原結合部位は、配列番号７に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号８に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。特定の実施形態において、ＣＤ３３に結合する第２の抗原結合部位は、配列番号１１に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号１２に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。特定の実施形態において、ＣＤ３３に結合する第２の抗原結合部位は、配列番号１３に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号１４に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。特定の実施形態において、ＣＤ３３に結合する第２の抗原結合部位は、配列番号１５に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号１６に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。特定の実施形態において、ＣＤ３３に結合する第２の抗原結合部位は、配列番号１７に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号１８に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４

％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。特定の実施形態において、ＣＤ３３に結合する第２の抗原結合部位は、配列番号１９に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号２０に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。特定の実施形態において、ＣＤ３３に結合する第２の抗原結合部位は、配列番号２６６に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号２６７に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。特定の実施形態において、ＣＤ３３に結合する第２の抗原結合部位は、配列番号２６８に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号２６９に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。特定の実施形態において、ＣＤ３３に結合する第２の抗原結合部位は、配列番号２７０に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号２７１に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。特定の実施形態において、ＣＤ３３に結合する第２の抗原結合部位は、配列番号２７２に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号２７３に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。特定の実施形態において、ＣＤ３３に結合する第２の抗原結合部位は、配列番号２７４に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号２７５に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。特定の実施形態において、ＣＤ３３に結合する第２の抗原結合部位は、配列番号２７６に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号２７７に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。特定の実施形態において、ＣＤ３３に結合する第２の抗原結合部位は、配列番号２７８に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号２７９に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。特定の実施形態において、ＣＤ３３に結合する第２の抗原結合部位は、配列番号２８０に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号２８１に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配

列を含む軽鎖可変ドメインを含む。特定の実施形態において、ＣＤ３３に結合する第２の抗原結合部位は、配列番号２８２に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号２８３に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。特定の実施形態において、ＣＤ３３に結合する第２の抗原結合部位は、配列番号２８４に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号２８５に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。特定の実施形態において、ＣＤ３３に結合する第２の抗原結合部位は、配列番号２８６に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号２８７に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。特定の実施形態において、ＣＤ３３に結合する第２の抗原結合部位は、配列番号２８８に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号２８９に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。特定の実施形態において、ＣＤ３３に結合する第２の抗原結合部位は、配列番号２９０に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号２９１に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。特定の実施形態において、ＣＤ３３に結合する第２の抗原結合部位は、配列番号２９２に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号２９３に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。特定の実施形態において、ＣＤ３３に結合する第２の抗原結合部位は、配列番号２９４に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号２９５に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。特定の実施形態において、ＣＤ３３に結合する第２の抗原結合部位は、配列番号２９６に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号２９７に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。特定の実施形態において、ＣＤ３３に結合する第２の抗原結合部位は、配列番号２９８に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号２９９に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。特定の実施形態において、ＣＤ３３に結合する第２

の抗原結合部位は、配列番号３００に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号３０１に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。特定の実施形態において、ＣＤ３３に結合する第２の抗原結合部位は、配列番号３０２に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号３０３に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。特定の実施形態において、ＣＤ３３に結合する第２の抗原結合部位は、配列番号４１８に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号４１９に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。特定の実施形態において、ＣＤ３３に結合する第２の抗原結合部位は、配列番号４２０に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号４２１に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【００３５】

特定の実施形態において、本発明は、配列番号１８８、配列番号１９８、配列番号２０６、配列番号２０７、配列番号２０８、配列番号２０９、配列番号２１０、配列番号２１１、配列番号２１２、配列番号２１３、配列番号２１４、配列番号２１５、配列番号２１６、配列番号２１７、配列番号２１８、配列番号２１９、配列番号２２０、配列番号２２１、配列番号２２２、配列番号２２３、配列番号４４７、配列番号４４８、配列番号４４９、配列番号４５０、配列番号４５１、配列番号４５２、配列番号４５３、配列番号４５４、配列番号４５５、配列番号４５６、配列番号４５７、配列番号４５８、配列番号４５９、配列番号４６０、配列番号４６１、配列番号４６２、配列番号４６３、配列番号４６４、配列番号４６５、配列番号４６６、配列番号４６７、配列番号４６８、配列番号４６９、配列番号４７０、配列番号４７１、配列番号４７２、配列番号４７３、配列番号４７４、配列番号４７５、配列番号４７６、配列番号４７７、配列番号４７８、配列番号４７９、配列番号４８０、配列番号４８１、配列番号４８２、配列番号４８３、配列番号４８４、配列番号４８５、配列番号４８６、配列番号４８７、及び配列番号４８８から選択される配列を含む、本明細書で開示されるタンパク質を提供する。

【００３６】

特定の実施形態において、本発明は、抗体Ｆｃドメインに連結されたｓｃＦｖを含む、本明細書で開示される多重特異性結合タンパク質を提供し、ここで、抗体Ｆｃドメインに連結されたｓｃＦｖは、配列番号１８７、配列番号１９７、配列番号２２４、配列番号２２５、配列番号２２６、配列番号２２７、配列番号２２８、配列番号２２９、配列番号２３０、配列番号２３１、配列番号２３２、配列番号２３３、配列番号２３４、配列番号２３５、配列番号２３６、配列番号２３７、配列番号２３８、配列番号２３９、配列番号２４０、配列番号２４１、配列番号２４２、及び配列番号２４３から選択される配列によって表される。

【００３７】

特定の実施形態において、本発明は、配列番号１８９、配列番号１９６、配列番号２４４、及び配列番号２４５から選択される配列を含む、本明細書で開示されるタンパク質を提供する。

【００３８】
特定の実施形態において、本発明は、配列番号１８８、配列番号１９８、配列番号２０６、配列番号２０７、配列番号２０８、配列番号２０９、配列番号２１０、配列番号２１１、配列番号２１２、配列番号２１３、配列番号２１４、配列番号２１５、配列番号２１６、配列番号２１７、配列番号２１８、配列番号２１９、配列番号２２０、配列番号２２１、配列番号２２２、配列番号２２３、配列番号４４７、配列番号４４８、配列番号４４９、配列番号４５０、配列番号４５１、配列番号４５２、配列番号４５３、配列番号４５４、配列番号４５５、配列番号４５６、配列番号４５７、配列番号４５８、配列番号４５９、配列番号４６０、配列番号４６１、配列番号４６２、配列番号４６３、配列番号４６４、配列番号４６５、配列番号４６６、配列番号４６７、配列番号４６８、配列番号４６９、配列番号４７０、配列番号４７１、配列番号４７２、配列番号４７３、配列番号４７４、配列番号４７５、配列番号４７６、配列番号４７７、配列番号４７８、配列番号４７９、配列番号４８０、配列番号４８１、配列番号４８２、配列番号４８３、及び配列番号４８４から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である配列を含む、本明細書で開示されるタンパク質を提供する。特定の実施形態において、本発明は、配列番号１８８、配列番号１９８、配列番号２０６、配列番号２０７、配列番号２０８、配列番号２０９、配列番号２１０、配列番号２１１、配列番号２１２、配列番号２１３、配列番号２１４、配列番号２１５、配列番号２１６、配列番号２１７、配列番号２１８、配列番号２１９、配列番号２２０、配列番号２２１、配列番号２２２、配列番号２２３、配列番号４４７、配列番号４４８、配列番号４４９、配列番号４５０、配列番号４５１、配列番号４５２、配列番号４５３、配列番号４５４、配列番号４５５、配列番号４５６、配列番号４５７、配列番号４５８、配列番号４５９、配列番号４６０、配列番号４６１、配列番号４６２、配列番号４６３、配列番号４６４、配列番号４６５、配列番号４６６、配列番号４６７、配列番号４６８、配列番号４６９、配列番号４７０、配列番号４７１、配列番号４７２、配列番号４７３、配列番号４７４、配列番号４７５、配列番号４７６、配列番号４７７、配列番号４７８、配列番号４７９、配列番号４８０、配列番号４８１、配列番号４８２、配列番号４８３、及び配列番号４８４から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも９５％同一である配列を含む、本明細書で開示されるタンパク質を提供する。特定の実施形態において、本発明は、配列番号１８８、配列番号１９８、配列番号２０６、配列番号２０７、配列番号２０８、配列番号２０９、配列番号２１０、配列番号２１１、配列番号２１２、配列番号２１３、配列番号２１４、配列番号２１５、配列番号２１６、配列番号２１７、配列番号２１８、配列番号２１９、配列番号２２０、配列番号２２１、配列番号２２２、配列番号２２３、配列番号４４７、配列番号４４８、配列番号４４９、配列番号４５０、配列番号４５１、配列番号４５２、配列番号４５３、配列番号４５４、配列番号４５５、配列番号４５６、配列番号４５７、配列番号４５８、配列番号４５９、配列番号４６０、配列番号４６１、配列番号４６２、配列番号４６３、配列番号４６４、配列番号４６５、配列番号４６６、配列番号４６７、配列番号４６８、配列番号４６９、配列番号４７０、配列番号４７１、配列番号４７２、配列番号４７３、配列番号４７４、配列番号４７５、配列番号４７６、配列番号４７７、配列番号４７８、配列番号４７９、配列番号４８０、配列番号４８１、配列番号４８２、配列番号４８３、及び配列番号４８４から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも９９％同一である配列を含む、本明細書で開示されるタンパク質を提供する。

【００３９】
特定の実施形態において、本発明は、配列番号１８７、配列番号１９７、配列番号２２４、配列番号２２５、配列番号２２６、配列番号２２７、配列番号２２８、配列番号２２９、配列番号２３０、配列番号２３１、配列番号２３２、配列番号２３３、配列番号２３４、配列番号２３５、配列番号２３６、配列番号２３７、配列番号２３８、配列番号２３９、配列番号２４０、配列番号２４１、配列番号２４２、及び配列番号２４３から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％

、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である配列を含む、本明細書で開示されるタンパク質を提供する。特定の実施形態において、本発明は、配列番号１８７、配列番号１９７、配列番号２２４、配列番号２２５、配列番号２２６、配列番号２２７、配列番号２２８、配列番号２２９、配列番号２３０、配列番号２３１、配列番号２３２、配列番号２３３、配列番号２３４、配列番号２３５、配列番号２３６、配列番号２３７、配列番号２３８、配列番号２３９、配列番号２４０、配列番号２４１、配列番号２４２、及び配列番号２４３から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも９５％同一である配列を含む、本明細書で開示されるタンパク質を提供する。特定の実施形態において、本発明は、配列番号１８７、配列番号１９７、配列番号２２４、配列番号２２５、配列番号２２６、配列番号２２７、配列番号２２８、配列番号２２９、配列番号２３０、配列番号２３１、配列番号２３２、配列番号２３３、配列番号２３４、配列番号２３５、配列番号２３６、配列番号２３７、配列番号２３８、配列番号２３９、配列番号２４０、配列番号２４１、配列番号２４２、及び配列番号２４３から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも９９％同一である配列を含む、本明細書で開示されるタンパク質を提供する。

【００４０】

本発明の別の態様は、本明細書で開示されるタンパク質と、薬学的に許容される担体とを含む、製剤を提供する。

【００４１】

本発明の別の態様は、ＣＤ３３発現癌を治療する方法を提供し、方法は、本明細書で開示されるタンパク質またはその製剤の治療上有効な量を、それを必要とする対象に投与することを含む。

【００４２】

特定の実施形態において、がんは、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、骨髄増殖性腫瘍（ＭＰＮ）、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、及び古典的ホジキンリンパ腫からなる群から選択される。特定の実施形態において、ＡＭＬは、未分化型急性骨髄芽球性白血病、最小分化型急性骨髄芽球性白血病、分化型急性骨髄芽球性白血病、急性前骨髄球性白血病（ＡＰＬ）、急性骨髄単球性白血病、好酸球増加症を伴う急性骨髄単球性白血病、急性単球性白血病、急性赤白血病、急性巨核芽球性白血病（ＡＭＫＬ）、急性好塩基球性白血病、線維症を伴う急性汎骨髄症、及び芽球形質細胞様樹状細胞腫瘍（ＢＰＤＣＮ）から選択される。特定の実施形態において、ＡＭＬは、ＡＭＬ白血病幹細胞（ＬＳＣ）上のＣＬＬ－１の発現を特徴とする。特定の実施形態において、ＬＳＣは、ＣＤ３４、ＣＤ３８、ＣＤ１２３、ＴＩＭ３、ＣＤ２５、ＣＤ３２、及びＣＤ９６から選択される細胞膜マーカーを更に発現する。

【００４３】

特定の実施形態において、ＡＭＬは、微小残存病変（ＭＲＤ）である。特定の実施形態において、ＭＲＤは、ＦＬＴ３－ＩＴＤ（（Ｆｍｓ様チロシンキナーゼ３）－遺伝子内縦列重複（ＩＴＤ））、ＮＰＭ１（ヌクレオフォスミン１）、ＤＮＭＴ３Ａ（ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ遺伝子ＤＮＭＴ３Ａ）、及びＩＤＨ（イソクエン酸デヒドロゲナーゼ１及び２（ＩＤＨ１及びＩＤＨ２））から選択される変異の有無によって特徴づけられる。特定の実施形態において、ＭＤＳは、多血球系異形成を伴うＭＤＳ（ＭＤＳ－ＭＬＤ）、単一血球系統の異形成を伴うＭＤＳ（ＭＤＳ－ＳＬＤ）、環状鉄芽球を伴うＭＤＳ（ＭＤＳ－ＲＳ）、芽球増加を伴うＭＤＳ（ＭＤＳ－ＥＢ）、単独染色体異常ｄｅｌ（５ｑ）を伴うＭＤＳ、及び未分類型ＭＤＳ（ＭＤＳ－Ｕ）から選択される。特定の実施形態において、ＭＤＳは、原発性ＭＤＳまたは二次性ＭＤＳである。

【００４４】

特定の実施形態において、ＡＬＬは、Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病（Ｂ－ＡＬＬ）及びＴ細胞急性リンパ芽球性白血病（Ｔ－ＡＬＬ）から選択される。特定の実施形態において、ＭＰＮは、真性赤血球増加症、本態性血小板血症（ＥＴ）、及び骨髄線維症から選択される。特定の実施形態において、非ホジキンリンパ腫は、Ｂ細胞リンパ腫及びＴ細胞リ

ンパ腫から選択される。特定の実施形態において、リンパ腫は、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、リンパ芽球性リンパ腫（ＬＰＬ）、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、バーキットリンパ腫（ＢＬ）、縦隔原発大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＰＭＢＬ）、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、毛様細胞性白血病、形質細胞骨髄腫（ＰＣＭ）または多発性骨髄腫（ＭＭ）、成熟Ｔ／ＮＫ細胞腫瘍、及び組織球腫瘍から選択される。

【００４５】

本発明のこれら及び他の態様及び利点は、以下の図面、詳細な説明及び特許請求の範囲によって例示される。

【００４６】

本発明は、以下の図面を参照することにより、より完全に理解することができる。

【図面の簡単な説明】

【００４７】

【図１】ヒトＣＤ３３細胞外ドメイン（ＥＣＤ）の細胞外ドメインの構造図を示す。ＣＤ３３　ＥＣＤは、２つの顕著なドメイン：遠位Ｖドメイン及び膜近位Ｃドメインを含有する。リガンド結合界面は、Ｖドメインに位置する。Ｃドメインの機能は、わかっていない。ＣＤ３３のＥＣＤは、高度にグリコシル化されており、２つのＮ－結合型グリコシル化部位がＶドメインに位置し、３つのＮ－結合型グリコシル化部位がＣドメインに位置する。ヒトＣＤ３３のＥＣＤは、いくつかのＳＮＰを含有し、４２％の患者でみられる最も顕著な変異は、Ｒ６９Ｇである。ＳＮＰ　Ｒ６９Ｇは、Ｖドメインにある。

【００４８】

【図２】全長ヒトＣＤ３３及びｃｙｎｏ　ＣＤ３３の一次配列（それぞれ配列番号５９８及び配列番号５９９）のアラインメントを示す。Ｖドメインを青の下線で示し、Ｃドメインを緑の下線で示す。配列の違いを赤で囲む。

【００４９】

【図３】Ａ～Ｋは、Ｂｉａｃｏｒｅにより３７℃で測定した、ヒトＣＤ３３　ＥＣＤに結合するＣＤ３３モノクローナル抗体に由来するＦａｂフラグメントのＳＰＲプロファイルを示す。各Ｆａｂフラグメントは、本明細書に記載されるＣＤ３３結合クローンを含む。Ａは、ＡＤＩ－１０１５９のＢｉａｃｏｒｅプロファイルであり、Ｂは、ＡＤＩ－１０１７７のＢｉａｃｏｒｅプロファイルであり、Ｃは、ＡＤＩ－１１７７６のＢｉａｃｏｒｅプロファイルであり、Ｄは、ＡＤＩ－１１８０１のＢｉａｃｏｒｅプロファイルであり、Ｅは、ＡＤＩ－１１８０７のＢｉａｃｏｒｅプロファイルであり、Ｆは、ＡＤＩ－１１８０９のＢｉａｃｏｒｅプロファイルであり、Ｇは、ＡＤＩ－１１８１５のＢｉａｃｏｒｅプロファイルであり、Ｈは、ＡＤＩ－１１８１９のＢｉａｃｏｒｅプロファイルであり、Ｉは、ＡＤＩ－１１８３０のＢｉａｃｏｒｅプロファイルであり、Ｊは、ＡＤＩ－１１８３５のＢｉａｃｏｒｅプロファイルであり、Ｋは、リンツズマブに由来するＦａｂフラグメントのＢｉａｃｏｒｅプロファイルである。

【００５０】

【図４】Ａ～Ｈは、Ｂｉａｃｏｒｅにより３７℃で測定した、ｃｙｎｏ　ＣＤ３３　ＥＣＤに結合するＣＤ３３モノクローナル抗体に由来するＦａｂフラグメントのＳＰＲプロファイルを示す。各Ｆａｂフラグメントは、本明細書に記載されるＣＤ３３結合クローンを含む。Ａは、ＡＤＩ－１０１５９のＢｉａｃｏｒｅプロファイルであり、Ｂは、ＡＤＩ－１０１７７のＢｉａｃｏｒｅプロファイルであり、Ｃは、ＡＤＩ－１１７７６のＢｉａｃｏｒｅプロファイルであり、Ｄは、ＡＤＩ－１１８０７のＢｉａｃｏｒｅプロファイルであり、Ｅは、ＡＤＩ－１１８０９のＢｉａｃｏｒｅプロファイルであり、Ｆは、ＡＤＩ－１１８１９のＢｉａｃｏｒｅプロファイルであり、Ｇは、ＡＤＩ－１１８３０のＢｉａｃｏｒｅプロファイルであり、Ｈは、ＡＤＩ－１１８３５のＢｉａｃｏｒｅプロファイルである。

【００５１】

【図５】Ａ～Ｔは、３７℃で測定した、ヒトＣＤ３３のＶドメイン及びＣドメインに結合するＣＤ３３モノクローナル抗体に由来するＦＡＢのＳＰＲプロファイルを示す。各Ｆａ

ｂフラグメントは、本明細書に記載されるＣＤ３３結合クローンを含む。Ａ～Ｊは、Ｖドメインへの結合を表し、パネルＫ～Ｔは、Ｃドメインへの結合を表す。Ａ及びＫは、ＡＤＩ－１０１５９のＢｉａｃｏｒｅプロファイルであり、Ｂ及びＬは、ＡＤＩ－１０１７７のＢｉａｃｏｒｅプロファイルであり、Ｃ及びＭは、ＡＤＩ－１１７７６のＢｉａｃｏｒｅプロファイルであり、Ｄ及びＮは、ＡＤＩ－１１８０１のＢｉａｃｏｒｅプロファイルであり、Ｅ及びＯは、ＡＤＩ－１１８０７のＢｉａｃｏｒｅプロファイルであり、Ｆ及びＰは、ＡＤＩ－１１８０９のＢｉａｃｏｒｅプロファイルであり、Ｇ及びＱは、ＡＤＩ－１１８１５のＢｉａｃｏｒｅプロファイルであり、Ｈ及びＲは、ＡＤＩ－１１８１９のＢｉａｃｏｒｅプロファイルであり、Ｉ及びＳは、ＡＤＩ－１１８３０のＢｉａｃｏｒｅプロファイルであり、Ｊ及びＴは、ＡＤＩ－１１８３５のＢｉａｃｏｒｅプロファイルである。

【００５２】

【図６】Ａ～Ｄは、ヒトＣＤ３３の異なるドメイン及びＲ６９Ｇ点変異を有するヒトＣＤ３３に対する、ＡＤＩ－１１８１５を含むＦａｂ結合のＳＰＲプロファイルを示す。Ａ：ヒトＣＤ３３　ＥＣＤへのＦａｂ結合、Ｂ：Ｖドメインへの Ｆａｂ結合、Ｃ：Ｃドメインへの Ｆａｂ結合、Ｄ：Ｒ６９Ｇを有するヒトＣＤ３３へのＦａｂ結合。

【００５３】

【図７】Ａ～Ｄは、ヒトＣＤ３３の異なるドメイン及びＲ６９Ｇ点変異を有するヒトＣＤ３３に対する、ＡＤＩ－１１８０１を含むＦａｂ結合のＳＰＲプロファイルを示す。Ａ：ヒトＣＤ３３　ＥＣＤ、Ｂ：Ｖドメイン、Ｃ：Ｃドメイン、Ｄ：Ｒ６９Ｇを有するヒトＣＤ３３。

【００５４】

【図８】ヒトＡＭＬ細胞Ｍｏｌｍ－１３上に発現されたＣＤ３３に対する、ＣＤ３３結合クローンを含むモノクローナル抗体の結合を示す棒グラフである。ＣＤ３３抗体のリンツズマブについても試験し、平均蛍光強度（ＭＦＩ）をプロットした。６つの抗体のうち５つが、リンツズマブと比較して、ＣＤ３３へのより高い結合シグナルを示している。

【００５５】

【図９】２４時間後における、Ｍｏｌｍ－１３細胞上のＣＤ３３抗体の内在化を示す棒グラフである。全てのＣＤ３３抗体が、２４時間後、同様の内在化を示した。リンツズマブは、他の抗ＣＤ３３抗体と比較して、わずかに高い内在化を示した。

【００５６】

【図１０】Ａ～Ｂは、ＥＬ４－ｈＮＫＧ２Ｄ及びＫＨＹＧ－１細胞上に発現されたヒトＮＫＧ２ＤへのＣＤ３３標的化ＴｒｉＮＫＥＴの結合を示す。Ａは、ＥＬ４細胞上に組み換え的に発現されたヒトＮＫＧ２ＤへのＣＤ３３標的化ＴｒｉＮＫＥＴの結合を示す。Ｂは、ＫＨＹＧ－１細胞上に発現されたヒトＮＫＧ２ＤへのＣＤ３３標的化ＴｒｉＮＫＥＴの結合を示す。各ＴｒｉＮＫＥＴに関して、シグナルのバックグラウンド倍数（ＦＯＢ）は、ＥＬ４－ｈＮＫＧ２Ｄ細胞及びＫＨＹＧ－１細胞の両方で類似しており、結合順位も両細胞株で維持された。

【００５７】

【図１１】ヒトＡＭＬ　Ｍｏｌｍ－１３細胞上に発現されたＣＤ３３へのＣＤ３３標的化ＴｒｉＮＫＥＴの結合を示す。４つの異なるＣＤ３３結合クローンと５つのＮＫＧ２Ｄ結合クローンを使用して、合計で２０の異なるＴｒｉＮＫＥＴを作製した。ＮＫＧ２Ｄ結合ドメインＴｒｉＮＫＥＴは、ＣＤ３３結合クローンのＣＤ３３への結合に影響を及ぼさない。

【００５８】

【図１２】ＣＤ３３発現ＴＨＰ－１　ＡＭＬ細胞との共培養において、休止期ヒトＮＫ細胞がＣＤ３３標的化ＴｒｉＮＫＥＴによって活性化されることを示すグラフである。

【００５９】

【図１３】ＣＤ３３　ＴｒｉＮＫＥＴが休止期ＮＫ細胞を介したＡＭＬ細胞Ｍｏｌｍ－１３の殺傷を誘導することを示す棒グラフである。

【００６０】
【図１４】ＣＤ３３　ＴｒｉＮＫＥＴが活性化ＮＫ細胞を介したＴＨＰ－１細胞の殺傷を誘導することを示す棒グラフである。
【００６１】
【図１５】Ａは、ＴｒｉＮＫＥＴが、ＡＭＬ細胞Ｍｏｌｍ－１３のＫＨＹＧ－１による殺傷を媒介することを示す線グラフである。Ｂは、ＴｒｉＮＫＥＴが、ヒトＡＭＬ細胞Ｍｏｌｍ－１３の休止期ヒトＮＫ細胞による殺傷を媒介することを示す線グラフである。
【００６２】
【図１６】ＴｒｉＮＫＥＴが、ＡＭＬ細胞ＥＯＬ－１のＫＨＹＧ－１による殺傷を媒介することを示す線グラフである。
【００６３】
【図１７】Ａは、ＴｒｉＮＫＥＴが、ＴＨＰ－１細胞のＫＨＹＧ－１による殺傷を媒介することを示す線グラフである。Ｂは、ＴｒｉＮＫＥＴが、ヒトＡＭＬ細胞ＴＨＰ－１の休止期ヒトＮＫ細胞による殺傷を媒介することを示す線グラフである。
【００６４】
【図１８】ＮＫＧ２Ｄ結合ドメイン（右アーム）と、ＣＤ３３結合ドメイン（左アーム）と、ＣＤ１６に結合するＦｃドメインまたはその一部分とを含有する、多重特異性結合タンパク質の図である。
【００６５】
【図１９】ＮＫＧ２Ｄ結合ドメインまたはＣＤ３３結合ドメイン、及びＣＤ１６に結合するＦｃドメインまたはその一部分を含み、ドメインのいずれか一方がｓｃＦｖフォーマットであり得る、多重特異性結合タンパク質の図である。
【００６６】
【図２０】Ｔｒｉｏｍａｂの形態であるＴｒｉＮＫＥＴの図であり、これは、ＩｇＧ様の形状を維持する三機能性二重特異性抗体である。このキメラは、２つの親抗体に由来する２つの半抗体からなり、それぞれ１つの軽鎖及び１つの重鎖を含む。
【００６７】
【図２１】ＫｉＨ共通軽鎖（ＬＣ）の形態であるＴｒｉＮＫＥＴの図であり、これは、ノブ・イントゥー・ホール（ＫＩＨ）技術を伴う。ＫｉＨは、標的１及び標的２に結合する２つのＦａｂと、ヘテロ二量体化変異によって安定化させたＦｃとを含有する、ヘテロ二量体である。ＫｉＨフォーマットのＴｒｉＮＫＥＴは、標的１及び標的２に結合する２つのＦａｂを含み、２つの異なる重鎖と、両重鎖と対になる共通の軽鎖とを含有する、ヘテロ二量体コンストラクトであり得る。
【００６８】
【図２２】二重可変ドメイン免疫グロブリン（ＤＶＤ－Ｉｇ（商標））の形態であるＴｒｉＮＫＥＴの図であり、これは、柔軟な天然リンカーを介して２つのモノクローナル抗体の標的結合ドメインを組み合わせ、四価のＩｇＧ様分子を与えるものである。ＤＶＤ－Ｉｇ（商標）は、抗原２を標的とする可変ドメインが、抗原１を標的とするＦａｂの可変ドメインのＮ末端に融合されている、ホモ二量体コンストラクトであり、コンストラクトは、通常のＦｃを含有する。
【００６９】
【図２３】オルトゴナルＦａｂ界面（オルト－Ｆａｂ）の形態であるＴｒｉＮＫＥＴの図であり、これは、Ｆｃに融合された、標的１及び標的２に結合する２つのＦａｂを含有するヘテロ二量体コンストラクトである。ＬＣ－ＨＣの対合は、オルトゴナル界面によって保証される。ヘテロ二量体化は、Ｆｃ中の変異によって保証される。
【００７０】
【図２４】ツーインワンＩｇフォーマットのＴｒｉｎＫＥＴの図である。
【００７１】
【図２５】ＥＳの形態であるＴｒｉＮＫＥＴの図であり、これは、Ｆｃに融合された、標的１及び標的２に結合する２つの異なるＦａｂを含有する、ヘテロ二量体コンストラクト

である。ヘテロ二量体化は、Ｆｃ中の静電的ステアリング変異によって保証される。
【００７２】
【図２６】Ｆａｂアーム交換形態であるＴｒｉＮＫＥＴの図であり、これは、重鎖及び付属の軽鎖（半分子）を、別の分子の重鎖－軽鎖ペアと入れ替えることによって、ＦａｂアームをＸ換し、それにより、二重特異性抗体となる抗体である。Ｆａｂアーム交換形態（ｃＦａｅ）は、標的１及び標的２に結合する２つのＦａｂと、ヘテロ二量体化変異によって安定化させたＦｃとを含有する、ヘテロ二量体である。
【００７３】
【図２７】ＳＥＥＤボディの形態であるＴｒｉＮＫＥＴの図であり、これは、標的１及び標的２に結合する２つのＦａｂと、ヘテロ二量体化変異によって安定化させたＦｃとを含有する、ヘテロ二量体である。
【００７４】
【図２８】ＬｕＺ－Ｙの形態であるＴｒｉＮＫＥＴの図であり、これは、ロイシンジッパーを使用して、２つの異なるＨＣのヘテロ二量体化を誘導するものである。ＬｕＺ－Ｙの形態は、Ｆｃに融合された、標的１及び標的２に結合する２つの異なるｓｃＦａｂを含有する、ヘテロ二量体である。
【００７５】
【図２９】Ｃｏｖ－Ｘ－ボディの形態であるＴｒｉＮＫＥＴの図である。
【００７６】
【図３０】Ａ～Ｂは、κλボディの形態であるＴｒｉＮＫＥＴの図であり、これは、ヘテロ二量体化変異によって安定化されたＦｃに融合された２つの異なるＦａｂを含む、ヘテロ二量体コンストラクトであり、抗原１を標的とするＦａｂ１はカッパＬＣを含有し、抗原２を標的とする第２のＦａｂはラムダＬＣを含有する。Ａは、κλボディの一形態の例示的な図であり、Ｂは、別のκλボディの例示的な図である。
【００７７】
【図３１】Ｆｃに融合された、標的１に結合するＦａｂと、標的２に結合するｓｃＦａｂとを含む、Ｏａｓｃ－ＦａｂヘテロＸ量体コンストラクトである。ヘテロ二量体化は、Ｆｃ中の変異によって保証される。
【００７８】
【図３２】ＤｕｅｔＭａｂであり、これは、抗原１及び２に結合する２つの異なるＦａｂと、ヘテロ二量体化変異によって安定化されたＦｃとを含有する、ヘテロ二量体コンストラクトである。Ｆａｂ１及びＦａｂ２は、軽鎖（ＬＣ）と重鎖（ＨＣ）の正しい対合を保証する特異なＳ－Ｓ架橋を含有する。
【００７９】
【図３３】ＣｒｏｓｓｍＡｂであり、これは、ヘテロ二量体化によって安定化されたＦｃに融合された、標的１及び標的２に結合する２つの異なるＦａｂを含むヘテロ二量体コンストラクトである。ＣＬ及びＣＨ１ドメインと、ＶＨ及びＶＬドメインとが入れ替わっており、例えば、ＣＨ１がＶＬにインラインで融合され、ＣＬがＶＨにインラインで融合されている。
【００８０】
【図３４】Ｆｉｔ－Ｉｇであり、これは、抗原２に結合するＦａｂが、抗原１に結合するＦａｂのＨＣのＮ末端に融合されている、ホモ二量体コンストラクトである。コンストラクトは、野生型Ｆｃを含有する。
【００８１】
【図３５】ＥＬ４細胞上に発現された細胞表面ヒトＮＫＧ２Ｄに対するＡ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７及びＩ０７－Ｆ４０５Ｌ　ｍＡｂの結合を示すグラフである。
【００８２】
【図３６】Ａ～Ｂは、ＣＤ３３$^{+}$ヒトＡＭＬ細胞株Ｍｖ４－１１（Ａ）及びＭｏｌｍ－１３（Ｂ）に対するＡ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７及びＩ０７－Ｆ４０５Ｌ　ｍＡｂの結合を示すグラフである。

【００８３】
【図３７】Ａ～Ｂは、ＥＯＬ－１細胞（Ａ）及びＭｏｌｍ－１３細胞（Ｂ）とのインキュベーション後におけるＡ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７及びＩ０７－Ｆ４０５ＬｍＡｂの内在化を示すグラフである。
【００８４】
【図３８Ａ】Ａ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７及び抗ＣＤ３３モノクローナル抗体の存在下での休止期ヒトＮＫ細胞によるヒトＡＭＬ細胞Ｍｏｌｍ－１３の特異的溶解を示すグラフである。
【図３８Ｂ】Ａ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７及び抗ＣＤ３３モノクローナル抗体の存在下での休止期ヒトＮＫ細胞によるヒトＡＭＬ細胞ＥＯＬ－１の特異的溶解を示すグラフである。
【図３８Ｃ】Ａ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７及び抗ＣＤ３３モノクローナル抗体の存在下での休止期ヒトＮＫ細胞によるヒトＡＭＬ細胞ＴＨＰ－１の特異的溶解を示すグラフである。
【図３８Ｄ】Ａ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７及び抗ＣＤ３３モノクローナル抗体の存在下での休止期ヒトＮＫ細胞によるヒトＡＭＬ細胞ＴＨＰ－１の特異的溶解を示すグラフである。
【００８５】
【図３９】単離した初代ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞上のＣＤ３、ＣＤ８、ＮＫＧ２Ｄ、及びＣＤ１６の発現レベルを示す、一連のフローサイトグラムである。
【００８６】
【図４０】Ａ～Ｂは、Ａ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７、Ａ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｈ７６、非標的ＴｒｉＮＫＥＴ、またはＩ０７－Ｆ４０５Ｌ　ｍＡｂ（図中Ｉ０７と表記）の存在下での単離した初代ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞によるＭｏｌｍ－１３細胞の特異的溶解を示すグラフである。Ａの初代ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞は、ドナー１のＰＢＭＣから単離し、Ｂの初代ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞は、ドナー２のＰＢＭＣから単離した。点線は、ＴｒｉＮＫＥＴまたは抗体がない状態におけるＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞によるＭｏｌｍ－１３細胞の特異的溶解を示す。
【００８７】
【図４１】Ａ～Ｅは、ヒト全血中のＮＫ細胞（Ａ）、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞（Ｂ）、ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞（Ｃ）、Ｂ細胞（Ｄ）、及び単球（Ｅ）に対するＡ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７の結合を示すヒストグラムである。塗りつぶしのない点線は、Ａ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７の細胞への結合を表し、塗りつぶしのある実線は、ヒトＩｇＧ１アイソタイプコントロールの細胞への結合を表す。
【００８８】
【図４２】Ａ～Ｂは、単球上のＣＤ３３発現を示すグラフである。Ａは、４名の健康なドナー（濃い灰色）及びＭｏｌｍ－１３（薄い灰色）に由来する単球上のＣＤ３３発現を示す。下の５つの段は、抗ＣＤ３３抗体で染色した細胞試料からのシグナルであり、上の５つの段は、アイソタイプ抗体で染色した同試料からのシグナルである。Ｂは、同じドナーに由来する単球上のＣＤ３３発現であって、単球のネガティブセレクション前（薄い灰色）及び後（濃い灰色）のＣＤ３３発現を示す。
【００８９】
【図４３】Ａ～Ｂは、Ａ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７の存在下でのＡＭＬ細胞Ｍｏｌｍ－１３及びヒト初代単球に対するＮＫ細胞の長期的な細胞傷害性を示すグラフである。標的細胞の増殖を、Ａ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７またはＰＭＡ＋イオノマイシンの存在下におけるＮＫ細胞との共培養の時間に対してプロットした。Ａは、あるドナーのＮＫ細胞を使用した実験から得た結果を表し、Ｂは、異なるドナーのＮＫ細胞を使用した別の実験から得た結果を表す。
【００９０】
【図４４】ＣＤ３３結合ｓｃＦｖ、ＮＫＧ２Ｄ標的化Ｆａｂ、及びＣＤ１６に結合するヘ

テロ二量体化抗体定常ドメインを含有する、三重特異性抗体（ＴｒｉＮＫＥＴ）を示す。この抗体フォーマットは、本明細書中、Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴと呼ばれる。

【発明を実施するための形態】

【００９１】

本発明は、がん細胞上のＣＤ３３及びナチュラルキラー細胞上のＮＫＧ２Ｄ受容体及びＣＤ１６受容体に結合して、ナチュラルキラー細胞を活性化する多重特異性結合タンパク質、当該多重特異性結合タンパク質を含む医薬組成物、ならびにがんの治療を含む、当該多重特異性タンパク質及び医薬組成物を使用する治療法を提供する。本発明の様々な態様は、以下のセクションに記載されるが、ある特定のセクションに記載される本発明の態様は、いかなる特定のセクションにも限定されるものではない。

【００９２】

一態様において、本発明は、ヒトＣＤ３３及び／またはカニクイザル／アカゲザル（ｃｙｎｏ）ＣＤ３３の細胞外ドメイン上のエピトープに結合する抗原結合部位を含む、多重特異性結合タンパク質を提供する。一態様において、本発明は、ヒトＣＤ３３及び／またはカニクイザル／アカゲザル（ｃｙｎｏ）ＣＤ３３の細胞外ドメイン上の１つ以上の立体構造エピトープを認識及び結合する、抗原結合部位を提供する。一態様において、本発明は、ヒトＣＤ３３の細胞外ドメイン上の１つ以上の立体構造エピトープを認識及び結合するが、ｃｙｎｏ　ＣＤ３３の細胞外ドメイン上の１つ以上の立体構造エピトープは認識及び／または結合しない、抗原結合部位を提供する。一態様において、本発明は、Ｒ６９Ｇアレルのヒトｃｄ３３に結合する、抗原結合部位を提供する。一態様において、本発明は、野生型ヒトＣＤ３３に結合するが、Ｒ６９Ｇアレルのヒトｃｄ３３には結合しない、抗原結合部位を提供する。一態様において、本発明は、Ｒ６９を含むヒトＣＤ３３のエピトープに結合する、抗原結合部位を提供する。一態様において、本発明は、Ｓ１２８Ｎアレルのヒトｃｄ３３に結合する、抗原結合部位を提供する。一態様において、本発明は、野生型ヒトＣＤ３３に結合するが、Ｓ１２８Ｎアレルのヒトｃｄ３３には結合しない、抗原結合部位を提供する。一態様において、本発明は、Ｓ１２８を含むヒトＣＤ３３のエピトープに結合する、抗原結合部位を提供する。一態様において、本発明は、標的ＣＤ３３のグリコシル化プロファイルに関係なく、ヒトＣＤ３３及び／またはｃｙｎｏ　ＣＤ３３の細胞外ドメインに結合する重鎖可変ドメインを含む、抗原結合部位を提供する。

【００９３】

特定の実施形態において、本発明は、当該技術分野において知られている１つ以上の抗ＣＤ３３抗体が標的とするエピトープと比較して、エピトープがユニークであるような、ヒトＣＤ３３及び／またはｃｙｎｏ　ＣＤ３３の細胞外ドメインに結合する抗原結合部位を含む、多重特異性結合タンパク質を提供する。特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３及び／またはｃｙｎｏ　ＣＤ３３の細胞外ドメインに結合し、ヒトまたはカニクイザル／アカゲザル（ｃｙｎｏ）ＣＤ３３の交差反応性及び標的ＣＤ３３への高親和性結合を示す、抗原結合部位を提供する。

【００９４】

本発明の理解を容易にするために、いくつかの用語及び語句について、以下に定義する。

【００９５】

本明細書で使用される「ａ」及び「ａｎ」という用語は、「１つ以上」を意味し、文脈に不適切でない限り、複数形を含む。

【００９６】

本明細書で使用されるとき、「抗原結合部位」という用語は、抗原結合に関与する、免疫グロブリン分子の部分を指す。ヒト抗体において、抗原結合部位は、重鎖（「Ｈ」）及び軽鎖（「Ｌ」）のＮ末端可変（「Ｖ」）領域のアミノ酸残基によって形成される。重鎖及び軽鎖のＶ領域内にある高度に異なる３つのストレッチは、「超可変領域」と呼ばれ、「フレームワーク領域」または「ＦＲ」として知られる、より保存された隣接するストレッチの間に置かれている。したがって「ＦＲ」という用語は、免疫グロブリンの超可変領域の間に隣接している、自然にみられるアミノ酸配列を指す。ヒト抗体分子において、軽

鎖の３つの超可変領域及び重鎖の３つの超可変領域は、三次元空間で相関的に配置され、抗原結合表面を形成する。抗原結合表面は、結合抗原の三次元表面に対して相補的であり、重鎖及び軽鎖のそれぞれの３つの超可変領域は、「相補性決定領域」または「ＣＤＲ」と呼ばれる。ラクダ及び軟骨魚などの特定の動物では、抗原結合部位は、「単一ドメイン抗体」を提供する、単一の抗体鎖によって形成される。抗原結合部位は、インタクト抗体中、抗原結合表面を保持する抗体の抗原結合フラグメント中、またはペプチドリンカーを使用して重鎖可変ドメインと軽鎖可変ドメインを接続して単一のポリペプチドにしたｓｃＦｖなどの組み換えポリペプチド中に存在し得る。本明細書で開示される重鎖または軽鎖可変領域のアミノ酸位置は全てＫａｂａｔナンバリングに従ってナンバリングされる。

【００９７】

抗原結合部位のＣＤＲは、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２５２，６６０９－６６１６（１９７７）及びＫａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ ｐｒｏｔｅｉｎ ｏｆ ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ ｉｎｔｅｒｅｓｔ．（１９９１）、Ｃｈｏｔｈｉａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７（１９８７）、ならびにＭａｃＣａｌｌｕｍ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２６２：７３２－７４５（１９９６）に記載されている方法によって決定され得る。これらの定義に従って決定されるＣＤＲは、典型的に、互いに比較したとき、アミノ酸残基の重複またはサブセットを含む。特定の実施形態において、「ＣＤＲ」という用語は、ＭａｃＣａｌｌｕｍ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２６２：７３２－７４５（１９９６）及びＭａｒｔｉｎ Ａ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ Ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｖａｒｉａｂｌｅ Ｄｏｍａｉｎｓ，ｉｎ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，Ｋｏｎｔｅｒｍａｎｎ ａｎｄ Ｄｕｂｅｌ，ｅｄｓ．，Ｃｈａｐｔｅｒ ３１，ｐｐ．４２２－４３９，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｂｅｒｌｉｎ（２００１）によって定義されるＣＤＲである。特定の実施形態において、「ＣＤＲ」という用語は、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２５２，６６０９－６６１６（１９７７）及びＫａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ ｐｒｏｔｅｉｎ ｏｆ ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ ｉｎｔｅｒｅｓｔ．（１９９１）によって定義されるＣＤＲである。特定の実施形態において、抗体の重鎖ＣＤＲ及び軽鎖ＣＤＲは、異なる規則を使用して定義される。例えば、特定の実施形態において、重鎖ＣＤＲは、ＭａｃＣａｌｌｕｍ（上掲）に従って定義され、軽鎖ＣＤＲは、Ｋａｂａｔ（上掲）に従って定義される。ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３は、重鎖ＣＤＲを示し、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３は、軽鎖ＣＤＲを示す。

【００９８】

本明細書で使用されるとき、「対象」及び「患者」という用語は、本明細書に記載される方法及び組成物によって治療される生物を指す。そのような生物には、好ましくは、限定するものではないが、哺乳動物（例えば、ネズミ、サル、ウマ、ウシ、ブタ、イヌ科動物、ネコ科動物など）が含まれるが、より好ましくは、ヒトが含まれる。

【００９９】

本明細書で使用されるとき、「有効量」という用語は、有益な結果または所望の結果をもたらすのに十分な化合物（例えば、本発明の化合物）の量を指す。有効量は、１回以上の投与、適用または投与量で投与され得、特定の製剤または投与経路に限定されることを意図するものではない。本明細書で使用されるとき、「治療すること」という用語は、状態、疾患、障害などの改善をもたらす任意の効果、例えば、緩和、低減、調節、改善もしくは除去、またはその症状の改善を含む。

【０１００】

本明細書で使用されるとき、「医薬組成物」という用語は、活性薬剤と不活性担体または活性担体との組み合わせを指し、これにより、組成物は、ｉｎ ｖｉｖｏまたはｅｘ ｖｉｖｏにおける診察用途または治療用途に特に好適なものとなる。

【０１０１】

本明細書で使用されるとき、「薬学的に許容される担体」という用語は、リン酸緩衝生

理食塩水、水、エマルジョン（例えば、油／水または水／油エマルジョンなど）、及び様々な種類の湿潤剤などの標準的な薬学的担体のいずれかを指す。組成物はまた、安定剤及び保存剤を含み得る。担体、安定剤及びアジュバントの例については、例えば、Ｍａｒｔｉｎ，Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１５ｔｈ Ｅｄ．，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌ．Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡ［１９７５］を参照されたい。

【０１０２】

本明細書で使用されるとき、「薬学的に許容される塩」という用語は、対象に投与すると、本発明の化合物またはその活性代謝産物もしくは残基をもたらすことができる、本発明の化合物の任意の薬学的に許容される塩（例えば、酸または塩基）を指す。当業者に知られているように、本発明の化合物の「塩」は、無機酸または有機酸及び塩基から誘導され得る。例示的な酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエン－ｐ－スルホン酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン－２－スルホン酸、ベンゼンスルホン酸などが挙げられるが、これらに限定されない。シュウ酸などの他の酸は、それ自体は薬学的に許容されるものではないが、本発明の化合物及びその薬学的に許容される酸付加塩を得る際の中間体として有用な塩の調製に採用され得る。

【０１０３】

例示的な塩基としては、アルカリ金属（例えば、ナトリウム）の水酸化物、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）の水酸化物、アンモニア、及び式NW_4^+の化合物（式中、Ｗは、Ｃ１～４アルキルである）などが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１０４】

例示的な塩としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸水素塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、フルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パルモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸、トシル酸塩、ウンデカン酸塩などが挙げられるが、これらに限定されない。塩の他の例は、Na^+、NH_4^+、及びNW_4^+（式中、Ｗは、Ｃ１～４アルキル基である）などの好適なカチオンと配合された本発明の化合物のアニオンが挙げられる。

【０１０５】

治療用途の場合、本発明の化合物の塩は、薬学的に許容されるものとして企図される。しかしながら、薬学的に許容されない酸及び塩基の塩も、例えば、薬学的に許容される化合物の調製または精製において、使用が認められ得る。

【０１０６】

説明全体を通して、組成物が特定の構成成分を有する、包含する、もしくは含むものとして記載される場合、またはプロセス及び方法が特定の工程を有する、包含する、もしくは含むものとして記載される場合、列挙される構成成分から本質的になるか、またはそれらからなる本発明の組成物が存在し、列挙される処理工程から本質的になるか、またはそれらからなる本発明によるプロセス及び方法が存在することが更に企図される。

【０１０７】

一般的事項として、パーセンテージを明記する組成物は、特に指定がない限り、重量による。更に、変数が定義を伴わない場合には、当該変数の以前の定義が優先される。

【０１０８】

本発明の様々な特徴及び態様は、以下でより詳細に論じられる。

【０１０９】

Ｉ．抗原結合部位

特定の実施形態において、本発明は、配列番号１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインと、配列番号２に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインとを含む、抗原結合部位を提供する。特定の実施形態において、配列番号１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号２１のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号２２のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号２３のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号４３４のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号２２のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号４３５のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号２４のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号２５のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号２６のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。

【０１１０】

特定の実施形態において、本発明は、配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインと、配列番号４に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインとを含む、抗原結合部位を提供する。特定の実施形態において、配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号２７のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号２８のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号２９のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号１８１のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号２８のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号４３６のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号３０のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３１のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号３２のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。

【０１１１】

特定の実施形態において、本発明は、配列番号５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメイン

と、配列番号６に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインとを含む、抗原結合部位を提供する。特定の実施形態において、配列番号５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号３３のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３４のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号３５のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号１８３のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３４のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号１８４のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号３６のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３７のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号３８のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号３６のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号１８５のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号３８のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、抗原結合部位は、配列番号１８８に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態において、抗原結合部位は、配列番号１８８に対して少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態において、抗原結合部位は、配列番号１８８に対して少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態において、抗原結合部位は、配列番号１８８のアミノ酸配列を含む。

【０１１２】

特定の実施形態において、本発明は、配列番号７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインと、配列番号８に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインとを含む、抗原結合部位を提供する。特定の実施形態において、配列番号７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号３９のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号４０のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号４１のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号４３７のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号４０のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号４３８のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、

９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号４２のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号４３のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号４４のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。

【０１１３】

特定の実施形態において、本発明は、配列番号９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインと、配列番号１０に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインとを含む、抗原結合部位を提供する。特定の実施形態において、配列番号９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号４５のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号４６のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号４７のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号１８１のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号４６のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号１８２のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号１０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号４８のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号４９のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号５０のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、抗原結合部位は、配列番号１９８に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態において、抗原結合部位は、配列番号１９８に対して少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態において、抗原結合部位は、配列番号１９８に対して少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態において、抗原結合部位は、配列番号１９８のアミノ酸配列を含む。

【０１１４】

特定の実施形態において、本発明は、配列番号１１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインと、配列番号１２に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインとを含む、抗原結合部位を提供する。特定の実施形態において、配列番号１１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号５１のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号５２のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号５３のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号１１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号１８１のアミノ酸配列によって表される

ＣＤＲ１配列と、配列番号５２のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号４３９のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号１２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号５４のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号５５のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号５６のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。

【０１１５】

特定の実施形態において、本発明は、配列番号１３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインと、配列番号１４に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインとを含む、抗原結合部位を提供する。特定の実施形態において、配列番号１３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号５７のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号５８のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号５９のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号１３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号４４０のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号５８のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号４４１のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号１４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号６０のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号６１のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号６２のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。

【０１１６】

特定の実施形態において、本発明は、配列番号１５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインと、配列番号１６に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインとを含む、抗原結合部位を提供する。特定の実施形態において、配列番号１５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号６３のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号６４のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号６５のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号１５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号４４２のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号６４のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号４４３のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態におい

て、配列番号１６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号６６のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号６７のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号６８のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。

【０１１７】

特定の実施形態において、本発明は、配列番号１７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインと、配列番号１８に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインとを含む、抗原結合部位を提供する。特定の実施形態において、配列番号１７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号６９のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号７０のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号７１のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号１７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号１８１のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号７０のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号４４４のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号１８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号７２のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号７３のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号７４のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。

【０１１８】

特定の実施形態において、本発明は、配列番号１９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインと、配列番号２０に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインとを含む、抗原結合部位を提供する。特定の実施形態において、配列番号１９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号７５のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号７６のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号７７のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号１９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号４４５のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号７６のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号４４６のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号２０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％

）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号７８のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号７９のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号８０のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。

【０１１９】

特定の実施形態において、本発明は、配列番号２６６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインと、配列番号２６７に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインとを含む、抗原結合部位を提供する。特定の実施形態において、配列番号２６６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号３０４のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３０５のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号３０６のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号２６６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号５２８のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３０５のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号５２９のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号２６７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号３０７のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３０８のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号３０９のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。

【０１２０】

特定の実施形態において、本発明は、配列番号２６８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインと、配列番号２６９に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインとを含む、抗原結合部位を提供する。特定の実施形態において、配列番号２６８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号３１０のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３１１のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号３１２のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号２６８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号５３０のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３１１のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号５３１のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号２６９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号３１３のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３

１４のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号３１５のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。

【０１２１】

特定の実施形態において、本発明は、配列番号２７０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインと、配列番号２７１に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインとを含む、抗原結合部位を提供する。特定の実施形態において、配列番号２７０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号３１６のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３１７のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号３１８のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号２７０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号５３２のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３１７のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号５３３のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号２７１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号３１９のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３２０のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号３２１のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。

【０１２２】

特定の実施形態において、本発明は、配列番号２７２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインと、配列番号２７３に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインとを含む、抗原結合部位を提供する。特定の実施形態において、配列番号２７２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号３２２のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３２３のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号３２４のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号２７２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号５３４のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３２３のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号５３５のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号２７３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号３２５のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３２６のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号３２７のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。

【０１２３】
特定の実施形態において、本発明は、配列番号２７４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインと、配列番号２７５に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインとを含む、抗原結合部位を提供する。特定の実施形態において、配列番号２７４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号３２８のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３２９のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号３３０のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号２７４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号５３６のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３２９のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号５３７のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号２７５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号３３１のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３３２のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号３３３のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。

【０１２４】
特定の実施形態において、本発明は、配列番号２７６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインと、配列番号２７７に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインとを含む、抗原結合部位を提供する。特定の実施形態において、配列番号２７６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号３３４のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３３５のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号３３６のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号２７６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号５３８のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３３５のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号５３９のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号２７７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号３３７のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３３８のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号３３９のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。

【０１２５】
特定の実施形態において、本発明は、配列番号２７８のアミノ酸配列に対して少なくと

も９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインと、配列番号２７９に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインとを含む、抗原結合部位を提供する。特定の実施形態において、配列番号２７８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号３４０のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３４１のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号３４２のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号２７８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号５４０のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３４１のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号５４１のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号２７９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号３４３のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３４４のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号３４５のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。

【０１２６】

特定の実施形態において、本発明は、配列番号２８０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインと、配列番号２８１に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインとを含む、抗原結合部位を提供する。特定の実施形態において、配列番号２８０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号３４６のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３４７のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号３４８のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号２８０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号５４２のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３４７のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号５４３のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号２８１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号３４９のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３５０のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号３５１のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。

【０１２７】

特定の実施形態において、本発明は、配列番号２８２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメ

インと、配列番号２８３に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインとを含む、抗原結合部位を提供する。特定の実施形態において、配列番号２８２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号３５２のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３５３のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号３５４のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号２８２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号５４４のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３５３のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号５４５のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号２８３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号３５５のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３５６のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号３５７のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。

【０１２８】

特定の実施形態において、本発明は、配列番号２８４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインと、配列番号２８５に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインとを含む、抗原結合部位を提供する。特定の実施形態において、配列番号２８４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号３５８のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３５９のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号３６０のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号２８４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号５４６のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３５９のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号５４７のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号２８５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号３６１のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３６２のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号３６３のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。

【０１２９】

特定の実施形態において、本発明は、配列番号２８６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインと、配列番号２８７に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一で

あるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインとを含む、抗原結合部位を提供する。特定の実施形態において、配列番号２８６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号３６４のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３６５のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号３６６のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号２８６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号５４８のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３６５のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号５４９のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号２８７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号３６７のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３６８のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号３６９のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。

【０１３０】

特定の実施形態において、本発明は、配列番号２８８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインと、配列番号２８９に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインとを含む、抗原結合部位を提供する。特定の実施形態において、配列番号２８８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号３７０のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３７１のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号３７２のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号２８８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号５５０のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３７１のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号５５１のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号２８９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号３７３のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３７４のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号３７５のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。

【０１３１】

特定の実施形態において、本発明は、配列番号２９０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインと、配列番号２９１に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインとを含む、抗原結合部位を提供する。特定の実施形態において、配列番号２９０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば

、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号３７６のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３７７のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号３７８のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号２９０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号５５２のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３７７のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号５５３のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号２９１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号３７９のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３８０のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号３８１のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。

【０１３２】

特定の実施形態において、本発明は、配列番号２９２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインと、配列番号２９３に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインとを含む、抗原結合部位を提供する。特定の実施形態において、配列番号２９２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号３８２のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３８３のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号３８４のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号２９２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号５５４のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３８３のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号５５５のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号２９３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号３８５のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３８６のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号３８７のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。

【０１３３】

特定の実施形態において、本発明は、配列番号２９４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインと、配列番号２９５に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインとを含む、抗原結合部位を提供する。特定の実施形態において、配列番号２９４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結

合部位は、配列番号３８８のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３８９のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号３９０のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号２９４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号５５６のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３８９のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号５５７のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号２９５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号３９１のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３９２のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号３９３のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。

【０１３４】

特定の実施形態において、本発明は、配列番号２９６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインと、配列番号２９７に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインとを含む、抗原結合部位を提供する。特定の実施形態において、配列番号２９６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号３９４のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３９５のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号３９６のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号２９６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号５５８のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３９５のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号５５９のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号２９７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号３９７のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号３９８のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号３９９のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。

【０１３５】

特定の実施形態において、本発明は、配列番号２９８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインと、配列番号２９９に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインとを含む、抗原結合部位を提供する。特定の実施形態において、配列番号２９８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号４００のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号４０１のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号４０２のアミノ酸配列に

よって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号２９８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号５６０のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号４０１のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号５６１のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号２９９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号４０３のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号４０４のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号４０５のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。

【０１３６】

特定の実施形態において、本発明は、配列番号３００のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインと、配列番号３０１に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインとを含む、抗原結合部位を提供する。特定の実施形態において、配列番号３００のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号４０６のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号４０７のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号４０８のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号３００のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号５６２のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号４０７のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号５６３のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号３０１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号４０９のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号４１０のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号４１１のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。

【０１３７】

特定の実施形態において、本発明は、配列番号３０２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインと、配列番号３０３に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインとを含む、抗原結合部位を提供する。特定の実施形態において、配列番号３０２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号４１２のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号４１３のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号４１４のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号３０２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４

％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号５６４のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号４１３のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号５６５のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。特定の実施形態において、配列番号３０３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメインを含む抗原結合部位は、配列番号４１５のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ１配列と、配列番号４１６のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ２配列と、配列番号４１７のアミノ酸配列によって表されるＣＤＲ３配列とを含む。

【０１３８】

前述の実施形態のそれぞれにおいて、ＣＤ３３に一緒に結合する免疫グロブリン重鎖可変領域配列及び／または軽鎖可変領域配列は、重鎖及び／または軽鎖可変領域のフレームワーク領域に、ＣＤ３３への結合能力に著しい影響を与えることのないアミノ酸の変更（例えば、少なくとも１、２、３、４、５、または１０個のアミノ酸の置換、欠失、または付加）を含有し得ることが本明細書で企図される。

【０１３９】

表１は、組み合わせで（Ｆａｂフラグメントまたは一本鎖可変フラグメント（ｓｃＦｖ）のいずれかとして）ＣＤ３３に結合することができる、重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインのペプチド配列を列挙するものである。特に指示がない限り、表１に記載されるＣＤＲ配列は、Ｋａｂａｔに従って決定される。ＣＤ３３結合ドメインは、ＣＤ３３に対する結合親和性が異なり得る。表１はまた、ＣＤ３３に結合する重鎖及び軽鎖可変ドメインのｓｃＦｖ形態を列挙している。表１に列挙される例示的な核酸配列は、列挙される対応するペプチド配列に由来するものであり、ＥＭＢＬ－ＥＢＩのＰｒｏｔｅｉｎ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ｂａｃｋ－ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎプログラムを使用して生成されたものである。

【表１】

表１	ＶＨ	ＶＬ
ＡＤＩ－１０１５９［Ａｂ１］（Ｇ５９）	ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＳＹＧＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＮＩＫＱＤＧＳＥＫＹＹＶＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＮＳＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＧＰＹＹＤＳＳＧＹＦＶＹＹＧＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ［配列番号１］ＣＤＲ１：ＦＴＦＳＳＹＧＭＳ［配列番号２１］（非Ｋａｂａｔ）またはＳＹＧＭＳ［配列番号４３４］ＣＤＲ２：ＮＩＫＱＤＧＳＥＫＹＹＶＤＳＶＫＧ［配列番号２２］ＣＤＲ３：ＡＲＥＧＧＰＹＹＤＳＳＧＹＦＶＹＹＧＭＤＶ［配列番号２３］（非Ｋａｂａｔ）またはＥＧＧＰＹＹＤＳＳＧＹＦＶＹＹＧＭＤＶ［配列番号４３５］	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＳＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＥＳＦＰＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号２］ＣＤＲ１：ＲＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡ［配列番号２４］ＣＤＲ２：ＤＡＳＳＬＥＳ［配列番号２５］ＣＤＲ３：ＱＱＹＥＳＦＰＴ［配列番号２６］

表１	ＶＨ	ＶＬ
Ａｂ１のｓｃＦｖ	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLI YDASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYESFPTF GCGTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**EVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKCLEWVANIKQDGSEKYYV DSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYYDSS GYFVYYGMDVWGQGTTVTVSS［配列番号206］ EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKCLE WVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCAREGGPYYDSSGYFVYYGMDVWGQGTTVTVSS**GGGGSGGG GSGGGGSGGGGS**DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLA WYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDD FATYYCQQYESFPTFGCGTKVEIK［配列番号207］	
Ａｂ１　ｓｃＦｖの例示的なヌクレオチド配列	ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＡＧＣＡＣＣＣ ＴＧＡＧＣＧＣＣＡＧＣＧＴＧＧＧＣＧＡＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴ ＣＡＣＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＣＡＧＡＧＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣ ＴＧＧＣＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＡ ＡＧＧＣＣＣＣＣＣＡＡＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＡＣＧＣＣＡＧ ＣＡＧＣＣＴＧＧＡＧＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＧＧＴＴＣ ＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣＧＡＧＴＴＣＡＣＣＣ ＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣＣＧＡＣＧＡＣＴＴ ＣＧＣＣＡＣＣＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＴＡＣＧＡＧＡＧＣ ＴＴＣＣＣＣＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧ ＡＧＡＴＣＡＡＧＧＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧ ＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣ ＧＧＣＡＧＣＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＡＧＣＧＧＣＧ ＧＣＧＧＣＣＴＧＧＴＧＣＡＧＣＣＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧ ＧＣＴＧＡＧＣＴＧＣＧＣＣＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＴＣＡＣＣＴＴＣ ＡＧＣＡＧＣＴＡＣＧＧＣＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴＧＡＧＧＣＡＧＧ ＣＣＣＣＣＧＧＣＡＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＧＧＣＣＡＡ ＣＡＴＣＡＡＧＣＡＧＧＡＣＧＧＣＡＧＣＧＡＧＡＡＧＴＡＣＴＡＣ ＧＴＧＧＡＣＡＧＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣＡＧＧＴＴＣＡＣＣＡＴＣＡ ＧＣＡＧＧＧＡＣＡＡＣＧＣＣＡＡＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＴＡＣＣＴ ＧＣＡＧＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＣ ＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＡＧＧＧＣＧＧＣＣ ＣＣＴＡＣＴＡＣＧＡＣＡＧＣＡＧＣＧＧＣＴＡＣＴＴＣＧＴＧＴＡ ＣＴＡＣＧＧＣＡＴＧＧＡＣＧＴＧＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＣ ＡＣＣＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣ［配列番号２４６］ ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＣ ＴＧＧＴＧＣＡＧＣＣＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＣＴＧＡＧ ＣＴＧＣＧＣＣＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＴＣＡＣＣＴＴＣＡＧＣＡＧＣ ＴＡＣＧＧＣＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴＧＡＧＧＣＡＧＧＣＣＣＣＣＧ ＧＣＡＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＧＧＣＣＡＡＣＡＴＣＡＡ	

10 20 30 40 50

表１	ＶＨ	ＶＬ
	ＧＣＡＧＧＡＣＧＧＣＡＧＣＧＡＧＡＡＧＴＡＣＴＡＣＧＴＧＧＡＣ ＡＧＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣＡＧＧＴＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＧＧ ＡＣＡＡＣＧＣＣＡＡＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＴＡＣＣＴＧＣＡＧＡＴ ＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧ ＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＡＧＧＧＣＧＧＣＣＣＣＴＡＣＴ ＡＣＧＡＣＡＧＣＡＧＣＧＧＣＴＡＣＴＴＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＧＧ ＣＡＴＧＧＡＣＧＴＧＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＣＡＣＣＧＴＧ ＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧ ＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧ ＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣ ＣＣＣＡＧＣＡＣＣＣＴＧＡＧＣＧＣＣＡＧＣＧＴＧＧＧＣＧＡＣＡ ＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴＣＡＣＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＣＡＧＡＧ ＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＴＧＧＣＴＧＧＧＣＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧ ＡＡＧＣＣＣＧＧＣＡＡＧＧＣＣＣＣＣＡＡＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴ ＡＣＧＡＣＧＣＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＧＡＧＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＣ ＣＡＧＣＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣ ＧＡＧＴＴＣＡＣＣＣＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣ ＣＣＧＡＣＧＡＣＴＴＣＧＣＣＡＣＣＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡ ＧＴＡＣＧＡＧＡＧＣＴＴＣＣＣＣＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣ ＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧ［配列番号２４７］	
ＡＤＩ－１０１７７［Ａｂ２］	ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＳＹＷＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＮＩＫＱＤＧＳＥＫＹＹＶＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＮＳＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＰＬＮＡＧＥＬＤＶＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳ［配列番号３］ ＣＤＲ１：ＦＴＦＳＳＹＷＭＳ［配列番号２７］（非Ｋａｂａｔ）またはＳＹＷＭＳ［配列番号１８１］ ＣＤＲ２：ＮＩＫＱＤＧＳＥＫＹＹＶＤＳＶＫＧ［配列番号２８］ ＣＤＲ３：ＡＲＰＬＮＡＧＥＬＤＶ［配列番号２９］（非Ｋａｂａｔ）またはＰＬＮＡＧＥＬＤＶ［配列番号４３６］	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＥＡＳＳＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＬＥＳＹＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号４］ ＣＤＲ１：ＲＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡ［配列番号３０］ ＣＤＲ２：ＥＡＳＳＬＥＳ［配列番号３１］ ＣＤＲ３：ＱＱＬＥＳＹＰＬＴ［配列番号３２］

表１	ＶＨ	ＶＬ
Ａｂ２のｓｃＦｖ	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLI YEASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQLESYPLT FGCGTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**EVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKCLEWVANIKQDGSEKY YVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGEL DVWGQGTMVTVSS [配列番号208] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKCLE WVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCARPLNAGELDVWGQGTMVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGG GGS**DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYEASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQLES YPLTFGCGTKVEIK [配列番号209]	
Ａｂ２　ｓｃＦｖの例示的なヌクレオチド配列	ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＡＧＣＡＣＣＣ ＴＧＡＧＣＧＣＣＡＧＣＧＴＧＧＧＣＧＡＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴ ＣＡＣＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＣＡＧＡＧＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣ ＴＧＧＣＴＧＧＧＣＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＡ ＡＧＧＣＣＣＣＣＡＡＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＡＧＧＣＣＡＧ ＣＡＧＣＣＴＧＧＡＧＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＧＧＴＴＣ ＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣＧＡＧＴＴＣＡＣＣＣ ＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣＣＧＡＣＧＡＣＴＴ ＣＧＣＣＡＣＣＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＣＴＧＧＡＧＡＧＣ ＴＡＣＣＣＣＣＴＧＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧ ＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧＧＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧ ＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣ ＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＡＧＣＧ ＧＣＧＧＣＧＧＣＣＴＧＧＴＧＣＡＧＣＣＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＣＴ ＧＡＧＧＣＴＧＡＧＣＴＧＣＧＣＣＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＴＣＡＣＣ ＴＴＣＡＧＣＡＧＣＴＡＣＴＧＧＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴＧＡＧＧＣ ＡＧＧＣＣＣＣＣＧＧＣＡＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＧＧＣ ＣＡＡＣＡＴＣＡＡＧＣＡＧＧＡＣＧＧＣＡＧＣＧＡＧＡＡＧＴＡＣ ＴＡＣＧＴＧＧＡＣＡＧＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣＡＧＧＴＴＣＡＣＣＡ ＴＣＡＧＣＡＧＧＧＡＣＡＡＣＧＣＣＡＡＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＴＡ ＣＣＴＧＣＡＧＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＣＣＧＡＧＧＡＣ ＡＣＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＣＣＣＣＴＧＡ ＡＣＧＣＣＧＧＣＧＡＧＣＴＧＧＡＣＧＴＧＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧ ＣＡＣＣＡＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣ［配列番号２４８］ ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＣ ＴＧＧＴＧＣＡＧＣＣＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＣＴＧＡＧ ＣＴＧＣＧＣＣＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＴＣＡＣＣＴＴＣＡＧＣＡＧＣ ＴＡＣＴＧＧＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴＧＡＧＧＣＡＧＧＣＣＣＣＣＧ ＧＣＡＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＧＧＣＣＡＡＣＡＴＣＡＡ ＧＣＡＧＧＡＣＧＧＣＡＧＣＧＡＧＡＡＧＴＡＣＴＡＣＧＴＧＧＡＣ	

表１	ＶＨ	ＶＬ
	ＡＧＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣＡＧＧＴＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＧＧ ＡＣＡＡＣＧＣＣＡＡＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＴＡＣＣＴＧＣＡＧＡＴ ＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧ ＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＣＣＣＣＴＧＡＡＣＧＣＣＧＧＣＧ ＡＧＣＴＧＧＡＣＧＴＧＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＣＡＴＧＧＴ ＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣ ＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧ ＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧ ＣＣＣＣＡＧＣＡＣＣＣＴＧＡＧＣＧＣＣＡＧＣＧＴＧＧＧＣＧＡＣ ＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴＣＡＣＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＣＡＧＡ ＧＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＴＧＧＣＴＧＧＧＣＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡ ＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＡＡＧＧＣＣＣＣＣＡＡＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣ ＴＡＣＧＡＧＧＣＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＧＡＧＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣ ＣＣＡＧＣＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣ ＣＧＡＧＴＴＣＡＣＣＣＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧ ＣＣＣＧＡＣＧＡＣＴＴＣＧＣＣＡＣＣＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣ ＡＧＣＴＧＧＡＧＡＧＣＴＡＣＣＣＣＣＴＧＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧ ＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧ［配列番号２４９］	
ＡＤＩ－１１７７６［Ａｂ３］（Ｈ７６）	ＥＶＱＬＬＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧ ＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳ ＫＹＴＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬ ＥＷＶＳＡＩＶＧＳＧＥＳＴＹＦ ＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳ ＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤ ＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＧＰＹＹＤ ＳＳＧＹＦＶＹＹＧＭＤＶＷＧＱ ＧＴＴＶＴＶＳＳ［配列番号５］ ＣＤＲ１：ＦＴＦＳＫＹＴＭＳ［配列番号３３］（非Ｋａｂａｔ）またはＫＹＴＭＳ［配列番号１８３］ ＣＤＲ２：ＡＩＶＧＳＧＥＳＴＹＦＡＤＳＶＫＧ［配列番号３４］ ＣＤＲ３：ＡＲＥＧＧＰＹＹＤＳＳＧＹＦＶＹＹＧＭＤＶ［配列番号３５］（非Ｋａｂａｔ）またはＥＧＧＰＹＹＤＳＳＧＹＦＶＹＹＧＭＤＶ［配列番号１８４］	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＫＡＳＳＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＤＬＰＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号６］ ＣＤＲ１：ＲＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡ［配列番号３６］ ＣＤＲ２：ＫＡＳＳＬＥＳ［配列番号３７］またはＫＡＳＳＬＥ［配列番号１８５］（非Ｋａｂａｔ） ＣＤＲ３：ＱＱＹＤＤＬＰＴ［配列番号３８］

表１	ＶＨ	ＶＬ
Ａｂ３のｓｃＦｖ	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYDDLPTFG**C**GTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSKYTMSWVRQAPGK**C**LEWVSAIVGSGESTYFADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYYDSSGYFVYYGMDVWGQGTTVTVSS [配列番号198] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSKYTMSWVRQAPGK**C**LEWVSAIVGSGESTYFADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYYDSSGYFVYYGMDVWGQGTTVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYDDLPTFG**C**GTKVEIK [配列番号210]	
Ａｂ３　ｓｃＦｖの例示的なヌクレオチド配列	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCACCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCAGCAGCTGGCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACAAGGCCAGCAGCCTGGAGAGCGGCGTGCCCAGCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAGTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACGACGACCTGCCCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAGGGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCGGCAGCGAGGTGCAGCTGCTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAAGTACACCATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTGCCTGGAGTGGGTGAGCGCCATCGTGGGCAGCGGCGAGAGCACCTACTTCGCCGACAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGGAGGGGCGGCCCCTACTACGACAGCAGCGGCTACTTCGTGTACTACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGC［配列番号２５０］ GAGGTGCAGCTGCTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAAGTACACCATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGG	

表１	ＶＨ	ＶＬ
	ＧＣＡＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＧＡＧＣＧＣＣＡＴＣＧＴ ＧＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＡＧＡＧＣＡＣＣＴＡＣＴＴＣＧＣＣＧＡＣ ＡＧＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣＡＧＧＴＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＧＧ ＡＣＡＡＣＡＧＣＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＴＧＴＡＣＣＴＧＣＡＧＡＴ ＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧ ＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＡＧＧＧＣＧＧＣＣＣＣＴＡＣＴ ＡＣＧＡＣＡＧＣＡＧＣＧＧＣＴＡＣＴＴＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＧＧ ＣＡＴＧＧＡＣＧＴＧＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＣＡＣＣＧＴＧ ＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧ ＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧ ＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣ ＣＣＣＡＧＣＡＣＣＣＴＧＡＧＣＧＣＣＡＧＣＧＴＧＧＧＣＧＡＣＡ ＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴＣＡＣＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＣＡＧＡＧ ＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＴＧＧＣＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧ ＡＡＧＣＣＣＧＧＣＡＡＧＧＣＣＣＣＣＡＡＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴ ＡＣＡＡＧＧＣＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＧＡＧＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＣ ＣＡＧＣＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣ ＧＡＧＴＴＣＡＣＣＣＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣ ＣＣＧＡＣＧＡＣＴＴＣＧＣＣＡＣＣＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡ ＧＴＡＣＧＡＣＧＡＣＣＴＧＣＣＣＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣ ＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧ［配列番号２５１］	
ＡＤＩ－１１８０１［Ａｂ４］	ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧ ＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＳ ＤＹＹＭＨＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬ ＥＷＭＧＭＩＮＰＳＷＧＳＴＳＹ ＡＱＫＦＱＧＲＶＴＭＴＲＤＴＳ ＴＳＴＶＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤ ＴＡＶＹＹＣＡＲＥＡＡＤＧＦＶ ＧＥＲＹＦＤＬＷＧＲＧＴＬＶＴ ＶＳＳ［配列番号７］ ＣＤＲ１：ＹＴＦＳＤＹＹＭＨ［配列番号３９］（非Ｋａｂａｔ）またはＤＹＹＭＨ［配列番号４３７］ ＣＤＲ２：ＭＩＮＰＳＷＧＳＴＳＹＡＱＫＦＱＧ［配列番号４０］ ＣＤＲ３：ＡＲＥＡＡＤＧＦＶＧＥＲＹＦＤＬ［配列番号４１］（非Ｋａｂａｔ）またはＥＡＡＤＧＦＶＧＥＲＹＦＤＬ［配列番号４３８］	ＤＩＶＭＴＱＳＰＬＳＬＰＶＴＰＧＥＰＡＳＩＳＣＲＳＳＱＳＬＬＹＳＮＧＹＮＹＬＤＷＹＬＱＫＰＧＱＳＰＱＬＬＩＹＬＧＳＮＲＡＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＶＧＶＹＹＣＭＱＤＶＡＬＰＩＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号８］ ＣＤＲ１：ＲＳＳＱＳＬＬＹＳＮＧＹＮＹＬＤ［配列番号４２］ ＣＤＲ２：ＬＧＳＮＲＡＳ［配列番号４３］ ＣＤＲ３：ＭＱＤＶＡＬＰＩＴ［配列番号４４］

表１	ＶＨ	ＶＬ
Ａｂ４のｓｃＦｖ	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQS PQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQ DVALPITFG**C**GTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**QVQLVQSG AEVKKPGASVKVSCKASGYTFSDYYMHWVRQAPGQ**C**LEWMGMIN PSWGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR EAADGFVGERYFDLWGRGTLVTVSS [配列番号211] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSDYYMHWVRQAPGQ**C**L EWMGMINPSWGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDT AVYYCAREAADGFVGERYFDLWGRGTLVTVSS**GGGGSGGGGSGG GGSGGGGS**DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYLD WYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCMQDVALPITFG**C**GTKVEIK [配列番号212]	
Ａｂ４　ｓｃＦｖの例示的なヌクレオチド配列	ＧＡＣＡＴＣＧＴＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＴＧＡＧＣＣ ＴＧＣＣＣＧＴＧＡＣＣＣＣＣＧＧＣＧＡＧＣＣＣＧＣＣＡＧＣＡＴ ＣＡＧＣＴＧＣＡＧＧＡＧＣＡＧＣＣＡＧＡＧＣＣＴＧＣＴＧＴＡＣ ＡＧＣＡＡＣＧＧＣＴＡＣＡＡＣＴＡＣＣＴＧＧＡＣＴＧＧＴＡＣＣ ＴＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＣＡＧＣＴＧＣＴ ＧＡＴＣＴＡＣＣＴＧＧＧＣＡＧＣＡＡＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＧＧＣ ＧＴＧＣＣＣＧＡＣＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧ ＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣＴＧＡＡＧＡＴＣＡＧＣＡＧＧＧＴ ＧＧＡＧＧＣＣＧＡＧＧＡＣＧＴＧＧＧＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣ ＡＴＧＣＡＧＧＡＣＧＴＧＧＣＣＣＴＧＣＣＣＡＴＣＡＣＣＴＴＣＧ ＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧＧＧＣＧＧ ＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣ ＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＣＧＧＣＡＧＣＣＡＧＧＴＧＣ ＡＧＣＴＧＧＴＧＣＡＧＡＧＣＧＧＣＧＣＣＧＡＧＧＴＧＡＡＧＡＡ ＧＣＣＣＧＧＣＧＣＣＡＧＣＧＴＧＡＡＧＧＴＧＡＧＣＴＧＣＡＡＧ ＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＡＣＡＣＣＴＴＣＡＧＣＧＡＣＴＡＣＴＡＣＡ ＴＧＣＡＣＴＧＧＧＴＧＡＧＧＣＡＧＧＣＣＣＣＣＧＧＣＣＡＧＴＧ ＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＧＧＧＣＡＴＧＡＴＣＡＡＣＣＣＣＡＧＣ ＴＧＧＧＧＣＡＧＣＡＣＣＡＧＣＴＡＣＧＣＣＣＡＧＡＡＧＴＴＣＣ ＡＧＧＧＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴＧＡＣＣＡＧＧＧＡＣＡＣＣＡＧ ＣＡＣＣＡＧＣＡＣＣＧＴＧＴＡＣＡＴＧＧＡＧＣＴＧＡＧＣＡＧＣ ＣＴＧＡＧＧＡＧＣＧＡＧＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴ ＧＣＧＣＣＡＧＧＧＡＧＧＣＣＧＣＣＧＡＣＧＧＣＴＴＣＧＴＧＧＧ ＣＧＡＧＡＧＧＴＡＣＴＴＣＧＡＣＣＴＧＴＧＧＧＧＣＡＧＧＧＧＣ ＡＣＣＣＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣ［配列番号２５２］ ＣＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＣＡＧＡＧＣＧＧＣＧＣＣＧＡＧＧ ＴＧＡＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＧＣＣＡＧＣＧＴＧＡＡＧＧＴＧＡＧ ＣＴＧＣＡＡＧＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＡＣＡＣＣＴＴＣＡＧＣＧＡＣ ＴＡＣＴＡＣＡＴＧＣＡＣＴＧＧＧＴＧＡＧＧＣＡＧＧＣＣＣＣＣＧ ＧＣＣＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＧＧＧＣＡＴＧＡＴＣＡＡ	

表１	ＶＨ	ＶＬ
	ＣＣＣＣＡＧＣＴＧＧＧＧＣＡＧＣＡＣＣＡＧＣＴＡＣＧＣＣＣＡＧ ＡＡＧＴＴＣＣＡＧＧＧＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴＧＡＣＣＡＧＧＧ ＡＣＡＣＣＡＧＣＡＣＣＡＧＣＡＣＣＧＴＧＴＡＣＡＴＧＧＡＧＣＴ ＧＡＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＡＧＣＧＡＧＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧ ＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＡＧＧＣＣＧＣＣＧＡＣＧＧＣＴ ＴＣＧＴＧＧＧＣＧＡＧＡＧＧＴＡＣＴＴＣＧＡＣＣＴＧＴＧＧＧＧ ＣＡＧＧＧＧＣＡＣＣＣＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣＧＧＣ ＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧ ＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＡＣＡＴ ＣＧＴＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＣＴＧＡＧＣＣＴＧＣＣＣ ＧＴＧＡＣＣＣＣＣＧＧＣＧＡＧＣＣＣＧＣＣＡＧＣＡＴＣＡＧＣＴ ＧＣＡＧＧＡＧＣＡＧＣＣＡＧＡＧＣＣＴＧＣＴＧＴＡＣＡＧＣＡＡ ＣＧＧＣＴＡＣＡＡＣＴＡＣＣＴＧＧＡＣＴＧＧＴＡＣＣＴＧＣＡＧ ＡＡＧＣＣＣＧＧＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＣＡＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴ ＡＣＣＴＧＧＧＣＡＧＣＡＡＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＣ ＣＧＡＣＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣ ＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣＴＧＡＡＧＡＴＣＡＧＣＡＧＧＧＴＧＧＡＧＧ ＣＣＧＡＧＧＡＣＧＴＧＧＧＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＡＴＧＣＡ ＧＧＡＣＧＴＧＧＣＣＣＴＧＣＣＣＡＴＣＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣ ＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧ［配列番号２５３］	
ＡＤＩ－１１８０７［Ａｂ５］（Ｉ０７）	ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＧＳＹＷＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＴＩＫＱＤＧＳＥＫＳＹＶＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＮＳＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＰＬＮＡＧＥＬＤＶＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳ［配列番号９］ ＣＤＲ１：ＦＴＦＧＳＹＷＭＳ［配列番号４５］（非Ｋａｂａｔ）またはＳＹＷＭＳ［配列番号１８１］ ＣＤＲ２：ＴＩＫＱＤＧＳＥＫＳＹＶＤＳＶＫＧ［配列番号４６］ ＣＤＲ３：ＡＲＰＬＮＡＧＥＬＤＶ［配列番号４７］（非Ｋａｂａｔ）またはＲＰＬＮＡＧＥＬＤＶ［配列番号１８２］	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＥＡＳＳＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＳＱＳＹＰＰＩＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号１０］ ＣＤＲ１：ＲＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡ［配列番号４８］ ＣＤＲ２：ＥＡＳＳＬＥＳ［配列番号４９］ ＣＤＲ３：ＱＱＳＱＳＹＰＰＩＴ［配列番号５０］
Ａｂ５のｓｃＦｖ	Ｉ０７　ｓｃＦｖ	

