

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7444886号
(P7444886)

(45)発行日 令和6年3月6日(2024.3.6)

(24)登録日 令和6年2月27日(2024.2.27)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 K	19/00 (2006.01)	C 0 7 K	19/00 Z N A
A 6 1 K	38/17 (2006.01)	A 6 1 K	38/17
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395 L
A 6 1 K	47/68 (2017.01)	A 6 1 K	47/68
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
請求項の数 15 (全229頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2021-533356(P2021-533356)	(73)特許権者	521253941
(86)(22)出願日	令和1年12月11日(2019.12.11)		キュー 3 2 ・ バイオ ・ インコーポレーテッド
(65)公表番号	特表2022-512234(P2022-512234 A)		アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 1 4 2 , ケンブリッジ, ワン ・ ブロードウェイ, イレブンス ・ フローア
(43)公表日	令和4年2月2日(2022.2.2)	(74)代理人	100118902
(86)国際出願番号	PCT/US2019/065741		弁理士 山本 修
(87)国際公開番号	WO2020/123662	(74)代理人	100106208
(87)国際公開日	令和2年6月18日(2020.6.18)		弁理士 宮前 徹
審査請求日	令和4年12月9日(2022.12.9)	(74)代理人	100196508
(31)優先権主張番号	62/778,014		弁理士 松尾 淳一
(32)優先日	平成30年12月11日(2018.12.11)	(74)代理人	100187540
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 國枝 由紀子
早期審査対象出願		(72)発明者	カーティス, マイケル ・ スティーブン
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 補体関連疾患のための融合タンパク質構築物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

融合タンパク質構築物であって、以下：

(i) 補体タンパク質 3 d (c 3 d) に特異的に結合する抗体であって、該抗体が以下：

(a) 第1重鎖および第2重鎖であって、該第1および第2重鎖の各々が、配列番号 2 5 4 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 (H C V R) を含む、第1重鎖および第2重鎖、および

(b) 第1軽鎖および第2軽鎖であって、該第1および第2軽鎖の各々が、配列番号 2 5 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (L C V R) を含む、第1軽鎖および第2軽鎖を含む、抗体、ならびに

(i i) 補体タンパク質またはその生理活性断片を含む補体調節剤ポリペプチドであって、該補体タンパク質が、H 因子、C R 1、D A F、M C P、C r r y、M A p 4 4、M A p 1 9、および C D 5 9 からなる群から選択される、補体調節剤ポリペプチドを含む、

ここで該第1および第2重鎖の各々のC末端が、1つの該補体調節剤ポリペプチド分子に連結されている、

前記融合タンパク質構築物。

【請求項2】

前記補体タンパク質が、H 因子またはその生理活性断片である、請求項1に記載の融合タンパク質構築物。

【請求項 3】

前記補体調節剤ポリペプチドが、配列番号 7 2 または配列番号 1 0 8 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 に記載の融合タンパク質構築物。

【請求項 4】

前記補体タンパク質が、C R 1 またはその生理活性断片である、請求項 1 に記載の融合タンパク質構築物。

【請求項 5】

前記補体調節剤ポリペプチドが、配列番号 4 1、配列番号 4 2、配列番号 9 1、または配列番号 9 2 のアミノ酸配列を含む、請求項 4 に記載の融合タンパク質構築物。

【請求項 6】

前記第 1 および第 2 重鎖が、各々配列番号 2 8 4 のアミノ酸配列を含み、前記第 1 および第 2 の軽鎖が、各々配列番号 2 7 9 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の融合タンパク質構築物。

【請求項 7】

前記第 1 および第 2 重鎖が、各々配列番号 2 8 2 のアミノ酸配列を含む、請求項 6 に記載の融合タンパク質構築物。

【請求項 8】

前記第 1 および第 2 重鎖が、各々配列番号 2 8 5 のアミノ酸配列を含む、請求項 6 に記載の融合タンパク質構築物。

【請求項 9】

前記第 1 および第 2 重鎖の各々の C 末端が、アミノ酸リンカーによって前記 1 つの補体調節剤ポリペプチド分子に連結されている、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の融合タンパク質構築物。

【請求項 1 0】

前記アミノ酸リンカーが、配列番号 1 3 8、配列番号 1 6 1、配列番号 1 6 2、配列番号 1 6 3、配列番号 1 6 4、配列番号 1 6 5、配列番号 1 6 6、配列番号 1 6 7、配列番号 1 6 8、配列番号 1 6 9、配列番号 1 7 0、配列番号 1 7 1、配列番号 1 7 2、配列番号 1 7 3、配列番号 1 7 4、配列番号 1 7 5、配列番号 1 7 6、配列番号 1 7 7、配列番号 1 7 8、配列番号 1 7 9、配列番号 1 8 0、配列番号 1 8 1、配列番号 1 8 2、配列番号 1 8 3、配列番号 2 4 1、または配列番号 2 4 2 のいずれかのアミノ酸配列を含む、請求項 9 に記載の融合タンパク質構築物。

【請求項 1 1】

前記アミノ酸リンカー配列が、配列番号 1 3 8 である、請求項 9 に記載の融合タンパク質構築物。

【請求項 1 2】

前記融合タンパク質構築物が、以下：

(1) 2 つの重鎖含有ポリペプチドであって、その各々が、N 末端から C 末端に向かって、配列番号 2 8 2 のアミノ酸配列、配列番号 1 3 8 のアミノ酸配列、および配列番号 4 1 のアミノ酸配列を含む、2 つの重鎖含有ポリペプチド；および、2 つの軽鎖含有ポリペプチドであって、その各々が、N 末端から C 末端に向かって、配列番号 2 7 9 のアミノ酸配列を含む、2 つの軽鎖含有ポリペプチド；

(2) 2 つの重鎖含有ポリペプチドであって、その各々が、N 末端から C 末端に向かって、配列番号 2 8 5 のアミノ酸配列、配列番号 1 3 8 のアミノ酸配列、および配列番号 4 1 のアミノ酸配列を含む、2 つの重鎖含有ポリペプチド；および、2 つの軽鎖含有ポリペプチドであって、その各々が、N 末端から C 末端に向かって、配列番号 2 7 9 のアミノ酸配列を含む、2 つの軽鎖含有ポリペプチド；

(3) 2 つの重鎖含有ポリペプチドであって、その各々が、N 末端から C 末端に向かって、配列番号 2 8 2 のアミノ酸配列、配列番号 1 3 8 のアミノ酸配列、および配列番号 4 2 のアミノ酸配列を含む、2 つの重鎖含有ポリペプチド；および 2 つの軽鎖含有ポリペプチドであって、その各々が、N 末端から C 末端に向かって、配列番号 2 7 9 のアミノ酸配列

10

20

30

40

50

を含む、2つの軽鎖含有ポリペプチド；

(4) 2つの重鎖含有ポリペプチドであって、その各々が、N末端からC末端に向かって、配列番号285のアミノ酸配列、配列番号138のアミノ酸配列、および配列番号42のアミノ酸配列を含む、2つの重鎖含有ポリペプチド；および2つの軽鎖含有ポリペプチドであって、その各々が、N末端からC末端に向かって、配列番号279のアミノ酸配列を含む、2つの軽鎖含有ポリペプチド；

(5) 2つの重鎖含有ポリペプチドであって、その各々が、N末端からC末端に向かって、配列番号282のアミノ酸配列、配列番号138のアミノ酸配列、および配列番号72のアミノ酸配列を含む、2つの重鎖含有ポリペプチド；および2つの軽鎖含有ポリペプチドであって、その各々が、N末端からC末端に向かって、配列番号279のアミノ酸配列を含む、2つの軽鎖含有ポリペプチド；

(6) 2つの重鎖含有ポリペプチドであって、その各々が、N末端からC末端に向かって、配列番号285のアミノ酸配列、配列番号138のアミノ酸配列、および配列番号72のアミノ酸配列を含む、2つの重鎖含有ポリペプチド；および2つの軽鎖含有ポリペプチドであって、その各々が、N末端からC末端に向かって、配列番号279のアミノ酸配列を含む、2つの軽鎖含有ポリペプチド

からなる群から選択される、請求項1に記載の融合タンパク質構築物。

【請求項13】

前記融合タンパク質構築物が、以下：

1) 2つの第1ポリペプチド分子であって、その各々が、配列番号138のリンカーアミノ酸配列によって配列番号72の補体調節剤アミノ酸配列に連結されている配列番号282の重鎖アミノ酸配列を含む、2つの第1ポリペプチド分子、および

2) 2つの第2ポリペプチド分子であって、その各々が、配列番号279の軽鎖アミノ酸配列を含む、2つの第2ポリペプチド分子

を含む、請求項1に記載の融合タンパク質構築物。

【請求項14】

請求項1～13のいずれか一項に記載の融合タンパク質構築物を含む、医薬組成物。

【請求項15】

請求項13に記載の融合タンパク質構築物を含む、請求項14に記載の医薬組成物。

【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12月11日に出願された米国仮出願第62／778，014号の利益を主張するものであり、参照によりこの全体を本明細書に援用する。

【0002】

配列表

本出願は、ASCII形式で電子提出された配列表を含有し、これをもって参照によりその全体を援用する。上記ASCIIコピーは2019年12月11日に作成され、名前が53542_707_601_SL.txtであり、サイズが950，242バイトである。

【発明の概要】

【0003】

本明細書では、一実施形態において、補体関連抗原に結合する単量体型融合タンパク質構築物であって、N末端からC末端に向かってA-Bの配向で並んだドメインA及びドメインBを含む第1ポリペプチド、N末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んだドメインE及びドメインFを含む第2ポリペプチドを含み、ドメインA、ドメインB、ドメインEまたはドメインFの少なくとも1つがドメインRに結合体化されていてもよく、ドメインAが、重鎖可変領域アミノ酸配列（VH）またはその抗原結合性断片を含むものであり得、ドメインBが、重鎖CH1定常領域アミノ酸配列を含むものであり、ドメインRが

10

20

30

40

50

、補体調節剤ポリペプチドを含むものであり、ドメインEが、軽鎖可変領域アミノ酸配列（VL）またはその抗原結合性断片を含むものであり得、ドメインFが、軽鎖定常領域アミノ酸配列（CL1）を含むものであり得、第1ポリペプチドのドメインBと第2ポリペプチドのドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっている、当該単量体型融合タンパク質構築物を提供する。

【0004】

いくつかの実施形態では、第1ポリペプチドはドメインA、ドメインB及びドメインRを含み、第1ポリペプチドのドメインはN末端からC末端に向かってR-A-Bの配向で並んでいてもよく、ドメインRとドメインAとが結合体化している。いくつかの実施形態では、第1ポリペプチドはドメインA、ドメインB及びドメインRを含み、第1ポリペプチドのドメインはN末端からC末端に向かってA-B-Rの配向で並んでおり、ドメインBとドメインRとが結合体化していてもよい。いくつかの実施形態では、第2ポリペプチドはドメインE、ドメインF及びドメインRを含み、第2ポリペプチドのドメインはN末端からC末端に向かってR-E-Fの配向で並んでおり、ドメインEとドメインRとが結合体化していてもよい。いくつかの実施形態では、第2ポリペプチドはドメインE、ドメインF及びドメインRを含み、第2ポリペプチドのドメインがN末端からC末端に向かってE-F-Rの配向で並んでおり、ドメインFとドメインRとが結合体化していてもよい。いくつかの実施形態では、単量体型融合タンパク質構築物は第2補体調節剤ポリペプチドをさらに含み、第2補体調節剤ポリペプチドとドメインRとが同じであるかまたは異なっている。

【0005】

1つの実施形態は、補体関連抗原に結合する融合タンパク質構築物であって、第1ポリペプチド及び第2ポリペプチドを含み得、第1ポリペプチドが、ドメインA、ドメインB、ドメインR、ヒンジ領域、ドメインC及びドメインDを含むものであり、第1ポリペプチドのドメインA、B、ヒンジ領域、C及びDがN末端からC末端に向かってA-B-ヒンジ領域-C-Dの配向で並んでおり、ドメインAが、重鎖可変領域アミノ酸配列（VH）またはその抗原結合性断片を含むものであり得、ドメインBが、重鎖CH1定常領域アミノ酸配列を含むものであり得、ドメインCが、重鎖CH2定常領域アミノ酸配列を含むものであり得、ドメインDが、重鎖CH3定常領域アミノ酸配列を含むものであり得、ドメインRが、補体調節剤ポリペプチドを含むものであり得、（1）ドメインAとドメインRとが結合体化していてもよくまたは（2）ドメインDとドメインRとが結合体化していてもよく、第2ポリペプチドが、ドメインE及びドメインFを含むものであり得、第2ポリペプチドのドメインE及びFがN末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んでおり、（i）ドメインEが、軽鎖可変領域アミノ酸配列（VL）またはその抗原結合性断片を含むものであり得、（ii）ドメインFが、軽鎖定常領域アミノ酸配列（CL1）を含むものであり得、第1ポリペプチドのドメインBと第2ポリペプチドのドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっている、当該融合タンパク質構築物を提供する。

【0006】

いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、2つの第1ポリペプチドと2つの第2ポリペプチドとを含む四価ホモ二量体型融合タンパク質構築物であり得、第1ポリペプチドの少なくとも1つにおいてドメインDとドメインRとが結合体化していてもよく、2つの第1ポリペプチドはヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっている。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、2つの第1ポリペプチドと2つの第2ポリペプチドとを含む四価ホモ二量体型融合タンパク質構築物であり得、第1ポリペプチドの少なくとも1つにおいてドメインAとドメインRとが結合体化していてもよく、2つの第1ポリペプチドはヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっている。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物はドメインR1をさらに含み得、ドメインR1は第2補体調節剤ポリペプチドを含み得、ドメインR1とドメインRとが同じであり得るかまたは異なっている。

【0007】

いくつかの実施形態では、ドメインAとドメインRとが結合体化していてもよく、ドメインDとドメインR1とが結合体化していてもよい。いくつかの実施形態では、ドメインDとドメインRとが結合体化していてもよく、ドメインAとドメインR1とが結合体化していてもよい。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、c) (i) ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域、ドメインC及びドメインD、(ii) ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域及びドメインC、または(iii) ドメインA、ドメインB及びヒンジ領域を含む、第3ポリペプチドを含み、第3ポリペプチドのドメインA、B、ヒンジ領域、C及びDがN末端からC末端に向かってA-B-ヒンジ領域-C-Dの配向で並んでおり、また、d) ドメインE及びドメインFを含む第4ポリペプチドを含み、第4ポリペプチドのドメインE及びFがN末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んでおり、第3ポリペプチドのドメインBと第4ポリペプチドのドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっており、第1及び第3ポリペプチドがヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっている、四価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物であり得る。いくつかの実施形態では、第1ポリペプチドにおいてドメインDとドメインRとが結合体化していてもよい。いくつかの実施形態では、第1ポリペプチドにおいてドメインAとドメインRとが結合体化していてもよい。

【0008】

いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、ドメインR1をさらに含み得、ドメインR1は第2補体調節ポリペプチドを含み、ドメインR1とドメインRとが同じであり得るかまたは異なっている。いくつかの実施形態では、ドメインR1は第1ポリペプチドに結合体化されていてもよい。いくつかの実施形態では、ドメインR1は第2ポリペプチドに結合体化されていてもよい。いくつかの実施形態では、ドメインR1は第3ポリペプチドに結合体化されている。いくつかの実施形態では、ドメインR1は第4ポリペプチドに結合体化されている。

【0009】

別の実施形態は、補体関連抗原に結合する融合タンパク質構築物であって、第1ポリペプチド及び第2ポリペプチドを含み、第1ポリペプチドが、ドメインA、ドメインB、ドメインR、ヒンジ領域及びドメインCを含むものであり、第1ポリペプチドのドメインA、B、ヒンジ領域及びCがN末端からC末端に向かってA-B-ヒンジ領域-Cの配向で並んでいてもよく、ドメインAが、重鎖可変領域アミノ酸配列(VH)またはその抗原結合性断片を含むものであり、ドメインBが、重鎖CH1定常領域アミノ酸配列を含むものであり、ドメインCが、重鎖CH2定常領域アミノ酸配列を含むものであり、ドメインRが、補体調節剤ポリペプチドを含むものであり、(1) ドメインAとドメインRとが結合体化していてもよくまたは(2) ドメインCとドメインRとが結合体化していてもよく、第2ポリペプチドが、ドメインE及びドメインFを含むものであり、ドメインE及びFがN末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んでいてもよく、(i) ドメインEが、軽鎖可変領域アミノ酸配列(VL)またはその抗原結合性断片を含むものであり、(ii) ドメインFが、軽鎖定常領域アミノ酸配列(CL1)を含むものであり、第1ポリペプチドのドメインBと第2ポリペプチドのドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい、当該融合タンパク質構築物を提供する。

【0010】

いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、2つの第1ポリペプチドと2つの第2ポリペプチドとを含む四価ホモ二量体型融合タンパク質構築物であり、第1ポリペプチドの少なくとも1つにおいてドメインCとドメインRとが結合体化していてもよく、2つの第1ポリペプチドはヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、2つの第1ポリペプチドと2つの第2ポリペプチドとを含む四価ホモ二量体型融合タンパク質構築物であり、第1ポリペプチドの少なくとも1つにおいてドメインAとドメインRとが結合体化していてもよく、2つの第1ポリペプチドはヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は

、ドメインR1をさらに含み、ドメインR1は第2補体調節ポリペプチドを含み得、ドメインR1とドメインRとが同じであってもよくまたは異なってもよい。いくつかの実施形態では、ドメインAとドメインRとが結合体化していてもよく、ドメインCとドメインR1とが結合体化していてもよい。いくつかの実施形態では、ドメインCとドメインRとが結合体化していてもよく、ドメインAとドメインR1とが結合体化していてもよい。

【0011】

いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、c) (i) ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域、ドメインC及びドメインD、(ii) ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域及びドメインC、または(iii) ドメインA、ドメインB及びヒンジ領域を含む、第3ポリペプチドを含み、第3ポリペプチドのドメインA、B、ヒンジ領域、C及びDはN末端からC末端に向かってA-B-ヒンジ領域-C-Dの配向で並んでいてもよく、また、d) ドメインE及びドメインFを含む第4ポリペプチドを含み、第4ポリペプチドのドメインE及びFがN末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んでいてもよく、第3ポリペプチドのドメインBと第4ポリペプチドのドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよく、第1及び第3ポリペプチドはヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい、四価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物である。

【0012】

いくつかの実施形態では、第1ポリペプチドにおいてドメインCとドメインRとが結合体化していてもよい。いくつかの実施形態では、第1ポリペプチドにおいてドメインAとドメインRとが結合体化していてもよい。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物はドメインR1をさらに含み、ドメインR1は第2補体調節ポリペプチドを含み、ドメインR1とドメインRとが同じであってもよくまたは異なってもよい。いくつかの実施形態では、ドメインR1は第1ポリペプチドに結合体化されている。いくつかの実施形態では、ドメインR1は第2ポリペプチドに結合体化されている。いくつかの実施形態では、ドメインR1は第3ポリペプチドに結合体化されている。いくつかの実施形態では、ドメインR1は第4ポリペプチドに結合体化されている。

【0013】

別の実施形態は、補体関連抗原に結合する融合タンパク質構築物であって、第1ポリペプチド及び第2ポリペプチドを含み、第1ポリペプチドが、ドメインA、ドメインB、ドメインR及びヒンジ領域を含むものであり、第1ポリペプチドのドメインA、B及びヒンジ領域がN末端からC末端に向かってA-B-ヒンジ領域の配向で並んでいてもよく、ドメインAが、重鎖可変領域アミノ酸配列(VH)またはその抗原結合性断片を含むものであり、ドメインBが、重鎖CH1定常領域アミノ酸配列を含むものであり、ドメインRが、補体調節剤ポリペプチドを含むものであり得、(1) ドメインAとドメインRとが結合体化していてもよくまたは(2) ヒンジ領域とドメインRとが結合体化していてもよく、第2ポリペプチドが、ドメインE及びドメインFを含むものであり、ドメインE及びFがN末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んでいてもよく、ドメインEが、軽鎖可変領域アミノ酸配列(VL)またはその抗原結合性断片を含むものであり、ドメインFが、軽鎖定常領域アミノ酸配列(CL1)を含むものであり、第1ポリペプチドのドメインBと第2ポリペプチドのドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい、当該融合タンパク質を提供する。

【0014】

いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、2つの第1ポリペプチドと2つの第2ポリペプチドとを含む四価ホモ二量体型融合タンパク質構築物であり、第1ポリペプチドの少なくとも1つにおいてドメインAとドメインRとが結合体化していてもよく、2つの第1ポリペプチドがヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、2つの第1ポリペプチドと2つの第2ポリペプチドとを含む四価ホモ二量体型融合タンパク質構築物であり、第1ポリペプチドの少なくとも1つにおいてヒンジ領域とドメインRとが結合体化し

10

20

30

40

50

ていてもよく、2つの第1ポリペプチドがヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がりに合っている。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物はドメインR1をさらに含み、ドメインR1は第2補体調節ポリペプチドを含み、ドメインR1とドメインRとが同じであってもよくまたは異なっている。いくつかの実施形態では、ドメインAとドメインRとが結合体化している。いくつかの実施形態では、ヒンジドメインとドメインR1とが結合体化している。いくつかの実施形態では、ヒンジドメインとドメインRとが結合体化している。いくつかの実施形態では、ドメインAとドメインR1とが結合体化している。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、c) (i) ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域、ドメインC及びドメインD、(ii) ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域及びドメインC、または(iii) ドメインA、ドメインB及びヒンジ領域を含む、第3ポリペプチドを含み、第3ポリペプチドのドメインA、B、ヒンジ領域、C及びDがN末端からC末端に向かってA-B-ヒンジ領域-C-Dの配向で並んでいる。また、d) ドメインE及びドメインFを含む第4ポリペプチドを含み、第4ポリペプチドのドメインE及びFがN末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んでいる。第3ポリペプチドのドメインBと第4ポリペプチドのドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっている。第1及び第3ポリペプチドがヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっている。四価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物である。

【0015】

いくつかの実施形態では、第1ポリペプチドにおいてヒンジドメインとドメインRとが結合体化している。いくつかの実施形態では、第1ポリペプチドにおいてドメインAとドメインRとが結合体化している。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物はドメインR1をさらに含み、ドメインR1は第2補体調節ポリペプチドを含み、ドメインR1とドメインRとが同じであってもよくまたは異なっている。いくつかの実施形態では、ドメインR1は第1ポリペプチドに結合体化されている。いくつかの実施形態では、ドメインR1は第2ポリペプチドに結合体化されている。いくつかの実施形態では、ドメインR1は第3ポリペプチドに結合体化されている。いくつかの実施形態では、ドメインR1は第4ポリペプチドに結合体化されている。

【0016】

別の実施形態は、補体関連抗原に結合する三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物であって、第1ポリペプチド、第2ポリペプチド、第3ポリペプチド及び第4ポリペプチドを含み、第1ポリペプチドが、ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域、ドメインC、ドメインD及びドメインRを含むものであり、第1ポリペプチドのドメインA、B、ヒンジ領域、C及びDがN末端からC末端に向かってA-B-ヒンジ領域-C-Dの配向で並んでいる。また、(1) ドメインAとドメインRとが結合体化している。または(2) ドメインDとドメインRとが結合体化している。第2ポリペプチドが、ドメインE及びドメインFを含むものであり、第2ポリペプチドのドメインE及びFがN末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んでいる。第3ポリペプチドが、(i) ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域、ドメインC及びドメインD、(ii) ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域及びドメインC、または(iii) ドメインA、ドメインB及びヒンジ領域を含むものであり、第3ポリペプチドのドメインA、B、ヒンジ領域、C及びDがN末端からC末端に向かってA-B-ヒンジ領域-C-Dの配向で並んでいる。第4ポリペプチドが、ドメインE及びドメインFを含むものであり、第4ポリペプチドのドメインE及びFがN末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んでいる。第1ポリペプチドのドメインBと第2ポリペプチドのドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっている。第3ポリペプチドのドメインBと第4ポリペプチドのドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっている。第1及び第3ポリペプチドがヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっている。ドメインAが、重鎖可変領域アミノ酸配列(VH)またはその抗原結合性断片を含むものであり、ドメインBが、重鎖CH1定常領域アミノ酸配列を含むものであり、ドメイ

10

20

30

40

50

ンRが、補体調節剤ポリペプチドを含むものであり、ドメインCが、重鎖CH2定常領域アミノ酸配列を含むものであり、ドメインDが、重鎖CH3定常領域アミノ酸配列を含むものであり、ドメインEが、軽鎖可変領域アミノ酸配列(VL)またはその抗原結合性断片を含むものであり、ドメインFが、軽鎖定常領域アミノ酸配列(CL1)を含むものである、当該三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物を提供する。

【0017】

いくつかの実施形態では、第1ポリペプチドのドメインAとドメインRとが結合体化していてもよい。いくつかの実施形態では、第1ポリペプチドのドメインDとドメインRとが結合体化していてもよい。

【0018】

別の実施形態は、補体関連抗原に結合する三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物であって、第1ポリペプチド、第2ポリペプチド、第3ポリペプチド及び第4ポリペプチドを含み、第1ポリペプチドが、ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域、ドメインC及びドメインRを含むものであり、第1ポリペプチドのドメインA、B、ヒンジ領域及びCがN末端からC末端に向かってA-B-ヒンジ領域-Cの配向で並んでいてもよく、(1)ドメインAとドメインRとが結合体化していてもよくまたは(2)ドメインCとドメインRとが結合体化していてもよく、第2ポリペプチドが、ドメインE及びドメインFを含むものであり、第2ポリペプチドのドメインE及びFがN末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んでいてもよく、第3ポリペプチドが、(i)ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域、ドメインC及びドメインD、(ii)ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域及びドメインC、または(iii)ドメインA、ドメインB及びヒンジ領域を含むものであり、第3ポリペプチドのドメインA、B、ヒンジ領域、C及びDがN末端からC末端に向かってA-B-ヒンジ領域-C-Dの配向で並んでいてもよく、第4ポリペプチドが、ドメインE及びドメインFを含むものであり、第4ポリペプチドのドメインE及びFがN末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んでいてもよく、第1ポリペプチドのドメインBと第2ポリペプチドのドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよく、第3ポリペプチドのドメインBと第4ポリペプチドのドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよく、第1及び第3ポリペプチドがヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよく、ドメインAが、重鎖可変領域アミノ酸配列(VH)またはその抗原結合性断片を含むものであり、ドメインBが、重鎖CH1定常領域アミノ酸配列を含むものであり、ドメインRが、補体調節剤ポリペプチドを含むものであり、ドメインCが、重鎖CH2定常領域アミノ酸配列を含むものであり、ドメインEが、軽鎖可変領域アミノ酸配列(VL)またはその抗原結合性断片を含むものであり、ドメインFが、軽鎖定常領域アミノ酸配列(CL1)を含むものである、当該三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物を提供する。

【0019】

いくつかの実施形態では、第1ポリペプチドにおいてドメインAとドメインRとが結合体化していてもよい。いくつかの実施形態では、第1ポリペプチドにおいてドメインCとドメインRとが結合体化していてもよい。

【0020】

さらに別の実施形態は、補体関連抗原に結合する三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物であって、第1ポリペプチド、第2ポリペプチド、第3ポリペプチド及び第4ポリペプチドを含み、第1ポリペプチドが、ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域及びドメインRを含むものであり、第1ポリペプチドのドメインA、B及びヒンジ領域がN末端からC末端に向かってA-B-ヒンジ領域の配向で並んでいてもよく、(1)ドメインAとドメインRとが結合体化していてもよくまたは(2)ヒンジ領域とドメインRとが結合体化していてもよく、第2ポリペプチドが、ドメインE及びドメインFを含むものであり、第2ポリペプチドのドメインE及びFがN末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んでいてもよく、第3ポリペプチドが、(i)ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域、ドメインC及びドメインD、(ii)ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域及びドメインC、また

10

20

30

40

50

は (i i i) ドメイン A、ドメイン B 及びヒンジ領域を含むものであり、第 3 ポリペプチドのドメイン A、B、ヒンジ領域、C 及び D が N 末端から C 末端に向かって A－B－ヒンジ領域－C－D の配向で並んでいてもよく、第 4 ポリペプチドが、ドメイン E 及びドメイン F を含むものであり、第 4 ポリペプチドのドメイン E 及び F が N 末端から C 末端に向かって E－F の配向で並んでいてもよく、第 1 ポリペプチドのドメイン B と第 2 ポリペプチドのドメイン F とが 1 つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよく、第 3 ポリペプチドのドメイン B と第 4 ポリペプチドのドメイン F とが 1 つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよく、第 1 及び第 3 ポリペプチドがヒンジ領域において 1 つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよく、ドメイン A が、重鎖可変領域アミノ酸配列 (V H) またはその抗原結合性断片を含むものであり、ドメイン B が、重鎖 C H 1 定常領域アミノ酸配列を含むものであり、ドメイン R が、補体調節剤ポリペプチドを含むものであり、ドメイン E が、軽鎖可変領域アミノ酸配列 (V L) またはその抗原結合性断片を含むものであり、ドメイン F が、軽鎖定常領域アミノ酸配列 (C L 1) を含むものである、当該三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物を提供する。

10

【 0 0 2 1 】

いくつかの実施形態では、第 1 ポリペプチドにおいてドメイン A とドメイン R とが結合体化していてもよい。いくつかの実施形態では、第 1 ポリペプチドにおいてヒンジ領域とドメイン R とが結合体化していてもよい。

【 0 0 2 2 】

別の実施形態は、補体関連抗原に結合する融合タンパク質構築物であって、第 1 ポリペプチド及び第 2 ポリペプチドを含み、第 1 ポリペプチドが、ドメイン A、ドメイン B、ヒンジ領域、ドメイン C 及びドメイン D を含むものであり、ドメイン A、B、ヒンジ領域、C 及び D が N 末端から C 末端に向かって A－B－ヒンジ領域－C－D の配向で並んでいてもよく、ドメイン A が、重鎖可変領域アミノ酸配列 (V H) またはその抗原結合性断片を含むものであり、ドメイン B が、重鎖 C H 1 定常領域アミノ酸配列を含むものであり、ドメイン C が、重鎖 C H 2 定常領域アミノ酸配列を含むものであり、ドメイン D が、重鎖 C H 3 定常領域アミノ酸配列を含むものであり、第 2 ポリペプチドが、ドメイン E、ドメイン F 及びドメイン R を含むものであり、ドメイン E 及び F が N 末端から C 末端に向かって E－F の配向で並んでいてもよく、(1) ドメイン E とドメイン R とが結合体化していてもよくまたは (2) ドメイン F とドメイン R とが結合体化していてもよく、ドメイン E が、軽鎖可変領域アミノ酸配列 (V L) またはその抗原結合性断片を含むものであり、ドメイン F が、軽鎖定常領域アミノ酸配列 (C L 1) を含むものであり、第 1 ポリペプチドのドメイン B と第 2 ポリペプチドのドメイン F とが 1 つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい、当該融合タンパク質構築物を提供する。

20

30

【 0 0 2 3 】

いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、2 つの第 1 ポリペプチドと 2 つの第 2 ポリペプチドとを含む四価ホモ二量体型融合タンパク質構築物であり、第 2 ポリペプチドの少なくとも 1 つにおいてドメイン E とドメイン R とが結合体化していてもよく、2 つの第 1 ポリペプチドがヒンジ領域において 1 つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、2 つの第 1 ポリペプチドと 2 つの第 2 ポリペプチドとを含む四価ホモ二量体型融合タンパク質構築物であり、第 2 ポリペプチドの少なくとも 1 つにおいてドメイン F とドメイン R とが結合体化していてもよく、2 つの第 1 ポリペプチドがヒンジ領域において 1 つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物はドメイン R 1 をさらに含み、ドメイン R 1 は第 2 補体調節剤ポリペプチドを含み、ドメイン R 1 とドメイン R とが同じであってもよくまたは異なってもよい。いくつかの実施形態では、ドメイン E とドメイン R とが結合体化していてもよく、ドメイン F とドメイン R 1 とが結合体化していてもよい。いくつかの実施形態では、ドメイン F とドメイン R とが結合体化していてもよく、ドメイン E とドメイン R 1 とが結合体化していてもよい。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、c) (i) ドメイン A、ドメイン B、ヒ

40

50

ンジ領域、ドメインC及びドメインD、(i i)ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域及びドメインC、または(i i i)ドメインA、ドメインB及びヒンジ領域を含む、第3ポリペプチドを含み、第3ポリペプチドのドメインA、B、ヒンジ領域、C及びDがN末端からC末端に向かってA-B-ヒンジ領域-C-Dの配向で並んでいてもよく、また、d)ドメインE及びドメインFを含む第4ポリペプチドを含み、第4ポリペプチドのドメインE及びFがN末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んでいてもよく、第3ポリペプチドのドメインBと第4ポリペプチドのドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよく、第1及び第3ポリペプチドがヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい、四価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物である。

10

【0024】

いくつかの実施形態では、第1ポリペプチドにおいてドメインEとドメインRとが結合体化していてもよい。いくつかの実施形態では、第1ポリペプチドにおいてドメインFとドメインRとが結合体化していてもよい。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物はドメインR1をさらに含み、ドメインR1は第2補体調節ポリペプチドを含み、ドメインR1とドメインRとが同じであってもよくまたは異なってもよい。いくつかの実施形態では、ドメインR1は第1ポリペプチドに結合体化されている。いくつかの実施形態では、ドメインR1は第2ポリペプチドに結合体化されている。いくつかの実施形態では、ドメインR1は第3ポリペプチドに結合体化されている。いくつかの実施形態では、ドメインR1は第4ポリペプチドに結合体化されている。

20

【0025】

別の実施形態は、補体関連抗原に結合する融合タンパク質構築物であって、第1ポリペプチド及び第2ポリペプチドを含み、第1ポリペプチドが、ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域及びドメインCを含むものであり、ドメインA、B、ヒンジ領域及びCがN末端からC末端に向かってA-B-ヒンジ領域-Cの配向で並んでいてもよく、ドメインAが、重鎖可変領域アミノ酸配列(VH)またはその抗原結合性断片を含むものであり、ドメインBが、重鎖CH1定常領域アミノ酸配列を含むものであり、ドメインCが、重鎖CH2定常領域アミノ酸配列を含むものであり、第2ポリペプチドが、ドメインE、ドメインF及びドメインRを含むものであり、ドメインE及びFがN末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んでいてもよく、(1)ドメインEとドメインRとが結合体化していてもよくまたは(2)ドメインFとドメインRとが結合体化していてもよく、ドメインEが、軽鎖可変領域アミノ酸配列(VL)またはその抗原結合性断片を含むものであり、ドメインFが、軽鎖定常領域アミノ酸配列(CL1)を含むものであり、第1ポリペプチドのドメインBと第2ポリペプチドのドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい、当該融合タンパク質構築物を提供する。

30

【0026】

いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、2つの第1ポリペプチドと2つの第2ポリペプチドとを含む四価ホモ二量体型融合タンパク質構築物であり、第2ポリペプチドの少なくとも1つにおいてドメインEとドメインRとが結合体化していてもよく、2つの第1ポリペプチドはヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、2つの第1ポリペプチドと2つの第2ポリペプチドとを含む四価ホモ二量体型融合タンパク質構築物であり、第2ポリペプチドの少なくとも1つにおいてドメインFとドメインRとが結合体化していてもよく、2つの第1ポリペプチドがヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物はドメインR1をさらに含み、ドメインR1は第2補体調節ポリペプチドを含み、ドメインR1とドメインRとが同じであってもよくまたは異なってもよい。いくつかの実施形態では、ドメインEとドメインRとが結合体化していてもよく、ドメインFとドメインR1とが結合体化していてもよい。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物のドメインFとドメインRとが結合体化していてもよく、ドメインEとドメインR1とが結合体

40

50

化していてもよい。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、c) (i) ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域、ドメインC及びドメインD、(ii) ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域及びドメインC、または(iii) ドメインA、ドメインB及びヒンジ領域を含む、第3ポリペプチドを含み、第3ポリペプチドのドメインA、B、ヒンジ領域、C及びDがN末端からC末端に向かってA-B-ヒンジ領域-C-Dの配向で並んでいてもよく、また、d) ドメインE及びドメインFを含む第4ポリペプチドを含み、第4ポリペプチドのドメインE及びFがN末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んでいてもよく、第3ポリペプチドのドメインBと第4ポリペプチドのドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよく、第1及び第3ポリペプチドがヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい、四価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物である。

10

【0027】

いくつかの実施形態では、第1ポリペプチドにおいてドメインEとドメインRとが結合体化してもよい。いくつかの実施形態では、第1ポリペプチドにおいてドメインFとドメインRとが結合体化していてもよい。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物はドメインR1をさらに含み、ドメインR1が第2補体調節ポリペプチドを含み、ドメインR1とドメインRとが同じであってもよくまたは異なってもよい。いくつかの実施形態では、ドメインR1は第1ポリペプチドに結合体化されている。いくつかの実施形態では、ドメインR1は第2ポリペプチドに結合体化されている。いくつかの実施形態では、ドメインR1は第3ポリペプチドに結合体化されている。いくつかの実施形態では、ドメインR1は第4ポリペプチドに結合体化されている。

20

【0028】

さらに別の実施形態は、補体関連抗原に結合する融合タンパク質構築物であって、第1ポリペプチド及び第2ポリペプチドを含み、第1ポリペプチドが、ドメインA、ドメインB及びヒンジ領域を含むものであり、ドメインA、B及びヒンジ領域がN末端からC末端に向かってA-B-ヒンジ領域の配向で並んでいてもよく、ドメインAが、重鎖可変領域アミノ酸配列(VH)またはその抗原結合性断片を含むものであり、ドメインBが、重鎖CH1定常領域アミノ酸配列を含むものであり、ドメインCが、重鎖CH2定常領域アミノ酸配列を含むものであり、第2ポリペプチドが、ドメインE、ドメインF及びドメインRを含むものであり、ドメインE及びFがN末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んでいてもよく、(1) ドメインEとドメインRとが結合体化していてもよくまたは(2) ドメインFとドメインRとが結合体化していてもよく、ドメインEが、軽鎖可変領域アミノ酸配列(VL)またはその抗原結合性断片を含むものであり、ドメインFが、軽鎖定常領域アミノ酸配列(CL1)を含むものであり、第1ポリペプチドのドメインBと第2ポリペプチドのドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい、当該融合タンパク質構築物を提供する。

30

【0029】

いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、2つの第1ポリペプチドと2つの第2ポリペプチドとを含む四価ホモ二量体型融合タンパク質構築物であり、第2ポリペプチドの少なくとも1つにおいてドメインEとドメインRとが結合体化していてもよく、2つの第1ポリペプチドはヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、2つの第1ポリペプチドと2つの第2ポリペプチドとを含む四価ホモ二量体型融合タンパク質構築物であり、第2ポリペプチドの少なくとも1つにおいてドメインFとドメインRとが結合体化していてもよく、2つの第1ポリペプチドはヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物はドメインR1をさらに含み、ドメインR1が第2補体調節ポリペプチドを含み、ドメインR1とドメインRとが同じであってもよくまたは異なってもよい。いくつかの実施形態では、ドメインEとドメインRとが結合体化していてもよく、ドメインFとドメインR1とが結合体化していてもよい。いくつかの実施形態では、ドメインFとドメインRとが

40

50

結合体化していてもよく、ドメインEとドメインR1とが結合体化していてもよい。

【0030】

いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、c) (i) ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域、ドメインC及びドメインD、(ii) ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域及びドメインC、または(iii) ドメインA、ドメインB及びヒンジ領域を含む、第3ポリペプチドを含み、第3ポリペプチドのドメインA、B、ヒンジ領域、C及びDがN末端からC末端に向かってA-B-ヒンジ領域-C-Dの配向で並んでいてもよく、また、d) ドメインE及びドメインFを含む第4ポリペプチドを含み、第4ポリペプチドのドメインE及びFがN末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んでいてもよく、第3ポリペプチドのドメインBと第4ポリペプチドのドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよく、第1及び第3ポリペプチドがヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい、四価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物である。

10

【0031】

いくつかの実施形態では、第1ポリペプチドにおいてドメインEとドメインRとが結合体化していてもよい。いくつかの実施形態では、第1ポリペプチドにおいてドメインFとドメインRとが結合体化していてもよい。

【0032】

いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物はドメインR1をさらに含み、ドメインR1は第2補体調節ポリペプチドを含み、ドメインR1とドメインRとが同じであってもよくまたは異なってもよい。いくつかの実施形態では、ドメインR1は第1ポリペプチドに結合体化されている。いくつかの実施形態では、ドメインR1は第2ポリペプチドに結合体化されている。いくつかの実施形態では、ドメインR1は第3ポリペプチドに結合体化されている。いくつかの実施形態では、ドメインR1は第4ポリペプチドに結合体化されている。

20

【0033】

別の実施形態は、補体関連抗原に結合する三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物であって、第1ポリペプチド、第2ポリペプチド、第3ポリペプチド及び第4ポリペプチドを含み、第1ポリペプチドが、ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域、ドメインC及びドメインDを含むものであり、第1ポリペプチドのドメインA、B、ヒンジ領域、C及びDがN末端からC末端に向かってA-B-ヒンジ領域-C-Dの配向で並んでいてもよく、第2ポリペプチドが、ドメインE、ドメインF及びドメインRを含むものであり、ドメインE及びFがN末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んでおり、(1) ドメインEとドメインRとが結合体化していてもよくまたは(2) ドメインFとドメインRとが結合体化していてもよく、第3ポリペプチドが、(i) ドメインA、ドメインB、ドメインC、ドメインD及びヒンジ領域、(ii) ドメインA、ドメインB、ドメインC及びヒンジ領域、または(iii) ドメインA、ドメインB及びヒンジ領域を含むものであり、第3ポリペプチドのドメインA、B、ヒンジ領域、C及びDがN末端からC末端に向かってA-B-ヒンジ領域-C-Dの配向で並んでいてもよく、第4ポリペプチドが、ドメインE及びドメインFを含むものであり、第4ポリペプチドのドメインE及びFがN末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んでいてもよく、第1ポリペプチドのドメインBと第2ポリペプチドのドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよく、第3ポリペプチドのドメインBと第4ポリペプチドのドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよく、第1及び第3ポリペプチドがヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよく、ドメインAが、重鎖可変領域アミノ酸配列(VH)またはその抗原結合性断片を含むものであり、ドメインBが、重鎖CH1定常領域アミノ酸配列を含むものであり、ドメインCが、重鎖CH2定常領域アミノ酸配列を含むものであり、ドメインDが、重鎖CH3定常領域アミノ酸配列を含むものであり、ドメインRが、補体調節剤ポリペプチドを含むものであり、ドメインEが、軽鎖可変領域アミノ酸配列(VL)またはその抗原結合性断片を含むものであり、ドメ

30

40

50

イン F が、軽鎖定常領域アミノ酸配列（C L 1）を含むものである、当該三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物を提供する。

【0034】

いくつかの実施形態では、第2ポリペプチドのドメイン E とドメイン R とが結合体化していてもよい。いくつかの実施形態では、第2ポリペプチドのドメイン F とドメイン R とが結合体化していてもよい。

【0035】

別の実施形態は、補体関連抗原に結合する三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物であって、第1ポリペプチド、第2ポリペプチド、第3ポリペプチド及び第4ポリペプチドを含み、第1ポリペプチドが、ドメイン A、ドメイン B、ヒンジ領域及びドメイン C を含むものであり、第1ポリペプチドのドメイン A、B、ヒンジ領域及び C が N 末端から C 末端に向かって A－B－ヒンジ領域－C の配向で並んでいてもよく、第2ポリペプチドが、ドメイン E、ドメイン F 及びドメイン R を含むものであり、ドメイン E 及び F が N 末端から C 末端に向かって E－F の配向で並んでいてもよく、（1）ドメイン E とドメイン R とが結合体化していてもよくまたは（2）ドメイン F とドメイン R とが結合体化していてもよく、第3ポリペプチドが、（i）ドメイン A、ドメイン B、ドメイン C、ドメイン D 及びヒンジ領域、（i i）ドメイン A、ドメイン B、ドメイン C 及びヒンジ領域、または（i i i）ドメイン A、ドメイン B 及びヒンジ領域を含むものであり、第3ポリペプチドのドメイン A、B、ヒンジ領域、C 及び D が N 末端から C 末端に向かって A－B－ヒンジ領域－C－D の配向で並んでいてもよく、第4ポリペプチドが、ドメイン E 及びドメイン F を含むものであり、第4ポリペプチドのドメイン E 及び F が N 末端から C 末端に向かって E－F の配向で並んでいてもよく、第1ポリペプチドのドメイン B と第2ポリペプチドのドメイン F とが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよく、第3ポリペプチドのドメイン B と第4ポリペプチドのドメイン F とが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよく、第1及び第3ポリペプチドがヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよく、ドメイン A が、重鎖可変領域アミノ酸配列（V H）またはその抗原結合性断片を含むものであり、ドメイン B が、重鎖 C H 1 定常領域アミノ酸配列を含むものであり、ドメイン C が、重鎖 C H 2 定常領域アミノ酸配列を含むものであり、ドメイン R が、補体調節剤ポリペプチドを含むものであり、ドメイン E が、軽鎖可変領域アミノ酸配列（V L）またはその抗原結合性断片を含むものであり、ドメイン F が、軽鎖定常領域アミノ酸配列（C L 1）を含むものである、当該三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物を提供する。

【0036】

いくつかの実施形態では、第2ポリペプチドのドメイン E とドメイン R とが結合体化していてもよい。いくつかの実施形態では、第2ポリペプチドのドメイン F とドメイン R とが結合体化していてもよい。

【0037】

別の実施形態は、補体関連抗原に結合する三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物であって、第1ポリペプチド、第2ポリペプチド、第3ポリペプチド及び第4ポリペプチドを含み、第1ポリペプチドが、ドメイン A、ドメイン B 及びヒンジ領域を含むものであり、第1ポリペプチドのドメイン A、B 及びヒンジ領域が N 末端から C 末端に向かって A－B－ヒンジ領域の配向で並んでいてもよく、第2ポリペプチドが、ドメイン E、ドメイン F 及びドメイン R を含むものであり、ドメイン E 及び F が N 末端から C 末端に向かって E－F の配向で並んでいてもよく、（1）ドメイン E とドメイン R とが結合体化していてもよくまたは（2）ドメイン F とドメイン R とが結合体化していてもよく、第3ポリペプチドが、（i）ドメイン A、ドメイン B、ドメイン C、ドメイン D 及びヒンジ領域、（i i）ドメイン A、ドメイン B、ドメイン C 及びヒンジ領域、または（i i i）ドメイン A、ドメイン B 及びヒンジ領域を含むものであり、第3ポリペプチドのドメイン A、B、ヒンジ領域、C 及び D が N 末端から C 末端に向かって A－B－ヒンジ領域－C－D の配向で並んでいてもよく、第4ポリペプチドが、ドメイン E 及びドメイン F を含むものであり、第

4ポリペプチドのドメインE及びFがN末端からC末端に向かってE－Fの配向で並んでもよく、第1ポリペプチドのドメインBと第2ポリペプチドのドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよく、第3ポリペプチドのドメインBと第4ポリペプチドのドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよく、第1及び第3ポリペプチドがヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよく、ドメインAが、重鎖可変領域アミノ酸配列（VH）またはその抗原結合性断片を含むものであり、ドメインBが、重鎖CH1定常領域アミノ酸配列を含むものであり、ドメインRが、補体調節剤ポリペプチドを含むものであり、ドメインEが、軽鎖可変領域アミノ酸配列（VL）またはその抗原結合性断片を含むものであり、ドメインFが、軽鎖定常領域アミノ酸配列（CL1）を含むものである、当該三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物を提供する。

10

【0038】

いくつかの実施形態では、第2ポリペプチドにおいてドメインEとドメインRとが結合体化していてもよい。いくつかの実施形態では、第2ポリペプチドにおいてドメインFとドメインRとが結合体化していてもよい。

【0039】

別の実施形態は、補体関連抗原に結合する融合タンパク質構築物であって、第1ポリペプチド、第2ポリペプチド及び第3ポリペプチドを含み、第1ポリペプチドが、ドメインR、ヒンジ領域、ドメインC及びドメインDを含むものであり、ドメインR、ヒンジ領域、C及びDがN末端からC末端に向かってR－ヒンジ－C－Dの配向で並んでもよく、ドメインRが、補体調節剤ポリペプチドを含むものであり、ドメインCが、重鎖CH2定常領域アミノ酸配列を含むものであり、ドメインDが、重鎖CH3定常領域アミノ酸配列を含むものであり、ドメインRとヒンジドメインとが結合体化していてもよく、第2ポリペプチドが、ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域、ドメインC及びドメインDを含むものであり、ドメインA、B、ヒンジ領域、C及びDがN末端からC末端に向かってA－B－ヒンジ－C－Dの配向で並んでもよく、ドメインAが、重鎖可変領域アミノ酸配列（VH）またはその抗原結合性断片を含むものであり、ドメインBが、重鎖CH1定常領域アミノ酸配列を含むものであり、第3ポリペプチドが、ドメインE及びドメインFを含むものであり、ドメインEが、軽鎖可変領域アミノ酸配列（VL）またはその抗原結合性断片を含むものであり、ドメインFが、軽鎖定常領域アミノ酸配列（CL1）を含むものであり、第2ポリペプチドのドメインBと第3ポリペプチドのドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよく、第1及び第2ポリペプチドがヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい、当該融合タンパク質構築物を提供する。

20

30

【0040】

別の実施形態は、補体関連抗原に結合する単量体型融合タンパク質構築物であって、N末端からC末端に向かってA－B－ヒンジの配向で並んだドメインA、ドメインB及びヒンジ領域を含む、第1ポリペプチド、N末端からC末端に向かってE－Fの配向で並んだドメインE及びドメインFを含む、第2ポリペプチドを含み、ドメインA、ヒンジドメイン、ドメインEまたはドメインFの少なくとも1つがドメインRに結合体化されており、ドメインAが、重鎖可変領域アミノ酸配列（VH）またはその抗原結合性断片を含むものであり、ドメインBが、重鎖CH1定常領域アミノ酸配列を含むものであり、ドメインRが、補体調節剤ポリペプチドを含むものであり、ドメインEが、軽鎖可変領域アミノ酸配列（VL）またはその抗原結合性断片を含むものであり、ドメインFが、軽鎖定常領域アミノ酸配列（CL1）を含むものであり、第1ポリペプチドのドメインBと第2ポリペプチドのドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい、当該単量体型融合タンパク質構築物を提供する。

40

【0041】

いくつかの実施形態では、第1ポリペプチドはドメインA、ドメインB、ヒンジドメイ

50

ン及びドメインRを含み、第1ポリペプチドのドメインはN末端からC末端に向かってR-A-B-ヒンジの配向で並んでいてもよく、ドメインRとドメインAとが結合体化していてもよい。いくつかの実施形態では、第1ポリペプチドはドメインA、ドメインB、ヒンジドメイン及びドメインRを含み、第1ポリペプチドのドメインはN末端からC末端に向かってA-B-ヒンジ-Rの配向で並んでいてもよく、ヒンジドメインとドメインRとが結合体化していてもよい。いくつかの実施形態では、第2ポリペプチドはドメインE、ドメインF及びドメインRを含み、第2ポリペプチドのドメインはN末端からC末端に向かってR-E-Fの配向で並んでいてもよく、ドメインEとドメインRとが結合体化していてもよい。いくつかの実施形態では、第2ポリペプチドはドメインE、ドメインF及びドメインRを含み、第2ポリペプチドのドメインはN末端からC末端に向かってE-F-Rの配向で並んでいてもよく、ドメインFとドメインRとが結合体化していてもよい。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は第2補体調節ポリペプチドをさらに含み、第2補体調節ポリペプチドとドメインRとが同じであってもよくまたは異なってもよい。

【0042】

別の実施形態は、補体関連抗原に結合する単量体型融合タンパク質構築物であって、N末端からC末端に向かってA-B-ヒンジ-C領域の配向で並んだドメインA、ドメインB、ヒンジ領域及びドメインCを含む、第1ポリペプチド、N末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んだドメインE及びドメインFを含む、第2ポリペプチドを含み、ドメインA、ドメインC、ドメインEまたはドメインFの少なくとも1つがドメインRに結合体化されており、ドメインAが、重鎖可変領域アミノ酸配列(VH)またはその抗原結合性断片を含むものであり、ドメインBが、重鎖CH1定常領域アミノ酸配列を含むものであり、ドメインCが、重鎖CH2定常領域アミノ酸配列を含むものであり、ドメインRが、補体調節剤ポリペプチドを含むものであり、ドメインEが、軽鎖可変領域アミノ酸配列(VL)またはその抗原結合性断片を含むものであり、ドメインFが、軽鎖定常領域アミノ酸配列(CL1)を含むものであり、第1ポリペプチドのドメインBと第2ポリペプチドのドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい、当該単量体型融合タンパク質構築物を提供する。

【0043】

いくつかの実施形態では、第1ポリペプチドはドメインA、ドメインB、ヒンジドメイン、ドメインC及びドメインRを含み、第1ポリペプチドのドメインはN末端からC末端に向かってR-A-B-ヒンジ-Cの配向で並んでいてもよく、ドメインRとドメインAとが結合体化していてもよい。いくつかの実施形態では、第1ポリペプチドはドメインA、ドメインB、ヒンジドメイン、ドメインC及びドメインRを含み、第1ポリペプチドのドメインはN末端からC末端に向かってA-B-ヒンジ-C-Rの配向で並んでいてもよく、ドメインCとドメインRとが結合体化していてもよい。いくつかの実施形態では、第2ポリペプチドはドメインE、ドメインF及びドメインRを含み、第2ポリペプチドのドメインはN末端からC末端に向かってR-E-Fの配向で並んでいてもよく、ドメインEとドメインRとが結合体化していてもよい。いくつかの実施形態では、第2ポリペプチドはドメインE、ドメインF及びドメインRを含み、第2ポリペプチドのドメインはN末端からC末端に向かってE-F-Rの配向で並んでいてもよく、ドメインFとドメインRとが結合体化していてもよい。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は第2補体調節ポリペプチドをさらに含み、第2補体調節ポリペプチドとドメインRとが同じであってもよくまたは異なってもよい。

【0044】

別の実施形態は、補体関連抗原に結合する単量体型融合タンパク質構築物であって、a) N末端からC末端に向かってA-B-ヒンジ-C-D領域の配向で並んだドメインA、ドメインB、ヒンジ領域、ドメインC及びドメインDを含む、第1ポリペプチド、b) N末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んだドメインE及びドメインFを含む、第2ポリペプチドを含み、ドメインA、ドメインD、ドメインEまたはドメインFの少なくとも

も1つがドメインRに結合体化されており、(i)ドメインAが、重鎖可変領域アミノ酸配列(VH)またはその抗原結合性断片を含むものであり、(ii)ドメインBが、重鎖CH1定常領域アミノ酸配列を含むものであり、(iii)ドメインCが、重鎖CH2定常領域アミノ酸配列を含むものであり、(iv)ドメインDが、重鎖CH3定常領域アミノ酸配列を含むものであり、(v)ドメインRが、補体調節剤ポリペプチドを含むものであり、(vi)ドメインEが、軽鎖可変領域アミノ酸配列(VL)またはその抗原結合性断片を含むものであり、(vii)ドメインFが、軽鎖定常領域アミノ酸配列(CL1)を含むものであり、第1ポリペプチドのドメインBと第2ポリペプチドのドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい、当該単量体型融合タンパク質構築物を提供する。

10

【0045】

いくつかの実施形態では、第1ポリペプチドはドメインA、ドメインB、ヒンジドメイン、ドメインC、ドメインD及びドメインRを含み、第1ポリペプチドのドメインはN末端からC末端に向かってR-A-B-ヒンジ-C-Dの配向で並んでいてもよく、ドメインRとドメインAとが結合体化していてもよい。いくつかの実施形態では、第1ポリペプチドはドメインA、ドメインB、ヒンジドメイン、ドメインC、ドメインD及びドメインRを含み、第1ポリペプチドのドメインはN末端からC末端に向かってA-B-ヒンジ-C-D-Rの配向で並んでいてもよく、ドメインCとドメインRとが結合体化していてもよい。いくつかの実施形態では、第2ポリペプチドはドメインE、ドメインF及びドメインRを含み、第2ポリペプチドのドメインはN末端からC末端に向かってR-E-Fの配向で並んでいてもよく、ドメインEとドメインRとが結合体化していてもよい。いくつかの実施形態では、第2ポリペプチドはドメインE、ドメインF及びドメインRを含み、第2ポリペプチドのドメインはN末端からC末端に向かってE-F-Rの配向で並んでいてもよく、ドメインFとドメインRとが結合体化していてもよい。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は第2補体調節ポリペプチドをさらに含み、第2補体調節ポリペプチドとドメインRとが同じであってもよくまたは異なってもよい。

20

【0046】

いくつかの実施形態では、結合体化は、2つのドメインをペプチドリンカーで繋げること、リンカーなしで繋げること、酵素的結合体化、化学的結合体化、またはその組合せを含む。いくつかの実施形態では、補体関連抗原は、C3d、iC3b、C3dg、またはその断片、またはその変異体である。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物はC3及びC3bに対して、C3dに対するよりも低い親和性で結合する。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物はC3及びC3bに約 10^{-3} M以上のKD親和性で結合する。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物はiC3b、C3dgまたはその両方に 10^{-8} M以下のKD親和性で結合する。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、融合タンパク質構築物または融合タンパク質構築物を含む医薬組成物を対象に投与した時に対象における代替補体活性を調節する。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、融合タンパク質構築物または融合タンパク質構築物を含む医薬組成物を対象に投与した時に対象における古典的補体活性を調節する。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、融合タンパク質構築物または融合タンパク質構築物を含む医薬組成物を対象に投与した時に対象におけるレクチン補体活性を調節する。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は哺乳動物アネキシンタンパク質のドメインに結合する。

30

40

【0047】

いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は哺乳動物アネキシタンパク質のドメインに 10^{-8} M以下のKD親和性で結合する。いくつかの実施形態では、ドメインはアネキシンコアドメインである。いくつかの実施形態では、アネキシンコアドメインはアルファヘリカルドメインを含む。いくつかの実施形態では、アネキシンコアドメインはカルシウム結合部位及び膜結合部位を含む。いくつかの実施形態では、アネキシンコアドメインは少なくとも1つのアネキシンリピートを含む。いくつかの実施形態では、融合タン

50

パク質構築物はドメイン中のアネキシンリピート配列に結合する。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物がリン脂質に結合する。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物はリン脂質に 10^{-8} M 以下の KD 親和性で結合する。いくつかの実施形態では、リン脂質は、ホスファチジルエタノールアミン (PE)、カルジオリピン (CL)、ホスファチジルコリン (PC)、ホスファチジイルノシトール、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン及びホスファチジン酸及びマロンジアルデヒド (MDA) からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、補体調節剤ペプチドは、補体受容体 1 (CR1) タンパク質のドメイン A、またはドメイン A の少なくとも 3 つのショートコンセンサスリピート (SCR) を保持しているその断片を含む。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、CR1 タンパク質のドメイン B、またはドメイン B の少なくとも 3 つの SCR を保持しているその断片をさらに含む。

10

【0048】

いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、CR1 タンパク質のドメイン C、またはドメイン C の少なくとも 3 つの SCR を保持しているその断片をさらに含む。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、CR1 のドメイン D、またはドメイン D の少なくとも 3 つの SCR を保持しているその断片をさらに含む。いくつかの実施形態では、補体調節剤ポリペプチドは、CR1 タンパク質のドメイン A の最初の 3 つの SCR、ドメイン B の最初の 3 つの SCR 及びドメイン C の最初の 3 つの SCR を含む。いくつかの実施形態では、補体調節剤ポリペプチドは CR1 (1-10) である。いくつかの実施形態では、補体調節剤ポリペプチドは CR1 (1-17) である。いくつかの実施形態では、補体調節剤ペプチドは、配列番号 41 もしくは配列番号 91 のアミノ酸配列、または少なくとも 85 % 同一であるアミノ酸配列を有するその変異体を含む。いくつかの実施形態では、補体調節剤ポリペプチドは、配列番号 42 もしくは配列番号 92 のアミノ酸配列、または少なくとも 85 % 同一であるアミノ酸配列を有するその変異体を含む。いくつかの実施形態では、補体調節剤ペプチドは促進因子 (DAF) またはその生理活性断片である。いくつかの実施形態では、DAF はヒト DAF である。いくつかの実施形態では、ヒト DAF の生理活性断片は、完全長ヒト DAF のショートコンセンサスリピート (SCR) ドメイン及び O-グリコシル化セリン/スレオニンリッチドメインのうちの少なくとも 1 つを含む。

20

【0049】

いくつかの実施形態では、DAF の生理活性断片は、完全長ヒト DAF の SCR 1~4 または SCR 2~4 を含む。いくつかの実施形態では、DAF の生理活性断片は、配列番号 184 のアミノ酸配列、または少なくとも 85 % 同一であるアミノ酸配列を有するその変異体を含む。いくつかの実施形態では、補体調節剤ペプチドは H 因子またはその生理活性断片である。いくつかの実施形態では、H 因子はヒト H 因子である。いくつかの実施形態では、ヒト H 因子の生理活性断片は、完全長ヒト H 因子の SCR 1~20、SCR 1~2、SCR 2~3、SCR 3~4、SCR 4~5、SCR 5~6、SCR 6~7、SCR 7~8、SCR 8~9、SCR 9~10、SCR 10~11、SCR 11~12、SCR 12~13、SCR 13~14、SCR 14~15、SCR 15~16、SCR 16~17、SCR 17~18、SCR 19~20、または任意の SCR 1~20 の組合せを含むショートコンセンサスリピート (SCR) の群を 1 つ以上含む。いくつかの実施形態では、ヒト H 因子の生理活性断片は、完全長ヒト H 因子の SCR 1~4 または SCR 1~5 を含む。いくつかの実施形態では、ヒト H 因子の生理活性断片は、配列番号 9 のアミノ酸 21~266、アミノ酸 21~320、アミノ酸 21~509 もしくはアミノ酸 19~1106 からなる群から選択される一続きのアミノ酸、または当該一続きのアミノ酸と少なくとも 85 % 同一であるアミノ酸配列を有するその変異体を含む。

30

40

【0050】

いくつかの実施形態では、H 因子またはその生理活性断片は、配列番号 72 もしくは配列番号 108 のアミノ酸配列、または少なくとも 85 % 同一であるアミノ酸配列を有するその変異体を含む。いくつかの実施形態では、補体調節剤ペプチドは MCP またはその生

50

理活性断片である。いくつかの実施形態では、M C P はヒト M C P である。いくつかの実施形態では、ヒト M C P の生理活性断片は、完全長ヒト M C P のショートコンセンサスリピート (S C R) ドメインの少なくとも 1 つを含む。いくつかの実施形態では、ヒト M C P の生理活性断片は完全長ヒト M C P の S C R 3 ~ 4 を含む。いくつかの実施形態では、M C P は、配列番号 1 8 7 のアミノ酸配列、または少なくとも 8 5 % 同一であるアミノ酸配列を有するその変異体を含む。いくつかの実施形態では、補体調節剤ペプチドは M a p 4 4 またはその生理活性断片である。いくつかの実施形態では、M a p 4 4 はヒト M a p 4 4 である。いくつかの実施形態では、M a p 4 4 は、配列番号 1 8 6 のアミノ酸配列、または少なくとも 8 5 % 同一であるアミノ酸配列を有するその変異体を含む。いくつかの実施形態では、補体調節剤ペプチドは C D 5 9 またはその生理活性断片である。

10

【0051】

いくつかの実施形態では、C D 5 9 はヒト C D 5 9 である。

【0052】

いくつかの実施形態では、C D 5 9 は、配列番号 1 8 5 のアミノ酸配列、または少なくとも 8 5 % 同一であるアミノ酸配列を有するその変異体を含む。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物はヒト抗体またはその抗原結合性断片を含む。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物はヒト化抗体またはその抗原結合性断片を含む。いくつかの実施形態では、第 1 及び第 3 ポリペプチドは各々、ホモ二量体と比較してヘテロ二量体の形成に有利に働く少なくとも 1 つの直交的修飾を含む。いくつかの実施形態では、第 1 ポリペプチドがノブ修飾を含み第 3 ポリペプチドがホール修飾を含むか、または第 3 ポリペプチドがノブ修飾を含み第 1 ポリペプチドがホール修飾を含む。いくつかの実施形態では、第 1 及び第 3 ポリペプチドは、電荷または表面の相補性をもたらす修飾を含む。

20

【0053】

いくつかの実施形態では、a) 第 1 ポリペプチドは、(i) 配列番号 1 1、1 2 及び 1 3 ; 1 7、1 8 及び 1 9 ; 2 3、2 4 及び 2 5 ; 2 9、3 0 及び 3 1 ; 3 5、3 6 及び 3 7 ; 1 4 7、1 4 8 及び 1 4 9 ; 1 8 8、1 8 9 及び 1 9 0 ; 1 9 6、1 9 7 及び 1 9 8 ; 2 0 4 もしくは 3 4 3、2 0 5 及び 2 0 6 ; 2 1 2、2 1 3 及び 2 1 4 ; 2 2 0、2 2 1 及び 2 2 2 ; 2 2 8、2 2 9 及び 2 3 0 ; 2 9、2 5 9 及び 3 1 ; または 2 9、2 6 0 及び 3 1 のアミノ酸配列を有する 3 つの重鎖相補性決定領域 (C D R)、あるいは (i i) 配列番号 1 1、1 2 及び 1 3 ; 1 7、1 8 及び 1 9 ; 2 3、2 4 及び 2 5 ; 2 9、3 0 及び 3 1 ; 3 5、3 6 及び 3 7 ; 1 4 7、1 4 8 及び 1 4 9 ; 1 8 8、1 8 9 及び 1 9 0 ; 1 9 6、1 9 7 及び 1 9 8 ; 2 0 4 もしくは 3 4 3、2 0 5 及び 2 0 6 ; 2 1 2、2 1 3 及び 2 1 4 ; 2 2 0、2 2 1 及び 2 2 2 ; 2 2 8、2 2 9 及び 2 3 0 ; 2 9、2 5 9 及び 3 1 ; または 2 9、2 6 0 及び 3 1 の 1 つの中に単一の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を有する 3 つの重鎖 C D R を含み、b) 第 2 ポリペプチドは、(i) 配列番号 1 4、1 5 及び 1 6 ; 2 0、2 1 及び 2 2 ; 2 6、2 7 及び 2 8 ; 3 2、3 3 及び 3 4 ; 3 8、3 9 及び 4 0 ; 1 5 0、1 5 1 及び 1 5 2 ; 1 9 1、1 9 2 及び 1 9 3 ; 1 9 9、2 0 0 及び 2 0 1 ; 2 0 7、2 0 8 及び 2 0 9 ; 2 1 5、2 1 6 及び 2 1 7 ; 2 2 3、2 2 4 及び 2 2 5 ; もしくは 2 3 1、2 3 2 及び 2 3 3 のアミノ酸配列を有する 3 つの軽鎖相補性決定領域 (C D R)、または (i i) 配列番号 1 4、1 5 及び 1 6 ; 2 0、2 1 及び 2 2 ; 2 6、2 7 及び 2 8 ; 3 2、3 3 及び 3 4 ; 3 8、3 9 及び 4 0 ; 1 5 0、1 5 1 及び 1 5 2 ; 1 9 1、1 9 2 及び 1 9 3 ; 1 9 9、2 0 0 及び 2 0 1 ; 2 0 7、2 0 8 及び 2 0 9 ; 2 1 5、2 1 6 及び 2 1 7 ; 2 2 3、2 2 4 及び 2 2 5 ; もしくは 2 3 1、2 3 2 及び 2 3 3 の 1 つの中に単一の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を有する 3 つの軽鎖 C D R を含む。

30

40

【0054】

いくつかの実施形態では、第 2 ポリペプチド (ドメイン E 及び F を含む軽鎖) は少なくとも 3 つの C D R を含み、軽鎖 C D R はそれぞれ C D R - L 1、C D R - L 2、C D R - L 3 として定義され、配列番号 2 7 9、6 8、2 8 7 及び 5 9 において C D R は残基 2 7 ~ 3 7 (C D R - L 1)、5 5 ~ 5 7 (C D R - L 2) 及び 9 4 ~ 1 0 2 (C D R - L 3

50

）を含み、配列番号289においてCDRは残基27～38（CDR-L1）、56～58（CDR-L2）、95～102（CDR-L3）を含む。いくつかの実施形態では、第1ポリペプチド（少なくともドメインA及びBを含む重鎖）は少なくとも3つのCDRを含み、重鎖CDRはそれぞれCDR-H1、CDR-H2、CDR-H3として定義され、配列番号280、281、282、284、285、286、73及び288においてCDRは残基26～33（CDR-H1）、51～58（CDR-H2）及び97～100（CDR-H3）を含み、配列番号244においてCDRは残基26～33（CDR-H1）、51～58（CDR-H2）及び97～102（CDR-H3）を含み、配列番号290においてCDRは残基26～33（CDR-H1）、51～58（CDR-H2）及び97～110（CDR-H3）を含む。いくつかの実施形態では、第1ポリペプチド（少なくともドメインA及びBを含む重鎖）は少なくとも3つのCDRを含み、重鎖CDRはそれぞれCDR-H1、CDR-H2、CDR-H3として定義され、配列番号342においては配列番号23、配列番号24及び配列番号25を含む。いくつかの実施形態では、第2ポリペプチド（少なくともドメインE及びFを含む軽鎖）は少なくとも3つのCDRを含み、軽鎖では軽鎖CDRがそれぞれCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3として定義され、配列番号26、配列番号27及び配列番号28を含む。

【0055】

いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、少なくとも1つのアミノ酸リンカーをさらに含み、少なくとも1つのリンカーは、配列番号138、配列番号161、配列番号162、配列番号163、配列番号164、配列番号165、配列番号166、配列番号167、配列番号168、配列番号169、配列番号170、配列番号171、配列番号172、配列番号173、配列番号174、配列番号175、配列番号176、配列番号177、配列番号178、配列番号179、配列番号180、配列番号181、配列番号182、配列番号183、配列番号241または配列番号242のいずれかのアミノ酸配列を含む。

【0056】

いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、配列番号43、配列番号44、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号52、配列番号53、配列番号55、配列番号56、配列番号57、配列番号60、配列番号61、配列番号63、配列番号65、配列番号66、配列番号69、配列番号70、配列番号71、配列番号75、配列番号76、配列番号77、配列番号78、配列番号79、配列番号80、配列番号82、配列番号83、配列番号84、配列番号85、配列番号86、配列番号87、配列番号88、配列番号90、配列番号93、配列番号94、配列番号95、配列番号96、配列番号97、配列番号98、配列番号99、配列番号100、配列番号101、配列番号102、配列番号103、配列番号104、配列番号105、配列番号106、配列番号107、配列番号109、配列番号110、配列番号111、配列番号113、配列番号114、配列番号115、配列番号116、配列番号117、配列番号118、配列番号119、配列番号120、配列番号121、配列番号122、配列番号123、配列番号124、配列番号125、配列番号126、配列番号127、配列番号128、配列番号129、配列番号130、配列番号131、配列番号132、配列番号133、配列番号134、配列番号135、配列番号136、配列番号137、配列番号140、配列番号141、配列番号142、配列番号143及び配列番号144のうちの少なくとも1つのアミノ酸配列を含み得る。いくつかの実施形態では、第1ポリペプチドは、配列番号41、42及び72からなる群から選択される配列（ドメインR）を含む補体調節剤ポリペプチドに結合体化された配列番号282の配列（ドメインA、ドメインB、ドメインC及びドメインD）を含み、第2ポリペプチドは配列番号279の配列（ドメインE及びドメインF）を含む。いくつかの実施形態では、第1ポリペプチドは配列番号282の配列（ドメインA、ドメインB、ドメインC及びドメインD）を含み、第2ポリペプチドは、配列番号72からなる群から選択される配列（ドメインR）を含む補体調節剤ポリペプチドに結合体化された配列番号279の配列（ドメインE及びドメイ

10

20

30

40

50

ンF)を含む。

【0057】

別の実施形態は、上記実施形態のいずれか1つによる融合タンパク質構築物を含む医薬組成物を提供する。さらに別の実施形態は、融合タンパク質をコードするポリヌクレオチドを提供する。別の実施形態は、治療的有効量の医薬組成物を対象に提供することを含む治療方法を提供する。

【0058】

いくつかの実施形態では、対象は補体媒介性疾患または補体媒介性炎症に罹患している。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物はC3dに特異的に 10^{-8} M以下のKD親和性で結合し、対象は補体媒介性疾患に罹患しており、補体媒介性疾患はC3dの増加した沈着を特徴とする。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物はC2抗体反応性リン脂質に特異的に 10^{-8} M以下のKD親和性で結合し、対象は補体媒介性疾患に罹患しており、補体媒介性疾患はC2抗体反応性リン脂質の増加した沈着を特徴とする。いくつかの実施形態では、対象は補体媒介性炎症に罹患しており、補体媒介性炎症は炎症性線維性疾患を含み、炎症性線維性疾患は、巣状分節性糸球体硬化症、原発性硬化性胆管炎または膜性増殖性糸球体腎炎を含む。いくつかの実施形態では、対象は、関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、狼瘡腎炎または尋常性天疱瘡を含む補体媒介性自己免疫疾患に罹患している。いくつかの実施形態では、対象は、膜性増殖性糸球体腎炎または補体3糸球体症を含む補体媒介性腎疾患に罹患している。いくつかの実施形態では、対象は補体媒介性心血管疾患に罹患している。いくつかの実施形態では、心血管疾患はアテローム性動脈硬化症または血栓症を含む。いくつかの実施形態では、対象は補体媒介性皮膚疾患に罹患している。

【0059】

いくつかの実施形態では、皮膚疾患は、乾癬、反対型ざ瘡、紅斑性狼瘡、皮膚小型血管炎、蕁麻疹、蕁麻疹様血管炎、または水疱性類天疱瘡を含む。いくつかの実施形態では、対象は補体媒介性炎症に罹患しており、補体媒介性炎症は、虚血／再灌流障害、熱傷、内毒素血症及び敗血症性ショック、成人呼吸窮迫症候群、心肺バイパス、血液透析、アナフィラキシーショック、喘息、血管浮腫、クローン病、鎌状赤血球貧血、糸球体腎炎、膜性腎炎、膵炎、移植片拒絶反応、超急性異種移植片拒絶反応、習慣性流産、子癇前症、薬物アレルギー、IL-2誘発性血管漏出症候群、X線造影剤アレルギー、重症筋無力症、アルツハイマー病、多発性硬化症、関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、インスリン依存型真性糖尿病、急性散在性脳脊髄炎、アジソン病、抗リン脂質抗体症候群、自己免疫性肝炎、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、橋本病、特発性血小板減少性紫斑病、天疱瘡、シェーグレン症候群、高安動脈炎、心筋梗塞、脳卒中、急性呼吸窮迫症候群、敗血症、血漿浄化、血小板フェレーシス、白血球除去、体外式膜型人工肺、ヘパリン体外LDL沈澱、腸炎症、蕁麻疹様、血管炎、及び狼瘡腎炎からなる群から選択される症状または疾患に関連するものである。

【0060】

いくつかの実施形態では、対象は、虚血再灌流障害、関節リウマチ(RA)、狼瘡腎炎、虚血再灌流障害、非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)、典型的または感染性溶血性尿毒症症候群(tHUS)、デンスデポジット病(DDD)、発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)、多発性硬化症(MS)、黄斑変性症、溶血・肝酵素上昇・低血小板(HELLP)症候群、敗血症、皮膚筋炎、糖尿病網膜症、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、自発性流産、微量免疫血管炎、表皮水疱症、習慣性流産、多発性硬化症(MS)、外傷性脳損傷、心血管障害、心筋炎、脳血管障害、末梢血管障害、腎血管障害、腸間膜／腸血管障害、移植片及び／または再植片に対する血管再生、血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎、全身性紅斑性狼瘡関連血管炎、関節リウマチに関連する血管炎、免疫複合体性血管炎、高安病、毛細血管漏出症候群、拡張型心筋症、糖尿病性血管障害、胸腹部大動脈瘤、川崎病(関節炎)、静脈ガス塞栓症(VGE)、及びステント留置後の再狭窄、回転粥腫切除術、経皮的冠動脈形成術(PTCA)、重症筋無力症、寒冷凝集素症(

10

20

30

40

50

CAD)、発作性寒冷ヘモグロビン尿症(PCH)、皮膚筋炎、強皮症、温式自己免疫性溶血性貧血、グレーブス病、橋本甲状腺炎、I型糖尿病、乾癬、天疱瘡、自己免疫性溶血性貧血(AIHA)、突発性血小板減少性紫斑病(ITP)、グッドパスチャー症候群、抗リン脂質症候群(APS)、デゴス病、ならびに劇症型APS(CAPS)からなる群から選択される症状または疾患に罹患している。

【0061】

いくつかの実施形態では、対象は、加齢黄斑変性症(AMD)、II型膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN II)、溶血性尿毒症症候群(HUS)、喘息、アミロイドーシス及び血栓性血小板減少性紫斑病からなる群から選択される症状または疾患に罹患している。

いくつかの実施形態では、溶血性尿毒症症候群(HUS)は非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)である。いくつかの実施形態では、対象は、ドルーゼン関連疾患、またはドルーゼンに関係する疾患に罹患している。いくつかの実施形態では、ドルーゼンに関係する疾患は、アミロイドーシス、弾性線維症、デンスデポジット病、糸球体腎炎、アテローム性動脈硬化症、またはドルーゼンに関係する眼疾患である。

【0062】

別の実施形態は、補体活性を調節するための四価融合タンパク質構築物を含む医薬組成物であって、四価融合タンパク質構築物が、(i)補体関連抗原に結合する抗体またはその抗原結合性断片、ならびに(ii)第1補体調節剤ペプチド及び第2補体調節剤ペプチドを含むものであり、第1及び第2補体調節剤ポリペプチドが同じであるかまたは異なっている、当該医薬組成物を提供する。

【0063】

いくつかの実施形態では、第1及び第2補体調節剤ペプチドの少なくとも1つがリンカーによって抗体または抗原結合性断片に結合体化されている。

【0064】

別の実施形態は、補体活性を調節するための三価融合タンパク質構築物を含む医薬組成物であって、四価融合タンパク質構築物が、(i)補体関連抗原に結合する抗体またはその抗原結合性断片、ならびに(ii)1つの補体調節剤ペプチドを含むものである、当該医薬組成物を提供する。

【0065】

いくつかの実施形態では、抗体またはその抗原結合性断片と補体調節剤ペプチドとがリンカーによって結合体化していてもよい。

【0066】

別の実施形態は、補体活性を調節するための三価融合タンパク質構築物を含む医薬組成物であって、三価融合タンパク質構築物が、(i)補体関連抗原に結合するFab、(ii)抗体Fcドメイン、及び(iii)FabまたはFcドメインに結合体化された補体調節剤ペプチドを含むものである、当該医薬組成物を提供する。

【0067】

いくつかの実施形態では、FabまたはFcドメインと、補体調節剤ペプチドとがリンカーによって結合体化していてもよい。

【0068】

別の実施形態は、a)抗体のCH2またはCH3ドメインを含む第1ポリペプチド単量体を含み、当該ドメインが、ホモ二量体と比較してヘテロ二量体の形成に有利に働く少なくとも1つの直交的修飾を有するものであり；b)抗体のCH2またはCH3ドメインを含む第2ポリペプチド単量体を含み、当該ドメインが、ホモ二量体と比較して第1ポリペプチド単量体とのヘテロ二量体の形成に有利に働く少なくとも1つの直交的修飾を有するものである、三価融合タンパク質構築物を含む医薬組成物であって、第1及び第2ポリペプチドのうちの1つが補体調節剤ペプチドをさらに含み、三価融合タンパク質構築物が補体関連抗原に結合する、当該医薬組成物を提供する。

【0069】

いくつかの実施形態では、第1ポリペプチドはノブ修飾を含み、第2ポリペプチドはホ

10

20

30

40

50

ール修飾を含む。いくつかの実施形態では、第1及び第2ポリペプチドは、電荷または表面の相補性をもたらす修飾を含む。いくつかの実施形態では、補体調節剤ペプチドはアミノ酸リンカーによって第1及び第2ポリペプチドのうちの1つに連結されている。

【0070】

別の実施形態は、(i) 配列番号11、12及び13；17、18及び19；23、24及び25；29、30及び31；35、36及び37；147、148及び149；188、189及び190；196、197及び198；204もしくは343、205及び206；212、213及び214；220、221及び222；228、229及び230；29、259及び31；29、260及び31；配列番号280、281、282、284、285、286、73もしくは288の残基26～33 (CDR-H1)、51～58 (CDR-H2) 及び97～100 (CDR-H3)；配列番号244の残基26～33 (CDR-H1)、51～58 (CDR-H2) 及び97～102 (CDR-H3)；または配列番号290の残基26～33 (CDR-H1)、51～58 (CDR-H2) 及び97～110 (CDR-H3) のアミノ酸配列を有する3つの重鎖相補性決定領域 (CDR)、あるいは(ii) 配列番号11、12及び13；17、18及び19；23、24及び25；29、30及び31；35、36及び37；147、148及び149；188、189及び190；196、197及び198；204もしくは343、205及び206；212、213及び214；220、221及び222；228、229及び230；29、259及び31；または29、260及び31；配列番号280、281、282、284、285、286、73もしくは288の残基26～33 (CDR-H1)、51～58 (CDR-H2) 及び97～100 (CDR-H3)；配列番号244の残基26～33 (CDR-H1)、51～58 (CDR-H2) 及び97～102 (CDR-H3)；または配列番号290の残基26～33 (CDR-H1)、51～58 (CDR-H2) 及び97～110 (CDR-H3) の1つの中に単一の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を有する3つの重鎖CDR；ならびに(ii) 配列番号14、15及び16；20、21及び22；26、27及び28；32、33及び34；38、39及び40；150、151及び152；191、192及び193；199、200及び201；207、208及び209；215、216及び217；223、224及び225；または231、232及び233；配列番号279、68、287もしくは59の残基27～37 (CDR-L1)、55～57 (CDR-L2) 及び94～102 (CDR-L3)；または配列番号289の残基27～38 (CDR-L1)、56～58 (CDR-L2)、95～102 (CDR-L3) のアミノ酸配列を有する3つの軽鎖相補性決定領域 (CDR)、あるいは(ii) 配列番号14、15及び16；20、21及び22；26、27及び28；32、33及び34；38、39及び40；150、151及び152；191、192及び193；199、200及び201；207、208及び209；215、216及び217；223、224及び225；または231、232及び233；配列番号279、68、287もしくは59の残基27～37 (CDR-L1)、55～57 (CDR-L2) 及び94～102 (CDR-L3)；または配列番号289の残基27～38 (CDR-L1)、56～58 (CDR-L2)、95～102 (CDR-L3) の1つの中に単一の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を有する3つの軽鎖CDRを含む抗体またはその抗原結合性断片、ならびに補体調節剤ペプチドを含む融合タンパク質構築物を含む医薬組成物を提供する。

【0071】

別の実施形態は、(a) 配列番号54、58、67、73、74、81、88、89、98、99、112、145、153、194、202、210、218、226、234、238、243、244、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、261、262、263、264、265、270、271、272、273、274、280、281、282、283、284、285、286、288、290及び342のうちの少なくとも1つのアミノ酸配列を含む重鎖可変領

域、ならびに (b) 配列番号 45、59、68、195、203、211、219、227、235、256、257、258、266、267、268、269、275、276、277 及び 278、279、287 及び 289 のうちの少なくとも 1 つのアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、または (c) 配列番号 54、58、67、73、74、81、88、89、98、99、112、145、153、194、202、210、218、226、234、238、243、244、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、261、262、263、264、265、270、271、272、273、274、280、281、282、283、284、285、286、288、290 及び 342 のうちの少なくとも 1 つの中に 1 つ以上の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに (d) 配列番号 45、59、68、195、203、211、219、227、235、256、257、258、266、267、268、269、275、276、277 及び 278、279、287 及び 289 のうちの少なくとも 1 つの中に 1 つ以上の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む抗体またはその抗原結合性断片を含む融合タンパク質構築物を含む医薬組成物を提供する。

10

【0072】

別の実施形態は、配列番号 45、51、54、58、59、62、64、67、68、73、74、79、75、81、88、89、98、99、112、121、194、195、202、203、210、211、218、219、237、226、226、227、234、235、238、239、240、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277 及び 278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290 及び 342 からなる群から選択される配列、ならびに補体調節剤ペプチドを含む融合タンパク質構築物を含む医薬組成物を提供する。

20

【0073】

いくつかの実施形態では、補体調節剤ペプチドはアミノ酸リンカーによって抗体またはその抗原結合性断片に連結されている。いくつかの実施形態では、アミノ酸リンカーは、配列番号 138、配列番号 161、配列番号 162、配列番号 163、配列番号 164、配列番号 165、配列番号 166、配列番号 167、配列番号 168、配列番号 169、配列番号 170、配列番号 171、配列番号 172、配列番号 173、配列番号 174、配列番号 175、配列番号 176、配列番号 177、配列番号 178、配列番号 179、配列番号 180、配列番号 181、配列番号 182、配列番号 183、配列番号 241 または配列番号 242 のいずれかのアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は抗原結合性断片を含み、抗原結合性断片は Fv 断片、Fab、Fab'、F(ab')₂ または scFv を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物を対象に投与した時に融合タンパク質構築物は対象における代替補体活性を調節する。いくつかの実施形態では、抗体もしくはその抗原結合性断片、または Fab は、哺乳動物 アネキシンタンパク質のドメインに結合する。いくつかの実施形態では、抗体もしくはその抗原結合性断片、または Fab は、哺乳動物 アネキシンタンパク質のドメインに 10⁻⁸ M 以下の KD 親和性で結合する。いくつかの実施形態では、ドメインはアネキシンコアドメインである。いくつかの実施形態では、アネキシンコアドメインはアルファヘリカルドメインを含む。いくつかの実施形態では、アネキシンコアドメインはカルシウム結合部位及び膜結合部位を含む。いくつかの実施形態では、アネキシンコアドメインは少なくとも 1 つのアネキシンリピート配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体もしくはその抗原結合性断片、または Fab は、少なくとも 1 つのアネキシンリピート配列に結合する。

30

40

【0074】

いくつかの実施形態では、補体関連抗原はリン脂質を含み、抗体もしくはその抗原結合

50

性断片、またはF a bは、リン脂質に結合する。いくつかの実施形態では、抗体もしくはその抗原結合性断片、またはF a bは、リン脂質に 10^{-8} M以下のKD親和性で結合する。いくつかの実施形態では、リン脂質は、ホスファチジルエタノールアミン（PE）、カルジオリピン（CL）、ホスファチジルコリン（PC）及びマロンジアルデヒド（MDA）からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、補体関連抗原はC3補体タンパク質またはその断片を含み、抗体もしくはその抗原結合性断片、またはF a bは、C3補体タンパク質またはその断片に結合する。いくつかの実施形態では、抗体もしくはその抗原結合性断片、またはF a bは、C3補体タンパク質またはその断片に 10^{-8} M以下のKD親和性で結合する。いくつかの実施形態では、C3補体タンパク質断片はC3dである。いくつかの実施形態では、補体調節剤ペプチドは補体受容体1（CR1）タンパク質を含む。いくつかの実施形態では、補体調節剤ペプチドは、CR1タンパク質のドメインA、またはドメインAの少なくとも3つのショートコンセンサスリピート（SCR）を保持しているその断片を含む。いくつかの実施形態では、補体調節剤ペプチドが、CR1タンパク質のドメインB、またはドメインBの少なくとも3つのSCRを保持しているその断片を含む。

【0075】

いくつかの実施形態では、補体調節剤ペプチドはCR1タンパク質のドメインC、またはドメインCの少なくとも3つのSCRを保持しているその断片を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、CR1タンパク質のドメインD、またはドメインDの少なくとも3つのSCRを保持しているその断片をさらに含む。いくつかの実施形態では、補体調節剤ペプチドは、CR1タンパク質のドメインAの最初の3つのSCR、ドメインBの最初の3つのSCR及びドメインCの最初の3つのSCRを含む。いくつかの実施形態では、CR1タンパク質はヒトCR1タンパク質である。いくつかの実施形態では、補体調節剤ポリペプチドはCR1（1-10）である。いくつかの実施形態では、補体調節剤ポリペプチドはCR1（1-17）である。いくつかの実施形態では、CR1（1-10）は、配列番号41もしくは配列番号91のアミノ酸配列、または少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を有するその変異体を含む。いくつかの実施形態では、CR1（1-17）は、配列番号42もしくは配列番号92のアミノ酸配列、または少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を有するその変異体を含む。いくつかの実施形態では、補体調節剤ペプチドは、崩壊促進因子（DAF）またはその生理活性断片である。いくつかの実施形態では、DAFはヒトDAFである。

【0076】

いくつかの実施形態では、ヒトDAFの生理活性断片は、完全長ヒトDAFのショートコンセンサスリピート（SCR）ドメイン及びO-グリコシル化セリン／スレオニンリッチドメインのうちの少なくとも1つを含む。いくつかの実施形態では、ヒトDAFの生理活性断片は完全長ヒトDAFのSCR1~4またはSCR2~4を含む。いくつかの実施形態では、ヒトDAFの生理活性断片は、配列番号184のアミノ酸配列、または少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を有するその変異体を含む。いくつかの実施形態では、補体調節剤ペプチドはH因子またはその生理活性断片である。いくつかの実施形態では、H因子はヒトH因子である。いくつかの実施形態では、ヒトH因子の生理活性断片は、配列番号9のアミノ酸21~266、アミノ酸21~320、アミノ酸21~509もしくはアミノ酸19~1106からなる群から選択される一続きのアミノ酸、または当該一続きのアミノ酸と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を有するその変異体を含む。いくつかの実施形態では、ヒトH因子の生理活性断片は、完全長ヒトH因子のSCR1~20、SCR1~2、SCR2~3、SCR3~4、SCR4~5、SCR5~6、SCR6~7、SCR7~8、SCR8~9、SCR9~10、SCR10~11、SCR11~12、SCR12~13、SCR13~14、SCR14~15、SCR15~16、SCR16~17、SCR17~18、SCR19~20、または任意のSCR1~20の組合せを含むショートコンセンサスリピート（SCR）の群を1つ以上含む。