表１	ＶＨ	ＶＬ
	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLI YEASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSQSYPPI TFGCGTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**EVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGFTFGSYWMSWVRQAPGKCLEWVATIKQDGSEKS YVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGEL DVWGQGTMVTVSS [配列番号188] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYWMSWVRQAPGKCLE WVATIKQDGSEKSYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCARPLNAGELDVWGQGTMVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGG GGS**DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYEASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSQS YPPITFGCGTKVEIK [配列番号213]	
Ａｂ５　ｓｃＦｖの例示的なヌクレオチド配列	ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＡＧＣＡＣＣＣ ＴＧＡＧＣＧＣＣＡＧＣＧＴＧＧＧＣＧＡＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴ ＣＡＣＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＣＡＧＡＧＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣ ＴＧＧＣＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＡ ＡＧＧＣＣＣＣＣＡＡＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＡＧＧＣＣＡＧ ＣＡＧＣＣＴＧＧＡＧＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＧＧＴＴＣ ＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣＧＡＧＴＴＣＡＣＣＣ ＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣＣＧＡＣＧＡＣＴＴ ＣＧＣＣＡＣＣＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＡＧＣＣＡＧＡＧＣ ＴＡＣＣＣＣＣＣＣＡＴＣＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡ ＡＧＧＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧＧＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧ ＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＧＣ ＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＡ ＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＣＴＧＧＴＧＣＡＧＣＣＣＧＧＣＧＧＣＡＧ ＣＣＴＧＡＧＧＣＴＧＡＧＣＴＧＣＧＣＣＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＴＣ ＡＣＣＴＴＣＧＧＣＡＧＣＴＡＣＴＧＧＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴＧＡ ＧＧＣＡＧＧＣＣＣＣＣＧＧＣＡＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴ ＧＧＣＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＣＡＧＧＡＣＧＧＣＡＧＣＧＡＧＡＡＧ ＡＧＣＴＡＣＧＴＧＧＡＣＡＧＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣＡＧＧＴＴＣＡ ＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＧＧＡＣＡＡＣＧＣＣＡＡＧＡＡＣＡＧＣＣＴ ＧＴＡＣＣＴＧＣＡＧＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＣＣＧＡＧ ＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＣＣＣＣ ＴＧＡＡＣＧＣＣＧＧＣＧＡＧＣＴＧＧＡＣＧＴＧＴＧＧＧＧＣＣＡ ＧＧＧＣＡＣＣＡＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣ［配列番号２５４］ ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＣ ＴＧＧＴＧＣＡＧＣＣＣＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＣＴＧＡＧ ＣＴＧＣＧＣＣＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＴＣＡＣＣＴＴＣＧＧＣＡＧＣ ＴＡＣＴＧＧＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴＧＡＧＧＣＡＧＧＣＣＣＣＣＧ ＧＣＡＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＧＧＣＣＡＣＣＡＴＣＡＡ	

10 20 30 40 50

表１	ＶＨ	ＶＬ
	ＧＣＡＧＧＡＣＧＧＣＡＧＣＧＡＧＡＡＧＡＧＣＴＡＣＧＴＧＧＡＣＡＧＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣＡＧＧＴＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＧＧＡＣＡＡＣＧＣＣＡＡＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＴＡＣＣＴＧＣＡＧＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＣＣＣＣＴＧＡＡＣＧＣＣＧＧＣＧＡＧＣＴＧＧＡＣＧＴＧＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＣＡＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＧＣＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＡＧＣＡＣＣＣＴＧＡＧＣＧＣＣＡＧＣＧＴＧＧＧＧＣＧＡＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴＣＡＣＣＴＧＣＡＧＧＧＧＣＣＡＧＣＣＡＧＡＧＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＴＧＧＣＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＡＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＡＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＡＧＧＧＣＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＧＡＧＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣＧＡＧＴＴＣＡＣＣＣＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣＣＧＡＣＧＡＣＴＴＣＧＣＣＡＣＣＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＡＧＣＣＡＧＡＧＣＴＡＣＣＣＣＣＣＣＣＡＴＣＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧ［配列番号２５５］	
ＡＤＩ－１１８０９［Ａｂ６］	ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＰＳＹＷＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＴＩＫＲＤＧＳＥＫＧＹＶＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＮＳＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＰＬＮＡＧＥＬＤＶＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳ［配列番号１１］ ＣＤＲ１：ＦＴＦＰＳＹＷＭＳ［配列番号５１］（非Ｋａｂａｔ）またはＳＹＷＭＳ［配列番号１８１］ ＣＤＲ２：ＴＩＫＲＤＧＳＥＫＧＹＶＤＳＶＫＧ［配列番号５２］ ＣＤＲ３：ＡＲＰＬＮＡＧＥＬＤＶ［配列番号５３］（非Ｋａｂａｔ）またはＰＬＮＡＧＥＬＤＶ［配列番号４３９］	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＥＡＳＳＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＳＱＳＹＰＰＩＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号１２］ ＣＤＲ１：ＲＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡ［配列番号５４］ ＣＤＲ２：ＥＡＳＳＬＥＳ［配列番号５５］ ＣＤＲ３：ＱＱＳＱＳＹＰＰＩＴ［配列番号５６］

表１	ＶＨ	ＶＬ
Ａｂ６のｓｃＦｖ	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLI YEASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSQSYPPI TFG<u>C</u>GTKVEIK<u>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS</u>EVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGFTFPSYWMSWVRQAPGK<u>C</u>LEWVATIKRDGSEKG YVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGEL DVWGQGTMVTVSS [配列番号214] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPSYWMSWVRQAPGK<u>C</u>LE WVATIKRDGSEKGYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCARPLNAGELDVWGQGTMVTVSS<u>GGGGSGGGGSGGGGSGG GGS</u>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYEASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSQS YPPITFG<u>C</u>GTKVEIK [配列番号215]	
Ａｂ６　ｓｃＦｖの例示的なヌクレオチド配列	ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＡＧＣＡＣＣＣ ＴＧＡＧＣＧＣＣＡＧＣＧＴＧＧＧＣＧＡＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴ ＣＡＣＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＣＡＧＡＧＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣ ＴＧＧＣＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＡ ＡＧＧＣＣＣＣＣＡＡＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＡＧＧＣＣＡＧ ＣＡＧＣＣＴＧＧＡＧＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＧＧＴＴＣ ＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣＧＡＧＴＴＣＡＣＣＣ ＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣＣＧＡＣＧＡＣＴＴ ＣＧＣＣＡＣＣＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＡＧＣＣＡＧＡＧＣ ＴＡＣＣＣＣＣＣＣＡＴＣＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡ ＡＧＧＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＧ ＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＧＧＣ ＧＧＣＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＡ ＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＣＴＧＧＴＧＣＡＧＣＣＣＧＧＣＧＧＣＡＧ ＣＣＴＧＡＧＧＣＴＧＡＧＣＴＧＣＧＣＣＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＴＣ ＡＣＣＴＴＣＣＣＣＡＧＣＴＡＣＴＧＧＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴＧＡ ＧＧＣＡＧＧＣＣＣＣＣＧＧＣＡＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴ ＧＧＣＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＡＧＧＧＡＣＧＧＣＡＧＣＧＡＧＡＡＧ ＧＧＣＴＡＣＧＴＧＧＡＣＡＧＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣＡＧＧＴＴＣＡ ＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＧＧＡＣＡＡＣＧＣＣＡＡＧＡＡＣＡＧＣＣＴ ＧＴＡＣＣＴＧＣＡＧＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＣＣＧＡＧ ＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＣＣＣＣ ＴＧＡＡＣＧＣＣＧＧＣＧＡＧＣＴＧＧＡＣＧＴＧＴＧＧＧＧＣＣＡ ＧＧＧＣＡＣＣＡＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣ［配列番号２５６］ ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＣ ＴＧＧＴＧＣＡＧＣＣＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＣＴＧＡＧ ＣＴＧＣＧＣＣＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＴＣＡＣＣＴＴＣＣＣＣＡＧＣ ＴＡＣＴＧＧＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴＧＡＧＧＣＡＧＧＣＣＣＣＣＧ ＧＣＡＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＧＧＣＣＡＣＣＡＴＣＡＡ	

10 20 30 40 50

表１	ＶＨ	ＶＬ
	ＧＡＧＧＧＡＣＧＧＣＡＧＣＧＡＧＡＡＧＧＧＣＴＡＣＧＴＧＧＡＣ ＡＧＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣＡＧＧＴＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＧＧ ＡＣＡＡＣＧＣＣＡＡＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＴＡＣＣＴＧＣＡＧＡＴ ＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧ ＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＣＣＣＣＴＧＡＡＣＧＣＣＧＧＣＧ ＡＧＣＴＧＧＡＣＧＴＧＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＣＡＴＧＧＴ ＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣ ＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧ ＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧ ＣＣＣＣＡＧＣＡＣＣＣＴＧＡＧＣＧＣＣＡＧＣＧＴＧＧＧＣＧＡＣ ＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴＣＡＣＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＣＡＧＡ ＧＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＴＧＧＣＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡ ＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＡＡＧＧＣＣＣＣＣＡＡＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣ ＴＡＣＧＡＧＧＣＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＧＡＧＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣ ＣＣＡＧＣＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣ ＣＧＡＧＴＴＣＡＣＣＣＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧ ＣＣＣＧＡＣＧＡＣＴＴＣＧＣＣＡＣＣＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣ ＡＧＡＧＣＣＡＧＡＧＣＴＡＣＣＣＣＣＣＣＡＴＣＡＣＣＴＴＣＧＧ ＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧ［配列番号２５７］	
ＡＤＩ－１８１５［Ａｂ７］	ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＧＴＹＹＭＨＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＩＩＮＰＳＲＧＳＴＶＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＭＴＲＤＴＳＴＳＴＶＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＡＧＹＤＤＥＤＭＤＶＷＧＫＧＴＴＶＴＶＳＳ［配列番号１３］ ＣＤＲ１：ＹＴＦＧＴＹＹＭＨ［配列番号５７］（非Ｋａｂａｔ）またはＴＹＹＭＨ［配列番号４４０］ ＣＤＲ２：ＩＩＮＰＳＲＧＳＴＶＹＡＱＫＦＱＧ［配列番号５８］ ＣＤＲ３：ＡＲＧＡＧＹＤＤＥＤＭＤＶ［配列番号５９］（非Ｋａｂａｔ）またはＧＡＧＹＤＤＥＤＭＤＶ［配列番号４４１］	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＶＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＧＩＤＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＡＨＳＹＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号１４］ ＣＤＲ１：ＲＡＳＱＧＩＤＳＷＬＡ［配列番号６０］ ＣＤＲ２：ＡＡＳＳＬＱＳ［配列番号６１］ ＣＤＲ３：ＱＱＡＨＳＹＰＬＴ［配列番号６２］

表１	ＶＨ	ＶＬ
Ａｂ７のｓｃＦｖ	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLL IYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAHSYPL TFGCGTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**QVQLVQSGAEVKK PGASVKVSCKASGYTFGTYYMHWVRQAPGQCLEWMGIINPSRGSTV YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYDD EDMDVWGKGTTVTVSS [配列番号216] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGTYYMHWVRQAPGQC LEWMGIINPSRGSTVYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDT AVYYCARGAGYDDEDMDVWGKGTTVTVSS**GGGGSGGGGSGGGG SGGGGS**DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QAHSYPLTFGCGTKVEIK [配列番号 217]	
Ａｂ７　ｓｃＦｖの例示的なヌクレオチド配列	ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＡＧＣＡＧＣＧ ＴＧＡＧＣＧＣＣＡＧＣＧＴＧＧＧＣＧＡＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴ ＣＡＣＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＣＡＧＧＧＣＡＴＣＧＡＣＡＧＣ ＴＧＧＣＴＧＧＧＣＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＡ ＡＧＧＣＣＣＣＣＡＡＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＣＣＧＣＣＡＧ ＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＧＧＴＴＣ ＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣ ＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣＣＧＡＧＧＡＣＴＴ ＣＧＣＣＡＣＣＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＧＣＣＣＡＣＡＧＣ ＴＡＣＣＣＣＣＴＧＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧ ＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧＧＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧ ＣＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣ ＧＧＣＧＧＣＡＧＣＣＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＣＡＧＡＧＣＧ ＧＣＧＣＣＧＡＧＧＴＧＡＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＧＣＣＡＧＣＧＴ ＧＡＡＧＧＴＧＡＧＣＴＧＣＡＡＧＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＡＣＡＣＣ ＴＴＣＧＧＣＡＣＣＴＡＣＴＡＣＡＴＧＣＡＣＴＧＧＧＴＧＡＧＧＣ ＡＧＧＣＣＣＣＣＧＧＣＣＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＧＧＧ ＣＡＴＣＡＴＣＡＡＣＣＣＣＡＧＣＡＧＧＧＧＣＡＧＣＡＣＣＧＴＧ ＴＡＣＧＣＣＣＡＧＡＡＧＴＴＣＣＡＧＧＧＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡ ＴＧＡＣＣＡＧＧＧＡＣＡＣＣＡＧＣＡＣＣＡＧＣＡＣＣＧＴＧＴＡ ＣＡＴＧＧＡＧＣＴＧＡＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＡＧＣＧＡＧＧＡＣ ＡＣＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＧＣＧＣＣＧ ＧＣＴＡＣＧＡＣＧＡＣＧＡＧＧＡＣＡＴＧＧＡＣＧＴＧＴＧＧＧＧ ＣＡＡＧＧＧＣＡＣＣＡＣＣＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣ［配列番号２５８］ ＣＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＣＡＧＡＧＣＧＧＣＧＣＣＧＡＧＧ ＴＧＡＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＧＣＣＡＧＣＧＴＧＡＡＧＧＴＧＡＧ ＣＴＧＣＡＡＧＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＡＣＡＣＣＴＴＣＧＧＣＡＣＣ ＴＡＣＴＡＣＡＴＧＣＡＣＴＧＧＧＴＧＡＧＧＣＡＧＧＣＣＣＣＣＧ ＧＣＣＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＧＧＧＣＡＴＣＡＴＣＡＡ	

表１	ＶＨ	ＶＬ
	ＣＣＣＣＡＧＣＡＧＧＧＧＣＡＧＣＡＣＣＧＴＧＴＡＣＧＣＣＣＡＧＡＡＧＴＴＣＣＡＧＧＧＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴＧＡＣＣＡＧＧＧＡＣＡＣＣＣＡＧＣＡＣＣＡＧＣＡＣＣＧＴＧＴＡＣＡＴＧＧＡＧＣＴＧＡＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＡＧＣＧＡＧＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＧＣＧＣＣＧＧＣＴＡＣＧＡＣＧＡＣＧＡＧＧＡＣＡＴＧＧＡＣＧＴＧＴＧＧＧＧＣＡＡＧＧＧＣＡＣＣＡＣＣＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＡＧＣＡＧＣＧＴＧＡＧＣＧＣＣＡＧＣＧＴＧＧＧＣＧＡＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴＣＡＣＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＣＡＧＧＧＧＣＡＴＣＧＡＣＡＧＣＴＧＧＧＣＴＧＧＧＣＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＡＡＧＧＣＣＣＣＣＡＡＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＣＣＧＣＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣＣＧＡＧＧＡＣＴＴＣＧＣＣＡＣＣＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＧＣＣＣＡＣＡＧＣＴＡＣＣＣＣＣＴＧＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧ［配列番号２５９］	
ＡＤＩ－１８１９［Ａｂ８］	ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＫＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＳＹＡＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳＳＩＳＳＳＳＥＧＩＹＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＮＳＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＧＰＹＹＤＳＳＧＹＦＶＹＹＧＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ［配列番号１５］ ＣＤＲ１：ＦＴＦＳＳＹＡＭＳ［配列番号６３］（非Ｋａｂａｔ）またはＳＹＡＭＳ［配列番号４４２］ ＣＤＲ２：ＳＩＳＳＳＳＥＧＩＹＹＡＤＳＶＫＧ［配列番号６４］ ＣＤＲ３：ＡＲＥＧＧＰＹＹＤＳＳＧＹＦＶＹＹＧＭＤＶ［配列番号６５］（非Ｋａｂａｔ）またはＥＧＧＰＹＹＤＳＳＧＹＦＶＹＹＧＭＤＶ［配列番号４４３］	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＮＳＩＳＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＥＡＳＳＴＫＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＤＬＰＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号１６］ ＣＤＲ１：ＲＡＳＮＳＩＳＳＷＬＡ［配列番号６６］ ＣＤＲ２：ＥＡＳＳＴＫＳ［配列番号６７］ ＣＤＲ３：ＱＱＹＤＤＬＰＴ［配列番号６８］

表１	ＶＨ	ＶＬ
Ａｂ８のｓｃＦｖ	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASNSISSWLAWYQQKPGKAPKLLI YEASSTKSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYDDLPT FG**C**GTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**EVQLVESGGGLVKP GGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK**C**LEWVSSISSSSEGIYYA DSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYYDSS GYFVYYGMDVWGQGTTVTVSS [配列番号218] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK**C**LE WVSSISSSSEGIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCAREGGPYYDSSGYFVYYGMDVWGQGTTVTVSS**GGGGSGGGG** **SGGGGSGGGGS**DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASNSISSWLAW YQQKPGKAPKLLIYEASSTKSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFA TYYCQQYDDLPTFG**C**GTKVEIK [配列番号219]	
Ａｂ８　ｓｃＦｖの例示的なヌクレオチド配列	ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＡＧＣＡＣＣＣ ＴＧＡＧＣＧＣＣＡＧＣＧＴＧＧＧＣＧＡＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴ ＣＡＣＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＡＡＣＡＧＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣ ＴＧＧＣＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＡ ＡＧＧＣＣＣＣＣＡＡＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＡＧＧＣＣＡＧ ＣＡＧＣＡＣＣＡＡＧＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＧＧＴＴＣ ＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣＧＡＧＴＴＣＡＣＣＣ ＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣＣＧＡＣＧＡＣＴＴ ＣＧＣＣＡＣＣＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＴＡＣＧＡＣＧＡＣ ＣＴＧＣＣＣＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧ ＡＧＡＴＣＡＡＧＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＧＧＣＧＧＧ ＣＧＧＣＡＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣ ＧＧＣＡＧＣＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＡＧＣＧＧＧＣＧ ＧＣＧＧＣＣＴＧＧＴＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧ ＧＣＴＧＡＧＣＴＧＣＧＣＣＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＴＣＡＣＣＴＴＣ ＡＧＣＡＧＣＴＡＣＧＣＣＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴＧＡＧＧＣＡＧＧ ＣＣＣＣＣＧＧＣＡＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＧＡＧＣＡＧ ＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＡＧＣＡＧＣＧＡＧＧＧＣＡＴＣＴＡＣＴＡＣ ＧＣＣＧＡＣＡＧＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣＡＧＧＴＴＣＡＣＣＡＴＣＡ ＧＣＡＧＧＧＡＣＡＡＣＧＣＣＡＡＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＴＡＣＣＴ ＧＣＡＧＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＣ ＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＡＧＧＧＣＧＧＣＣ ＣＣＴＡＣＴＡＣＧＡＣＡＧＣＡＧＣＧＧＣＴＡＣＴＴＣＧＴＧＴＡ ＣＴＡＣＧＧＣＡＴＧＧＡＣＧＴＧＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＣ ＡＣＣＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣ［配列番号２６０］ ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＣ ＴＧＧＴＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＣＴＧＡＧ ＣＴＧＣＧＣＣＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＴＣＡＣＣＴＴＣＡＧＣＡＧＣ ＴＡＣＧＣＣＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴＧＡＧＧＣＡＧＧＣＣＣＣＣＧ ＧＣＡＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＧＡＧＣＡＧＣＡＴＣＡＧ	

10 20 30 40 50

表１	ＶＨ	ＶＬ
	ＣＡＧＣＡＧＣＡＧＣＧＡＧＧＧＣＡＴＣＴＡＣＴＡＣＧＣＣＧＡＣ ＡＧＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣＡＧＧＴＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＧＧ ＡＣＡＡＣＧＣＣＡＡＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＴＡＣＣＴＧＣＡＧＡＴ ＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧ ＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＡＧＧＧＣＧＧＣＣＣＣＴＡＣＴ ＡＣＧＡＣＡＧＣＡＧＣＧＧＣＴＡＣＴＴＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＧＧ ＣＡＴＧＧＡＣＧＴＧＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＣＡＣＣＧＴＧ ＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧ ＧＣＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧ ＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣ ＣＣＣＡＧＣＡＣＣＣＴＧＡＧＣＧＣＣＡＧＣＧＴＧＧＧＣＧＡＣＡ ＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴＣＡＣＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＡＡＣＡＧ ＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＴＧＧＣＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧ ＡＡＧＣＣＣＧＧＣＡＡＧＧＣＣＣＣＣＡＡＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴ ＡＣＧＡＧＧＣＣＡＧＣＡＧＣＡＣＣＡＡＧＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＣ ＣＡＧＣＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣ ＧＡＧＴＴＣＡＣＣＣＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣ ＣＣＧＡＣＧＡＣＴＴＣＧＣＣＡＣＣＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡ ＧＴＡＣＧＡＣＧＡＣＣＴＧＣＣＣＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣ ＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧ［配列番号２６１］	
ＡＤＩ－１１８３０［Ａｂ９］	ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧ ＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳ ＳＹＷＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬ ＥＷＶＡＮＩＮＴＤＧＳＥＶＹＹ ＶＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡ ＫＮＳＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤ ＴＡＶＹＹＣＡＲＤＶＧＰＧＩＡ ＹＱＧＨＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴ ＶＳＳ［配列番号１７］ ＣＤＲ１：ＦＴＦＳＳＹＷＭＳ［配列番号６９］（非Ｋａｂａｔ）またはＳＹＷＭＳ［配列番号１８１］ ＣＤＲ２：ＮＩＮＴＤＧＳＥＶＹＹＶＤＳＶＫＧ［配列番号７０］ ＣＤＲ３：ＡＲＤＶＧＰＧＩＡＹＱＧＨＦＤＹ［配列番号７１］（非Ｋａｂａｔ）またはＤＶＧＰＧＩＡＹＱＧＨＦＤＹ［配列番号４４４］	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＶＩＹＳＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＫＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＶＹＤＴＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号１８］ ＣＤＲ１：ＲＡＳＱＶＩＹＳＹＬＮ［配列番号７２］ ＣＤＲ２：ＡＡＳＳＬＫＳ［配列番号７３］ ＣＤＲ３：ＱＱＶＹＤＴＰＬＴ［配列番号７４］

表１	ＶＨ	ＶＬ
Ａｂ９のｓｃＦｖ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVIYSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVYDTPL TFG<u>C</u>GTKVEIK<u>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS</u>EVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGK<u>C</u>LEWVANINTDGSEVY YVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGPGIA YQGHFDYWGQGTLVTVSS［配列番号220］ EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGK<u>C</u>LE WVANINTDGSEVYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCARDVGPGIAYQGHFDYWGQGTLVTVSS<u>GGGGSGGGGSGGG GSGGGGS</u>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVIYSYLNWYQQKP GKAPKLLIYAASSLKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QVYDTPLTFG<u>C</u>GTKVEIK［配列番号221］	
Ａｂ９　ｓｃＦｖの例示的なヌクレオチド配列	ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＡＧＣＡＧＣＣ ＴＧＡＧＣＧＣＣＡＧＣＧＴＧＧＧＣＧＡＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴ ＣＡＣＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＣＡＧＧＴＧＡＴＣＴＡＣＡＧＣ ＴＡＣＣＴＧＡＡＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＡ ＡＧＧＣＣＣＣＣＡＡＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＣＣＧＣＣＡＧ ＣＡＧＣＣＴＧＡＡＧＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＧＧＴＴＣ ＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣ ＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣＣＧＡＧＧＡＣＴＴ ＣＧＣＣＡＣＣＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＧＴＧＴＡＣＧＡＣ ＡＣＣＣＣＣＣＴＧＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧ ＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧ ＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣ ＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＡＧＣＧ ＧＣＧＧＣＧＧＣＣＴＧＧＴＧＣＡＧＣＣＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＣＴ ＧＡＧＧＣＴＧＡＧＣＴＧＣＧＣＣＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＴＣＡＣＣ ＴＴＣＡＧＣＡＧＣＴＡＣＴＧＧＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴＧＡＧＧＣ ＡＧＧＣＣＣＣＣＧＧＣＡＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＧＧＣ ＣＡＡＣＡＴＣＡＡＣＡＣＣＧＡＣＧＧＣＡＧＣＧＡＧＧＴＧＴＡＣ ＴＡＣＧＴＧＧＡＣＡＧＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣＡＧＧＴＴＣＡＣＣＡ ＴＣＡＧＣＡＧＧＧＡＣＡＡＣＧＣＣＡＡＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＴＡ ＣＣＴＧＣＡＧＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＣＣＧＡＧＧＡＣ ＡＣＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＡＣＧＴＧＧ ＧＣＣＣＣＧＧＣＡＴＣＧＣＣＴＡＣＣＡＧＧＧＣＣＡＣＴＴＣＧＡ ＣＴＡＣＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＣＣＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧ ＡＧＣＡＧＣ［配列番号２６２］ ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＣ ＴＧＧＴＧＣＡＧＣＣＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＣＴＧＡＧ ＣＴＧＣＧＣＣＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＴＣＡＣＣＴＴＣＡＧＣＡＧＣ ＴＡＣＴＧＧＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴＧＡＧＧＣＡＧＧＧＣＣＣＣＣＧ ＧＣＡＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＧＧＣＣＡＡＣＡＴＣＡＡ	

表１	ＶＨ	ＶＬ
	ＣＡＣＣＧＡＣＧＧＣＡＧＣＧＡＧＧＴＧＴＡＣＴＡＣＧＴＧＧＡＣ ＡＧＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣＡＧＧＴＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＧＧ ＡＣＡＡＣＧＣＣＡＡＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＴＡＣＣＴＧＣＡＧＡＴ ＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧ ＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＡＣＧＴＧＧＧＣＣＣＣＧＧＣＡ ＴＣＧＣＣＴＡＣＣＡＧＧＧＣＣＡＣＴＴＣＧＡＣＴＡＣＴＧＧＧＧ ＣＣＡＧＧＧＣＡＣＣＣＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣＧＧＣ ＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧ ＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＡＣＡＴ ＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＣ ＧＣＣＡＧＣＧＴＧＧＧＣＧＡＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴＣＡＣＣＴ ＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＣＡＧＧＴＧＡＴＣＴＡＣＡＧＣＴＡＣＣＴ ＧＡＡＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＡＡＧＧＣＣ ＣＣＣＡＡＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＣＣＧＣＣＡＧＣＡＧＣＣ ＴＧＡＡＧＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧ ＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣＴＧＡＣＣ ＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣＣＧＡＧＧＡＣＴＴＣＧＣＣＡ ＣＣＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＧＴＧＴＡＣＧＡＣＡＣＣＣＣ ＣＣＴＧＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＧ ＡＴＣＡＡＧ［配列番号２６３］	
ＡＤＩ－１１８３５［Ａｂ１０］（Ｉ３５）	ＱＬＱＬＱＥＳＧＰＧＬＶＫＰＳ ＥＴＬＳＬＴＣＴＶＳＧＧＳＩＳ ＳＴＤＹＹＷＧＷＩＲＱＰＰＧＫ ＧＬＥＷＩＧＳＩＧＹＳＧＴＹＹ ＮＰＳＬＫＳＲＶＴＩＳＶＤＴＳ ＫＮＱＦＳＬＫＬＳＳＶＴＡＡＤ ＴＡＶＹＹＣＡＲＥＴＡＨＤＶＨ ＧＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ ［配列番号１９］ ＣＤＲ１：ＧＳＩＳＳＴＤＹＹＷ Ｇ［配列番号７５］（非Ｋａｂａｔ）またはＳＴＤＹＹＷＧ［配列番号４４５］ ＣＤＲ２：ＳＩＧＹＳＧＴＹＹＮ ＰＳＬＫＳ［配列番号７６］ ＣＤＲ３：ＡＲＥＴＡＨＤＶＨＧ ＭＤＶ［配列番号７７］（非Ｋａｂａｔ）またはＥＴＡＨＤＶＨＧＭＤＶ［配列番号４４６］	ＥＩＶＬＴＱＳＰＡＴＬＳＬＳＰ ＧＥＲＡＴＬＳＣＲＡＳＨＳＶＹ ＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲ ＬＬＩＹＤＡＳＮＲＡＴＧＩＰＡ ＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩ ＳＳＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣＱＱ ＹＤＮＬＰＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩ Ｋ［配列番号２０］ ＣＤＲ１：ＲＡＳＨＳＶＹＳＹＬＡ［配列番号７８］ ＣＤＲ２：ＤＡＳＮＲＡＴ［配列番号７９］ ＣＤＲ３：ＱＱＹＤＮＬＰＴ［配列番号８０］

表１	ＶＨ	ＶＬ
Ａｂ１０のｓｃＦｖ	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASHSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLI YDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYDNLPT FGCGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQLQLQESGPGLVKPS ETLSLTCTVSGGSISSTDYYWGWIRQPPGKCLEWIGSIGYSGTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARETAHDVHGMDV WGQGTTVTVSS [配列番号222] QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTDYYWGWIRQPPGKCLE WIGSIGYSGTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARETAHDVHGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASHSVYSYLAWYQQKPGQAPRLL IYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYDNLPT FGCGTKVEIK [配列番号223]	
Ａｂ１０ｓｃＦｖの例示的なヌクレオチド配列	ＧＡＧＡＴＣＧＴＧＣＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＧＣＣＡＣＣＣ ＴＧＡＧＣＣＴＧＡＧＣＣＣＣＧＧＣＧＡＧＡＧＧＧＣＣＡＣＣＣＴ ＧＡＧＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＣＡＣＡＧＣＧＴＧＴＡＣＡＧＣ ＴＡＣＣＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＣ ＡＧＧＣＣＣＣＣＡＧＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＡＣＧＣＣＡＧ ＣＡＡＣＡＧＧＧＣＣＡＣＣＧＧＣＡＴＣＣＣＣＧＣＣＡＧＧＴＴＣ ＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣ ＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＧＡＧＣＣＣＧＡＧＧＡＣＴＴ ＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＴＡＣＧＡＣＡＡＣ ＣＴＧＣＣＣＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧ ＡＧＡＴＣＡＡＧＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧ ＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣ ＧＧＣＡＧＣＣＡＧＣＴＧＣＡＧＣＴＧＣＡＧＧＡＧＡＧＣＧＧＣＣ ＣＣＧＧＣＣＴＧＧＴＧＡＡＧＣＣＣＡＧＣＧＡＧＡＣＣＣＴＧＡＧ ＣＣＴＧＡＣＣＴＧＣＡＣＣＧＴＧＡＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＡＴＣ ＡＧＣＡＧＣＡＣＣＧＡＣＴＡＣＴＡＣＴＧＧＧＧＣＴＧＧＡＴＣＡ ＧＧＣＡＧＣＣＣＣＣＣＧＧＣＡＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴ ＣＧＧＣＡＧＣＡＴＣＧＧＣＴＡＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣＴＡＣＴＡＣ ＡＡＣＣＣＣＡＧＣＣＴＧＡＡＧＡＧＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴＣＡ ＧＣＧＴＧＧＡＣＡＣＣＡＧＣＡＡＧＡＡＣＣＡＧＴＴＣＡＧＣＣＴ ＧＡＡＧＣＴＧＡＧＣＡＧＣＧＴＧＡＣＣＧＣＣＧＣＣＧＡＣＡＣＣ ＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＡＧＡＣＣＧＣＣＣ ＡＣＧＡＣＧＴＧＣＡＣＧＧＣＡＴＧＧＡＣＧＴＧＴＧＧＧＧＣＣＡ ＧＧＧＣＡＣＣＡＣＣＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣ［配列番号２６４］ ＣＡＧＣＴＧＣＡＧＣＴＧＣＡＧＧＡＧＡＧＣＧＧＣＣＣＣＧＧＣＣ ＴＧＧＴＧＡＡＧＣＣＣＡＧＣＧＡＧＡＣＣＣＴＧＡＧＣＣＴＧＡＣ ＣＴＧＣＡＣＣＧＴＧＡＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣ ＡＣＣＧＡＣＴＡＣＴＡＣＴＧＧＧＧＣＴＧＧＡＴＣＡＧＧＣＡＧＣ ＣＣＣＣＣＧＧＣＡＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＣＧＧＣＡＧ	

表１	ＶＨ	ＶＬ
	ＣＡＴＣＧＧＣＴＡＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣＴＡＣＴＡＣＡＡＣＣＣＣ ＡＧＣＣＴＧＡＡＧＡＧＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＴＧＧ ＡＣＡＣＣＡＧＣＡＡＧＡＡＣＣＡＧＴＴＣＡＧＣＣＴＧＡＡＧＣＴ ＧＡＧＣＡＧＣＧＴＧＡＣＣＧＣＣＧＣＣＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧ ＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＡＧＡＣＣＧＣＣＣＡＣＧＡＣＧ ＴＧＣＡＣＧＧＣＡＴＧＧＡＣＧＴＧＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣ ＣＡＣＣＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣ ＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡ ＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＡＧＡＴＣＧＴＧＣＴＧＡＣ ＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＧＣＣＡＣＣＣＴＧＡＧＣＣＴＧＡＧＣＣＣＣ ＧＧＣＧＡＧＡＧＧＧＣＣＡＣＣＣＴＧＡＧＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡ ＧＣＣＡＣＡＧＣＧＴＧＴＡＣＡＧＣＴＡＣＣＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡ ＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＣＡＧＧＣＣＣＣＣＡＧＧＣＴＧ ＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＡＣＧＣＣＡＧＣＡＡＣＡＧＧＧＣＣＡＣＣＧ ＧＣＡＴＣＣＣＣＧＣＣＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧ ＣＧＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣ ＣＴＧＧＡＧＣＣＣＧＡＧＧＡＣＴＴＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴ ＧＣＣＡＧＣＡＧＴＡＣＧＡＣＡＡＣＣＴＧＣＣＣＡＣＣＴＴＣＧＧ ＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧ［配列番号２６５］	ＥＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰ ＧＥＲＡＴＬＳＣＲＡＳＱＳＶＳ ＳＳＦＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰ ＲＬＬＩＹＧＡＳＳＲＡＴＧＩＰ ＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴ ＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣＱ ＱＡＳＳＳＰＰＴＦＧＧＧＴＫＶ ＥＩＫ［配列番号２６７］ ＣＤＲ１：ＲＡＳＱＳＶＳＳＳＦ ＬＡ［配列番号３０７］ ＣＤＲ２：ＧＡＳＳＲＡＴ［配列番号３０８］ ＣＤＲ３：ＱＱＡＳＳＳＰＰＴ［配列番号３０９］
ＡＤＩ－１０１５４［Ａｂ１１］	ＥＶＱＬＬＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧ ＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳ ＳＹＡＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬ ＥＷＶＳＡＩＳＡＳＧＧＳＴＹＹ ＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳ ＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤ ＴＡＶＹＹＣＡＲＰＲＡＹＹＤＳ ＳＧＦＫＶＮＹＧＭＤＶＷＧＱＧ ＴＴＶＴＶＳＳ［配列番号２６６］ ＣＤＲ１：ＳＹＡＭＳ［配列番号３０４］またはＦＴＦＳＳＹＡＭＳ［配列番号５２８］（非Ｋａｂａｔ） ＣＤＲ２：ＡＩＳＡＳＧＧＳＴＹＹＡＤＳＶＫＧ［配列番号３０５］ ＣＤＲ３：ＰＲＡＹＹＤＳＳＧＦＫＶＮＹＧＭＤＶ［配列番号３０６］またはＡＲＰＲＡＹＹＤＳＳＧＦＫＶＮＹＧＭＤＶ［配列番号	

表１	ＶＨ	ＶＬ
	５２９］（非Ｋａｂａｔ）	
Ａｂ１１のｓｃＦｖ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLLI YGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQASSSPPT FGCGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKCLEWVSAISASGGSTYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPRAYYDSS GFKVNYGMDVWGQGTTVTVSS [配列番号447] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKCLE WVSAISASGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARPRAYYDSSGFKVNYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAW YQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCQQASSSPPTFGCGTKVEIK [配列番号448]	
Ａｂ１１ｓｃＦｖの例示的なヌクレオチド配列	ＧＡＧＡＴＣＧＴＧＣＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＧＧＣＡＣＣＣ ＴＧＡＧＣＣＴＧＡＧＣＣＣＣＧＧＣＧＡＧＡＧＧＧＣＣＡＣＣＣＴ ＧＡＧＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＣＡＧＡＧＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣ ＡＧＣＴＴＣＣＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧ ＧＣＣＡＧＧＣＣＣＣＣＡＧＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＧＣＧＣ ＣＡＧＣＡＧＣＡＧＧＧＣＣＡＣＣＧＧＣＡＴＣＣＣＣＧＡＣＡＧＧ ＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡ ＣＣＣＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＧＣＴＧＧＡＧＣＣＣＧＡＧＧＡ ＣＴＴＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＧＣＣＡＧＣ ＡＧＣＡＧＣＣＣＣＣＣＣＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡ ＡＧＧＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧＧＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧ ＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣ ＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＡＧＡ ＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＣＴＧＧＴＧＣＡＧＣＣＣＧＧＣＧＧＣＡＧ ＣＣＴＧＡＧＧＣＴＧＡＧＣＴＧＣＧＣＣＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＴＣ ＡＣＣＴＴＣＡＧＣＡＧＣＴＡＣＧＣＣＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴＧＡ ＧＧＣＡＧＧＣＣＣＣＣＧＧＣＡＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴ ＧＡＧＣＧＣＣＡＴＣＡＧＣＧＣＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＡＣＣ ＴＡＣＴＡＣＧＣＣＧＡＣＡＧＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣＡＧＧＴＴＣＡ ＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＧＧＡＣＡＡＣＡＧＣＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＴ ＧＴＡＣＣＴＧＣＡＧＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＣＣＧＡＧ ＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＣＣＣＡ ＧＧＧＣＣＴＡＣＴＡＣＧＡＣＡＧＣＡＧＣＧＧＧＣＴＴＣＡＡＧＧＴ ＧＡＡＣＴＡＣＧＧＣＡＴＧＧＡＣＧＴＧＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＣ ＡＣＣＡＣＣＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣ［配列番号４８９］ ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＡＧＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＣ ＴＧＧＴＧＣＡＧＣＣＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＣＴＧＡＧ ＣＴＧＣＧＣＣＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＴＣＡＣＣＴＴＣＡＧＣＡＧＣ ＴＡＣＧＣＣＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴＧＡＧＧＣＡＧＧＣＣＣＣＣＧ	

表１	ＶＨ	ＶＬ
	ＧＣＡＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＧＡＧＣＧＣＣＡＴＣＡＧ ＣＧＣＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＡＣＣＴＡＣＴＡＣＧＣＣＧＡＣ ＡＧＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣＡＧＧＴＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＧＧ ＡＣＡＡＣＡＧＣＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＴＧＴＡＣＣＴＧＣＡＧＡＴ ＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧ ＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＣＣＣＡＧＧＧＣＣＴＡＣＴＡＣＧ ＡＣＡＧＣＡＧＣＧＧＣＴＴＣＡＡＧＧＴＧＡＡＣＴＡＣＧＧＣＡＴ ＧＧＡＣＧＴＧＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＣＡＣＣＧＴＧＡＣＣ ＧＴＧＡＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧ ＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧ ＣＧＧＣＡＧＣＧＡＧＡＴＣＧＴＧＣＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣ ＧＧＣＡＣＣＣＴＧＡＧＣＣＴＧＡＧＣＣＣＣＧＧＣＧＡＧＡＧＧＧ ＣＣＡＣＣＣＴＧＡＧＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＣＡＧＡＧＣＧＴ ＧＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴＴＣＣＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧ ＡＡＧＣＣＣＧＧＣＣＡＧＧＣＣＣＣＣＡＧＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴ ＡＣＧＧＣＧＣＣＡＧＣＡＧＣＡＧＧＧＣＣＡＣＣＧＧＣＡＴＣＣＣ ＣＧＡＣＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣ ＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＧＣＴＧＧＡＧＣ ＣＣＧＡＧＧＡＣＴＴＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡ ＧＧＣＣＡＧＣＡＧＣＡＧＣＣＣＣＣＣＣＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣ ＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧ［配列番号４９０］	
ＡＤＩ－１０１５５［Ａｂ１２］	ＥＶＱＬＬＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧ ＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳ ＳＹＡＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬ ＥＷＶＳＧＩＳＧＳＧＧＳＴＹＹ ＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳ ＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤ ＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＨＳＳＳＹ ＹＤＨＡＦＤＩＷＧＱＧＴＭＶＴ ＶＳＳ［配列番号２６８］ ＣＤＲ１：ＳＹＡＭＳ［配列番号３１０］またはＦＴＦＳＳＹＡＭＳ［配列番号５３０］（非Ｋａｂａｔ） ＣＤＲ２：ＧＩＳＧＳＧＧＳＴＹＹＡＤＳＶＫＧ［配列番号３１１］ ＣＤＲ３：ＥＧＨＳＳＳＹＹＤＨＡＦＤＩ［配列番号３１２］またはＡＲＥＧＨＳＳＳＹＹＤＨＡＦＤＩ［配列番号５３１］（非Ｋａ	ＥＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲＡＳＱＳＶＳＳＤＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＬＩＹＧＡＳＳＲＡＴＧＩＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣＱＱＨＳＳＡＰＰＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号２６９］ ＣＤＲ１：ＲＡＳＱＳＶＳＳＤＹＬＡ［配列番号３１３］ ＣＤＲ２：ＧＡＳＳＲＡＴ［配列番号３１４］ ＣＤＲ３：ＱＱＨＳＳＡＰＰＴ［配列番号３１５］

表１	ＶＨ	ＶＬ
	ｂａｔ）	
Ａｂ１２のｓｃＦｖ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSDYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHSSAPP TFGCGTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**EVQLLESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKCLEWVSGISGSGGSTYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGHSSSYY DHAFDIWGQGTMVTVSS [配列番号449] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKCLE WVSGISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAREGHSSSYYDHAFDIWGQGTMVTVSS**GGGGSGGGGSGGG GSGGGGS**EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSDYLAWYQQK PGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQHSSAPPTFGCGTKVEIK [配列番号450]	
Ａｂ１２ｓｃＦｖの例示的なヌクレオチド配列	ＧＡＧＡＴＣＧＴＧＣＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＧＧＣＡＣＣＣ ＴＧＡＧＣＣＴＧＡＧＣＣＣＣＧＧＣＧＡＧＡＧＧＧＣＣＡＣＣＣＴ ＧＡＧＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＣＡＧＡＧＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣ ＧＡＣＴＡＣＣＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧ ＧＣＣＡＧＧＣＣＣＣＣＡＧＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＧＣＧＣ ＣＡＧＣＡＧＣＡＧＧＧＣＣＡＣＣＧＧＣＡＴＣＣＣＣＧＡＣＡＧＧ ＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡ ＣＣＣＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＧＣＴＧＧＡＧＣＣＣＧＡＧＧＡ ＣＴＴＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＣＡＣＡＧＣ ＡＧＣＧＣＣＣＣＣＣＣＣＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡ ＡＧＧＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧＧＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧ ＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣ ＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＡＧＡ ＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＣＴＧＧＴＧＣＡＧＣＣＣＧＧＣＧＧＣＡＧ ＣＣＴＧＡＧＧＣＴＧＡＧＣＴＧＣＧＣＣＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＴＣ ＡＣＣＴＴＣＡＧＣＡＧＣＴＡＣＧＣＣＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴＧＡ ＧＧＣＡＧＧＣＣＣＣＣＧＧＣＡＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴ ＧＡＧＣＧＧＣＡＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＡＣＣ ＴＡＣＴＡＣＧＣＣＧＡＣＡＧＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣＡＧＧＴＴＣＡ ＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＧＧＡＣＡＡＣＡＧＣＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＴ ＧＴＡＣＣＴＧＣＡＧＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＣＣＧＡＧ ＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＡＧＧ ＧＣＣＡＣＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴＡＣＴＡＣＧＡＣＣＡＣＧＣＣＴＴ ＣＧＡＣＡＴＣＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＣＡＴＧＧＴＧＡＣＣ ＧＴＧＡＧＣＡＧＣ［配列番号４９１］ ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＡＧＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＣ ＴＧＧＴＧＣＡＧＣＣＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＣＴＧＡＧ ＣＴＧＣＧＣＣＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＴＣＡＣＣＴＴＣＡＧＣＡＧＣ ＴＡＣＧＣＣＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴＧＡＧＧＣＡＧＧＣＣＣＣＣＧ	

表１	ＶＨ	ＶＬ
	ＧＣＡＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＧＡＧＣＧＧＣＡＴＣＡＧ ＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＡＣＣＴＡＣＴＡＣＧＣＣＧＡＣ ＡＧＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣＡＧＧＴＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＧＧ ＡＣＡＡＣＡＧＣＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＴＧＴＡＣＣＴＧＣＡＧＡＴ ＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧ ＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＡＧＧＧＣＣＡＣＡＧＣＡＧＣＡ ＧＣＴＡＣＴＡＣＧＡＣＣＡＣＧＣＣＴＴＣＧＡＣＡＴＣＴＧＧＧＧ ＣＣＡＧＧＧＣＡＣＣＡＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣＧＧＣ ＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧ ＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＡＧＡＴ ＣＧＴＧＣＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＧＧＣＡＣＣＣＴＧＡＧＣ ＣＴＧＡＧＣＣＣＣＧＧＣＧＡＧＡＧＧＧＣＣＡＣＣＣＴＧＡＧＣＴ ＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＣＡＧＡＧＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣＧＡＣＴＡ ＣＣＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＣＡＧ ＧＣＣＣＣＣＡＧＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＧＣＧＣＣＡＧＣＡ ＧＣＡＧＧＧＣＣＡＣＣＧＧＣＡＴＣＣＣＣＧＡＣＡＧＧＴＴＣＡＧ ＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣＴＧ ＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＧＣＴＧＧＡＧＣＣＣＧＡＧＧＡＣＴＴＣＧ ＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＣＡＣＡＧＣＡＧＣＧＣ ＣＣＣＣＣＣＣＣＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧ ＧＡＧＡＴＣＡＡＧ［配列番号４９２］	
ＡＤＩ－１０１５７［Ａｂ１３］	ＱＶＱＬＱＥＳＧＰＧＬＶＫＰＳＥＴＬＳＬＴＣＴＶＳＧＧＳＩＳＳＹＹＷＳＷＩＲＱＰＰＧＫＧＬＥＷＩＧＳＩＹＹＳＧＳＴＮＹＮＰＳＬＫＳＲＶＴＩＳＶＤＴＳＫＮＱＦＳＬＫＬＳＳＶＴＡＡＤＴＡＶＹＹＣＡＲＶＧＧＶＹＳＴＩＥＴＹＧＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ［配列番号２７０］ ＣＤＲ１：ＳＹＹＷＳ［配列番号３１６］またはＧＳＩＳＳＹＹＷＳ［配列番号５３２］（非Ｋａｂａｔ） ＣＤＲ２：ＳＩＹＹＳＧＳＴＮＹＮＰＳＬＫＳ［配列番号３１７］ ＣＤＲ３：ＶＧＧＶＹＳＴＩＥＴＹＧＭＤＶ［配列番号３１８］またはＡＲＶＧＧＶＹＳＴＩＥＴＹＧＭＤＶ［配列番号５３３］（非Ｋａｂａｔ）	ＥＩＶＭＴＱＳＰＡＴＬＳＶＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲＡＳＱＳＶＳＳＮＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＬＩＹＧＡＳＴＲＡＴＧＩＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＳＥＤＦＡＶＹＹＣＱＱＹＴＶＹＰＰＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号２７１］ ＣＤＲ１：ＲＡＳＱＳＶＳＳＮＬＡ［配列番号３１９］ ＣＤＲ２：ＧＡＳＴＲＡＴ［配列番号３２０］ ＣＤＲ３：ＱＱＹＴＶＹＰＰＴ［配列番号３２１］

表１	ＶＨ	ＶＬ
Ａｂ１３のｓｃＦｖ	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLI YGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYTVYPP TFGCGTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**QVQLQESGPGLVKP SETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKCLEWIGSIYYSGSTNYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARVGGVYSTIETYGM DVWGQGTTVTVSS [配列番号451] QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKCLEWI GSIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCA RVGGVYSTIETYGMDVWGQGTTVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGG GGS**EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAP RLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYTV YPPTFGCGTKVEIK [配列番号452]	
Ａｂ１３ｓｃＦｖの例示的なヌクレオチド配列	ＧＡＧＡＴＣＧＴＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＧＣＣＡＣＣＣ ＴＧＡＧＣＧＴＧＡＧＣＣＣＣＧＧＣＧＡＧＡＧＧＧＣＣＡＣＣＣＴ ＧＡＧＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＣＡＧＡＧＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣ ＡＡＣＣＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＣ ＡＧＧＣＣＣＣＣＡＧＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＧＣＧＣＣＡＧ ＣＡＣＣＡＧＧＧＣＣＡＣＣＧＧＣＡＴＣＣＣＣＧＣＣＡＧＧＴＴＣ ＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣＧＡＧＴＴＣＡＣＣＣ ＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＡＧＣＧＡＧＧＡＣＴＴ ＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＴＡＣＡＣＣＧＴＧ ＴＡＣＣＣＣＣＣＣＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧ ＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧ ＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣ ＧＧＣＧＧＣＡＧＣＣＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＣＡＧＧＡＧＡＧＣＧ ＧＣＣＣＣＧＧＣＣＴＧＧＴＧＡＡＧＣＣＣＡＧＣＧＡＧＡＣＣＣＴ ＧＡＧＣＣＴＧＡＣＣＴＧＣＡＣＣＧＴＧＡＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣ ＡＴＣＡＧＣＡＧＣＴＡＣＴＡＣＴＧＧＡＧＣＴＧＧＡＴＣＡＧＧＣ ＡＧＣＣＣＣＣＣＧＧＣＡＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＣＧＧ ＣＡＧＣＡＴＣＴＡＣＴＡＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＡＣＣＡＡＣＴＡＣ ＡＡＣＣＣＣＡＧＣＣＴＧＡＡＧＡＧＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴＣＡ ＧＣＧＴＧＧＡＣＡＣＣＡＧＣＡＡＧＡＡＣＣＡＧＴＴＣＡＧＣＣＴ ＧＡＡＧＣＴＧＡＧＣＡＧＣＧＴＧＡＣＣＧＣＣＧＣＣＧＡＣＡＣＣ ＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＴＧＧＧＣＧＧＣＧ ＴＧＴＡＣＡＧＣＡＣＣＡＴＣＧＡＧＡＣＣＴＡＣＧＧＣＡＴＧＧＡ ＣＧＴＧＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＣＡＣＣＧＴＧＡＣＣＧＴＧ ＡＧＣＡＧＣ［配列番号４９３］ ＣＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＣＡＧＧＡＧＡＧＣＧＧＣＣＣＣＧＧＣＣ ＴＧＧＴＧＡＡＧＣＣＣＡＧＣＧＡＧＡＣＣＣＴＧＡＧＣＣＴＧＡＣ ＣＴＧＣＡＣＣＧＴＧＡＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣ ＴＡＣＴＡＣＴＧＧＡＧＣＴＧＧＡＴＣＡＧＧＣＡＧＣＣＣＣＣＣＧ ＧＣＡＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＣＧＧＧＣＡＧＣＡＴＣＴＡ	

10 20 30 40 50

表１	ＶＨ	ＶＬ
	ＣＴＡＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＡＣＣＡＡＣＴＡＣＡＡＣＣＣＣＡＧＣ ＣＴＧＡＡＧＡＧＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＴＧＧＡＣＡ ＣＣＡＧＣＡＡＧＡＡＣＣＡＧＴＴＣＡＧＣＣＴＧＡＡＧＣＴＧＡＧ ＣＡＧＣＧＴＧＡＣＣＧＣＣＧＣＣＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣ ＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＴＧＧＧＣＧＧＣＧＴＧＴＡＣＡＧＣＡ ＣＣＡＴＣＧＡＧＡＣＣＴＡＣＧＧＣＡＴＧＧＡＣＧＴＧＴＧＧＧＧ ＣＣＡＧＧＧＣＡＣＣＡＣＣＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣＧＧＣ ＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧ ＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＡＧＡＴ ＣＧＴＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＧＣＣＡＣＣＣＴＧＡＧＣ ＧＴＧＡＧＣＣＣＣＧＧＣＧＡＧＡＧＧＧＣＣＡＣＣＣＴＧＡＧＣＴ ＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＣＡＧＡＧＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣＡＡＣＣＴ ＧＧＣＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＣＡＧＧＣＣ ＣＣＣＡＧＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＧＣＧＣＣＡＧＣＡＣＣＡ ＧＧＧＣＣＡＣＣＧＧＣＡＴＣＣＣＣＧＣＣＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧ ＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣＧＡＧＴＴＣＡＣＣＣＴＧＡＣＣ ＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＡＧＣＧＡＧＧＡＣＴＴＣＧＣＣＧ ＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＴＡＣＡＣＣＧＴＧＴＡＣＣＣ ＣＣＣＣＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＧ ＡＴＣＡＡＧ［配列番号４９４］	
ＡＤＩ－１０１５８［Ａｂ１４］	ＱＶＱＬＱＱＷＧＡＧＬＬＫＰＳＥＴＬＳＬＴＣＡＶＹＧＧＳＦＳＧＹＹＷＳＷＩＲＱＰＰＧＫＧＬＥＷＩＧＥＩＤＨＳＧＳＴＮＹＮＰＳＬＫＳＲＶＴＩＳＶＤＴＳＫＮＱＦＳＬＫＬＳＳＶＴＡＡＤＴＡＶＹＹＣＡＲＱＧＩＨＧＬＲＹＦＤＬＷＧＲＧＴＬＶＴＶＳＳ［配列番号２７２］ ＣＤＲ１：ＧＹＹＷＳ［配列番号３２２］またはＧＳＦＳＧＹＹＷＳ［配列番号５３４］（非Ｋａｂａｔ） ＣＤＲ２：ＥＩＤＨＳＧＳＴＮＹＮＰＳＬＫＳ［配列番号３２３］ ＣＤＲ３：ＱＧＩＨＧＬＲＹＦＤＬ［配列番号３２４］またはＡＲＱＧＩＨＧＬＲＹＦＤＬ［配列番号５３５］（非Ｋａｂａｔ）	ＥＩＶＭＴＱＳＰＡＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲＡＳＱＳＶＳＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＬＩＹＤＡＳＮＲＡＴＧＩＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣＱＱＤＨＮＦＰＹＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号２７３］ ＣＤＲ１：ＲＡＳＱＳＶＳＳＹＬＡ［配列番号３２５］ ＣＤＲ２：ＤＡＳＮＲＡＴ［配列番号３２６］ ＣＤＲ３：ＱＱＤＨＮＦＰＹＴ［配列番号３２７］

表１	ＶＨ	ＶＬ
Ａｂ１４のｓｃＦｖ	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLI YDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQDHNFPY TFGCGTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**QVQLQQWGAGLLK PSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKCLEWIGEIDHSGSTNYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARQGIHGLRYFD LWGRGTLVTVSS [配列番号453] QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKCLE WIGEIDHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARQGIHGLRYFDLWGRGTLVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGG** **S**EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQDHNFP YTFGCGTKVEIK [配列番号454]	
ＡｂｌＡｓｃＦｖの例示的なヌクレオチド配列	ＧＡＧＡＴＣＧＴＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＧＣＣＡＣＣＣ ＴＧＡＧＣＣＴＧＡＧＣＣＣＣＧＧＣＧＡＧＡＧＧＧＣＣＡＣＣＣＴ ＧＡＧＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＣＡＧＡＧＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣ ＴＡＣＣＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＣ ＡＧＧＣＣＣＣＣＡＧＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＡＣＧＣＣＡＧ ＣＡＡＣＡＧＧＧＣＣＡＣＣＧＧＣＡＴＣＣＣＣＧＣＣＡＧＧＴＴＣ ＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣ ＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＧＡＧＣＣＣＧＡＧＧＡＣＴＴ ＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＧＡＣＣＡＣＡＡＣ ＴＴＣＣＣＣＴＡＣＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧ ＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧ ＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣ ＧＧＣＧＧＣＡＧＣＣＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＣＡＧＣＡＧＴＧＧＧ ＧＣＧＣＣＧＧＣＣＴＧＣＴＧＡＡＧＣＣＣＡＧＣＧＡＧＡＣＣＣＴ ＧＡＧＣＣＴＧＡＣＣＴＧＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣ ＴＴＣＡＧＣＧＧＣＴＡＣＴＡＣＴＧＧＡＧＣＴＧＧＡＴＣＡＧＧＣ ＡＧＣＣＣＣＣＣＧＧＣＡＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＣＧＧ ＣＧＡＧＡＴＣＧＡＣＣＡＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＡＣＣＡＡＣＴＡＣ ＡＡＣＣＣＣＡＧＣＣＴＧＡＡＧＡＧＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴＣＡ ＧＣＧＴＧＧＡＣＡＣＣＡＧＣＡＡＧＡＡＣＣＡＧＴＴＣＡＧＣＣＴ ＧＡＡＧＣＴＧＡＧＣＡＧＣＧＴＧＡＣＣＧＣＣＧＣＣＧＡＣＡＣＣ ＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＣＡＧＧＧＣＡＴＣＣ ＡＣＧＧＣＣＴＧＡＧＧＴＡＣＴＴＣＧＡＣＣＴＧＴＧＧＧＧＣＡＧ ＧＧＧＣＡＣＣＣＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣ［配列番号４ ９５］ ＣＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＣＡＧＣＡＧＴＧＧＧＧＣＧＣＣＧＧＣＣ ＴＧＣＴＧＡＡＧＣＣＣＡＧＣＧＡＧＡＣＣＣＴＧＡＧＣＣＴＧＡＣ ＣＴＧＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＴＴＣＡＧＣＧＧＣ ＴＡＣＴＡＣＴＧＧＡＧＣＴＧＧＡＴＣＡＧＧＣＡＧＣＣＣＣＣＣＧ ＧＣＡＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＣＧＧＣＧＡＧＡＴＣＧＡ	

表１	ＶＨ	ＶＬ
	ＣＣＡＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＡＣＣＡＡＣＴＡＣＡＡＣＣＣＣＡＧＣ ＣＴＧＡＡＧＡＧＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＴＧＧＡＣＡ ＣＣＡＧＣＡＡＧＡＡＣＣＡＧＴＴＣＡＧＣＣＴＧＡＡＧＣＴＧＡＧ ＣＡＧＣＧＴＧＡＣＣＧＣＣＧＣＣＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣ ＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＣＡＧＧＧＣＡＴＣＣＡＣＧＧＣＣＴＧＡ ＧＧＴＡＣＴＴＣＧＡＣＣＴＧＴＧＧＧＧＣＡＧＧＧＧＣＡＣＣＣＴ ＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣ ＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧ ＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＡＧＡＴＣＧＴＧＡＴＧＡＣＣＣＡ ＧＡＧＣＣＣＣＧＣＣＡＣＣＣＴＧＡＧＣＣＴＧＡＧＣＣＣＣＧＧＣ ＧＡＧＡＧＧＧＣＣＡＣＣＣＴＧＡＧＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＣ ＡＧＡＧＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣＴＡＣＣＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡＣＣＡ ＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＣＡＧＧＣＣＣＣＣＡＧＧＣＴＧＣＴＧ ＡＴＣＴＡＣＧＡＣＧＣＣＡＧＣＡＡＣＡＧＧＧＣＣＡＣＣＧＧＣＡ ＴＣＣＣＣＧＣＣＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧ ＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧ ＧＡＧＣＣＣＧＡＧＧＡＣＴＴＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣ ＡＧＣＡＧＧＡＣＣＡＣＡＡＣＴＴＣＣＣＣＴＡＣＡＣＣＴＴＣＧＧ ＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧ［配列番号４９６］	
ＡＤＩ－１０１６０［Ａｂ１５］	ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＳＹＷＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＮＩＮＱＤＧＳＥＫＹＹＶＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＮＳＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＡＮＹＹＧＮＶＧＤＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ［配列番号２７４］ ＣＤＲ１：ＳＹＷＭＳ［配列番号３２８］またはＦＴＦＳＳＹＷＭＳ［配列番号５３６］（非Ｋａｂａｔ） ＣＤＲ２：ＮＩＮＱＤＧＳＥＫＹＹＶＤＳＶＫＧ［配列番号３２９］ ＣＤＲ３：ＥＡＮＹＹＧＮＶＧＤＤＹ［配列番号３３０］またはＡＲＥＡＮＹＹＧＮＶＧＤＤＹ［配列番号５３７］（非Ｋａｂａｔ）	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＳＳＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＱＹＶＴＰＩＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号２７５］ ＣＤＲ１：ＲＡＳＱＳＩＳＳＹＬＮ［配列番号３３１］ ＣＤＲ２：ＡＡＳＳＬＱＳ［配列番号３３２］ ＣＤＲ３：ＱＱＱＹＶＴＰＩＴ［配列番号３３３］

表１	ＶＨ	ＶＬ
Ａｂ１５のｓｃＦｖ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQQYVTPIT FGCGTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**EVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKCLEWVANINQDGSEKY YVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREANYYG NVGDDYWGQGTLVTVSS [配列番号455] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKCLE WVANINQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCAREANYYGNVGDDYWGQGTLVTVSS**GGGGSGGGGSGGGG SGGGGS**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPG KAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ QYVTPITFGCGTKVEIK [配列番号456]	
Ａｂ１５ｓｃＦｖの例示的なヌクレオチド配列	ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＡＧＣＡＧＣＣ ＴＧＡＧＣＧＣＣＡＧＣＧＴＧＧＧＣＧＡＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴ ＣＡＣＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＣＡＧＡＧＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣ ＴＡＣＣＴＧＡＡＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＡ ＡＧＧＣＣＣＣＣＡＡＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＣＣＧＣＣＡＧ ＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＧＧＴＴＣ ＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣ ＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣＣＧＡＧＧＡＣＴＴ ＣＧＣＣＡＣＣＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＣＡＧＴＡＣＧＴＧ ＡＣＣＣＣＣＡＴＣＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧ ＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧＧＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧ ＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣ ＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＡＧＣＧ ＧＣＧＧＣＧＧＣＣＴＧＧＴＧＣＡＧＣＣＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＣＴ ＧＡＧＧＣＴＧＡＧＣＴＧＣＧＣＣＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＴＣＡＣＣ ＴＴＣＡＧＣＡＧＣＴＡＣＴＧＧＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴＧＡＧＧＣ ＡＧＧＣＣＣＣＣＧＧＣＡＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＧＧＣ ＣＡＡＣＡＴＣＡＡＣＣＡＧＧＡＣＧＧＣＡＧＣＧＡＧＡＡＧＴＡＣ ＴＡＣＧＴＧＧＡＣＡＧＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣＡＧＧＴＴＣＡＣＣＡ ＴＣＡＧＣＡＧＧＧＡＣＡＡＣＧＣＣＡＡＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＴＡ ＣＣＴＧＣＡＧＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＣＣＧＡＧＧＡＣ ＡＣＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＡＧＧＣＣＡ ＡＣＴＡＣＴＡＣＧＧＣＡＡＣＧＴＧＧＧＣＧＡＣＧＡＣＴＡＣＴＧ ＧＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＣＣＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣ ［配列番号４９７］ ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＣ ＴＧＧＴＧＣＡＧＣＣＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＣＴＧＡＧ ＣＴＧＣＧＣＣＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＴＣＡＣＣＴＴＣＡＧＣＡＧＣ ＴＡＣＴＧＧＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴＧＡＧＧＣＡＧＧＣＣＣＣＣＧ ＧＣＡＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＧＧＣＣＡＡＣＡＴＣＡＡ ＣＣＡＧＧＡＣＧＧＣＡＧＣＧＡＧＡＡＧＴＡＣＴＡＣＧＴＧＧＡＣ	

表１	ＶＨ	ＶＬ
	ＡＧＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣＡＧＧＴＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＧＧ ＡＣＡＡＣＧＣＣＡＡＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＴＡＣＣＴＧＣＡＧＡＴ ＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧ ＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＡＧＧＣＣＡＡＣＴＡＣＴＡＣＧ ＧＣＡＡＣＧＴＧＧＧＣＧＡＣＧＡＣＴＡＣＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧ ＣＡＣＣＣＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣ ＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧ ＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴ ＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＣＧＣＣＡＧＣ ＧＴＧＧＧＣＧＡＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴＣＡＣＣＴＧＣＡＧＧＧ ＣＣＡＧＣＣＡＧＡＧＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＴＡＣＣＴＧＡＡＣＴＧ ＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＡＡＧＧＣＣＣＣＣＡＡＧ ＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＣＣＧＣＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＡ ＧＣＧＧＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧ ＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣ ＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣＣＧＡＧＧＡＣＴＴＣＧＣＣＡＣＣＴＡＣＴ ＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＣＡＧＴＡＣＧＴＧＡＣＣＣＣＣＡＴＣＡＣ ＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧ ［配列番号４９８］	
ＡＤＩ－１０１６１［Ａｂ１６］	ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧ ＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳ ＳＹＷＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬ ＥＷＶＡＮＩＮＱＤＧＳＥＫＹＹ ＶＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡ ＫＮＳＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤ ＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＧＤＳＷＹ ＨＡＦＤＩＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳ Ｓ［配列番号２７６］ ＣＤＲ１：ＳＹＷＭＳ［配列番号３３４］またはＦＴＦＳＳＹＷＭＳ［配列番号５３８］（非Ｋａｂａｔ） ＣＤＲ２：ＮＩＮＱＤＧＳＥＫＹＹＶＤＳＶＫＧ［配列番号３３５］ ＣＤＲ３：ＥＧＧＤＳＷＹＨＡＦＤＩ［配列番号３３６］またはＡＲＥＧＧＤＳＷＹＨＡＦＤＩ［配列番号５３９］（非Ｋａｂａｔ）	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＶＳＡＳＶ ＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＧＩＳ ＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫ ＬＬＩＹＡＡＳＮＬＱＳＧＶＰＳ ＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩ ＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱ ＫＬＳＬＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥ ＩＫ［配列番号２７７］ ＣＤＲ１：ＲＡＳＱＧＩＳＳＷＬＡ［配列番号３３７］ ＣＤＲ２：ＡＡＳＮＬＱＳ［配列番号３３８］ ＣＤＲ３：ＱＱＫＬＳＬＰＬＴ［配列番号３３９］

表１	ＶＨ	ＶＬ
Ａｂ１６のｓｃＦｖ	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQKLSLPL TFGCGTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**EVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKCLEWVANINQDGSEKY YVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGDSW YHAFDIWGQGTMVTVSS [配列番号457] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKCLE WVANINQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCAREGGDSWYHAFDIWGQGTMVTVSS**GGGGSGGGGSGGGG SGGGGS**DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKP GKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQKLSLPLTFGCGTKVEIK [配列番号458]	
Ａｂ１６ｓｃＦｖの例示的なヌクレオチド配列	ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＡＧＣＡＧＣＧ ＴＧＡＧＣＧＣＣＡＧＣＧＴＧＧＧＣＧＡＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴ ＣＡＣＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＣＡＧＧＧＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣ ＴＧＧＣＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＡ ＡＧＧＣＣＣＣＣＡＡＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＣＣＧＣＣＡＧ ＣＡＡＣＣＴＧＣＡＧＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＧＧＴＴＣ ＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣ ＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣＣＧＡＧＧＡＣＴＴ ＣＧＣＣＡＣＣＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＴＧＡＧＣ ＣＴＧＣＣＣＣＴＧＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧ ＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧＧＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧ ＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣ ＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＡＧＣＧ ＧＣＧＧＣＧＧＣＣＴＧＧＴＧＣＡＧＣＣＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＣＴ ＧＡＧＧＣＴＧＡＧＣＴＧＣＧＣＣＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＴＣＡＣＣ ＴＴＣＡＧＣＡＧＣＴＡＣＴＧＧＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴＧＡＧＧＣ ＡＧＧＣＣＣＣＣＧＧＣＡＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＧＧＣ ＣＡＡＣＡＴＣＡＡＣＣＡＧＧＡＣＧＧＣＡＧＣＧＡＧＡＡＧＴＡＣ ＴＡＣＧＴＧＧＡＣＡＧＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣＡＧＧＴＴＣＡＣＣＡ ＴＣＡＧＣＡＧＧＧＡＣＡＡＣＧＣＣＡＡＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＴＡ ＣＣＴＧＣＡＧＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＣＣＧＡＧＧＡＣ ＡＣＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＡＧＧＧＣＧ ＧＣＧＡＣＡＧＣＴＧＧＴＡＣＣＡＣＧＣＣＴＴＣＧＡＣＡＴＣＴＧ ＧＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＣＡＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣ ［配列番号４９９］ ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＣ ＴＧＧＴＧＣＡＧＣＣＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＣＴＧＡＧ ＣＴＧＣＧＣＣＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＴＣＡＣＣＴＴＣＡＧＣＡＧＣ ＴＡＣＴＧＧＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴＧＡＧＧＣＡＧＧＧＣＣＣＣＣＧ ＧＣＡＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＧＧＣＣＡＡＣＡＴＣＡＡ	

表１	ＶＨ	ＶＬ
	ＣＣＡＧＧＡＣＧＧＣＡＧＣＧＡＧＡＡＧＴＡＣＴＡＣＧＴＧＧＡＣ ＡＧＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣＡＧＧＴＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＧＧ ＡＣＡＡＣＧＣＣＡＡＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＴＡＣＣＴＧＣＡＧＡＴ ＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧ ＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＡＧＧＧＣＧＧＣＧＡＣＡＧＣＴ ＧＧＴＡＣＣＡＣＧＣＣＴＴＣＧＡＣＡＴＣＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧ ＣＡＣＣＡＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣ ＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＧ ＧＣＡＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴ ＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＡＧＣＡＧＣＧＴＧＡＧＣＧＣＣＡＧＣ ＧＴＧＧＧＣＧＡＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴＣＡＣＣＴＧＣＡＧＧＧ ＣＣＡＧＣＣＡＧＧＧＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＴＧＧＣＴＧＧＣＣＴＧ ＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＡＡＧＧＣＣＣＣＣＡＡＧ ＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＣＣＧＣＣＡＧＣＡＡＣＣＴＧＣＡＧＡ ＧＣＧＧＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧ ＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣ ＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣＣＧＡＧＧＡＣＴＴＣＧＣＣＡＣＣＴＡＣＴ ＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＴＧＡＧＣＣＴＧＣＣＣＣＴＧＡＣ ＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧ ［配列番号５００］	
ＡＤＩ－１０１６３［Ａｂ１７］	ＱＶＱＬＱＥＳＧＰＧＬＶＫＰＳＱＴＬＳＬＴＣＴＶＳＧＧＳＩＳＳＧＧＹＹＷＳＷＩＲＱＨＰＧＫＧＬＥＷＩＧＳＩＹＹＳＧＳＴＹＹＮＰＳＬＫＳＲＶＴＩＳＶＤＴＳＫＮＱＦＳＬＫＬＳＳＶＴＡＡＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＲＬＤＹＳＹＮＹＧＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ［配列番号２７８］ ＣＤＲ１：ＳＧＧＹＹＷＳ［配列番号３４０］またはＧＳＩＳＳＧＧＹＹＷＳ［配列番号５４０］（非Ｋａｂａｔ） ＣＤＲ２：ＳＩＹＹＳＧＳＴＹＹＮＰＳＬＫＳ［配列番号３４１］ ＣＤＲ３：ＤＲＬＤＹＳＹＮＹＧＭＤＶ［配列番号３４２］またはＡＲＤＲＬＤＹＳＹＮＹＧＭＤＶ［配列番号５４１］（非Ｋａｂａｔ）	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＳＳＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＧＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＶＹＳＡＰＦＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号２７９］ ＣＤＲ１：ＲＡＳＱＳＩＳＳＹＬＮ［配列番号３４３］ ＣＤＲ２：ＧＡＳＳＬＱＳ［配列番号３４４］ ＣＤＲ３：ＱＱＶＹＳＡＰＦＴ［配列番号３４５］

表１	ＶＨ	ＶＬ
Ａｂ１７のｓｃＦｖ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVYSAPFTFGCGTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKCLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRLDYSYNYGMDVWGQGTTVTVSS [配列番号459] QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKCLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRLDYSYNYGMDVWGQGTTVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVYSAPFTFGCGTKVEIK [配列番号460]	
Ａｂ１７ｓｃＦｖの例示的なヌクレオチド配列	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCAGCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGTACAGCGCCCCCTTCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAGGGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCAGCCAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCCAGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTGAGCGGCGGCAGCATCAGCAGCGGCGGCTACTACTGGAGCTGGATCAGGCAGCACCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATCGGCAGCATCTACTACAGCGGCAGCACCTACTACAACCCCAGCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGACAGGCTGGACTACAGCTACAACTACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGC［配列番号５０１］ CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCCAGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTGAGCGGCGGCAGCATCAGCAGCGGCGGCTACTACTGGAGCTGGATCAGGCAGCACCCCGGCAAGGTGCCCTGGAGTGGATCGGCAG	

表１	ＶＨ	ＶＬ
	ＣＡＴＣＴＡＣＴＡＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＡＣＣＴＡＣＴＡＣＡＡＣＣＣＣＡＧＣＣＴＧＡＡＧＡＧＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＴＧＧＡＣＡＣＣＡＧＣＡＡＧＡＡＣＣＡＧＴＴＣＡＧＣＣＴＧＡＡＧＣＴＧＡＧＣＡＧＣＧＴＧＡＣＣＧＣＣＧＣＣＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＡＣＡＧＧＣＴＧＧＡＣＴＡＣＡＧＣＴＡＣＡＡＣＴＡＣＧＧＣＡＴＧＧＡＣＧＴＧＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＣＡＣＣＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＣＧＣＣＡＧＣＧＴＧＧＧＧＣＧＡＣＡＧＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴＣＡＣＣＴＧＣＡＧＧＧＧＣＣＡＧＣＣＡＧＡＧＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＴＡＣＣＴＧＡＡＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＡＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＡＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＧＣＧＣＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣＣＧＡＧＧＡＣＴＴＣＧＣＣＡＣＣＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＧＴＧＴＡＣＡＧＣＧＣＣＣＣＣＴＴＣＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧ［配列番号５０２］	
ＡＤＩ－１０１６４［Ａｂ１８］	ＱＶＱＬＱＥＳＧＰＧＬＶＫＰＳＥＴＬＳＬＴＣＡＶＳＧＹＳＩＳＳＧＹＹＷＧＷＩＲＱＰＰＧＫＧＬＥＷＩＧＳＩＹＨＳＧＳＴＮＹＮＰＳＬＫＳＲＶＴＩＳＶＤＴＳＫＮＱＦＳＬＫＬＳＳＶＴＡＡＤＴＡＶＹＹＣＡＲＬＰＰＷＦＧＦＳＹＦＤＬＷＧＲＧＴＬＶＴＶＳＳ［配列番号２８０］ ＣＤＲ１：ＳＧＹＹＷＧ［配列番号３４６］またはＹＳＩＳＳＧＹＹＷＧ［配列番号５４２］（非Ｋａｂａｔ） ＣＤＲ２：ＳＩＹＨＳＧＳＴＮＹＮＰＳＬＫＳ［配列番号３４７］ ＣＤＲ３：ＬＰＰＷＦＧＦＳＹＦＤＬ［配列番号３４８］またはＡＲＬＰＰＷＦＧＦＳＹＦＤＬ［配列番号５４３］（非Ｋａｂａｔ）	ＥＩＶＬＴＱＳＰＡＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲＡＳＱＳＶＳＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＬＩＹＤＡＳＮＲＡＴＧＩＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣＱＱＶＤＮＹＰＰＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号２８１］ ＣＤＲ１：ＲＡＳＱＳＶＳＳＹＬＡ［配列番号３４９］ ＣＤＲ２：ＤＡＳＮＲＡＴ［配列番号３５０］ ＣＤＲ３：ＱＱＶＤＮＹＰＰＴ［配列番号３５１］

表１	ＶＨ	ＶＬ
Ａｂ１８のｓｃＦｖ	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQVDNYPPTFGCGTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKCLEWIGSIYHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARLPPWFGFSYFDLWGRGTLVTVSS [配列番号461] QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKCLEWIGSIYHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARLPPWFGFSYFDLWGRGTLVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQVDNYPPTFGCGTKVEIK [配列番号462]	
Ａｂ１８ｓｃＦｖの例示的なヌクレオチド配列	GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCCGCCACCC TGAGCCTGAGCCCCGGCGAGAGGGCCACCCT GAGCTGCAGGGCCAGCCCAGAGCGTGAGCAGC TACCCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCC AGGCCCCCCAGGCTGCTGATCTACGACGCCAG CAACAGGGCCACCGGCATCCCCGCCAGGTTC AGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCC TGACCATCAGCAGCCTGGAGCCCGAGGACTT CGCCGTGTACTACTGCCAGCAGGTGGACAAC TACCCCCCCCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGG TGGAGATCAAGGGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGG CGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGC GGCGGCAGCCCAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCG GCCCCGGCCTGGTGAAGCCCAGCGAGACCCT GAGCCTGACCTGCGCCGTGAGCGGCTACAGC ATCAGCAGCGGCTACTACTGGGGCTGGATCA GGCAGCCCCCCGGCAAGTGCCTGGAGTGGAT CGGCAGCATCTACCACAGCGGCAGCACCAAC TACAACCCCCAGCCTGAAGAGCAGGGTGACCA TCAGCGTGGACAAGAACCAGTTCAG CCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACAC ACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGCTGCCCC CCTGGTTCGGCTTCAGCTACTTCGACCTGTG GGGCAGGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC ［配列番号５０３］ CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGCC TGGTGAAGCCCAGCGAGACCCTGAGCCTGAC CTGCGCCGTGAGCGGCTACAGCATCAGCAGC GGCTACTACTGGGGCTGGATCAGGCAGCCCC CCGGCAAGTGCCTGGAGTGGATCGGCAGCAT	

表１	ＶＨ	ＶＬ
	ＣＴＡＣＣＡＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＡＣＣＡＡＣＴＡＣＡＡＣＣＣＣ ＡＧＣＣＴＧＡＡＧＡＧＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＴＧＧ ＡＣＡＣＣＡＧＣＡＡＧＡＡＣＣＡＧＴＴＣＡＧＣＣＴＧＡＡＧＣＴ ＧＡＧＣＡＧＣＧＴＧＡＣＣＧＣＣＧＣＣＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧ ＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＣＴＧＣＣＣＣＣＣＴＧＧＴＴＣＧ ＧＣＴＴＣＡＧＣＴＡＣＴＴＣＧＡＣＣＴＧＴＧＧＧＧＣＡＧＧＧＧ ＣＡＣＣＣＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣ ＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧ ＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＡＧＡＴＣＧＴＧＣＴ ＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＧＣＣＡＣＣＣＴＧＡＧＣＣＴＧＡＧＣ ＣＣＣＧＧＣＧＡＧＡＧＧＧＣＣＡＣＣＣＴＧＡＧＣＴＧＣＡＧＧＧ ＣＣＡＧＣＣＡＧＡＧＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣＴＡＣＣＴＧＧＣＣＴＧ ＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＣＡＧＧＣＣＣＣＣＡＧＧ ＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＡＣＧＣＣＡＧＣＡＡＣＡＧＧＧＣＣＡ ＣＣＧＧＣＡＴＣＣＣＣＧＣＣＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧ ＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣ ＡＧＣＣＴＧＧＡＧＣＣＣＧＡＧＧＡＣＴＴＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴ ＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＧＴＧＧＡＣＡＡＣＴＡＣＣＣＣＣＣＣＡＣ ＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧ ［配列番号５０４］	
ＡＤＩ－１０１６５［Ａｂ１９］	ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＳＹＷＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＮＩＫＱＤＧＳＥＫＹＹＶＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＮＳＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＶＧＰＧＩＡＹＱＧＨＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ［配列番号２８２］ ＣＤＲ１：ＳＹＷＭＳ［配列番号３５２］またはＦＴＦＳＳＹＷＭＳ［配列番号５４４］（非Ｋａｂａｔ） ＣＤＲ２：ＮＩＫＱＤＧＳＥＫＹＹＶＤＳＶＫＧ［配列番号３５３］ ＣＤＲ３：ＤＶＧＰＧＩＡＹＱＧＨＦＤＹ［配列番号３５４］またはＡＲＤＶＧＰＧＩＡＹＱＧＨＦＤＹ［配列番号５４５］（非Ｋａｂａｔ）	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＳＳＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＶＹＤＴＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号２８３］ ＣＤＲ１：ＲＡＳＱＳＩＳＳＹＬＮ［配列番号３５５］ ＣＤＲ２：ＡＡＳＳＬＱＳ［配列番号３５６］ ＣＤＲ３：ＱＱＶＹＤＴＰＬＴ［配列番号３５７］

表１	ＶＨ	ＶＬ
Ａｂ１９のｓｃＦｖ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVYDTPL TFGCGTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**EVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKCLEWVANIKQDGSEKY YVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGPGIA YQGHFDYWGQGTLVTVSS [配列番号463] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKCLE WVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCARDVGPGIAYQGHFDYWGQGTLVTVSS**GGGGSGGGGSGGG GSGGGGS**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QVYDTPLTFGCGTKVEIK [配列番号464]	
Ａｂ１９ｓｃＦｖの例示的なヌクレオチド配列	ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＡＧＣＡＧＣＣ ＴＧＡＧＣＧＣＣＡＧＣＧＴＧＧＧＣＧＡＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴ ＣＡＣＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＣＡＧＡＧＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣ ＴＡＣＣＴＧＡＡＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＡ ＡＧＧＣＣＣＣＣＡＡＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＣＣＧＣＣＡＧ ＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＧＧＴＴＣ ＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣ ＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣＣＧＡＧＧＡＣＴＴ ＣＧＣＣＡＣＣＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＧＴＧＴＡＣＧＡＣ ＡＣＣＣＣＣＣＴＧＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧ ＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧＧＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧ ＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣ ＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＡＧＣＧ ＧＣＧＧＣＧＧＣＣＴＧＧＴＧＣＡＧＣＣＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＣＴ ＧＡＧＧＣＴＧＡＧＣＴＧＣＧＣＣＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＴＣＡＣＣ ＴＴＣＡＧＣＡＧＣＴＡＣＴＧＧＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴＧＡＧＧＣ ＡＧＧＣＣＣＣＣＧＧＣＡＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＧＧＣ ＣＡＡＣＡＴＣＡＡＧＣＡＧＧＡＣＧＧＣＡＧＣＧＡＧＡＡＧＴＡＣ ＴＡＣＧＴＧＧＡＣＡＧＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣＡＧＧＴＴＣＡＣＣＡ ＴＣＡＧＣＡＧＧＧＡＣＡＡＣＧＣＣＡＡＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＴＡ ＣＣＴＧＣＡＧＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＣＣＧＡＧＧＡＣ ＡＣＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＡＣＧＴＧＧ ＧＣＣＣＣＧＧＣＡＴＣＧＣＣＴＡＣＣＡＧＧＧＣＣＡＣＴＴＣＧＡ ＣＴＡＣＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＣＣＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧ ＡＧＣＡＧＣ［配列番号５０５］ ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＣ ＴＧＧＴＧＣＡＧＣＣＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＣＴＧＡＧ ＣＴＧＣＧＣＣＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＴＣＡＣＣＴＴＣＡＧＣＡＧＣ ＴＡＣＴＧＧＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴＧＡＧＧＣＡＧＧＣＣＣＣＣＧ ＧＣＡＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＧＧＣＣＡＡＣＡＴＣＡＡ	

10 20 30 40 50

表１	ＶＨ	ＶＬ
	ＧＣＡＧＧＡＣＧＧＣＡＧＣＧＡＧＡＡＧＴＡＣＴＡＣＧＴＧＧＡＣＡＧＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣＡＧＧＴＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＧＧＡＣＡＡＣＧＣＣＡＡＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＴＡＣＣＴＧＣＡＧＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＡＣＧＴＧＧＧＣＣＣＣＧＧＣＡＴＣＧＣＣＴＡＣＣＡＧＧＧＣＣＡＣＴＴＣＧＡＣＴＡＣＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＣＣＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＣＧＣＣＡＧＣＧＴＧＧＧＧＣＧＡＣＡＧＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴＣＡＣＣＴＧＣＡＧＧＧＧＣＣＡＧＣＣＡＧＡＧＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＴＡＣＣＴＧＡＡＣＴＧＧＴＡＣＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＡＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＡＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＣＣＧＣＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＡＧＣＧＧＧＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＧＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣＣＧＡＧＧＡＣＴＴＣＧＣＣＡＣＣＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＧＴＧＴＡＣＧＡＣＡＣＣＣＣＣＣＴＧＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧ［配列番号５０６］	ＧＡＡＧＴＡＣＴＡＣＧＴＧＧＡＣＡＧＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣＡＧＧＴＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＧＧＡＣＡＡＣＧＣＣＡＡＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＴＡＣＣＴＧＣＡＧＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＡＣＧＴＧＧＧＣＣＣＣＧＧＣＡＴＣＧＣＣＴＡＣＣＡＧＧＧＣＣＡＣＴＴＣＧＡＣＴＡＣＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＣＣＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＣＧＣＣＡＧＣＧＴＧＧＧＧＣＧＡＣＡＧＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴＣＡＣＣＴＧＣＡＧＧＧＧＣＣＡＧＣＣＡＧＡＧＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＴＡＣＣＴＧＡＡＣＴＧＧＴＡＣＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＡＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＡＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＣＣＧＣＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＡＧＣＧＧＧＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣＣＧＡＧＧＡＣＴＴＣＧＣＣＡＣＣＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＧＴＧＴＡＣＧＡＣＡＣＣＣＣＣＣＴＧＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧ［配列番号５０６］
ＡＤＩ－１０１６７［Ａｂ２０］	ＱＬＱＬＱＥＳＧＰＧＬＶＫＰＳＥＴＬＳＬＴＣＴＶＳＧＧＳＩＳＳＳＳＹＹＷＧＷＩＲＱＰＰＧＫＧＬＥＷＩＧＳＩＹＹＳＧＳＴＹＹＮＰＳＬＫＳＲＶＴＩＳＶＤＴＳＫＮＱＦＳＬＫＬＳＳＶＴＡＡＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＴＡＨＤＶＨＧＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ［配列番号２８４］ ＣＤＲ１：ＳＳＳＹＹＷＧ［配列番号３５８］またはＧＳＩＳＳＳＳＹＹＷＧ［配列番号５４６］（非Ｋａｂａｔ） ＣＤＲ２：ＳＩＹＹＳＧＳＴＹＹＮＰＳＬＫＳ［配列番号３５９］ ＣＤＲ３：ＥＴＡＨＤＶＨＧＭＤＶ［配列番号３６０］またはＡＲＥＴＡＨＤＶＨＧＭＤＶ［配列番号５４７］（非Ｋａｂａｔ）	ＥＩＶＬＴＱＳＰＡＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲＡＳＱＳＶＳＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＬＩＹＤＡＳＮＲＡＴＧＩＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣＱＱＹＤＮＬＰＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号２８５］ ＣＤＲ１：ＲＡＳＱＳＶＳＳＹＬＡ［配列番号３６１］ ＣＤＲ２：ＤＡＳＮＲＡＴ［配列番号３６２］ ＣＤＲ３：ＱＱＹＤＮＬＰＴ［配列番号３６３］

表１	ＶＨ	ＶＬ
Ａｂ２０のｓｃＦｖ	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLI YDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYDNLPT FGCGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQLQLQESGPGLVKPS ETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKCLEWIGSIYYSGSTYYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARETAHDVHGMD VWGQGTTVTVSS [配列番号465] QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKCLE WIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARETAHDVHGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYDNLP TFGCGTKVEIK [配列番号466]	
Ａｂ２０ｓｃＦｖの例示的なヌクレオチド配列	ＧＡＧＡＴＣＧＴＧＣＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＧＣＣＡＣＣＣ ＴＧＡＧＣＣＴＧＡＧＣＣＣＣＧＧＣＧＡＧＡＧＧＧＣＣＡＣＣＣＴ ＧＡＧＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＣＡＧＡＧＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣ ＴＡＣＣＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＣ ＡＧＧＣＣＣＣＣＡＧＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＡＣＧＣＣＡＧ ＣＡＡＣＡＧＧＧＣＣＡＣＣＧＧＣＡＴＣＣＣＣＧＣＣＡＧＧＴＴＣ ＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣ ＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＧＡＧＣＣＣＧＡＧＧＡＣＴＴ ＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＴＡＣＧＡＣＡＡＣ ＣＴＧＣＣＣＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧ ＡＧＡＴＣＡＡＧＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧ ＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣ ＧＧＣＡＧＣＣＡＧＣＴＧＣＡＧＣＴＧＣＡＧＧＡＧＡＧＣＧＧＣＣ ＣＣＧＧＣＣＴＧＧＴＧＡＡＧＣＣＣＡＧＣＧＡＧＡＣＣＣＴＧＡＧ ＣＣＴＧＡＣＣＴＧＣＡＣＣＧＴＧＡＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＡＴＣ ＡＧＣＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴＡＣＴＡＣＴＧＧＧＧＣＴＧＧＡＴＣＡ ＧＧＣＡＧＣＣＣＣＣＣＧＧＣＡＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴ ＣＧＧＣＡＧＣＡＴＣＴＡＣＴＡＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＡＣＣＴＡＣ ＴＡＣＡＡＣＣＣＣＡＧＣＣＴＧＡＡＧＡＧＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡ ＴＣＡＧＣＧＴＧＧＡＣＡＣＣＡＧＣＡＡＧＡＡＣＣＡＧＴＴＣＡＧ ＣＣＴＧＡＡＧＣＴＧＡＧＣＡＧＣＧＴＧＡＣＣＧＣＣＧＣＣＧＡＣ ＡＣＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＡＧＡＣＣＧ ＣＣＣＡＣＧＡＣＧＴＧＣＡＣＧＧＣＡＴＧＧＡＣＧＴＧＴＧＧＧＧ ＣＣＡＧＧＧＣＡＣＣＡＣＣＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣ［配列番号５０７］ ＣＡＧＣＴＧＣＡＧＣＴＧＣＡＧＧＡＧＡＧＣＧＧＣＣＣＣＧＧＣＣ ＴＧＧＴＧＡＡＧＣＣＣＡＧＣＧＡＧＡＣＣＣＴＧＡＧＣＣＴＧＡＣ ＣＴＧＣＡＣＣＧＴＧＡＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣ ＡＧＣＡＧＣＴＡＣＴＡＣＴＧＧＧＧＣＴＧＧＡＴＣＡＧＧＣＡＧＣ ＣＣＣＣＣＧＧＣＡＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＣＧＧＣＡＧ	

表１	ＶＨ	ＶＬ
	ＣＡＴＣＴＡＣＴＡＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＡＣＣＴＡＣＴＡＣＡＡＣＣＣＣＡＧＣＣＴＧＡＡＧＡＧＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＴＧＧＡＣＡＣＣＡＧＣＡＡＧＡＡＣＣＡＧＴＴＣＡＧＣＣＴＧＡＡＧＣＴＧＡＧＣＡＧＣＧＴＧＡＣＣＧＣＣＧＣＣＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＡＧＡＣＣＧＣＣＣＡＣＧＡＣＧＴＧＣＡＣＧＧＣＡＴＧＧＡＣＧＴＧＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＣＡＣＣＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＡＧＡＴＣＧＴＧＣＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＧＣＣＡＣＣＣＴＧＡＧＣＣＴＧＡＧＣＣＣＧＧＣＧＡＧＡＧＧＧＣＣＡＣＣＣＴＧＡＧＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＣＡＧＡＧＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣＴＡＣＣＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＣＡＧＧＣＣＣＣＣＡＧＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＡＣＧＣＣＡＧＣＡＡＣＡＧＧＧＣＣＡＣＣＧＧＣＡＴＣＣＣＣＧＣＣＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＧＡＧＣＣＣＧＡＧＧＡＣＴＴＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＴＡＣＧＡＣＡＡＣＣＴＧＣＣＣＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧ［配列番号５０８］	
ＡＤＩ－１０１６８［Ａｂ２１］	ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＧＴＦＳＳＹＡＩＳＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＳＩＩＰＩＦＧＴＡＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＴＡＤＥＳＴＳＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＶＧＹＧＷＹＴＫＩＡＦＤＩＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳ［配列番号２８６］ ＣＤＲ１：ＳＹＡＩＳ［配列番号３６４］またはＧＴＦＳＳＹＡＩＳ［配列番号５４８］（非Ｋａｂａｔ） ＣＤＲ２：ＳＩＩＰＩＦＧＴＡＮＹＡＱＫＦＱＧ［配列番号３６５］ ＣＤＲ３：ＥＶＧＹＧＷＹＴＫＩＡＦＤＩ［配列番号３６６］またはＡＲＥＶＧＹＧＷＹＴＫＩＡＦＤＩ［配列番号５４９］（非Ｋａｂａｔ）	ＥＩＶＬＴＱＳＰＡＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲＡＳＱＳＶＳＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＬＩＹＤＡＳＫＲＡＴＧＩＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣＱＱＳＳＮＨＰＳＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号２８７］ ＣＤＲ１：ＲＡＳＱＳＶＳＳＹＬＡ［配列番号３６７］ ＣＤＲ２：ＤＡＳＫＲＡＴ［配列番号３６８］ ＣＤＲ３：ＱＱＳＳＮＨＰＳＴ［配列番号３６９］

表１	ＶＨ	ＶＬ
Ａｂ２１のｓｃＦｖ	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLI YDASKRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNHPST FGCGTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**QVQLVQSGAEVKKP GSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQCLEWMGSIIPIFGTANYA QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREVGYGWYTK IAFDIWGQGTMVTVSS [配列番号467] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQCLE WMGSIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCAREVGYGWYTKIAFDIWGQGTMVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGS GGGGS**EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASKRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQS SNHPSTFGCGTKVEIK [配列番号468]	
Ａｂ２１ｓｃＦｖの例示的なヌクレオチド配列	ＧＡＧＡＴＣＧＴＧＣＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＧＣＣＡＣＣＣ ＴＧＡＧＣＣＴＧＡＧＣＣＣＣＧＧＣＧＡＧＡＧＧＧＣＣＡＣＣＣＴ ＧＡＧＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＣＡＧＡＧＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣ ＴＡＣＣＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＣ ＡＧＧＣＣＣＣＣＡＧＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＡＣＧＣＣＡＧ ＣＡＡＧＡＧＧＧＣＣＡＣＣＧＧＣＡＴＣＣＣＣＧＣＣＡＧＧＴＴＣ ＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣ ＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＧＡＧＣＣＣＧＡＧＧＡＣＴＴ ＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＡＧＣＡＧＣＡＡＣ ＣＡＣＣＣＣＡＧＣＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧ ＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧ ＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣ ＧＧＣＧＧＣＡＧＣＣＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＣＡＧＡＧＣＧ ＧＣＧＣＣＧＡＧＧＴＧＡＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＡＧＣＡＧＣＧＴ ＧＡＡＧＧＴＧＡＧＣＴＧＣＡＡＧＧＣＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＡＣＣ ＴＴＣＡＧＣＡＧＣＴＡＣＧＣＣＡＴＣＡＧＣＴＧＧＧＴＧＡＧＧＣ ＡＧＧＣＣＣＣＣＧＧＣＣＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＧＧＧ ＣＡＧＣＡＴＣＡＴＣＣＣＣＡＴＣＴＴＣＧＧＣＡＣＣＧＣＣＡＡＣ ＴＡＣＧＣＣＣＡＧＡＡＧＴＴＣＣＡＧＧＧＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡ ＴＣＡＣＣＧＣＣＧＡＣＧＡＧＡＧＣＡＣＣＡＧＣＡＣＣＧＣＣＴＡ ＣＡＴＧＧＡＧＣＴＧＡＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＡＧＣＧＡＧＧＡＣ ＡＣＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＡＧＧＴＧＧ ＧＣＴＡＣＧＧＣＴＧＧＴＡＣＡＣＣＡＡＧＡＴＣＧＣＣＴＴＣＧＡ ＣＡＴＣＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＣＡＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧ ＡＧＣＡＧＣ［配列番号５０９］ ＣＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＣＡＧＡＧＣＧＧＣＧＣＣＧＡＧＧ ＴＧＡＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＡＧＣＡＧＣＧＴＧＡＡＧＧＴＧＡＧ ＣＴＧＣＡＡＧＧＣＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＡＣＣＴＴＣＡＧＣＡＧＣ ＴＡＣＧＣＣＡＴＣＡＧＣＴＧＧＧＴＧＡＧＧＣＡＧＧＣＣＣＣＣＧ ＧＣＣＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＧＧＧＣＡＧＣＡＴＣＡＴ	

10 20 30 40 50

表１	ＶＨ	ＶＬ
	ＣＣＣＣＡＴＣＴＴＣＧＧＣＡＣＣＧＣＣＡＡＣＴＡＣＧＣＣＣＡＧＡＡＧＴＴＣＣＡＧＧＧＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴＣＡＣＣＧＣＣＧＡＣＧＡＧＡＧＣＡＣＣＡＧＣＡＣＣＧＣＣＴＡＣＡＴＧＧＡＧＣＴＧＡＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＡＧＣＧＡＧＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＡＧＧＴＧＧＧＣＴＡＣＧＧＣＴＧＧＴＡＣＡＣＣＡＡＧＡＴＣＧＣＣＴＴＣＧＡＣＡＴＣＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＣＡＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＡＧＡＴＣＧＴＧＣＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＧＣＣＡＣＣＣＴＧＡＧＣＣＴＧＡＧＣＣＣＣＧＧＣＧＡＧＡＧＧＧＣＣＡＣＣＣＴＧＡＧＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＣＡＧＡＧＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣＴＡＣＣＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＣＡＧＧＣＣＣＣＣＡＧＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＡＣＧＣＣＡＧＣＡＡＧＡＧＧＧＣＣＡＣＣＧＧＣＡＴＣＣＣＣＧＣＣＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＧＡＧＣＣＣＧＡＧＧＡＣＴＴＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＡＧＣＡＧＣＡＡＣＣＡＣＣＣＣＣＡＧＣＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧ［配列番号５１０］	
ＡＤＩ－１０１７３［Ａｂ２２］	ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＳＹＹＭＨＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＩＩＮＰＳＧＧＳＴＴＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＭＴＲＤＴＳＴＳＴＶＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＡＡＤＧＦＶＧＥＲＹＦＤＬＷＧＲＧＴＬＶＴＶＳＳ［配列番号２８８］ ＣＤＲ１：ＳＹＹＭＨ［配列番号３７０］またはＹＴＦＴＳＹＹＭＨ［配列番号５５０］（非Ｋａｂａｔ） ＣＤＲ２：ＩＩＮＰＳＧＧＳＴＴＹＡＱＫＦＱＧ［配列番号３７１］ ＣＤＲ３：ＥＡＡＤＧＦＶＧＥＲＹＦＤＬ［配列番号３７２］またはＡＲＥＡＡＤＧＦＶＧＥＲＹＦＤＬ［配列番号５５１］（非Ｋａｂａｔ）	ＤＩＶＭＴＱＳＰＬＳＬＰＶＴＰＧＥＰＡＳＩＳＣＲＳＳＱＳＬＬＨＳＮＧＹＮＹＬＤＷＹＬＱＫＰＧＱＳＰＱＬＬＩＹＬＧＳＮＲＡＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＶＧＶＹＹＣＭＱＡＬＧＶＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号２８９］ ＣＤＲ１：ＲＳＳＱＳＬＬＨＳＮＧＹＮＹＬＤ［配列番号３７３］ ＣＤＲ２：ＬＧＳＮＲＡＳ［配列番号３７４］ ＣＤＲ３：ＭＱＡＬＧＶＰＬＴ［配列番号３７５］

表１	ＶＨ	ＶＬ
Ａｂ２２のｓｃＦｖ	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQS PQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQ ALGVPLTFGCGTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**QVQLVQS GAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQCLEWMGIIN PSGGSTTYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR EAADGFVGERYFDLWGRGTLVTVSS [配列番号469] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQCL EWMGIINPSGGSTTYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTA VYYCAREAADGFVGERYFDLWGRGTLVTVSS**GGGGSGGGGSGGG GSGGGGS**DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQALGVPLTFGCGTKVEIK [配列番号470]	
Ａｂ２２ｓｃＦｖの例示的なヌクレオチド配列	ＧＡＣＡＴＣＧＴＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＴＧＡＧＣＣ ＴＧＣＣＣＧＴＧＡＣＣＣＣＧＧＣＧＡＧＣＣＣＧＣＣＡＧＣＡＴ ＣＡＧＣＴＧＣＡＧＧＡＧＣＡＧＣＣＡＧＡＧＣＣＴＧＣＴＧＣＡＣ ＡＧＣＡＡＣＧＧＣＴＡＣＡＡＣＴＡＣＣＴＧＧＡＣＴＧＧＴＡＣＣ ＴＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＣＡＧＣＴＧＣＴ ＧＡＴＣＴＡＣＣＴＧＧＧＣＡＧＣＡＡＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＧＧＣ ＧＴＧＣＣＣＧＡＣＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧ ＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣＴＧＡＡＧＡＴＣＡＧＣＡＧＧＧＴ ＧＧＡＧＧＣＣＧＡＧＧＡＣＧＴＧＧＧＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣ ＡＴＧＣＡＧＧＣＣＣＴＧＧＧＣＧＴＧＣＣＣＣＴＧＡＣＣＴＴＣＧ ＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧＧＧＣＧＧ ＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣ ＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＡＧＣＣＡＧＧＴＧＣ ＡＧＣＴＧＧＴＧＣＡＧＡＧＣＧＧＣＧＣＣＧＡＧＧＴＧＡＡＧＡＡ ＧＣＣＣＧＧＣＧＣＣＡＧＣＧＴＧＡＡＧＧＴＧＡＧＣＴＧＣＡＡＧ ＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＡＣＡＣＣＴＴＣＡＣＣＡＧＣＴＡＣＴＡＣＡ ＴＧＣＡＣＴＧＧＧＴＧＡＧＧＣＡＧＧＣＣＣＣＣＧＧＣＣＡＧＴＧ ＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＧＧＧＣＡＴＣＡＴＣＡＡＣＣＣＣＡＧＣ ＧＧＣＧＧＣＡＧＣＡＣＣＡＣＣＴＡＣＧＣＣＣＡＧＡＡＧＴＴＣＣ ＡＧＧＧＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴＧＡＣＣＡＧＧＧＡＣＡＣＣＡＧ ＣＡＣＣＡＧＣＡＣＣＧＴＧＴＡＣＡＴＧＧＡＧＣＴＧＡＧＣＡＧＣ ＣＴＧＡＧＧＡＧＣＧＡＧＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴ ＧＣＧＣＣＡＧＧＧＡＧＧＣＣＧＣＣＧＡＣＧＧＣＴＴＣＧＴＧＧＧ ＣＧＡＧＡＧＧＴＡＣＴＴＣＧＡＣＣＴＧＴＧＧＧＧＣＡＧＧＧＧＣ ＡＣＣＣＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣ［配列番号５１１］ ＣＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＣＡＧＡＧＣＧＧＣＧＣＣＧＡＧＧ ＴＧＡＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＧＣＣＡＧＣＧＴＧＡＡＧＧＴＧＡＧ ＣＴＧＣＡＡＧＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＡＣＡＣＣＴＴＣＡＣＣＡＧＣ ＴＡＣＴＡＣＡＴＧＣＡＣＴＧＧＧＴＧＡＧＧＣＡＧＧＣＣＣＣＣＧ ＧＣＣＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＧＧＧＣＡＴＣＡＴＣＡＡ	

表１	ＶＨ	ＶＬ
	ＣＣＣＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＡＣＣＡＣＣＴＡＣＧＣＣＣＡＧ ＡＡＧＴＴＣＣＡＧＧＧＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴＧＡＣＣＡＧＧＧ ＡＣＡＣＣＡＧＣＡＣＣＡＧＣＡＣＣＧＴＧＴＡＣＡＴＧＧＡＧＣＴ ＧＡＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＡＧＣＧＡＧＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧ ＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＡＧＧＣＣＧＣＣＧＡＣＧＧＣＴ ＴＣＧＴＧＧＧＣＧＡＧＡＧＧＴＡＣＴＴＣＧＡＣＣＴＧＴＧＧＧＧ ＣＡＧＧＧＧＣＡＣＣＣＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣＧＧＣ ＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧ ＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＡＣＡＴ ＣＧＴＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＣＴＧＡＧＣＣＴＧＣＣＣ ＧＴＧＡＣＣＣＣＣＧＧＣＧＡＧＣＣＣＧＣＣＡＧＣＡＴＣＡＧＣＴ ＧＣＡＧＧＡＧＣＡＧＣＣＡＧＡＧＣＣＴＧＣＴＧＣＡＣＡＧＣＡＡ ＣＧＧＣＴＡＣＡＡＣＴＡＣＣＴＧＧＡＣＴＧＧＴＡＣＣＴＧＣＡＧ ＡＡＧＣＣＣＧＧＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＣＡＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴ ＡＣＣＴＧＧＧＣＡＧＣＡＡＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＣ ＣＧＡＣＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣ ＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣＴＧＡＡＧＡＴＣＡＧＣＡＧＧＧＴＧＧＡＧＧ ＣＣＧＡＧＧＡＣＧＴＧＧＧＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＡＴＧＣＡ ＧＧＣＣＣＴＧＧＧＣＧＴＧＣＣＣＣＴＧＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣ ＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧ［配列番号５１２］	
ＡＤＩ－１１８０２［Ａｂ２３］	ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＳＧＹＹＭＨＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＭＩＮＰＹＧＧＳＴＲＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＭＴＲＤＴＳＴＳＴＶＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＡＡＤＧＦＶＧＥＲＹＦＤＬＷＧＲＧＴＬＶＴＶＳＳ［配列番号２９０］ ＣＤＲ１：ＧＹＹＭＨ［配列番号３７６］またはＹＴＦＳＧＹＹＭＨ［配列番号５５２］（非Ｋａｂａｔ） ＣＤＲ２：ＭＩＮＰＹＧＧＳＴＲＹＡＱＫＦＱＧ［配列番号３７７］ ＣＤＲ３：ＥＡＡＤＧＦＶＧＥＲＹＦＤＬ［配列番号３７８］またはＡＲＥＡＡＤＧＦＶＧＥＲＹＦＤＬ［配列番号５５３］（非Ｋａｂａｔ）	ＤＩＶＭＴＱＳＰＬＳＬＰＶＴＰＧＥＰＡＳＩＳＣＲＳＳＱＳＬＬＹＳＮＧＹＮＹＬＤＷＹＬＱＫＰＧＱＳＰＱＬＬＩＹＬＧＳＮＲＡＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＶＧＶＹＹＣＭＱＤＶＡＬＰＩＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号２９１］ ＣＤＲ１：ＲＳＳＱＳＬＬＹＳＮＧＹＮＹＬＤ［配列番号３７９］ ＣＤＲ２：ＬＧＳＮＲＡＳ［配列番号３８０］ ＣＤＲ３：ＭＱＤＶＡＬＰＩＴ［配列番号３８１］

表１	ＶＨ	ＶＬ
Ａｂ２３のｓｃＦｖ	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQS PQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQ DVALPITFGCGTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**QVQLVQSG AEVKKPGASVKVSCKASGYTFSGYYMHWVRQAPGQCLEWMGMIN PYGGSTRYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR EAADGFVGERYFDLWGRGTLVTVSS [配列番号471] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSGYYMHWVRQAPGQCL EWMGMINPYGGSTRYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDT AVYYCAREAADGFVGERYFDLWGRGTLVTVSS**GGGGSGGGGSGG GGSGGGGS**DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYLD WYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCMQDVALPITFGCGTKVEIK [配列番号472]	
Ａｂ２３ｓｃＦｖの例示的なヌクレオチド配列	ＧＡＣＡＴＣＧＴＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＣＴＧＡＧＣＣ ＴＧＣＣＣＧＴＧＡＣＣＣＣＧＧＣＧＡＧＣＣＣＧＣＣＡＧＣＡＴ ＣＡＧＣＴＧＣＡＧＧＡＧＣＡＧＣＣＡＧＡＧＣＣＴＧＣＴＧＴＡＣ ＡＧＣＡＡＣＧＧＣＴＡＣＡＡＣＴＡＣＣＴＧＧＡＣＴＧＧＴＡＣＣ ＴＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＣＡＧＣＴＧＣＴ ＧＡＴＣＴＡＣＣＴＧＧＧＣＡＧＣＡＡＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＧＧＣ ＧＴＧＣＣＣＧＡＣＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧ ＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣＴＧＡＡＧＡＴＣＡＧＣＡＧＧＧＴ ＧＧＡＧＧＣＣＧＡＧＧＡＣＧＴＧＧＧＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣ ＡＴＧＣＡＧＧＡＣＧＴＧＧＣＣＣＴＧＣＣＣＡＴＣＡＣＣＴＴＣＧ ＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧＧＧＣＧＧ ＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣ ＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＣＡＧＧＴＧＣ ＡＧＣＴＧＧＴＧＣＡＧＡＧＣＧＧＣＧＣＣＧＡＧＧＴＧＡＡＧＡＡ ＧＣＣＣＧＧＣＧＣＣＡＧＣＧＴＧＡＡＧＧＴＧＡＧＣＴＧＣＡＡＧ ＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＡＣＡＣＣＴＴＣＡＧＣＧＧＣＴＡＣＴＡＣＡ ＴＧＣＡＣＴＧＧＧＴＧＡＧＧＣＡＧＧＣＣＣＣＣＧＧＣＣＡＧＴＧ ＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＧＧＧＣＡＴＧＡＴＣＡＡＣＣＣＣＴＡＣ ＧＧＣＧＧＣＡＧＣＡＣＣＡＧＧＴＡＣＧＣＣＣＡＧＡＡＧＴＴＣＣ ＡＧＧＧＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴＧＡＣＣＡＧＧＧＡＣＡＣＣＡＧ ＣＡＣＣＡＧＣＡＣＣＧＴＧＴＡＣＡＴＧＧＡＧＣＴＧＡＧＣＡＧＣ ＣＴＧＡＧＧＡＧＣＧＡＧＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴ ＧＣＧＣＣＡＧＧＧＡＧＧＣＣＧＣＣＧＡＣＧＧＣＴＴＣＧＴＧＧＧ ＣＧＡＧＡＧＧＴＡＣＴＴＣＧＡＣＣＴＧＴＧＧＧＧＣＡＧＧＧＧＣ ＡＣＣＣＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣ［配列番号５１３］ ＣＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＣＡＧＡＧＣＧＧＣＧＣＣＧＡＧＧ ＴＧＡＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＧＣＣＡＧＣＧＴＧＡＡＧＧＴＧＡＧ ＣＴＧＣＡＡＧＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＡＣＡＣＣＴＴＣＡＧＣＧＧＣ ＴＡＣＴＡＣＡＴＧＣＡＣＴＧＧＧＴＧＡＧＧＣＡＧＧＣＣＣＣＣＧ ＧＣＣＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＧＧＧＣＡＴＧＡＴＣＡＡ	

表１	ＶＨ	ＶＬ
	ＣＣＣＣＴＡＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＡＣＣＡＧＧＴＡＣＧＣＣＣＡＧ ＡＡＧＴＴＣＣＡＧＧＧＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴＧＡＣＣＡＧＧＧ ＡＣＡＣＣＡＧＣＡＣＣＡＧＣＡＣＣＧＴＧＴＡＣＡＴＧＧＡＧＣＴ ＧＡＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＡＧＣＧＡＧＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧ ＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＡＧＧＣＣＧＣＣＧＡＣＧＧＣＴ ＴＣＧＴＧＧＧＣＧＡＧＡＧＧＴＡＣＴＴＣＧＡＣＣＴＧＴＧＧＧＧ ＣＡＧＧＧＧＣＡＣＣＣＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣＧＧＣ ＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧ ＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＡＣＡＴ ＣＧＴＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＣＴＧＡＧＣＣＴＧＣＣＣ ＧＴＧＡＣＣＣＣＣＧＧＣＧＡＧＣＣＣＧＣＣＡＧＣＡＴＣＡＧＣＴ ＧＣＡＧＧＡＧＣＡＧＣＣＡＧＡＧＣＣＴＧＣＴＧＴＡＣＡＧＣＡＡ ＣＧＧＣＴＡＣＡＡＣＴＡＣＣＴＧＧＡＣＴＧＧＴＡＣＣＴＧＣＡＧ ＡＡＧＣＣＣＧＧＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＣＡＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴ ＡＣＣＴＧＧＧＣＡＧＣＡＡＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＣ ＣＧＡＣＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣ ＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣＴＧＡＡＧＡＴＣＡＧＣＡＧＧＧＴＧＧＡＧＧ ＣＣＧＡＧＧＡＣＧＴＧＧＧＧＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＡＴＧＣＡ ＧＧＡＣＧＴＧＧＣＣＣＴＧＣＣＣＡＴＣＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣ ＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧ［配列番号５１４］	
ＡＤＩ－１１８１２［Ａｂ２４］	ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＥＩＹＹＭＨＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＩＩＮＰＳＳＧＳＴＶＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＭＴＲＤＴＳＴＳＴＶＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＡＧＹＤＤＥＤＭＤＶＷＧＫＧＴＴＶＴＶＳＳ［配列番号２９２］ ＣＤＲ１：ＩＹＹＭＨ［配列番号３８２］またはＹＴＦＥＩＹＹＭＨ［配列番号５５４］（非Ｋａｂａｔ） ＣＤＲ２：ＩＩＮＰＳＳＧＳＴＶＹＡＱＫＦＱＧ［配列番号３８３］ ＣＤＲ３：ＧＡＧＹＤＤＥＤＭＤＶ［配列番号３８４］またはＡＲＧＡＧＹＤＤＥＤＭＤＶ［配列番号５５５］（非Ｋａｂａｔ）	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＶＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＧＩＤＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＡＨＳＹＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号２９３］ ＣＤＲ１：ＲＡＳＱＧＩＤＳＷＬＡ［配列番号３８５］ ＣＤＲ２：ＡＡＳＳＬＱＳ［配列番号３８６］ ＣＤＲ３：ＱＱＡＨＳＹＰＬＴ［配列番号３８７］

表１	ＶＨ	ＶＬ
Ａｂ２４のｓｃＦｖ	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAHSYPLTFGCGTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFEIYYMHWVRQAPGQCLEWMGIINPSSGSTVYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYDDEDMDVWGKGTTVTVSS [配列番号473] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFEIYYMHWVRQAPGQCLEWMGIINPSSGSTVYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYDDEDMDVWGKGTTVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAHSYPLTFGCGTKVEIK [配列番号474]	
Ａｂ２４ｓｃＦｖの例示的なヌクレオチド配列	ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＡＧＣＡＧＣＧ ＴＧＡＧＣＧＣＣＡＧＣＧＴＧＧＧＣＧＡＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴ ＣＡＣＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＣＡＧＧＧＣＡＴＣＧＡＣＡＧＣ ＴＧＧＣＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＡ ＡＧＧＣＣＣＣＣＡＡＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＣＣＧＣＣＡＧ ＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＧＧＴＴＣ ＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣ ＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣＣＧＡＧＧＡＣＴＴ ＣＧＣＣＡＣＣＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＧＣＣＣＡＣＡＧＣ ＴＡＣＣＣＣＣＴＧＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧ ＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧＧＧＣＧＧＣＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧ ＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣ ＧＧＣＧＧＣＡＧＣＣＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＣＡＧＡＧＣＧ ＧＣＧＣＣＧＡＧＧＴＧＡＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＧＣＣＡＧＣＧＴ ＧＡＡＧＧＴＧＡＧＣＴＧＣＡＡＧＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＡＣＡＣＣ ＴＴＣＧＡＧＡＴＣＴＡＣＴＡＣＡＴＧＣＡＣＴＧＧＧＴＧＡＧＧＣ ＡＧＧＣＣＣＣＣＧＧＣＣＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＧＧＧ ＣＡＴＣＡＴＣＡＡＣＣＣＣＡＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＡＣＣＧＴＧ ＴＡＣＧＣＣＣＡＧＡＡＧＴＴＣＣＡＧＧＧＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡ ＴＧＡＣＣＡＧＧＧＡＣＡＣＣＡＧＣＡＣＣＡＧＣＡＣＣＧＴＧＴＡ ＣＡＴＧＧＡＧＣＴＧＡＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＡＧＣＧＡＧＧＡＣ ＡＣＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＧＣＧＣＣＧ ＧＣＴＡＣＧＡＣＧＡＣＧＡＧＧＡＣＡＴＧＧＡＣＧＴＧＴＧＧＧＧ ＣＡＡＧＧＧＣＡＣＣＡＣＣＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣ［配列番号５１５］ ＣＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＣＡＧＡＧＣＧＧＣＧＣＣＧＡＧＧ ＴＧＡＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＧＣＣＡＧＣＧＴＧＡＡＧＧＴＧＡＧ ＣＴＧＣＡＡＧＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＡＣＡＣＣＴＴＣＧＡＧＡＴＣ ＴＡＣＴＡＣＡＴＧＣＡＣＴＧＧＧＴＧＡＧＧＣＡＧＧＣＣＣＣＣＧ ＧＣＣＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＧＧＧＣＡＴＣＡＴＣＡＡ ＣＣＣＣＡＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＡＣＣＧＴＧＴＡＣＧＣＣＣＡＧ	

表１	ＶＨ	ＶＬ
	ＡＡＧＴＴＣＣＡＧＧＧＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴＧＡＣＣＡＧＧＧ ＡＣＡＣＣＡＧＣＡＣＣＡＧＣＡＣＣＧＴＧＴＡＣＡＴＧＧＡＧＣＴ ＧＡＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＡＧＣＧＡＧＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧ ＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＧＣＧＣＣＧＧＣＴＡＣＧＡＣＧ ＡＣＧＡＧＧＡＣＡＴＧＧＡＣＧＴＧＴＧＧＧＧＣＡＡＧＧＧＣＡＣ ＣＡＣＣＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣ ＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＡ ＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣ ＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＡＧＣＡＧＣＧＴＧＡＧＣＧＣＣＡＧＣＧＴＧ ＧＧＣＧＡＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴＣＡＣＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡ ＧＣＣＡＧＧＧＣＡＴＣＧＡＣＡＧＣＴＧＧＣＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡ ＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＡＡＧＧＣＣＣＣＣＡＡＧＣＴＧ ＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＣＣＧＣＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＡＧＣＧ ＧＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧ ＣＧＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣ ＣＴＧＣＡＧＣＣＣＧＡＧＧＡＣＴＴＣＧＣＣＡＣＣＴＡＣＴＡＣＴ ＧＣＣＡＧＣＡＧＧＣＣＣＡＣＡＧＣＴＡＣＣＣＣＣＴＧＡＣＣＴＴ ＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧ［配列番号５１６］	
ＡＤＩ－１１８２５［Ａｂ２５］	ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧ ＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＧ ＧＹＷＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬ ＥＷＶＡＮＩＮＱＤＧＳＥＥＹＹ ＶＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡ ＫＮＳＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤ ＴＡＶＹＹＣＡＲＥＡＮＹＹＧＮ ＶＧＤＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳ Ｓ［配列番号２９４］ ＣＤＲ１：ＧＹＷＭＳ［配列番号３８８］またはＦＴＦＧＧＹＷＭＳ［配列番号５５６］（非Ｋａｂａｔ） ＣＤＲ２：ＮＩＮＱＤＧＳＥＥＹＹＶＤＳＶＫＧ［配列番号３８９］ ＣＤＲ３：ＥＡＮＹＹＧＮＶＧＤＤＹ［配列番号３９０］またはＡＲＥＡＮＹＹＧＮＶＧＤＤＹ［配列番号５５７］（非Ｋａｂａｔ）	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶ ＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＹ ＮＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫ ＬＬＩＹＡＡＳＮＬＨＳＧＶＰＳ ＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩ ＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱ ＡＦＨＶＰＩＴＦＧＧＧＴＫＶＥ ＩＫ［配列番号２９５］ ＣＤＲ１：ＲＡＳＱＳＩＹＮＹＬＮ［配列番号３９１］ ＣＤＲ２：ＡＡＳＮＬＨＳ［配列番号３９２］ ＣＤＲ３：ＱＱＡＦＨＶＰＩＴ［配列番号３９３］

表１	ＶＨ	ＶＬ
Ａｂ２５のｓｃＦｖ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYNYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASNLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAFHVPI TFGCGTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**EVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGFTFGGYWMSWVRQAPGKCLEWVANINQDGSEE YYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREANYY GNVGDDYWGQGTLVTVSS [配列番号475] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGGYWMSWVRQAPGKCL EWVANINQDGSEEYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDT AVYYCAREANYYGNVGDDYWGQGTLVTVSS**GGGGSGGGGSGGG GSGGGGS**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYNYLNWYQQKP GKAPKLLIYAASNLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQAFHVPITFGCGTKVEIK [配列番号476]	
Ａｂ２５ｓｃＦｖの例示的なヌクレオチド配列	ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＡＧＣＡＧＣＣ ＴＧＡＧＣＧＣＣＡＧＣＧＴＧＧＧＣＧＡＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴ ＣＡＣＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＣＡＧＡＧＣＡＴＣＴＡＣＡＡＣ ＴＡＣＣＴＧＡＡＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＡ ＡＧＧＣＣＣＣＣＡＡＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＣＣＧＣＣＡＧ ＣＡＡＣＣＴＧＣＡＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＧＧＴＴＣ ＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣ ＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣＣＧＡＧＧＡＣＴＴ ＣＧＣＣＡＣＣＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＧＣＣＴＴＣＣＡＣ ＧＴＧＣＣＣＡＴＣＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧ ＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧＧＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧ ＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣ ＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＡＧＣＧ ＧＣＧＧＣＧＧＣＣＴＧＧＴＧＣＡＧＣＣＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＣＴ ＧＡＧＧＣＴＧＡＧＣＴＧＣＧＣＣＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＴＣＡＣＣ ＴＴＣＧＧＣＧＧＣＴＡＣＴＧＧＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴＧＡＧＧＣ ＡＧＧＣＣＣＣＣＧＧＣＡＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＧＧＣ ＣＡＡＣＡＴＣＡＡＣＣＡＧＧＡＣＧＧＣＡＧＣＧＡＧＧＡＧＴＡＣ ＴＡＣＧＴＧＧＡＣＡＧＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣＡＧＧＴＴＣＡＣＣＡ ＴＣＡＧＣＡＧＧＧＡＣＡＡＣＧＣＣＡＡＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＴＡ ＣＣＴＧＣＡＧＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＣＣＧＡＧＧＡＣ ＡＣＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＡＧＧＣＣＡ ＡＣＴＡＣＴＡＣＧＧＣＡＡＣＧＴＧＧＧＣＧＡＣＧＡＣＴＡＣＴＧ ＧＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＣＣＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣ ［配列番号５１７］ ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＣ ＴＧＧＴＧＣＡＧＣＣＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＣＴＧＡＧ ＣＴＧＣＧＣＣＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＴＣＡＣＣＴＴＣＧＧＣＧＧＣ ＴＡＣＴＧＧＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴＧＡＧＧＣＡＧＧＣＣＣＣＣＧ ＧＣＡＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＧＧＣＣＡＡＣＡＴＣＡＡ	

表１	ＶＨ	ＶＬ
	ＣＣＡＧＧＡＣＧＧＣＡＧＣＧＡＧＧＡＧＴＡＣＴＡＣＧＴＧＧＡＣ ＡＧＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣＡＧＧＴＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＧＧ ＡＣＡＡＣＧＣＣＡＡＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＴＡＣＣＴＧＣＡＧＡＴ ＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧ ＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＡＧＧＣＣＡＡＣＴＡＣＴＡＣＧ ＧＣＡＡＣＧＴＧＧＧＣＧＡＣＧＡＣＴＡＣＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧ ＣＡＣＣＣＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣ ＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＧ ＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴ ＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＣＧＣＣＡＧＣ ＧＴＧＧＧＣＧＡＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴＣＡＣＣＴＧＣＡＧＧＧ ＣＣＡＧＣＣＡＧＡＧＣＡＴＣＴＡＣＡＡＣＴＡＣＣＴＧＡＡＣＴＧ ＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＡＡＧＧＣＣＣＣＣＡＡＧ ＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＣＣＧＣＣＡＧＣＡＡＣＣＴＧＣＡＣＡ ＧＣＧＧＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧ ＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣ ＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣＣＧＡＧＧＡＣＴＴＣＧＣＣＡＣＣＴＡＣＴ ＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＧＣＣＴＴＣＣＡＣＧＴＧＣＣＣＡＴＣＡＣ ＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧ ［配列番号５１８］	
ＡＤＩ－１１８２６［Ａｂ２６］	ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＰＧＹＷＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＮＩＮＱＤＧＳＥＶＹＹＶＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＮＳＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＡＮＹＹＧＮＶＧＤＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ［配列番号２９６］ ＣＤＲ１：ＧＹＷＭＳ［配列番号３９４］またはＦＴＦＰＧＹＷＭＳ［配列番号５５８］（非Ｋａｂａｔ） ＣＤＲ２：ＮＩＮＱＤＧＳＥＶＹＹＶＤＳＶＫＧ［配列番号３９５］ ＣＤＲ３：ＥＡＮＹＹＧＮＶＧＤＤＹ［配列番号３９６］またはＡＲＥＡＮＹＹＧＮＶＧＤＤＹ［配列番号５５９］（非Ｋａｂａｔ）	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＹＮＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＴＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＡＦＨＶＰＩＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号２９７］ ＣＤＲ１：ＲＡＳＱＳＩＹＮＹＬＮ［配列番号３９７］ ＣＤＲ２：ＡＡＳＳＴＱＳ［配列番号３９８］ ＣＤＲ３：ＱＱＡＦＨＶＰＩＴ［配列番号３９９］

表１	ＶＨ	ＶＬ
Ａｂ２６のｓｃＦｖ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSTQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAFHVPITFGCGTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPGYWMSWVRQAPGKCLEWVANINQDGSEVYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREANYYGNVGDDYWGQGTLVTVSS [配列番号477] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPGYWMSWVRQAPGKCLEWVANINQDGSEVYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREANYYGNVGDDYWGQGTLVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSTQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAFHVPITFGCGTKVEIK [配列番号478]	
Ａｂ２６ｓｃＦｖの例示的なヌクレオチド配列	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCTACAACTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAGCAGCACCCAGAGCGGCGTGCCCAGCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCCTTCCACCGTGCCATCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAGGGCGGCGGCGGCGGCAGCGGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCCCCGGCTACTGGATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTGCCTGGAGTGGGTGGCCAACATCAACCAGGACGGCAGCGAGGTGTACTACGTGGACAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGAGGCCCACTACTACGGCAACGTGGGCGACGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC ［配列番号５１９］ GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCCCCGGCTACTGGATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTGCCTGGAGTGGGTGGCCAACATCAACCAGGACGGCAGCGAGGTGTACTACGTGGAC	

表１	ＶＨ	ＶＬ
	ＡＧＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣＡＧＧＴＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＧＧ ＡＣＡＡＣＧＣＣＡＡＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＴＡＣＣＴＧＣＡＧＡＴ ＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧ ＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＡＧＧＣＣＡＡＣＴＡＣＴＡＣＧ ＧＣＡＡＣＧＴＧＧＧＣＧＡＣＧＡＣＴＡＣＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧ ＣＡＣＣＣＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣ ＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＧ ＧＣＡＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴ ＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＣＧＣＣＡＧＣ ＧＴＧＧＧＣＧＡＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴＣＡＣＣＴＧＣＡＧＧＧ ＣＣＡＧＣＣＡＧＡＧＣＡＴＣＴＡＣＡＡＣＴＡＣＣＴＧＡＡＣＴＧ ＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＡＡＧＧＣＣＣＣＣＡＡＧ ＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＣＣＧＣＣＡＧＣＡＧＣＡＣＣＣＡＧＡ ＧＣＧＧＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧ ＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣ ＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣＣＧＡＧＧＡＣＴＴＣＧＣＣＡＣＣＴＡＣＴ ＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＧＣＣＴＴＣＣＡＣＧＴＧＣＣＣＡＴＣＡＣ ＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧ ［配列番号５２０］	
ＡＤＩ－１１８２８［Ａｂ２７］	ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＳＹＷＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＮＩＮＱＤＧＳＥＶＹＹＶＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＮＳＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＶＧＰＧＩＡＹＱＧＨＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ［配列番号２９８］ ＣＤＲ１：ＳＹＷＭＳ［配列番号４００］またはＦＴＦＳＳＹＷＭＳ［配列番号５６０］（非Ｋａｂａｔ） ＣＤＲ２：ＮＩＮＱＤＧＳＥＶＹＹＶＤＳＶＫＧ［配列番号４０１］ ＣＤＲ３：ＤＶＧＰＧＩＡＹＱＧＨＦＤＹ［配列番号４０２］またはＡＲＤＶＧＰＧＩＡＹＱＧＨＦＤＹ［配列番号５６１］（非Ｋａｂａｔ）	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＹＹＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＲＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＶＹＤＴＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号２９９］ ＣＤＲ１：ＲＡＳＱＳＩＹＹＹＬＮ［配列番号４０３］ ＣＤＲ２：ＡＡＳＳＲＱＳ［配列番号４０４］ ＣＤＲ３：ＱＱＶＹＤＴＰＬＴ［配列番号４０５］

表１	ＶＨ	ＶＬ
Ａｂ２７のｓｃＦｖ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYYYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSRQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVYDTPL TFGCGTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**EVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKCLEWVANINQDGSEVY YVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGPGIA YQGHFDYWGQGTLVTVSS [配列番号479] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKCLE WVANINQDGSEVYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCARDVGPGIAYQGHFDYWGQGTLVTVSS**GGGGSGGGGSGGG GSGGGGS**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYYYLNWYQQKP GKAPKLLIYAASSRQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QVYDTPLTFGCGTKVEIK [配列番号480]	
Ａｂ２７ｓｃＦｖの例示的なヌクレオチド配列	ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＡＧＣＡＧＣＣ ＴＧＡＧＣＧＣＣＡＧＣＧＴＧＧＧＣＧＡＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴ ＣＡＣＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＣＡＧＡＧＣＡＴＣＴＡＣＴＡＣ ＴＡＣＣＴＧＡＡＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＡ ＡＧＧＣＣＣＣＣＡＡＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＣＣＧＣＣＡＧ ＣＡＧＣＡＧＧＣＡＧＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＧＧＴＴＣ ＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣ ＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣＣＧＡＧＧＡＣＴＴ ＣＧＣＣＡＣＣＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＧＴＧＴＡＣＧＡＣ ＡＣＣＣＣＣＣＴＧＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧ ＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧＧＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧ ＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣ ＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＡＧＣＧ ＧＣＧＧＣＧＧＣＣＴＧＧＴＧＣＡＧＣＣＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＣＴ ＧＡＧＧＣＴＧＡＧＣＴＧＣＧＣＣＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＴＣＡＣＣ ＴＴＣＡＧＣＡＧＣＴＡＣＴＧＧＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴＧＡＧＧＣ ＡＧＧＣＣＣＣＣＧＧＣＡＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＧＧＣ ＣＡＡＣＡＴＣＡＡＣＣＡＧＧＡＣＧＧＣＡＧＣＧＡＧＧＴＧＴＡＣ ＴＡＣＧＴＧＧＡＣＡＧＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣＡＧＧＴＴＣＡＣＣＡ ＴＣＡＧＣＡＧＧＧＡＣＡＡＣＧＣＣＡＡＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＴＡ ＣＣＴＧＣＡＧＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＣＣＧＡＧＧＡＣ ＡＣＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＡＣＧＴＧＧ ＧＣＣＣＣＧＧＣＡＴＣＧＣＣＴＡＣＣＡＧＧＧＣＣＡＣＴＴＣＧＡ ＣＴＡＣＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＣＣＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧ ＡＧＣＡＧＣ［配列番号５２１］ ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＣ ＴＧＧＴＧＣＡＧＣＣＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＣＴＧＡＧ ＣＴＧＣＧＣＣＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＴＣＡＣＣＴＴＣＡＧＣＡＧＣ ＴＡＣＴＧＧＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴＧＡＧＧＣＡＧＧＣＣＣＣＣＧ ＧＣＡＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＧＧＣＣＡＡＣＡＴＣＡＡ	

表１	ＶＨ	ＶＬ
	ＣＣＡＧＧＡＣＧＧＣＡＧＣＧＡＧＧＴＧＴＡＣＴＡＣＧＴＧＧＡＣ ＡＧＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣＡＧＧＴＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＧＧ ＡＣＡＡＣＧＣＣＡＡＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＴＡＣＣＴＧＣＡＧＡＴ ＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧ ＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＡＣＧＴＧＧＧＣＣＣＣＧＧＣＡ ＴＣＧＣＣＴＡＣＣＡＧＧＧＣＣＡＣＴＴＣＧＡＣＴＡＣＴＧＧＧＧ ＣＣＡＧＧＧＣＡＣＣＣＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣＧＧＣ ＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧ ＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＡＣＡＴ ＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＣ ＧＣＣＡＧＣＧＴＧＧＧＣＧＡＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴＣＡＣＣＴ ＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＣＡＧＡＧＣＡＴＣＴＡＣＴＡＣＴＡＣＣＴ ＧＡＡＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＡＡＧＧＣＣ ＣＣＣＡＡＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＣＣＧＣＣＡＧＣＡＧＣＡ ＧＧＣＡＧＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧ ＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣＴＧＡＣＣ ＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣＣＧＡＧＧＡＣＴＴＣＧＣＣＡ ＣＣＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＧＴＧＴＡＣＧＡＣＡＣＣＣＣ ＣＣＴＧＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＧ ＡＴＣＡＡＧ［配列番号５２２］	
ＡＤＩ－１１８３９［Ａｂ２８］	ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＳＮＹＹＭＨＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＷＩＮＰＦＳＧＧＴＲＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＭＴＲＤＴＳＴＳＴＶＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＶＧＳＳＡＹＹＹＭＤＶＷＧＫＧＴＴＶＴＶＳＳ［配列番号３００］ ＣＤＲ１：ＮＹＹＭＨ［配列番号４０６］またはＹＴＦＳＮＹＹＭＨ［配列番号５６２］（非Ｋａｂａｔ） ＣＤＲ２：ＷＩＮＰＦＳＧＧＴＲＹＡＱＫＦＱＧ［配列番号４０７］ ＣＤＲ３：ＤＶＧＳＳＡＹＹＹＭＤＶ［配列番号４０８］またはＡＲＤＶＧＳＳＡＹＹＹＭＤＶ［配列番号５６３］（非Ｋａｂａｔ）	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＶＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＥＡＳＫＧＩＳＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＤＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＡＦＬＦＰＰＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号３０１］ ＣＤＲ１：ＥＡＳＫＧＩＳＳＷＬＡ［配列番号４０９］ ＣＤＲ２：ＡＡＳＤＬＱＳ［配列番号４１０］ ＣＤＲ３：ＱＱＡＦＬＦＰＰＴ［配列番号４１１］

表１	ＶＨ	ＶＬ
Ａｂ２８のｓｃＦｖ	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCEASKGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASDLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAFLFPPTFGCGTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPFSGGTRYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDVGSSAYYYMDVWGKGTTVTVSS [配列番号481] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPFSGGTRYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDVGSSAYYYMDVWGKGTTVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCEASKGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASDLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAFLFPPTFGCGTKVEIK [配列番号482]	
Ａｂ２８ｓｃＦｖの例示的なヌクレオチド配列	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCGTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCGCAGGCCAGCAAGGGCATCAGCAGCTGGCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCGACCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCTTCCCTGTTCCCCCCCCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAGGGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCCCAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCCGGCGCCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCAGCAACTACTACATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGTGCCTGGAGTGGATGGGCTGGATCAACCCCTTCAGCGGCGGCACCAGGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGGGTGACCATGACCAGGGACACCAGCACCAGCACCGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGACGTGGGCAGCAGCGCCTACTACTACATGGACGTGTGGGGCAAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGC ［配列番号５２３］ CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCCGGCGCCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCAGCAACTACTACATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGTGCCTGGAGTGGATGGGCTGGATCAA	

表１	ＶＨ	ＶＬ
	ＣＣＣＣＴＴＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＡＣＣＡＧＧＴＡＣＧＣＣＣＡＧ ＡＡＧＴＴＣＣＡＧＧＧＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴＧＡＣＣＡＧＧＧ ＡＣＡＣＣＡＧＣＡＣＣＡＧＣＡＣＣＧＴＧＴＡＣＡＴＧＧＡＧＣＴ ＧＡＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＡＧＣＧＡＧＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧ ＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＡＣＧＴＧＧＧＣＡＧＣＡＧＣＧ ＣＣＴＡＣＴＡＣＴＡＣＡＴＧＧＡＣＧＴＧＴＧＧＧＧＣＡＡＧＧＧ ＣＡＣＣＡＣＣＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣ ＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＧ ＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴ ＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＡＧＣＡＧＣＧＴＧＡＧＣＧＣＣＡＧＣ ＧＴＧＧＧＣＧＡＣＡＧＧＧＴＧＡＣＣＡＴＣＡＣＣＴＧＣＧＡＧＧ ＣＣＡＧＣＡＡＧＧＧＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＴＧＧＣＴＧＧＣＣＴＧ ＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＡＡＧＧＣＣＣＣＣＡＡＧ ＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＣＣＧＣＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＣＡＧＡ ＧＣＧＧＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧ ＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣ ＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣＣＧＡＧＧＡＣＴＴＣＧＣＣＡＣＣＴＡＣＴ ＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＧＣＣＴＴＣＣＴＧＴＴＣＣＣＣＣＣＣＡＣ ＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧ ［配列番号５２４］	
ＡＤＩ－１０１５２［Ａｂ２９］	ＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＥＳＬＫＩＳＣＫＧＳＧＹＳＦＴＳＹＷＩＧＷＶＲＱＭＰＧＫＧＬＥＷＭＧＳＩＹＰＧＤＳＤＴＲＹＳＰＳＦＱＧＱＶＴＩＳＡＤＫＳＩＳＴＡＹＬＱＷＳＳＬＫＡＳＤＴＡＭＹＹＣＡＲＥＬＡＹＧＤＹＫＧＧＶＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ［配列番号３０２］ ＣＤＲ１：ＳＹＷＩＧ［配列番号４１２］またはＹＳＦＴＳＹＷＩＧ［配列番号５６４］（非Ｋａｂａｔ） ＣＤＲ２：ＳＩＹＰＧＤＳＤＴＲＹＳＰＳＦＱＧ［配列番号４１３］ ＣＤＲ３：ＥＬＡＹＧＤＹＫＧＧＶＤＹ［配列番号４１４］またはＡＲＥＬＡＹＧＤＹＫＧＧＶＤＹ［配列番号５６５］（非Ｋａｂａｔ）	ＥＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲＡＳＱＳＶＳＳＳＦＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＬＩＹＧＡＳＳＲＡＴＧＩＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣＱＱＬＤＳＰＰＰＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号３０３］ ＣＤＲ１：ＲＡＳＱＳＶＳＳＳＦＬＡ［配列番号４１５］ ＣＤＲ２：ＧＡＳＳＲＡＴ［配列番号４１６］ ＣＤＲ３：ＱＱＬＤＳＰＰＰＴ［配列番号４１７］

表１	ＶＨ	ＶＬ
Ａｂ２９のｓｃＦｖ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLLI YGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQLDSPPPT FGCGTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**EVQLVQSGAEVKKP GESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKCLEWMGSIYPGDSDTRY SPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARELAYGDYK GGVDYWGQGTLVTVSS [配列番号483] EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKCLE WMGSIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAM YYCARELAYGDYKGGVDYWGQGTLVTVSS**GGGGSGGGGSGGGG SGGGGS**EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ LDSPPPTFGCGTKVEIK [配列番号484]	
Ａｂ２９ｓｃＦｖの例示的なヌクレオチド配列	ＧＡＧＡＴＣＧＴＧＣＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＧＧＣＡＣＣＣ ＴＧＡＧＣＣＴＧＡＧＣＣＣＣＧＧＣＧＡＧＡＧＧＧＣＣＡＣＣＣＴ ＧＡＧＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＣＣＡＧＡＧＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣ ＡＧＣＴＴＣＣＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧ ＧＣＣＡＧＧＣＣＣＣＣＡＧＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＧＣＧＣ ＣＡＧＣＡＧＣＡＧＧＧＣＣＡＣＣＧＧＣＡＴＣＣＣＣＧＡＣＡＧＧ ＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡ ＣＣＣＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＧＣＴＧＧＡＧＣＣＣＧＡＧＧＡ ＣＴＴＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＣＴＧＧＡＣ ＡＧＣＣＣＣＣＣＣＣＣＣＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡ ＡＧＧＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＧＧＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧ ＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣ ＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＣＡＧＡ ＧＣＧＧＣＧＣＣＧＡＧＧＴＧＡＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＧＡＧＡＧ ＣＣＴＧＡＡＧＡＴＣＡＧＣＴＧＣＡＡＧＧＧＣＡＧＣＧＧＣＴＡＣ ＡＧＣＴＴＣＡＣＣＡＧＣＴＡＣＴＧＧＡＴＣＧＧＣＴＧＧＧＴＧＡ ＧＧＣＡＧＡＴＧＣＣＣＧＧＣＡＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴ ＧＧＧＣＡＧＣＡＴＣＴＡＣＣＣＣＧＧＣＧＡＣＡＧＣＧＡＣＡＣＣ ＡＧＧＴＡＣＡＧＣＣＣＣＡＧＣＴＴＣＣＡＧＧＧＣＣＡＧＧＴＧＡ ＣＣＡＴＣＡＧＣＧＣＣＧＡＣＡＡＧＡＧＣＡＴＣＡＧＣＡＣＣＧＣ ＣＴＡＣＣＴＧＣＡＧＴＧＧＡＧＣＡＧＣＣＴＧＡＡＧＧＣＣＡＧＣ ＧＡＣＡＣＣＧＣＣＡＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＡＧＣ ＴＧＧＣＣＴＡＣＧＧＣＧＡＣＴＡＣＡＡＧＧＧＣＧＧＣＧＴＧＧＡ ＣＴＡＣＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＣＣＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧ ＡＧＣＡＧＣ［配列番号５２５］ ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＣＡＧＡＧＣＧＧＣＧＣＣＧＡＧＧ ＴＧＡＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＧＡＧＡＧＣＣＴＧＡＡＧＡＴＣＡＧ ＣＴＧＣＡＡＧＧＧＣＡＧＣＧＧＣＴＡＣＡＧＣＴＴＣＡＣＣＡＧＣ ＴＡＣＴＧＧＡＴＣＧＧＣＴＧＧＧＴＧＡＧＧＣＡＧＡＴＧＣＣＣＧ ＧＣＡＡＧＴＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＧＧＧＣＡＧＣＡＴＣＴＡ ＣＣＣＣＧＧＣＧＡＣＡＧＣＧＡＣＡＣＣＡＧＧＴＡＣＡＧＣＣＣＣ	

表１	ＶＨ	ＶＬ
	ＡＧＣＴＴＣＣＡＧＧＧＣＣＡＧＧＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＣＣＧ ＡＣＡＡＧＡＧＣＡＴＣＡＧＣＡＣＣＧＧＣＣＴＡＣＣＴＧＣＡＧＴＧ ＧＡＧＣＡＧＣＣＴＧＡＡＧＧＣＣＡＧＣＧＡＣＡＣＣＧＣＣＡＴＧ ＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＡＧＣＴＧＧＣＣＴＡＣＧＧＣＧ ＡＣＴＡＣＡＡＧＧＧＣＧＧＣＧＴＧＧＡＣＴＡＣＴＧＧＧＧＣＣＡ ＧＧＧＣＡＣＣＣＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣ ＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧ ＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＡＧＡＴＣＧＴ ＧＣＴＧＡＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＣＧＧＣＡＣＣＣＴＧＡＧＣＣＴＧ ＡＧＣＣＣＣＧＧＣＧＡＧＡＧＧＧＣＣＡＣＣＣＴＧＡＧＣＴＧＣＡ ＧＧＧＣＣＡＧＣＣＡＧＡＧＣＧＴＧＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴＴＣＣＴ ＧＧＣＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＣＧＧＣＣＡＧＧＣＣ ＣＣＣＡＧＧＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＧＣＧＣＣＡＧＣＡＧＣＡ ＧＧＧＣＣＡＣＣＧＧＣＡＴＣＣＣＣＧＡＣＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧ ＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣＴＧＡＣＣ ＡＴＣＡＧＣＡＧＧＣＴＧＧＡＧＣＣＣＧＡＧＧＡＣＴＴＣＧＣＣＧ ＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＣＡＧＣＡＧＣＴＧＧＡＣＡＧＣＣＣＣＣＣ ＣＣＣＣＡＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＧ ＡＴＣＡＡＧ［配列番号５２６］	
ＷＯ２０１２０４５７５２のクローン２８０－３１－０１（ｍｕｔ）	ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＧＴＦＳＤＹＡＩＳＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＲＩＩＰＩＬＧＶＡＤＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＴＡＤＫＳＴＲＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＮＷＡＤＡＦＤＩＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳ［配列番号４１８］ ＣＤＲ１：ＤＹＡＩＳ［配列番号４２２］ ＣＤＲ２：ＲＩＩＰＩＬＧＶＡＤＹＡＱＫＦＱＧ［配列番号４２３］ ＣＤＲ３：ＮＷＡＤＡＦＤＩ［配列番号４２４］	ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＧＩＳＳＶＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＳＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＦＤＳＳＩＴＦＧＱＧＴＫＬＥＩＫ［配列番号４１９］ ＣＤＲ１：ＲＡＳＱＧＩＳＳＶＬＡ［配列番号４２５］ ＣＤＲ２：ＤＡＳＳＬＥＳ［配列番号４２６］ ＣＤＲ３：ＱＱＦＤＳＳＩＴ［配列番号４２７］

表１	ＶＨ	ＶＬ
ＷＯ２０１２０４５７５２のクローン２８０－３１－０１（ｍｕｔ）のｓｃＦｖ	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSVLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFDSSITFGCGTKLEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSDYAISWVRQAPGQCLEWMGRIIPILGVADYAQKFQGRVTITADKSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNWADAFDIWGQGTMVTVSS [配列番号485] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSDYAISWVRQAPGQCLEWMGRIIPILGVADYAQKFQGRVTITADKSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNWADAFDIWGQGTMVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSVLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFDSSITFGCGTKLEIK [配列番号486]	
リンツズマブ	ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＤＹＮＭＨＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧＹＩＹＰＹＮＧＧＴＧＹＮＱＫＦＫＳＫＡＴＩＴＡＤＥＳＴＮＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＲＰＡＭＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ［配列番号４２０］ ＣＤＲ１：ＤＹＮＭＨ［配列番号４２８］ ＣＤＲ２：ＹＩＹＰＹＮＧＧＴＧＹＮＱＫＦＫＳ［配列番号４２９］ ＣＤＲ３：ＧＲＰＡＭＤＹ［配列番号４３０］	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＥＳＶＤＮＹＧＩＳＦＭＮＷＦＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＮＱＧＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＳＫＥＶＰＷＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号４２１］ ＣＤＲ１：ＲＡＳＥＳＶＤＮＹＧＩＳＦＭＮ［配列番号４３１］ ＣＤＲ２：ＡＡＳＮＱＧＳ［配列番号４３２］ ＣＤＲ３：ＱＱＳＫＥＶＰＷＴ［配列番号４３３］
リンツズマブのｓｃＦｖ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVDNYGISFMNWFQQKPGKAPKLLIYAASNQGSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYCQQSKEVPWTFGCGTKVEIK**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYNMHWVRQAPGQCLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATITADESTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGRPAMDYWGQGTLVTVSS [配列番号487] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYNMHWVRQAPGQCLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATITADESTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGRPAMDYWGQGTLVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVDNYGISFMNWFQQKPGKAPKLLIYAASNQGSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYCQQSKEVPWTFGCGTKVEIK [配列番号488]	

【０１４０】

ヒトＣＤ３３及び／またはカニクイザル／アカゲザル（ｃｙｎｏ）ＣＤ３３の細胞外ドメイン上のエピトープに結合する抗原結合部位

一態様において、本発明は、ヒトＣＤ３３及び／またはカニクイザル／アカゲザル（ｃｙｎｏ）ＣＤ３３の細胞外ドメイン上のエピトープに結合する重鎖可変ドメインを含む、抗原結合部位を提供する。

【０１４１】

特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３及びカニクイザル／アカゲザル（ｃｙｎｏ）ＣＤ３３の細胞外ドメイン上のエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗

原結合部位は、ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＳＹＧＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＮＩＫＱＤＧＳＥＫＹＹＶＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＮＳＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＧＰＹＹＤＳＳＧＹＦＶＹＹＧＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ［配列番号１］のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号１に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号１のアミノ酸配列ＦＴＦＳＳＹＧＭＳ［配列番号２１］を第１の相補性決定領域１（「ＣＤＲ１」）として、ＮＩＫＱＤＧＳＥＫＹＹＶＤＳＶＫＧ［配列番号２２］を第２のＣＤＲ（「ＣＤＲ２」）として、及びＡＲＥＧＧＰＹＹＤＳＳＧＹＦＶＹＹＧＭＤＶ［配列番号２３］を第３のＣＤＲ（「ＣＤＲ３」）として、含む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号１のアミノ酸配列ＳＹＧＭＳ［配列番号４３４］を第１の相補性決定領域１（「ＣＤＲ１」）として、ＮＩＫＱＤＧＳＥＫＹＹＶＤＳＶＫＧ［配列番号２２］を第２のＣＤＲ（「ＣＤＲ２」）として、及びＥＧＧＰＹＹＤＳＳＧＹＦＶＹＹＧＭＤＶ［配列番号４３５］を第３のＣＤＲ（「ＣＤＲ３」）として、含む。特定の実施形態において、配列番号１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、アミノ酸配列ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＳＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＥＳＦＰＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号２］に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２のアミノ酸配列ＲＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡ［配列番号２４］をＣＤＲ１として、ＤＡＳＳＬＥＳ［配列番号２５］をＣＤＲ２として、及びＱＱＹＥＳＦＰＴ［配列番号２６］をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１４２】

特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３及びカニクイザル／アカゲザル（ｃｙｎｏ）ＣＤ３３の細胞外ドメイン上のエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＳＹＷＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＮＩＫＱＤＧＳＥＫＹＹＶＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＮＳＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＰＬＮＡＧＥＬＤＶＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳ［配列番号３］のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号３に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号３のアミノ酸配列ＦＴＦＳＳＹＷＭＳ［配列番号２７］をＣＤＲ１として、ＮＩＫＱＤＧＳＥＫＹＹＶＤＳＶＫＧ［配列番号２８］をＣＤＲ２として、及びＡＲＰＬＮＡＧＥＬＤＶ［配列番号２９］をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号

３のアミノ酸配列ＳＹＷＭＳ［配列番号１８１］をＣＤＲ１として、ＮＩＫＱＤＧＳＥＫＹＹＶＤＳＶＫＧ［配列番号２８］をＣＤＲ２として、及びＰＬＮＡＧＥＬＤＶ［配列番号４３６］をＣＤＲ３として、組みこむ。特定の実施形態において、配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、アミノ酸配列ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＥＡＳＳＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＬＥＳＹＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号４］に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号４のアミノ酸配列ＲＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡ［配列番号３０］をＣＤＲ１として、ＥＡＳＳＬＥＳ［配列番号３１］をＣＤＲ２として、及びＱＱＬＥＳＹＰＬＴ［配列番号３２］をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１４３】

特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３及びカニクイザル／アカゲザル（ｃｙｎｏ）ＣＤ３３の細胞外ドメイン上のエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、ＥＶＱＬＬＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＫＹＴＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳＡＩＶＧＳＧＥＳＴＹＦＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＧＰＹＹＤＳＳＧＹＦＶＹＹＧＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ［配列番号５］のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号５に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号５のアミノ酸配列ＦＴＦＳＫＹＴＭＳ［配列番号３３］をＣＤＲ１として、ＡＩＶＧＳＧＥＳＴＹＦＡＤＳＶＫＧ［配列番号３４］をＣＤＲ２として、及びＡＲＥＧＧＰＹＹＤＳＳＧＹＦＶＹＹＧＭＤＶ［配列番号３５］をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号５のアミノ酸配列ＫＹＴＭＳ［配列番号１８３］をＣＤＲ１として、ＡＩＶＧＳＧＥＳＴＹＦＡＤＳＶＫＧ［配列番号３４］をＣＤＲ２として、及びＥＧＧＰＹＹＤＳＳＧＹＦＶＹＹＧＭＤＶ［配列番号１８４］をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、アミノ酸配列ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＫＡＳＳＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＤＬＰＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号６］に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、

９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号６アミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号６のアミノ酸配列ＲＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡ［配列番号３６］をＣＤＲ１として、ＫＡＳＳＬＥＳ［配列番号３７］またはＫＡＳＳＬＥ［配列番号１８５］をＣＤＲ２として、及びＱＱＹＤＤＬＰＴ［配列番号３８］をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１４４】

特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３の細胞外ドメイン上のエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＳＤＹＹＭＨＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＭＩＮＰＳＷＧＳＴＳＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＭＴＲＤＴＳＴＳＴＶＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＡＡＤＧＦＶＧＥＲＹＦＤＬＷＧＲＧＴＬＶＴＶＳＳ［配列番号７］のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号７に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号７のアミノ酸配列ＹＴＦＳＤＹＹＭＨ［配列番号３９］をＣＤＲ１として、ＭＩＮＰＳＷＧＳＴＳＹＡＱＫＦＱＧ［配列番号４０］をＣＤＲ２として、及びＡＲＥＡＡＤＧＦＶＧＥＲＹＦＤＬ［配列番号４１］をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号７のアミノ酸配列ＤＹＹＭＨ［配列番号４３７］をＣＤＲ１として、ＡＩＶＧＳＧＥＳＴＹＦＡＤＳＶＫＧ［配列番号３４］をＣＤＲ２として、及びＥＡＡＤＧＦＶＧＥＲＹＦＤＬ［配列番号４３８］をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、アミノ酸配列ＤＩＶＭＴＱＳＰＬＳＬＰＶＴＰＧＥＰＡＳＩＳＣＲＳＳＱＳＬＬＹＳＮＧＹＮＹＬＤＷＹＬＱＫＰＧＱＳＰＱＬＬＩＹＬＧＳＮＲＡＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＶＧＶＹＹＣＭＱＤＶＡＬＰＩＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号８］に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号８のアミノ酸配列ＲＳＳＱＳＬＬＹＳＮＧＹＮＹＬＤ［配列番号４２］をＣＤＲ１として、ＬＧＳＮＲＡＳ［配列番号４３］をＣＤＲ２として、及びＭＱＤＶＡＬＰＩＴ［配列番号４４］をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１４５】

特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３及びカニクイザル／アカゲザル（ｃｙｎｏ）ＣＤ３３の細胞外ドメイン上のエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＧＳＹＷ

ＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＴＩＫＱＤＧＳＥＫＳＹＶＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＮＳＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＰＬＮＡＧＥＬＤＶＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳ［配列番号９］のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号９に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号９のアミノ酸配列ＦＴＦＧＳＹＷＭＳ［配列番号４５］をＣＤＲ１として、ＴＩＫＱＤＧＳＥＫＳＹＶＤＳＶＫＧ［配列番号４６］をＣＤＲ２として、及びＡＲＰＬＮＡＧＥＬＤＶ［配列番号４７］をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号９のアミノ酸配列ＳＹＷＭＳ［配列番号１８１］をＣＤＲ１として、ＴＩＫＱＤＧＳＥＫＳＹＶＤＳＶＫＧ［配列番号４６］をＣＤＲ２として、及びＲＰＬＮＡＧＥＬＤＶ［配列番号１８２］をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、アミノ酸配列ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＥＡＳＳＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＳＱＳＹＰＰＩＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号１０］に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号１０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号１０のアミノ酸配列ＲＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡ［配列番号４８］をＣＤＲ１として、ＥＡＳＳＬＥＳ［配列番号４９］をＣＤＲ２として、及びＱＱＳＱＳＹＰＰＩＴ［配列番号５０］をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１４６】

特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３及びカニクイザル／アカゲザル（ｃｙｎｏ）ＣＤ３３の細胞外ドメイン上のエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＰＳＹＷＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＴＩＫＲＤＧＳＥＫＧＹＶＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＮＳＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＰＬＮＡＧＥＬＤＶＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳ［配列番号１１］のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号１１に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号１１のアミノ酸配列ＦＴＦＰＳＹＷＭＳ［配列番号５１］をＣＤＲ１として、ＴＩＫＲＤＧＳＥＫＧＹＶＤＳＶＫＧ［配列番号５２］をＣＤＲ２として、及びＡＲＰＬＮＡＧＥＬＤＶ［配列番号５３］をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号１１のアミノ酸配列ＳＹＷＭＳ［配列番号１８１］をＣＤＲ１として、ＴＩＫＲＤＧＳＥＫＧＹＶＤＳＶＫＧ［配列番号５２］をＣＤＲ２として、及びＰＬＮＡＧＥＬＤＶ［配列番号４３９］をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号１

１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号１１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、アミノ酸配列ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＥＡＳＳＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＳＱＳＹＰＰＩＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号１２］に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号１１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号１２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号１２のアミノ酸配列ＲＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡ［配列番号５４］をＣＤＲ１として、ＥＡＳＳＬＥＳ［配列番号５５］をＣＤＲ２として、及びＱＱＳＱＳＹＰＰＩＴ［配列番号５６］をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１４７】

特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３の細胞外ドメイン上のエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＧＴＹＹＭＨＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＩＩＮＰＳＲＧＳＴＶＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＭＴＲＤＴＳＴＳＴＶＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＡＧＹＤＤＥＤＭＤＶＷＧＫＧＴＴＶＴＶＳＳ［配列番号１３］のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号１３に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号１３のアミノ酸配列ＹＴＦＧＴＹＹＭＨ［配列番号５７］をＣＤＲ１として、ＩＩＮＰＳＲＧＳＴＶＹＡＱＫＦＱＧ［配列番号５８］をＣＤＲ２として、及びＡＲＧＡＧＹＤＤＥＤＭＤＶ［配列番号５９］をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号１３のアミノ酸配列ＴＹＹＭＨ［配列番号４４０］をＣＤＲ１として、ＴＩＫＲＤＧＳＥＫＧＹＶＤＳＶＫＧ［配列番号５２］をＣＤＲ２として、及びＧＡＧＹＤＤＥＤＭＤＶ［配列番号４４１］をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号１３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号１３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、アミノ酸配列ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＶＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＧＩＤＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＡＨＳＹＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号１４］に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号１３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９

％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号１４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号１４のアミノ酸配列ＲＡＳＱＧＩＤＳＷＬＡ［配列番号６０］をＣＤＲ１として、ＡＡＳＳＬＱＳ［配列番号６１］をＣＤＲ２として、及びＱＱＡＨＳＹＰＬＴ［配列番号６２］をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１４８】

特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３及びカニクイザル／アカゲザル（ｃｙｎｏ）ＣＤ３３の細胞外ドメイン上のエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＫＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＳＹＡＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳＳＩＳＳＳＳＥＧＩＹＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＮＳＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＧＰＹＹＤＳＳＧＹＦＶＹＹＧＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ［配列番号１５］のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号１５に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号１５のアミノ酸配列ＦＴＦＳＳＹＡＭＳ［配列番号６３］をＣＤＲ１として、ＳＩＳＳＳＳＥＧＩＹＹＡＤＳＶＫＧ［配列番号６４］をＣＤＲ２として、及びＡＲＥＧＧＰＹＹＤＳＳＧＹＦＶＹＹＧＭＤＶ［配列番号６５］をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号１５のアミノ酸配列ＳＹＡＭＳ［配列番号４４２］をＣＤＲ１として、ＳＩＳＳＳＳＥＧＩＹＹＡＤＳＶＫＧ［配列番号６４］をＣＤＲ２として、及びＥＧＧＰＹＹＤＳＳＧＹＦＶＹＹＧＭＤＶ［配列番号４４３］をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号１５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号１５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、アミノ酸配列ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＮＳＩＳＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＥＡＳＳＴＫＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＤＬＰＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号１６］に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号１５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号１６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号１６のアミノ酸配列ＲＡＳＮＳＩＳＳＷＬＡ［配列番号６６］をＣＤＲ１として、ＥＡＳＳＴＫＳ［配列番号６７］をＣＤＲ２として、及びＱＱＹＤＤＬＰＴ［配列番号６８］をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１４９】