【0077】

いくつかの実施形態では、ヒトH因子の生理活性断片は完全長ヒトH因子のSCR1～4を含む。いくつかの実施形態では、ヒトH因子の生理活性断片は完全長ヒトH因子のSCR1～5を含む。いくつかの実施形態では、ヒトH因子の生理活性断片は、配列番号72もしくは配列番号108のアミノ酸配列、または少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を有するその変異体を含む。いくつかの実施形態では、補体調節剤ペプチドはMCPまたはその生理活性断片である。いくつかの実施形態では、MCPはヒトMCPである。いくつかの実施形態では、ヒトMCPの生理活性断片は完全長ヒトMCPのショートコンセンサスリピート(SCR)ドメインの少なくとも1つを含む。いくつかの実施形態では、ヒトMCPの生理活性断片は完全長ヒトMCPのSCR3～4を含む。いくつかの実施形態では、ヒトMCPの生理活性断片は、配列番号187のアミノ酸配列、または少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を有するその変異体を含む。

10

【0078】

いくつかの実施形態では、補体調節剤ペプチドはMap44またはその生理活性断片である。いくつかの実施形態では、Map44はヒトMap44である。いくつかの実施形態では、Map44は、配列番号186のアミノ酸配列、または少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を有するその変異体を含む。いくつかの実施形態では、補体調節剤ペプチドはCD59またはその生理活性断片である。いくつかの実施形態では、CD59はヒトCD59である。いくつかの実施形態では、CD59は、配列番号185のアミノ酸配列、または少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を有するその変異体を含む。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗原結合性断片はヒト抗体またはその抗原結合性断片である。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗原結合性断片はヒト化抗体またはその抗原結合性断片である。

20

【0079】

別の実施形態は、融合タンパク質をコードするポリヌクレオチドを提供する。別の実施形態は、治療的有效量の医薬組成物を対象に提供することを含む治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、対象は補体媒介性炎症に罹患している。いくつかの実施形態では、補体媒介性炎症は炎症性線維性疾患を含み、炎症性線維性疾患は、巣状分節性糸球体硬化症、原発性硬化性胆管炎または膜性増殖性糸球体腎炎を含む。いくつかの実施形態では、対象は、関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、狼瘡腎炎または尋常性天疱瘡を含む補体媒介性自己免疫疾患に罹患している。いくつかの実施形態では、対象は、膜性増殖性糸球体腎炎または補体3糸球体症を含む補体媒介性腎疾患に罹患している。いくつかの実施形態では、対象は補体媒介性心血管疾患に罹患している。いくつかの実施形態では、心血管疾患はアテローム性動脈硬化症または血栓症を含む。いくつかの実施形態では、対象は補体媒介性皮膚疾患に罹患している。いくつかの実施形態では、皮膚疾患は、乾癬、反対型ざ瘡、紅斑性狼瘡、皮膚小型血管炎、蕁麻疹、蕁麻疹様血管炎及び水疱性類天疱瘡を含む。

30

【0080】

いくつかの実施形態では、補体媒介性炎症は、虚血／再灌流障害、熱傷、内毒素血症及び敗血症性ショック、成人呼吸窮迫症候群、心肺バイパス、血液透析、アナフィラキシーショック、喘息、血管浮腫、クローン病、鎌状赤血球貧血、糸球体腎炎、膜性腎炎、肺炎、移植片拒絶反応、超急性異種移植片拒絶反応、習慣性流産、子癇前症、薬物アレルギー、IL-2誘発性血管漏出症候群、X線造影剤アレルギー、重症筋無力症、アルツハイマー病、多発性硬化症、関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、インスリン依存型真性糖尿病、急性散在性脳脊髄炎、アジソン病、抗リン脂質抗体症候群、自己免疫性肝炎、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、橋本病、特発性血小板減少性紫斑病、天疱瘡、シェーグレン症候群、高安動脈炎、心筋梗塞、脳卒中、急性呼吸窮迫症候群、敗血症、血漿浄化、血小板フェレーシス、白血球除去、体外式膜型人工肺、ヘパリン体外LDL沈澱、腸炎症、蕁麻疹様及び血管炎、ならびに狼瘡腎炎からなる群から選択される症状または疾患に関連するものである。

40

【0081】

いくつかの実施形態では、対象は、虚血再灌流障害、関節リウマチ(RA)、狼瘡腎炎

50

、虚血再灌流障害、非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）、典型的または感染性溶血性尿毒症症候群（tHUS）、デンスデポジット病（DDD）、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）、多発性硬化症（MS）、黄斑変性症、溶血・肝酵素上昇・低血小板（HELLP）症候群、敗血症、皮膚筋炎、糖尿病網膜症、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、自発性流産、微量免疫血管炎、表皮水疱症、習慣性流産、多発性硬化症（MS）、外傷性脳損傷、心血管障害、心筋炎、脳血管障害、末梢血管障害、腎血管障害、腸間膜／腸血管障害、移植片及び／または再植片に対する血管再生、血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎、全身性紅斑性狼瘡関連血管炎、関節リウマチに関連する血管炎、免疫複合体性血管炎、高安病、毛細血管漏出症候群、拡張型心筋症、糖尿病性血管障害、胸腹部大動脈瘤、川崎病（関節炎）、静脈ガス塞栓症（VGE）、及びステント留置後の再狭窄、回転粥腫切除術、経皮的冠動脈形成術（PTCA）、重症筋無力症、寒冷凝集素症（CAD）、発作性寒冷ヘモグロビン尿症（PCH）、皮膚筋炎、強皮症、温式自己免疫性溶血性貧血、グレーブス病、橋本甲状腺炎、I型糖尿病、乾癬、天疱瘡、自己免疫性溶血性貧血（AIHA）、突発性血小板減少性紫斑病（ITP）、グッドパスチャー症候群、抗リン脂質症候群（APS）、デゴス病、ならびに劇症型APS（CAPS）からなる群から選択される症状または疾患に罹患している。

【0082】

いくつかの実施形態では、対象は、加齢黄斑変性症（AMD）、II型膜性増殖性糸球体腎炎（MPGN II）、溶血性尿毒症症候群（HUS）、喘息、アミロイドーシス及び血栓性血小板減少性紫斑病からなる群から選択される症状または疾患に罹患していてもよい。いくつかの実施形態では、溶血性尿毒症症候群（HUS）は非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）である。いくつかの実施形態では、対象は、ドルーゼン関連疾患、またはドルーゼンに関係する疾患に罹患していてもよい。いくつかの実施形態では、ドルーゼンに関係する疾患は、アミロイドーシス、弾性線維症、デンスデポジット病、糸球体腎炎、アテローム性動脈硬化症、またはドルーゼンに関係する眼疾患である。

【0083】

さらなる実施形態は、補体関連抗原に結合する融合タンパク質構築物であって、N末端からC末端に向かってA-Bの配向で並んだドメインA及びドメインBを含む第1ポリペプチド、N末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んだドメインE及びドメインFを含む第2ポリペプチドを含み、ドメインA及びドメインEのうちの少なくとも1つがドメインRに結合体化されていてもよく、ドメインAが、重鎖可変領域アミノ酸配列（VH）またはその抗原結合性断片を含むものであり得、ドメインBが、重鎖CH1定常領域アミノ酸配列を含むものであり得、ドメインRが、補体調節剤ポリペプチドを含むものであり得、ドメインEが、軽鎖可変領域アミノ酸配列（VL）またはその抗原結合性断片を含むものであり得、ドメインFが、軽鎖定常領域アミノ酸配列（CL1）を含むものであり得、当該単量体型融合タンパク質構築物を提供する。いくつかの実施形態では、第1ポリペプチドはドメインA、ドメインB及びドメインRを含み、第1ポリペプチドのドメインはN末端からC末端に向かってR-A-Bの配向で並んでおり、ドメインRとドメインAとが結合体化している。いくつかの実施形態では、第2ポリペプチドはドメインE、ドメインF及びドメインRを含み、第2ポリペプチドのドメインはN末端からC末端に向かってR-E-Fの配向で並んでおり、ドメインEとドメインRとが結合体化している。

【0084】

別の実施形態は、融合タンパク質構築物であって、補体タンパク質3d（c3d）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合性断片、及び2分子の補体調節剤ポリペプチドを含み、補体調節剤ポリペプチドの各分子が、CR1、DAF、MCP、Crry、MAp44、MAp19、CD59及びH因子からなる群から選択される補体タンパク質の生理活性断片を含むものであり、補体アッセイでの半数阻害濃度が、抗体を含まないこと以外は同一である対照タンパク質構築物のそれに比べて低い、当該融合タンパク質構築物を提供する。

【0085】

いくつかの実施形態では、補体調節剤ポリペプチドの各分子は抗体の重鎖またはその抗原結合性断片に結合体化されていてもよい。いくつかの実施形態では、補体調節剤ポリペプチドの各分子は重鎖のC末端に複合体化していてもよい。

【0086】

いくつかの実施形態では、抗体またはその抗原結合性断片は第1ポリペプチド及び第2ポリペプチドを含み得、第1ポリペプチドが、配列番号54、配列番号58、配列番号60、配列番号61、配列番号64、配列番号65、配列番号67、配列番号69、配列番号70、配列番号71、配列番号73、配列番号74、配列番号75、配列番号76、配列番号78、配列番号80、配列番号81、配列番号82、配列番号85、配列番号87、配列番号88、配列番号132、配列番号133、配列番号134、配列番号243、配列番号282、配列番号284、配列番号285及び配列番号286のうちの少なくとも1つのアミノ酸配列を含む重鎖配列を含み得、第2ポリペプチドは、配列番号59、配列番号68、配列番号77、配列番号79、配列番号84、配列番号86、配列番号135及び配列番号27のうちの少なくとも1つのアミノ酸配列を含む軽鎖配列を含み得る。

【0087】

いくつかの実施形態では、第1ポリペプチドは、配列番号54、配列番号58、配列番号60、配列番号61、配列番号64、配列番号65、配列番号67、配列番号69、配列番号70、配列番号71、配列番号73、配列番号74、配列番号75、配列番号76、配列番号78、配列番号80、配列番号81、配列番号82、配列番号85、配列番号87、配列番号88、配列番号132、配列番号133、配列番号134、配列番号243、配列番号282、配列番号284、配列番号285及び配列番号286からなる群から選択される少なくとも2つのアミノ酸配列を含み得、第2ポリペプチドは、配列番号59、配列番号68、配列番号77、配列番号79、配列番号84、配列番号86、配列番号135及び配列番号279からなる群から選択される少なくとも2つのアミノ酸配列を含み得る。

【0088】

いくつかの実施形態では、第1ポリペプチドの少なくとも2つのアミノ酸配列は同じアミノ酸配列であり得、第2ポリペプチドの少なくとも2つのアミノ酸配列は同じアミノ酸配列であり得る。いくつかの実施形態では、第1ポリペプチドの少なくとも2つのアミノ酸配列は配列番号282または配列番号285であり得、第2ポリペプチドの少なくとも2つのアミノ酸配列は配列番号279であり得る。

【0089】

いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物はリンカーをさらに含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、配列番号138、配列番号161、配列番号162、配列番号163、配列番号164、配列番号165、配列番号166、配列番号167、配列番号168、配列番号169、配列番号170、配列番号171、配列番号172、配列番号173、配列番号174、配列番号175、配列番号176、配列番号177、配列番号178、配列番号179、配列番号180、配列番号181、配列番号182、配列番号183、配列番号241または配列番号242のいずれかのアミノ酸配列を含み得る。

【0090】

いくつかの実施形態では、補体タンパク質はH因子またはその生理活性断片である。いくつかの実施形態では、H因子またはその生理活性断片は、配列番号72もしくは配列番号108のアミノ酸配列、または少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を有するその変異体を含み得る。

【0091】

いくつかの実施形態では、補体タンパク質はCR1またはその断片である。いくつかの実施形態では、補体タンパク質は、配列番号41、配列番号42、配列番号91もしくは配列番号92のアミノ酸配列、または少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を有するその変異体を含み得る。

【0092】

いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、配列番号 4 1、配列番号 4 2、配列番号 4 3、配列番号 4 4、配列番号 4 6、配列番号 4 7、配列番号 4 8、配列番号 4 9、配列番号 5 0、配列番号 5 2、配列番号 5 3、配列番号 5 4、配列番号 5 5、配列番号 5 6、配列番号 5 7、配列番号 6 0、配列番号 6 1、配列番号 6 3、配列番号 6 5、配列番号 6 6、配列番号 6 9、配列番号 7 0、配列番号 7 1、配列番号 7 2、配列番号 7 5、配列番号 7 6、配列番号 7 7、配列番号 7 8、配列番号 7 9、配列番号 8 0、配列番号 8 2、配列番号 8 3、配列番号 8 4、配列番号 8 5、配列番号 8 6、配列番号 8 7、配列番号 8 8、配列番号 9 0、配列番号 9 3、配列番号 9 4、配列番号 9 5、配列番号 9 6、配列番号 9 7、配列番号 9 8、配列番号 9 9、配列番号 1 0 0、配列番号 1 0 1、配列番号 1 0 2、配列番号 1 0 3、配列番号 1 0 4、配列番号 1 0 5、配列番号 1 0 6、配列番号 1 0 7、配列番号 1 0 9、配列番号 1 1 0、配列番号 1 1 1、配列番号 1 1 3、配列番号 1 1 4、配列番号 1 1 5、配列番号 1 1 6、配列番号 1 1 7、配列番号 1 1 8、配列番号 1 1 9、配列番号 1 2 0、配列番号 1 2 1、配列番号 1 2 2、配列番号 1 2 3、配列番号 1 2 4、配列番号 1 2 5、配列番号 1 2 6、配列番号 1 2 7、配列番号 1 2 8、配列番号 1 2 9、配列番号 1 3 0、配列番号 1 3 1、配列番号 1 3 2、配列番号 1 3 3、配列番号 1 3 4、配列番号 1 3 5、配列番号 1 3 6、配列番号 1 3 7、配列番号 1 3 8、配列番号 1 4 0、配列番号 1 4 1、配列番号 1 4 2、配列番号 1 4 3、配列番号 1 4 4、配列番号 2 7 9、配列番号 2 8 2 及び配列番号 2 8 5 のうちの少なくとも 1 つのアミノ酸配列を含み得る。

【0093】

別の実施形態は、融合タンパク質構築物であって、補体関連抗原に特異的に結合する抗体またはその抗原結合性断片を含み、抗体が、第 1 ポリペプチド及び第 2 ポリペプチドを含むものであり、第 1 ポリペプチド及び第 2 ポリペプチドの各々が、重鎖及び軽鎖を含むものであり；さらに、補体調節剤ポリペプチドの第 1 分子及び第 2 分子を含み、第 1 分子及び第 2 分子の各々が、C R 1、D A F、M C P、C r r y、M A p 4 4、M A p 1 9、C D 5 9 及び H 因子からなる群から選択される補体タンパク質の生理活性断片を含むものであり、疾患を有する対象に融合タンパク質構築物を投与した時に、疾患を有する対象からの尿試料のアルブミン対クレアチニン比が、同等の融合タンパク質構築物を投与された対象からの尿試料のアルブミン対クレアチニン比よりも低く、同等の融合タンパク質構築物が、抗体またはその抗原結合性断片を含まないこと以外は同一のものである、当該融合タンパク質構築物を提供する。

【0094】

いくつかの実施形態では、疾患は補体媒介性腎疾患である。いくつかの実施形態では、補体媒介性腎疾患は膜性増殖性糸球体腎炎または補体 3 糸球体症である。

【0095】

いくつかの実施形態では、疾患を有する対象からの尿試料のアルブミン対クレアチニン比は（同等の融合タンパク質構築物を投与された対象に比べて）少なくとも約 1 %、2 %、3 %、5 %、1 0 %、1 5 %、2 0 %、2 5 %、3 0 %、3 5 %、4 0 %、4 5 %、5 0 %、5 5 %、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 % 低くなり得る。

【0096】

いくつかの実施形態では、配列番号 5 4、5 8、6 0、6 1、6 4、6 5、6 7、6 9、7 0、7 1、7 3、7 4、7 5、7 6、7 8、8 0、8 1、8 2、8 5、8 7、8 8、8 9、9 8、9 9、1 1 2、1 3 2、1 3 3、1 3 4、1 4 5、1 5 3、1 9 4、2 0 2、2 1 0、2 1 8、2 2 6、2 3 4、2 3 8、2 4 3、2 4 4、2 4 6、2 4 7、2 4 8、2 4 9、2 5 0、2 5 1、2 5 2、2 5 3、2 5 4、2 5 5、2 6 1、2 6 2、2 6 3、2 6 4、2 6 5、2 7 0、2 7 1、2 7 2、2 7 3、2 7 4、2 8 0、2 8 1、2 8 2、2 8 3、2 8 4、2 8 5、2 8 6、2 8 8、2 9 0 及び 3 4 2 のうちの少なくとも 1 つのアミノ酸配列を含む重鎖、ならびに配列番号 4 5、5 9、6 8、7 7、7 9、8 4、8 6、1 3 5、1 9 5、2 0 3、2 1 1、2 1 9、2 2 7、2 3 5、2 5 6、2 5 7、2 5 8、2 6 6、2 6 7、2 6 8、2 6 9、2 7 5、2 7 6、2 7 7、2 7 8、2 7 9、2 8

7 及び 2 8 9 のうちの少なくとも 1 つのアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、または配列番号 5 4、5 8、6 0、6 1、6 4、6 5、6 7、6 9、7 0、7 1、7 3、7 4、7 5、7 6、7 8、8 0、8 1、8 2、8 5、8 7、8 8、8 9、9 8、9 9、1 1 2、1 3 2、1 3 3、1 3 4、1 4 5、1 5 3、1 9 4、2 0 2、2 1 0、2 1 8、2 2 6、2 3 4、2 3 8、2 4 3、2 4 4、2 4 6、2 4 7、2 4 8、2 4 9、2 5 0、2 5 1、2 5 2、2 5 3、2 5 4、2 5 5、2 6 1、2 6 2、2 6 3、2 6 4、2 6 5、2 7 0、2 7 1、2 7 2、2 7 3、2 7 4、2 8 0、2 8 1、2 8 2、2 8 3、2 8 4、2 8 5、2 8 6、2 8 8、2 9 0 及び 3 4 2 のうちの少なくとも 1 つの中に 1 つ以上の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を含む重鎖、ならびに配列番号 4 5、5 9、6 8、7 7、7 9、8 4、8 6、1 3 5、1 9 5、2 0 3、2 1 1、2 1 9、2 2 7、2 3 5、2 5 6、2 5 7、2 5 8、2 6 6、2 6 7、2 6 8、2 6 9、2 7 5、2 7 6、2 7 7、2 7 8、2 7 9、2 8 7 及び 2 8 9 のうちの少なくとも 1 つの中に 1 つ以上の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を含む軽鎖を含む抗体またはその抗原結合性断片を含む融合タンパク質構築物を提供する。

10

【0097】

いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は補体調節剤ポリペプチドをさらに含み得、補体調節剤ポリペプチドは、補体受容体 1 (C R 1) タンパク質、D A F、M C P、C r r y、M A p 4 4、M A p 1 9、C D 5 9、H 因子及びその生理活性断片のうちの少なくとも 1 つを含む。

【0098】

20

参照による援用

本明細書中で言及される全ての刊行物、特許、特許出願及び N C B I 受託番号は、各個の刊行物、特許または特許出願について具体的かつ個別に参照により援用することを示すのと同じ程度に、及びそれらの全体を示すのと同じ程度に、参照により本明細書に援用される。本明細書中で使用される用語と、援用される参考文献の中で定義されている用語との間に対立がある場合、本開示の定義が優先される。

【0099】

本開示の新規な特徴は別記の特許請求の範囲に詳しく示されている。本開示の特徴及び利点についてのより良い理解は、本開示の原理が利用されている例示的な実施形態を示した以下の詳細な説明、及びそれらの添付の図面を参照することによって得られるであろう。

30

【図面の簡単な説明】

【0100】

【図 1】 標的指向性部分の軽鎖と補体調節剤ポリペプチドとの間にリンケージを含む本開示の例示的な単量体型融合タンパク質構築物を示す。補体調節剤ポリペプチドはリンカーを介して軽鎖の N 末端に連結されている。

【図 2】 標的指向性部分の重鎖と補体調節剤ポリペプチドとの間にリンケージを含む本開示の例示的な単量体型融合タンパク質構築物を示す。補体調節剤ポリペプチドはリンカーを介して重鎖の N 末端に連結されている。

【図 3】 標的指向性部分の重鎖と補体調節剤ポリペプチドとの間にリンケージを含む本開示の例示的な単量体型融合タンパク質構築物を示す。補体調節剤ポリペプチドはリンカーを介して重鎖の C 末端に連結されている。

40

【図 4】 標的指向性部分の軽鎖と補体調節剤ポリペプチドとの間にリンケージを含む本開示の例示的な単量体型融合タンパク質構築物を示す。補体調節剤ポリペプチドはリンカーを介して軽鎖の C 末端に連結されている。

【図 5】 標的指向性部分の重鎖と補体調節剤ポリペプチドとの間にリンケージを含む本開示の例示的な四価ホモ二量体型融合タンパク質構築物を示す。補体調節剤ポリペプチドはリンカーを介して重鎖の C 末端に連結されている。

【図 6】 標的指向性部分の重鎖と補体調節剤ポリペプチドとの間にリンケージを含む本開示の例示的な四価ホモ二量体型融合タンパク質構築物を示す。補体調節剤ポリペプチドはリンカーを介して重鎖の N 末端に連結されている。

50

【図 7】 標的指向性部分の重鎖と補体調節剤ポリペプチドとの間にリンケージを含む本開示の例示的な三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物を示す。補体調節剤ポリペプチドはリンカーを介して重鎖の C 末端に連結されている。

【図 8】 標的指向性部分の重鎖と補体調節剤ポリペプチドとの間にリンケージを含む本開示の例示的な三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物を示す。補体調節剤ポリペプチドはリンカーを介して重鎖の N 末端に連結されている。

【図 9】 標的指向性部分の軽鎖と補体調節剤ポリペプチドとの間にリンケージを含む本開示の例示的な四価ホモ二量体型融合タンパク質構築物を示す。補体調節剤ポリペプチドはリンカーを介して軽鎖の C 末端に連結されている。

【図 10】 標的指向性部分の軽鎖と補体調節剤ポリペプチドとの間にリンケージを含む本開示の例示的な四価ホモ二量体型融合タンパク質構築物を示す。補体調節剤ポリペプチドはリンカーを介して軽鎖の N 末端に連結されている。

【図 11】 標的指向性部分の軽鎖と補体調節剤ポリペプチドとの間にリンケージを含む本開示の例示的な三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物を示す。補体調節剤ポリペプチドはリンカーを介して軽鎖の N 末端に連結されている。

【図 12】 標的指向性部分の軽鎖と補体調節剤ポリペプチドとの間にリンケージを含む本開示の例示的な三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物を示す。補体調節剤ポリペプチドはリンカーを介して軽鎖の C 末端に連結されている。

【図 13】 標的指向性部分の Fc 領域の N 末端と補体調節剤ポリペプチドとの間にリンケージを含む本開示の例示的な融合タンパク質構築物を示す。

【図 14】 本開示の C2-補体調節剤融合タンパク質構築物の例示的なデザインを示す。

【図 15】 本開示の抗 C3d-補体調節剤融合タンパク質構築物の例示的なデザインを示す。

【図 16】 本開示の抗 C3d 補体調節剤融合タンパク質構築物の例示的なデザインを示す。

【図 17】 本開示の抗 C3d 補体調節剤融合タンパク質構築物の例示的なデザインを示す。

【図 18】 本開示の抗 C3d 補体調節剤融合タンパク質構築物の例示的なデザインを示す。

【図 19】 ポリペプチドリンカーを介して重鎖の C 末端に連結された 2 つの異なる補体調節剤ポリペプチドを含む四価ヘテロ二量体である本開示の例示的な融合タンパク質構築物を示す。

【図 20】 PEGperMAP（登録商標）線状エピトープマッピング、及び C3dg 延長型に対する 5 つのマウス IgG1 抗体からの結果を示す。線状 C3d エピトープは PEPperPRINT 技術（PEPperPRINT GmbH, Heidelberg, Germany）を用いて決定した。1 つのアミノ酸によって相殺された、C3dg 一次配列に由来する長さ 15 アミノ酸のペプチドを、PEPperPRINT マイクロアレイ上に 2 反復で合成した。続いてその後、アレイを抗体（例えば、3d8b、3d9a、3d29）と共にインキュベートし、二次 DyLight 680 色素標識ヤギ抗マウス IgG（H+L）抗体で染色した。LEICOR Odyssey 撮像システムを使用してマイクロアレイを読み取り、PEPperPRINT によって解析した。

【図 21】 例示的な抗 C3d 抗体 3d29 による C3dg の C 末端上のエピトープの認識を示す。グラフの x 軸上には配列番号 301～341 が出現順にそれぞれ開示されており、配列番号 299 として配列「NLDVSLQLPS」が開示されている。

【図 22】 例示的な抗 C3d 抗体 3d8b による C3dg の C 末端上のエピトープの認識を示す。グラフの x 軸上には配列番号 301～341 が出現順にそれぞれ開示されており、配列番号 299 として配列「NLDVSLQLPS」が開示されている。

【図 23】 例示的な抗 C3d 抗体 3d9a による C3dg の C 末端上のエピトープの認識を示す。グラフの x 軸上には配列番号 301～341 が出現順にそれぞれ開示されており、配列番号 299 として配列「NLDVSLQLPS」が開示されている。

【図 24】 様々な濃度で試験された、線状エピトープに結合しなかった陰性対照抗 C3d 抗体を使用したエピトープマッピングを示す。グラフの x 軸上には配列番号 301～341 が出現順にそれぞれ開示されている。

10

20

30

40

50

【図25】様々な濃度で試験された、陰性対照抗C4d抗体を使用したエピトープマッピングを示す。グラフのx軸上には配列番号301～341が出現順にそれぞれ開示されている。

【図26】A～Lは、本開示のC2-補体調節剤(CR1)融合タンパク質構築物の例示的なデザインを示す。Aは、CR1(1-10)ポリペプチド及び例示的なC2-scFvを含む融合タンパク質構築物を示し、CR1(1-10)ポリペプチドは例示的なC2-scFvの軽鎖可変ドメインのC末端に連結されている。Bは、Crryポリペプチド及び例示的なC2-scFvを含む融合タンパク質構築物を示し、Crryポリペプチドは例示的なC2-scFvの軽鎖可変ドメインのC末端に連結されている。Cは、Crryポリペプチド及び例示的なC2-Fabを含む融合タンパク質構築物を示し、Crryポリペプチドは例示的なC2-Fabの重鎖のC末端に連結されている。Dは、CR1(1-10)ポリペプチド及び例示的なC2-Fabを含む融合タンパク質構築物を示し、CR1(1-10)ポリペプチドは例示的なC2-Fabの重鎖のN末端に連結されている。Eは、CR1(1-10)ポリペプチド及び例示的なC2-Fabを含む融合タンパク質構築物を示し、CR1(1-10)は例示的なC2-Fabの重鎖のC末端に連結されている。Fは、CR1(1-17)ポリペプチド及び例示的なC2-Fabを含む融合タンパク質構築物を示し、CR1(1-17)ポリペプチドは例示的なC2-Fabの重鎖のN末端に連結されている。Gは、CR1(1-17)ポリペプチド及び例示的なC2-Fabを含む融合タンパク質構築物を示し、CR1(1-17)ポリペプチドは例示的なC2-Fabの重鎖のC末端に連結されている。Hは、単一のCR1(1-10)ポリペプチド及び例示的な完全長C2抗体を含む融合タンパク質構築物を示し、CR1(1-10)は例示的な完全長C2抗体の重鎖のC末端に連結されており、融合タンパク質構築物はノブ・イントゥ・ホールヘテロ二量体抗体構築物を含む。Iは、2つのCR1(1-10)ポリペプチド及び例示的な完全長C2抗体を含む融合タンパク質構築物を示し、例示的な完全長C2抗体の各重鎖の各C末端が単一のCR1(10)ポリペプチドに連結されており、融合タンパク質構築物はノブ・イントゥ・ホールヘテロ二量体抗体構築物を含む。Jは、単一のCR1(1-10)ポリペプチド、ならびに可変重鎖領域、可変軽鎖領域及び定常領域を含んだ例示的なC2抗体断片を含む、融合タンパク質構築物を示し、単一のCR1(10)ポリペプチドは例示的なC2抗体断片のCH2-CH3定常領域のN末端に連結されている。Kは、単一のCR1(1-10)ポリペプチド及び例示的な完全長C2抗体を含む融合タンパク質構築物を示し、単一のCR1(10)ポリペプチドは例示的な完全長C2抗体の軽鎖の1つのN末端に連結されている。Lは、単一のCR1(1-10)ポリペプチド及び例示的な完全長C2抗体を含む融合タンパク質構築物を示し、単一のCR1(10)ポリペプチドは例示的な完全長C2抗体の重鎖の1つのN末端に連結されている。

【図27】A～Eは、本開示の抗C3d(3d29)-補体調節剤(CR1またはH因子)融合タンパク質構築物の例示的なデザインを示す。Aは、Crryポリペプチド及び例示的な抗C3d-Fabを含む融合タンパク質構築物を示し、Crryポリペプチドは例示的な抗C3d-Fabの重鎖のC末端に連結されている。Bは、CR1(1-10)ポリペプチド及び例示的な抗C3d-Fabを含む融合タンパク質構築物を示し、CR1(1-10)ポリペプチドは例示的な抗C3d-Fabの重鎖のC末端に連結されている。Cは、H因子及び例示的な抗C3d-Fabを含む融合タンパク質構築物を示し、H因子は例示的な抗C3d-Fabの重鎖のC末端に連結されている。Dは、単一のH因子ポリペプチド及び例示的な完全長抗C3d抗体を含む融合タンパク質構築物を示し、単一のH因子ポリペプチドは例示的な完全長抗C3d抗体の重鎖のC末端に連結されている。Eは、2つの単一のH因子ポリペプチド及び例示的な完全長抗C3d抗体を含む融合タンパク質構築物を示し、例示的な完全長抗C3d抗体の各重鎖のC末端は単一のH因子ポリペプチドに連結されている。

【図28】A～Hは、本開示の抗C3d(3d8b)-補体調節剤(CR1またはH因子)融合タンパク質構築物の例示的なデザインを示す。Aは、Crryポリペプチド及び例

10

20

30

40

50

示的抗 C 3 d F a b を含む融合タンパク質構築物を示し、C r r y は例示的抗 C 3 d F a b の重鎖の C 末端に連結されている。B は、C R 1 (1 - 1 0) ポリペプチド及び例示的抗 C 3 d F a b を含む融合タンパク質構築物を示し、C R 1 (1 - 1 0) ポリペプチドは例示的抗 C 3 d F a b の重鎖の C 末端に連結されている。C は、H 因子ポリペプチド及び例示的抗 C 3 d F a b を含む融合タンパク質構築物を示し、H 因子ポリペプチドは例示的抗 C 3 d F a b の重鎖の C 末端に連結されている。D は、単一の C R 1 (1 - 1 0) ポリペプチド及び例示的な完全長抗 C 3 d 抗体を含む融合タンパク質構築物を示し、単一の C R 1 (1 - 1 0) ポリペプチドは例示的な完全長抗 C 3 d 抗体の軽鎖の 1 つの C 末端に連結されている。E は、単一の C R 1 (1 - 1 0) ポリペプチド及び例示的な完全長抗 C 3 d 抗体を含む融合タンパク質構築物を示し、単一の C R 1 (1 - 1 0) ポリペプチドは例示的な完全長抗体の重鎖の 1 つの C 末端に連結されている。F は、2 つの C R 1 (1 - 1 0) ポリペプチド及び例示的な完全長抗 C 3 d 抗体を含む融合タンパク質構築物を示し、例示的な完全長抗 C 3 d 抗体の各重鎖の C 末端は単一の C R 1 (1 - 1 0) ポリペプチドに連結されている。G は、単一の H 因子ポリペプチド及び例示的な完全長抗 C 3 d 抗体を含む融合タンパク質構築物を示し、単一の H 因子ポリペプチドは例示的な完全長抗 C 3 d 抗体の重鎖の C 末端に連結されている。H は、2 つの H 因子ポリペプチド及び例示的な完全長抗 C 3 d 抗体を含む融合タンパク質構築物を示し、例示的な完全長抗 C 3 d 抗体の各重鎖の C 末端は単一の H 因子ポリペプチドに連結されている。

10

【図 29】A ~ C は、本開示の抗 C 3 d (3 d 8 b) - 補体調節剤 (H 因子) 融合タンパク質構築物の例示的なデザインを示す。A は、f H 1 - 5 - 3 d 8 b 重鎖マウス I g G 1 を示す (補体調節剤はリンカーを介して重鎖の N 末端に連結されている) 。 B は、3 d 8 b カップ軽鎖 - f H 1 - 5 を示す (補体調節剤はリンカーを介して軽鎖の C 末端に連結されている) 。 C は、f H 1 - 5 - 3 d 8 b カップ軽鎖を示す (補体調節剤はリンカーを介して軽鎖の N 末端に連結されている) 。

20

【図 30】本開示の I g G 1 - 補体調節剤 (H 因子) 融合タンパク質構築物の例示的なデザインを示し、補体調節剤 (H 因子) はリンカーを介して I g G 1 のヒンジ領域に連結されている。

【図 31】A ~ F は、本開示の抗 C 3 d (3 d 8 b) - 補体調節剤 (C R 1 1 - 1 7) 融合タンパク質構築物の例示的なデザインを示す。A は、1 つの C R 1 (1 - 1 7) ポリペプチド及び抗 C 3 d 抗体 3 d 8 b の例示的 F a b 断片を含む融合タンパク質構築物を示し、例示的 F a b 断片の重鎖の C 末端は単一の C R 1 (1 - 1 7) ポリペプチドに連結されている。B は、1 つの C R 1 (1 - 1 7) ポリペプチド及び例示的な完全長抗 C 3 d 3 d 8 b 抗体を含む融合タンパク質構築物を示し、例示的な完全長抗 C 3 d 3 d 8 b 抗体の重鎖の 1 つの C 末端は単一の C R 1 (1 - 1 7) ポリペプチドに連結されている。C は、2 つの C R 1 (1 - 1 7) ポリペプチド及び例示的な完全長抗 C 3 d 3 d 8 b 抗体を含む融合タンパク質構築物を示し、例示的な完全長抗 C 3 d 3 d 8 b 抗体の各重鎖の C 末端は単一の C R 1 (1 - 1 7) ポリペプチドに連結されている。D は、2 つの C R 1 (1 - 1 7) ポリペプチド及び例示的な完全長抗 C 3 d 3 d 8 b 抗体を含む融合タンパク質構築物を示し、例示的な完全長抗 C 3 d 3 d 8 b 抗体の各軽鎖の C 末端は単一の C R 1 (1 - 1 7) ポリペプチドに連結されている。E は、2 つの C R 1 (1 - 1 7) ポリペプチド及び例示的な完全長抗 C 3 d 3 d 8 b 抗体を含む融合タンパク質構築物を示し、例示的な完全長抗 C 3 d 3 d 8 b 抗体の各重鎖の N 末端は単一の C R 1 (1 - 1 7) ポリペプチドに連結されている。F は、2 つの C R 1 (1 - 1 7) ポリペプチド及び例示的な完全長抗 C 3 d 3 d 8 b 抗体を含む融合タンパク質構築物を示し、例示的な完全長抗 C 3 d 3 d 8 b 抗体の各軽鎖の N 末端は単一の C R 1 (1 - 1 7) ポリペプチドに連結されている。

30

40

【図 32】A ~ B は、C 3 陽性染色の定量が総糸球体面積に対する百分率 (I m a g e J ソフトウェア解析) または半定量的スコアリングとして表されることを示す。A は、免疫蛍光 (I F) によって測定された、採取した腎臓における糸球体 C 3 沈着物の染色を示す。B は、採取された肝臓の C 3 沈着物を I F を用いて示す。

50

【図33】A～Bは、C3陽性染色の定量が総糸球体面積に対する百分率（ImageJソフトウェア解析）または半定量的スコアリングとして表されることを示す。Aは、IFによって測定された、採取した腎臓における糸球体C3沈着物の染色を示す。Bは、採取された肝臓のC3沈着物をIFを用いて示す。

【図34】Ba lb／cマウスの梗塞体積のパーセントを示す。

【図35】試験の8日目と22日目との間でのアドリマイシン損傷マウスの尿アルブミン：クレアチニン比（uACR）の差分を示す。8日目は処置前であり、22日目は補体阻害剤の投薬から（処置から）12日後を表す。

【発明を実施するための形態】

【0101】

本開示は、抗体またはその抗原結合性断片及び2分子の補体調節剤ポリペプチドを含む融合タンパク質構築物を提供する。抗体またはその抗原結合性断片は補体タンパク質に特異的に結合することができる。補体タンパク質は、例えば、補体タンパク質3d（c3d）であり得る。ある場合には、補体調節剤ポリペプチドの分子は、少なくとも、補体タンパク質の生理活性断片を含み得る。補体タンパク質は、例えば、CR1、DAF、MCP、Crry、MAp44、MAp19、CD59またはH因子であり得る。ある場合には、融合タンパク質構築物の（例えば補体アッセイに基づく）半数阻害濃度は、抗体を含まないこと以外は同一である対照タンパク質構築物のそれに比べて低い。ある場合には、補体調節剤ポリペプチドの分子は、抗体またはその抗原結合性断片の重鎖に結合体化されていてもよい。ある場合には、補体調節剤ポリペプチドの分子は、抗体またはその抗原結合性断片の軽鎖に結合体化されていてもよい。ある場合には、補体調節剤ポリペプチドの分子は、重鎖及び／または軽鎖のC末端に結合体化されている。ある場合には、補体調節剤ポリペプチドの分子は、重鎖及び／または軽鎖のN末端に結合体化されている。

【0102】

本開示は、補体関連抗原に特異的に結合する抗体またはその抗原結合性断片、ならびに補体調節剤ポリペプチドの第1分子及び第2分子を含む、融合タンパク質構築物を提供する。ある場合には、抗体は第1ポリペプチド及び第2ポリペプチドを含み得る。ある場合には、第1ポリペプチド及び第2ポリペプチドは各々、重鎖及び軽鎖を含み得る。ある場合には、第1分子及び第2分子は各々、補体タンパク質の生理活性断片を含み得る。補体タンパク質は、CR1、DAF、MCP、Crry、MAp44、MAp19、CD59またはH因子であり得る。ある場合には、対象からの生体試料においてアルブミン対クレアチニン比が測定され得る。ある場合には、アルブミン対クレアチニン比は、本開示の融合タンパク質構築物を投与した後の、または同等の融合タンパク質構築物を投与した後のある時点において決定される。ある場合には、同じ対象または別の対象からの2つ以上の生体試料の間でアルブミン対クレアチニン比を比較する。ある場合には、生物学的試料は尿試料である。ある場合には、対象は、本開示に開示される疾患を有する。ある場合には、対象は疾患を有していない。ある場合には、本開示の融合タンパク質構築物を投与した後の疾患（例えば腎疾患）を有する対象からの尿試料のアルブミン対クレアチニン比は、同等の融合タンパク質構築物を投与された対象からの尿試料のアルブミン対クレアチニン比よりも低い。ある場合には、同等の融合タンパク質構築物は、抗体またはその抗原結合性断片を含まないこと以外は本開示の融合タンパク質構築物と同一である。

【0103】

本開示は、互いに融合した少なくとも2つの成分：（i）補体関連抗原に結合する標的指向性部分、及び（ii）補体調節剤を含む、融合タンパク質構築物を提供する。構築物の成分は共有結合または非共有結合の相互作用によって互いに融合し得る。融合構築物タンパク質は、標的、条件及び望まれる補体調節剤の量に応じてその標的結合価数を最適化し適合させるように操作されたものであり得る。例えば、融合タンパク質構築物は、二価、三価または四価として設計され得、各価数は標的結合成分または補体調節剤に関係し得る。価数を用いて融合タンパク質構築物を表現する場合、それは、各成分の価数の合計である。ある場合には、標的指向性部分は二価であり得る一方、補体調節剤は一価であり、

10

20

30

40

50

結果として三価融合タンパク質構築物となる。他の特定の例では、標的指向性部分は一価または二価であり得る一方、補体調節剤は二価であり得、結果としてそれぞれ三価または四価融合構築物となる。

【0104】

加えて、融合タンパク質構築物中の標的指向性部分は、1つより多くの抗原に特異的に結合し得、それによって融合タンパク質構築物は、二重特異性、三重特異性または多重特異性分子となり得る。本開示の融合タンパク質構築物は、その向上した特異性及び増加した価数を装備して複数の標的に結合することができる。特定の例では、融合タンパク質構築物は、その向上した安定性、低い凝集性、薬物動態特性及び生物学的特性、またはその任意の組合せによって、付加的な有益な特性、例えば生産及び医薬組成物に対する適合性を有し得る。

10

【0105】

標的指向性部分は、1つ以上の補体関連抗原、例えば、補体活性化に関連する部位またはその近傍で局所的に提示される抗原に特異的に結合することができる抗体またはその抗原結合性断片であり得る。標的指向性部分の例は、哺乳動物アネキシンタンパク質のドメインに対して特異的な抗体またはその抗原結合性断片を含み得る。あるいは、標的指向性部分は、リン脂質に対して特異的な抗体またはその抗原結合性断片を含み得る。標的指向性部分は、補体タンパク質、例えば、補体活性化に関連するC3の断片、例えば、C3b、iC3b、C3d及びC3dgに対して特異的な抗体またはその抗原結合性断片を含み得る。標的指向性部分が、以下の標的の任意の組合せに対して特異的な二重特異性または三重特異性抗体またはその抗原結合性断片であるということもあり得る：哺乳動物アネキシンタンパク質のドメイン、リン脂質、及び補体タンパク質、例えばC3の断片、例えば、C3d、iC3b、C3d、C3dg、C3a、C3b、C3cまたはC3f。加えて、多価、例えば、三価、四価である標的指向性部分を本明細書に記載の融合タンパク質構築物の一部とすることも企図する。

20

【0106】

融合タンパク質構築物のいくつかの例は、三価二重特異性であり得、(i) 二価抗体またはその抗原結合性断片（例えば、抗体Fab領域）、(ii) 抗体Fcドメイン、及び(iii) 上記抗体もしくはその抗原結合性断片または上記Fcドメインに融合した補体調節剤を含む。二価抗体またはその抗原結合性断片は、三価二重特異性融合タンパク質構築物の標的指向性部分であり得、2つの標的分子、例えば、哺乳動物アネキシンタンパク質のドメイン（例えば、アネキシンIV、アネキシン-2）、リン脂質、補体タンパク質または補体タンパク質の断片（例えば、iC3b、C3d、C3dg、C3a、C3b、C3cまたはC3f）に結合し得る。三価二重特異性融合タンパク質構築物の補体調節剤は、補体活性化の阻害剤であり得る。三価二重特異性融合タンパク質構築物のさらなる変異体は、a) 抗体のCH2またはCH3ドメインを含む第1ポリペプチド単量体を含み、上記ドメインが、穴（「ホール」ともいう）をもたらす少なくとも1つのアミノ酸修飾を有するものであり；b) 抗体のCH2またはCH3ドメインを含む第2ポリペプチド単量体を含み、上記ドメインが、突起部（「ノブ」ともいう）をもたらす少なくとも1つのアミノ酸修飾を有するものであり；それによって上記第1及び第2ポリペプチド単量体のヘテロ二量体化の際に上記ノブが上記ホールと相互作用するようになっており；上記第1及び第2ポリペプチドのうちの1つがさらに補体調節剤に融合している、二重特異性三価ヘテロ二量体ポリペプチド構築物を含み得る。

30

40

【0107】

別の例では、融合タンパク質構築物は、補体活性を調節するための四価構築物であって(i) 二価抗体またはその抗原結合性断片及び(ii) 2つの補体調節剤を含む当該四価構築物を含む。四価融合構築物の二価抗体は、完全長二価抗体、またはその抗原結合性断片、例えば可変領域断片または二価一本鎖可変断片であり得る。2つの補体調節剤は、同じタンパク質または異なるものであり得、二重特異性四価または三重特異性四価融合タンパク質構築物を形成し得る。他の例では、融合タンパク質構築物は単量体であり、ホモ二

50

量体構築物を形成する際に起こるジスルフィド結合を排除する1つ以上のアミノ酸修飾を含む。

【0108】

抗体は4つのポリペプチドからなる：2本の重鎖及び2本の軽鎖。抗体の抗原結合性部分は、軽鎖可変ドメイン（VL）及び重鎖可変ドメイン（VH）によって形成される。これらのドメインの一方の端部では6つのループが、相補性決定領域（CDR）ともいう抗原結合部位を形成する。3つのCDRはVHドメイン（H1、H2及びH3）上に位置し、その他3つはVLドメイン（L1、L2及びL3）上にある。B細胞発達中に、V（D）J遺伝子再構成として知られる体細胞組換えによって固有の免疫グロブリン領域が形成される。免疫グロブリン重鎖または軽鎖の可変領域は、異なる遺伝子セグメントにコードされる。重鎖は、可変（V）、多様性（D）及び結合（J）セグメントと呼ばれる3つのセグメントにコードされる一方、軽鎖可変部は、2つだけのセグメントV及びJによって形成される。ゲノム中に存在するV、D及びJセグメントの複数のコピーの1つの間での組換えによって多数の抗体パトープ（本明細書中では抗原結合部位ともいう）が生成され得る。VセグメントはCDR1及びCDR2をコードするが、CDR3は組換え事象によって生成する。免疫応答の過程で、体細胞超突然変異（SHM）と呼ばれるプロセスによってさらなる多様性が抗原結合性部位に導入される。このプロセスの間、重軽鎖の可変遺伝子、詳しくはCDRをコードする領域に点突然変異が導入される。この付加的な可変性は、同族抗原に対する向上した親和性を有する抗体変異体が発現するB細胞の選択及び増殖を可能にする。大多数の免疫グロブリンは、2つの同一の重鎖ポリペプチド及び2つの同一の軽鎖ポリペプチドからなるため、両方のアームに同じ特異性を保有している二価の単一特異性分子である。しかしながら、ハイブリドーマ技術の開発中の非常に早いうちから、2つのハイブリドーマの間での融合事象によってハイブリッドハイブリドーマが作出され得ることが認識されていた（例えば、M. R. Suresh et al., Methods Enzymol 1986; 121: 210-228を参照されたい）。これらの「クアドローマ」は、2本の異なる重鎖及び2本の異なる軽鎖を発現させ、それゆえ、重軽鎖のランダムな対形成に起因する多種多様な抗体種を生む。これらの異なる種の中でも、二重特異性抗体（bsAb）は、各アーム上に異なる特異性を保有して生成する。もう1つの天然に存在する例外は、そのアイソタイプのヒンジ領域によって媒介される安定性のより低い二量体化ゆえに重鎖交換を受けることがあるIgG4アイソタイプの免疫グロブリンである（例えば、van der Neut Kolf schoten Met al., Science. 2007 317 (5844): 1554-7を参照されたい）。この交換は生体内で起こるようであるが、その生物学的重要性は不明なままである。モノクローナル抗体は、ヒト疾患のいくつかの分野において治療介入のための成功した魅力的な部類の分子として出現した。しかしながら、単一のタンパク質を標的とするまたは中和することが必ずしも特定の疾患における有効性の獲得に十分であるとは限らず、これがモノクローナル抗体の治療的用途を制限している。複数の適応症において生体系の1つの構成要素を中和することが有効性の獲得に十分ではないことが次第に明らかになってきている。この問題に対する1つの解決策は、いくつかのモノクローナル抗体の共投与である。しかしながら、この手法は、併用される抗体が個別に先に承認されていない場合、規制面によって複雑化する。しかも、併用手法は製造の観点から高コストでもある。したがって、単一の分子で複数の抗原を標的とすることを可能にする抗体及び治療薬が必要とされている。

【0109】

本開示は、少なくとも二価、三価及び四価融合タンパク質構築物を含むものであり、補体系に関連する疾患、障害または症状に対処する向上した治療能力を有する分子を提供する。

【0110】

補体調節剤

補体系は体液性免疫及び自然免疫の主要なエフェクターである。補体系は、補体活性化

10

20

30

40

50

の3つの独立した経路を有する：古典経路、代替経路及びレクチン経路。これら3つの経路はどれも、開始事象に関しては異なっているが、3つの経路は全て、補体成分C3の切断に収束する。補体系の活性の鍵となるのは、血清タンパク質に由来するプロセシングされたタンパク質断片である補体C3及び／またはC4と、補体活性化の組織部位との、共有結合による結合である。この独特な特性はC3にチオエステル結合が存在しているためであり、それはC3活性化中に切断されるとC3をC3bと呼称される形態に変換し、これが後にエステルまたはアミド結合を利用して細胞及び組織結合分子と繋がり得る。C3bが共有結合で結合した時点でそれは速やかにiC3b、C3dg及びC3d形態にプロセシングされ、これらの各々は標的組織部位に共有結合で結合したままとなる。このプロセスは、当該組織を炎症性損傷または他の補体に関係するプロセスが進行中であるものとして「標示すること」をもたらす。

10

【0111】

補体は、3つの経路：古典、レクチン及び代替経路のいずれかによって活性化され得る。古典経路は、補体系タンパク質C1qが抗原-抗体複合体、ペントラキシンまたはアポトース細胞に結合することによって活性化される。ペントラキシンとしては、C反応性タンパク質及び血清アミロイドP成分が挙げられる。レクチン経路は、炭水化物がマンノース結合性レクチンに結合すること、またはフィコリンもしくはコレクチンが炭水化物もしくはアセチル化分子に結合することによって開始される。

【0112】

代替経路は、補体阻害剤の発現も含有もない病原体の表面上で活性化される。これは、立体配座が変化したC3とB因子との相互作用を伴って自発的に起こるC3の「ティックオーバー」と称されるプロセスの結果として生じるものであり、病原体上または他の表面上での活性型C3bの固定をもたらす。代替経路は、特定の抗体が内在調節機序をIgA含有免疫複合体によって遮断した場合または補体調節タンパク質の発現が減少した場合にも開始され得る。加えて、代替経路は、古典もしくはレクチン経路を介してまたは当然ながらティックオーバープロセス自体によって標的に沈着したC3bがB因子に結合した場合に、「増幅ループ」と呼ばれる機序によって活性化される。Muller-Eberhard (1988) Ann. Rev. Biochem. 57:321を参照されたい。例えば、Hollersと同僚らは、初回の補体活性化に続いて炎症細胞が動員された時に局所損傷部位で代替経路が増幅されることを示した。Girardi et al., J. Clin. Invest. 2003, 112:1644を参照されたい。次いで、補体を固定する損傷細胞のさらなる発生か代替経路成分の局所的合成かのどちらかを伴う機序によって、あるいはそれよりもあり得ることとして、予め形成されたC3及びプロペルディンを保有する浸潤性炎症細胞がその部位で特異的に活性化を大幅に増大させるために、代替経路による劇的な補体増幅が起こる。

20

30

【0113】

代替経路増幅は、循環しているB因子が活性型C3bに結合した時に開始される。次いで、この複合体は、循環しているD因子によって切断されて、酵素活性C3変換酵素複合体であるC3bBbを生成する。C3bBbはさらなるC3を切断してC3bを生成し、これが炎症を促し、さらには活性化プロセスをよりいっそう増幅し、正のフィードバックループを生み出す。H因子は、ティックオーバー機序での立体配座が変化したC3及び増幅ループでのC3bに対する結合に関してB因子と競合する代替補体経路活性化及び開始の機序の肝要な調節剤（阻害剤）である。H因子に対するC3bの結合は、I因子によってC3bが分解されて不活性形態iC3b（C3biとも呼称される）になることにもつながり、かくして補体活性化にさらなる抑制を掛ける。H因子は、およそ400超〜600 µg/mlの血漿中濃度で循環しながら流体相において補体を調節するが、細胞に対するその結合は、負に帯電した表面の存在、及び固定されたC3b、iC3b、C3dgまたはC3dによって増強される調節された現象である。Jozsi et al., Histopathol. (2004) 19:251-258を参照されたい。

40

【0114】

50

補体活性化、C3断片固定及び補体媒介性炎症は、多くの疾患の病因及び進行に関与する。補体活性化の下方制御は、例えば全身性紅斑性狼瘡及び糸球体腎炎(Y. Wang et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA (1996) 93:8563-8568)、関節リウマチ(Y. Wang et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA (1995) 92:8955-8959)、心肺バイパス及び血液透析(C. S. Rinder, J. Clin. Invest. (1995) 96:1564-1572)、臓器移植における超急性拒絶反応(T. J. Kroshus et al., Transplantation (1995) 60:1194-1202)、心筋梗塞(J. W. Homeister et al., J. Immunol. (1993) 150:1055-1064、H. F. Weisman et al., Science (1990) 249:146-151)、虚血/再灌流障害(E. A. Amsterdam et al., Am. J. Physiol. (1995) 268:H448-H457)、抗体媒介性同種移植片拒絶反応、例えば腎臓におけるもの(J. B. Colvin, J. Am. Soc. Nephrol. (2007) 18(4):1046-56)、ならびに成人呼吸窮迫症候群(R. Rabinovici et al., J. Immunol. (1992) 149:1744-1750)を含めたいくつかの疾患の治療において有効であることが動物モデル及び生体外試験において示されている。しかも、熱傷、重度喘息、アナフィラキシーショック、腸炎症、蕁麻疹、血管浮腫、血管炎、多発性硬化症、重症筋無力症、心筋炎、膜性増殖性糸球体腎炎、非典型溶血性尿毒症症候群、シェーグレン症候群、腎臓及び肺の虚血/再灌流ならびに他の臓器特異的炎症性障害を含むがこれらに限定されない他の炎症性症状及び自己免疫性/免疫複合体疾患も、補体活性化に密接に関連している(B. P. Morgan, Eur. J. Clin. Invest. (1994) 24:219-228)。現在のところ、局所組織C3活性化及び炎症性損傷が起こる全ての疾患の発病及び損傷に補体活性化が必須であるか否かは不明であるが、それにもかかわらず、C3断片固定は関連事象として頻繁に見つかっている。

【0115】

代替経路活性化を制御する内在性膜結合タンパク質は、崩壊促進因子(DAF/C D 5 5)、膜補助因子タンパク質(MCP/C D 4 6)及び補体受容体1(CR1)である。代替経路活性化を制御する他の内在性タンパク質としては、流体相及び組織表面において代替経路活性化を調節する155 kDaの循環糖タンパク質であるH因子が挙げられる。J. J. Alexander et al., Mol. Immunol. (2006) 44:123-132を参照されたい。制御されない代替経路活性化は、加齢黄斑変性症(AMD)、非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)、II型膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN II)、喘息及び腎臓虚血/再灌流(I/R)障害を含めた多様な疾患群の発病に関係があるとされている。J. M. Thurman et al., J. Immunol. (2006) 176:1305-1310を参照されたい。代替経路による宿主組織に対する損傷は、標的組織による代替経路の不十分な局所制御を示唆している。実際、CRPにおける突然変異がaHUS(M. C. Pickering et al., J. Exp. Med. (2007) 204:1249-1256)及びMPGN II(R. J. Smith et al., J. Am. Soc. Nephrol. (2007) 18:2447-2456)の強いリスク要因であること、ならびに循環している代替経路の調節剤であるH因子における機能的多型性がAMDの進展に関連していること(R. J. Klein et al., Science (2005) 308:385-389、A. O. Edwards et al., Science (2005) 308:421-424、J. L. Haines et al., Science (2005) 308:419-421、G. S. Hageman et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA (2005) 102:7227-7232)が近年の研究によって実証された。

【0116】

虚血性急性腎損傷(AKI)は、齧歯動物(J. M. Thurman et al., J. Immunol. (2003) 170:1517-1523、J. M. Thurman

et al., Am. Soc. Nephrol. (2006) 17:707-715) 及びヒト (J. M. Thurman et al., Kidney Int. (2005) 67:524-530) において、損傷した尿細管細胞の側底面での代替経路の活性化に関連がある。マウスにおいて補体受容体1に関係する遺伝子／タンパク質y (Crry、ヒトMCP及びCR1の齧歯動物類縁体) が、近位尿細管上皮細胞によって発現する唯一のC反応性タンパク質 (CRP) であること、及び虚血／再灌流が表面におけるこのタンパク質の発現の減少を引き起こすことが見出されている。J. M. Thurman et al., J. Clin. Invest. (2006) 116:357-368を参照されたい。Crryが先天的に欠損しているマウス (Crry+/-) は野生型対照よりも虚血性急性腎不全 (Id.) に対する感受性が高く、この表面での代替経路の制御における側底Crryの重要性を際立たせている。CRPにおける多型性または突然変異がヒトにおけるAKIの進展のリスクの上昇をもたらし得るか否かについては未だ分かっていない。それにもかかわらず、表面Crryが減少した状況での代替経路の制御されない活性化は、低酸素の尿細管上皮細胞の表面に対する循環しているH因子の保護能力が制限されていることを示唆している。

【0117】

H因子は高濃度 (400超~600 µg/ml) で循環しており、代替補体経路の強力な阻害剤である。J. J. Alexander et al., Mol. Immunol. (2006) 44:123-132を参照されたい。しかしながら、細胞表面でのH因子による代替経路阻害は、それが適切にその表面に結合することを必要とする。H因子タンパク質中のいくつかの領域は、アニオン性表面、例えば、ヘパリン硫酸またはシアル酸に富む表面、及び表面上のC3bに結合する。S. Meri et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA (1990) 87:3982-3986、M. K. Pangburn et al., Immunol. (2000) 164:4742-4751を参照されたい。特定の表面における代替経路の活性化は、その表面に対するH因子の親和性によって強く影響を受ける。それぞれAMD及びaHUSに関連する多型性及び突然変異には、H因子の補体調節領域ではなくアニオン性表面結合に必要とされる領域が関与していることが最も多い。M. C. Pickering et al., J. Exp. Med. (2007) 204:1249-1256、A. P. Sjöberg et al., J. Biol. Chem. (2007) 282:10894-10900を参照されたい。このように、特定の組織または細胞種はそれらの表面における代替経路活性化を調節するためにH因子を必要とする。H因子タンパク質の異なる結合領域がそれらの組織または細胞種における補体調節に必要とされ得る。ある場合には、特定の組織の表面に対するH因子の結合が他のタンパク質によって影響を受けることがある。H因子の推定上の組織特異的結合パートナーの特定は、異なる組織において代替補体経路の活性を調節、つまり刺激または阻害するための潜在的な機序を提供する可能性がある。

【0118】

かくして、本開示の補体調節剤は、補体調節剤タンパク質または補体調節剤ポリペプチド (例えば、補体阻害剤ポリペプチド)、例えば、膜補助因子タンパク質 (MCP) (配列番号1) (UniProtKB/Swiss-Protの受託番号P15529)、崩壊促進因子 (DAF)、CD59、Crry、CR1、CR2、H因子、またはその変異体、またはその断片などであり得る。さらなる補体調節剤には、抗C5抗体、エクリズマブ、ペキセリズマブ、抗C3b抗体、抗C6抗体、抗C7抗体、抗C8抗体、抗C9抗体、抗B因子抗体、抗MASP抗体、抗D因子抗体、及び抗プロペルディン抗体、抗MBL抗体、I因子、線状ペプチド、環状ペプチド、コンプスタチンまたはその類縁体、N-アセチルアスパルチルグルタミン酸 (NAAGA)、ならびに上記のいずれかの生理活性断片が含まれ得る。場合によっては、補体阻害剤は、ヒト補体阻害剤 (例えば、ヒトMCP、ヒトDAF、ヒトCD59、ヒトCR1、ヒトH因子、ヒトMap44、ヒトMap19、またはヒトに由来する別の補体阻害剤) であり得る。さらなる例において、補体阻害剤は、哺乳動物補体阻害剤 (例えば、マウスDAF、マウスCD59 (アイソフォームA

10

20

30

40

50

としても知られる)、マウスCD59アイソフォームB、マウスCrry、マウスH因子、マウスMap44、マウスMap19、またはマウスに由来する別の補体阻害剤であり得る。このように、ポリペプチドは、ヒトポリペプチドであってもよく、または非ヒト種のポリペプチドであってもよい。例えば、補体調節剤ポリペプチドは、非ヒト霊長類(例えば、オランウータン、チンパンジー、アカゲザル、ゴリラ、キツネザルまたはテナガザル)、ウマ、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、または齧歯動物(例えば、マウス、ウサギ、ハムスター、アレチネズミ、モルモットまたはラット)からのものであり得る。

【0119】

融合タンパク質構築物の補体調節剤は、変異型補体調節剤であり得る。変異型補体調節剤ポリペプチドは、対応する野生型配列と比較して1つ以上のアミノ酸置換(例えば、野生型配列と比較して59個以下、58個、57個、56個、55個、54個、53個、52個、51個、50個、49個、48個、47個、46個、45個、44個、43個、42個、41個、40個、39個、38個、37個、36個、35個、34個、33個、32個、31個、30個、29個、28個、27個、26個、25個、24個、23個、22個、21個、20個、19個、18個、17個、16個、15個、14個、13個、12個、11個、10個、9個、8個、7個、6個、5個、4個、3個、2個または1個のアミノ酸置換)を含有し得る。アミノ酸置換は、保存的なもの、非保存的なもの、または両方の混合であり得る。変異型ポリペプチドは、いくつかの実施形態では、1つ以上の欠失もしくは付加、または1つ以上の欠失、付加及び置換の組合せを含有し得る。いくつかの例では、変異型補体調節剤ポリペプチドは、ポリペプチドのアミノ酸100個あたり1個以上のアミノ酸の欠失、付加または置換を含有し得る。補体調節剤ポリペプチドがショートコンセンサスリピート(SCR)を含むいくつかの例では、変異型ポリペプチドは、補体調節剤ポリペプチドSCRの中に置換、欠失または付加を全く含有していないものであり得る。

【0120】

変異型補体調節剤ポリペプチドは、対応する野生型アミノ酸配列と少なくとも70(例えば、少なくとも71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、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み得る。本明細書に記載の補体調節剤ポリペプチドまたは変異型ポリペプチドの機能性断片は、完全長ポリペプチドよりも短い。変異型補体調節剤ポリペプチドは、本明細書中で特定される補体調節剤ポリペプチドの1つ以上の機能性(生理活性)断片またはドメインと少なくとも90%、95%または98%同一であるアミノ酸配列を含み得る。変異型ポリペプチド、及び野生型タンパク質または変異体の機能性断片は、対応する野生型ポリペプチドの補体調節活性の少なくとも50(例えば、少なくとも51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98または99)%を保持する。

【0121】

変異型補体調節剤ポリペプチド、または補体調節剤ポリペプチドの機能性断片は、補体活性を調節する能力が、対応する野生型タンパク質に対して100%を上回り得る。補体活性を検出及び/または定量する方法は当技術分野で知られており本明細書に記載されている。

【0122】

本開示において補体調節剤として有用な配列の他の例としては、補体に関係する以下のタンパク質のうちの1つ以上に由来する1つ以上のショートコンセンサスリピート(SCR)ドメインが挙げられる: H因子、補体受容体1、補体受容体2、B因子、DAFなど。ある場合には、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16または17個のSCR領域が本明細書に記載の補体調節剤に組み込まれる。

補体調節剤ポリペプチドが「膜補助因子タンパク質」、「MCP」または「CD46」を含むいくつかの例において、それが意味するのは、宿主細胞における補体活性化を阻害し得る、ならびにC3b及びC4bのI因子媒介性切断の補助因子として働くことができる、広範に分布するC3b/C4b結合性細胞表面糖タンパク質であり得、これにはその相同体も含まれる。MCPは、補体活性化の調節剤（「RCA」）として知られるファミリーに属し得る。ファミリーメンバーは、長さが典型的には60～70アミノ酸であるショートコンセンサスリピート（SCR）ドメインを様々な数で含んだ特定の構造的特徴を共通して有し得る。MCPは、そのアミノ末端から出発して4つのSCR、セリン／スレオニン／プロリンリッチ領域、機能が不明な領域、膜貫通疎水性ドメイン、細胞質側アンカー及び細胞質側尾部を含み得る。本開示のペプチド、ポリペプチド及びタンパク質には種及び系統による多様性が存在すること、ならびにヒトMCPまたはその生理活性断片があらゆる種及び系統による多様性を包含し得ることは理解される。

10

【0123】

配列番号1は完全長ヒトMCPの例示的な配列を表す（例えば、UniProtKB/Swiss-Protの受託番号P15529を参照されたい）。アミノ酸1～34はシグナルペプチドに対応し得、アミノ酸35～343は細胞外ドメインに対応し得、アミノ酸344～366は膜貫通ドメインに対応し得、アミノ酸367～392は細胞質側ドメインに対応し得る。細胞外ドメインにおいて、アミノ酸35～96はSCR1に対応し得、アミノ酸97～159はSCR2に対応し得、アミノ酸160～225はSCR3に対応し得、アミノ酸226～285はSCR4に対応し得、アミノ酸302～326はセリン／スレオニンリッチドメインに対応し得る。本開示のペプチド、ポリペプチド及びタンパク質には種及び系統による多様性が存在すること、ならびにMCPまたはその生理活性断片があらゆる種及び系統による多様性を包含し得ることは理解される。本明細書中で使用する場合、MCPの「生理活性」断片という用語は、細胞質側ドメイン及び膜貫通ドメインが欠損した任意の可溶性断片を指し得、これには、セリン／スレオニンリッチドメインの有無を問わず完全長ヒトMCPタンパク質の補体阻害活性の一部または全てを有し1、2、3または4個のSCRドメインを含む、それから本質的になる、またはそれからなる断片も含まれる。いくつかの実施形態では、補体阻害剤部分は完全長ヒトMCP（配列番号1のアミノ酸35～392）、ヒトMCPの細胞外ドメイン（配列番号1のアミノ酸35～343）、またはヒトMCPのSCR1～4（配列番号1のアミノ酸35～285）を含む。

20

30

【0124】

ある場合には、補体調節剤ポリペプチドは、CD55ともいう崩壊促進因子（DAF/CD55）（配列番号2及び配列番号3）を含み、これは、約70キロダルトン（kDa）の分子量を有する膜結合型糖タンパク質であり、宿主細胞における補体活性化を阻害するものである。他のいくつかの補体調節タンパク質と同様に、DAFは、ショートコンセンサスリピート（SCR）と称されるおよそ60アミノ酸の反復モチーフをいくつか含んでいる。

【0125】

本明細書中で使用する場合、「崩壊促進因子」、「DAF」または「CD55」という用語は、4つのショートコンセンサスリピート（SCR）ドメインとそれに続く膜表面から分子を持ち上げるC末端の高度にO-グリコシル化されたセリン／スレオニンリッチドメインとそれに続くグリコシルホスファチジルイノシトール（「GPI」）アンカーとを含む、70キロダルトン（「kDa」）の膜糖タンパク質を指す。DAFは、補体タンパク質C3の切断及び補体カスケードの増幅に必要とされる膜に結合したC3変換酵素を解離させることによって細胞表面を補体活性化から保護する。DAFは、代替及び古典的補体経路のC3及びC5変換酵素の両方の凝集を防止するかまたはその崩壊を促進する。

40

【0126】

配列番号2は完全長ヒトDAFの例示的な配列を表し（例えば、UniProtKB/Swiss-Protの受託番号P08173を参照されたい）、配列番号3は完全長マ

50

ウスDAFの例示的な配列を表す（例えば、UniProtKB/Swiss-Protの受託番号Q61475を参照されたい）。ヒトDAF配列において、アミノ酸1～34はシグナルペプチドに対応し得、アミノ酸35～353は成熟タンパク質中に出現し得、アミノ酸354～381は翻訳後にポリペプチドから除去され得る。成熟タンパク質中、アミノ酸35～96はSCR1に対応し得、アミノ酸96～160はSCR2に対応し得、アミノ酸161～222はSCR3に対応し得、アミノ酸223～285はSCR4に対応し得、アミノ酸287～353はO-グリコシル化セリン／スレオニンリッチドメインに対応し得る。GPIアンカーは位置353のセリンにおいてヒトDAFに結合され得る。マウスDAF配列において、アミノ酸1～34はシグナルペプチドに対応し得、アミノ酸35～362は成熟タンパク質中に出現し得、アミノ酸363～390は翻訳後にポリペプチドから除去され得る。成熟タンパク質中、アミノ酸35～96はSCR1に対応し得、アミノ酸97～160はSCR2に対応し得、アミノ酸161～222はSCR3に対応し得、アミノ酸223～286はSCR4に対応し得、アミノ酸288～362はO-グリコシル化セリン／スレオニンリッチドメインに対応し得る。GPIアンカーは位置362のセリンにおいてマウスDAFに結合され得る。本開示のペプチド、ポリペプチド及びタンパク質には種及び系統による多様性が存在すること、ならびにDAFまたはその生理活性断片があらゆる種及び系統による多様性を包含し得ることは理解される。本明細書中で使用する場合、DAFの「生理活性」断片という用語は、GPIアンカー、それが結合されるアミノ酸（例えば、Ser-353）、またはその両方が欠損したDAFの任意の断片を指し得、これには、O-グリコシル化セリン／スレオニンリッチドメインの有無を問わず完全長DAFタンパク質の補体阻害活性の一部または全てを有し1、2、3または4個のSCRドメインを含む、それから本質的になる、またはそれからなる完全長DAFタンパク質の任意の断片も含まれる。

【0127】

配列番号4は完全長ヒトCD59の例示的な配列を表し（例えば、UniProtKB/Swiss-Protの受託番号P13987を参照されたい）、配列番号5は完全長マウスCD59アイソフォームAの例示的な配列を表し（例えば、UniProtKB/Swiss-Protの受託番号O55186を参照されたい）、配列番号6は完全長マウスCD59アイソフォームBの例示的な配列を表す（例えば、UniProtKB/Swiss-Protの受託番号P58019を参照されたい）。ヒトCD59配列において、配列番号4のアミノ酸1～25はリーダーペプチドに対応し得、配列番号4のアミノ酸26～102は成熟タンパク質に対応し得、配列番号4のアミノ酸103～128は翻訳後に除去され得る。GPIアンカーは配列番号4の位置102のアスパラギンにおいてCD59に結合され得る。マウスCD59のアイソフォームAにおいて、配列番号5のアミノ酸1～23はリーダーペプチドに対応し得、配列番号5のアミノ酸24～96は成熟タンパク質に対応し得、配列番号5のアミノ酸97～123は翻訳後に除去され得る。GPIアンカーは配列番号5の位置96のセリンにおいてCD59に結合され得る。マウスCD59配列のアイソフォームBにおいて、配列番号6のアミノ酸1～23はリーダーペプチドに対応し得、配列番号6のアミノ酸24～104は成熟タンパク質に対応し得、配列番号6のアミノ酸105～129は翻訳後に除去され得る。GPIアンカーは配列番号6の位置104のアスパラギンにおいてCD59に結合され得る。本開示のペプチド、ポリペプチド及びタンパク質には種及び系統による多様性が存在すること、ならびにCD59またはその生理活性断片があらゆる種及び系統による多様性を包含し得ることは理解される。本明細書中で使用する場合、ヒトCD59の「生理活性」断片という用語は、GPIアンカー、それが結合されるアミノ酸（例えば、Asn-102）、またはその両方が欠損したヒトCD59の任意の断片を指し得、これには、完全長CD59タンパク質の補体阻害活性の一部または全てを有する完全長ヒトCD59タンパク質の任意の断片も含まれ；マウスCD59の「生理活性」断片という用語は、GPIアンカー及び／またはそれが結合されるアミノ酸（例えば、アイソフォームAのSer-96、またはアイソフォームBのAsp-104）が欠損したマウスCD59アイソフォームAまたはアイソフォー

10

20

30

40

50

ムBの任意の断片を指し得、これには、完全長CD59タンパク質の補体阻害活性の一部または全てを有するどちらかの完全長マウスCD59タンパク質アイソフォームの任意の断片も含まれる。

【0128】

配列番号7は完全長マウスCr ryタンパク質の例示的な配列を表す。アミノ酸1～40はリーダーペプチドに対応し得、配列番号7のアミノ酸41～483は、細胞外ドメインに対応し得る配列番号7のアミノ酸41～405と、膜貫通ドメインに対応し得る配列番号7のアミノ酸406～426と、細胞質側ドメインに対応し得る配列番号7のアミノ酸427～483とを含む成熟タンパク質に対応し得る。細胞外ドメインにおいて、配列番号7のアミノ酸83～143はSCR1に対応し得、配列番号7のアミノ酸144～205はSCR2に対応し得、配列番号7のアミノ酸206～276はSCR3に対応し得、配列番号7のアミノ酸277～338はSCR4に対応し得、配列番号7のアミノ酸339～400はSCR5に対応し得る。本開示のペプチド、ポリペプチド及びタンパク質には種及び系統による多様性が存在すること、ならびにマウスCr ryタンパク質またはその生理活性断片があらゆる種及び系統による多様性を包含し得ることは理解される。本明細書中で使用する場合、マウスCr ryタンパク質の「生理活性」断片という用語は、膜貫通ドメイン及び細胞質側ドメインが欠損したマウスCr ryの任意の可溶性断片を指し得、これには、完全長Cr ryタンパク質の補体阻害活性の一部または全てを有する完全長マウスCr ryタンパク質の任意の断片を含めた、1、2、3、4または5個のSCRドメインを含む、それから本質的になる、またはそれからなる断片も含まれる。

【0129】

本明細書中で使用する場合、「補体受容体1」、「CR1」または「CD35」という用語は、220キロダルトン（「kDa」）の予測分子量を有する2039アミノ酸のタンパク質をコードするヒト遺伝子を指し得、これにはその相同体も含まれる。遺伝子は原則的には赤血球上、単球上、好中球上及びB細胞上に発現し得るが、いくつかのTリンパ球上、マスト細胞上及び糸球体足細胞上にも存在することがある。CR1タンパク質は、典型的には細胞1個あたり100～1000コピーが発現し得る。CR1は、補体オプソニン化免疫複合体のプロセッシング及びクリアランスの主要システムであり得る。CR1は、補体カスケードを負に調節することができ、免疫付着反応及び食作用を媒介することができ、全ての補体経路を阻害することができる。完全長CR1タンパク質は、42アミノ酸のシグナルペプチド、1930アミノ酸の細胞外ドメイン、25アミノ酸の膜貫通ドメイン、及び43アミノ酸のC末端側細胞質側ドメインを含み得る。CR1の細胞外ドメインは、25個の潜在的N-グリコシル化シグナル配列、及び又の名を補体制御タンパク質（CCP）リピートまたはスシドメインという30個の各々長さ60～70アミノ酸のショートコンセンサスリピート（「SCR」）ドメインを含み得る。SCR同士の配列相同性は60～99パーセントの範囲であり得る。30個のSCRドメインは4つの長い相同リピート（「LHR」）と称されるより長い領域にさらに分類されることがあり、これらは各々、CR1タンパク質のおよそ45kDaのセグメントをコードし、LHR-A、-B、-C及び-Dと呼称される（例えば、Krych-Goldberg et al., 274（44）：31160～31168, 1999を参照されたい）。最初の3つのLHRは各々7つのSCRドメインを含み得る一方、LHR-Dは9つのSCRドメインを含み得る。CR1タンパク質の細胞外ドメイン上の活性部位は、SCR1～3の中にありC3bに対する親和性がより低いアミノ酸42～234を含むC4b結合部位、SCR8～11の中にありC4bに対する親和性がより低くアミノ酸490～745を含むC3b結合部位、SCR15～18の中にありC4bに対する親和性がより低くアミノ酸940～1196を含むC3b結合部位、及びSCR22～28の中にありアミノ酸1394～1842を含むC1q結合部位を含み得る。

【0130】

配列番号8は完全長ヒトCR1の例示的な配列を表す（例えば、UniProtKB/Swiss-Protの受託番号P17927を参照されたい）。アミノ酸1～41はシ

グナルペプチドに対応し得、アミノ酸42～2039は、細胞外ドメインに対応し得るアミノ酸42～1971と、膜貫通ドメインに対応し得るアミノ酸1972～1996と、細胞質側ドメインに対応し得るアミノ酸1997～2039とを含む成熟タンパク質に対応し得る。細胞外ドメインにおいて、アミノ酸42～101はSCR1に対応し得、102～163はSCR2に対応し得、アミノ酸164～234はSCR3に対応し得、アミノ酸236～295はSCR4に対応し得、アミノ酸295～355はSCR5に対応し得、アミノ酸356～418はSCR6に対応し得、アミノ酸419～489はSCR7に対応し得、アミノ酸491～551はSCR8に対応し得、アミノ酸552～613はSCR9に対応し得、アミノ酸614～684はSCR10に対応し得、アミノ酸686～745はSCR11に対応し得、アミノ酸745～805はSCR12に対応し得、アミノ酸806～868はSCR13に対応し得、アミノ酸869～939はSCR14に対応し得、アミノ酸941～1001はSCR15に対応し得、アミノ酸1002～1063はSCR16に対応し得、アミノ酸1064～1134はSCR17に対応し得、アミノ酸1136～1195はSCR18に対応し得、アミノ酸1195～1255はSCR19に対応し得、アミノ酸1256～1318はSCR20に対応し得、アミノ酸1319～1389はSCR21に対応し得、アミノ酸1394～1454はSCR22に対応し得、アミノ酸1455～1516はSCR23に対応し得、アミノ酸1517～1587はSCR24に対応し得、アミノ酸1589～1648はSCR25に対応し得、アミノ酸1648～1708はSCR26に対応し得、アミノ酸1709～1771はSCR27に対応し得、アミノ酸1772～1842はSCR28に対応し得、アミノ酸1846～1906はSCR29に対応し得、アミノ酸1907～1967はSCR30に対応し得る。本開示のペプチド、ポリペプチド及びタンパク質には種及び系統による多様性が存在すること、ならびにCR1タンパク質またはその生理活性断片があらゆる種及び系統による多様性を包含し得ることは理解される。本明細書中で使用する場合、CR1タンパク質の「生理活性」断片という用語は、膜貫通ドメイン及び細胞質側ドメインが欠損したCR1の任意の可溶性断片を指し得、これには、完全長CR1タンパク質の補体阻害活性の一部または全てを有する完全長CR1タンパク質の任意の断片を含めた、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29または30個のSCRドメインを含む、それから本質的になる、またはそれからなる断片も含まれる。機能的断片には、SCR1及び2；SCR1、2、3及び4；SCR1、2、3、4、5、6、7；SCR1、2、3、4、5、6、7、8、9及び10（「CR1 1-10」）；SCR6、7、8、9、10、11及び12；SCR8及び9；SCR8、9、10及び11；SCR8、9、10、11、12、13及び14；SCR15及び16；SCR12、13、14、15、16及び17；SCR15、16、17、18及び19；SCR1～17（「CR1 1-17」）；SCR1～23、SCR1～28が含まれ得る。例示的な変異型ポリペプチドは、ドメインA及びBの各々の少なくとも3つのSCR；ドメインA、B及びCの各々の少なくとも3つのSCR、ドメインA、B及びCの少なくとも最初の3つのSCR、または上記のいずれかと少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む。

【0131】

本明細書中で使用する場合、「補体H因子」、「H因子」または「FH」という用語は、一本鎖ポリペプチド血漿糖タンパク質である補体H因子を指し得、これにはその相同体も含まれる。タンパク質は、糸に通されたビーズに似た連続的な様式で短い各々2～6アミノ酸のリンカー配列によって隔てられて並んでいる20個の保存されたおよそ60アミノ酸のショートコンセンサスリピート（SCR）ドメインからなり得る。H因子は、C3bに結合し得、代替経路のC3変換酵素（C3bBb）及び代替経路のC5変換酵素（C3bBb3b）の崩壊を促進し得、C3bのタンパク質分解的不活性化の補助因子として作用し得る。H因子の存在下では、I因子によるタンパク質分解はC3bの切断及び不活性化をもたらし得る。H因子はC3bに対する少なくとも3つの別個な結合ドメインを有

10

20

30

40

50

し得るが、これらは、SCR1～20、SCR1～4、SCR5～8及びSCR19～20のいずれか1つの中に位置し得る。各ドメインはC3bタンパク質中の別個の領域に結合し得る：N末端部位は天然C3bに結合し得、H因子の中間領域に位置する第2部位はC3c断片に結合し得、SCR19及び20の中に位置する部位はC3d領域に結合し得る。加えて、H因子はヘパリンに対する結合部位も含有し得るが、これは、H因子のSCR7、SCR5～12、及びSCR20の中に位置し得、C3b結合部位のそれらと重複し得る。構造及び機能についての分析から、H因子の補体阻害活性のためのドメインが最初の4つのN末端側SCRドメインの中に位置し得ることが示された。

【0132】

配列番号9は完全長ヒトH因子タンパク質の例示的なアミノ酸配列を表し（例えば、UniProtKB/Swiss-Protの受託番号P08603を参照されたい）、配列番号10は完全長マウスH因子タンパク質の例示的なアミノ酸配列を表す（例えば、UniProtKB/Swiss-Protの受託番号P06909を参照されたい）。ヒトH因子配列において、配列番号9のアミノ酸1～18はシグナルペプチドに対応し得、配列番号9のアミノ酸19～1231は成熟タンパク質に対応し得る。そのタンパク質の中で、配列番号9のアミノ酸21～80はSCR1に対応し得、配列番号9のアミノ酸85～141はSCR2に対応し得、配列番号9のアミノ酸146～205はSCR3に対応し得、配列番号9のアミノ酸210～262はSCR4に対応し得、配列番号9のアミノ酸267～320はSCR5に対応し得る。マウスH因子配列において、配列番号10のアミノ酸1～18はシグナルペプチドに対応し得、配列番号10のアミノ酸19～1234は成熟タンパク質に対応し得る。そのタンパク質の中で、配列番号10のアミノ酸19～82はSCR1に対応し得、配列番号10のアミノ酸83～143はSCR2に対応し得、配列番号10のアミノ酸144～207はSCR3に対応し得、配列番号10のアミノ酸208～264はSCR4に対応し得、配列番号10のアミノ酸265～322はSCR5に対応し得る。本開示のペプチド、ポリペプチド及びタンパク質には種及び系統による多様性が存在すること、ならびにH因子またはその生理活性断片があらゆる種及び系統による多様性を包含し得ることは理解される。本明細書中で使用する場合、H因子の「生理活性」断片という用語は、完全長H因子タンパク質の補体阻害活性の一部または全てを有するH因子タンパク質の任意の部分を指し得、限定されないがSCR1～4、SCR1～5、SCR1～8、SCR1～18、SCR19～20を含むH因子断片または以下に詳しく説明される天然に存在するH因子の任意の相同体もしくはその断片を含み得る。融合タンパク質構築物のいくつかの例では、H因子の生理活性断片は以下の特性の1つ以上を有し得る：（1）C反応性タンパク質（CRP）に対する結合性、（2）C3b及び／またはその断片に対する結合性、（3）ヘパリンに対する結合性、（4）シアル酸に対する結合性、（5）内皮細胞表面に対する結合性、（6）細胞のインテグリン受容体に対する結合性、（7）病原体に対する結合性、（8）C3b補助因子活性、（9）C3及びC5代替経路変換酵素崩壊促進活性、ならびに（10）代替補体経路の阻害。

【0133】

融合タンパク質構築物のいくつかの例では、構築物の補体調節剤部分は、補体阻害剤またはその生理活性断片を含み得る。融合タンパク質構築物のいくつかの例では、補体阻害剤は、ヒトMCP、ヒトDAF、マウスDAF、ヒトCD59、マウスCD59アイソフォームA、マウスCD59アイソフォームB、マウスCrryタンパク質、ヒトCR1、ヒトH因子、マウスH因子、その生理活性断片、及びその変異体から選択され得る。

【0134】

ある場合には、融合タンパク質構築物の補体阻害剤部分は完全長ヒトMCP（配列番号1）を含み得る。ある場合には、融合タンパク質構築物の補体阻害剤部分はヒトMCP（配列番号1）の生理活性断片を含み得る。ある場合には、ヒトMCPの生理活性断片は、SCR1～4（配列番号1のアミノ酸35～285）、SCR1～4とセリン／スレオニンリッチドメイン（配列番号1のアミノ酸35～326）、及びMCPの細胞外ドメイン（配列番号1のアミノ酸35～343）、ならびにその任意の組合せから選択され得る。

【0135】

ある場合には、融合タンパク質構築物の補体阻害剤部分は完全長ヒトDAFを含み得る。ある場合には、融合タンパク質構築物の補体阻害剤部分はヒトDAF（配列番号2）の生理活性断片を含み得る。ある場合には、ヒトDAFの生理活性断片は、SCR1～4（配列番号2のアミノ酸25～285）、及びSCR1～4とO-グリコシル化セリン／スレオニンリッチドメイン（配列番号2のアミノ酸25～353）、ならびにその任意の組合せから選択され得る。ある場合には、構築物の補体阻害剤部分は完全長マウスDAF（配列番号3）を含み得る。ある場合には、構築物の補体阻害剤部分はマウスDAFの生理活性断片を含み得る。ある場合には、マウスDAFの生理活性断片は、SCR1～4（配列番号3のアミノ酸35～286）、及びSCR1～4とO-グリコシル化セリン／スレオニンリッチドメイン（配列番号3のアミノ酸35～362）、ならびにその任意の組合せから選択され得る。

10

【0136】

ある場合には、融合タンパク質構築物の補体阻害剤部分は完全長ヒトCR1（配列番号8）を含み得る。ある場合には、融合タンパク質構築物の補体阻害剤部分はヒトCR1（配列番号8）の生理活性断片を含み得る。ある場合には、ヒトCR1の生理活性断片は、SCR1（配列番号8のアミノ酸42～101）、SCR2（配列番号8のアミノ酸102～163）、SCR3（配列番号8のアミノ酸164～234）、SCR4（配列番号8のアミノ酸236～295）、SCR5（配列番号8のアミノ酸295～355）、SCR6（配列番号8のアミノ酸356～418）、SCR7（配列番号8のアミノ酸419～489）、SCR8（配列番号8のアミノ酸491～551）、SCR9（配列番号8のアミノ酸552～613）、SCR10（配列番号8のアミノ酸614～684）、SCR11（配列番号8のアミノ酸686～745）、SCR12（配列番号8のアミノ酸745～805）、SCR13（配列番号8のアミノ酸806～868）、SCR14（配列番号8のアミノ酸869～939）、SCR15（配列番号8のアミノ酸941～1001）、SCR16（配列番号8のアミノ酸1002～1063）、SCR17（配列番号8のアミノ酸1064～1134）、SCR18（配列番号8のアミノ酸1136～1195）、SCR19（配列番号8のアミノ酸1195～1255）、SCR20（配列番号8のアミノ酸1256～1318）、SCR21（配列番号8のアミノ酸1319～1389）、SCR22（配列番号8のアミノ酸1394～1454）、SCR23（配列番号8のアミノ酸1455～1516）、SCR24（配列番号8のアミノ酸1517～1587）、SCR25（配列番号8のアミノ酸1589～1648）、SCR26（配列番号8のアミノ酸1648～1708）、SCR27（配列番号8のアミノ酸1709～1771）、SCR28（配列番号8のアミノ酸1772～1842）、SCR29（配列番号8のアミノ酸1846～1906）、SCR30（配列番号8のアミノ酸1907～1967）、またはその任意の組合せであり得る。

20

30

【0137】

ある場合には、融合タンパク質構築物の補体阻害剤部分は完全長ヒトH因子（配列番号9）を含み得る。ある場合には、融合タンパク質構築物の補体阻害剤部分はヒトH因子（配列番号9）の生理活性断片を含み得る。ある場合には、融合タンパク質構築物の補体阻害剤部分は完全長マウスH因子（配列番号10）を含み得る。ある場合には、融合タンパク質構築物の補体阻害剤部分はマウスH因子（配列番号10）の生理活性断片を含み得る。H因子の生理活性断片は、H因子のSCR1～4、SCR1～5、SCR1～8、SCR1～18、SCR19～20、または天然に存在するH因子の任意の相同体もしくはその断片、またはその任意の組合せを含み得る。

40

【0138】

標的指向性部分

多価構築物の標的指向性部分は、作用の部位、例えば補体活性化の部位への補体系の調節剤の指向的送達を担い得る。補体調節剤は、補体活性化を特異的に阻害することなどの治療活性を有し得る。したがって、本明細書に記載の多価構築物は全体的には、本明細書

50

に記載の抗体によって認識されるエピトープに結合することと補体活性化の阻害によって治療活性を及ぼすこととの二重の機能を有する。標的指向性部分は、ヒト、マウス、ヒト化またはラクダ化抗体、またはその抗原結合性断片であり得る。

【0139】

抗体またはその抗原結合性断片によって認識されるエピトープは、哺乳動物アネキシンタンパク質のドメイン、リン脂質、例えば以下に記載されるC2抗体反応性リン脂質の1つ以上、または補体タンパク質、例えば、C3d、C3断片（例えば、沈着したC3断片-C3b、iC3b、C3d、C3dg；遊離または未沈着C3断片-C3a、C3b、C3cまたはC3f）であり得る。