特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３及びカニクイザル／アカゲザル（ｃｙｎｏ）ＣＤ３３の細胞外ドメイン上のエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＳＹＷＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＮＩＮＴＤＧＳＥＶＹＹＶＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＮＳＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＶＧＰＧＩＡＹＱＧＨＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ［配列番号１７］のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例え

ば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号１７に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号１７のアミノ酸配列ＦＴＦＳＳＹＷＭＳ［配列番号６９］をＣＤＲ１として、ＮＩＮＴＤＧＳＥＶＹＹＶＤＳＶＫＧ［配列番号７０］をＣＤＲ２として、及びＡＲＤＶＧＰＧＩＡＹＱＧＨＦＤＹ［配列番号７１］をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号１７のアミノ酸配列ＳＹＷＭＳ［配列番号１８１］をＣＤＲ１として、ＮＩＮＴＤＧＳＥＶＹＹＶＤＳＶＫＧ［配列番号７０］をＣＤＲ２として、及びＤＶＧＰＧＩＡＹＱＧＨＦＤＹ［配列番号４４４］をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号１７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号１７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、アミノ酸配列ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＶＩＹＳＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＫＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＶＹＤＴＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号１８］に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号１７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号１８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号１８のアミノ酸配列ＲＡＳＱＶＩＹＳＹＬＮ［配列番号７２］をＣＤＲ１として、ＡＡＳＳＬＫＳ［配列番号７３］をＣＤＲ２として、及びＱＱＶＹＤＴＰＬＴ［配列番号７４］をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１５０】

特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３及びカニクイザル／アカゲザル（ｃｙｎｏ）ＣＤ３３の細胞外ドメイン上のエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、ＱＬＱＬＱＥＳＧＰＧＬＶＫＰＳＥＴＬＳＬＴＣＴＶＳＧＧＳＩＳＳＴＤＹＹＷＧＷＩＲＱＰＰＧＫＧＬＥＷＩＧＳＩＧＹＳＧＴＹＹＮＰＳＬＫＳＲＶＴＩＳＶＤＴＳＫＮＱＦＳＬＫＬＳＳＶＴＡＡＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＴＡＨＤＶＨＧＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ［配列番号１９］のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号１９に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号１９のアミノ酸配列ＧＳＩＳＳＴＤＹＹＷＧ［配列番号７５］をＣＤＲ１として、ＳＩＧＹＳＧＴＹＹＮＰＳＬＫＳ［配列番号７６］をＣＤＲ２として、及びＡＲＥＴＡＨＤＶＨＧＭＤＶ［配列番号７７］をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号１９のアミノ酸配列ＳＴＤＹＹＷＧ［配列番号４４５］をＣＤＲ１として、ＳＩＧＹＳＧＴＹＹＮＰＳＬＫＳ［配列番号７６］をＣＤＲ２として、及びＥＴＡＨＤＶＨＧＭＤＶ［配列番号４４６］をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号１９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になっ

て、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号１９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、アミノ酸配列ＥＩＶＬＴＱＳＰＡＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲＡＳＨＳＶＹＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＬＩＹＤＡＳＮＲＡＴＧＩＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣＱＱＹＤＮＬＰＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号２０］に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号１９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２０のアミノ酸配列ＲＡＳＨＳＶＹＳＹＬＡ［配列番号７８］をＣＤＲ１として、ＤＡＳＮＲＡＴ［配列番号７９］をＣＤＲ２として、及びＱＱＹＤＮＬＰＴ［配列番号８０］をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１５１】

特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３の細胞外ドメイン上のエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２６６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２６６に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２６６のアミノ酸配列の配列番号３０４をＣＤＲ１として、配列番号３０５をＣＤＲ２として、及び配列番号３０６をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２６６のアミノ酸配列の配列番号５２８をＣＤＲ１として、配列番号３０５をＣＤＲ２として、及び配列番号５２９をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２６６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２６６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２６７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２６６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２６７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２６７のアミノ酸配列の配列番号３０７をＣＤＲ１として、配列番号３０８をＣＤＲ２として、及び配列番号３０９をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１５２】

特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３の細胞外ドメイン上のエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２６８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖

可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２６８に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２６８のアミノ酸配列の配列番号３１０をＣＤＲ１として、配列番号３１１をＣＤＲ２として、及び配列番号３１２をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２６８のアミノ酸配列の配列番号５３０をＣＤＲ１として、配列番号３１１をＣＤＲ２として、及び配列番号５３１をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２６８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２６８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２６９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２６８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２６９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２６９のアミノ酸配列の配列番号３１３をＣＤＲ１として、配列番号３１４をＣＤＲ２として、及び配列番号３１５をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１５３】

特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３の細胞外ドメイン上のエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２７０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７０に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７０のアミノ酸配列の配列番号３１６をＣＤＲ１として、配列番号３１７をＣＤＲ２として、及び配列番号３１８をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７０のアミノ酸配列の配列番号５３２をＣＤＲ１として、配列番号３１７をＣＤＲ２として、及び配列番号５３３をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２７０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２７０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２７０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２７１のアミノ酸配列の配列番号３１９をＣＤＲ１として、配列番号３２０をＣＤＲ２として、及び配列番号３２１をＣＤＲ３として含む、

抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１５４】

特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３の細胞外ドメイン上のエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２７２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７２に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７２のアミノ酸配列の配列番号３２２をＣＤＲ１として、配列番号３２３をＣＤＲ２として、及び配列番号３２４をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７２のアミノ酸配列の配列番号５３４をＣＤＲ１として、配列番号３２３をＣＤＲ２として、及び配列番号５３５をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２７２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２７２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２７２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２７３のアミノ酸配列の配列番号３２５をＣＤＲ１として、配列番号３２６をＣＤＲ２として、及び配列番号３２７をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１５５】

特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３の細胞外ドメイン上のエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２７４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７４に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７４のアミノ酸配列の配列番号３２８をＣＤＲ１として、配列番号３２９をＣＤＲ２として、及び配列番号３３０をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７４のアミノ酸配列の配列番号５３６をＣＤＲ１として、配列番号３２９をＣＤＲ２として、及び配列番号５３７をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２７４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２７４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２７４のアミ

ノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２７５のアミノ酸配列の配列番号３３１をＣＤＲ１として、配列番号３３２をＣＤＲ２として、及び配列番号３３３をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１５６】

特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３の細胞外ドメイン上のエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２７６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７６に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７６のアミノ酸配列の配列番号３３４をＣＤＲ１として、配列番号３３５をＣＤＲ２として、及び配列番号３３６をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７６のアミノ酸配列の配列番号５３８をＣＤＲ１として、配列番号３３５をＣＤＲ２として、及び配列番号５３９をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２７６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２７６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２７６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２７７のアミノ酸配列の配列番号３３７をＣＤＲ１として、配列番号３３８をＣＤＲ２として、及び配列番号３３９をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１５７】

特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３の細胞外ドメイン上のエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２７８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７８に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７８のアミノ酸配列の配列番号３４０をＣＤＲ１として、配列番号３４１をＣＤＲ２として、及び配列番号３４２をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７８のアミノ酸配列の配列番号５４０をＣＤＲ１として、配列番号３４１をＣＤＲ２として、及び配列番号５４１をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２７８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原

結合部位を形成する。例えば、配列番号２７８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２７８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２７９のアミノ酸配列の配列番号３４３をＣＤＲ１として、配列番号３４４をＣＤＲ２として、及び配列番号３４５をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１５８】

特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３の細胞外ドメイン上のエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２８０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８０に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８０のアミノ酸配列の配列番号３４６をＣＤＲ１として、配列番号３４７をＣＤＲ２として、及び配列番号３４８をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８０のアミノ酸配列の配列番号５４２をＣＤＲ１として、配列番号３４７をＣＤＲ２として、及び配列番号５４３をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２８０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２８０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２８０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２８１のアミノ酸配列の配列番号３４９をＣＤＲ１として、配列番号３５０をＣＤＲ２として、及び配列番号３５１をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１５９】

特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３の細胞外ドメイン上のエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２８２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８２に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８２のアミノ酸配列の配列番号３５２をＣＤＲ１として、配列番号３５３をＣＤＲ２として、及び配列番号３５４をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの

実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８２のアミノ酸配列の配列番号５４４をＣＤＲ１として、配列番号３５３をＣＤＲ２として、及び配列番号５４５をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２８２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２８２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２８２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２８３のアミノ酸配列の配列番号３５５をＣＤＲ１として、配列番号３５６をＣＤＲ２として、及び配列番号３５７をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１６０】

特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３の細胞外ドメイン上のエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２８４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８４に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８４のアミノ酸配列の配列番号３５８をＣＤＲ１として、配列番号３５９をＣＤＲ２として、及び配列番号３６０をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号５４７のアミノ酸配列の配列番号５４６をＣＤＲ１として、配列番号３５９をＣＤＲ２として、及び配列番号３６０をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２８４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２８４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２８４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２８５のアミノ酸配列の配列番号３６１をＣＤＲ１として、配列番号３６２をＣＤＲ２として、及び配列番号３６３をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１６１】

特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３の細胞外ドメイン上のエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２８６のアミノ酸配列に対し

て少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８６に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８６のアミノ酸配列の配列番号３６４をＣＤＲ１として、配列番号３６５をＣＤＲ２として、及び配列番号３６６をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８６のアミノ酸配列の配列番号５４８をＣＤＲ１として、配列番号３６５をＣＤＲ２として、及び配列番号５４９をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２８６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２８６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２８６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２８７のアミノ酸配列の配列番号３６７をＣＤＲ１として、配列番号３６８をＣＤＲ２として、及び配列番号３６９をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１６２】

特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３の細胞外ドメイン上のエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２８８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８８に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８８のアミノ酸配列の配列番号３７０をＣＤＲ１として、配列番号３７１をＣＤＲ２として、及び配列番号３７２をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８８のアミノ酸配列の配列番号５５０をＣＤＲ１として、配列番号３７１をＣＤＲ２として、及び配列番号５５１をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２８８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２８８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２８８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、ま

たは１００％）同一であり、配列番号２８９のアミノ酸配列の配列番号３７３をＣＤＲ１として、配列番号３７４をＣＤＲ２として、及び配列番号３７５をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１６３】

特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３の細胞外ドメイン上のエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２９０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９０に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２９０のアミノ酸配列の配列番号３７６をＣＤＲ１として、配列番号３７７をＣＤＲ２として、及び配列番号３７８をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２９０のアミノ酸配列の配列番号５５２をＣＤＲ１として、配列番号３７７をＣＤＲ２として、及び配列番号５５３をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２９０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２９０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２９０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２９１のアミノ酸配列の配列番号３７９をＣＤＲ１として、配列番号３８０をＣＤＲ２として、及び配列番号３８１をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１６４】

特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３の細胞外ドメイン上のエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２９２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９２に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２９２のアミノ酸配列の配列番号３８２をＣＤＲ１として、配列番号３８３をＣＤＲ２として、及び配列番号３８４をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２９２のアミノ酸配列の配列番号５５４をＣＤＲ１として、配列番号３８３をＣＤＲ２として、及び配列番号５５５をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２９２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２９２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９

４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２９２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２９３のアミノ酸配列の配列番号３８５をＣＤＲ１として、配列番号３８６をＣＤＲ２として、及び配列番号３８７をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１６５】

特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３の細胞外ドメイン上のエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２９４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９４に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２９４のアミノ酸配列の配列番号３８８をＣＤＲ１として、配列番号３８９をＣＤＲ２として、及び配列番号３９０をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２９４のアミノ酸配列の配列番号５５６をＣＤＲ１として、配列番号３８９をＣＤＲ２として、及び配列番号５５７をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２９４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２９４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２９４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２９５のアミノ酸配列の配列番号３９１をＣＤＲ１として、配列番号３９２をＣＤＲ２として、及び配列番号３９３をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１６６】

特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３の細胞外ドメイン上のエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２９６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９６に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２９６のアミノ酸配列の配列番号３９４をＣＤＲ１として、配列番号３９５をＣＤＲ２として、及び配列番号３９６をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２９６のアミノ酸配列の配列番号５５８をＣＤＲ１として、配列番号３９５をＣＤＲ２として、及び配列番号５５９をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２９６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％

、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２９６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２９６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２９７のアミノ酸配列の配列番号３９７をＣＤＲ１として、配列番号３９８をＣＤＲ２として、及び配列番号３９９をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１６７】

特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３及びカニクイザル／アカゲザル（ｃｙｎｏ）ＣＤ３３の細胞外ドメイン上のエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２９８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９８に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２９８のアミノ酸配列の配列番号４００をＣＤＲ１として、配列番号４０１をＣＤＲ２として、及び配列番号４０２をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２９８のアミノ酸配列の配列番号５６０をＣＤＲ１として、配列番号４０１をＣＤＲ２として、及び配列番号５６１をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２９８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２９８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２９８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２９９のアミノ酸配列の配列番号４０３をＣＤＲ１として、配列番号４０４をＣＤＲ２として、及び配列番号４０５をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１６８】

特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３の細胞外ドメイン上のエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号３００のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号

３００に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号３００のアミノ酸配列の配列番号４０６をＣＤＲ１として、配列番号４０７をＣＤＲ２として、及び配列番号４０８をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号３００のアミノ酸配列の配列番号５６２をＣＤＲ１として、配列番号４０７をＣＤＲ２として、及び配列番号５６３をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号３００のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号３００のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号３０１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号３００のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号３０１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号３０１のアミノ酸配列の配列番号４０９をＣＤＲ１として、配列番号４１０をＣＤＲ２として、及び配列番号４１１をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１６９】

特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３の細胞外ドメイン上のエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号３０２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号３０２に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号３０２のアミノ酸配列の配列番号４１２をＣＤＲ１として、配列番号４１３をＣＤＲ２として、及び配列番号４１４をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号３０２のアミノ酸配列の配列番号５６４をＣＤＲ１として、配列番号４１３をＣＤＲ２として、及び配列番号５６５をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号３０２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号３０２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号３０３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号３０２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号３０３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号３０３のアミノ酸配列の配列番号４１５をＣＤＲ１として、配列番号４１６をＣＤＲ２として、及び配列番号４１７をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１７０】
ヒトＣＤ３３及び／またはカニクイザル／アカゲザル（ｃｙｎｏ）ＣＤ３３の細胞外ドメイン上の立体構造エピトープを認識及び結合する抗原結合部位
一態様において、本発明は、ヒトＣＤ３３及び／またはカニクイザル／アカゲザル（ｃｙｎｏ）ＣＤ３３の細胞外ドメイン上の１つ以上の立体構造エピトープを認識及び結合する重鎖可変ドメインを含む、抗原結合部位を提供する。
【０１７１】
特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３細胞外ドメインのＶドメインに部分的に位置する立体構造エピトープを認識及び結合する、抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＳＹＷＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＮＩＫＱＤＧＳＥＫＹＹＶＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＮＳＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＰＬＮＡＧＥＬＤＶＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳ［配列番号３］のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号３に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号３のアミノ酸配列ＦＴＦＳＳＹＷＭＳ［配列番号２７］をＣＤＲ１として、ＮＩＫＱＤＧＳＥＫＹＹＶＤＳＶＫＧ［配列番号２８］をＣＤＲ２として、及びＡＲＰＬＮＡＧＥＬＤＶ［配列番号２９］をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、アミノ酸配列ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＥＡＳＳＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＬＥＳＹＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号４］に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号３のアミノ酸配列に対して９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号４のアミノ酸配列ＲＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡ［配列番号３０］をＣＤＲ１として、ＥＡＳＳＬＥＳ［配列番号３１］をＣＤＲ２として、及びＱＱＬＥＳＹＰＬＴ［配列番号３２］をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。
【０１７２】
特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３細胞外ドメインのＶドメインに部分的に位置する立体構造エピトープを認識及び結合する、抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＰＳＹＷＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＴＩＫＲＤＧＳＥＫＧＹＶＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＮＳＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＰＬＮＡＧＥＬＤＶＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳ［配列番号１１］のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号１１に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号１１のアミノ酸配列ＦＴＦＰＳＹＷＭＳ［配列番号５１］をＣＤＲ１として、ＴＩＫＲＤＧＳＥＫＧＹＶＤＳＶＫＧ［配列番号

５２］をＣＤＲ２として、及びＡＲＰＬＮＡＧＥＬＤＶ［配列番号５３］をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号１１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号１１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、アミノ酸配列ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＥＡＳＳＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＳＱＳＹＰＰＩＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号１２］に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号１１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号１２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号１２のアミノ酸配列ＲＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡ［配列番号５４］をＣＤＲ１として、ＥＡＳＳＬＥＳ［配列番号５５］をＣＤＲ２として、及びＱＱＳＱＳＹＰＰＩＴ［配列番号５６］をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１７３】

特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３細胞外ドメインのＶドメインに部分的に位置する立体構造エピトープを認識及び結合する、抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＫＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＳＹＡＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳＳＩＳＳＳＳＥＧＩＹＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＮＳＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＧＰＹＹＤＳＳＧＹＦＶＹＹＧＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ［配列番号１５］のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号１５に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号１５のアミノ酸配列ＦＴＦＳＳＹＡＭＳ［配列番号６３］をＣＤＲ１として、ＳＩＳＳＳＳＥＧＩＹＹＡＤＳＶＫＧ［配列番号６４］をＣＤＲ２として、及びＡＲＥＧＧＰＹＹＤＳＳＧＹＦＶＹＹＧＭＤＶ［配列番号６５］をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号１５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号１５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、アミノ酸配列ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＮＳＩＳＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＥＡＳＳＴＫＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＤＬＰＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号１６］に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号１５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号１６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６

％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号１６のアミノ酸配列ＲＡＳＮＳＩＳＳＷＬＡ［配列番号６６］をＣＤＲ１として、ＥＡＳＳＴＫＳ［配列番号６７］をＣＤＲ２として、及びＱＱＹＤＤＬＰＴ［配列番号６８］をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１７４】

特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３細胞外ドメインのＶドメインに部分的に位置する立体構造エピトープを認識及び結合する、抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２７０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７０に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７０のアミノ酸配列の配列番号３１６をＣＤＲ１として、配列番号３１７をＣＤＲ２として、及び配列番号３１８をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７０のアミノ酸配列の配列番号５３２をＣＤＲ１として、配列番号３１７をＣＤＲ２として、及び配列番号５３３をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２７０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２７０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２７０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２７１のアミノ酸配列の配列番号３１９をＣＤＲ１として、配列番号３２０をＣＤＲ２として、及び配列番号３２１をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１７５】

特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３細胞外ドメインのＶドメインに部分的に位置する立体構造エピトープを認識及び結合する、抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２７２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７２に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７２のアミノ酸配列の配列番号３２２をＣＤＲ１として、配列番号３２３をＣＤＲ２として、及び配列番号３２４をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７２のアミノ酸配列の配列番号５３４をＣＤＲ１として、配列番号３２３をＣＤＲ２として、及び配列番号５３５をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２７２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２７２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９

３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２７２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２７３のアミノ酸配列の配列番号３２５をＣＤＲ１として、配列番号３２６をＣＤＲ２として、及び配列番号３２７をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１７６】

特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３細胞外ドメインのＶドメインに部分的に位置する立体構造エピトープを認識及び結合する、抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２８０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８０に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８０のアミノ酸配列の配列番号３４６をＣＤＲ１として、配列番号３４７をＣＤＲ２として、及び配列番号３４８をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８０のアミノ酸配列の配列番号５４２をＣＤＲ１として、配列番号３４７をＣＤＲ２として、及び配列番号５４３をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２８０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２８０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２８０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２８１のアミノ酸配列の配列番号３４９をＣＤＲ１として、配列番号３５０をＣＤＲ２として、及び配列番号３５１をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１７７】

ヒトＣＤ３３の細胞外ドメイン上の立体構造エピトープを認識及び結合するが、カニクイザル／アカゲザル（ｃｙｎｏ）ＣＤ３３の細胞外ドメイン上の立体構造エピトープは認識及び結合しない、抗原結合部位

一態様において、本発明は、ヒトＣＤ３３の細胞外ドメイン上の１つ以上の立体構造エピトープを認識及び結合するが、ｃｙｎｏ　ＣＤ３３の細胞外ドメイン上の１つ以上の立体構造エピトープは認識及び／または結合しない、抗原結合部位を提供する。

【０１７８】

特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３の細胞外ドメイン上の１つ以上の立

体構造エピトープを認識及び結合するが、ｃｙｎｏ　ＣＤ３３の細胞外ドメイン上の１つ以上の立体構造エピトープは認識及び／または結合しない、抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＳＤＹＹＭＨＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＭＩＮＰＳＷＧＳＴＳＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＭＴＲＤＴＳＴＳＴＶＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＡＡＤＧＦＶＧＥＲＹＦＤＬＷＧＲＧＴＬＶＴＶＳＳ［配列番号７］のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号７に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号７のアミノ酸配列ＹＴＦＳＤＹＹＭＨ［配列番号３９］をＣＤＲ１として、ＭＩＮＰＳＷＧＳＴＳＹＡＱＫＦＱＧ［配列番号４０］をＣＤＲ２として、及びＡＲＥＡＡＤＧＦＶＧＥＲＹＦＤＬ［配列番号４１］をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、アミノ酸配列ＤＩＶＭＴＱＳＰＬＳＬＰＶＴＰＧＥＰＡＳＩＳＣＲＳＳＱＳＬＬＹＳＮＧＹＮＹＬＤＷＹＬＱＫＰＧＱＳＰＱＬＬＩＹＬＧＳＮＲＡＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＶＧＶＹＹＣＭＱＤＶＡＬＰＩＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号８］に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号８のアミノ酸配列ＲＳＳＱＳＬＬＹＳＮＧＹＮＹＬＤ［配列番号４２］をＣＤＲ１として、ＬＧＳＮＲＡＳ［配列番号４３］をＣＤＲ２として、及びＭＱＤＶＡＬＰＩＴ［配列番号４４］をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１７９】

特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３の細胞外ドメイン上の１つ以上の立体構造エピトープを認識及び結合するが、ｃｙｎｏ　ＣＤ３３の細胞外ドメイン上の１つ以上の立体構造エピトープは認識及び／または結合しない、抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＧＴＹＹＭＨＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＩＩＮＰＳＲＧＳＴＶＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＭＴＲＤＴＳＴＳＴＶＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＡＧＹＤＤＥＤＭＤＶＷＧＫＧＴＴＶＴＶＳＳ［配列番号１３］のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号１３に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号１３のアミノ酸配列ＹＴＦＧＴＹＹＭＨ［配列番号５７］をＣＤＲ１として、ＩＩＮＰＳＲＧＳＴＶＹＡＱＫＦＱＧ［配列番号５８］をＣＤＲ２として、及びＡＲＧＡＧＹＤＤＥＤＭＤＶ［配列番号５９］をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号１３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合

部位を形成する。例えば、配列番号１３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、アミノ酸配列ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＶＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＧＩＤＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＡＨＳＹＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号１４］に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号１３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号１４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号１４のアミノ酸配列ＲＡＳＱＧＩＤＳＷＬＡ［配列番号６０］をＣＤＲ１として、ＡＡＳＳＬＱＳ［配列番号６１］をＣＤＲ２として、及びＱＱＡＨＳＹＰＬＴ［配列番号６２］をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１８０】

特定の実施形態において、ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＧＴＹＹＭＨＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＩＩＮＰＳＲＧＳＴＶＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＭＴＲＤＴＳＴＳＴＶＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＡＧＹＤＤＥＤＭＤＶＷＧＫＧＴＴＶＴＶＳＳ［配列番号１３］のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む抗体結合部位は、ヒトＣＤ３３の全長細胞外ドメインに結合するが、ヒトＣＤ３３のＶドメインまたはＣドメインに個別には結合せず、ヒトＣＤ３３とリンツズマブの結合をクロスブロックしない。特定の実施形態において、配列番号１３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含み、また、アミノ酸配列ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＶＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＧＩＤＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＡＨＳＹＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号１４］に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になる、重鎖可変ドメインを含む、抗体結合部位は、ヒトＣＤ３３の全長細胞外ドメインに結合するが、ヒトＣＤ３３のＶドメインまたはＣドメインに個別には結合せず、ヒトＣＤ３３とリンツズマブの結合をクロスブロックしない。特定の実施形態において、配列番号１３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含み、また、配列番号１４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号１４のアミノ酸配列ＲＡＳＱＧＩＤＳＷＬＡ［配列番号６０］をＣＤＲ１として、ＡＡＳＳＬＱＳ［配列番号６１］をＣＤＲ２として、及びＱＱＡＨＳＹＰＬＴ［配列番号６２］をＣＤＲ３として含む抗体軽鎖可変ドメインと対になる、重鎖可変ドメインを含む、抗体結合部位は、ヒトＣＤ３３の全長細胞外ドメインに結合するが、ヒトＣＤ３３のＶドメインまたはＣドメインに個別には結合せず、ヒトＣＤ３３とリンツズマブの結合をクロスブロックしない。

【０１８１】

Ｒ６９Ｇアレルのヒトｃｄ３３に結合する抗原結合部位

一態様において、本発明は、Ｒ６９Ｇアレルのヒトｃｄ３３に結合する、抗原結合部位を提供する。特定の実施形態において、本発明は、Ｒ６９Ｇアレルのヒトｃｄ３３に結合

する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＳＹＧＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＮＩＫＱＤＧＳＥＫＹＹＶＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＮＳＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＧＰＹＹＤＳＳＧＹＦＶＹＹＧＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ［配列番号１］のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号１に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号１のアミノ酸配列ＦＴＦＳＳＹＧＭＳ［配列番号２１］を第１の相補性決定領域１（「ＣＤＲ１」）として、ＮＩＫＱＤＧＳＥＫＹＹＶＤＳＶＫＧ［配列番号２２］を第２のＣＤＲ（「ＣＤＲ２」）として、及びＡＲＥＧＧＰＹＹＤＳＳＧＹＦＶＹＹＧＭＤＶ［配列番号２３］を第３のＣＤＲ（「ＣＤＲ３」）として、含む。特定の実施形態において、配列番号１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、アミノ酸配列ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＳＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＥＳＦＰＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号２］に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２のアミノ酸配列ＲＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡ［配列番号２４］をＣＤＲ１として、ＤＡＳＳＬＥＳ［配列番号２５］をＣＤＲ２として、及びＱＱＹＥＳＦＰＴ［配列番号２６］をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１８２】

特定の実施形態において、本発明は、Ｒ６９ＧアレルのヒトｃＤ３３に結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＳＹＷＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＮＩＫＱＤＧＳＥＫＹＹＶＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＮＳＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＰＬＮＡＧＥＬＤＶＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳ［配列番号３］のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号３に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号３のアミノ酸配列ＦＴＦＳＳＹＷＭＳ［配列番号２７］をＣＤＲ１として、ＮＩＫＱＤＧＳＥＫＹＹＶＤＳＶＫＧ［配列番号２８］をＣＤＲ２として、及びＡＲＰＬＮＡＧＥＬＤＶ［配列番号２９］をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、アミノ酸配列ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴ

ＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＥＡＳＳＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＬＥＳＹＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号４］に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号３のアミノ酸配列に対して９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号４のアミノ酸配列ＲＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡ［配列番号３０］をＣＤＲ１として、ＥＡＳＳＬＥＳ［配列番号３１］をＣＤＲ２として、及びＱＱＬＥＳＹＰＬＴ［配列番号３２］をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１８３】

特定の実施形態において、本発明は、Ｒ６９ＧアレルのヒトｃＤ３３に結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、ＥＶＱＬＬＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＫＹＴＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳＡＩＶＧＳＧＥＳＴＹＦＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＧＰＹＹＤＳＳＧＹＦＶＹＹＧＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ［配列番号５］のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号５に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号５のアミノ酸配列ＦＴＦＳＫＹＴＭＳ［配列番号３３］をＣＤＲ１として、ＡＩＶＧＳＧＥＳＴＹＦＡＤＳＶＫＧ［配列番号３４］をＣＤＲ２として、及びＡＲＥＧＧＰＹＹＤＳＳＧＹＦＶＹＹＧＭＤＶ［配列番号３５］をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号５のアミノ酸配列ＫＹＴＭＳ［配列番号１８３］をＣＤＲ１として、ＡＩＶＧＳＧＥＳＴＹＦＡＤＳＶＫＧ［配列番号３４］をＣＤＲ２として、及びＥＧＧＰＹＹＤＳＳＧＹＦＶＹＹＧＭＤＶ［配列番号１８４］をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、アミノ酸配列ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＫＡＳＳＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＤＬＰＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号６］に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号６アミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号６のアミノ酸配列ＲＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡ［配列番号３６］をＣＤＲ１として、ＫＡＳＳＬＥＳ［配列番号３７］またはＫＡＳＳＬＥ［配列番号１８５］をＣＤＲ２として、及びＱＱＹＤＤＬＰＴ［配列番号３８］をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１８４】

特定の実施形態において、本発明は、Ｒ６９Ｇアレルのヒトｃｄ３３に結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＧＳＹＷＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＴＩＫＱＤＧＳＥＫＳＹＶＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＮＳＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＰＬＮＡＧＥＬＤＶＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳ［配列番号９］のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号９に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号９のアミノ酸配列ＦＴＦＧＳＹＷＭＳ［配列番号４５］をＣＤＲ１として、ＴＩＫＱＤＧＳＥＫＳＹＶＤＳＶＫＧ［配列番号４６］をＣＤＲ２として、及びＡＲＰＬＮＡＧＥＬＤＶ［配列番号４７］をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号９のアミノ酸配列ＳＹＷＭＳ［配列番号１８１］をＣＤＲ１として、ＴＩＫＱＤＧＳＥＫＳＹＶＤＳＶＫＧ［配列番号４６］をＣＤＲ２として、及びＲＰＬＮＡＧＥＬＤＶ［配列番号１８２］をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、アミノ酸配列ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＥＡＳＳＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＳＱＳＹＰＰＩＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号１０］に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号１０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号１０のアミノ酸配列ＲＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡ［配列番号４８］をＣＤＲ１として、ＥＡＳＳＬＥＳ［配列番号４９］をＣＤＲ２として、及びＱＱＳＱＳＹＰＰＩＴ［配列番号５０］をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１８５】

特定の実施形態において、本発明は、Ｒ６９Ｇアレルのヒトｃｄ３３に結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＰＳＹＷＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＴＩＫＲＤＧＳＥＫＧＹＶＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＮＳＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＰＬＮＡＧＥＬＤＶＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳ［配列番号１１］のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号１１に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号１１のアミノ酸配列ＦＴＦＰＳＹＷＭＳ［配列番号５１］をＣＤＲ１として、ＴＩＫＲＤＧＳＥＫＧＹＶＤＳＶＫＧ［配列番号５２］をＣＤＲ２として、及びＡＲＰＬＮＡＧＥＬＤＶ［配列番号５３］をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号１１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可

能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号１１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、アミノ酸配列ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＥＡＳＳＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＳＱＳＹＰＰＩＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号１２］に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号１１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号１２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号１２のアミノ酸配列ＲＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡ［配列番号５４］をＣＤＲ１として、ＥＡＳＳＬＥＳ［配列番号５５］をＣＤＲ２として、及びＱＱＳＱＳＹＰＰＩＴ［配列番号５６］をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１８６】

特定の実施形態において、本発明は、Ｒ６９ＧアレルのヒトｃＤ３３に結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＧＴＹＹＭＨＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＩＩＮＰＳＲＧＳＴＶＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＭＴＲＤＴＳＴＳＴＶＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＡＧＹＤＤＥＤＭＤＶＷＧＫＧＴＴＶＴＶＳＳ［配列番号１３］のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号１３に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号１３のアミノ酸配列ＹＴＦＧＴＹＹＭＨ［配列番号５７］をＣＤＲ１として、ＩＩＮＰＳＲＧＳＴＶＹＡＱＫＦＱＧ［配列番号５８］をＣＤＲ２として、及びＡＲＧＡＧＹＤＤＥＤＭＤＶ［配列番号５９］をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号１３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ｃＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号１３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、アミノ酸配列ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＶＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＧＩＤＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＡＨＳＹＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号１４］に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号１３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号１４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号１４のアミノ酸配列ＲＡＳＱＧＩＤＳＷＬＡ［配列番号６０］をＣＤＲ１として、ＡＡＳＳＬＱＳ［配列番号６１］をＣＤＲ２として、及びＱＱＡＨＳＹＰＬＴ［配列番号６２］をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１８７】

特定の実施形態において、本発明は、Ｒ６９ＧアレルのヒトｃＤ３３に結合する抗原結

合部位を提供し、抗原結合部位は、ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＫＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＳＹＡＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳＳＩＳＳＳＳＥＧＩＹＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＮＳＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＧＰＹＹＤＳＳＧＹＦＶＹＹＧＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ［配列番号１５］のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号１５に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号１５のアミノ酸配列ＦＴＦＳＳＹＡＭＳ［配列番号６３］をＣＤＲ１として、ＳＩＳＳＳＳＥＧＩＹＹＡＤＳＶＫＧ［配列番号６４］をＣＤＲ２として、及びＡＲＥＧＧＰＹＹＤＳＳＧＹＦＶＹＹＧＭＤＶ［配列番号６５］をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号１５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号１５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、アミノ酸配列ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＮＳＩＳＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＥＡＳＳＴＫＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＤＬＰＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号１６］に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号１５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号１６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号１６のアミノ酸配列ＲＡＳＮＳＩＳＳＷＬＡ［配列番号６６］をＣＤＲ１として、ＥＡＳＳＴＫＳ［配列番号６７］をＣＤＲ２として、及びＱＱＹＤＤＬＰＴ［配列番号６８］をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１８８】

特定の実施形態において、本発明は、Ｒ６９Ｇアレルのヒトに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＳＹＷＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＮＩＮＴＤＧＳＥＶＹＹＶＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＮＳＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＶＧＰＧＩＡＹＱＧＨＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ［配列番号１７］のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号１７に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号１７のアミノ酸配列ＦＴＦＳＳＹＷＭＳ［配列番号６９］をＣＤＲ１として、ＮＩＮＴＤＧＳＥＶＹＹＶＤＳＶＫＧ［配列番号７０］をＣＤＲ２として、及びＡＲＤＶＧＰＧＩＡＹＱＧＨＦＤＹ［配列番号７１］をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号１７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号１７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、アミノ酸配列ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＶＩＹＳＹＬＮＷ

ＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＫＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＶＹＤＴＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号１８］に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号１７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号１８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号１８のアミノ酸配列ＲＡＳＱＶＩＹＳＹＬＮ［配列番号７２］をＣＤＲ１として、ＡＡＳＳＬＫＳ［配列番号７３］をＣＤＲ２として、及びＱＱＶＹＤＴＰＬＴ［配列番号７４］をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１８９】

特定の実施形態において、本発明は、Ｒ６９ＧアレルのヒトｃＤ３３に結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、ＱＬＱＬＱＥＳＧＰＧＬＶＫＰＳＥＴＬＳＬＴＣＴＶＳＧＧＳＩＳＳＴＤＹＹＷＧＷＩＲＱＰＰＧＫＧＬＥＷＩＧＳＩＧＹＳＧＴＹＹＮＰＳＬＫＳＲＶＴＩＳＶＤＴＳＫＮＱＦＳＬＫＬＳＳＶＴＡＡＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＴＡＨＤＶＨＧＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ［配列番号１９］のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号１９に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号１９のアミノ酸配列ＧＳＩＳＳＴＤＹＹＷＧ［配列番号７５］をＣＤＲ１として、ＳＩＧＹＳＧＴＹＹＮＰＳＬＫＳ［配列番号７６］をＣＤＲ２として、及びＡＲＥＴＡＨＤＶＨＧＭＤＶ［配列番号７７］をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号１９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号１９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、アミノ酸配列ＥＩＶＬＴＱＳＰＡＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲＡＳＨＳＶＹＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＬＩＹＤＡＳＮＲＡＴＧＩＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣＱＱＹＤＮＬＰＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号２０］に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号１９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２０のアミノ酸配列ＲＡＳＨＳＶＹＳＹＬＡ［配列番号７８］をＣＤＲ１として、ＤＡＳＮＲＡＴ［配列番号７９］をＣＤＲ２として、及びＱＱＹＤＮＬＰＴ［配列番号８０］をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１９０】

特定の実施形態において、本発明は、Ｒ６９ＧアレルのヒトｃＤ３３に結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２６６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２６６に対して

少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２６６のアミノ酸配列の配列番号３０４をＣＤＲ１として、配列番号３０５をＣＤＲ２として、及び配列番号３０６をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２６６のアミノ酸配列の配列番号５２８をＣＤＲ１として、配列番号３０５をＣＤＲ２として、及び配列番号５２９をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２６６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２６６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２６７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２６６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２６７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２６７のアミノ酸配列の配列番号３０７をＣＤＲ１として、配列番号３０８をＣＤＲ２として、及び配列番号３０９をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１９１】

特定の実施形態において、本発明は、Ｒ６９Ｇアレルのヒトｃｄ３３に結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２６８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２６８に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２６８のアミノ酸配列の配列番号３１０をＣＤＲ１として、配列番号３１１をＣＤＲ２として、及び配列番号３１２をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２６８のアミノ酸配列の配列番号５３０をＣＤＲ１として、配列番号３１１をＣＤＲ２として、及び配列番号５３１をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２６８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２６８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２６９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２６８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２６９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２６９のアミノ酸配列の配列番号３１３をＣＤＲ１として、配列番号３１４をＣＤＲ２として、及び配列番号３１５をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１９２】
特定の実施形態において、本発明は、Ｒ６９ＧアレルのヒトｃＤ３３に結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２７０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７０に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７０のアミノ酸配列の配列番号３１６をＣＤＲ１として、配列番号３１７をＣＤＲ２として、及び配列番号３１８をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７０のアミノ酸配列の配列番号５３２をＣＤＲ１として、配列番号３１７をＣＤＲ２として、及び配列番号５３３をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２７０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２７０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２７０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２７１のアミノ酸配列の配列番号３１９をＣＤＲ１として、配列番号３２０をＣＤＲ２として、及び配列番号３２１をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１９３】
特定の実施形態において、本発明は、Ｒ６９ＧアレルのヒトｃＤ３３に結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２７２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７２に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７２のアミノ酸配列の配列番号３２２をＣＤＲ１として、配列番号３２３をＣＤＲ２として、及び配列番号３２４をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７２のアミノ酸配列の配列番号５３４をＣＤＲ１として、配列番号３２３をＣＤＲ２として、及び配列番号５３５をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２７２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２７２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２７２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９

６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２７３のアミノ酸配列の配列番号３２５をＣＤＲ１として、配列番号３２６をＣＤＲ２として、及び配列番号３２７をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１９４】

特定の実施形態において、本発明は、Ｒ６９ＧアレルのヒトｃＤ３３に結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２７４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７４に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７４のアミノ酸配列の配列番号３２８をＣＤＲ１として、配列番号３２９をＣＤＲ２として、及び配列番号３３０をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７４のアミノ酸配列の配列番号５３６をＣＤＲ１として、配列番号３２９をＣＤＲ２として、及び配列番号５３７をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２７４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２７４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２７４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２７５のアミノ酸配列の配列番号３３１をＣＤＲ１として、配列番号３３２をＣＤＲ２として、及び配列番号３３３をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１９５】

特定の実施形態において、本発明は、Ｒ６９ＧアレルのヒトｃＤ３３に結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２７６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７６に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７６のアミノ酸配列の配列番号３３４をＣＤＲ１として、配列番号３３５をＣＤＲ２として、及び配列番号３３６をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７６のアミノ酸配列の配列番号５３８をＣＤＲ１として、配列番号３３５をＣＤＲ２として、及び配列番号５３９をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２７６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２７６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少な

くとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２７６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２７７のアミノ酸配列の配列番号３３７をＣＤＲ１として、配列番号３３８をＣＤＲ２として、及び配列番号３３９をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１９６】

特定の実施形態において、本発明は、Ｒ６９ＧアレルのヒトｃＤ３３に結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２７８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７８に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７８のアミノ酸配列の配列番号３４０をＣＤＲ１として、配列番号３４１をＣＤＲ２として、及び配列番号３４２をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７８のアミノ酸配列の配列番号５４０をＣＤＲ１として、配列番号３４１をＣＤＲ２として、及び配列番号５４１をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２７８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２７８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２７８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２７９のアミノ酸配列の配列番号３４３をＣＤＲ１として、配列番号３４４をＣＤＲ２として、及び配列番号３４５をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１９７】

特定の実施形態において、本発明は、Ｒ６９ＧアレルのヒトｃＤ３３に結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２８０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８０に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８０のアミノ酸配列の配列番号３４６をＣＤＲ１として、配列番号３４７をＣＤＲ２として、及び配列番号３４８をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８０のアミノ酸配列の配列番号５４２をＣＤＲ１と

して、配列番号３４７をＣＤＲ２として、及び配列番号５４３をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２８０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２８０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２８０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２８１のアミノ酸配列の配列番号３４９をＣＤＲ１として、配列番号３５０をＣＤＲ２として、及び配列番号３５１をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１９８】

特定の実施形態において、本発明は、Ｒ６９Ｇアレルのヒトｃｄ３３に結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２８２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８２に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８２のアミノ酸配列の配列番号３５２をＣＤＲ１として、配列番号３５３をＣＤＲ２として、及び配列番号３５４をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８２のアミノ酸配列の配列番号５４４をＣＤＲ１として、配列番号３５３をＣＤＲ２として、及び配列番号５４５をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２８２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２８２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２８２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２８３のアミノ酸配列の配列番号３５５をＣＤＲ１として、配列番号３５６をＣＤＲ２として、及び配列番号３５７をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０１９９】

特定の実施形態において、本発明は、Ｒ６９Ｇアレルのヒトｃｄ３３に結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２８４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、

９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８４に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８４のアミノ酸配列の配列番号３５８をＣＤＲ１として、配列番号３５９をＣＤＲ２として、及び配列番号３６０をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号５４７のアミノ酸配列の配列番号５４６をＣＤＲ１として、配列番号３５９をＣＤＲ２として、及び配列番号３６０をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２８４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２８４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２８４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２８５のアミノ酸配列の配列番号３６１をＣＤＲ１として、配列番号３６２をＣＤＲ２として、及び配列番号３６３をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２００】

特定の実施形態において、本発明は、Ｒ６９ＧアレルのヒトｃＤ３３に結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２８６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８６に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８６のアミノ酸配列の配列番号３６４をＣＤＲ１として、配列番号３６５をＣＤＲ２として、及び配列番号３６６をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８６のアミノ酸配列の配列番号５４８をＣＤＲ１として、配列番号３６５をＣＤＲ２として、及び配列番号５４９をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２８６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２８６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２８６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２８７のアミノ酸配列の配列番号３６７をＣＤＲ１として、配列番

号３６８をＣＤＲ２として、及び配列番号３６９をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２０１】

特定の実施形態において、本発明は、Ｒ６９ＧアレルのヒトｃＤ３３に結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２９２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９２に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２９２のアミノ酸配列の配列番号３８２をＣＤＲ１として、配列番号３８３をＣＤＲ２として、及び配列番号３８４をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２９２のアミノ酸配列の配列番号５５４をＣＤＲ１として、配列番号３８３をＣＤＲ２として、及び配列番号５５５をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２９２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２９２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２９２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２９３のアミノ酸配列の配列番号３８５をＣＤＲ１として、配列番号３８６をＣＤＲ２として、及び配列番号３８７をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２０２】

特定の実施形態において、本発明は、Ｒ６９ＧアレルのヒトｃＤ３３に結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２９４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９４に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２９４のアミノ酸配列の配列番号３８８をＣＤＲ１として、配列番号３８９をＣＤＲ２として、及び配列番号３９０をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２９４のアミノ酸配列の配列番号５５６をＣＤＲ１として、配列番号３８９をＣＤＲ２として、及び配列番号５５７をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２９４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２９４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと

対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２９４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２９５のアミノ酸配列の配列番号３９１をＣＤＲ１として、配列番号３９２をＣＤＲ２として、及び配列番号３９３をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２０３】

特定の実施形態において、本発明は、Ｒ６９ＧアレルのヒトｃＤ３３に結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２９６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９６に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２９６のアミノ酸配列の配列番号３９４をＣＤＲ１として、配列番号３９５をＣＤＲ２として、及び配列番号３９６をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２９６のアミノ酸配列の配列番号５５８をＣＤＲ１として、配列番号３９５をＣＤＲ２として、及び配列番号５５９をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２９６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ｃＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２９６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２９６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２９７のアミノ酸配列の配列番号３９７をＣＤＲ１として、配列番号３９８をＣＤＲ２として、及び配列番号３９９をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２０４】

特定の実施形態において、本発明は、Ｒ６９ＧアレルのヒトｃＤ３３に結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２９８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９８に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２９８のアミノ酸配列の配列番号４００をＣＤＲ１として、配列番号４０１をＣＤＲ２として、及び配列番号４０２をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２９８のアミノ酸配列の配列番号５６０をＣＤＲ１として、配列番号４０１をＣＤＲ２として、及び配列番号５６１をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２９８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、

軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２９８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２９８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２９９のアミノ酸配列の配列番号４０３をＣＤＲ１として、配列番号４０４をＣＤＲ２として、及び配列番号４０５をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２０５】

特定の実施形態において、本発明は、Ｒ６９ＧアレルのヒトｃＤ３３に結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号３０２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号３０２に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号３０２のアミノ酸配列の配列番号４１２をＣＤＲ１として、配列番号４１３をＣＤＲ２として、及び配列番号４１４をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号３０２のアミノ酸配列の配列番号５６４をＣＤＲ１として、配列番号４１３をＣＤＲ２として、及び配列番号５６５をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号３０２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号３０２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号３０３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号３０２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号３０３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号３０３のアミノ酸配列の配列番号４１５をＣＤＲ１として、配列番号４１６をＣＤＲ２として、及び配列番号４１７をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２０６】

Ｒ６９ＧアレルのヒトｃＤ３３に結合しない抗原結合部位

一態様において、本発明は、野生型ヒトｃＤ３３に結合するが、Ｒ６９ＧアレルのヒトｃＤ３３には結合しない重鎖可変ドメインを含む、抗原結合部位を提供する。特定の実施形態において、本発明は、Ｒ６９ＧアレルのヒトｃＤ３３に結合しない抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＳＤＹＹＭＨＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＭＩＮＰＳＷＧＳＴＳＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＭＴＲＤＴＳＴＳＴＶＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＡＡＤＧＦＶＧＥＲＹ

ＦＤＬＷＧＲＧＴＬＶＴＶＳＳ［配列番号７］のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号７に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号７のアミノ酸配列ＹＴＦＳＤＹＹＭＨ［配列番号３９］をＣＤＲ１として、ＭＩＮＰＳＷＧＳＴＳＹＡＱＫＦＱＧ［配列番号４０］をＣＤＲ２として、及びＡＲＥＡＡＤＧＦＶＧＥＲＹＦＤＬ［配列番号４１］をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、アミノ酸配列ＤＩＶＭＴＱＳＰＬＳＬＰＶＴＰＧＥＰＡＳＩＳＣＲＳＳＱＳＬＬＹＳＮＧＹＮＹＬＤＷＹＬＱＫＰＧＱＳＰＱＬＬＩＹＬＧＳＮＲＡＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＶＧＶＹＹＣＭＱＤＶＡＬＰＩＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号８］に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号８のアミノ酸配列ＲＳＳＱＳＬＬＹＳＮＧＹＮＹＬＤ［配列番号４２］をＣＤＲ１として、ＬＧＳＮＲＡＳ［配列番号４３］をＣＤＲ２として、及びＭＱＤＶＡＬＰＩＴ［配列番号４４］をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２０７】

特定の実施形態において、本発明は、野生型ヒトＣＤ３３に結合するが、Ｒ６９Ｇアレルのヒトｃｄ３３には結合しない抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２８８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８８に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８８のアミノ酸配列の配列番号３７０をＣＤＲ１として、配列番号３７１をＣＤＲ２として、及び配列番号３７２をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８８のアミノ酸配列の配列番号５５０をＣＤＲ１として、配列番号３７１をＣＤＲ２として、及び配列番号５５１をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２８８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２８８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２８８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％

）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２８９のアミノ酸配列の配列番号３７３をＣＤＲ１として、配列番号３７４をＣＤＲ２として、及び配列番号３７５をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２０８】

特定の実施形態において、本発明は、野生型ヒトＣＤ３３に結合するが、Ｒ６９Ｇアレルのヒトｃｄ３３には結合しない抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２９０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９０に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２９０のアミノ酸配列の配列番号３７６をＣＤＲ１として、配列番号３７７をＣＤＲ２として、及び配列番号３７８をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２９０のアミノ酸配列の配列番号５５２をＣＤＲ１として、配列番号３７７をＣＤＲ２として、及び配列番号５５３をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２９０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２９０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２９０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２９１のアミノ酸配列の配列番号３７９をＣＤＲ１として、配列番号３８０をＣＤＲ２として、及び配列番号３８１をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２０９】

特定の実施形態において、本発明は、野生型ヒトＣＤ３３に結合するが、Ｒ６９Ｇアレルのヒトｃｄ３３には結合しない抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号３００のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号３００に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号３００のアミノ酸配列の配列番号４０６をＣＤＲ１として、配列番号４０７をＣＤＲ２として、及び配列番号４０８をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号３００のアミノ酸配列の配列番号５６２をＣＤＲ１として、配列番号４０７をＣＤＲ２として、及び配列番号５６３をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号３００のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号３００のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％

、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号３０１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号３００のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号３０１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号３０１のアミノ酸配列の配列番号４０９をＣＤＲ１として、配列番号４１０をＣＤＲ２として、及び配列番号４１１をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２１０】

ヒトＣＤ３３上にあるＲ６９を含むユニークエピトープに結合する抗原結合部位

一態様において、本発明は、Ｒ６９を含むヒトＣＤ３３上のユニークエピトープに結合する重鎖可変ドメインを含む、抗原結合部位を提供する。特定の実施形態において、本発明は、Ｒ６９を含むヒトＣＤ３３上のユニークエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＳＤＹＹＭＨＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＭＩＮＰＳＷＧＳＴＳＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＭＴＲＤＴＳＴＳＴＶＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＡＡＤＧＦＶＧＥＲＹＦＤＬＷＧＲＧＴＬＶＴＶＳＳ［配列番号７］のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。

【０２１１】

いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号７に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号７のアミノ酸配列ＹＴＦＳＤＹＹＭＨ［配列番号３９］をＣＤＲ１として、ＭＩＮＰＳＷＧＳＴＳＹＡＱＫＦＱＧ［配列番号４０］をＣＤＲ２として、及びＡＲＥＡＡＤＧＦＶＧＥＲＹＦＤＬ［配列番号４１］をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、アミノ酸配列ＤＩＶＭＴＱＳＰＬＳＬＰＶＴＰＧＥＰＡＳＩＳＣＲＳＳＱＳＬＬＹＳＮＧＹＮＹＬＤＷＹＬＱＫＰＧＱＳＰＱＬＬＩＹＬＧＳＮＲＡＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＶＧＶＹＹＣＭＱＤＶＡＬＰＩＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ［配列番号８］に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号８のアミノ酸配列ＲＳＳＱＳＬＬＹＳＮＧＹＮＹＬＤ［配列番号４２］をＣＤＲ１として、ＬＧＳＮＲＡＳ［配列番号４３］をＣＤＲ２として、及びＭＱＤＶＡＬＰＩＴ［配列番号４４］をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２１２】

特定の実施形態において、本発明は、Ｒ６９を含むヒトＣＤ３３上のユニークエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２８８のアミノ酸配列に

対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８８に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８８のアミノ酸配列の配列番号３７０をＣＤＲ１として、配列番号３７１をＣＤＲ２として、及び配列番号３７２をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８８のアミノ酸配列の配列番号５５０をＣＤＲ１として、配列番号３７１をＣＤＲ２として、及び配列番号５５１をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２８８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２８８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２８８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２８９のアミノ酸配列の配列番号３７３をＣＤＲ１として、配列番号３７４をＣＤＲ２として、及び配列番号３７５をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２１３】

特定の実施形態において、本発明は、Ｒ６９を含むヒトＣＤ３３上のユニークエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２９０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９０に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２９０のアミノ酸配列の配列番号３７６をＣＤＲ１として、配列番号３７７をＣＤＲ２として、及び配列番号３７８をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２９０のアミノ酸配列の配列番号５５２をＣＤＲ１として、配列番号３７７をＣＤＲ２として、及び配列番号５５３をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２９０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２９０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２９０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％

、または１００％）同一であり、配列番号２９１のアミノ酸配列の配列番号３７９をＣＤＲ１として、配列番号３８０をＣＤＲ２として、及び配列番号３８１をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２１４】

特定の実施形態において、本発明は、Ｒ６９を含むヒトＣＤ３３上のユニークエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号３００のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号３００に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号３００のアミノ酸配列の配列番号４０６をＣＤＲ１として、配列番号４０７をＣＤＲ２として、及び配列番号４０８をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号３００のアミノ酸配列の配列番号５６２をＣＤＲ１として、配列番号４０７をＣＤＲ２として、及び配列番号５６３をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号３００のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号３００のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号３０１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号３００のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号３０１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号３０１のアミノ酸配列の配列番号４０９をＣＤＲ１として、配列番号４１０をＣＤＲ２として、及び配列番号４１１をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２１５】

Ｓ１２８Ｎアレルのヒトｃｄ３３に結合する抗原結合部位

一態様において、本発明は、Ｓ１２８Ｎアレルのヒトｃｄ３３に結合する、抗原結合部位を提供する。

【０２１６】

特定の実施形態において、本発明は、Ｓ１２８Ｎアレルのヒトｃｄ３３に結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２６８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２６８に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２６８のアミノ酸配列の配列番号３１０をＣＤＲ１として、配列番号３１１をＣＤＲ２として、及び配列番号３１２をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２６８のアミノ酸配列の配列番号５３０をＣＤＲ１として、配列番号３１１をＣＤＲ２として、及び配列番号５３１をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２６８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形

成する。例えば、配列番号２６８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２６９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２６８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２６９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２６９のアミノ酸配列の配列番号３１３をＣＤＲ１として、配列番号３１４をＣＤＲ２として、及び配列番号３１５をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２１７】

特定の実施形態において、本発明は、Ｓ１２８ＮアレルのヒトｃＤ３３に結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２７４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７４に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７４のアミノ酸配列の配列番号３２８をＣＤＲ１として、配列番号３２９をＣＤＲ２として、及び配列番号３３０をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７４のアミノ酸配列の配列番号５３６をＣＤＲ１として、配列番号３２９をＣＤＲ２として、及び配列番号５３７をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２７４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ｃＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２７４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２７４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２７５のアミノ酸配列の配列番号３３１をＣＤＲ１として、配列番号３３２をＣＤＲ２として、及び配列番号３３３をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２１８】

特定の実施形態において、本発明は、Ｓ１２８ＮアレルのヒトｃＤ３３に結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２７６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７６に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７６のアミノ酸配列の配列番号３３４をＣＤＲ１として、配列番号３３５をＣＤＲ２として、及び配列番号３３６をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態にお

いて、重鎖可変ドメインは、配列番号２７６のアミノ酸配列の配列番号５３８をＣＤＲ１として、配列番号３３５をＣＤＲ２として、及び配列番号５３９をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２７６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２７６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２７６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２７７のアミノ酸配列の配列番号３３７をＣＤＲ１として、配列番号３３８をＣＤＲ２として、及び配列番号３３９をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２１９】

特定の実施形態において、本発明は、Ｓ１２８ＮアレルのヒトｃＤ３３に結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２９２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９２に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２９２のアミノ酸配列の配列番号３８２をＣＤＲ１として、配列番号３８３をＣＤＲ２として、及び配列番号３８４をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２９２のアミノ酸配列の配列番号５５４をＣＤＲ１として、配列番号３８３をＣＤＲ２として、及び配列番号５５５をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２９２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２９２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２９２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２９３のアミノ酸配列の配列番号３８５をＣＤＲ１として、配列番号３８６をＣＤＲ２として、及び配列番号３８７をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２２０】

特定の実施形態において、本発明は、Ｓ１２８ＮアレルのヒトｃＤ３３に結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２９４のアミノ酸配列に対して少なくとも

９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９４に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２９４のアミノ酸配列の配列番号３８８をＣＤＲ１として、配列番号３８９をＣＤＲ２として、及び配列番号３９０をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２９４のアミノ酸配列の配列番号５５６をＣＤＲ１として、配列番号３８９をＣＤＲ２として、及び配列番号５５７をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２９４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２９４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２９４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２９５のアミノ酸配列の配列番号３９１をＣＤＲ１として、配列番号３９２をＣＤＲ２として、及び配列番号３９３をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２２１】

特定の実施形態において、本発明は、Ｓ１２８Ｎアレルのヒトｃｄ３３に結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２９６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９６に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２９６のアミノ酸配列の配列番号３９４をＣＤＲ１として、配列番号３９５をＣＤＲ２として、及び配列番号３９６をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２９６のアミノ酸配列の配列番号５５８をＣＤＲ１として、配列番号３９５をＣＤＲ２として、及び配列番号５５９をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２９６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２９６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２９６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％

）同一であり、配列番号２９７のアミノ酸配列の配列番号３９７をＣＤＲ１として、配列番号３９８をＣＤＲ２として、及び配列番号３９９をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２２２】

特定の実施形態において、本発明は、Ｓ１２８ＮアレルのヒトｃＤ３３に結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２９８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９８に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２９８のアミノ酸配列の配列番号４００をＣＤＲ１として、配列番号４０１をＣＤＲ２として、及び配列番号４０２をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２９８のアミノ酸配列の配列番号５６０をＣＤＲ１として、配列番号４０１をＣＤＲ２として、及び配列番号５６１をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２９８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２９８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２９８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２９９のアミノ酸配列の配列番号４０３をＣＤＲ１として、配列番号４０４をＣＤＲ２として、及び配列番号４０５をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２２３】

特定の実施形態において、本発明は、Ｓ１２８ＮアレルのヒトｃＤ３３に結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２９０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９０に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２９０のアミノ酸配列の配列番号３７６をＣＤＲ１として、配列番号３７７をＣＤＲ２として、及び配列番号３７８をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２９０のアミノ酸配列の配列番号５５２をＣＤＲ１として、配列番号３７７をＣＤＲ２として、及び配列番号５５３をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２９０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２９０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％

、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２９０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２９１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２９１のアミノ酸配列の配列番号３７９をＣＤＲ１として、配列番号３８０をＣＤＲ２として、及び配列番号３８１をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２２４】

特定の実施形態において、本発明は、Ｓ１２８ＮアレルのヒトｃＤ３３に結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号３００のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号３００に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号３００のアミノ酸配列の配列番号４０６をＣＤＲ１として、配列番号４０７をＣＤＲ２として、及び配列番号４０８をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号３００のアミノ酸配列の配列番号５６２をＣＤＲ１として、配列番号４０７をＣＤＲ２として、及び配列番号５６３をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号３００のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ｃＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号３００のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号３０１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号３００のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号３０１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号３０１のアミノ酸配列の配列番号４０９をＣＤＲ１として、配列番号４１０をＣＤＲ２として、及び配列番号４１１をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２２５】

Ｓ１２８ＮアレルのヒトｃＤ３３に結合しない抗原結合部位

一態様において、本発明は、野生型ヒトｃＤ３３に結合するが、Ｓ１２８ＮアレルのヒトｃＤ３３には結合しない重鎖可変ドメインを含む、抗原結合部位を提供する。

【０２２６】

特定の実施形態において、本発明は、野生型ヒトｃＤ３３に結合するが、Ｓ１２８ＮアレルのヒトｃＤ３３には結合しない抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号３０２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号３０２に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号３０２のアミノ酸配列の配列番号４１２をＣＤＲ１として、配列番号４１３をＣＤＲ２として、及び配列番号４１４をＣＤＲ３とし

て、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号３０２のアミノ酸配列の配列番号５６４をＣＤＲ１として、配列番号４１３をＣＤＲ２として、及び配列番号５６５をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号３０２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号３０２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号３０３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号３０２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号３０３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号３０３のアミノ酸配列の配列番号４１５をＣＤＲ１として、配列番号４１６をＣＤＲ２として、及び配列番号４１７をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２２７】

特定の実施形態において、本発明は、野生型ヒトＣＤ３３に結合するが、Ｓ１２８Ｎアレルのヒトｃｄ３３には結合しない抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２６６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２６６に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２６６のアミノ酸配列の配列番号３０４をＣＤＲ１として、配列番号３０５をＣＤＲ２として、及び配列番号３０６をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２６６のアミノ酸配列の配列番号５２８をＣＤＲ１として、配列番号３０５をＣＤＲ２として、及び配列番号５２９をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２６６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２６６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２６７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２６６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２６７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２６７のアミノ酸配列の配列番号３０７をＣＤＲ１として、配列番号３０８をＣＤＲ２として、及び配列番号３０９をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２２８】

特定の実施形態において、本発明は、野生型ヒトＣＤ３３に結合するが、Ｓ１２８Ｎアレルのヒトｃｄ３３には結合しない抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２

７０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７０に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７０のアミノ酸配列の配列番号３１６をＣＤＲ１として、配列番号３１７をＣＤＲ２として、及び配列番号３１８をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７０のアミノ酸配列の配列番号５３２をＣＤＲ１として、配列番号３１７をＣＤＲ２として、及び配列番号５３３をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２７０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２７０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２７０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２７１のアミノ酸配列の配列番号３１９をＣＤＲ１として、配列番号３２０をＣＤＲ２として、及び配列番号３２１をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２２９】

特定の実施形態において、本発明は、野生型ヒトＣＤ３３に結合するが、Ｓ１２８Ｎアレルのヒトｃｄ３３には結合しない抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２７２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７２に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７２のアミノ酸配列の配列番号３２２をＣＤＲ１として、配列番号３２３をＣＤＲ２として、及び配列番号３２４をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７２のアミノ酸配列の配列番号５３４をＣＤＲ１として、配列番号３２３をＣＤＲ２として、及び配列番号５３５をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２７２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２７２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２７２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９

７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２７３のアミノ酸配列の配列番号３２５をＣＤＲ１として、配列番号３２６をＣＤＲ２として、及び配列番号３２７をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２３０】

特定の実施形態において、本発明は、野生型ヒトＣＤ３３に結合するが、Ｓ１２８Ｎアレルのヒトｃｄ３３には結合しない抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２７８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７８に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７８のアミノ酸配列の配列番号３４０をＣＤＲ１として、配列番号３４１をＣＤＲ２として、及び配列番号３４２をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７８のアミノ酸配列の配列番号５４０をＣＤＲ１として、配列番号３４１をＣＤＲ２として、及び配列番号５４１をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２７８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２７８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２７８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２７９のアミノ酸配列の配列番号３４３をＣＤＲ１として、配列番号３４４をＣＤＲ２として、及び配列番号３４５をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２３１】

特定の実施形態において、本発明は、野生型ヒトＣＤ３３に結合するが、Ｓ１２８Ｎアレルのヒトｃｄ３３には結合しない抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２８０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８０に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８０のアミノ酸配列の配列番号３４６をＣＤＲ１として、配列番号３４７をＣＤＲ２として、及び配列番号３４８をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８０のアミノ酸配列の配列番号５４２をＣＤＲ１として、配列番号３４７をＣＤＲ２として、及び配列番号５４３をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２８０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２８０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９

１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２８０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２８１のアミノ酸配列の配列番号３４９をＣＤＲ１として、配列番号３５０をＣＤＲ２として、及び配列番号３５１をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２３２】

特定の実施形態において、本発明は、野生型ヒトＣＤ３３に結合するが、Ｓ１２８Ｎアレルのヒトｃｄ３３には結合しない抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２８２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８２に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８２のアミノ酸配列の配列番号３５２をＣＤＲ１として、配列番号３５３をＣＤＲ２として、及び配列番号３５４をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８２のアミノ酸配列の配列番号５４４をＣＤＲ１として、配列番号３５３をＣＤＲ２として、及び配列番号５４５をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２８２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２８２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２８２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２８３のアミノ酸配列の配列番号３５５をＣＤＲ１として、配列番号３５６をＣＤＲ２として、及び配列番号３５７をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２３３】

特定の実施形態において、本発明は、野生型ヒトＣＤ３３に結合するが、Ｓ１２８Ｎアレルのヒトｃｄ３３には結合しない抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２８４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８４に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８４のアミノ酸配列の配列番号３５８をＣＤＲ１として、配列番号３５９をＣＤＲ２として、及び配列番号３６０をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号５４７のアミノ酸配列の配列番号５４６をＣＤＲ１として、配列番号３５９をＣＤＲ２として、及び配列番号３６０をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２８４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％

、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２８４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２８４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２８５のアミノ酸配列の配列番号３６１をＣＤＲ１として、配列番号３６２をＣＤＲ２として、及び配列番号３６３をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２３４】

特定の実施形態において、本発明は、野生型ヒトＣＤ３３に結合するが、Ｓ１２８Ｎアレルのヒトｃｄ３３には結合しない抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２８６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８６に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８６のアミノ酸配列の配列番号３６４をＣＤＲ１として、配列番号３６５をＣＤＲ２として、及び配列番号３６６をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８６のアミノ酸配列の配列番号５４８をＣＤＲ１として、配列番号３６５をＣＤＲ２として、及び配列番号５４９をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２８６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２８６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２８６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２８７のアミノ酸配列の配列番号３６７をＣＤＲ１として、配列番号３６８をＣＤＲ２として、及び配列番号３６９をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２３５】

特定の実施形態において、本発明は、野生型ヒトＣＤ３３に結合するが、Ｓ１２８Ｎアレルのヒトｃｄ３３には結合しない抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２８８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８８に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施

形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８８のアミノ酸配列の配列番号３７０をＣＤＲ１として、配列番号３７１をＣＤＲ２として、及び配列番号３７２をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８８のアミノ酸配列の配列番号５５０をＣＤＲ１として、配列番号３７１をＣＤＲ２として、及び配列番号５５１をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２８８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２８８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２８８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２８９のアミノ酸配列の配列番号３７３をＣＤＲ１として、配列番号３７４をＣＤＲ２として、及び配列番号３７５をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２３６】

ヒトＣＤ３３上にあるＳ１２８を含むユニークエピトープに結合する抗原結合部位

一態様において、本発明は、Ｓ１２８を含むヒトＣＤ３３上のユニークエピトープに結合する重鎖可変ドメインを含む、抗原結合部位を提供する。

【０２３７】

特定の実施形態において、本発明は、Ｓ１２８を含むヒトＣＤ３３上のユニークエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号３０２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号３０２に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号３０２のアミノ酸配列の配列番号４１２をＣＤＲ１として、配列番号４１３をＣＤＲ２として、及び配列番号４１４をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号３０２のアミノ酸配列の配列番号５６４をＣＤＲ１として、配列番号４１３をＣＤＲ２として、及び配列番号５６５をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号３０２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号３０２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号３０３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号３０２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号３０３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９

％、または１００％）同一であり、配列番号３０３のアミノ酸配列の配列番号４１５をＣＤＲ１として、配列番号４１６をＣＤＲ２として、及び配列番号４１７をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２３８】

特定の実施形態において、本発明は、Ｓ１２８を含むヒトＣＤ３３上のユニークエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２６６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２６６に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２６６のアミノ酸配列の配列番号３０４をＣＤＲ１として、配列番号３０５をＣＤＲ２として、及び配列番号３０６をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２６６のアミノ酸配列の配列番号５２８をＣＤＲ１として、配列番号３０５をＣＤＲ２として、及び配列番号５２９をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２６６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２６６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２６７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２６６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２６７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２６７のアミノ酸配列の配列番号３０７をＣＤＲ１として、配列番号３０８をＣＤＲ２として、及び配列番号３０９をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２３９】

特定の実施形態において、本発明は、Ｓ１２８を含むヒトＣＤ３３上のユニークエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２７０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７０に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７０のアミノ酸配列の配列番号３１６をＣＤＲ１として、配列番号３１７をＣＤＲ２として、及び配列番号３１８をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７０のアミノ酸配列の配列番号５３２をＣＤＲ１として、配列番号３１７をＣＤＲ２として、及び配列番号５３３をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２７０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２７０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３

％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２７０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２７１のアミノ酸配列の配列番号３１９をＣＤＲ１として、配列番号３２０をＣＤＲ２として、及び配列番号３２１をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２４０】

特定の実施形態において、本発明は、Ｓ１２８を含むヒトＣＤ３３上のユニークエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２７２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７２に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７２のアミノ酸配列の配列番号３２２をＣＤＲ１として、配列番号３２３をＣＤＲ２として、及び配列番号３２４をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７２のアミノ酸配列の配列番号５３４をＣＤＲ１として、配列番号３２３をＣＤＲ２として、及び配列番号５３５をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２７２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２７２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２７２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２７３のアミノ酸配列の配列番号３２５をＣＤＲ１として、配列番号３２６をＣＤＲ２として、及び配列番号３２７をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２４１】

特定の実施形態において、本発明は、Ｓ１２８を含むヒトＣＤ３３上のユニークエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２７８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７８に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７８のアミノ酸配列の配列番号３４０をＣＤＲ１として、配列番号３４１をＣＤＲ２として、及び配列番号３４２をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７８のアミノ酸配列の配列番号５４０をＣＤＲ１として、配列番号３４１をＣＤＲ２として、及び配列番号５４１をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２７８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、

９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２７８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２７８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２７９のアミノ酸配列の配列番号３４３をＣＤＲ１として、配列番号３４４をＣＤＲ２として、及び配列番号３４５をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２４２】

特定の実施形態において、本発明は、Ｓ１２８を含むヒトＣＤ３３上のユニークエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２８０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８０に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８０のアミノ酸配列の配列番号３４６をＣＤＲ１として、配列番号３４７をＣＤＲ２として、及び配列番号３４８をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８０のアミノ酸配列の配列番号５４２をＣＤＲ１として、配列番号３４７をＣＤＲ２として、及び配列番号５４３をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２８０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２８０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２８０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２８１のアミノ酸配列の配列番号３４９をＣＤＲ１として、配列番号３５０をＣＤＲ２として、及び配列番号３５１をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２４３】

特定の実施形態において、本発明は、Ｓ１２８を含むヒトＣＤ３３上のユニークエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２８２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８２に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖

可変ドメインは、配列番号２８２のアミノ酸配列の配列番号３５２をＣＤＲ１として、配列番号３５３をＣＤＲ２として、及び配列番号３５４をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８２のアミノ酸配列の配列番号５４４をＣＤＲ１として、配列番号３５３をＣＤＲ２として、及び配列番号５４５をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２８２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２８２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２８２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２８３のアミノ酸配列の配列番号３５５をＣＤＲ１として、配列番号３５６をＣＤＲ２として、及び配列番号３５７をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２４４】

特定の実施形態において、本発明は、Ｓ１２８を含むヒトＣＤ３３上のユニークエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２８４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８４に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８４のアミノ酸配列の配列番号３５８をＣＤＲ１として、配列番号３５９をＣＤＲ２として、及び配列番号３６０をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号５４７のアミノ酸配列の配列番号５４６をＣＤＲ１として、配列番号３５９をＣＤＲ２として、及び配列番号３６０をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２８４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２８４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２８４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８５のアミノ酸配列の配列番号３６１をＣＤＲ１として、配列番号３６２をＣＤＲ２として、及び配列番号３６３をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２４５】

特定の実施形態において、本発明は、Ｓ１２８を含むヒトＣＤ３３上のユニークエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２８６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８６に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８６のアミノ酸配列の配列番号３６４をＣＤＲ１として、配列番号３６５をＣＤＲ２として、及び配列番号３６６をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８６のアミノ酸配列の配列番号５４８をＣＤＲ１として、配列番号３６５をＣＤＲ２として、及び配列番号５４９をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２８６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２８６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２８６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２８７のアミノ酸配列の配列番号３６７をＣＤＲ１として、配列番号３６８をＣＤＲ２として、及び配列番号３６９をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２４６】

特定の実施形態において、本発明は、Ｓ１２８を含むヒトＣＤ３３上のユニークエピトープに結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２８８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８８に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８８のアミノ酸配列の配列番号３７０をＣＤＲ１として、配列番号３７１をＣＤＲ２として、及び配列番号３７２をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８８のアミノ酸配列の配列番号５５０をＣＤＲ１として、配列番号３７１をＣＤＲ２として、及び配列番号５５１をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２８８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２８８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２８８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体

重鎖可変ドメインは、配列番号２８９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２８９のアミノ酸配列の配列番号３７３をＣＤＲ１として、配列番号３７４をＣＤＲ２として、及び配列番号３７５をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２４７】

グリコシル化感受性的にヒトＣＤ３３のＶドメインに結合する抗原結合部位

一態様において、本発明は、グリコシル化感受性的にヒトＣＤ３３のＶドメインに結合する、例えば、Ｖドメインが脱グリコシル化している場合にのみ、ＣＤ３３のＶドメインに結合する、重鎖可変ドメインを含む、抗原結合部位を提供する。

【０２４８】

特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３のＶドメイン中のエピトープに、当該Ｖドメインが脱グリコシル化している場合にのみ結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２７８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７８に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７８のアミノ酸配列の配列番号３４０をＣＤＲ１として、配列番号３４１をＣＤＲ２として、及び配列番号３４２をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２７８のアミノ酸配列の配列番号５４０をＣＤＲ１として、配列番号３４１をＣＤＲ２として、及び配列番号５４１をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２７８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２７８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２７８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２７９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２７９のアミノ酸配列の配列番号３４３をＣＤＲ１として、配列番号３４４をＣＤＲ２として、及び配列番号３４５をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２４９】

特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３のＶドメイン中のエピトープに、当該Ｖドメインが脱グリコシル化している場合にのみ結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２８２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８２に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８２のアミノ酸配列の配列番号３５２をＣＤＲ１として、配列番号３５３をＣＤＲ２として、及び配列番号３５４をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８２のアミノ酸配列の配列番号５４４をＣＤＲ１として、配列番号３５３

をＣＤＲ２として、及び配列番号５４５をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２８２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２８２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２８２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２８３のアミノ酸配列の配列番号３５５をＣＤＲ１として、配列番号３５６をＣＤＲ２として、及び配列番号３５７をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２５０】

特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３のＶドメイン中のエピトープに、当該Ｖドメインが脱グリコシル化している場合にのみ結合する抗原結合部位を提供し、抗原結合部位は、配列番号２８４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８４に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８４のアミノ酸配列の配列番号３５８をＣＤＲ１として、配列番号３５９をＣＤＲ２として、及び配列番号３６０をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号５４７のアミノ酸配列の配列番号５４６をＣＤＲ１として、配列番号３５９をＣＤＲ２として、及び配列番号３６０をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２８４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２８４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２８４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２８５のアミノ酸配列の配列番号３６１をＣＤＲ１として、配列番号３６２をＣＤＲ２として、及び配列番号３６３をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２５１】

特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３のＶドメイン中のエピトープに、当該Ｖドメインが脱グリコシル化している場合にのみ結合する抗原結合部位を提供し、抗原

結合部位は、配列番号２８８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８８に対して少なくとも９５％同一である。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８８のアミノ酸配列の配列番号３７０をＣＤＲ１として、配列番号３７１をＣＤＲ２として、及び配列番号３７２をＣＤＲ３として、組み込む。いくつかの実施形態において、重鎖可変ドメインは、配列番号２８８のアミノ酸配列の配列番号５５０をＣＤＲ１として、配列番号３７１をＣＤＲ２として、及び配列番号５５１をＣＤＲ３として、組み込む。特定の実施形態において、配列番号２８８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインと一緒になって、ＣＤ３３に結合することが可能な抗原結合部位を形成する。例えば、配列番号２８８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。特定の実施形態において、配列番号２８８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である抗体重鎖可変ドメインは、配列番号２８９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、配列番号２８９のアミノ酸配列の配列番号３７３をＣＤＲ１として、配列番号３７４をＣＤＲ２として、及び配列番号３７５をＣＤＲ３として含む、抗体軽鎖可変ドメインと対になることができる。

【０２５２】

標的ＣＤ３３のグリコシル化プロファイルに関係なく、ヒトＣＤ３３及び／またはｃｙｎｏ　ＣＤ３３の細胞外ドメインに結合する抗原結合部位

一態様において、本発明は、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２６６、２６８、２７０、２７２、２７４、２７６、２７８、２８０、２８２、２８４、２８６、２８８、２９０、２９２、２９４、２９６、２９８、３００、または３０２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含み、標的ＣＤ３３のグリコシル化プロファイルに関係なく、ヒトＣＤ３３の細胞外ドメインに結合する、重鎖可変ドメインを含む、抗原結合部位を提供する。

【０２５３】

特定の実施形態において、本発明は、当該技術分野において知られている１つ以上の抗ＣＤ３３抗体が標的とするエピトープと比較して、エピトープがユニークであるような、ヒトＣＤ３３及び／またはｃｙｎｏ　ＣＤ３３の細胞外ドメインに結合する重鎖可変ドメインを含む、抗原結合部位を提供する。特定の実施形態において、本発明は、ヒトＣＤ３３及び／またはｃｙｎｏ　ＣＤ３３の細胞外ドメインに結合する重鎖可変ドメインを含み、ヒトまたはカニクイザル／アカゲザル（ｃｙｎｏ）ＣＤ３３の交差反応性及び標的ＣＤ３３への高親和性結合を示す、抗原結合部位を提供する。

【０２５４】

ヒトＣＤ３３に結合する抗原結合部位と同一または異なる第２の抗原結合部位

特定の実施形態において、本発明は、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２６６、２６８、２７０、２７２、２７４、２７６、２７８、２８０、２８２、２８４、２８６、２８８、２９０、２９２、２９４、２９６、２９８、３００、または３０２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％

、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含むヒトＣＤ３３抗原結合部位を含み、ヒトＣＤ３３に結合する抗原結合部位と同一または異なる第２の抗原結合部位を更に含む、タンパク質を提供する。

【０２５５】

抗原結合部位を含むタンパク質

配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２６６、２６８、２７０、２７２、２７４、２７６、２７８、２８０、２８２、２８４、２８６、２８８、２９０、２９２、２９４、２９６、２９８、３００、及び／または３０２の抗体重鎖可変ドメインは、任意選択により、ＣＨ１ドメインの有無にかかわらず、ヒンジ、ＣＨ２及びＣＨ３ドメインを含むＩｇＧ定常領域などの抗体定常領域に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列に結合され得る。いくつかの実施形態において、定常領域のアミノ酸配列は、ヒトＩｇＧ１定常領域、ＩｇＧ２定常領域、ＩｇＧ３定常領域、またはＩｇＧ４定常領域などのヒト抗体定常領域に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である。いくつかの他の実施形態において、定常領域のアミノ酸配列は、ウサギ、イヌ、ネコ、マウス、またはウマなどの別の哺乳動物に由来する抗体定常領域に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である。定常領域には、ヒトＩｇＧ１定常領域と比較して、例えば、Ｑ３４７、Ｙ３４９、Ｌ３５１、Ｓ３５４、Ｅ３５６、Ｅ３５７、Ｋ３６０、Ｑ３６２、Ｓ３６４、Ｔ３６６、Ｌ３６８、Ｋ３７０、Ｎ３９０、Ｋ３９２、Ｔ３９４、Ｄ３９９、Ｓ４００、Ｄ４０１、Ｆ４０５、Ｙ４０７、Ｋ４０９、Ｔ４１１及び／またはＫ４３９に、１つ以上の変異が組み込まれてもよい。例示的な置換としては、例えば、Ｑ３４７Ｅ、Ｑ３４７Ｒ、Ｙ３４９Ｓ、Ｙ３４９Ｋ、Ｙ３４９Ｔ、Ｙ３４９Ｄ、Ｙ３４９Ｅ、Ｙ３４９Ｃ、Ｔ３５０Ｖ、Ｌ３５１Ｋ、Ｌ３５１Ｄ、Ｌ３５１Ｙ、Ｓ３５４Ｃ、Ｅ３５６Ｋ、Ｅ３５７Ｑ、Ｅ３５７Ｌ、Ｅ３５７Ｗ、Ｋ３６０Ｅ、Ｋ３６０Ｗ、Ｑ３６２Ｅ、Ｓ３６４Ｋ、Ｓ３６４Ｅ、Ｓ３６４Ｈ、Ｓ３６４Ｄ、Ｔ３６６Ｖ、Ｔ３６６Ｉ、Ｔ３６６Ｌ、Ｔ３６６Ｍ、Ｔ３６６Ｋ、Ｔ３６６Ｗ、Ｔ３６６Ｓ、Ｌ３６８Ｅ、Ｌ３６８Ａ、Ｌ３６８Ｄ、Ｋ３７０Ｓ、Ｎ３９０Ｄ、Ｎ３９０Ｅ、Ｋ３９２Ｌ、Ｋ３９２Ｍ、Ｋ３９２Ｖ、Ｋ３９２Ｆ、Ｋ３９２Ｄ、Ｋ３９２Ｅ、Ｔ３９４Ｆ、Ｔ３９４Ｗ、Ｄ３９９Ｒ、Ｄ３９９Ｋ、Ｄ３９９Ｖ、Ｓ４００Ｋ、Ｓ４００Ｒ、Ｄ４０１Ｋ、Ｆ４０５Ａ、Ｆ４０５Ｔ、Ｙ４０７Ａ、Ｙ４０７Ｉ、Ｙ４０７Ｖ、Ｋ４０９Ｆ、Ｋ４０９Ｗ、Ｋ４０９Ｄ、Ｔ４１１Ｄ、Ｔ４１１Ｅ、Ｋ４３９Ｄ、及びＫ４３９Ｅが挙げられる。

【０２５６】

特定の実施形態において、ヒトＩｇＧ１定常領域のＣＨ１に組み込むことができる変異は、アミノ酸Ｖ１２５、Ｆ１２６、Ｐ１２７、Ｔ１３５、Ｔ１３９、Ａ１４０、Ｆ１７０、Ｐ１７１、及び／またはＶ１７３にあり得る。特定の実施形態において、ヒトＩｇＧ１定常領域のＣκに組み込むことができる変異は、アミノ酸Ｅ１２３、Ｆ１１６、Ｓ１７６、Ｖ１６３、Ｓ１７４、及び／またはＴ１６４にあり得る。

【０２５７】

ＩＩ．多重特異性結合タンパク質

特定の実施形態において、本発明は、がん細胞上のＣＤ３３ならびにナチュラルキラー細胞上のＮＫＧ２Ｄ受容体及びＣＤ１６受容体に結合して、ナチュラルキラー細胞を活性化するタンパク質（例えば、多重特異性結合タンパク質）中の抗原結合部位を提供する。本明細書で使用されるとき、「抗体」という用語は、１つ以上の抗原結合部位（例えば、ＣＤ３３に結合する抗原結合部位）を含むタンパク質（例えば、多重特異性結合タンパク質）を包含し、単一特異的抗体に限定されない。特定の実施形態において、タンパク質（例えば、多重特異性結合タンパク質）または抗体はまた、三重特異性ＮＫ細胞結合治療（

ＴｒｉＮＫＥＴ）とも呼ばれる、三重特異性抗体である。タンパク質（例えば、多重特異性結合タンパク質）は、本明細書に記載される医薬組成物及び治療法に有用である。ＣＤ３３、ならびにナチュラルキラー細胞上のＮＫＧ２Ｄ受容体及びＣＤ１６受容体に結合する抗原結合部位を含むタンパク質の結合は、ナチュラルキラー細胞によるがん細胞の破壊活性を増強する。がん細胞上のＣＤ３３に結合する抗原結合部位を含むタンパク質（例えば、多重特異性結合タンパク質）の結合は、がん細胞をナチュラルキラー細胞に近づけ、これにより、ナチュラルキラー細胞によるがん細胞の直接的及び間接的な破壊を促進する。例示的な多重特異性結合タンパク質の更なる説明は、以下に記載される。

【０２５８】

本開示の特定の実施形態において、多重特異性結合タンパク質の第１の構成要素は、ＣＤ３３発現細胞に結合し、当該細胞は、ＡＭＬ、骨髄異形成症候群、慢性骨髄単球性白血病、慢性骨髄性白血病の骨髄急性転化、及びＡＬＬを含み得るが、これらに限定されない。

【０２５９】

本開示の特定の実施形態において、多重特異性結合タンパク質の第２の構成要素は、ＮＫＧ２Ｄ受容体発現細胞に結合し、当該細胞は、ＮＫ細胞、γδ　Ｔ細胞及びＣＤ８$^{+}$　αβ　Ｔ細胞を含み得るが、これらに限定されない。ＮＫＧ２Ｄに結合すると、多重特異性結合タンパク質は、ＵＬＢＰ６及びＭＩＣＡなどの天然リガンドがＮＫＧ２Ｄに結合して、ＮＫＧ２Ｄ受容体を活性化するのを遮断することができる。

【０２６０】

本開示の特定の実施形態において、多重特異性結合タンパク質の第３の構成要素は、ナチュラルキラー細胞、マクロファージ、好中球、好酸球、マスト細胞、及び濾胞樹状細胞を含む白血球の表面上のＦｃ受容体であるＣＤ１６を発現する細胞に結合する。

【０２６１】

本発明の別の態様は、ＮＫＧ２Ｄに結合する抗原結合部位を含むタンパク質を提供し、抗原結合部位は、

ＳＹＳＭＮ［配列番号１９２］のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、

ＳＩＳＳＳＳＳＹＩＹＹＡＤＳＶＫＧ［配列番号１１２］のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び

ＧＡＰＸＧＡＡＡＧＷＦＤＰ［配列番号５２７］のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３（配列中、Ｘは、Ａ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｐ、Ｆ、Ｗ、Ｇ、Ｓ、Ｔ、Ｃ、Ｎ、Ｑ、またはＹである）を含む、重鎖可変ドメインと、

ＲＡＳＱＧＩＳＳＷＬＡ［配列番号１１４］のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、

ＡＡＳＳＬＱＳ［配列番号１１５］のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、及び

ＱＱＧＶＳＦＰＲＴ［配列番号１１６］のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む、軽鎖可変ドメインとを含む。

【０２６２】

特定の実施形態において、Ｘは、Ａ、Ｖ、Ｌ、Ｉ、Ｐ、Ｆ、またはＷである。特定の実施形態において、Ｘは、Ｖ、Ｌ、またはＩである。特定の実施形態において、重鎖可変ドメイン中のＣＤＲ３のアミノ酸配列は、配列番号１２３の配列を含む。特定の実施形態において、重鎖可変ドメイン中のＣＤＲ３のアミノ酸配列は、配列番号１９５、配列番号５８８、配列番号５９１、配列番号５９４、または配列番号５９７の配列を含む。

【０２６３】

特定の実施形態において、抗原結合部位は、配列番号１９１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号８１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインとを含む。特定の実施形態において、抗原結合部位は、配列番号１９１のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号８１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインとを含む。

【０２６４】
特定の実施形態において、ＮＫＧ２Ｄに結合する抗原結合部位は、Ｆａｂフラグメントの形態である。特定の実施形態において、ＮＫＧ２Ｄに結合する抗原結合部位は、ｓｃＦｖの形態である。
【０２６５】
特定の実施形態において、本発明は、（ａ）本明細書で開示される、ＮＫＧ２Ｄに結合するＦａｂフラグメントを含む第１の抗原結合部位と、（ｂ）腫瘍関連抗原（例えば、ＣＤ３３）に結合する一本鎖可変フラグメント（ｓｃＦｖ）を含む第２の抗原結合部位と、（ｃ）ＣＤ１６に結合するのに十分な抗体Ｆｃドメインもしくはその一部分、またはＣＤ１６に結合する第３の抗原結合部位とを含む、タンパク質を提供する。
【０２６６】
本明細書に記載される多重特異性結合タンパク質は、様々なフォーマットを取り得る。例えば、１つのフォーマットは、第１の免疫グロブリン重鎖、第１の免疫グロブリン軽鎖、第２の免疫グロブリン重鎖及び第２の免疫グロブリン軽鎖を含む、ヘテロ二量体多重特異性抗体である。第１の免疫グロブリン重鎖は、第１のＦｃ（ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３）ドメインと、第１の重鎖可変ドメインと、任意選択により、第１のＣＨ１重鎖ドメインとを含む。第１の免疫グロブリン軽鎖は、第１の軽鎖可変ドメイン及び第１の軽鎖定常ドメインを含む。第１の免疫グロブリン軽鎖は、第１の免疫グロブリン重鎖と一緒に、ＣＤ３３に結合する抗原結合部位を形成する。第２の免疫グロブリン重鎖は、第２のＦｃ（ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３）ドメインと、第２の重鎖可変ドメインと、任意選択により、第２のＣＨ１重鎖ドメインとを含む。第２の免疫グロブリン軽鎖は、第２の軽鎖可変ドメイン及び第２の軽鎖定常ドメインを含む。第２の免疫グロブリン軽鎖は、第２の免疫グロブリン重鎖と一緒に、ＮＫＧ２Ｄに結合する抗原結合部位を形成する。第１のＦｃドメイン及び第２のＦｃドメインは、一緒になって、ＣＤ１６に結合することができる。
【０２６７】
別の例示的なフォーマットは、第１の免疫グロブリン重鎖、第２の免疫グロブリン重鎖及び免疫グロブリン軽鎖を含む、ヘテロ二量体多重特異性抗体に関する。第１の免疫グロブリン重鎖は、リンカーまたは抗体ヒンジのいずれかを介して、対になってＣＤ３３またはＮＫＧ２Ｄに結合する重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインから構成される一本鎖可変フラグメント（ｓｃＦｖ）に融合された第１のＦｃ（ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３）ドメインを含む。第２の免疫グロブリン重鎖は、第２のＦｃ（ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３）ドメインと、第２の重鎖可変ドメインと、任意選択により、ＣＨ１重鎖ドメインとを含む。免疫グロブリン軽鎖は、軽鎖可変ドメイン及び定常軽鎖ドメインを含む。第２の免疫グロブリン重鎖は、免疫グロブリン軽鎖と対になり、ＮＫＧ２ＤまたはＣＤ３３に結合する。第１のＦｃドメイン及び第２のＦｃドメインは、一緒になって、ＣＤ１６に結合することができる。
【０２６８】
１つ以上の追加の結合モチーフが、任意選択によりリンカー配列を介して、定常領域ＣＨ３ドメインのＣ末端に融合されてもよい。特定の実施形態において、抗原結合部位は、一本鎖もしくはジスルフィド安定化可変領域（ｓｃＦｖ）であり得るか、または四価もしくは三価の分子を形成し得る。
【０２６９】
いくつかの実施形態において、多重特異性結合タンパク質は、Ｔｒｉｏｍａｂの形態であり、これは、ＩｇＧ様の形状を維持する三機能性二重特異性抗体である。このキメラは、２つの親抗体に由来する２つの半抗体からなり、それぞれ１つの軽鎖及び１つの重鎖を含む。
【０２７０】
いくつかの実施形態において、多重特異性結合タンパク質は、ＫｉＨ共通軽鎖（ＬＣ）の形態であり、これは、ノブ・イントゥー・ホール（ＫＩＨ）技術を伴う。ＫＩＨは、ヘテロ二量体化を促進するために、C_H3ドメインを操作して、各重鎖中に「ノブ」または

「ホール」のいずれかを作成することを伴う。「ノブ・イントゥー・ホール（ＫｉＨ）」Ｆｃ技術の背景にある概念は、小さな残基を嵩高い残基で置換することによって、一方のＣＨ３ドメイン（ＣＨ３Ａ）中に「ノブ」を導入することであった（例えば、ＥＵナンバリングでＴ３６６Ｗ$_{CH3A}$）。この「ノブ」を収容するために、他方のＣＨ３ドメイン（ＣＨ３Ｂ）上に、ノブに最も近い残基をより小さな残基で置き換えることによって、相補的な「ホール」表面が作成された（例えば、Ｔ３６６Ｓ／Ｌ３６８Ａ／Ｙ４０７ＶＣＨ３Ｂ）。「ホール」変異は、構造情報に基づくファージライブラリースクリーニングによって最適化された（Ａｔｗｅｌｌ Ｓ，Ｒｉｄｇｗａｙ ＪＢ，Ｗｅｌｌｓ ＪＡ，Ｃａｒｔｅｒ Ｐ．，Ｓｔａｂｌｅ ｈｅｔｅｒｏｄｉｍｅｒｓ ｆｒｏｍ ｒｅｍｏｄｅｌｉｎｇ ｔｈｅ ｄｏｍａｉｎ ｉｎｔｅｒｆａｃｅ ｏｆ ａ ｈｏｍｏｄｉｍｅｒ ｕｓｉｎｇ ａ ｐｈａｇｅ ｄｉｓｐｌａｙ ｌｉｂｒａｒｙ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．（１９９７）２７０（１）：２６－３５）。ＫｉＨ ＦｃバリアントのＸ線結晶構造（Ｅｌｌｉｏｔｔ ＪＭ，Ｕｌｔｓｃｈ Ｍ，Ｌｅｅ Ｊ，Ｔｏｎｇ Ｒ，Ｔａｋｅｄａ Ｋ，Ｓｐｉｅｓｓ Ｃ，ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｐａｒａｌｌｅｌ ｃｏｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ ｏｆ ｋｎｏｂ ａｎｄ ｈｏｌｅ ａｇｌｙｃｏｓｙｌａｔｅｄ ｈａｌｆ－ａｎｔｉｂｏｄｙ ｈｏｍｏｄｉｍｅｒｓ ｉｓ ｍｅｄｉａｔｅｄ ｂｙ ａ ＣＨ２－ＣＨ３ ｈｙｄｒｏｐｈｏｂｉｃ ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎ．Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．（２０１４）４２６（９）：１９４７－５７；Ｍｉｍｏｔｏ Ｆ，Ｋａｄｏｎｏ Ｓ，Ｋａｔａｄａ Ｈ，Ｉｇａｗａ Ｔ，Ｋａｍｉｋａｗａ Ｔ，Ｈａｔｔｏｒｉ Ｋ．Ｃｒｙｓｔａｌ ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ｏｆ ａ ｎｏｖｅｌ ａｓｙｍｍｅｔｒｉｃａｌｌｙ ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ Ｆｃ ｖａｒｉａｎｔ ｗｉｔｈ ｉｍｐｒｏｖｅｄ ａｆｆｉｎｉｔｙ ｆｏｒ ＦｃｇａｍｍａＲｓ．Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．（２０１４）５８（１）：１３２－８）によると、ヘテロ二量体化は、ＣＨ３ドメイン間のコア界面における立体相補性から誘導される疎水性相互作用によって熱力学的に有利に働くが、ノブ－ノブ界面及びホール－ホール界面は、それぞれ立体障害及び好ましい相互作用の破壊のために、ホモ二量体化を与えないことが実証された。

【０２７１】

いくつかの実施形態において、多重特異性結合タンパク質は、二重可変ドメイン免疫グロブリン（ＤＶＤ－Ｉｇ（商標））の形態であり、これは、柔軟な天然リンカーを介して２つのモノクローナル抗体の標的結合ドメインを組み合わせ、四価のＩｇＧ様分子を与えるものである。

【０２７２】

いくつかの実施形態において、多重特異性結合タンパク質は、オルトゴナルＦａｂ界面（オルト－Ｆａｂ）の形態である。オルト－Ｆａｂ ＩｇＧ手法（Ｌｅｗｉｓ ＳＭ，Ｗｕ Ｘ，Ｐｕｓｔｉｌｎｉｋ Ａ，Ｓｅｒｅｎｏ Ａ，Ｈｕａｎｇ Ｆ，Ｒｉｃｋ ＨＬ，ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ ｏｆ ｂｉｓｐｅｃｉｆｉｃ ＩｇＧ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ｂｙ ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ－ｂａｓｅｄ ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ ａｎ ｏｒｔｈｏｇｏｎａｌ Ｆａｂ ｉｎｔｅｒｆａｃｅ．Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．（２０１４）３２（２）：１９１－８）において、構造に基づく領域設計は、一方のＦａｂにのみＬＣ及びＨＣ$_{VH-CH1}$界面における相補的変異を導入し、他方のＦａｂにはいかなる変化も与えないものである。

【０２７３】

いくつかの実施形態において、多重特異性結合タンパク質は、ツーインワンＩｇフォーマットである。いくつかの実施形態において、多重特異性結合タンパク質は、ＥＳの形態であり、これは、Ｆｃに融合された、標的１及び標的２に結合する２つの異なるＦａｂを含有する、ヘテロ二量体コンストラクトである。ヘテロ二量体化は、Ｆｃ中の静電的ステアリング変異によって保証される。

【０２７４】

いくつかの実施形態において、多重特異性結合タンパク質は、κλボディの形態である。これは、ヘテロ二量体化変異によって安定化されたＦｃに融合された２つの異なるＦａ

ｂを含む、ヘテロ二量体コンストラクトであり、抗原１を標的とするＦａｂ１はカッパＬＣを含有し、抗原２を標的とする第２のＦａｂはラムダＬＣを含有する。Ａは、κλボディの一形態の例示的な図であり、Ｂは、別のκλボディの例示的な図である。

【０２７５】

いくつかの実施形態において、多重特異性結合タンパク質は、Ｆａｂアーム交換形態である（重鎖及び付属の軽鎖（半分子）を、別の分子の重鎖－軽鎖ペアと入れ替えることによって、Ｆａｂアームを交換し、それにより、二重特異性抗体となる抗体）。いくつかの実施形態において、多重特異性結合タンパク質は、ＳＥＥＤボディの形態である。鎖交換操作ドメイン（ＳＥＥＤ）プラットフォームは、非対称の二重特異性抗体様分子を作製するように設計されたものであり、天然抗体の治療用途を広げる可能性がある。このタンパク質操作プラットフォームは、保存されたＣＨ３ドメイン内で、免疫グロブリンの構造的に関連する配列を交換することに基づく。ＳＥＥＤ設計は、ＡＧ及びＧＡ　ＳＥＥＤ　ＣＨ３ドメインのホモ二量体を回避すると同時に、ＡＧ／ＧＡヘテロ二量体の効率的な生成を可能にする（Ｍｕｄａ　Ｍ．ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｅｎｇ．Ｄｅｓ．Ｓｅｌ．（２０１１，２４（５）：４４７－５４））。いくつかの実施形態において、多重特異性結合タンパク質は、ＬｕＺ－Ｙの形態であり、これは、ロイシンジッパーを使用して、２つの異なるＨＣのヘテロ二量体化を誘導するものである（Ｗｒａｎｉｋ，　ＢＪ．　ｅｔ　ａｌ．，　Ｊ．　Ｂｉｏｌ．　Ｃｈｅｍ．　（２０１２），　２８７：４３３３１－９）。

【０２７６】

いくつかの実施形態において、多重特異性結合タンパク質は、Ｃｏｖ－Ｘ－ボディの形態である。二重特異性ＣｏｖＸ－ボディの場合、２つの異なるペプチドを、分枝状アゼチジノンリンカーを使用してひとつに連結させ、穏やかな条件下でスカフォールド抗体に部位特異的に融合させる。ファーマコフォアは、機能的活性に関係するが、抗体スカフォールドは、長い半減期及びＩｇ様分布をもたらす。ファーマコフォアは、化学的に最適化するか、または他のファーマコフォアと置き換えて、最適化されたまたはユニークな二重特異性抗体を作製することができる（Ｄｏｐｐａｌａｐｕｄｉ　ＶＲ　ｅｔ　ａｌ．，ＰＮＡＳ（２０１０），１０７（５２）；２２６１１－２２６１６）。

【０２７７】

いくつかの実施形態において、多重特異性結合タンパク質は、Ｏａｓｃ－ＦａｂヘテロＦｃ二量体の形態であり、これは、Ｆｃに融合された、標的１に結合するＦａｂと、標的２に結合するｓｃＦａｂとを含む。ヘテロ二量体化は、Ｆｃ中の変異によって保証される。

【０２７８】

いくつかの実施形態において、多重特異性結合タンパク質は、ＤｕｅｔＭａｂの形態であり、これは、抗原１及び２に結合する２つの異なるＦａｂと、ヘテロ二量体化変異によって安定化されたＦｃとを含有する、ヘテロ二量体コンストラクトである。Ｆａｂ１及びＦａｂ２は、ＬＣとＨＣの正しい対合を保証する特異なＳ－Ｓ架橋を含有する。

【０２７９】

いくつかの実施形態において、多重特異性結合タンパク質は、ＣｒｏｓｓｍＡｂの形態であり、これは、ヘテロ二量体化によって安定化されたＦｃに融合された、標的１及び標的２に結合する２つの異なるＦａｂを含むヘテロ二量体コンストラクトである。ＣＬ及びＣＨ１ドメインと、ＶＨ及びＶＬドメインとが入れ替わっており、例えば、ＣＨ１がＶＬにインラインで融合され、ＣＬがＶＨにインラインで融合されている。

【０２８０】

いくつかの実施形態において、多重特異性結合タンパク質は、Ｆｉｔ－Ｉｇの形態であり、これは、抗原２に結合するＦａｂが、抗原１に結合するＦａｂのＨＣのＮ末端に融合されている、ホモ二量体コンストラクトである。コンストラクトは、野生型Ｆｃを含有する。

【０２８１】

多重特異性結合タンパク質の追加のフォーマットは、本明細書に記載されるＣＤ３３結合フラグメントの様々なフォーマットを組み合わせることによって創出することができる。

【０２８２】
本開示の特定の実施形態において、多重特異性結合タンパク質の第３の構成要素は、抗体定常領域である。特定の実施形態において、抗体定常領域の２つの免疫グロブリン重鎖のそれぞれは、ヒトＩｇＧ１定常領域に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む定常領域を含む。特定の実施形態において、抗体定常領域の一方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Ｑ３４７、Ｙ３４９、Ｌ３５１、Ｓ３５４、Ｅ３５６、Ｅ３５７、Ｋ３６０、Ｑ３６２、Ｓ３６４、Ｔ３６６、Ｌ３６８、Ｋ３７０、Ｋ３９２、Ｔ３９４、Ｄ３９９、Ｓ４００、Ｄ４０１、Ｆ４０５、Ｙ４０７、Ｋ４０９、Ｔ４１１及びＫ４３９からなる群から選択される１つ以上の位置でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なり、抗体定常領域の他方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Ｑ３４７、Ｙ３４９、Ｌ３５１、Ｓ３５４、Ｅ３５６、Ｅ３５７、Ｓ３６４、Ｔ３６６、Ｌ３６８、Ｋ３７０、Ｎ３９０、Ｋ３９２、Ｔ３９４、Ｄ３９９、Ｄ４０１、Ｆ４０５、Ｙ４０７、Ｋ４０９、Ｔ４１１及びＫ４３９からなる群から選択される１つ以上の位置でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なる。

【０２８３】
本開示の特定の実施形態において、ＮＫＧ２Ｄ抗原結合部位は、
（１）配列番号８１に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号８２に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン［ＡＤＩ－２９３７９］、
（２）配列番号８３に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号８４に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン［ＡＤＩ－２９４６３］、
（３）配列番号８５に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号８６に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン［ＡＤＩ－２７７４４］、
（４）配列番号８７に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号８８に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン［ＡＤＩ－２７７４９］、
（５）配列番号１９１に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号８８に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン［Ａ４９ＭＩ］、
または
（６）配列番号８９に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号９０に対して少なくとも９０％（例えば

、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン［ＡＤＩ－２９３７８］を含む。

【０２８４】

本開示の特定の実施形態において、ＮＫＧ２Ｄ抗原結合部位は、

（１）配列番号１２４に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号１２５に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン［ＡＤＩ－２７７０５］、

（２）配列番号１２９に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号１３０に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン［ＡＤＩ－２７７２４］、

（３）配列番号１３１に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号１３２に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン［ＡＤＩ－２７７４０］、

（４）配列番号１３３に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号１３４に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン［ＡＤＩ－２７７４１］、

（５）配列番号１３５に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号１３６に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン［ＡＤＩ－２７７４３］、

（６）配列番号１３７に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号１３８に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン［ＡＤＩ－２８１５３］、

（７）配列番号１３９に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号１４０に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン［ＡＤＩ－２８２２６（Ｃ２６）］、

（８）配列番号１４１に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号１４２に対して少なくとも９０％（例

えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（９）配列番号１４３に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号１４４に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（１０）配列番号１４５に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号１４６に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（１１）配列番号１４７に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号１４８に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（１２）配列番号１４９に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号１５０に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（１３）配列番号１５１に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号１５２に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（１４）配列番号１５３に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号１５４に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（１５）配列番号１５５に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号１５６に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（１６）配列番号１５７に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号１５８に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（１７）配列番号１５９に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号１６０に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（１８）配列番号１６１に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号１６２に対して少なくとも９０％（

例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（１９）配列番号１６３に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号１６４に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（２０）配列番号１６５に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号１６６に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（２１）配列番号１６７に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号１６８に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（２２）配列番号１７５に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号１７６に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（２３）配列番号５８３に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号５８４に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、または
（２４）配列番号５８５に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号５８０に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【０２８５】

表２は、組み合わせでＮＫＧ２Ｄに結合することができる、重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインのペプチド配列を列挙するものである。特に指示がない限り、表２に記載されるＣＤＲ配列は、Ｋａｂａｔに従って決定される。ＮＫＧ２Ｄ結合ドメインは、ＮＫＧ２Ｄに対する結合親和性が異なり得るが、全て、ヒトＮＫＧ２Ｄ及びＮＫ細胞を活性化する。

【表２】

表２

クローン	重鎖可変領域アミノ酸配列	軽鎖可変領域アミノ酸配列
ADI-29379 (E79)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGI INPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGAPNY GDTTHDYYYMDVWGKGTTVTVSS [配列番号 81] CDR1: YTFTSYYMH [配列番号 93] (非Kabat)またはSYYMH [配列番号 566] CDR2: IINPSGGSTSYAQKFQG [配列番号 94] CDR3: ARGAPNYGDTTHDYYYMDV [配列番号 95] (非 Kabat)または GAPNYGDTTHDYYYMDV [配列番号 567]	EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVSSNLAWYQQKPGQA PRLLIYGASTRATGIPARFSGSG SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQ QYDDWPFTFGGGTKVEIK [配列番号 82] CDR1: RASQSVSSNLA [配列番号 96] CDR2: GASTRAT [配列番号 97] CDR3: QQYDDWPFT [配列番号 98]
ADI-29463 (F63)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMG WINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDT SISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDT GEYYDTDDHGMDVWGQGTTVTVSS [配列番号 83] CDR1: YTFTGYYMH [配列番号 99] (非Kabat) または GYYMH [配列番号568] CDR2: WINPNSGGTNYAQKFQG	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC RASQSVSSNLAWYQQKPGQAP RLLIYGASTRATGIPARFSGSGS GTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQ QDDYWPPTFGGGTKVEIK [配列番号 84] CDR1: RASQSVSSNLA [配列番号102] CDR2: GASTRAT [配列番号103]

表２

クローン	重鎖可変領域アミノ酸配列	軽鎖可変領域アミノ酸配列
	[配列番号100] CDR3: ARDTGEYYDTDDHGMDV [配列番号101] (非 Kabat) または DTGEYYDTDDHGMDV [配列番号569]	CDR3: QQDDYWPPT [配列番号104]
ADI-27744 (A44)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIS GSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDGGYY DSGAGDYWGQGTLVTVSS [配列番号85] CDR1: FTFSSYAMS [配列番号105] (非Kabat) または SYAMS [配列番号570] CDR2: AISGSGGSTYYADSVKG [配列番号106] CDR3: AKDGGYYDSGAGDY [配列番号107] (非 Kabat)または DGGYYDSGAGDY [配列番号571]	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTIT CRASQGIDSWLAWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGVSYPRTFGGGTKVEIK [配列番号86] CDR1: RASQGIDSWLA [配列番号108] CDR2: AASSLQS [配列番号109] CDR3: QQGVSYPRT [配列番号110]
ADI-27749 (A49)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG FTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSIS SSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSL YLQMNSLRAEDTAVYYCARGAPMGA AAGWFDPWGQGTLVTVSS [配列番号87] CDR1: FTFSSYSMN [配列番号111] または SYSMN [配列番号192]	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTIT CRASQGISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QGVSFPRTFGGGTKVEIK [配列番号88] CDR1: RASQGISSWLA [配列番号114]

表２

クローン	重鎖可変領域アミノ酸配列	軽鎖可変領域アミノ酸配列
	CDR2: SISSSSSYIYYADSVKG [配列番号112] CDR3: (非 Kabat) ARGAPMGAAAGWFDP [配列番号113]または GAPMGAAAGWFDP [配列番号193]	CDR2: AASSLQS [配列番号115] CDR3: QQGVSFPRT [配列番号116]
A49MI	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG FTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSIS SSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSL YLQMNSLRAEDTAVYYCARGAP**I**GA AAGWFDPWGQGTLVTVSS [配列番号 191] CDR1: (非 Kabat) FTFSSYSMN[配列番号 111] または SYSMN [配列番号192] CDR2: SISSSSSYIYYADSVKG [配列番号112] CDR3: (非Kabat) ARGAP**I**GAAAGWFDP [配列番号194] または GAP**I**GAAAGWFDP [配列番号195]	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTIT CRASQGISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QGVSFPRTFGGGTKVEIK [配列番号88] CDR1: RASQGISSWLA [配列番号114] CDR2: AASSLQS [配列番号115] CDR3: QQGVSFPRT [配列番号116]
A49MQ	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG FTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSIS SSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSL YLQMNSLRAEDTAVYYCARGAP**QG**A AAGWFDPWGQGTLVTVSS (配列番号586) CDR1 (非 Kabat) (配列番号111) - FTFSSYSMNまたはCDR1 (配列番号192) - SYSMN	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTIT CRASQGISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QGVSFPRTFGGGTKVEIK (配列番号88) CDR1 (配列番号114) - RASQGISSWLA CDR2 (配列番号115) -

表２

クローン	重鎖可変領域アミノ酸配列	軽鎖可変領域アミノ酸配列
	CDR2 (配列番号112) - SISSSSSYIYYADSVKG CDR3 (非 Kabat) (配列番号587) - ARGAP**Q**GAAAGWFDPまたはCDR3 (配列番号588) - GAP**Q**GAAAGWFDP	AASSLQS CDR3 (配列番号116) - QQGVSFPRT
A49ML	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG FTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSIS SSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSL YLQMNSLRAEDTAVYYCARGAP**L**GA AAGWFDPWGQGTLVTVSS (配列番号589) CDR1 (非 Kabat) (配列番号111) - FTFSSYSMNまたはCDR1 (配列番号192) - SYSMN CDR2 (配列番号112) - SISSSSSYIYYADSVKG CDR3 (非 Kabat) (配列番号590) - ARGAP**L**GAAAGWFDP または CDR3 (配列番号591) - GAP**L**GAAAGWFDP	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTIT CRASQGISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QGVSFPRTFGGGTKVEIK (配列番号88) CDR1 (配列番号114) - RASQGISSWLA CDR2 (配列番号115) - AASSLQS CDR3 (配列番号116) - QQGVSFPRT
A49MF	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG FTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSIS SSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSL YLQMNSLRAEDTAVYYCARGAP**F**GA AAGWFDPWGQGTLVTVSS (配列番号592) CDR1 (非 Kabat) (配列番号111) - FTFSSYSMNまたはCDR1 (配列番号192) - SYSMN CDR2 (配列番号112) - SISSSSSYIYYADSVKG CDR3 (非 Kabat) (配列番号593) - ARGAP**F**GAAAGWFDPまたは CDR3 (配列番号594) - GAP**F**GAAAGWFDP	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTIT CRASQGISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QGVSFPRTFGGGTKVEIK [配列番号 88] CDR1: RASQGISSWLA [配列番号 114] CDR2: AASSLQS [配列番号115] CDR3: QQGVSFPRT [配列番号116]
A49MV	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG FTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSIS	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTIT

表２

クローン	重鎖可変領域アミノ酸配列	軽鎖可変領域アミノ酸配列
	SSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAPVGAAAGWFDPWGQGTLVTVSS (配列番号595) CDR1 (非 Kabat) (配列番号111) - FTFSSYSMNまたは CDR1 (配列番号192) - SYSMN CDR2 (配列番号112) - SISSSSSYIYYADSVKG CDR3 (非 Kabat) (配列番号596) - ARGAPVGAAAGWFDPまたは CDR3 (配列番号597) - GAPVGAAAGWFDP	CRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGVSFPRTFGGGTKVEIK [配列番号88] CDR1: RASQGISSWLA [配列番号114] CDR2: AASSLQS [配列番号115] CDR3: QQGVSFPRT [配列番号116]
A49-コンセンサス	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAPXGAAAGWFDPWGQGTLVTVSS, (配列中、Ｘは、Ｍ、Ｌ、Ｉ、Ｖ、Ｑ、またはＦである) (配列番号91) CDR1 (非 Kabat) (配列番号111) - FTFSSYSMNまたは CDR1 (配列番号 192) - SYSMN CDR2 (配列番号112) - SISSSSSYIYYADSVKG CDR3 (非 Kabat) (配列番号 92) - ARGAPXGAAAGWFDP または CDR3 (配列番号123) – GAPXGAAAGWFDP, （配列中、Ｘは、Ｍ、Ｌ、Ｉ、Ｖ、Ｑ、またはＦである）	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGVSFPRTFGGGTKVEIK [配列番号88] CDR1: RASQGISSWLA [配列番号114] CDR2: AASSLQS [配列番号115] CDR3: QQGVSFPRT [配列番号116]
ADI-29378 (E78)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREGAGF	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ

表２

クローン	重鎖可変領域アミノ酸配列	軽鎖可変領域アミノ酸配列
	AYGMDYYYMDVWGKGTTVTVSS [配列番号89] CDR1: YTFTSYYMH [配列番号117] (非 Kabat)またはSYYMH [配列番号572] CDR2: IINPSGGSTSYAQKFQG [配列番号118] CDR3: AREGAGFAYGMDYYYMDV [配列番号119] (非 Kabat)または EGAGFAYGMDYYYMDV [配列番号 573]	QSDNWPFTFGGGTKVEIK [配列番号90] CDR1: RASQSVSSYLA [配列番号120] CDR2: DASNRAT [配列番号121] CDR3: QQSDNWPFT [配列番号122]
ADI- 27705	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARARGPWSF DPWGQGTLVTVSS [配列番号124] CDR1: GSFSGYYWS [配列番号126] (非 Kabat)またはGYYWS [配列番号574] CDR2: EIDHSGSTNYNPSLKS [配列番号127] CDR3: ARARGPWSFDP [配列番号 128] (非 Kabat)またはARGPWSFDP [配列番号575]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYKASSLESGVPSRFSGSG SGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQ QYNSYPITFGGGTKVEIK [配列番号125]
ADI- 27724	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARARGPWSF DPWGQGTLVTVSS	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC RASQSVSSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYGASSRATGIPDRFSGSG SGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGSSPITFGGGTKVEIK

表２

クローン	重鎖可変領域アミノ酸配列	軽鎖可変領域アミノ酸配列
	[配列番号129]	[配列番号130]
ADI-27740 (A40)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARARGPWSF DPWGQGTLVTVSS [配列番号131]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSIGSWLAWYQQKPGKA PKLLIYKASSLESGVPSRFSGSG SGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQ QYHSFYTFGGGTKVEIK [配列番号132]
ADI-27741	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARARGPWSF DPWGQGTLVTVSS [配列番号133]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSIGSWLAWYQQKPGKA PKLLIYKASSLESGVPSRFSGSG SGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQ QSNSYYTFGGGTKVEIK [配列番号134]
ADI-27743	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARARGPWSF DPWGQGTLVTVSS [配列番号135]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYKASSLESGVPSRFSGSG SGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQ QYNSYPTFGGGTKVEIK [配列番号136]
ADI-28153	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARARGPWG FDPWGQGTLVTVSS [配列番号137]	ELQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRTSQSISSYLNWYQQKPGQPP KLLIYWASTRESGVPDRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDSATYYCQ QSYDIPYTFGQGTKLEIK [配列番号138]
ADI-28226 (C26)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARARGPWSF DPWGQGTLVTVSS [配列番号139]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYKASSLESGVPSRFSGSG SGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQ QYGSFPITFGGGTKVEIK [配列番号140]

表２

クローン	重鎖可変領域アミノ酸配列	軽鎖可変領域アミノ酸配列
ADI-28154	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARARGPWSF DPWGQGTLVTVSS [配列番号141]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYKASSLESGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPDDFATYYC QQSKEVPWTFGQGTKVEIK [配列番号142]
ADI-29399	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARARGPWSF DPWGQGTLVTVSS [配列番号143]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYKASSLESGVPSRFSGSG SGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQ QYNSFPTFGGGTKVEIK [配列番号144]
ADI-29401	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARARGPWSF DPWGQGTLVTVSS [配列番号145]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSIGSWLAWYQQKPGKA PKLLIYKASSLESGVPSRFSGSG SGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQ QYDIYPTFGGGTKVEIK [配列番号146]
ADI-29403	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARARGPWSF DPWGQGTLVTVSS [配列番号147]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYKASSLESGVPSRFSGSG SGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQ QYDSYPTFGGGTKVEIK [配列番号148]
ADI-29405	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARARGPWSF DPWGQGTLVTVSS [配列番号149]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYKASSLESGVPSRFSGSG SGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQ QYGSFPTFGGGTKVEIK [配列番号150]
ADI-	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT

表２

クローン	重鎖可変領域アミノ酸配列	軽鎖可変領域アミノ酸配列
29407	GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARARGPWSF DPWGQGTLVTVSS [配列番号 151]	CRASQSISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYKASSLESGVPSRFSGSG SGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQ QYQSFPTFGGGTKVEIK [配列番号 152]
ADI- 29419	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARARGPWSF DPWGQGTLVTVSS [配列番号 153]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYKASSLESGVPSRFSGSG SGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQ QYSSFSTFGGGTKVEIK [配列番号 154]
ADI- 29421	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARARGPWSF DPWGQGTLVTVSS [配列番号 155]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYKASSLESGVPSRFSGSG SGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQ QYESYSTFGGGTKVEIK [配列番号 156]
ADI- 29424	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARARGPWSF DPWGQGTLVTVSS [配列番号 157]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYKASSLESGVPSRFSGSG SGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQ QYDSFITFGGGTKVEIK [配列番号 158]
ADI- 29425	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARARGPWSF DPWGQGTLVTVSS [配列番号 159]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYKASSLESGVPSRFSGSG SGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQ QYQSYPTFGGGTKVEIK [配列番号 160]
ADI- 29426	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSIGSWLAWYQQKPGKA

表２

クローン	重鎖可変領域アミノ酸配列	軽鎖可変領域アミノ酸配列
	DHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARARGPWSF DPWGQGTLVTVSS [配列番号 161]	PKLLIYKASSLESGVPSRFSGSG SGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQ QYHSFPTFGGGTKVEIK [配列番号 162]
ADI- 29429	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARARGPWSF DPWGQGTLVTVSS [配列番号 163]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSIGSWLAWYQQKPGKA PKLLIYKASSLESGVPSRFSGSG SGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQ QYELYSYTFGGGTKVEIK [配列番号 164]
ADI- 29447 (F47)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARARGPWSF DPWGQGTLVTVSS [配列番号 165]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYKASSLESGVPSRFSGSG SGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQ QYDTFITFGGGTKVEIK [配列番号 166]
ADI- 27727	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS GGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGI IPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARGDSSIR HAYYYYGMDVWGQGTTVTVSS [配列番号 167] CDR1: GTFSSYAIS [配列番号169] (非Kabat)またはSYAIS [配列番号576] CDR2: GIIPIFGTANYAQKFQG [配列番号170] CDR3: ARGDSSIRHAYYYYGMDV [配列番号171] (非Kabat)または GDSSIRHAYYYYGMDV [配列番号577]	DIVMTQSPDSLAVSLGERATIN CKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQ QKPGQPPKLLIYWASTRESGVP DRFSGSGSGTDFTLTISSLQAED VAVYYCQQYYSTPITFGGGTK VEIK [配列番号 168] CDR1: KSSQSVLYSSNNKNYLA [配列番号 172] CDR2: WASTRES [配列番号 173] CDR3: QQYYSTPIT [配列番号174]

表２

クローン	重鎖可変領域アミノ酸配列	軽鎖可変領域アミノ酸配列
ADI-29443 (F43)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGG SISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIY YSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCARGSDRFHPY FDYWGQGTLVTVSS [配列番号 175] CDR1: GSISSSSYYWG [配列番号 177] (非 Kabat) または SSSYYWG [配列番号 578] CDR2: SIYYSGSTYYNPSLKS [配列番号 178] CDR3: ARGSDRFHPYFDY [配列番号 179] (非 Kabat) または GSDRFHPYFDY [配列番号 579]	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASQSVSRYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGS GTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QFDTWPPTFGGGTKVEIK [配列番号176] CDR1: RASQSVSRYLA [配列番号 180] CDR2: DASNRAT [配列番号 581] CDR3: QQFDTWPPT [配列番号 582]
ADI-29404 (F04)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI DHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARARGPWSF DPWGQGTLVTVSS [配列番号 583]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYKASSLESGVPSRFSGSG SGTEFTLTISSLQPDDFATYYCE QYDSYPTFGGGTKVEIK [配列番号 584]
ADI-28200	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS GGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGI IPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARRGRKAS GSFYYYYGMDVWGQGTTVTVSS [配列番号 585]	DIVMTQSPDSLAVSLGERATIN CESSQSLLNSGNQKNYLTWYQ QKPGQPPKPLIYWASTRESGVP DRFSGSGSGTDFTLTISSLQAED VAVYYCQNDYSYPYTFGQGTK LEIK [配列番号 580]

【０２８６】

抗体分子は、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＭ、ＩｇＡ１、ＩｇＡ２、ＩｇＤ、及びＩｇＥの重鎖定常領域から選択される重鎖定常領域、特に、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、及びＩｇＧ４の（例えば、ヒト）重鎖定常領域から選択される重鎖定常領域を有し得る。別の実施形態において、抗体分子は、例えば、カッパまたはラムダの（例えば、ヒト）軽鎖定常領域から選択される軽鎖定常領域を有する。定常領域を変更させて、例えば、変異させて、抗体の特性を改変することができる（例えば、Ｆｃ受容体結合、抗体グリコシル化、システイン残基の数、エフェクター細胞機能、及び／または補体機能のうちの１つ以上を増加または減少させることができる）。一実施

形態において、抗体は、エフェクター機能を有し、補体を固定することができる。他の実施形態において、抗体は、エフェクター細胞を動員したり、補体を固定したりしない。別の実施形態において、抗体は、Ｆｃ受容体に結合する能力が低下しているか、または全くない。例えば、抗体は、Ｆｃ受容体への結合をサポートしないアイソタイプまたはサブタイプ、フラグメントまたは他の変異体であり、例えば、変異または欠失のあるＦｃ受容体結合領域を有する。

【０２８７】

Ｆｃドメインのうち、ＣＤ１６結合は、ヒンジ領域及びＣＨ２ドメインによって媒介される。例えば、ヒトＩｇＧ１のうち、ＣＤ１６との相互作用は、主に、アミノ酸残基Ａｓｐ２６５～Ｇｌｕ２６９、Ａｓｎ２９７～Ｔｈｒ２９９、Ａｌａ３２７～Ｉｌｅ３３２、Ｌｅｕ２３４～Ｓｅｒ２３９、及びＣＨ２ドメイン中の炭水化物残基Ｎ－アセチル－Ｄ－グルコサミンに焦点が当てられている（Ｓｏｎｄｅｒｍａｎｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，４０６（６７９３）：２６７－２７３参照）。変異は、既知のドメインに基づいて、ファージディスプレイライブラリーもしくは酵母菌表面ディスプレイｃＤＮＡライブラリーを使用することなどによって、ＣＤ１６への結合親和性を増大もしくは低下させるように選択することができ、または相互作用の既知の三次元構造に基づいて、設計することができる。

【０２８８】

いくつかの実施形態において、抗体定常ドメインは、ＩｇＧ抗体、例えば、ヒトＩｇＧ１抗体のＣＨ２ドメイン及びＣＨ３ドメインを含む。いくつかの実施形態において、変異は、別の抗体定常ドメインとのヘテロ二量体化が可能になるように、抗体定常ドメイン中に組み込まれる。例えば、抗体定常ドメインがヒトＩｇＧ１の定常ドメインに由来する場合、抗体定常ドメインは、ヒトＩｇＧ１抗体のアミノ酸２３４～３３２に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含み得、Ｑ３４７、Ｙ３４９、Ｌ３５１、Ｓ３５４、Ｅ３５６、Ｅ３５７、Ｋ３６０、Ｑ３６２、Ｓ３６４、Ｔ３６６、Ｌ３６８、Ｋ３７０、Ｎ３９０、Ｋ３９２、Ｔ３９４、Ｄ３９９、Ｓ４００、Ｄ４０１、Ｆ４０５、Ｙ４０７、Ｋ４０９、Ｔ４１１、及びＫ４３９からなる群から選択される１つ以上の位置で異なる。本明細書で開示されるＦｃドメインまたはヒンジ領域の全てのアミノ酸位置は、ＥＵナンバリングに従ってナンバリングされる。

【０２８９】

ヘテロ二量体の抗体重鎖のアセンブリは、２つの異なる抗体重鎖配列を同一細胞内で発現させることによって達成することができ、これにより、各抗体重鎖のホモ二量体のアセンブリだけでなく、ヘテロ二量体のアセンブリが生じ得る。ヘテロ二量体の選択的アセンブリの促進は、ＵＳ１３／４９４８７０、ＵＳ１６／０２８８５０、ＵＳ１１／５３３７０９、ＵＳ１２／８７５０１５、ＵＳ１３／２８９９３４、ＵＳ１４／７７３４１８、ＵＳ１２／８１１２０７、ＵＳ１３／８６６７５６、ＵＳ１４／６４７４８０、及びＵＳ１４／８３０３３６に示されているように、各抗体重鎖定常領域のＣＨ３ドメインに異なる変異を組み込むことによって達成することができる。例えば、変異は、ヒトＩｇＧ１をベースにして、ＣＨ３ドメイン中に行い、異なるペアのアミノ酸置換を第１のポリペプチド及び第２のポリペプチド内に組み込むことができ、これにより、これらの２つの鎖が互いに選択的にヘテロ二量体化される。以下に例示されるアミノ酸置換の位置は、全て、ＫａｂａｔにおけるＥＵインデックスに従ってナンバリングされる。

【０２９０】

１つのシナリオにおいて、第１のポリペプチド中のアミノ酸置換は、元のアミノ酸を、アルギニン（Ｒ）、フェニルアラニン（Ｆ）、チロシン（Ｙ）またはトリプトファン（Ｗ）から選択されるより大きなアミノ酸で置き換えるものであり、第２のポリペプチド中の少なくとも１つのアミノ酸置換は、元のアミノ酸（複数可）を、アラニン（Ａ）、セリン（Ｓ）、トレオニン（Ｔ）、またはバリン（Ｖ）から選択されるより小さなアミノ酸（複数可）で置き換えるものであり、これにより、より大きなアミノ酸置換（突起）がより小

さなアミノ酸置換（空隙）の表面中に収まるようになる。例えば、一方のポリペプチドは、Ｔ３６６Ｗ置換を組み込むことができ、他方は、Ｔ３６６Ｓ、Ｌ３６８Ａ、及びＹ４０７Ｖを含む３つの置換を組み込むことができる。

【０２９１】

本発明の抗体重鎖可変ドメインは、任意選択により、ＣＨ１ドメインの有無にかかわらず、ヒンジ、ＣＨ２及びＣＨ３ドメインを含むＩｇＧ定常領域などの抗体定常領域に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列に結合され得る。いくつかの実施形態において、定常領域のアミノ酸配列は、ヒトＩｇＧ１定常領域、ＩｇＧ２定常領域、ＩｇＧ３定常領域、またはＩｇＧ４定常領域などのヒト抗体定常領域に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である。いくつかの他の実施形態において、定常領域のアミノ酸配列は、ウサギ、イヌ、ネコ、マウス、またはウマなどの別の哺乳動物に由来する抗体定常領域に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一である。定常領域には、ヒトＩｇＧ１定常領域と比較して、例えば、Ｑ３４７、Ｙ３４９、Ｌ３５１、Ｓ３５４、Ｅ３５６、Ｅ３５７、Ｋ３６０、Ｑ３６２、Ｓ３６４、Ｔ３６６、Ｌ３６８、Ｋ３７０、Ｎ３９０、Ｋ３９２、Ｔ３９４、Ｄ３９９、Ｓ４００、Ｄ４０１、Ｆ４０５、Ｙ４０７、Ｋ４０９、Ｔ４１１及び／またはＫ４３９に、１つ以上の変異が組み込まれてもよい。例示的な置換としては、例えば、Ｑ３４７Ｅ、Ｑ３４７Ｒ、Ｙ３４９Ｓ、Ｙ３４９Ｋ、Ｙ３４９Ｔ、Ｙ３４９Ｄ、Ｙ３４９Ｅ、Ｙ３４９Ｃ、Ｔ３５０Ｖ、Ｌ３５１Ｋ、Ｌ３５１Ｄ、Ｌ３５１Ｙ、Ｓ３５４Ｃ、Ｅ３５６Ｋ、Ｅ３５７Ｑ、Ｅ３５７Ｌ、Ｅ３５７Ｗ、Ｋ３６０Ｅ、Ｋ３６０Ｗ、Ｑ３６２Ｅ、Ｓ３６４Ｋ、Ｓ３６４Ｅ、Ｓ３６４Ｈ、Ｓ３６４Ｄ、Ｔ３６６Ｖ、Ｔ３６６Ｉ、Ｔ３６６Ｌ、Ｔ３６６Ｍ、Ｔ３６６Ｋ、Ｔ３６６Ｗ、Ｔ３６６Ｓ、Ｌ３６８Ｅ、Ｌ３６８Ａ、Ｌ３６８Ｄ、Ｋ３７０Ｓ、Ｎ３９０Ｄ、Ｎ３９０Ｅ、Ｋ３９２Ｌ、Ｋ３９２Ｍ、Ｋ３９２Ｖ、Ｋ３９２Ｆ、Ｋ３９２Ｄ、Ｋ３９２Ｅ、Ｔ３９４Ｆ、Ｔ３９４Ｗ、Ｄ３９９Ｒ、Ｄ３９９Ｋ、Ｄ３９９Ｖ、Ｓ４００Ｋ、Ｓ４００Ｒ、Ｄ４０１Ｋ、Ｆ４０５Ａ、Ｆ４０５Ｔ、Ｙ４０７Ａ、Ｙ４０７Ｉ、Ｙ４０７Ｖ、Ｋ４０９Ｆ、Ｋ４０９Ｗ、Ｋ４０９Ｄ、Ｔ４１１Ｄ、Ｔ４１１Ｅ、Ｋ４３９Ｄ、及びＫ４３９Ｅが挙げられる。

【０２９２】

特定の実施形態において、ヒトＩｇＧ１定常領域のＣＨ１に組み込むことができる変異は、アミノ酸Ｖ１２５、Ｆ１２６、Ｐ１２７、Ｔ１３５、Ｔ１３９、Ａ１４０、Ｆ１７０、Ｐ１７１、及び／またはＶ１７３にあり得る。特定の実施形態において、ヒトＩｇＧ１定常領域のＣκに組み込むことができる変異は、アミノ酸Ｅ１２３、Ｆ１１６、Ｓ１７６、Ｖ１６３、Ｓ１７４、及び／またはＴ１６４にあり得る。

【０２９３】

あるいは、アミノ酸置換は、表３に示される以下の置換セットから選択することができる。

【表３】

表３		
	第１のポリペプチド	第２のポリペプチド
セット１	Ｓ３６４Ｅ／Ｆ４０５Ａ	Ｙ３４９Ｋ／Ｔ３９４Ｆ
セット２	Ｓ３６４Ｈ／Ｄ４０１Ｋ	Ｙ３４９Ｔ／Ｔ４１１Ｅ
セット３	Ｓ３６４Ｈ／Ｔ３９４Ｆ	Ｙ３４９Ｔ／Ｆ４０５Ａ
セット４	Ｓ３６４Ｅ／Ｔ３９４Ｆ	Ｙ３４９Ｋ／Ｆ４０５Ａ
セット５	Ｓ３６４Ｅ／Ｔ４１１Ｅ	Ｙ３４９Ｋ／Ｄ４０１Ｋ
セット６	Ｓ３６４Ｄ／Ｔ３９４Ｆ	Ｙ３４９Ｋ／Ｆ４０５Ａ
セット７	Ｓ３６４Ｈ／Ｆ４０５Ａ	Ｙ３４９Ｔ／Ｔ３９４Ｆ
セット８	Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ	Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ
セット９	Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ	Ｓ３６４Ｋ
セット１０	Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓ	Ｓ３６４Ｋ
セット１１	Ｋ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ	Ｄ４０１Ｋ
セット１２	Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ	Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｌ
セット１３	Ｋ３７０Ｓ	Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ
セット１４	Ｆ４０５Ｌ	Ｋ４０９Ｒ
セット１５	Ｋ４０９Ｒ	Ｆ４０５Ｌ

【０２９４】

あるいは、アミノ酸置換は、表４に示される以下の置換セットから選択することができる。

【表４】

表４		
	第１のポリペプチド	第２のポリペプチド
セット１	Ｋ４０９Ｗ	Ｄ３９９Ｖ／Ｆ４０５Ｔ
セット２	Ｙ３４９Ｓ	Ｅ３５７Ｗ
セット３	Ｋ３６０Ｅ	Ｑ３４７Ｒ
セット４	Ｋ３６０Ｅ／Ｋ４０９Ｗ	Ｑ３４７Ｒ／Ｄ３９９Ｖ／Ｆ４０５Ｔ
セット５	Ｑ３４７Ｅ／Ｋ３６０Ｅ／	Ｑ３４７Ｒ／Ｄ３９９Ｖ

表４		
	第１のポリペプチド	第２のポリペプチド
	Ｋ４０９Ｗ	／Ｆ４０５Ｔ
セット６	Ｙ３４９Ｓ／Ｋ４０９Ｗ	Ｅ３５７Ｗ／Ｄ３９９Ｖ／Ｆ４０５Ｔ

【０２９５】

あるいは、アミノ酸置換は、表５に示される以下の置換セットから選択することができる。

【表５】

表５		
	第１のポリペプチド	第２のポリペプチド
セット１	Ｔ３６６Ｋ／Ｌ３５１Ｋ	Ｌ３５１Ｄ／Ｌ３６８Ｅ
セット２	Ｔ３６６Ｋ／Ｌ３５１Ｋ	Ｌ３５１Ｄ／Ｙ３４９Ｅ
セット３	Ｔ３６６Ｋ／Ｌ３５１Ｋ	Ｌ３５１Ｄ／Ｙ３４９Ｄ
セット４	Ｔ３６６Ｋ／Ｌ３５１Ｋ	Ｌ３５１Ｄ／Ｙ３４９Ｅ／Ｌ３６８Ｅ
セット５	Ｔ３６６Ｋ／Ｌ３５１Ｋ	Ｌ３５１Ｄ／Ｙ３４９Ｄ／Ｌ３６８Ｅ
セット６	Ｅ３５６Ｋ／Ｄ３９９Ｋ	Ｋ３９２Ｄ／Ｋ４０９Ｄ

【０２９６】

あるいは、各ポリペプチド鎖中の少なくとも１つのアミノ酸置換は、表６から選択することができる。

【表６】

表６	
第１のポリペプチド	第２のポリペプチド
Ｌ３５１Ｙ、Ｄ３９９Ｒ、Ｄ３９９Ｋ、Ｓ４００Ｋ、Ｓ４００Ｒ、Ｙ４０７Ａ、Ｙ４０７Ｉ、Ｙ４０７Ｖ	Ｔ３６６Ｖ、Ｔ３６６Ｉ、Ｔ３６６Ｌ、Ｔ３６６Ｍ、Ｎ３９０Ｄ、Ｎ３９０Ｅ、Ｋ３９２Ｌ、Ｋ３９２Ｍ、Ｋ３９２Ｖ、Ｋ３９２ＦＫ３９２Ｄ、Ｋ３９２Ｅ、Ｋ４０９Ｆ、Ｋ４０９Ｗ、Ｔ４１１Ｄ及びＴ４１１Ｅ

【０２９７】

あるいは、少なくとも１つのアミノ酸置換は、表７中の以下の置換セットから選択することができ、第１のポリペプチドの欄に示される位置（複数可）は、任意の既知の負に荷電したアミノ酸で置き換えられ、第２のポリペプチド欄に示される位置（複数可）は、任意の既知の正に荷電したアミノ酸で置き換えられる。

【表７】

表７	
第１のポリペプチド	第２のポリペプチド
Ｋ３９２、Ｋ３７０、Ｋ４０９、またはＫ４３９	Ｄ３９９、Ｅ３５６、またはＥ３５７

【０２９８】

あるいは、少なくとも１つのアミノ酸置換は、表８中の以下のセットから選択することができ、第１のポリペプチドの欄に示される位置（複数可）は、任意の既知の正に荷電したアミノ酸で置き換えられ、第２のポリペプチド欄に示される位置（複数可）は、任意の既知の負に荷電したアミノ酸で置き換えられる。

【表８】

表８	
第１のポリペプチド	第２のポリペプチド
Ｄ３９９、Ｅ３５６、またはＥ３５７	Ｋ４０９、Ｋ４３９、Ｋ３７０、またはＫ３９２

【０２９９】
あるいは、アミノ酸置換は、表９中の以下のセットから選択することができる。
【表９】

表９	
第１のポリペプチド	第２のポリペプチド
Ｔ３５０Ｖ、Ｌ３５１Ｙ、Ｆ４０５Ａ、及びＹ４０７Ｖ	Ｔ３５０Ｖ、Ｔ３６６Ｌ、Ｋ３９２Ｌ、及びＴ３９４Ｗ

【０３００】
代替的または付加的に、多重特異性結合タンパク質内のヘテロ二量体重鎖の構造安定性は、第１または第２のポリペプチド鎖のいずれかにＳ３５４Ｃを導入し、対するポリペプチド鎖にＹ３４９Ｃを導入して、２つのポリペプチド界面内に人工的なジスルフィド架橋を形成させることによって、増大させることができる。
【０３０１】
本開示の特定の実施形態において、抗体定常領域の一方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、位置Ｔ３６６でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なり、抗体定常領域の他方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Ｔ３６６、Ｌ３６８及びＹ４０７からなる群から選択される１つ以上の位置でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なる。
【０３０２】
本開示の特定の実施形態において、抗体定常領域の一方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Ｔ３６６、Ｌ３６８及びＹ４０７からなる群から選択される１つ以上の位置でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なり、抗体定常領域の他方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、位置Ｔ３６６でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なる。
【０３０３】
本開示の特定の実施形態において、抗体定常領域の一方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Ｅ３５７、Ｋ３６０、Ｑ３６２、Ｓ３６４、Ｌ３６８、Ｋ３７０、Ｔ３９４、Ｄ４０１、Ｆ４０５、及びＴ４１１からなる群から選択される１つ以上の位置でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なり、抗体定常領域の他方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Ｙ３４９、Ｅ３５７、Ｓ３６４、Ｌ３６８、Ｋ３７０、Ｔ３９４、Ｄ４０１、Ｆ４０５及びＴ４１１からなる群から選択される１つ以上の位置でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なる。
【０３０４】
本開示の特定の実施形態において、抗体定常領域の一方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Ｙ３４９、Ｅ３５７、Ｓ３６４、Ｌ３６８、Ｋ３７０、Ｔ３９４、Ｄ４０１、Ｆ４０５及びＴ４１１からなる群から選択される１つ以上の位置でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なり、抗体定常領域の他方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Ｅ３５７、Ｋ３６０、Ｑ３６２、Ｓ３６４、Ｌ３６８、Ｋ３７０、Ｔ３９４、Ｄ４０１、Ｆ４０５、及びＴ４１１からなる群から選択される１つ以上の位置でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なる。
【０３０５】
本開示の特定の実施形態において、抗体定常領域の一方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Ｌ３５１、Ｄ３９９、Ｓ４００及びＹ４０７からなる群から選択される１つ以上の

位置でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なり、抗体定常領域の他方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Ｔ３６６、Ｎ３９０、Ｋ３９２、Ｋ４０９及びＴ４１１からなる群から選択される１つ以上の位置でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なる。

【０３０６】

本開示の特定の実施形態において、抗体定常領域の一方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Ｔ３６６、Ｎ３９０、Ｋ３９２、Ｋ４０９及びＴ４１１からなる群から選択される１つ以上の位置でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なり、抗体定常領域の他方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Ｌ３５１、Ｄ３９９、Ｓ４００及びＹ４０７からなる群から選択される１つ以上の位置でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なる。

【０３０７】

本開示の特定の実施形態において、抗体定常領域の一方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Ｑ３４７、Ｙ３４９、Ｋ３６０、及びＫ４０９からなる群から選択される１つ以上の位置でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なり、抗体定常領域の他方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Ｑ３４７、Ｅ３５７、Ｄ３９９及びＦ４０５からなる群から選択される１つ以上の位置でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なる。

【０３０８】

本開示の特定の実施形態において、抗体定常領域の一方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Ｑ３４７、Ｅ３５７、Ｄ３９９及びＦ４０５からなる群から選択される１つ以上の位置でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なり、抗体定常領域の他方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Ｙ３４９、Ｋ３６０、Ｑ３４７及びＫ４０９からなる群から選択される１つ以上の位置でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なる。

【０３０９】

本開示の特定の実施形態において、抗体定常領域の一方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Ｋ３７０、Ｋ３９２、Ｋ４０９及びＫ４３９からなる群から選択される１つ以上の位置でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なり、抗体定常領域の他方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Ｄ３５６、Ｅ３５７及びＤ３９９からなる群から選択される１つ以上の位置でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なる。

【０３１０】

本開示の特定の実施形態において、抗体定常領域の一方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Ｄ３５６、Ｅ３５７及びＤ３９９からなる群から選択される１つ以上の位置でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なり、抗体定常領域の他方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Ｋ３７０、Ｋ３９２、Ｋ４０９及びＫ４３９からなる群から選択される１つ以上の位置でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なる。

【０３１１】

本開示の特定の実施形態において、抗体定常領域の一方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Ｌ３５１、Ｅ３５６、Ｔ３６６及びＤ３９９からなる群から選択される１つ以上の位置でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なり、抗体定常領域の他方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Ｙ３４９、Ｌ３５１、Ｌ３６８、Ｋ３９２及びＫ４０９からなる群から選択される１つ以上の位置でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なる。

【０３１２】

本開示の特定の実施形態において、抗体定常領域の一方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Ｙ３４９、Ｌ３５１、Ｌ３６８、Ｋ３９２及びＫ４０９からなる群から選択される１つ以上の位置でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なり、抗体定常領域の他方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Ｌ３５１、Ｅ３５６、Ｔ３６６及びＤ３９９からなる群から選択される１つ以上の位置でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なる。

【０３１３】

本開示の特定の実施形態において、抗体定常領域の一方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Ｓ３５４Ｃ置換の点でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なり、抗体定常領域の他方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Ｙ３４９Ｃ置換の点でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なる。

【０３１４】
本開示の特定の実施形態において、抗体定常領域の一方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Ｙ３４９Ｃ置換の点でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なり、抗体定常領域の他方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Ｓ３５４Ｃ置換の点でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なる。
【０３１５】
本開示の特定の実施形態において、抗体定常領域の一方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Ｋ３６０Ｅ及びＫ４０９Ｗ置換の点でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なり、抗体定常領域の他方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Ｑ３４７Ｒ、Ｄ３９９Ｖ及びＦ４０５Ｔ置換の点でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なる。
【０３１６】
本開示の特定の実施形態において、抗体定常領域の一方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Ｑ３４７Ｒ、Ｄ３９９Ｖ及びＦ４０５Ｔ置換の点でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なり、抗体定常領域の他方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Ｋ３６０Ｅ及びＫ４０９Ｗ置換の点でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なる。
【０３１７】
本開示の特定の実施形態において、抗体定常領域の一方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Ｔ３６６Ｗ置換の点でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なり、抗体定常領域の他方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Ｔ３６６Ｓ、Ｔ３６８Ａ、及びＹ４０７Ｖ置換の点でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なる。
【０３１８】
本開示の特定の実施形態において、抗体定常領域の一方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Ｔ３６６Ｓ、Ｔ３６８Ａ、及びＹ４０７Ｖ置換の点でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なり、抗体定常領域の他方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Ｔ３６６Ｗ置換の点でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なる。
【０３１９】
本開示の特定の実施形態において、抗体定常領域の一方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Ｔ３５０Ｖ、Ｌ３５１Ｙ、Ｆ４０５Ａ、及びＹ４０７Ｖ置換の点でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なり、抗体定常領域の他方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Ｔ３５０Ｖ、Ｔ３６６Ｌ、Ｋ３９２Ｌ、及びＴ３９４Ｗ置換の点でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なる。
【０３２０】
本開示の特定の実施形態において、抗体定常領域の一方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Ｔ３５０Ｖ、Ｔ３６６Ｌ、Ｋ３９２Ｌ、及びＴ３９４Ｗ置換の点でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なり、抗体定常領域の他方のポリペプチド鎖のアミノ酸配列は、Ｔ３５０Ｖ、Ｌ３５１Ｙ、Ｆ４０５Ａ、及びＹ４０７Ｖ置換の点でＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列と異なる。
【０３２１】
以下に列挙するのは、Ａｌａ－Ｓｅｒを含むヒンジを介してＦｃドメインに連結されたＣＤ３３結合一本鎖可変フラグメント（ｓｃＦｖ）と、重鎖可変ドメイン（配列番号８７または配列番号１９１）及びＣＨ１ドメインを含む重鎖部分、ならびに軽鎖可変ドメイン（配列番号８８）及び軽鎖定常ドメインを含む軽鎖部分を含み、重鎖可変ドメインが、ＣＨ１ドメインに接続され、ＣＨ１ドメインが、Ｆｃドメインに接続された、ＮＫＧ２Ｄ結合Ｆａｂフラグメント（「Ａ４９」、「Ａ４９ＭＩ」、「Ａ４９ＭＱ」、「Ａ４９ＭＬ」、「Ａ４９ＭＦ」、または「Ａ４９ＭＶ」）とを含む、ＣＤ３３結合Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴの例である。ＣＤＲ配列を下線で示す。
【０３２２】
それぞれの例において、ＣＤ３３結合ｓｃＦｖに連結されるＦｃドメインは、Ｋ３６０Ｅ及びＫ４０９Ｗの置換を含むＦａｂに連結されるＦｃドメインとヘテロ二量体を形成するために、Ｑ３４７Ｒ、Ｄ３９９Ｖ、及びＦ４０５Ｔの置換を含む。下記の配列中、Ｆｃ

ドメイン中のこれらの置換を太字下線付きで示す。あるいは、例示的な実施形態において、ＮＫＧ２Ｄ結合Ｆａｂフラグメントに連結されるＦｃドメインは、Ｑ３４７Ｒ、Ｄ３９９Ｖ、及びＦ４０５Ｔの変異を含み、ＣＤ３３結合ｓｃＦｖに連結されるＦｃドメインは、ヘテロ二量体の形成に一致するＫ３６０Ｅ及びＫ４０９Ｗの変異を含む。

【０３２３】

更に、ＣＤ３３結合ｓｃＦｖに連結されるＦｃドメインがＳ３５４Ｃ置換を含み、Ｆａｂに連結されるＦｃドメインがＹ３４９Ｃ置換を含むことにより、２つのＦｃドメインの間の相互作用がＳ－Ｓ架橋によって安定化される。以下の配列中、Ｆｃドメイン中のこれらの置換を太字斜体下線付きで示す。

【０３２４】

あるいは、例示的な実施形態において、ＮＫＧ２Ｄ結合Ｆａｂフラグメントに連結されるＦｃドメインは、ＣＨ３ドメイン中にＳ３５４Ｃ置換を含み、ＣＤ３３結合ｓｃＦｖに連結されるＦｃ上のＹ３４９Ｃ置換とともにジスルフィド結合を形成する。

【０３２５】

本開示のＣＤ３３結合ｓｃＦｖは、$(Ｇ４Ｓ)_4$リンカーにより軽鎖可変ドメインに接続された重鎖可変ドメインを含み得る。ｓｃＦｖは、Ａｌａ－Ｓｅｒ（太字下線付き）を含むヒンジを介して、Ｆｃドメインに連結される。配列番号１８８、１９８、及び２０６～２２３は、そのようなＣＤ３３結合ｓｃＦｖポリペプチドの例示的な配列である。ｓｃＦｖ（例えば、配列番号１８８、１９８または２０６～２２３）内に含まれる$Ｖ_Ｌ$及び$Ｖ_Ｈ$は、$１００Ｖ_Ｌ－４４Ｖ_Ｈ$ Ｓ－Ｓ架橋（それぞれＧ１００Ｃ及びＧ４４Ｃ置換から生じる）を含有する（以下の配列中、システイン残基を太字斜体下線付きで示す）。$(Ｇ４Ｓ)_4$は、配列番号１８８、１９８、及び２０６～２４３中、太字下線付きで示す配列ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ［配列番号１８６］である。

【０３２６】

Ａｌａ－Ｓｅｒを含むヒンジを介してＦｃドメインに連結されるＣＤ３３結合ｓｃＦｖの例示的な配列を以下に記載する。

Ａｂ１ ｓｃＦｖ（ＬＣ－ＨＣ）－Ｆｃ（Ｑ３４７Ｒ、Ｄ３９９Ｖ、Ｆ４０５Ｔ、及びＳ３５４Ｃの置換）

【化１】

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGV
PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYESFPTFG*C*GTKVEIK**GGGGSGGGGS**
GGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGK*C*L
EWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREG
GPYYDSSGYFVYYGMDVWGQGTTVTVSS**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP*C*RDELT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG [配列番号 224]

Ａｂ１ ｓｃＦｖ（ＨＣ－ＬＣ）－Ｆｃ（Ｑ３４７Ｒ、Ｄ３９９Ｖ、Ｆ４０５Ｔ、及びＳ３５４Ｃの置換）

【化２】

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGK*C*LEWVANIKQDGS
EKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYYDSSGYFVY
YGMDVWGQGTTVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**DIQMTQSPSTLSASVGDR
VTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS
LQPDDFATYYCQQYESFPTFG*C*GTKVEIK**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP*C*RDELT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG [配列番号 225]

Ａｂ２　ｓｃＦｖ（ＬＣ－ＨＣ）－Ｆｃ（Ｑ３４７Ｒ、Ｄ３９９Ｖ、Ｆ４０５Ｔ、及びＳ３５４Ｃの置換）

【化３】

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGV
PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQLESYPLTFG*C*GTKVEIK**GGGGSGGGG**
SGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGK*C*
LEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPL
NAGELDVWGQGTMVTVSS**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP*C*RDELTKNQVSLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPG [配列番号 226]

Ａｂ２　ｓｃＦｖ（ＨＣ－ＬＣ）－Ｆｃ（Ｑ３４７Ｒ、Ｄ３９９Ｖ、Ｆ４０５Ｔ、及びＳ３５４Ｃの置換）

【化４】

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGK*C*LEWVANIKQDG
SEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELDVWGQ
GTMVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQ
SISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATY
YCQQLESYPLTFG*C*GTKVEIK**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT

PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP*C*RDELTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG [配列番号 227]

Ｈ７６　ｓｃＦｖ（ＬＣ－ＨＣ）－Ｆｃ（Ｑ３４７Ｒ、Ｄ３９９Ｖ、Ｆ４０５Ｔ、及びＳ３５４Ｃの置換）

【化５】

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGV
PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYDDLPTFG*C*GTKVEIK**GGGGSGGGG**
SGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSKYTMSWVRQAPGK*C*
LEWVSAIVGSGESTYFADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREG
GPYYDSSGYFVYYGMDVWGQGTTVTVSS**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP*C*RDELT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG [配列番号 197]

Ｈ７６　ｓｃＦｖ（ＨＣ－ＬＣ）－Ｆｃ（Ｑ３４７Ｒ、Ｄ３９９Ｖ、Ｆ４０５Ｔ、及びＳ

３５４Ｃの置換）

【化６】

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSKYTMSWVRQAPGKCLEWVSAIVGSGE
STYFADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYYDSSGYFVY
YGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASVGDR
VTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS
LQPDDFATYYCQQYDDLPTFGCGTKVEIKASDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPCRDELT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG [配列番号228]

Ｈ７６　ｓｃＦｃ（ＬＣ－ＨＣ）－Ｆｃ（Ｋ３６０Ｅ、Ｋ４０９Ｗ、及びＹ３４９Ｃの置換）

【化７】

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGV
PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYDDLPTFGCGTKVEIKGGGGSGGGG
SGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSKYTMSWVRQAPGKC
LEWVSAIVGSGESTYFADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREG
GPYYDSSGYFVYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTENQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH
EALHNHYTQKSLSLSPG [配列番号243]

Ａｂ４　ｓｃＦｖ（ＬＣ－ＨＣ）－Ｆｃ（Ｑ３４７Ｒ、Ｄ３９９Ｖ、Ｆ４０５Ｔ、及びＳ３５４Ｃの置換）

【化８】

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSN
RASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQDVALPITFGCGTKVEIKGGG
GSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSDYYMHW
VRQAPGQCLEWMGMINPSWGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDT
AVYYCAREAADGFVGERYFDLWGRGTLVTVSSASDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPCRD

ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG [配列番号229]

Ａｂ４　ｓｃＦｖ（ＨＣ－ＬＣ）－Ｆｃ（Ｑ３４７Ｒ、Ｄ３９９Ｖ、Ｆ４０５Ｔ、及びＳ３５４Ｃの置換）

【化９】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSDYYMHWVRQAPGQCLEWMGMINPS
WGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREAADGFVGERYF
DLWGRGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGEPASISC
RSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS
RVEAEDVGVYYCMQDVALPITFGCGTKVEIKASDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPCRDEL
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG [配列番号230]

Ｉ０７　ｓｃＦｖ（ＬＣ－ＨＣ）－Ｆｃ（Ｑ３４７Ｒ、Ｄ３９９Ｖ、Ｆ４０５Ｔ、及びＳ３５４Ｃの置換）

【化１０】

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGV
PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSQSYPPITFGCGTKVEIK**GGGGSGGG**
GSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYWMSWVRQAPG
KCLEWVATIKQDGSEKSYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR
PLNAGELDVWGQGTMVTVSS**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR
TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP**C**RDELTKNQVSLTC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG [配列番号187]

Ｉ０７　ｓｃＦｖ（ＨＣ－ＬＣ）－Ｆｃ（Ｑ３４７Ｒ、Ｄ３９９Ｖ、Ｆ４０５Ｔ、及びＳ３５４Ｃの置換）

【化１１】

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYWMSWVRQAPGK**C**LEWVATIKQDG
SEKSYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELDVWGQ
GTMVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQ
SISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATY
YCQQSQSYPPITFG**C**GTKVEIK**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR
TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP**C**RDELTKNQVSLTC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG [配列番号231]

Ｉ０７　ｓｃＦｃ（ＬＣ－ＨＣ）－Ｆｃ（Ｋ３６０Ｅ、Ｋ４０９Ｗ、及びＹ３４９Ｃの置換）

【化１２】

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGV
PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSQSYPPITFG**C**GTKVEIK**GGGGSGGG**
GSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYWMSWVRQAPG
KCLEWVATIKQDGSEKSYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR
PLNAGELDVWGQGTMVTVSS**AS**TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV**C**TLPPSRDELT**E**NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW

ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS**W**LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPG [配列番号242]

Ａｂ６　ｓｃＦｖ（ＬＣ－ＨＣ）－Ｆｃ（Ｑ３４７Ｒ、Ｄ３９９Ｖ、Ｆ４０５Ｔ、及びＳ３５４Ｃの置換）

【化１３】

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGV
PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSQSYPPITFG**C**GTKVEIK**GGGGSGGG**
GSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPSYWMSWVRQAPGK
CLEWVATIKRDGSEKGYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARP
LNAGELDVWGQGTMVTVSS**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT
PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP**C**RDELTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG [配列番号232]

Ａｂ６　ｓｃＦｖ（ＨＣ－ＬＣ）－Ｆｃ（Ｑ３４７Ｒ、Ｄ３９９Ｖ、Ｆ４０５Ｔ、及びＳ３５４Ｃの置換）

【化１４】

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPSYWMSWVRQAPGK**C**LEWVATIKRDGS
EKGYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELDVWGQG
TMVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSI
SSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYY
CQQSQSYPPITFG**C**GTKVEIK**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP**C**RDELTKNQVSLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPG [配列番号233]

Ａｂ７　ｓｃＦｖ（ＬＣ－ＨＣ）－Ｆｃ（Ｑ３４７Ｒ、Ｄ３９９Ｖ、Ｆ４０５Ｔ、及びＳ３５４Ｃの置換）

【化１５】

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAHSYPLTFG**C**GTKVEIK**GGGGSGG**
GGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGTYYMHWVRQA
PGQ**C**LEWMGIINPSRGSTVYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC
ARGAGYDDEDMDVWGKGTTVTVSS**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT
LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP**C**RDELTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG [配列番号234]

Ａｂ７　ｓｃＦｖ（ＨＣ－ＬＣ）－Ｆｃ（Ｑ３４７Ｒ、Ｄ３９９Ｖ、Ｆ４０５Ｔ、及びＳ３５４Ｃの置換）

【化１６】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGTYYMHWVRQAPGQ**C**LEWMGIINPSR
GSTVYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYDDEDMDV
WGKGTTVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCR
ASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
FATYYCQQAHSYPLTFG**C**GTKVEIK**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP**C**RDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG [配列番号235]

Ａｂ８　ｓｃＦｖ（ＬＣ－ＨＣ）－Ｆｃ（Ｑ３４７Ｒ、Ｄ３９９Ｖ、Ｆ４０５Ｔ、及びＳ３５４Ｃの置換）

【化１７】

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASNSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSTKSGV
PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYDDLPTFG*C*GTKVEIK**GGGGSGGGG**
SGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK*C*
LEWVSSISSSSEGIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGG
PYYDSSGYFVYYGMDVWGQGTTVTVSS**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP*C*RDELTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG [配列番号236]

Ａｂ８　ｓｃＦｖ（ＨＣ－ＬＣ）－Ｆｃ（Ｑ３４７Ｒ、Ｄ３９９Ｖ、Ｆ４０５Ｔ、及びＳ３５４Ｃの置換）

【化１８】

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK*C*LEWVSSISSSSEGI
YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYYDSSGYFVYY
GMDVWGQGTTVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**DIQMTQSPSTLSASVGDRV
TITCRASNSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSTKSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSL
QPDDFATYYCQQYDDLPTFG*C*GTKVEIK**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP*C*RDELTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG [配列番号237]

Ａｂ９　ｓｃＦｖ（ＬＣ－ＨＣ）－Ｆｃ（Ｑ３４７Ｒ、Ｄ３９９Ｖ、Ｆ４０５Ｔ、及びＳ３５４Ｃの置換）

【化１９】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVIYSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLKSGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVYDTPLTFG*C*GTKVEIK**GGGGSGGG**
GSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGK
*C*LEWVANINTDGSEVYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD
VGPGIAYQGHFDYWGQGTLVTVSS**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP*C*RDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG [配列番号238]

Ａｂ９　ｓｃＦｖ（ＨＣ－ＬＣ）－Ｆｃ（Ｑ３４７Ｒ、Ｄ３９９Ｖ、Ｆ４０５Ｔ、及びＳ３５４Ｃの置換）

【化２０】

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGK*C*LEWVANINTDGS
EVYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGPGIAYQGHFD
YWGQGTLVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
RASQVIYSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE
DFATYYCQQVYDTPLTFG*C*GTKVEIK**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT
LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP*C*RDELTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG [配列番号239]

Ａｂ１０　ｓｃＦｖ（ＬＣ－ＨＣ）－Ｆｃ（Ｑ３４７Ｒ、Ｄ３９９Ｖ、Ｆ４０５Ｔ、及びＳ３５４Ｃの置換）

【化２１】

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASHSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGI
PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYDNLPTFG**C**GTKVEIK**GGGGSGGGG**
SGGGGSGGGGSQLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTDYYWGWIRQPPGK**C**
LEWIGSIGYSGTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARETAHDV
HGMDVWGQGTTVTVSS**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP**C**RDELTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPG [配列番号240]

Ａｂ１０　ｓｃＦｖ（ＨＣ－ＬＣ）－Ｆｃ（Ｑ３４７Ｒ、Ｄ３９９Ｖ、Ｆ４０５Ｔ、及びＳ３５４Ｃの置換）

【化２２】

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTDYYWGWIRQPPGK**C**LEWIGSIGYSGT
YYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARETAHDVHGMDVWGQG
TTVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASHSV
YSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYY
CQQYDNLPTFG**C**GTKVEIK**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE
VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP**C**RDELTKNQVSLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPG [配列番号241]

【０３２７】

本開示のＴｒｉＮＫＥＴは、Ａ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７であり、Ａｌａ－Ｓｅｒリンカーを介してＦｃドメインに連結されたＣＤ３３結合ｓｃＦｖを含む「Ｉ０７　ｓｃＦｖ－Ｆｃ」と呼ばれる第１のポリペプチド鎖と、ＮＫＧ２Ｄ標的化重鎖を含む「Ａ４９　ＶＨ－ＣＨ１－Ｆｃ」と呼ばれる第２のポリペプチド鎖と、ＮＫＧ２Ｄ標的化軽鎖を含む「Ａ４９　ＶＬ－ＣＬ」と呼ばれる第３のポリペプチド鎖とを含む。Ｉ０７　ｓｃＦｖ－Ｆｃのアミノ酸配列は、以下を含む。

Ｉ０７　ｓｃＦｖ（ＬＣ－ＨＣ）－Ｆｃ（Ｑ３４７Ｒ、Ｄ３９９Ｖ、Ｆ４０５Ｔ、及びＳ３５４Ｃの置換）

【化２３】

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC**RASQSISSWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**EASSLE**SGV
PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYC**QQSQSYPPIT**FG**C**GTKVEIK**GGGGSGGG**
GSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFG**SYWMS**WVRQAPG
K**C**LEWVA**TIKQDGSEKSYVDSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR
PLNAGELDVWGQGTMVTVSS**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR
TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP**C**RDELTKNQVSLTC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[配列番号１８７]

【０３２８】

Ｉ０７　ｓｃＦｖ－ＦｃのｓｃＦｖ部分のアミノ酸配列は、以下を含む。

Ｉ０７　ｓｃＦｖ

【化２４】

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGV
PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSQSYPPITFGCGTKVEIK**GGGGSGGG**
GSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYWMSWVRQAPG
KCLEWVATIKQDGSEKSYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR
PLNAGELDVWGQGTMVTVSS

［配列番号１８８］

【０３２９】

Ａ４９　ＶＨ－ＣＨ１－Ｆｃは、ＣＨ１ドメイン及びＦｃドメイン（ヒンジ、ＣＨ２、及びＣＨ３ドメインを含む）に連結されたＡ４９　ＶＨ［配列番号８７］を含む。Ａ４９　ＶＨ－ＣＨ１－Ｆｃのアミノ酸配列は、以下を含む。

Ａ４９　ＶＨ－ＣＨ１－Ｆｃ（Ｋ３６０Ｅ、Ｋ４０９Ｗ、及びＹ３４９Ｃの置換）

【化２５】

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYI
YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAPMGAAAGWFDPW
GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

［配列番号１８９］

Ａ４９　ＶＨ－ＣＨ１－Ｆｃ（Ｑ３４７Ｒ、Ｄ３９９Ｖ、Ｆ４０５Ｔ、及びＳ３５４Ｃの置換）

【化２６】

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYI
YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAPMGAAAGWFDPW
GQGTLVTVSSASDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPCRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSL [配列番号244]