【0140】

抗体またはその抗原結合性断片は、哺乳動物アネキシンタンパク質のドメインに特異的に結合するものであり得る。アネキシンは、 Ca^{2+} 結合部位が他の大抵の Ca^{2+} 結合タンパク質とは異なっているカルシウム（ Ca^{2+} ）及びリン脂質結合タンパク質のファミリーである。アネキシンファミリーの Ca^{2+} 結合部位は、アネキシンファミリーメンバーを細胞及び／または細胞小器官の膜の外面に可逆的に繋ぎ止めることを可能にする特有の構成様式を有する。アネキシンファミリーメンバーに特徴的な保存された Ca^{2+} 結合部位はアネキシンコアドメインに位置しており、4つの各々70アミノ酸の長さのアネキシンリピートを含む。アネキシンコアドメインは α -ヘリカルであり、小型で丸みのある円盤を形成しており、凸面が Ca^{2+} 及び膜結合部位を含み、凹側が、他の種類の相互作用に利用可能である膜の外方を向いている。アネキシンファミリーメンバーはまた、アネキシンコアドメインに先行し配列及び構造が様々である不定の長さのアミノ末端ドメインも有しているのが典型的である。脊椎動物ではアネキシンIV及びアネキシン2を含めた12個のアネキシンサブファミリーの特性が明らかにされており、各々は、異なるアミノ末端ドメインを有し異なる位置に Ca^{2+} 結合部位が配置された異なるスプライスバリエントを有する。特異的にアネキシンIVタンパク質の中のドメインに結合する、またはその中のエピトープを認識する抗体またはその抗原結合性断片は、B4 mAb、またはB4 mAbに由来する抗原結合性断片であり得る。特異的にアネキシンIVタンパク質（例えばヒトアネキシンIVタンパク質）の中のドメインに特異的に結合する、またはその中のエピトープを認識する抗体またはその抗原結合性断片は、Kulik et al., J Immunol. 182 (9) : 5363 (2009)に記載されているB4 mAb、またはB4 mAbに由来する抗原結合性断片であり得る。B4 mAbの例示的なCDRは配列番号11～16に示される。標的指向性部分はさらに、特異的にアネキシン2タンパク質（例えばヒトアネキシン2タンパク質）中のエピトープに結合するまたはそれを認識する抗体またはその抗原結合性断片であり得る。

【0141】

抗体またはその抗原結合性断片はまた、リン脂質（例えば、ホスファチジルエタノールアミン（PE）、カルジオリピン（CL）、ホスファチジルコリン（PC）、ホスファチジイノシトール、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリンまたはホスファチジン酸）またはマロンジアルデヒド（MDA）に特異的に結合するものでもあり得る。リン脂質に特異的に結合する抗体またはその抗原結合性断片は、C2 mAbまたはその誘導体であり得る。リン脂質は、組織損傷（例えば非虚血性損傷）、酸化的損傷またはその任意の組合せを受けている（またはそれを受けるリスクがある）組織の中にあるかまたはそれに隣接する個体中の細胞、基底膜（例えばブルッフ膜）の表面に、または病的構造体中（例えばドルーゼン中）に存在し得る。リン脂質は、中性のもの、負もしくは正に帯電したもの、または酸化したものであり得る。リン脂質に特異的に結合する抗体またはその抗原結合性断片は、Elvington et al., J Immunol., 188 (3) : 1460-1468 (2012)に記載されているC2 mAb、またはC2 mAbに由来する抗原結合性断片であり得る。C2 mAbの例示的なCDRは配列番号17～22に示される。C2 mAbは、補体活性化または虚血の後に露出するリン脂質のサブセットを認識し、このリン脂質のサブセットのことを本明細書中では「C2抗体反応

性リン脂質」という。C2 mAbは、ホスファチジルコリン、ホスファチジリエタノールアミン及びカルジオリピンを含むがホスファチジルグリセロールまたはホスファチジルセリンを含まないリン脂質のサブセットを認識することが示されている。

【0142】

ある場合には、標的指向性部分は、沈着したまたはオプソニン化されたC3断片、例えば、C3b、iC3b、C3dまたはC3dgには特異的に結合するが、遊離もしくは循環しているまたは未沈着のC3断片、例えば、C3a、C3b、C3cまたはC3fには結合してもしなくてもよい、抗体またはその抗原結合性断片であり得る。いくつかの例では、抗C3dもしくは抗C3dg抗体またはその抗原結合性断片を含む融合タンパク質構築物は、遊離しているC3またはC3断片と比較して、沈着したC3断片に比較的高い親和性で結合することが可能である。例えば、抗体またはその抗原結合性断片は、C3dと比較して約5分の1、約6分の1、約7分の1、約8分の1、約9分の1または約10分の1の結合親和性でC3及びC3bに結合し得る。いくつかの実施形態では、抗体または抗原結合性断片は、C3及び／またはC3bに 10^{-4} M以上、 10^{-3} M以上または 10^{-2} M以上のKDで結合し、iC3b、C3dgまたはその両方に 10^{-8} M以下、 10^{-9} M以下または 10^{-10} M以下の結合親和性(KD)で結合する。

【0143】

いくつかの例では、抗C3dもしくは抗C3dg抗体またはその抗原結合性断片を含む融合タンパク質構築物は、沈着したC3断片にも、遊離しているC3またはC3断片にも結合する。さらには、例示的な融合タンパク質構築物の抗C3dもしくは抗C3dg抗体またはその抗原結合性断片が、補体断片C3dに結合することができ、組織に結合したC3断片と循環しているC3（例えば、C3、C3bまたはC3(H₂O)）との違いを識別する能力を有している、ということもあり得る。抗C3dもしくは抗C3dg抗体またはその抗原結合性断片の例としては、限定されないが、mAb 3d9a、3d29及び3d8bが挙げられる（例えばUS9815890を参照されたい）。場合によっては、本開示の抗C3dまたは抗C3dg抗体は、市販の抗C3d抗体、例えば、Quidel Corporation (Quidel Corp., San Diego and Santa Clara, Calif.) から市販されているQuidelカタログ番号A207及びA250で表される抗C3d抗体に比べてより高い特異性でC3dに結合することができる。ある場合には、標的指向性部分は、C3d及び／または他のC3断片（C3b、iC3b、C3c、C3dgなど）に対して特異的である抗体、例えば米国特許出願公開第2016/0333082号に記載されている抗体C8D3を含み得る。抗体C8D3は高い親和性でC3d上のエピトープに結合することができるが（例えばUS2016/0333082の図3及び図8を参照されたい）、これはCR2結合エピトープと重複している。C8D3の重鎖配列は配列番号154であり得、軽鎖配列は配列番号155であり、C8D3のCDRH1、CDRH2及びCDRH3はそれぞれ配列番号156、157及び158であり、CDRL1、CDRL2及びCDRL3はそれぞれ配列番号159、160及び161である。この刊行物には、C3dに対する抗体を産生する4つのハイブリドーマクローン（すなわち、クローンB7、C2、C6及びC8）も記載されている。C6の重鎖配列は配列番号162であり軽鎖配列は配列番号163であり、C6のCDRH1、CDRH2及びCDRH3はそれぞれ配列番号164、165及び166であり、CDRL1、CDRL2及びCDRL3はそれぞれ配列番号167、168及び169である。

【0144】

いくつかの例では、C3d抗体は、米国特許出願公開第2015/0139899号に記載されている、C3dに結合するがC3cには結合しない抗体（「ネオ抗C3d」）であり得る。C3d抗体とそのエピトープとの結合性は親和性が約100pM～約500pM、例えば447pMである。C3d抗体は、ネオエピトープiC3bに対して特異的な抗体（「ネオ抗iC3b」）であり得、ある場合にはそのエピトープに約100pM～約500pM、例えば262pMの親和性で結合するが、上記抗体はC3cまたはC3dに

は結合しない。

【0145】

いくつかの例では、C3d抗体は、C3及びC3bではほぼ検出ができないものであるC3bi、C3dg及びC3dで表される抗原決定基に対して特異的なモノクローナル抗体M130であり得る。M130は、C3(H2O)よりもC3d及びiC3bに対してより高い親和性を有することが示されており(J. D. Tamerius et al., J. Immunol. 135(3):2015-19(1985))、C3dの残基1209~1236及び1217~1232に結合することができる(Lambiris et al., PNAS, 82(12):4235-9(1985))。

【0146】

いくつかの例では、C3d抗体は、ヒト、ラット及びマウスC3dg断片に結合するものであるモノクローナル抗体C3-12.2(Hidalgo et al., Eur. J. Immunol. 47(3):504-15(2017))であり得る。それは、ヒトC3b、iC3b及びC3dgタンパク質混合物で免疫されたC3欠損マウスを使用して作製され、BiaCoreによって測定される約95nMのKDを有する。C3-12.2、ならびに抗体3d29、3d8b及び3d9aは、1つ以上の重複するC3断片または変異体を認識することができ、Fabは、CR2と同じまたは隣接するエピトープに結合するようである。

【0147】

いくつかの例では、C3d抗体は、ヒトC3dgに由来する合成ペプチドを使用して野生型ラットにおいて組み立てられジフテリア毒素に結合体化された、モノクローナル抗体15-39-06であり得る(K. J. Rasmussen et al., J. Immunol. Methods, 444:51-5(2017))。それはC3dg補体分裂生成物に対する特異性を有し得る。

【0148】

いくつかの例では、C3d抗体は、C3d及び／または他のC3断片(すなわち、C3b、iC3b、C3c、C3dgなど)に対して特異的な市販の抗体であり得る。例としては、Quidelから入手できる抗体が挙げられ、モノクローナル抗体A250及びA209はそれぞれネオエピトープC3d及びiC3bに対して特異的であることが報告されている。抗体A250は、間接的赤血球凝集アッセイにおいてEC3bi、EC3b及びEC3d細胞を凝集させることが示され、放射性標識を付けた精製iC3b、C3b及びC3dには結合するが同様に標識付けしたC3またはC3cには結合しないことも示された。抗体A209は、間接的赤血球凝集アッセイにおいてEC3biを凝集させるがEC3bまたはEC3d細胞を凝集させないことが示され、放射性標識を付けた精製iC3bには結合するが同様に標識付けしたC3、C3b、C3dまたはC3cには結合しないことも示された。さらなる例を挙げると、未知のエピトープを有する抗C3d抗体7C10、及びC3dのN末端のエピトープに結合することが報告されている抗C3d抗体[E28-P](ab136916)をAbcamから入手することができる。ある場合には、市販の抗体は、BioRadから入手できる抗体である抗C3d抗体053A-514.3.1.4及びiC3b抗体013III-1.16(旧名MCA2607)であり得、これらはそれぞれネオ抗原C3d及びiC3bに対して特異的であることが報告されている。Sigmaからは抗体3E7が入手可能であり、これは、C3b及びiC3bを認識することが報告されている。Origeneからはモノクローナル抗体AM26358PU-Nが入手可能であり、これは、iC3(C3(H2O))上、iC3b上、C3dg上及び／またはC3g上のネオ抗原と反応し、血漿中のiC3b、C3dg及びC3gを認識するがC3またはC3bを認識しない。U. S. Biological Life Sciencesからは、(iC3、iC3b、C3dgを認識する)抗体C0010-19ラット抗C3gが入手可能である。U. S. Biological Life Sciencesからはまた、不活性型C7850-13V-ML550マウス抗補体C3bが入手可能である。この抗体は、血清中のヒト不活性化補体C3b(iC3b)ネオ抗原を

10

20

30

40

50

認識することが報告されている。Hycultからは複数の抗体が入手可能であり、例えば、抗体HM2199は、iC3上、iC3b上、C3dg上及びC3g上のネオ抗原と反応し血清中のiC3b、C3dg及びC3gを認識するがC3またはC3bを認識しない抗ヒトC3g mAb 9 (YB2/90-5-20であり；モノクローナル抗体HM2198は、C3上、C3b上、iC3b上、C3dg上及びC3d上にみられるC3d中の線形決定基と反応することが報告されておりC3、C3b、iC3b、C3dg及びC3dを認識するがC3cを認識しない抗ヒトC3d, mAb 3 (YB2/39-11-1-7)であり；抗体HM2168は、C3dg及びC3fではなくC3b、iC3b及びC3cの切断断片上に発現するC3ネオエピトープに対して特異的な抗活性型ヒトC3, クローンbH6であり (P. Garred et al., Scand J Immunol 1988, 27:319)；抗体HM2257は、活性型補体タンパク質C3を、またはより具体的には天然型C3には存在しないC3b上、iC3b上及びC3dg上のネオエピトープを認識する活性型ヒトC3, mAb I3/I5である。Meridianからは抗体H54189Mが入手可能であり、これは、C3bのアルファ鎖とは反応するがC3aまたはC3dとは反応しないことが報告されており、組織中、細胞上、微生物上及び免疫複合体中のC3沈着物を実証することを可能にする。

【0149】

3d9a、3d29及び3d8b抗体の各々は、マウスの静脈内に注射された場合に炎症を呈している腎組織部分に結合できる可能性、及びiC3bを発現させるがC3bを発現させないことが知られているC3オプソニン化ザイモサンに結合できる可能性がある。それゆえ、これらの抗体は、組織に結合した断片C3dと、循環しているナイーブC3と、断片C3bとの違いを識別できる可能性がある。C3結合性抗体またはその抗原結合性断片は、複数の種からのC3dまたはC3dgに結合し得る（種交差反応性）。抗C3dもしくは抗C3dg抗体またはその抗原結合性断片は、ヒト、非ヒト哺乳動物（例えば、カニクイザル (cynomolgus monkey) もしくはカニクイザル (cynomolgus macaque)、アカゲザル、類人猿、ヒヒ、チンパンジー、オランウータン、またはゴリラ）、齧歯動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、アレチネズミまたはウサギ）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ロバ、ブタ、イヌ、ネコ、ウマ及びラクダから選択される少なくとも1つの種からのC3dまたはC3dgに結合し得る。抗C3dもしくは抗C3dg抗体またはその抗原結合性断片は、カニクイザルC3dまたはC3dgに結合し得る。本明細書に記載の抗C3dもしくは抗C3dg抗体またはその抗原結合性断片は、上に挙げたものから選択される少なくとも2つの種からのC3dまたはC3dgに結合する。抗C3dもしくは抗C3dg抗体またはその抗原結合性断片は、ヒトとカニクイザルとの両方のC3dまたはC3dgに結合する。抗C3dもしくは抗C3dg抗体またはその抗原結合性断片は、3d8b、3d9a、3d29、3d11、3d31、3d3、3d15、3d10及び3d16（例えばUS9815890を参照されたい）から選択される抗体であり得る。抗C3dもしくは抗C3dg抗体またはその抗原結合性断片は、3d9a、3d29及び3d8bから選択される抗体であり得る。抗C3dもしくは抗C3dg抗体またはその抗原結合性断片は、3d29であり得る。

【0150】

いくつかの例では、融合タンパク質構築物の抗C3dもしくは抗C3dg抗体またはその抗原結合性断片は、C3dまたはC3dgに対する結合がCR2と競合し得る。そのような抗体またはその抗原結合性断片は、ヒト補体成分C3dまたはC3dgに対するCR2タンパク質の結合能力を50%より大きく（例えば、55、60、65、70、75、80、85、90または95%より大きく）低下させ得る。例えば、CR2-C3d結合性は、少なくとも60%、少なくとも40%またはそれらの間の%値に低下し得る。抗C3dもしくは抗C3dg抗体またはその抗原結合性断片は、C3dに対するCR2の結合性を有意に阻害または遮断し得る。いくつかの実施形態では、そのような抗体は、3d9a、3d29または3d8bである。ある場合には、抗C3dまたは抗C3dg標的指向性ドメインと補体調節剤とを含む例示的な融合タンパク質構築物は、抗C3dまたは抗C

3 d g 標的指向性ドメイン単独の場合と比較して、C 3 d または C 3 d g に結合する C R 2 とより良好に競合し得る。

【0151】

融合タンパク質構築物デザイン

標的指向性部分及び補体調節剤を含む融合タンパク質構築物は、標的指向性部分として抗体またはその抗原結合性断片を含み得る。標的指向性部分の例としては、モノクローナル抗体または抗体断片、ダイアボディ、キメラ化またはキメラ抗体または抗体断片、ヒト化抗体または抗体断片、脱免疫化ヒト抗体または抗体断片、完全ヒト抗体または抗体断片、二重特異性抗体または抗体断片、一価抗体または抗体断片、一本鎖抗体、免疫グロブリン G 1 (I g G 1) 重鎖、一本鎖可変断片 (すなわち s c F v)、s c (f v) 2、タンデム s c F v、ダイアボディ、V H H ドメイン、V H ドメイン、F v、F d、F a b 重鎖、F a b 軽鎖、F a b、F a b'、及び F a b' 軽鎖、F a b' 重鎖、及び F (a b') 2 が挙げられるが、これらに限定されない。標的指向性部分を形成する抗体または抗原結合性断片は、ヒト抗体、ヒト化抗体、マウス抗体であり得る。融合タンパク質構築物は、標的に対して特異的な抗体またはその抗原結合性断片を各標的指向性部分が含まれているような、1 つ以上の標的指向性部分を含み得る。加えて、融合タンパク質構築物が 1 つより多くの補体調節剤を含むということもあり得る。融合タンパク質構築物が 1 つより多くの補体調節剤を含む場合、それは同じ補体調節剤の分子を複数個含んでもよいし、またはそれは別個な種類の補体調節剤を含んでもよい。同様に、複数の標的指向性部分を有する融合タンパク質構築物は、同じ種類の標的指向性部分の分子をいくつか含んでそれによって標的指向性部分に関して多価となってもよいし、または別個な種類の標的指向性部分の分子をいくつか含んでそれによって標的指向性部分に関して多価となってもよい。融合タンパク質構築物の標的は、例えば、補体タンパク質もしくはその断片、哺乳動物 アネキシンタンパク質のドメイン、またはリン脂質であり得る。融合タンパク質構築物は 1 つより多くの標的に特異的に結合する能力を有し得るため、いくつかの例において上記標的の少なくとも 2 つが本明細書に記載の融合タンパク質構築物によって特異的に結合され得るということが考えられる。したがって、融合タンパク質構築物は二重特異的、三重特異的、四重特異的などになり得る。さらに、融合タンパク質構築物を多価、例えば、二価、三価、四価などとすることが可能である。例えば、二重特異性である融合タンパク質構築物の標的指向性部分は、標的、例えば、哺乳動物 アネキシンのドメイン、リン脂質または C 3 補体タンパク質断片 (例えば C 3 d) に対して特異的であり得、融合タンパク質構築物の補体調節剤は、補体経路の中の別のタンパク質に対して特異的であり得る。四価融合タンパク質構築物は、二価である標的指向性部分、例えば、標的タンパク質に対する 2 つの結合領域を有する二価抗体またはその抗原結合性断片と、2 分子の補体調節剤とを有し得る。さらには、融合タンパク質構築物を、標的指向性部分が二価抗体またはその抗原結合性断片及び抗体の定常ドメイン (F c) を含んでおり補体調節剤が当該二価抗体または当該 F c ドメインに融合している、二重特異性三価タンパク質とすることが可能である。

【0152】

融合タンパク質構築物の他の例は、ホモ二量体型 F c 領域よりもヘテロ二量体型 F c 領域の形成を促進する様々な修飾を含んだヘテロ二量体型である F c 領域を含む。例えば、J H Ha et al. Immunoglobulin Fc Heterodimer Platform Technology: From Design to Applications in Therapeutic Antibodies and Proteins. Front. Immunol. 7:394 (2016) を参照されたい。従来の I g G 抗体は多価で単一特異性であり、その組立ては生体内での 2 つの同一の重鎖 (H C) のホモ二量体化に依拠しており、これは、B 細胞における C H 3 ドメイン間でのホモ二量体型会合及びこの後の各 H C と各軽鎖 (L C) との間のジスルフィドリンケージによって媒介される。それゆえ、野生型の H C 及び L C を有する未改変 I g G 形式を使用した b s A b の開発には、H C - H C 及び H C V H - C H 1 - L C 対形成が正しくなされない問題

が伴い得る。加えて、2つのHCのうちの片方のみまたは2つのLCのうちの片方だけに繋げられた補体調節剤を有する三価融合構築物の開発には、対形成が正しくなされない問題が伴い得る。したがって、本明細書に開示される標的指向性部分のヘテロ二量体型Fc領域は、HC対形成が正しくなされない問題を回避する観点から有益であり得る。野生型Fc領域はポリペプチドのホモ二量体であるが、本明細書に開示されるFcドメインは、いくつかの例において、それらがホモ二量体を形成することがないようなアミノ酸置換を含む。単量体型FcドメインであるFc1及びFc2は、いくつかの実施形態ではIgGFcである。いくつかの実施形態では、単量体型FcドメインであるFc1及びFc2は、IgA、IgE、IgD及びIgMを含めた他の免疫グロブリンサブクラスからのものである。本明細書に記載の標的指向性部分のヘテロ二量体Fc領域は、天然のホモ二量体型Fcと同程度の安定性で上記ヘテロ二量体の形成を促進するアミノ酸突然変異を含む変異型CH3定常ドメイン、及びCH2定常ドメインを含む。野生型Fcは本来ホモ二量体型であり、この特徴はCH3接触面の中心における疎水性相互作用と疎水性コアの周囲における対称な静電相互作用との両方によって促される。本明細書に記載のFcドメインは、それらがホモ二量体を形成することがないようなアミノ酸置換を含み得る。本明細書に記載のFcドメインは、ホモ二量体よりもヘテロ二量体の形成に有利に働くアミノ酸置換を含み得る。特定の例では、ヘテロ二量体型Fcドメインは、(i) 対称を非対称にする立体相補性デザイン（例えば、KiH、HA-TF、及びZW1）（例えば、Klein et al. Progress in overcoming the chain association issue in bispecific heterodimeric IgG antibodies. mAbs 4 (6) : 653-66 (2012)、G. L. Moore et al. A novel bispecific antibody format enables simultaneous bivalent and monovalent co-engagement of distinct target antigens. mAbs 3 (6) 546-557 (2011)、T. S. von Kreudenstein et al. Improving biophysical properties of a bispecific antibody scaffold to aid developability: Quality by molecular design. mAbs 5 (5) : 646-654 (2013)、H. J. Choi et al. A heterodimeric Fc-based bispecific antibody simultaneously targeting VEGFR-2 and Met exhibits potent antitumor activity. Mol Cancer Ther 12 (12) : 2748-59 (2013)を参照されたい）、(ii) 電荷と電荷との交換（例えば、DD-KK）、(iii) 電荷から立体相補性への切替えと付加的な広範囲の静電相互作用（例えば、EW-RVT）、及び(iv) アイソタイプ鎖交換【例えば鎖交換操作ドメイン（SEED）】を用いて作出される。鎖交換突然変異としては、例えば、IgG1 CH3-Fc1上のIgA由来の45残基と、IgA CH3-Fc2上のIgG1由来の57残基、またはその逆が挙げられる。対称を非対称にする立体相補的突然変異の例としては、HA-TF（Fc1-CH3またはCH3AにおけるS364H/F405Aと、Fc2-CH3またはCH3BにおけるY349T/T394F）、ZW1（Fc1-CH3またはCH3AにおけるT350V/L351Y/F405A/Y407Vと、Fc2-CH3またはCH3BにおけるT350V/T366L/K392L/T394W）が挙げられる。他の例では、Fc変異体は、「ノブ・イントゥ・ホール（KiH）」手法を用いて作り出され得、この場合、Fc1はFc1-CH3またはCH3AにおいてT366Wの「ノブ」突然変異を含み、Fc2はFc2-CH3またはCH3BドメインにおけるT366S/L368A/Y407Vの「ホール」突然変異を含む。さらなる例において、Fc変異体は、「ノブ・イントゥ・ホール（KiH）」とジスルフィド結合の手法、KiH_{S-S}を用いて作り出され得、この場合、Fc1はFc1-CH3またはCH3AにおけるT366W/S354Cの「ノブ」突然変異を含み、Fc2はFc2-CH3またはCH3Bドメ

10

20

30

40

50

インにおける T 3 6 6 S / L 3 6 8 A / Y 4 0 7 V / Y 3 4 9 C の「ホール」突然変異を含む。そのような例では、F c 1 - C H 3 または C H 3 A と F c 2 - C H 3 または C H 3 B との接触面のコアにおける疎水性相互作用によってヘテロ二量体化が有利に進む。相互作用を有利にする F c ヘテロ二量体が静電相補性に基づいている場合の、電荷と電荷との交換突然変異の例としては、D D - K K (F c 1 - C H 3 もしくは C H 3 A における K 4 0 9 D / K 3 9 2 D と、F c 2 - C H 3 もしくは C H 3 B における D 3 9 9 K / E 3 5 6 K、またはその逆) が挙げられる。電荷から立体相補性への切替えと付加的な広範囲の静電相互作用による突然変異の例としては、E W - R V T (F c 1 - C H 3 もしくは C H 3 A における K 3 6 0 E / K 4 0 9 W と、F c 2 - C H 3 もしくは C H 3 B における Q 3 4 7 R / D 3 9 9 V / F 4 0 5 T、またはその逆) ; C H 3 間 S - S 結合を含むものである E W - R V T _{S-S} (F c 1 - C H 3 もしくは C H 3 A における K 3 6 0 E / K 4 0 9 W / Y 3 4 9 C と、F c 2 - C H 3 もしくは C H 3 B における Q 3 4 7 R / D 3 9 9 V / F 4 0 5 T / S 3 5 4 C、またはその逆) が挙げられる。さらに別の例では、F c 変異体は、疎水的または立体的な相補性と静電相補性、例えば、7 . 8 . 6 0 (F c 1 - C H 3 もしくは C H 3 A における K 3 6 0 D / D 3 9 9 M / Y 4 0 7 A と、F c 2 - C H 3 もしくは C H 3 B における E 3 4 5 R / Q 3 4 7 R / T 3 6 6 V / K 4 0 9 V、またはその逆) を用いて作り出され得る。本明細書に記載の F c 変異体を形成するヘテロ二量体は、酵母表面提示及び高速大量スクリーニングと組み合わせた指向的進化によっても作り出され得る。例えば、2つの半数体酵母細胞株を対にすることによってコンビナトリアルヘテロ二量体型 F c ライブラリー提示システムが開発され得、ここで、一方の半数体細胞株は、1つの C H 3 ドメインに突然変異を有する F c 鎖ライブラリー (C H 3 - F c 1 または C H 3 A) を酵母細胞表面上に提示するものとし、他方の細胞株は、他方の C H 3 ドメインに突然変異を有する F c 鎖ライブラリー (C H 3 - F c 2 または C H 3 B) を分泌するものとする。対にされた細胞において、分泌された C H 3 - F c 2 または C H 3 B は、提示された C H 3 - F c 1 または C H 3 A とのヘテロ二量体化によって細胞表面上に提示され得る。蛍光に基づくこの相互作用の検出は、ライブラリーに対してヘテロ二量体型 F c 変異体のスクリーニングをフローサイトメトリーによって行うことを可能にする。野生型 F c ドメインを含む抗体またはその抗原結合性断片は、p H 依存的に胎児性 F c 受容体 (F c R n) と相互作用する能力を有するが、この相互作用は、延長された血清半減期をもたらし得る。F c ドメインと F c γ R との高い親和性での相互作用に重要な残基は C H 2 ドメイン中に位置している。したがって、ある場合には、標的指向性部分の F c ヘテロ二量体は、野生型 I g G 配列を有する C H 2 ドメインを含む。

【0153】

いくつかの例では、F c 領域において C H 2 ドメインの C 末端側にある一続きの残基 (すなわち、I g G の位置約 3 4 1 のアミノ酸残基から位置約 4 4 7 のアミノ酸まで) を含む「C H 3 ドメイン」は、天然の配列の C H 3 ドメイン、または変異型 C H 3 ドメイン (例えば、片方の鎖に導入された「突起部」及び他方の鎖に導入された対応する「穴」を有する C H 3 ドメイン) であり得る。そのような変異型 C H 3 ドメインは、いくつかの例では、本明細書に記載のヘテロ二量体型 F c ドメインの一部であり得る。したがって、いくつかの例では、融合タンパク質構築物は、突起部とそれを受け入れる穴とを有する抗体、またはその抗原結合性断片を含む。

【0154】

いくつかの例では、F c 領域は、ヒトもしくはマウス I g G 1 またはヒト I g G 4 配列を含み得る。いくつかの例では、F c 領域は、野生型配列と比較してアミノ酸置換を含んでいるヒト I g G 1 もしくは I g G 4 またはマウス I g G 1 配列を含み得る。そのような F c 領域の例は配列番号 2 4 7 及び配列番号 2 4 8 に示される。

【0155】

融合タンパク質構築物のドメイン及び構造

融合タンパク質構築物は、ドメインを各々含有しており例えば 1 つ以上のジスルフィド結合を介して連結されている、1 つ以上のポリペプチドを含む。例えば、ある場合には、

10

20

30

40

50

融合タンパク質構築物は、ドメインA、ドメインB、ドメインC、ドメインD及びドメインRを含む第1ポリペプチド鎖を含み得、ドメインAが重鎖可変領域アミノ酸配列（VH）またはその抗原結合性断片を含み、ドメインBが重鎖CH1定常領域アミノ酸配列を含み、ドメインCが重鎖CH2定常領域アミノ酸配列を含み、ドメインDが重鎖CH3定常領域アミノ酸配列を含み、ドメインRが補体調節剤ポリペプチドを含む。いくつかの実施形態では、ドメインB、C及びDのうちの1つ以上は任意選択である。第1ポリペプチドはさらにヒンジ領域を含み得、さらに第1ポリペプチドは、軽鎖可変領域アミノ酸配列（VL）またはその抗原結合性断片を含むドメインE、及び軽鎖定常領域アミノ酸配列（CL1）を含む任意選択のドメインFなどの、さらなるドメインを含む第2ポリペプチドに連結され得る。第1ポリペプチドと第2ポリペプチドとの間の連結は、ドメインBとドメインFとの間で1つ以上のジスルフィド結合によって行われ得る。いくつかの例では、上記の第1及び第2ポリペプチドは、様々な配向を用いて組み合わせられて、単量体型、三価ホモ二量体型、三価ホモ二量体型、四価ホモ二量体型、四価ヘテロ二量体型などの融合タンパク質構築物を作り出す。

【0156】

多価融合タンパク質構築物（例えば、二価、三価、四価）の様々な例において、融合タンパク質構築物が多価であることは特定の標的に対する融合タンパク質構築物のアビディティを向上させることができる。本明細書に記載される「アビディティ」は、2つ以上の分子の間での、例えば二価標的指向性部分を含む融合タンパク質構築物の相互作用の全体的な強さを意味し得、アビディティは、2つの抗原結合部位の親和性によって与えられる相互作用の累積的な強さであり得る。アビディティは、例えば、親和性を決定するために用いられるのと同じ方法で測定することができる。特定の例では、アビディティは、共通する特定の標的または複合体の上にある別個の抗原、例えば個々の細胞の上に見られる別個の抗原に対する複数の抗原結合部位の親和性で示された、相互作用の累積的な強さであり得る。特定の例では、アビディティは、共通する個々の抗原の上にある別個のエピトープに対する複数の抗原結合部位の親和性で示された、相互作用の累積的な強さであり得る。

【0157】

ドメインA（VH）

本明細書に記載の融合タンパク質構築物のドメインAは、VHアミノ酸配列、例えば、抗体重鎖可変ドメイン配列を含み得る。典型的な抗体構成では、天然のもの及び本明細書に記載の融合タンパク質構築物のどちらにおいても、特定のVHアミノ酸配列は特定のVLアミノ酸配列と会合して抗原結合部位を形成し得る。様々な例において、VHアミノ酸配列は、ヒト配列を含めた哺乳動物配列、及び合成配列、または非ヒト哺乳動物、哺乳動物及び合成の配列の組合せである。様々な例において、VHアミノ酸配列は、所望の抗原結合親和性を保持するのに十分なCDR配列を保持している、天然に存在する配列の突然変異配列であり得る。いくつかの例では、VH配列は、IgA1、IgA2、IgD、IgE、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4またはIgMアイソタイプからのものであり得る。いくつかの例では、VH配列はIgG1アイソタイプからのものであり得る。

【0158】

ドメインE（VL）

本明細書に記載の融合タンパク質構築物のドメインEは、VLアミノ酸配列、例えば抗体軽鎖可変ドメイン配列を含み得る。典型的な構成では、天然の抗体及び本明細書に記載の融合タンパク質構築物のどちらにおいても、特定のVLアミノ酸配列は特定のVHアミノ酸配列と会合して抗原結合部位を形成し得る。様々な例において、VLアミノ酸配列は、ヒト配列を含めた哺乳動物配列、合成配列、またはヒト、非ヒト哺乳動物、哺乳動物及び合成の配列の組合せであり得る。様々な例において、VLアミノ酸配列は、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%またはそれ以上のアミノ酸同一性を保持している、天然に存在する配列の突然変異配列であり得る。特定の例では、VLアミノ酸配列はラムダ（λ）軽鎖可変ドメイン配列であり得る。特定の例では、VLアミノ酸配列は kappa（κ）軽鎖可変ドメイン配列であり得る。いくつかの例では、VL配列は、I

g A 1、I g A 2、I g D、I g E、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4 または I g M アイソタイプからのものであり得る。いくつかの例では、V L 配列は I g G 1 アイソタイプからのものであり得る。

【0159】

ドメイン B (C H 1)

本明細書に記載の融合タンパク質構築物の C H 1 アミノ酸配列は、N 末端から C 末端に向かって見たとき抗体重鎖の第 2 ドメインの配列であり得る。特定の例では、C H 1 配列は、内在性配列、または少なくとも 70%、75%、80%、85%、90%、95% もしくはそれ以上のアミノ酸同一性を保持しているその突然変異配列であり得る。いくつかの例では、C H 1 配列は、限定されないがマウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ラクダ、ロバ、ヤギ及びヒトの配列を含めた哺乳動物配列であり得る。いくつかの例では、C H 1 配列はヒト配列であり得る。いくつかの例では、C H 1 配列は、I g A 1、I g A 2、I g D、I g E、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4 または I g M アイソタイプからのものであり得る。いくつかの例では、C H 1 配列は I g G 1 アイソタイプからのものであり得る。いくつかの例では、C H 1 配列は I g G 4 アイソタイプからのものであり得る。

10

【0160】

ドメイン F (C L 1)

本明細書に記載の融合タンパク質構築物の C L アミノ酸配列は、抗体軽鎖定常ドメイン配列であり得る。特定の例では、C L 配列は、内在性配列、または少なくとも 70%、75%、80%、85%、90%、95% もしくはそれ以上のアミノ酸同一性を保持しているその突然変異配列であり得る。いくつかの例では、C L 配列は、限定されないがマウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ラクダ、ロバ、ヤギ及びヒトの配列を含めた哺乳動物配列であり得る。いくつかの例では、C L 配列はヒト配列であり得る。いくつかの例では、C L アミノ酸配列はラムダ (λ) 軽鎖定常ドメイン配列であり得る。いくつかの例では、C L アミノ酸配列はヒトラムダ軽鎖定常ドメイン配列であり得る。特定の実施形態では、C L アミノ酸配列はカッパ (κ) 軽鎖定常ドメイン配列である。好ましい実施形態では、C L アミノ酸配列はヒトカッパ (κ) 軽鎖定常ドメイン配列である。

20

【0161】

ドメイン C (C H 2)

本明細書に記載の融合タンパク質構築物において、ドメイン C は、C H 2 アミノ酸配列を有し得る。C H 2 配列は、内在性配列、または少なくとも 70%、75%、80%、85%、90%、95% もしくはそれ以上のアミノ酸同一性を保持しているその突然変異配列であり得る。いくつかの例では、C H 2 配列は、限定されないがヒト配列を含めた哺乳動物配列であり得る。いくつかの例では、C H 2 アミノ酸配列は、ドメイン C をドメイン B に連結している、例えば、ドメイン B (C L 1 配列) の C 末端をドメイン C (C H 2 配列) の N 末端に連結している N 末端ヒンジ領域を有し得る。いくつかの例では、C H 2 配列は、I g A 1、I g A 2、I g D、I g E、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4 または I g M アイソタイプからのものであり得る。いくつかの例では、C H 2 配列は I g G 1 アイソタイプからのものであり得る。いくつかの例では、C H 2 配列は I g G 4 アイソタイプからのものであり得る。

30

40

【0162】

ドメイン D (C H 3)

本明細書に記載の融合タンパク質構築物において、ドメイン D は、定常領域アミノ酸配列、例えば C H 3 アミノ酸配列を含み得る。C H 3 配列は、内在性配列、または少なくとも 70%、75%、80%、85%、90%、95% もしくはそれ以上のアミノ酸同一性を保持しているその突然変異配列であり得る。いくつかの例では、C H 3 配列は、限定されないがヒト配列を含めた哺乳動物配列であり得る。いくつかの例では、ドメイン D は、ノブールホール直交的突然変異；アイソアロタイプ突然変異；及び直交的突然変異を含有する C H 3 ドメインとの操作型ジスルフィド架橋を形成する S 3 5 4 C か Y 3 4 9 C かのど

50

ちらかの突然変異、またはその任意の組合せを含む C H 3 配列である定常領域配列を含み得る。いくつかの例では、アイソアロタイプ突然変異と組み合わせたノブーホール直交的突然変異は、以下の突然変異による変化を含み得る： D 3 5 6 E、L 3 5 8 M、T 3 6 6 S、L 3 6 8 A 及び Y 4 0 7 V。いくつかの例では、C H 3 配列は、I g A 1、I g A 2、I g D、I g E、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4 または I g M アイソタイプからのものであり得る。いくつかの例では、C H 3 配列は I g G 1 アイソタイプからのものであり得る。いくつかの例では、C H 3 配列は I g G 4 アイソタイプからのものであり得る。これらの例のいずれかにおいて、C H 1、C H 2 及び C H 3 配列は、同じアイソタイプ、例えば I g G 1 または I g G 3 からのものであり得る。

【0163】

ドメイン A 及びドメイン F 中の相補性決定領域

本明細書に記載の様々な融合タンパク質構築物の V H (ドメイン A) 及び V L (ドメイン F) アミノ酸配列は、「相補性決定領域」(C D R) と称される高度に可変な配列、典型的な 3 つの C D R (C D R 1、C D 2 及び C D R 3) を含み得る。様々な例において、C D R は、限定されないがマウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ラクダ、ロバ、ヤギ及びヒトの配列を含めた哺乳動物配列であり得る。いくつかの例では、C D R はヒト配列であり得る。いくつかの例では、C D R は天然に存在する配列であり得る。いくつかの例では、C D R は、突然変異して特定の抗原またはエピトープに対する抗原結合部位の結合親和性が変化した天然に存在する配列であり得る。特定の例では、天然に存在する C D R は、親和性成熟及び体細胞超突然変異によって宿主の生体内で突然変異したものであり得る。特定の例では、C D R は、P C R 突然変異誘発及び化学的突然変異誘発を含むがこれらに限定されない方法によって試験管内で突然変異したものであり得る。様々な例において、C D R は、ランダム配列 C D R ライブラリー及び合理的に設計された C D R ライブラリーから得た C D R を含むがこれらに限定されない合成配列を含み得る。

【0164】

フレームワーク領域及び C D R グラフト化

V H 及び V L アミノ酸配列は、「フレームワーク領域」(F R) 配列をさらに含み得る。F R は大抵、散在する C D R のための足場としての役割を果たすことができ典型的には (N 末端から C 末端に向かって) F R 1 - C D R 1 - F R 2 - C D R 2 - F R 3 - C D R 3 - F R 4 の配置になっている保存された配列領域であり得る。様々な例において、F R は、限定されないがマウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ラクダ、ロバ、ヤギ及びヒトの配列を含めた哺乳動物配列であり得る。いくつかの例では、F R はヒト配列であり得る。様々な例において、F R は天然に存在する配列であり得る。様々な例において、F R は、限定されないが合理的に設計された配列を含めた合成配列であり得る。

【0165】

様々な例において、F R 及び C D R は両方とも同じ天然に存在する可変ドメイン配列であり得る。様々な実施形態において、F R 及び C D R は、異なる可変ドメイン配列からのものであり得、C D R が特定の抗原に対する特異性を提供して C D R が F R 足場にグラフト化されたものであり得る。特定の例では、グラフト化された C D R はどれも、同じ天然に存在する可変ドメイン配列に由来し得る。特定の例では、グラフト化された C D R は、異なる可変ドメイン配列に由来するものであり得る。特定の例では、グラフト化された C D R は、限定されないがランダム配列 C D R ライブラリー及び合理的に設計された C D R ライブラリーから得られた C D R を含めた合成された配列であり得る。特定の例では、グラフト化された C D R 及び F R は、同じ種からのものであり得る。特定の例では、グラフト化された C D R 及び F R は、異なる種からのものであり得る。特定の例では、融合タンパク質構築物の様々なドメインは、「ヒト化」されたものであり得、グラフト化された C D R は、限定されないがマウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ラクダ、ロバ及びヤギ配列を含めた非ヒト哺乳動物配列であり、F R はヒト配列である。様々な例において、ある種からの F R の一部または特定の配列は、別の種の F R の一部または特定の配列を置き換えるために使用され得る。

10

20

30

40

50

【0166】

2つのドメインD（CH3ドメイン）のホモ二量体型またはヘテロ二量体型対形成

本明細書に記載の融合タンパク質構築物において、2つのドメインDは会合して二量体型構築物を形成し得る。様々な例において、全てのドメインDのアミノ酸配列は同一である。特定の例では、ドメインDは内在性CH3配列を含む。いくつかの例では、融合タンパク質構築物がヘテロ二量体である、またはヘテロ二量体型である場合、異なるアミノ酸配列を有する2つのドメインDは、会合できるものであり、別個にそれぞれ内在性CH3配列中に直交的修飾を含んでおり、1つのドメインDは、異なる配列を有するもう1つのドメインと相互作用するものであり、2つのドメインはどちらも、直交的修飾がない別のドメインD（CH3ドメイン）とはあまり相互作用しない。

10

【0167】

本明細書に記載の「直交的修飾」または同義的に「直交的突然変異」は、直交的修飾を有する第1ドメインと相補的な直交的修飾を有する第2ドメインとの結合の親和性を高め得る、抗体ドメインのアミノ酸配列における1つ以上の操作された突然変異であり得る。特定の例では、直交的修飾は、直交的修飾を有するドメインと相補的な直交的修飾がないドメインとの親和性を低下させ得る。特定の例では、直交的修飾は、内在性抗体ドメイン配列における突然変異であり得る。様々な例において、直交的修飾は、内在性抗体ドメイン配列のN末端またはC末端の、限定されないがアミノ酸付加または欠失を含めた修飾であり得る。いくつかの例では、直交的修飾は、限定されないが、操作型ジスルフィド架橋、ノブーインーホール突然変異、及び電荷対突然変異を含み得る。ある場合には、直交的修飾は、限定されないが操作型ジスルフィド架橋、ノブーインーホール突然変異、及び電荷対突然変異から選択される直交的修飾の組合せを含み得る。いくつかの例では、直交的修飾は、免疫原性を低下させるアミノ酸置換、例えばアイソアロタイプ突然変異と組み合わせられ得る。

20

【0168】

特定の例では、融合タンパク質構築物がヘテロ二量体である場合、直交的修飾は、第1ドメインと第2ドメインとの間に操作型ジスルフィド架橋を生じさせる突然変異を含み得る。本明細書中で使用する場合、「操作型ジスルフィド架橋」は2つ以上のドメインの中に、2つ以上のドメインが会合したときに非天然のジスルフィド結合が形成されるような非内在性システインアミノ酸を与える突然変異を含み得る。特定の例では、操作型ジスルフィド架橋は、特定のドメインの間での直交的会合を改善することができる。いくつかの例では、操作型ジスルフィド架橋を生じさせることができる突然変異は、第1または第2CH3ドメインの一方の中にK392C突然変異を含み得、もう一方のCH3ドメインの中にD399Cを含み得る。一例において、操作型ジスルフィド架橋を生じさせることができる突然変異は、第1または第2CH3ドメインの一方の中にS354C突然変異を含み得、もう一方のCH3ドメインの中にY349Cを含み得る。別の例では、操作型ジスルフィド架橋を生じさせることができる突然変異は、第1及び第2CH3ドメインの両方の中に、KSCトリペプチド配列を組み込むCH3ドメインのC末端の延長によってもたらされる447C突然変異を含み得る。

30

【0169】

いくつかの例では、直交的修飾は、ノブーホール（同義的に、ノブーインーホール）突然変異を含み得る。本明細書に記載する場合、ノブーホール突然変異は、第1ドメインが、相補的な立体突然変異を有さないドメインとの会合に比べて優先的に相補的な立体突然変異を有する第2ドメインと会合することになるような、第1ドメインの表面の立体的特徴を変化させる突然変異を含み得る。様々な例において、ノブーホール突然変異は操作型ジスルフィド架橋と組み合わせられ得る。様々な実施形態において、ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物を作り出すためにノブーホール突然変異とアイソアロタイプ突然変異と操作型ジスルフィド突然変異とが組み合わせられ得る。特定の例では、ノブーインーホール突然変異は、1つのCH3ドメインにおけるT366Y突然変異、及びもう1つのCH3ドメインにおけるY407T突然変異を含み得る。特定の例では、ノブーインーホール突然

40

50

変異は、1つのCH3ドメインにおけるF405A、及びもう1つのCH3ドメインにおけるT394Wを含み得る。特定の実施形態では、ノブーインーホール突然変異は、1つのCH3ドメインにおけるT366Y突然変異及びF405A、ならびにもう1つのCH3ドメインにおけるT394W及びY407T突然変異を含み得る。特定の例では、ノブーインーホール突然変異は、1つのCH3ドメインにおけるT366W突然変異、及びもう1つのCH3ドメインにおけるY407Aを含み得る。特定の実施形態では、組み合わされたノブーインーホール突然変異と操作型ジスルフィド突然変異は、1つのCH3ドメインにおけるS354C及びT366W突然変異、及びもう1つのCH3ドメインにおけるY349C、T366S、L368A及びY407V突然変異を含み得る。いくつかの例では、組み合わされたノブーインーホール突然変異とアイソアロタイプ突然変異と操作型ジスルフィド突然変異は、1つのCH3ドメインにおけるS354C及びT366W突然変異、ならびにもう1つのCH3ドメインにおけるY349C、D356E、L358M、T366S、L368A及びY407V突然変異を含み得る。様々な実施形態において、直交的修飾は電荷対突然変異であり得る。本明細書中で使用する場合、電荷対突然変異は、ドメインが、相補的な電荷対突然変異を有さないドメインとの会合に比べて優先的に相補的な電荷対突然変異を有する第2ドメインと会合することになるような、ドメインの表面の中のアミノ酸の電荷に影響を及ぼす突然変異であり得る。特定の実施形態では、電荷対突然変異は、特定のドメインの間での直交的会合を改善し得る。特定の実施形態では、電荷対突然変異は、特定のドメインの間での安定性を改善し得る。いくつかの例では、電荷対突然変異は、1つのCH3ドメインにおけるT366K突然変異、及びもう1つのCH3ドメインにおけるL351D突然変異である。

【0170】

単量体型融合タンパク質構築物

例示的な単量体型融合タンパク質構築物は図2～3に示されており、第1及び第2ポリペプチドを含み、第1ポリペプチドは以下のドメイン：ドメインA、ドメインB及びドメインRを含み、第2ポリペプチドは以下のドメイン：ドメインE及びドメインFを含む。図2に示されている融合タンパク質構築物では、ドメインAは重鎖可変領域アミノ酸配列(VH)またはその抗原結合性断片を含み、ドメインBは重鎖CH1定常領域アミノ酸配列を含み、ドメインRは補体調節剤ポリペプチドを含み、ドメインEは軽鎖可変領域アミノ酸配列(VL)またはその抗原結合性断片を含み、ドメインFは軽鎖定常領域アミノ酸配列(CL1)を含む。さらには、第1及び第2ポリペプチドのドメインBとドメインFとがそれぞれ1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい。第1ポリペプチドのドメインはN末端からC末端に向かってA-B-Rの配向またはR-A-Bの配向で並んでおり、第2ポリペプチドのドメインはN末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んでいる。図2に示される例では、単量体型融合タンパク質構築物はドメインAとドメインRとの間にリンケージ、例えば化学的リンケージまたはペプチドリンカーを含む。さらなる例では、図3に示すように、ドメインRとドメインBとの間にリンケージを含む単量体型融合タンパク質構築物が提供される。

【0171】

さらなる例示的な単量体型融合タンパク質構築物は図1及び図4に示されており、第1及び第2ポリペプチドを含み、第1ポリペプチドは以下のドメイン：ドメインA及びドメインBを含み、第2ポリペプチドは以下のドメイン：ドメインE、ドメインF及びドメインRを含む。第1及び第2ポリペプチドのドメインBとドメインFとがそれぞれ1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい。第1ポリペプチドのドメインはN末端からC末端に向かってA-Bの配向で並んでおり、第2ポリペプチドのドメインはN末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んでいる。図4に示される例では、単量体型融合タンパク質構築物はドメインFとドメインRとの間にリンケージ、例えば化学的リンケージまたはペプチドリンカーを含む。さらなる例では、図1に示すように、ドメインEとドメインRとの間にリンケージを含む単量体型融合タンパク質構築物が提供される。

【0172】

さらなる例では、より多くの補体調節剤ポリペプチド、すなわち1つより多くのドメインRを含む融合タンパク質構築物が提供される。そのような場合、融合タンパク質構築物は、ドメインA、B及び第1補体調節剤ポリペプチド（ドメインR1）を有する第1ポリペプチド；ドメインE、F及び第2補体調節剤ポリペプチド（ドメインR2）を有する第2ポリペプチドを含み；融合タンパク質構築物はリンケージをドメインR1とドメインAとの間、またはドメインR1とドメインBとの間に；及びドメインR2とドメインFとの間、またはドメインR2とドメインEとの間に含む。

【0173】

さらなる例では、融合タンパク質構築物は、ドメインA、ドメインB、第1補体調節剤ポリペプチド（ドメインR1）及び第2補体調節剤ポリペプチド（ドメインR2）を含む第1ポリペプチド；ドメインE、ドメインF、第3補体調節剤ポリペプチド（ドメインR3）及び第4補体調節剤ポリペプチド（ドメインR4）を含む第2ポリペプチドを含む。融合タンパク質構築物は、リンケージをドメインR1とドメインBとの間及びドメインR2とドメインAとの間、またはドメインR2とドメインBとの間及びドメインR1とドメインAとの間；ならびにドメインR3とドメインEとの間及びドメインR4とドメインFとの間、またはドメインR4とドメインEとの間及びドメインR3とドメインEとの間に含み得る。

【0174】

重鎖ポリペプチドに結合された補体調節剤を含むホモ二量体型融合タンパク質構築物

例示的な四価ホモ二量体型融合タンパク質構築物は図5～6に示されており、2つのポリペプチドを含み、その各々は、ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域、ドメインC、ドメインD及びドメインRを含む第1ポリペプチド；ドメインE及びドメインFを含む第2ポリペプチドを含むものであり、第1ポリペプチドは、N末端からC末端に向かって、A-B-ヒンジドメイン-C-D-Rの配向で並んでおりドメインDとドメインRとの間にリンケージを含み；またはR-A-B-ヒンジ領域-C-Dの配向で並んでおりドメインRとドメインAとの間にリンケージを含む。第1ポリペプチド及び第2ポリペプチドのドメインBとドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい。第2ポリペプチドは、N末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んでいてもよい。2つの第1ポリペプチドは、ヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい。さらなる例示的な四価ホモ二量体型融合タンパク質構築物は、2つのポリペプチドを含み、その各々は、ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域、ドメインC及びドメインRを含む第1ポリペプチド；ドメインE及びドメインFを含む第2ポリペプチドを含むものであり、第1ポリペプチドは、N末端からC末端に向かって、A-B-ヒンジドメイン-C-Rの配向で並んでおりドメインDとドメインRとの間にリンケージを含み；またはR-A-B-ヒンジ領域-Cの配向で並んでおりドメインRとドメインAとの間にリンケージを含む。第1ポリペプチド及び第2ポリペプチドのドメインBとドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい。第2ポリペプチドは、N末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んでいてもよい。2つの第1ポリペプチドは、ヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい。

【0175】

さらなる例示的な四価ホモ二量体型融合タンパク質構築物は2つのポリペプチドを含み、各ポリペプチド鎖は、ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域及びドメインRを含む第1ポリペプチド；ドメインE及びドメインFを含む第2ポリペプチドを含むものであり、第1ポリペプチドは、N末端からC末端に向かって、A-B-ヒンジドメイン-Rの配向で並んでおりヒンジ領域とドメインRとの間にリンケージを含み；またはR-A-B-ヒンジ領域の配向で並んでおりドメインRとドメインAとの間にリンケージを含む。第2ポリペプチドは、N末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んでいてもよい。第1ポリペプチド及び第2ポリペプチドのドメインBとドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい。2つの第1ポリペプチドは、ヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい。

【0176】

重鎖ポリペプチドに結合された補体調節剤を含むヘテロ二量体型融合タンパク質構築物

例示的な三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物は図7～8に示されており、第1ポリペプチド、第2ポリペプチド、第3ポリペプチド及び第4ポリペプチドを含み、第1ポリペプチドは、ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域、ドメインC、ドメインD及びドメインRを含むものであり、これらはN末端からC末端に向かって（図8のように）R-A-B-ヒンジ領域-C-Dの配向で並んでドメインAとドメインRとの間にリンケージを含んでいるか、または（図7のように）A-B-ヒンジ領域-C-D-Rの配向で並んでドメインDとドメインRとの間にリンケージを含んでおり；第2ポリペプチドは、N末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んだドメインE及びドメインFを含むものであり；第3ポリペプチドは、N末端からC末端に向かってA-B-ヒンジ領域-C-Dの配向で並んだドメインA、ドメインB、ヒンジ領域、ドメインC及びドメインDを含むものであり；第4ポリペプチドは、N末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んだドメインE及びドメインFを含むものである。第1ポリペプチド及び第2ポリペプチドのドメインBとドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよく、第3及び第4ポリペプチドのドメインBとドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい。第1及び第3ポリペプチドは、ヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい。

10

【0177】

さらなる例示的な三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物は、第1ポリペプチド、第2ポリペプチド、第3ポリペプチド及び第4ポリペプチドを含み、第1ポリペプチドは、ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域、ドメインC及びドメインRを含むものであり、これらはN末端からC末端に向かってR-A-B-ヒンジ領域-Cの配向で並んでドメインAとドメインRとの間にリンケージを含んでいるか、またはA-B-ヒンジ領域-Cの配向で並んでドメインCとドメインRとの間にリンケージを含んでおり；第2ポリペプチドは、N末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んだドメインE及びドメインFを含むものであり；第3ポリペプチドは、N末端からC末端に向かってA-B-ヒンジ領域-Cの配向で並んだドメインA、ドメインB、ヒンジ領域及びドメインCを含むものであり；第4ポリペプチドは、N末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んだドメインE及びドメインFを含むものである。第1ポリペプチド及び第2ポリペプチドのドメインBとドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよく、第3及び第4ポリペプチドのドメインBとドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい。第1及び第3ポリペプチドは、ヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい。

20

30

【0178】

さらなる例示的な三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物は、第1ポリペプチド、第2ポリペプチド、第3ポリペプチド及び第4ポリペプチドを含み、第1ポリペプチドは、ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域及びドメインRを含むものであり、これらはN末端からC末端に向かってR-A-B-ヒンジ領域の配向で並んでドメインAとドメインRとの間にリンケージを含んでいるか、またはA-B-ヒンジ領域-Rの配向で並んでヒンジ領域とドメインRとの間にリンケージを含んでおり；第2ポリペプチドは、N末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んだドメインE及びドメインFを含むものであり；第3ポリペプチドは、N末端からC末端に向かってA-B-ヒンジ領域の配向で並んだドメインA、ドメインB及びヒンジ領域を含むものであり；第4ポリペプチドは、N末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んだドメインE及びドメインFを含むものである。第1ポリペプチド及び第2ポリペプチドのドメインBとドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよく、第3及び第4ポリペプチドのドメインBとドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい。第3ポリペプチドは、ヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい。

40

【0179】

50

軽鎖ポリペプチドに結合された補体調節剤を含む融合タンパク質構築物

図9に示されるさらなる例示的な四価ホモ二量体型融合タンパク質構築物は2つのポリペプチドを含み、その各々は、第1ポリペプチド及び第2ポリペプチドを含むものであり、第1ポリペプチドは、ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域、ドメインC及びドメインDを含み、第2ポリペプチドは、ドメインE、ドメインF及びドメインRを含み、第1ポリペプチドは、N末端からC末端に向かってA-B-ヒンジドメイン-C-Dの配向で並んでおり、第2ポリペプチドは、N末端からC末端に向かって（図9に示すように）E-F-Rの配向で並んでドメインFとドメインRとの間にリンケージを含んでいてもよく、または（図10に示すように）R-E-Fの配向で並んでドメインEとドメインRとの間にリンケージを含んでいてもよい。第1ポリペプチド及び第2ポリペプチドのドメインBとドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい。2つの第1ポリペプチドは、ヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい。

【0180】

さらなる例示的な四価ホモ二量体型融合タンパク質構築物は2つのポリペプチドを含み、その各々は、第1ポリペプチド及び第2ポリペプチドを含むものであり、第1ポリペプチドは、ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域及びドメインCを含み、第2ポリペプチドは、ドメインE、ドメインF及びドメインRを含み、第1ポリペプチドは、N末端からC末端に向かってA-B-ヒンジドメイン-Cの配向で並んでおり、第2ポリペプチドは、N末端からC末端に向かってE-F-Rの配向で並んでドメインFとドメインRとの間にリンケージを含んでいてもよく、またはR-E-Fの配向で並んでドメインEとドメインRとの間にリンケージを含んでいてもよい。第1ポリペプチド及び第2ポリペプチドのドメインBとドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい。2つの第1ポリペプチドは、ヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい。

【0181】

さらなる例示的な四価ホモ二量体型融合タンパク質構築物は2つのポリペプチドを含み、その各々は、第1ポリペプチド及び第2ポリペプチドを含むものであり、第1ポリペプチドは、ドメインA、ドメインB及びヒンジ領域を含み、第2ポリペプチドは、ドメインE、ドメインF及びドメインRを含み、第1ポリペプチドは、N末端からC末端に向かってA-B-ヒンジ領域の配向で並んでおり、第2ポリペプチドは、N末端からC末端に向かってE-F-Rの配向で並んでドメインFとドメインRとの間にリンケージを含んでいてもよく、またはR-E-Fの配向で並んでドメインEとドメインRとの間にリンケージを含んでいてもよい。第1ポリペプチド及び第2ポリペプチドのドメインBとドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい。2つの第1ポリペプチドは、ヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい。

【0182】

例示的なヘテロ二量体型構築物であって、第1ポリペプチド、第2ポリペプチド、第3ポリペプチド及び第4ポリペプチドを含み、第1ポリペプチドが、ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域、ドメインC、ドメインDを含むものであり、第2ポリペプチドが、ドメインE、ドメインF及びドメインRを含むものであり、第3ポリペプチドが、ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域、ドメインC及びドメインDを含むものであり、第4ポリペプチドが、ドメインE及びドメインFを含むものであり、第1ポリペプチド及び第3ポリペプチドがN末端からC末端に向かってA-B-ヒンジ領域-C-Dの配向で並んでおり、第2ポリペプチドが、N末端からC末端に向かって（図12に示すように）E-F-Rの配向で並んでドメインFとドメインRとの間にリンケージを含んでいるか、または（図11に示すように）R-E-Fの配向で並んでドメインEとドメインRとの間にリンケージを含んでおり、第4ポリペプチドがN末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んでいる、当該ヘテロ二量体型構築物を提供する。第1ポリペプチド及び第2ポリペプチドのドメインBとドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよく、第

3 及び第 4 ポリペプチドのドメイン B とドメイン F とが 1 つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい。第 1 ポリペプチドと第 3 ポリペプチドとがヒンジ領域において 1 つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい。

【0183】

例示的なヘテロ二量体型構築物であって、第 1 ポリペプチド、第 2 ポリペプチド、第 3 ポリペプチド及び第 4 ポリペプチドを含み、第 1 ポリペプチドが、ドメイン A、ドメイン B、ヒンジ領域及びドメイン C を含むものであり、第 2 ポリペプチドが、ドメイン E、ドメイン F 及びドメイン R を含むものであり、第 3 ポリペプチドが、ドメイン A、ドメイン B、ヒンジ領域及びドメイン C を含むものであり、第 4 ポリペプチドが、ドメイン E 及びドメイン F を含むものであり、第 1 ポリペプチド及び第 3 ポリペプチドが N 末端から C 末端に向かって A-B-ヒンジ領域-C の配向で並んでおり、第 2 ポリペプチドが、N 末端から C 末端に向かって E-F-R の配向で並んでドメイン F とドメイン R との間にリンケージを含んでいるか、または R-E-F の配向で並んでドメイン E とドメイン R との間にリンケージを含んでおり、第 4 ポリペプチドが N 末端から C 末端に向かって E-F の配向で並んでいる、当該ヘテロ二量体型構築物を提供する。第 1 ポリペプチド及び第 2 ポリペプチドのドメイン B とドメイン F とが 1 つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよく、第 3 及び第 4 ポリペプチドのドメイン B とドメイン F とが 1 つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい。第 1 ポリペプチドと第 3 ポリペプチドとがヒンジ領域において 1 つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい。

【0184】

例示的なヘテロ二量体型構築物であって、第 1 ポリペプチド、第 2 ポリペプチド、第 3 ポリペプチド及び第 4 ポリペプチドを含み、第 1 ポリペプチドが、ドメイン A、ドメイン B 及びヒンジ領域を含むものであり、第 2 ポリペプチドが、ドメイン E、ドメイン F 及びドメイン R を含むものであり、第 3 ポリペプチドが、ドメイン A、ドメイン B 及びヒンジ領域を含むものであり、第 4 ポリペプチドが、ドメイン E 及びドメイン F を含むものであり、第 1 ポリペプチド及び第 3 ポリペプチドが N 末端から C 末端に向かって A-B-ヒンジ領域の配向で並んでおり、第 2 ポリペプチドが、N 末端から C 末端に向かって E-F-R の配向で並んでドメイン F とドメイン R との間にリンケージを含んでいるか、または R-E-F の配向で並んでドメイン E とドメイン R との間にリンケージを含んでおり、第 4 ポリペプチドが N 末端から C 末端に向かって E-F の配向で並んでいる、当該ヘテロ二量体型構築物を提供する。第 1 ポリペプチド及び第 2 ポリペプチドのドメイン B とドメイン F とが 1 つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよく、第 3 及び第 4 ポリペプチドのドメイン B とドメイン F とが 1 つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい。第 1 ポリペプチドと第 3 ポリペプチドとがヒンジ領域において 1 つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい。

【0185】

抗体の定常領域に結合された補体調節剤を含む融合タンパク質構築物

第 1 ポリペプチド、第 2 ポリペプチド及び第 3 ポリペプチドを含み、第 1 ポリペプチドが、ドメイン R、ヒンジ領域、ドメイン C 及びドメイン D を含むものであり、第 2 ポリペプチドが、ドメイン A、ドメイン B、ヒンジ領域、ドメイン C 及びドメイン D を含むものであり、第 3 ポリペプチドが、ドメイン E 及びドメイン F を含むものであり、第 1 ポリペプチドが N 末端から C 末端に向かって R-ヒンジ領域-C-D の配向で並んでドメイン R とヒンジ領域との間にリンケージを含んでいてもよく、第 2 ポリペプチドが N 末端から C 末端に向かって A-B-ヒンジ領域-C-D の配向で並んでおり、第 3 ポリペプチドが N 末端から C 末端に向かって E-F の配向で並んでいてもよい、図 13 に示される例示的な融合タンパク質を本明細書に提供する。第 2 ポリペプチド及び第 3 ポリペプチドのドメイン B とドメイン F とがそれぞれ 1 つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい。第 1 ポリペプチドと第 2 ポリペプチドとがヒンジ領域において 1 つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっていてもよい。いくつかの例では、融合タンパク質は補体調節剤と定常領域との間にリンケージを含んでおり、補体調節剤は、例えば 2 つの CH3 ドメ

ン、２つのＣＨ２ドメイン及びヒンジ領域を含む免疫グロブリン分子の定常領域に連結されたＣＲ１（１－１０）、ＣＲ１（１－１７）、Ｈ因子、ＭＣＰまたはＤＡＦであり得る。

【０１８６】

例示的な構築物

融合タンパク質構築物の特定の例には、補体調節剤ＣＲ１（１－１０）、ＣＲ１（１－１７）、及びＣ２抗体またはその抗原結合性断片との融合体、例えば、Ｃ２ｓｃＦｖ－ＣＲ１ １－１０、Ｃ２ｓｃＦｖ－ＣＲ１ １－１７、Ｃ２ｓｃＦｖ－Ｃｒｒｙ、Ｃ２ ＩｇＧ１重鎖－ＣＲ１ １－１０、Ｃ２ ＩｇＧ１重鎖－ＣＲ１ １－１７、Ｃ２ ＩｇＧ１重鎖（ホール）－ＣＲ１ １－１０〔ノブを含有するＦｃドメインとの対〕、Ｃ２ ＩｇＧ１重鎖（ホール）－ＣＲ１ １－１７〔ノブを含有するＦｃドメインとの対〕、Ｃ２ ＩｇＧ１重鎖（ノブ）〔ホールを含有するＦｃドメインとの対〕、Ｃ２ ＩｇＧ１ Ｆａｂ重鎖－Ｃｒｒｙ、Ｃ２ ＩｇＧ１ Ｆａｂ重鎖－ＣＲ１ １－１０、Ｃ２ ＩｇＧ１ Ｆａｂ重鎖－ＣＲ１ １－１７、ＣＲ１ １－１０－ＩｇＧ１ Ｆｃ（ホール）〔ノブを含有するＦｃドメインとの対〕、ＣＲ１ １－１７－ＩｇＧ１ Ｆｃ（ホール）〔ノブを含有するＦｃドメインとの対〕、ＣＲ１ １－１０－Ｃ２ ＩｇＧ１重鎖（ホール）〔ノブを有するＦｃドメインを含む構築物との対〕、ＣＲ１ １－１７－Ｃ２ ＩｇＧ１重鎖（ホール）〔ノブを有するＦｃドメインを含む構築物との対〕、ＣＲ１ １－１０－Ｃ２ ＩｇＧ１ Ｆａｂ重鎖、ＣＲ１ １－１７－Ｃ２ ＩｇＧ１ Ｆａｂ重鎖、ＣＲ１ １－１０－Ｃ２カップ軽鎖、ＣＲ１ １－１７－Ｃ２カップ軽鎖を含む、図３０に示される構築物；補体調節剤Ｈ因子、及び抗Ｃ３ｄ抗体（３ｄ２９）またはその抗原結合性断片との融合体、例えば、３ｄ２９カップ軽鎖、３ｄ２９ Ｆａｂ重鎖マウスＩｇＧ１、３ｄ２９ Ｆａｂ重鎖マウスＩｇＧ１－Ｃｒｒｙ、３ｄ２９ Ｆａｂ重鎖マウスＩｇＧ１－ＣＲ１ １－１０、３ｄ２９ Ｆａｂ重鎖マウスＩｇＧ１－ＣＲ１ １－１７、３ｄ２９ Ｆａｂ重鎖マウスＩｇＧ１－ｆＨ１－５、３ｄ２９重鎖マウスＩｇＧ１（ノブ）、３ｄ２９重鎖マウスＩｇＧ１（ホール）－ｆＨ１－５、３ｄ２９重鎖マウスＩｇＧ１－ｆＨ１－５を含む、図３１に示される構築物；抗Ｃ３ｄ抗体（３ｄ８ｂ）またはその抗原結合性断片との融合体、３ｄ８ｂ Ｆａｂ重鎖マウスＩｇＧ１－Ｃｒｒｙ、３ｄ８ｂ Ｆａｂ重鎖マウスＩｇＧ１－ＣＲ１ １－１０、３ｄ８ｂ Ｆａｂ重鎖マウスＩｇＧ１－ｆＨ１－５、３ｄ８ｂ重鎖マウスＩｇＧ１、３ｄ８ｂカップ軽鎖－ＣＲ１ １－１０、３ｄ８ｂカップ軽鎖－ＣＲ１ １－１７、３ｄ８ｂ重鎖マウスＩｇＧ１（ホール）と対形成した３ｄ８ｂ重鎖マウスＩｇＧ１（ノブ）、３ｄ８ｂ重鎖マウスＩｇＧ１－ＣＲ１ １－１０、３ｄ８ｂ重鎖マウスＩｇＧ１－ＣＲ１ １－１７、３ｄ８ｂ重鎖マウスＩｇＧ１（ノブ）と対形成した３ｄ８ｂ重鎖マウスＩｇＧ１（ホール）－ｆＨ１－５、３ｄ８ｂ重鎖マウスＩｇＧ１－ｆＨ１－５、ＣＲ１ １－１０－３ｄ８ｂ重鎖マウスＩｇＧ１、ＣＲ１ １－１０－３ｄ８ｂカップ軽鎖、ＣＲ１ １－１７－３ｄ８ｂカップ軽鎖、３ｄ２９重鎖マウスＩｇＧ１－ＣＲ１ １－１０、３ｄ２９重鎖マウスＩｇＧ１－ＣＲ１ １－１０＋Ｈｉｓタグ、３ｄ２９重鎖マウスＩｇＧ１（ノブ）－ＣＲ１ １－１０＋Ｈｉｓタグ、３ｄ２９重鎖マウスＩｇＧ１（ホール）、３ｄ２９重鎖マウスＩｇＧ１－ＣＲ１ １－１７、３ｄ２９重鎖マウスＩｇＧ１－ＣＲ１ １－１７＋Ｈｉｓタグ、３ｄ２９重鎖マウスＩｇＧ１（ノブ）－ＣＲ１ １－１７＋Ｈｉｓタグ、３ｄ２９重鎖マウスＩｇＧ１（ホール）、ｆＨ１－５－３ｄ８ｂ重鎖マウスＩｇＧ１、３ｄ８ｂカップ軽鎖－ｆＨ１－５、及びｆＨ１－５－３ｄ８ｂカップ軽鎖、ＣＲ１ １－１０－マウスＩｇＧ１ Ｆｃ（ノブ）、３ｄ８ｂ重鎖マウスＩｇＧ１（ホール）、３ｄ８ｂカップ軽鎖（マウス）、ｆＨ１－５－マウスＩｇＧ１ Ｆｃ（ノブ）、３ｄ８ｂ Ｆａｂ重鎖マウスＩｇＧ１－ＣＲ１ １－１７、３ｄ８ｂ重鎖マウスＩｇＧ１（ホール）－ＣＲ１ １－１７、３ｄ８ｂ重鎖マウスＩｇＧ１（ノブ）、３ｄ８ｂ重鎖マウスＩｇＧ１－ＣＲ１ １－１７、３ｄ８ｂ重鎖マウスＩｇＧ１、３ｄ８ｂカップ軽鎖－ＣＲ１ １－１７、ＣＲ１ １－１７－３ｄ８ｂ重鎖マウスＩｇＧ１、ＣＲ１ １－１７－３ｄ８ｂカップ軽鎖を含む、図３２に示される構築物が含まれ得るが、これらに限定されない。例示的な構築物のアミノ酸配列は配列番号１０３～１４９に示されており、図３０～３５はその例示的な図を示す。

10

20

30

40

50

【0187】

表1は、抗C3d抗体またはその抗原結合性断片を含む例示的な構築物；ならびに抗C3d抗体またはその抗原結合性断片及び補体調節剤またはその生理活性断片を含む融合タンパク質構築物の一覧を示す。抗C3d抗体に結合体化された補体調節剤ポリペプチドまたはその生理活性断片（例えば、例示的な抗C3d抗体の重鎖のC末端またはN末端に結合体化された1つ以上の補体調節剤；例示的な抗C3d抗体の軽鎖のC末端またはN末端に結合体化された1つ以上の補体調節剤；抗C3d抗体のヒンジ領域に結合体化された1つ以上の補体調節剤）の配列を含めて、抗体の重鎖及び軽鎖の配列が示されている。抗C3d抗体を含む融合タンパク質構築物は、ある場合には2本の重鎖及び2本の軽鎖を含む抗C3d抗体を含み、ある場合には抗C3d Fab断片を含み、ある場合には抗C3d s c F vを含む。ある場合には、構築物は、2分子の第1ポリペプチド（表中HC1またはHC1＋補体調節剤、及びHC2またはHC2＋補体調節剤として特定される、2本の重鎖）、及び2分子の第2ポリペプチド（表中でLC1またはLC1＋補体調節剤、及びLC2またはLC2＋補体調節剤として特定される、2本の軽鎖）を含む。

【0188】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1 : 例示的なタンパク質構築物

	第 1 ポリペプチド (重鎖配列 1 (HC 1)) / (HC 1 + 補 体調節剤)	第 2 ポリペプチド (軽鎖配列 (LC 1)) / (LC 1 + 補 体調節剤)	第 1 ポリペプチド (重鎖配列 (HC 2)) / (HC 2 + 補 体調節剤)	第 2 ポリペプチド (軽鎖配列 (LC 2)) / LC 2 + 補 体調節剤
例示的な融合 構築物の番号				
例示的な融合 構築物 3 5	配列番号 6 0	配列番号 5 9		
例示的な融合 構築物 3 6	配列番号 6 1	配列番号 5 9		
例示的な融合 構築物 3 7	配列番号 7 2 に結合体化さ れた配列番号 5 8	配列番号 5 9		
例示的な融合 構築物 3 8	配列番号 6 5	配列番号 5 9	配列番号 6 4	配列番号 5 9
例示的な融合 構築物 3 9	配列番号 6 5	配列番号 5 9	配列番号 6 5	配列番号 5 9
例示的な融合 構築物 4 0	配列番号 7 2 に結合体化さ れた配列番号 2 4 3	配列番号 5 9	配列番号 6 4	配列番号 5 9
例示的な融合 構築物 4 1	配列番号 7 2 に結合体化さ れた配列番号 6 4	配列番号 5 9	配列番号 7 2 に結合体化さ れた配列番号 6 4	配列番号 5 9
例示的な融合 構築物 4 2	配列番号 6 7	配列番号 6 8		
例示的な融合 構築物 4 3	配列番号 7 0	配列番号 6 8		
例示的な融合 構築物 4 4	配列番号 7 1	配列番号 6 8		
例示的な融合 構築物 4 5	配列番号 7 5	配列番号 6 8	配列番号 7 4	配列番号 6 8
例示的な融合 構築物 4 6	配列番号 7 6	配列番号 6 8	配列番号 7 6	配列番号 6 8

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

例示的な融合 構築物 4 7	配列番号 8 2	配列番号 6 8	配列番号 7 4	配列番号 6 8
例示的な融合 構築物 4 8	配列番号 7 1	配列番号 6 8	配列番号 7 1	配列番号 6 8
例示的な融合 構築物 5 0	配列番号 7 8	配列番号 6 8	配列番号 7 8	配列番号 6 8
例示的な融合 構築物 5 1	配列番号 7 3	配列番号 7 9	配列番号 7 3	配列番号 7 9
例示的な融合 構築物 5 2	配列番号 7 3	配列番号 7 7	配列番号 7 3	配列番号 7 7
例示的な融合 構築物 5 9	配列番号 8 5	配列番号 6 8	配列番号 8 5	配列番号 6 8
例示的な融合 構築物 6 0	配列番号 7 3	配列番号 8 4	配列番号 7 3	配列番号 8 4
例示的な融合 構築物 6 1	配列番号 7 3	配列番号 8 6	配列番号 7 3	配列番号 8 6
例示的な融合 構築物 6 2	配列番号 1 3 2	配列番号 6 8		
例示的な融合 構築物 6 3	配列番号 1 3 3	配列番号 6 8		
例示的な融合 構築物 6 4	配列番号 1 3 4	配列番号 6 8	配列番号 1 3 4	配列番号 6 8
例示的な融合 構築物 6 5	配列番号 7 3	配列番号 1 3 5	配列番号 7 3	配列番号 1 3 5
例示的な融合 構築物 6 8	配列番号 8 0	配列番号 6 8	配列番号 8 1	配列番号 6 8
例示的な融合 構築物 6 9	配列番号 8 7	配列番号 6 8	配列番号 8 8	配列番号 6 8
例示的な融合 構築物 9 4	配列番号 1 3 8 (リンカ ー) を介して 配列番号 4 2 に結合体化さ れた配列番号 2 8 2	配列番号 2 7 9	配列番号 1 3 8 (リンカ ー) を介して 配列番号 4 2 に結合体化さ れた配列番号 2 8 2	配列番号 2 7 9

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

例示的な融合 構築物 9 5	配列番号 2 8 2	配列番号 1 3 8 (リンカ ー) を介して 配列番号 4 1 に結合体化さ れた配列番号 2 7 9	配列番号 2 8 2	配列番号 1 3 8 (リンカ ー) を介して 配列番号 4 1 に結合体化さ れた配列番号 2 7 9
例示的な融合 構築物 9 6	配列番号 1 3 8 (リンカ ー) を介して 配列番号 4 1 に結合体化さ れた配列番号 2 8 2	配列番号 2 7 9	配列番号 1 3 8 (リンカ ー) を介して 配列番号 4 1 に結合体化さ れた配列番号 2 8 2	配列番号 2 7 9
例示的な融合 構築物 9 7	配列番号 1 3 8 (リンカ ー) を介して 配列番号 7 2 に結合体化さ れた配列番号 2 8 2	配列番号 2 7 9	配列番号 1 3 8 (リンカ ー) を介して 配列番号 7 2 に結合体化さ れた配列番号 2 8 2	配列番号 2 7 9
例示的な融合 構築物 9 9	配列番号 1 3 8 (リンカ ー) を介して 配列番号 4 1 に結合体化さ れた配列番号 2 8 4	配列番号 2 7 9	配列番号 1 3 8 (リンカ ー) を介して 配列番号 4 1 に結合体化さ れた配列番号 2 8 4	配列番号 2 7 9
例示的な融合 構築物 1 0 0	配列番号 1 3 8 (リンカ ー) を介して 配列番号 4 2 に結合体化さ れた配列番号 2 8 4	配列番号 2 7 9	配列番号 1 3 8 (リンカ ー) を介して 配列番号 4 2 に結合体化さ れた配列番号 2 8 4	配列番号 2 7 9

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

例示的な融合 構築物 1 0 4	配列番号 1 3 8 (リンカ ー) を介して 配列番号 7 2 に結合体化さ れた配列番号 2 8 4	配列番号 2 7 9	配列番号 2 8 4	配列番号 2 7 9
例示的な融合 構築物 1 0 6	配列番号 1 3 8 (リンカ ー) を介して 配列番号 4 1 に結合体化さ れた配列番号 2 8 4	配列番号 1 3 8 (リンカ ー) を介して 配列番号 4 1 に結合体化さ れた配列番号 2 7 9	配列番号 1 3 8 (リンカ ー) を介して 配列番号 7 2 に結合体化さ れた配列番号 2 8 4	配列番号 1 3 8 (リンカ ー) を介して 配列番号 4 1 に結合体化さ れた配列番号 2 7 9
例示的な融合 構築物 1 0 7	配列番号 1 3 8 (リンカ ー) を介して 配列番号 4 2 に結合体化さ れた配列番号 2 8 4	配列番号 1 3 8 (リンカ ー) を介して 配列番号 4 2 に結合体化さ れた配列番号 2 7 9	配列番号 1 3 8 (リンカ ー) を介して 配列番号 4 2 に結合体化さ れた配列番号 2 8 4	配列番号 1 3 8 (リンカ ー) を介して 配列番号 4 2 に結合体化さ れた配列番号 2 7 9
例示的な融合 構築物 1 1 6	配列番号 6 9	配列番号 6 8	配列番号 6 9	配列番号 6 8
例示的な融合 構築物 1 1 8	配列番号 1 3 8 (リンカ ー) を介して 配列番号 2 9 1 に結合体化 された配列番 号 7 3	配列番号 6 8	配列番号 1 3 8 (リンカ ー) を介して 配列番号 2 9 1 に結合体化 された配列番 号 7 3	配列番号 6 8
例示的な融合 構築物 1 2 9	配列番号 1 3 8 (リンカ ー) を介して 配列番号 4 2 に結合体化さ れた配列番号 2 8 6	配列番号 2 7 9	配列番号 1 3 8 (リンカ ー) を介して 配列番号 4 2 に結合体化さ れた配列番号 2 8 6	配列番号 2 7 9

10

20

30

40

50

【表 1－5】

例示的な融合 構築物 1 3 3	配列番号 1 3 8（リンカ ー）を介して 配列番号 4 1 に結合体化さ れた配列番号 2 8 6	配列番号 2 7 9	配列番号 1 3 8（リンカ ー）を介して 配列番号 4 1 に結合体化さ れた配列番号 2 8 6	配列番号 2 7 9
例示的な融合 構築物 1 3 5	配列番号 1 3 8（リンカ ー）を介して 配列番号 7 2 に結合体化さ れた配列番号 2 8 6	配列番号 2 7 9	配列番号 1 3 8（リンカ ー）を介して 配列番号 7 2 に結合体化さ れた配列番号 2 8 6	配列番号 2 7 9
例示的な融合 構築物 1 3 8	配列番号 1 6 4（リンカ ー）を介して 配列番号 4 1 に結合体化さ れた配列番号 2 8 2	配列番号 2 7 9	配列番号 1 6 4（リンカ ー）を介して 配列番号 4 1 に結合体化さ れた配列番号 2 8 2	配列番号 2 7 9
例示的な融合 構築物 1 3 9	配列番号 2 4 1（リンカ ー）を介して 配列番号 4 1 に結合体化さ れた配列番号 2 8 2	配列番号 2 7 9	配列番号 2 4 1（リンカ ー）を介して 配列番号 4 1 に結合体化さ れた配列番号 2 8 2	配列番号 2 7 9
例示的な融合 構築物 1 4 0	配列番号 1 6 4（リンカ ー）を介して 配列番号 4 2 に結合体化さ れた配列番号 2 8 2	配列番号 2 7 9	配列番号 1 6 4（リンカ ー）を介して 配列番号 4 2 に結合体化さ れた配列番号 2 8 2	配列番号 2 7 9

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

例示的な融合 構築物 1 4 1	配列番号 2 4 1 (リンカ ー) を介して 配列番号 4 2 に結合体化さ れた配列番号 2 8 2	配列番号 2 7 9	配列番号 2 4 1 (リンカ ー) を介して 配列番号 4 2 に結合体化さ れた配列番号 2 8 2	配列番号 2 7 9
例示的な融合 構築物 1 4 2	配列番号 1 6 4 (リンカ ー) を介して 配列番号 7 2 に結合体化さ れた配列番号 2 8 2	配列番号 2 7 9	配列番号 1 6 4 (リンカ ー) を介して 配列番号 7 2 に結合体化さ れた配列番号 2 8 2	配列番号 2 7 9
例示的な融合 構築物 1 4 3	配列番号 2 4 1 (リンカ ー) を介して 配列番号 7 2 に結合体化さ れた配列番号 2 8 2	配列番号 2 7 9	配列番号 2 4 1 (リンカ ー) を介して 配列番号 7 2 に結合体化さ れた配列番号 2 8 2	配列番号 2 7 9
例示的な融合 構築物 1 4 6	配列番号 1 3 8 (リンカ ー) を介して 配列番号 7 2 に結合体化さ れた配列番号 2 8 5	配列番号 2 7 9	配列番号 1 3 8 (リンカ ー) を介して 配列番号 7 2 に結合体化さ れた配列番号 2 8 5	配列番号 2 7 9

10

20

30

【0 1 8 9】

融合タンパク質構築物中の可変ドメイン及び C D R 配列

本明細書に記載の融合タンパク質構築物のいずれかにおいて、第 1 ポリペプチドは、(i) 配列番号 1 1、1 2 及び 1 3 のアミノ酸配列を有する 3 つの重鎖 C D R、または (i i) 配列番号 1 1、1 2 もしくは 1 3 の 1 つ以上の中に 1 つ、2 つもしくは 3 つの保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を有する 3 つの重鎖 C D R を含み得；第 2 ポリペプチドは、(i) 配列番号 1 4、1 5 及び 1 6 のアミノ酸配列を有する 3 つの軽鎖 C D R、または (i i) 配列番号 1 4、1 5 もしくは 1 6 の 1 つ以上の中に 1 つ、2 つもしくは 3 つの保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を有する 3 つの軽鎖 C D R を含み得る。いくつかの実施形態では、C D R の 1 つ以上の中に単一の保存的アミノ酸置換が存在する。他の実施形態では、C D R の中に 1 つ、2 つ、3 つまたは 4 つの付加的なヒスチジン置換が存在する。

40

【0 1 9 0】

いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、重鎖 C D R 1 の中に単一の保存的アミノ酸置換を有して配列番号 1 1、1 2 及び 1 3 の 3 つの重鎖 C D R を含む第 1 ポリペプチド、ならびに配列番号 1 4、1 5 及び 1 6 の 3 つの軽鎖 C D R を含む第 2 ポリペプチドを有する。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、重鎖 C D R 2 の中に単一の保存的アミノ酸置換を有して配列番号 1 1、1 2 及び 1 3 の 3 つの重鎖 C D R を含む第 1 ポリペプチド、ならびに配列番号 1 4、1 5 及び 1 6 の 3 つの軽鎖 C D R を含む第 2

50

ポリペプチドを有する。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、重鎖 C D R 3 の中に単一の保存的アミノ酸置換を有して配列番号 1 1、1 2 及び 1 3 の 3 つの重鎖 C D R を含む第 1 ポリペプチド、ならびに配列番号 1 4、1 5 及び 1 6 の 3 つの軽鎖 C D R を含む第 2 ポリペプチドを有する。

【0191】

本明細書に記載の融合タンパク質構築物のいずれかにおいて、第 1 ポリペプチドは、(i) 配列番号 1 7、1 8 及び 1 9 のアミノ酸配列を有する 3 つの重鎖 C D R、または (i i) 配列番号 1 7、1 8 もしくは 1 9 の 1 つ以上の中に 1 つ、2 つもしくは 3 つの保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を有する 3 つの重鎖 C D R を含み得；第 2 ポリペプチドは、(i) 配列番号 2 0、2 1 及び 2 2 のアミノ酸配列を有する 3 つの軽鎖 C D R、または (i i) 配列番号 2 0、2 1 もしくは 2 2 の 1 つ以上の中に 1 つ、2 つもしくは 3 つの保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を有する 3 つの軽鎖 C D R を含み得る。いくつかの実施形態では、C D R の 1 つ以上の中に単一の保存的アミノ酸置換が存在する。他の実施形態では、C D R の中に 1 つ、2 つ、3 つまたは 4 つの付加的なヒスチジン置換が存在する。

10

【0192】

いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、重鎖 C D R 1 の中に単一の保存的アミノ酸置換を有して配列番号 1 7、1 8 及び 1 9 の 3 つの重鎖 C D R を含む第 1 ポリペプチド、ならびに配列番号 2 0、2 1 及び 2 2 の 3 つの軽鎖 C D R を含む第 2 ポリペプチドを有する。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、重鎖 C D R 2 の中に単一の保存的アミノ酸置換を有して配列番号 1 7、1 8 及び 1 9 の 3 つの重鎖 C D R を含む第 1 ポリペプチド、ならびに配列番号 2 0、2 1 及び 2 2 の 3 つの軽鎖 C D R を含む第 2 ポリペプチドを有する。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、重鎖 C D R 3 の中に単一の保存的アミノ酸置換を有して配列番号 1 7、1 8 及び 1 9 の 3 つの重鎖 C D R を含む第 1 ポリペプチド、ならびに配列番号 2 0、2 1 及び 2 2 の 3 つの軽鎖 C D R を含む第 2 ポリペプチドを有する。

20

【0193】

本明細書に記載の融合タンパク質構築物のいずれかにおいて、第 1 ポリペプチドは、(i) 配列番号 2 3、2 4 及び 2 5 のアミノ酸配列を有する 3 つの重鎖 C D R、または (i i) 配列番号 2 3、2 4 及び 2 5 のうちの 1 つ以上の中に 1 つ、2 つもしくは 3 つの保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を有する 3 つの重鎖 C D R を含み得；第 2 ポリペプチドは、(i) 配列番号 2 6、2 7 及び 2 8 のアミノ酸配列を有する 3 つの軽鎖 C D R、または (i i) 配列番号 2 6、2 7 及び 2 8 のうちの 1 つ以上の中に 1 つ、2 つもしくは 3 つの保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を有する 3 つの軽鎖 C D R を含み得る。いくつかの実施形態では、C D R の 1 つ以上の中に単一の保存的アミノ酸置換が存在する。他の実施形態では、C D R の中に 1 つ、2 つ、3 つまたは 4 つの付加的なヒスチジン置換が存在する。

30

【0194】

いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、重鎖 C D R 1 の中に単一の保存的アミノ酸置換を有して配列番号 2 3、2 4 及び 2 5 の 3 つの重鎖 C D R を含む第 1 ポリペプチド、ならびに配列番号 2 6、2 7 及び 2 8 の 3 つの軽鎖 C D R を含む第 2 ポリペプチドを有する。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、重鎖 C D R 2 の中に単一の保存的アミノ酸置換を有して配列番号 2 3、2 4 及び 2 5 の 3 つの重鎖 C D R を含む第 1 ポリペプチド、ならびに配列番号 2 6、2 7 及び 2 8 の 3 つの軽鎖 C D R を含む第 2 ポリペプチドを有する。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、重鎖 C D R 3 の中に単一の保存的アミノ酸置換を有して配列番号 2 3、2 4 及び 2 5 の 3 つの重鎖 C D R を含む第 1 ポリペプチド、ならびに配列番号 2 6、2 7 及び 2 8 の 3 つの軽鎖 C D R を含む第 2 ポリペプチドを有する。

40

【0195】

本明細書に記載の融合タンパク質構築物のいずれかにおいて、第 1 ポリペプチドは、(

50

i) 配列番号 29、30 及び 31 のアミノ酸配列を有する 3 つの重鎖 CDR、または (i i) 配列番号 29、30 及び 31 のうちの 1 つ以上の中に 1 つ、2 つもしくは 3 つの保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を有する 3 つの重鎖 CDR を含み得；第 2 ポリペプチドは、(i) 配列番号 32、33 及び 34 のアミノ酸配列を有する 3 つの軽鎖 CDR、または (i i) 配列番号 32、33 及び 34 のうちの 1 つ以上の中に 1 つ、2 つもしくは 3 つの保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を有する 3 つの軽鎖 CDR を含み得る。いくつかの実施形態では、CDR の 1 つ以上の中に単一の保存的アミノ酸置換が存在する。他の実施形態では、CDR の中に 1 つ、2 つ、3 つまたは 4 つの付加的なヒスチジン置換が存在する。

【0196】

いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、重鎖 CDR 1 の中に単一の保存的アミノ酸置換を有して配列番号 29、30 及び 31 の 3 つの重鎖 CDR を含む第 1 ポリペプチド、ならびに配列番号 32、33 及び 34 の 3 つの軽鎖 CDR を含む第 2 ポリペプチドを有する。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、重鎖 CDR 2 の中に単一の保存的アミノ酸置換を有して配列番号 29、30 及び 31 の 3 つの重鎖 CDR を含む第 1 ポリペプチド、ならびに配列番号 32、33 及び 34 の 3 つの軽鎖 CDR を含む第 2 ポリペプチドを有する。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、重鎖 CDR 3 の中に単一の保存的アミノ酸置換を有して配列番号 29、30 及び 31 の 3 つの重鎖 CDR を含む第 1 ポリペプチド、ならびに配列番号 32、33 及び 34 の 3 つの軽鎖 CDR を含む第 2 ポリペプチドを有する。

【0197】

本明細書に記載の融合タンパク質構築物のいずれかにおいて、第 1 ポリペプチドは、(i) 配列番号 29、259 及び 31 のアミノ酸配列を有する 3 つの重鎖 CDR、または (i i) 配列番号 29、259 及び 31 のうちの 1 つ以上の中に 1 つ、2 つもしくは 3 つの保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を有する 3 つの重鎖 CDR を含み得；第 2 ポリペプチドは、(i) 配列番号 32、33 及び 34 のアミノ酸配列を有する 3 つの軽鎖 CDR、または (i i) 配列番号 32、33 及び 34 のうちの 1 つ以上の中に 1 つ、2 つもしくは 3 つの保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を有する 3 つの軽鎖 CDR を含み得る。いくつかの実施形態では、CDR の 1 つ以上の中に単一の保存的アミノ酸置換が存在する。他の実施形態では、CDR の中に 1 つ、2 つ、3 つまたは 4 つの付加的なヒスチジン置換が存在する。

【0198】

いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、重鎖 CDR 1 の中に単一の保存的アミノ酸置換を有して配列番号 29、259 及び 31 の 3 つの重鎖 CDR を含む第 1 ポリペプチド、ならびに配列番号 32、33 及び 34 の 3 つの軽鎖 CDR を含む第 2 ポリペプチドを有する。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、重鎖 CDR 2 の中に単一の保存的アミノ酸置換を有して配列番号 29、259 及び 31 の 3 つの重鎖 CDR を含む第 1 ポリペプチド、ならびに配列番号 32、33 及び 34 の 3 つの軽鎖 CDR を含む第 2 ポリペプチドを有する。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、重鎖 CDR 3 の中に単一の保存的アミノ酸置換を有して配列番号 29、259 及び 31 の 3 つの重鎖 CDR を含む第 1 ポリペプチド、ならびに配列番号 32、33 及び 34 の 3 つの軽鎖 CDR を含む第 2 ポリペプチドを有する。

【0199】

本明細書に記載の融合タンパク質構築物のいずれかにおいて、第 1 ポリペプチドは、(i) 配列番号 29、260 及び 31 のアミノ酸配列を有する 3 つの重鎖 CDR、または (i i) 配列番号 29、260 及び 31 のうちの 1 つ以上の中に 1 つ、2 つもしくは 3 つの保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を有する 3 つの重鎖 CDR を含み得；第 2 ポリペプチドは、(i) 配列番号 32、33 及び 34 のアミノ酸配列を有する 3 つの軽鎖 CDR、または (i i) 配列番号 32、33 及び 34 のうちの 1 つ以上の中に 1 つ、2 つもしくは 3 つの保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミ

ノ酸配列を有する3つの軽鎖CDRを含み得る。いくつかの実施形態では、CDRの1つ以上の中に単一の保存的アミノ酸置換が存在する。他の実施形態では、CDRの中に1つ、2つ、3つまたは4つの付加的なヒスチジン置換が存在する。

【0200】

いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、重鎖CDR1の中に単一の保存的アミノ酸置換を有して配列番号29、260及び31の3つの重鎖CDRを含む第1ポリペプチド、ならびに配列番号32、33及び34の3つの軽鎖CDRを含む第2ポリペプチドを有する。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、重鎖CDR2の中に単一の保存的アミノ酸置換を有して配列番号29、260及び31の3つの重鎖CDRを含む第1ポリペプチド、ならびに配列番号32、33及び34の3つの軽鎖CDRを含む第2ポリペプチドを有する。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、重鎖CDR3の中に単一の保存的アミノ酸置換を有して配列番号29、260及び31の3つの重鎖CDRを含む第1ポリペプチド、ならびに配列番号32、33及び34の3つの軽鎖CDRを含む第2ポリペプチドを有する。

10

【0201】

本明細書に記載の融合タンパク質構築物のいずれかにおいて、第1ポリペプチドは、(i) 配列番号35、36及び37のアミノ酸配列を有する3つの重鎖CDR、または(ii) 配列番号35、36及び37のうちの1つ以上の中に1つ、2つもしくは3つの保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を有する3つの重鎖CDRを含み得；第2ポリペプチドは、(i) 配列番号38、39及び40のアミノ酸配列を有する3つの軽鎖CDR、または(ii) 配列番号38、39及び40のうちの1つ以上の中に1つ、2つもしくは3つの保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を有する3つの軽鎖CDRを含み得る。いくつかの実施形態では、CDRの1つ以上の中に単一の保存的アミノ酸置換が存在する。他の実施形態では、CDRの中に1つ、2つ、3つまたは4つの付加的なヒスチジン置換が存在する。

20

【0202】

いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、重鎖CDR1の中に単一の保存的アミノ酸置換を有して配列番号35、36及び37の3つの重鎖CDRを含む第1ポリペプチド、ならびに配列番号38、39及び40の3つの軽鎖CDRを含む第2ポリペプチドを有する。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、重鎖CDR2の中に単一の保存的アミノ酸置換を有して配列番号35、36及び37の3つの重鎖CDRを含む第1ポリペプチド、ならびに配列番号38、39及び40の3つの軽鎖CDRを含む第2ポリペプチドを有する。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、重鎖CDR3の中に単一の保存的アミノ酸置換を有して配列番号35、36及び37の3つの重鎖CDRを含む第1ポリペプチド、ならびに配列番号38、39及び40の3つの軽鎖CDRを含む第2ポリペプチドを有する。

30

【0203】

本明細書に記載の融合タンパク質構築物のいずれかにおいて、第1ポリペプチドは、(i) 配列番号147、148及び149のアミノ酸配列を有する3つの重鎖CDR、または(ii) 配列番号150、151及び152のうちの1つ以上の中に1つ、2つもしくは3つの保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を有する3つの重鎖CDRを含み得；第2ポリペプチドは、(i) 配列番号147、148及び149のアミノ酸配列を有する3つの軽鎖CDR、または(ii) 配列番号150、151及び152のうちの1つ以上の中に1つ、2つもしくは3つの保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を有する3つの軽鎖CDRを含み得る。いくつかの実施形態では、CDRの1つ以上の中に単一の保存的アミノ酸置換が存在する。他の実施形態では、CDRの中に1つ、2つ、3つまたは4つの付加的なヒスチジン置換が存在する。

40

【0204】

いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、重鎖CDR1の中に単一の保存的アミノ酸置換を有して配列番号147、148及び149の3つの重鎖CDRを含む第1

50

ポリペプチド、ならびに配列番号150、151及び152の3つの軽鎖CDRを含む第2ポリペプチドを有する。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、重鎖CDR2の中に単一の保存的アミノ酸置換を有して配列番号147、148及び149の3つの重鎖CDRを含む第1ポリペプチド、ならびに配列番号150、151及び152の3つの軽鎖CDRを含む第2ポリペプチドを有する。いくつかの実施形態では、融合タンパク質構築物は、重鎖CDR3の中に単一の保存的アミノ酸置換を有して配列番号147、148及び149の3つの重鎖CDRを含む第1ポリペプチド、ならびに配列番号150、151及び152の3つの軽鎖CDRを含む第2ポリペプチドを有する。

【0205】

本明細書に記載の融合タンパク質構築物のいずれかにおいて、第1ポリペプチドは、(i) 配列番号188、199及び190のアミノ酸配列を有する3つの重鎖CDR、または(ii) 配列番号188、199及び190のうちの1つ以上の中に1つ、2つもしくは3つの保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を有する3つの重鎖CDRを含み得；第2ポリペプチドは、(i) 配列番号191、192及び193のアミノ酸配列を有する3つの軽鎖CDR、または(ii) 配列番号191、192及び193のうちの1つ以上の中に1つ、2つもしくは3つの保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を有する3つの軽鎖CDRを含み得る。いくつかの実施形態では、CDRの1つ以上の中に単一の保存的アミノ酸置換が存在する。他の実施形態では、CDRの中に1つ、2つ、3つまたは4つの付加的なヒスチジン置換（ヒスチジンによる本来の残基の置換）が存在する。

【0206】

本明細書に記載の融合タンパク質構築物のいずれかにおいて、第1ポリペプチドは、(i) 配列番号196、197及び198のアミノ酸配列を有する3つの重鎖CDR、または(ii) 配列番号196、197及び198のうちの1つ以上の中に1つ、2つもしくは3つの保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を有する3つの重鎖CDRを含み得；第2ポリペプチドは、(i) 配列番号199、200及び201のアミノ酸配列を有する3つの軽鎖CDR、または(ii) 配列番号199、200及び201のうちの1つ以上の中に1つ、2つもしくは3つの保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を有する3つの軽鎖CDRを含み得る。いくつかの実施形態では、CDRの1つ以上の中に単一の保存的アミノ酸置換が存在する。他の実施形態では、CDRの中に1つ、2つ、3つまたは4つの付加的なヒスチジン置換が存在する。

【0207】

本明細書に記載の融合タンパク質構築物のいずれかにおいて、第1ポリペプチドは、(i) 配列番号204もしくは343、205及び206のアミノ酸配列を有する3つの重鎖CDR、または(ii) 配列番号204もしくは343、205及び206のうちの1つ以上の中に1つ、2つもしくは3つの保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を有する3つの重鎖CDRを含み得；第2ポリペプチドは、(i) 配列番号207、208及び209のアミノ酸配列を有する3つの軽鎖CDR、または(ii) 配列番号207、208及び209のうちの1つ以上の中に1つ、2つもしくは3つの保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を有する3つの軽鎖CDRを含み得る。いくつかの実施形態では、CDRの1つ以上の中に単一の保存的アミノ酸置換が存在する。他の実施形態では、CDRの中に1つ、2つ、3つまたは4つの付加的なヒスチジン置換が存在する。

【0208】

本明細書に記載の融合タンパク質構築物のいずれかにおいて、第1ポリペプチドは、(i) 配列番号212、213及び214のアミノ酸配列を有する3つの重鎖CDR、または(ii) 配列番号212、213及び214のうちの1つ以上の中に1つ、2つもしくは3つの保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を有する3つの重鎖CDRを含み得；第2ポリペプチドは、(i) 配列番号215、216及び217のアミノ酸配列を有する3つの軽鎖CDR、または(ii) 配列番号215、216及び2

17のうちの1つ以上の中に1つ、2つもしくは3つの保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を有する3つの軽鎖CDRを含み得る。いくつかの実施形態では、CDRの1つ以上の中に単一の保存的アミノ酸置換が存在する。他の実施形態では、CDRの中に1つ、2つ、3つまたは4つの付加的なヒスチジン置換が存在する。

【0209】

本明細書に記載の融合タンパク質構築物のいずれかにおいて、第1ポリペプチドは、(i) 配列番号220、221及び222のアミノ酸配列を有する3つの重鎖CDR、または(ii) 配列番号220、221及び222のうちの1つ以上の中に1つ、2つもしくは3つの保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を有する3つの重鎖CDRを含み得；第2ポリペプチドは、(i) 配列番号223、224及び225のアミノ酸配列を有する3つの軽鎖CDR、または(ii) 配列番号223、224及び225のうちの1つ以上の中に1つ、2つもしくは3つの保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を有する3つの軽鎖CDRを含み得る。いくつかの実施形態では、CDRの1つ以上の中に単一の保存的アミノ酸置換が存在する。他の実施形態では、CDRの中に1つ、2つ、3つまたは4つの付加的なヒスチジン置換が存在する。

【0210】

本明細書に記載の融合タンパク質構築物のいずれかにおいて、第1ポリペプチドは、(i) 配列番号228、229及び230のアミノ酸配列を有する3つの重鎖CDR、または(ii) 配列番号228、229及び230のうちの1つ以上の中に1つ、2つもしくは3つの保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を有する3つの重鎖CDRを含み得；第2ポリペプチドは、(i) 配列番号231、232及び233のアミノ酸配列を有する3つの軽鎖CDR、または(ii) 配列番号231、232及び233のうちの1つ以上の中に1つ、2つもしくは3つの保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を有する3つの軽鎖CDRを含み得る。いくつかの実施形態では、CDRの1つ以上の中に単一の保存的アミノ酸置換が存在する。他の実施形態では、CDRの中に1つ、2つ、3つまたは4つの付加的なヒスチジン置換が存在する。

【0211】

本明細書に記載の融合タンパク質構築物のいずれかにおいて、第1ポリペプチドは、(i) 配列番号194、202、210、218、226、234、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、261、262、263、264、265、270、271、272、273及び274のうちの少なくとも1つのアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに(ii) 配列番号195、203、211、219、227、235、256、257、258、266、267、268、269、275、276、277及び278のうちの少なくとも1つのアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含み得、または(i) 配列番号194、202、210、218、226、234、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、261、262、263、264、265、270、271、272、273及び274のうちの少なくとも1つの中に1つ以上の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに(ii) 配列番号195、203、211、219、227、235、256、257、258、266、267、268、269、275、276、277及び278のうちの少なくとも1つの中に1つ以上の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含み得る。

【0212】

本明細書に記載の融合タンパク質構築物のいずれかにおいて、第1ポリペプチドは、(i) 配列番号246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、261、262、263、264、265、270、271、272、273及び274のうちの少なくとも1つのアミノ酸配列を含むヒト化重鎖可変領域、ならびに(ii) 配列番号256、257、258、266、267、268、269、275、276、277及び278のうちの少なくとも1つのアミノ酸配列を含むヒト化軽鎖可

10

20

30

40

50

変領域を含み得、または (i) 配列番号 246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、261、262、263、264、265、270、271、272、273 及び 274 のうちの少なくとも 1 つの中に 1 つ以上の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を含むヒト化重鎖可変領域、ならびに (ii) 配列番号 256、257、258、266、267、268、269、275、276、277 及び 278 のうちの少なくとも 1 つの中に 1 つ以上の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を含むヒト化軽鎖可変領域を含み得る。

【0213】

本明細書に記載の融合タンパク質構築物のいずれかにおいて、第 1 ポリペプチドは、(i) 配列番号 246、247、248、249、250、251、252、253、254 及び 255 のうちの少なくとも 1 つのアミノ酸配列を含むヒト化重鎖可変領域、ならびに (ii) 配列番号 256、257 及び 258 のうちの少なくとも 1 つのアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含み得、または (i) 配列番号 246、247、248、249、250、251、252、253、254 及び 255 のうちの少なくとも 1 つの中に 1 つ以上の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を含むヒト化重鎖可変領域、ならびに (ii) 配列番号 256、257 及び 258 のうちの少なくとも 1 つの中に 1 つ以上の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を含むヒト化軽鎖可変領域を含み得る。

【0214】

本明細書に記載の融合タンパク質構築物のいずれかにおいて、第 1 ポリペプチドは、(i) 配列番号 254 のアミノ酸配列を含むヒト化重鎖可変領域、及び (ii) 配列番号 258 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含み得、または (i) 配列番号 254 の中に 1 つ以上の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を含むヒト化重鎖可変領域、及び (ii) 配列番号 258 の中に 1 つ以上の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を含むヒト化軽鎖可変領域を含み得る。

【0215】

本明細書に記載の融合タンパク質構築物のいずれかにおいて、第 1 ポリペプチドは、(i) 配列番号 251 のアミノ酸配列を含むヒト化重鎖可変領域、及び (ii) 配列番号 258 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含み得、または (i) 配列番号 251 の中に 1 つ以上の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を含むヒト化重鎖可変領域、及び (ii) 配列番号 258 の中に 1 つ以上の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を含むヒト化軽鎖可変領域を含み得る。

【0216】

本明細書に記載の融合タンパク質構築物のいずれかにおいて、第 1 ポリペプチドは、(i) 配列番号 261、262、263、264 及び 265 のうちの少なくとも 1 つのアミノ酸配列を含むヒト化重鎖可変領域、ならびに (ii) 配列番号 266、267、268 及び 269 のうちの少なくとも 1 つのアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含み得、または (i) 配列番号 261、262、263、264 及び 265 のうちの少なくとも 1 つの中に 1 つ以上の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を含むヒト化重鎖可変領域、及び (ii) 配列番号 266、267、268 及び 269 のうちの少なくとも 1 つの中に 1 つ以上の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を含むヒト化軽鎖可変領域を含み得る。

【0217】

本明細書に記載の融合タンパク質構築物のいずれかにおいて、第 1 ポリペプチドは、(i) 配列番号 264 のアミノ酸配列を含むヒト化重鎖可変領域、及び (ii) 配列番号 269 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含み得、または (i) 配列番号 264 の中に 1 つ以上の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を含むヒト化重鎖可変領域、及び (ii) 配列番号 269 の中に 1 つ以上の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を含むヒト化軽鎖可変領域を含み得る。

【0218】

本明細書に記載の融合タンパク質構築物のいずれかにおいて、第1ポリペプチドは、(i) 配列番号264のアミノ酸配列を含むヒト化重鎖可変領域、及び(ii) 配列番号268のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含み得、または(i) 配列番号264の中に1つ以上の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を含むヒト化重鎖可変領域、及び(ii) 配列番号268の中に1つ以上の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を含むヒト化軽鎖可変領域を含み得る。

【0219】

本明細書に記載の融合タンパク質構築物のいずれかにおいて、第1ポリペプチドは、(i) 配列番号263のアミノ酸配列を含むヒト化重鎖可変領域、及び(ii) 配列番号269のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含み得、または(i) 配列番号263の中に1つ以上の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を含むヒト化重鎖可変領域、及び(ii) 配列番号269の中に1つ以上の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を含むヒト化軽鎖可変領域を含み得る。

10

【0220】

本明細書に記載の融合タンパク質構築物のいずれかにおいて、第1ポリペプチドは、(i) 配列番号280、281、282、237、283、284、285及び286のうちの少なくとも1つのアミノ酸配列を含むヒト化重鎖配列、ならびに(ii) 配列番号279のアミノ酸配列を含む軽鎖配列を含み得、または(i) 配列番号280、281、282、237、283、284、285及び286のうちの少なくとも1つの中に1つ以上の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を含むヒト化重鎖配列、及び(ii) 配列番号279の中に1つ以上の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を含むヒト化軽鎖配列を含み得る。

20

【0221】

本明細書に記載の融合タンパク質構築物は、いくつかの実施形態では、配列番号280、281、282、283、284、285及び286のうちの少なくとも1つのアミノ酸配列を含むヒト化重鎖配列、または配列番号280、281、282、237、283、284、285及び286のうちの少なくとも1つの中に1つ以上の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を含むヒト化重鎖配列を含む。本明細書に記載の融合タンパク質構築物は、いくつかの実施形態では、配列番号279のアミノ酸配列を含むヒト化軽鎖配列、または配列番号279の中に1つ以上の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を含むヒト化軽鎖配列を含む。

30

【0222】

本明細書に記載の融合タンパク質構築物のいずれかにおいて、第1ポリペプチドは、(i) 配列番号73、288、244、290及び342のうちの少なくとも1つのアミノ酸配列を含むマウス重鎖配列、ならびに(ii) 配列番号68、287、59及び289のうちの少なくとも1つのアミノ酸配列を含むマウス軽鎖配列を含み得、または(i) 配列番号73、288、244、290及び342のうちの少なくとも1つの中に1つ以上の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を含むマウス重鎖配列、ならびに(ii) 配列番号68、287、59及び289のうちの少なくとも1つの中に1つ以上の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を含むマウス軽鎖配列を含み得る。

40

【0223】

本明細書に記載の融合タンパク質構築物は、いくつかの実施形態では、配列番号73、288、244、290及び342のうちの少なくとも1つのアミノ酸配列を含むマウス重鎖配列、または配列番号73、288、244、290及び342のうちの少なくとも1つの中に1つ以上の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を含むマウス重鎖配列を含む。本明細書に記載の融合タンパク質構築物は、いくつかの実施形態では、配列番号68、287、59及び289のうちの少なくとも1つのアミノ酸配列を含むマウス軽鎖配列、または配列番号68、287、59及び289のうちの少なくとも1つの中に1つ以上の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配

50

列を含むマウス軽鎖配列を含む。

【0224】

保存的アミノ酸置換は、所与のアミノ酸を生化学的特性（例えば、電荷、疎水性、大きさ）が類似している異なるアミノ酸に変化させる置換である。例えば、以下の部類の中のアミノ酸のいずれか1つは保存的アミノ酸置換とみなされる：極性（親水性）中性アミノ酸：セリン（Ser）、スレオニン（Thr）、システイン（Cys）、ヒスチジン（His）、アスパラギン（Asn）、グルタミン（Gln）及びチロシン（Tyr）；極性で負に帯電したアミノ酸：アスパラギン酸（Asp）、グルタミン酸（Glu）；極性で正に帯電したアミノ酸：ヒスチジン（His）、リジン（Lys）、アルギニン（Arg）；疎水性アミノ酸：グリシン（Gly）、アラニン（Ala）、バリン（Val）、ロイシン（Leu）、イソロイシン（Ile）、プロリン（Pro）、フェニルアラニン（Phe）、メチオニン（Met）及びトリプトファン（Trp）；脂肪族側鎖を有する疎水性アミノ酸：アラニン（Ala）、バリン（Val）、ロイシン（Leu）、イソロイシン（Ile）；芳香族側鎖を有する疎水性アミノ酸：フェニルアラニン（Phe）、トリプトファン（Trp）；大きさが小さいアミノ酸：アラニン（Ala）、システイン（Cys）、グリシン（Gly）、プロリン（Pro）、セリン（Ser）及びスレオニン（Thr）。

10

【0225】

標的指向性部分と補体調節剤との結合体化

標的指向性部分と補体調節剤との間のリンケージは、（1）2つのタンパク質配列の直接的な融合による結合体化、または（2）介在するリンカー／リンカー配列／スペーサー／テザー形成配列による融合を含み得る。本明細書中で使用する場合、「リンカー」、「リンカー配列」、「スペーサー」または「テザー形成配列」という用語は、2つの分子を連結し、多くの場合2つの分子を好ましい配置にする役割を果たす、分子または分子群（例えばモノマーまたはポリマー）を意味し得る。分子同士を共有結合で繋ぎ合わせるために複数の方策が用いられ得る。これらとしては、タンパク質またはタンパク質ドメインのN末端とC末端との間のポリペプチドリンケージ、ジスルフィド結合を介したリンケージ、及び化学架橋試薬を介したリンケージが挙げられるが、これらに限定されない。一態様において、リンカーは、組換え技術またはペプチド合成によって生成されたペプチド結合である。

20

30

【0226】

いくつかの例では、補体調節剤と標的指向性部分とが、リンカーペプチド、例えば標的指向性部分と補体調節剤とを直接的に繋ぎ得るリンカーペプチドを介して結合体化していてもよい。リンカーペプチドは、柔軟性をもたらすアミノ酸残基を含有し得る。したがって、リンカーペプチドは以下のアミノ酸残基を含み得る：グリシン、セリン、アラニンまたはスレオニン。リンカーペプチドは、2つの分子が所望の活性を保持するようにそれらを互いに対して正しい配座を採るような方法で繋げるのに十分な長さを有していなければならない。この目的に適する長さは、少なくとも1～約100アミノ酸残基またはそれ以上を含み得る。リンカーは長さが1～30アミノ酸であり得る。リンカーは長さが約1～20アミノ酸であり得る。リンカーペプチドは2つのタンパク質部分の間のスペーサーとして含まれ得る。リンカーペプチドは、構成タンパク質部分の適切なタンパク質折りたたみ、安定性、発現及び生物活性を促進し得る。長い柔軟なリンカーペプチドは、グリシン、セリンまたはスレオニンからなり得、複数のグリシン残基が極めて柔軟なる配座をもたらし得る。セリンまたはスレオニン残基は、ペプチドとのまたは構成融合タンパク質部分との疎水性相互作用を制限する極性表面領域をもたらす。リンカーペプチドに含ませるために選択されたアミノ酸残基は、ポリペプチドの活性にあまり干渉しない特性を呈し得る。したがって、リンカーペプチドは、ポリペプチドの活性との一貫性がないかまたは内部折りたたみを妨害するかまたは標的指向性部分もしくは補体調節剤の中のアミノ酸残基との結合もしくは他の相互作用を形成して部分とその標的との結合を深刻に妨害するであろう電荷を呈さないものであり得る。リンカーとしての役割を果たし得る配列の非限定的な

40

50

例には、長さ約2～約15アミノ酸の短いペプチドが含まれ得る。本開示においてリンカーとして使用できるペプチド配列の中でも、特に、 $n=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$ もしくは8とした $(\text{Gly-Ser})_n$ (配列番号292) ; $n=0, 1, 2, 3$ もしくは4とした $(\text{GlyGlyGlySer})_n$ (配列番号293) ; $n=0, 1, 2, 3$ もしくは4とした $(\text{GlySerSerGly})_n$ (配列番号294) が挙げられる。いくつかの融合タンパク質構築物において、リンカー配列は $(\text{GlyGlyGlyGlySerGlyGlyGlyGlySer})$ (配列番号138) である。ある場合には、グリシン-アラニンポリマー、アラニン-セリンポリマー、及び他の柔軟なリンカー、例えば、様々な長さのポリグリシンテザーによってマレイミドに繋がれた第四級アンモニウム (QA) のパネルを含む、shakerカリウムチャネルに対するテザー型遮断薬 (例えば、T. J. Morin and W. R. Kobertz Tethering Chemistry and K^+ Channels J. Biol. Chem. 283 (37) : 25105-25109 (2008) を参照されたい)、及び他の多様な柔軟なリンカーを使用することができる。グリシン-セリンポリマーを使用することができるが、これは、どちらのアミノ酸も比較的組織化されておらずそれゆえ成分間の中性のテザーとして役立つことができる可能性があるからである。第2に、セリンは親水性でありそれゆえ球状のグリシン鎖であり得るものを可溶化させることができる。ある場合には、リンカーは、配列番号171～193のいずれか1つに示される配列を含み得、ある例では n は少なくとも4であり得、ある例では n は、1～8、1～5であり得る。例えば、配列番号161では n は少なくとも4であり得、配列番号164では $n=1\sim8$ であり得、配列番号165では $n=1\sim5$ であり得、配列番号166では $n=1\sim5$ であり得る。配列番号168において、 X は、A (アラニン)、K (リジン) またはE (グルタミン酸) であり得、 $n=5\sim17$ であり得る。ある場合には、配列番号161、164、165、166、168、170、171、174及び179において、 n は、1～17、1～8、1～5、少なくとも4、または5～17の範囲であり得る。

【0227】

好適なリンカーはまた、既知の三次元構造のデータベースに対してスクリーニングを行って、2本のポリペプチド鎖の間の隙間を埋めることができる天然に存在するモチーフ、例えば天然に存在する多重ドメインタンパク質に由来するリンカーを見つけることによって同定され得る。いくつかの例では、リンカーは、ヒト患者に投与された場合、免疫原性ではない。このように、低い免疫原性を有するような、または低い免疫原性を有すると考えられるようなリンカーが選択され得る。例えば、天然にヒトに存在しているリンカーが選択され得る。いくつかの例では、リンカーは、抗体のFab及びFc領域を繋げる配列である抗体のヒンジ領域の配列を有し得、あるいはリンカーは、抗体のヒンジ領域の一部を含む配列、またはヒンジ領域に実質的に類似する配列を有し得る。好適なリンカーを得る別の方法は、単純なリンカー、例えば $(\text{Gly}_4\text{Ser})_n$ (配列番号295) をランダム突然変異誘発によって最適化することによるものである。あるいは、好適なポリペプチドリンカーを一旦明らかにしてから、繋げようとするドメインとより最適に相互作用するアミノ酸を選択すべくさらなるリンカーポリペプチドを作り出してもよい。本発明に使用され得る他のタイプのリンカーとしては、人工ポリペプチドリンカー及びインテンが挙げられる。ある場合には、哺乳動物または細菌トランスグルタミナーゼ酵素の使用を含む酵素的部位特異的結合体化法を用いて補体調節剤と標的指向性部分とを結合体化してもよい。微生物トランスグルタミナーゼ (mTG) は、近代の研究及びバイオテクノロジーにおいて多目的に使えるツールである。比較的純粋な酵素を大量に入手できること、使用が簡単であること、ならびにカルシウム及びグアノシン-5'-三リン酸 (GTP) による調節がないことが、mTGを食品産業及びバイオテクノロジーの両方に用いられる主要な架橋酵素にすることを促してきた。現在、mTGは、タンパク質及びペプチドを小分子、ポリマー、表面、DNA及び他のタンパク質に結合させる多くの用途に使用されている。例えば、Pavel Strop, Veracity of microbial transglutaminase, Bioconjugate Chem. 25 (5) : 8

10

20

30

40

50

55-862を参照されたい。

【0228】

いくつかの例では、定常領域に受容体グルタミンを含む標的指向性部分を含んでおりこれが後にリジン系リンカー（例えば、TGアーゼの基質である任意の第一級アミン鎖、例えば、アルキルアミン、オキソアミンを含むもの）を介して補体タンパク質に結合体化され得る融合タンパク質構築物が提供され、結合体化は専ら、抗原結合部位の外側（例えば、可変領域の外側、定常領域の中）で標的指向性部分中に存在している1つ以上の受容体グルタミン残基の上で起こる。したがって、結合体化は、可変領域内のグルタミン、例えば少なくとも部分的に表面が露出したグルタミンの上では起こらない。結合体は、標的指向性部分とリジン系リンカーとをTGアーゼの存在下で反応させることによって形成され得る。リジン系リンカーは、例えば、第一級アミンに加えて例えばアルキルアミン、オキソアミン、ペプチド、ポリペプチド、任意の有機分子、薬物もしくは診断部分を含み得、または後に補体調節剤と反応できる反応性部分を含み得る。

【0229】

別の態様では、2つの分子を繋げるジスルフィド結合が設計され得る。ある場合には、リンカーは化学架橋剤である。例えば、N-スクシンイミジル-3-（2-ピリジルジチオール）プロピオネート（SPDP）、スクシンイミジル-4-（N-マレイミドメチル）シクロヘキサノ-1-カルボキシラート、イミノチオラン（IT）、イミドエステルの二官能性誘導体（例えばアジブイミド酸ジメチルHCL）、活性エステル（例えばジスクシンイミジルスベレート）、アルデヒド（例えばグルタルアルデヒド）、ビスアジド化合物（例えばビス（p-アジドベンゾイル）ヘキサジアミン）、ビスジアゾニウム誘導体（例えばビス（p-ジアゾニウムベンゾイル）-エチレンジアミン）、ジイソシアネート（例えば、トルエン2,6-ジイソシアネート）、及びビス-活性フッ素化合物（例えば、1,5-ジフルオロ-2,4-ジニトロベンゼン）を含むがこれらに限定されない様々な二官能性タンパク質カップリング剤が使用され得る。例えば、リシン免疫毒は、Vittetta et al., 1971, Science 238:1098に記載されているように調製され得る。化学的リンカーは同位体のキレート化を可能にし得る。例えば、炭素14標識1-イソチオシアナトベンジル-3-メチルジエチレントリアミン五酢酸（MX-DTPA）は、放射性ヌクレオチドを抗体に結合体化するための例示的なキレート剤である（例えば、WO94/11026を参照されたい）。リンカーは切断可能でありその結果として細胞における細胞毒性薬の遊離を容易にするものであってもよい。例えば、酸不安定リンカー、ペプチダーゼ感受性リンカー、ジメチルリンカーまたはジスルフィド含有リンカー（Chariet al., 1992, Cancer Research 52:127-131）が使用され得る。あるいは、様々な非タンパク質性ポリマー、例えば、限定されないが、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリプロピレングリコール、ポリオキシアルキレン、またはポリエチレングリコールとポリプロピレングリコールとのコポリマーはリンカーとして利用され得、つまり、本開示の標的指向性部分を融合または複合体パートナー、例えば補体調節剤に繋げて本開示の融合タンパク質構築物を作り出すために利用され得る。

【0230】

標的指向性部分と活性部分とを直接的に継ぎ合わせる場合、標的指向性部分及び補体調節剤をコードするDNAがそれら自体で互いに直接ライゲートされるハイブリッドベクターを作ってもよい。リンカーを使用する場合、標的指向性部分をコードするDNAがリンカー部分の一端をコードするDNAにライゲートされ、補体調節剤をコードするDNAがリンカー部分の他端にライゲートされる、ハイブリッドベクターを作ってもよい。そのようなライゲーションは順次実施してもよいしまたは3成分間ライゲーションとして実施してもよい。

【0231】

製造、精製及び特性評価の方法

本明細書に記載の融合タンパク質構築物は、様々な技術を用いて製造され得る。例えば

、本明細書に記載の融合タンパク質構築物をコードする核酸を、例えばプロモーター配列、リボソーム結合部位、転写開始及び停止配列、翻訳開始及び停止配列、転写終結シグナル、ポリアデニル化シグナル、ならびにエンハンサーまたは活性化配列を含めた転写及び翻訳調節配列を含有する発現ベクターに挿入してもよい。調節配列は、プロモーター、ならびに転写開始及び停止配列を含む。加えて、発現ベクターは、その管理を2つの異なる生物で、例えば、発現のためには哺乳動物または昆虫細胞で、また、クローニング及び増幅のためには原核生物宿主で行えるような、1つより多くの複製システムを含み得る。

【0232】

哺乳動物細胞における核酸からの融合タンパク質の発現のためのいくつかのふさわしいベクターシステムが入手可能である。1つの部類のベクターは、宿主細胞ゲノム中への所望の遺伝子配列の組込みに依拠したものである。安定的に組み込まれたDNAを有する細胞は、*E. coli* の *gpt* (Mulligan and Berg Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:2072 (1981) を参照されたい) または *Tn5 neo* (Southern and Berg Mol. Appl. Genet. 1:327 (1982) を参照されたい) などの薬剤耐性遺伝子を同時に導入することによって選択され得る。選択マーカー遺伝子は、発現させるDNA遺伝子配列に繋がられるか、共トランスフェクションによって同じ細胞の中に導入されるかのどちらかであり得る (Wigler et al. Cell 16:77 (1979))。2つ目の部類のベクターは、染色体外プラスミドに自律複製能を付与するDNAエレメントを利用するものである。これらのベクターは、動物ウイルス、例えば、ウシパピローマウイルス (Sarver et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 79:7147 (1982))、ポリオーマウイルス (Deans et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:1292 (1984)) またはSV40ウイルス (Lusky and Botchan Nature 293:79 (1981)) に由来するものであり得る。

【0233】

発現ベクターは、後に核酸を発現させるのに適した方法で細胞に導入され得る。導入方法は概して、以下に述べる対象細胞の種類によって決まる。例示的な方法としては、リン酸カルシウム沈澱、リボソーム融合、リポフェクション、電気穿孔、ウイルス感染、デキストラン媒介トランスフェクション、ポリブレン媒介トランスフェクション、プロトプラスト融合及び直接マイクロインジェクションが挙げられる。

【0234】

融合タンパク質の発現に適した宿主細胞としては、酵母、細菌、昆虫、植物、及び上記のような哺乳動物細胞が挙げられる。着目されるのは、細菌、例えば *E. coli*、真菌、例えば *Saccharomyces cerevisiae* 及び *Pichia pastoris*、昆虫細胞、例えばSF9、哺乳動物細胞系（例えばヒト細胞系）、及び霊長類細胞系（例えば霊長類哺乳動物細胞）である。いくつかの実施形態では、融合タンパク質は、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞、または好適な骨髓腫細胞系、例えば (NS0) において発現され得る。好適な細胞系には、例えば、HEK細胞 (ヒト胚性腎293細胞)、BHK-21 (ベビーハムスター腎) 細胞、293 (ヒト胚性腎) 細胞、HMEpC (ヒト哺乳動物上皮細胞)、3T3 (マウス胚性線維芽) 細胞も含まれる。

【0235】

当業者によって認識されるであろうが、本開示に使用され得るいくつかの補体調節剤は、シグナルもしくはリーダーペプチドと一緒に分泌性タンパク質として、プロペプチドとして、またはその両方として天然に存在し、さらなる細胞内または細胞外プロセッシングを受ける。そのような場合、本開示のハイブリッドベクターは、そのような分泌、プロセッシング、または分泌とプロセッシングとの組合せが望まれるか否かに応じて、そのようなシグナルまたはリーダーペプチドをコードする1つ以上のDNA配列、そのようなプロペプチド配列をコードする1つ以上のDNA配列、またはその両方を含み得る。あるいは、本開示のハイブリッドベクターは、異なるシグナルもしくはリーダーペプチド、プロペプチド

またはその両方をコードするDNA配列、融合タンパク質の発現及び局在化を最適化すべく選定された配列を含み得る。大抵の場合、シグナルペプチドは省いてもよい、というのも、標的指向性部分が、補体調節剤を対象の体の中の所望の組織及び細胞に指向するのに十分な情報を提供するであろうからである。

【0236】

例示的な製造方法では、本明細書に記載の融合タンパク質構築物を遺伝子導入動物（例えば遺伝子導入哺乳動物）に発現させる及びそれから精製することがあり得る。例えば、本明細書に記載の融合タンパク質を、例えばHoudebine Curr. Opin. Biotechnol. 13 (6) : 625-629 (2002)、van Kuik-Romeijn et al. Transgenic Res. 9 (2) : 155-159 (2000)、及びPollock et al. J Immunol. Methods 231 (1-2) : 147-157 (1999)に記載されているように遺伝子導入非ヒト哺乳動物（例えば、齧歯動物、ヒツジまたはヤギ）において産生させ乳から単離することができる。

【0237】

抗体またはその抗原結合性断片をコードする核酸を含有する発現ベクターによって形質転換された宿主細胞を、タンパク質の発現を可能にするのに十分な条件及び時間量で培養することによって、細胞から本明細書に記載の融合タンパク質構築物を製造することができる。例えば、E. coliに発現させたポリペプチドは封入体から再折りたたみがなされ得る（例えば、Hou et al. Cytokine 10 : 319-30 (1998)を参照されたい）。細菌発現システム及びそれを使用する方法は当技術分野でよく知られている（Current Protocols in Molecular Biology, Wiley & Sons, and Molecular Cloning-A Laboratory Manual-3rd Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York (2001)を参照されたい）。コドン、好適な発現ベクター及び好適な宿主細胞の選択は、因子の数によって様々であろうし、必要に応じて簡単に最適化され得る。本明細書に記載の融合タンパク質構築物は、哺乳動物細胞において、または酵母、バキュロウイルスを含むがこれらに限定されない他の発現システム、及び試験管内発現系において発現され得る（例えば、Kaszubsk et al. Protein Expression and Purification 18 : 213-220 (2000)を参照されたい）。

【0238】

発現後、融合タンパク質構築物は単離され得る。本明細書に記載のタンパク質のいずれか（例えば、本明細書に記載の融合タンパク質構築物）に適用される「精製された」または「単離された」という用語は、それに天然に付随する成分（例えば、タンパク質または他の天然に存在する生体分子または有機分子）、例えば、タンパク質が発現している原核生物の中の他のタンパク質、脂質及び核酸から分離または精製されたポリペプチドを指し得る。典型的には、ポリペプチドは、それが試料中の全タンパク質の少なくとも60（例えば、少なくとも65、70、75、80、85、90、92、95、97または99）重量%を構成している場合に精製される。本明細書に記載の融合タンパク質構築物は、試料中に他のどのような成分が存在するかに応じて様々な方法で単離または精製され得る。標準的な精製方法としては、電気泳動技術、分子的技術、免疫学的技術、ならびにクロマトグラフィー技術、例えば、イオン交換、疎水性、親和性及び逆相HPLCクロマトグラフィーが挙げられる。例えば、標準的な抗融合タンパク質抗体親和性カラムを使用して融合タンパク質を精製することができる。限外濾過及び透析濾過技術も、タンパク質濃縮と併せて有用である。例えば、Scopes (1994) "Protein Purification, 3rd edition," Springer-Verlag, New York City, N. Yを参照されたい。必要される精製の度合いは所望の用途に応じて様々であろう。場合によっては、発現したそのポリペプチドの精製が必要とならないであろう。

【0239】

精製されたポリペプチドの収率または純度を決定する方法には、例えば、ブラッドフォードアッセイ、UV分光法、ビウレットタンパク質アッセイ、ローリータンパク質アッセイ、アミドブラックタンパク質アッセイ、高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）、質量分析（MS）、及びゲル電気泳動法（例えば、クーマシーブルーまたはコロイド状銀染色剤などのタンパク質染色剤を使用するもの）が含まれ得る。

【0240】

他の例示的な製造方法では、化学的方法を用いて本明細書に記載の融合タンパク質構築物の全体または一部を初めから合成することができる。例えば、固相技術によって構成アミノ酸配列を合成し、樹脂から切り離し、分取高速液体クロマトグラフィーによって精製し、続いて化学的に繋げて、所望のポリペプチドを形成することができる。合成ペプチドの組成はアミノ酸分析または配列決定によって確認され得る。

【0241】

本明細書に記載の融合タンパク質構築物は、発現して精製された時点で、または発現後に精製された後に、試験管内または生体内でのアッセイ、例えば本明細書に記載されているもののいずれかを用いていくつかの所望の特性のいずれか1つについて評価され得る。例えば、本明細書に記載の融合タンパク質は、C5変換酵素を阻害するその能力について、例えばHeinen et al. Factor H-related protein 1 (CFHR-1) inhibits complement C5 convertase activity and terminal complex formation. Blood 114 (12): 2439-47 (2009)に記載されているように評価され得る。ProteoSpin（商標）内毒素除去キット（Norgen Biotek Corporation）、Detoxi-Gel内毒素除去ゲル（Thermo Scientific）、Pierce Protein Research Products）、MiraCLEAN（登録商標）内毒素除去キット（Mirus）、またはAcrodisc（商標）-Mustang（登録商標）E膜（Pall Corporation）を含むがこれらに限定されない様々な市販の試薬を使用して融合タンパク質構築物調製物から内毒素を除去することができる。

【0242】

試料中に存在する内毒素の量を（精製の前及び後の両方において）検出及び／または測定する方法は、市販のキットに基づくものであり得る。例えば、タンパク質試料中の内毒素の濃度は、QCL-1000発色キット（BioWhittaker）、limulus amoebocyte溶解物（LAL）に基づくキット、例えば、Pyrotell（登録商標）、Pyrotell（登録商標）-T、Pyrochrome（登録商標）、Chromo-LAL、及びAssociates of Cape Cod Incorporatedから入手できるCSEキットを使用して決定され得る。

【0243】

発現及び精製の後、本明細書に記載の融合タンパク質構築物は修飾され得る。修飾は、共有結合的または非共有結合的な修飾であり得る。そのような修飾は、例えば、ポリペプチドの対象アミノ酸残基を、選択された側鎖または末端残基と反応できる有機誘導体化剤と反応させることによって融合タンパク質に導入され得る。修飾に適する部位は、例えば本明細書に記載の融合タンパク質の構造解析またはアミノ酸配列解析を含めた様々な基準のいずれかを用いて選択され得る。

【0244】

いくつかの例示的な製造方法において、本明細書に記載の融合タンパク質構築物は、異種部分に結合体化され得る。異種部分は、例えば、異種ポリペプチド、治療剤（例えば毒素または薬物）または検出可能標識、例えば、限定されないが、放射性標識、酵素標識、蛍光標識または発光標識であり得る。好適な異種ポリペプチドには、例えば、抗体の精製に使用するための抗原性タグ（例えば、FLAG、ポリヒスチジン、ヘマグルチニン（HA）、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ（GST）、またはマルトース結合タンパ

10

20

30

40

50

ク質（MBP）が含まれ得る。異種ポリペプチドにはまた、診断マーカーまたは検出可能マーカーとして有用なポリペプチド、例えば、ルシフェラーゼ、緑色蛍光タンパク質（GFP）またはクロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ（CAT）も含まれ得る。異種部分がポリペプチドである場合、当該部分は本明細書に記載の融合タンパク質に組み込まれて融合タンパク質となり得る。

【0245】

医薬製剤

本明細書に記載の融合タンパク質構築物を含む医薬製剤も、本開示に提供される。本開示の融合タンパク質構築物の医薬製剤は、薬学的に許容される非経口ビヒクルと共に非経口投与、すなわちボーラス、静脈内、腫瘍内、皮下注射のために単位注射剤形として調製されるのが典型的である。融合タンパク質構築物は任意選択的に、凍結乾燥製剤または水溶液の形態で薬学的に許容される希釈剤、担体、賦形剤または安定化剤（Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16th edition, Osol, A. Ed.）と混合され得る。許容される希釈剤、担体、賦形剤及び安定化剤は、採用される投薬量及び濃度でレシipientに対して無毒なものであり、これには、緩衝剤、例えばリン酸塩、クエン酸塩及び他の有機酸；アスコルビン酸及びメチオニンを含めた酸化防止剤；保存剤（例えば、塩化オクタデシルジメチルベンジルアンモニウム；塩化ヘキサメトニウム；塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム；フェノール、ブチルまたはベンジルアルコール；アルキルパラベン、例えばメチルまたはプロピルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；3-ペンタノール；及びm-クレゾール）；低分子量（約10残基未満の）ポリペプチド；タンパク質、例えば血清アルブミン、ゼラチンもしくは免疫グロブリン；親水性ポリマー、例えばポリビニルピロリドン；アミノ酸、例えばグリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニンもしくはリジン；単糖類、二糖類及び他の炭水化物、例えばグルコース、マンノースもしくはデキストリン；キレート剤、例えばEDTA；糖、例えばスクロース、マンニトール、トレハロースもしくはソルビトール；塩形成対イオン、例えばナトリウム；金属錯体（例えば、Zn-タンパク質複合体）；非イオン性界面活性剤、例えばTWEEN（商標）、PLURONICS（商標）もしくはポリエチレングリコール（PEG）、またはその任意の組合せが含まれる。

【0246】

また、融合タンパク質構築物を、例えばコアセルベーション技術もしくは界面重合によって調製したマイクロカプセル、例えばそれぞれヒドロキシメチルセルロース、もしくはゼラチンマイクロカプセル及びポリ（メチルメタクリレート）マイクロカプセルの中、コロイド状薬物送達システム（例えば、リポソーム、アルブミンマイクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子及びナノカプセル）の中、またはマクロエマルジョンの中に封入してもよい。そのような技術は、Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)に開示されている。

【0247】

持続放出製剤を調製してもよい。持続放出製剤の好適な例としては、融合タンパク質構築物を含有する固体疎水性ポリマーの半透マトリックスが挙げられ、当該半透マトリックスは、成型品、例えば薄膜またはマイクロカプセルの形態である。持続放出性マトリックスの例としては、ポリエステル、ハイドロゲル（例えば、ポリ（2-ヒドロキシエチルメタクリレート）またはポリ（ビニルアルコール））、ポリラクチド（米国特許第3,773,919号）、L-グルタミン酸とガンマーエチル-L-グルタメートとのコポリマー、非分解性エチレン酢酸ビニル、分解性乳酸-グリコール酸コポリマー、例えばLUPRON DEPOT（商標）（乳酸-グリコール酸コポリマー及びロイプロリド酢酸塩からなる注射可能なマイクロスフェア）、及びポリ-D-（-）-3-ヒドロキシ酪酸が挙げられる。

【0248】

生体内投与のために使用される製剤は無菌であり、これには無菌濾過膜による濾過が付随し得る。製剤には、上記投与経路に適したものが含まれる。製剤は、単位剤形にして提供されるのが好都合であり得、単位投薬量としての医薬製剤の調製において通常実施される方法のいずれかによって調製され得る。技術及び製剤は、大まかには Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, Pa.) の中に見つかる。そのような方法は、有効成分と1つ以上の補助成分を構成する担体とを合わせるステップを含む。一般に、製剤は、融合タンパク質構築物と液体担体もしくは微粉化固体担体またはその両方とを均質かつ緻密に合わせることに及び必要に応じてその後生成物を振盪することによって調製される。

【0249】

本開示の水性懸濁液は、融合タンパク質構築物を水性懸濁液の製造に適した賦形剤との混和物として含有する。そのような賦形剤としては、懸濁化剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クロスカルメロース、ポビドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガントゴム及びアラビアゴム、ならびに分散剤または湿潤剤、例えば、天然に存在するホスファチド（例えばレシチン）、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物（例えばステアリン酸ポリオキシエチレン）、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物（例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール）、エチレンオキシドと脂肪酸及び無水ヘキシトールに由来する部分エステルとの縮合生成物（例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレート）が挙げられる。水性懸濁液はまた、1つ以上の保存剤、例えばp-ヒドロキシ安息香酸エチルまたはn-プロピル、1つ以上の着色剤、1つ以上の着香剤及び1つ以上の甘味剤、例えばスクロースまたはサッカリンも含み得る。

【0250】

融合タンパク質構築物を含有する医薬製剤は、無菌の水性または油性注射懸濁液などの無菌注射製剤の形態であり得る。この懸濁液は、上記の好適な分散剤または湿潤剤及び懸濁化剤を使用する方法に従って製剤化され得る。無菌注射製剤はまた、無毒の非経口的に許容される希釈剤または溶媒で作った無菌注射液または懸濁液、例えば、1, 3-ブタンジオールで作った溶液であってもよいし、または凍結乾燥粉末として調製されたものであってもよい。採用され得る許容されるビヒクル及び溶媒の中でも特に、水、リンガー液及び等張塩化ナトリウム溶液が挙げられる。加えて、無菌固定油を溶媒または懸濁化媒体として採用することが好都合であり得る。この目的のために、合成のモノ-またはジグリセリドを含めた任意の無菌性固定油が採用され得る。加えて、脂肪酸、例えばオレイン酸を同様に注射剤の調製に使用してもよい。

【0251】

単一の剤形を製造するために担体材料と合わせられ得る有効成分の量は、治療する宿主、及び特定の投与様式に応じて様々であろう。例えば、静脈内輸注を意図した水溶液は、約30 mL/時の速度の好適な量の輸注を生じさせることができるためには溶液1ミリリットルあたり約3~500 µgの有効成分を含有し得る。

【0252】

非経口投与に適した製剤としては、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤、及び製剤を意図したレシipientの血液と等張にする溶質を含有し得る、水性及び非水性無菌注射液；ならびに懸濁化剤及び増粘剤を含み得る水性及び非水性無菌懸濁液が挙げられる。

【0253】

タンパク質治療薬の経口投与は胃内での加水分解または変性ゆえに忌避されるが、経口投与に適した融合タンパク質構築物の製剤は、所定量の融合タンパク質構築物を各々が含有している不連続単位、例えば、カプセル剤、カシェ剤または錠剤として調製され得る。

【0254】

製剤を、単回用量または複数回用量容器、例えば密封されたアンプル及びバイアルに詰めてもよく、また、使用直前に注射のための無菌液体担体、例えば水の添加だけを必要とする冷凍乾燥（凍結乾燥）条件で保存してもよい。ある場合には、製剤は、例えば制御送

10

20

30

40

50

達のための輸注ポンプなどの輸注装置の中に入った包装品であってもよい。即席の注射液及び懸濁液が、上記の類の無菌粉末、顆粒及び錠剤から調製される。好ましい単位投薬量製剤は、本明細書中に上に列挙される一日用量もしくは単位一日小用量、またはその適切な部分量の有効成分を含有するものである。

【0255】

本開示はさらに、少なくとも1つの上に定義される有効成分をそのための動物用担体と一緒に含む動物用組成物を提供する。動物用担体は、組成物の投与の目的に役立つ材料であり、固体、液体または気体の材料であり得、あるいはそれは、不活性であるかまたは獣医学分野において許容されるものであり、有効成分との適合性を有するものである。これらの動物用組成物は、非経口的に、経口的に、または他の任意の所望の経路で投与され得る。

10

【0256】

補体関連疾患、障害または症状を治療する方法

本明細書に記載の融合タンパク質構築物は、様々な補体関連障害、例えば、限定されないが、虚血再灌流障害、関節リウマチ（RA）；狼瘡腎炎；虚血再灌流障害；非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）；典型的または感染性溶血性尿毒症症候群（tHUS）；デンスデポジット病（DDD）；発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）；多発性硬化症（MS）；黄斑変性症（例えば、加齢黄斑変性症（AMD）、地図状萎縮（萎縮性加齢黄斑変性症または進行乾燥型AMDとしても知られる）；溶血・肝酵素上昇・低血小板（HELLP）症候群；敗血症；皮膚筋炎；糖尿病網膜症；血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）；自発性流産；微量免疫血管炎；表皮水疱症；習慣性流産；多発性硬化症（MS）；及び外傷性脳損傷を治療するために使用され得る。

20

【0257】

また、補体媒介性血管障害、例えば、限定されないが、心血管障害、心筋炎、脳血管障害、末梢（例えば筋骨格系）血管障害、腎血管障害、腸間膜／腸血管障害、移植片及び／または再植片に対する血管再生、血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎、全身性紅斑性狼瘡関連血管炎、関節リウマチに関連する血管炎、免疫複合体性血管炎、高安病、毛細血管漏出症候群、拡張型心筋症、糖尿病性血管障害、胸腹部大動脈瘤、川崎病（関節炎）、静脈ガス塞栓症（VGE）、及びステント留置後の再狭窄、回転粥腫切除術、ならびに経皮的冠動脈形成術（PTCA）も、本開示の融合タンパク質構築物を使用して治療され得る。

30

【0258】

補体関連障害はまた、重症筋無力症、寒冷凝集素症（CAD）、発作性寒冷ヘモグロビン尿症（PCH）、皮膚筋炎及び多発性筋炎を含めた特発性炎症性ミオパチー、強皮症、温式自己免疫性溶血性貧血、グレーブス病、橋本甲状腺炎、I型糖尿病、乾癬、天疱瘡、自己免疫性溶血性貧血（AIHA）、突発性血小板減少性紫斑病（ITP）、グッドパスチャー症候群、抗リン脂質症候群（APS）、デゴス病、及び劇症型APS（CAPS）でもあり得る。

【0259】

虚血再灌流（IR）障害は、虚血（血液供給の制限）の期間の後に組織に血液供給が戻った時に引き起こされる組織の損傷を指し得る。血液からの酸素及び栄養素の欠乏は、循環の回復によって正常機能の回復ではなく炎症及び酸化的損傷が生じる条件を生み出す。虚血再灌流障害は、出血性ショックを含めた外傷性損傷、及び他の多くの病状、例えば脳卒中または主幹動脈閉塞（例えば中大脳動脈）に関連している場合があり、重大な医学的問題である。より詳しくは、虚血再灌流障害は、心臓発作、脳卒中、血管手術後の腎不全、移植後損傷及び慢性拒絶反応において、ならびに出血が組織低灌流とその後に続く補液蘇生中の再灌流損傷を招くことになる様々な種類の外傷性損傷において重要である。虚血再灌流障害、または再灌流及び虚血事象に起因する損傷は、様々な自己免疫及び炎症性疾患においても認められる。虚血再灌流障害は、他の因子とは無関係に、死亡率の上昇を招く可能性がある。虚血再灌流障害、ならびに循環血液量減少性ショック及びそれに続く組

40

50

組織損傷は、補体及びFc受容体活性化、ならびに他の炎症細胞の動員及び活性化によって引き起こされることが示されている。例えば、S. Rehrig et al., 2001, J. Immunol. 167: 5921-5927を参照されたい。リン脂質及び他の細胞外または細胞内抗原、例えばDNAと広く反応する単一のモノクローナル抗体が、他の抗体が欠損したマウス（すなわちB細胞欠損マウス）において虚血再灌流障害を招き得ることも示されている。

【0260】

腎疾患、例えばアルブミン尿症、または広義のタンパク尿症は、尿におけるタンパク質排出レベルの上昇につながる腎機能の異常を指し得る。尿におけるタンパク質レベルの上昇は、腎不全の、または免疫障害、糸球体腎炎、多発性骨髄腫、心血管疾患もしくは腎臓外傷を原因とする腎損傷のマーカーである。尿中に存在するアルブミンとクレアチニンとの比は、潜在的な腎不全を検出するために用いられ、持続性の尿中タンパク質レベル上昇は腎不全を示唆する。

【0261】

ある場合には、アルブミン対クレアチン比を決定する。いくつかの実施形態では、疾患（例えば腎疾患）を有する対象についてアルブミン対クレアチン比を決定する。いくつかの実施形態では、生体試料においてアルブミン対クレアチン比を決定する。いくつかの実施形態では、生体試料は尿である。いくつかの実施形態では、疾患を有する対象について決定されたアルブミン対クレアチン比を、別の対象または同じ対象（例えば、同じ疾患を有する別の対象、または異なる時点での同じ対象、または疾患を有していない別の対象）からのアルブミン対クレアチン比と比較する。いくつかの実施形態では、対象に本開示の融合タンパク質構築物のいずれかを投与した後のある時点でアルブミン対クレアチン比を決定する。いくつかの実施形態では、別の対象に同等の融合タンパク質構築物を投与する。いくつかの実施形態では、同等の融合タンパク質構築物は、抗体またはその抗原結合性断片を含まないこと以外は本開示の融合タンパク質構築物と同一である。いくつかの実施形態では、対象（例えば、疾患を有する対象）からの生体試料（例えば尿試料）からアルブミン対クレアチニン比を決定する。いくつかの実施形態では、疾患を有する対象からのアルブミン対クレアチニン比は、異なる時点で採取された同じ対象からの、または別の対象（例えば、同等の融合タンパク質構築物を投与された別の対象）からの同等の生体試料からのアルブミン対クレアチニン比よりも少なくとも約1%、2%、3%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%または99%低い。

【0262】

ある場合には、抗C3d/C3dg抗体もしくはその抗原結合性断片、またはそのような抗体もしくはその抗原結合性断片を本明細書に記載の標的指向性部分として単独または第2抗炎症剤と組み合わせて含む融合タンパク質構築物は、炎症性障害、例えば、限定されないが、RA（上記）、炎症性腸疾患、敗血症（上記）、敗血症性ショック、急性肺損傷、播種性血管内凝固（DIC）またはクローン病を治療するために使用され得る。いくつかの実施形態では、第2抗炎症剤は、NSAID、コルチコステロイド、メトトレキサート、ヒドロキシクロロキン、抗TNF剤、例えばエタネルセプト及びインフリキシマブ、B細胞除去剤、例えばリツキシマブ、インターロイキン1拮抗薬、ならびにT細胞共刺激遮断剤、例えばアバタセプトから選択される1つであり得る。

【0263】

いくつかの実施形態では、補体関連障害は、補体関連神経障害、例えば、限定されないが、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、脳損傷、アルツハイマー病及び慢性炎症性脱髄性神経炎である。

【0264】

補体関連障害には、補体関連肺障害、例えば、限定されないが、喘息、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、間質性肺疾患、 α -1抗トリプシン欠乏症、気腫、気管支拡張症、閉塞性細気管支炎、肺炎、サルコイドーシス、肺線維症、及びコラーゲン血管障

10

20

30

40

50

害も含まれる。

【0265】

本開示の融合タンパク質構築物は、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）、非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）、重症筋無力症、抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎（AAV）、C3系球体腎炎（C3G）、寒冷凝集素症（CAD）、温式抗体溶血性貧血、抗体媒介性移植片拒絶反応、視神経脊髄炎（MNOSD）、デンスデポジット病、IgA腎症（IgAN）、膜性腎症（MN）、血栓性微小血管症、遺伝性血管性浮腫（HAE）、全身性狼瘡、狼瘡腎炎、円板状狼瘡、乾癬性関節炎、乾癬、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症、化膿性汗腺炎、白斑、関節リウマチ、歯周病、骨障害（骨関節炎、骨折、骨髄炎）、乾燥型黄斑変性症、湿潤型黄斑変性症、緑内障、ぶどう膜炎、地図状萎縮、心肺手術、心臓再生、肺癌、神経変性、ALS、MS、外傷性脳損傷、脊髄損傷、統合失調症、大鬱病性障害、双極性障害、強皮症、強皮症腎クリーゼ、皮膚血管炎、水疱性皮膚疾患（地方病性天疱瘡、水疱性類天疱瘡、紅斑性天疱瘡、尋常性天疱瘡）、及びドルーゼンに
10
関係する疾患から選択される1つ以上の適応症を治療するために使用され得る。

【0266】

本開示の好ましい実施形態を本明細書に示し記載してきたが、そのような実施形態が例として示されているにすぎないことは当業者には明らかであろう。今や当業者は本開示から逸脱せずに幾多の変形形態、変更及び置換えを考え付くであろう。本開示を実施するにあたって本明細書に記載の本開示の実施形態の様々な代替形態が採用され得ることは理解されるべきである。特許請求の範囲によって本開示の範囲を画定し、この特許請求の範囲
20
に含まれる方法及び構造ならびにそれらの均等物をそれに包含することを意図する。

【0267】

いくつかの定義

本明細書中で特に定義されていない限り、本開示に関連して使用される科学技術用語は、当業者に通常理解される意味を有することとする。用語の意味及び範囲は明確でなければならぬが、何らかの曖昧さが潜んでいる場合には、いかなる辞書または外部の定義よりも本明細書中に示された定義が優先される。さらに、文脈が特に求めている限り、単数形の用語は複数を含むこととし、複数形の用語は単数を含むこととする。本出願において、「または」の使用は、特に明記されない限り「及び／または」を意味する。さらに、「含んでいる」という用語ならびに他の形式、例えば「含む」及び「含まれる」の使用は、
30
限定をするものではない。

【0268】

「補体調節剤」という用語は、本明細書中で使用する場合、補体経路の活性を刺激または阻害することができる任意の分子を意味する。

【0269】

「抗体」という用語は、本明細書中で使用される場合、少なくとも1つの相補性決定領域（CDR）を含む任意の抗原結合性分子を意味する。「抗体」という用語には、ジスルフィド結合によって相互連結された2本の重（H）鎖と2本の軽（L）鎖との4本のポリペプチド鎖を含む免疫グロブリン分子、ならびにその多量体（例えばIgM）が含まれる。各重鎖は、重鎖可変領域（本明細書では略してHCVRまたはVH）及び重鎖定常領域を含む。重鎖定常領域は3つのドメイン、CH1、CH2及びCH3を含む。各軽鎖は軽鎖可変領域（本明細書では略してLCVRまたはVL）及び軽鎖定常領域を含む。軽鎖定常領域は1つのドメイン（CL1）を含む。VH及びVL領域は、相補性決定領域（CDR）と称される超可変性の領域の間にフレームワーク領域（FR）と称されるより保存された領域が配置されているものとしてさらに細分することができる。各VH及びVLは、
40
アミノ末端からカルボキシ末端に向かって以下の順序で並んだ3つのCDR及び4つのFRからなる：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。本開示の異なる実施形態では、標的指向性部分（またはその抗原結合性部分）のFRは、ヒト生殖細胞系配列と同一であってもよいし、または天然もしくは人工的に改変されていてもよい。アミノ酸コンセンサス配列は、2つ以上のCDRの比較解析に基づいて定義され得る。
50

【0270】

本明細書中で使用する場合、抗体の「抗原結合性部分」、抗体の「抗原結合性断片」などの用語は、天然に存在する、酵素的に得られる、人工の、または遺伝子操作された、特異的に抗原に結合して複合体を形成する任意のポリペプチドまたは糖タンパク質を含む。抗体の抗原結合性断片は例えば、任意の好適な標準的技術、例えばタンパク質分解消化、または抗体の可変ドメイン及び任意選択的に定常ドメインをコードするDNAの操作及び発現を伴う組換え遺伝子操作技術を用いて完全な抗体分子から誘導され得る。そのようなDNAは、既知であり、及び／または例えば商業的供給元やDNAライブラリー（例えばファージ抗体ライブラリーを含む）から容易に入手でき、または合成が可能である。DNAは、配列決定がなされ得、化学的に、または分子生物学技術を用いて、例えば1つ以上の可変及び／または定常ドメインを好適な配置に並べるあるいはコドンを導入する、システイン残基を作り出す、アミノ酸を修飾する、付加するもしくは欠失させるなどの操作がなされ得る。

10

【0271】

抗原結合性断片の非限定的な例としては、(i) Fab断片、(ii) F(ab')₂断片、(iii) Fd断片、(iv) Fv断片、(v) 一本鎖Fv(scFv)分子、(vi) dAb断片、及び(vii) 抗体の超可変領域を模倣したアミノ酸残基からなる最小認識単位（例えば、単離された相補性決定領域(CDR)、例えばCDR3ペプチド）、または束縛されたFR3-CDR3-FR4ペプチドが挙げられる。

20

【0272】

抗体の「可変領域」もしくは「可変ドメイン」またはその断片という用語は、本明細書中で使用される場合、相補性決定領域(CDR、すなわち、CDR1、CDR2及びCDR3)及びフレームワーク領域(FR)のアミノ酸配列を含む抗体分子の軽鎖及び重鎖の一部を指す。VHは重鎖の可変ドメインを指す。VLは軽鎖の可変ドメインを指す。本開示において用いられる方法によれば、CDR及びFRに割り当てられるアミノ酸位置は、Kabat et al. (Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1987 and 1991)) に従って定義され得る。抗体または抗原結合性断片のアミノ酸付番もKabatのそれに従う。

30

【0273】

本明細書中で使用される「相補性決定領域」または「CDR」という用語は、抗体可変配列中の相補性決定領域を指す。重鎖及び軽鎖の各可変領域の中に3つのCDRが存在し、これらは各可変領域においてCDR1、CDR2及びCDR3と表される。「CDRセット」という用語は、本明細書中で使用される場合、抗原に結合することができる1つの可変領域の中に現れる3つのCDRの群を指す。これらのCDRの正確な境界は異なる方式によって異なった画定がなされている。Kabat (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987) and (1991))) によって記述された方式は、抗体の任意の可変領域に適用できる一義的な残基付番方式を提供するだけでなく、3つのCDRを画定する正確な残基境界をも提供する。これらのCDRをKabat CDRとすることがある。Chothiaと協力者(Chothia et al., J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)、及びChothia et al., Nature 342:877-883 (1989)) は、Kabat CDRの中の特定の小部分が、アミノ酸配列のレベルで非常に高い多様性を有するにもかかわらずほぼ等しいペプチド主鎖立体配座を採用していることを発見した。これらの小部分は、軽鎖及び重鎖領域をそれぞれ「L」及び「H」で表してL1、L2及びL3、またはH1、H2及びH3と呼称された。これらの領域をChothia CDRとすることがあるが、それはKabat CDRと重複する境界を有する。Kabat CDRと重複してCDRを画定している他の境界は、Padlan (FASEB J. 9:133-139 (1995)) 及びMac

40

50

Callum (J Mol Biol 262 (5) : 732-45 (1996)) によって記述されている。他のさらなるCDR境界画定は、上記方式の1つに厳密には従わない場合があるが、それにもかかわらずKabat CDRと重複することになり、但し、CDRの特定の残基または残基群、ひいてはCDR全体が抗原結合性にあまり影響を及ぼさないという予測または実験の知見に照らせばそれらが短いまたは長い場合がある。本明細書において用いられる方法は、これらの方式のいずれかに従って画定されたCDRを利用し得るが、好ましい実施形態は、KabatまたはChothiaによって画定されたCDRを用いる。

【0274】

ImMuNoGeNeTiCs (IMGT) も、CDRを含めた免疫グロブリン可変領域の付番方式を提供している。例えば、M. P. Lefranc et al., Dev. Comp. Immunol. 27 : 55-77 (2003) を参照されたい。IMGT付番方式は、5,000超の配列のアラインメント、構造データ、及び超可変ループの特性評価に基づいており、あらゆる種の可変及びCDR領域の簡単な比較を可能にする。IMGT付番体系によれば、VH-CDR1は位置26~35にあり得、VH-CDR2は位置51~57にあり得、VH-CDR3は位置93~102にあり得、VL-CDR1は位置27~32にあり得、VL-CDR2は位置50~52にあり得、VL-CDR3は位置89~97にあり得る。いくつかの例では、本開示に記載される抗体またはその抗原結合性断片は、配列表に示されたCDR配列から選択される重鎖及び軽鎖相補性決定領域 (CDR) の組合せを含み得、配列表に示されたCDRはIMGT命名法に従って定義されている。ある場合には、抗体またはその抗原結合性断片のCDR配列は、IMGTソフトウェアを使用して (ワールドワイドウェブのhttp://imgt.org/IMGT_vquest/vquestにおいて) cDNA増幅配列から解析されたものである。

【0275】

本明細書中で使用される「フレームワーク領域」 (以降、FR) という用語は、CDR残基以外の可変ドメイン残基を指す。各可変ドメインは典型的には、FR1、FR2、FR3及びFR4として同定される4つのFRを有する。抗体の可変領域またはその機能性断片に共通する構造的特徴は当技術分野でよく知られている。特定の抗体をコードするDNA配列は、よく知られている方法、例えば、Kabat, et al. 1987 Sequence of Proteins of Immunological Interest, U. S. Department of Health and Human Services, Bethesda MDに記載されているものに従って見つけることができ、参照によりこれを本明細書に援用する。加えて、抗体からの機能性可変領域をクローニングする一般的な方法は、Chaudhary, V. K., et al., 1990 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87 : 1066の中に見つけることができる。

【0276】

本明細書中の「Fc領域」という用語は、本明細書中で使用されているように、第1定常領域免疫グロブリンドメイン及び場合によってはヒンジ領域の一部を除外した抗体の定常領域を含むポリペプチドを意味して使用される。したがって、Fc領域は、IgA、IgD及びIgGの最後2つの定常領域免疫グロブリンドメイン、ならびにIgE及びIgMの最後3つの定常領域免疫グロブリンドメイン、ならびにこれらのドメインのN末端側にある柔軟なヒンジを指す。IgA及びIgMの場合、FcはJ鎖を含み得る。IgGの場合、Fcは、免疫グロブリンドメインCH2及びCH3、ならびにCH1とCH2 (Cガンマ2) との間のヒンジを含み得る。Fcは、単離されたこの領域を指すこともあるし、またはFc融合タンパク質に関するこの領域を指すこともある。Fc領域という用語には、例えば、天然配列Fc領域、組換えFc領域及び変異Fc領域が含まれる。抗体重鎖のFc領域の境界は様々であり得るが、ヒトIgG重鎖Fc領域は、KabatのEUインデックスによる付番で位置Cys226のアミノ酸残基から、またはPro230からそのカルボキシ末端までわたるものとして画定されることが多い。Fc領域のC末端側リジン (EU付番方式による残基447) は、例えば抗体の製造もしくは精製の間に、ま

10

20

30

40

50

たは抗体の重鎖をコードする核酸を組換え操作することによって除去され得る。したがって、本明細書に記載の融合タンパク質構築物は、K 4 4 7 残基が除去されているかもしくはK 4 4 7 残基が除去されていないFc領域を含む標的指向性部分、またはFc領域のいくつかはK 4 4 7 残基が除去されているがいくつかはK 4 4 7 残基が除去されていない融合タンパク質構築物を含み得る。

【0277】

本明細書中で使用する場合、「Fcポリペプチド」は、Fc領域の全てまたは一部を含むポリペプチドを指し得る。Fcポリペプチドには、抗体、Fc融合体、単離Fc、及びFc断片が含まれ得る。免疫グロブリンはFcポリペプチドであり得る。本明細書中で使用される「Fc融合体」という用語は、1つ以上のポリペプチドがFcに機能可能に繋がられているタンパク質を意味する。本明細書ではFc融合体が、例えばChamow et al., 1996, Trends Biotechnol 14:52-60、Ashkenazi et al., 1997, Curr. Opin. Immunol 9:195-200の中で使用されているような「イムノアドヘンシ」、「Ig融合体」、「Igキメラ」及び「受容体グロブリン」（または「受容体-グロブリン」）と同義であることを意図する。Fc融合体は、免疫グロブリンのFc領域と、補体調節剤タンパク質、ポリペプチドまたは小分子であり得る融合パートナーとを組み合わせたものであり得る。いくつかの例では、Fc融合体の非Fc部分、すなわち融合パートナー、例えば補体調節剤タンパク質の役割は、標的との結合を媒介することであり、したがって、機能的には抗体の可変領域と類似している。タンパク質融合パートナーには、受容体の標的結合領域、またはアドヘンシ分子、リガンド、酵素、サイトカイン、ケモカイン、補体調節剤タンパク質もしくはポリペプチド、または他のいくつかのタンパク質もしくはタンパク質ドメインが含まれ得るが、これらに限定されない。小分子融合パートナーには、Fc融合体を治療標的へ差し向ける任意の治療剤が含まれ得る。そのような標的は任意の分子、例えば疾患に関与する細胞外受容体であり得る。

【0278】

本明細書中で使用される「Fcガンマ受容体」または「FcガンマR」という用語は、IgG抗体Fc領域に結合するタンパク質のファミリーの任意のメンバーを意味し得、実質的にはFcガンマR遺伝子にコードされる。ヒトにおいてこのファミリーは、限定されないが、アイソフォームFcガンマRIa、FcガンマRIb及びFcガンマRIcを含めたFcガンマRI(CD64)；アイソフォームFcガンમાRIIa（アロタイプH131及びR131を含む）、FcガンマRIIb（FcガンマRIIb-1及びFcガンマRIIb-2を含む）及びFcガンマRIIcを含めたFcガンマRII(CD32)；ならびにアイソフォームFcガンマRIIIa（アロタイプV158及びF158を含む）及びFcガンマRIIIb（アロタイプFcガンマRIIIb-NA1及びFcガンマRIIIb-NA2を含む）を含めたFcガンマRIII(CD16)（Jefferys et al., 2002, Immunol Lett 82:57-65、参照によりこの全体を援用する）、ならびに任意の未発見のヒトFcガンマRまたはFcガンマRアイソフォームまたはアロタイプを含む。FcガンマRは、ヒト、マウス、ラット、ウサギ及びサルを含むがこれらに限定されない任意の生物からのものであり得る。マウスFcガンマRとしては、FcガンマRI(CD64)、FcガンマRII(CD32)、FcガンマRIII(CD16)及びFcガンマRIII-2(CD16-2)、ならびに任意の未発見のマウスFcガンマRまたはFcガンマRアイソフォームもしくはアロタイプが挙げられるが、これらに限定されない。

【0279】

本明細書中で使用される「Fcリガンド」または「Fc受容体」は、抗体のFc領域に結合してFc-リガンド複合体を形成する任意の生物からの分子、例えばポリペプチドを意味し得る。Fcリガンドとしては、FcガンマR、FcガンマR、FcガンマR、FcRn、C1q、C3、マンナン結合性レクチン、マンノース受容体、ブドウ球菌プロテインA、連鎖球菌プロテインG及びウイルスFcガンマRが挙げられるが、これらに限定さ

れない。Fcリガンドとしてはまた、FcガンマRと相同であるFc受容体のファミリーであるFc受容体相同体 (FcRH) も挙げられる (Davis et al., 2002, Immunological Reviews 190:123-136)。Fcリガンドには、Fcに結合する未発見の分子も含まれ得る。

【0280】

本明細書中で使用される「ヒト化抗体」という用語は、関心対象の抗原 (例えば、哺乳動物アネキシンタンパク質のドメイン、リン脂質、補体タンパク質またはその断片、例えばC3d) に免疫特異的に結合することができ、実質的にヒト抗体のアミノ酸配列を有するフレームワーク (FR) 領域、及び実質的に非ヒト抗体のアミノ酸配列を有する相補性決定領域 (CDR) を含む、抗体またはその変異体、誘導体、類縁体もしくは断片を指し得る。非ヒト (例えばマウス) 抗体のヒト化形態は、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小限の配列を含有するキメラ免疫グロブリンである。一般的には、ヒト化抗体は、CDR領域の全てまたは実質的に全てを非ヒト免疫グロブリンのものに相当するものとし、FR領域の全てまたは実質的に全てをヒト免疫グロブリン配列のものとした、少なくとも1つ、典型的には2つの可変ドメインの実質的に全てを含むことになる。ヒト化抗体はまた、免疫グロブリン定常領域 (Fc) の少なくとも一部、典型的にはヒト免疫グロブリンコンセンサス配列のそれも含み得る。抗体をヒト化する任意の好適な方法を用いてよい。例えば、Riechmann et al., 1988, Nature 332:323-7; Queen et al. の米国特許第5, 530, 101号、第5, 585, 089号、第5, 693, 761号、第5, 693, 762号及び第6, 180, 370号; EP 2 394 00; PCT公開第WO91/09967号; 米国特許第5, 225, 539号; EP 592 106; EP 519 596; Padlan, 1991, Mol. Immunol., 28:489-498; Studnicka et al., 1994, Prot. Eng. 7:805-814; Roguska et al., 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. 91:969-973; ならびに米国特許第5, 565, 332号を参照されたく、これをもって参照によりこれら全ての全体を援用する。

【0281】

本明細書中で使用される「モノクローナル抗体」という用語は、実質的に相同な抗体の集団から得られる抗体を指し、つまり、集団を構成する個々の抗体は、少量存在し得る突然変異、例えば天然に存在する突然変異の可能性のあることを除けば同一である。このように、「モノクローナル」という修飾語は、別個の抗体の混合物でないという抗体の特徴を示す。特定の実施形態では、そのようなモノクローナル抗体は典型的には、標的に結合するポリペプチド配列を含む抗体を含み、当該標的結合性ポリペプチド配列は、複数のポリペプチド配列からの単一の標的結合性ポリペプチド配列の選択を含むプロセスによって得られたものである。例えば、選択プロセスは、複数のクローン、例えば、ハイブリドーマクローン、ファージクローンまたは組換えDNAクローンのプールからの独特なクローンの選択であり得る。異なる決定基 (エピトープ) を指向する異なる抗体を含むことが典型的であるポリクローナル抗体製剤とは対照的に、モノクローナル抗体製剤の各モノクローナル抗体は抗原上の単一のエピトープを指向する。

【0282】

本明細書中で使用される「キメラ抗体」という用語は、特定の種に由来するまたは特定の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体の対応する配列と同一または相同な重鎖及び／または軽鎖の一部を有する一方で当該鎖 (複数可) の残部が別の種に由来するまたは別の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体の対応する配列と同一または相同である抗体 (免疫グロブリン) を指すと同時に、所望の生理活性を呈する限りにおいてそのような抗体の断片をも指す (米国特許第4, 816, 567号、及びMorrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855 (1984))。

【0283】

本明細書中で使用される「エピトープ」という用語は、パラトープとして知られる抗体

分子の可変領域中の特定の抗原結合部位と相互作用する抗原決定基を指す。単一の抗原が1つより多くのエピトープを有することがある。それゆえ、異なる抗体が抗原上の異なる領域に結合し得、異なる生物学的影響を有し得る。エピトープは、構造的または機能的なものとして定義され得る。機能的なエピトープは一般には構造的なエピトープのサブセットであり、相互作用の親和性に直接寄与する残基を有する。エピトープは立体配座的なものでもあり得、つまり、非線状アミノ酸からなり得る。特定の実施形態では、エピトープは、アミノ酸、糖側鎖、ホスホリル基またはスルホニル基などの分子の化学的に活性な表面の分類である決定基を含み得、特定の実施形態では、特異な三次元構造的特徴及び／または特異な電荷特徴を有し得る。

【0284】

本明細書中で使用する場合、「アネキシン」という用語は、真核生物に広範に分布しているが典型的に原核生物及び酵母には存在しない大ファミリーのカルシウム依存性膜結合タンパク質を指す。「アネキシン」という用語には、これまでに多くの種において同定された約100個超のアネキシンが含まれる。例えば、Gerke V, Moss SE. *Annexins: from structure to function. Physiol Rev.* 2002; 82: 331-371を参照されたい。「アネキシン」という用語の意味には、ヒトにおいて同定されたアネキシンタンパク質、アネキシン1～11及びアネキシン13が含まれる。全てのアネキシンは、長さが各々約70アミノ酸である少なくとも4つの類似するリピートからなる保存されたC末端コアドメインを共通して有する。これらのサブユニットは大抵、特徴的な2型カルシウム結合部位を含有する。これらの部位の数及び位置は一般に、変異及び他のモチーフによる置換を有する異なるアネキシンファミリーによって様々である。カルシウム依存性アネキシン膜相互作用にはヘリックスループ-ヘリックスモチーフから膜貫通ヘリックスへの切替えが伴うが、これは可逆的な膜挿入を促すものである。コアドメインとは対照的に個々の脊椎動物姉貴しには独特な可変長さのN末端ドメイン、アミノ酸配列、及び疎水性の決定基を有する。

【0285】

「アネキシンIV」という用語はアネキシンA4サブファミリーのタンパク質を指すが、これは、形質膜の応力によって誘発された損傷部の修復に関与することが示された短いN末端領域を含有する最小アネキシンファミリーメンバーである。例えば、Boye et al., *Nature Communications* 8, Article No: 1623 (2017)を参照されたい。本明細書中で使用する場合、アネキシンIV、アネキシン4の「生理活性断片」は、Kulik et al., *J. Immunol.* 2009; 182: 5363-5373によって示されたように腸管虚血再灌流障害の発症を招くアネキシンIVを認識する病原性天然抗体またはそのような天然抗体に由来する抗体（例えば、C2抗体、B4抗体）もしくはその抗原結合性断片によって認識され得る、アネキシンIVの断片を指し得る。天然抗体は免疫正常個体に存在し、抗体に結合される特異抗原によって刺激されたことがあると分かっていない個体の血清または血漿の中に見つかることがある。本発明者らと同僚による以前の試験は、特定種類の天然抗体が虚血組織上のエピトープを認識し、虚血再灌流障害の発病及び後の進展を触媒することを示した。例えば、Fleming et al., 2002, *J. Immunol.* 169: 2126-2133、Rehrig et al., 2001, *J. Immunol.* 167: 5921-5927を参照されたい。アネキシンIVの生理活性断片の、そのような病原性天然抗体と相互作用または結合する能力は、ゲル泳動度シフトアッセイ、ウェスタンブロット、免疫沈降、表面プラズモン共鳴などを含めた様々な方法によって評価され得る。

【0286】

「アネキシンA2」、「アネキシンII」または「アネキシン2」という用語は、アネキシンA2サブファミリーのタンパク質を指すが、これは、細胞膜にある多様なアクチン結合部位と会合すること、ならびにプラスミノゲン及び組織プラスミノゲン活性化因子の受容体としての役割を果たして数ある活性の中でも線溶系カスケードを正に調節することが示されている。アネキシンA2はまた、早発性及び遅発性黄斑変性症の両方に罹患

したサルにおいてドルーゼンの成分としても同定されている。S. Umeda et al., FASEB J. (2005) 19 (12): 1683-1685を参照されたい。
本明細書中で使用する場合、アネキシンA2、アネキシンIIまたはアネキシン2の「生理活性断片」という用語は、腎臓の尿細管と相互作用または結合すること及びH因子またはその生理活性断片と相互作用または結合することができるアネキシンA2の断片を指す。アネキシンA2の生理活性断片の、尿細管またはH因子と相互作用または結合する能力は、ゲル移動度シフトアッセイ、ウェスタンブロット、免疫沈降、表面プラズモン共鳴などを含めた様々な方法によって評価され得る。

【0287】

本明細書中で使用する場合、アミノ酸配列同一性パーセント(%)は、配列を整列させギャップを必要に応じて導入して最大限の配列同一性パーセントに達した後の、基準配列中のアミノ酸と同一な候補配列中のアミノ酸の百分率として定義される。配列同一性パーセントを決定する目的のためのアラインメントは、当技術分野における技量の範囲内である様々な方法で、例えば、公的に入手可能なコンピュータソフトウェア、例えばBLAST、BLAST-2、ALIGN、ALIGN-2またはMegalign(DNASTAR)ソフトウェアを使用して成し遂げられ得る。比較される配列の全長にわたる最大限のアラインメントを成し遂げるのに必要とされる任意のアルゴリズムを含めて、アラインメントを測定するための適切なパラメータは既知の方法によって決定され得る。

【0288】

融合タンパク質構築物の特異性は、抗原の特定のエピトープに対する構築物の選択的認識を意味し得る。天然抗体は例えば単一特異性である。本開示に係る「二重特異性」は、2つの異なる抗原結合特異性を有する融合タンパク質構築物または上記構築物中の標的指向性部分である。融合タンパク質構築物が1つより多くの特異性を有する場合、認識されるエピトープは、単一の抗原または1つより多くの抗原に関連し得る。本開示の中で使用される「価数」という用語は、融合タンパク質構築物または上記構築物中の標的指向性部分における指定された数の結合部位の存在を表し得る。天然抗体は例えば2つの結合部位を有し、二価である。したがって、「三価」という用語は、融合タンパク質構築物または上記構築物中の標的指向性部分、例えば抗体もしくはその抗原結合性断片における3つの結合部位の存在を表す。本明細書中で使用される「三価二重特異性」抗体という用語は、3つの抗原結合性部位を有しそのうちの2つが同じ抗原(または抗原の同じエピトープ)に結合し3つ目が異なる抗原または同じ抗原の異なるエピトープに結合する、抗体を表す。「四価」という用語は、本明細書中で使用される場合、同じ標的、例えば抗原に結合することができる4つの結合部位を有する融合タンパク質構築物を意味する。ある場合には、WO2010/145792A1に記載されているCrossMab技術を用いて、二重特異性である抗体の正確な軽鎖対形成を確実にすることができる。

【実施例】

【0289】

以下の実施例は、本開示の範囲を限定することなく、記載された実施形態をさらに説明する。

【0290】

実施例1：本開示に係る例示的な補体調節剤融合タンパク質構築物の生成

例示的なリン脂質結合性免疫グロブリン配列(例えばC2抗体)をハイブリドーマから得た。組換えDNA技術を用いて可変領域をマウスIgG1フレームワーク上に融合させてC2-IgG1(配列番号51)及び様々な抗原結合性断片、例えばC2-scfv、C2-Fabを作り出した。表2は、例示的なC2抗体またはその抗原結合性断片の一覧を示す。そのような例示的なC2抗体または抗原結合性構築物を使用して、例えば補体調節剤タンパク質(またはその断片)をC2抗体またはその抗原結合性断片に繋げることによって、融合タンパク質構築物を作り出した。表3は、C2-補体調節剤融合タンパク質構築物を作り出すために使用した例示的な補体調節剤の一覧を示す。表4は、例示的なC2抗体またはその抗原結合性断片を例示的な補体調節剤に繋げるために使用した例示的な