【０３３０】

Ａ４９　ＶＬ－ＣＬは、軽鎖定常ドメイン（ＣＬ）に連結されたＡ４９　ＶＬ［配列番号８８］を含む。Ａ４９　ＶＬ－ＣＬのアミノ酸配列は、以下を含む。

Ａ４９　ＶＬ－ＣＬ

【化２７】

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGVSFPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY
SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

［配列番号１９０］

【０３３１】

本開示の別のＴｒｉＮＫＥＴは、Ａ４９ＭＩ－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７であり、上記［配列番号１８７］の「Ｉ０７　ｓｃＦｖ－Ｆｃ」と呼ばれる第１のポリペプチド鎖と、ＦｃドメインとともにＮＫＧ２Ｄ標的化重鎖を含む「Ａ４９ＭＩ　ＶＨ－ＣＨ１－Ｆｃ」と呼ばれる第２のポリペプチド鎖と、上記［配列番号１９０］の「Ａ４９　ＶＬ－ＣＬ」と呼ばれる第３のポリペプチド鎖とを含む。Ａ４９ＭＩ－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７は、ＮＫＧ２Ｄ標的化ＶＨのＣＤＲ３中にＭのＩへの置換があることを除き、Ａ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７と同一である。以下の配列中、この置換を太字斜体で示

す（ＣＤＲの一部であるため下線も引かれている）。Ａ４９ＭＩ　ＶＨ－ＣＨ１－Ｆｃは、ＣＨ１ドメイン及びＦｃドメイン（ヒンジ、ＣＨ２、及びＣＨ３ドメインを含む）に連結されたＡ４９ＭＩ　ＶＨ［配列番号１９１］を含む。Ａ４９　ＭＩＶＨ－ＣＨ１－Ｆｃのアミノ酸配列は、以下を含む。

Ａ４９ＭＩ　ＶＨ－ＣＨ１－Ｆｃ（Ｋ３６０Ｅ、Ｋ４０９Ｗ、及びＹ３４９Ｃの置換）

【化２８】

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYI
YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAP*I*GAAAGWFDPWG
QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK
THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQV**C**TLPPSRDELT**E**NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYS**W**LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

［配列番号１９６］

Ａ４９ＭＩ　ＶＨ－ＣＨ１－Ｆｃ（Ｑ３４７Ｒ、Ｄ３９９Ｖ、Ｆ４０５Ｔ、及びＳ３５４Ｃの置換）

【化２９】

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYI
YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAP*I*GAAAGWFDPWG
QGTLVTVSSASDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP**C**RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSL [配列番号 245]

【０３３２】

本開示の別のＴｒｉＮＫＥＴは、Ａ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７（ｓｉ）であり、Ａｌａ－Ｓｅｒリンカーを介してサイレントＦｃドメインに連結されたＣＤ３３結合ｓｃＦｖを含む「Ｉ０７　ｓｃＦｖ－Ｆｃ（ｓｉ）」と呼ばれる第１のポリペプチド鎖と、サイレントＦｃドメインとともにＮＫＧ２Ｄ標的化重鎖を含む「Ａ４９　ＶＨ－ＣＨ１－Ｆｃ（ｓｉ）」と呼ばれる第２のポリペプチド鎖と、上記［配列番号１９０］の「Ａ４９　ＶＬ－ＣＬ」と呼ばれる第３のポリペプチド鎖とを含む。Ａ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７（ｓｉ）は、両Ｆｃドメイン中にＬ２３４Ａ、Ｌ２３５Ａ、及びＰ３２９Ａの置換があることを除き、Ａ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７と同一である。以下の２つの配列中、これらの置換を太字斜体で示す。Ｉ０７　ｓｃＦｖ－Ｆｃ（ｓｉ）のアミノ酸配列は、以下を含む。

Ｉ０７　ｓｃＦｖ－Ｆｃ（ｓｉ）

【化３０】

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGV
PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSQSYPPITFG**C**GTKVEIK**GGGGSGGG**
GSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYWMSWVRQAPG
K**C**LEWVATIKQDGSEKSYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR
PLNAGELDVWGQGTMVTVSS**AS**DKTHTCPPCPAPE*AA*GGPSVFLFPPKPKDTLMISR
TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKAL*G*APIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP**C**RDELTKNQVSLTC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

［配列番号２０４］

【０３３３】

Ｉ０７　ｓｃＦｖ－Ｆｃ（ｓｉ）のｓｃＦｖ部分のアミノ酸配列は、上記［配列番号１

８８］のＩ０７　ｓｃＦｖ－ＦｃのｓｃＦｖ部分のアミノ酸配列と同一である。

【０３３４】

Ａ４９　ＶＨ－ＣＨ１－Ｆｃ（ｓｉ）のアミノ酸配列は、以下を含む。

Ａ４９　ＶＨ－ＣＨ１－Ｆｃ（ｓｉ）

【化３１】

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYI
YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAPMGAAAGWFDPW
GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPE*AA*GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL*G*APIE
KTISKAKGQPREPQV*C*TLPPSRDELT*E*NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTPPVLDSDGSFFLYS*W*LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

［配列番号２０５］

【０３３５】

本開示の別のＴｒｉＮＫＥＴは、Ａ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｈ７６であり、Ａｌａ－Ｓｅｒリンカーを介してＦｃドメインに連結されたＣＤ３３結合ｓｃＦｖを含む「Ｈ７６　ｓｃＦｖ－Ｆｃ」と呼ばれる第１のポリペプチド鎖と、上記［配列番号１８９］の「Ａ４９　ＶＨ－ＣＨ１－Ｆｃ」と呼ばれる第２のポリペプチド鎖と、上記［配列番号１９０］の「Ａ４９　ＶＬ－ＣＬ」と呼ばれる第３のポリペプチド鎖とを含む。Ｈ７６　ｓｃＦｖ－Ｆｃのアミノ酸配列は、以下を含む。

Ｈ７６　ｓｃＦｖ－Ｆｃ

【化３２】

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGV
PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYDDLPTFG*C*GTKVEIK**GGGGSGGGG**
SGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSKYTMSWVRQAPGK*C*
LEWVSAIVGSGESTYFADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREG
GPYYDSSGYFVYYGMDVWGQGTTVTVSS**AS**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP*C*RDELT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL**V**SDGSF**T**LYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

［配列番号１９７］

【０３３６】

Ｈ７６　ｓｃＦｖ－ＦｃのｓｃＦｖ部分のアミノ酸配列は、以下を含む。

Ｈ７６　ｓｃＦｖ

【化３３】

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGV
PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYDDLPTFG*C*GTKVEIK**GGGGSGGGG**
SGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSKYTMSWVRQAPGK*C*
LEWVSAIVGSGESTYFADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREG
GPYYDSSGYFVYYGMDVWGQGTTVTVSS

［配列番号１９８］

【０３３７】

本開示の他の実施形態において、多重特異性結合タンパク質（例えば、ＴｒｉＮＫＥＴ）のＣＤ３３結合ｓｃＦｖは、表１に記載される抗体のいずれか１つの重鎖可変ドメインＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３と、軽鎖可変ドメインＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３とを含む。特定の実施形態において、重鎖可変ドメインのアミノ酸配列は、位置４４にＣｙｓの置換があることを除き、表１中の抗体のＶＨ配列と同一であり、軽鎖可変ドメインのアミノ酸配列は、位置１００にＣｙｓの置換があることを除き、同抗体のＶＬ配列

と同一である。特定の実施形態において、重鎖可変ドメインは、（Ｇ４Ｓ）$_4$リンカーにより軽鎖可変ドメインに接続される。重鎖可変ドメインは、軽鎖可変ドメインのＮ末端または軽鎖可変ドメインのＣ末端であり得る。ｓｃＦｖは、Ａｌａ－Ｓｅｒを含むヒンジを介して、Ｆｃドメインに連結される。

【０３３８】

上記の多重特異性結合タンパク質は、当業者によく知られている組み換えＤＮＡ技術を使用して作製することができる。例えば、第１の免疫グロブリン重鎖をコードする第１の核酸配列は、第１の発現ベクター中にクローニングされ得、第２の免疫グロブリン重鎖をコードする第２の核酸配列は、第２の発現ベクター中にクローニングされ得、第１の免疫グロブリン軽鎖をコードする第３の核酸配列は、第３の発現ベクター中にクローニングされ得、第２の免疫グロブリン軽鎖をコードする第４の核酸配列は、第４の発現ベクター中にクローニングされ得、第１、第２、第３及び第４の発現ベクターは、宿主細胞中に一緒に安定的にトランスフェクトされ、多重結合タンパク質を生産することができる。

【０３３９】

多重特異性結合タンパク質の最高収量を達成するために、異なる比率の第１、第２、第３及び第４の発現ベクターを探索して、宿主細胞へのトランスフェクションに最適な比率を決定することができる。トランスフェクション後、限界希釈、ＥＬＩＳＡ、ＦＡＣＳ、顕微鏡法、またはＣｌｏｎｅｐｉｘなどの当該技術分野において知られている方法を使用して、単一クローンを細胞バンク生成のために単離することができる。

【０３４０】

クローンは、バイオリアクターでのスケールアップに好適な条件下で培養し、多重特異性タンパク質の発現を維持することができる。多重特異性結合タンパク質は、遠心分離、デプス濾過、細胞溶解、ホモジナイゼーション、凍結融解、アフィニティー精製、ゲル濾過、イオン交換クロマトグラフィー、疎水性相互作用交換クロマトグラフィー、及び混合モードクロマトグラフィーを含む、当該技術分野において知られている方法を使用して、単離及び精製することができる。

【０３４１】

特定の実施形態において、抗体は、標準的な結合アッセイ、例えば、表面プラズモン共鳴またはバイオレイヤー干渉法を使用して測定したとき、２０ｎＭ、１５ｎＭ、１０ｎＭ、９ｎＭ、８ｎＭ、７ｎＭ、６ｎＭ、５ｎＭ、４ｎＭ、３ｎＭ、２ｎＭ、１ｎＭ以下のK_Dで、ＣＤ３３に結合する。特定の実施形態において、抗体は、対象の体液、組織及び／または細胞に由来するＥＢＩ３に結合する。

【０３４２】

ある抗体が、開示の抗体、例えば、Ａｂ１抗体、Ａｂ２抗体、Ａｂ３抗体、Ａｂ４抗体、もしくはＡｂ５抗体と同じエピトープに結合するかどうか、またはこれらの抗体と結合が競合するかどうかについて決定するための競合アッセイは、当該技術分野において知られている。例示的な競合アッセイとしては、イムノアッセイ（例えば、ＥＬＩＳＡアッセイ、ＲＩＡアッセイ）、表面プラズモン共鳴（例えば、ＢＩＡｃｏｒｅ分析）、バイオレイヤー干渉法、及びフローサイトメトリーが挙げられる。

【０３４３】

典型的に、競合アッセイは、固体表面に結合させた抗原または細胞表面上に発現させた抗原（例えば、ヒトＣＤ３３タンパク質またはその断片）、試験ＣＤ３３結合抗体及び参照抗体の使用を伴う。参照抗体が標識され、試験抗体は標識されない。競合阻害は、試験抗体の存在下で固体表面または細胞に結合した標識参照抗体の量を決定することによって、測定される。通常、試験抗体は、過剰に存在する（例えば、１ｘ、５ｘ、１０ｘ、２０ｘまたは１００ｘ）。競合アッセイによって特定される抗体（例えば、競合抗体）には、参照抗体と同じエピトープまたは類似の（例えば、重複する）エピトープに結合する抗体、及び立体障害が生じることにより、参照抗体が結合するエピトープに十分近い隣接エピトープに結合する抗体が含まれる。

【０３４４】

競合アッセイは、標識の存在が結合を干渉しないこと、または別様に結合を阻害しないことを保証するために、両方向で実施され得る。例えば、第１の方向では、参照抗体が標識され、試験抗体は標識されず、第２の方向では、試験抗体が標識され、参照抗体は標識されない。

【０３４５】

試験抗体は、競合結合アッセイで測定したとき、過剰な一方の抗体（例えば、１ｘ、５ｘ、１０ｘ、２０ｘまたは１００ｘ）が、他の抗体の結合を、例えば、少なくとも５０％、７５％、９０％、９５％または９９％阻害する場合、その抗原に対する特異的結合について、参照抗体と競合する。

【０３４６】

２つの抗体は、一方の抗体の結合を減少または排除する抗原中の本質的に全てのアミノ酸変異が他方の結合を減少または排除する場合、同じエピトープに結合すると判断され得る。２つの抗体は、一方の抗体の結合を減少または排除するアミノ酸変異のサブセットのみが他方の結合を減少または排除する場合、重複するエピトープに結合すると判断され得る。

【０３４７】

本明細書で開示される抗体は、親和性及び／または特異性を含む生化学的特徴を改善し、凝集、安定性、沈殿及び／または非特異的相互作用を含む生物物理学的特性を改善し、及び／または免疫原性を低下させるために、更に最適化（例えば、親和性成熟）され得る。親和性成熟の手順は、当該技術分野の通常技術の範囲内である。例えば、多様性は、ＤＮＡシャフリング、鎖シャフリング、ＣＤＲシャフリング、ランダム変異導入及び／または部位特異的変異導入によって、免疫グロブリン重鎖及び／または免疫グロブリン軽鎖中に導入することができる。

【０３４８】

特定の実施形態において、単離されたヒト抗体は、１つ以上の体細胞突然変異を含有する。これらの場合において、抗体は、ヒト生殖細胞系列配列に改変して、抗体を最適化することができる（例えば、生殖細胞系列化と呼ばれるプロセスによる）。

【０３４９】

一般に、最適化された抗体は、抗原に対して、その元となる最適化していない（または親）抗体と少なくとも同じ親和性または実質的に同じ親和性を有する。好ましくは、最適化された抗体は、親抗体と比較したとき、抗原に対する親和性がより高い。

【０３５０】

抗体が治療薬として使用される場合、標準的なｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合化学反応を使用して、小分子毒素または放射性核種などのエフェクター物質に結合され得る。エフェクター物質がポリペプチドである場合、抗体は、エフェクターに化学的に結合されてもよいし、融合タンパク質としてエフェクターに連結されてもよい。融合タンパク質の構築は、当該技術分野の通常技術の範囲内である。

【０３５１】

抗体は、標準的なｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合化学反応を使用して、小分子毒素または放射性核種などのエフェクター部分に結合され得る。エフェクター部分がポリペプチドである場合、抗体は、エフェクターに化学的に結合されてもよいし、融合タンパク質としてエフェクターに連結されてもよい。融合タンパク質の構築は、当該技術分野の通常技術の範囲内である。

【０３５２】

特定の実施形態において、本開示のタンパク質（例えば、多重特異性結合タンパク質）は、ＣＤ３３発現細胞によって実質的に内在化されない。内在化レベルが低いと、タンパク質の薬物動態が改善され、それにより、ＣＤ３３発現標的細胞とエフェクター細胞（例えば、ＮＫ細胞）を結合させるのに必要な用量を減らすことができる。内在化は、当該技術分野において知られている任意の方法、例えば、本開示の実施例５及び１０に記載される方法によって測定され得る。例えば、特定の実施形態において、ＥＯＬ－１細胞による

タンパク質（例えば、多重特異性結合タンパク質）の内在化は、本明細書で開示される方法によって評価したとき、２時間のインキュベーション後で２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、または５０％未満である。特定の実施形態において、ＥＯＬ－１細胞によるタンパク質（例えば、多重特異性結合タンパク質）の内在化は、本明細書で開示される方法によって評価したとき、２４時間のインキュベーション後で２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、または５０％未満である。特定の実施形態において、Ｍｏｌｍ－１３細胞によるタンパク質（例えば、多重特異性結合タンパク質）の内在化は、本明細書で開示される方法によって評価したとき、２時間のインキュベーション後で２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、または５０％未満である。

【０３５３】

ＫＨＹＧ－１細胞は、表面ＮＫＧ２Ｄを発現するが、ＣＤ１６は発現しない。特定の実施形態において、ＴｒｉＮＫＥＴを介したＭｏｌｍ－１３細胞及びＴＨＰ－１細胞の殺傷は、ＮＫＧ２Ｄを介したＫＨＹＧ－１エフェクター細胞の活性化に依存する。特定の実施形態において、本開示のＴｒｉＮＫＥＴは、ヒトＡＭＬ標的細胞株Ｍｏｌｍ－１３（図１５Ａ）、ＥＯＬ－１（図１６）、及びＴＨＰ－１（図１７Ａ）のＫＨＹＧ－１エフェクター細胞による殺傷を媒介する。

【０３５４】

特定の実施形態において、本開示のＴｒｉＮＫＥＴは、ヒトＡＭＬ細胞Ｍｏｌｍ－１３またはＴＨＰ－１に対する休止期ヒトＮＫ細胞の細胞傷害性を媒介する。図１５Ｂ及び図３８Ａは、本開示のＴｒｉＮＫＥＴが、ヒトＡＭＬ細胞Ｍｏｌｍ－１３の休止期ヒトＮＫ細胞による殺傷を媒介することを示す。休止期ヒトＮＫエフェクター細胞（Ｅ）と標的がん細胞（Ｔ）の比（Ｅ：Ｔ）は、図１５Ｂで１０：１、図３８Ａで５：１であった。Ｅ：Ｔ比は、最大溶解率（％）の差を反映し得る。

【０３５５】

特定の実施形態において、本開示のＴｒｉＮＫＥＴは、ヒトＡＭＬ細胞ＥＯＬ－１の休止期ヒトＮＫ細胞による殺傷を媒介する。図３８Ｂは、ＴｒｉＮＫＥＴが、５：１のＥ：Ｔで、ＥＯＬ－１細胞の休止期ヒトＮＫ細胞による殺傷を媒介することを示す。特定の実施形態において、本開示のＴｒｉＮＫＥＴは、高親和性ＦｃγＲＩを発現するＴＨＰ－１標的細胞の休止期ヒトＮＫ細胞による殺傷を媒介する。図１７Ｂ、図３８Ｃ、及び図３８Ｄは、ＴｒｉＮＫＥＴが、５：１のＥ：Ｔを用いて、ヒトＡＭＬ細胞ＴＨＰ－１の休止期ヒトＮＫ細胞による殺傷を媒介することを示す。

【０３５６】

特定の実施形態において、本開示のＴｒｉＮＫＥＴは、Ｍｏｌｍ－１３標的細胞のヒトＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞による殺傷を媒介する。図４０Ａ～４０Ｂは、ＴｒｉＮＫＥＴが、５０：１のＥ：Ｔで、Ｍｏｌｍ－１３細胞のヒトＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞による殺傷を媒介することを示す。

【０３５７】

本明細書に記載されるＣＤ３３結合部位と競合する抗原結合部位を含むタンパク質

一態様において、本発明は、ＣＤ３３への結合に対して、本明細書に記載されるＣＤ３３結合部位と競合する抗原結合部位を含む、タンパク質を提供する。特定の実施形態において、本発明は、ヒト及びカニクイザルＣＤ３３への結合について、配列番号１のアミノ酸配列を有する抗体重鎖及び配列番号２のアミノ酸配列を有する抗体軽鎖を含む抗体と競合する抗原結合部位を含む、タンパク質を提供する。

【０３５８】

特定の実施形態において、本発明は、ヒト及びカニクイザルＣＤ３３への結合について、配列番号３のアミノ酸配列を有する抗体重鎖及び配列番号４のアミノ酸配列を有する抗体軽鎖を含む抗体と競合する抗原結合部位を含む、タンパク質を提供する。

【０３５９】

特定の実施形態において、本発明は、ヒト及びカニクイザルＣＤ３３への結合について、配列番号５のアミノ酸配列を有する抗体重鎖及び配列番号６のアミノ酸配列を有する抗

体軽鎖を含む抗体と競合する抗原結合部位を含む、タンパク質を提供する。
【０３６０】
特定の実施形態において、本発明は、ヒト及びカニクイザルＣＤ３３への結合について、配列番号７のアミノ酸配列を有する抗体重鎖及び配列番号８のアミノ酸配列を有する抗体軽鎖を含む抗体と競合する抗原結合部位を含む、タンパク質を提供する。
【０３６１】
特定の実施形態において、本発明は、ヒト及びカニクイザルＣＤ３３への結合について、配列番号９のアミノ酸配列を有する抗体重鎖及び配列番号１０のアミノ酸配列を有する抗体軽鎖を含む抗体と競合する抗原結合部位を含む、タンパク質を提供する。
【０３６２】
特定の実施形態において、本発明は、ヒト及びカニクイザルＣＤ３３への結合について、配列番号１１のアミノ酸配列を有する抗体重鎖及び配列番号１２のアミノ酸配列を有する抗体軽鎖を含む抗体と競合する抗原結合部位を含む、タンパク質を提供する。
【０３６３】
特定の実施形態において、本発明は、ヒト及びカニクイザルＣＤ３３への結合について、配列番号１３のアミノ酸配列を有する抗体重鎖及び配列番号１４のアミノ酸配列を有する抗体軽鎖を含む抗体と競合する抗原結合部位を含む、タンパク質を提供する。
【０３６４】
特定の実施形態において、本発明は、ヒト及びカニクイザルＣＤ３３への結合について、配列番号１５のアミノ酸配列を有する抗体重鎖及び配列番号１６のアミノ酸配列を有する抗体軽鎖を含む抗体と競合する抗原結合部位を含む、タンパク質を提供する。
【０３６５】
特定の実施形態において、本発明は、ヒト及びカニクイザルＣＤ３３への結合について、配列番号１７のアミノ酸配列を有する抗体重鎖及び配列番号１８のアミノ酸配列を有する抗体軽鎖を含む抗体と競合する抗原結合部位を含む、タンパク質を提供する。
【０３６６】
特定の実施形態において、本発明は、ヒト及びカニクイザルＣＤ３３への結合について、配列番号１９のアミノ酸配列を有する抗体重鎖及び配列番号２０のアミノ酸配列を有する抗体軽鎖を含む抗体と競合する抗原結合部位を含む、タンパク質を提供する。
【０３６７】
いくつかの実施形態において、ＣＤ３３結合部位と競合するタンパク質の抗原結合部位は、配列番号１のアミノ酸配列に対して少なくとも５０％（例えば、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメインと、配列番号２のアミノ酸配列に対して少なくとも少なくとも５０％（例えば、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメインとを含む。いくつかの実施形態において、ＣＤ３３結合部位と競合するタンパク質の抗原結合部位は、配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも少なくとも５０％（例えば、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメインと、配列番号４のアミノ酸配列に対して少なくとも少なくとも５０％（例えば、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメインとを含む。
【０３６８】
いくつかの実施形態において、ＣＤ３３結合部位と競合するタンパク質の抗原結合部位は、配列番号５のアミノ酸配列に対して少なくとも少なくとも５０％（例えば、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を有する重鎖可変ド

メインと、配列番号６のアミノ酸配列に対して少なくとも少なくとも５０％（例えば、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメインとを含む。

【０３６９】

いくつかの実施形態において、ＣＤ３３結合部位と競合するタンパク質の抗原結合部位は、配列番号７のアミノ酸配列に対して少なくとも少なくとも５０％（例えば、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメインと、配列番号８のアミノ酸配列に対して少なくとも少なくとも５０％（例えば、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメインとを含む。

【０３７０】

いくつかの実施形態において、ＣＤ３３結合部位と競合するタンパク質の抗原結合部位は、配列番号９のアミノ酸配列に対して少なくとも少なくとも５０％（例えば、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメインと、配列番号１０のアミノ酸配列に対して少なくとも少なくとも５０％（例えば、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメインとを含む。

【０３７１】

いくつかの実施形態において、ＣＤ３３結合部位と競合するタンパク質の抗原結合部位は、配列番号１１のアミノ酸配列に対して少なくとも少なくとも５０％（例えば、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメインと、配列番号１２のアミノ酸配列に対して少なくとも少なくとも５０％（例えば、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメインとを含む。

【０３７２】

いくつかの実施形態において、ＣＤ３３結合部位と競合するタンパク質の抗原結合部位は、配列番号１３のアミノ酸配列に対して少なくとも少なくとも５０％（例えば、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメインと、配列番号１４のアミノ酸配列に対して少なくとも少なくとも５０％（例えば、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメインとを含む。

【０３７３】

いくつかの実施形態において、ＣＤ３３結合部位と競合するタンパク質の抗原結合部位は、配列番号１５のアミノ酸配列に対して少なくとも少なくとも５０％（例えば、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメインと、配列番号１６のアミノ酸配列に対して少なくとも少なくとも５０％（例えば、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメインとを含む。

【０３７４】

いくつかの実施形態において、ＣＤ３３結合部位と競合するタンパク質の抗原結合部位は、配列番号１７のアミノ酸配列に対して少なくとも少なくとも５０％（例えば、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメインと、配列番号１８のアミノ酸配列に対して少なくとも少なくとも５０％（例えば、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメインとを含む。

【０３７５】

いくつかの実施形態において、ＣＤ３３結合部位と競合するタンパク質の抗原結合部位は、配列番号１９のアミノ酸配列に対して少なくとも少なくとも５０％（例えば、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメインと、配列番号２０のアミノ酸配列に対して少なくとも少なくとも５０％（例えば、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメインとを含む。

【０３７６】

特定の実施形態において、本発明は、ヒト及びカニクイザルＣＤ３３への結合について、腫瘍関連抗原に結合する抗原結合部位を含む抗体と競合する抗原結合部位を含む、タンパク質を提供する。

【０３７７】

特定の実施形態において、本発明は、ヒト及びカニクイザルＣＤ３３への結合について、ＣＤ１６に結合することが可能な抗体定常領域またはその一部分を含む抗体と競合する抗原結合部位を含む、タンパク質を提供する。

【０３７８】

ＣＡＲ　Ｔ細胞、ＣＤ３３／ＣＤ３指向性二重特異性Ｔ細胞エンゲージャー、免疫サイトカイン、抗体－薬物コンジュゲート、及びイムノトキシン

本開示の別の態様は、本明細書で開示されるＣＤ３３に結合する抗原結合部位を含む、分子または複合体を提供する。例示的な分子または複合体としては、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）、Ｔ細胞エンゲージャー（例えば、ＣＤ３３／ＣＤ３指向性二重特異性Ｔ細胞エンゲージャー）、免疫サイトカイン、抗体－薬物コンジュゲート、及びイムノトキシンが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３７９】

本明細書で開示されるＣＤ３３に結合する任意の抗原結合部位を使用することができ、これには、セクションＩ．抗原結合部位で開示されるＣＤ３３に結合する抗原結合部位が含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、ＣＤ３３に結合する抗原結合部位のアミノ酸配列（複数可）は、表１に記載される。特定の実施形態において、ＣＤ３３に結合する抗原結合部位は、ｓｃＦｖである。特定の実施形態において、ｓｃＦｖは、配列番号１８８、配列番号１９８、配列番号２０６、配列番号２０７、配列番号２０８、配列番号２０９、配列番号２１０、配列番号２１１、配列番号２１２、配列番号２１３、配列番号２１４、配列番号２１５、配列番号２１６、配列番号２１７、配列番号２１８、配列番号２１９、配列番号２２０、配列番号２２１、配列番号２２２、配列番号２２３、配列番号４４７、配列番号４４８、配列番号４４９、配列番号４５０、配列番号４５１、配列番号４５２、配列番号４５３、配列番号４５４、配列番号４５５、配列番号４５６、配列番号４５７、配列番号４５８、配列番号４５９、配列番号４６０、配列番号４６１、配列番号４６２、配列番号４６３、配列番号４６４、配列番号４６５、配列番号４６６、配列番号４６７、配列番号４６８、配列番号４６９、配列番号４７０、配列番号４７１、配列番号４７２、配列番号４７３、配列番号４７４、配列番号４７５、配列番号４７６、配列番号４７７、配列番号４７８、配列番号４７９、配列番号４８０、配列番号４８

１、配列番号４８２、配列番号４８３、及び配列番号４８４から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態において、ｓｃＦｖは、配列番号１８８、配列番号１９８、配列番号２０６、配列番号２０７、配列番号２０８、配列番号２０９、配列番号２１０、配列番号２１１、配列番号２１２、配列番号２１３、配列番号２１４、配列番号２１５、配列番号２１６、配列番号２１７、配列番号２１８、配列番号２１９、配列番号２２０、配列番号２２１、配列番号２２２、配列番号２２３、配列番号４４７、配列番号４４８、配列番号４４９、配列番号４５０、配列番号４５１、配列番号４５２、配列番号４５３、配列番号４５４、配列番号４５５、配列番号４５６、配列番号４５７、配列番号４５８、配列番号４５９、配列番号４６０、配列番号４６１、配列番号４６２、配列番号４６３、配列番号４６４、配列番号４６５、配列番号４６６、配列番号４６７、配列番号４６８、配列番号４６９、配列番号４７０、配列番号４７１、配列番号４７２、配列番号４７３、配列番号４７４、配列番号４７５、配列番号４７６、配列番号４７７、配列番号４７８、配列番号４７９、配列番号４８０、配列番号４８１、配列番号４８２、配列番号４８３、及び配列番号４８４から選択されるアミノ酸配列を含む。

【０３８０】

特定の実施形態において、ＣＤ３３に結合する抗原結合部位は、配列番号１８１、４６、及び１８２のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号４８、４９、及び５０のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変ドメインとを含む。特定の実施形態において、抗原結合部位は、配列番号９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号１０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインとを含む。特定の実施形態において、抗原結合部位は、配列番号１８８に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、ｓｃＦｖを含む。

【０３８１】

このサブセクションにおける前述の態様のいずれか１つの他の実施形態において、ＣＤ３３に結合する抗原結合部位は、配列番号１８３、３４、及び１８４のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号３６、１８５、及び３８のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変ドメインとを含む。特定の実施形態において、抗原結合部位は、配列番号５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインとを含む。特定の実施形態において、抗原結合部位は、配列番号１９８に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む、ｓｃＦｖを含む。

【０３８２】

キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）

特定の実施形態において、本開示は、本明細書で開示されるＣＤ３３に結合する抗原結合部位（例えば、表１参照）を含むＣＤ３３標的化ＣＡＲを提供する。ＣＤ３３標的化ＣＡＲは、ＦａｂフラグメントまたはｓｃＦｖを含み得る。

【０３８３】

「キメラ抗原受容体」または代替的に「ＣＡＲ」という用語は、少なくとも、細胞外抗原結合ドメインと、膜貫通ドメインと、刺激分子に由来する機能性シグナル伝達ドメイン（本明細書中、「一次シグナル伝達ドメイン」とも呼ばれる）を含む細胞内シグナル伝達ドメインとを含む、組み換えポリペプチドコンストラクトを指す。

【０３８４】

したがって、特定の実施形態において、ＣＡＲは、本明細書で開示されるＣＤ３３に結合する細胞外抗原結合部位と、膜貫通ドメインと、一次シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインとを含む。特定の実施形態において、ＣＡＲは、少なくとも１つの共刺激分子に由来する１つ以上の機能性シグナル伝達ドメイン（「共刺激シグナル伝達ドメイン」とも呼ばれる）を更に含む。

【０３８５】

一実施形態において、ＣＡＲは、細胞外抗原結合ドメインとして表１に列挙される重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含むＣＤ３３結合ドメイン（例えば、ＣＤ３３結合ｓｃＦｖドメイン）と、膜貫通ドメインと、一次シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインとを含む、キメラ融合タンパク質を含む。一実施形態において、ＣＡＲは、細胞外抗原結合ドメインとして表１に列挙される重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含むＣＤ３３結合ドメイン（例えば、ＣＤ３３結合ｓｃＦｖドメイン）と、膜貫通ドメインと、共刺激シグナル伝達ドメイン及び一次シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインとを含む、キメラ融合タンパク質を含む。一態様において、ＣＡＲは、細胞外抗原結合ドメインとして表１に列挙される重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含むＣＤ３３結合ドメイン（例えば、ＣＤ３３結合ｓｃＦｖドメイン）と、膜貫通ドメインと、２つの共刺激シグナル伝達ドメイン及び一次シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインとを含む、キメラ融合タンパク質を含む。一実施形態において、ＣＡＲは、細胞外抗原結合ドメインとして表１に列挙される重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含むＣＤ３３結合ドメインと、膜貫通ドメインと、少なくとも２つの共刺激シグナル伝達ドメイン及び一次シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインとを含む、キメラ融合タンパク質を含む。

【０３８６】

膜貫通ドメインに関して、種々の実施形態において、ＣＡＲは、ＣＡＲの細胞外ドメインに融合される膜貫通ドメインを含むように設計される。一実施形態において、膜貫通ドメインは、ＣＡＲ中のドメインのうちの１つと自然に会合するものである。いくつかの場合において、膜貫通ドメインは、受容体複合体の他のメンバーとの相互作用を最小限に抑えるために、かかるドメインが同一または異なる表面膜タンパク質の膜貫通ドメインに結合しないように、選択されるか、またはアミノ酸置換によって修飾され得る。別の実施形態において、膜貫通ドメインは、ＣＡＲ　Ｔ細胞表面上の別のＣＡＲとホモ二量体化することが可能である。別の実施形態において、膜貫通ドメインのアミノ酸配列は、同じＣＡＲ　Ｔ細胞に存在する天然結合パートナーの結合ドメインとの相互作用を最小限に抑えるように、修飾または置換され得る。

【０３８７】

膜貫通ドメインは、任意の天然の膜結合タンパク質または膜貫通タンパク質に由来し得る。一実施形態において、膜貫通領域は、ＣＡＲが標的に結合しているときは常に、細胞内ドメイン（複数可）へのシグナル伝達が可能である。いくつかの実施形態において、膜貫通ドメインは、ＴＣＲ　α鎖、ＴＣＲ　β鎖、ＴＣＲ　ζ鎖、ＣＤ２８、ＣＤ３ε、ＣＤ４５、ＣＤ４、ＣＤ５、ＣＤ８、ＣＤ９、ＣＤ１６、ＣＤ２２、ＣＤ３３、ＣＤ３７、ＣＤ６４、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１３４、ＣＤ１３７、及びＣＤ１５４からなる群から選択される１つ以上のタンパク質の膜貫通領域（複数可）を含む。いくつかの実施形態において、膜貫通ドメインは、ＫＩＲＤＳ２、ＯＸ４０、ＣＤ２、ＣＤ２７、ＬＦＡ－１（ＣＤ１１ａ、ＣＤ１８）、ＩＣＯＳ（ＣＤ２７８）、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、ＧＩＴＲ、ＣＤ４０、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ（ＬＩＧＨＴＲ）、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０（ＫＬＲＦ１）、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４６、ＣＤ１６０、ＣＤ１９、ＩＬ２Ｒβ

、ＩＬ２Ｒγ、ＩＬ７Ｒα、ＩＴＧＡ１、ＶＬＡ１、ＣＤ４９ａ、ＩＴＧＡ４、ＩＡ４、ＣＤ４９Ｄ、ＩＴＧＡ６、ＶＬＡ－６、ＣＤ４９ｆ、ＩＴＧＡＤ、ＣＤ１１ｄ、ＩＴＧＡＥ、ＣＤ１０３、ＩＴＧＡＬ、ＣＤ１１ａ、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＡＭ、ＣＤ１１ｂ、ＩＴＧＡＸ、ＣＤ１１ｃ、ＩＴＧＢ１、ＣＤ２９、ＩＴＧＢ２、ＣＤ１８、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＢ７、ＴＮＦＲ２、ＤＮＡＭ１（ＣＤ２２６）、ＳＬＡＭＦ４（ＣＤ２４４、２Ｂ４）、ＣＤ８４、ＣＤ９６（Ｔａｃｔｉｌｅ）、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＲＴＡＭ、Ｌｙ９（ＣＤ２２９）、ＣＤ１６０（ＢＹ５５）、ＰＳＧＬ１、ＣＤ１００（ＳＥＭＡ４Ｄ）、ＳＬＡＭＦ６（ＮＴＢ－Ａ、Ｌｙ１０８）、ＳＬＡＭ（ＳＬＡＭＦ１、ＣＤ１５０、ＩＰＯ－３）、ＢＬＡＭＥ（ＳＬＡＭＦ８）、ＳＥＬＰＬＧ（ＣＤ１６２）、ＬＴＢＲ、ＰＡＧ／Ｃｂｐ、ＮＫＧ２Ｄ、及びＮＫＧ２Ｃからなる群から選択される１つ以上のタンパク質の膜貫通領域（複数可）を含む。

【０３８８】

細胞外ＣＤ３３結合ドメイン（例えば、ＣＤ３３結合ｓｃＦｖドメイン）ドメインは、ヒンジ領域によって、膜貫通ドメインに接続され得る。様々なヒンジを採用することができ、これらには、ヒトＩｇ（免疫グロブリン）ヒンジ（例えば、ＩｇＧ４ヒンジ、ＩｇＤヒンジ）、Ｇｌｙ－Ｓｅｒリンカー、$(G_4S)_4$リンカー、ＫＩＲ２ＤＳ２ヒンジ、及びＣＤ８αヒンジが含まれるが、これらに限定されない。

【０３８９】

本明細書で開示されるＣＡＲの細胞内シグナル伝達ドメインは、ＣＡＲが配置された免疫細胞の特殊な機能（例えば、Ｔ細胞の細胞溶解活性またはヘルパー活性、サイトカインの分泌を含む）のうちの少なくとも１つの活性化に関与する。したがって、本明細書で使用されるとき、「細胞内シグナル伝達ドメイン」という用語は、エフェクター機能シグナルを伝達し、細胞に特殊な機能を行うように指示するタンパク質の部分を指す。通常、細胞内シグナル伝達ドメイン全体が採用され得るが、多くの場合、全鎖を使用する必要はない。細胞内シグナル伝達ドメインが短縮された部分で使用される限りにおいて、そのような短縮された部分は、エフェクター機能シグナルを伝達するのであれば、インタクトな鎖の代わりに使用することができる。したがって、細胞内シグナル伝達ドメインという用語は、エフェクター機能シグナルを伝達するのに十分な細胞内シグナル伝達ドメインの任意の短縮された部分を含むことを意味する。

【０３９０】

ＣＡＲの細胞内シグナル伝達ドメインは、一次シグナル伝達ドメイン（すなわち、刺激分子に由来する機能性シグナル伝達ドメイン）及び１つ以上の共刺激シグナル伝達ドメイン（すなわち、少なくとも１つの共刺激分子に由来する機能性シグナル伝達ドメイン）を含む。

【０３９１】

本明細書で使用されるとき、「刺激分子」という用語は、免疫細胞、例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞、またはＢ細胞によって発現される分子を指し、免疫細胞シグナル伝達経路の少なくともいくつかの側面に対して刺激を与えるように、免疫細胞の活性化を制御する細胞質シグナル伝達配列（複数可）を提供する。一実施形態において、シグナルは、例えば、ペプチドを担持したＭＨＣ分子とＴＣＲ／ＣＤ３複合体との結合によって開始され、限定するものではないが、増殖、活性化、分化などを含むＴ細胞応答の媒介につながる、一次シグナルである。

【０３９２】

刺激を与えるように作用する一次シグナル伝達ドメインは、免疫受容体チロシン活性化モチーフまたはＩＴＡＭとして知られるシグナル伝達モチーフを含有し得る。本開示において特に有用な細胞質シグナル伝達配列を含有するＩＴＡＭの例としては、ＣＤ３ゼータ、共通ＦｃＲガンマ（ＦＣＥＲ１Ｇ）、ＦｃガンマＲＩＩａ、ＦｃＲベータ（ＦｃイプシロンＲ１ｂ）、ＣＤ３ガンマ、ＣＤ３デルタ、ＣＤ３イプシロン、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＤＡＰ１０、及びＤＡＰ１２に由来するものが挙げられる。一実施形態において、本明細書で開示される任意の１つ以上のＣＡＲ中の一次シグナル伝達ドメインは、ＣＤ３－

ゼータに由来する細胞質シグナル伝達配列を含む。
【０３９３】
いくつかの実施形態において、一次シグナル伝達ドメインは、ＴＣＲゼータ、ＦｃＲガンマ、ＦｃＲベータ、ＣＤ３ガンマ、ＣＤ３デルタ、ＣＤ３イプシロン、ＣＤ５、ＣＤ２２、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ６６ｄ、４－１ＢＢ、及び／またはＣＤ３－ゼータの機能性シグナル伝達ドメインである。一実施形態において、細胞内シグナル伝達ドメインは、ＣＤ３ゼータ、共通ＦｃＲガンマ（ＦＣＥＲ１Ｇ）、ＦｃガンマＲＩＩａ、ＦｃＲベータ（ＦｃイプシロンＲ１ｂ）、ＣＤ３ガンマ、ＣＤ３デルタ、ＣＤ３イプシロン、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＤＡＰ１０、及び／またはＤＡＰ１２の機能性シグナル伝達ドメインを含む。具体的な実施形態において、一次シグナル伝達ドメインは、Ｔ細胞受容体複合体と会合するゼータ鎖の機能性シグナル伝達ドメインである。
【０３９４】
本明細書で使用されるとき、「共刺激分子」という用語は、共刺激リガンドと特異的に結合し、これにより、限定するものではないが、増殖などのＴ細胞による共刺激応答を媒介する、Ｔ細胞上の同族結合パートナーを指す。共刺激分子は、抗原受容体またはそのリガンド以外の細胞表面分子であり、抗原に対するリンパ球の効率的な応答に必要である。そのような分子の例には、ＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、ＯＸ４０、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＰＤ－１、ＩＣＯＳ、リンパ球機能関連抗原－１（ＬＦＡ－１、ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８）、ＣＤ２、ＣＤ７、ＣＤ２５８（ＬＩＧＨＴ）、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３、及びＣＤ８３と特異的に結合するリガンドなどが挙げられる。そのような共刺激分子の更なる例としては、ＣＤ５、ＩＣＡＭ－１、ＧＩＴＲ、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ（ＬＩＧＨＴＲ）、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０（ＫＬＲＦ１）、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４６、ＣＤ１６０、ＣＤ１９、ＣＤ４、ＣＤ８アルファ、ＣＤ８ベータ、ＩＬ２Ｒベータ、ＩＬ２Ｒガンマ、ＩＬ７Ｒアルファ、ＩＴＧＡ４、ＶＬＡ１、ＣＤ４９ａ、ＩＴＧＡ４、ＩＡ４、ＣＤ４９Ｄ、ＩＴＧＡ６、ＶＬＡ－６、ＣＤ４９ｆ、ＩＴＧＡＤ、ＣＤ１１ｄ、ＩＴＧＡＥ、ＣＤ１０３、ＩＴＧＡＬ、ＣＤ１１ａ、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＡＭ、ＣＤ１１ｂ、ＩＴＧＡＸ、ＣＤ１１ｃ、ＩＴＧＢ１、ＣＤ２９、ＩＴＧＢ２、ＣＤ１８、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＢ７、ＮＫＧ２Ｄ、ＮＫＧ２Ｃ、ＴＮＦＲ２、ＴＲＡＮＣＥ／ＲＡＮＫＬ、ＤＮＡＭ１（ＣＤ２２６）、ＳＬＡＭＦ４（ＣＤ２４４、２Ｂ４）、ＣＤ８４、ＣＤ９６（Ｔａｃｔｉｌｅ）、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＲＴＡＭ、Ｌｙ９（ＣＤ２２９）、ＣＤ１６０（ＢＹ５５）、ＰＳＧＬ１、ＣＤ１００（ＳＥＭＡ４Ｄ）、ＣＤ６９、ＳＬＡＭＦ６（ＮＴＢ－Ａ、Ｌｙ１０８）、ＳＬＡＭ（ＳＬＡＭＦ１、ＣＤ１５０、ＩＰＯ－３）、ＢＬＡＭＥ（ＳＬＡＭＦ８）、ＳＥＬＰＬＧ（ＣＤ１６２）、ＬＴＢＲ、ＬＡＴ、ＧＡＤＳ、ＳＬＰ－７６、ＰＡＧ／Ｃｂｐ、及びＣＤ８３と特異的に結合するリガンドが挙げられる。いくつかの実施形態において、ＣＡＲの共刺激シグナル伝達ドメインは、本明細書に記載される共刺激分子、例えば、ＯＸ４０、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＰＤ－１、ＣＤ２、ＣＤ７、ＣＤ２５８、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３、ＣＤ８３に結合するリガンド、ＩＣＡＭ－１、ＬＦＡ－１（ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８）、ＩＣＯＳ及び４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、またはこれらの任意の組み合わせの機能性シグナル伝達ドメインである。
【０３９５】
本明細書で使用されるとき、「シグナル伝達ドメイン」という用語は、第２のメッセンジャーを生成するか、またはかかるメッセンジャーに応答することによってエフェクターとして機能することによって、定義されたシグナル伝達経路を介して細胞活性を制御するように、細胞内で情報を伝達することによって作用する、タンパク質の機能性部分を指す。
【０３９６】
本明細書で開示されるＣＡＲの細胞質シグナル伝達部分内の細胞質シグナル伝達配列は、ランダムな順序または特定の順序で互いに連結され得る。任意選択により、例えば、２～１０アミノ酸長の短いオリゴペプチドまたはポリペプチドリンカーが連結を形成し得る。
【０３９７】

本開示の別の態様は、本明細書で開示されるＣＤ３３標的化ＣＡＲをコードする核酸を提供する。核酸は、当該核酸を細胞に導入することによって、エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞）でＣＡＲを発現させるのに有用である。

【０３９８】

ＣＡＲの細胞外部分をコードする例示的な核酸配列は、例えば、配列番号２４６～２６５として本明細書で開示される。核酸配列の等価物または改善されたバリアントを作製するために、例えば、コドンの１つ以上をコドン縮重表に従って変更することによって、配列に変更を加えてもよい。ＤＮＡコドン縮重表を表１０に記載する。

【表１０】

表１０．アミノ酸コドン

アミノ酸	１文字記号	３文字記号	コドン
アラニン	Ａ	Ａｌａ	ＧＣ　ＧＣＣ　ＧＣＧ　ＧＣＵ Ａ
システイン	Ｃ	Ｃｙｓ	ＵＧ　ＵＧＵ Ｃ
アスパラギン酸	Ｄ	Ａｓｐ	ＧＡ　ＧＡＵ Ｃ
グルタミン酸	Ｅ	Ｇｌｕ	ＧＡ　ＧＡＧ Ａ
フェニルアラニン	Ｆ	Ｐｈｅ	ＵＵ　ＵＵＵ Ｃ
グリシン	Ｇ	Ｇｌｙ	ＧＧ　ＧＧＣ　ＧＧＧ　ＧＧＵ Ａ
ヒスチジン	Ｈ	Ｈｉｓ	ＣＡ　ＣＡＵ

			C
イソロイシン	I	Ｉｓｏ	ＡＵ　ＡＵＣ　ＡＵＡ
リシン	K	Ｌｙｓ	ＡＡ　ＡＡＧ　ＡＡＡ
ロイシン	L	Ｌｅｕ	ＵＵ　ＵＵＧ　ＣＵＡ　ＣＵＣ　ＣＵＧ　ＣＵＡ　ＣＵＵ
メチオニン	M	Ｍｅｔ	ＡＵＧ
アスパラギン	N	Ａｓｎ	ＡＡ　ＡＡＵ　ＡＡＣ
プロリン	P	Ｐｒｏ	ＣＣ　ＣＣＣ　ＣＣＧ　ＣＣＵ　ＣＣＡ
グルタミン	Q	Ｇｌｎ	ＣＡ　ＣＡＧ　ＣＡＡ
アルギニン	R	Ａｒｇ	ＡＧ　ＡＧＧ　ＣＧＡ　ＣＧＣ　ＣＧＧ　ＣＧＡ　ＣＧＵ
セリン	S	Ｓｅｒ	ＡＧ　ＡＧＵ　ＵＣＡ　ＵＣＣ　ＵＣＧ　ＵＣＣ　ＵＣＵ
トレオニン	T	Ｔｈｒ	ＡＣ　ＡＣＣ　ＡＣＧ　ＡＣＵ　ＡＡ
バリン	V	Ｖａｌ	ＧＵ　ＧＵＣ　ＧＵＧ　ＧＵＵ　ＧＡ
トリプトファン	W	Ｔｒｐ	ＵＧ　ＵＧＧ
チロシン	Y	Ｔｙｒ	ＵＡ　ＵＡＵ　ＵＡＣ

【０３９９】

特定の実施形態において、核酸は、ＤＮＡ分子（例えば、ｃＤＮＡ分子）である。特定の実施形態において、核酸は、ＣＡＲコード配列に作動可能に連結される発現制御配列（例えば、プロモーター及び／またはエンハンサー）を更に含む。特定の実施形態において、本開示は、核酸を含むベクターを提供する。ベクターは、ウイルスベクター（例えば、ＡＡＶベクター、レンチウイルスベクター、またはアデノウイルスベクター）または非ウイルスベクター（例えば、プラスミド）であり得る。

【０４００】

特定の実施形態において、核酸は、ＲＮＡ分子（例えば、ｍＲＮＡ分子）である。トランスフェクションに使用されるｍＲＮＡを生成するための方法は、特別に設計されたプライマーを用いた鋳型のｉｎ　ｖｉｔｒｏ転写と、それに続く、ポリＡ付加により、３’及び５’非翻訳配列、５’キャップ及び／または配列内リボソーム進入部位（ＩＲＥＳ）、発現される核酸、ならびに典型的に５０～２０００塩基長のポリＡテールを含有するＲＮＡコンストラクトをもたらすことを伴い得る。ＲＮＡ分子は、例えば、米国特許第８，２７８，０３６号；同第８，８８３，５０６号、及び同第８，７１６，４６５号に開示されてい

るように、翻訳効率及び／または安定性を高めるために更に改変され得る。このようにして生産されたＲＮＡ分子は、異なる種類の細胞に効率的にトランスフェクトすることができる。

【０４０１】

一実施形態において、核酸は、ＣＡＲのアミノ末端にシグナルペプチドを含むアミノ酸配列をコードする。そのようなシグナルペプチドは、エフェクター細胞で発現されると、ＣＡＲの細胞表面局在化を促進し得、細胞プロセシング中にＣＡＲから切断される。一実施形態において、核酸は、細胞外ＣＤ３３結合ドメイン（例えば、ＣＤ３３結合ｓｃＦｖドメイン）のＮ末端にシグナルペプチドを含むアミノ酸配列をコードする。

【０４０２】

ＲＮＡまたはＤＮＡは、多数の異なる方法のいずれかを使用して、例えば、エレクトロポレーション、リポフェクションを使用したカチオン性リポソーム媒介トランスフェクション、ポリマーカプセル化、ペプチド媒介トランスフェクション、または「遺伝子銃」などのバイオリスティック微粒子銃デリバリーシステム（例えば、Ｎｉｓｈｉｋａｗａ，ｅｔ ａｌ．Ｈｕｍ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ．，１２（８）：８６１－７０（２００１）参照）を含むが、これらに限定されない、商業的に利用可能な方法を使用して、標的細胞に導入することができる。

【０４０３】

本開示の別の態様は、ＣＤ３３標的化ＣＡＲを発現する免疫エフェクター細胞を提供する。ＣＤ３３標的化ＣＡＲをコードする核酸を含む免疫エフェクター細胞もまた提供される。免疫エフェクター細胞には、Ｔ細胞及びＮＫ細胞が含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、Ｔ細胞は、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞、ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞、及びＮＫＴ細胞から選択される。Ｔ細胞またはＮＫ細胞は、初代細胞または細胞株であり得る。

【０４０４】

免疫エフェクター細胞は、末梢血単核細胞、骨髄、リンパ節組織、臍帯血、胸腺組織、感染部位からの組織、腹水、胸水、脾臓組織、及び腫瘍を含む、多数の供給源から、当該技術分野において知られている方法によって、得ることができる。免疫エフェクター細胞はまた、多能性細胞（ｐｌｕｒｉｐｏｔｅｎｔ／ｍｕｌｔｉｐｏｔｅｎｔ）（例えば、造血幹細胞）からｉｎ ｖｉｔｒｏで分化させることができる。いくつかの実施形態において、本開示は、ＣＤ３３標的化ＣＡＲを発現するか、または本明細書で開示される核酸を含む、多能性細胞（例えば、造血幹細胞）を提供する。

【０４０５】

特定の実施形態において、免疫エフェクター細胞は、単離及び／または精製される。例えば、制御性Ｔ細胞は、ＣＤ２５結合リガンドを使用して、Ｔ細胞集団から取り出すことができる。チェックポイントタンパク質（例えば、ＰＤ－１、ＬＡＧ－３、またはＴＩＭ－３）を発現するエフェクター細胞は、類似の方法によって取り出すことができる。特定の実施形態において、エフェクター細胞は、ポジティブ選択ステップによって単離される。例えば、Ｔ細胞の集団は、抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８結合ビーズを用いたインキュベーションによって単離することができる。ＩＦＮ－７、ＴＮＦ－α、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＬ－１０、ＩＬ－１３、グランザイムＢ、及びパーフォリンなどの他の細胞表面マーカーもポジティブ選択に使用することができる。

【０４０６】

免疫エフェクター細胞は、例えば、米国特許第６，３５２，６９４号、同第６，５３４，０５５号、同第６，９０５，６８０号、同第６，６９２，９６４号、同第５，８５８，３５８号、同第６，８８７，４６６号、同第６，９０５，６８１号、同第７，１４４，５７５号、同第７，０６７，３１８号、同第７，１７２，８６９号、同第７，２３２，５６６号、同第７，１７５，８４３号、同第５，８８３，２２３号、同第６，９０５，８７４号、同第６，７９７，５１４号、同第６，８６７，０４１号ならびに米国特許出願公開第２００６／０１２１００５号及び同第２０１６／０３４０４０６号に記載されるような当該技術分野において知られている方法を概ね使用して、活性化及び拡大することができる

。例えば、特定の実施形態において、Ｔ細胞は、Ｔ細胞の増殖を刺激するのに適切な条件下で、抗ＣＤ３抗体及び抗ＣＤ２８抗体を接触させることによって、拡大及び／または活性化することができる。細胞は、数時間（例えば、約２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、１８、２１時間）～約１４日（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３または１４日）の間、培養中で拡大され得る。一実施形態において、細胞は、４～９日間かけて拡大される。長期間の細胞培養（例えば、６０日間以上の培養）には、複数の刺激サイクルが望ましい場合がある。特定の実施形態において、細胞培養物は、血清（例えば、ウシ胎児血清またはヒト血清）、インターロイキン－２（ＩＬ－２）、インスリン、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－４、ＩＬ－７、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＴＧＦβ、ＴＮＦ－α、またはこれらの組み合わせを含む。当業者に知られている細胞成長のための他の添加物、例えば、界面活性剤、プラスマネート、ならびにＮ－アセチル－システイン及び２－メルカプトエタノールなどの還元剤もまた細胞培養中に含めることができる。特定の実施形態において、本開示の免疫エフェクター細胞は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ拡大から得られる細胞である。

【０４０７】

ＣＤ３３標的化ＣＡＲ（例えば、制御性ＣＡＲ）、ＣＡＲをコードする核酸、及びＣＡＲを発現するエフェクター細胞または核酸を含むエフェクター細胞の更なる実施形態は、米国特許第７，４４６，１９０号及び同第９，１８１，５２７号、米国特許出願公開第２０１６／０３４０４０６号及び同第２０１７／００４９８１９号、ならびに国際特許出願公開第ＷＯ２０１８／１４０７２５号に記載されている。

【０４０８】

ＣＤ３３／ＣＤ３指向性二重特異性Ｔ細胞エンゲージャー

特定の実施形態において、本開示は、本明細書で開示されるＣＤ３３に結合する抗原結合部位を含む、ＣＤ３３／ＣＤ３指向性二重特異性Ｔ細胞エンゲージャーを提供する。特定の実施形態において、ＣＤ３３／ＣＤ３指向性二重特異性Ｔ細胞エンゲージャーは、配列番号１８７に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態において、ＣＤ３３／ＣＤ３指向性二重特異性Ｔ細胞エンゲージャーは、配列番号１９７に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む。

【０４０９】

特定の実施形態において、ＣＤ３３／ＣＤ３指向性二重特異性Ｔ細胞エンゲージャーは、ＣＤ３に結合する抗原結合部位を更に含む。ＣＤ３に結合する例示的な抗原結合部位は、国際特許出願公開第ＷＯ２０１４／０５１４３３号及び同第ＷＯ２０１７／０９７７２３号に開示されている。

【０４１０】

本開示の別の態様は、ＣＤ３３／ＣＤ３指向性二重特異性Ｔ細胞エンゲージャーの少なくとも１つのポリペプチドをコードする核酸を提供し、ポリペプチドは、ＣＤ３３に結合する抗原結合部位を含む。特定の実施形態において、核酸は、シグナルペプチドをコードするヌクレオチド配列を更に含み、このシグナルペプチドは、発現された場合、ＣＤ３３／ＣＤ３指向性二重特異性Ｔ細胞エンゲージャーのポリペプチドのうちの１つ以上のＮ末端にある。また、核酸を含むベクター（例えば、ウイルスベクター）、核酸またはベクターを含む生産細胞、及びＣＤ３３／ＣＤ３指向性二重特異性Ｔ細胞エンゲージャーを発現する生産細胞も提供される。

【０４１１】

免疫サイトカイン

特定の実施形態において、本開示は、本明細書で開示されるＣＤ３３に結合する抗原結合部位と、サイトカインとを含む、免疫サイトカインを提供する。当該技術分野において知られている任意のサイトカイン（例えば、炎症促進性サイトカイン）を使用することが

できる、これらには、限定するものではないが、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＴＮＦ、ＩＦＮα、ＩＦＮγ、及びＧＭ－ＣＳＦが含まれる。より例示的なサイトカインは、米国特許第９，５６７，３９９号に開示されている。特定の実施形態において、抗原結合部位は、化学結合（例えば、共有結合的または非共有結合的化学結合）によって、サイトカインに接続される。特定の実施形態において、抗原結合部位は、ポリペプチドの融合によって、サイトカインに接続される。免疫サイトカインは、ＣＤ３３に結合する抗原結合部位に接続されたＦｃドメインを更に含み得る。特定の実施形態において、免疫サイトカインは、配列番号１８７に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態において、免疫サイトカインは、配列番号１９７に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態において、サイトカインは、直接的にまたはリンカーを介して、Ｆｃドメインに接続される。

【０４１２】

本開示の別の態様は、免疫サイトカインの少なくとも１つのポリペプチドをコードする核酸を提供し、ポリペプチドは、ＣＤ３３に結合する抗原結合部位を含む。特定の実施形態において、核酸は、シグナルペプチドをコードするヌクレオチド配列を更に含み、このシグナルペプチドは、発現された場合、免疫サイトカインのポリペプチドのうちの１つ以上のＮ末端にある。また、核酸を含むベクター（例えば、ウイルスベクター）、核酸またはベクターを含む生産細胞、及び免疫サイトカインを発現する生産細胞も提供される。

【０４１３】

抗体－薬物コンジュゲート

特定の実施形態において、本開示は、本明細書で開示されるＣＤ３３に結合する抗原結合部位と、細胞傷害性薬物部分とを含む、抗体－薬物コンジュゲートを提供する。例示的な細胞傷害性薬物部分は、国際特許出願公開第ＷＯ２０１４／１６０１６０号及び同第ＷＯ２０１５／１４３３８２号に開示されている。特定の実施形態において、細胞傷害性薬物部分は、アウリスタチン、Ｎ－アセチル－カリケアミシンγ、メイタンシノイド、ピロロベンゾジアゼピン、及びＳＮ－３８から選択される。抗原結合部位は、化学結合（例えば、共有結合的または非共有結合的化学結合）によって、細胞傷害性薬物部分に接続され得る。特定の実施形態において、抗体－薬物コンジュゲートは、ＣＤ３３に結合する抗原結合部位に接続されたＦｃドメインを更に含む。特定の実施形態において、抗体－薬物コンジュゲートは、配列番号１８７に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態において、抗体－薬物コンジュゲートは、配列番号１９７に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態において、細胞傷害性薬物部分は、直接的にまたはリンカーを介して、Ｆｃドメインに接続される。

【０４１４】

イムノトキシン

特定の実施形態において、本開示は、本明細書で開示されるＣＤ３３に結合する抗原結合部位と、細胞傷害性ペプチド部分とを含む、イムノトキシンを提供する。当該技術分野において知られている任意の細胞傷害性ペプチド部分を使用することができ、これらには、限定するものではないが、リシン、ジフテリア毒素、及びシュードモナス外毒素Ａが含まれる。より例示的な細胞傷害性ペプチドは、国際特許出願公開第ＷＯ２０１２／１５４５３０号及び同第ＷＯ２０１４／１６４６８０号に開示されている。特定の実施形態において、細胞傷害性ペプチド部分は、化学結合（例えば、共有結合的または非共有結合的化学結合）によって、タンパク質に接続される。特定の実施形態において、細胞傷害性ペプチド部分は、ポリペプチドの融合によって、タンパク質に接続される。イムノトキシンは

、ＣＤ３３に結合する抗原結合部位に接続されたＦｃドメインを更に含み得る。特定の実施形態において、イムノトキシンは、配列番号１８７に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態において、イムノトキシンは、配列番号１９７に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態において、細胞傷害性ペプチド部分は、直接的にまたはリンカーを介して、Ｆｃドメインに接続される。

【０４１５】

本開示の別の態様は、イムノトキシンの少なくとも１つのポリペプチドをコードする核酸を提供し、ポリペプチドは、ＣＤ３３に結合する抗原結合部位を含む。特定の実施形態において、核酸は、シグナルペプチドをコードするヌクレオチド配列を更に含み、このシグナルペプチドは、発現された場合、イムノトキシンのポリペプチドのうちの１つ以上のＮ末端にある。また、核酸を含むベクター（例えば、ウイルスベクター）、核酸またはベクターを含む生産細胞、及びイムノトキシンを発現する生産細胞も提供される。

【０４１６】

ＩＩＩ．治療用組成物及びその使用

本発明は、本明細書に記載される多重特異性結合タンパク質及び／または本明細書に記載される医薬組成物を使用して、がんを治療するための方法を提供する。方法は、それを必要とする患者に、本明細書に記載される多重特異性結合タンパク質の治療上有効な量を投与することによって、ＣＤ３３を発現する種々のがんを治療するために使用され得る。

【０４１７】

治療法は、治療されるがんに応じて、特徴づけることができる。例えば、特定の実施形態において、がんは、ＡＭＬ、骨髄異形成症候群、慢性骨髄単球性白血病、慢性骨髄性白血病の骨髄急性転化、及びＡＬＬである。

【０４１８】

例えば、特定の実施形態において、がんは、固形腫瘍である。特定の他の実施形態において、がんは、脳癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、大腸癌、子宮内膜癌、食道癌、白血病、肺癌、肝臓癌、黒色腫、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、直腸癌、腎臓癌、胃癌、精巣癌、または子宮癌である。更に他の実施形態において、がんは、血管化腫瘍、扁平上皮癌、腺癌、小細胞癌、黒色腫、神経膠腫、神経芽細胞腫、肉腫（例えば、血管肉腫または軟骨肉腫）、喉頭癌、耳下腺癌、胆管癌、甲状腺癌、末端黒子型悪性黒色腫、光線角化症、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、腺様嚢胞癌、腺腫、腺肉腫、腺扁平上皮癌、肛門管癌、肛門癌、肛門直腸癌、星細胞腫、バルトリン腺癌、基底細胞癌、胆道癌、骨癌、骨髄癌、気管支癌、気管支腺癌、カルチノイド、胆管癌、軟骨肉腫、脈絡叢乳頭腫／脈絡叢癌、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、明細胞癌、結合組織癌、嚢腺腫、消化器系癌、十二指腸癌、内分泌系癌、内胚葉洞腫瘍、子宮内膜増殖症、子宮内膜間質肉腫、子宮内膜様腺癌、内皮細胞癌、上衣癌、上皮細胞癌、ユーイング肉腫、眼及び眼窩癌、女性生殖器癌、限局性結節性過形成、胆嚢癌、幽門洞癌、胃底癌、ガストリノーマ、膠芽腫、グルカゴノーマ、心臓癌、血管芽細胞腫、血管内皮腫、血管腫、肝細胞腺腫、肝細胞腺腫症、肝胆道癌、肝細胞癌、ホジキン病、回腸癌、インスリノーマ、子宮頸部上皮内腫瘍、子宮頸部扁平上皮細胞腫瘍、肝内胆管癌、侵襲性扁平上皮癌、空腸癌、関節癌、カポジ肉腫、骨盤癌、大細胞癌、大腸癌、平滑筋肉腫、悪性黒子型黒色腫、リンパ腫、男性生殖器癌、悪性黒色腫、悪性中皮腫、髄芽腫、髄上皮腫、髄膜癌、中皮癌、転移性癌、口腔癌、粘膜表皮癌、多発性骨髄腫、筋肉癌、鼻腔癌、神経系癌、神経上皮腺癌　結節型黒色腫、非上皮性皮膚癌、非ホジキンリンパ腫、燕麦細胞癌、乏突起膠細胞癌、口腔癌、骨肉腫、漿液性乳頭状癌、陰茎癌、咽頭癌、下垂体腫瘍、形質細胞腫、偽肉腫、肺芽腫、直腸癌、腎細胞癌、呼吸器系癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、肉腫、漿液性癌、副鼻腔癌、皮膚癌、小細胞癌、小腸癌、平滑筋癌、軟組織癌、ソマトスタチン産生腫瘍、脊椎癌、扁平上皮癌、横紋筋癌、中皮下細胞癌、表在性拡大型黒色腫、Ｔ細胞白血病、舌癌、未分化癌、

尿管癌、尿道癌、膀胱癌、泌尿器系癌、子宮頸癌、子宮体癌、ブドウ膜黒色腫、膣癌、疣状癌、ＶＩＰｏｍａ、外陰癌、高分化癌、またはウィルムス腫瘍である。

【０４１９】

特定の他の実施形態において、がんは、Ｂ細胞リンパ腫またはＴ細胞リンパ腫などの非ホジキンリンパ腫である。特定の実施形態において、非ホジキンリンパ腫は、びまん性大細胞Ｂ細胞リンパ腫、縦隔原発Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、マントル細胞、辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、節外性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、節性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、脾辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、毛様細胞性白血病、または中枢神経系（ＣＮＳ）原発リンパ腫などのＢ細胞リンパ腫である。特定の他の実施形態において、非ホジキンリンパ腫は、前駆Ｔリンパ芽球性リンパ腫、末梢性Ｔ細胞リンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫、節外性ナチュラルキラー／Ｔ細胞リンパ腫、腸管症型Ｔ細胞リンパ腫、皮下脂肪織炎様Ｔ細胞リンパ腫、未分化大細胞性リンパ腫、または末梢性Ｔ細胞リンパ腫などのＴ細胞リンパ腫である。

【０４２０】

治療されるがんは、がん細胞の表面上に発現される特定の抗原の存在に応じて、特徴づけることができる。特定の実施形態において、がん細胞は、ＣＤ３３に加えて、次のうちの１つ以上を発現し得る：ＣＤ２、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ３０、ＣＤ３８、ＣＤ４０、ＣＤ５２、ＣＤ７０、ＥＧＦＲ／ＥＲＢＢ１、ＩＧＦ１Ｒ、ＨＥＲ３／ＥＲＢＢ３、ＨＥＲ４／ＥＲＢＢ４、ＭＵＣ１、ＴＲＯＰ２、ｃＭＥＴ、ＳＬＡＭＦ７、ＰＳＣＡ、ＭＩＣＡ、ＭＩＣＢ、ＴＲＡＩＬＲ１、ＴＲＡＩＬＲ２、ＭＡＧＥ－Ａ３、Ｂ７．１、Ｂ７．２、ＣＴＬＡ４、及びＰＤ１。

【０４２１】

本発明の実施形態において、治療されるがんは、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、骨髄増殖性腫瘍（ＭＰＮ）、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、及び古典的ホジキンリンパ腫から選択される。

【０４２２】

本発明のいくつかの実施形態において、治療されるがんは、ＡＭＬである。本発明のいくつかの実施形態において、ＡＭＬは、未分化型急性骨髄芽球性白血病、最小分化型急性骨髄芽球性白血病、分化型急性骨髄芽球性白血病、急性前骨髄球性白血病（ＡＰＬ）、急性骨髄単球性白血病、好酸球増加症を伴う急性骨髄単球性白血病、急性単球性白血病、急性赤白血病、急性巨核芽球性白血病（ＡＭＫＬ）、急性好塩基球性白血病、線維症を伴う急性汎骨髄症、及び芽球形質細胞様樹状細胞腫瘍（ＢＰＤＣＮ）から選択される。本発明のいくつかの実施形態において、ＡＭＬは、ＡＭＬ白血病幹細胞（ＬＳＣ）上のＣＬＬ－１の発現を特徴とする。本発明のいくつかの実施形態において、ＡＭＬ対象のＬＳＣは、ＣＤ３４、ＣＤ３８、ＣＤ１２３、ＴＩＭ３、ＣＤ２５、ＣＤ３２、及びＣＤ９６から選択される細胞膜マーカーを更に発現する。本発明のいくつかの実施形態において、ＡＭＬは、微小残存病変（ＭＲＤ）により特徴づけられる。本発明のいくつかの実施形態において、ＡＭＬのＭＲＤは、ＦＬＴ３－ＩＴＤ（（Ｆｍｓ様チロシンキナーゼ３）－遺伝子内縦列重複（ＩＴＤ））、ＮＰＭ１（ヌクレオフォスミン１）、ＤＮＭＴ３Ａ（ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ遺伝子ＤＮＭＴ３Ａ）、及びＩＤＨ（イソクエン酸デヒドロゲナーゼ１及び２（ＩＤＨ１及びＩＤＨ２））から選択される変異の有無によって特徴づけられる。

【０４２３】

本発明のいくつかの実施形態において、がんは、多血球系異形成を伴うＭＤＳ（ＭＤＳ－ＭＬＤ）、単一血球系統の異形成を伴うＭＤＳ（ＭＤＳ－ＳＬＤ）、環状鉄芽球を伴うＭＤＳ（ＭＤＳ－ＲＳ）、芽球増加を伴うＭＤＳ（ＭＤＳ－ＥＢ）、単独染色体異常ｄｅｌ（５ｑ）を伴うＭＤＳ、及び未分類型ＭＤＳ（ＭＤＳ－Ｕ）から選択されるＭＤＳである。

【０４２４】

本開示の多重特異性結合タンパク質及び／または医薬組成物は、がん細胞がＣＤ３３を発現するがんに限定されず、様々な癌を治療するために使用され得ることが企図される。例えば、特定の実施形態において、本明細書で開示される多重特異性結合タンパク質及び／または医薬組成物は、ＣＤ３３を発現する免疫細胞に関連するがんを治療するために使用することができる。ＣＤ３３は、多くの骨髄系細胞上に発現しており、腫瘍浸潤性骨髄系細胞（例えば、腫瘍関連マクロファージ）は、がんの進行及び転移に関与し得る。したがって、本明細書で開示される方法は、がん細胞上であろうと免疫細胞上であろうとＣＤ３３を発現する様々な癌を治療するために使用され得る。

【０４２５】

特定の実施形態において、本開示の多重特異性結合タンパク質及び／または医薬組成物は、ＣＤ１６よりもＦｃ（例えば、ＩｇＧ１　Ｆｃ）に対して高い結合親和性を持つＦｃ受容体を発現するがんを治療するために使用され得る。特定の実施形態において、Ｆｃ受容体は、ＦｃγＲＩである。特定の実施形態において、Ｆｃ受容体は、がん細胞及び／または腫瘍微小環境の他の細胞上に発現する。

【０４２６】

特定の実施形態において、患者は、Ｖ１５８Ｆ置換を有するＣＤ１６バリアントを発現するエフェクター細胞（例えば、ＮＫ細胞）を有する。特定の実施形態において、患者は、ＣＤ１６遺伝子にＶ１５８Ｆ置換を生じる一塩基多型（ＳＮＰ）を有する。特定の実施形態において、患者は、かかるＳＮＰを一方のアレルにのみ有する。特定の実施形態において、患者は、かかるＳＮＰまたは複数のＳＮＰを両方のアレルに有する。

【０４２７】

ＩＶ．併用治療

本発明の別の態様は、併用治療を提供する。本明細書に記載される多重特異性結合タンパク質は、がんを治療するための追加の治療薬と組み合わせて使用される。

【０４２８】

がん治療における併用治療の一部として使用され得る例示的な治療薬としては、例えば、放射線、マイトマイシン、トレチノイン、リボムスチン、ゲムシタビン、ビンクリスチン、エトポシド、クラドリビン、ミトブロニトール、メトトレキサート、ドキソルビシン、カルボコン、ペントスタチン、ニトラクリン、ジノスタチン、セトロレリクス、レトロゾール、ラルチトレキセド、ダウノルビシン、ファドロゾール、フォテムスチン、サイマルファシン、ソブゾキサン、ネダプラチン、シタラビン、ビカルタミド、ビノレルビン、ベスナリノン、アミノグルテチミド、アムサクリン、プログルミド、エリプチニウム酢酸塩、ケタンセリン、ドキシフルリジン、エトレチナート、イソトレチノイン、ストレプトゾシン、ニムスチン、ビンデシン、フルタミド、ドロゲニル、ブトシン、カルモフール、ラゾキサン、シゾフィラン、カルボプラチン、ミトラクトール、テガフール、イホスファミド、プレドニムスチン、ピシバニール、レバミゾール、テニポシド、インプロスルファン、エノシタビン、リスリド、オキシメトロン、タモキシフェン、プロゲステロン、メピチオスタン、エピチオスタノール、ホルメスタン、インターフェロン－アルファ、インターフェロン－２アルファ、インターフェロン－ベータ、インターフェロン－ガンマ、コロニー刺激因子－１、コロニー刺激因子－２、デニロイキンジフチトクス、インターロイキン－２、黄体形成ホルモン放出因子及びその同族受容体に対して示差的な結合を示し、血清半減期の増加または減少を示し得る上記薬剤のバリエーションが挙げられる。

【０４２９】

がん治療における併用治療の一部として使用され得る薬剤の更なる種類は、免疫チェックポイント阻害剤である。例示的な免疫チェックポイント阻害剤としては、（ｉ）細胞傷害性Ｔリンパ球関連抗原４（ＣＴＬＡ４）、（ｉｉ）プログラム細胞死タンパク質１（ＰＤ１）、（ｉｉｉ）ＰＤＬ１、（ｉｖ）ＬＡＧ３、（ｖ）Ｂ７－Ｈ３、（ｖｉ）Ｂ７－Ｈ４、及び（ｖｉｉ）ＴＩＭ３のうちの１つ以上を阻害する薬剤が挙げられる。ＣＴＬＡ４阻害剤のイピリムマブは、黒色腫の治療に関して、米国食品医薬品局から承認されている。

【０４３０】

がん治療における併用治療の一部として使用され得る更なる他の薬剤は、非チェックポイント標的（例えば、ハーセプチン）を標的とするモノクローナル抗体薬剤及び非細胞傷害性薬剤（例えば、チロシン－キナーゼ阻害剤）である。

【０４３１】

抗がん剤の更なる他の分類には、例えば、（ｉ）ＡＬＫ阻害剤、ＡＴＲ阻害剤、Ａ２Ａアンタゴニスト、塩基除去修復阻害剤、Ｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ阻害剤、ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤、ＣＤＣ７阻害剤、ＣＨＫ１阻害剤、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤、ＤＮＡ－ＰＫ阻害剤、ＤＮＡ－ＰＫとｍＴＯＲの両方の阻害剤、ＤＮＭＴ１阻害剤、ＤＮＭＴ１阻害剤と２－クロロ－デオキシアデノシン、ＨＤＡＣ阻害剤、ヘッジホッグシグナル伝達経路阻害剤、ＩＤＯ阻害剤、ＪＡＫ阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＭＥＬＫ阻害剤、ＭＴＨ１阻害剤、ＰＡＲＰ阻害剤、ホスホイノシタイド３－キナーゼ阻害剤、ＰＡＲＰ１とＤＨＯＤＨの両方の阻害剤、プロテアソーム阻害剤、トポイソメラーゼ－ＩＩ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、ＶＥＧＦＲ阻害剤、及びＷＥＥ１阻害剤から選択される阻害剤、（ｉｉ）ＯＸ４０、ＣＤ１３７、ＣＤ４０、ＧＩＴＲ、ＣＤ２７、ＨＶＥＭ、ＴＮＦＲＳＦ２５、またはＩＣＯＳのアゴニスト、ならびに（ｉｉｉ）ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＧＭ－ＣＳＦ、及びＧ－ＣＳＦから選択されるサイトカインが含まれる。

【０４３２】

本発明のタンパク質はまた、原発病巣の外科的除去の補助剤としても使用することができる。

【０４３３】

多重特異性結合タンパク質及び追加の治療薬の量ならびに投与の相対的タイミングは、所望の併用治療効果を達成するために選択され得る。例えば、そのような投与を必要とする患者に併用治療を行う場合、組み合わせの治療薬、または当該治療薬を含む医薬組成物もしくは組成物は、例えば、順次投与、併用投与、一緒の投与、同時投与など、任意の順序で投与することができる。更に、例えば、多重特異性結合タンパク質は、追加の治療薬（複数可）がその予防効果または治療効果を発揮する間に投与され得、その逆も同様である。

【０４３４】

Ｖ．医薬組成物

本開示はまた、本明細書に記載されるタンパク質の治療上有効な量を含有する医薬組成物を特徴とする。組成物は、様々な薬物送達システムでの使用のために製剤化され得る。１つ以上の生理学的に許容される賦形剤または担体もまた、適切な製剤のために組成物に含まれ得る。本開示での使用に好適な製剤は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，Ｐａ．，１７ｔｈ ｅｄ．，１９８５に見出される。薬物送達法に関する簡潔な総論については、例えば、Ｌａｎｇｅｒ（Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４９：１５２７－１５３３，１９９０）を参照されたい。

【０４３５】

一態様において、本開示は、本明細書に記載されるＣＤ３３結合部位と、薬学的に許容される担体とを含有する、タンパク質製剤を提供する。

【０４３６】

特定の実施形態において、医薬組成物は、配列番号１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメインと、配列番号２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメインとを含む抗原結合部位を含む、タンパク質を含む。特定の実施形態において、製剤は、配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、また

は１００％）同一であるアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメインと、配列番号４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメインとを含む抗原結合部位を含む、タンパク質を含む。特定の実施形態において、製剤は、配列番号５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメインと、配列番号６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメインとを含む抗原結合部位を含む、タンパク質を含む。特定の実施形態において、製剤は、配列番号７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメインと、配列番号８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメインとを含む抗原結合部位を含む、タンパク質を含む。特定の実施形態において、製剤は、配列番号９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメインと、配列番号１０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメインとを含む抗原結合部位を含む、タンパク質を含む。特定の実施形態において、製剤は、配列番号１１のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメインと、配列番号１２のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメインとを含む抗原結合部位を含む、タンパク質を含む。特定の実施形態において、製剤は、配列番号１３のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメインと、配列番号１４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメインとを含む抗原結合部位を含む、タンパク質を含む。特定の実施形態において、製剤は、配列番号１５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメインと、配列番号１６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメインとを含む抗原結合部位を含む、タンパク質を含む。特定の実施形態において、製剤は、配列番号１７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメインと、配列番号１８のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメインとを含む抗原結合部位を含む、タンパク質を含む。特定の実施形態において、製剤は、配列番号１９のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメインと、配列番号２０のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であるアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメ

インとを含む抗原結合部位を含む、タンパク質を含む。

【０４３７】

組成物は、様々な薬物送達システムでの使用のために製剤化され得る。１つ以上の生理学的に許容される賦形剤または担体は、適切な製剤を得るために、組成物に含まれ得る。本開示での使用に好適な製剤は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，Ｐａ．，１７ｔｈ ｅｄ．，１９８５に見出される。薬物送達法に関する簡潔な総論については、例えば、Ｌａｎｇｅｒ（Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４９：１５２７－１５３３，１９９０）を参照されたい。

【０４３８】

例えば、本開示は、製剤を形成する緩衝液中に治療上有効な量のタンパク質を含む、水性医薬製剤中に存在し得る。水性担体は、注射用蒸留水（ＳＷＦＩ）、静菌化注射用蒸留水（ＢＷＦＩ）、ｐＨ緩衝液（例えば、リン酸緩衝生理食塩水）、滅菌食塩水、リンゲル溶液またはブドウ糖液を含み得る。特定の実施形態において、本明細書で開示されるタンパク質を含む水性製剤は、ｐＨ緩衝液中で調製される。調製物のｐＨは、典型的に、３～１１、より好ましくは、５～９または６～８、最も好ましくは、７～８、例えば、７～７．５である。上記のｐＨの中間にある範囲もまた、本開示の一部であることが意図される。例えば、上限値及び／または下限値として上記される値のいずれかの組み合わせを使用した値の範囲も含まれることが意図される。ｐＨをこの範囲内に調整する緩衝液の例としては、酢酸（例えば、酢酸ナトリウム）、コハク酸（コハク酸ナトリウムなど）、グルコン酸、ヒスチジン、クエン酸及び他の有機酸の緩衝液が挙げられる。特定の実施形態において、緩衝系は、クエン酸一水和物、クエン酸ナトリウム、リン酸二ナトリウム二水和物、及び／またはリン酸二水素ナトリウム二水和物を含む。特定の実施形態において、緩衝系は、約１．３ｍｇ／ｍＬのクエン酸（例えば、１．３０５ｍｇ／ｍＬ）、約０．３ｍｇ／ｍＬのクエン酸ナトリウム（例えば、０．３０５ｍｇ／ｍＬ）、約１．５ｍｇ／ｍＬのリン酸二ナトリウム二水和物（例えば、１．５３ｍｇ／ｍＬ）、約０．９ｍｇ／ｍＬのリン酸二水素ナトリウム二水和物（例えば、０．８６）、及び約６．２ｍｇ／ｍＬの塩化ナトリウム（例えば、６．１６５ｍｇ／ｍＬ）を含む。特定の実施形態において、緩衝系は、１～１．５ｍｇ／ｍＬのクエン酸、０．２５～０．５ｍｇ／ｍＬのクエン酸ナトリウム、１．２５～１．７５ｍｇ／ｍｌのリン酸二ナトリウム二水和物、０．７～１．１ｍｇ／ｍＬのリン酸二水素ナトリウム二水和物、及び６．０～６．４ｍｇ／ｍＬの塩化ナトリウムを含む。液体製剤のｐＨは、薬学的に許容される酸及び／または塩基の添加によって設定することができる。特定の実施形態において、薬学的に許容される酸は、塩酸であり得る。特定の実施形態において、塩基は、水酸化ナトリウムであり得る。