リンカーを示す。C2抗体またはその抗原結合性断片のN末端またはC末端に対する融合タンパク質の配向を探索した。コドン最適化及び合成の後、標準的な方法を用いて各DNA構築物を無血清培地に一過的にトランスフェクトした。培養物上清を採取した後、タンパク質構築物をそのタンパク質構造に関して好適な方法で精製した。任意選択的にリンカー（例示的な配列を表4に示す）で連結されて補体調節剤（例示的な配列を表3に示す）に融合したリン脂質結合配列またはその断片（例示的な配列を表2に示す）を含む作り出されたC2構築物のいくつかの例を本明細書に記載する。構築物の具体例としては例えば以下が挙げられる：C2 scFv-CR1（1-10）は、C2 scFvの軽鎖可変領域に連結されたCR1（1-10）補体調節剤タンパク質を含む単量体型融合タンパク質構築物であり、C2 scFv-Crryは、C2 scFvの軽鎖可変領域に連結されたCrry補体調節剤タンパク質を含む単量体型融合タンパク質構築物であり、C2 Fab-Crryは、C2-FabのCH1ドメインに連結されたCrry補体調節剤タンパク質を含む単量体型融合タンパク質構築物であり、C2 Fab-CR1（1-10）は、C2-FabのCH1ドメインに連結されたCR1（1-10）補体タンパク質を含む単量体型融合タンパク質であり、C2 Fab-CR1（1-17）は、C2-FabのCH1ドメインに連結されたCR1（1-17）補体タンパク質を含む単量体型融合タンパク質であり、CR1（1-10）-C2 Fabは、C2-FabのVHドメインに連結されたCR1（1-10）補体タンパク質を含む単量体型融合タンパク質であり、CR1（1-17）-C2 Fabは、C2-FabのVHドメインに連結されたCR1（1-17）補体タンパク質を含む単量体型融合タンパク質であり、C2-IgG1-CR1（1-10）、HC C-term x2は、C2-IgG1の重鎖に各々連結された2つのCR1（1-10）補体調節剤タンパク質を含む四価ホモ二量体型融合タンパク質であり、C2-IgG1-CR1（1-10）、HC C-term x1は、C2-IgG1の重鎖に連結された1つのCR1（1-10）補体調節剤タンパク質を含む三価ヘテロ二量体型融合タンパク質であり、二重特異性C2-CR1は、C2 IgG1断片のヒンジ領域に連結されたCR1補体調節剤タンパク質を含む融合タンパク質であり、C2-IgG1-CR1（1-10）、HC N-term x1は、C2 IgG1のVHドメインに連結されたCR1（1-10）補体タンパク質を含む三価ヘテロ二量体型融合タンパク質であり、C2-IgG1-CR1（1-10）、LC N-term x1は、C2 IgG1のVLドメインに連結されたCR1（1-10）を含む三価ヘテロ二量体型融合タンパク質であり、C2-IgG1-CR1（1-10）、HC N-term x2は、C2 IgG1のVHドメインに各々連結された2つのCR1（1-10）補体タンパク質を含む四価ホモ二量体型融合タンパク質構築物であり、C2-IgG1-CR1（1-10）、LC N-term x2は、C2 IgG1のVLドメインに各々連結された2つのCR1（1-10）補体調節剤タンパク質を含む四価ホモ二量体型融合タンパク質である。図14は、本実施例に記載のいくつかの例示的なC2融合タンパク質構築物の構造を示す。本明細書に記載の補体調節剤（例えば、MCP、DAF、H因子、CD59）を使用してさらなる構築物が作製され得ることを企図する。

【0291】

【表2】

表2：C2抗体またはその抗原結合性断片

種類	配列番号
C2 IgG1重鎖	51
ノブを有するC2 IgG1重鎖	54
ホールを有するC2 IgG1重鎖	238
C2カップ軽鎖	45
C2 scFv	239
C2 Fab重鎖	240
ヒト化C2可変重鎖	261

【0292】

【表3】

表3：補体調節剤

種類	配列番号
C R 1 (1-10)	41
C R 1 (1-17)	42
C r r y	7

【0293】

【表4】

表4：例示的なリンカー

種類	配列番号
G G G G S G G G G S G G G G S	241
G G G G S G G G G S	242

【0294】

実施例2：本発明に係る例示的なC3d-補体調節剤融合タンパク質構築物の生成

例示的な抗C3d配列をハイブリドーマから得た。組換えDNA技術を用いて重軽鎖の可変領域をマウスIgG1カッパ定常ドメインフレームワークにそれぞれライゲートした。例示的なクローン、例えば、C3d8b、C3d29完全長抗体またはその抗原結合性断片を作り出した。表5は、例示的な抗C3d抗体またはその抗原結合性断片の一覧を示す。そのような例示的な抗C3d抗体または抗原結合性構築物を使用して、例えば補体調節剤タンパク質（またはその断片）を抗C3d抗体またはその抗原結合性断片に繋げることによって融合タンパク質構築物を作り出した。表6は、抗C3d-補体調節剤融合タンパク質構築物を作り出すために使用した例示的な補体調節剤の一覧を示す。表7は、例示的な抗C3d抗体またはその抗原結合性断片を例示的な補体調節剤に繋げるために使用した例示的なリンカーを示す。C3d抗体またはその抗原結合性断片のN末端またはC末端に対する融合タンパク質の配向を探索した。コドン最適化及び合成の後、標準的な方法を用いて各DNA構築物を無血清培地に一過的にトランスフェクトした。培養物上清を採取した後、タンパク質構築物をそのタンパク質構造に関して好適な方法で精製した。任意選択的にリンカー（例示的な配列を表7に示す）で連結されて補体調節剤（例示的な配列を表6に示す）に融合したC3d結合配列またはその断片（例示的な配列を表5に示す）を含む作り出されたC3d構築物のいくつかの例を本明細書に記載する。作り出された抗C3d構築物の具体例を本明細書に記載するが、例えば、3d29-Fab-Crryは、抗C3d Fabを含んでおりそのCH1ドメインが補体調節剤タンパク質Crryに連結されている、単量体型融合タンパク質構築物である。3d29 Fab-CR1 1-10は、抗C3d Fabを含んでおりそのCH1ドメインが補体調節剤タンパク質断片CR1 (1-10)に連結されている、単量体型融合タンパク質構築物である。3d29-IgG1-CR1 (1-10)、HC C-term x1は、抗C3d IgG1のCH3ドメインに連結されたCR1 (1-10)を含む三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物である。3d29-IgG1-CR1 (1-10)、HC C-term x1、KIHは、抗C3d IgG1のCH3ドメインに連結されたCR1 (1-10)を含んでおり抗C3d IgG1のFc領域がノブ・イントゥ・ホール構造を含む、三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物である。3d29-IgG1-CR1 (1-10)、HC C-term x2は、抗C3d IgG1の重鎖に各々連結された2つのCR1 (1-10)補体調節剤タンパク質を含む、四価ホモ二量体型融合タンパク質である。3d8b-Fab-Crryは、抗C3d Fabを含んでおりそのCH1ドメインが補体調節剤タンパク質Crryに連結されている、単量体型融合タンパク質構築物である。3d8b-Fa

b-CR1 (1-10) は、抗C3d Fabを含んでおりそのCH1ドメインが補体調節剤タンパク質断片CR1 (1-10) に連結されている、単量体型融合タンパク質構築物である。3d8b Fab-fH1-5 は、抗C3d Fabを含んでおりそのCH1ドメインが補体調節剤タンパク質断片H因子 (1-5) に連結されている、単量体型融合タンパク質構築物である。3d8b-IgG1-CR1 (1-10), HC C-term x1, KIH は、抗C3d IgG1のCH3ドメインに連結されたCR1 (1-10) を含んでおり抗C3d IgG1のFc領域ノブ・イントゥ・ホール構造を含む、三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物である。3d8b-IgG1-CR1 (1-10), HC C-term x2 は、抗C3d IgG1の重鎖に各々連結された2つのCR1 (1-10) 補体調節剤タンパク質を含む、四価ホモ二量体型融合タンパク質である。3d8b-IgG1-CR1 (1-10), HC N-term x2 は、抗C3d IgG1の重鎖のVHドメインに各々連結された2つのCR1 (1-10) 補体調節剤タンパク質を含む、四価ホモ二量体型融合タンパク質である。3d8b-IgG1-CR1 (1-10), LC N-term x2 は、抗C3d IgG1の重鎖のVLドメインに各々連結された2つのCR1 (1-10) 補体調節剤タンパク質を含む、四価ホモ二量体型融合タンパク質である。二重特異性3d8b-IgG1-CR1 (1-10) は、抗C3d IgG1断片のヒンジ領域に連結されたCR1 補体調節剤タンパク質を含んでおり抗C3d IgG1のFc領域がノブ・イントゥ・ホール構造を含む、融合タンパク質である。3d8b-IgG1-fH (1-5), HC C-term x1, KIH は、抗C3d IgG1のCH3ドメインに連結されたH因子 (1-5) を含んでおり抗C3d IgG1のFc領域がノブ・イントゥ・ホール構造を含む、三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物である。3d8b-IgG1-fH (1-5), HC C-term x2 は、抗C3d IgG1の重鎖に各々連結された2つのH因子 (1-5) 補体調節剤タンパク質を含む、四価ホモ二量体型融合タンパク質である。3d8b-IgG1-fH (1-5), LC C-term x2 は、抗C3d IgG1の軽鎖に各々連結された2つのH因子 (1-5) 補体調節剤タンパク質を含む、四価ホモ二量体型融合タンパク質である。3d8b-IgG1-fH (1-5), HC N-term x2 は、抗C3d IgG1の重鎖のVHドメインに各々連結された2つのH因子 (1-5) 補体調節剤タンパク質を含む、四価ホモ二量体型融合タンパク質である。3d8b-IgG1-fH (1-5), LC N-term x2 は、抗C3d IgG1の軽鎖のVLドメインに各々連結された2つのH因子 (1-5) 補体調節剤タンパク質を含む、四価ホモ二量体型融合タンパク質である。二重特異性3d8b-IgG1-fH (1-5) は、抗C3d IgG1断片のヒンジ領域に連結されたH因子 (1-5) 補体調節剤タンパク質を含んでおり抗C3d IgG1のFc領域がノブ・イントゥ・ホール構造を含む、融合タンパク質である。図15~18は、本実施例に記載される例示的な抗C3d融合タンパク質構築物のいくつかの構造を示す。図15~18に示された融合タンパク質構築物の型の例を、溶血アッセイ、LPS活性化アッセイ、補体活性化産物 (例えばC3、C4) の沈着を測定するアッセイ、定量的発色アッセイを用いるC1阻害剤試験、個々の補体成分についての免疫化学アッセイ (例えばELISA、ウェスタンブロットティング) を含めたいくつかのアッセイで試験し、各融合タンパク質構築物は補体調節剤タンパク質単独と同程度の活性を呈する。

【0295】

10

20

30

40

50

【表 5】

表 5：抗 C 3 d 抗体またはその抗原結合性断片

種類	配列番号
3 d 2 9-I g G 1 F a b 重鎖	5 8
3 d 2 9 カッパ軽鎖	5 9
3 d 2 9 重鎖マウス I g G 1	6 2
3 d 2 9 重鎖 (ホール) I g G 1	6 4
3 d 2 9 重鎖 (ノブ) I g G 1	2 5 4
3 d 2 9-F a b	2 4 4
3 d 2 9 I g G 1 重鎖	6 2
3 d 8 b-F a b 重鎖マウス I g G 1	6 9
3 d 8 b カッパ軽鎖	6 8
3 d 8 b 重鎖マウス I g G 1	7 3
3 d 8 b 重鎖マウス I g G 1 (ノブ)	7 4
3 d 8 b 重鎖マウス I g G 1 (ホール)	8 1
3 d 8 b 重鎖マウス I g G 1 F c (ホール)	8 8
3 d 8 b 重鎖マウス I g G 1 F c (ノブ)	2 4 5

10

【0 2 9 6】

【表 6】

表 6：補体調節剤

種類	配列番号
C R 1 (1-10)	4 1
H 因子 (1-5)	7 2
C r r y	7

20

【0 2 9 7】

【表 7】

表 7：例示的なリンカー

種類	配列番号
G G G G S G G G G S G G G G S	2 4 1
G G G G S G G G G S	2 4 2

30

【0 2 9 8】

実施例 3：本開示に係る例示的な B 4-補体調節剤融合タンパク質構築物の生成

例示的なアネキシンドメイン結合配列（例えば B 4 抗体またはその断片）をハイブリドーマから得る。組換え DNA 技術を用いて重軽鎖の可変領域をマウス I g G 1 カッパ定常ドメインフレームワークにそれぞれライゲートして例示的な B 4 完全長抗体及びその抗原結合性断片を作り出した。表 8 は、例示的な B 4 抗体またはその抗原結合性断片の一覧を示す。そのような例示的な B 4 抗体または抗原結合性構築物を使用して、例えば補体調節剤タンパク質（またはその断片）を B 4 抗体またはその抗原結合性断片に繋げることによって融合タンパク質構築物を作り出す。表 9 は、B 4 補体調節剤融合タンパク質構築物を作り出すために使用される例示的な補体調節剤の一覧を示す。表 10 は、例示的な B 4 抗体またはその抗原結合性断片を例示的な補体調節剤に繋げるために使用される例示的なリンカーを示す。B 4 抗体またはその抗原結合性断片の N 末端または C 末端に対する融合タンパク質の配向を探索する。

40

【0 2 9 9】

任意選択的にリンカー（例示的な配列を表 10 に示す）によって連結されて補体調節剤

50

(例示的な配列を表 9 に示す) に融合されたアネキシンドメイン結合配列またはその断片 (例示的な配列を表 8 に示す) を含む作り出された B 4 抗体または断片構築物のいくつかの例を本明細書に記載する。

【0300】**【表 8】**

表 8 : B 4 抗体またはその抗原結合性断片

種類
B 4 - I g G 1
B 4 - F a b
B 4 - s c F v

10

【0301】**【表 9】**

表 9 : 補体調節剤

種類	配列番号
C R 1 (1 - 1 0)	4 1
C R 1 (1 - 1 7)	4 2
H 因子 (1 - 5)	7 2
C r r y	7
M C P (1 - 4)	1 8 7
M a p 4 4	1 8 6
C D 5 9	1 8 5
D A F (1 - 4)	1 8 4

20

【0302】**【表 10】**

表 10 : 例示的なリンカー

種類	配列番号
G G G G S G G G G S G G G G S	2 4 1
G G G G S G G G G S	2 4 2

30

【0303】

実施例 4 : ノブーホールヘテロ二量体型 F c 領域を含有する本開示に係る例示的な二官能性タンパク質構築物の設計

図 13 に示される C R 1 (1 - 1 0) 補体調節剤ポリペプチドに連結された例示的な抗 C 3 d 抗体 (3 d 8 b) を含む例示的な融合タンパク質構築物を設計した。以下の例示的な設計において言及されるアミノ酸位置の付番は K a b a t の E U インデックスに従う。抗 C 3 d 抗体は、配列番号 6 9 中の配列を含む軽鎖 (ドメイン V L 及び C K)、ノブを有する F c 領域を形成するアミノ酸置換 T h r 3 6 6 T r p を含む第 2 重鎖 (ヒンジ - C H 2 - C H 3 のドメイン) F c 領域と対形成するホールを含む F c 領域を形成するアミノ酸置換 T h r 3 6 6 S e r、M e t 3 6 8 A l a 及び T y r 4 0 7 V a l を含む第 1 重鎖 (配列番号 8 9 中の配列にあるようなドメイン V H - ヒンジ - C H 1 - C H 2 - C H 3) を含み、第 2 重鎖は配列番号 9 0 の配列にみられるようにヒンジ領域においてリンカー (G 4 S G 4 S) (配列番号 2 4 2) を介して C R 1 (1 - 1 0) 補体調節剤ポリペプチドに連結されている。

40

【0304】

実施例 5 : ノブーホールヘテロ二量体型 F c 領域を含有する本開示に係る例示的な二官

50

能性mAb融合タンパク質構築物の設計

補体調節剤ポリペプチド、例えばCR1（1-10）CR1（1-17）、H因子（1-5）、MCP（1-4）、DAFまたはCD59に連結された例示的な抗C3d抗体（3d8b）を含む例示的なmAb融合タンパク質構築物を設計した。図19に示される例では、完全長の例示的な抗C3d抗体C3d8bは、そのCH3ドメインの一方を介して第1の例示的な補体調節剤ポリペプチド（例えばH因子（1-5）断片）に連結されており、もう一方のCH3ドメインを介して第2の例示的な補体調節剤ポリペプチド（例えばCR（1-10）断片）に連結されている。以下の例示的な設計において言及されるアミノ酸位置の付番はKabattのEUインデックスに従う。例示的な抗C3d抗体は、配列番号69中の配列を含む軽鎖（ドメインVL及びCK）、ノブを有するFc領域を形成するアミノ酸置換Thr366Trpを含む第2重鎖（ドメインVH-ヒンジ-CH1-CH2-CH3）Fc領域と対形成するホールを含むFc領域を形成するアミノ酸置換Thr366Ser、Met368Ala及びTyr407Valを含む第1重鎖（ドメインVH-CH1-ヒンジ-CH2-CH3）を含み、第1重鎖は配列番号139の配列にみられるようにCH3領域においてリンカー（G4SG4S）（配列番号242）を介してH因子に連結されており、第2重鎖は配列番号140の配列にみられるようにCH3領域においてリンカー（G4SG4S）（配列番号242）を介してCR1（1-10）補体調節剤ポリペプチドに連結されている。

10

【0305】

実施例6：抗C3d抗体またはその抗原結合性断片を含有する本開示に係る例示的な融合タンパク質構築物の設計

20

例示的な補体調節剤ポリペプチド（例えば崩壊促進因子DAF（1-4））に連結された例示的な抗C3d抗体（3d8b）を含む例示的なmAb融合タンパク質構築物を設計した。以下の例示的な設計において言及されるアミノ酸位置の付番はKabattのEUインデックスに従う。抗C3d抗体は、配列番号69中の配列を含む軽鎖（ドメインVL及びCK）、及び重鎖（ドメインVH-CH1-ヒンジ-CH2-CH3）を含む。重鎖は配列番号141の配列にみられるようにCH3領域においてリンカー（G4SG4S）（配列番号242）を介してDAF（1-4）に連結されている。

【0306】

例示的な補体調節剤（例えばCD59ポリペプチド）に連結された抗C3d抗体（3d8b）を含む別の例示的なmAb融合タンパク質構築物を設計した。以下の例示的な設計において言及されるアミノ酸位置の付番はKabattのEUインデックスに従う。抗C3d抗体は、配列番号69中の配列を含む軽鎖（ドメインVL及びCK）、及び重鎖（ドメインVH-CH1-ヒンジ-CH2-CH3）を含む。重鎖は配列番号142の配列にみられるようにCH3領域においてリンカー（G4SG4S）（配列番号242）を介してCD59に連結されている。

30

【0307】

例示的な補体調節剤（例えばMAp44ポリペプチド）に連結された例示的な抗C3d抗体（3d8b）を含むさらなる例示的なmAb融合タンパク質構築物を設計した。以下の例示的な設計において言及されるアミノ酸位置の付番はKabattのEUインデックスに従う。抗C3d抗体は、配列番号69中の配列を含む軽鎖（ドメインVL及びCK）、及び重鎖（ドメインVH-CH1-ヒンジ-CH2-CH3）を含む。重鎖は配列番号143の配列にみられるようにCH3領域においてリンカー（G4SG4S）（配列番号242）を介してMAp44に連結されている。

40

【0308】

例示的な（例えばMCP1-4ポリペプチド）に連結された例示的な抗C3d抗体（3d8b）を含む例示的なmAb融合タンパク質構築物を設計した。抗C3d抗体は、配列番号69中の配列を含む軽鎖（ドメインVL及びCK）、及び重鎖（ドメインVH-CH1-ヒンジ-CH2-CH3）を含む。重鎖は配列番号144の配列にみられるようにCH3領域においてリンカー（G4SG4S）（配列番号242）を介してMCP1-4に

50

連結されている。

【0309】

図1～19に示される融合タンパク質構築物のいずれかのさらなる例は、(a)以下に示す補体調節剤配列と、(b)以下に示すCDRまたはVH及びVL配列と、(c)ヒトもしくはマウス免疫グロブリン定常領域のCH1、ヒンジ、CH2もしくはCH3ドメインのうちの少なくとも1つを含むかまたはヒトもしくはマウス免疫グロブリン定常領域のCH1、ヒンジ、CH2もしくはCH3ドメインの少なくとも1つに1つ以上の突然変異を含む定常領域とを含み得る。

【0310】

【表11-1】

表11:

補体調節剤配列	CDR またはVH、VL
配列番号184	配列番号11、12及び13、ならびに配列番号14、15及び16
配列番号108	配列番号11、12及び13、ならびに配列番号14、15及び16
配列番号72	配列番号11、12及び13、ならびに配列番号14、15及び16
配列番号41	配列番号11、12及び13、ならびに配列番号14、15及び16
配列番号42	配列番号11、12及び13、ならびに配列番号14、15及び16
配列番号91	配列番号11、12及び13、ならびに配列番号14、15及び16
配列番号92	配列番号11、12及び13、ならびに配列番号14、15及び16
配列番号185	配列番号11、12及び13、ならびに配列番号14、15及び16
配列番号186	配列番号11、12及び13、ならびに配列番号14、15及び16
配列番号187	配列番号11、12及び13、ならびに配列番号14、15及び16
配列番号184	配列番号17、18及び19、ならびに配列番号20、21及び22
配列番号108	配列番号17、18及び19、ならびに配列番号20、21及び22
配列番号72	配列番号17、18及び19、ならびに配列番号20、21及び22
配列番号41	配列番号17、18及び19、ならびに配列番号20、21及び22
配列番号42	配列番号17、18及び19、ならびに配列番号20、21及び22
配列番号91	配列番号17、18及び19、ならびに配列番号20、21及び22
配列番号92	配列番号17、18及び19、ならびに配列番号20、21及び22

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2】

配列番号 1 8 5	配列番号 1 7、1 8 及び 1 9、ならびに配列番号 2 0、2 1 及び 2 2
配列番号 1 8 6	配列番号 1 7、1 8 及び 1 9、ならびに配列番号 2 0、2 1 及び 2 2
配列番号 1 8 7	配列番号 1 7、1 8 及び 1 9、ならびに配列番号 2 0、2 1 及び 2 2
配列番号 1 8 4	配列番号 2 4 6、2 4 7、2 4 8、2 4 9、2 5 0、2 5 1、2 5 2、2 5 3、2 5 4 または 2 5 5、及び配列番号 2 5 6、2 5 7 または 2 5 8。
配列番号 1 0 8	配列番号 2 4 6、2 4 7、2 4 8、2 4 9、2 5 0、2 5 1、2 5 2、2 5 3、2 5 4 または 2 5 5、及び配列番号 2 5 6、2 5 7 または 2 5 8。
配列番号 7 2	配列番号 2 4 6、2 4 7、2 4 8、2 4 9、2 5 0、2 5 1、2 5 2、2 5 3、2 5 4 または 2 5 5、及び配列番号 2 5 6、2 5 7 または 2 5 8。
配列番号 4 1	配列番号 2 4 6、2 4 7、2 4 8、2 4 9、2 5 0、2 5 1、2 5 2、2 5 3、2 5 4 または 2 5 5、及び配列番号 2 5 6、2 5 7 または 2 5 8。
配列番号 4 2	配列番号 2 4 6、2 4 7、2 4 8、2 4 9、2 5 0、2 5 1、2 5 2、2 5 3、2 5 4 または 2 5 5、及び配列番号 2 5 6、2 5 7 または 2 5 8。
配列番号 9 1	配列番号 2 4 6、2 4 7、2 4 8、2 4 9、2 5 0、2 5 1、2 5 2、2 5 3、2 5 4 または 2 5 5、及び配列番号 2 5 6、2 5 7 または 2 5 8
配列番号 9 2	配列番号 2 4 6、2 4 7、2 4 8、2 4 9、2 5 0、2 5 1、2 5 2、2 5 3、2 5 4 または 2 5 5、及び配列番号 2 5 6、2 5 7 または 2 5 8
配列番号 1 8 5	配列番号 2 4 6、2 4 7、2 4 8、2 4 9、2 5 0、2 5 1、2 5 2、2 5 3、2 5 4 または 2 5 5、及び配列番号 2 5 6、2 5 7 または 2 5 8
配列番号 1 8 6	配列番号 2 4 6、2 4 7、2 4 8、2 4 9、2 5 0、2 5 1、2 5 2、2 5 3、2 5 4 または 2 5 5、及び配列番号 2 5 6、2 5 7 または 2 5 8
配列番号 1 8 7	配列番号 2 4 6、2 4 7、2 4 8、2 4 9、2 5 0、2 5 1、2 5 2、2 5 3、2 5 4 または 2 5 5、及び配列番号 2 5 6、2 5 7 または 2 5 8

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 3】

配列番号 1 8 4	配列番号 2 6 2、2 6 3、2 6 4 または 2 6 5、及び配列番号 2 6 6、2 6 7、2 6 8、2 6 9。
配列番号 1 0 8	配列番号 2 6 2、2 6 3、2 6 4 または 2 6 5、及び配列番号 2 6 6、2 6 7、2 6 8、2 6 9。
配列番号 7 2	配列番号 2 6 2、2 6 3、2 6 4 または 2 6 5、及び配列番号 2 6 6、2 6 7、2 6 8、2 6 9。
配列番号 4 1	配列番号 2 6 2、2 6 3、2 6 4 または 2 6 5、及び配列番号 2 6 6、2 6 7、2 6 8、2 6 9。
配列番号 4 2	配列番号 2 6 2、2 6 3、2 6 4 または 2 6 5、及び配列番号 2 6 6、2 6 7、2 6 8、2 6 9。
配列番号 9 1	配列番号 2 6 2、2 6 3、2 6 4 または 2 6 5、及び配列番号 2 6 6、2 6 7、2 6 8、2 6 9。
配列番号 9 2	配列番号 2 6 2、2 6 3、2 6 4 または 2 6 5、及び配列番号 2 6 6、2 6 7、2 6 8、2 6 9。
配列番号 1 8 5	配列番号 2 6 2、2 6 3、2 6 4 または 2 6 5、及び配列番号 2 6 6、2 6 7、2 6 8、2 6 9。
配列番号 1 8 6	配列番号 2 6 2、2 6 3、2 6 4 または 2 6 5、及び配列番号 2 6 6、2 6 7、2 6 8、2 6 9。
配列番号 1 8 7	配列番号 2 6 2、2 6 3、2 6 4 または 2 6 5、及び配列番号 2 6 6、2 6 7、2 6 8、2 6 9。
配列番号 1 8 4	配列番号 2 7 0、2 7 1、2 7 2、2 7 3 または 2 7 4、及び配列番号 2 7 5、2 7 6、2 7 7 または 2 7 8。
配列番号 1 0 8	配列番号 2 7 0、2 7 1、2 7 2、2 7 3 または 2 7 4、及び配列番号 2 7 5、2 7 6、2 7 7 または 2 7 8。
配列番号 7 2	配列番号 2 7 0、2 7 1、2 7 2、2 7 3 または 2 7 4、及び配列番号 2 7 5、2 7 6、2 7 7 または 2 7 8。
配列番号 4 1	配列番号 2 7 0、2 7 1、2 7 2、2 7 3 または 2 7 4、及び配列番号 2 7 5、2 7 6、2 7 7 または 2 7 8。
配列番号 4 2	配列番号 2 7 0、2 7 1、2 7 2、2 7 3 または 2 7 4、及び配列番号 2 7 5、2 7 6、2 7 7 または 2 7 8。
配列番号 9 1	配列番号 2 7 0、2 7 1、2 7 2、2 7 3 または 2 7 4、及び配列番号 2 7 5、2 7 6、2 7 7 または 2 7 8。
配列番号 9 2	配列番号 2 7 0、2 7 1、2 7 2、2 7 3 または 2 7 4、及び配列番号 2 7 5、2 7 6、2 7 7 または 2 7 8。
配列番号 1 8 5	配列番号 2 7 0、2 7 1、2 7 2、2 7 3 または 2 7 4、及び配列番号 2 7 5、2 7 6、2 7 7 または 2 7 8。
配列番号 1 8 6	配列番号 2 7 0、2 7 1、2 7 2、2 7 3 または 2 7 4、及び配列番号 2 7 5、2 7 6、2 7 7 または 2 7 8。
配列番号 1 8 7	配列番号 2 7 0、2 7 1、2 7 2、2 7 3 または 2 7 4、及び配列番号 2 7 5、2 7 6、2 7 7 または 2 7 8。

【0 3 1 1】

実施例 7：抗 C 3 d 抗体 3 d 8 b 及びその融合タンパク質の結合性の評価

抗 C 3 d 抗体 3 d 8 b 及びその補体調節剤融合体の結合性を酵素結合免疫吸着アッセイ (E L I S A) 結合アッセイによって測定した。B i a c o r e を使用した表面プラズモン共鳴によって構築物の結合親和性を測定した。

【0 3 1 2】

抗体の作製

0. 1 % のウシ血清アルブミン (B S A) を含有する 1 X P B S を媒体としてマウス I g G 1 F c、ヒト I g G 4 F c、H i s 6 エピトープタグ (配列番号 2 9 6) を含有

する抗体断片、またはCR1融合パートナー含有構築物を調製した。

【0313】

二次抗体を使用して1) マウスIgG1、2) ヒトIgG4、3) 抗体断片(His6エピトープタグ)(配列番号296)、または4) CR1融合パートナーを含有する抗体融合タンパク質を検出した。マウスIgG1 Fcに対して特異的な二次抗体(抗マウスIgG軽鎖カップ)(Novus)を、0.1%のBSAを含有する1X PBSで1:20,000に希釈した。ヒトIgG4に対して特異的な二次抗体(抗ヒトpFc')(Abcam)を、0.1%のBSAを含有する1X PBSで1:30,000に希釈した。His6エピトープタグ(Abcam)(配列番号296)に対して特異的な二次抗体を、0.1%のBSAを含有する1X PBSで1:5000に希釈した。CR1に対して特異的な二次抗体(抗CR1-ビオチン、Thermo Fisher)を、0.1%のBSAを含有する1X PBSで1:2500に希釈した。ビオチン化抗体の検出のためにストレプトアビジン-西洋ワサビペルオキシダーゼ(Strep-HRP、Thermo Fisher)を、0.1%のBSAを含有する1X PBSで1:5000に希釈した。

10

【0314】

マウスIgG1、ヒトIgG4または抗体断片(His6エピトープタグ(配列番号296))、またはCR1融合パートナーを含有する抗体融合タンパク質の検出のためにELISAアッセイを、特に記されない限り1X PBS中で実施した。pH8の重炭酸ナトリウム緩衝液(Alfa Aesar)を媒体としてマイクロタイタープレート(Comptech Technologies)の表面を4℃で2.5μg/mLのヒト(Comptech Technologies)、マウス(Genscript)またはカニクイザル(Atum)C3dで被覆して一晩経過させた。C3dで被覆されたマイクロタイタープレート(Thermo Fisher)を、0.05%のTween-20を含んだ1Xリン酸緩衝生理食塩水(Sigma)(PBS-T、KPL)で3回洗浄した。2%のBSAを含有する1X PBSの添加によって被覆マイクロタイタープレートを一晩ブロッキングした。ブロッキング後、被覆プレートをPBS-Tで3回洗浄した。100μLの希釈抗体構築物を添加し、1~2時間インキュベートした。被覆プレートをPBS-Tで3回洗浄した。100μLの適切な二次抗体を被覆プレートに添加した。必要に応じて100μLの希釈strep-HRPを添加した。プレートをPBS-Tで3回洗浄した。100μLの3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン(TMB、Surmodics)を添加し、暗所にて室温で10~15分間インキュベートした。等体積の停止溶液(Surmodics)の添加によって反応を停止した。各ウェルの吸光度を450nmで測定した。

20

30

【0315】

Biacore(商標)3000で結合実験を25℃で実施した。使用したアッセイ用緩衝液は、10mMのHEPES緩衝液(pH7.4)、150mMのNaCl、3mMのEDTA、0.05%のP20(ポリオキシエチレンソルビタン)であり、再生用緩衝液は10mMのグリシン緩衝液(pH1.75)であり、使用した結合体化用緩衝液は10mMの酢酸ナトリウム緩衝液(pH5)であった。リガンドを捕捉するために用いた流速は10μL/分であった。速度論分析のための流速は30μL/分である。

40

【0316】

CM5チップのフローセル2、3及び4を、製造業者GEの指示事項に従ってEDC/NHS(N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド/N-ヒドロキシスクシンイミド)アミンカップリング法を用いて示された応答単位(RU)レベルのヒトC3dで被覆した。占有されていない部位を1Mのエタノールアミンでブロッキングした。抗原に対する例示的なヒト化抗体の結合性をリアルタイムで追跡した。観察されたkon及びkoffからKDを決定した。速い解離速度での相互作用の場合、定常状態速度論を用いてKDを決定した。

【0317】

表12、13及び14は、様々な例示的な抗C3d抗体及びそれを含む融合タンパク質

50

構築物のELISA EC₅₀値を示す。表15は、固定化ヒトC3dに対する抗体構築物の結合性を測定するBiacoreによって測定された例示的な抗体融合構築物のK_Dを示す。

【0318】

【表12】

表12：様々な融合タンパク質構築物のヒトC3d EC₅₀データ：平均データのまとめ

種類／突然変異	EC ₅₀ (nM)
例示的な構築物32	0.28
例示的な構築物33	1.11
例示的な構築物34	0.32
例示的な融合構築物35	3.52
例示的な融合構築物36	2.59
例示的な融合構築物38	0.68
例示的な融合構築物39	1.82
例示的な融合構築物42	0.96
例示的な融合構築物43	1.31
例示的な融合構築物44	1.41
例示的な融合構築物45	0.70
例示的な融合構築物46	0.99
例示的な融合構築物47	1.04
例示的な融合構築物48	0.99
例示的な構築物49	2.28
例示的な融合構築物50	0.90
例示的な融合構築物51	1.31
例示的な融合構築物52	1.03
例示的な構築物53	0.80
例示的な構築物54	1.42
例示的な構築物55	0.24
例示的な構築物56	0.55
例示的な構築物58	0.83
例示的な融合構築物59	0.79
例示的な融合構築物60	0.47
例示的な融合構築物61	0.94
例示的な融合構築物62	1.40
例示的な融合構築物63	1.50
例示的な融合構築物64	1.15
例示的な融合構築物65	1.34
例示的な融合構築物68	1.00
例示的な融合構築物69	1.05
例示的な融合構築物116	0.55
例示的な融合構築物118	0.84

*特に記さない限り、試験タンパク質はCHO細胞で発現させた

【0319】

【表 1 3】

表 1 3 : ヒト C 3 d E C₅₀ データ : ヒト化が標的親和性に及ぼす影響

種類／突然変異	E C ₅₀ 、nM
例示的な構築物 7 3	0. 0 2 1
例示的な構築物 7 4	0. 0 1 7
例示的な構築物 7 5	0. 0 2 9
例示的な構築物 7 6	0. 0 1 8
例示的な構築物 7 7	0. 0 1 1
例示的な構築物 7 8	0. 0 1 8
例示的な構築物 7 9	0. 0 2 0
例示的な構築物 8 6	0. 0 3

10

【 0 3 2 0】

【表 1 4】

表 1 4 : ヒト化融合構築物のヒト C 3 d E C₅₀ データ

種類／突然変異	E C ₅₀ 、nM
例示的な構築物 8 6	0. 0 3
例示的な構築物 8 7	0. 0 2
例示的な構築物 9 3	0. 0 2
例示的な融合構築物 9 4	0. 1 4
例示的な融合構築物 9 5	0. 0 4
例示的な融合構築物 9 6	0. 0 9
例示的な融合構築物 9 9	1. 5 4
例示的な融合構築物 1 0 1	1. 5 5
例示的な融合構築物 1 0 6	1. 6 2
例示的な融合構築物 1 0 7	4. 2 0
例示的な融合構築物 1 2 9	0. 1 3
例示的な融合構築物 1 3 3	0. 0 7
例示的な融合構築物 1 3 5	0. 0 6
例示的な融合構築物 1 3 8	0. 0 9
例示的な融合構築物 1 3 9	0. 0 6
例示的な融合構築物 1 4 0	0. 0 8
例示的な融合構築物 1 4 1	0. 1 1
例示的な融合構築物 1 4 2	0. 0 4
例示的な融合構築物 1 4 3	0. 0 5
例示的な融合構築物 9 7	0. 0 7 4
例示的な融合構築物 1 4 6	0. 0 6 1

20

30

40

【 0 3 2 1】

50

【表 15】

表 15：C3d 抗原が固定化された CM5 センサーチップを使用した Biacore (商標) 3000 機器からの表面プラズモン共鳴データ

被分析物	K_D (M)	被分析物の濃度 (nM)
例示的な構築物 3 2	3.10×10^{-9}	0 ~ 50
例示的な構築物 3 3	2.43×10^{-10}	0 ~ 50
例示的な構築物 3 4	8.88×10^{-10}	0 ~ 50
例示的な融合構築物 3 5	2.66×10^{-7}	0 ~ 1500
例示的な融合構築物 3 6	3.59×10^{-7}	0 ~ 1500
例示的な融合構築物 4 3	5.24×10^{-9}	0 ~ 50
例示的な融合構築物 4 6	2.72×10^{-8}	0 ~ 100
例示的な構築物 4 9	3.34×10^{-7}	0 ~ 1500
例示的な融合構築物 5 2	1.55×10^{-8}	0 ~ 100
例示的な構築物 5 3	5.99×10^{-9}	0 ~ 100
例示的な構築物 5 4	5.01×10^{-8}	0 ~ 100
例示的な構築物 5 6	9.10×10^{-10}	0 ~ 100
例示的な構築物 5 8	7.02×10^{-9}	0 ~ 100
例示的な融合構築物 6 2	3.41×10^{-8}	0 ~ 100
例示的な融合構築物 6 4	1.84×10^{-8}	0 ~ 100
例示的な構築物 7 2	結合性なし	125 ~ 2000
例示的な構築物 7 3	9.18×10^{-10}	0 ~ 100
例示的な構築物 7 4	1.34×10^{-9}	0 ~ 100
例示的な構築物 7 5	1.63×10^{-9}	0 ~ 100
例示的な構築物 8 6	1.47×10^{-8}	0 ~ 100
例示的な構築物 8 7	7.57×10^{-9}	0 ~ 100
例示的な構築物 9 3	1.02×10^{-8}	1.56 ~ 200
例示的な融合構築物 9 7	1.19×10^{-8}	1.56 ~ 200
例示的な融合構築物 11 6	1.06×10^{-8}	1.56 ~ 200
例示的な融合構築物 11 8	9.36×10^{-9}	1.56 ~ 200
例示的な融合構築物 12 9	3.72×10^{-8}	1.56 ~ 200
例示的な融合構築物 13 3	3.80×10^{-8}	1.56 ~ 200
例示的な融合構築物 13 5	3.89×10^{-8}	1.56 ~ 200

【0322】

実施例 8：抗 C3d 抗体 3d8b 及び融合タンパク質の補体阻害

Wieslab (登録商標) 代替及び古典経路 ELISA's (ALPCO) を製造業者の指示事項に従って実施した。手短に述べると、補体保存ヒト血清 (CompTech) を、代替または古典キットのために提供された適切な希釈用緩衝液でそれぞれ 1:18 または 1:101 に希釈した。試験類縁体を PBS (Gibco) で希釈し、試験類縁体を PBS で 2 ~ 4 倍に希釈することによって用量応答を生成した。その後、希釈された試験類縁体を 25x で希釈ヒト血清に添加した。96 ウェル平底 Wieslab プレート を 37°C で 1 時間インキュベートし (Thermo)、キットによって提供された洗浄用緩衝液で 3 回洗浄した。その後、抗体結合体を添加し、プレートを 30 分間インキュベートし、続いて 2 度目の洗浄を行った。最後に基質を添加し、プレートをもう 30 分間インキュベートし、吸光度を 405 nm で読み取った。PRISM ソフトウェアを使用して IC50 曲線を作成した。

【0323】

表 1 6 は、異なる C R 1 1 - 1 0 補体調節剤融合タンパク質の補体活性を示す。表 1 7 は、代替及び古典経路に対する C R 1 1 - 1 7 融合タンパク質の補体活性を示す。表 1 8 は、代替及び古典経路における f H 1 - 5 融合タンパク質の補体活性を示す。

【 0 3 2 4 】

【表 1 6】

表 1 6 : C R 1 1 - 1 0 補体調節剤を有する例示的な構築物の機能分析

構築物 I D	代替経路		古典経路	
	I C ₅₀ (nM)	標準偏差	I C ₅₀ (nM)	標準偏差
例示的な融合構築物 1 0 6	4	1	9 0	4 4
例示的な融合構築物 9 5	1 1	4	1 0 5	3 0
例示的な融合構築物 9 6	1 1	6	1 0 7	4 0
例示的な融合構築物 5 2	1 2	2	6 3	2 9
例示的な融合構築物 4 6	1 2	4	7 9	6
例示的な融合構築物 3 6	1 3	0	1 5 6	6 5
例示的な融合構築物 1 3 3	1 3	適用外	適用外	適用外
例示的な融合構築物 1 3 9	1 4	2	適用外	適用外
例示的な融合構築物 1 3 8	1 5	3	適用外	適用外
例示的な融合構築物 3 9	1 7	5	9 5	4 7
例示的な融合構築物 9 9	2 3	1 2	1 4 0	4 7
例示的な融合構築物 4 3	2 9	1 0	6 2	1 4
例示的な融合構築物 5 1	3 0	1 2	1 4 7	4 5
例示的な融合構築物 5 0	3 5	1 2	1 6 9	3 1
例示的な融合構築物 3 8	4 3	1 9	1 9 0	1 2 4
例示的な融合構築物 4 5	5 1	9	1 1 9	1 3
例示的な構築物 1 9	7 1	3 1	7 6	2 4
例示的な構築物 7 0	8 0	2 6	7 0	4 1
例示的な融合構築物 6 8	8 9	3	6 0 6	1 1 8
例示的な構築物 5 8	> 3 0 0	適用外	> 3 0 0	適用外

【 0 3 2 5 】

10

20

30

40

50

【表 17】

表 17：CR1₁₋₁₇補体調節剤を有する例示的な構築物の機能分析

	代替経路		古典経路	
	IC ₅₀ (nM)	標準偏差	IC ₅₀ (nM)	標準偏差
例示的な融合構築物 107	4	2	51	14
例示的な融合構築物 94	6	3	34	3
例示的な融合構築物 141	6	0	適用外	適用外
例示的な融合構築物 64	6	2	55	16
例示的な融合構築物 140	6	3	適用外	適用外
例示的な構築物 72	6	3	35	12
例示的な融合構築物 129	7	適用外	適用外	適用外
例示的な融合構築物 100	7	5	65	13
例示的な融合構築物 63	9	2	84	17
例示的な融合構築物 65	10	4	84	3
例示的な融合構築物 62	19	2	112	10
例示的な構築物 58	>300	適用外	>300	適用外

10

【0326】

【表 18】

表 18：H因子補体調節剤を有する例示的な構築物の機能分析

構築物 ID	代替経路		古典経路	
	IC ₅₀ (nM)	標準偏差	IC ₅₀ (nM)	標準偏差
例示的な融合構築物 143	50	29	適用外	適用外
例示的な融合構築物 142	54	16	適用外	適用外
例示的な融合構築物 135	56	適用外	適用外	適用外
例示的な融合構築物 97	58	13	適用外	適用外
例示的な融合構築物 48	73	22	166	14
例示的な融合構築物 61	125	17	適用外	適用外
例示的な融合構築物 60	144	24	適用外	適用外
例示的な融合構築物 44	206	91	3041	944
例示的な融合構築物 59	488	315	適用外	適用外
例示的な融合構築物 69	492	96	適用外	適用外
例示的な融合構築物 47	615	85	適用外	適用外
例示的な構築物 71	1772	430	適用外	適用外
例示的な構築物 58 (対照として使用)	>300	適用外	>300	適用外
例示的な融合構築物 97	73.4	18.9	適用外	適用外
例示的な融合構築物 146	88.1	7.0	適用外	適用外

20

30

40

【0327】

実施例 9：補体調節剤を含有する抗体融合体を使用したウサギ赤血球を使用した代替補体経路の阻害の分析

赤血球の調製

45mlのダルベッコリン酸緩衝生理食塩水（Ca²⁺もMg²⁺も含まない）（dPBS、Life Technologies）を50mL容の円錐チューブに入った0.5mlのウサギ全血（BioIVT）に添加した。細胞懸濁液を4℃で10分間、2000

50

RPMで遠心分離に掛けた。上清及びバッフィーコート进行デカントすることによって除去した。細胞ペレットを0.5 mLのdPBSで再懸濁させた。

【0328】

細胞懸濁液中の赤血球の数を定量するために50 µLの懸濁細胞を700 µLの蒸留水に添加した。細胞懸濁液を細胞が溶解するまでボルテックス処理した。溶解物の光学濃度を541 nmで測定した。溶解細胞試料のOD₅₄₁を用いて、OD₅₄₁を0.2で除すること及び 2.9×10^9 を乗ずることによって0.5 mLの再懸濁細胞の濃度を 2.9×10^9 細胞/mLに調整した。

【0329】

試薬の調製

全ての試薬は4℃に維持した。全てのチューブ、プレート及び溶液は氷上で維持した。0.25 mLの1 MのMgCl₂ (Boston BioProducts) と0.5 mLの0.5 MのEGTA (Boston BioProducts) とをpH 7.4で混合することによって新鮮なMg-EGTAの溶液を調製した。0.45 mLのMg-EGTAと0.55 mLのdPBSとを混合することによって希釈されたMg-EGTA溶液を調製した。10 µLの希釈Mg-EGTAをアッセイプレートの各試料ウェルに加えた。ヒト血清 (BioIVT) を37℃の水浴中で解凍した。このアッセイに必要なとされる基準及び対照は、陽性対照、血清バックグラウンド、及びCAPブロック対照である。適切な濃度で溶液を調製し、別個のプレートで希釈した。2反復で100 µLの各対照を試験プレート上の対応するウェルに移した。

【0330】

試験構築物を正常ヒト血清で10 µMの濃度に希釈した。正常ヒト血清で段階希釈液を1:2で調製した。100 µLの希釈阻害剤をアッセイプレート (R&D Systems) 内のそれぞれのウェルに添加した。5 µLのdPBSを血清バックグラウンドウェルに加えた。5 µLの希釈赤血球をアッセイプレート内の残り全てのウェルに加えた。穏やかなピペット操作でウェルを穏やかに混合した。アッセイプレートを密封し、37℃で30分間インキュベートした。

【0331】

停止溶液の調製

20 µLの0.5 MのEDTA (Corning) を380 µLの水 (1:20) に添加することによって25 mMのEDTAの水溶液 (EDTA-H₂O) を調製した。400 µLの0.5 MのEDTAを7.6 mLのdPBS (1:20) に添加することによって25 mMのEDTAのdPBS溶液 (EDTA-PBS) を調製した。

【0332】

補体活性を停止するために、水対照には100 µLのEDTA-H₂Oを添加した一方、残りのウェルには100 µLのEDTA-PBSを加えた。プレートを4℃で10分間、1800 rpmで回転させた。ウェルの量のうち100 µLを新たなマイクロプレートに移し、415 nmで測定した (SpectraFluorPlus、Tecan)。データを送り、以下の等式に従って溶解パーセントを算出することによって解析した：

【数1】

$$\text{溶解パーセント} = \frac{A_{415}(\text{試験構築物}) - A_{415}(\text{血清バックグラウンド})}{A_{415}(\text{水})} \times 100$$

【0333】

データを溶解パーセント対log (阻害剤濃度) としてプロットした。データを陽性及び陰性対照に正規化し、IC₅₀を以下のパラメータ及び等式を用いて算出した：変数勾配及び4パラメータ近似。

【数2】

$$Y = \text{最小値} + \frac{\text{最大値} - \text{最小値}}{(1 + 10^{((\log(\text{IC}_{50}) - X) \cdot \text{傾き}))}}$$

【0334】

可溶性CR11-10、CR11-17及びfH1-5補体調節剤及びそれらの融合タンパク質のIC₅₀値を表19、20及び21に示す。

【0335】

【表19】

表19：IC₅₀データ：補体代替経路からの標的指向化及び非標的指向化CR11-10構築物の対比、平均データ

化合物ID	標的指向化/ 非標的指向化	IC ₅₀ , μM	標準 偏差
例示的な構築物19	非標的指向化	1.16	0.16
例示的な構築物70	非標的指向化	1.01	0.36
例示的な融合構築物38	標的指向化	0.58	0.10

例示的な融合構築物39	標的指向化	0.18	0.02
例示的な融合構築物43	標的指向化	0.37	0.01
例示的な融合構築物45	標的指向化	0.28	0.02
例示的な融合構築物46	標的指向化	0.12	0.02
例示的な融合構築物50	標的指向化	0.26	0.01
例示的な融合構築物51	標的指向化	0.42	0.04
例示的な融合構築物52	標的指向化	0.16	0.01
例示的な構築物58	標的指向化	>10	適用外
例示的な融合構築物68	標的指向化	0.67	0.08
例示的な構築物93	標的指向化	>10	適用外
例示的な融合構築物95	標的指向化	0.26	0.04
例示的な融合構築物96	標的指向化	0.20	0.05
例示的な融合構築物99	標的指向化	0.34	0.04
例示的な融合構築物106	標的指向化	0.17	0.11
例示的な融合構築物138	標的指向化	0.57	適用外
例示的な融合構築物139	標的指向化	0.64	適用外

【0336】

10

20

30

40

50

【表 2 0】

表 2 0 : IC_{50} データ : 補体代替経路からの標的指向化及び非標的指向化 $CR1-1$ 構築物の対比、平均データ

化合物ID	標的指向化/非標的指向化	$IC_{50}, \mu M$	標準偏差
例示的な構築物20	非標的指向化	0.09	0.02
例示的な構築物72	非標的指向化	0.09	0.01
例示的な構築物58	標的指向化	>10	適用外
例示的な融合構築物62	標的指向化	0.13	0.02
例示的な融合構築物63	標的指向化	0.13	0.02
例示的な融合構築物64	標的指向化	0.31	0.10
例示的な融合構築物65	標的指向化	0.26	0.23
例示的な構築物93	標的指向化	>10	適用外
例示的な融合構築物94	標的指向化	0.29	0.12
例示的な融合構築物107	標的指向化	0.21	0.07
例示的な融合構築物140	標的指向化	0.91	適用外
例示的な融合構築物141	標的指向化	1.3	適用外

【0337】

【表 2 1】

表 2 1 : IC_{50} : 補体代替経路からの標的指向化及び非標的指向化 $fH1-5$ 構築物の対比、平均データ

化合物ID	標的指向化/非標的指向化	$IC_{50}, \mu M$	標準偏差
例示的な構築物71	非標的指向化	4.54	0.53
例示的な構築物58	標的指向化	>10	適用外
例示的な融合構築物44	標的指向化	0.90	0.15
例示的な融合構築物47	標的指向化	2.26	0.63
例示的な融合構築物48	標的指向化	0.26	0.06
例示的な融合構築物59	標的指向化	>10	適用外
例示的な融合構築物60	標的指向化	0.93	0.26
例示的な融合構築物61	標的指向化	6.08	3.63
例示的な融合構築物69	標的指向化	8.32	2.23
例示的な構築物93	標的指向化	>10	適用外
例示的な融合構築物97	標的指向化	0.30	0.01
例示的な融合構築物142	標的指向化	0.97	適用外
例示的な融合構築物143	標的指向化	0.99	適用外
例示的な融合構築物97	標的指向化	0.64	0.04
例示的な融合構築物146	標的指向化	0.46	0.02

【0338】

実施例 1 0 : ヒツジ赤血球を使用する古典補体経路の阻害の分析

ヘモリシンによるヒツジ赤血球 (SRBC) の感作

2 mL の SRBC (Bio I V T) を 3 mL の $GV B^{++}$ 緩衝液 (Boston Bio Products) に添加し、穏やかに混合した。SRBC 懸濁液を $4^{\circ}C$ で 5 分間、2000 RPM で遠心分離に掛けた。上清をデカントし、ペレットを $GV B^{++}$ 緩衝液中に再懸濁させた。SRBC 懸濁液を $4^{\circ}C$ で 5 分間、2000 RPM で遠心分離に掛けた。上清を再びデカントした。9 mL の $GV B^{++}$ 緩衝液をペレットに添加して 10 % 細胞懸濁液を調製した。ヘモリシン (Rockland) を、2 mL の milli Q 水に乾燥粉末を再懸濁させることによって調製し、 $-20^{\circ}C$ で保存し、推定濃度は約 $80 mg/mL$ であった (製造業者の指示事項に従って凍結乾燥粉末を 2 mL で再構成した)。等しい (10

%SRBC懸濁液の体積と等しい)体積のヘモリシンを、GVB⁺⁺緩衝液でヘモリシン原液を1:100に希釈することによって調製した。希釈されたヘモリシンを10%SRBC懸濁液に滴加し、旋回によって穏やかに混合した。溶液を水浴中で30℃で30分間インキュベートし、15分ごとに旋回した。感作されたSRBCを4℃で一晩保存した。

【0339】

CH₅₀の決定

阻害剤アッセイに用いるための血漿の最適濃度を、CH₅₀試験を用いて決定した。GVB⁺⁺緩衝液でヒト血清の1:2希釈系列を調製した。血清をまずGVB⁺⁺緩衝液で1:4に希釈した(300μLのGVB⁺⁺に100μLの血清)。200μLの希釈血清を希釈系列チューブに加えた。血清希釈液の生成後、200μLの感作ヒツジSRBC(sSRBC)を各希釈血清チューブに加えた。200μLの水を添加して100%溶解対照として役立てた。sSRBCを血清なしのGVB⁺⁺に添加することによって陰性対照を調製した。試料を37℃の水浴中でインキュベートした。試料を2000RPMで5分間遠心分離に掛けてsSRBCをペレットにした。100μLの上清を96ウェルマイクロタイタープレートに移し、100μLの水を各ウェルに加えた。吸光度を541nmで測定した。溶解%を血清希釈に対してプロットすることによって50%溶解(CH₅₀)を算出した。

【0340】

古典補体経路の阻害剤の評価

試験構築物を2Xヒト血清で希釈した。全ての試験構築物を10μMに希釈した。2Xヒト血清で希釈することによる試験構築物の12点の1:2希釈系列。100μLの試料を新鮮なチューブに移した。100μLのGVB⁺⁺緩衝液を各チューブに加えた。100μLのsSRBCを各チューブに加えた。適切な100%溶解及びGVB⁺⁺緩衝液対照を調製した。試料を水浴中で37℃で30分間インキュベートした。試料を2000RPMで10分間遠心分離に掛けた。100μLの上清を96ウェルマイクロタイタープレートに移した。100μLのdH₂Oを各ウェルに加え、吸光度を541nmで測定した。

【0341】

各試料の平均を得、GVB⁺⁺緩衝液対照ウェルからバックグラウンド吸光度を差し引いた。各希釈液について以下の等式によって溶解パーセントを算出した：

【数3】

$$\text{溶解\%} = 100 \times \frac{\text{OD}_{541}(\text{試験構築物}) - \text{OD}_{541}(\text{GVB対照})}{\text{OD}_{541}(100\% \text{溶解}) - \text{OD}_{541}(\text{GVB対照})}$$

【0342】

表22は、古典補体経路試験構築物のIC₅₀を示す。

【0343】

10

20

30

40

50

【表 2 2】

表 2 2 : 補体古典経路の阻害

化合物 ID	IC ₅₀ , uM
例示的な構築物 19	3.43E-02
例示的な融合構築物 38	3.13E-02
例示的な融合構築物 39	3.03E-03
例示的な融合構築物 43	2.69E-02
例示的な融合構築物 45	3.98E-02
例示的な融合構築物 46	5.02E-04
例示的な融合構築物 50	4.80E-02
例示的な融合構築物 52	2.07E-03
例示的な融合構築物 68	2.90E-01
例示的な構築物 70	5.23E-03
例示的な構築物 20	1.02E-02
例示的な融合構築物 62	3.60E-02
例示的な融合構築物 64	2.16E-02
例示的な融合構築物 65	5.51E-02
例示的な構築物 72	1.32E-02
例示的な融合構築物 44	>1
例示的な融合構築物 47	>1
例示的な融合構築物 48	4.32E-01
例示的な融合構築物 59	>1
例示的な構築物 71	>1
例示的な構築物 58	>1
例示的な構築物 92	1.09E-01
BB5.1, Hycult (抗マウス C5 抗体)	1.06E-01

【0344】

実施例 11 : カルジオリピンに結合する抗リン脂質抗体 C 2 の評価

被覆用緩衝液 (100% 溶解エタノール) (Sigma) を媒体とする 50 μL のカルジオリピン (Sigma) で 96 ウェルプレート (Thermo fisher) を被覆した。プレートをエタノールの蒸発を可能にするためにゆるく蓋 (USA Scientific) をして一晩インキュベートした。被覆されたプレートを 300 μL の Echelon 注文製ブロッキング用緩衝液 (Echelon) でブロッキングし、室温で少なくとも 2 時間インキュベートした。ウェルを吸引し、Echelon 注文製緩衝液で希釈された試料 100 μL を各ウェルに加えた。ウェルを室温で少なくとも 90 分間インキュベートした。プレートを PBS で 3 回洗浄し、ペーパータオルで乾燥させた。PBS で希釈された二次抗体 100 μL を適切なウェルに加えた。C 2-IgM の検出のためにはヤギ抗マウス IgM (Southern Biotech) を 1:5,000 に希釈した。C 2-IgG1 (マウス) の検出のためにはウサギ抗マウス軽鎖カッパ (Abcam) を 1:10,000 に希釈した。C 2-IgG1 (ヒト) の検出のためにはマウス抗ヒト pFc' (

A b c a m) を 1 : 2 0 , 0 0 0 に希釈した。H i s₆ エピトープタグ (配列番号 2 9 6) を有する C 2 断片の検出のためにはヤギ抗 6 X H i s (A b c a m) を 1 : 5 , 0 0 0 に希釈した。二次抗体の添加及びインキュベートの後、プレートに P B S で 3 回洗浄した。プレートを 1 0 0 μ L の B i o F x 超高感度 T M B (S u r m o d i c s) の添加によって発色させた。プレートを暗所にて 1 5 分間インキュベートした。1 0 0 μ L の停止溶液 (S u r m o d i c s) の添加によって反応を停止し、吸光度を 4 5 0 n m で測定した。

【 0 3 4 5 】

表 2 3 は、カルジオリピン E L I S A 結合アッセイで検査した C 2 構築物について得られた E C₅₀ 値を示す。表 2 4 は、カルジオリピン E L I S A 結合アッセイでヒト化変異体 (ヒト I g G 4) について得られた E C₅₀ 値を示す。

【 0 3 4 6 】

10

20

30

40

50

【表 2 3】

表 2 3 : C 2 構築物のカルジオリピン EC₅₀

構築物の種類	EC ₅₀ , nM
C2 IgM	0.154
C2 scFv-Crry	5.4
C2 scFv-Crry	3.9
C2-hIgG4	2.9
C2-muIgG1	5.7
CR1 ₁₋₁₀	30.8
CR1 ₁₋₁₇	14
C2 scFv-CR1 ₁₋₁₀	2.8
C2-muIgG1	6.4
C2 Fab-CR1 ₁₋₁₀ , C-term	2.65
C2 Fab-CR1 ₁₋₁₀ , N-term	2.9
C2 muIgG1, CR1 ₁₋₁₀ , C-term HC x 1	0.37
C2 muIgG1, CR1 ₁₋₁₀ , N-term HC x 1	0.95
C2 muIgG1, CR1 ₁₋₁₀ , N-term LC x 1	0.76
C2 muIgG1, CR1 ₁₋₁₀ , N-term HC x 2	0.7
C2 muIgG1, CR1 ₁₋₁₀ , N-term LC x 2	0.9

【 0 3 4 7 】

10

20

30

40

50

【表 2 4】

表 2 4 : ヒト I g G 4 骨格上の C 2 ヒト化変異体のカルジオリピン E C₅₀

構築物の種類	配列番号 (VH/HC)	配列番号 (VL/LC)	EC ₅₀ , nM
C2 VH0Vκ0	98	45	1.51
C2 VH0Vκ1	98	266	<0.8
C2 VH1Vκ0	261	45	<0.8
C2 VH1Vκ1	261	266	<0.8
C2 VH1Vκ2	261	267	<0.8
C2 VH1Vκ3	261	268	0.50
C2 VH1Vκ4	261	269	0.59
C2 VH2Vκ1	262	266	<0.8
C2 VH2Vκ2	262	267	<0.8
C2 VH2Vκ3	262	268	0.52
C2 VH2Vκ4	262	269	0.47
C2 VH3Vκ1	263	266	<0.8
C2 VH3Vκ2	263	267	<0.8
C2 VH3Vκ3	263	268	0.47
C2 VH3Vκ4	263	269	0.59
C2 VH4Vκ1	264	266	<0.8
C2 VH4Vκ2	264	267	<0.8
C2 VH4Vκ3	264	268	0.54
C2 VH4Vκ4	264	269	0.48
C2 VH5Vκ1	265	266	<0.8
C2 VH5Vκ2	265	267	<0.8
C2 VH5Vκ3	265	268	0.48
C2 VH5Vκ4	265	269	0.41

【0 3 4 8】

実施例 1 2 : ヒト微小血管内皮細胞 (HMEC) 損傷アッセイにおける 3 d 8 b 融合タンパク質の阻害力価の評価

9 6 ウェルプレートに、5 0 μ L の 0 . 1 m g / m L ゼラチンベースコーティング溶液 (Cell Biologic) を添加して少なくとも 5 分経過させるすることによってコラーゲンで被覆した。HMEC 細胞懸濁液を完全培養培地中に 3 2 0 , 0 0 0 細胞 / m L の細胞密度で調製した。ゼラチン溶液を除去し、2 0 0 μ L の細胞懸濁液を True Line 細胞培養プレート (Med Supply Partners) の各ウェル内に分注した。播種された細胞を標準的な培養条件で少なくとも 4 8 時間、またはコンフルエンス

ーに達するまでインキュベートした。HBSS培地 (Fisher Scientific) 中に0.1%のデキストロース (Sigma)、28mMのトリズマ塩基 (Sigma)、0.5%のBSA (Jackson Imm. Research) を含んだpH7.3の溶液を混合することによって試験培地を調製した。30%のH₂O₂を試験培地で1:100に希釈することまたは10μMのADP (Chrono) によって100mMのH₂O₂の溶液を調製した。単層が完全なまま残ることを確保しつつ残存する培養培地を除去するために、HMEC単層を試験培地で穏やかに3回洗浄した。洗浄後、100mMのH₂O₂または10μMのADPを50μL添加し、プレートを37℃で5%のCO₂を補充して正確に10分間インキュベートした。50μLの100mMのH₂O₂または10μMのADPを除去し、HMEC単層を試験培地で穏やかに3回洗浄した。C3断片 (C3b/iC3b) 沈着を評価するために、(融合タンパク質と予め混合されている、またはいない) 試験培地で希釈された25%のヒト血清 (CompTec) をウェルに50μL加えた。プレートを37℃で5%のCO₂を補充して60分間インキュベートした。残存する血清を除去するために細胞を試験培地で3回洗浄した。

【0349】

処理した細胞を試験培地中4%のパラホルムアルデヒドで10分間、室温で固定した。固定された細胞を試験培地で3回洗浄した。固定された細胞を試験培地中5%のBSAで30分間ブロッキングし、試験培地で1回洗浄した。C3断片 (C3b/iC3b) 染色のために、1:200に希釈されたFITC-ウサギ抗ヒトC3c (Agilent/Dako) をウェル1つあたり50μL加えることによって細胞を染色した。染色された試料を暗所にて60分間インキュベートした。インキュベート後、試料を試験培地で3回洗浄し、ウェル1つあたり50μLの希釈DAPI (PBS中、1:10,000のDAPI) の添加によって対比染色した。対比染色試料を暗所にて室温で5分間インキュベートした。DAPI対比染色剤を100μLのPBSで置換した。染色された試料の撮像は、BioTek Cytation 1 撮像ステーションでFITCかPEかのどちらかのチャンネルで倍率を10XとしてGen5 3.05ソフトウェアを使用して実施した。

【0350】

表25は、H₂O₂ HMEC損傷アッセイで試験したCR11-10構築物のIC₅₀値を示す。表26は、H₂O₂ HMEC損傷アッセイに使用したCR11-17構築物のIC₅₀値を示す。表27は、ADP-HMEC損傷アッセイに使用したCR11-10構築物のIC₅₀値を示す。表28は、ADP HMEC損傷アッセイに使用したCR11-17構築物のIC₅₀値を示す。

【0351】

10

20

30

40

50

【表 2 5】

表 2 5 : H_2O_2 －HME C アッセイにおける標的指向化及び非標的指向化 C R 1₁₋₁
o 構築物の対比

化合物 ID	標的指向化/ 非標的指向化	IC ₅₀ , nM	標準偏差
例示的な構築物 70	非標的指向化	21.11	8.93
例示的な融合構築物 43	標的指向化	6.32	2.06
例示的な融合構築物 45	標的指向化	18.2	適用外
例示的な融合構築物 46	標的指向化	2.13	1.39
例示的な融合構築物 51	標的指向化	22.9	適用外
例示的な融合構築物 52	標的指向化	6.13	5.17
例示的な構築物 58	標的指向化	阻害なし	適用外
例示的な構築物 93	標的指向化	阻害なし	適用外
例示的な融合構築物 95	標的指向化	0.58	適用外
例示的な融合構築物 96	標的指向化	2.07	0.90
例示的な融合構築物 99	標的指向化	4.8	適用外
例示的な融合構築物 106	標的指向化	1.05	0.06

10

【 0 3 5 2】

【表 2 6】

表 2 6 : H_2O_2 損傷 HME C アッセイにおける標的指向化及び非標的指向化 C R 1₁₋₁
- 1 7 構築物の対比

化合物 ID	標的指向化/非標的指向化	IC ₅₀ , nM	標準偏差
例示的な構築物 72	非標的指向化	1.73	0.58
例示的な融合構築物 62	標的指向化	1.39	0.20
例示的な融合構築物 64	標的指向化	0.77	0.50
例示的な融合構築物 65	標的指向化	1.35	0.13
例示的な融合構築物 94	標的指向化	0.18	0.04
例示的な融合構築物 107	標的指向化	0.98	0.21

30

【 0 3 5 3】

【表 2 7】

表 2 7 : ADP－HME C アッセイにおける標的指向化及び非標的指向化 C R 1 (1
- 1 0) 構築物の対比

化合物 ID	標的指向化/ 非標的指向化	IC ₅₀ , nM	標準偏差
例示的な構築物 70	非標的指向化	8.90	2.35
例示的な構築物 93	標的指向化	阻害なし	適用外
例示的な融合構築物 95	標的指向化	1.42	0.48
例示的な融合構築物 96	標的指向化	1.75	1.44
例示的な融合構築物 99	標的指向化	2.21	0.83
例示的な融合構築物 106	標的指向化	0.62	0.4

40

【 0 3 5 4】

50

【表 28】

表 28：ADP-HMEC アッセイにおける標的指向化及び非標的指向化 CR1（1-17）構築物の対比

化合物 ID	標的指向化/ 非標的指向化	IC ₅₀ , nM	標準偏差
例示的な構築物 72	非標的指向化	1.28	0.31
例示的な構築物 58	標的指向化	阻害なし	適用外
例示的な構築物 93	標的指向化	阻害なし	適用外
例示的な融合構築物 94	標的指向化	0.13	0.07
例示的な融合構築物 107	標的指向化	0.12	0.02
例示的な融合構築物 100	標的指向化	0.25	0.03

10

【0355】

実施例 13：H 因子欠損（cfh^{-/-}）マウスにおける補体阻害剤の影響の評価
処置から 72 時間後の cfh^{-/-}マウスにおける補体阻害剤の影響

3～4 月齢の雌の cfh^{-/-}マウスを以下のもので処置した：1) PBS、n = 6；2) 3d8b-CR1₁₋₁₇、n = 5；3) 3d8b-hfH₁₋₅、n = 5；4) 可溶性 CR1₁₋₁₇（sCR1₁₋₁₇）、n = 5；または 5) 可溶性 H 因子（sfH₁₋₅）、n = 5。処置群には単回の静脈内（IV）注射を施し、72 時間後に殺した。4 月齢の雌の cfh^{-/-}（n = 4）の対照群には可溶性 3d8b-G1 の IV 注射を 1 回施し、72 時間後に殺した。未処置で年齢が一致する野生型マウスも、同じ期間中に試験に従うことによって対照として使用した。

20

【0356】

試験の開始時及び終了時に血清中 C3 レベルを ELISA によって測定した。試験の終了時に、Ref lotron（登録商標）試験を用いて血漿中アミノ基転移酵素（ALT 及び AST）を測定した（Ref lotron（登録商標）試験は、全血、血漿または血清から直接的に重要な臨床化学パラメータを特異的に試験するための試薬片を使用するものである。全血の直接使用は一体型血漿分離パッドによって可能になっている。尿を使用して様々な試験を行うこともできる）。殺時に腎臓及び肝臓を採取し、免疫蛍光法（IF）によって C3 沈着物を測定した。

30

【0357】

図 32 の A は、IF によって測定された、処置から 72 時間後の採取された腎臓における糸球体 C3 沈着物の染色を示す。組織切片 1 つあたり 10 個の糸球体における C3 陽性染色の定量は、全糸球体面積に対する百分率として表される（Image J ソフトウェア解析）。データは平均±標準偏差として表される。野生型に対する *p < 0.05、**p < 0.0001；cfh^{-/-} + A 及び + D に対する °p < 0.0001（テューキーの事後検定を用いる一元配置 ANOVA）。図 32 の B は、処置から 72 時間後の採取された肝臓の C3 沈着物を IF を用いて示す。肝臓定量のために、重複しない 10～15 個の視野を倍率 400X で解析した。肝臓染色の半定量的採点は以下のとおりである：0 = なし、1 = わずか、2 = 中等度、3 = 強い染色。結果は平均±標準偏差である。*p < 0.05；野生型に対する **p < 0.0001；cfh^{-/-} + A 及び + D に対する °p < 0.0001；cfh^{-/-} + B 及び + E に対する \$p < 0.0001（テューキーの事後検定を用いる一元配置 ANOVA）。

40

【0358】

処置から 72 時間後の cfh^{-/-}マウスに対する補体阻害剤の影響

4～5 月齢の雄の cfh^{-/-}マウスを以下のもので処置した（どの群も n = 3）：1) 3d8b-CR1₁₋₁₇、2) 3d8b-mfH₁₋₅、3) 3d8b-Crry、または 4) 3d8b。化合物を 1 日目及び 3 日目に IV 注射によって投与した。9 日目にマウスを殺した。血清中 C3 レベルをベースライン時（処置前）及び試験の最後に ELISA によって測定した。血漿中のアミノ基転移酵素（ALT 及び AST）を Ref lotron

50

on（登録商標）試験で測定した。殺時に腎臓及び肝臓を採取し、C3沈着物をIFによって測定した。

【0359】

図33のAは、IFによって測定された、最後の注射から7日後の採取された腎臓における糸球体C3沈着物の染色を示す。組織切片1つあたり10個の糸球体におけるC3陽性染色の定量は、全糸球体面積に対する百分率として表される（ImageJソフトウェア解析）。データは平均±標準偏差として表される。野生型マウスに対する $*p < 0.0001$ ；Cfh^{-/-} + Iマウスに対する $^{\circ}p < 0.0001$ 、 $^{\circ\circ}p < 0.0001$ （テューキーの事後検定を用いる一元配置ANOVA）。

【0360】

図33のBは、採取された肝臓のC3沈着物をIFを用いて示す。肝臓定量のために、重複しない10～15個の視野を倍率400Xで解析した。肝臓染色の半定量的採点は以下のとおりである：0＝なし、1＝わずか、2＝中等度、3＝強い染色。データは平均±標準偏差として表され、テューキーの事後検定を用いる一元配置ANOVA検定を用いて解析される。野生型マウスに対する $*p < 0.0001$ ；Cfh^{-/-} + Iマウスに対する $^{\circ}p < 0.0001$ 、 $^{\circ\circ}p < 0.0001$ 、Cfh^{-/-}マウス+Fに対する $^{\#}p < 0.0001$ 。

【0361】

表29は、試験動物の血清中C3レベルのレベルを示す。表30は、試験動物の測定された血漿中アミノ基転移酵素のレベルを示す。表31は、試験動物の血清中C3レベルのレベルを示す。表32は、試験動物の測定された血漿中アミノ基転移酵素のレベルを示す。

【0362】

【表29】

表29：4月齢の雌の野生型及びCfh^{-/-}マウスの血清中C3レベルの評価

		ベースライン	単回注射から 72時間後
遺伝子型	処置	μg/mL	μg/mL
野生型	なし	1020.4 +/- 49.88	929.40 +/- 34.13
Cfh ^{-/-}	例示的な融合 構築物64	41.75 +/- 5.94	48.5 +/- 11.58
Cfh ^{-/-}	PBS	47.00 +/- 3.67	45.75 +/- 5.85
Cfh ^{-/-}	例示的な構築物72	52.5 +/- 2.90	39.25 +/- 2.95
Cfh ^{-/-}	例示的な融合 構築物48	50.50 +/- 5.84	57.00 +/- 2.48
Cfh ^{-/-}	例示的な構築物71	41.75 +/- 2.59	38.25 +/- 2.29

【0363】

10

20

30

40

50

【表 3 0】

表 3 0 : 単回注射から 7 2 時間後の 4 月齢の雌の野生型及び $cfh^{-/-}$ の血漿中アミノ基転移酵素レベル

		ALT (GPT) (U/L)	AST (GOT) (U/L)
遺伝子型	処置		
野生型	なし	45.22 +/- 9.02	112.63 +/- 19.64
$cfh^{-/-}$	例示的な融合構築物 64	40.45 +/- 6.81	219.25 +/- 38.20
$cfh^{-/-}$	PBS	51.98 +/- 11.10	97.95 +/- 2.38
$cfh^{-/-}$	例示的な構築物 72	34.00 +/- 3.75	185.05 +/- 38.46
$cfh^{-/-}$	例示的な融合構築物 48	62.68 +/- 14.84	120.10 +/- 32.37
$cfh^{-/-}$	例示的な構築物 71	43.05 +/- 7.31	267.25 +/- 50.62

【 0 3 6 4】

【表 3 1】

表 3 1 : 4 ~ 5 月齢の雄の $cfh^{-/-}$ マウスの血清中 C 3 レベルの評価

			3 日目 2 回目の注射 から 24 時間後	9 日目 2 回目の注射 から 1 週間後
遺伝子型	処置	($\mu\text{g/ml}$)	($\mu\text{g/ml}$)	($\mu\text{g/ml}$)
$cfh^{-/-}$	例示的な融合構築物 64	35.00 +/- 2	46.00 +/- 2.65	47.33 +/- 9.24
$cfh^{-/-}$	例示的な融合構築物 118	46.33 +/- 10.87	629.00 +/- 91.90	61.00 +/- 17.04
$cfh^{-/-}$	例示的な融合構築物 116	42.33 +/- 0.67	203.00 +/- 30.92	86.67 +/- 16.02
$cfh^{-/-}$	例示的な構築物 58	30.00 +/- 3.61	23.00 +/- 1.00	36.00 +/- 2.00

【 0 3 6 5】

10

20

30

40

50

【表 3 2】

表 3 2：2 回目の注射から 1 週間後の 4～5 月齢の雄の $cfh^{-/-}$ マウスの血漿中アミノ基転移酵素レベル

遺伝子型	処置	ALT (GPT) (U/L)	AST (GOT) (U/L)
$cfh^{-/-}$	例示的な融合構築物 64	48.73 +/- 4.56	140.33 +/- 13.45
$cfh^{-/-}$	例示的な融合構築物 118	63.8.3 +/- 10.73	205.67 +/- 65.74
$cfh^{-/-}$	例示的な融合構築物 116	56.13 +/- 2.56	270.67 +/- 67.36
$cfh^{-/-}$	例示的な構築物 58	42.80 +/- 1.54	184.07 +/- 96.14

10

【0 3 6 6】

実施例 1 4：中大脳動脈閉塞（MCAO）モデルにおける C3d mAb 及び補体阻害剤の評価

試験デザイン

98 匹の雄の 8～20 g の Balb/c マウス（Charles River Laboratories, Wilmington, MA）に自由に食餌と水を採らせ、温度 $21 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 及び相対湿度 $50\% \pm 30\%$ の濾過された空気が供給された部屋に収容した。部屋には、薄明かりのない 12 時間の点灯と 12 時間の消灯との明暗周期のための自動タイマーをセットした。寝床のために Shepherd's（登録商標）1/4' プレミアムトウモロコシ穂軸を使用し、Ancare 提供の Neslets を 2 片と、crink'l Nest（商標）とを各ケージに入れた。動物に Lab Diet（登録商標）5001 を餌として与えた。水は無制限に与えた。ケージ 1 つあたり 4～5 匹の動物を収容した。各々 8～10 匹のマウスから構成された 9 つの実験群をこの試験に使用した。

20

【0 3 6 7】

外科手術準備

外科手術は全て無菌技術を用いて実施した。中大脳動脈閉塞（MCAO）の前に感染を防止するためにセファゾリン（ 40mg/kg 、Hospira）を腹腔内（IP）投与した。MCAO の前に鎮痛剤としてブプレノルフィン（約 0.1mg/kg 、Par Pharmaceuticals）を皮下（SC）に与えた。外科手術の前に塩化ナトリウム高浸透圧眼用軟膏（Muro 128 無菌眼用 5% 軟膏）を眼に塗布した。

30

【0 3 6 8】

中大脳動脈閉塞モデル

急性脳卒中のモデルである MCAO 再灌流モデルをこの試験に使用した。 $\text{N}_2\text{O}:\text{O}_2$ （2:1）で 2～3% のイソフルランを使用してマウスに麻酔を掛け、仰臥位で 1.5～2.5% のイソフルランを呼吸チューブによって維持した。首の中央部を電気バリカンで剃り、Hibiclens 及びアルコールの複数回塗布によって清浄にした。無菌技術を用いて右総頸動脈（CCA）の上から皮膚切開を行い、筋肉を引き込み、CCA 分岐点を露出させた。CCA を結紮し、外頸動脈（ECA）の遠位部分を一時的に締め付けた。その後、ナイロン縫合糸を CCA から挿入して内頸動脈（ICA）の中に 8～9 mm の所定距離だけ進めた。この手順を用いると縫合糸のシリコンで被覆された先端部が脳内の MCA の起点に閉塞し、MCA 領域に血流の欠如を引き起こす。その後、ECA のクリップ／縫合糸を取り除いた。皮膚切開部を外科用ステープルで閉じ、動物を麻酔から覚醒させ、元のケージに戻した。60 分の虚血期間の後に動物に再び麻酔を掛け、創傷部を再び開き、血管内の縫合糸を VVA から取り除いた。皮膚創傷部を再び閉じ、動物を完全に麻酔から覚醒するまで監視し、その時点でそれらを元のケージに戻した。麻酔の時間中は中核

40

50

温を $37 \pm 1^\circ\text{C}$ に維持するために直腸温度計に自動調節温熱パッドを接続した。

【0369】

MCAOの偽手術

偽MCAO手術も実施した。 $\text{N}_2\text{O}:\text{O}_2$ (2:1) で2~3%のイソフルランを使用してマウスに麻酔を掛け、仰臥位で1.5~2.5%のイソフルランを呼吸チューブによって維持した。首の中央部を電気バリカンで剃り、Hibiclens及びアルコールの複数回塗布によって清浄にした。無菌技術を用いて右総頸動脈(CCA)の上から皮膚切開を行い、筋肉を引き込め、CCA分岐点を露出させた。CCA、ECA及びICAを孤立させ、その後、皮膚切開部を外科用ステープルで閉じた。動物を麻酔から覚醒させ、元のケージに戻した。麻酔の時間中は中核温を $37 \pm 1^\circ\text{C}$ に維持するために直腸温度計に自動調節温熱パッドを接続した。

10

【0370】

投薬

全ての投薬溶液は使用するときまで 4°C で保存した。再灌流から60分後にMCAO動物にPBS、C3d mAb、またはC3d-CR11-17をIV尾静脈注射によって与えた。偽手術動物には手術時刻から60分後にPBSを与えた。

【0371】

無作為化及び盲検

外科手術を実施しなかった異なる個人が、外科手術後の各動物に処置を無作為に振り分けた。投薬溶液の処置を各日に等しく分配した。

20

【0372】

殺

MCAOから48時間後にケタミン/キシラジン混合物 (約 $100/10\text{mg/kg}$) を使用してマウスを殺し、氷冷ヘパリン処理PBSで満たし、続いて氷冷4%パラホルムアルデヒド(PFA)で満たした。その後、脳を取り出し、冷蔵庫内で24時間、4% PFA中で後固定した。

【0373】

組織学のための組織準備:

4% PFAによる後固定から24時間後に脳を30%スクロース溶液に換え、冷蔵庫内でもう3日間保った。その後、マウス脳マトリックスを使用して各脳から厚み1mmの5つの頭部切片(ブレグマと比較してそれぞれ1.1、-0.9、-1.9、-2.9)を切り出し、標準的なCryoMold内でTissue-Tek(登録商標)O.C.T化合物に包埋した。その後、ドライアイスと合わせた2-メチルブタンで満たされたトレイに型を入れた。OCT化合物を冷凍し、試料をすぐさまジップロック袋の中に密封し、組織学研究所に送る時まで -80°C で保存した。

30

【0374】

撮像及び画像解析

顕微鏡に固定したデジタルカメラを使用して画像をSPOTソフトウェアを使用して取り込んだ。ImageJ(NIHソフトウェア)を使用して梗塞領域の体積解析を実施した。手描きツールを使用して同側(右側)半球の非梗塞組織及び対側(左側)半球の組織の領域の外形をなぞった。無傷の対側半球の面積から同側半球の非梗塞面積を差し引くことによって梗塞面積を算出した。その後、面積に切片厚み(1mm)を乗じること及び各サンプリング(5)間で切片の数を足し合わせることによって各半球の体積を算出した。梗塞体積を無傷の半球体積に対する百分率として表した。

40

【0375】

データ解析

表33は、MCAO研究で試験したタンパク質をまとめたものである。図34は、試験において算出された梗塞領域の百分率を示す。データは全て平均 $\pm$ 標準誤差として表した。データは一元配置ANOVAによって解析した。

【0376】

50

【表 3 3】

表 3 3 : M C A O 研究で試験した試薬のまとめ

化合物 I D	用量レベル (m g / k g)	用量体積 (m l / k g)
例示的な構築物 6 4	6 7	5
例示的な構築物 5 8	2 4 . 8	5
ビヒクル	適用外	5

10

【 0 3 7 7 】

実施例 1 5 : アドリアマイシン誘導腎損傷に対する補体阻害剤融合タンパク質の効果

0 日目に雄の B A L B / c O L A マウスにアドリアマイシン (1 1 m g / k g) を静脈内に尾静脈を介して与えた。8 日目にマウスを代謝ケージに入れ、1 6 時間かけて尿を採取した。C o b a s c 1 1 1 分析器を使用して尿試料をアルブミン及びクレアチニンについて分析した。全てのマウスは 8 日目までに、尿中アルブミン : クレアチニン比 (u A C R) によって判定される腎不全を呈した。マウスを無作為に u A C R に基づいて群に分けた。1 0 日目に、P B S (n = 1 4) か、完全マウス融合タンパク質 C 3 d m A b - C r r y (n = 1 4 , 5 0 m g / k g) か、C 3 d m A b - f H 1 - 5 (n = 1 3 , 5 0 m g / k g) か、f H 1 - 5 または C r r y タンパク質を含有する非標的指向化対照かのいずれかの単回用量 I V をマウスに施した。マウスを再び代謝ケージに入れて 2 2 日目の尿を 1 6 時間かけて採取し、尿中アルブミン及びクレアチニンを決定した (図 3 5) 。

20

【 0 3 7 8 】

実施例 1 6 : 進行性補体 3 系球体腎炎を有する患者における本開示の例示的な C 3 d - 補体調節剤タンパク質の試験

目的 : この試験の目的は、補体媒介性疾患または障害、例えば単なる例示のための進行性補体 3 (C 3) 系球体腎炎を有する患者における例示的な抗 C 3 d 抗体 - 補体調節剤融合タンパク質構築物による治療の有効性、安全性及び忍容性を評価することである。

【 0 3 7 9 】

目標 : この試験の主な安全性目標は、例えば補体 3 (C 3) 系球体腎炎のための抗 C 3 d 抗体 - 補体調節剤融合タンパク質構築物による治療の安全性及び忍容性を評価することである。主な有効性目標は、e G F R (M D R D 、推算糸球体濾過率) 及びタンパク尿のベースラインからの変化に基づいて例示的な抗 C 3 d 抗体 - 補体調節剤融合タンパク質構築物による治療の有効性を評価することである。この試験の第 2 の目標は以下の評価を含む : 1 . 血漿中及び尿中の薬物動態マーカー、例えば、M C P - 1 、C 3 a 、C 5 a 、プロペルディン及び s C 5 b - 9 のベースラインからの変化 ; 2 . 腎生検に基づく糸球体病理のベースラインからの変化 ; 3 . C 3 系球体腎炎における例示的な抗 C 3 d 抗体 - 補体調節剤融合タンパク質構築物による治療の血漿中濃度の評価。

30

【 0 3 8 0 】

C 3 系球体腎炎患者は、以下に詳しく述べるプロトコールに従って、非経口的に静脈内に (例えば、静脈内、皮下) 投与される本開示の例示的な抗 C 3 d 抗体 - 補体調節剤融合タンパク質による治療を受ける。場合によっては、患者は腎移植及び広義の免疫抑制薬、例えばリツキシマブ、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、タクロリムス及びステロイドによる事前処置にもかかわらず難治性の疾患を有する。場合によっては、腎同種異系移植片の生検を投薬前、治療中の 2 及び 7 ヶ月目に行う。

40

【 0 3 8 1 】

方法論 : ある場合には、患者は、投薬開始前に生検によって証明された再発性 C 3 G N を有することになり、参加及び除外の基準に基づいて適格とみなされることになる。スクリーニング手順は、人口統計学データ、医療歴、薬歴、身体検査及びバイタルサイン、血清化学、血液学、尿検査 (U P C R 測定を含む) 、ウイルススクリーニング (1 2 週間前

50

以降に実施されていない場合)、ならびに血清中クレアチニンに基づく推算糸球体濾過率(eGFR)評価を記録することを含むことになる。試験適格性のベースラインeGFRは、例えば約15~25mL/分/1.73m²である。1日目に患者は例示的な抗C3d抗体-補体調節剤融合タンパク質構築物処置による治療が開始され得る。患者は、約60~84日の初期期間にわたって例示的な抗C3d抗体-補体調節剤融合タンパク質構築物による治療を非経口的に受けることになる。患者は追跡評価のために試験施設を頻回に訪問することになる。患者の臨床症状が安定化または改善し、さらなる治療を妨げる副作用が存在しない場合、患者はもう1回の約60~84日の治療サイクルにおいて治療され得る。治療サイクルはこのプロトコールの下で合計4サイクル繰り返され得る。

【0382】

1日目及び1日目の試験訪問時に、安全性、有効性及び薬物動態測定のために血液及び尿試料が採取されることになる。この試験の全体を通して身体検査及びバイタルサイン評価が行われることになる。毎回の試験訪問時に投薬及び副作用評価が同時に行われることになる。可能な場合には適切な経過観察期間の後に腎生検を実施して腎組織学の変化を評価することになる。

【0383】

結果：患者の症状は本開示の例示的なC3d-補体調節剤融合タンパク質構築物による治療に応答して改善することが予測される。C3d-補体調節剤融合タンパク質構築物によってこの患者にみられる改善は、治療前生検と比較して糸球体管内増殖のクリアランス及び糸球体炎症性マクロファージの顕著な減少を示す治療時の腎生検組織学的所見に基づく。タンパク尿は融合タンパク質構築物処置によっておよそ80%低下する。

【0384】

推算糸球体濾過率(eGFR)は、例示的な抗C3d融合タンパク質構築物による治療の14ヶ月前には例えば約80~90mL/分/1.73m²であり得、例示的な抗C3d融合タンパク質構築物による治療の開始時には例えば約30~50mL/分/1.73m²に悪化し得る。加えて、例示的な抗C3d融合タンパク質構築物による治療はeGFR低下を弱め、または止める。1ヶ月の治療の後にはeGFR低下が既に弱まっていると予測される。反復生検は糸球体管内細胞増多の消散及び糸球体マクロファージの減少を示す。このように、例示的なC3d融合タンパク質構築物による治療は、eGFRを安定化させ、糸球体炎症を軽減した。

【0385】

実施例17：腎虚血/再灌流の治療における本開示の例示的な融合タンパク質構築物の有効性の研究

体温での腎臓における虚血再灌流(I/R)障害は、循環血液量減少性ショック、腎動脈閉塞及び遮断手技を含めたいくつかの臨床症状との関連性を有する。

【0386】

腎虚血再灌流(I/R)は、50%までの死亡率に関連する急性腎不全の重要な原因である(Levy et al., JAMA 275:1489-94, 1996、Thadani et al., N. Engl. J. Med. 334:1448-60, 1996)。移植後腎不全は、腎移植後によく起こって脅威となる合併症である(Nicholson et al., Kidney Int. 58:2585-91, 2000)。腎臓FR損傷の効果的な治療法は現在利用可能ではなく、血液透析が唯一の利用可能な治療法である。腎臓FR損傷の病態生理は複雑である。近年の研究では、腎I/R障害の発病において補体活性化のレクチン経路が重要な役割を果たしている可能性があることが示された(deVries et al., Am. J. Path. 165:1677-88, 2004)。

【0387】

腎機能を、本開示の例示的な融合タンパク質構築物が投与された患者における再灌流の24及び48時間後に評価する。血中クレアチニン測定結果は質量分析によって決定され、これによって再現性のある腎機能の指標が得られる。患者は24及び48時間目に血中

10

20

30

40

50

尿素の量の有意な低下を呈して腎損傷からの保護的機能効果を示す。全体として、外科手術及び虚血傷害の後の24及び48時間目の両方において血中尿素の増加がみられる。

【0388】

実施例18：黄斑変性症の治療における本開示の例示的な融合タンパク質構築物の有効性の研究

加齢黄斑変性症（AMD）は工業化世界において55歳以降の失明の主因である。AMDは主に2つの形態で発生する：新生血管型（湿潤型）AMD及び萎縮型（乾燥型）AMD。AMDを有する個人のうちの約20%しか湿潤型を発症しないにもかかわらず、新生血管型（湿潤型）はAMD関連の重度視力低下の90%を占める。AMDの臨床特徴としては、複数のドルーゼン、地図状萎縮、及び脈絡膜血管新生（CNV）が挙げられる。2004年12月にFDAは、湿潤型（新生血管型）のAMDの治療のために、血管内皮成長因子（VEGF）の作用を特異的に標的として遮断する新しい部類の眼科用薬であるマクジェン（ペガブタニブ）を承認した（Ng et al., Nat Rev Drug Discov 5:123-32 (2006)）。マクジェンは、AMD患者の小群のための有望な新規治療選択肢に相当するが、この複雑な疾患に対するさらなる治療法を開発する差し迫った必要性が未だ存在している。複数の独立した系統の研究が、AMDの発病における補体活性化の中心的役割を暗示している。AMDの最も重篤な形態である脈絡膜血管新生（CNV）の発病には補体経路の活性化が関与している可能性がある。