【０４３９】

いくつかの実施形態において、製剤は、薬学的に許容され（ヒトへの投与に安全かつ非毒性である）、液体製剤の調製に有用である、水性担体を含む。例示的な担体としては、注射用蒸留水（ＳＷＦＩ）、静菌化注射用蒸留水（ＢＷＦＩ）、ｐＨ緩衝液（例えば、リン酸緩衝生理食塩水）、滅菌食塩水、リンゲル溶液またはブドウ糖液が挙げられる。

【０４４０】

ポリオールもまた、等張化剤として作用し、抗体を安定化させ得ることから、製剤中に含まれ得る。ポリオールは、製剤の所望の等張性に関して変化し得る量で製剤に添加される。特定の実施形態において、水性製剤は、等張性であり得る。添加されるポリオールの量は、ポリオールの分子量を基準にして変更され得る。例えば、二糖（トレハロースなど）と比較して、より少ない量の単糖（例えば、マンニトール）が添加され得る。特定の実施形態において、製剤中に等張化剤として使用され得るポリオールは、マンニトールである。特定の実施形態において、マンニトール濃度は、約５～約２０ｍｇ／ｍＬであり得る。特定の実施形態において、マンニトールの濃度は、約７．５～１５ｍｇ／ｍＬであり得る。特定の実施形態において、マンニトールの濃度は、約１０～１４ｍｇ／ｍＬであり得る。特定の実施形態において、マンニトールの濃度は、約１２ｍｇ／ｍＬであり得る。特

定の実施形態において、ポリオールのソルビトールが製剤中に含まれてもよい。

【０４４１】

表面活性剤または界面活性剤もまた、製剤に添加され得る。例示的な表面活性剤としては、ポリソルベート（例えば、ポリソルベート２０、８０など）またはポロキサマー（例えば、ポロキサマー１８８）などの非イオン性表面活性剤が挙げられる。添加される表面活性剤の量は、製剤化される抗体の凝集を低減し、及び／または製剤中の微粒子の形成を最小限にし、及び／または吸着を低減するような量である。特定の実施形態において、製剤は、ポリソルベートである界面活性剤を含み得る。特定の実施形態において、製剤は、表面活性剤のポリソルベート８０またはＴｗｅｅｎ８０を含有し得る。Ｔｗｅｅｎ８０は、モノオレイン酸ポリオキシエチレン（２０）ソルビタンを記述するために使用される用語である（Ｆｉｅｄｌｅｒ，Ｌｅｘｉｋｏｎ ｄｅｒ Ｈｉｆｓｓｔｏｆｆｅ，Ｅｄｉｔｉｏ Ｃａｎｔｏｒ Ｖｅｒｌａｇ Ａｕｌｅｎｄｏｒｆ，４ｔｈ ｅｄｉ．，１９９６参照）。特定の実施形態において、製剤は、ポリソルベート８０を約０．１ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬ、または約０．５ｍｇ／ｍＬ～約５ｍｇ／ｍＬ含有し得る。特定の実施形態において、約０．１％ポリソルベート８０が製剤中に添加され得る。

【０４４２】

特定の実施形態において、本開示の液体製剤は、安定化するレベルの糖と組み合わせて、１０ｍｇ／ｍＬの濃度の溶液として調製され得る。特定の実施形態において、液体製剤は、水性担体中で調製することができる。特定の実施形態において、安定剤は、静脈内投与に望ましくないまたは適切でない粘性をもたらし得る量を超えない量で添加され得る。特定の実施形態において、糖は、二糖、例えば、スクロースであり得る。特定の実施形態において、液体製剤はまた、緩衝剤、界面活性剤、及び保存剤のうちの１つ以上を含み得、これは、細菌作用を低減するために、本明細書の製剤に添加される。保存剤の添加は、例えば、マルチユース（複数回投与）製剤の製造を容易にし得る。

【０４４３】

いくつかの実施形態において、本開示は、本開示のタンパク質を、マンニトール、クエン酸一水和物、クエン酸ナトリウム、リン酸二ナトリウム二水和物、リン酸二水素ナトリウム二水和物、塩化ナトリウム、ポリソルベート８０、水、及び水酸化ナトリウムと組み合わせて含む、貯蔵寿命の長い製剤を提供する。

【０４４４】

脱アミドは、発酵、回収／細胞清澄化、精製、薬剤物質／薬品の貯蔵中、及び試料分析中に生じ得る、ペプチド及びタンパク質の一般的な生成バリアントである。脱アミドは、タンパク質からＮＨ３が失われ、スクシンイミド中間体が生じ、これが加水分解を受け得るものである。スクシンイミド中間体は、親ペプチドの１７ｕの質量減少をもたらす。続く加水分解により、１８ｕの質量増加が生じる。スクシンイミド中間体の単離は、水性条件下では不安定であるため、困難である。したがって、脱アミドは、典型的に１ｕの質量増加として検出される。アスパラギンの脱アミドは、アスパラギン酸またはイソアスパラギン酸のいずれかを生じる。脱アミド化率に影響を与えるパラメーターには、ｐＨ、温度、溶媒の誘電率、イオン強度、一次配列、局所的なポリペプチドの立体構造及び三次構造が含まれる。ペプチド鎖中のＡｓｎに隣接するアミノ酸残基が脱アミド化率に影響を与える。タンパク質配列中のＡｓｎに続くＧｌｙ及びＳｅｒは、脱アミドへの感受性がより高くなる。特定の実施形態において、本開示の液体製剤は、タンパク質生成物の脱アミノ化を防ぐために、ｐＨ及び湿度の条件下で保存され得る。

【０４４５】

いくつかの実施形態において、製剤は、凍結乾燥製剤である。特定の実施形態において、製剤は、フリーズドライ処理（凍結乾燥）され、約１２～６０本のバイアルに封入される。特定の実施形態において、製剤は、フリーズドライ処理され、フリーズドライ処理された製剤４５ｍｇが１本のバイアルに封入され得る。特定の実施形態において、約４０ｍｇ～約１００ｍｇのフリーズドライ処理された製剤が１本のバイアルに封入される。特定の実施形態において、１２、２７、または４５本のバイアルのフリーズドライ処理された

製剤を合わせて、静脈内薬物製剤の治療用量のタンパク質を得る。製剤は、液体製剤であってもよい。いくつかの実施形態において、液体製剤は、約２５０ｍｇ／バイアル～約１０００ｍｇ／バイアルとして保存される。特定の実施形態において、液体製剤は、約６００ｍｇ／バイアルとして保存される。特定の実施形態において、液体製剤は、約２５０ｍｇ／バイアルとして保存される。

【０４４６】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥製剤は、本明細書に記載されるタンパク質及び凍結乾燥保護剤を含む。凍結乾燥保護剤は、糖、例えば、二糖であり得る。特定の実施形態において、凍結乾燥保護剤は、スクロースまたはマルトースであり得る。凍結乾燥製剤はまた、緩衝剤、界面活性剤、増量剤、及び／または保存剤のうちの１つ以上を含み得る。凍結乾燥薬品の安定化に有用なスクロースまたはマルトースの量は、タンパク質とスクロースまたはマルトースの重量比が少なくとも１：２であり得る。特定の実施形態において、タンパク質とスクロースまたはマルトースの重量比は、１：２～１：５であり得る。

【０４４７】

特定の実施形態において、凍結乾燥前の製剤のｐＨは、薬学的に許容される酸及び／または塩基の添加によって設定することができる。特定の実施形態において、薬学的に許容される酸は、塩酸であり得る。特定の実施形態において、薬学的に許容される塩基は、水酸化ナトリウムであり得る。凍結乾燥の前、本開示のタンパク質を含有する溶液のｐＨは、６～８に調整され得る。特定の実施形態において、凍結乾燥薬品のｐＨ範囲は、７～８であり得る。

【０４４８】

特定の実施形態において、「増量剤」が加えられてもよい。「増量剤」は、凍結乾燥混合物に嵩を与え、凍結乾燥ケーキの物理的構造に寄与する（例えば、開孔構造を維持する本質的に均一な凍結乾燥ケーキの生成を促進する）化合物である。例示的な増量剤としては、マンニトール、グリシン、ポリエチレングリコール及びソルビトールが挙げられる。本発明の凍結乾燥製剤は、そのような増量剤を含有し得る。

【０４４９】

特定の実施形態において、凍結乾燥されたタンパク質生成物は、水性担体を用いて構築される。本明細書で関心のある水性担体は、薬学的に許容され（例えば、ヒトへの投与に安全かつ非毒性である）、凍結乾燥後の液体製剤の調製に有用なものである。例示的な希釈剤としては、注射用蒸留水（ＳＷＦＩ）、静菌化注射用蒸留水（ＢＷＦＩ）、ｐＨ緩衝液（例えば、リン酸緩衝生理食塩水）、滅菌食塩水、リンゲル溶液またはブドウ糖液が挙げられる。特定の実施形態において、本開示の凍結乾燥薬品は、ＵＳＰの注射用蒸留水（ＳＷＦＩ）またはＵＳＰの０．９％塩化ナトリウム注射液のいずれかを用いて再構築される。再構築の際には、凍結乾燥粉末を溶液中に溶解する。特定の実施形態において、本開示の凍結乾燥されたタンパク質生成物は、約４．５ｍＬの注射用水に再構築し、０．９％食塩水（塩化ナトリウム溶液）で希釈される。

【０４５０】

タンパク質組成物は、従来の滅菌技術によって滅菌され得るか、または滅菌濾過され得る。得られた水溶液は、そのまま使用するために包装され得るか、または凍結乾燥され得、凍結乾燥された調製物は、投与前に、滅菌水性担体と合わせられる。固体形態で得られた組成物は、複数の単回投与単位で包装され得、そのそれぞれは、一定量の１つ以上の上記薬剤を含有する。固体形態の組成物はまた、分量を自由に変えられる容器に包装され得る。

【０４５１】

本発明の医薬組成物中の有効成分の実際の投与量は、患者に毒性を与えることなく、特定の患者、組成物、及び投与方法に関して所望の治療応答を達成するのに有効である有効成分の量が得られるように変化させてもよい。

【０４５２】

具体的な用量は、各患者に対して一定の用量、例えば、５０～５０００ｍｇのタンパク

質であり得る。あるいは、患者の用量は、患者のおおよその体重または表面積に合わせて調整してもよい。適切な投与量を決定するための他の要因としては、治療または予防される疾患または状態、疾患の重症度、投与経路、ならびに患者の年齢、性別及び病状を挙げることができる。治療に適切な投与量を決定するのに必要な計算の更なる改良は、当業者により、特に、本明細書で開示される投与量の情報及びアッセイを考慮して常法により行われる。投与量はまた、適切な用量反応データと組み合わせて使用される、投与量を決定するための既知のアッセイを使用して、決定され得る。個々の患者の投与量は、疾患の進行をモニタリングしながら調整することができる。有効濃度を達成または維持するために投与量を調整する必要があるかどうかを検討するために、標的化可能なコンストラクトまたは複合体の血中濃度を患者において測定することができる。どのような標的化可能なコンストラクト及び／または複合体、ならびにその投与量が特定の個体に最も有効である可能性が高いかを決定するために、薬理ゲノミクスを使用してもよい（Ｓｃｈｍｉｔｚ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎｉｃａ．Ｃｈｉｍｉｃａ．Ａｃｔａ．３０８：４３－５３，２００１；Ｓｔｅｉｍｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎｉｃａ．Ｃｈｉｍｉｃａ．Ａｃｔａ．３０８：３３－４１，２００１）。

【０４５３】

一般に、体重を基準とした投与量は、約０．０１μｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ体重であり、例えば、約０．０１μｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ体重、約０．０１μｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ体重、約０．０１μｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ体重、約０．０１μｇ～約１ｍｇ／ｋｇ体重、約０．０１μｇ～約１００μｇ／ｋｇ体重、約０．０１μｇ～約５０μｇ／ｋｇ体重、約０．０１μｇ～約１０μｇ／ｋｇ体重、約０．０１μｇ～約１μｇ／ｋｇ体重、約０．０１μｇ～約０．１μｇ／ｋｇ体重、約０．１μｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ体重、約０．１μｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ体重、約０．１μｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ体重、約０．１μｇ～約１ｍｇ／ｋｇ体重、約０．１μｇ～約１００μｇ／ｋｇ体重、約０．１μｇ～約１０μｇ／ｋｇ体重、約０．１μｇ～約１μｇ／ｋｇ体重、約１μｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ体重、約１μｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ体重、約１μｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ体重、約１μｇ～約１ｍｇ／ｋｇ体重、約１μｇ～約１００μｇ／ｋｇ体重、約１μｇ～約５０μｇ／ｋｇ体重、約１μｇ～約１０μｇ／ｋｇ体重、約１０μｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ体重、約１０μｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ体重、約１０μｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ体重、約１０μｇ～約１ｍｇ／ｋｇ体重、約１０μｇ～約１００μｇ／ｋｇ体重、約１０μｇ～約５０μｇ／ｋｇ体重、約５０μｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ体重、約５０μｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ体重、約５０μｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ体重、約５０μｇ～約１ｍｇ／ｋｇ体重、約５０μｇ～約１００μｇ／ｋｇ体重、約１００μｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ体重、約１００μｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ体重、約１００μｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ体重、約１００μｇ～約１ｍｇ／ｋｇ体重、約１ｍｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ体重、約１ｍｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ体重、約１ｍｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ体重、約１０ｍｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ体重、約１０ｍｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ体重、約５０ｍｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ体重である。用量は、１日１回以上、週１回以上、月１回以上もしくは年１回以上、またはさらに２～２０年ごとに１回投与され得る。当業者であれば、体液または組織中で測定された標的可能なコンストラクトまたは複合体の滞留時間及び濃度に基づいて、反復投与頻度を容易に推測することができる。本発明の投与は、静脈内、動脈内、腹腔内、筋肉内、皮下、胸膜内、髄腔内、腔内、カテーテルを介した灌流または直接病巣内注射によるものであり得る。これは、１日１回以上、週１回以上、月１回以上、及び年１回以上投与され得る。

【０４５４】

上記の説明は、本発明の複数の態様及び実施形態を記載する。特許出願は、態様及び実施形態の全ての組み合わせ及び変形を具体的に企図する。

【０４５５】

説明全体を通して、組成物が特定の構成成分を有する、包含する、もしくは含むものとして記載される場合、またはプロセス及び方法が特定の工程を有する、包含する、もしくは含むものとして記載される場合、本発明の組成物は、列挙される構成成分から本質的に

なるか、またはそれらからなり、本発明によるプロセス及び方法は、列挙される処理工程から本質的になるか、またはそれらからなることが更に企図される。

【０４５６】

本出願において、ある要素または構成成分が、列挙された要素もしくは構成成分の一覧中に含まれ、及び／または当該一覧から選択されることが述べられている場合、その要素もしくは構成成分は、列挙された要素もしくは構成成分のいずれか１つであり得るか、または、その要素もしくは構成成分は、列挙された要素もしくは構成成分のうちの２つ以上からなる群から選択され得るものと理解される。

【０４５７】

更に、本明細書に記載される組成物または方法の要素及び／または特徴は、本明細書で明示的または暗黙的に記載されているかどうかにかかわらず、本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなく、様々な方法で組み合わせることができることを理解されたい。例えば、特定の化合物に言及がなされる場合、その化合物は、文脈から別様に理解されない限り、本発明の組成物の種々の実施形態及び／または本発明の方法で使用することができる。言い換えれば、本出願内において、明確で簡潔な出願の記述及び作成が可能となるように、実施形態が記載及び記述されているが、実施形態は、本教示及び本発明（複数可）から逸脱することなく、様々に組み合わせたり、分けたりすることができることが意図され、認識される。例えば、本明細書に記載及び記述される全ての特徴は、本明細書に記載及び記述される本発明（複数可）の全ての態様に適用可能であることが認識される。

【０４５８】

「～のうちの少なくとも１つ」という表現は、文脈及び使用から別様に理解されない限り、その表現の前に列挙された対象物のそれぞれを個別に含み、また、列挙された対象物のうちの２つ以上の様々な組み合わせを含むことを理解されたい。３つ以上の列挙された対象物に関する「及び／または」という表現は、文脈から別様に理解されない限り、同じ意味を有するものと理解される。

【０４５９】

「含む（ｉｎｃｌｕｄｅ、ｉｎｃｌｕｄｅｓ、ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」、「有する（ｈａｖｅ、ｈａｓ、ｈａｖｉｎｇ）」、または「含有する（ｃｏｎｔａｉｎ、ｃｏｎｔａｉｎｓ、ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ）」という用語の使用は、その文法上の同等物を含め、特に明記しない限り、または文脈から別様に理解されない限り、制限のない非限定的なもの、例えば、列挙されていない追加の要素または工程を除外しないものとして理解される。

【０４６０】

「約」という用語が定量値の前に使用される場合、本発明はまた、特に明記しない限り、その具体的な定量値自体も含む。本明細書で使用されるとき、「約」という用語は、特に指定のない限り、または推定がない限り、公称値から±１０％の変動を指す。

【０４６１】

工程の順序または特定の動作を実行する順序は、本発明が実施可能である限り、重要でないことが理解される。更に、２つ以上の工程または動作が同時に実施されてもよい。

【０４６２】

本明細書におけるあらゆる例、または例を示す文言、例えば、「など（ｓｕｃｈ　ａｓ）」または「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」の使用は、単に本発明をよりよく例示することを意図したものであり、特許請求されない限り、本発明の範囲に制限を与えるものではない。本明細書のいかなる文言も、特許請求されていない任意の要素が本発明の実施に不可欠であることを示すものと解釈されるべきではない。

【実施例】

【０４６３】

以下の実施例は、単なる例示であり、いかなる形でも本発明の範囲または内容を限定する意図はない。

【０４６４】

実施例１．ＣＤ３３の異なるバリアントに対する結合のカイネティクス及び親和性

異なるＣＤ３３バリアント（ヒトＣＤ３３　ＥＣＤ、ｃｙｎｏ　ＣＤ３３　ＥＣＤ、ヒトＣＤ３３のＶドメイン、Ｃドメインまたはヒトｃｄ３３及び選択したＣＤ３３　ＳＮＰ）を用いた、抗ＣＤ３３抗体の一連のＦａｂフラグメントのカイネティクス及び親和性を、Ｂｉａｃｏｒｅ　８Ｋ機器（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）を使用した表面プラズモン共鳴によって評価した。抗Ｆａｂ抗体を、標準的なアミンカップリング化学反応を使用して、ＣＭ５チップ上に固定した。ＣＤ３３　ＦＡＢを抗Ｆａｂチップ上に約１００ＲＵの密度で捕捉した。異なる濃度の可溶性単量体ＣＤ３３またはそのドメインを含有する溶液を、捕捉させたＦＡＢ表面及びコントロール表面に、３０μｌ／分、３７℃で注入した。各表面は、サイクル間で、１０ｍＭグリシン（ｐＨ１．８）を素早く注入することによって再生した。反応速度定数を得るために、Ｂｉａｃｏｒｅ　８Ｋ　Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎソフトウェア（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）を使用して、ダブルリファレンスを行ったデータを１：１相互作用モデルにフィッティングした。平衡結合定数K_Dを結合速度定数の比k_d／k_aによって決定した。

【０４６５】

Ｏｃｔｅｔプラットフォームに基づくカイネティクス及び親和性解析

ＦｏｒｔｅＢｉｏ親和性測定を、Ｅｓｔｅｐ　ｅｔ　ａｌ．，Ｈｉｇｈ　ｔｈｒｏｕｇｈｐｕｔ　ｓｏｌｕｔｉｏｎ－ｂａｓｅｄ　ｍｅａｓｕｒｅｍｅｎｔ　ｏｆ　ａｎｔｉｂｏｄｙ－ａｎｔｉｇｅｎ　ａｆｆｉｎｉｔｙ　ａｎｄ　ｅｐｉｔｏｐｅ　ｂｉｎｎｉｎｇ．Ｍａｂｓ　５（２），２７０－２７８（２０１３）に概ね記載されているようにＯｃｔｅｔ　ＨＴＸで実施した。簡潔に述べると、ＦｏｒｔｅＢｉｏ親和性測定は、ＩｇＧをＡＨＣセンサー上にオンラインでローディングすることによって実施した。センサーをアッセイバッファーで３０分間オフラインで平衡化し、次いで、ベースライン確立のためにオンラインで６０秒間モニタリングした。ＩｇＧをロードしたセンサーを１００ｎＭ抗原に３分間曝露し、その後、解離速度測定のために、アッセイバッファーに３分間移した。１：１結合モデルを使用して、全てのカイネティクスを解析した。結果を表１１に示す。

表１１．ＢＬＩによって測定した、ＩｇＧ抗体へのヒトＣＤ３３結合のカイネティクスパラメーター。

【表１１】

ＩｇＧ　ＡＤＩの名称	K_D（Ｍ）	k_{on}（１／Ｍ／ｓ）	k_{off}（１／ｓ）
ＡＤＩ－１０１５４	３．７０Ｅ－０９	２．４６Ｅ＋０５	８．９７Ｅ－０４
ＡＤＩ－１０１５５	５．３０Ｅ－０９	２．２９Ｅ＋０５	１．２１Ｅ－０３
ＡＤＩ－１０１５７	４．２０Ｅ－０９	７．９９Ｅ＋０４	３．３６Ｅ－０４
ＡＤＩ－１０１５８	２．６０Ｅ－０９	５．８６Ｅ＋０５	１．５５Ｅ－０３
ＡＤＩ－１０１５９	５．８０Ｅ－１０	３．４８Ｅ＋０５	２．００Ｅ－０４
ＡＤＩ－１０１６０	５．１０Ｅ－０９	６．３８Ｅ＋０５	３．２５Ｅ－０３
ＡＤＩ－１０１６１	３．７０Ｅ－０９	５．８７Ｅ＋０５	２．１７Ｅ－０３

ＩｇＧ　ＡＤＩの名称	K_D（Ｍ）	k_{on}（１／Ｍ／ｓ）	k_{off}（１／ｓ）
ＡＤＩ－１０１６３	６．８０Ｅ－０９	６．６５Ｅ＋０５	４．５３Ｅ－０３
ＡＤＩ－１０１６４	４．３０Ｅ－０９	３．４４Ｅ＋０５	１．４８Ｅ－０３
ＡＤＩ－１０１６５	４．００Ｅ－０９	７．７９Ｅ＋０５	３．１１Ｅ－０３
ＡＤＩ－１０１６７	３．９０Ｅ－０９	１．００Ｅ＋０６	３．９３Ｅ－０３
ＡＤＩ－１０１６８	１．００Ｅ－０８	４．７６Ｅ＋０５	４．７８Ｅ－０３
ＡＤＩ－１０１７３	９．７０Ｅ－０９	３．２４Ｅ＋０５	３．１４Ｅ－０３
ＡＤＩ－１０１７７	３．６０Ｅ－０９	６．０１Ｅ＋０５	２．１４Ｅ－０３
ＡＤＩ－１１７７６	２．９４Ｅ－１０	６．７９Ｅ＋０５	２．００Ｅ－０４
ＡＤＩ－１１８０１	４．５７Ｅ－１０	４．３８Ｅ＋０５	２．００Ｅ－０４
ＡＤＩ－１１８０２	４．５３Ｅ－１０	４．４１Ｅ＋０５	２．００Ｅ－０４
ＡＤＩ－１１８０７	３．０７Ｅ－１０	６．５１Ｅ＋０５	２．００Ｅ－０４
ＡＤＩ－１１８０９	３．１３Ｅ－１０	６．３８Ｅ＋０５	２．００Ｅ－０４
ＡＤＩ－１１８１２	１．９１Ｅ－０９	１．６６Ｅ＋０５	３．１５Ｅ－０４
ＡＤＩ－１１８１５	１．４４Ｅ－０９	１．５９Ｅ＋０５	２．２９Ｅ－０４
ＡＤＩ－１１８１９	２．４３Ｅ－１０	８．２４Ｅ＋０５	２．００Ｅ－０４
ＡＤＩ－１１８２５	５．４０Ｅ－１０	６．９６Ｅ＋０５	３．７６Ｅ－０４
ＡＤＩ－１１８２６	３．９３Ｅ－１０	６．１９Ｅ＋０５	２．４３Ｅ－０４
ＡＤＩ－１１８２８	８．１０Ｅ－１０	６．５８Ｅ＋０５	５．３３Ｅ－０４
ＡＤＩ－１１８３０	１．２０Ｅ－０９	７．７０Ｅ＋０５	９．２３Ｅ－０４
ＡＤＩ－１１８３５	２．８１Ｅ－１０	８．４４Ｅ＋０５	２．３７Ｅ－０４
ＡＤＩ－１１８３９	２．４５Ｅ－０９	７．０４Ｅ＋０５	１．７２Ｅ－０３
リンツズマブ	２．２１Ｅ－０９	４．３１Ｅ＋０５	９．５２Ｅ－０４

【０４６６】

実施例２．ＣＤ３３抗体は、高親和性でヒトＣＤ３３に結合し、ｃｙｎｏ　ＣＤ３３と交差反応する。

ヒトＣＤ３３とｃｙｎｏ　ＣＤ３３の間の相同性は非常に高いにもかかわらず（ＥＣＤでは８７％）、市販の抗ＣＤ３３抗体、例えば、リンツズマブ、マイロターグなどのほとんどは、ｃｙｎｏ　ＣＤ３３との交差反応性がない。図２は、全長ヒトＣＤ３３及びｃｙｎｏ　ＣＤ３３のアラインメントを示し、ＥＣＤドメイン中の一次配列の差が強調されている。

【０４６７】

ヒト及びｃｙｎｏ　ＣＤ３３　ＥＣＤに結合する２９のＦａｂフラグメントの親和性をＢｉａｃｏｒｅ解析によってアッセイした。２９の抗体のうち８つがｃｙｎｏ　ＣＤ３３との交差反応性を示す。結合のカイネティクスパラメーターを表１２に示す。データをリンツズマブと比較する。いくつかの抗体は、リンツズマブよりも１００倍を超える高い親和性を示す。

【０４６８】

ＣＤ３３モノクローナル抗体に由来するＦａｂフラグメントのヒトＣＤ３３細胞外ドメイン（ＥＣＤ）への結合をＢｉａｃｏｒｅにより３７℃で測定した。ＡＤＩ－１０１５９

のＢｉａｃｏｒｅプロファイルを図３Ａに示し、ＡＤＩ－１０１７７のＢｉａｃｏｒｅプロファイルを図３Ｂに示し、ＡＤＩ－１１７７６のＢｉａｃｏｒｅプロファイルを図３Ｃに示し、ＡＤＩ－１１８０１のＢｉａｃｏｒｅプロファイルを図３Ｄに示し、ＡＤＩ－１１８０７のＢｉａｃｏｒｅプロファイルを図３Ｅに示し、ＡＤＩ－１１８０９のＢｉａｃｏｒｅプロファイルを図３Ｆに示し、ＡＤＩ－１１８１５のＢｉａｃｏｒｅプロファイルを図３Ｇに示し、ＡＤＩ－１１８１９のＢｉａｃｏｒｅプロファイルを図３Ｈに示し、ＡＤＩ－１１８３０のＢｉａｃｏｒｅプロファイルを図３Ｉに示し、ＡＤＩ－１１８３５のＢｉａｃｏｒｅプロファイルを図３Ｊに示し、リンツズマブ由来のＦａｂフラグメントのＢｉａｃｏｒｅプロファイルを図３Ｋに示す。

【０４６９】

ＣＤ３３モノクローナル抗体に由来するＦａｂフラグメントのｃｙｎｏ　ＣＤ３３　ＥＣＤへの結合をＢｉａｃｏｒｅにより３７℃で測定した。ＡＤＩ－１０１５９のＢｉａｃｏｒｅプロファイルを図４Ａに示し、ＡＤＩ－１０１７７のＢｉａｃｏｒｅプロファイルを図４Ｂに示し、ＡＤＩ－１１７７６のＢｉａｃｏｒｅプロファイルを図４Ｃに示し、ＡＤＩ１１８０７のＢｉａｃｏｒｅプロファイルを図４Ｄに示し、ＡＤＩ－１１８０９のＢｉａｃｏｒｅプロファイルを図４Ｅに示し、ＡＤＩ－１１８１９のＢｉａｃｏｒｅプロファイルを図４Ｆに示し、ＡＤＩ－１１８３０のＢｉａｃｏｒｅプロファイルを図４Ｇに示し、ＡＤＩ－１１８３５のＢｉａｃｏｒｅプロファイルを図４Ｈに示す。

【０４７０】

ＣＤ３３モノクローナル抗体に由来するＦａｂフラグメントのヒトＣＤ３３のＶドメイン及びＣドメインへの結合をＢｉａｃｏｒｅにより３７℃で測定した。Ａ～Ｊは、Ｖドメインへの結合を表し、パネルＫ～Ｔは、Ｃドメインへの結合を表す。図５Ａ及び５Ｋはいずれも、ＡＤＩ－１０１５９のＢｉａｃｏｒｅプロファイルであり、図５Ｂ及び５Ｌはいずれも、ＡＤＩ－１０１７７のＢｉａｃｏｒｅプロファイルであり、図５Ｃ及び５Ｍはいずれも、ＡＤＩ－１１７７６のＢｉａｃｏｒｅプロファイルであり、図５Ｄ及び５Ｎはいずれも、ＡＤＩ－１１８０１のＢｉａｃｏｒｅプロファイルであり、図５Ｅ及び５Ｏはいずれも、ＡＤＩ－１１８０７のＢｉａｃｏｒｅプロファイルであり、図５Ｆ及び５Ｐはいずれも、ＡＤＩ－１１８０９のＢｉａｃｏｒｅプロファイルであり、図５Ｇ及び５Ｑはいずれも、ＡＤＩ－１１８１５のＢｉａｃｏｒｅプロファイルであり、図５Ｈ及び５Ｒはいずれも、ＡＤＩ－１１８１９のＢｉａｃｏｒｅプロファイルであり、図５Ｉ及び５Ｓはいずれも、ＡＤＩ－１１８３０のＢｉａｃｏｒｅプロファイルであり、図５Ｊ及び５Ｔはいずれも、ＡＤＩ－１１８３５のＢｉａｃｏｒｅプロファイルである。

表１２．ＳＰＲにより３７℃で測定した、Ｆａｂに対するヒトＣＤ３３　ＥＣＤ及びｃｙｎｏ　ＣＤ３３　ＥＣＤ結合のカイネティクスパラメーター。結合なしとは、最高濃度１００ｎＭでシグナルがないことと定義される。

【表１２】

抗体	ヒトＣＤ３３			ｃｙｎｏ　ＣＤ３３		
	k_a（１／Ｍｓ）	k_d（１／ｓ）	K_D（ｎＭ）	k_a（１／Ｍｓ）	k_d（１／ｓ）	K_D（ｎＭ）
ＡＤＩ－	４．２９ｅ	１．９５	４．５３	５．２８	４．３６	７４．９

抗体	ヒトＣＤ３３			ｃｙｎｏ　ＣＤ３３		
	k_a（１／Ｍｓ）	k_d（１／ｓ）	K_D（ｎＭ）	k_a（１／Ｍｓ）	k_d（１／ｓ）	K_D（ｎＭ）
１０１５９	５	ｅ－３		ｅ５	ｅ－２	
ＡＤＩ－１０１７７	５．５８ｅ５	６．３６ｅ－３	１１．４	３．５３ｅ５	７．５４ｅ－３	２１．４
ＡＤＩ－１１７７６	１．６ｅ６	１．２４ｅ－３	０．７８	２．６２ｅ６	４．７２ｅ－３	１．８１
ＡＤＩ－１１８０７	１．１４ｅ６	３．３２ｅ－４	０．２９	９．９８ｅ５	１．５１ｅ－４	０．１５
ＡＤＩ－１１８０９	１．０２ｅ６	１．２３ｅ－６	０．００１２	１．０６ｅ６	１．２６ｅ－４	０．１１８
ＡＤＩ－１１８１９	２．８４ｅ６	５．６５ｅ－５	０．０２	３．８２ｅ６	１．９０ｅ－２	４．９６
ＡＤＩ－１１８３０	１．９９ｅ６	５．４７ｅ－３	２．７５	１．３４ｅ６	３．６４ｅ－２	２７．８
ＡＤＩ－１１８３５	２．６ｅ６	１．４３ｅ－３	０．５３	２．７６ｅ６	１．８９ｅ－２	６．８６
ＡＤＩ－１１８１５	３．３９ｅ５	７．９１ｅ－５	０．２３	結合なし		
ＡＤＩ－１１８０１	７．５６ｅ５	４．１７ｅ－４	０．５５	結合なし		
ＡＤＩ－１０１５２	２．４６ｅ５	９．１４ｅ－３	３７．２	結合なし		
ＡＤＩ－１０１５４	１．９２ｅ５	８．３３ｅ－３	４３．４	結合なし		
ＡＤＩ－１０１５５	１．７０ｅ５	６．８５ｅ－３	４０．２	結合なし		
ＡＤＩ－１０１５	２．８２ｅ６	７．６０ｅ－３	２．６９	結合なし		

抗体	ヒトＣＤ３３			ｃｙｎｏ　ＣＤ３３		
	k_a（１／Ｍｓ）	k_d（１／ｓ）	K_D（ｎＭ）	k_a（１／Ｍｓ）	k_d（１／ｓ）	K_D（ｎＭ）
７						
ＡＤＩ－１０１５８	４．７５ｅ５	１．４９ｅ－２	３．１４	結合なし		
ＡＤＩ－１０１６０	６．３７ｅ５	２．６９ｅ－２	４２．２	結合なし		
ＡＤＩ－１０１６１	５．７４ｅ５	１．１８ｅ－２	２０．６	結合なし		
ＡＤＩ－１０１６３	５．１５ｅ５	２．７５ｅ－２	５３．５	結合なし		
ＡＤＩ－１０１６４	３．１９ｅ５	１．０１ｅ－２	３１．５	結合なし		
ＡＤＩ－１０１６５	５．９１ｅ５	１．８８ｅ－２	３１．８	結合なし		
ＡＤＩ－１０１６７	１．２５ｅ６	３．０７ｅ－２	２４．４	結合なし		
ＡＤＩ－１０１６８	３．７５ｅ５	１．７５ｅ－２	４６．６	結合なし		
ＡＤＩ－１０１７３	２．１２ｅ５	１．２５ｅ－２	５８．８	結合なし		
ＡＤＩ－１１８０２	４．９ｅ５	１．５４ｅ－３	３．１４	結合なし		
ＡＤＩ－１１８１２	３．９６ｅ５	４．８６ｅ－４	１．２３	結合なし		
ＡＤＩ－１１８２５	２．１３ｅ６	３．８ｅ－３	１．７８	結合なし		
ＡＤＩ－１１８２６	１．７６ｅ６	４．６３ｅ－３	２．６３	結合なし		

抗体	ヒトＣＤ３３			ｃｙｎｏ　ＣＤ３３		
	k_a（１／Ｍｓ）	k_d（１／ｓ）	K_D（ｎＭ）	k_a（１／Ｍｓ）	k_d（１／ｓ）	K_D（ｎＭ）
ＡＤＩ－１１８２８	１．３２ｅ６	３．５１ｅ－３	２．６７	１．０３ｅ６	５．４８ｅ－２	５３．５
ＡＤＩ－１１８３９	８．７４ｅ５	１．６２ｅ－２	１８．６	結合なし		
リンツズマブ	７．３５ｅ５	１．２２ｅ－２	１６．７	結合なし		

【０４７１】
ＣＤ３３の個々のドメインに対する結合界面のマッピング
各ＣＤ３３抗体のＦａｂフラグメントとＣＤ３３との間の結合界面をマッピングした。図５Ａ～５Ｔは、ヒトＣＤ３３の個々のドメイン（Ｖドメイン及びＣドメイン）に対する種々のＣＤ３３抗体のＦａｂフラグメントの結合を示す。試験したいずれの抗体でも、Ｃドメインへの結合は観察されなかった。ＡＤＩ－１１８１５は、ＶドメインまたはＣドメインのいずれにも結合しなかったことから、ユニークな立体構造エピトープを必要とすることが示唆された。
【０４７２】
表１３は、ヒトＣＤ３３の完全ＥＣＤへの結合とＶドメインへの結合に関するカイネティクスの比較を示す。ＡＤＩ－１０１５９、ＡＤＩ－１１１７６、ＡＤＩ－１１８０７、ＡＤＩ－１１８３０、ＡＤＩ－１１８３５、ＡＤＩ－１１８０１、ＡＤＩ－１０１５５、ＡＤＩ－１１８０２、ＡＤＩ－１１８２５、ＡＤＩ－１１８２６、ＡＤＩ－１１８２８、及びＡＤＩ－１１８３９は、同様のカイネティクスを示しており、これは、これらの抗体のエピトープがＶドメインに完全に位置することを示唆している。ＡＤＩ－１０１７７、ＡＤＩ－１１８０９ＡＤＩ－１１８１９、ＡＤＩ－１０１５７、ＡＤＩ－１０１５８、及びＡＤＩ－１０１６４については、Ｖドメインへの結合の減少が観察され、これは、これらの抗体がＶドメインに部分的に位置する立体構造エピトープに結合することを示唆している。
【０４７３】
ヒトＣＤ３３のＣドメインへの結合のカイネティクスもまた、ＡＤＩ－１０１５２、ＡＤＩ－１０１５４、ＡＤＩ－１０１５５、ＡＤＩ－１０１５７、ＡＤＩ－１０１５８、ＡＤＩ－１０１６０、ＡＤＩ－１０１６１、ＡＤＩ－１０１６３、ＡＤＩ－１０１６４、ＡＤＩ－１０１６５、ＡＤＩ－１０１６７、ＡＤＩ－１０１６８、ＡＤＩ－１０１７３、ＡＤＩ－１１８０２、ＡＤＩ－１１８１２、ＡＤＩ－１１８２５、ＡＤＩ－１１８２６、ＡＤＩ－１１８２８、及びＡＤＩ－１１８３９を用いて測定した。これらの抗体はいずれもヒトＣＤ３３のＣドメインに結合しなかった。
表１３．３７℃で実施した、ヒトＣＤ３３の組み換え全長ＥＣＤ及びＶドメインに対するＦＡＢ結合のＢｉａｃｏｒｅ解析。アスタリスクは、Ｖドメインに部分的に位置する立体構造エピトープに結合する抗体を示す。
【表１３】

抗体	ヒトＣＤ３３　Ｖドメイン	ヒトＣＤ３３

	k_a（1／Ms）	k_d（1／s）	K_D（nM）	k_a（1／Ms）	k_d（1／s）	K_D（nM）
ADI－10159	9．05e5	5．0e－3	5．56	4．29e5	1．95e－3	4．53
ADI－10177*	1．56e6	8．57e－2	54．8	5．58e5	6．36e－3	11．4
ADI－11776	4．52e6	1．43e－2	0．33	1．6e6	1．24e－3	0．78
ADI－11807	3．07e6	8．47e－4	0．28	1．14e6	3．32e－4	0．29
ADI－11809*	2．6e6	7．69e－4	0．3	1．02e6	1．23e－6	0．00012
ADI－11819	6．75e6	9．16e－4	0．14	2．84e6	5．65e－5	0．02
ADI－11830	6．67e6	2．99e－2	4．5	1．99e6	5．47e－3	2．75
ADI－11835	7．6e6	8．68e－3	1．14	2．6e6	1．43e－3	0．53
ADI－11815	結合なし			3．39e5	7．91e－5	0．23
ADI－11801	1．8e6	1．25e－3	0．69	7．56e5	4．17e－4	0．55
ADI－10152	4．88e5	4．09e－2	100	2．46e5	9．14e－3	37．2
ADI－10154	1．52e6	3．35e－1	220	1．92e5	8．33e－3	43．4
ADI－10155	5．48e5	4．67e－2	85．2	1．70e5	6．85e－3	40．2
ADI－1015	1．12e5	1．51e－2	134	2．82e6	7．60e－	2．69

抗体	ヒトＣＤ３３　Ｖドメイン			ヒトＣＤ３３		
	k_a（１／Ｍｓ）	k_d（１／ｓ）	K_D（ｎＭ）	k_a（１／Ｍｓ）	k_d（１／ｓ）	K_D（ｎＭ）
７*					３	
ＡＤＩ－１０１５８*	１．０４ｅ６	１．３３ｅ－１	１２７	４．７５ｅ５	１．４９ｅ－２	３．１４
ＡＤＩ－１０１６０	１．５９ｅ６	３．２７ｅ－１	２０６	６．３７ｅ５	２．６９ｅ－２	４２．２
ＡＤＩ－１０１６１	１．２９ｅ６	１．２４ｅ－１	９５．８	５．７４ｅ５	１．１８ｅ－２	２０．６
ＡＤＩ－１０１６３	結合なし			５．１５ｅ５	２．７５ｅ－２	５３．５
ＡＤＩ－１０１６４	１．２９ｅ６	３．７ｅ－１	２８６	３．１９ｅ５	１．０１ｅ－２	３１．５
ＡＤＩ－１０１６５	結合なし			５．９１ｅ５	１．８８ｅ－２	３１．８
ＡＤＩ－１０１６７	結合なし			１．２５ｅ６	３．０７ｅ－２	２４．４
ＡＤＩ－１０１６８	結合なし			３．７５ｅ５	１．７５ｅ－２	４６．６
ＡＤＩ－１０１７３	結合なし			２．１２ｅ５	１．２５ｅ－２	５８．８
ＡＤＩ－１１８０２	１．３４ｅ６	４．３５ｅ－３	３．２	４．９ｅ５	１．５４ｅ－３	３．１４
ＡＤＩ－１１８１２	結合なし			３．９６ｅ５	４．８６ｅ－４	１．２３
ＡＤＩ－１１８２５	４．９３ｅ６	１．９５ｅ－２	３．９５	２．１３ｅ６	３．８ｅ－３	１．７８
ＡＤＩ－１１８２６	５．１２ｅ６	２．２５ｅ－３	４．３８	１．７６ｅ６	４．６３ｅ－３	２．６３

抗体	ヒトＣＤ３３　Ｖドメイン			ヒトＣＤ３３		
	k_a（１／Ｍｓ）	k_d（１／ｓ）	K_D（ｎＭ）	k_a（１／Ｍｓ）	k_d（１／ｓ）	K_D（ｎＭ）
ＡＤＩ－１１８２８	３．３７ｅ６	２．１３ｅ－２	６．３	１．３２ｅ６	３．５１ｅ－３	２．６７
ＡＤＩ－１１８３９	９．１９ｅ６	４．１ｅ－１	４４．６	８．７４ｅ５	１．６２ｅ－２	１８．６

【０４７４】

抗体は、そのグリコシル化状態にかかわらず、ＣＤ３３を認識する。

抗ＣＤ３３抗体がグリコシル化ＣＤ３３を認識する能力をアッセイした。表１４は、抗体が、そのグリコシル化状態にかかわらず、Ｖドメインを認識することを示す。ヒトＣＤ３３は、高度にグリコシル化されており、２つのグリコシル化部位がＶドメインに位置する。種々の細胞におけるＣＤ３３のグリコシル化レベルの違いは、文献に報告されている。グリコシル化は、標的への抗体結合を潜在的に阻害し得る。いくつかの試料において、試験前にＶドメインをＰＮＧａｓｅによって脱グリコシル化した。脱グリコシル化状態は、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ及びＭＳでのシフトによって確認した。表１４で試験した全ての抗体は、ＡＤＩ－１０１６３、ＡＤＩ－１０１６５、ＡＤＩ－１０１６７、及びＡＤＩ－１０１７３を除き、完全にグリコシル化したバージョンと同様に、脱グリコシル化したＶ　ＣＤ３３に結合した。

表１４．３７℃で実施した、完全にグリコシル化したＶドメイン及び脱グリコシル化したＶドメインへのＦＡＢ結合のＢｉａｃｏｒｅ解析。

【表１４】

抗体	脱グリコシル化したＶドメイン			Ｖドメイン		
	k_a（１／Ｍｓ）	k_d（１／ｓ）	K_D（ｎＭ）	k_a（１／Ｍｓ）	k_d（１／ｓ）	K_D（ｎＭ）
ＡＤＩ－１０１５９	９．７８ｅ５	１．２ｅ－２	１２．３	９．０５ｅ５	５．０ｅ－３	５．５６
ＡＤＩ－１０１７７	１．８８ｅ６	７．０１ｅ－２	３８．２	１．５６ｅ６	８．５７ｅ－２	５４．８
ＡＤＩ－１１７７６	４．８５ｅ６	１．３６ｅ－３	０．２８	４．５２ｅ６	１．４３ｅ－２	０．３３
ＡＤＩ－１１８０７	３．９ｅ６	７．４５ｅ－４	０．１９	３．０７ｅ６	８．４７ｅ－４	０．２８
ＡＤＩ－１１８０９	３．４ｅ６	７．１１ｅ－４	０．２１	２．６ｅ６	７．６９ｅ－４	０．３
ＡＤＩ－１１８１９	９．１５ｅ６	１．０３ｅ－３	０．１１	６．７５ｅ６	９．１６ｅ－４	０．１４
ＡＤＩ－１１８３０	６．８ｅ６	２．６９ｅ－２	３．９５	６．６７ｅ６	２．９９ｅ－２	４．５
ＡＤＩ－１	７．９４ｅ	７．７９	０．９８	７．６ｅ	８．６８	１．１

抗体	脱グリコシル化したVドメイン			Vドメイン		
	k_a（1／Ms）	k_d（1／s）	K_D（nM）	k_a（1／Ms）	k_d（1／s）	K_D（nM）
1835	6	e－3		6	e－3	4
ADI－11801	2．1e6	1．15e－3	0．55	1．8e6	1．25e－3	0．69
ADI－10152	1．05e5	7．7e－2	76．8	4．88e5	4．09e－2	100
ADI－10154	3．13e5	6．55e－2	209	1．52e6	3．35e－1	220
ADI－10155	1．25e6	1．32e－1	105	5．48e5	4．67e－2	85．2
ADI－10157	4．11e5	2．61e－2	63．8	1．12e5	1．51e－2	134
ADI－10158	2．63e6	2．31e－1	88．1	1．04e6	1．33e－1	127
ADI－10160	1．7e6	2．25e－1	133	1．59e6	3．27e－1	206
ADI－10161	2．29e6	1．96e－1	85．6	1．29e6	1．24e－1	95．8
ADI－10163	1．68e6	2．56e－1	152	結合なし		
ADI－10164	8．11e5	1．16e－1	143	1．29e6	3．7e－1	286
ADI－10165	1．3e6	2．03e－1	156	結合なし		
ADI－10167	1．66e6	1．28e－1	77．8	結合なし		
ADI－10168	結合なし			結合なし		
ADI－10173	6．74e5	1．31e－1	200	結合なし		
ADI－11802	1．57e6	4．17e－3	2．65	1．34e6	4．35e－3	3．2
ADI－11812	結合なし			結合なし		
ADI－11825	5．78e6	1．8e－2	3．11	4．93e6	1．95e－2	3．95
ADI－11826	5．37e6	1．98e－2	3．69	5．12e6	2．25e－3	4．38
ADI－1	3．588	1．89	4．87	3．37	2．13	6．3

抗体	脱グリコシル化したVドメイン			Vドメイン		
	k_a（1／Ms）	k_d（1／s）	K_D（nM）	k_a（1／Ms）	k_d（1／s）	K_D（nM）
1828	e6	e－2		e6	e－2	
ADI－11839	1．65e6	1．16e－1	70．3	9．19e6	4．1e－1	44．6

【０４７５】

Ｒ６９Ｇ　ＳＮＰのＣＤ３３に結合するＣＤ３３抗体。

抗ＣＤ３３抗体がＣＤ３３中のＲ６９Ｇ変異を認識する能力をアッセイした。ＣＤ３３に関しては、いくつかのＳＮＰが記載されているが、Ｒ６９Ｇが特に顕著であり、集団の３９～４２％で生じる。表１５は、Ｒ６９Ｇ変異を含有するヒトＣＤ３３に結合する抗体を示す。

表１５．ＣＤ３３　Ｒ６９ＧへのＦＡＢ結合のＢｉａｃｏｒｅ解析。

【表１５】

抗体	ヒトＣＤ３３　Ｒ６９Ｇ			ヒトＣＤ３３		
	k_a（１／Ｍｓ）	k_d（１／ｓ）	K_D（ｎＭ）	k_a（１／Ｍｓ）	k_d（１／ｓ）	K_D（ｎＭ）
ＡＤＩ－１０１５９	４．２６ｅ５	２．４３ｅ－３	５．６８	４．２９ｅ５	１．９５ｅ－３	４．５３
ＡＤＩ－１０１７７	２．３ｅ５	２．０１ｅ－３	８７．４	５．５８ｅ５	６．３６ｅ－３	１１．４
ＡＤＩ－１１７７６	１．９８ｅ６	４．２６ｅ－４	０．２２	１．６ｅ６	１．２４ｅ－３	０．７８
ＡＤＩ－１１８０７	５．９７ｅ５	２．５９ｅ－４	０．４３	１．１４ｅ６	３．３２ｅ－４	０．２９
ＡＤＩ－１１８０９	８．１５ｅ５	１．７９ｅ－４	０．２２	１．０２ｅ６	１．２３ｅ－６	０．００１２
ＡＤＩ－１１８１９	２．７８ｅ６	２．４４ｅ－４	０．０９	２．８４ｅ６	５．６５ｅ－５	０．０２
ＡＤＩ－１１８３０	２．２７ｅ６	６．６３ｅ－３	２．９４	１．９９ｅ６	５．４７ｅ－３	２．７５
ＡＤＩ－１１８３５	３．０７ｅ６	２．０５ｅ－３	０．６７	２．６ｅ６	１．４３ｅ－３	０．５３
ＡＤＩ－１１８１５	３．００ｅ５	１．３ｅ－３	４．３４	３．３９ｅ５	７．９１ｅ－５	０．２３
ＡＤＩ－１１８０１	結合なし			７．５６ｅ５	４．１７ｅ－４	０．５５
ＡＤＩ－１０１５２	２．８８ｅ５	２．１８ｅ－２	７５．８	２．４６ｅ５	９．１４ｅ－３	３７．２
ＡＤＩ－１０１５４	１．５３ｅ５	２．８３ｅ－２	１８６	１．９２ｅ５	８．３３ｅ－３	４３．４

ＡＤＩ－１０１５５	２．３３ｅ５	１．０５ｅ－２	４５．０	１．７０ｅ５	６．８５ｅ－３	４０．２
ＡＤＩ－１０１５７	１．５６ｅ６	２．８７ｅ－２	１７．８	２．８２ｅ６	７．６０ｅ－３	２．６９
ＡＤＩ－１０１５８	５．３０ｅ５	３．３１ｅ－２	６２．３	４．７５ｅ５	１．４９ｅ－２	３．１４
ＡＤＩ－１０１６０	８．３６ｅ５	５．３３ｅ－２	６３．７	６．３７ｅ５	２．６９ｅ－２	４２．２
ＡＤＩ－１０１６１	６．２９ｅ５	３．０７ｅ－２	４８．９	５．７４ｅ５	１．１８ｅ－２	２０．６
ＡＤＩ－１０１６３	５．５９ｅ５	５．９ｅ－２	１０６	５．１５ｅ５	２．７５ｅ－２	５３．５
ＡＤＩ－１０１６４	３．０８ｅ５	３．５ｅ－２	１１３	３．１９ｅ５	１．０１ｅ－２	３１．５
ＡＤＩ－１０１６５	６．９ｅ５	５．０２ｅ－２	７２．７	５．９１ｅ５	１．８８ｅ－２	３１．８
ＡＤＩ－１０１６７	１．２２ｅ６	８．７４ｅ－２	７１．６	１．２５ｅ６	３．０７ｅ－２	２４．４
ＡＤＩ－１０１６８	４．８５ｅ５	３．０７ｅ－２	６３．５	３．７５ｅ５	１．７５ｅ－２	４６．６
ＡＤＩ－１０１７３	結合なし			２．１２ｅ５	１．２５ｅ－２	５８．８
ＡＤＩ－１１８０２	結合なし			４．９ｅ５	１．５４ｅ－３	３．１４
ＡＤＩ－１１８１２	３．３８ｅ５	２．２８ｅ－３	６．７４	３．９６ｅ５	４．８６ｅ－４	１．２３
ＡＤＩ－１１８２５	１．８６ｅ６	６．９５ｅ－３	３．７４	２．１３ｅ６	３．８ｅ－３	１．７８
ＡＤＩ－１１８２６	１．８９ｅ６	７．２３ｅ－３	３．８３	１．７６ｅ６	４．６３ｅ－３	２．６３
ＡＤＩ－１１８２８	１．１６ｅ６	７．００ｅ－３	６．０３	１．３２ｅ６	３．５１ｅ－３	２．６７
ＡＤＩ－１１８３９	結合なし			８．７４ｅ５	１．６２ｅ－２	１８．６

【０４７６】

Ｓ１２８Ｎ　ＳＮＰのＣＤ３３に結合するＣＤ３３抗体

抗ＣＤ３３抗体がＣＤ３３中のＳ１２８Ｎ変異を認識する能力をアッセイした。表１６は、Ｓ１２８Ｎ変異を含有するヒトＣＤ３３への抗体結合を示す。ヒトＣＤ３３へのＡＤＩ－１０１５２、ＡＤＩ－１０１５４、ＡＤＩ－１０１５７、ＡＤＩ－１０１５８、ＡＤＩ－１０１６３、ＡＤＩ－１０１６４、ＡＤＩ－１０１６５、ＡＤＩ－１０１６７、ＡＤＩ－１０１６８、及びＡＤＩ－１０１７３の結合親和性は、Ｓ１２８Ｎ　ＳＮＰによって低下した。

表１６．ＣＤ３３　Ｓ１２８ＮへのＦＡＢ結合のＢｉａｃｏｒｅ解析。

【表１６】

抗体	ヒトＣＤ３３　Ｓ１２８Ｎ			ヒトＣＤ３３		
	k_a（１／Ｍｓ）	k_d（１／ｓ）	K_D（ｎＭ）	k_a（１／Ｍｓ）	k_d（１／ｓ）	K_D（ｎＭ）
ＡＤＩ－１０１５２	２．７４ｅ５	３．３９ｅ－２	１２４	２．４６ｅ５	９．１４ｅ－３	３７．２
ＡＤＩ－１０１５４	１．９３ｅ５	５．３９ｅ－２	２７９	１．９２ｅ５	８．３３ｅ－３	４３．４
ＡＤＩ－１０１５５	１．８７ｅ５	１．５９ｅ－２	８５	１．７０ｅ５	６．８５ｅ－３	４０．２
ＡＤＩ－１０１５７	５．６５ｅ４	９．２４ｅ－３	１６３	２．８２ｅ６	７．６０ｅ－３	２．６９
ＡＤＩ－１０１５８	５．７３ｅ５	４．１７ｅ－２	７２．８	４．７５ｅ５	１．４９ｅ－２	３．１４
ＡＤＩ－１０１６０	７．８６ｅ５	６．７３ｅ－２	８５．７	６．３７ｅ５	２．６９ｅ－２	４２．２
ＡＤＩ－１０１６１	６．０５ｅ５	３．８５ｅ－２	６３．６	５．７４ｅ５	１．１８ｅ－２	２０．６
ＡＤＩ－１０１６３	５．０７ｅ５	７．４８ｅ－２	１４７	５．１５ｅ５	２．７５ｅ－２	５３．５
ＡＤＩ－１０１６４	１．９３ｅ５	５．３９ｅ－２	２７９	３．１９ｅ５	１．０１ｅ－２	３１．５
ＡＤＩ－１０１６５	６．４１ｅ５	５．８２ｅ－２	９０．７	５．９１ｅ５	１．８８ｅ－２	３１．８
ＡＤＩ－１０１６７	１．２８ｅ６	１．２７ｅ－１	９８．６	１．２５ｅ６	３．０７ｅ－２	２４．４
ＡＤＩ－１０１６８	４．０４ｅ５	４．６９ｅ－２	１１６	３．７５ｅ５	１．７５ｅ－２	４６．６
ＡＤＩ－１０１７３	１．８３ｅ５	３．４２ｅ－２	１８７	２．１２ｅ５	１．２５ｅ－２	５８．８
ＡＤＩ－１１８０２	６．６２ｅ５	５．９０ｅ－４	０．８０９	４．９ｅ５	１．５４ｅ－３	３．１４
ＡＤＩ－１１８１２	５．５６ｅ５	１．１２ｅ－３	２．０１	３．９６ｅ５	４．８６ｅ－４	１．２３
ＡＤＩ－１１８２５	２．１０ｅ６	６．４９ｅ－３	３．０９	２．１３ｅ６	３．８ｅ－３	１．７８
ＡＤＩ－１１８２６	２．１７ｅ６	５．７４ｅ－３	２．６５	１．７６ｅ６	４．６３ｅ－３	２．６３
ＡＤＩ－１１８２８	１．３７ｅ６	７．４２ｅ－３	５．４１	１．３２ｅ６	３．５１ｅ－３	２．６７
ＡＤＩ－１１８３９	９．６３ｅ５	２．８４ｅ－２	２９．５	８．７４ｅ５	１．６２ｅ－２	１８．６

【０４７７】

ＡＤＩ－１１８１５は、ユニークな立体構造エピトープを認識する。

ＡＤＩ－１１８１５のＣＤ３３結合ドメインの結合エピトープをアッセイした。図６及び表１７は、ＡＤＩ－１１８１５がユニークな立体構造エピトープを有することを示す。この抗体は、ヒトＣＤ３３の全長ＥＣＤに結合するが、個々のドメインには結合せず、リンツズマブとクロスブロックしない。

表１７．ヒトＣＤ３３の種々のドメイン及びＳＮＰ　Ｒ６９ＧへのＡＤＩ－１１８１５　Ｆａｂ結合のカイネティクスパラメーター。

【表１７】

	hCD33			Vドメイン			Cドメイン			hCD33 R69G SNP			リンゾズマブとのクロスブロック
	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (nM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (nM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (nM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (nM)	
ADI-11815	3.39e5	7.91e-5	0.23	結合なし			結合なし			3.00e5	1.3e-3	4.34	なし

【０４７８】

ＡＤＩ－１１８０１は、Ｒ６９を含むユニークエピトープに結合する。

ＡＤＩ－１１８１５を含む、ＣＤ３３結合ドメインの結合エピトープをアッセイした。図７及び表１８は、ＡＤＩ－１１８０１が認識するＣＤ３３上のエピトープを示す。ヒトＣＤ３３　ＥＣＤへのその結合は、Ｒ６９Ｇ変異によって阻害された。

表１８．ＣＤ３３の種々のドメイン及びＳＮＰ　Ｒ６９ＧへのＡＤＩ－１１８０１　Ｆａｂ結合のカイネティクス。

【表１８】

	hCD33			Vドメイン			Cドメイン			hCD33 R69G SNP			リンゾズマブとのクロスブロック
	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (nM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (nM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (nM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (nM)	
ADI-11801	7.55e5	4.17e-4	0.55	1.80e6	1.25e-3	0.69	結合なし			結合なし			なし

【０４７９】

実施例３：ヒトＮＫＧ２Ｄ発現細胞へのＴｒｉＮＫＥＴ結合の評価

ＮＫＧ２Ｄ結合ドメイン及びＣＤ３３結合ドメインを含むＴｒｉＮＫＥＴがＮＫＧ２Ｄに結合する能力をアッセイした。ヒトＮＫＧ２Ｄ細胞及びヒトＫＨＹＧ－１細胞を形質導入したＥＬ４細胞を使用して、細胞に発現したヒトＮＫＧ２Ｄへの結合を試験した。ＴｒｉＮＫＥＴを最高濃度まで希釈し、次いで、系列希釈した。ｍＡｂまたはＴｒｉＮＫＥＴ希釈液を使用して細胞を染色し、ＴｒｉＮＫＥＴまたはｍＡｂの結合を、フルオロフォア結合抗ヒトＩｇＧ二次抗体を使用して検出した。細胞をフローサイトメトリーによって解析し、結合ＭＦＩを二次抗体コントロールに対して正規化して、バックグラウンド値に対する倍数を得た。

【０４８０】

図１０Ａ～１０Ｂは、ＥＬ４（上）細胞またはＫＨＹＧ－１（下）細胞上に発現されたヒトＮＫＧ２ＤへのＣＤ３３標的化ＴｒｉＮＫＥＴの結合を示す。ＦＯＢ結合シグナルは、ＥＬ４－ｈＮＫＧ２Ｄ細胞とＫＨＹＧ－１細胞の両方で類似しており、クローン間の結合順位も２つの細胞株で維持された。図１０Ａは、ＥＬ４細胞上に発現されたヒトＮＫＧ２ＤへのＣＤ３３標的化ＴｒｉＮＫＥＴの結合を示す。図１０Ｂは、ＫＨＹＧ－１細胞上に発現されたヒトＮＫＧ２ＤへのＣＤ３３標的化ＴｒｉＮＫＥＴの結合を示す。ＦＯＢ結合シグナルは、ＥＬ４－ｈＮＫＧ２Ｄ細胞とＫＨＹＧ－１細胞の両方で類似しており、クローン間の結合順位も２つの細胞株で維持された。

【０４８１】

実施例４：ヒトがん抗原発現細胞へのＴｒｉＮＫＥＴまたはｍＡｂ結合の評価

ＮＫＧ２Ｄ結合ドメイン及びＣＤ３３結合ドメインを含むＴｒｉＮＫＥＴがＣＤ３３に結合する能力をアッセイした。ヒトＡＭＬ細胞株Ｍｏｌｍ－１３を使用して、細胞表面上に発現されたＣＤ３３に対するモノクローナル抗体の結合を評価した。ｍＡｂを２μｇ／ｍＬに希釈し、ｍＡｂ希釈液を使用して細胞を染色した。結合した抗体を、フルオロフォア結合抗ヒトＩｇＧ二次抗体を使用して検出した。細胞をフローサイトメトリーによって解析し、細胞に発現したＣＤ３３への結合を、アイソタイプ染色及び未染色の細胞集団と

比較した。

【０４８２】

ＣＤ３３を発現するヒトがん細胞株を使用して、種々のＮＫＧ２Ｄ標的化クローンに由来するＴｒｉＮＫＥＴの腫瘍抗原結合を評価した。ヒトＡＭＬ細胞株Ｍｏｌｍ－１３を使用して、細胞に発現したＣＤ３３へのＴｒｉＮＫＥＴの結合を評価した。ＴｒｉＮＫＥＴを希釈し、それぞれの細胞とともにインキュベートした。ＴｒｉＮＫＥＴの結合は、フルオロフォア結合抗ヒトＩｇＧ二次抗体を使用して検出した。細胞をフローサイトメトリーによって解析し、細胞に発現したＣＤ３３への結合ＭＦＩを二次抗体コントロールに対して正規化して、バックグラウンド値に対する倍数を得た。

【０４８３】

ＣＤ３３　ＴｒｉＮＫＥＴがＭｏｌｍ－１３細胞上に発現されたＣＤ３３に結合する能力を試験した。図８は、ＣＤ３３を標的とするＴｒｉＮＫＥＴのＭｏｌｍ－への結合を示し、Ｍｏｌｍ－１３細胞上に発現されたＣＤ３３への６つの抗ＣＤ３３抗体の結合ＭＦＩを示す。６つ全ての抗体が、細胞に発現したＣＤ３３に結合した。６つの抗体のうち５つが、リンツズマブと比較して、より高いＭＦＩ結合シグナルを示している。

【０４８４】

ＣＤ３３　ＴｒｉＮＫＥＴが休止期ＮＫ細胞を介したＡＭＬ細胞Ｍｏｌｍ－１３の殺傷を誘導する能力を試験した。４つの異なるＣＤ３３標的化ドメインと５つのＮＫＧ２Ｄ標的化ドメインを使用して、合計で２０の異なるＴｒｉＮＫＥＴを作製した。ＴｒｉＮＫＥＴに使用されたＮＫＧ２Ｄ標的化ドメインに関係なく、ＣＤ３３への結合は、単一のＣＤ３３標的化ドメインに対して保存された。

【０４８５】

実施例５：ＴｒｉＮＫＥＴまたはｍＡｂ内在化の評価

細胞表面上のＣＤ３３に結合した後のＴｒｉＮＫＥＴの内在化をアッセイした。ヒトＡＭＬ細胞株Ｍｏｌｍ－１３を使用して、細胞表面上に発現されたＣＤ３３に結合したモノクローナル抗体の内在化を評価した。モノクローナル抗体を２μｇ／ｍＬに希釈し、ｍＡｂ希釈液を使用して細胞を染色した。ＣＤ３３の表面染色後、試料を分割し、試料の半分を３７℃で一晩置いて内在化を促進し、抗体に結合した試料の残り半分を、フルオロフォア結合抗ヒトＩｇＧ二次抗体を使用して検出した。二次抗体で染色した後、細胞を固定し、翌日の解析のために４℃で一晩保存した。３７℃で２４時間後、試料をインキュベーターから取り出し、細胞の表面上の結合した抗体を、フルオロフォア結合抗ヒトＩｇＧ二次抗体を使用して検出した。試料を固定し、全ての試料を同じ日に解析した。抗体の内在化は、次に従って算出した：内在化率（％）＝（１－（２４時間後の試料のＭＦＩ／ベースラインのＭＦＩ））＊１００％。

【０４８６】

図９は、２４時間後における、Ｍｏｌｍ－１３細胞の表面に結合した抗ＣＤ３３抗体の内在化を示す。全ての抗ＣＤ３３抗体が、２４時間後、同様の内在化を示した。リンツズマブは、他の抗ＣＤ３３抗体と比較して、わずかに高い内在化を示した。

【０４８７】

実施例６：ＴｒｉＮＫＥＴによる初代ＮＫ細胞の活性化

ＮＫＧ２Ｄ結合ドメイン及びＣＤ３３結合ドメインを含むＴｒｉＮＫＥＴが初代ＮＫ細胞を活性化する能力をアッセイした。ＰＢＭＣを、密度勾配遠心分離を使用して、ヒト末梢血バッフィーコートから単離した。単離したＰＢＭＣを洗浄し、ＮＫ細胞単離用に調製した。ＮＫ細胞を、磁気ビーズによるネガティブセレクション法を使用して、単離した。単離したＮＫ細胞の純度は、典型的に、＞９０％　ＣＤ３－ＣＤ５６＋であった。単離したＮＫ細胞を、活性化のために１００ｎｇ／ｍＬのＩＬ－２を含有する培地中で培養するか、またはサイトカインなしで一晩静置した。ＩＬ－２で活性化したＮＫ細胞は、２４～４８時間後のいずれかに使用し、休止期ＮＫ細胞は、常に、精製の翌日に使用した。

【０４８８】

目的のがん標的を発現するヒトがん細胞株を培養物から回収し、細胞を２×１０^{6}／ｍ

Ｌに調整した。目的のがん標的を標的とするモノクローナル抗体またはＴｒｉＮＫＥＴを培地で希釈した。休止期及び／または活性化ＮＫ細胞を培養物から回収し、細胞を洗浄し、２×１０^{6}／ｍＬで培地中に再懸濁した。活性化培養のために、ＩＬ－２及びフルオロフォア結合抗ＣＤ１０７ａをＮＫ細胞に加えた。細胞内のサイトカインを染色するために、ブレフェルジンＡ及びモネンシンを培地に希釈して、細胞外へのタンパク質輸送を遮断した。９６ウェルプレート中に、５０μｌの腫瘍標的、ｍＡｂ／ＴｒｉＮＫＥＴ、ＢＦＡ／モネンシン、及びＮＫ細胞を加え、総培養液量を２００μｌにした。プレートを４時間培養した後、試料をＦＡＣＳ解析用に調製した。

【０４８９】

４時間の活性化培養後、細胞を、ＣＤ３、ＣＤ５６及びＩＦＮγに対するフルオロフォア結合抗体を使用するフローサイトメトリーでの解析用に調製した。ＣＤ１０７ａ及びＩＦＮγ染色をＣＤ３－ＣＤ５６＋集団で解析して、ＮＫ細胞活性化を評価した。

【０４９０】

図１２は、ＣＤ３３発現ＴＨＰ－１　ＡＭＬ細胞との共培養における、休止期ヒトＮＫ細胞のＴｒｉＮＫＥＴ媒介活性化を示す。ヒトＮＫ細胞の活性化は、活性化のマーカーであるＩＦＮγ産生及びＣＤ１０７ａ脱顆粒を使用して評価した。全てのＴｒｉＮＫＥＴ及びモノクローナル抗体が、アイソタイプコントロールよりもヒトＮＫ細胞を活性化させた。同様の活性が４つの異なる抗ＣＤ３３抗体で観察された。ＴｒｉＮＫＥＴ活性は、ＮＫＧ２Ｄ標的化クローンに依存し、いくつかのクローンは、他のクローンよりも、ＴｒｉＮＫＥＴ媒介活性化が良好であった。ＮＫＧ２Ｄクローンは、抗ＣＤ３３標的化ドメインのそれぞれで同様の活性を与えた。

【０４９１】

実施例７：初代ヒトＮＫ細胞細胞傷害性アッセイ

ＮＫＧ２Ｄ結合ドメイン及びＣＤ３３結合ドメインを含むＴｒｉＮＫＥＴがＣＤ３３発現細胞に対するＮＫ細胞の細胞傷害性を誘導する能力をアッセイした。ＰＢＭＣを、密度勾配遠心分離を使用して、ヒト末梢血バッフィーコートから単離した。単離したＰＢＭＣを洗浄し、ＮＫ細胞単離用に調製した。ＮＫ細胞を、磁気ビーズによるネガティブセレクション法を使用して、単離した。単離したＮＫ細胞の純度は、典型的に、＞９０％　ＣＤ３－ＣＤ５６＋であった。単離したＮＫ細胞を、１００ｎｇ／ｍＬのＩＬ－２を含有する培地中で培養するか、またはサイトカインなしで一晩静置した。ＩＬ－２活性化または休止期ＮＫ細胞を翌日に細胞傷害性アッセイに使用した。

【０４９２】

ＫＨＹＧ－１細胞を、１０ｎｇ／ｍＬのＩＬ－２を含む１０％ＨＩ－ＦＢＳ－ＲＰＭＩ－１６４０中に維持した。殺傷アッセイでエフェクター細胞として使用する前日に、ＫＨＹＧ－１細胞を培養物から回収し、細胞からＩＬ－２含有培地を洗い流した。洗浄後、ＫＨＹＧ－１細胞を１０％ＨＩ－ＦＢＳ－ＲＰＭＩ－１６４０中に再懸濁し、サイトカインなしで一晩静置した。

【０４９３】

ＤＥＬＦＩＡ細胞障害性アッセイ：

目的の標的を発現するヒトがん細胞株を培養物から回収し、細胞をＨＢＳで洗浄し、ＢＡＴＤＡ試薬（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　ＡＤ０１１６）で標識するために、成長培地中に１０^{6}／ｍＬで再懸濁した。標的細胞の標識については、製造元の説明に従った。標識後、細胞をＨＢＳで３回洗浄し、０．５～１．０×１０^{5}／ｍＬで培地中に再懸濁した。バックグラウンドウェルを調製するために、標識した細胞のアリコートを脇に置き、細胞を培地から遠心分離した。ペレット化された細胞を乱さないように、１００μｌの培地を慎重にトリプリケートでウェルに加えた。１００μｌのＢＡＴＤＡ標識細胞を９６ウェルプレートの各ウェルに加えた。標的細胞からの自然遊離のためのウェルを取っておき、標的細胞の最大溶解のためのウェルを、１％Ｔｒｉｔｏｎ－Ｘを添加することによって調製した。目的の腫瘍標的に対するモノクローナル抗体またはＴｒｉＮＫＥＴを培地に希釈し、５０μｌの希釈したｍＡｂまたはＴｒｉＮＫＥＴを各ウェルに加えた。休止期及び／ま

たは活性化ＮＫ細胞を培養物から回収し、細胞を洗浄し、所望のＥ：Ｔ比に応じて１０^{5}～２．０×１０^{6}／ｍＬで培地中に再懸濁した。５０μｌのＮＫ細胞をプレートの各ウェルに加えて、合計２００μｌの培養液量にした。アッセイを展開する前に、プレートを３７℃、５％ＣＯ２で、２～３時間インキュベートした。

【０４９４】

２～３時間培養した後、プレートをインキュベーターから取り出し、細胞を２００ｇで５分間遠心分離することによって、ペレット化した。２０μｌの培養上清を、製造元から提供された清浄なマイクロプレートに移し、２００μｌの室温のユウロピウム溶液を各ウェルに加えた。プレートを遮光し、プレートシェーカー上で２５０ｒｐｍで１５分間インキュベートした。プレートを、Ｖｉｃｔｏｒ　３またはＳｐｅｃｔｒａＭａｘ　ｉ３Ｘ機器のいずれかを使用して読み取った。特異的溶解率（％）は、次に従って算出した：特異的溶解（％）＝（（実験遊離値－自然遊離値）／（最大遊離値－自然遊離値））＊１００％。

【０４９５】

図１３及び図１４は、ＣＤ３３標的化ＴｒｉＮＫＥＴによって媒介されたＡＭＬ標的細胞Ｍｏｌｍ－１３（図１３）及びＴＨＰ－１（図１４）のヒトＮＫ細胞による殺傷を示す。ＣＤ３３標的化ＴｒｉＮＫＥＴによって媒介されるＡＭＬ標的細胞Ｍｏｌｍ－１３のヒトＮＫ細胞による殺傷をアッセイした（図１３）。休止期ＮＫエフェクター細胞をＭｏｌｍ－１３標的細胞とともに使用した。活性化ヒトＮＫエフェクター細胞は、休止期ヒトＮＫエフェクター細胞と比較して、より高いバックグラウンド殺傷を与えた。ＮＫエフェクター細胞に関して、ＴｒｉＮＫＥＴは、ＡＭＬ標的細胞Ｍｏｌｍ－１３に対する溶解を増加させることができた。各ＴｒｉＮＫＥＴの同様の活性が、休止期及び活性化ヒトＮＫ細胞、ならびに標的細胞Ｍｏｌｍ－１３で観察された。

【０４９６】

ＣＤ３３標的化ＴｒｉＮＫＥＴによって媒介されるＡＭＬ標的細胞ＴＨＰ－１のヒトＮＫ細胞による殺傷をアッセイした。活性化ヒトＮＫエフェクター細胞をＴＨＰ－１細胞とともに使用すると（図１４）、休止期ヒトＮＫエフェクター細胞と比較して、より高いバックグラウンド殺傷が生じた。ＮＫエフェクター細胞に関して、ＴｒｉＮＫＥＴは、ＡＭＬ標的細胞ＴＨＰ－１に対する溶解を増加させることができた。各ＴｒｉＮＫＥＴの同様の活性が、休止期及び活性化ヒトＮＫ細胞、ならびに標的細胞ＴＨＰ－１で観察された。

【０４９７】

したがって、ＮＫエフェクター細胞に関して、ＴｒｉＮＫＥＴは、ＡＭＬ標的細胞Ｍｏｌｍ－１３（図１３）及びＴＨＰ－１（図１４）に対する溶解を増加させることができた。各ＴｒｉＮＫＥＴの同様の活性が、休止期及び活性化ヒトＮＫ細胞、ならびに標的細胞Ｍｏｌｍ－１３（図１３）及びＴＨＰ－１（図１４）で観察された。

【０４９８】

図１５Ａ、図１６、及び図１７Ａは、ヒトＡＭＬ標的細胞Ｍｏｌｍ－１３（図１５Ａ）、ＥＯＬ－１（図１６）、及びＴＨＰ－１（図１７Ａ）のＫＨＹＧ－１エフェクター細胞による殺傷をそれぞれ示す。ＫＨＹＧ－１細胞は、表面ＮＫＧ２Ｄを発現するが、ＣＤ１６は発現しないことが示された。したがって、ここでのＴｒｉＮＫＥＴを介した殺傷は、ＮＫＧ２Ｄを介したＫＨＹＧ－１エフェクター細胞の活性化に依存する。ＴｒｉＮＫＥＴは、ヒトＡＭＬ標的細胞株３つ全てのＫＨＹＧ－１エフェクター細胞による殺傷を媒介することができた。同様に、ＴｒｉＮＫＥＴ活性は、３つ全ての標的細胞株で実証された。

【０４９９】

ＴｒｉＮＫＥＴを介した休止期ヒトＮＫ細胞の細胞傷害性を試験した。図１５Ｂ及び図１７Ｂは、ＴｒｉＮＫＥＴが、ヒトＡＭＬ細胞Ｍｏｌｍ－１３（図１５Ｂ）及びＴＨＰ－１（図１７Ｂ）に対する、休止期ヒトＮＫ細胞の細胞傷害性も同じく媒介したことを示す。図１５Ｂは、ＴｒｉＮＫＥＴが、ヒトＡＭＬ細胞Ｍｏｌｍ－１３の休止期ヒトＮＫ細胞による殺傷を媒介したことを示す。図１５Ｂにおいて、休止期ヒトＮＫエフェクター細胞（Ｅ）と標的がん細胞（Ｔ）の比（Ｅ：Ｔ）は、１０：１であった。Ｅ：Ｔ比は、最大溶解率（％）の差を反映し得る。

【０５００】
ＴｒｉＮＫＥＴはまた、高親和性ＦｃγＲＩを発現するＴＨＰ－１標的細胞の休止期ヒトＮＫ細胞による殺傷も媒介した。図１７Ｂは、ＴｒｉＮＫＥＴが、ヒトＡＭＬ細胞ＴＨＰ－１の休止期ヒトＮＫ細胞による殺傷を媒介したことを示し、Ｅ：Ｔは、５：１であった。
【０５０１】
実施例８：ヒトＮＫＧ２Ｄ発現細胞へのＴｒｉＮＫＥＴ結合の評価
Ｉ０７　ｍＡｂは、ＣＤ３３に対して高結合親和性のモノクローナル抗体として特定された。Ｉ０７のＦｃバリアントであるＩ０７－Ｆ４０５Ｌの重鎖及び軽鎖アミノ酸配列を以下に記載する。Ｉ０７－Ｆ４０５Ｌ　ｍＡｂは、Ｆｃ　ＣＨ３ドメイン中の位置４０５（ＥＵナンバリングによる）にＰｈｅのＬｅｕへの置換を含んだ。Ｌｙｓは、任意選択により、重鎖のＣ末端に含まれ得る。
Ｉ０７－Ｆ４０５Ｌ　ｍＡｂ重鎖
【化３４】
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYWMSWVRQAPGKGLEWVATIKQDG
SEKSYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELDVWGQ
GTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

［配列番号１９９］
Ｉ０７－Ｆ４０５Ｌ　ｍＡｂ軽鎖
【化３５】
DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGV
PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSQSYPPITFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY
SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

［配列番号２００］
【０５０２】
Ｉ０７　ｍＡｂのＴｒｉＮＫＥＴ誘導体であるＡ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７は、セクションＩＩ多重特異性結合タンパク質に記載されている。このＴｒｉＮＫＥＴのアミノ酸配列は、配列番号１８７、１８９、及び１９０に記載されている。
【０５０３】
Ａ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７のＮＫＧ２Ｄへの結合能力について、ヒトＮＫＧ２Ｄを形質導入したＥＬ４細胞（ＥＬ４－ｈＮＫＧ２Ｄ）を使用して評価した。簡潔に述べると、Ａ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７及びＩ０７－Ｆ４０５Ｌ　ｍＡｂを系列希釈した。ＥＬ４－ｈＮＫＧ２Ｄ細胞を、希釈したＴｒｉＮＫＥＴ溶液またはｍＡｂ溶液とともにインキュベートした。ＥＬ４細胞に対するＴｒｉＮＫＥＴまたはｍＡｂの結合は、フルオロフォア結合抗ヒトＩｇＧ二次抗体を使用して検出した。細胞をフローサイトメトリーによって解析し、結合ＭＦＩを、細胞を二次抗体のみとインキュベートしたコントロール群のＭＦＩに対して正規化することによって、バックグラウンド値に対する倍数を算出した。
【０５０４】
図３５に示されるように、Ｉ０７－Ｆ４０５Ｌ　ｍＡｂは、ＥＬ４－ｈＮＫＧ２Ｄ細胞への結合を示さなかった。Ａ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７は、１００μｇ／ｍＬの高濃度であっても飽和に達することなく、ＥＬ４－ｈＮＫＧ２Ｄ細胞に対して弱い結合を示した。
【０５０５】

実施例９：ヒトＣＤ３３発現細胞へのＴｒｉＮＫＥＴ結合の評価

Ａ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７のＣＤ３３への結合能力について、ＣＤ３３を発現するヒトがん細胞株を使用して評価した。簡潔に述べると、ＣＤ３３を発現するヒトＡＭＬ細胞株Ｍｖ４－１１及びＭｏｌｍ－１３を、系列希釈したＡ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７溶液及びＩ０７－Ｆ４０５Ｌ　ｍＡｂ溶液とともにインキュベートした。ＡＭＬ細胞に対するＡ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７またはＩ０７－Ｆ４０５Ｌ　ｍＡｂの結合は、フルオロフォア結合抗ヒトＩｇＧ二次抗体を使用して検出した。細胞をフローサイトメトリーによって解析し、結合ＭＦＩを、細胞を二次抗体のみとインキュベートしたコントロール群のＭＦＩに対して正規化することによって、バックグラウンド値に対する倍数を算出した。

【０５０６】

図３６Ａ及び３６Ｂに示されるように、Ａ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７は、Ｍｏｌｍ－１３細胞及びＭｖ４－１１細胞の両方において、Ｉ０７－Ｆ４０５Ｌ　ｍＡｂと比較して、３～４倍の結合能力の低下を示した。Ａ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７はまた、Ｉ０７－Ｆ４０５Ｌ　ｍＡｂと比較して、より高い最大バックグラウンド倍数で細胞に結合することがわかった。