【0389】

AMDに罹患している患者の群に本開示の例示的な融合タンパク質構築物を眼内または非経口的に投与する。投与後の様々な時点で脈絡膜血管新生を評価する。本開示の例示的な融合タンパク質構築物を投与された患者では、偽対照を投与された患者と比較してCNV領域の20～100%の減少がみられる。

【0390】

実施例19：非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）の治療における本開示の例示的な融合タンパク質構築物の有効性の研究

非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）は、溶血性貧血、血小板減少症、ならびに腎臓及び他の臓器の微小循環における血小板血栓を原因とする腎不全を特徴とする。aHUSは、不完全な補体調節に関連しており、孤発性か家族性かのどちらかであり得る。aHUSは、補体H因子、膜補助因子B及びI因子、ならびに補体H因子関連1（CFHR1）及び補体H因子関連3（CFHR3）を含めた補体活性化をコードする遺伝子における突然変異に関連している。Zipfel, P. F., et al., PLoS Genetics 3(3):e41 (2007)。

【0391】

aHUSを治療する本開示の例示的な融合タンパク質構築物の効果は、例示的な融合タンパク質構築物で治療されたaHUS患者からの赤血球を得て溶解させることによって判定される。例示的な融合タンパク質構築物による処置は、偽対照による処置と比較して、aHUSに罹患している患者における赤血球の溶解を阻止するのに効果的であることが観察される。

【0392】

実施例20：C3dg延長型に対する5つのマウスIgG1抗体のPEPPERMAP（登録商標）線形エピトープマッピング

ペプチド間で14アミノ酸が重複した線形重複15アミノ酸ペプチドとして翻訳されるC3dg延長型に対して、及び追加の15ペプチドに対して、マウスIgG1抗体のPEPPERMAP（登録商標）線形エピトープマッピングを実施した。二次ヤギ抗マウスIgG（H+L）DyLight680抗体（1:5000）でC3dgペプチドマイクロアレイの事前染色を実施して、主となるアッセイに干渉する可能性がある線形C3dgペプチドとのバックグラウンド相互作用を決定した。C3dgペプチドマイクロアレイを、インキュベート用緩衝液（例えばブロッキング用緩衝液を10%含む洗浄用緩衝液）中1µg/ml、10µg/mlまたは100µg/mlの濃度の例示的な抗C3dマウスI

10

20

30

40

50

g G 1 抗体 3 d 2 9、3 d 8 b、3 d 9 a と共にインキュベートし、続いて二次ヤギ抗マウス I g G (H+L) D y L i g h t 6 8 0 抗体 (1 : 5 0 0 0) 及び対照マウスモノクローナル抗 H A (1 2 C A 5) D y L i g h t 8 0 0 抗体 (1 : 2 0 0 0) で染色した。C I 試料を陰性対照として使用した。インキュベート工程は 1 4 0 r p m で振盪しながら 4 °C で 1 6 時間実施した。二次抗体及び対照抗体による染色をインキュベート用緩衝液中で 4 5 分間、室温 (R T) で実施した。L I - C O R O d y s s e y 撮像システムでの読出しを 7 / 7 (赤 / 緑) のスキャン強度で行った。次に、ペプチドマイクロアレイのフレームを構成している追加の H A ペプチドを内部品質対照として染色して、アッセイ品質、及びペプチドマイクロアレイの完全性を確認した。表 3 4 に材料及び方法をより詳しく記載する。

【 0 3 9 3 】

【表 3 4】

表 3 4 : 材料及び方法

マイクロアレイの内容 :	C 3 d g 延長型の配列は、切断型ペプチドを回避するために中立な G S G S G S G リンカー (配列番号 2 9 7) で C 及び N 末端が延長され、ペプチド間で 1 4 アミノ酸が重複した 1 5 アミノ酸の線形ペプチドとして翻訳された。C 3 d g ペプチドマイクロアレイにはさらに追加の 1 5 ペプチドが補われ、反復して写された 3 7 5 個の異なるペプチド (7 5 0 個のペプチドスポット)、及び追加の H A (Y P Y D V P D Y A G (配列番号 2 9 8)、8 0 個のスポット) 対照ペプチドを含有していた。
試料 :	マウス抗 C 3 d I g G 1 抗体 3 d 2 9、3 d 8 b、3 d 9 a、C I - 0 0 0 0 8、及び C I - 0 0 0 0 9 (C I 試料は陰性対照)
洗浄用緩衝液 :	T w e e n 2 0 を 0 . 0 5 % 含む P B S、p H 7 . 4 (各アッセイの 1 分後に 3 回)
ブロッキング用緩衝液 :	R o c k l a n d ブロッキング用緩衝液 M B - 0 7 0 (1 回目のアッセイの 3 0 分前)
インキュベート用緩衝液 :	ブロッキング用緩衝液を 1 0 % 含む洗浄用緩衝液
アッセイ条件 :	インキュベート用緩衝液中 1 μ g / m l、1 0 μ g / m l 及び 1 0 0 μ g / m l の抗体濃度 ; 1 4 0 r p m で振盪しながら 4 °C で 1 6 時間インキュベート。
二次抗体 :	ヤギ抗マウス I g G (H+L) D y L i g h t 6 8 0 (1 : 5 0 0 0) ; 室温でインキュベート用緩衝液中で 4 5 分の染色
対照抗体 :	マウスモノクローナル抗 H A (1 2 C A 5) D y L i g h t 8 0 0 (1 : 2 0 0 0) ; 室温でインキュベート用緩衝液中で 4 5 分の染色
スキャナ :	L I - C O R O d y s s e y 撮像システム ; スキャンオフセット 0 . 6 5 m m、解像度 2 1 μ m、スキャン強度 7 / 7 (赤 = 6 8 0 n m / 緑 = 8 0 0 n m)。

【 0 3 9 4 】

スポット強度の定量及びペプチド注釈付けは、2 4 ビットの色付き t i f f ファイルよりも高い動的範囲を発揮する 1 6 ビットのグレースケール t i f f ファイルに基づいて 7 / 7 のスキャン強度で行われた。さらに、マイクロアレイ画像解析、スポット強度の定量、及びペプチド注釈付けを P e p S l i d e (登録商標) アナライザーによって実施した

。手短に述べると、ソフトウェアアルゴリズムは各スポットの蛍光強度を生前景及びバックグラウンド信号に分解し、反復スポットの平均中央前景強度及びスポット間偏差を算出する。平均中央前景強度に基づいて強度マップを生成し、ペプチドマップにおける相互作用を、赤を高スポット強度とし白を低スポット強度とする強度色コードによって強調した。40%の最大スポット間偏差を許容可能として認めた（それ以外は対応する強度値をゼロにした）。

【0395】

加えて、C3dg延長型のN末端からC末端までの抗原配列に対するマウス抗体についてのアッセイの平均スポット強度をプロットして全体的なスポット強度及び信号対ノイズ比を視覚化した。強度スポットを、ペプチド及び強度マップ、ならびにマイクロアレイスキャンの目視検査と関連させて、マウス抗体試料のエピトープを同定した。図21～23に示すように、特定のアミノ酸が抗体結合性に寄与しているか否かが不明である場合にはそのようなアミノ酸の相当する文字に下線を付けた。場合によっては強度プロットのベースラインを平準化した。図24～25は、陰性対照である抗C3dまたは抗C4d抗体を1、10及び100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で使用して行ったエピトープマッピング試験を示すが、これらは、（図21～23のピークによって示される）例示的な抗C3d抗体3d9a、3d29または3d8bによって認識されたエピトープを認識しなかった。

【0396】

二次ヤギ抗マウスIgG (H+L) DyLight 680抗体によるC3dgペプチドマイクロアレイの事前染色は、主となるアッセイに干渉する可能性がある線状C3dg延長型ペプチドとのバックグラウンド相互作用を何ら示さなかった。マウス抗C3d IgG1抗体3d29、3d8b及び3d9aは、図21～23に示すように、隣接ペプチドに対するスポット強度及び信号対ノイズ比が高く、類似したコンセンサスモチーフNLDVSLQLPS（配列番号299）、NLDVSLQLPS（配列番号299）及びNLDVSLQLPS（配列番号299）を有して、非常に強いモノクローナル抗体応答を示した。追加の15ペプチドはマウスIgG1抗体と反応しなかった。具体的には、C3dgペプチドマイクロアレイを1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のマウス抗C3d IgG1抗体3d29かマウス抗C3d IgG1抗体3d9aかのどちらかと共にインキュベートしたところ、それぞれ図21及び図23に示すように、隣接ペプチドに対する信号対ノイズ比が高く、コンセンサスモチーフNLDVSLQLPS（配列番号299）を有して、非常に強いモノクローナル抗体応答が観察された。同様に、C3dgペプチドマイクロアレイを1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度のマウス抗C3d IgG1抗体3d8bと共にインキュベートしたところ、図22に示すように、隣接ペプチドに対する信号対ノイズ比が高く、コンセンサスモチーフNLDVSLQLPS（配列番号299）を有して、非常に強いモノクローナル抗体応答が観察された。全てのデータは、C3dgペプチドマイクロアレイをマウスIgG1抗体と共にインキュベートしてその後に二次及び対照抗体で染色した後、7/7（赤/緑）のスキャン強度での読出しによって得られた。下線付きのアミノ酸は、抗体結合性への寄与が不明であった残基に相当する。図21～23の全てにおいて、HA対照ペプチドの染色は図21～23の中の対照染色ボックスに示されている）。さらには、PEPPERMAP（登録商標）エピトープ置換スキャンを使用して、例えば全てのアミノ酸位置が20個の主要なアミノ酸で交換された下地の野生型ペプチドによって、提示されたエピトープを調査することができる。

【0397】

10

20

30

40

50

【表 3 5 - 1】

表 3 5 : 例示的なタンパク質の表

例示的なタンパク質構築物	重鎖 (HC)、可変重鎖ドメイン (VH) のポリペプチド配列	軽鎖 (LC) または可変軽鎖ドメイン (VL) のポリペプチド配列
例示的な抗 C 3 d 構築物 3 2	配列番号 5 8	配列番号 5 9
例示的な抗 C 3 d 構築物 3 3	配列番号 7 3	配列番号 6 8
例示的な抗 C 3 d 構築物 3 4	配列番号 2 8 8	配列番号 2 8 7
例示的な抗 C 3 d 構築物 3 5	配列番号 6 0	配列番号 5 9
例示的な抗 C 3 d 構築物 4 9	配列番号 5 8	配列番号 6 8
例示的な抗 C 3 d 構築物 5 3	配列番号 6 2	配列番号 5 9
例示的な抗 C 3 d 構築物 5 4	配列番号 6 7	配列番号 6 8
例示的な抗 C 3 d 構築物 5 5	配列番号 2 8 8	配列番号 2 8 7
例示的な抗 C 3 d 構築物 5 6 (F a b)	配列番号 2 8 8	配列番号 2 8 7
例示的な抗 C 3 d 構築物 5 8	配列番号 7 3	配列番号 6 8
例示的な抗 C 3 d 構築物 7 3	配列番号 7 3	配列番号 6 8
例示的な抗 C 3 d 構築物 7 4	配列番号 2 4 9	配列番号 2 5 8
例示的な抗 C 3 d 構築物 7 5	配列番号 2 5 2	配列番号 2 5 8
例示的な抗 C 3 d 構築物 7 6	配列番号 2 5 0	配列番号 2 5 8
例示的な抗 C 3 d 構築物 7 7	配列番号 2 5 3	配列番号 2 5 8
例示的な抗 C 3 d 構築物 7 8	配列番号 2 5 1	配列番号 2 5 8
例示的な抗 C 3 d 構築物 7 9	配列番号 2 5 4	配列番号 2 5 8
例示的な抗 C 3 d 構築物 8 6	配列番号 2 8 0	配列番号 2 7 9
例示的な抗 C 3 d 構築物 8 7	配列番号 2 8 1	配列番号 2 7 9
例示的な抗 C 3 d 構築物 9 3	配列番号 2 8 2	配列番号 2 7 9
例示的な C 2 構築物 3 5	配列番号 9 8	配列番号 4 5
例示的な C 2 構築物 3 6	配列番号 9 8	配列番号 2 6 6
例示的な C 2 構築物 3 7	配列番号 2 6 1	配列番号 4 5
例示的な C 2 構築物 3 8	配列番号 2 6 1	配列番号 2 6 6
例示的な C 2 構築物 3 9	配列番号 2 6 1	配列番号 2 6 7
例示的な C 2 構築物 4 0	配列番号 2 6 1	配列番号 2 6 8
例示的な C 2 構築物 4 1	配列番号 2 6 1	配列番号 2 6 9
例示的な C 2 構築物 4 2	配列番号 2 6 2	配列番号 2 6 6
例示的な C 2 構築物 4 3	配列番号 2 6 2	配列番号 2 6 7
例示的な C 2 構築物 4 4	配列番号 2 6 2	配列番号 2 6 8
例示的な C 2 構築物 4 5	配列番号 2 6 2	配列番号 2 6 9
例示的な C 2 構築物 4 6	配列番号 2 6 3	配列番号 2 6 6
例示的な C 2 構築物 4 7	配列番号 2 6 3	配列番号 2 6 7

10

20

30

40

50

【表 3 5 - 2】

例示的な C 2 構築物 4 8	配列番号 2 6 3	配列番号 2 6 8
例示的な C 2 構築物 4 9	配列番号 2 6 3	配列番号 2 6 9
例示的な C 2 構築物 5 0	配列番号 2 6 4	配列番号 2 6 6
例示的な C 2 構築物 5 1	配列番号 2 6 4	配列番号 2 6 7
例示的な C 2 構築物 5 2	配列番号 2 6 4	配列番号 2 6 8
例示的な C 2 構築物 5 3	配列番号 2 6 4	配列番号 2 6 9
例示的な C 2 構築物 5 4	配列番号 2 6 5	配列番号 2 6 6
例示的な C 2 構築物 5 5	配列番号 2 6 5	配列番号 2 6 7
例示的な C 2 構築物 5 6	配列番号 2 6 5	配列番号 2 6 8
例示的な C 2 構築物 5 7	配列番号 2 6 5	配列番号 2 6 9
例示的な構築物 7 0	配列番号 4 1	
例示的な構築物 7 1	配列番号 7 2	
例示的な構築物 7 2	配列番号 4 2	

10

【 0 3 9 8】

【表 3 6 - 1】

表 3 6 : 配列表

配列番号	種類	配列
1	MCP/CD46	>sp P15529 MCP_ヒト膜補助因子タンパク質 OS=ホモサピエンス OX=9606 GN=CD46 PE=1 SV=3 MEPPGRRECPFPSPWRFPGLLLAAMVLLLYSFSACEEPPTFEAMELIGKPK PYYEIGERVVDYCKKGYFYIPPLATHHTICDRNHTWLPVSDDACRETCPYI RDPLNGQAVPANGTYEFGYQMHFICNEGYYLIGEEILYCELKGSVAIWSGK PPICEKVLCTPPPKIKNGKHTFSEVEVFEYLDAVTYSCTDPAPGDPDFSLIG ESTIYCGDNSVWSRAAPECKVVKCRFPVVENGGKQISGFGKKFYKATVMFE CDKGFYLDGSDTIVCDNSTWDPPVPKCLKVLPPSSTKPPALSHSVSTSSST TKSPASSASGPRPTYKPPVSNYPGYPKPEEGILDSLVDVWVIAVIAIVVG VAVICVVPYRYLQRRKKKGTYLTDETHREVKFTSL
2	DAF	>sp P08174 DAF_ヒト補体崩壊促進因子 OS=ホモサピエンス OX=9606 GN=CD55 PE=1 SV=4 MTVARPSVPAALPLLGLPRLLLLVLCLPAVWGDCGLPPDVPNAQPALEG RTSFPEDTVITYKCEESFVKIPGEKDSVICLKGSQWSDIEEFCNRSCVPT RLNSASLKQPYITQNYFPVGTVEYECRPGYRREPSLSPKLTCLQNLKWST AVEFCKKKSCPNPGEIRNGQIDVPGGILFGATISFSCNTGYKLFGSTSSFC LISGSSVQWSDPLPECREIYCPAPPQIDNGIIQGERDHYGYRQSVTYACNK GFTMIGEHSIYCTVNNDEGEWSPPECRGKSLTSKVPPTVQKPTTVNVPT TEVSPTSQKTTTCTTPNAQATRSTPVSRTTKHFHETTPNKGSGTTSCTTR LLSGHTCFTLTGLLGLTVMGLLT
3	DAF1_マウス	>sp Q61475 DAF1_GPI 係留マウス補体崩壊促進因子 OS=ハツカネズミ OX=10090 GN=Cd55 PE=1 SV=2

20

30

40

50

【表 3 6 - 2】

		MIRGRAPRTRPSPPPPLPPLLSLSLLLSPTVRGDCGPPPDIPNARPIILGR HSKFAEQSKVAYSCNNGFKQVPDKSNIVVCLENGQWSSSHETFCCKSCVAPB RLSFASLKKEYLNMNFFPVGTIVEYECRPGFRKQPPLPGKATCLEDLVWSP VAQFCKKKKSCPNPKDLNNGHINIPTGILFGSEINFSCNPGYRLVGVSSSTFC SVTGNTVDWDEFFVCTEIHCEPPPKINNGIMRGESDSYYSQVVTYSYCDK GFILVGNASIYCTVSKSDVGQWSSPPPRCIEKSKVPTKKPTINVPSTGTPS TPQKPTTESVVPNGDQPTPQKPTSVKVSATQHVPVTKTTVRHPIRTSTDKG EPNTGGDRYIYGHTCLITLTVLHVMLSLIGYLT
4	CD59	>sp P13987 CD59_ヒトCD59糖タンパク質 OS=ホモサビエンス OX=9606 GN=CD59 PE=1 SV=1 MGIQGGSVLFGLLLVAVFCHSGHSLQCYNCNPNTADCKTAVNCSSDFDAC LITKAGLQVYNKCKWKFHCNFDVTTLRLENELTYCCKKDLNCFNEQLEN GGTSLSEKTVLLVTPFLAAAWSLHP
5	CD59_マウス アイソフォームA	>sp O55186 CD59A_マウスCD59A糖タンパク質 OS=ハツカネズミ OX=10090 GN=Cd59a PE=2 SV=1 MRAQRGLILLLLLLAVFCSTAVSLTCYHCFQPVVSSCNMNSTCSPDQDSCL YAVAGMQVYQRCWKQSDCHGEIIMDQLEETKLKFRCCQFNLCKNSDGSGLGK TPLLGTSVLVAILNLCLFLSHL
6	CD59_マウス アイソフォームB	>sp P58019 CD59B_マウスCD59B糖タンパク質 OS=ハツカネズミ OX=10090 GN=Cd59b PE=2 SV=2 MRAQRGLILLLLLLAVFCSTAVSLKCYNCLDPVSSCKINTTCSPLNDSCLY AVAGRQVYQCCWKLSDCNSNYIMSRLDVAGIQSKCCQWDLCKNLGLEEP NNAETSSLRKTALLGTSLVAILKFCF
7	Crry	>sp Q64735.1 CR1L_マウス補体成分受容体1様タンパク質 MEVSSRSSEPLDPVWLLVAFGRGGVKLEVLLFLLPFTLGLERGGGLGKHGH TVHREPAV NRLCADSKRWGLPVSAQRPFPMGHCPAPSQLPASAKPINLTDESMFFIGTY LLYECLPGYIKRQFSITCKQDSTWTSBEDKCIKQCKTPSDPENGLVHVHT GIQFGSRINYTECNQGYRLIGSSSAVCVITDQSVWDTEAPICEWIPCEIPP GIPNGDFFSSTREDFHYGMVVTYRCNTDARGKALENLVGEPSLYCTSNDEG IGVWSGPPPQCIELNKCTPPPYVENAVMLSENRSLSLRDIVEFRCHPGFI MKGASSVHCQSLNKWEPELPSCFKGVICRLPQEMSGFQKGLGMKPEYYIGE NVTLECEDGYTLEGSSSQSQSDGSWNPLAKCVSRISISGLIVGIFIGIIV FILVIIVFIWMIKYKKRNTTDEKYKEVGIHLNYKEDSCVRLQSLTSQEN SSTTSPARNSLTQEV
8	CR1	>sp P17927 CR1_ヒト補体受容体1型 OS=ホモサビエンス OX=9606 GN=CR1 PE=1 SV=3 MGASSPRSPVPVGPAPGLPFCCGSSLAVVLLALPVAWGQCNAPEWLPF ARPTNLTDEFEPPIGTLYLNYECRPGYSGRPFSSIIICLNKSVWTGAKDRCK SCRNPDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIIISGDTVI WDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENPHYGSVVTYRCNPGSGGRKV FELVGEPSIYCTSNDDQVGIIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRS FSLNEVVEFRCPGPFVMKGPVRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPPDVLHA ERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKS CDDFMGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCEGFLKGSSASVCVLAGMESL WNSSVPVCEQIFCPSPPIVINGRHTGKPLEVFFFGKTVNYTCDPHDRGTS FDLIGESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLEAKLKTQNTA SDFPIGTSKLYECRPEYYGRPFSTCLDNLVWSSPKDVCKRKSCKTPPDV NGMVHVITDIQVGSRIYSCCTTGHRLIGHSSAECILSGNAHWSTKPPICQ RIPCGLPPTIANGDFISTNRENPHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSI YCTSNDDQVGIIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLSLNEVVE RCQPGFVMKGPVRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPPDVLHAERTQRDKDN FSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSDDFMGQLL NGRVLFPVNLQLGAKVDFVCEGFLKGSSASVCVLAGMESLWNSSVPVCE QIFCPSPPIVINGRHTGKPLEVFFFGKAVNYTCDPHDRGTSFDLIGESTI RCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLEAKLKTQNTASDFFIGTSL KLYECRPEYYGRPFSTCLDNLVWSSPKDVCKRKSCKTPPDVNGMVHVITD IQVGSRIYSCCTTGHRLIGHSSAECILSGNTAHWSTKPPICQRIPCGLPPT

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 3】

		IANGDFISTNRENPHYGSVVTYRCNLGSRGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQV GIWSPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLSLNEVVFRCPQPGFVMK GPRRVKQCQALNKWEPELPSCSRVCQPPPEILHGEHTFPHQDNFSPGQEVFY SCEPGYDLRGAASLHCTPQGDWSPEAPRCVAVKSCDDFLGQLPHGRVLFPLN LQLGAKVSFVCDGFRKLGSSVSHCVLVGMRLWNNVSPVCEHIFCPNPFA ILNGRHTGTTPSGDIPYGKEISYTCDPHPDRGMTFNLIgestIRCTSDPHGN GVWSSPAPRCELSVRAGHCKTPEQFPFASPTIPINDFEFPVGTSLNYECP GYFGKMFISISLENLVSSVEDNCRKSCGPPPEPFNGMVHINTDTQFGST VNYSCNEGFRLLIGSESTTCLVSGNNVTWDDKAPICEIISCEPPPTISNGDF YSNNRTSFHNGTVVTYQCHTGPDEQFLFELVGERSIYCTSKDDQVGVWSSP PPRCISTNKCTAPEVENAIRVPGNRSFFSLTEIIRFCQPGFVMVGSHTVQ CQTNGRWGPKLPHCSRVCQPPPEILHGEHTLHQDNFSPGQEVFYSCPSY DLRGAASLHCTPQGDWSPEAPRCTVKSDDFLGQLPHGRVLLPLNLQLGAK VSFVCDGFRKLGSRASHCVLAGMKALWNNVSPVCEQIFCPNPFAILNGRH TGTTPGDIPIYGKEISYACDTHPDRGMTFNLIgestIRCTSDPQNGVWSSP APRCELSVPAACPHPPKIQNGHYIGGHVSLYLPGMTISYICDPGYLLVGKG FICTDQGIWSQLDHYCKEVCNCSFPLFMNGISKELEMKKVYHYGDYVTLKC EDGYTLEGSPWSQCQADDRWDPLAKCTSRTHDALIVGTLSGTIFILLII FLSWIILKHKRGNNAHENPKEVAIHLHSQGGSSVHPRTLQTNEENSRLVP
9	H 因子	>sp P08603 CEAH_ヒト補体H因子 OS=ホモサピエンス OX=9606 GN=CFH PE=1 SV=4 MRLAKIICLMLWAICVAEDCNELPPRRNTEILTGSDQTYPEGTQAIYK CRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKCQKRCPGHPGDTFFGTFTLTGGN VFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDGWTNDIPICEVVKCLPVTAP NGKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFSKEKPK CVEISCKSPDVINGSPIQKIYKENERFYKCNMGYEYSERGDAVCTESG WRPLPSCEEKSCDNPYIPNGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRGNT AKCTSTGWIPAPRCTLKPCDYDPIKHGGLYHENMRRPYFPVAVGKYYSYC DEHFETPSGSYWDHIHCTQDGWSPAVPCLRKCYFFYLENGYNQNYGRKFVQ GKSIDVACHPGYALPKAQTIVTCMENGWSPTPRCIRVKTCSKSSIDIENG ISESYTYALKEKAKYQCKLGYVTADGETSGSITCGKDGWSAQPTCKSCD IPVFMNARTKNDFTWFKLNDTLDYECHEGYESNTGSTTGSIVCGYNGWSDL PICYERECLEPKIDVHLVPDRKKDQYKVGELKFSCKPGFTIVGPNVSGCY HFGLSPLDLPICKEQVQSCGPPPELLNGNVKEKTKEEYGHSEVVEYYCNP LMKGPNKIQCVDEWTTLPVCIVEESTCGDIPELEHGWALSSPPYYGDS VEFNCSSEFTMIGHRSITCIHGVWTLQPCVAIDKLKCKSSNLIILEEHL KNKKEFDHNSNIYRRCRKEGWIHTVCINGRWDPEVNCMAQIQLCPPFPQ IPNSHMTTLNRYRDEKVSVLQENYLIQEGEETCKDGRWQSIPLCWEK IPCSQPPQIEHGTINSSRSSQESYAHGKLSYTCGGFRISEENETTCYMG KWSSPPQCEGLPCKSPPEISHGVVAHMSDSYQYGEVYTKCFEGFGIDGPA IAKCLGEKWSHPPSCIKTDCLSLPSFENAI PMGEKKDVYKAGEQVYTCAT YYKMDGASNVTCINSRWTGRPTCRDTSVCNPPPTVQNAIYVSRQMSKYP RVRYQCRSPYEMFGDEEVMCLNGNWTEPPQCKDSTGKCGPPPIDNGDITS FPLSVYAPASSVEYQCQNLQLEGNKRITCRNGQWSEPPKCLHPCVISREI MENYNIALRWTAQKLYSRTGESVEFVCKRGYRLSSRSHTLRTTCWDGKLE YPTCAKR
10	H 因子_ マウス	>sp P06909 CEAH_マウス補体H因子 OS=ハツカネズミ OX=10090 GN=CFh PE=1 SV=2 MRLSARIIWLIWTVCAAEDCKGPPPRENSEILSGSWSEQLYPEGTQATYK CRPGYRTLGTIVKVCNKGWVASNPRI CRKKPCGHPGDTFFGSFRLAVGS QFEFGAKVYVTCDDGYQLLGEIDYRECGADGWINDIPLCEVVKCLPVTLE NGRIVSGAAETDQEYFYGQVVRFECSNGFKIEGHKEIHCSENGLWSNEKPR CVEILCTPPRVENGGINVKPVYKENERYHYKCKHGYVPKERGDAVCTGSG WSSQPFCEEKRCSPPYILNGIYTPHRIHRSDEIRYECNYGFYPTGTSV SKCTPTGWIPVPRCTLKPCFEPQFKYGRLYEESLRPNFPVSIKNKYSYK DNGFSPPSGYSWDLRCTAQGWEPVPCVRKCVFHYVENGDSAYWEKVYVQ GQSLKVQCYNGYSLQNGQDTMTCTENGWSPPKCIKIKTCSASDIHIDNGF LSESSSIYALNRETSYRCKQGYVTNTGEISGSITCLQNGWSPQPSICKSCD MPVFENSITKNTRTWFKLNDKLDYECVGFENEYKHTKGSITCTYGGWSDT PSCYERECVPTLDRKLVVSPRKEKYRVGDLLEFSCHSGHRVGPDSVQCYH

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 4】

		FGWSPGFPTCKGQVASCAPPLEILNGEINGAKKVEYSHGEVVKYDCKPRFL LKGPNKIQCDVGNWTTLPVCIIEERTCGDIPELEHGS AKCSVPPYHHGDSV EFICEENFTMIGHGSVSCI SGKWTQLPKCVATDQLEKCRVLKSTGIEAIKP KLTEFTHNSTMDYKCRDKQEYERSICINGKWDPEPNCSTSKTSCPPPPQIPN TQVIETTVKYLDGEKLSVLCQDNYLTQDSEEMVCKDGRWQSLPRCIEKIPC SQPPTIEHGSINLPRSSEERRDSI ESSSHEHGTTF SYVCD DGFRIPEENRI TCYMGKWSTPPRCVGLPCGPPPSIPLGTVSLELESYQHGEVTVYHCSTGFG IDGPAFIICEGGKWS DPPKCIKTDCDVLPTVKNAIIRGKSKSYRTGEQVT FRCQSPYQMNGSDTVTCVNSRWIGQPVCKDN SCVDP PHVPNATIVTRTKNK YLHGDRVRYECNKPLELFGQVEVMCENGIWTEKPKCRDSTGKCGPPPIDN GDITSLSLPVYEPLSSVEYQCQKYLLKGKKTITCRNGKWSEPPPTCLHACV IPENIMESHNIILKWRHTEKIYSHSGEDIEFGCKYGYKARDSPPFRTKCI NGTINYPTCV
11	例示的な B4 CDRH1 配列	GYTFTDYY
12	例示的な B4 CDRH2 配列	INPNNGGT
13	例示的な B4 CDRH3 配列	ARYDYAWYFDV
14	例示的な B4 CDRL1 配列	QSIVHSNGNTY
15	例示的な B4 CDRL2 配列	KVS
16	例示的な B4 CDRL3 配列	FQGSHPVYT
17	例示的な C2 CDRH1 配列	GYTFTSYW
18	例示的な C2 CDRH2 配列	INPSNGGT
19	例示的な C2 CDRH3 配列	ARRGIRLRHFDY
20	例示的な C2 CDRL1 配列	QDVGTA
21	例示的な C2 CDRL2	WAS

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 5】

	配列	
22	例示的な C2 CDRL3 配列	QQYSSYPLT
23	例示的な C3d (3d9a) CDRH1 配列	GYTFTAYY
24	例示的な C3d (3d9a) CDRH2 配列	INPYNGGT
25	例示的な C3d (3d9a) CDRH3 配列	SSPY
26	例示的な C3d (3d9a) CDRL1 配列	QSLDSDGKTY
27	例示的な C3d (3d9a) CDRL2 配列	LVS
28	例示的な C3d (3d9a) CDRL3 配列	WQGFHPRT
29	例示的な C3d (3d8b) CDRH1 配列	GYFTNYY
30	例示的な C3d (3d8b) CDRH2 配列	INPYNGGT
31	例示的な C3d (3d8b) CDRH3 配列	SSPY
32	例示的な C3d (3d8b)	QSLDSDGKTY

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 6】

	CDRL1 配列	
33	例示的な C3d (3d8b) CDRL2 配列	LVS
34	例示的な C3d (3d8b) CDRL3 配列	WQGTHFPRT
35	例示的な C3d (3d29) CDRH1 配列	GYTFTDYY
36	例示的な C3d (3d29) CDRH2 配列	INPYNGGT
37	例示的な C3d (3d29) CDRH3 配列	SRGGPY
38	例示的な C3d (3d29) CDRL1 配列	QSLDSDGKTY
39	例示的な C3d (3d29) CDRL2 配列	LVS
40	例示的な C3d (3d29) CDRL3 配列	WQGTHFPRT
41	CR1 (1- 10)	QCNAPewLPfARPTNLTDEFEPPIGTYLNYECRPGYSGRPFSIICLNsvw TGAKDRcRRKSCRNPpDfVNGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSA TCIIISGDTVIWDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENfHYGSvVTYR CNPgSGGRKVFELVGEPsiYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVEN GILVSDNRSLfSLNEVVEfRCQPGfVMKGPRRVKcQALNKWEPELPSCSRV CQPPPDVLHAERTQRDKDNfSPGQEVfYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWS PAAPTCEVKSCDDFMGQLNGRVLFpVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKGSSAS YCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSpPVIpNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYT CDPHpDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQGNVWSSpAPRCGILGHCApDHfL FAKLKTQTNASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFsITCLDNLVWSSPKDVCKR KsCKTPPDfVNGMVHVITDIQVGSrINYSCTTGhRLIGHSSAEcILSGNAA HWSTKPPICQRIPCGLPPTIANGDFISTNRENfHYGSvVTYRCNPgSGGRK

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 7】

42	CR1 (1-17)	VFELVGEPSIYCTSNDDQVGWISGPAPQCIIPNK QCNAPWELPFARPTNLTDEFEFFIGTYLNYECRPGYSGRPFSSIICLNKNSVW TGAKDRRCRRKSCRNPDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSA TCIISGDTVIWDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGVSVTYR CNPFGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGWISGPAPQCIIPNKCTPPNVEN GILVSDNRSLSLNEVVEFRCPQPGFVMKGP RRVKCQALNKWEPELPSCSRV CQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWS PAAPTCEVKSDDFMGQLLNGRVLPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKGSSAS YCVLAGMESLWNSVVPCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYT CDPHPDGRGTSFDLIGESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHF FAKLKTQTNASDFPIGTSKYECRPEYGRPFSSITCLDNLVWSSPKDVCKR KSCKTPDPVNGMVHVIDIQVGSIRINYSCTTGHRILIGHSSAECILSGNAA HWSTKPPICQRI PCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGVSVTYRCNPFSGGRK VFELVGEPSIYCTSNDDQVGWISGPAPQCIIPNKCTPPNVENGLVSDNRS LSLNEVVEFRCPQPGFVMKGP RRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPPDVLH AERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWSAAPTCEVK SCDDFMGQLLNGRVLPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKGSSAS YCVLAGMES LWNSVVPCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKAVNYTCDPHPDGRG TSFDLIGESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHF FAKLKTQTNASDFPIGTSKYECRPEYGRPFSSITCLDNLVWSSPKDVCKRKSCKTPDP VNGMVHVIDIQVGSIRINYSCTTGHRILIGHSSAECILSGNTAHWSTKPPIC QRI PCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGVSVTYRCNLGSRGRKVFELVGEPS IYCTSNDDQVGWISGPAPQCIIPNK
43	C2 scFv- CR1 (1-10)	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGGLEWIGNI NPSNGGTNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVVYCARRGIR LRHFDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSDIVMTQSHKFMSTSVGDRV SITCKASQDVGTAVAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGTD FTLTISNVQSEDLADYFCQQYSSYPLTFGAGTKLELKGSGGGSGGGSGCNA PEWLPFARPTNLTDEFEFFIGTYLNYECRPGYSGRPFSSIICLNKNSVWTKAK DRCRRKSCRNPDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCII SGDTVIWDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGVSVTYRCNPF SGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGWISGPAPQCIIPNKCTPPNVENGLV SDNRSLSLNEVVEFRCPQPGFVMKGP RRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPP PDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWSAAPT TCEVKSDDFMGQLLNGRVLPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKGSSAS YCVL AGMESLWNSVVPCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPH PDGRGTSFDLIGESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHF FAKLKTQTNASDFPIGTSKYECRPEYGRPFSSITCLDNLVWSSPKDVCKRKSCK TPDPVNGMVHVIDIQVGSIRINYSCTTGHRILIGHSSAECILSGNAAHWST KPPICQRI PCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGVSVTYRCNPFSGGRKVFEL VGEPSIYCTSNDDQVGWISGPAPQCIIPNK
44	C2 scFv- Crry	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGGLEWIGNI NPSNGGTNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVVYCARRGIR LRHFDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSDIVMTQSHKFMSTSVGDRV SITCKASQDVGTAVAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGTD FTLTISNVQSEDLADYFCQQYSSYPLTFGAGTKLELKGSGGGSGGGSGCPAP SQLPSAKPINLTDESMEFIGTYLLYECLPGYIKRQFSITCKQDSTWTS AED KCIRKQCKTPSPDENGLVHVHTGIQFGSRINYTQNGYRLIGSSSAVCVIT DQSVWDWTEAPICEWIPCEIPPGIPNGDFFSSTREDFHYGMVVTYRCNTDA RGKALFNLVGEPSLYCTSNDEIGVWSGPPQCIELNKCTPPPYVENAVML SENRSLSLRDIVEFRCHPGFIMKGASSVHCQSLNKWEPELPSCFKGVICR LPQEMSGFQKGLGMKKEYYYGENVTLECEDGYTLEGSSQSQCSQSDGSWNPL LAKCVSRSI
45	C2-カッパ軽鎖	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGTAVAWYQQKPGQSPKLLIYWA STRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCQQYSSYPLTFGAGT KLELKRADAAPT VSI FPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGS ERQNGVLNSWTDQDSKSTYSMSSTLTLT KDEYERHNSYTCEATHKTS P IVKSFNRNEC
46	C2 IgG1 Fab 重	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGGLEWIGNI NPSNGGTNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVVYCARRGIR LRHFDYWGQGTTLTVSSAKTTPSVYPLAPGSAQTNSMVTLGCLVKGYFP EPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTPSPSTWPSSETVTCNVA

10

20

30

40

【表 3 6 - 8】

	鎖-Crry	HPASSTKVDKKIVPRDCGGGGGGGGGGSCAPSQLPSAKPINLTDESMFPI GTYLLYECLPGYIKRQFSITCKQDSTWTSAEDKCIKQCKTPSPDPENGLVH VHTGIQFGSRINYTCNQGYRLIGSSSAVCVITDQSVWDTEAPICEWIPCE IPPGIPNGDFFSSSTREDFHYGMVVTYRCNTDARGKALFNLVGEPSLYCTSN DGEIGVWSGPPFQCIELNKCTPPPYVENAVMLSENRSLSLDRDIVEFRCHP GFIMKGASSVHCQSLNKWEPELPSCFKGVICRLPQEMSGFQKGLGMKEYY YGENVTLECEDGYTLEGGSSQSQSDGSWNPLAKCVSRSI
47	C2 Fab 重鎖-CR1 (1-10)	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGNI NPSNGGTNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIR LRHFDYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQAQTNMVTGLCLVKGYFP EPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVA HPASSTKVDKKIVPRDCGGGGGGGGGGSCQNAPEWLPFARPTNLTDEFEFF IGTYLNYECPGYSGRPFSSIICLNKSVWTGAKDRCCRKSCRNPDPVNGMV HVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIIISGDTVIWDNETPICDRI PC GLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTS NDDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLSLSNEVVEFRCPQ GFVMKGPRRVKQCALNKWEPELPSCSRVCQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPG QEVFYSCPEPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRV LFPVNLQLGAKVDFVCDGEGFQLKGSSASYCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFC PSPFPIPNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRTGSFDLIGESTIRCTS DPQNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQTNASDFPIGTSKYEC RPEYYGRPFSSITCLDNLVWSSPKDVCKRKSKCTPPDPVNGMVHVITDIQVG SRINYSCTTGHRILIGHSSAECILSGNAHWSTKPPICQRI PCGLPPTIANG DFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWS GPAPQCIIPNK
48	C2 Fab 重鎖-CR1 (1-17)	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGNI NPSNGGTNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIR LRHFDYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQAQTNMVTGLCLVKGYFP EPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVA HPASSTKVDKKIVPRDCGGGGGGGGGGSCQNAPEWLPFARPTNLTDEFEFF IGTYLNYECPGYSGRPFSSIICLNKSVWTGAKDRCCRKSCRNPDPVNGMV HVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIIISGDTVIWDNETPICDRI PC GLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTS NDDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLSLSNEVVEFRCPQ GFVMKGPRRVKQCALNKWEPELPSCSRVCQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPG QEVFYSCPEPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRV LFPVNLQLGAKVDFVCDGEGFQLKGSSASYCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFC PSPFPIPNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRTGSFDLIGESTIRCTS DPQNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQTNASDFPIGTSKYEC RPEYYGRPFSSITCLDNLVWSSPKDVCKRKSKCTPPDPVNGMVHVITDIQVG SRINYSCTTGHRILIGHSSAECILSGNAHWSTKPPICQRI PCGLPPTIANG DFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWS GPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLSLSNEVVEFRCPQGFVMKGPRR VKQCALNKWEPELPSCSRVCQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCPE GYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRVLFPVNLQLG AKVDFVCDGEGFQLKGSSASYCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVING RHTGKPLEVFPFGKAVNYTCDPHPDRTGSFDLIGESTIRCTSDPQNGVWS SPAPRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQTNASDFPIGTSKYECRPEYYGRPF SITCLDNLVWSSPKDVCKRKSKCTPPDPVNGMVHVITDIQVGSRINYSCTT GHRILIGHSSAECILSGNTAHWSTKPPICQRI PCGLPPTIANGDFISTNRE NFHYGSVVTYRCNLGSRGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIP NK
49	CR1 (1- 10)- C2 Fab 重鎖	QNAPEWLPFARPTNLTDEFEFFIGTYLNYECPGYSGRPFSSIICLNKSVW TGAKDRCCRKSCRNPDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSA TCIIISGDTVIWDNETPICDRI PCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYR CNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVEN GILVSDNRSLSLSNEVVEFRCPQGFVMKGPRRVKQCALNKWEPELPSCSRV CQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCPEPGYDLRGAASMRCTPQGDWS PAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDGEGFQLKGSSAS YCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVINGRHTGKPLEVFPFGKTVNYT CDPHPDRTGSFDLIGESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFL FAKLKTQTNASDFPIGTSKYECRPEYYGRPFSSITCLDNLVWSSPKDVCKR KSKCTPPDPVNGMVHVITDIQVGSRINYSCTTGHRILIGHSSAECILSGNAA

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 9】

		HWSTKPPICQRI PCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSSVVTYRCNPGSGGRK VFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKGGGSGGGGSQVQLQQP GTELVKPGASVKLSCKASGYFTTSYWMHWVKQRPQGGLWIGNINPNSGGT NYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIRLRHFDYW GQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTW NSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTK VDKKIVPRDCG
50	CR1 (1- 17)- C2 Fab 重鎖	QCNAPFWLPFARPTNLTDEFEFPIGTLYLNYECRPGYSGRPFSSIICLNKNSVW TGAKDRRCRRKSCRNPDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSA TCIISGDTVWDNETPICDRI PCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSSVVTYR CNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVEN GILVSDNRSLSLNEVVEFRCPQGFVMKGP RRVKCQALNKWEPELPSCSRV CQPPPDVLHAERTQORDKNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWS PAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRVLPVNLQLGAKVDFVCEGFLKGSSAS YCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYT CDPHDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCAQPDHFL FAKLKTQTNASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFISITCLDNLVWSSPKDVCKR KSCKTTPDPVNGMVHVIDIQVGSRIYNSCTTGHRILIGHSSAEILSGNAA HWSTKPPICQRI PCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSSVVTYRCNPGSGGRK VFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRS LFLSLNEVVEFRCPQGFVMKGP RRVKCQALNKWEPELPSCSRVCPQPPDV AERTQORDKNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWS PAAPTCEVK SCDDFMGQLLNGRVLPVNLQLGAKVDFVCEGFLKGSSAS YCVLAGMES LWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKAVNYTCDPHDRGT SFDLIGESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCAQPDHFLFAKLKTQTN ASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFISITCLDNLVWSSPKDVCKR KSCKTTPDP VNGMVHVIDIQVGSRIYNSCTTGHRILIGHSSAEILSGNAAHWSTKPPIC QRI PCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSSVVTYRCNLGSRGRKVFELVGEPS IYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKGGGSGGGGSQVQLQQP GTELVKPGA SVKLSCKASGYFTTSYWMHWVKQRPQGGLWIGNINPNSGGTNYNEKFKSK ATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIRLRHFDYW GQGTTLTVS SAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGV HTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPRD CG
51	C2-IgG1 重鎖	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYFTTSYWMHWVKQRPQGGLWIGNI NPSNGGTNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIR LRHFDYW GQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFP EPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVA HPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLTTITLTPKV TCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMH QDWLNGKEFKCRVNSAAPPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVSILTCTMTDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFYVSKLNV QKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHTEKSLSHSPG
52	C2-IgG1- CR1 (1- 10), HC C-term x 2	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYFTTSYWMHWVKQRPQGGLWIGNI NPSNGGTNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIR LRHFDYW GQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFP EPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVA HPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLTTITLTPKV TCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMH QDWLNGKEFKCRVNSAAPPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVSILTCTMTDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFYVSKLNV QKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHTEKSLSHSPGGGGSGGGGSQCNAPFW LPFARPTNLTDEFEFPIGTLYLNYECRPGYSGRPFSSIICLNKNSVWTGAKDR RRKSCRNPDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIISG DTVWDNETPICDRI PCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSSVVTYRCNPGSGG RKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDN RSLFLSLNEVVEFRCPQGFVMKGP RRVKCQALNKWEPELPSCSRVCPQPPDV LHAERTQORDKNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWS PAAPTCE VKSCDDFMGQLLNGRVLPVNLQLGAKVDFVCEGFLKGSSAS YCVLAGM ESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHDR GTSFDLIGESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCAQPDHFLFAKLKTQ TNASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFISITCLDNLVWSSPKDVCKR KSCKTTP DPVNGMVHVIDIQVGSRIYNSCTTGHRILIGHSSAEILSGNAAHWSTKPP

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 1 0】

		ICQRI PCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGE PSIYCTSNDDQVGWISGPAPQCII PNK
53	C2 IgG1 重鎖 (ホール) - CR1 1-10	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYMMHWVKQRPGQGLEWIGNI NPSNGGTNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIR LRHFDYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQAQNSMVTLGCLVKGYFP EPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVA HPASSTKVDDKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLITITLTPKV TCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDDEVHTAQTPREEQFNSTFRSVSELPIMH QDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPI EKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVSLSCAITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVVSCLNV QKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPGGGGGGGGGGGQCNAPAEW LPFARPTNLTDEFEFFPIGTYLNYECPGYSGRPFSSIICLNKSNVWGAKDR RRKSCRNPDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKYCTKGYRLIGSSSATCIIISGD TVIWDNETPICDRI PCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGG RKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGWISGPAPQCII PNKCTPPNVENGILVSDN RSLFSLNEVVEFRCPQGFVMKGP RRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPPDV LHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWSAPAICTE VKSCDDFMGQLLNGRVLPVNLQLGAKVDFVCEGFLQKGSAS YCVLAGM ESLWNSVVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDR GTSFDLIGESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCAQPDHFLFAKLKTQ TNASDFPIGTSKLYECPREYYGRPFSSITCLDNLVWSSPKDVCKRKSKCTPP DPVNGMVHVITDIQVGSRIYNSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAHWSTKPP ICQRI PCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGE PSIYCTSNDDQVGWISGPAPQCII PNK
54	C2 IgG1 重鎖 (ノブ)	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYMMHWVKQRPGQGLEWIGNI NPSNGGTNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIR LRHFDYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQAQNSMVTLGCLVKGYFP EPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVA HPASSTKVDDKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLITITLTPKV TCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDDEVHTAQTPREEQFNSTFRSVSELPIMH QDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPI EKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVSLWCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVVSCLNV QKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPG
55	CR1 1-10- IgG1 Fc (ホール)	QCNAPAEWLPFARPTNLTDEFEFFPIGTYLNYECPGYSGRPFSSIICLNKSNV TGAKDRCCRKRSCRNPDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKYCTKGYRLIGSSSA TCIISGDTV IWDNETPICDRI PCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYR CNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGWISGPAPQCII PNKCTPPNVEN GILVSDNRSLSLNEVVEFRCPQGFVMKGP RRVKCQALNKWEPELPSCSRV CQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWS PAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRVLPVNLQLGAKVDFVCEGFLQKGSAS YCVLAGMESLWNSVVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYT CDPHPDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCAQPDHFL FAKLKTQTNASDFPIGTSKLYECPREYYGRPFSSITCLDNLVWSSPKDVCKR KSKCTPPDPVNGMVHVITDIQVGSRIYNSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAA HWSTKPPICQRI PCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRK VFELVGEPSIYCTSNDDQVGWISGPAPQCII PNKGGGGGGGGGGGCKPCIC TVPEVSSVFI FPPKPKDVLITITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVE VHTAQTPREEQFNSTFRSVSELPIMH QDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPI EKT ISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVSLSCAITDFFPEDITVEWQWNG QPAENYKNTQPIMDTDGSYFVVSCLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNH TEKSLSHSPG
56	CR1 1-10 - C2 IgG1 重鎖 (ホール)	QCNAPAEWLPFARPTNLTDEFEFFPIGTYLNYECPGYSGRPFSSIICLNKSNV TGAKDRCCRKRSCRNPDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKYCTKGYRLIGSSSA TCIISGDTV IWDNETPICDRI PCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYR CNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGWISGPAPQCII PNKCTPPNVEN GILVSDNRSLSLNEVVEFRCPQGFVMKGP RRVKCQALNKWEPELPSCSRV CQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWS PAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRVLPVNLQLGAKVDFVCEGFLQKGSAS YCVLAGMESLWNSVVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYT CDPHPDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCAQPDHFL FAKLKTQTNASDFPIGTSKLYECPREYYGRPFSSITCLDNLVWSSPKDVCKR KSKCTPPDPVNGMVHVITDIQVGSRIYNSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAA HWSTKPPICQRI PCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRK

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 1 1】

		VFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKGSGSGSGSGSQVQLQPP GTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWKQRPQGQLEWIGININPSNGGT NYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIRLRHFDYW GQGTTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTW NSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVAHPASSTK VDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLITITLTPKVTCTVVDI SKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGK EFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVLSLSCA ITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVVS KLVNQKSNWEA GNTFTCSVLHEGLHNHTEKSLSHSPG
57	CR1 1-10 - C2 カップ軽鎖	QCNAPWLPFARPTNLTFEDEFPIGTLYLNEYCRPGYSGRPFSTICLKNSVW TGAKDRCCRKSCRNPDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSA TCIISGDTVIWDNETPICDRI PCGLPPTITNGDFTSTNRENFHYGVSVTYR CNPSSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKTTPNVEN GILVSDNRSLSLNEVVEFRCPQPGFVMKGP RRVKQALNKWEPELPSCSRV CQPPPDVLAERTQRDKDNFS PGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWS PAAPTCEVKS CDDFMGQLLNGRVLFVNLQLGAKVDFVCEGDFGLKGSAS YCVLAGMESLWSSVPVCEQIFCPSPPVI PNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYT CDPHDRGT SFDLIGESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHQAPDHL FAKLKTQTNASDFPIGTSLKYECRPEYGRPFSTICLDNLVWSSPKDVCKR KSCKTPDPVNGMVHVIDI QVGSRIYNSCTTGHRLLIGHSSAECILSGNAA HWSTKPPICQRI PCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRK VFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKGSGSGSGSGSDIVMTQS HKFMSTSVGDRVSI TCKASQDVGTAVAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGV PDRFTSGSGSDTFTLTISNVQSEDLADYFCQQYSSYPLTFGAGTKLEKRA DAAPT VSI FPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFY PKDINVWKIDGSE RQNGVL NSWTDQDSKSDSTYSMSSTLTLT KDEYERHNSYTCETHKTSTSPIVKSFN NEC
58	3d29 IgG1 Fab 重鎖	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYMNWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYYCSRGGPY WGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVT WNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVAHPASST KVDKKIVPRDCG
59	3d29 カップ軽鎖	DVMTQTPTLTSVTIGQPASISCKSSQSLDSDGKTYLNWLLQRPQSPKR LIYLVSKLESQVDPDRFTGSGSGTDTLEISRVEADLGVIYCWGTHFPRT FGGGTKLEIKRADAAPT VSI FPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFY PKDINVWK KIDGSE RQNGVLNSWTDQDSKSDSTYSMSSTLTLT KDEYERHNSYTCETHK TSTSPIVKSFNNEC
60	3d29 IgG1 Fab 重鎖 - Crry	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYMNWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYYCSRGGPY WGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVT WNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVAHPASST KVDKKIVPRDCGSGSGSGSGSGSCPAPSQLP SAKPINLTDESMFPIGTLLY ECLPGYIKRQFSITCKQDSTWTS AEDKCI RKQCKTPSDPENGLVHVHTGIQ FGSRIN YTCNQGYRLIGSSSAVCVITDQSV DWDTEAPICEWIPCEIPPGIP NGDFFSSTREDFHYGMVVTYRCNTDARGKALFNLVGEPSLYCTSNDEIGV WSGPP PQCI ELNKCTPPPYVENAVMLSENRSLSLRDIVEFRCHPGFIMKG ASSVHCQSLNKWEPELPSCFKGVICRLPQEMSGFQKGLGMKKEYYGENVT LECEDGYTLEGSSSQSQSQSDGSWNPLAKVSRSI
61	3d29 IgG1 Fab 重鎖 - CR1 1-10	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYMNWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYYCSRGGPY WGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVT WNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVAHPASST KVDKKIVPRDCGSGSGSGSGSGSQCNAPWLPFARPTNLTFEDEFPIGTLYL NECRPGYSGRPFSTICLKNSVWTGAKDRCCRKSCRNPDPVNGMVHVIKGI QFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIISGDTVIWDNETPICDRI PCGLPPTI TNGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVG IWSGPAPQCIIPNKTTPNVENGILVSDNRSLSLNEVVEFRCPQPGFVMK PRRVKQALNKWEPELPSCSRVCQPPPDVLAERTQRDKDNFS PGQEVFYS CEPGYDLRGAASMRCTPQGDWS PAAPTCEVKS CDDFMGQLLNGRVLFVNL

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 1 2】

		QLGAKVDFVCDEGFQKLGSSASYCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVI PNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQNG VWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLEAKLKTQTNASDFPIGTSKYECPREYYG RPFSTICLDNLVWSSPKDVCKRKSKCTPPDPVNGMVHVITDIQVGSRINYS CTTGHRILIGHSSAECILSGNAAHWSTKPPICQRI PCGLPPTIANGDFISTN RENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQC IIPNK
62	3d29 IgG1 重鎖 マウス IgG1	EVQLQQSGPVLVKGASVKMSCKASGYTFTDYYMNWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYYCSRGGPY WGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVT WNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWVSETVTCNVAHPASST KVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLITITLTPKVT CVVD ISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNG KEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDVKSLTC MITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVNQKSNWE AGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPG
63	3d29 重鎖 マウス IgG1 - CR1 1-10	EVQLQQSGPVLVKGASVKMSCKASGYTFTDYYMNWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYYCSRGGPY WGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVT WNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWVSETVTCNVAHPASST KVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLITITLTPKVT CVVD ISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNG KEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDVKSLTC MITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVNQKSNWE AGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPGGGGSGGGGSCNAPEWLPFARP TNLTDEFEFFIGTYLNYECRPGYSGRPFSII CLKNSVWTGAKDRCRKSCR NPPDPVNGMVHVILKGIQFGSQIKYSCTKG YRLIGSSSATCII SGGTVIWDN ETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFEL VGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLSL NEVVVEFRCPGPFVMKGP RRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPPDVLAERT QRDKNDFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWSAAPTECEVKSDD FMGQLLNGRVLPVNLQLGAKVDFVCDEGFQKLGSSASYCVLAGMESLWN SVPVCEQIFCPSPPVI PNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRGTSFDL IGESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLEAKLKTQTNASDF PIGTSKYECPREYYGRPFSTICLDNLVWSSPKDVCKRKSKCTPPDPVNGM VHVITDIQVGSRINYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWSTKPPICQRI P CGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCT SNDDQVGIWSGPAPQCIIPNK
64	3d29 重鎖 (ホール) マウス IgG1	EVQLQQSGPVLVKGASVKMSCKASGYTFTDYYMNWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYYCSRGGPY WGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVT WNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWVSETVTCNVAHPASST KVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLITITLTPKVT CVVD ISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNG KEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDVKSLSC AITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVNQKSNWE AGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPG
65	3d29 重鎖 (ノブ) マウス IgG1 - CR1 1-10	EVQLQQSGPVLVKGASVKMSCKASGYTFTDYYMNWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYYCSRGGPY WGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVT WNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWVSETVTCNVAHPASST KVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLITITLTPKVT CVVD ISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNG KEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDVKSLWC MITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVNQKSNWE AGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPGGGGSGGGGSCNAPEWLPFARP TNLTDEFEFFIGTYLNYECRPGYSGRPFSII CLKNSVWTGAKDRCRKSCR NPPDPVNGMVHVILKGIQFGSQIKYSCTKG YRLIGSSSATCII SGGTVIWDN ETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFEL VGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLSL NEVVVEFRCPGPFVMKGP RRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPPDVLAERT

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 1 3】

		QRDKDNFSPGQEVFYSCPEGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCHD FMGQLLNGRVLFPPVNLQGLAKVDFVCEGFLKGGSSASYCVLAGMESLWNS SVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHDPDRGTSFDL IGESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQTNASDF PIGTSLKYECPREYGRPFISITCLDNLVWSSPKDVCKRKSCKTPDPVNGM VHVITDIQVGSRIYSCCTGHRILGHSSAECILSGNAAHWSTKPPICQRI CGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKFVLFVGEPSIYCT SNDDQVGIWSGPAPQCIIPNK
66	3d29 IgG1 重鎖 - CR1 1-10	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYMMWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYYCSRGGPY WGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQAQTNMVTLGCLVKGYFPEPVTVT WNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVAHPASST KVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLITITLTPKVTVCVVVD ISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNG KEFKCRVNSAAPPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDVKSLTC MITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNQVKSNE AGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPGGGGSGGGGSCQNAPEWLPFARP TNLTDEFEPPIGTLYLNYECRPGYSGRPFISIICLNKSVWTGAKDRCRRKSCR NPPDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIIISGDTVIWDN ETPICDRI PCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKFVLF VGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLSL NEVVFEFRCPQGFVMKGPVRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPPDVLAERT QRDKDNFSPGQEVFYSCPEGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCHD FMGQLLNGRVLFPPVNLQGLAKVDFVCEGFLKGGSSASYCVLAGMESLWNS SVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHDPDRGTSFDL IGESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQTNASDF PIGTSLKYECPREYGRPFISITCLDNLVWSSPKDVCKRKSCKTPDPVNGM VHVITDIQVGSRIYSCCTGHRILGHSSAECILSGNAAHWSTKPPICQRI CGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKFVLFVGEPSIYCT SNDDQVGIWSGPAPQCIIPNK
67	3d8b Fab 重鎖 マウス IgG1	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYINWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWG QGTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQAQTNMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWN SGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCG
68	3d8b カッパ軽鎖	DVVMQTPTLTLSVTIGQPASISCKSSQSLDSDGKTYLNLWLLQRFQSPKR LIYLVSKLDSGVPDRFTSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGYYCQWQTHFPRT FGGGTKLEIRRAAAPTVISIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKW KIDGSEKQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKEDEYERHNSYTCETHK TSTSPIVKSFNRNEC
69	3d8b Fab 重鎖 マウス IgG1 - Crry	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYINWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWG QGTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQAQTNMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWN SGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGGGGSGGGGSCPPAPSLPSAKPINLTDESMFPIGTLYLYEC LPGYIKRQFSITCKQDSTWTSADKCIKQCKTFSPDPENGLVHVHTGIFQFG SRINYTCNQYRLIGSSSAVCVITDQSVWDTEAPICEWIPCEIIPPGIPNG DFSSSTREDFHYGMVVTYRCNTDARGKALFNLVGEPSLYCTSDNGEIGVWS GPPFQCIELNKCTPPPYVENAVMLSENRLSLRDI VEFCHPGFIMKGAS SVHCQSLNKWEPELPSCFKGVICRLPQEMSGFQKGLGMKKEYYYGENVTLE CEDGYTLEGSSQSQSDGSWNPLAKCVSRSI
70	3d8b Fab 重鎖	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYINWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWG QGTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQAQTNMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWN SGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGGGGSGGGGSCQNAPEWLPFARPNTLTDEFEPPIGTLYLNYE CRPGYSGRPFISIICLNKSVWTGAKDRCRRKSCRNPPDPVNGMVHVIKGIQF

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 1 4】

	マウス IgG1 - CR1 1-10	GSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIISGDTVWDNETPICDRI PCGLPPTITN GDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIW SGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLSLNEVVEFRCQPGFVMKGPR RVKCOALNKWEPELPSCSRVCQPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSC PGYDLGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSDDFMGQLLNGRVLPVNLQL GAKVDFVCDGEGQLKGSSASYCVLAGMESLWNSVVPCEQIFCPSPPVIFN GRHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQNGVW SSPAPRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQTNASDFFIGTSLKYECRPEYGRF FSITCLDNLVWSSPKDVCRRKSCKTTPDPVNGMVHVITDIQVGSRINYSCT TGHRLIGHSSAECILSGNAAHWSTKPPICQRI PCGLPPTIANGDFISTNRE NFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNK
71	3d8b Fab 重鎖 マウス IgG1 - fH 1-5	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYINWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWG QGTSTVTSAAKTPPSVYPLAPGSAQAQNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWN SGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGGGGSGGGGSEDCNELPPRRNTEILTGSWSQDTYPEGTQAI YKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKCQKRPCGHPGDTFFGTFTLTG GNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDDTGWNTNDIPICEVVKCLPVTA PENGKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFSWKEK PKCVEISCKSPDVINGSPISQKIIYKENERFYQKCNMGYEYSERGDAVCTE SGWRPLPSCCEKSCDNPYIPNGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRG NTAKCTSTGWIAPRCTLK
72	対照 可溶性 H 因子 1-5	EDCNELPPRRNTEILTGSWSQDTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRK EVALNPLRKCQKRPCGHPGDTFFGTFTLTGNNVFEYGVKAVYTCNEGYQL LGEINYRECDDTGWNTNDIPICEVVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDREYHFG QAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFSWKEKPKCVEISCKSPDVINGSPIS QKIIYKENERFYQKCNMGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCCEKSCDNPYIP NGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIAPRCTLK
73	3d8b 重鎖 マウス IgG1	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYINWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWG QGTSTVTSAAKTPPSVYPLAPGSAQAQNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWN SGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLITLTLPKVTCTVVDIS KDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIHQDWLNGKE FKCRVNSAFAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLTCMI TDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAG NTFTCSVLHEGLHNNHTEKSLSHSPG
74	3d8b 重鎖 マウス IgG1 (ノブ)	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYINWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWG QGTSTVTSAAKTPPSVYPLAPGSAQAQNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWN SGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLITLTLPKVTCTVVDIS KDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIHQDWLNGKE FKCRVNSAFAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLTCMI TDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAG NTFTCSVLHEGLHNNHTEKSLSHSPG
75	3d8b 重鎖 マウス IgG1 (ホール) - CR1 1-10	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYINWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWG QGTSTVTSAAKTPPSVYPLAPGSAQAQNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWN SGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLITLTLPKVTCTVVDIS KDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIHQDWLNGKE FKCRVNSAFAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLSCAI TDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAG NTFTCSVLHEGLHNNHTEKSLSHSPGGGGSGGGGSGCNAPEWLPFARPTN LTDEFEPFIGTYLNYECRPGYSGRPFSII CLKNSVWTGAKDRCCRKSCRNP PDPVNGMVHVIKIGIQFGS QIKYSCTKGYRLIGSSSATCIISGDTVWDNET PICDRI PCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELV EPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLSLNE

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 1 5】

	[ノブとの対]	VVEFRCQPGFVMKGP RRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPPDVLHAERTQR DKDNFSPGQEVFYSCPEGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDDFM GQLLNGRVLPVNLQLGAKVDFVCDEGFQKLGSSASYCVLAGMESLWNSSV PVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRTGTSFDLIG ESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCAQADHFLFAKLKTQTNASDFPI GTSCLKYECRPEYYGRPFISITCLDNLVWSSPKDVCKRKSCKTTPDPVNGMVH VITDIQVGSRIYNSCTTGHRLLIGHSSAECILSGNAAHWSTKPPICQRI PCG LPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSN DDQVGIWSGPAPQCIIPNK
76	3d8b 重鎖マウス IgG1 - CR1 1-10	EVQLQQSGFVLPVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYINWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWG QGTSTVTSSAKTTPPSVYPLAPGSAQAQNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWN SGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTPSPSTWPSETVTCNVAPASSTKV DKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FPKPKDVLITITLTPKVTVCVVDIS KDDPEVQFSWVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIHQDLWLNKE FKCRVNSAAFPAPIEKTI SKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLTCMI TDEFFPEDITVEQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGYSFYVSKLVNQKSNWEAG NTFTCSVLHEGLHNHTEKSLSHSPGGGGSGGGGSCNAPEWLPFARPTN LTDEFEFFPIGTLYLNYECRPGYSGRPFSIICLNKSVWTGAKDRCKRKSCKNP PDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIIISGDTVWDNET PICDRI PCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELV EPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLSLNE VVEFRCQPGFVMKGP RRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPPDVLHAERTQR DKDNFSPGQEVFYSCPEGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDDFM GQLLNGRVLPVNLQLGAKVDFVCDEGFQKLGSSASYCVLAGMESLWNSSV PVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRTGTSFDLIG ESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCAQADHFLFAKLKTQTNASDFPI GTSCLKYECRPEYYGRPFISITCLDNLVWSSPKDVCKRKSCKTTPDPVNGMVH VITDIQVGSRIYNSCTTGHRLLIGHSSAECILSGNAAHWSTKPPICQRI PCG LPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSN DDQVGIWSGPAPQCIIPNK
77	3d8b カップ軽鎖 - CR1 1-10	DVVMQTPLTSLVTIGQPASISCKSSQSLLDSGKTYLNWLLQRPQGSQPKR LIYLVSKLDSGVDPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGYYCYWQGHFPRT FGGKTLEIRADAAPT VSI FPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKW KIDGSEQRQNGVLNSWTDQDSKDYTSMSSTLTITLKDEYERHNSYTCATHK TSTSPIVKSFNRECEGSGGGSGGGGSCNAPEWLPFARPTNLTDEFEFFPIGT YLNYECRPGYSGRPFSIICLNKSVWTGAKDRCKRKSCKNPDPVNGMVHVI KGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIIISGDTVWDNETPICDRI PCGLP PTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDD QVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLSLNEVVEFRQPGFV MKGP RRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEV FYSCPEGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRVLPF VNLQLGAKVDFVCDEGFQKLGSSASYCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPS PVI PNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRTGTSFDLIGESTIRCTSDPQ GNGVWSSPAPRCGILGHCAQADHFLFAKLKTQTNASDFPIGTSCLKYECRPE YYGRPFISITCLDNLVWSSPKDVCKRKSCKTTPDPVNGMVHVITDIQVGSRI NYSCTTGHRLLIGHSSAECILSGNAAHWSTKPPICQRI PCGLPPTIANGDFI STNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPA PQCIIPNK
78	CR1 1-10 - 3d8b 重鎖マウス IgG1	QCNAPEWLPFARPTNLTDEFEFFPIGTLYLNYECRPGYSGRPFSIICLNKSVW TGAKDRCKRKSCKNPDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSA TCIIISGDTVWDNETPICDRI PCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYR CNP GSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVEN GILVSDNRSLSLNEVVEFRQPGFVMKGP RRVKCQALNKWEPELPSCSRV CQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCPEGYDLRGAASMRCTPQGDWS PAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRVLPVNLQLGAKVDFVCDEGFQKLGSSAS YCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYT CDPHPDRTGTSFDLIGESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCAQADHFL FAKLKTQTNASDFPIGTSCLKYECRPEYYGRPFISITCLDNLVWSSPKDVCKR KSCKTTPDPVNGMVHVITDIQVGSRIYNSCTTGHRLLIGHSSAECILSGNAA HWSTKPPICQRI PCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRK VFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKGGGGSGGGGSEVQLQQS GPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYINWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGT

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 1 6】

		SYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWGQTSVTV SSAKTTPPSVYPLAPGSAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSG VHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVAHPASSTKVDDKIVPR DCGCKPCICTVPEVSSVFIFFPKPKDVLITITLTPKVTCTVVDISKDDPEVQ FSWFVDDVEVHTAQTPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNS AAFFAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIFFPKQMAKDKVSLTCMITDFFPED ITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSV LHEGLHNHTEKSLSHSPG
79	CR1 1-10 - 3d8b カップ軽鎖	QCNAPFWLPPFARPTNLTDEFEFFPIGTLYLNEYECRPGYSGRPFSIICLNKNSVW TGAKDRRCRRKSCRNPDPFVNGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSA TCIISGDTVIWNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENPHYGSVVYTR CNPSSGGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVEN GILVSDNRSLSLNEVVEFRCPQPGFVMKGP RRVKCQALNKWEPELPSCSRV CQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWS PAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRVLFFVNLQLGAKVDFVCEGFLKGSAS YCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFFFGTKVNYT CDPHPRGTSFDLIGESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFL FAKLKTQTNASDFPIGTSKLYECRPEYYGRPFITCLDNLVWSSPKDVCKR KSKCTPPDPVNGMVHVITDIQVGSRYNSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAA HWSTKPPICQRIPCGLPPTIANGDFISTNRENPHYGSVVYTRCNPSSGGGRK VFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKGGGGSGGGSDVMTQT PLTSLVTIGQPASISCKSSQSLSDGKTYLNLWLQRPQSPKRILYLVSK LDSGVPRDFTGSGSGTDFTLKI SRVEAEDLGYYCWQGTHTFRTFGGKTL EIRRADAAPT VSIFFPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVWKIDGSE QNGVLNSWTDQDSKSTYSMSSTLTLTKEDEYERHNSYTCEATHKTSPIV KSFNRNEC
80	CR1 1-10- マウス IgG1 Fc (ノブ)	QCNAPFWLPPFARPTNLTDEFEFFPIGTLYLNEYECRPGYSGRPFSIICLNKNSVW TGAKDRRCRRKSCRNPDPFVNGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSA TCIISGDTVIWNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENPHYGSVVYTR CNPSSGGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVEN GILVSDNRSLSLNEVVEFRCPQPGFVMKGP RRVKCQALNKWEPELPSCSRV CQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWS PAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRVLFFVNLQLGAKVDFVCEGFLKGSAS YCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFFFGTKVNYT CDPHPRGTSFDLIGESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFL FAKLKTQTNASDFPIGTSKLYECRPEYYGRPFITCLDNLVWSSPKDVCKR KSKCTPPDPVNGMVHVITDIQVGSRYNSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAA HWSTKPPICQRIPCGLPPTIANGDFISTNRENPHYGSVVYTRCNPSSGGGRK VFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKGGGGSGGGSGCKPCIC TVPEVSSVFIFFPKPKDVLITITLTPKVTCTVVDISKDDPEVQFSWFVDDVE VHTAQTPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFFAPIEK TISKTKGRPKAPQVYTIFFPKQMAKDKVSLWCMITDFFPEDITVEWQWNG QPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNH TEKSLSHSPG
81	3d8b 重鎖マウス IgG1 (ホール)	EVQLQQSGFVLPKPGASVKMSCKASGYTFTNYYINWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWG QGTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWN SGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFFPKPKDVLITITLTPKVTCTVVDIS KDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKE FKCRVNSAAFFAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIFFPKQMAKDKVSLSCAI TDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAG NTFTCSVLHEGLHNHTEKSLSHSPG
82	3d8b 重鎖マウス	EVQLQQSGFVLPKPGASVKMSCKASGYTFTNYYINWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWG QGTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWN SGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFFPKPKDVLITITLTPKVTCTVVDIS KDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKE FKCRVNSAAFFAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIFFPKQMAKDKVSLSCAI TDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAG

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 1 7】

	IgG1 (ホール) - fH 1-5	NTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPGGGGGSGGGGSEDCNELPPRRNTEIL TGSWSDDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKCQKRP CGHPGDTFFGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDGWT NDIPICEVVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEG DEEMHCSDDGFSKEKPKVEISCKSPDVINGSPISQKIIYKENERFQYKC NMGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYIPNGDYSPLRIKHRTGD EITYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIAPRCTLK
83	3d8b 重鎖マウス IgG1 ~ fH 1-5	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYFTFTNYINWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWG QGTSTVTSSAKTTPPSVYPLAPGSAQAQNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWN SGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPFSETVTCNVAPASSTKV DKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLITITLTPKVTCTVVDIS KDDPEVQFSWFVDDDEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIHQDWLNGKE FKCRVNSAAPPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLTCMI TDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAG NTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPGGGGGSGGGGSEDCNELPPRRNTEIL TGSWSDDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKCQKRP CGHPGDTFFGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDGWT NDIPICEVVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEG DEEMHCSDDGFSKEKPKVEISCKSPDVINGSPISQKIIYKENERFQYKC NMGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYIPNGDYSPLRIKHRTGD EITYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIAPRCTLK
84	3d8b カップ軽鎖 - fH 1-5	DVVMQTPTLTLSVTIGQPASISCKSSQSLDSDGKTYLNWLLQRPQSPKR LIYLVSKLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEADLGVYVCWQGHFPRT FGGGTKLEIRRAAAPT VSI FPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKW KIDGSEQRQNGVLNSWTDQDSKDSYSMSSTLTITKDEYERHNSYTCATHK TSTSPIVKSFNRECEGGGGSGGGGSEDCNELPPRRNTEILTGSWSDDQTYPE GTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKCQKRCGHPGDTFFGT FTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDGWTNDIPICEVVKC LPVTAPENGKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDG WSKEKPKVEISCKSPDVINGSPISQKIIYKENERFQYKCNMGYEYSERG DAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYIPNGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFY PATRGNTAKCTSTGWIAPRCTLK
85	fH 1-5 - 3d8b 重鎖マウス IgG1	EDCNELPPRRNTEILTGSWSDDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRK EWVALNPLRKCQKRCGHPGDTFFGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQL LGEINYRECDTDGWTNDIPICEVVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDREYHFG QAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFSKEKPKVEISCKSPDVINGSPIS QKIIYKENERFQYKCNMGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYIP NGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIAPRCTLKG GGGSGGGGSEVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYFTFTNYINWVKQSHG KSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAV YFCSSPYWGQGTSTVTSSAKTTPPSVYPLAPGSAQAQNSMVTLGCLVKGYF PEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPFSETVTCNV AHPASSTKVDDKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLITITLTPK VTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDDEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPI HQDWLNGKEFKCRVNSAAPPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAK DKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLV VQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPG
86	fH 1-5 - 3d8b カップ軽鎖	EDCNELPPRRNTEILTGSWSDDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRK EWVALNPLRKCQKRCGHPGDTFFGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQL LGEINYRECDTDGWTNDIPICEVVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDREYHFG QAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFSKEKPKVEISCKSPDVINGSPIS QKIIYKENERFQYKCNMGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYIP NGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIAPRCTLKG GGGSGGGGSDVVMQTPTLTLSVTIGQPASISCKSSQSLDSDGKTYLNWLL QRPQSPKRLIYLVSKLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEADLGVYVC WQGHFPRTFGGGTKLEIRRAAAPT VSI FPPSSEQLTSGGASVVCFLNNF YPKDINVKWKIDGSEQRQNGVLNSWTDQDSKDSYSMSSTLTITKDEYERHN SYTCATHKTSTSPIVKSFNRECE
87	fH 1-5 - マウス	EDCNELPPRRNTEILTGSWSDDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRK EWVALNPLRKCQKRCGHPGDTFFGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQL LGEINYRECDTDGWTNDIPICEVVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDREYHFG QAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFSKEKPKVEISCKSPDVINGSPIS

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 1 8】

	IgG1 Fc (ノブ)	QKIIYKENERFQYKCNMGYSEYSESGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPIYP NGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIIPAPRCTLKG GGSGGGSGCKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLITITLTPKVTVCVVVDIS KDDPEVQFSWFVDDDEVHTAQTPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKE FKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLWCAI TDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNQKSNWEAG NTFTCSVLHEGLHNNHTEKSLSHSPG
88	3d8b 重鎖マウス IgG1 Fc (ホール)	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYINWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWG QGTSTVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQAQTNMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWN SGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLITITLTPKVTVCVVVDIS KDDPEVQFSWFVDDDEVHTAQTPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKE FKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLSCAI TDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVVS KLNQKSNWEAG NTFTCSVLHEGLHNNHTEKSLSHSPG
89	T366S/M36 8A/Y407V ホール Fc を有する 3d8b VH-IgG1	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYINWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWG QGTSTVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQAQTNMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWN SGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLITITLTPKVTVCVVVDIS KDDPEVQFSWFVDDDEVHTAQTPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKE FKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLSCAI TDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVVS KLNQKSNWEAG NTFTCSVLHEGLHNNHTEKSLSHSPG
90	T366W ノブ Fc を有する CR1 (1-10) -リンカー- IgG1	QCNAPEWLPFARPTNLTDEFEFFIGTYLNYECPGYSGRPFSSII CLKNSVW TGAKDRCRRKSCRNPDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKYSC TKGYRLIGSSSA TCIIISGDTVIWDNETPICDRI PCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYR CNPSSGGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCII PNKCTPPNVEN GILVSDNRSLSLNEVVEFRCPQGFVMKGP RRVKCQALNKWEPELPSCSRV CQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWS PAAPTCEVKS CDDFMGQLLNGRVLFVNLQLGAKVDFVCD EGFQLKGSSAS YCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYT CDPHPD RGTSFDLIGESTIRCTSDPQGNVWSSPAPRCGILGHCAQPDHFL FAKLKTQTNASDFPIGTSKYECRPEYYGRPFSSITCLDNLVWSSPKDVCKR KSKCTPPDPVNGMVHVIDIQVGS RINYSCTTGHR LIGHSSAECILSGNAA HWSTKPPICQRI PCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYR CNPSSGGGRK VFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCII PNKGGGSGGGSGCKPCIC TVPEVSSVFI FPPKPKDVLITITLTPKVTVCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVE VHTAQTPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEK TISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLWCAITDFFPEDITVEWQWNG QPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNNH TEKSLSHSPG
91	TEV 切断部位 を有する CR1 (1-10)-His	QCNAPEWLPFARPTNLTDEFEFFIGTYLNYECPGYSGRPFSSII CLKNSVW TGAKDRCRRKSCRNPDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKYSC TKGYRLIGSSSA TCIIISGDTVIWDNETPICDRI PCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYR CNPSSGGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCII PNKCTPPNVEN GILVSDNRSLSLNEVVEFRCPQGFVMKGP RRVKCQALNKWEPELPSCSRV CQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWS PAAPTCEVKS CDDFMGQLLNGRVLFVNLQLGAKVDFVCD EGFQLKGSSAS YCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYT CDPHPD RGTSFDLIGESTIRCTSDPQGNVWSSPAPRCGILGHCAQPDHFL FAKLKTQTNASDFPIGTSKYECRPEYYGRPFSSITCLDNLVWSSPKDVCKR KSKCTPPDPVNGMVHVIDIQVGS RINYSCTTGHR LIGHSSAECILSGNAA HWSTKPPICQRI PCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYR CNPSSGGGRK VFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCII PNKENLYFQGH HHHHHH
92	TEV 切断部位 を有する CR1 (1-17)-His	QCNAPEWLPFARPTNLTDEFEFFIGTYLNYECPGYSGRPFSSII CLKNSVW TGAKDRCRRKSCRNPDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKYSC TKGYRLIGSSSA TCIIISGDTVIWDNETPICDRI PCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYR CNPSSGGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCII PNKCTPPNVEN GILVSDNRSLSLNEVVEFRCPQGFVMKGP RRVKCQALNKWEPELPSCSRV

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 1 9】

		CQPPFDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCFPGYDLRGAASMRCTPQGDWS PAAPTCEVKSDDFMGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQKLGSSAS YCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYT CDPHPDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCAQPDHFL FAKLKTQTNASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFISITCLDNLWSSPKDVKCR KSKCTPPDPVNGMVHVIDIQVGSRYNSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAA HWSTKPPICQRI PCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRK VFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRS LFSLNEVVEFRCPGPFVMKGP RRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPDVLH AERTQRDKDNFSPGQEVFYSCFPGYDLRGAASMRCTPQGDWSAAPTCEVK SCDDFMGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQKLGSSAS YCVLAGMES LWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKAVNYTCDPHPDRGT SFDLIGESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCAQPDHFLFAKLKTQTN ASDFPITGTSLKYECRPEYYGRPFISITCLDNLWSSPKDVKCRKSKCTPPDP VNGMVHVIDIQVGSRYNSCTTGHRLIGHSSAECILSGNTAHWSTKPPIC QRI PCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNLGSRGRKVFELVGEPS IYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKENLYFQGHHHHHH
93	構築物 : #1aC2 TEV 切断部位 を有する C2scFv- CR1 (1- 10)-His	QVQLQQPGTELVPKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKRPGQGLEWIGNI NPSNGGTNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIR LRHFDYWGQGTTLTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSHKFMSTSVGDRV SITCKASQDVGTA VAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGTD FTLTISNVQSEDLADYFCQQYSSYPLTFGAGTKLELKGSGSGGGGSCNAP PEWLFFARPTNLTDEFEFPIGTLYNIECRPGYSGRPFISITCLKNVWVTGAK DRCRRKSCRNPDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCII SGTVDNETPICDRI PCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPG SGGKRVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILV SDNRS LFSLNEVVEFRCPGPFVMKGP RRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPP PDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCFPGYDLRGAASMRCTPQGDWSAAPT CEVKSDDFMGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQKLGSSAS YCVL AGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPH PDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCAQPDHFLFAKL KTQTNASDFPIGTSLKYECRPEYYGRPFISITCLDNLWSSPKDVKCRKSK TTPDPVNGMVHVIDIQVGSRYNSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWST KPPICQRI PCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFEL VGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKENLYFQGHHHHHH
94	構築物 : #3C2 TEV 切断部位 を有する C2scFv- Crry-His	QVQLQQPGTELVPKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKRPGQGLEWIGNI NPSNGGTNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIR LRHFDYWGQGTTLTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSHKFMSTSVGDRV SITCKASQDVGTA VAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGTD FTLTISNVQSEDLADYFCQQYSSYPLTFGAGTKLELKGSGSGGGGSCNAP SQLPSAKPINLTDESMFPIGTLYLIECLPGYIKRQFSITCKQDSTWTS AED KCIRKQCKTSPDPENGLVHVHTGIQFGSRINYTCNQGYRLIGSSSAVCVIT DQSVWDWTEAPICEWIPCEIPPGIPNGDFFSSTREDFHYGMVVITYRCNTDA RGKALFNLVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKENLYFQGHHHHHH SENRSLFSLRDIVEFRCHPGFIMKGASSVHCQSLNKWEPELPSCFKGVICR LPQEMSGFQKGLGMKKEYYGENVTLECEDGYTLEGSSSQSQSQSDGSWNPL LAKCVSRSEINLYFQGHHHHHH
95	構築物 : #5C2 C2 IgG1 重鎖 - CR1 1-10	QVQLQQPGTELVPKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKRPGQGLEWIGNI NPSNGGTNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIR LRHFDYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQAQNSMVTLGCLVKGYFP EPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVA HPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLITITLTPKV TCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTPREEQFNSTFRSVSELPIMH QDWLNGKEFKCRVNSAFAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI FPPKEQMAKD KVSITCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFYVSKLNV QKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGGGGSGGGGSGCNAPEW LPFARPTNLTDEFEFPIGTLYNIECRPGYSGRPFISITCLKNVWVTGAKDRC RRKSCRNPDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCII SGT TVIWDNETPICDRI PCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGG RKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDN RSLFSLNEVVEFRCPGPFVMKGP RRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPDVL LHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCFPGYDLRGAASMRCTPQGDWSAAPTCE

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 2 0】

		VKSCDDFMGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCEGFLKGGSSASYCVLAGM ESLWNSSVPVCEQIFCPSPVPVINGRHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHDPDR GTSFDLIGESTIRCTSDPQNGVWSSAPAPRCGILGHCAQPDHFLFAKLKTQ TNASDFPIGTSKLYECRPEYYGRPFISITCLDNLVWSSPKDVKCRKSKCTPP DPVNGMVHVITDIQVGSRIYNSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWSTKPP ICQRI PCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGE PSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNK
96	構築物 : #5C2 C2 IgG1 重鎖 - CR1 1-10	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFSTSYMHVWVKQRPQGGLWIGNI NPSNGGTNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIR LRHFDYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQAQTNMVTLGCLVKGYFP EPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVA HPASSTKVDDKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSSVFI FPPKPKDVLITITLTPKV TCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMH QDWLNGKEFKCRVNSAAPPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI FPPKEQMAKD KVS LTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVN QKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNNHTEKSLSHSPGGGGGGGGGGSGCNAPEW LPFARPTNLTDEFEFFIGTYLNYECRPGYSGRPFISIICLNKSVWGTAKDRC RRKSCRNPDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKYSC TKGYRLIGSSSATCIIISGD TVIWDNETPICDRI PCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGG RKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDN RSLFSLNEVVEFRCPGPFVMKGP RRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPPDV LHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCE VKSCDDFMGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCEGFLKGGSSASYCVLAGM ESLWNSSVPVCEQIFCPSPVPVINGRHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHDPDR GTSFDLIGESTIRCTSDPQNGVWSSAPAPRCGILGHCAQPDHFLFAKLKTQ TNASDFPIGTSKLYECRPEYYGRPFISITCLDNLVWSSPKDVKCRKSKCTPP DPVNGMVHVITDIQVGSRIYNSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWSTKPP ICQRI PCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGE PSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNK
97	構築物 : #5C2 (ホール) C2 IgG1 重鎖 (ホール)- CR1 1-10 【#6C2 (ノブ) との対】	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFSTSYMHVWVKQRPQGGLWIGNI NPSNGGTNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIR LRHFDYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQAQTNMVTLGCLVKGYFP EPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVA HPASSTKVDDKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSSVFI FPPKPKDVLITITLTPKV TCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMH QDWLNGKEFKCRVNSAAPPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI FPPKEQMAKD KVS LSCAITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVN QKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNNHTEKSLSHSPGGGGGGGGGGSGCNAPEW LPFARPTNLTDEFEFFIGTYLNYECRPGYSGRPFISIICLNKSVWGTAKDRC RRKSCRNPDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKYSC TKGYRLIGSSSATCIIISGD TVIWDNETPICDRI PCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGG RKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDN RSLFSLNEVVEFRCPGPFVMKGP RRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPPDV LHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCE VKSCDDFMGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCEGFLKGGSSASYCVLAGM ESLWNSSVPVCEQIFCPSPVPVINGRHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHDPDR GTSFDLIGESTIRCTSDPQNGVWSSAPAPRCGILGHCAQPDHFLFAKLKTQ TNASDFPIGTSKLYECRPEYYGRPFISITCLDNLVWSSPKDVKCRKSKCTPP DPVNGMVHVITDIQVGSRIYNSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWSTKPP ICQRI PCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGE PSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNK
98	構築物 : #6C2 C2 IgG1 重鎖	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFSTSYMHVWVKQRPQGGLWIGNI NPSNGGTNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIR LRHFDYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQAQTNMVTLGCLVKGYFP EPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVA HPASSTKVDDKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSSVFI FPPKPKDVLITITLTPKV TCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMH QDWLNGKEFKCRVNSAAPPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI FPPKEQMAKD KVS LTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVN QKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNNHTEKSLSHSPG
99	構築物	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFSTSYMHVWVKQRPQGGLWIGNI NPSNGGTNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIR LRHFDYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQAQTNMVTLGCLVKGYFP

10

20

30

40

【表 3 6 - 2 1】

	: #6C2(ノブ) C2 IgG1 重鎖 (ノブ) [#5C2 ホール) との対]	EPVTVTWNSGSLSSGVHTFFAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWVSETVTCNVA HPASSTKVDDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIIPPCKPKDVLITITLTPKV TCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDDEVHTAQTPREEQFNSTFRSVSELPIMH QDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKD KVSILWCMITDFPPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVN QKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNNHTEKSLSHSPG
100	構築物 : #7C2 C2 IgG1 Fab 重鎖 - Crry	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWKQRPQGQLEWIGNI NPSNGGTNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSSLTSEDSAVYYCARRGIR LRHFDYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQAQNSMVTLGCLVKGYFP EPVTVTWNSGSLSSGVHTFFAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWVSETVTCNVA HPASSTKVDDKKIVPRDCGGGGGSGGGGSCPAQSLPSAKPINLTDESMPFI GTYLLYECLPGYIKRQFSITCKQDSTWTSADKCIKQCKTPSPDENGLVH VHTGIQFGSRINYTCNQGYRLIGSSSAVCVITDQSVWDWTEAPICEWIPCE IPPGIPNGDFFSSTREDFHYGMVVTYRCNTDARGKALENLVGEPSLYCTSN DGEIGVWSGPPQCIELNKCTPPPYVENAVMLSENRLSFLRDIIVEFRCHP GFIMKGASSVHCQSLNKWEPELPSCFKGVICRLPQEMSGFQKGLGMKKEYY YGENVTLCECEDGYTLEGSSQSQSDGSGWNPLLAKCVSRSI
101	構築物 : #8aC2 C2 IgG1 Fab 重鎖 - CR1 1-10	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWKQRPQGQLEWIGNI NPSNGGTNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSSLTSEDSAVYYCARRGIR LRHFDYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQAQNSMVTLGCLVKGYFP EPVTVTWNSGSLSSGVHTFFAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWVSETVTCNVA HPASSTKVDDKKIVPRDCGGGGGSGGGGSCNAPEWLPFARPTNLTDEFEP IGTYLNYECPGYSGRPFISIICLNKSVWTGAKDRCRRKSCRNPDPVNGMV HVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIIISGDTVIWDNETPICDRI GLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCT NDDQVGIWSGPAQCIIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLSFLNEVVEFRCP GFVMKGPRRVKCAALNKWEPELPSCSRVCQPPDPVLAERTQRDKDNFSPG QEVFYSCPEGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSDDFMGQLNGRV LFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQKLGSSASVCLAGMESLWNSVVPVCEQIFC PSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHDRGTSFDLIGESTIRCTS DPQGNVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQTNASDFPIGTSKLYEC RPEYYGRPFISITCLDNLVWSSPKDVCKRKCKTTPDPVNGMVHVITDIQVG SRINYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAHWSTKPPICQRI PCGLPPTIANG DFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWS GPAPQCIIIPNK
102	構築物 : #8bC2 C2 IgG1 Fab 重鎖 - CR1 1-17	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWKQRPQGQLEWIGNI NPSNGGTNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSSLTSEDSAVYYCARRGIR LRHFDYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQAQNSMVTLGCLVKGYFP EPVTVTWNSGSLSSGVHTFFAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWVSETVTCNVA HPASSTKVDDKKIVPRDCGGGGGSGGGGSCNAPEWLPFARPTNLTDEFEP IGTYLNYECPGYSGRPFISIICLNKSVWTGAKDRCRRKSCRNPDPVNGMV HVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIIISGDTVIWDNETPICDRI GLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCT NDDQVGIWSGPAQCIIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLSFLNEVVEFRCP GFVMKGPRRVKCAALNKWEPELPSCSRVCQPPDPVLAERTQRDKDNFSPG QEVFYSCPEGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSDDFMGQLNGRV LFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQKLGSSASVCLAGMESLWNSVVPVCEQIFC PSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHDRGTSFDLIGESTIRCTS DPQGNVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQTNASDFPIGTSKLYEC RPEYYGRPFISITCLDNLVWSSPKDVCKRKCKTTPDPVNGMVHVITDIQVG SRINYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAHWSTKPPICQRI PCGLPPTIANG

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 2 2】

		DFISTNRENFHYGSSVVTYRCNPGSGGRKFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWS GPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLSLNEVVEFRCPQGFVMKGP VKQALNKEPELPSCSRVCQPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVYFSC GYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSDDFMGQLLNGRVLPVNLQ AKVDVFCDEGFQKGSASVYCVLAGMESLWNSVVPVCEQIFCPSPPV RHTGKPLEVFPFGKAVNYTCDPHDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQNGV SPAPRCGILGHCQAPDHFLLFAKLKTQTNASDFPIGTSKLYECRPEY SITCLDNLVWSSPKDVCKRKSCTPPDPVNGMVHVITDIQVGSRI NYSCTTGHRLLIGHSSAECILSGNTAHWSTKPPICQRI PCGLPPTIANGDFISTNRENF HYGSSVVTYRCNLGSRGRKFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIP NK
103	構築物 : #10C2 (ホール) CR1 1-10- IgG1 Fc (ホール) [#6C2 (ノブ) との対]	QCNAPEWLPFARPTNLTFEDEFPIGTLYLNYECRPGYSGRPFSIICLNKNSVW TGAKDRCCRKSCRNPDPVNGMVHVIKIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSA TCIISGDTVIWDNETPICDRI PCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSSVVTYR CNPGSGGRKFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVEN GILVSDNRSLSLNEVVEFRCPQGFVMKGPVRVKCQALNKEPELPSCSR V CQPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVYFSCPGYDLRGAASMRCTPQGDW SPAAPTCEVKSDDFMGQLLNGRVLPVNLQKAKVDVFCDEGFQKGSAS YCVLAGMESLWNSVVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKT VNYTCDPHDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHF LLFAKLKTQTNASDFPIGTSKLYECRPEYGRPFISITCLDNLVWSSPKDVCKR KSCTPPDPVNGMVHVITDIQVGSRIYSCCTTGHRLLIGHSSAECILSGNAA HWSTKPPICQRI PCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSSVVTYRCNPGSGGRK FVFEVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKGGGSGGGGSGCKPCIC TVPEVSSVFI FPPKPKDVLITITLTPKVTVCVVDISKDDPEVQFSWFVDDVE VHTAQTPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAFAPIEK TISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLSCAITDFFPEDITVWQWNG QPAENYKNTQPIMDTDGSYFVVS KLVNQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNNH TEKSLSHSPG
104	構築物 : #11C2 (ホール) CR1 1-10 - C2 IgG1 重鎖 (ホール) [#6C2 (ノブ) との対]	QCNAPEWLPFARPTNLTFEDEFPIGTLYLNYECRPGYSGRPFSIICLNKNSVW TGAKDRCCRKSCRNPDPVNGMVHVIKIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSA TCIISGDTVIWDNETPICDRI PCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSSVVTYR CNPGSGGRKFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVEN GILVSDNRSLSLNEVVEFRCPQGFVMKGPVRVKCQALNKEPELPSCSR V CQPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVYFSCPGYDLRGAASMRCTPQGDW SPAAPTCEVKSDDFMGQLLNGRVLPVNLQKAKVDVFCDEGFQKGSAS YCVLAGMESLWNSVVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKT VNYTCDPHDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHF LLFAKLKTQTNASDFPIGTSKLYECRPEYGRPFISITCLDNLVWSSPKDVCKR KSCTPPDPVNGMVHVITDIQVGSRIYSCCTTGHRLLIGHSSAECILSGNAA HWSTKPPICQRI PCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSSVVTYRCNPGSGGRK FVFEVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKGGGSGGGGSGVQLQQP GTELKPKGASVLSCKASGYTFTSYMMHWVKRPGQGLEWIGNINPSNGGT NYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIRLRHFDY W GQGTTLTVSSAKTTTPPSVYPLAPGSAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVT VW NSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVAHPASSTK VDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLITITLTPKVTVCVVDI SKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGK EFKCRVNSAFAPIEK TISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLSCA ITDFFPEDITVWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVVS KLVNQKSNWEA GNTFTCSVLHEGLHNNHTEKSLSHSPG
105	構築物 : #12aC2 CR1 1-10 - C2 IgG1 Fab 重鎖	QCNAPEWLPFARPTNLTFEDEFPIGTLYLNYECRPGYSGRPFSIICLNKNSVW TGAKDRCCRKSCRNPDPVNGMVHVIKIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSA TCIISGDTVIWDNETPICDRI PCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSSVVTYR CNPGSGGRKFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVEN GILVSDNRSLSLNEVVEFRCPQGFVMKGPVRVKCQALNKEPELPSCSR V CQPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVYFSCPGYDLRGAASMRCTPQGDW SPAAPTCEVKSDDFMGQLLNGRVLPVNLQKAKVDVFCDEGFQKGSAS YCVLAGMESLWNSVVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKT VNYTCDPHDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHF LLFAKLKTQTNASDFPIGTSKLYECRPEYGRPFISITCLDNLVWSSPKDVCKR KSCTPPDPVNGMVHVITDIQVGSRIYSCCTTGHRLLIGHSSAECILSGNAA HWSTKPPICQRI PCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSSVVTYRCNPGSGGRK

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 2 3】

		VFELVGEPSIYCTSNDDQVGWISGAPQCII PNKGGGSGGGGSQVQLQQP GTFLVKGASVKLSCKASGYTFTSYMMHWVKRPGQGLEWIGNINPSNGGT NYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIRLRHFDYW GQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTW NSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTPSSSTWPSETVTCNVAHPASSTK VDKKIVPRDCG
106	構築物 : #12bC2 CR1 1-17 - C2 IgG1 Fab 重鎖	QCNAPEWLFFARPTNLTDEFEFFIGTYLNYECRPGYSGRPFSSIICLNKNSVW TGAKDRRCRRKSCRNPDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSA TCIISGDTVIWDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENPHYGSVVTYR CNPSSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGWISGAPQCII PNKCTPPNVEN GILVSDNRSLSLNEVVEFRCPQPGFVMKGPRRVKQALNKWEPELPSCSR CQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWS PAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRVLPVNLQLGAKVDFVCEGFLKGSSAS YCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYT CDPHPDRTGSFDLIGESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCAQPDHFL FAKLKTQTNASDFPIGTSKLYECRPEYYGRPFISITCLDNLVWSSPKDVCKR KSCKTTPDPVNGMVHVIITDIQVGSRIYNSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAA HWSTKPPICQRI PCGLPPTIANGDFISTNRENPHYGSVVTYRCNPGSGGRK VFELVGEPSIYCTSNDDQVGWISGAPQCII PNKCTPPNVENGILVSDNRS LFSLNEVVEFRCPQPGFVMKGPRRVKQALNKWEPELPSCSRVCQPPPDVLH AERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWS PAAPTCEVK SCDDFMGQLLNGRVLPVNLQLGAKVDFVCEGFLKGSSAS YCVLAGMES LWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKAVNYTCDPHPDRTG SFDLIGESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCAQPDHFLFAKLKTQTN ASDFPIGTSKLYECRPEYYGRPFISITCLDNLVWSSPKDVCKRKSCKTTPDP VNGMVHVIITDIQVGSRIYNSCTTGHRLIGHSSAECILSGNTAHWSTKPPIC QRI PCGLPPTIANGDFISTNRENPHYGSVVTYRCNLGSRGRKVFELVGEPS IYCTSNDDQVGWISGAPQCII PNKGGGSGGGGSQVQLQQP GTFLVKGAS SVKLSCKASGYTFTSYMMHWVKRPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSK ATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIRLRHFDYW GQGTTLTVS SAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTWNSGSLSSGV HTFPAVLQSDLYTLSSSVTPSSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPRD CG
107	構築物 : #13C2 CR1 1-10 - C2 カッパ軽鎖	QCNAPEWLFFARPTNLTDEFEFFIGTYLNYECRPGYSGRPFSSIICLNKNSVW TGAKDRRCRRKSCRNPDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSA TCIISGDTVIWDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENPHYGSVVTYR CNPSSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGWISGAPQCII PNKCTPPNVEN GILVSDNRSLSLNEVVEFRCPQPGFVMKGPRRVKQALNKWEPELPSCSR CQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWS PAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRVLPVNLQLGAKVDFVCEGFLKGSSAS YCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYT CDPHPDRTGSFDLIGESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCAQPDHFL FAKLKTQTNASDFPIGTSKLYECRPEYYGRPFISITCLDNLVWSSPKDVCKR KSCKTTPDPVNGMVHVIITDIQVGSRIYNSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAA HWSTKPPICQRI PCGLPPTIANGDFISTNRENPHYGSVVTYRCNPGSGGRK VFELVGEPSIYCTSNDDQVGWISGAPQCII PNKGGGSGGGGSQVQLQQP HKKFMSTSVGDRVSI TCKASQDVGTA VAWYQKPGQSPKLLIYWASTRHTGV PDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCQYSSYPLT FGAGTKLELKRA DAAPT VSI FPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFY PKDINVWKIDG SERQNGVL NSWTDQDSKSDTYSMSSTLTLT KDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNR NEC
108	TEV 切断部位 を有する H 因子 (1-5)-His	EDCNELPPRRNTEILTGSWSDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKG EWVALNPLRKCQKRPCGHPGDTFFGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCN EGYQL LGEINYRECDTDGWTNDIPICEVVKLPVTAPENGKIVSSAMEPDREYHFG QAVREVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFWSEKPKCVEISCKSPDVINGSPIS QKIIYKENERFQYKCNMGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYIP NGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFY PATRGNTAKCTSTGWI PAPRCTLKE NLYFQGGHHHHH
109		EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYIMNWVKQSHGKSL E WIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYYCSRGGPY

10

20

30

40

【表 3 6 - 2 4】

	TEV 切断部位 を有する 3d29 Fab 重鎖マウス IgG1 - Crry-His	WGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVT WNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTPSSTWPSETVTCNVAHPASST KVDKKIVPRDCGGGGSGGGGSCPAPSQPSAKPINLTDESMFPIGTYYLY ECLPGYIKRQFSITCKQDSTWTSADKCIKQCKTTPSDPENGLVHVHTGIQ FGSRINYTCNQGYRLIGSSSAVCVITDQSVWDTEAPICEWIPCEIIPGIP NGDFFSSTREDFHYGMVVTYRCNTDARGKALFNLVGEPSLYCTSNDEIGV WSGPPQCIELNKCTPPYVENAVMLSENRSLSLRDIVEFRCHPGFIMKG ASSVHCQSLNKWEPELPSCFKGVICRLPQEMSGFQKGLGMKKEYYYGENVT LECEDGYTLEGSSQSQSQSDGSWNPLAKCVSRSIENLYFQGHHHHHH
110	TEV 切断部位 を有する 3d29 Fab 重鎖マウス IgG1 - CR1 1-10- His	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYMNWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYYCSRGGPY WGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVT WNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTPSSTWPSETVTCNVAHPASST KVDKKIVPRDCGGGGSGGGGSCNAPEWLPFARPTNLTDEFEFFIGTYLN YECRPGYSGRPFISIICLNKSVWTGAKDRCKRKRSCRNPPDPVNGMVHVIKGI QFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIIISGDTVWDNETPICDRI PCGLPPTI TNGDFISTNRENHYGSSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVG IWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLSLNEVVEFRCPQGFVMKG PRRVKQCALNKWEPELPSCSRVCQPPDPVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYS CEPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRVLFVNL QLGAKVDFVCDGEGFLKGSSASYCVLAGMESLWNSVVPVCEQIFCPSPPVI PNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRTGTSFDLIGESTIRCTSDPQNG VWSSPAPRCGILGHCAQPDHFLFAKLKTQTNASDFPIGTSKYECRPEYYG RPFSITCLDNLVWSSPKDVCKRKSCKTPDPVNGMVHVIDIQVGSRIYNS CTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWSTKPPICQRI PCGLPPTIANGDFISTN RENHYGSSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVG IWSGPAPQC IIPNKENLYFQGHHHHHH
111	TEV 切断部位 を有する 3d29 Fab 重鎖マウス IgG1 - fH 1-5	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYMNWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYYCSRGGPY WGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVT WNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTPSSTWPSETVTCNVAHPASST KVDKKIVPRDCGGGGSGGGGSEDCNELPPRRNTEILTGWSWSDQTYPEGTQ AIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKCQKRCGHPGDTFPFGTFTL TGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDDGTWNTDIPICEVVKCLPV TAPENGKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFWFSK EKPCKVEISCKSPDIVNGSPISQKIIYKENERFYKCNMGYEYSERGDVAVC TESGWRPLPSCEEKSCDNPYIPNGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYYPAT RGNTAKCTSTGWIAPRCTLKENLYFQGHHHHHH
112	3d29 重鎖マウス IgG1 (ノブ)	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYMNWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYYCSRGGPY WGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVT WNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTPSSTWPSETVTCNVAHPASST KVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLITLTLPKVTICVVVD ISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNG KEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLWC MITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNQKSNWE AGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPG
113		EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYMNWVKQSHGKSLEWIGVI

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 2 5】

	TEV 切断部位 を有する 3d29 重鎖マウス IgG1 (ホール) - fH 1-5- His	NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYYCSRGGPY WGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQAQNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVT WNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVAHPASST KVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FPKPKDVLITITLTPKVTCTVVVD ISKDDPEVQFSWFVDDDEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNG KEFKCRVNSAAPPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLSC AITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVSKLVQKSNWE AGNTFTCSVLHEGLHNNHTEKSLSHSPGGGGSGGGGSEDCNELPPRRNTE ILTGWSWSDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKCQK RPCGHPGDTFPFGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDG WTNDIPICEVVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVNCNSGYKI EGDEEMHCSDDGFSKEKPKCWEISCKSPDVINGSPISQKIIYKENERFQY KCNMGYEYERGDVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYIPNGDYSPLRIKHRT GDEITYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIPAPRCTLKENLYFQGHHHHHH
114	TEV 切断部位 を有する 3d29 重鎖マウス IgG1 - fH 1-5-His	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYFTFDYYMNWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYYCSRGGPY WGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQAQNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVT WNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVAHPASST KVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FPKPKDVLITITLTPKVTCTVVVD ISKDDPEVQFSWFVDDDEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNG KEFKCRVNSAAPPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLSC MITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVSKLVQKSNWE AGNTFTCSVLHEGLHNNHTEKSLSHSPGGGGSGGGGSEDCNELPPRRNTE ILTGWSWSDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKCQK RPCGHPGDTFPFGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDG WTNDIPICEVVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVNCNSGYKI EGDEEMHCSDDGFSKEKPKCWEISCKSPDVINGSPISQKIIYKENERFQY KCNMGYEYERGDVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYIPNGDYSPLRIKHRT GDEITYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIPAPRCTLKENLYFQGHHHHHH
115	TEV 切断部位 を有する 3d8b Fab 重鎖マウス IgG1 - Crry	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYFTFNYYINWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWG QGTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQAQNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWN SGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGGGGSGGGGSCAPSQLPSAKPINLTDESMFPIGTLYLYEC LPGYIKRQFSITCKQDSTWTSADKCIKQCKTPSDPENGLVHVHTGIQFG SRINYTCNQGYRLIGSSSAVCVITDQSVWDTEAPICEWIPCEIPPGIENG DFFSSTREDPHYGMVVTYRCNTDARGKALFNLVGEPSLYCTSNDGEIGVWS GPPPPQCIELNKCTPPPYVENAVMLSENRLFSRLDIVEFRCHPGFIMKGAS SVHCQSLNKWEPELPSCFKGVICRLPQEMSGFQKGLGMKKEYYYGENVTLE CEDGYTLEGSSQSQSQSDGSWNPLAKCVSRSIENLYFQGHHHHHH
116	TEV 切断部位 を有する 3d8b Fab 重鎖マウス IgG1 - CR1 1-10 -His	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYFTFNYYINWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWG QGTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQAQNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWN SGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGGGGSGGGGSCNAPEWLPFARPTNLTDEFEPPIGTLYLYE CRPGYSGRPFSSII CLKNSVWTGAKDRCKRRCRNPPDPVNGMVHVIKGIQF GSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIIISGDTVIWDNETPICDRI PCGLPPTITN GDFISTNRENPHYGSVVYTRCNPGRSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGW SGPAPQCIIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLSLNEVVEFRCPGFVMKGPR RVKQCALNKWEPELPSCSRVCQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSC PGYDLRGAASMRCTPQGDWS PAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRVLPFVNLQL

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 2 6】

		GAKVDFVCDGEGFQLKGSSASYCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIFN GRHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRTGTSFDLIGESTIRCTSDPQNGVW SSPAPRCGILGHCAQPDHFLFAKLKTQTNASDFPIGTSLKYECREPEYYGRP FSITCLDNLVWSSPKDVCKRKSKCTPPDPVNGMVHVITDIQVGSRIYNSCT TGHRLIGHSSAECILSGNAAHWSTKPPICQRI PCGLPPTIANGDFISTNRE NFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPsiYCTSNDDQVGIWSGPAPQCI I PNKENLYFQGHHHHHH
117	TEV 切断部位 を有する 3d8b Fab 重鎖マウス IgG1 - fH 1-5-His	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYINWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWG QGTSTVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWN SGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGGGGGGGGSEDCNELPPRRNTEILTGSWSQDTYPEGTQAI YKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKQKRCGHPGDTTFFGTTLTG GNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTGWNTDIPICEVVKCLPVT PENGKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFSWKEK PKCVEISCKSPDVINGSPISQKLIYKENERFYKCNMGYEYSERGDVACTE SGWRPLPSCEEKSCDNPYIPNGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRG NTAKCTSTGWIAPRCTLKENLYFQGHHHHHH
118	TEV 切断部位 を有する 3d8b カップ軽鎖 - CR1 1-10- His	DVVMTQTPLTSLVTIGQPASISCKSSQSLDSDGKTYLNWLLQRPQSPKR LIYLVSKLDSGVDPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGYYCWQGTHTFPRT FGGGTKLEIRRAADAAPTISI FPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKW KIDGSEKQNGVLNSWTDQDSKDYSTMSSTLTLTKEDEYERHNSYTCEATHK TSTSPIVKSEFNRECGGGGGGGGGGSCNAPEWLPFARPTNLTDEFEPPIGT YLNIECRPGYSGRPFISIICLKNVWGTAKDRCRRKSCRNPDPVNGMVHVI KGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIIISGDTVIWDNETPICDRI PCGLP PTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPsiYCTSNDD QVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLSLNEVVEFRCPQPGFV MKGPRRVKQCALNKWEPELPSCSRVCQPPPDVLAERTQRDKDNFSPGQEV FYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSDDDFMGQLLNGRVLP VNLQLGAKVDFVCDGEGFQLKGSSASYCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPS PVI PNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRTGTSFDLIGESTIRCTSDPQ GNGVWSSPAPRCGILGHCAQPDHFLFAKLKTQTNASDFPIGTSLKYECRE YYGRPFISITCLDNLVWSSPKDVCKRKSKCTPPDPVNGMVHVITDIQVGSRI NYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWSTKPPICQRI PCGLPPTIANGDFI STNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPsiYCTSNDDQVGIWSGPA PQCIIPNKENLYFQGHHHHHH
119	TEV 切断部位 を有する 3d8b 重鎖マウス IgG1 (ホール) - CR1 1-10 (#17との対)	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYINWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWG QGTSTVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWN SGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLITITLTPKVTCCVVVIS KDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKE FKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVLSCAI TDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVVSILNVQKSNWEAG NTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPGGGGGGGGGSCNAPEWLPFARPTN LTDEFEPPIGTIYLNIECRPGYSGRPFISIICLKNVWGTAKDRCRRKSCRNP BDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIIISGDTVIWDNET PICDRI PCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVG EPsiYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLSLNE VVEFRCPQPGFVMKGPRRVKQCALNKWEPELPSCSRVCQPPPDVLAERTQR DKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSDDDFM GQLLNGRVLPFVNLQLGAKVDFVCDGEGFQLKGSSASYCVLAGMESLWNSSV PVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRTGTSFDLIG ESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCAQPDHFLFAKLKTQTNASDFPI GTSLKYECREPEYYGRPFISITCLDNLVWSSPKDVCKRKSKCTPPDPVNGMVH VITDIQVGSRIYNSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWSTKPPICQRI PCG

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 2 7】

		LPPTIANGDFISTNRENPHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSN DDQVGIWSGPAPQCII PNKENLYFQGHHHHHH
120	TEV 切断部位 を有する 3d8b 重鎖マウス IgG1 - CR1 1-10	EVQLQQSGFVLVKGASVKMSCKASGYTFTNYYINWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWG QGTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWN SGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGCKPCICTVEVSSVFI FPPKPKDVLITITLTPKVTCTVVVDIS KDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKE FKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLTCMI TDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAG NTFTCSVLHEGLHNHHTTEKSLSHSPGGGGSGGGGSQCNAPEWLPFARPTN LTDEFEPPIGTLYNIECRPGYSGRPFISIICLNKSVWTGAKDRCKRKSCKRNP PDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGRLIGSSSATCIIISGDTVIWNET PICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENPHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGE PSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCII PNKCTPPNVENGILVSDNRSLFSLNE VVEFRCPGPFVMKGPRRVKQALNKWEPPELPSCSRVCQPPPDVLHAERTQR DKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCTDEFM GQLLNGRVLFVFNQLGAKVDFVCEGFGQLKGSSASVYCVLAGMESLWNSV PVCEQIFCPSPPVPIPNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRTGTSFDLIG ESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLEAKLKTQTNASDFPI GTSILKYECRPEYYGRPFISITCLDNLVWSSPKDVCKRKSKCTPPDPVNGMVH VITDIQVGSRIYSCCTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWSTKPPICQRI PCG LPPTIANGDFISTNRENPHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSN DDQVGIWSGPAPQCII PNKENLYFQGHHHHHH
121	TEV 切断部位 を有する 3d8b 重鎖マウス IgG1 (ホール) - fH 1-5 (3d8b 重鎖 マウス IgG1 (ノブ)との対)	EVQLQQSGFVLVKGASVKMSCKASGYTFTNYYINWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWG QGTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWN SGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGCKPCICTVEVSSVFI FPPKPKDVLITITLTPKVTCTVVVDIS KDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKE FKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLSCAI TDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVVSCLNVQKSNWEAG TGSWSDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKCQKRP CGHPGDTFPGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDGWT NDIPICEVVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCSNGYKIEG DEEMHCSDDGFWFSKEPKCIVEISCKSPDVINGSPISQKIIYKENERFQYKC NMGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCEKSCDNPIYPNGDYSPLRIKHRTGD EITYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWI PAPRCTLKENLYFQGHHHHHH
122	TEV 切断部位 を有する3d8b 重鎖マウス IgG1 - fH 1-5	EVQLQQSGFVLVKGASVKMSCKASGYTFTNYYINWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWG QGTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWN SGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGCKPCICTVEVSSVFI FPPKPKDVLITITLTPKVTCTVVVDIS KDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKE FKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLTCMI

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 2 8】

		TDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAG NTFTCSVLHEGLHNHTEKSLSHSPGGGGSGGGGSEDCNELPFRNTEIL TGSWSQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKCQKRP CGHPGDTFFGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDGWT NDIPICEVVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCSNGYKIEG DEEMHCSDDGFWSEKPKCWEISCKSPDVINGSPISQKIYKENERFQYKC NMGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCBEKSCDNPYIPNGDYSPLRIKHRTGD EITYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIPAPRCTLKENLYFQGHHHHHH
123	TEV 切断部位 を有する CR1 1-10 - 3d8b 重鎖マウス IgG1-His	QCNAPewLPfARPTNLTDEFEPPIGTYLNYECRPGYSGRPFSIICLKNSVW TGAKDRCCRKSCRNPDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSA TCIISGDTVIWNETPICDRI PCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYR CNP GSGGRKV FELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVEN GILVSDNRSLSLNEVVEFRCPQPGFVMKGP RRVKCQALNKWEPELPSCSRV CQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWS PAAPTCEVKS CDDFMGQLLNGRVLPFNVLQLGAKVDFVCEGFLKGSSAS YCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYT CDPHPRGTSFDLIGESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCAQDPHFL FAKLKTQTNASDFPIGTSKYECRPEYYGRPFISITCLDNLVWSSPKDVCKR KSCKTPDPVNGMVHVIDIQVGSRIYNSCTTGHRLLIGHSSAECILSGNAA HWSTKPPICQRI PCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNP GSGGRK VFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKGGGSGGGGSEVQLQQS GPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYINWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGT SYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWGQGTSTVT SSAKTTPPSVYPLAPGSAQAQTNMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSG VHTFPAVLQSDLYTLSSSVTPSSSTWPSSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPR DCGCKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLITITLTPKVT CVVVDISKDDPEVQ FSWFVDDVEVHTAQTPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNS AAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVS LTCMITDFFPED ITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSV LHEGLHNHTEKSLSHSPGENLYFQGHHHHHH
124	TEV 切断部位 を有する CR1 1-10 - 3d8b カップ軽鎖 -His	QCNAPewLPfARPTNLTDEFEPPIGTYLNYECRPGYSGRPFSIICLKNSVW TGAKDRCCRKSCRNPDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSA TCIISGDTVIWNETPICDRI PCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYR CNP GSGGRKV FELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVEN GILVSDNRSLSLNEVVEFRCPQPGFVMKGP RRVKCQALNKWEPELPSCSRV CQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWS PAAPTCEVKS CDDFMGQLLNGRVLPFNVLQLGAKVDFVCEGFLKGSSAS YCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYT CDPHPRGTSFDLIGESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCAQDPHFL FAKLKTQTNASDFPIGTSKYECRPEYYGRPFISITCLDNLVWSSPKDVCKR KSCKTPDPVNGMVHVIDIQVGSRIYNSCTTGHRLLIGHSSAECILSGNAA HWSTKPPICQRI PCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNP GSGGRK VFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKGGGSGGGGSDVMTQT PLTSLVTIGQPASISCKSSQSLDSDGKTYLNWLLQRPQSPKRLIYLVSK LD SGVPDRFTGSGSGTDFTLKI SRVEAEDLG VYCWQGTHTFPRTFGGKT EIRRAAAPT VSI FPPSSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWIDGSE QNGVLNSWTDQDSKDSYMSSTLTLT KDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIV KSFNRNECENLYFQGHHHHHH
125	3d29 重鎖マウス IgG1 - CR1 1-10	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYIMNWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYCYSGRGPY WGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQAQTNMVTLGCLVKGYFPEPVTVT WNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTPSSSTWPSSETVTCNVAHPASST KVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLITITLTPKVT CVVVD ISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNG KEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVS LTC MITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWE AGNTFTCSVLHEGLHNHTEKSLSHSPGGGGSGGGGSCNAPewLPfARP TNLTDEFEPPIGTYLNYECRPGYSGRPFSIICLKNSVW TGAKDRCCRKSCR NPDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIISGDTVIWNET ETPICDRI PCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNP GSGGRKV FEL VGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLSL

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 2 9】

		NEVVEFRQCQPGFVMKGP RRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPPDVLHAERT QRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDD FMGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKGSSASVCVLAMESLWNS SVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRTSFDL IGESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCAQPDHFLFAKLKTQTNASDF PIGTSLKYECPREYYGRPFISITCLDNLVWSSPKDVCKRKSKCTPPDPVNGM VHVITDIQVGSRIYNSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWSTKPPICQRI CGLPPTIANGDFISTNRENPHYGSVVITYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCT SNDDQVGIWSGPAPQCIIIPNK
126	3d29 重鎖マウス IgG1 - CR1 1-10 +His タグ	EVQLQQSGPVLVKGASVKMSCKASGYTFTDYYMNWVKQSHGKSLIEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYYCSRGGPY WGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVT WNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVAPASST KVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLITITLTPKVTQVVD ISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNG KEFKCRVNSAAPPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLTC MITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGYSYFVYSKLNQKSNWE AGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGGGGGGGGGSGCNAPEWLPFARF TNLTDEFEFPIGTLYLNYECRPGYSGRPFIIICLNKSVWTGAKDRCKRKS NPPDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIIISGDTVIW ETPICDRI PCGLPPTITNGDFISTNRENPHYGSVVITYRCNPGSGGRKVFEL VGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLSL NEVVEFRQCQPGFVMKGP RRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPPDVLHAERT QRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDD FMGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKGSSASVCVLAMESLWNS SVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRTSFDL IGESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCAQPDHFLFAKLKTQTNASDF PIGTSLKYECPREYYGRPFISITCLDNLVWSSPKDVCKRKSKCTPPDPVNGM VHVITDIQVGSRIYNSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWSTKPPICQRI CGLPPTIANGDFISTNRENPHYGSVVITYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCT SNDDQVGIWSGPAPQCIIIPNKH HHHH
127	3d29 重鎖マウス IgG1(ノブ) - CR1 1-10 +His タグ	EVQLQQSGPVLVKGASVKMSCKASGYTFTDYYMNWVKQSHGKSLIEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYYCSRGGPY WGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVT WNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVAPASST KVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLITITLTPKVTQVVD ISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNG KEFKCRVNSAAPPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLWC MITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGYSYFVYSKLNQKSNWE AGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGGGGGGGGGSGCNAPEWLPFARF TNLTDEFEFPIGTLYLNYECRPGYSGRPFIIICLNKSVWTGAKDRCKRKS NPPDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIIISGDTVIW ETPICDRI PCGLPPTITNGDFISTNRENPHYGSVVITYRCNPGSGGRKVFEL VGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLSL NEVVEFRQCQPGFVMKGP RRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPPDVLHAERT QRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDD FMGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQLKGSSASVCVLAMESLWNS SVPVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRTSFDL IGESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCAQPDHFLFAKLKTQTNASDF PIGTSLKYECPREYYGRPFISITCLDNLVWSSPKDVCKRKSKCTPPDPVNGM VHVITDIQVGSRIYNSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAAHWSTKPPICQRI CGLPPTIANGDFISTNRENPHYGSVVITYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCT SNDDQVGIWSGPAPQCIIIPNKH HHHH
128	TEV 切断部位 を有する 3d8b カップ軽鎖 fH-1-5-His	DVMTQTPLTSLVITGQPASISCKSSQSLSDSGKTYLNLWLQRPQSPKR LIYLVSKLDSGVPDRFTGSGSGDTFTLKI SRVEAEDLGYYCWQGTHTFPRT FGGGTKLEIRRAAAPT VSI FPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKW KIDGSRQNGVLNSWTDQSKDSTYSMSSTLTLT KDEYERHNSYTCATHK TSTSPIVKSFNRECGGGGGGGGSEDCNELPPRRNTEILTGSWDQTYPE GTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKCKQKRPCGHPGDTFFGT FTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDGWTNDIPICEVVKC LPVTAPENGKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCSNGYKIEGDEEMHCSDDGF WSKEPKCVEISCKSPDVINGSPISQKI IYKENERFYKCNMGYEYSERGD AVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPIYPNGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFY

10

20

30

40

【表 3 6 - 3 0】

		PATRGNTAKCTSTGWIAPRCTLKENLYFQGHHHHHH
129	TEV 切断部位 を有する fH 1-5 - 3d8b カップ怪鎖 -His	EDCNELPPRRNTEILTGSWSDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKG EWVALNPLRKQKRPCGHPGDTFFGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQL LGEINYRECDTDGWTNDIPICEVVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDREYHFG QAVRFVCSNGYKIEGDEEMHCSDDGFWSKEKPKCWEISCKSPDVINGSPIS QKIIYKENERFYKCNMGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYIP NGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIAPRCTLKG GGGSGGGGSDVMTQTPLTSLVTIGQPASISCKSSQSLDSDGKTYLNLWL QRPQSPKRLIYLVSKLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKI SRVEAEDLGYYC WQGFHFPRTFGGGTKLEIRRADAAPTVSI FPPSSEQLTSGGASVVCFLNPF YPKDINVWKIDGSEKQNGVLNSWTDQDSKSTYSMSSTLTLTKEDEYERHN SYTCEATHKTSPIVKSFNRECELYFQGHHHHHH
130	CR1 1-10- マウス IgG1 Fc (ノブ)	QCNAPWLPFARPTNLTDDEFPIGTLYNIECRPGYSGRPFSIICLNKSVW TGAKDRCCRKSCRNPDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSA TCIISGDTVIWDNETPICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGVSVVYR CNPGGSGRKVFELVGEPISIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKCTPPNVEN GILVSDNRSFLSLNEVVEFRCPGPFVMKGPVRVKCQALNKWEPELPSCSR CQPPFDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCPEGYDLRGAASMRCTPQGDWS PAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRVLPVNLQLGAKVDFVCEGFLKGSAS YCVLAGMESLWNSVVPCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGTKVNYT CDPHPRGTSFDLIGESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCAQPDHFL FAKLKTQTNASDFPIGTSKLYECREPEYGRPFITCLDNLVWSSPKDVCKR KSKCTPPDPVNGMVHVIDIQVGSRIYNSCTTGHRILIGHSSAECILSGNAA HWSTKPPICQRI PCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGVSVVYRCPNPGSGGRK VFELVGEPISIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCIIPNKGGGGGGGGSGCKPCIC TVPEVSSVFI FPPKPKDVLITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDVE VHTAQTPREEQFNSTFRSVSELPIHQDWLNGKEFKCRVNSAAPPAPIEK TISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLWCMTDFFPEDITVEWQWNG QPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNNH TEKSLSHSPG
131	fH 1-5 - マウス IgG1 Fc (ノブ)	EDCNELPPRRNTEILTGSWSDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKG EWVALNPLRKQKRPCGHPGDTFFGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQL LGEINYRECDTDGWTNDIPICEVVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDREYHFG QAVRFVCSNGYKIEGDEEMHCSDDGFWSKEKPKCWEISCKSPDVINGSPIS QKIIYKENERFYKCNMGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYIP NGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIAPRCTLKG GGGSGGGGSGCKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLITLTPKVTCVVVDIS KDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTPREEQFNSTFRSVSELPIHQDWLNGKE FKCRVNSAAPPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLWCMT DFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAG NTFTCSVLHEGLHNNHTEKSLSHSPG
132	TEV 切断部位 を有する 3d8b Fab 重鎖マウス IgG1 - CR1 1-17	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFNTYYINWVKQSHGKSLIEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWG QGTSTVTSAAKTPPSVYPLAPGSAQTNSMVLGCLVKGYFPEPVTVTNW SGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVAPASSTKV DKKIVPRDCGGGGGGGGGSCNAPWLPFARPTNLTDDEFPIGTLYNIE CRPGYSGRPFSIICLNKSVWGTAKDRCCRKSCRNPDPVNGMVHVIKGIQF GSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIISGDTVIWDNETPICDRIPCGLPPTITN GDFISTNRENFHYGVSVVYRCPNPGSGGRKVFELVGEPISIYCTSNDDQVGIW SGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSFLSLNEVVEFRCPGPFVMKGP RVKQALNKWEPELPSCSRVCQPPFDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSC PGYDLRGAASMRCTPQGDWSAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRVLPVNLQL

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 3 1】

		GAKVDFVCDEGFQKLGSSASVYCVLAGMESLWNSVVPVCEQIFCPSPVPVIPN GRHTGKPLEVFFPGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQGNVW SSPAPRCGILGHCQAPDHFLEAKLKTQTNASDFPIGTSKLYECPREYYGRP FSITCLDNLVWSSPKDVCKRKSCKTTPDPVNGMVHVITDIQVGSRLNYSCT TGHRLIGHSSAECILSGNAHWSTKPPICQRIPCGLPPTIANGDFISTNRE NFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSSGPAPQCI PNKCTPPNVENGILVSDNRSLSLNEVVEFRCQPGFVMKGPARRVKCQALNK WEPELPSCSRVCQPPDPVLAERTQDRKDNFSPGQEVFYSCPEGYDLRGA SMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSDDFMGQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCD EGFQKLGSSASVYCVLAGMESLWNSVVPVCEQIFCPSPVPVIPNGRHTGKPLE VFPFGKAVNYTCDPHPDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQGNVWSSPAPRCGI LGHCQAPDHFLEAKLKTQTNASDFPIGTSKLYECPREYYGRPFSITCLDNL VWSSPKDVCKRKSCKTTPDPVNGMVHVITDIQVGSRLNYSCTTGHRLIGH SAECILSGNTAHWSTKPPICQRIPCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVT YRCNLGSRGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSSGPAPQCIIPNKENLYFQ GHHHHHH
133	TEV 切断部位 を有する 3d8b 重鎖マウス IgG1 (ホール) - CR1 1-17 (3d8b 重鎖 マウス IgG1 (ノブ))	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYINWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWG QGTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQAQTNMSMTLGCLVKGYFPEPVTVTN SGLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLITITLTPKVTCTVVDIS KDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKE FKCRVNSAAFPAPIEKTI SKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLSCAI TDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVSKLVQKSNWEAG NTFTCSVLHEGLHNHTEKSLSHSPGGGGGGGGGSCNAPEWLPFARPTN LTDEFEPPIGTLYLNYECPGYSGRPFSIICLKNVMTGAKDRCKRKSCKRP PDPVNGMVHVIKIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIIISGDTVIWDNET PICDRI PCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVG EPSIYCTSNDDQVGIWSSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLSLNE VVEFRCQPGFVMKGPARRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPDPVLAERTQR DKDNFSPGQEVFYSCPEGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSDDFM GQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQKLGSSASVYCVLAGMESLWNSV PVCEQIFCPSPVPVIPNGRHTGKPLEVFFPGKTVNYTCDPHPDRGTSFDLIG ESTIRCTSDPQGNVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLEAKLKTQTNASDFPI GTSKLYECPREYYGRPFSITCLDNLVWSSPKDVCKRKSCKTTPDPVNGMVH VITDIQVGSRLNYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAHWSTKPPICQRI PCG LPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSN DDQVGIWSSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLSLNEVVEFRCQPG FVMKGPARRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPDPVLAERTQDRKDNFSPGQ EVFYSCPEGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSDDFMGQLLNGRVL FFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQKLGSSASVYCVLAGMESLWNSVVPVCEQIFCP SPPVIPNGRHTGKPLEVFFPGKAVNYTCDPHPDRGTSFDLIGESTIRCTSD PQGNVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLEAKLKTQTNASDFPIGTSKLYECP REYYGRPFSITCLDNLVWSSPKDVCKRKSCKTTPDPVNGMVHVITDIQVGS RLNYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNTAHWSTKPPICQRI PCGLPPTIANGD FISTNRENFHYGSVVTYRCNLGSRGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSS GPAPQCIIPNKENLYFQGGHHHHHH
134	TEV 切断部位 を有する 3d8b 重鎖マウス IgG1 - CR1 1-17	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYINWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWG QGTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQAQTNMSMTLGCLVKGYFPEPVTVTN SGLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLITITLTPKVTCTVVDIS KDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKE FKCRVNSAAFPAPIEKTI SKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLTCMI TDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVSKLVQKSNWEAG NTFTCSVLHEGLHNHTEKSLSHSPGGGGGGGGGSCNAPEWLPFARPTN LTDEFEPPIGTLYLNYECPGYSGRPFSIICLKNVMTGAKDRCKRKSCKRP PDPVNGMVHVIKIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCIIISGDTVIWDNET PICDRI PCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVG EPSIYCTSNDDQVGIWSSGPAPQCIIPNKCTPPNVENGILVSDNRSLSLNE VVEFRCQPGFVMKGPARRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPDPVLAERTQR DKDNFSPGQEVFYSCPEGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSDDFM GQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDEGFQKLGSSASVYCVLAGMESLWNSV

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 3 2】

		PVCEQIFCPSPVPVINGRHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHDRGTSFDLIG ESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQTNASDFPI GTSKLYECPREYGRPFISITCLDNLVWSSPKDVCKRKSCPTPPDPVNGMVH VITDIQVGSRIYNSCTTGHRILIGHSSAECILSGNAHWSTKPPICQRI PCG LPPTIANGDFISTNRENFHYGSSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSN DDQVGIWSGPAPQCII PNKCTPPNVENGILVSDNRSLSLNEVVEFRCPQG FVMKGPRRVKQCALNKWEPELPSCSRVCQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQ EVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKS CDDFMGQLNGRVLF FPVNLQLGAKVDFVCEGFLKGSSASVYCVLAGMESLWNSVVPVCEQIFCP SPPVINGRHTGKPLEVFPFGKAVNYTCDPHDRGTSFDLIGESTIRCTSD PQNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQTNASDFPIGTSKLYECP PEYGRPFISITCLDNLVWSSPKDVCKRKSCPTPPDPVNGMVHVITDIQVGS RIYNSCTTGHRILIGHSSAECILSGNTAHWSTKPPICQRI PCGLPPTIANGD FISTNRENFHYGSSVVTYRCNLGSRGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWGS PAPQCII PNKENLYFQGHHHHHH
135	TEV 切断部位 を有する 3d8b カップ軽鎖 - CR1 1-17	DVMTQTPLTSLVTIGQPASISCKSSQSLSDGKTYLNLQRPQGSPKR LTYLVSKLDSGVDRFTGSGSGTDFTLKISRVEADLGVIYCWQTHFRT FGGGTKLEIRPADAAPTVISIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKW KIDGSEQRQNGVLNSWTDQDSKDYMSSTLTLTDEYERHNSYTCEATHK TSTSPIVKSFNRNECGGGGSGGGGSCQNAPEWLPFARPTNLDEFEFPIGT YLNIECRPGYSGRPFISITCLKNSVWTGAKDRCKRRCRNPPDPVNGMVHVI KGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCISGDTVIWDNETPICDRI PCGLP PTITNGDFISTNRENFHYGSSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDD QVGIWSGPAPQCII PNKCTPPNVENGILVSDNRSLSLNEVVEFRCPQGFV MKGPRRVKQCALNKWEPELPSCSRVCQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEV FYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKS CDDFMGQLNGRVLF VNLQLGAKVDFVCEGFLKGSSASVYCVLAGMESLWNSVVPVCEQIFCPSP PVIINGRHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQ NGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQTNASDFPIGTSKLYECPRE YGRPFISITCLDNLVWSSPKDVCKRKSCPTPPDPVNGMVHVITDIQVGSRI NYSCCTTGHRILIGHSSAECILSGNAHWSTKPPICQRI PCGLPPTIANGDFI STNRENFHYGSSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSPA PQCII PNKCTPPNVENGILVSDNRSLSLNEVVEFRCPQGFVVMKGPRRVK QALNKWEPELPSCSRVCQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYD LRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKS CDDFMGQLNGRVLFVNLQLGAKV DFVCEGFLKGSSASVYCVLAGMESLWNSVVPVCEQIFCPSPVPVINGRHT GKPLEVFPFGKAVNYTCDPHDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQNGVWSSPA PRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQTNASDFPIGTSKLYECPREYGRPFISIT CLDNLVWSSPKDVCKRKSCPTPPDPVNGMVHVITDIQVGSRIYNSCTTGHR LIGHSSAECILSGNTAHWSTKPPICQRI PCGLPPTIANGDFISTNRENFHY GSSVVTYRCNLGSRGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCII PNKE NLYFQGHHHHHH
136	TEV 切断部位 を有する CR1 1-17-3d8b 重鎖マウス IgG1	QCNAPWLPFARPTNLDEFEFPIGTLYNIECRPGYSGRPFISITCLKNSVW TGAKDRCKRRCRNPPDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSA TCIISGDTVIWDNETPICDRI PCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSSVVTYR CNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCII PNKCTPPNVEN GILVSDNRSLSLNEVVEFRCPQGFVVMKGPRRVKQCALNKWEPELPSCSRV CQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWS PAAPTCEVKS CDDFMGQLNGRVLFVNLQLGAKVDFVCEGFLKGSSAS YCVLAGMESLWNSVVPVCEQIFCPSPVPVINGRHTGKPLEVFPFGKTVNYT CDPHDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFL FAKLKTQTNASDFPIGTSKLYECPREYGRPFISITCLDNLVWSSPKDVCKR KSCPTPPDPVNGMVHVITDIQVGSRIYNSCTTGHRILIGHSSAECILSGNAA HWSTKPPICQRI PCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSSVVTYRCNPGSGGRK VFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCII PNKCTPPNVENGILVSDNRS LSLNEVVEFRCPQGFVVMKGPRRVKQCALNKWEPELPSCSRVCQPPPDVLH AERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEV KSCDDFMGQLNGRVLFVNLQLGAKVDFVCEGFLKGSSASVYCVLAGMES LWNSVVPVCEQIFCPSPVPVINGRHTGKPLEVFPFGKAVNYTCDPHDRGT SFDLIGESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCQAPDHFLFAKLKTQTN ASDFPIGTSKLYECPREYGRPFISITCLDNLVWSSPKDVCKRKSCPTPPDP VNGMVHVITDIQVGSRIYNSCTTGHRILIGHSSAECILSGNTAHWSTKPPIC QRI PCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSSVVTYRCNLGSRGRKVFELVGEPS

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 3 3】

		IYCTSNDDQVGIWSGPAPQCII PNKGGGGSGGGSEVQLQQSGPVLVKPGA SVKMSCKASGYTFTNYYINWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGGTSYNQKFKGK ATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWGQGSTVTVSSAKTTPPS VYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQ SDLYTLSSSVTPSSSTWPSSETVTCNVAHPASSTKVDDKIVPRDCGCKPCIC TVPEVSSVFI FPPKPKDVLITITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVE VHTAQTPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAPPAPIEK TISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLTGMTDFFPEDITVEWQWNG QPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVNQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHH TEKSLSHSPGENLYFQGHHHHHH
137	TEV 切断部位 を有する CR1 1-17-3d8b カップ軽鎖 -His	QCNAPEWLPFARPTNLDEFEPFIGTYLNYECRPGYSGRPFSSII CLKNVW TGAKDRCCRKSCRNPDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSA TCIISGDTVIWDNETPICDRI PCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVYR CNPSSGGRKVFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCII PNKCTPPNVEN GILVSDNRSLFSLNEVVEFRCPGPFVMKGPRRVKQALNKWEPELPSCSR VQPPPDVLHAERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWS PAAPTCEVKSCDDFMGQLLNGRVLPVNLQLAGKVDVFCDEGFQKLGSSAS YCVLAGMESLWNSSVPVCEQIFCSPSPVPIPNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYT CDPHDRGTSFDLIGESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCAQPDHFL FAKLKTQTNASDFPIGTSKYECRPEYYGRPFSITCLDNLVWSSPKDVCKR KSKTTPDPVNGMVHVIDIQVGSRIYNSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAA HWSTKPPICQRI PCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVYRNCNPGSGGRK VFELVGEPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCII PNKCTPPNVENILVSDNRS LFSLENEVVEFRCPGPFVMKGPRRVKQALNKWEPELPSCSRVCQPPDVLH AERTQRDKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWS PAAPTCEVK SCDDFMGQLLNGRVLPVNLQLAGKVDVFCDEGFQKLGSSASYCVLAGMES LWNSSVPVCEQIFCSPSPVPIPNGRHTGKPLEVFPFGKAVNYTCDPHDRGT SFDLIGESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHCAQPDHFLFAKLKTQTN ASDFPIGTSKYECRPEYYGRPFSITCLDNLVWSSPKDVCKRCKSKTTPDP VNGMVHVIDIQVGSRIYNSCTTGHRLIGHSSAECILSGNTAHWSTKPPIC QRI PCGLPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVYRNCNLSGRKRVFELVGEPS IYCTSNDDQVGIWSGPAPQCII PNKGGGGSGGGSDVVMQTPLTSLVTIG QPASISCKSSQSLSDGKTYLWLLQRPQGQSPKRLIYLVSKLDSGVDPDRF TSGSGGTDFTLKI SRVEAEDLGYYCQWGHFPTFGGGTKLEIRADAA TVSIFPPSSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVWKIDGSEKQNGVSWT DQDSKDYMSSTLTLTLDKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNECE NLYFQGHHHHHH
138	例示的 なリンカー	GGGGSGGGGS
139	重鎖： T366S/M36 8A/Y407V ホール Fc- リンカー - H因子を有する VH-IgG1	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYINWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWG QGSTVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWN SGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTPSSSTWPSSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLITITLTPKVTCVVVDIS KDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKE FKCRVNSAAPPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLSCAI TDDFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVNQKSNWEAG NTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGGGGSGGGSEDCNELPPRRNTEIL TGSWSDQTYPEGTAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKCQKRP CGHPGDTFPFGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDDTGW NDIPICEVVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCSNGYKIEG DEEMHCSDDGFSKEKPKCVEISCKSPDVINGSPI SQKIIYKENERFQYK NMGYEYSERGDAVCTESGRPLPSCEEKSCDNPIYPNGDYSPLRIKHRTGD EITYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIPAPRCTLK
140		EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYINWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWG QGSTVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWN SGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTPSSSTWPSSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLITITLTPKVTCVVVDIS

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 3 4】

	重鎖: T366W ノブ Fc-リンカー -CR1 (1-10) を有する VH-IgG1	KDDPEVQFSWFVDDDEVHTAQTPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKE FKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLWCM TDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAG NTFTCSVLHEGLHNHTEKSLSHSPGGGGSGGGGSCQNAPEWLPFARPTN LTDEFEPPIGTLYLNEYCRPGYSGRPFISI CLKNSVWTGAKDRCKRRKSCRNP PDPVNGMVHVIKGIQFGSQIKYSCTKGYRLIGSSSATCII SGDTVIWDNET PICDRIPCGLPPTITNGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVG EPSIYCTSNDDQVGIWSGPAPQCII PNKCTPPNVENGILVSDNRSLSFLNE VVEFRCPQPGFVMKGPARRVKCQALNKWEPELPSCSRVCQPPDPVLAERTQR DKDNFSPGQEVFYSCEPGYDLRGAASMRCTPQGDWSPAAPTCEVKSCDDFM GQLLNGRVLFPVNLQLGAKVDFVCDGEGFLKGSASVCLVLAGMESLWNSV PVCEQIFCPSPPVIPNGRHTGKPLEVFPFGKTVNYTCDPHPDRTGSFDDLIG ESTIRCTSDPQNGVWSSPAPRCGILGHQCAPDHFLFAKLKTQTNASDFPI GTSKLYECRPEYYGRPFISITCLDNLVWSSPKDVCKRKSKCTPPDPVNGMVH VITDIQVGSRLINYSCTTGHRLIGHSSAECILSGNAHWSTKPPICQRI PCG LPPTIANGDFISTNRENFHYGSVVTYRCNPGSGGRKVFELVGEPSIYCTSN DDQVGIWSGPAPQCII PNK
141	重鎖: VH- muIgG1 -リンカー - DAF (1-4)	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYFTFTNYYINWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWG QGTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQAQNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWN SGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTPSSSTWSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLITITLTPKVTCTVVDIS KDDPEVQFSWFVDDDEVHTAQTPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKE FKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLTCMI TDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAG NTFTCSVLHEGLHNHTEKSLSHSPGGGGSGGGGSDCGLPDPVNAQPAL EGRTSFPEDTVITYKCEESFVKIPGEKDSVICLKGSQWSDIEEFCNRSCVE PTRLNSASLKQPYITQNYFPVGTVEVEYECRPGYRREPSLSPLKLTCLQNLKW STAVEFCKKKSCPNPGEIRNGQIDVPGGILFGATISFSCNTGYKLFGSTSS FCLISGSSVQWSDPLPECEIYCPAPPQIDNGIIQGERDHYGYRQSVTYAC NKGFTMIGEHSIYCTVNNDEGEWSGPPPECRG
142	重鎖: VH- muIgG1 -リンカー - CD59	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYFTFTNYYINWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWG QGTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQAQNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWN SGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTPSSSTWSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLITITLTPKVTCTVVDIS KDDPEVQFSWFVDDDEVHTAQTPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKE FKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLTCMI TDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAG NTFTCSVLHEGLHNHTEKSLSHSPGGGGSGGGGSLQCYNCNPNTADCKT AVNCSSDFDACLITKAGLQVYNKCWKFEHCNFDVTTTLRENELTYCCCK DLCNFNEQLEN
143	重鎖: VH- muIgG1 -リンカー - Map44	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYFTFTNYYINWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWG QGTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQAQNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWN SGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTPSSSTWSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLITITLTPKVTCTVVDIS KDDPEVQFSWFVDDDEVHTAQTPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKE FKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLTCMI TDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAG NTFTCSVLHEGLHNHTEKSLSHSPGGGGSGGGGSHVLELNNMFQIQSP GYPDSYPSDSEVTWNITVPDGFRIKLYFMHFNLESSYLCEYDYVKVETEDQ VLATFCGRETTDTEQTPGQEVVLSPGSFMISITFRSDFSNEERFTGFDAYM AVDVDECKEREDEELSCDHCHNYIGGYCSCRFGYILHTDNRTCRVECS NLTQRTGVITSPDFNPYPKSSSECLYTIIELEGFMVNLQFEDI FDIEDHP EVPCPYDYIKIKVGPVKVLPFCGEKAPEPISTQSHSVLILFHSDNSGENRG WRLSYRAAGNECELPQPPVHGKIEPSQAKYFFKDQVLVSCDTGYKVLKDNV EMDTFQIECLKDGTSNKIPTCKKNEIDLESELKSEQVTE
144		EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYFTFTNYYINWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCSSPYWG QGTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQAQNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWN SGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTPSSSTWSETVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLITITLTPKVTCTVVDIS

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 3 5】

	重鎖: VH-muIgG1 -リンカー- MCP 1-4	KDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKE FKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLTCMI TDDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAG NTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPGGGGGSGGGGSCPEPTFEAMELIGK PKPYEIGERVDYKCKKGYFYIPLATHITICDRNHTWLPVSDDACRYETCP YIRDPLNGQAVPANGTYEFGYQMHFICNEGYYLIGEEILYCELGKSVAIWS GKPPICEKVLCTPPPKIKNGKHTFSEVEVFEYLDVAVTYSKDPAPGPDFFSL IGESTIYCGDNSVWSRAAPECKVVKCRFPVVENGGKQISGFGKKFYKATVM FECDKGFYLDGSDTIVCDNSTWDPPVPKCLK
145	例示的な 抗C3d抗体 C8D3,重鎖配列	QAYLQQSGAELVRPGASVKMSCKASGYTFTSYMHVVKQTTPRQGLEWIGAI YPGNGDTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARGFY WGQGTITVTVSS
146	例示的な 抗C3d抗体 C8D3,軽鎖配列	DVVMQTQPLSLPVSIGDQASISCRSSQSLVYSNGNTYLHWYLRKPGQSPKL LIYKVSNRFSQVDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPYT FGGGTKLEIKR
147	例示的な 抗C3d抗体 C8D3,CDRH1	GYTFTSY
148	例示的な 抗C3d抗体 C8D3,CDRH2	IYPGNGDT
149	例示的な 抗C3d抗体 C8D3,	AKGFY

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 3 6】

	CDRH3	
150	例示的な 抗C3d抗体 C8D3,CDRL1	QSLVYSNGNTY
151	例示的な 抗C3d抗体 C8D3,CDRL2	KVS
152	例示的な 抗C3d抗体 C8D3,CDRL3	SQSTHVPYT
153	例示的な 抗C3d抗体 C6,重鎖配列	QAYLQQSGAELVRPGASVKMSCKASGYTFTSYMHVVKQTPRQGLEWIGAI YPGNGDTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAKYGSG YWGQGTTVTVSS
154	例示的な 抗C3d抗体 C6,軽鎖配列	DVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVYSNGNTYLHWYLQKPGQSPKRL LIYKVSNRFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSSTHVPYT FGGGTKLEIKR
155	例示的な 抗C3d抗体 C6, CDRH1	GYTFTSYY
156	例示的な	IYPGNGDT

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 3 7】

	抗C3d抗体 C6, CDRH2	
157	例示的な 抗C3d抗体 C6, CDRH3	AKYGSGY
158	例示的な 抗C3d抗体 C6, CDRL1	QSLVYSNGNTY
159	例示的な 抗C3d抗体 C6, CDRL2	KVS
160	例示的な 抗C3d抗体 C6, CDRL3	SQSTHVPYT
161	リンカー	(G) _n
162	リンカー	KESGSVSSEQLAQFRSLD
163	リンカー	EGKSSGSGSESKST
164	リンカー	(GGGS) _n
165	リンカー	(EAAAK) _n
166	リンカー	A(EAAAK) _r A
167	リンカー	GSAGSAAGSGEF
168	リンカー	(XP) _n
169	リンカー	A(EAAAK) ₄ ALEA(EAAAK) ₄ A
170	リンカー	(PAS) _n
171	リンカー	(GS) _n
172	リンカー	GGGGSIVPRGSGGGGS

10

20

30

40

50

【表 36-38】

173	リンカー	GGSGGHMGSGG
174	リンカー	(GGS) _n
175	リンカー	GGSGGGGG
176	リンカー	GGGSEGGGSEGGGSE
177	リンカー	AAGAATAA
178	リンカー	GGSSG
179	リンカー	(GT) _n
180	リンカー	GSSSG
181	リンカー	GSGGGTGGSGG
182	リンカー	GSGGSGGSGSGGS
183	リンカー	GSGSGSGSGSGG
184	DAF 1-4	DCGLPPDVPAQPALEGRTSFPEDTVITYKCEESFVKIPGEKDSVICLKGS QWSDIEEFCNRSCEVPTRLNSASLKQPYITQNYFPVGTVVEYECRPGYRRE PSLSPKLTCLQNLKWSTAVEFCKKKSCPNPGEIRNGQIDVPGGILFGATIS FSCNTGYKLFGSTSSFC LISGSSVQWSDPLPECREIYCPAPPQIDNGIIQG ERDHYGYRQSVTYACNKGFTMIGEHSIYCTVNNDEGEWSGPPPECRG
185	CD59	LQCYNCNPNTADCKTAVNCSSDFDACLTAGLQVYNKCWKFEHCNFNDVT TRLRENELTYCCCKDLNCFNEQLEN
186	Map44	HTVELNMMFGQIQSPGYPDSYPSDSEVTWNITVPDGFRIKLYFMHFNLESS YLCEYDYVKVETEDQVLATFCGRETTDTEQTPGQEVVLSPGSFMSITFRSD FSNEERFTGFDAHYMAVDVDECKEREDEELSCDHYCHNYIGGYCSCRFY ILHTDNRTCRVECSNLTQRTGVITSPDFPNPYKSSSECLYTIELEEGFM VNLQFEDI FDI EDHPVPCPYDYIKIKVGPKVLGPFCGEKAPEPISTQSHS VLILFHSDNSGENRGWRLSYRAAGNECPQLQPPVHGKIEPSQAKYFFKDQV LVSCDTGYKVLKDNVEMDTFQIECLKDGTSWNKIPTCKKNEIDLESELKSE QVTE
187	MCP 1-4	CEEPPTFEAMELIGKPKPYEIGERVVDYKCKKGYFYIPPLATHTICDRNHT WLPVSDDACYRETCPIYIRDPLNGQAVPANGTYEFGYQMHFICNEGYLIGE EILYCELKGSVAIWSGKPPICEKVLCTPPPKIKNGKHTFSEVEVFEYLDV TYSDDPAGPDPSLIGESTIYCGDNSVWSRAPECKVVKCRFPVVENGKQ ISGFGKKFYKATVMFECDKGFYLDGSDTIVCDNSNSTWDPPVPKCLK
188	例示的な 抗C3d抗体 3d3, CDRH1	GHSFTNYL
189	例示的な 抗C3d抗体 3d3, CDRH2	INPGSGGT
190	例示的な 抗C3d抗体 3d3, CDRH3	ASYYSNSYAMDY

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 3 9】

191	例示的な 抗C3d抗体 3d3, CDRL1	ENIYSY
192	例示的な 抗C3d抗体 3d3, CDRL2	KAK
193	例示的な 抗C3d抗体 3d3, CDRL3	QHHYGIPYT
194	例示的な 抗C3d抗体 3d3, 重鎖 可変領域	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCASGHSFTNYLIEWVKQRPGGLEWIGVI NPGSGGTNYNEKFKVKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCASYYSN SYAMDYWGQGTSTVSS
195	例示的な 抗C3d抗体 3d3, 軽鎖 可変領域	DIQMTQSPASLSASVGETVTIACRASENIYSYLAWYLQKEGKSPQLLVSKA KTLADGVPSRFSGGSGTQFSLKINSLQPEDFGTFYCQHHYGIPYTFGGGT KLEIK
196	例示的な 抗C3d抗体 3d10, CDRH1	GYAFAHYL
197	例示的な 抗C3d抗体 3d10, CDRH2	INPGTDGT
198	例示的な 抗C3d抗体 3d10, CDRH3	AREELGFAY
199	例示的な	QDISNH

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 4 0】

	抗C3d 抗体 3d10, CDRL1	
200	例示的な 抗C3d 抗体 3d10, CDRL2	YIS
201	例示的な 抗C3d 抗体 3d10, CDRL3	QQGDTLPYT
202	例示的な 抗C3d 抗体 3d10, 重鎖 可変領域	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCASGYAFAHYLIEWVKQRPQGQLEWIGVI NPGTDGNTYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYFCAREELG FAYWGGQGLTVTVSA
203	例示的な 抗C3d 抗体 3d10, 軽鎖 可変区	DIQMTQSTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNHLNHWYQRPDGTVKLLIYYI SRLHSGVPSRFSGSGGTDSLTIISNLEQEDIATYFCQQGDTLPYTFGGGT TLEIR
204	例示的な 抗C3d 抗体 3d11, CDRH1	GYTFTSY
205	例示的な 抗C3d 抗体 3d11, CDRH2	SDPSDTYT
206	例示的な 抗C3d 抗体 3d11, CDRH3	ARPGRVAYYFDY
207	例示的な 抗C3d 抗体	QSLVHSNGNTY

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 4 1】

	3d11, CDRL1	
208	例示的な 抗C3d抗体 3d11, CDRL2	KVS
209	例示的な 抗C3d抗体 3d11, CDRL3	FQGSHVPPT
210	例示的な 抗C3d抗体 3d11, 重鎖 可変領域	QVQLQQPGAELVRPGTSVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGVS DPSDTYTKNNQKFTGKATLTVDTSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARPGRV AYYFDYWGGTTTLTVSS
211	例示的な 抗C3d抗体 3d11, 軽鎖 可変領域	DVLMTQTPLSLPVSLGDAQASISCRSSQSLVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVS NRFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHVPPT FGGGTKLEIK
212	例示的な 抗C3d抗体 3d15, CDRH1	GYAFTNYL
213	例示的な 抗C3d抗体 3d15, CDRH2	INPGSGGT
214	例示的な 抗C3d抗体 3d15, CDRH3	ATYYSNSFAMDY
215	例示的な 抗C3d抗体	QSLNSSNQKNY

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 4 2】

	3d15, CDRL1	
216	例示的な 抗C3d抗体 3d15, CDRL2	FAS
217	例示的な 抗C3d抗体 3d15, CDRL3	QQYYSIPFT
218	例示的な 抗C3d抗体 3d15, 重鎖 可変領域	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYAFTNYLIEWIKQRPQGQLEWIGVI NPGSGGTNYNEKFKGKATLTADKSSNTAYMHLSSLTSEDSAVYFCATYYSN SFAMDYWGQGSTSVTVSS
219	例示的な 抗C3d抗体 3d15, 軽鎖 可変領域	DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMSCKSSQSLLNSSNQKNYLAWYQQKPGQCPK VLVYFASTRESGVDPDRFIGSGSGTDFTLTISVVQAEDLADYFCQQYYSIPF TFGSGTKLEIK
220	例示的な 抗C3d抗体 3d16, CDRH1	GYAFAHYL
221	例示的な 抗C3d抗体 3d16, CDRH2	INPGTDGT
222	例示的な 抗C3d抗体 3d16, CDRH3	AREELGFAY
223	例示的な 抗C3d抗体	QDISNH

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 4 3】

	3d16, CDRL1	
224	例示的な 抗C3d抗体 3d16, CDRL2	YIS
225	例示的な 抗C3d抗体 3d16, CDRL3	QQGDTLPYT
226	例示的な 抗C3d抗体 3d16, 重鎖 可変領域	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYAFAHYLIEWVKQRPQGQLEWIGVI NPGTDGTNYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYFCAREELG FAYWGQGTTLVTVSA
227	例示的な 抗C3d抗体 3d16, 軽鎖 可変領域	DIQMTQSTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNHLNHWYQQRPDGTVKLLIYYI SRLHSGVPSRFSGSGGTDSLTIISNLEQEDIATYFCQQGDTLPYTFGGGT TLEIR
228	例示的な 抗C3d抗体 3d31, CDRH1	GYSFTDYN
229	例示的な 抗C3d抗体 3d31, CDRH2	INPNYGTT
230	例示的な 抗C3d抗体 3d31, CDRH3	ARNDY
231	例示的な 抗C3d抗体	QSIVHSNGNTY

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 4 4】

	3d31, CDRL1	
232	例示的な 抗C3d抗体 3d31, CDRL2	KVS
233	例示的な 抗C3d抗体 3d31, CDRL3	FQGSHPFT
234	例示的な 抗C3d抗体 3d31, 重鎖 可変領域	EFQLQQSGPELVKPGASVKLSCKASGYSTFDYNNMNVKQSNKSLIEWIGVI NPNYGTTFFYNQKFKGKATLTVDQSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARNDYW GRGTTTLTVSS
235	例示的な 抗C3d抗体 3d31, 軽鎖 可変領域	DVLMTQTPLSLPVSLGDAQSISCRSSQSIHNSNGNTYLDWYLQRPQSPKPL LIYKVSNRFSVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGIYYCFQGSHPFT FGSGTKLEIK
236	Kabat EU C222S muIgG1 Fc	VPRDSGCKPCICTVPEVSSVFIFFPKPKDVLITITLTPKVTCTVVVDI SKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQD WLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQM AKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIIMDTGDSY FVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPG
237	Kabat EU S228P/ L235E huIgG4	ESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
238	C2 IgG1 重鎖 (ホール)	QVQLQQPGTELKPGASVKLSCKASGYFTFSYWMHWVKQRPQGGLIEWIGNI NPSNGGTNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIR LRHFDYWGGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQTNSMVTLGCLVKGYFP EPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPFSETVTCNVA HPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFFPKPKDVLITITLTPKV TCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMH QDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVSLSCAITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIIMDTGDSYFVVSCLNV QKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPG
239	C2 scFv	QVQLQQPGTELKPGASVKLSCKASGYFTFSYWMHWVKQRPQGGLIEWIGNI NPSNGGTNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIR LRHFDYWGGTTLTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIVMTQSHKFMSTSVGDRV SITCKASQDVGTAVAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGTD

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 4 5】

		FTLTISNVQSEDLADYFCQQYSSYPLTFGAGTKLELK
240	C2 Fab	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGNI NPSNGGTNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGIR LRHFDYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPE PVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVA HPASSTKVDDKIVPRDCG
241	例示的な リンカー	GGGGSGGGSGGGGS
242	例示的な リンカー	GGGGSGGGSGGGGS
243	3d29 重鎖 (ノブ) IgG1	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYMNWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYYCSRGGPY WGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVT WNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVAHPASST KVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIPTPKPKDVLITITLTPKVTCTVVD ISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNG KEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPTPKQMAKDKVSLWC MITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWE AGNTFTCSVLHEGLHNHTEKSLSHSPG
244	3d29 Fab 重鎖	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYMNWVKQSHGKSLEWIGVI NPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSRTAYMELNSLTSEDSAVYYCSRGGPY WGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVT WNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVAHPASST KVDKKIVPRDCG
245	マウス IgG1 Fc (ノブ)	CKPCICTVPEVSSVFIPTPKPKDVLITITLTPKVTCTVVDISKDDPEVQFSW FVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFP APIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPTPKQMAKDKVSLWCMITDFFPEDITVE WQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHE GLHNHTEKSLSHSPG
246	例示的なヒト化 AMX02_3d8b _VH1_aa	EVQLVQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYINWVKQAHGQGLE WIGVINPYNGGTSYNQKFKGRATLTVDKSSSTAYMELSSLRSEDTA VYFCSSPYWGQGTTLTVSS
247	例示的なヒト化 AMX02_3d8b _VH2_aa	EVQLVQSGAVVKKPGASVKMSCKASGYTFTNYYINWVKQAPGQGLE WIGVINPYNGGTSYNQKFKGRATLTVDKSSSTAYMELSSLRSEDTA VYFCSSPYWGQGTTLTVSS
248	例示的なヒト化 AMX02_3d8b _VH3_aa	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYINWVRQAPGQGLE WIGVINPYNGGTSYNQKFKGRATLTVDKSSSTAYMELSSLRSEDTA VYFCSSPYWGQGTTLTVSS
249	例示的なヒト化 AMX02_3d8b _VH4_aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYINWVRQAPGQGLE WIGVINPYNGGTSYNQKFKGRATLTVDTSSTAYMELSSLRSEDTA VYFCSSPYWGQGTTLTVSS
250	例示的なヒト化 AMX02_3d8b _VH4_N54H_	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYINWVRQAPGQGLE WIGVINPYHGGTSYNQKFKGRATLTVDTSSTAYMELSSLRSEDTA VYFCSSPYWGQGTTLTVSS

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 4 6】

	aa	
251	例示的なヒト化 AMX02_3d8b _VH4_N54S_ aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYINWVRQAPGQGLE WIGVINPYSGGTSYNQKFKGRATLTVDSTSTAYMELSSLRSED TAVYFCSSPYWGQGLTVTVSS
252	例示的なヒト化 AMX02_3d8b _VH5_aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYINWVRQAPGQGLE WMGVINPYNGGTSYNQKFKGRVTMTVDSTSTAYMELSSLRSED TAVYFCSSPYWGQGLTVTVSS
253	例示的なヒト化 AMX02_3d8b _VH5_N54H_ aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYINWVRQAPGQGLE WMGVINPYHGGTSYNQKFKGRVTMTVDSTSTAYMELSSLRSED TAVYFCSSPYWGQGLTVTVSS
254	例示的なヒト化 AMX02_3d8b _VH5_N54S_ aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYINWVRQAPGQGLE WMGVINPYSGGTSYNQKFKGRVTMTVDSTSTAYMELSSLRSED TAVYFCSSPYWGQGLTVTVSS
255	例示的なヒト化 AMX02_3d8b _VH6_aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYINWVRQAPGQGLE WMGVINPYNGGTSYNQKFKGRVTMTVDSTSTAYMELSSLRSED TAVYFCSSPYWGQGLTVTVSS
256	例示的なヒト化 AMX02_3d8b _VK1_aa	DVVMTQSPSLPVTLGQPASISCKSSQSLDSDGKTYLNWLLQRP GQSPKRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCWQGTHTFRTFGGGTKLEIK
257	例示的なヒト化 AMX02_3d8b _VK2_aa	DVVMTQSPSLPVTLGQPASISCKSSQSLDSDGKTYLNWLLQRP GQSPRRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCWQGTHTFRTFGGGTKVEIK
258	例示的なヒト化 AMX02_3d8b _VK3_aa	DVVMTQSPSLPVTLGQPASISCKSSQSLDSDGKTYLNWLLQRP GQSPRRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCWQGTHTFRTFGGGTKVEIK
259	例示的な CDRH2_3d8b	INPYHGGT
260	例示的な CDRH2_3d8b	INPYSGGT
261	例示的なヒト化 AMX01_C2_V H1_aa	QVQLQQPGTELKKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWKQRP GQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSRATLTVDKSTSTAYMEL SSLRSEDSAVYYCARRGIRLRHFDYWGQGTTVTVSS
262	例示的なヒト化	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWKQRP GQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSRATLTVDKSTSTAYMEL SSLRSED

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 4 7】

	AMX01_C2_V H2_aa	VYYCARRGIRLRHFDYWGGTTTVTVSS
263	例示的なヒト化 AMX01_C2_V H3_aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLE WIGNINPSNGGTNYNEKFKSRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSED TA VYYCARRGIRLRHFDYWGGTTTVTVSS
264	例示的なヒト化 AMX01_C2_V H4_aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLE WIGNINPSNGGTNYNEKFKSRVTMTVDKSTSTAYMELSSLRSED TA VYYCARRGIRLRHFDYWGGTTTVTVSS
265	例示的なヒト化 AMX01_C2_V H5_aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLE WIGNINPSNGGTNYNEKFKGRVTMTVDKSTSTAYMELSSLRSED TA VYYCARRGIRLRHFDYWGGTTTVTVSS
266	例示的なヒト化 AMX01_C2_V K1_aa	DIVMTQSPSFLSASVGDRTITCKASQDVGTAFAVYQQKPKAPKL LIYWASTRHTGVPDRFTSGSGGTDFLTISLQSEDFADYFCQQYS SYPLTFGQGTKLEIK
267	例示的なヒト化 AMX01_C2_V K2_aa	DIVMTQSPSFLSASVGDRTITCKASQDVGTAFAVYQQKPKAPKL LIYWASTRHTGVPDRFSGSGGTDFLTISLQPEDFADYFCQQYS SYPLTFGQGTKLEIK
268	例示的なヒト化 AMX01_C2_V K3_aa	DIQMTQSPSFLSASVGDRTITCKASQDVGTAFAVYQQKPKAPKL LIYWASTRHTGVPDRFSGSGGTDFLTISLQPEDFADYFCQQYS SYPLTFGQGTKLEIK
269	例示的なヒト化 AMX01_C2_V K4_aa	DIQMTQSPSFLSASVGDRTITCKASQDVGTAFAVYQQKPKAPKL LIYWASTRHTGVPDRFSGSGGTDFLTISLQPEDFADYFCQQYS SYPLTFGQGTKLEIK
270	例示的なヒト化 AMX01_B4_V H1_aa	EVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYYMNWVRQAHGQGLE WIGDINPNNGGTSYNQKFKGRATLTVDKSSSTAYMELSLRSED TA VYYCARYDYAWYFDVWGQGTITVTVSS
271	例示的なヒト化 AMX01_B4_V H2_aa	EVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYYMNWVRQAHGQGLE WIGDINPNNGGTSYNQKFKGRATLTVDKSSSTAYMELSSLRSED TA VYYCARYDYAWYFDVWGQGTITVTVSS
272	例示的なヒト化 AMX01_B4_V H3_aa	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQGLE WIGDINPNNGGTSYNQKFKGRATLTVDKSSSTAYMELSSLRSED TA VYYCARYDYAWYFDVWGQGTITVTVSS
273	例示的なヒト化 AMX01_B4_V H4_aa	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQGLE WIGDINPNNGGTSYNQKFKGRVTMTVDKSSSTAYMELSSLRSED TA VYYCARYDYAWYFDVWGQGTITVTVSS

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 4 8】

274	例示的なヒト化 AMX01_B4_V H5_aa	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYMNWVRQAPGQGLE WIGDINPNNGGTSYNQKFQGRVTMTVDKSSSTAYMELSSLRSEDTA VYYCARYDYAWYFDVWGQGTITVTVSS
275	例示的なヒト化 AMX01_B4_V K1_aa	DVLTQSPSLSLPVTLGQPASISCRSSQSIHVSNGNTYLEWYQQRPG QSPRLLIYKVSNRFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVVY CFQGSHVPYTFGQGTKLEIK
276	例示的なヒト化 AMX01_B4_V K2_aa	DVVTQSPSLSLPVTLGQPASISCRSSQSIHVSNGNTYLEWYQQRPG QSPRLLIYKVSNRFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVVY CFQGSHVPYTFGQGTKLEIK
277	例示的なヒト化 AMX01_B4_V K3_aa	DVVTQSPSLSLPVTLGQPASISCRSSQSIHVSNGNTYLEWYQQRPG QSPRLLIYKVSNRFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVVY CFQGSHVPYTFGQGTKLEIK
278	例示的なヒト化 AMX01_B4_V K4_aa	DVVTQSPSLSLPVTLGQPASISCRSSQSIHVSNGNTYLEWYQQRPG QSPRLLIYKVSNRFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVVY CFQGSHVPYTFGQGTKLEIK
279	LC1 軽鎖配列 (Vk3), ヒト化 IgG4 カップ	DVVTQSPSLSLPVTLGQPASISCKSSQSLDSDGKTYLNWFQQRPG QSPRLLIYLVSKLDSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVVY CWQGTHTFPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVV CLLNIFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSSTL TLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
280	ヒンジ安定化/エ フェクター機能 (S228P/L23 5E) を有する HC1 重鎖配列 (VH5), ヒト化 IgG4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYINWVRQAPGQGLE WMGVINPYNGGTSYNQKFQGRVTMTVDTSSTAYMELSSLRSEDTA VYFCSSPYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPAPCFEGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVQLHQLDNLNGKEYKCKVSNKGLPSS IEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMEALHNHYTQKSLSLGLG
281	ヒンジ安定化/エ フェクター機能 (S228P/L23 5E)、増強された FcRn 結合性 (M428L/N43 4S) を有する HC2 重鎖配列 (VH5), ヒト化 IgG4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYINWVRQAPGQGLE WMGVINPYNGGTSYNQKFQGRVTMTVDTSSTAYMELSSLRSEDTA VYFCSSPYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPAPCFEGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVQLHQLDNLNGKEYKCKVSNKGLPSS IEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVLHEALHSHYTQKSLSLGLG

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 4 9】

282	ヒンジ安定化/エフェクター機能 (S228P/L23 5E)、増強された FcRn 結合性 (M428L/N43 4S)、脱アミド化 (N54S) を有する HC3 重鎖配列 (VH5)、ヒト化 IgG4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYINWVRQAPGQGLE WMGVINPYSGGTSYNQKFKGRVTMTVDTSTSTAYMELSSLRSED TAVYFCSSPYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTRKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPCCPCPAPEFEGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS IEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLG
237	ヒンジ安定化/エフェクター機能 (S228P/L23 5E) を有する HC4 重鎖配列、ヒト化 IgG4 Fc	ESKYGPCCPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLG
283	ヒンジ安定化/エフェクター機能 (S228P/L23 5E)、増強された FcRn 結合性 (M428L/N43 4S) を有する HC5 重鎖配列、ヒト化 IgG4 Fc	ESKYGPCCPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLG
284	HC6 重鎖配列 (VH5)、ヒト化 IgG4 VH1 (N54S) + CH1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYINWVRQAPGQGLE WMGVINPYSGGTSYNQKFKGRVTMTVDTSTSTAYMELSSLRSED TAVYFCSSPYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTRKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYG

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 5 0】

285	ヒンジ安定化/エフェクター機能 (S228P/L235E)、脱アミド化 (N54S) を有する HC7 重鎖配列 (VH5)、ヒト化 IgG4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYINWVRQAPGQGLE WMGVINPYSGGTSYNQKFKGRVTMTVDSTSTAYMELSSLRSEDTA VYFCSSPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPAPAFEGGGS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS IEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG**
286	ヒンジ安定化/エフェクター機能 (S228P/L235E)、増強された FcRn 結合性 (M428L/N434S)、脱アミド化 (N54S)、三重ヒスチジン (V2H/T30H/T73H) を有する HC8 重鎖配列 (VH5)、ヒト化 IgG4	QHQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFHNYINWVRQAPGQGLE WMGVINPYSGGTSYNQKFKGRVTMTVDHSTSTAYMELSSLRSEDTA VYFCSSPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPAPAFEGGGS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS IEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLG**
68	muLC1 軽鎖配列, マウス カッパ	DVVMTQTPLTSLVTIGQPASISCKSSQSLLDSGKTYLNWLLQRP QSPKRLIYLVSKLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYY CWQGTHTFPRTFGGGTKEIRRADAAPT VSI FPPSSEQLTSGGASV CFLNNFYPKDINVWKIDGSEKQNGVLNSWTDQDSKDYSTYSMSSTL TLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC**
73	muHC1 重鎖配列, マウス IgG1	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTNYYINWVKQSHGKSLE WIGVINPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSA VYFCSSPYWGQGTSTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLC LVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPS TWPSETVTCNVAPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLTTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQ TQFREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAFAFPPIEK TISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVE WQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVNQSNEAGNTFTCS VLHEGLHNHHTKSLSHSPG**
287	muLC2 軽鎖	DVVMTQTPLTSLVTIGQPASISCKSSQSLLDSGKTYLNWLLQRP QSPKRLIYLVSKVDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKINRVEAEDLGVYY CWQGTHTFPRTFGGGTKEIKRADAAPT VSI FPPSSEQLTSGGASV

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 5 1】

	配列, マウスカッパ	CFLNNFYPKDINVKWKIDGSEKQNGVLNSWTDQDSKDYSTYSMSSTL TLTKDEYERHNSYTCEATHKSTSTSPIVKSFNRNEC**
288	muHC2 重鎖配列, マウス IgG1	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTAYYMNWVRQSHGKSLE WIGVINPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSED VYYCSPYWGQGTSTVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQTNSMVTLC LVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPS TWPSETVTCNVAPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLITITLTPKVTCTVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQ TQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEK TISKTKGRPKAPQVYTIPTPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVE WQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVNQKSNWEAGNTFTCS VLHEGLHNNHTEKSLSHSPG**
59	muLC3 軽鎖配列, マウスカッパ	DVVMQTPTLTLSVTIGQPASISCKSSQSLDSDGKTYLNWLLQRP QSPKRLIYLVSKLESGVPDRFTGSGSGTDFTLEISRVEADLGVY CWQGHFPRFTFGGKLEIKRADAAPTIVSIFPPSPSEQLTSGGASV CFLNNFYPKDINVKWKIDGSEKQNGVLNSWTDQDSKDYSTYSMSSTL TLTKDEYERHNSYTCEATHKSTSTSPIVKSFNRNEC**
244	muHC3 重鎖配列, マウス IgG1 Fd (VH1 + CH1 + 部分的な ヒンジ)(切断型 ヒンジは VPRDCG (配列 番号300) を含有する)	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYMNWVKQSHGKSLE WIGVINPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSRTAYMELNSLTSED VYYCSRGGPYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQTNSMVT GCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTV SSTWSETVTCNVAPASSTKVDKKIVPRDCG**
289	muLC4 軽鎖配列, マウスカッパ	NIMMTQSPSSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSVLYSSNQKNYLAWYQQK PQSPKLLIYWASTRESGVPRFTGSGSGTDFTLTISVQAEADLAVY YCHQYLSSRTFGGKLEIKRADAAPTIVSIFPPSPSEQLTSGGASV CFLNNFYPKDINVKWKIDGSEKQNGVLNSWTDQDSKDYSTYSMSSTL TLTKDEYERHNSYTCEATHKSTSTSPIVKSFNRNEC**
290	muHC4 重鎖配列, マウス IgG1	QVQLQPGAELEVRPGTSVKLSCKASGYTFTSSWMHWVKQRPQG GLEWIGVIDPSDSYTNYNQKFKGKATLTVDTSSTAYMQLSSLTSE DSAVYYCARGGGSSYNRYFDVWGTTTVTVSSAKTTPPSVYPLAPG SAQTNSMVTLCGLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSD LYTLSSSVTVPSSTWSETVTCNVAPASSTKVDKKIVPRDCGCKPC ICTVPEVSSVFIPTPPKPKDVLITITLTPKVTCTVVDISKDDPEV QFSWFVDDVEVHTAQTPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEF KCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPTPPKEQMAKDKV SLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYS KLVNQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNNHTEKSLSHSPG**
291	E3m マウス H 因子 (1-5), ショートコン センサスリ ート 1-5: fH1-5 配列	EDCKGPPPRENSEILSGSWSEQLYPEGTQATYKCRPGYRTLTG TIVKVCNKGKQVAVSNPSRICRKKPCGHPGDTFFGFSFRLAVGSQ FEFGAKVYVTCDDGYQLLGEIDYRECGADGWINDIPLCEVVKCLP VTELENGRIVSGAAETDQEYFQGVVRFECNSGFKIEGHKEIHCS ENGLWSNEKPRCVELCTPPRVENGGINVKPVYKENERYHYKCKH GYVPKERGDAVCTGSGWSSQPFCEEKRCSPFYILNGIYTPHRII HRSDDDEIRYECNYGFYPTVGSTVSKCTPTGWIPVPRCTLK**

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 5 2】

301	例示的な エピトープ配列	GSGSGSGRLGREGVQ
302	例示的な エピトープ配列	GREGVQKEDIPPADL
303	例示的な エピトープ配列	IPPADLSDQVPDTES
304	例示的な エピトープ配列	VPDTESETRILLQGT
305	例示的な エピトープ配列	ILLQGTPVAQMTEDA
306	例示的な エピトープ配列	QMTEDAVDAERLKHL
307	例示的な エピトープ配列	ERLKHLIVTPSGCGE
308	例示的な エピトープ配列	PSGCGEQNMIGMTPT
309	例示的な エピトープ配列	IGMTPTVIAVHYLDE
310	例示的な エピトープ配列	VHYLDETEQWEKFG
311	例示的な エピトープ配列	WEKFGLEKRQGALEL
312	例示的な エピトープ配列	QGALELIKKGYTQQL
313	例示的な エピトープ配列	GYTQQLAFRQPSSAF
314	例示的な エピトープ配列	QPSSAFAAFVKRAPS
315	例示的な エピトープ配列	VKRAPSTWLTAYVVK
316	例示的な エピトープ配列	TAYVVKVFSLAVNLI
317	例示的な エピトープ配列	LAVNLIIDSQVLCG
318	例示的な エピトープ配列	SQVLCGAVKWLILEK
319	例示的な エピトープ配列	WLILEKQKPDGVFQE
320	例示的な エピトープ配列	DGVFQEDAPVIHQEM
321	例示的な	VIHQEMIGGLRNNNE

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 5 3】

	エピトープ配列	
322	例示的な エピトープ配列	LRNNNEKDMALTAFV
323	例示的な エピトープ配列	ALTAFVLISLQEAKD
324	例示的な エピトープ配列	LQEAKDICEEQVNSL
325	例示的な エピトープ配列	EQVNSLPGSITKAGD
326	例示的な エピトープ配列	ITKAGDFLEANYMNL
327	例示的な エピトープ配列	ANYMNLQRSYTVIAIA
328	例示的な エピトープ配列	YTVIAIAGYALAQMG
329	例示的な エピトープ配列	LAQMGRLLKGPLLK
330	例示的な エピトープ配列	PLLNKFLTAKDKNR
331	例示的な エピトープ配列	AKDKNRWEDPGQLY
332	例示的な エピトープ配列	PGQLYNVEATSYAL
333	例示的な エピトープ配列	ATSYALLALLQLKDF
334	例示的な エピトープ配列	LQLKDFDFVPPVVRW
335	例示的な エピトープ配列	PPVVRWLNEQRYGG
336	例示的な エピトープ配列	QRYYGGYGSTQATF
337	例示的な エピトープ配列	STQATFMVFQALAQY
338	例示的な エピトープ配列	QALAQYQKDAPDHQE
339	例示的な エピトープ配列	APDHQELNLDVSLQL
340	例示的な エピトープ配列	DVSLQLPSRSSKITH
341	例示的な エピトープ配列	IVTPSGSGEQNMIGM

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 5 4】

342	<i>mu</i> HC7 重鎖配列、 マウス IgG2b	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTAYYMNWVRQSHGKSLE WIGVINPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSA VYYCSSPYWGQTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGCGDTTGSSVTLGC LVKGYFPESVTVTWNSGSLSSSVHTFPALLQSGLYTMSSSVTPSS TWPSQTVTCSVAHPASSTTVDKKLEPSGPISTINPCPPCKECKCP APNLEGGPSVFIFFPNIKDVLMSLTTPKVTCTVVVDVSEDDPDVRIS WFEVNNVEVHTAQQTQTHREDYNSTIRVVSALPIQHQQDWMSGKEFKCK VNNKDLPSPIERTISKIKGLVRAQVYILPPPAEQLSRKDVSLTCL VVGFNPGDISVEWTSNGHTEENYKDTAPVLDSDGSYFIYSKLDIKT SKWEKTDSEFSCNVRHEGLKNYYLKKTISRSPGK**
343	例示的な抗 C3d 抗体 3d11, CDRH1	GYTFTSYW