【０５０７】

実施例１０：ＴｒｉＮＫＥＴ内在化の評価

ＣＤ３３に結合した際のＡ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７及びＩ０７－Ｆ４０５Ｌ　ｍＡｂの内在化を、細胞表面上にＣＤ３３を発現するヒトＡＭＬ細胞株ＥＯＬ－１及びＭｏｌｍ－１３を使用して評価した。簡潔に述べると、細胞を、２μｇ／ｍＬのＡ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７またはＩ０７－Ｆ４０５Ｌ　ｍＡｂとともに２０分間、室温でインキュベートした。次いで、細胞試料を３分割した。第１及び第２の部分を３７℃でそれぞれ２時間及び２４時間静置して、抗体を内在化させた。次いで、細胞をフルオロフォア結合抗ヒトＩｇＧ二次抗体とともにインキュベートし、フローサイトメトリー解析のために固定化した。ベースラインレベルを設定するために使用する細胞試料の第３の部分は、３７℃でのインキュベーションをすることなく、フルオロフォア結合抗ヒトＩｇＧ二次抗体とともにインキュベートした。二次抗体で染色した後、細胞を固定し、翌日（試料の最初の半分の準備ができたとき）の解析のために４℃で保存した。細胞表面に結合したＡ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７及びＩ０７－Ｆ４０５Ｌ　ｍＡｂの量を同日にフローサイトメトリーによって解析した。抗体の内在化は、次に従って算出した：内在化率（％）＝（１－（２４時間後の試料のＭＦＩ／ベースライン試料のＭＦＩ））×１００％。

【０５０８】

図３７Ａ及び３７Ｂに示されるように、ＣＤ３３の結合後のＡ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７及びＩ０７－Ｆ４０５Ｌ　ｍＡｂの内在化は、ＥＯＬ－１及びＭｏｌｍ－１３細胞で経時的に増加した。いずれの細胞においても、Ｉ０７－Ｆ４０５Ｌ　ｍＡｂは、Ａ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７よりも迅速かつ多量に内在化した。

【０５０９】

実施例１１：ＴｒｉＮＫＥＴによる初代ＮＫ細胞の活性化

Ａ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７がヒトＡＭＬ細胞に対する初代ＮＫ細胞の細胞傷害性を誘導する能力を、ＤＥＬＦＩＡ細胞傷害性アッセイを使用して評価した。簡潔に述べると、ＰＢＭＣを、密度勾配遠心分離を使用して、ヒト末梢血バッフィーコートから単離した。単離したＰＢＭＣを洗浄し、ＮＫ細胞を、磁気ビーズによるネガティブセレクション法を使用して、単離した。単離したＮＫ細胞の純度は、典型的に、＞９０％ＣＤ３－ＣＤ５６$^{+}$であった。単離したＮＫ細胞をサイトカインなしで一晩静置した。

【０５１０】

翌日に、ヒトＡＭＬ細胞株Ｍｏｌｍ－１３、ＴＨＰ－１、及びＥＯＬ－１を培養物から回収した。ＡＭＬ細胞をＨＢＳで洗浄し、ＢＡＴＤＡ試薬（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　ＡＤ０１１６）で標識するために、製造元の説明書に従って、成長培地中に10^{6}細胞／ｍ

Ｌで再懸濁した。標識後、ＡＭＬ細胞をＨＢＳで３回洗浄し、０．５～１．０×１０^{5}細胞／ｍＬで培地中に再懸濁した。１００μｌのＢＡＴＤＡ標識細胞を９６ウェルプレートの各ウェルに加えた。

【０５１１】

試験したＴｒｉＮＫＥＴまたはｍＡｂを培地に希釈し、５０μｌの希釈したＴｒｉＮＫＥＴまたはｍＡｂを各ウェルに加えた。休止期ＮＫ細胞を培養物から回収し、洗浄し、５：１の所望のＥ：Ｔ比になるように、１０^{5}～２．０×１０^{6}細胞／ｍＬで培地中に再懸濁した。５０μｌのＮＫ細胞をプレートの各ウェルに加えて、各ウェルで合計２００μｌの培養液量にした。プレートを３７Ｃ、５％CO_2で、２～３時間インキュベートした。

【０５１２】

培養した後、プレートをインキュベーターから取り出し、細胞を２００×ｇで５分間遠心分離することによって、ペレット化した。２０μｌの培養上清を、製造元から提供された清浄なマイクロプレートに移した。単独でインキュベートした標識細胞の上清を使用して、ＴＤＡの自然遊離を測定した。１％Ｔｒｉｔｏｎ－Ｘとともにインキュベートした標識細胞の上清を使用して、標的細胞の最大溶解を測定した。２～３時間のインキュベーションを行う前の標識細胞から得た上清をバックグラウンドの測定及び品質管理の目的で使用した。

【０５１３】

２００μｌの室温のユウロピウム溶液を、培養上清を含有する各ウェルに加えた。プレートを遮光し、プレートシェーカー上で２５０ｒｐｍで１５分間インキュベートした。蛍光をＶｉｃｔｏｒ　３またはＳｐｅｃｔｒａＭａｘ　ｉ３Ｘ機器を使用して測定した。

【０５１４】

蛍光レベルは、標的細胞の溶解を表した。特異的溶解率（％）の値は、次に従って算出した：特異的溶解（％）＝（（実験遊離値－自然遊離値）／（最大遊離値－自然遊離値））×１００％。

【０５１５】

Ａ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７及びいくつかのモノクローナル抗体をこのアッセイで試験した。モノクローナル抗体には、Ｉ０７－Ｆ４０５Ｌ　ｍＡｂ、Ｉ０７－ＤＥｍＡｂ、リンツズマブ－ＧＡ、及び２８０－３１－０１（ｍｕｔ）－ＤＥが含まれる。Ｉ０７－ＤＥ　ｍＡｂは、ＡＤＣＣ活性を高めるために、Ｆｃ中にＳ２３９Ｄ及びＩ３３２Ｅの置換がある（以下の配列中、太字下線付きで示す）、Ｉ０７ｍＡｂのバリアントである。任意選択により、Ｃ末端にＬｙｓを含む、Ｉ０７－ＤＥ重鎖のアミノ酸配列を以下に示す。

Ｉ０７－ＤＥ　ｍＡｂ重鎖

【化３６】

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYWMSWVRQAPGKGLEWVATIKQDG
SEKSYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELDVWGQ
GTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGP**D**VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP**E**EKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

［配列番号２０１］

【０５１６】

Ｉ０７－ＤＥ　ｍＡｂの軽鎖は、Ｉ０７－Ｆ４０５Ｌ　ｍＡｂ［配列番号２００］の軽鎖と同一である。

【０５１７】

２８０－３１－０１（ｍｕｔ）－ＤＥは、ＡＤＣＣ活性を高めるために、Ｆｃ中にＳ２３９Ｄ及びＩ３３２Ｅの置換がある（以下の配列中、太字下線付きで示す）、ＷＯ２０１

２０４５７５２に開示されている抗体クローン２８０－３１－０１（ｍｕｔ）のバリアントである。任意選択により、重鎖のＣ末端にＬｙｓを含む、２８０－３１－０１（ｍｕｔ）－ＤＥ重鎖及び軽鎖のアミノ酸配列を以下に示す。

２８０－３１－０１（ｍｕｔ）－ＤＥ重鎖

【化３７】

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSDYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGV
ADYAQKFQGRVTITADKSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNWADAFDIWGQGTM
VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP
CPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKAKG
QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

（配列番号２０２）

２８０－３１－０１（ｍｕｔ）－ＤＥ軽鎖

【化３８】

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSVLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFDSSITFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS
DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS
TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

（配列番号２０３）

【０５１８】

ＣＤ１６遺伝子のＳＮＰは、ヒトＣＤ１６タンパク質のＶ１５８またはＦ１５８バリアントをもたらし得る。Ｆ１５８を含むＣＤ１６は、Ｖ１５８を含むＣＤ１６よりも、ＦｃへのＣＤ１６の結合親和性を低下させ、それにより、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（ＡＤＣＣ）が低下することが知られている。したがって、ＣＤ１６－Ｆ１５８を有するＮＫ細胞は、ＣＤ１６－Ｖ１５８を発現するＮＫ細胞よりもＣＤ１６刺激に対する応答性が低くなる。実際、図３８Ａに示されるように、Ｉ０７－Ｆ４０５Ｌ　ｍＡｂは、低親和性ＣＤ１６バリアント（ＣＤ１６$^{Ｆ／Ｆ}$）のみを発現するＮＫ細胞では、低レベルのＭｏｌｍ－１３細胞殺傷しかもたらさなかった。対照的に、Ａ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７は、Ｍｏｌｍ－１３細胞の特異的溶解がより高く、より強力なＮＫ細胞の殺傷を媒介した。これは、おそらく、ＮＫＧ２Ｄ結合によってＮＫ細胞を固定するという、その付加的能力に起因すると思われる。同様に、Ａ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７は、このＳＮＰを１つのアレル（ＣＤ１６$^{Ｖ／Ｆ}$）に有するＮＫ細胞とともにインキュベートした場合、Ｉ０７－Ｆ４０５Ｌ　ｍＡｂよりも強いＥＯＬ－１細胞殺傷活性を示した（図３８Ｂ）。

【０５１９】

ＴＨＰ－１細胞は、ＩｇＧ１　Ｆｃに高親和性で結合することができるＦｃγＲＩを発現する。標的細胞によるＦｃ結合の競合は、ＮＫ細胞による殺傷を更に低下させ得る。したがって、図３８Ｃ及び３８Ｄに示されるように、ＴＨＰ－１細胞をＣＤ１６$^{Ｆ／Ｆ}$　ＮＫ細胞とともにＩ０７－Ｆ４０５Ｌまたはリンツズマブ－ＧＡ　ｍＡｂの存在下でインキュベートした場合、ＴＨＰ－１細胞の特異的溶解は、観察されなかった。Ｉ０７のＡＤＣＣ増強バリアントであるＩ０７－ＤＥであっても、ＮＫ細胞細胞傷害性を誘導できなかった。試験したモノクローナル抗体のうち、ＷＯ２０１２０４５７５２に開示されている抗体クローン２８０－３１－０１（ｍｕｔ）のＡＤＣＣ増強バリアントである２８０－３１－０１（ｍｕｔ）－ＤＥのみが、高濃度で細胞殺傷活性を示した。驚くべきことに、Ａ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７は、ＴＨＰ－１細胞の特異的溶解がより高く、より強力なＮＫ細胞の殺傷を媒介した。これは、おそらく、ＮＫＧ２Ｄ結合によってＮＫ細胞を固定するという、その付加的能力に起因すると思われる。

【０５２０】

実施例１２：ＴｒｉＮＫＥＴによる初代ＣＤ８$^{＋}$Ｔ細胞の活性化

ＮＫＧ２Ｄは、ＮＫ細胞上、及びＣＤ８＋Ｔ細胞を含む多くのＴ細胞上に発現している。Ａ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７がヒトＡＭＬ細胞に対する初代ＣＤ８＋Ｔ細胞の細胞傷害性を誘導する能力を、ＤＥＬＦＩＡ細胞傷害性アッセイを使用して評価した。

【０５２１】

簡潔に述べると、ヒト末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）を、密度勾配遠心分離を使用して、ヒト末梢血バッフィーコートから単離した。単離したＰＢＭＣを、１μｇ／ｍＬのコンカナバリンＡ（ＣｏｎＡ）により、３７℃で、１８時間刺激した。次いで、ＣｏｎＡを除去し、ＰＢＭＣを２５単位／ｍＬのＩＬ－２とともに３７℃で４日間培養した。ＣＤ８＋Ｔ細胞を、磁気ビーズによるネガティブセレクション法を使用して精製し、次いで、１０ｎｇ／ｍＬのＩＬ－１５を含有する培地中３７℃で７～１３日間培養した。

【０５２２】

上記で生成した初代ヒトエフェクターＣＤ８＋Ｔ細胞は、細胞マーカーで特徴づけした。細胞を、ＣＤ３、ＣＤ８、ＮＫＧ２Ｄ、及びＣＤ１６に対するフルオロフォア結合抗体により染色し、フローサイトメトリーによって解析した。図３９に示されるように、単離したＣＤ８＋Ｔ細胞は、高純度であり、その９９％超がＣＤ３、ＣＤ８、及びＮＫＧ２Ｄ発現について陽性であり、ＣＤ１６発現について陰性であった。

【０５２３】

Ａ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７が初代ＣＤ８＋Ｔ細胞の細胞傷害性を誘導する能力を評価するために、Ｍｏｌｍ－１３細胞を培養物から回収し、洗浄し、成長培地中に10^6細胞／ｍＬで再懸濁した。細胞を、製造元の説明書に従って、ＢＡＴＤＡ試薬（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　ＡＤ０１１６）で標識した。標識後、細胞をＨＢＳで３回洗浄し、0.5×10^5細胞／ｍＬで培地中に再懸濁した。１００μｌのＢＡＴＤＡ標識細胞を９６ウェルプレートの各ウェルに加えた。５０μｌの系列希釈したモノクローナル抗体またはＴｒｉＮＫＥＴを各ウェルに加えた。

【０５２４】

ＣＤ８＋エフェクターＴ細胞を培養物から回収し、洗浄し、5×10^6細胞／ｍＬで培地中に再懸濁した。５０μｌのＣＤ８＋Ｔ細胞をプレートの各ウェルに加えて、５０：１のＥ：Ｔ比及び合計２００μｌの培養液量にした。プレートを３７℃、５％CO_2で、３．５時間インキュベートした。インキュベーション後、細胞を５００×ｇで５分間遠心分離することによって、ペレット化した。２０μｌの培養上清を、製造元から提供された清浄なマイクロプレートに移した。単独でインキュベートした標識細胞の上清を使用して、ＴＤＡの自然遊離を測定した。１％Ｔｒｉｔｏｎ－Ｘとともにインキュベートした標識細胞の上清を使用して、標的細胞の最大溶解を測定した。

【０５２５】

２００μｌの室温のユウロピウム溶液を各ウェルに加えた。プレートを遮光し、プレートシェーカー上で２５０ｒｐｍで１５分間インキュベートした。蛍光をＳｐｅｃｔｒａＭａｘ　ｉ３Ｘ機器を使用して測定した。

【０５２６】

蛍光レベルは、標的細胞の溶解を表した。特異的溶解率（％）の値は、次に従って算出した：特異的溶解（％）＝（（実験遊離値－自然遊離値）／（最大遊離値－自然遊離値））×１００％。

【０５２７】

図４０Ａ及び４０Ｂに示されるように、Ａ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７は、ヒト初代ＣＤ８＋Ｔ細胞の細胞傷害性活性を用量依存的に向上させた。セクションＩＩ多重特異性結合タンパク質に記載のタンパク質Ａ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｈ７６（配列番号１９７、１８９、及び１９０の配列を含むポリペプチドを有する）もこの条件下で活性があったが、Ａ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７よりも低い効力を示した。モノクローナル抗体Ｉ０７－Ｆ４０５Ｌ及び非標的ＴｒｉＮＫＥＴは、この活性を示さなかった。

【０５２８】

実施例１３：ＴｒｉＮＫＥＴの単球への結合

血液細胞上のＣＤ３３の発現は、実施例９に記載の方法を使用して、フローサイトメトリーによって評価した。簡潔に述べると、ヒト全血をＡ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７またはフルオロフォア結合ヒトＩｇＧ１アイソタイプコントロール抗体とともにインキュベートした。Ａ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７またはアイソタイプコントロール抗体の結合をフローサイトメトリーによって検出した。特定の種類の細胞に対する結合レベルを評価するために、ＮＫ細胞、ＣＤ８$^+$Ｔ細胞、ＣＤ４$^+$Ｔ細胞、Ｂ細胞、及び単球の表面マーカーに結合するフルオロフォア結合抗体をインキュベーションに加え、これらの抗体の結合の有無を、フローサイトメトリーデータを解析する際のゲーティングに使用した。

【０５２９】

図４１Ａ～４１Ｅに示されるように、Ａ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７のＮＫ細胞への結合は、非標的ヒトＩｇＧ１アイソタイプ抗体コントロールと比較して弱かったのに対し、ＴｒｉＮＫＥＴのＣＤ３３$^+$単球への強い結合が観察された。

【０５３０】

実施例１４：ＴｒｉＮＫＥＴによって媒介される長期的なＮＫ細胞細胞傷害性

ＮＫ細胞は、形質転換した細胞またはストレスを受けた細胞を感知し、それらを殺傷する自然な能力を有するが、健康な細胞は殺傷しない。Ａ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７が天然の選択的ＮＫ細胞細胞傷害性を保持する能力を、ＡＭＬ細胞Ｍｏｌｍ－１３及びヒト初代単球を標的細胞として使用して試験した。Ｍｏｌｍ－１３細胞をＤＳＭＺ細胞バンクから得た。ヒト初代単球をヒト末梢血から単離した。簡潔に述べると、ＰＢＭＣを、密度勾配遠心分離を使用して、ヒト末梢血バッフィーコートから単離した。単球をネガティブセレクションによって単離した。ヒト初代単球及びＡＭＬ細胞Ｍｏｌｍ－１３上のＣＤ３３発現をフローサイトメトリー解析によって確認した（図４２Ａ～４２Ｂ）。

【０５３１】

ヒト初代ＮＫ細胞をヒト末梢血から単離した。簡潔に述べると、ＰＢＭＣを、密度勾配遠心分離を使用して、ヒト末梢血バッフィーコートから単離した。ＮＫ細胞をネガティブセレクションによって単離した。共培養において標的細胞とＮＫ細胞を区別するために、標的細胞を蛍光標識した。具体的には、単離した単球を、製造元の推奨に従って、ＩｎｃｕＣｙｔｅ　ＣｙｔｏＬｉｇｈｔ　Ｒａｐｉｄ生細胞標識試薬で標識した。Ｍｏｌｍ－１３細胞を、核内ＧＦＰをコードするレンチウイルスに感染させ、発現の安定した細胞をピューロマイシンで選択した。

【０５３２】

単離したＮＫ細胞及び標的細胞を、２０ｎＭのＡ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７の存在下、１０：１のＥ：Ｔ比で混合した。ＡＭＬ細胞殺傷のポジティブコントロール群として、共培養でのＮＫ細胞の非特異的活性化を並行して実施した。混合物をＩｂｉｄｉ社のマイクロスライドに加えた。ＩｎｃｕＣｙｔｅ　Ｓ３機器を使用して、位相及び緑色チャネルの経時画像を１時間ごとに試料あたり３枚で収集した。画像をＩｎｃｕＣｙｔｅ Ｓ３ソフトウェアを使用して解析した。生きている標的細胞を緑色蛍光によって検出し、各時間点での緑色の細胞の数を、時点０における同じ試料の緑色の細胞の数に対して正規化した。

【０５３３】

図４３Ａ及び４３Ｂに示されるように、ＡＭＬ細胞Ｍｏｌｍ－１３は、ＮＫ細胞単独の存在下で増殖することができたが、標的細胞の成長は、Ａ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７によって実質的に阻害された。対照的に、Ａ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７は、長期共培養において、正常単球のヒトＮＫ細胞による殺傷を媒介しなかった。Ａ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７の活性は、ＰＭＡ＋イオノマイシンの活性と同様であり、ＮＫ細胞の天然の選択性も保持している。これらの結果は、Ａ４９－Ｆ３’－ＴｒｉＮＫＥＴ－Ｉ０７が、がん細胞を選択的に傷害し、潜在的に広い治療領域を持つことを示唆している。

【０５３４】

参照による援用

本明細書において参照される特許文書及び科学論文のそれぞれの開示全体は、全ての目的について、参照により援用される。

【０５３５】

等価物

本発明は、その趣旨または本質的な特徴から逸脱することなく、他の特定の形態で具現化され得る。したがって、前述の実施形態は、あらゆる点において、本明細書に記載される本発明を限定するものではなく、例示であるとみなされる。ゆえに、本発明の範囲は、前述の説明ではなく、添付の特許請求の範囲によって示されるものであり、特許請求の範囲の均等性の意味及び範囲内にある変更は全て本発明内に包含されることが意図される。

本件出願は、以下の態様の発明を提供する。

（態様１）

（ａ）ＮＫＧ２Ｄに結合するＦａｂフラグメントを含む第１の抗原結合部位と、

（ｂ）重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含む、ＣＤ３３に結合する一本鎖可変フラグメント（ｓｃＦｖ）を含む第２の抗原結合部位と、

（ｃ）ＣＤ１６に結合するのに十分な抗体Ｆｃドメインもしくはその一部分、またはＣＤ１６に結合する第３の抗原結合部位とを含み、前記ｓｃＦｖは、ＣＤ１６に結合するのに十分な前記抗体Ｆｃドメインもしくはその一部分、またはＣＤ１６に結合する前記第３の抗原結合部位に、Ａｌａ－ＳｅｒまたはＧｌｙ－Ａｌａ－Ｓｅｒを含むヒンジを介して連結される、タンパク質。

（態様２）

前記ｓｃＦｖが、前記抗体Ｆｃドメインに連結される、態様１に記載のタンパク質。

（態様３）

前記ｓｃＦｖの前記重鎖可変ドメインが、前記ｓｃＦｖの前記軽鎖可変ドメインとジスルフィド架橋を形成する、態様１または２に記載のタンパク質。

（態様４）

前記ジスルフィド架橋が、前記重鎖可変ドメインのＣ４４と前記軽鎖可変ドメインのＣ１００との間に形成される、態様３に記載のタンパク質。

（態様５）

前記ｓｃＦｖが、前記抗体Ｆｃドメインに連結され、前記ｓｃＦｖの前記軽鎖可変ドメインが、前記ｓｃＦｖの前記重鎖可変ドメインのＮ末端に配置され、前記ｓｃＦｖの前記重鎖可変ドメインにフレキシブルリンカー$(GlyGlyGlyGlySer)_4((G4S)_4)$を介して連結され、前記Ｆａｂが、前記抗体Ｆｃドメインに連結される、態様１～４のいずれか１項に記載のタンパク質。

（態様６）

前記ｓｃＦｖの前記重鎖可変ドメインが、前記ｓｃＦｖの前記軽鎖可変ドメインにフレキシブルリンカーを介して連結される、態様２～４のいずれか１項に記載のタンパク質。

（態様７）

前記フレキシブルリンカーが、$(GlyGlyGlyGlySer)_4((G4S)_4)$を含む、態様６に記載のタンパク質。

（態様８）

前記ｓｃＦｖの前記重鎖可変ドメインが、前記ｓｃＦｖの前記軽鎖可変ドメインのＮ末端またはＣ末端に配置される、態様２～４、６または７のいずれか１項に記載のタンパク質。

（態様９）

前記ｓｃＦｖの前記軽鎖可変ドメインが、前記ｓｃＦｖの前記重鎖可変ドメインのＮ末端に配置される、態様８に記載のタンパク質。

（態様１０）

前記Ｆａｂフラグメントが、ＣＤ１６に結合するのに十分な前記抗体Ｆｃドメインもしくはその一部分またはＣＤ１６に結合する前記第３の抗原結合部位に連結される、態様１

～９のいずれか１項に記載のタンパク質。
（態様１１）
前記Ｆａｂフラグメントの前記重鎖部分が、重鎖可変ドメイン及びＣＨ１ドメインを含み、前記重鎖可変ドメインが、前記ＣＨ１ドメインに連結される、態様１０に記載のタンパク質。
（態様１２）
前記Ｆａｂフラグメントが、前記抗体Ｆｃドメインに連結される、態様１０または１１に記載のタンパク質。
（態様１３）
ＮＫＧ２Ｄに結合する前記第１の抗原結合部位が、
（１）配列番号１９２、１１２、及び１９３のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号１１４、１１５、及び１１６のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（２）配列番号９３、９４、及び９５のアミノ酸配列によってそれぞれ表される相補性決定領域１（ＣＤＲ１）、相補性決定領域２（ＣＤＲ２）、及び相補性決定領域３（ＣＤＲ３）配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号９６、９７、及び９８のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（３）配列番号９９、１００、及び１０１のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号１０２、１０３、及び１０４のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（４）配列番号１０５、１０６、及び１０７のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号１０８、１０９、及び１１０のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（５）配列番号１９２、１１２、及び１９５のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号１１４、１１５、及び１１６のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（６）配列番号１１７、１１８、及び１１９のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号１２０、１２１、及び１２２のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（７）配列番号１９２、１１２、及び５８８のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号１１４、１１５、及び１１６のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（８）配列番号１９２、１１２、及び５９１のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号１１４、１１５、及び１１６のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（９）配列番号１９２、１１２、及び５９４のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号１１４、１１５、及び１１６のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（１０）配列番号１９２、１１２、及び５９７のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号１１４、１１５、及び１１６のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変ドメイン、または

（１１）配列番号１９２、１１２、及び１２３のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号１１４、１１５、及び１１６のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変ドメインとを含む、態様１～１２のいずれか１項に記載のタンパク質。

（態様１４）

ＮＫＧ２Ｄに結合する前記第１の抗原結合部位が、

（１）配列番号８７に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号８８に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

（２）配列番号８１に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号８２に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

（３）配列番号８３に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号８４に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

（４）配列番号８５に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号８６に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

（５）配列番号１９１に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号８８に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

（６）配列番号８９に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号９０に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

（７）配列番号５８６に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号８８に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

（８）配列番号５８９に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号８８に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

（９）配列番号５９２に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号８８に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

（１０）配列番号５９５に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号８８に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、または

（１１）配列番号９１に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号８８に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、態様１～１３のいずれか１項に記載のタンパク質。

（態様１５）

ＣＤ３３に結合する前記第２の抗原結合部位が、重鎖ＣＤＲ１（ＣＤＲＨ１）、重鎖ＣＤＲ２（ＣＤＲＨ２）、及び重鎖ＣＤＲ３（ＣＤＲＨ３）を含む重鎖可変ドメインと、軽鎖ＣＤＲ１（ＣＤＲＬ１）、軽鎖ＣＤＲ２（ＣＤＲＬ２）、及び軽鎖ＣＤＲ３（ＣＤＲＬ３）を含む軽鎖可変ドメインとを含み、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、及びＣＤＲＬ３のアミノ酸配列が、配列番号１８１、４６、１８２、４８、４９、及び５０；４３４、２２、４３５、２４、２５、及び２６；１８１、２８、４３６、３０、３１、及び３２；１８３、３４、１８４、３６、１８５、及び３８；４３７、４０、４３８、４２、４３、及び４４；１８１、５２、４３９、５４、５５、及び５６；４４０、５８、４４１、６０、６１、及び６２；４４２、６４、４４３、６６、６７、

及び６８；１８１、７０、４４４、７２、７３、及び７４；４４５、７６、４４６、７８、７９、及び８０；３０４、３０５、３０６、３０７、３０８、及び３０９；３１０、３１１、３１２、３１３、３１４、及び３１５；３１６、３１７、３１８、３１９、３２０、及び３２１；３２２、３２３、３２４、３２５、３２６、及び３２７；３２８、３２９、３３０、３３１、３３２、及び３３３；３３４、３３５、３３６、３３７、３３８、及び３３９；３４０、３４１、３４２、３４３、３４４、及び３４５；３４６、３４７、３４８、３４９、３５０、及び３５１；３５２、３５３、３５４、３５５、３５６、及び３５７；３５８、３５９、３６０、３６１、３６２、及び３６３；３６４、３６５、３６６、３６７、３６８、及び３６９；３７０、３７１、３７２、３７３、３７４、及び３７５；３７６、３７７、３７８、３７９、３８０、及び３８１；３８２、３８３、３８４、３８５、３８６、及び３８７；３８８、３８９、３９０、３９１、３９２、及び３９３；３９４、３９５、３９６、３９７、３９８、及び３９９；４００、４０１、４０２、４０３、４０４、及び４０５；４０６、４０７、４０８、４０９、４１０、及び４１１；４１２、４１３、４１４、４１５、４１６、及び４１７；４２２、４２３、４２４、４２５、４２６、及び４２７；または４２８、４２９、４３０、４３１、４３２、及び４３３にそれぞれ記載される、態様１～１４のいずれか１項に記載のタンパク質。

（態様１６）

ＣＤ３３に結合する前記第２の抗原結合部位が、

（ａ）配列番号９に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号１０に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

（ｂ）配列番号１に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号２に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

（ｃ）配列番号３に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号４に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

（ｄ）配列番号５に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号６に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

（ｅ）配列番号７に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号８に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

（ｆ）配列番号１１に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号１２に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

（ｇ）配列番号１３に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号１４に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

（ｈ）配列番号１５に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号１６に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

（ｉ）配列番号１７に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号１８に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

（ｊ）配列番号１９に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号２０に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

（ｋ）配列番号２６６に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号２６７に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む

軽鎖可変ドメイン、
（ｌ）配列番号２６８に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号２６９に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（ｍ）配列番号２７０に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号２７１に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（ｎ）配列番号２７２に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号２７３に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（ｏ）配列番号２７４に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号２７５に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（ｐ）配列番号２７６に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号２７７に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（ｑ）配列番号２７８に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号２７９に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（ｒ）配列番号２８０に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号２８１に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（ｓ）配列番号２８２に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号２８３に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（ｔ）配列番号２８４に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号２８５に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（ｕ）配列番号２８６に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号２８７に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（ｖ）配列番号２８８に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号２８９に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（ｗ）配列番号２９０に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号２９１に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（ｘ）配列番号２９２に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号２９３に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（ｙ）配列番号２９４に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号２９５に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（ｚ）配列番号２９６に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号２９７に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（ａａ）配列番号２９８に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号２９９に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（ｂｂ）配列番号３００に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖

可変ドメイン及び配列番号３０１に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（ｃｃ）配列番号３０２に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号３０３に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（ｄｄ）配列番号４１８に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号４１９に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、または
（ｅｅ）配列番号４２０に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号４２１に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、態様１～１５のいずれか１項に記載のタンパク質。
（態様１７）
配列番号１８８、１９８、２０６～２２３、及び４４７～４８８から選択される配列を含む、態様１～１６のいずれか１項に記載のタンパク質。
（態様１８）
抗体Ｆｃドメインに連結されたｓｃＦｖを含み、前記抗体Ｆｃドメインに連結された前記ｓｃＦｖが、配列番号１８７、配列番号１９７、配列番号２２４、配列番号２２５、配列番号２２６、配列番号２２７、配列番号２２８、配列番号２２９、配列番号２３０、配列番号２３１、配列番号２３２、配列番号２３３、配列番号２３４、配列番号２３５、配列番号２３６、配列番号２３７、配列番号２３８、配列番号２３９、配列番号２４０、配列番号２４１、配列番号２４２、及び配列番号２４３から選択される配列によって表される、態様２～１６のいずれか１項に記載のタンパク質。
（態様１９）
配列番号１８９、配列番号１９６、配列番号２４４、及び配列番号２４５から選択される配列を含む、態様２～１６のいずれか１項に記載のタンパク質。
（態様２０）
配列番号１８８、１９８、２０６～２２３、及び４４７～４８８から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも９０％同一である配列を含む、態様２～１６のいずれか１項に記載のタンパク質。
（態様２１）
配列番号１８８、１９８、２０６～２２３、及び４４７～４８８から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも９５％同一である配列を含む、態様２～１６のいずれか１項に記載のタンパク質。
（態様２２）
配列番号１８８、１９８、２０６～２２３、及び４４７～４８８から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも９９％同一である配列を含む、態様２～１６のいずれか１項に記載のタンパク質。
（態様２３）
配列番号１８７、配列番号１９７、配列番号２２４、配列番号２２５、配列番号２２６、配列番号２２７、配列番号２２８、配列番号２２９、配列番号２３０、配列番号２３１、配列番号２３２、配列番号２３３、配列番号２３４、配列番号２３５、配列番号２３６、配列番号２３７、配列番号２３８、配列番号２３９、配列番号２４０、配列番号２４１、配列番号２４２、及び配列番号２４３から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも９０％同一である配列を含む、態様２～１６のいずれか１項に記載のタンパク質。
（態様２４）
配列番号１８７、配列番号１９７、配列番号２２４、配列番号２２５、配列番号２２６、配列番号２２７、配列番号２２８、配列番号２２９、配列番号２３０、配列番号２３１、配列番号２３２、配列番号２３３、配列番号２３４、配列番号２３５、配列番号２３６、配列番号２３７、配列番号２３８、配列番号２３９、配列番号２４０、配列番号２４１、配列番号２４２、及び配列番号２４３から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも

９５％同一である配列を含む、態様２～１６のいずれか１項に記載のタンパク質。
（態様２５）
配列番号１８７、配列番号１９７、配列番号２２４、配列番号２２５、配列番号２２６、配列番号２２７、配列番号２２８、配列番号２２９、配列番号２３０、配列番号２３１、配列番号２３２、配列番号２３３、配列番号２３４、配列番号２３５、配列番号２３６、配列番号２３７、配列番号２３８、配列番号２３９、配列番号２４０、配列番号２４１、配列番号２４２、及び配列番号２４３から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも９９％同一である配列を含む、態様２～１６のいずれか１項に記載のタンパク質。
（態様２６）
（ａ）ＮＫＧ２Ｄに結合する第１の抗原結合部位と、
（ｂ）表１に列挙される重鎖可変ドメインに対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び表１に列挙される軽鎖可変ドメインに対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、ＣＤ３３に結合する第２の抗原結合部位と、
（ｃ）ＣＤ１６に結合するのに十分な抗体Ｆｃドメインもしくはその一部分、またはＣＤ１６に結合する第３の抗原結合部位とを含む、タンパク質。
（態様２７）
ＮＫＧ２Ｄに結合する前記第１の抗原結合部位が、
（１）配列番号１９２、１１２、及び１９３のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号１１４、１１５、及び１１６のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（２）配列番号９３、９４、及び９５のアミノ酸配列によってそれぞれ表される相補性決定領域１（ＣＤＲ１）、相補性決定領域２（ＣＤＲ２）、及び相補性決定領域３（ＣＤＲ３）配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号９６、９７、及び９８のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（３）配列番号９９、１００、及び１０１のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号１０２、１０３、及び１０４のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（４）配列番号１０５、１０６、及び１０７のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号１０８、１０９、及び１１０のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（５）配列番号１９２、１１２、及び１９５のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号１１４、１１５、及び１１６のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（６）配列番号１１７、１１８、及び１１９のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号１２０、１２１、及び１２２のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（７）配列番号１９２、１１２、及び５８８のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号１１４、１１５、及び１１６のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（８）配列番号１９２、１１２、及び５９１のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号１１４、１１５、及び１１６のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変ドメイン、

（９）配列番号１９２、１１２、及び５９４のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号１１４、１１５、及び１１６のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（１０）配列番号１９２、１１２、及び５９７のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号１１４、１１５、及び１１６のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変ドメイン、または
（１１）配列番号１９２、１１２、及び１２３のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号１１４、１１５、及び１１６のアミノ酸配列によってそれぞれ表されるＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変ドメインとを含む、態様２６に記載のタンパク質。
（態様２８）
ＮＫＧ２Ｄに結合する前記第１の抗原結合部位が、
（１）配列番号８７に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号８８に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（２）配列番号８１に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号８２に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（３）配列番号８３に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号８４に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（４）配列番号８５に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号８６に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（５）配列番号１９１に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号８８に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（６）配列番号８９に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号９０に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（７）配列番号５８６に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号８８に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（８）配列番号５８９に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号８８に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（９）配列番号５９２に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号８８に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、
（１０）配列番号５９５に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号８８に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、または
（１１）配列番号９１に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号８８に対して少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、態様２６～２７のいずれか１項に記載のタンパク質。
（態様２９）
ＣＤ３３に結合する前記第２の抗原結合部位が、重鎖ＣＤＲ１（ＣＤＲＨ１）、重鎖ＣＤＲ２（ＣＤＲＨ２）、及び重鎖ＣＤＲ３（ＣＤＲＨ３）を含む重鎖可変ドメインと、軽

鎖ＣＤＲ１（ＣＤＲＬ１）、軽鎖ＣＤＲ２（ＣＤＲＬ２）、及び軽鎖ＣＤＲ３（ＣＤＲＬ３）を含む軽鎖可変ドメインとを含み、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、及びＣＤＲＬ３のアミノ酸配列が、配列番号１８１、４６、１８２、４８、４９、及び５０；４３４、２２、４３５、２４、２５、及び２６；１８１、２８、４３６、３０、３１、及び３２；１８３、３４、１８４、３６、１８５、及び３８；４３７、４０、４３８、４２、４３、及び４４；１８１、５２、４３９、５４、５５、及び５６；４４０、５８、４４１、６０、６１、及び６２；４４２、６４、４４３、６６、６７、及び６８；１８１、７０、４４４、７２、７３、及び７４；４４５、７６、４４６、７８、７９、及び８０；３０４、３０５、３０６、３０７、３０８、及び３０９；３１０、３１１、３１２、３１３、３１４、及び３１５；３１６、３１７、３１８、３１９、３２０、及び３２１；３２２、３２３、３２４、３２５、３２６、及び３２７；３２８、３２９、３３０、３３１、３３２、及び３３３；３３４、３３５、３３６、３３７、３３８、及び３３９；３４０、３４１、３４２、３４３、３４４、及び３４５；３４６、３４７、３４８、３４９、３５０、及び３５１；３５２、３５３、３５４、３５５、３５６、及び３５７；３５８、３５９、３６０、３６１、３６２、及び３６３；３６４、３６５、３６６、３６７、３６８、及び３６９；３７０、３７１、３７２、３７３、３７４、及び３７５；３７６、３７７、３７８、３７９、３８０、及び３８１；３８２、３８３、３８４、３８５、３８６、及び３８７；３８８、３８９、３９０、３９１、３９２、及び３９３；３９４、３９５、３９６、３９７、３９８、及び３９９；４００、４０１、４０２、４０３、４０４、及び４０５；４０６、４０７、４０８、４０９、４１０、及び４１１；４１２、４１３、４１４、４１５、４１６、及び４１７；４２２、４２３、４２４、４２５、４２６、及び４２７；または４２８、４２９、４３０、４３１、４３２、及び４３３にそれぞれ記載される、態様２６～２８のいずれか１項に記載のタンパク質。

（態様３０）

前記重鎖可変ドメイン及び前記軽鎖可変ドメインが、同じポリペプチド上に存在する、態様２７～２９のいずれか１項に記載のタンパク質。

（態様３１）

前記第２の抗原結合部位の前記重鎖可変ドメイン及び前記軽鎖可変ドメインが、同じポリペプチド上に存在する、態様２７～３０のいずれか１項に記載のタンパク質。

（態様３２）

前記タンパク質が、１０ｎＭのK_Dまたはそれより弱い親和性でＮＫＧ２Ｄに結合し、任意選択により、前記K_Dは、Ｂｉａｃｏｒｅ表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）解析によって測定される、態様１～３１のいずれか１項に記載のタンパク質。

（態様３３）

態様１～３２のいずれか１項に記載のタンパク質と、薬学的に許容される担体とを含む、製剤。

（態様３４）

ＣＤ３３発現癌を治療する方法であって、態様１～３２のいずれか１項に記載のタンパク質、または態様３３に記載の製剤の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、前記方法。

（態様３５）

前記がんが、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、慢性リンパ性白血病（ＣＭＬ）、ＣＭＬの骨髄急性転化、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、急性リンパ芽球性リンパ腫、骨髄増殖性腫瘍（ＭＰＮ）、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、及び古典的ホジキンリンパ腫からなる群から選択される、態様３４に記載の方法。

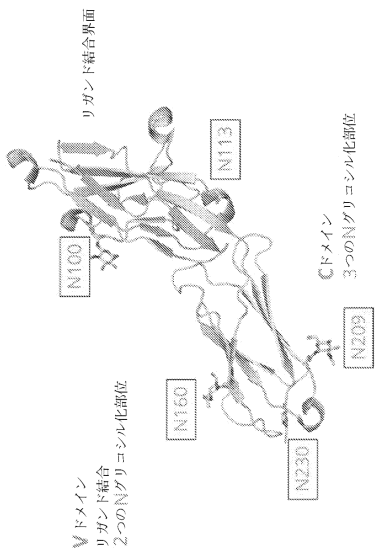
（態様３６）

前記ＡＭＬが、未分化型急性骨髄芽球性白血病、最小分化型急性骨髄芽球性白血病、分化型急性骨髄芽球性白血病、急性前骨髄球性白血病（ＡＰＬ）、急性骨髄単球性白血病、好酸球増加症を伴う急性骨髄単球性白血病、急性単球性白血病、急性赤白血病、急性巨核芽球性白血病（ＡＭＫＬ）、急性好塩基球性白血病、線維症を伴う急性汎骨髄症、及び芽

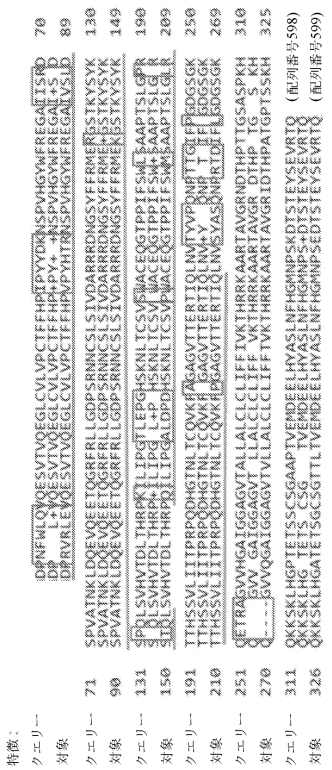
球形質細胞様樹状細胞腫瘍（ＢＰＤＣＮ）から選択される、態様３５に記載の方法。
（態様３７）
前記ＡＭＬが、ＡＭＬ白血病幹細胞（ＬＳＣ）上のＣＬＬ－１の発現を特徴とする、態様３５または３６に記載の方法。
（態様３８）
前記ＬＳＣが、ＣＤ３４、ＣＤ３８、ＣＤ１２３、ＴＩＭ３、ＣＤ２５、ＣＤ３２、及びＣＤ９６から選択される細胞膜マーカーを更に発現する、態様３７に記載の方法。
（態様３９）
前記ＡＭＬが微小残存病変（ＭＲＤ）である、態様３５～３７のいずれか１項に記載の方法。
（態様４０）
前記ＭＲＤが、ＦＬＴ３－ＩＴＤ（（Ｆｍｓ様チロシンキナーゼ３）－遺伝子内縦列重複（ＩＴＤ））、ＮＰＭ１（ヌクレオフォスミン１）、ＤＮＭＴ３Ａ（ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ遺伝子ＤＮＭＴ３Ａ）、及びＩＤＨ（イソクエン酸デヒドロゲナーゼ１及び２（ＩＤＨ１及びＩＤＨ２））から選択される変異の有無によって特徴づけられる、態様３９に記載の方法。
（態様４１）
前記ＭＤＳが、多血球系異形成を伴うＭＤＳ（ＭＤＳ－ＭＬＤ）、単一血球系統の異形成を伴うＭＤＳ（ＭＤＳ－ＳＬＤ）、環状鉄芽球を伴うＭＤＳ（ＭＤＳ－ＲＳ）、芽球増加を伴うＭＤＳ（ＭＤＳ－ＥＢ）、単独染色体異常ｄｅｌ（５ｑ）を伴うＭＤＳ、及び未分類型ＭＤＳ（ＭＤＳ－Ｕ）から選択される、態様３５に記載の方法。
（態様４２）
前記ＭＤＳが、原発性ＭＤＳまたは二次性ＭＤＳである、態様３５または４１に記載の方法。
（態様４３）
前記ＡＬＬが、Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病（Ｂ－ＡＬＬ）及びＴ細胞急性リンパ芽球性白血病（Ｔ－ＡＬＬ）から選択される、態様３５に記載の方法。
（態様４４）
前記ＭＰＮが、真性赤血球増加症、本態性血小板血症（ＥＴ）、及び骨髄線維症から選択される、態様３５に記載の方法。
（態様４５）
前記非ホジキンリンパ腫が、Ｂ細胞リンパ腫及びＴ細胞リンパ腫から選択される、態様３５に記載の方法。
（態様４６）
前記リンパ腫が、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、リンパ芽球性リンパ腫（ＬＰＬ）、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、バーキットリンパ腫（ＢＬ）、縦隔原発大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＰＭＢＬ）、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、毛様細胞性白血病、形質細胞骨髄腫（ＰＣＭ）または多発性骨髄腫（ＭＭ）、成熟Ｔ／ＮＫ細胞腫瘍、及び組織球腫瘍から選択される、態様３５に記載の方法。

【図面】

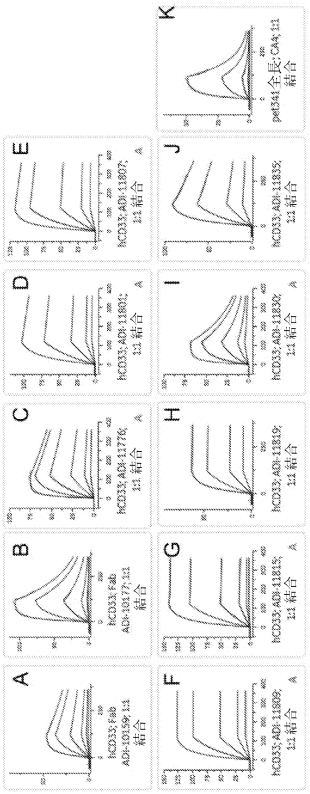
【図１】


リガンド結合界面
N100
N113
N160
N209
N230
Cドメイン
3つのNグリコシル化部位
Vドメイン
リガンド結合
2つのNグリコシル化部位

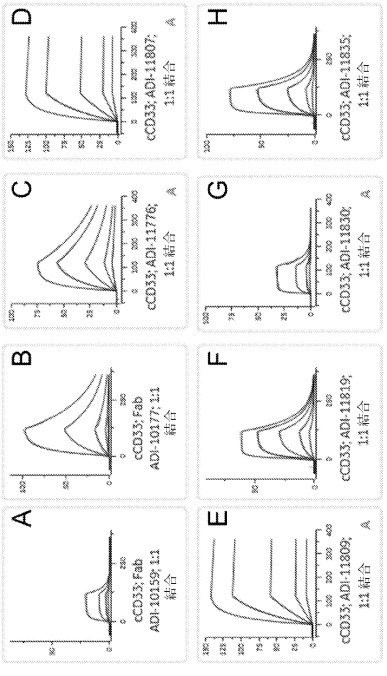
【図２】


特徴：
クエリー
対象
クエリー 71
対象 90
クエリー 131
対象 150
クエリー 191
対象 210
クエリー 251
対象 270
クエリー 311
対象 326
(配列番号598)
(配列番号599)

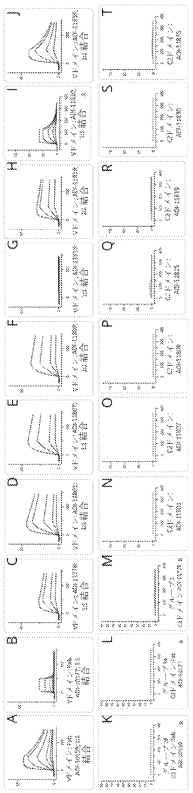
【図３】


A
hCD33; Fab
ADI-10159; 1:1
結合
B
hCD33; Fab
ADI-10177; 1:1
結合
C
hCD33; ADI-11776;
1:1 結合
D
hCD33; ADI-11801;
1:1 結合
E
hCD33; ADI-11807;
1:1 結合
F
hCD33; ADI-11809;
1:1 結合
G
hCD33; ADI-11815;
1:1 結合
H
hCD33; ADI-11819;
1:1 結合
I
hCD33; ADI-11830;
1:1 結合
J
hCD33; ADI-11835;
1:1 結合
K
pet341 全長; CA4; 1:1
結合

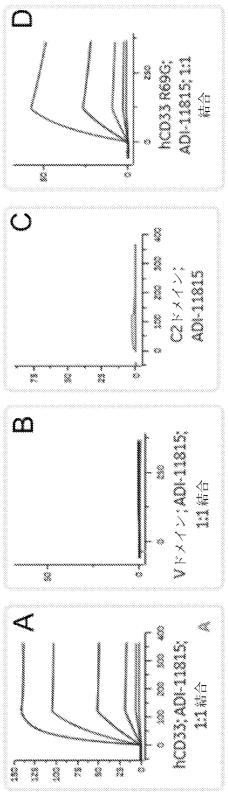
【図４】


A
cCD33; Fab
ADI-10159; 1:1
結合
B
cCD33; Fab
ADI-10177; 1:1
結合
C
cCD33; ADI-11776;
1:1 結合
D
cCD33; ADI-11807;
1:1 結合
E
cCD33; ADI-11809;
1:1 結合
F
cCD33; ADI-11819;
1:1 結合
G
cCD33; ADI-11830;
1:1 結合
H
cCD33; ADI-11835;
1:1 結合

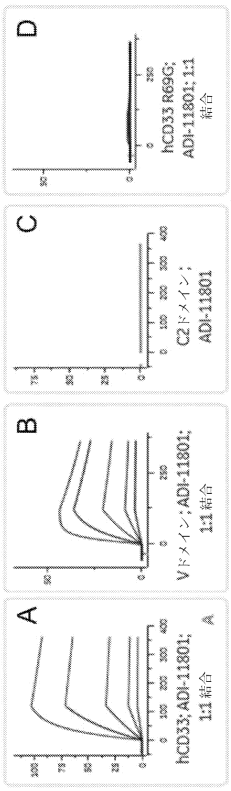
【図５】



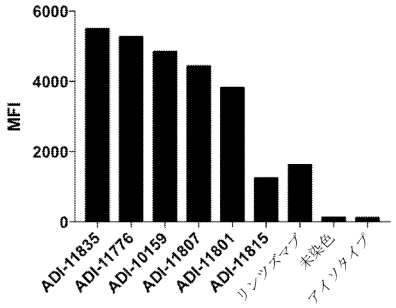
【図６】


A
hCD33; ADI-11815;
1:1 結合
B
Vドメイン; ADI-11815;
1:1 結合
C
C2ドメイン;
ADI-11815
D
hCD33 R69G;
ADI-11815; 1:1
結合

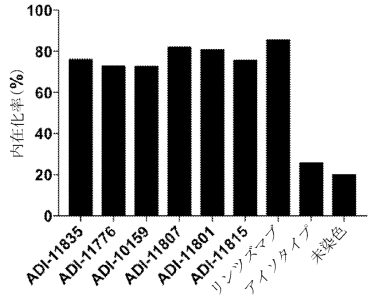
【図７】


A
hCD33; ADI-11801;
1:1 結合
B
Vドメイン; ADI-11801;
1:1 結合
C
C2ドメイン;
ADI-11801
D
hCD33 R69G;
ADI-11801; 1:1
結合

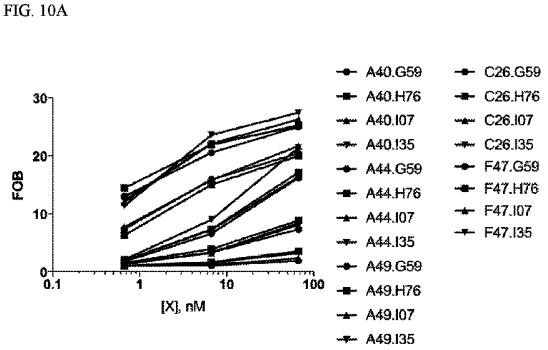
【図８】


MFI
6000
4000
2000
0
ADI-11835
ADI-11776
ADI-10159
ADI-11807
ADI-11801
ADI-11815
リンツズマブ
未染色
アイソタイプ

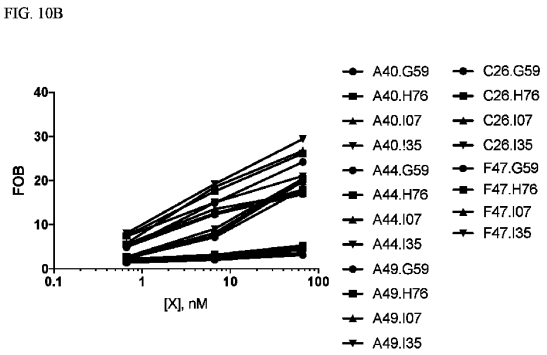
【図９】



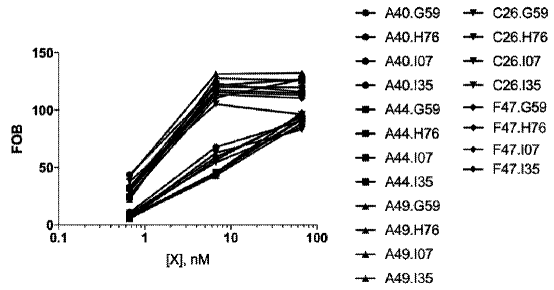
【図１０Ａ】



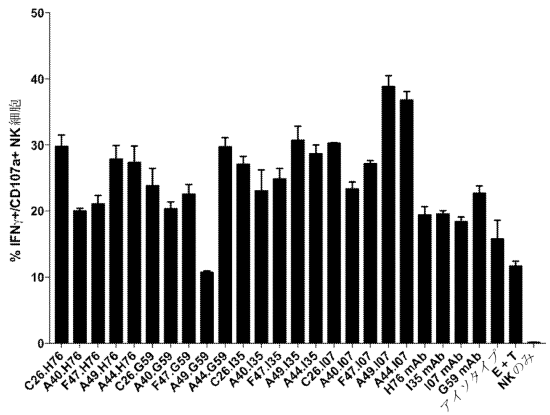
【図１０Ｂ】



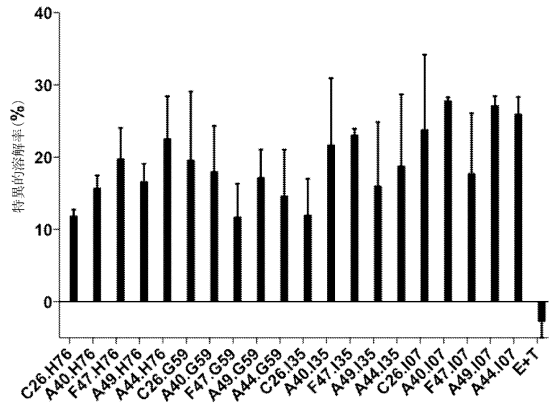
【図１１】



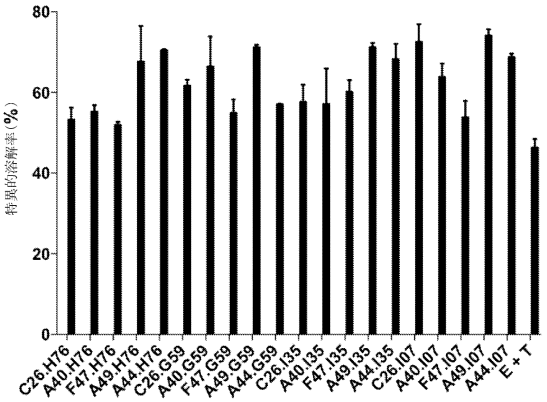
【図１２】



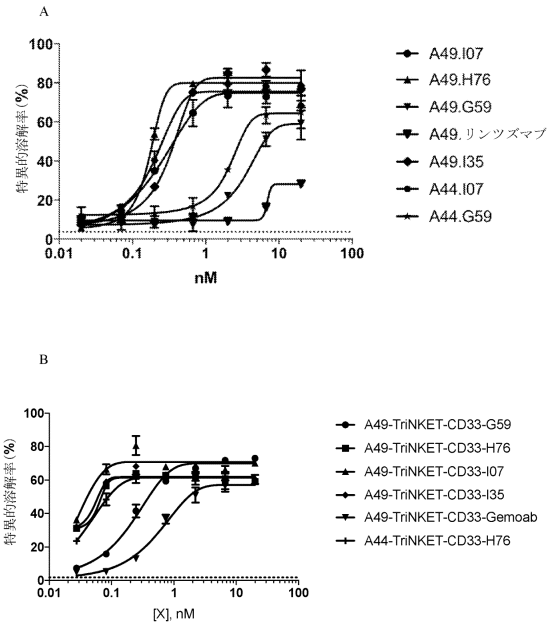
【図１３】



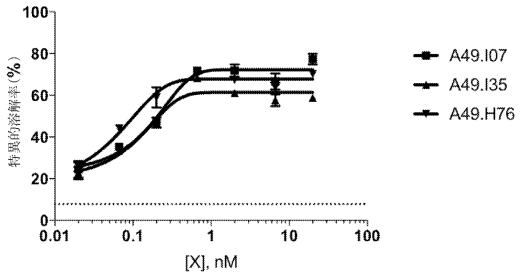
【図１４】



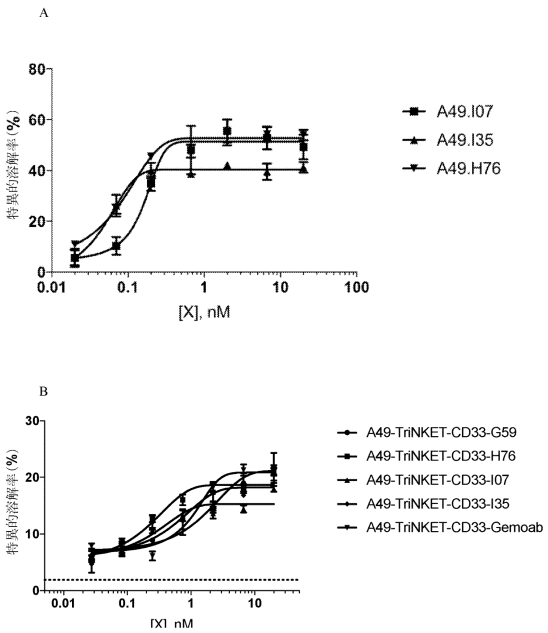
【図１５】



【図１６】

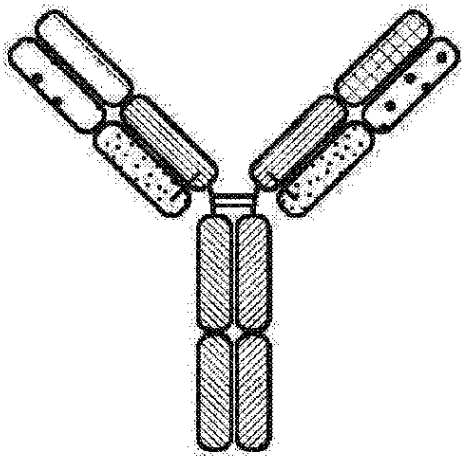


【図１７】



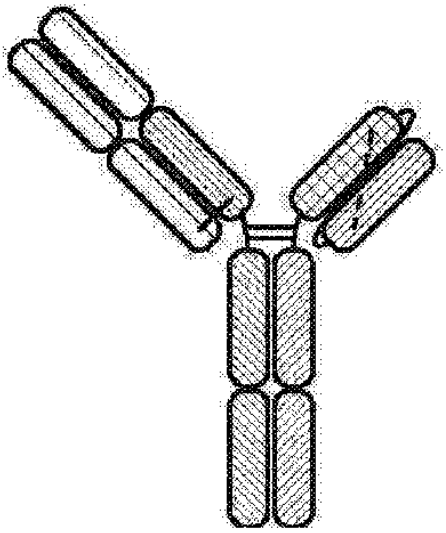
【図１８】

FIG. 18



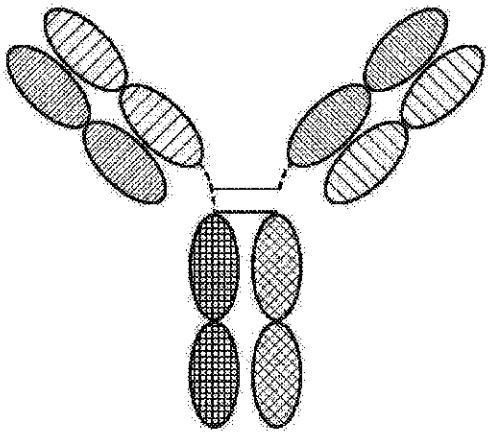
【図１９】

FIG. 19



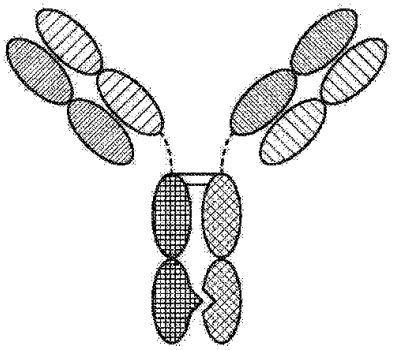
【図２０】

FIG. 20



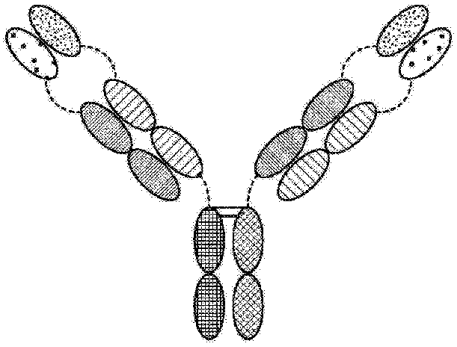
【図２１】

FIG. 21



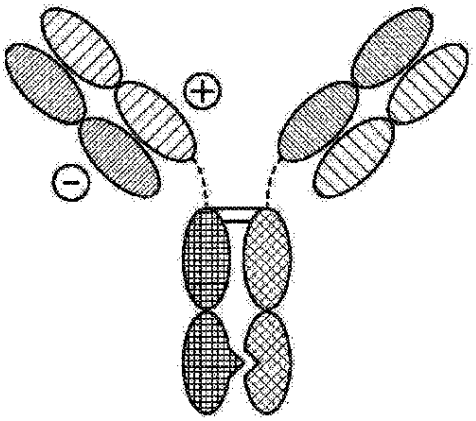
【図２２】

FIG. 22



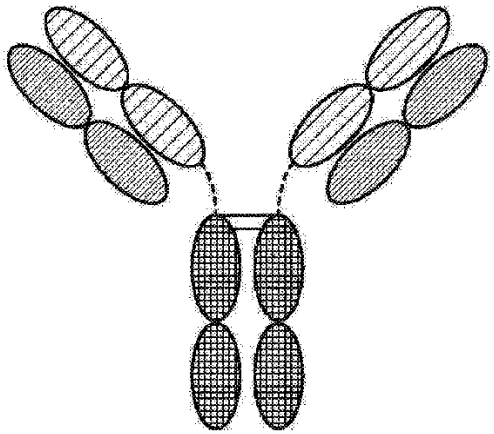
【図２３】

FIG. 23



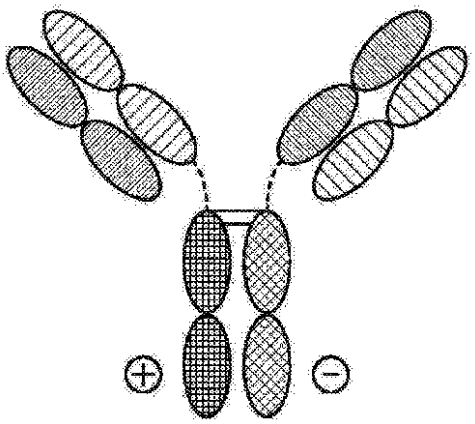
【図２４】

FIG. 24



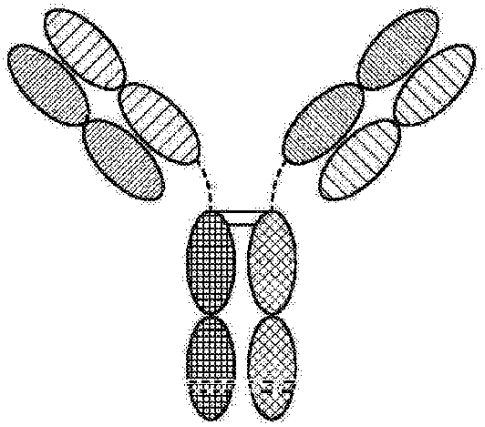
【図２５】

FIG. 25



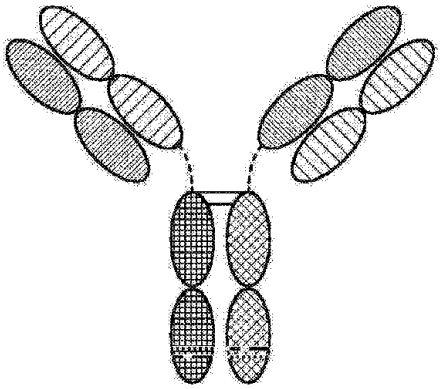
【図２６】

FIG. 26



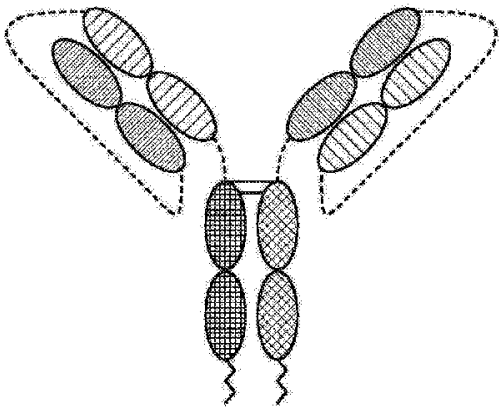
【図２７】

FIG. 27



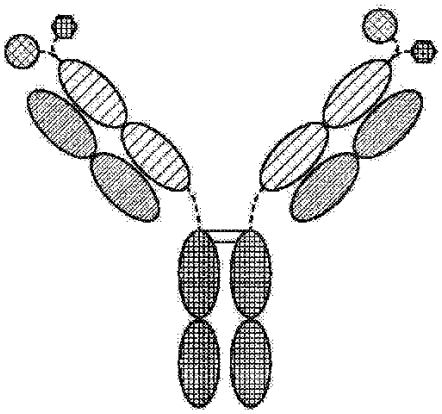
【図２８】

FIG. 28



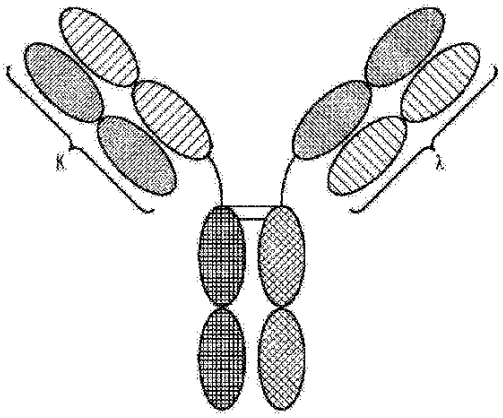
【図２９】

FIG. 29



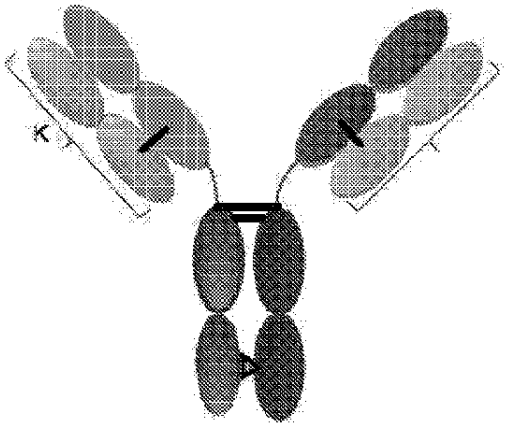
【図３０Ａ】

FIG. 30A



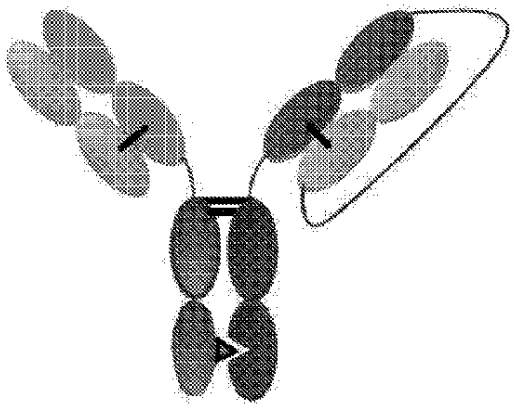
【図３０Ｂ】

FIG. 30B



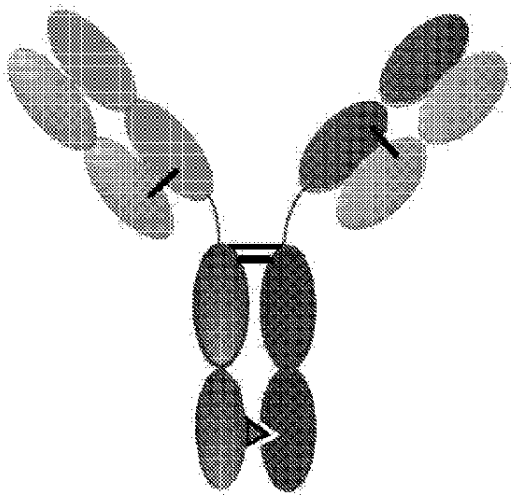
【図３１】

FIG. 31



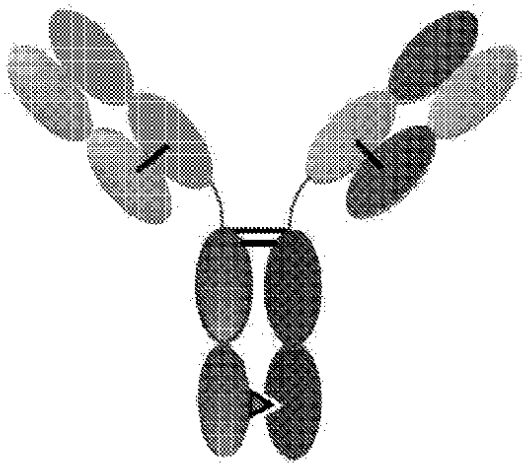
【図３２】

FIG. 32



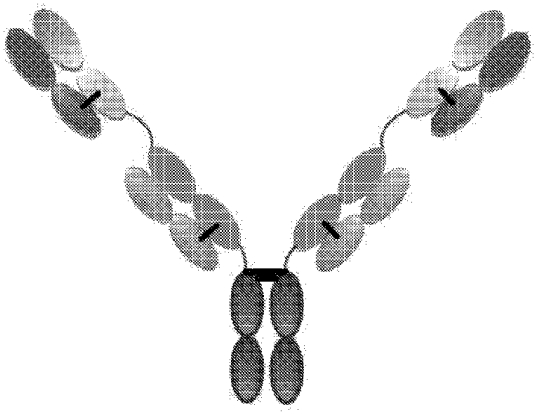
【図３３】

FIG. 33

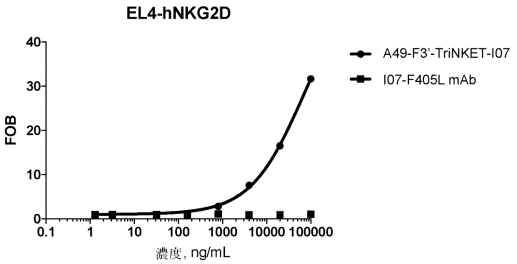


【図３４】

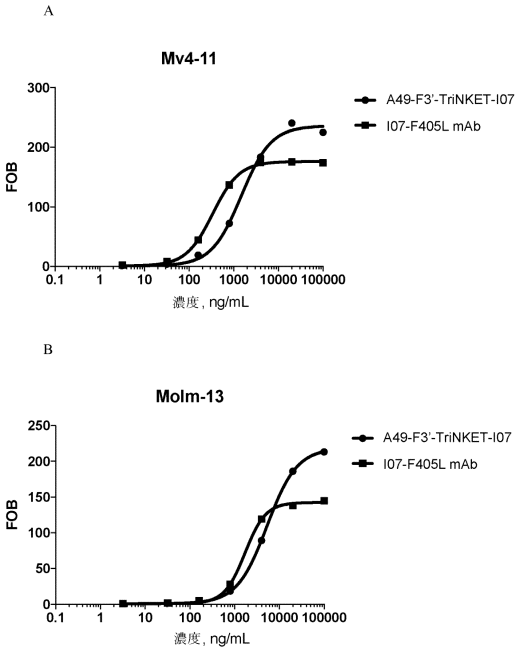
FIG. 34



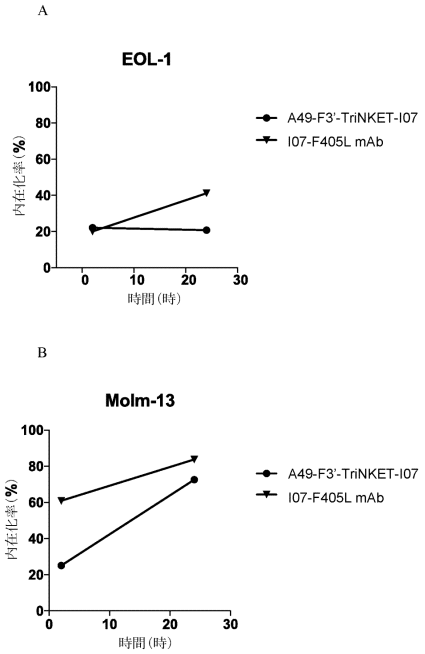
【図３５】



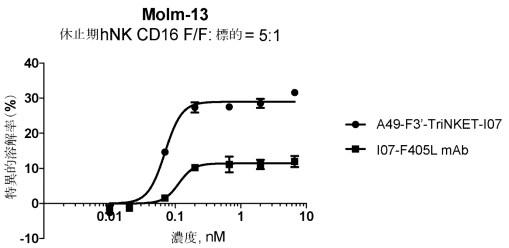
【図３６】



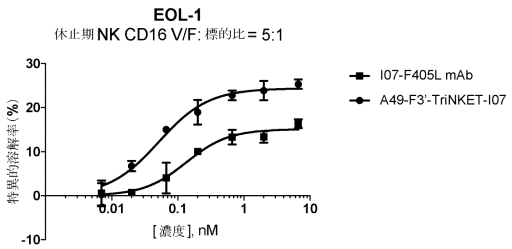
【図３７】



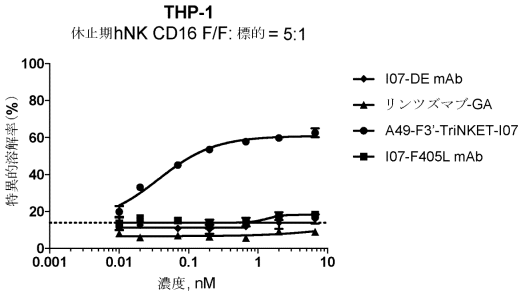
【図３８Ａ】



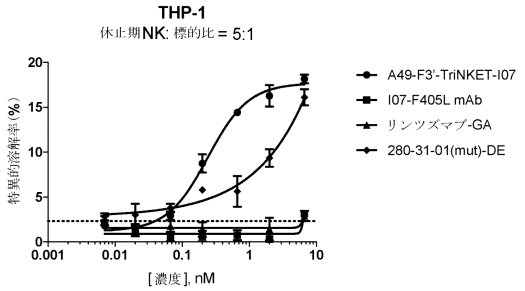
【図３８Ｂ】



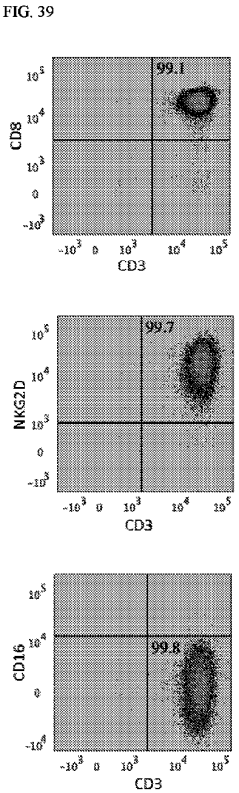
【図３８Ｃ】



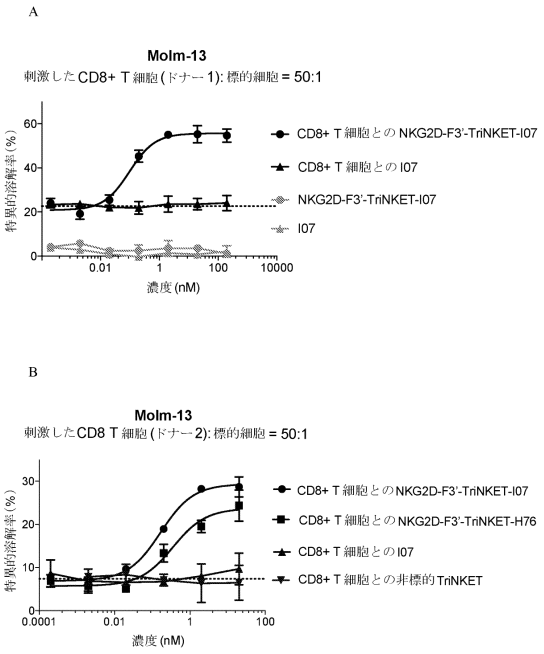
【図３８Ｄ】



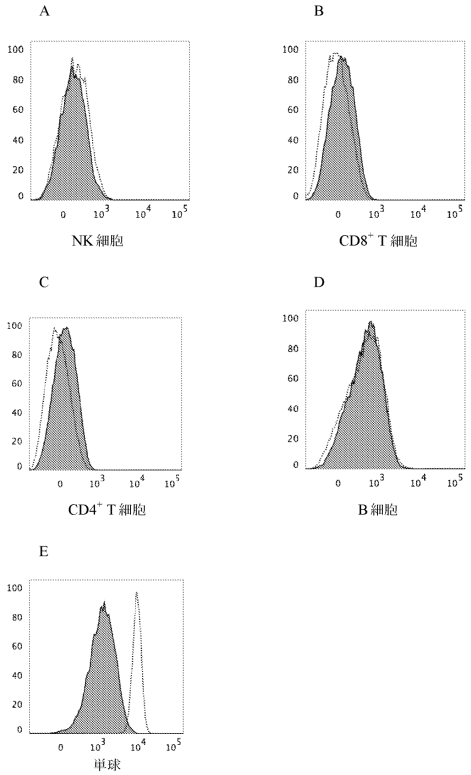
【図３９】



【図４０】

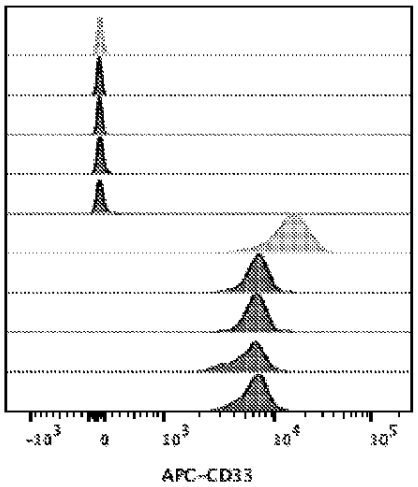


【図４１】



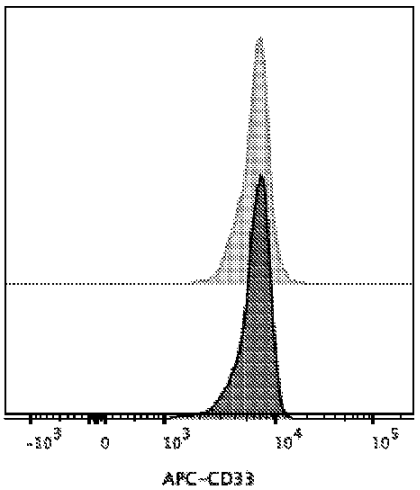
【図４２Ａ】

FIG. 42A

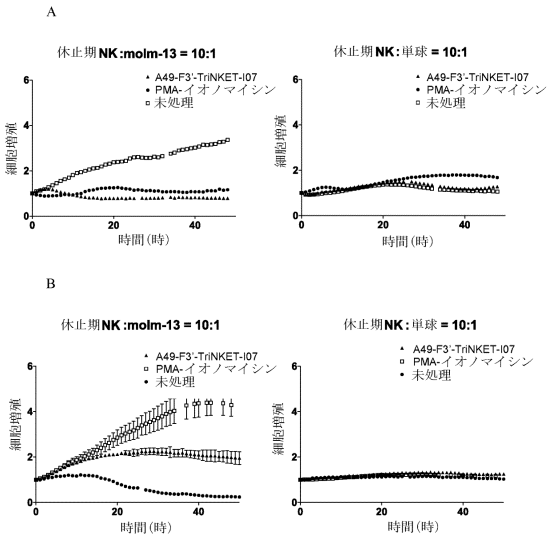


【図４２Ｂ】

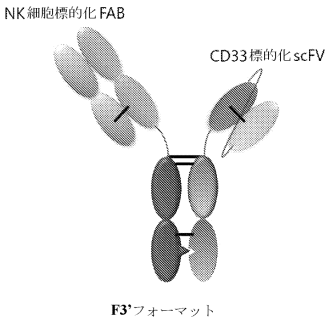
FIG. 42B



【図４３】



【図４４】



【配列表】

0007353576000001.app

フロントページの続き

(51)国際特許分類
A61K 47/65 (2017.01)
C12N 15/62 (2006.01)
C12N 15/13 (2006.01)

FI
A61K 47/65
C12N 15/62 Z
C12N 15/13

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
レーン ２５

(72)発明者 アスヤ グリンベルグ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２４２１ レキシントン フォレン ロード ３７
(72)発明者 ドフルブ カム セティ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２４７８ ベルモント ６１０番 ヒル ロード ５１
(72)発明者 ウィリアム ヘイニー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０１７７８ ウェイランド リンカーン ロード ６１
(72)発明者 ビアンカ プリンズ
アメリカ合衆国 ニューハンプシャー州 ０３７６６ レバノン ルーセント ドライブ ７
(72)発明者 ブラッドリー エム．ルンデ
アメリカ合衆国 ニューハンプシャー州 ０３７６６ レバノン ルーセント ドライブ ７
(72)発明者 ロニー ウェイ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２４９３ ウェストン グレン ロード ３７６
(72)発明者 ダニエル ファロン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０１８９０ ウィンチェスター スティーブンス ストリート ３０
(72)発明者 スティーブン オニール
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０１７７８ ウェイランド フェザント ラン ７

審査官 大西 隆史
(56)参考文献 特表２０１６－５１４４６３（ＪＰ，Ａ）
特表２０１３－５００７２１（ＪＰ，Ａ）
欧州特許出願公開第０２９９０４１６（ＥＰ，Ａ１）
(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｋ １／００－１９／００
Ａ６１Ｋ ３５／００－５１／１２
Ａ６１Ｋ ４７／００－４７／６９
Ａ６１Ｋ ９／００－ ９／７２
Ｃ１２Ｎ １／００－１５／９０
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）
ＰｕｂＭｅｄ