記号解説= 配列番号 161、164、165、166、168、170、171、174 及び 179 において n は 0～17、1～8、1～5、
少なくとも 4、または 5～17 の範囲である。

【態様 1】

補体関連抗原に結合する単量体型融合タンパク質構築物であって、

a) N 末端から C 末端に向かって A - B の配向で並んだドメイン A 及びドメイン B を含む第 1 ポリペプチド、

b) N 末端から C 末端に向かって E - F の配向で並んだドメイン E 及びドメイン F を含む第 2 ポリペプチド

を含み、前記ドメイン A、前記ドメイン B、前記ドメイン E または前記ドメイン F の少なくとも 1 つがドメイン R に結合体化されており、

(i) 前記ドメイン A が、重鎖可変領域アミノ酸配列 (VH) またはその抗原結合性断片を含むものであり、

(ii) 前記ドメイン B が、重鎖 CH1 定常領域アミノ酸配列を含むものであり、

(iii) 前記ドメイン R が、補体調節剤ポリペプチドを含むものであり、

(iv) 前記ドメイン E が、軽鎖可変領域アミノ酸配列 (VL) またはその抗原結合性断片を含むものであり、

(v) 前記ドメイン F が、軽鎖定常領域アミノ酸配列 (CL1) を含むものであり、前記第 1 ポリペプチドの前記ドメイン B と前記第 2 ポリペプチドの前記ドメイン F とが 1 つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっている、前記単量体型融合タンパク質構築物。

【態様 2】

前記第 1 ポリペプチドが前記ドメイン A、前記ドメイン B 及び前記ドメイン R を含み、前記第 1 ポリペプチドの前記ドメインが N 末端から C 末端に向かって R - A - B の配向で並んでおり、前記ドメイン R と前記ドメイン A とが結合体化している、請求項 1 に記載の単量体型融合タンパク質構築物。

【態様 3】

前記第 1 ポリペプチドが前記ドメイン A、前記ドメイン B 及び前記ドメイン R を含み、前記第 1 ポリペプチドの前記ドメインが N 末端から C 末端に向かって A - B - R の配向で並んでおり、前記ドメイン B と前記ドメイン R とが結合体化している、請求項 1 に記載の単量体型融合タンパク質構築物。

【態様 4】

前記第 2 ポリペプチドが前記ドメイン E、前記ドメイン F 及び前記ドメイン R を含み、前記第 2 ポリペプチドの前記ドメインが N 末端から C 末端に向かって R - E - F の配向で並んでおり、前記ドメイン E と前記ドメイン R とが結合体化している、請求項 1 に記載の単量体型融合タンパク質構築物。

【態様 5】

前記第 2 ポリペプチドが前記ドメイン E、前記ドメイン F 及び前記ドメイン R を含み、

前記第2ポリペプチドの前記ドメインがN末端からC末端に向かってE－F－Rの配向で並んでおり、前記ドメインFと前記ドメインRとが結合体化している、請求項1に記載の単量体型融合タンパク質構築物。

〔態様6〕

第2補体調節ポリペプチドをさらに含み、前記第2補体調節ポリペプチドと前記ドメインRとが同じであるかまたは異なっている、請求項2、3、4または5に記載の単量体型融合タンパク質構築物。

〔態様7〕

補体関連抗原に結合する融合タンパク質構築物であって、第1ポリペプチド及び第2ポリペプチドを含み、

a) 前記第1ポリペプチドが、ドメインA、ドメインB、ドメインR、ヒンジ領域、ドメインC及びドメインDを含むものであり、

前記第1ポリペプチドの前記ドメインA、B、ヒンジ領域、C及びDがN末端からC末端に向かってA－B－ヒンジ領域－C－Dの配向で並んでおり、

(i) 前記ドメインAが、重鎖可変領域アミノ酸配列(VH)またはその抗原結合性断片を含むものであり、

(ii) 前記ドメインBが、重鎖CH1定常領域アミノ酸配列を含むものであり、

(iii) 前記ドメインCが、重鎖CH2定常領域アミノ酸配列を含むものであり、

(iv) 前記ドメインDが、重鎖CH3定常領域アミノ酸配列を含むものであり、

(v) 前記ドメインRが、補体調節剤ポリペプチドを含むものであり、

(1) 前記ドメインAと前記ドメインRとが結合体化しているかまたは(2) 前記ドメインDと前記ドメインRとが結合体化しており、

b) 前記第2ポリペプチドが、ドメインE及びドメインFを含むものであり、前記第2ポリペプチドの前記ドメインE及びFがN末端からC末端に向かってE－Fの配向で並んでおり、

(i) 前記ドメインEが、軽鎖可変領域アミノ酸配列(VL)またはその抗原結合性断片を含むものであり、

(ii) 前記ドメインFが、軽鎖定常領域アミノ酸配列(CL1)を含むものであり、前記第1ポリペプチドの前記ドメインBと前記第2ポリペプチドの前記ドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっている、前記融合タンパク質構築物。

〔態様8〕

2つの前記第1ポリペプチドと2つの前記第2ポリペプチドとを含む四価ホモ二量体型融合タンパク質構築物であり、前記第1ポリペプチドの少なくとも1つにおいて前記ドメインDと前記ドメインRとが結合体化しており、前記2つの第1ポリペプチドが前記ヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっている、請求項7に記載の融合タンパク質構築物。

〔態様9〕

2つの前記第1ポリペプチドと2つの前記第2ポリペプチドとを含む四価ホモ二量体型融合タンパク質構築物であり、前記第1ポリペプチドの少なくとも1つにおいて前記ドメインAと前記ドメインRとが結合体化しており、前記2つの第1ポリペプチドが前記ヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっている、請求項7に記載の融合タンパク質構築物。

〔態様10〕

ドメインR1をさらに含み、前記ドメインR1が第2補体調節ポリペプチドを含み、前記ドメインR1と前記ドメインRとが同じであるかまたは異なっている、り、

前記第1及び第3ポリペプチドが前記ヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっている、

四価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物である、請求項7に記載の融合タンパク質構築物。

〔態様14〕

前記第1ポリペプチドにおいて前記ドメインDと前記ドメインRとが結合体化している、請求項13に記載の融合タンパク質構築物。

[態様15]

前記第1ポリペプチドにおいて前記ドメインAと前記ドメインRとが結合体化している、請求項13に記載の融合タンパク質構築物。

[態様16]

ドメインR1をさらに含み、前記ドメインR1が第2補体調節ポリペプチドを含み、前記ドメインR1と前記ドメインRとが同じであるかまたは異なっている、請求項14または請求項15に記載の融合タンパク質構築物。

[態様17]

前記ドメインR1が前記第1ポリペプチドに結合体化されている、請求項16に記載の融合タンパク質構築物。

[態様18]

前記ドメインR1が前記第2ポリペプチドに結合体化されている、請求項16に記載の融合タンパク質構築物。

[態様19]

前記ドメインR1が前記第3ポリペプチドに結合体化されている、請求項16に記載の融合タンパク質構築物。

[態様20]

前記ドメインR1が前記第4ポリペプチドに結合体化されている、請求項16に記載の融合タンパク質構築物。

[態様21]

補体関連抗原に結合する融合タンパク質構築物であって、第1ポリペプチド及び第2ポリペプチドを含み、

a) 前記第1ポリペプチドが、ドメインA、ドメインB、ドメインR、ヒンジ領域及びドメインCを含むものであり、
前記第1ポリペプチドの前記ドメインA、B、ヒンジ領域及びCがN末端からC末端に向かってA-B-ヒンジ領域-Cの配向で並んでおり、

(i) 前記ドメインAが、重鎖可変領域アミノ酸配列(VH)またはその抗原結合性断片を含むものであり、

(ii) 前記ドメインBが、重鎖CH1定常領域アミノ酸配列を含むものであり、

(iii) 前記ドメインCが、重鎖CH2定常領域アミノ酸配列を含むものであり、

(iv) 前記ドメインRが、補体調節剤ポリペプチドを含むものであり、

(1) 前記ドメインAと前記ドメインRとが結合体化しているかまたは(2) 前記ドメインCと前記ドメインRとが結合体化しており、

b) 前記第2ポリペプチドが、ドメインE及びドメインFを含むものであり、
前記ドメインE及びFがN末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んでおり、

(i) 前記ドメインEが、軽鎖可変領域アミノ酸配列(VL)またはその抗原結合性断片を含むものであり、

(ii) 前記ドメインFが、軽鎖定常領域アミノ酸配列(CL1)を含むものであり、
前記第1ポリペプチドの前記ドメインBと前記第2ポリペプチドの前記ドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっている、前記融合タンパク質構築物。

[態様22]

2つの前記第1ポリペプチドと2つの前記第2ポリペプチドとを含む四価ホモ二量体型融合タンパク質構築物であり、前記第1ポリペプチドの少なくとも1つにおいて前記ドメインCと前記ドメインRとが結合体化しており、前記2つの第1ポリペプチドが前記ヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっている、請求項21に記載の融合タンパク質構築物。

[態様23]

2つの前記第1ポリペプチドと2つの前記第2ポリペプチドとを含む四価ホモ二量体型

10

20

30

40

50

融合タンパク質構築物であり、前記第 1 ポリペプチドの少なくとも 1 つにおいて前記ドメイン A と前記ドメイン R とが結合体化しており、前記 2 つの第 1 ポリペプチドが前記ヒンジ領域において 1 つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっている、請求項 2 1 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 2 4]

ドメイン R 1 をさらに含み、前記ドメイン R 1 が第 2 補体調節ポリペプチドを含み、前記ドメイン R 1 と前記ドメイン R とが同じであるかまたは異なっている、請求項 2 1 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 2 5]

前記ドメイン A と前記ドメイン R とが結合体化しており、前記ドメイン C と前記ドメイン R 1 とが結合体化している、請求項 2 4 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 2 6]

前記ドメイン C と前記ドメイン R とが結合体化しており、前記ドメイン A と前記ドメイン R 1 とが結合体化している、請求項 2 4 に記載の融合タンパク質。

[態様 2 7]

c) (i) ドメイン A、ドメイン B、ヒンジ領域、ドメイン C 及びドメイン D、(ii) ドメイン A、ドメイン B、ヒンジ領域及びドメイン C、または (iii) ドメイン A、ドメイン B 及びヒンジ領域を含む、第 3 ポリペプチド

をさらに含み、前記第 3 ポリペプチドの前記ドメイン A、B、ヒンジ領域、C 及び D が N 末端から C 末端に向かって A-B-ヒンジ領域-C-D の配向で並んでおり、また、

d) ドメイン E 及びドメイン F を含む第 4 ポリペプチド
をさらに含み、前記第 4 ポリペプチドの前記ドメイン E 及び F が N 末端から C 末端に向かって E-F の配向で並んでおり、

前記第 3 ポリペプチドの前記ドメイン B と前記第 4 ポリペプチドの前記ドメイン F とが 1 つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっており、

前記第 1 及び第 3 ポリペプチドが前記ヒンジ領域において 1 つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっている、

四価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物である、請求項 2 1 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 2 8]

前記第 1 ポリペプチドにおいて前記ドメイン C と前記ドメイン R とが結合体化している、請求項 2 7 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 2 9]

前記第 1 ポリペプチドにおいて前記ドメイン A と前記ドメイン R とが結合体化している、請求項 2 7 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 3 0]

ドメイン R 1 をさらに含み、前記ドメイン R 1 が第 2 補体調節ポリペプチドを含み、前記ドメイン R 1 と前記ドメイン R とが同じであるかまたは異なっている、請求項 2 8 または請求項 2 9 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 3 1]

前記ドメイン R 1 が前記第 1 ポリペプチドに結合体化されている、請求項 3 0 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 3 2]

前記ドメイン R 1 が前記第 2 ポリペプチドに結合体化されている、請求項 3 0 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 3 3]

前記ドメイン R 1 が前記第 3 ポリペプチドに結合体化されている、請求項 3 0 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 3 4]

前記ドメイン R 1 が前記第 4 ポリペプチドに結合体化されている、請求項 3 0 に記載の

10

20

30

40

50

融合タンパク質構築物。

[態様 35]

補体関連抗原に結合する融合タンパク質構築物であって、第1ポリペプチド及び第2ポリペプチドを含み、

a) 前記第1ポリペプチドが、ドメインA、ドメインB、ドメインR及びヒンジ領域を含むものであり、

前記第1ポリペプチドの前記ドメインA、B及びヒンジ領域がN末端からC末端に向かってA-B-ヒンジ領域の配向で並んでおり、

(i) 前記ドメインAが、重鎖可変領域アミノ酸配列(VH)またはその抗原結合性断片を含むものであり、

(ii) 前記ドメインBが、重鎖CH1定常領域アミノ酸配列を含むものであり、

(iii) 前記ドメインRが、補体調節剤ポリペプチドを含むものであり、

(1) 前記ドメインAと前記ドメインRとが結合体化しているかまたは(2) 前記ヒンジ領域と前記ドメインRとが結合体化しており、

b) 前記第2ポリペプチドが、ドメインE及びドメインFを含むものであり、

前記ドメインE及びFがN末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んでおり、

(i) 前記ドメインEが、軽鎖可変領域アミノ酸配列(VL)またはその抗原結合性断片を含むものであり、

(ii) 前記ドメインFが、軽鎖定常領域アミノ酸配列(CL1)を含むものであり、前記第1ポリペプチドの前記ドメインBと前記第2ポリペプチドの前記ドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっている、前記融合タンパク質。

[態様 36]

2つの前記第1ポリペプチドと2つの前記第2ポリペプチドとを含む四価ホモ二量体型融合タンパク質構築物であり、前記第1ポリペプチドの少なくとも1つにおいて前記ドメインAと前記ドメインRとが結合体化しており、前記2つの第1ポリペプチドが前記ヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっている、請求項35に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 37]

2つの前記第1ポリペプチドと2つの前記第2ポリペプチドとを含む四価ホモ二量体型融合タンパク質構築物であり、前記第1ポリペプチドの少なくとも1つにおいて前記ヒンジ領域と前記ドメインRとが結合体化しており、前記2つの第1ポリペプチドが前記ヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっている、請求項35に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 38]

ドメインR1をさらに含み、前記ドメインR1が第2補体調節ポリペプチドを含み、前記ドメインR1と前記ドメインRとが同じであるかまたは異なっている、請求項36または請求項37に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 39]

前記ドメインAと前記ドメインRとが結合体化しており、前記ヒンジドメインと前記ドメインR1とが結合体化している、請求項38に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 40]

前記ヒンジドメインと前記ドメインRとが結合体化しており、前記ドメインAと前記ドメインR1とが結合体化している、請求項38に記載の融合タンパク質。

[態様 41]

c) (i) ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域、ドメインC及びドメインD、(ii) ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域及びドメインC、または(iii) ドメインA、ドメインB及びヒンジ領域を含む、第3ポリペプチド

をさらに含み、前記第3ポリペプチドの前記ドメインA、B、ヒンジ領域、C及びDがN末端からC末端に向かってA-B-ヒンジ領域-C-Dの配向で並んでおり、また、

d) ドメインE及びドメインFを含む第4ポリペプチド

をさらに含み、前記第 4 ポリペプチドの前記ドメイン E 及び F が N 末端から C 末端に向かって E－F の配向で並んでおり、
前記第 3 ポリペプチドの前記ドメイン B と前記第 4 ポリペプチドの前記ドメイン F とが 1 つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっており、
前記第 1 及び第 3 ポリペプチドが前記ヒンジ領域において 1 つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっている、
四価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物である、請求項 3 5 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 4 2]

前記第 1 ポリペプチドにおいて前記ヒンジドメインと前記ドメイン R とが結合体化している、請求項 4 1 に記載の融合タンパク質構築物。

10

[態様 4 3]

前記第 1 ポリペプチドにおいて前記ドメイン A と前記ドメイン R とが結合体化している、請求項 4 1 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 4 4]

ドメイン R 1 をさらに含み、前記ドメイン R 1 が第 2 補体調節ポリペプチドを含み、前記ドメイン R 1 と前記ドメイン R とが同じであるかまたは異なっている、請求項 4 2 または請求項 4 3 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 4 5]

前記ドメイン R 1 が前記第 1 ポリペプチドに結合体化されている、請求項 4 4 に記載の融合タンパク質構築物。

20

[態様 4 6]

前記ドメイン R 1 が前記第 2 ポリペプチドに結合体化されている、請求項 4 4 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 4 7]

前記ドメイン R 1 が前記第 3 ポリペプチドに結合体化されている、請求項 4 4 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 4 8]

前記ドメイン R 1 が前記第 4 ポリペプチドに結合体化されている、請求項 4 4 に記載の融合タンパク質構築物。

30

[態様 4 9]

補体関連抗原に結合する三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物であって、第 1 ポリペプチド、第 2 ポリペプチド、第 3 ポリペプチド及び第 4 ポリペプチドを含み、

a) 前記第 1 ポリペプチドが、ドメイン A、ドメイン B、ヒンジ領域、ドメイン C、ドメイン D 及びドメイン R を含むものであり、

前記第 1 ポリペプチドの前記ドメイン A、B、ヒンジ領域、C 及び D が N 末端から C 末端に向かって A－B－ヒンジ領域－C－D の配向で並んでおり、

(1) 前記ドメイン A と前記ドメイン R とが結合体化しているかまたは (2) 前記ドメイン D と前記ドメイン R とが結合体化しており、

b) 前記第 2 ポリペプチドが、ドメイン E 及びドメイン F を含むものであり、
前記第 2 ポリペプチドの前記ドメイン E 及び F が N 末端から C 末端に向かって E－F の配向で並んでおり、

40

c) 前記第 3 ポリペプチドが、(i) ドメイン A、ドメイン B、ヒンジ領域、ドメイン C 及びドメイン D、(ii) ドメイン A、ドメイン B、ヒンジ領域及びドメイン C、または (iii) ドメイン A、ドメイン B 及びヒンジ領域を含むものであり、

前記第 3 ポリペプチドの前記ドメイン A、B、ヒンジ領域、C 及び D が N 末端から C 末端に向かって A－B－ヒンジ領域－C－D の配向で並んでおり、

d) 前記第 4 ポリペプチドが、ドメイン E 及びドメイン F を含むものであり、
前記第 4 ポリペプチドの前記ドメイン E 及び F が N 末端から C 末端に向かって E－F の配向で並んでおり、

50

前記第1ポリペプチドの前記ドメインBと前記第2ポリペプチドの前記ドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっており、

前記第3ポリペプチドの前記ドメインBと前記第4ポリペプチドの前記ドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっており、

前記第1及び第3ポリペプチドが前記ヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっており、

(i) 前記ドメインAが、重鎖可変領域アミノ酸配列(VH)またはその抗原結合性断片を含むものであり、

(ii) 前記ドメインBが、重鎖CH1定常領域アミノ酸配列を含むものであり、

(iii) 前記ドメインRが、補体調節剤ポリペプチドを含むものであり、

(iv) 前記ドメインCが、重鎖CH2定常領域アミノ酸配列を含むものであり、

(v) 前記ドメインDが、重鎖CH3定常領域アミノ酸配列を含むものであり、

(vi) 前記ドメインEが、軽鎖可変領域アミノ酸配列(VL)またはその抗原結合性断片を含むものであり、

(vii) 前記ドメインFが、軽鎖定常領域アミノ酸配列(CL1)を含むものである、
前記三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物。

[態様50]

前記第1ポリペプチドの前記ドメインAと前記ドメインRとが結合体化している、請求項49に記載の三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物。

[態様51]

前記第1ポリペプチドの前記ドメインDと前記ドメインRとが結合体化している、請求項49に記載の三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物。

[態様52]

補体関連抗原に結合する三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物であって、第1ポリペプチド、第2ポリペプチド、第3ポリペプチド及び第4ポリペプチドを含み、

a) 前記第1ポリペプチドが、ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域、ドメインC及びドメインRを含むものであり、

前記第1ポリペプチドの前記ドメインA、B、ヒンジ領域及びCがN末端からC末端に向かってA-B-ヒンジ領域-Cの配向で並んでおり、

(1) 前記ドメインAと前記ドメインRとが結合体化しているかまたは(2) 前記ドメインCと前記ドメインRとが結合体化しており、

b) 前記第2ポリペプチドが、ドメインE及びドメインFを含むものであり、

前記第2ポリペプチドの前記ドメインE及びFがN末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んでおり、

c) 前記第3ポリペプチドが、(i) ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域、ドメインC及びドメインD、(ii) ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域及びドメインC、または(iii) ドメインA、ドメインB及びヒンジ領域を含むものであり、

前記第3ポリペプチドの前記ドメインA、B、ヒンジ領域、C及びDがN末端からC末端に向かってA-B-ヒンジ領域-C-Dの配向で並んでおり、

d) 前記第4ポリペプチドが、ドメインE及びドメインFを含むものであり、

前記第4ポリペプチドの前記ドメインE及びFがN末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んでおり、

前記第1ポリペプチドの前記ドメインBと前記第2ポリペプチドの前記ドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっており、

前記第3ポリペプチドの前記ドメインBと前記第4ポリペプチドの前記ドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっており、

前記第1及び第3ポリペプチドが前記ヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっており、

(i) 前記ドメインAが、重鎖可変領域アミノ酸配列(VH)またはその抗原結合性断片を含むものであり、

10

20

30

40

50

(i i) 前記ドメイン B が、重鎖 C H 1 定常領域アミノ酸配列を含むものであり、
(i i i) 前記ドメイン R が、補体調節剤ポリペプチドを含むものであり、
(i v) 前記ドメイン C が、重鎖 C H 2 定常領域アミノ酸配列を含むものであり、
(v) 前記ドメイン E が、軽鎖可変領域アミノ酸配列 (V L) またはその抗原結合性断片を含むものであり、

(v i) 前記ドメイン F が、軽鎖定常領域アミノ酸配列 (C L 1) を含むものである、
前記三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物。

[態様 5 3]

前記第 1 ポリペプチドにおいて前記ドメイン A と前記ドメイン R とが結合体化している、
請求項 5 2 に記載の三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物。

[態様 5 4]

前記第 1 ポリペプチドにおいて前記ドメイン C と前記ドメイン R とが結合体化している、
前記請求項 5 2 に記載の三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物。

[態様 5 5]

補体関連抗原に結合する三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物であって、第 1 ポリペプチド、第 2 ポリペプチド、第 3 ポリペプチド及び第 4 ポリペプチドを含み、

a) 前記第 1 ポリペプチドが、ドメイン A、ドメイン B、ヒンジ領域及びドメイン R を含むものであり、

前記第 1 ポリペプチドの前記ドメイン A、B 及びヒンジ領域が N 末端から C 末端に向かって A - B - ヒンジ領域の配向で並んでおり、

(1) 前記ドメイン A と前記ドメイン R とが結合体化しているかまたは (2) 前記ヒンジ領域と前記ドメイン R とが結合体化しており、

b) 前記第 2 ポリペプチドが、ドメイン E 及びドメイン F を含むものであり、
前記第 2 ポリペプチドの前記ドメイン E 及び F が N 末端から C 末端に向かって E - F の配向で並んでおり、

c) 前記第 3 ポリペプチドが、(i) ドメイン A、ドメイン B、ヒンジ領域、ドメイン C 及びドメイン D、(i i) ドメイン A、ドメイン B、ヒンジ領域及びドメイン C、または (i i i) ドメイン A、ドメイン B 及びヒンジ領域を含むものであり、
前記第 3 ポリペプチドの前記ドメイン A、B、ヒンジ領域、C 及び D が N 末端から C 末端に向かって A - B - ヒンジ領域 - C - D の配向で並んでおり、

d) 前記第 4 ポリペプチドが、ドメイン E 及びドメイン F を含むものであり、
前記第 4 ポリペプチドの前記ドメイン E 及び F が N 末端から C 末端に向かって E - F の配向で並んでおり、

前記第 1 ポリペプチドの前記ドメイン B と前記第 2 ポリペプチドの前記ドメイン F とが 1 つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっており、

前記第 3 ポリペプチドの前記ドメイン B と前記第 4 ポリペプチドの前記ドメイン F とが 1 つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっており、

前記第 1 及び第 3 ポリペプチドが前記ヒンジ領域において 1 つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっており、

(i) 前記ドメイン A が、重鎖可変領域アミノ酸配列 (V H) またはその抗原結合性断片を含むものであり、

(i i) 前記ドメイン B が、重鎖 C H 1 定常領域アミノ酸配列を含むものであり、

(i i i) 前記ドメイン R が、補体調節剤ポリペプチドを含むものであり、

(i v) 前記ドメイン E が、軽鎖可変領域アミノ酸配列 (V L) またはその抗原結合性断片を含むものであり、

(v) 前記ドメイン F が、軽鎖定常領域アミノ酸配列 (C L 1) を含むものである、
前記三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物。

[態様 5 6]

前記第 1 ポリペプチドにおいて前記ドメイン A と前記ドメイン R とが結合体化している、
請求項 5 5 に記載の三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物。

10

20

30

40

50

[態様 57]

前記第1ポリペプチドにおいて前記ヒンジ領域と前記ドメインRとが結合体化している、請求項55に記載の三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物。

[態様 58]

補体関連抗原に結合する融合タンパク質構築物であって、第1ポリペプチド及び第2ポリペプチドを含み、

a) 前記第1ポリペプチドが、ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域、ドメインC及びドメインDを含むものであり、
前記ドメインA、B、ヒンジ領域、C及びDがN末端からC末端に向かってA-B-ヒンジ領域-C-Dの配向で並んでおり、

(i) 前記ドメインAが、重鎖可変領域アミノ酸配列(VH)またはその抗原結合性断片を含むものであり、

(ii) 前記ドメインBが、重鎖CH1定常領域アミノ酸配列を含むものであり、

(iii) 前記ドメインCが、重鎖CH2定常領域アミノ酸配列を含むものであり、

(iv) 前記ドメインDが、重鎖CH3定常領域アミノ酸配列を含むものであり、

b) 前記第2ポリペプチドが、ドメインE、ドメインF及びドメインRを含むものであり、

前記ドメインE及びFがN末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んでおり、

(1) 前記ドメインEと前記ドメインRとが結合体化しているかまたは(2) 前記ドメインFと前記ドメインRとが結合体化しており、

(i) 前記ドメインEが、軽鎖可変領域アミノ酸配列(VL)またはその抗原結合性断片を含むものであり、

(ii) 前記ドメインFが、軽鎖定常領域アミノ酸配列(CL1)を含むものであり、
前記第1ポリペプチドの前記ドメインBと前記第2ポリペプチドの前記ドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっている、前記融合タンパク質構築物。

[態様 59]

2つの前記第1ポリペプチドと2つの前記第2ポリペプチドとを含む四価ホモ二量体型融合タンパク質構築物であり、前記第2ポリペプチドの少なくとも1つにおいて前記ドメインEと前記ドメインRとが結合体化しており、前記2つの第1ポリペプチドが前記ヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっている、請求項58に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 60]

2つの前記第1ポリペプチドと2つの前記第2ポリペプチドとを含む四価ホモ二量体型融合タンパク質構築物であり、前記第2ポリペプチドの少なくとも1つにおいて前記ドメインFと前記ドメインRとが結合体化しており、前記2つの第1ポリペプチドが前記ヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっている、請求項58に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 61]

ドメインR1をさらに含み、前記ドメインR1が第2補体調節ポリペプチドを含み、前記ドメインR1と前記ドメインRとが同じであるかまたは異なっている、請求項58または請求項59に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 62]

前記ドメインEと前記ドメインRとが結合体化しており、前記ドメインFと前記ドメインR1とが結合体化している、請求項61に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 63]

前記ドメインFと前記ドメインRとが結合体化しており、前記ドメインEと前記ドメインR1とが結合体化している、請求項61に記載の融合タンパク質。

[態様 64]

c) (i) ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域、ドメインC及びドメインD、(ii) ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域及びドメインC、または(iii) ドメインA、

10

20

30

40

50

ドメイン B 及びヒンジ領域を含む、第 3 ポリペプチドをさらに含み、前記第 3 ポリペプチドの前記ドメイン A、B、ヒンジ領域、C 及び D が N 末端から C 末端に向かって A－B－ヒンジ領域－C－D の配向で並んでおり、また、

d) ドメイン E 及びドメイン F を含む第 4 ポリペプチドをさらに含み、前記第 4 ポリペプチドの前記ドメイン E 及び F が N 末端から C 末端に向かって E－F の配向で並んでおり、前記第 3 ポリペプチドの前記ドメイン B と前記第 4 ポリペプチドの前記ドメイン F とが 1 つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっており、前記第 1 及び第 3 ポリペプチドが前記ヒンジ領域において 1 つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっている、四価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物である、請求項 5 8 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 6 5]

前記第 1 ポリペプチドにおいて前記ドメイン E と前記ドメイン R とが結合体化している、請求項 6 4 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 6 6]

前記第 1 ポリペプチドにおいて前記ドメイン F と前記ドメイン R とが結合体化している、請求項 6 4 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 6 7]

ドメイン R 1 をさらに含み、前記ドメイン R 1 が第 2 補体調節ポリペプチドを含み、前記ドメイン R 1 と前記ドメイン R とが同じであるかまたは異なっている、請求項 6 5 または請求項 6 6 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 6 8]

前記ドメイン R 1 が前記第 1 ポリペプチドに結合体化されている、請求項 6 7 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 6 9]

前記ドメイン R 1 が前記第 2 ポリペプチドに結合体化されている、請求項 6 7 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 7 0]

前記ドメイン R 1 が前記第 3 ポリペプチドに結合体化されている、請求項 6 7 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 7 1]

前記ドメイン R 1 が前記第 4 ポリペプチドに結合体化されている、請求項 6 7 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 7 2]

補体関連抗原に結合する融合タンパク質構築物であって、第 1 ポリペプチド及び第 2 ポリペプチドを含み、

a) 前記第 1 ポリペプチドが、ドメイン A、ドメイン B、ヒンジ領域及びドメイン C を含むものであり、

前記ドメイン A、B、ヒンジ領域及び C が N 末端から C 末端に向かって A－B－ヒンジ領域－C の配向で並んでおり、

(i) 前記ドメイン A が、重鎖可変領域アミノ酸配列 (VH) またはその抗原結合性断片を含むものであり、

(i i) 前記ドメイン B が、重鎖 CH 1 定常領域アミノ酸配列を含むものであり、

(i i i) 前記ドメイン C が、重鎖 CH 2 定常領域アミノ酸配列を含むものであり、

b) 前記第 2 ポリペプチドが、ドメイン E、ドメイン F 及びドメイン R を含むものであり、

前記ドメイン E 及び F が N 末端から C 末端に向かって E－F の配向で並んでおり、

(1) 前記ドメイン E と前記ドメイン R とが結合体化しているかまたは (2) 前記ドメイン F と前記ドメイン R とが結合体化しており、

10

20

30

40

50

(i) 前記ドメイン E が、軽鎖可変領域アミノ酸配列 (V L) またはその抗原結合性断片を含むものであり、

(ii) 前記ドメイン F が、軽鎖定常領域アミノ酸配列 (C L 1) を含むものであり、前記第 1 ポリペプチドの前記ドメイン B と前記第 2 ポリペプチドの前記ドメイン F とが 1 つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっている、前記融合タンパク質構築物。

[態様 7 3]

2 つの前記第 1 ポリペプチドと 2 つの前記第 2 ポリペプチドとを含む四価ホモ二量体型融合タンパク質構築物であり、前記第 2 ポリペプチドの少なくとも 1 つにおいて前記ドメイン E と前記ドメイン R とが結合体化しており、前記 2 つの第 1 ポリペプチドが前記ヒンジ領域において 1 つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっている、請求項 7 2 に記載の融合タンパク質構築物。

10

[態様 7 4]

2 つの前記第 1 ポリペプチドと 2 つの前記第 2 ポリペプチドとを含む四価ホモ二量体型融合タンパク質構築物であり、前記第 2 ポリペプチドの少なくとも 1 つにおいて前記ドメイン F と前記ドメイン R とが結合体化しており、前記 2 つの第 1 ポリペプチドが前記ヒンジ領域において 1 つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっている、請求項 7 2 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 7 5]

ドメイン R 1 をさらに含み、前記ドメイン R 1 が第 2 補体調節ポリペプチドを含み、前記ドメイン R 1 と前記ドメイン R とが同じであるかまたは異なっている、請求項 7 3 または請求項 7 4 に記載の融合タンパク質構築物。

20

[態様 7 6]

前記ドメイン E と前記ドメイン R とが結合体化しており、前記ドメイン F と前記ドメイン R 1 とが結合体化している、請求項 7 5 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 7 7]

前記ドメイン F と前記ドメイン R とが結合体化しており、前記ドメイン E と前記ドメイン R 1 とが結合体化している、請求項 7 5 に記載の融合タンパク質。

[態様 7 8]

c) (i) ドメイン A、ドメイン B、ヒンジ領域、ドメイン C 及びドメイン D、(ii) ドメイン A、ドメイン B、ヒンジ領域及びドメイン C、または (iii) ドメイン A、ドメイン B 及びヒンジ領域を含む、第 3 ポリペプチドをさらに含み、前記第 3 ポリペプチドの前記ドメイン A、B、ヒンジ領域、C 及び D が N 末端から C 末端に向かって A-B-ヒンジ領域-C-D の配向で並んでおり、また、

30

d) ドメイン E 及びドメイン F を含む第 4 ポリペプチドをさらに含み、前記第 4 ポリペプチドの前記ドメイン E 及び F が N 末端から C 末端に向かって E-F の配向で並んでおり、前記第 3 ポリペプチドの前記ドメイン B と前記第 4 ポリペプチドの前記ドメイン F とが 1 つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっており、前記第 1 及び第 3 ポリペプチドが前記ヒンジ領域において 1 つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっている、四価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物である、請求項 7 2 に記載の融合タンパク質構築物。

40

[態様 7 9]

前記第 1 ポリペプチドにおいて前記ドメイン E と前記ドメイン R とが結合体化している、請求項 7 8 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 8 0]

前記第 1 ポリペプチドにおいて前記ドメイン F と前記ドメイン R とが結合体化している、請求項 7 8 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 8 1]

ドメイン R 1 をさらに含み、前記ドメイン R 1 が第 2 補体調節ポリペプチドを含み、前

50

記ドメイン R 1 と前記ドメイン R とが同じであるかまたは異なっている、請求項 7 9 または請求項 8 0 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 8 2]

前記ドメイン R 1 が前記第 1 ポリペプチドに結合体化されている、請求項 8 1 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 8 3]

前記ドメイン R 1 が前記第 2 ポリペプチドに結合体化されている、請求項 8 1 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 8 4]

前記ドメイン R 1 が前記第 3 ポリペプチドに結合体化されている、請求項 8 1 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 8 5]

前記ドメイン R 1 が前記第 4 ポリペプチドに結合体化されている、請求項 8 1 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 8 6]

補体関連抗原に結合する融合タンパク質構築物であって、第 1 ポリペプチド及び第 2 ポリペプチドを含み、

a) 前記第 1 ポリペプチドが、ドメイン A、ドメイン B 及びヒンジ領域を含むものであり、

前記ドメイン A、B 及びヒンジ領域が N 末端から C 末端に向かって A - B - ヒンジ領域の配向で並んでおり、

(i) 前記ドメイン A が、重鎖可変領域アミノ酸配列 (VH) またはその抗原結合性断片を含むものであり、

(i i) 前記ドメイン B が、重鎖 CH1 定常領域アミノ酸配列を含むものであり、

(i i i) 前記ドメイン C が、重鎖 CH2 定常領域アミノ酸配列を含むものであり、

b) 前記第 2 ポリペプチドが、ドメイン E、ドメイン F 及びドメイン R を含むものであり、

前記ドメイン E 及び F が N 末端から C 末端に向かって E - F の配向で並んでおり、

(1) 前記ドメイン E と前記ドメイン R とが結合体化しているかまたは (2) 前記ドメイン F と前記ドメイン R とが結合体化しており、

(i) 前記ドメイン E が、軽鎖可変領域アミノ酸配列 (VL) またはその抗原結合性断片を含むものであり、

(i i) 前記ドメイン F が、軽鎖定常領域アミノ酸配列 (CL1) を含むものであり、前記第 1 ポリペプチドの前記ドメイン B と前記第 2 ポリペプチドの前記ドメイン F とが 1 つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっている、前記融合タンパク質構築物。

[態様 8 7]

2 つの前記第 1 ポリペプチドと 2 つの前記第 2 ポリペプチドとを含む四価ホモ二量体型融合タンパク質構築物であり、前記第 2 ポリペプチドの少なくとも 1 つにおいて前記ドメイン E と前記ドメイン R とが結合体化しており、前記 2 つの第 1 ポリペプチドが前記ヒンジ領域において 1 つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっている、請求項 8 6 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 8 8]

2 つの前記第 1 ポリペプチドと 2 つの前記第 2 ポリペプチドとを含む四価ホモ二量体型融合タンパク質構築物であり、前記第 2 ポリペプチドの少なくとも 1 つにおいて前記ドメイン F と前記ドメイン R とが結合体化しており、前記 2 つの第 1 ポリペプチドが前記ヒンジ領域において 1 つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっている、請求項 8 6 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 8 9]

ドメイン R 1 をさらに含み、前記ドメイン R 1 が第 2 補体調節ポリペプチドを含み、前記ドメイン R 1 と前記ドメイン R とが同じであるかまたは異なっている、請求項 8 7 また

10

20

30

40

50

は請求項 88 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 90]

前記ドメイン E と前記ドメイン R とが結合体化しており、前記ドメイン F と前記ドメイン R1 とが結合体化している、請求項 89 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 91]

前記ドメイン F と前記ドメイン R とが結合体化しており、前記ドメイン E と前記ドメイン R1 とが結合体化している、請求項 89 に記載の融合タンパク質。

[態様 92]

c) (i) ドメイン A、ドメイン B、ヒンジ領域、ドメイン C 及びドメイン D、(ii) ドメイン A、ドメイン B、ヒンジ領域及びドメイン C、または (iii) ドメイン A、ドメイン B 及びヒンジ領域を含む、第 3 ポリペプチド

をさらに含み、前記第 3 ポリペプチドの前記ドメイン A、B、ヒンジ領域、C 及び D が N 末端から C 末端に向かって A-B-ヒンジ領域-C-D の配向で並んでおり、また、

d) ドメイン E 及びドメイン F を含む第 4 ポリペプチドをさらに含み、前記第 4 ポリペプチドの前記ドメイン E 及び F が N 末端から C 末端に向かって E-F の配向で並んでおり、

前記第 3 ポリペプチドの前記ドメイン B と前記第 4 ポリペプチドの前記ドメイン F とが 1 つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっており、

前記第 1 及び第 3 ポリペプチドが前記ヒンジ領域において 1 つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっている、

四価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物である、請求項 86 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 93]

前記第 1 ポリペプチドにおいて前記ドメイン E と前記ドメイン R とが結合体化している、請求項 92 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 94]

前記第 1 ポリペプチドにおいて前記ドメイン F と前記ドメイン R とが結合体化している、請求項 92 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 95]

ドメイン R1 をさらに含み、前記ドメイン R1 が第 2 補体調節ポリペプチドを含み、前記ドメイン R1 と前記ドメイン R とが同じであるかまたは異なっている、請求項 93 または請求項 94 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 96]

前記ドメイン R1 が前記第 1 ポリペプチドに結合体化されている、請求項 95 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 97]

前記ドメイン R1 が前記第 2 ポリペプチドに結合体化されている、請求項 95 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 98]

前記ドメイン R1 が前記第 3 ポリペプチドに結合体化されている、請求項 95 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 99]

前記ドメイン R1 が前記第 4 ポリペプチドに結合体化されている、請求項 95 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 100]

補体関連抗原に結合する三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物であって、第 1 ポリペプチド、第 2 ポリペプチド、第 3 ポリペプチド及び第 4 ポリペプチドを含み、

a) 前記第 1 ポリペプチドが、ドメイン A、ドメイン B、ヒンジ領域、ドメイン C 及びドメイン D を含むものであり、

前記第 1 ポリペプチドの前記ドメイン A、B、ヒンジ領域、C 及び D が N 末端から C 末端

10

20

30

40

50

に向かってA－B－ヒンジ領域－C－Dの配向で並んでおり、

b) 前記第2ポリペプチドが、ドメインE、ドメインF及びドメインRを含むものであり、

前記ドメインE及びFがN末端からC末端に向かってE－Fの配向で並んでおり、

(1) 前記ドメインEと前記ドメインRとが結合体化しているかまたは(2) 前記ドメインFと前記ドメインRとが結合体化しており、

c) 前記第3ポリペプチドが、(i) ドメインA、ドメインB、ドメインC、ドメインD及びヒンジ領域、(ii) ドメインA、ドメインB、ドメインC及びヒンジ領域、または(iii) ドメインA、ドメインB及びヒンジ領域を含むものであり、

前記第3ポリペプチドの前記ドメインA、B、ヒンジ領域、C及びDがN末端からC末端に向かってA－B－ヒンジ領域－C－Dの配向で並んでおり、

d) 前記第4ポリペプチドが、ドメインE及びドメインFを含むものであり、

前記第4ポリペプチドの前記ドメインE及びFがN末端からC末端に向かってE－Fの配向で並んでおり、

前記第1ポリペプチドの前記ドメインBと前記第2ポリペプチドの前記ドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっており、

前記第3ポリペプチドの前記ドメインBと前記第4ポリペプチドの前記ドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっており、

前記第1及び第3ポリペプチドが前記ヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっており、

(i) 前記ドメインAが、重鎖可変領域アミノ酸配列(VH)またはその抗原結合性断片を含むものであり、

(ii) 前記ドメインBが、重鎖CH1定常領域アミノ酸配列を含むものであり、

(iii) 前記ドメインCが、重鎖CH2定常領域アミノ酸配列を含むものであり、

(iv) 前記ドメインDが、重鎖CH3定常領域アミノ酸配列を含むものであり、

(v) 前記ドメインRが、補体調節剤ポリペプチドを含むものであり、

(vi) 前記ドメインEが、軽鎖可変領域アミノ酸配列(VL)またはその抗原結合性断片を含むものであり、

(vii) 前記ドメインFが、軽鎖定常領域アミノ酸配列(CL1)を含むものである、
前記三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物。

[態様101]

前記第2ポリペプチドの前記ドメインEと前記ドメインRとが結合体化している、請求項100に記載の三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物。

[態様102]

前記第2ポリペプチドの前記ドメインFと前記ドメインRとが結合体化している、請求項100に記載の三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物。

[態様103]

補体関連抗原に結合する三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物であって、第1ポリペプチド、第2ポリペプチド、第3ポリペプチド及び第4ポリペプチドを含み、

a) 前記第1ポリペプチドが、ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域及びドメインCを含むものであり、

前記第1ポリペプチドの前記ドメインA、B、ヒンジ領域及びCがN末端からC末端に向かってA－B－ヒンジ領域－Cの配向で並んでおり、

b) 前記第2ポリペプチドが、ドメインE、ドメインF及びドメインRを含むものであり、

前記ドメインE及びFがN末端からC末端に向かってE－Fの配向で並んでおり、

(1) 前記ドメインEと前記ドメインRとが結合体化しているかまたは(2) 前記ドメインFと前記ドメインRとが結合体化しており、

c) 前記第3ポリペプチドが、(i) ドメインA、ドメインB、ドメインC、ドメインD及びヒンジ領域、(ii) ドメインA、ドメインB、ドメインC及びヒンジ領域、また

10

20

30

40

50

は (i i i) ドメイン A、ドメイン B 及びヒンジ領域を含むものであり、
前記第 3 ポリペプチドの前記ドメイン A、B、ヒンジ領域、C 及び D が N 末端から C 末端
に向かって A－B－ヒンジ領域－C－D の配向で並んでおり、

d) 前記第 4 ポリペプチドが、ドメイン E 及びドメイン F を含むものであり、
前記第 4 ポリペプチドの前記ドメイン E 及び F が N 末端から C 末端に向かって E－F の配
向で並んでおり、

前記第 1 ポリペプチドの前記ドメイン B と前記第 2 ポリペプチドの前記ドメイン F とが 1
つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっており、

前記第 3 ポリペプチドの前記ドメイン B と前記第 4 ポリペプチドの前記ドメイン F とが 1
つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっており、

前記第 1 及び第 3 ポリペプチドが前記ヒンジ領域において 1 つ以上のジスルフィド結合を
介して繋がっており、

(i) 前記ドメイン A が、重鎖可変領域アミノ酸配列 (V H) またはその抗原結合性断
片を含むものであり、

(i i) 前記ドメイン B が、重鎖 C H 1 定常領域アミノ酸配列を含むものであり、

(i i i) 前記ドメイン C が、重鎖 C H 2 定常領域アミノ酸配列を含むものであり、

(i v) 前記ドメイン R が、補体調節剤ポリペプチドを含むものであり、

(v) 前記ドメイン E が、軽鎖可変領域アミノ酸配列 (V L) またはその抗原結合性断
片を含むものであり、

(v i) 前記ドメイン F が、軽鎖定常領域アミノ酸配列 (C L 1) を含むものである、
前記三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物。

[態 様 1 0 4]

前記第 2 ポリペプチドの前記ドメイン E と前記ドメイン R とが結合体化している、請求
項 1 0 3 に記載の三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物。

[態 様 1 0 5]

前記第 2 ポリペプチドの前記ドメイン F と前記ドメイン R とが結合体化している、請求
項 1 0 3 に記載の三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物。

[態 様 1 0 6]

補体関連抗原に結合する三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物であって、第 1 ポリ
ペプチド、第 2 ポリペプチド、第 3 ポリペプチド及び第 4 ポリペプチドを含み、

a) 前記第 1 ポリペプチドが、ドメイン A、ドメイン B 及びヒンジ領域を含むものであ
り、

前記第 1 ポリペプチドの前記ドメイン A、B 及びヒンジ領域が N 末端から C 末端に向かっ
て A－B－ヒンジ領域の配向で並んでおり、

b) 前記第 2 ポリペプチドが、ドメイン E、ドメイン F 及びドメイン R を含むものであ
り、

前記ドメイン E 及び F が N 末端から C 末端に向かって E－F の配向で並んでおり、

(1) 前記ドメイン E と前記ドメイン R とが結合体化しているかまたは (2) 前記ドメイ
ン F と前記ドメイン R とが結合体化しており、

c) 前記第 3 ポリペプチドが、(i) ドメイン A、ドメイン B、ドメイン C、ドメイン
D 及びヒンジ領域、(i i) ドメイン A、ドメイン B、ドメイン C 及びヒンジ領域、また
は (i i i) ドメイン A、ドメイン B 及びヒンジ領域を含むものであり、

前記第 3 ポリペプチドの前記ドメイン A、B、ヒンジ領域、C 及び D が N 末端から C 末端
に向かって A－B－ヒンジ領域－C－D の配向で並んでおり、

d) 前記第 4 ポリペプチドが、ドメイン E 及びドメイン F を含むものであり、

前記第 4 ポリペプチドの前記ドメイン E 及び F が N 末端から C 末端に向かって E－F の配
向で並んでおり、

前記第 1 ポリペプチドの前記ドメイン B と前記第 2 ポリペプチドの前記ドメイン F とが 1
つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっており、

前記第 3 ポリペプチドの前記ドメイン B と前記第 4 ポリペプチドの前記ドメイン F とが 1

10

20

30

40

50

つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっており、

前記第1及び第3ポリペプチドが前記ヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっており、

(i) 前記ドメインAが、重鎖可変領域アミノ酸配列(VH)またはその抗原結合性断片を含むものであり、

(ii) 前記ドメインBが、重鎖CH1定常領域アミノ酸配列を含むものであり、

(iii) 前記ドメインRが、補体調節剤ポリペプチドを含むものであり、

(iv) 前記ドメインEが、軽鎖可変領域アミノ酸配列(VL)またはその抗原結合性断片を含むものであり、

(v) 前記ドメインFが、軽鎖定常領域アミノ酸配列(CL1)を含むものである、
前記三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物。

[態様107]

前記第2ポリペプチドにおいて前記ドメインEと前記ドメインRとが結合体化している、請求項106に記載の三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物。

[態様108]

前記第2ポリペプチドにおいて前記ドメインFと前記ドメインRとが結合体化している、請求項106に記載の三価ヘテロ二量体型融合タンパク質構築物。

[態様109]

補体関連抗原に結合する融合タンパク質構築物であって、第1ポリペプチド、第2ポリペプチド及び第3ポリペプチドを含み、

a) 前記第1ポリペプチドが、ドメインR、ヒンジ領域、ドメインC及びドメインDを含むものであり、

前記ドメインR、ヒンジ領域、C及びDがN末端からC末端に向かってR-ヒンジ-C-Dの配向で並んでおり、

(i) 前記ドメインRが、補体調節剤ポリペプチドを含むものであり、

(ii) 前記ドメインCが、重鎖CH2定常領域アミノ酸配列を含むものであり、

(iii) 前記ドメインDが、重鎖CH3定常領域アミノ酸配列を含むものであり、
前記ドメインRと前記ヒンジ領域とが結合体化しており、

b) 前記第2ポリペプチドが、ドメインA、ドメインB、ヒンジ領域、ドメインC及びドメインDを含むものであり、

前記ドメインA、B、ヒンジ領域、C及びDがN末端からC末端に向かってA-B-ヒンジ-C-Dの配向で並んでおり、

(i) 前記ドメインAが、重鎖可変領域アミノ酸配列(VH)またはその抗原結合性断片を含むものであり、

(ii) 前記ドメインBが、重鎖CH1定常領域アミノ酸配列を含むものであり、

c) 前記第3ポリペプチドが、ドメインE及びドメインFを含むものであり、
前記ドメインEがN末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んでおり、

(i) 前記ドメインEが、軽鎖可変領域アミノ酸配列(VL)またはその抗原結合性断片を含むものであり、

(ii) 前記ドメインFが、軽鎖定常領域アミノ酸配列(CL1)を含むものであり、
前記第2ポリペプチドの前記ドメインBと前記第3ポリペプチドの前記ドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっており、

前記第1及び第2ポリペプチドが前記ヒンジ領域において1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっている、前記融合タンパク質構築物。

[態様110]

補体関連抗原に結合する単量体型融合タンパク質構築物であって、

a) N末端からC末端に向かってA-B-ヒンジの配向で並んだドメインA、ドメインB及びヒンジ領域を含む、第1ポリペプチド、

b) N末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んだドメインE及びドメインFを含む、第2ポリペプチド

10

20

30

40

50

を含み、前記ドメインA、前記ヒンジドメイン、前記ドメインEまたは前記ドメインFの少なくとも1つがドメインRに結合体化されており、

(i) 前記ドメインAが、重鎖可変領域アミノ酸配列(VH)またはその抗原結合性断片を含むものであり、

(ii) 前記ドメインBが、重鎖CH1定常領域アミノ酸配列を含むものであり、

(iii) 前記ドメインRが、補体調節剤ポリペプチドを含むものであり、

(iv) 前記ドメインEが、軽鎖可変領域アミノ酸配列(VL)またはその抗原結合性断片を含むものであり、

(v) 前記ドメインFが、軽鎖定常領域アミノ酸配列(CL1)を含むものであり、前記第1ポリペプチドの前記ドメインBと前記第2ポリペプチドの前記ドメインFとが1つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっている、前記単量体型融合タンパク質構築物。

[態様111]

前記第1ポリペプチドが前記ドメインA、前記ドメインB、前記ヒンジドメイン及び前記ドメインRを含み、前記第1ポリペプチドの前記ドメインがN末端からC末端に向かってR-A-B-ヒンジの配向で並んでおり、前記ドメインRと前記ドメインAとが結合体化している、請求項110に記載の単量体型融合タンパク質構築物。

[態様112]

前記第1ポリペプチドが前記ドメインA、前記ドメインB、前記ヒンジドメイン及び前記ドメインRを含み、前記第1ポリペプチドの前記ドメインがN末端からC末端に向かってA-B-ヒンジ-Rの配向で並んでおり、前記ヒンジドメインと前記ドメインRとが結合体化している、請求項110に記載の単量体型融合タンパク質構築物。

[態様113]

前記第2ポリペプチドが前記ドメインE、前記ドメインF及び前記ドメインRを含み、前記第2ポリペプチドの前記ドメインがN末端からC末端に向かってR-E-Fの配向で並んでおり、前記ドメインEと前記ドメインRとが結合体化している、請求項110に記載の単量体型融合タンパク質構築物。

[態様114]

前記第2ポリペプチドが前記ドメインE、前記ドメインF及び前記ドメインRを含み、前記第2ポリペプチドの前記ドメインがN末端からC末端に向かってE-F-Rの配向で並んでおり、前記ドメインFと前記ドメインRとが結合体化している、請求項110に記載の単量体型融合タンパク質構築物。

[態様115]

第2補体調節ポリペプチドをさらに含み、前記第2補体調節ポリペプチドと前記ドメインRとが同じであるかまたは異なっている、請求項111、112、113または114に記載の単量体型融合タンパク質構築物。

[態様116]

補体関連抗原に結合する単量体型融合タンパク質構築物であって、

a) N末端からC末端に向かってA-B-ヒンジ-C領域の配向で並んだドメインA、ドメインB、ヒンジ領域及びドメインCを含む、第1ポリペプチド、

b) N末端からC末端に向かってE-Fの配向で並んだドメインE及びドメインFを含む、第2ポリペプチド

を含み、前記ドメインA、前記ドメインC、前記ドメインEまたは前記ドメインFの少なくとも1つがドメインRに結合体化されており、

(i) 前記ドメインAが、重鎖可変領域アミノ酸配列(VH)またはその抗原結合性断片を含むものであり、

(ii) 前記ドメインBが、重鎖CH1定常領域アミノ酸配列を含むものであり、

(iii) 前記ドメインCが、重鎖CH2定常領域アミノ酸配列を含むものであり、

(iv) 前記ドメインRが、補体調節剤ポリペプチドを含むものであり、

(v) 前記ドメインEが、軽鎖可変領域アミノ酸配列(VL)またはその抗原結合性断片を含むものであり、

10

20

30

40

50

(v i) 前記ドメイン F が、軽鎖定常領域アミノ酸配列 (C L 1) を含むものであり、前記第 1 ポリペプチドの前記ドメイン B と前記第 2 ポリペプチドの前記ドメイン F とが 1 つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっている、前記単量体型融合タンパク質構築物。

[態様 1 1 7]

前記第 1 ポリペプチドが前記ドメイン A、前記ドメイン B、前記ヒンジドメイン、前記ドメイン C 及び前記ドメイン R を含み、前記第 1 ポリペプチドの前記ドメインが N 末端から C 末端に向かって R - A - B - ヒンジ - C の配向で並んでおり、前記ドメイン R と前記ドメイン A とが結合体化している、請求項 1 1 6 に記載の単量体型融合タンパク質構築物。

[態様 1 1 8]

前記第 1 ポリペプチドが前記ドメイン A、前記ドメイン B、前記ヒンジドメイン、前記ドメイン C 及び前記ドメイン R を含み、前記第 1 ポリペプチドの前記ドメインが N 末端から C 末端に向かって A - B - ヒンジ - C - R の配向で並んでおり、前記ドメイン C と前記ドメイン R とが結合体化している、請求項 1 1 6 に記載の単量体型融合タンパク質構築物。

[態様 1 1 9]

前記第 2 ポリペプチドが前記ドメイン E、前記ドメイン F 及び前記ドメイン R を含み、前記第 2 ポリペプチドの前記ドメインが N 末端から C 末端に向かって R - E - F の配向で並んでおり、前記ドメイン E と前記ドメイン R とが結合体化している、請求項 1 1 6 に記載の単量体型融合タンパク質構築物。

[態様 1 2 0]

前記第 2 ポリペプチドが前記ドメイン E、前記ドメイン F 及び前記ドメイン R を含み、前記第 2 ポリペプチドの前記ドメインが N 末端から C 末端に向かって E - F - R の配向で並んでおり、前記ドメイン F と前記ドメイン R とが結合体化している、請求項 1 1 6 に記載の単量体型融合タンパク質構築物。

[態様 1 2 1]

第 2 補体調節ポリペプチドをさらに含み、前記第 2 補体調節ポリペプチドと前記ドメイン R とが同じであるかまたは異なっている、請求項 1 1 7、1 1 8、1 1 9 または 1 2 0 に記載の単量体型融合タンパク質構築物。

[態様 1 2 2]

補体関連抗原に結合する単量体型融合タンパク質構築物であって、

a) N 末端から C 末端に向かって A - B - ヒンジ - C - D 領域の配向で並んだドメイン A、ドメイン B、ヒンジ領域、ドメイン C 及びドメイン D を含む、第 1 ポリペプチド、

b) N 末端から C 末端に向かって E - F の配向で並んだドメイン E 及びドメイン F を含む、第 2 ポリペプチド

を含み、前記ドメイン A、前記ドメイン D、前記ドメイン E または前記ドメイン F の少なくとも 1 つが前記ドメイン R に結合体化されており、

(i) 前記ドメイン A が、重鎖可変領域アミノ酸配列 (V H) またはその抗原結合性断片を含むものであり、

(i i) 前記ドメイン B が、重鎖 C H 1 定常領域アミノ酸配列を含むものであり、

(i i i) 前記ドメイン C が、重鎖 C H 2 定常領域アミノ酸配列を含むものであり、

(i v) 前記ドメイン D が、重鎖 C H 3 定常領域アミノ酸配列を含むものであり、

(v) 前記ドメイン R が、補体調節剤ポリペプチドを含むものであり、

(v i) 前記ドメイン E が、軽鎖可変領域アミノ酸配列 (V L) またはその抗原結合性断片を含むものであり、

(v i i) 前記ドメイン F が、軽鎖定常領域アミノ酸配列 (C L 1) を含むものであり、前記第 1 ポリペプチドの前記ドメイン B と前記第 2 ポリペプチドの前記ドメイン F とが 1 つ以上のジスルフィド結合を介して繋がっている、前記単量体型融合タンパク質構築物。

[態様 1 2 3]

前記第 1 ポリペプチドが前記ドメイン A、前記ドメイン B、前記ヒンジドメイン、前記ドメイン C、前記ドメイン D 及び前記ドメイン R を含み、前記第 1 ポリペプチドの前記ドメインが N 末端から C 末端に向かって R - A - B - ヒンジ - C - D の配向で並んでおり、

前記ドメインRと前記ドメインAとが結合体化している、請求項116に記載の単量体型融合タンパク質構築物。

[態様124]

前記第1ポリペプチドが前記ドメインA、前記ドメインB、前記ヒンジドメイン、前記ドメインC、前記ドメインD及び前記ドメインRを含み、前記第1ポリペプチドの前記ドメインがN末端からC末端に向かってA-B-ヒンジーC-D-Rの配向で並んでおり、前記ドメインCと前記ドメインRとが結合体化している、請求項116に記載の単量体型融合タンパク質構築物。

[態様125]

前記第2ポリペプチドが前記ドメインE、前記ドメインF及び前記ドメインRを含み、前記第2ポリペプチドの前記ドメインがN末端からC末端に向かってR-E-Fの配向で並んでおり、前記ドメインEと前記ドメインRとが結合体化している、請求項116に記載の単量体型融合タンパク質構築物。

10

[態様126]

前記第2ポリペプチドが前記ドメインE、前記ドメインF及び前記ドメインRを含み、前記第2ポリペプチドの前記ドメインがN末端からC末端に向かってE-F-Rの配向で並んでおり、前記ドメインFと前記ドメインRとが結合体化している、請求項116に記載の単量体型融合タンパク質構築物。

[態様127]

第2補体調節ポリペプチドをさらに含み、前記第2補体調節ポリペプチドと前記ドメインRとが同じであるかまたは異なっている、請求項117、118、119または120に記載の単量体型融合タンパク質構築物。

20

[態様128]

前記結合体化が、

2つのドメインをペプチドリinkerで繋げる、リンカーなしで繋げる、酵素的結合体化、化学的結合体化、またはその組合せを含む、請求項1～120のいずれか1項に記載の融合タンパク質構築物。

[態様129]

前記補体関連抗原が、C3d、iC3b、C3dg、またはその断片、またはその変異体である、請求項1～128のいずれか1項に記載の融合タンパク質構築物。

30

[態様130]

C3及びC3bに対して、C3dに対するよりも低い親和性で結合する、請求項129に記載の融合タンパク質構築物。

[態様131]

C3及びC3bに約 10^{-3} M以上の K_D 親和性で結合する、請求項130に記載の融合タンパク質構築物。

[態様132]

iC3b、C3dgまたはその両方に 10^{-8} M以下の K_D 親和性で結合する、請求項130に記載の融合タンパク質構築物。

[態様133]

40

前記融合タンパク質構築物または前記融合タンパク質構築物を含む医薬組成物を対象に投与した時に前記対象における代替補体活性を調節する、請求項1～132のいずれか1項に記載の融合タンパク質構築物。

[態様134]

前記融合タンパク質構築物または前記融合タンパク質構築物を含む医薬組成物を対象に投与した時に前記対象における古典的補体活性を調節する、請求項1～132のいずれか1項に記載の融合タンパク質構築物。

[態様135]

前記融合タンパク質構築物または前記融合タンパク質構築物を含む医薬組成物を対象に投与した時に前記対象におけるレクチン補体活性を調節する、請求項1～132のいずれ

50

か1項に記載の融合タンパク質構築物。

〔態様136〕

前記融合タンパク質構築物が哺乳動物アネキシンタンパク質のドメインに結合する、請求項1～135のいずれか1項に記載の融合タンパク質構築物。

〔態様137〕

前記融合タンパク質構築物が哺乳動物アネキシンタンパク質のドメインに 10^{-8} M以下の K_D 親和性で結合する、請求項136に記載の融合タンパク質構築物。

〔態様138〕

前記ドメインがアネキシニコアドメインである、請求項136に記載の融合タンパク質。

〔態様139〕

前記アネキシニコアドメインがアルファヘリカルドメインを含む、請求項138に記載の融合タンパク質構築物。

〔態様140〕

前記アネキシニコアドメインがカルシウム結合部位及び膜結合部位を含む、請求項139に記載の融合タンパク質構築物。

〔態様141〕

前記アネキシニコアドメインが少なくとも1つのアネキシンリピートを含む、請求項139または請求項140に記載の融合タンパク質構築物。

〔態様142〕

前記融合タンパク質構築物が前記ドメイン中のアネキシンリピート配列に結合する、請求項141に記載の融合タンパク質構築物。

〔態様143〕

前記融合タンパク質構築物がリン脂質に結合する、請求項1～135のいずれか1項に記載の融合タンパク質構築物。

〔態様144〕

前記融合タンパク質構築物がリン脂質に 10^{-8} M以下の K_D 親和性で結合する、請求項143に記載の融合タンパク質構築物。

〔態様145〕

前記リン脂質が、ホスファチジルエタノールアミン(PE)、カルジオリピン(CL)、ホスファチジルコリン(PC)、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン及びホスファチジン酸及びマロンジアルデヒド(MDA)からなる群から選択される、請求項143に記載の融合タンパク質構築物。

〔態様146〕

前記補体調節剤ペプチドが、補体受容体1(CR1)タンパク質のドメインA、またはドメインAの少なくとも3つのショートコンセンサスリピート(SCR)を保持しているその断片を含む、請求項1～145のいずれか1項に記載の融合タンパク質構築物。

〔態様147〕

前記CR1タンパク質のドメインB、またはドメインBの少なくとも3つのSCRを保持しているその断片をさらに含む、請求項146に記載の融合タンパク質構築物。

〔態様148〕

前記CR1タンパク質のドメインC、またはドメインCの少なくとも3つのSCRを保持しているその断片をさらに含む、請求項146または請求項147に記載の融合タンパク質構築物。

〔態様149〕

前記CR1のドメインD、またはドメインDの少なくとも3つのSCRを保持しているその断片をさらに含む、請求項146、147または148に記載の融合タンパク質構築物。

〔態様150〕

前記補体調節剤ポリペプチドが、前記CR1タンパク質のドメインAの最初の3つのSCR、ドメインBの最初の3つのSCR及びドメインCの最初の3つのSCRを含む、請

10

20

30

40

50

求項 1～145 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質構築物。

〔態様 151〕

前記補体調節剤ポリペプチドが C R 1－10 である、請求項 1～145 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質構築物。

〔態様 152〕

前記補体調節剤ポリペプチドが C R 1－17 である、請求項 1～145 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質構築物。

〔態様 153〕

前記補体調節剤ペプチドが、
配列番号 41 もしくは配列番号 91 のアミノ酸配列、または
少なくとも 85 % 同一であるアミノ酸配列を有するその変異体
を含む、請求項 151 に記載の融合タンパク質構築物。

10

〔態様 154〕

前記補体調節剤ポリペプチドが、
配列番号 42 もしくは配列番号 92 のアミノ酸配列、または
少なくとも 85 % 同一であるアミノ酸配列を有するその変異体
を含む、請求項 152 に記載の融合タンパク質構築物。

〔態様 155〕

前記補体調節剤ペプチドが崩壊促進因子 (D A F) またはその生理活性断片である、請求項 1～145 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質構築物。

20

〔態様 156〕

前記 D A F がヒト D A F である、請求項 153 に記載の融合タンパク質構築物。

〔態様 157〕

ヒト D A F の前記生理活性断片が、完全長ヒト D A F のショートコンセンサスリピート (S C R) ドメイン及び O－グリコシル化セリン／スレオニンリッチドメインのうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 155 または請求項 156 に記載の融合タンパク質構築物。

〔態様 158〕

D A F の前記生理活性断片が、完全長ヒト D A F の S C R 1～4 または S C R 2～4 を含む、請求項 155 または請求項 156 に記載の融合タンパク質構築物。

〔態様 159〕

30

D A F の前記生理活性断片が、
配列番号 184 のアミノ酸配列、
または少なくとも 85 % 同一であるアミノ酸配列を有するその変異体
を含む、請求項 155 に記載の融合タンパク質構築物。

〔態様 160〕

前記補体調節剤ペプチドが H 因子またはその生理活性断片である、請求項 1～145 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質構築物。

〔態様 161〕

前記 H 因子がヒト H 因子である、請求項 160 に記載の融合タンパク質構築物。

〔態様 162〕

40

前記ヒト H 因子の前記生理活性断片が、
完全長ヒト H 因子の S C R 1～20、S C R 1～2、S C R 2～3、S C R 3～4、S C R 4～5、S C R 5～6、S C R 6～7、S C R 7～8、S C R 8～9、S C R 9～10、S C R 10～11、S C R 11～12、S C R 12～13、S C R 13～14、S C R 14～15、S C R 15～16、S C R 16～17、S C R 17～18、S C R 19～20、または任意の S C R 1～20 の組合せ
を含むショートコンセンサスリピート (S C R) の群を 1 つ以上含む、請求項 161 に記載の融合タンパク質構築物。

〔態様 163〕

前記ヒト H 因子の前記生理活性断片が、完全長ヒト H 因子の S C R 1～4 または S C R

50

1～5を含む、請求項161に記載の融合タンパク質構築物。

[態様164]

前記ヒトH因子の前記生理活性断片が、

配列番号9のアミノ酸21～266、アミノ酸21～320、アミノ酸21～509もしくはアミノ酸19～1106からなる群から選択される一続きのアミノ酸、または

前記一続きのアミノ酸と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を有するその変異体を含む、請求項161に記載の融合タンパク質構築物。

[態様165]

前記H因子またはその生理活性断片が、

配列番号72もしくは配列番号108のアミノ酸配列、または

少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を有するその変異体を含む、請求項160に記載の融合タンパク質構築物。

[態様166]

前記補体調節剤ペプチドがMCPまたはその生理活性断片である、請求項1～145のいずれか1項に記載の融合タンパク質構築物。

[態様167]

前記MCPがヒトMCPである、請求項166に記載の融合タンパク質構築物。

[態様168]

前記ヒトMCPの前記生理活性断片が、完全長ヒトMCPのショートコンセンサスリピート(SCR)ドメインの少なくとも1つを含む、請求項167に記載の融合タンパク質構築物。

[態様169]

前記ヒトMCPの前記生理活性断片が前記完全長ヒトMCPのSCR3～4を含む、請求項168に記載の融合タンパク質構築物。

[態様170]

前記MCPが、

配列番号187のアミノ酸配列、または

少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を有するその変異体を含む、請求項166に記載の融合タンパク質構築物。

[態様171]

前記補体調節剤ペプチドがMap44またはその生理活性断片である、請求項1～145のいずれか1項に記載の融合タンパク質構築物。

[態様172]

前記Map44がヒトMap44である、請求項171に記載の融合タンパク質構築物。

[態様173]

前記Map44が、

配列番号186のアミノ酸配列、または

少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を有するその変異体を含む、請求項171に記載の融合タンパク質構築物。

[態様174]

前記補体調節剤ペプチドがCD59またはその生理活性断片である、請求項1～145のいずれか1項に記載の融合タンパク質構築物。

[態様175]

前記CD59がヒトCD59である、請求項174に記載の融合タンパク質構築物。

[態様176]

前記CD59が、

配列番号185のアミノ酸配列、または

少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を有するその変異体を含む、請求項174に記載の融合タンパク質構築物。

[態様177]

前記融合タンパク質構築物がヒト抗体またはその抗原結合性断片を含む、請求項 1 ～ 176 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 178]

前記融合タンパク質構築物がヒト化抗体またはその抗原結合性断片を含む、請求項 1 ～ 177 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 179]

前記第 1 及び第 3 ポリペプチドが各々、ホモ二量体と比較してヘテロ二量体の形成に有利に働く少なくとも 1 つの直交的修飾を含む、請求項 49 ～ 57 または請求項 100 ～ 108 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 180]

前記第 1 ポリペプチドがノブ修飾を含み前記第 3 ポリペプチドがホール修飾を含むか、または前記第 3 ポリペプチドがノブ修飾を含み前記第 1 ポリペプチドがホール修飾を含む、請求項 179 に記載の三価融合タンパク質構築物。

[態様 181]

前記第 1 及び第 3 ポリペプチドが、電荷または表面の相補性をもたらす修飾を含む、請求項 180 に記載の三価融合タンパク質構築物。

[態様 182]

a) 前記第 1 ポリペプチドが、

(i) 配列番号 11、12 及び 13；17、18 及び 19；23、24 及び 25；29、30 及び 31；35、36 及び 37；147、148 及び 149；188、189 及び 190；196、197 及び 198；204 もしくは 343、205 及び 206；212、213 及び 214；220、221 及び 222；228、229 及び 230；29、259 及び 31；または 29、260 及び 31 のアミノ酸配列を有する 3 つの重鎖相補性決定領域 (CDR)、あるいは

(ii) 配列番号 11、12 及び 13；17、18 及び 19；23、24 及び 25；29、30 及び 31；35、36 及び 37；147、148 及び 149；188、189 及び 190；196、197 及び 198；204 もしくは 343、205 及び 206；212、213 及び 214；220、221 及び 222；228、229 及び 230；29、259 及び 31；または 29、260 及び 31 の 1 つの中に単一の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を有する 3 つの重鎖 CDR を含み、

b) 前記第 2 ポリペプチドが、

(i) 配列番号 14、15 及び 16；20、21 及び 22；26、27 及び 28；32、33 及び 34；38、39 及び 40；150、151 及び 152；191、192 及び 193；199、200 及び 201；207、208 及び 209；215、216 及び 217；223、224 及び 225；もしくは 231、232 及び 233 のアミノ酸配列を有する 3 つの軽鎖相補性決定領域 (CDR)、または

(ii) 配列番号 14、15 及び 16；20、21 及び 22；26、27 及び 28；32、33 及び 34；38、39 及び 40；150、151 及び 152；191、192 及び 193；199、200 及び 201；207、208 及び 209；215、216 及び 217；223、224 及び 225；もしくは 231、232 及び 233 の 1 つの中に単一の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を有する 3 つの軽鎖 CDR

を含む、請求項 179 ～ 181 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 183]

少なくとも 1 つのアミノ酸リンカーをさらに含み、前記少なくとも 1 つのリンカーが、配列番号 138、配列番号 161、配列番号 162、配列番号 163、配列番号 164、配列番号 165、配列番号 166、配列番号 167、配列番号 168、配列番号 169、配列番号 170、配列番号 171、配列番号 172、配列番号 173、配列番号 174、配列番号 175、配列番号 176、配列番号 177、配列番号 178、配列番号 179、

10

20

30

40

50

配列番号 180、配列番号 181、配列番号 182、配列番号 183、配列番号 241 または配列番号 242 のいずれかのアミノ酸配列を含む、請求項 1～182 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 184]

前記融合タンパク質構築物が、

配列番号 43、配列番号 44、配列番号 46、配列番号 47、配列番号 48、配列番号 49、配列番号 50、配列番号 52、配列番号 53、配列番号 55、配列番号 56、配列番号 57、配列番号 60、配列番号 61、配列番号 63、配列番号 65、配列番号 66、配列番号 69、配列番号 70、配列番号 71、配列番号 75、配列番号 76、配列番号 77、配列番号 78、配列番号 79、配列番号 80、配列番号 82、配列番号 83、配列番号 84、配列番号 85、配列番号 86、配列番号 87、配列番号 88、配列番号 90、配列番号 93、配列番号 94、配列番号 95、配列番号 96、配列番号 97、配列番号 98、配列番号 99、配列番号 100、配列番号 101、配列番号 102、配列番号 103、配列番号 104、配列番号 105、配列番号 106、配列番号 107、配列番号 109、配列番号 110、配列番号 111、配列番号 113、配列番号 114、配列番号 115、配列番号 116、配列番号 117、配列番号 118、配列番号 119、配列番号 120、配列番号 121、配列番号 122、配列番号 123、配列番号 124、配列番号 125、配列番号 126、配列番号 127、配列番号 128、配列番号 129、配列番号 130、配列番号 131、配列番号 132、配列番号 133、配列番号 134、配列番号 135、配列番号 136、配列番号 137、配列番号 140、配列番号 141、配列番号 142、配列番号 143 及び配列番号 144

のうちの少なくとも 1 つのアミノ酸配列を含む、請求項 1～183 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 185]

前記第 1 ポリペプチドが、配列番号 41、42 及び 72 からなる群から選択される配列（ドメイン R）を含む補体調節剤ポリペプチドに結合体化された配列番号 282 の配列（ドメイン A、ドメイン B、ドメイン C 及びドメイン D）を含み、前記第 2 ポリペプチドが配列番号 279 の配列（ドメイン E 及びドメイン F）を含む、請求項 1～181 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 186]

前記第 1 ポリペプチドが配列番号 282 の配列（ドメイン A、ドメイン B、ドメイン C 及びドメイン D）を含み、前記第 2 ポリペプチドが、配列番号 72 からなる群から選択される配列（ドメイン R）を含む補体調節剤ポリペプチドに結合体化された配列番号 279 の配列（ドメイン E 及びドメイン F）を含む、請求項 1～181 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 187]

請求項 1～186 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質構築物を含む医薬組成物。

[態様 188]

請求項 1～186 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質をコードするポリヌクレオチド。

[態様 189]

治療的有効量の請求項 186 に記載の医薬組成物を対象に提供することを含む治療方法。

[態様 190]

前記対象が補体媒介性疾患または補体媒介性炎症に罹患している、請求項 189 に記載の方法。

[態様 191]

前記融合タンパク質構築物が C3d に特異的に 10^{-8} M 以下の K_D 親和性で結合し、前記対象が補体媒介性疾患に罹患しており、前記補体媒介性疾患が C3d の増加した沈着を特徴とする、請求項 189 または請求項 190 に記載の方法。

[態様 192]

前記融合タンパク質構築物がC2抗体反応性リン脂質に特異的に 10^{-8} M以下の K_D 親和性で結合し、前記対象が補体媒介性疾患に罹患しており、前記補体媒介性疾患がC2抗体反応性リン脂質の増加した沈着を特徴とする、請求項189または請求項190に記載の方法。

[態様193]

前記対象が前記補体媒介性炎症に罹患しており、前記補体媒介性炎症が炎症性線維性疾患を含み、前記炎症性線維性疾患が、巣状分節性糸球体硬化症、原発性硬化性胆管炎または膜性増殖性糸球体腎炎を含む、請求項190に記載の方法。

[態様194]

前記対象が、関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、狼瘡腎炎または尋常性天疱瘡を含む補体媒介性自己免疫疾患に罹患している、請求項190に記載の方法。

[態様195]

前記対象が、膜性増殖性糸球体腎炎または補体3糸球体症を含む補体媒介性腎疾患に罹患している、請求項190に記載の方法。

[態様196]

前記対象が補体媒介性心血管疾患に罹患している、請求項190に記載の方法。

[態様197]

前記心血管疾患がアテローム性動脈硬化症または血栓症を含む、請求項196に記載の方法。

[態様198]

前記対象が補体媒介性皮膚疾患に罹患している、請求項190に記載の方法。

[態様199]

前記皮膚疾患が、乾癬、反対型ざ瘡、紅斑性狼瘡、皮膚小型血管炎、蕁麻疹、蕁麻疹様血管炎、水疱性類天疱瘡を含む、請求項198に記載の方法。

[態様200]

前記対象が前記補体媒介性炎症に罹患しており、前記補体媒介性炎症が、虚血／再灌流障害、熱傷、内毒素血症及び敗血症性ショック、成人呼吸窮迫症候群、心肺バイパス、血液透析、アナフィラキシーショック、喘息、血管浮腫、クローン病、鎌状赤血球貧血、糸球体腎炎、膜性腎炎、膵炎、移植片拒絶反応、超急性異種移植片拒絶反応、習慣性流産、子癇前症、薬物アレルギー、IL-2誘発性血管漏出症候群、X線造影剤アレルギー、重症筋無力症、アルツハイマー病、多発性硬化症、関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、インスリン依存型真性糖尿病、急性散在性脳脊髄炎、アジソン病、抗リン脂質抗体症候群、自己免疫性肝炎、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、橋本病、特発性血小板減少性紫斑病、天疱瘡、シェーグレン症候群、高安動脈炎、心筋梗塞、脳卒中、急性呼吸窮迫症候群、敗血症、血漿浄化、血小板フェレーシス、白血球除去、体外式膜型人工肺、ヘパリン体外LDL沈澱、腸炎症、蕁麻疹様及び血管炎、ならびに狼瘡腎炎からなる群から選択される症状または疾患に関連するものである、請求項190に記載の方法。

[態様201]

前記対象が、虚血再灌流障害、関節リウマチ(RA)、狼瘡腎炎、虚血再灌流障害、非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)、典型的または感染性溶血性尿毒症症候群(tHUS)、デンスデポジット病(DDD)、発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)、多発性硬化症(MS)、黄斑変性症、溶血・肝酵素上昇・低血小板(HELLP)症候群、敗血症、皮膚筋炎、糖尿病網膜症、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、自発性流産、微量免疫血管炎、表皮水疱症、習慣性流産、多発性硬化症(MS)、外傷性脳損傷、心血管障害、心筋炎、脳血管障害、末梢血管障害、腎血管障害、腸間膜／腸血管障害、移植片及び／または再植片に対する血管再生、血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎、全身性紅斑性狼瘡関連血管炎、関節リウマチに関連する血管炎、免疫複合体性血管炎、高安病、毛細血管漏出症候群、拡張型心筋症、糖尿病性血管障害、胸腹部大動脈瘤、川崎病(関節炎)、静脈ガス塞栓症(VGE)、及びステント留置後の再狭窄、回転粥腫切除術、

10

20

30

40

50

経皮的冠動脈形成術（PTCA）、重症筋無力症、寒冷凝集素症（CAD）、発作性寒冷ヘモグロビン尿症（PCH）、皮膚筋炎、強皮症、温式自己免疫性溶血性貧血、グレーブス病、橋本甲状腺炎、I型糖尿病、乾癬、天疱瘡、自己免疫性溶血性貧血（AIHA）、突発性血小板減少性紫斑病（ITP）、グッドパスチャー症候群、抗リン脂質症候群（APS）、デゴス病、ならびに劇症型APS（CAPS）からなる群から選択される症状または疾患に罹患している、請求項189に記載の方法。

〔態様202〕

前記対象が、加齢黄斑変性症（AMD）、II型膜性増殖性糸球体腎炎（MPGN II）、溶血性尿毒症症候群（HUS）、喘息、アミロイドーシス及び血栓性血小板減少性紫斑病からなる群から選択される症状または疾患に罹患している、請求項189に記載の方法。

10

〔態様203〕

前記溶血性尿毒症症候群（HUS）が非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）である、請求項202に記載の方法。

〔態様204〕

前記対象が、ドルーゼン関連疾患、またはドルーゼンに關係する疾患に罹患している、請求項189に記載の方法。

〔態様205〕

前記ドルーゼンに關係する疾患が、アミロイドーシス、弾性線維症、デンスデポジット病、糸球体腎炎、アテローム性動脈硬化症、またはドルーゼンに關係する眼疾患である、請求項204に記載の方法。

20

〔態様206〕

補体活性を調節するための四価融合タンパク質構築物を含む医薬組成物であって、前記四価融合タンパク質構築物が、

a) 補体関連抗原に結合する抗体またはその抗原結合性断片、ならびに

b) 第1補体調節剤ペプチド及び第2補体調節剤ペプチド

を含むものであり、前記第1及び第2補体調節剤ポリペプチドが同じであるかまたは異なっている、前記医薬組成物。

〔態様207〕

前記第1及び第2補体調節剤ペプチドの少なくとも1つがリンカーによって前記抗体または抗原結合性断片に結合体化されている、請求項206に記載の医薬組成物。

30

〔態様208〕

補体活性を調節するための三価融合タンパク質構築物を含む医薬組成物であって、前記三価融合タンパク質構築物が、

a) 補体関連抗原に結合する抗体またはその抗原結合性断片、ならびに

b) 1つの補体調節剤ペプチド

を含むものである、前記医薬組成物。

〔態様209〕

前記抗体またはその抗原結合性断片と前記補体調節剤ペプチドとがリンカーによって結合体化している、請求項208に記載の医薬組成物。

40

〔態様210〕

補体活性を調節するための三価融合タンパク質構築物を含む医薬組成物であって、前記三価融合タンパク質構築物が、

a) 補体関連抗原に結合するFab、

b) 抗体Fcドメイン、及び

c) 前記Fabまたは前記Fcドメインに結合体化された補体調節剤ペプチド

を含むものである、前記医薬組成物。

〔態様211〕

前記Fabまたは前記Fcドメインと、前記補体調節剤ペプチドとがリンカーによって結合体化している、請求項210に記載の医薬組成物。

50

〔態様 2 1 2〕

a) 抗体の C H 2 または C H 3 ドメインを含む第 1 ポリペプチド単量体を含み、前記ドメインが、ホモ二量体と比較してヘテロ二量体の形成に有利に働く少なくとも 1 つの直交的修飾を有するものであり；

b) 抗体の C H 2 または C H 3 ドメインを含む第 2 ポリペプチド単量体を含み、前記ドメインが、ホモ二量体と比較して前記第 1 ポリペプチド単量体とのヘテロ二量体の形成に有利に働く少なくとも 1 つの直交的修飾を有するものである、

三価融合タンパク質構築物

を含む医薬組成物であって、前記第 1 及び第 2 ポリペプチドのうちの 1 つが補体調節剤ペプチドをさらに含み、前記三価融合タンパク質構築物が補体関連抗原に結合する、前記医薬組成物。

10

〔態様 2 1 3〕

前記第 1 ポリペプチドがノブ修飾を含み、前記第 2 ポリペプチドがホール修飾を含む、請求項 2 1 2 に記載の医薬組成物。

〔態様 2 1 4〕

前記第 1 及び第 2 ポリペプチドが、電荷または表面の相補性をもたらす修飾を含む、請求項 2 1 2 に記載の医薬組成物。

〔態様 2 1 5〕

前記補体調節剤ペプチドがアミノ酸リンカーによって前記第 1 及び第 2 ポリペプチドのうちの 1 つに連結されている、請求項 2 1 2 ～ 2 1 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

20

〔態様 2 1 6〕

a) 配列番号 1 1、1 2 及び 1 3；1 7、1 8 及び 1 9；2 3、2 4 及び 2 5；2 9、3 0 及び 3 1；3 5、3 6 及び 3 7；1 4 7、1 4 8 及び 1 4 9；1 8 8、1 8 9 及び 1 9 0；1 9 6、1 9 7 及び 1 9 8；2 0 4 もしくは 3 4 3、2 0 5 及び 2 0 6；2 1 2、2 1 3 及び 2 1 4；2 2 0、2 2 1 及び 2 2 2；2 2 8、2 2 9 及び 2 3 0；2 9、2 5 9 及び 3 1；または 2 9、2 6 0 及び 3 1 のアミノ酸配列を有する 3 つの重鎖相補性決定領域（C D R）、あるいは

b) 配列番号 1 1、1 2 及び 1 3；1 7、1 8 及び 1 9；2 3、2 4 及び 2 5；2 9、3 0 及び 3 1；3 5、3 6 及び 3 7；1 4 7、1 4 8 及び 1 4 9；1 8 8、1 8 9 及び 1 9 0；1 9 6、1 9 7 及び 1 9 8；2 0 4 もしくは 3 4 3、2 0 5 及び 2 0 6；2 1 2、2 1 3 及び 2 1 4；2 2 0、2 2 1 及び 2 2 2；2 2 8、2 2 9 及び 2 3 0；2 9、2 5 9 及び 3 1；または 2 9、2 6 0 及び 3 1 の 1 つの中に単一の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を有する 3 つの重鎖 C D R；ならびに

30

c) 配列番号 1 4、1 5 及び 1 6；2 0、2 1 及び 2 2；2 6、2 7 及び 2 8；3 2、3 3 及び 3 4；3 8、3 9 及び 4 0；1 5 0、1 5 1 及び 1 5 2；1 9 1、1 9 2 及び 1 9 3；1 9 9、2 0 0 及び 2 0 1；2 0 7、2 0 8 及び 2 0 9；2 1 5、2 1 6 及び 2 1 7；2 2 3、2 2 4 及び 2 2 5；もしくは 2 3 1、2 3 2 及び 2 3 3 のアミノ酸配列を有する 3 つの軽鎖相補性決定領域（C D R）、または

d) 配列番号 1 4、1 5 及び 1 6；2 0、2 1 及び 2 2；2 6、2 7 及び 2 8；3 2、3 3 及び 3 4；3 8、3 9 及び 4 0；1 5 0、1 5 1 及び 1 5 2；1 9 1、1 9 2 及び 1 9 3；1 9 9、2 0 0 及び 2 0 1；2 0 7、2 0 8 及び 2 0 9；2 1 5、2 1 6 及び 2 1 7；2 2 3、2 2 4 及び 2 2 5；もしくは 2 3 1、2 3 2 及び 2 3 3 の 1 つの中に単一の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を有する 3 つの軽鎖 C D R

40

を含む抗体またはその抗原結合性断片；ならびに

補体調節剤ペプチド

を含む融合タンパク質構築物を含む医薬組成物。

〔態様 2 1 7〕

a) 配列番号 5 4、5 8、6 7、7 3、7 4、8 1、8 8、8 9、9 8、9 9、1 1 2、1 4 5、1 5 3、1 9 4、2 0 2、2 1 0、2 1 8、2 2 6、2 3 4、2 3 8、2 4 3、2 4 4、2 4 6、2 4 7、2 4 8、2 4 9、2 5 0、2 5 1、2 5 2、2 5 3、2 5 4

50

、255、261、262、263、264、265、270、271、272、273、274、280、281、282、283、284、285、286、288、290及び342のうちの少なくとも1つのアミノ酸配列を含む重鎖、ならびに

b) 配列番号45、59、68、195、203、211、219、227、235、256、257、258、266、267、268、269、275、276、277、278、279、287及び289のうちの少なくとも1つのアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、または

c) 配列番号54、58、67、73、74、81、88、89、98、99、112、145、153、194、202、210、218、226、234、238、243、244、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、261、262、263、264、265、270、271、272、273、274、280、281、282、283、284、285、286、288、290及び342のうちの少なくとも1つの中に1つ以上の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を含む重鎖、ならびに

d) 配列番号45、59、68、195、203、211、219、227、235、256、257、258、266、267、268、269、275、276、277、278、279、287及び289のうちの少なくとも1つの中に1つ以上の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を含む軽鎖を含む抗体またはその抗原結合性断片を含む融合タンパク質構築物を含む医薬組成物。

[態様218]

配列番号45、51、54、58、59、62、64、67、68、73、74、79、81、88、89、98、99、112、194、195、202、203、210、211、218、219、226、227、234、235、238、239、240、243、244、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290及び342からなる群から選択される配列、ならびに

補体調節剤ペプチド

を含む融合タンパク質構築物を含む医薬組成物。

[態様219]

前記補体調節剤ペプチドがアミノ酸リンカーによって前記抗体またはその抗原結合性断片に連結されている、請求項216または請求項217に記載の医薬組成物。

[態様220]

前記アミノ酸リンカーが、配列番号138、配列番号161、配列番号162、配列番号163、配列番号164、配列番号165、配列番号166、配列番号167、配列番号168、配列番号169、配列番号170、配列番号171、配列番号172、配列番号173、配列番号174、配列番号175、配列番号176、配列番号177、配列番号178、配列番号179、配列番号180、配列番号181、配列番号182、配列番号183、配列番号241または配列番号242のいずれかのアミノ酸配列を含む、請求項207、209、211、215または218に記載の医薬組成物。

[態様221]

前記抗原結合性断片を含み、前記抗原結合性断片がFv断片、Fab、Fab'、F(ab')₂またはscFvを含む、請求項206～212または請求項214～219のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[態様222]

前記医薬組成物を対象に投与した時に前記融合タンパク質構築物が前記対象における代替補体活性を調節する、請求項206～220のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[態様223]

前記抗体もしくはその抗原結合性断片、または前記 F a b が、哺乳動物アネキシンタンパク質のドメインに結合する、請求項 206～222 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[態様 224]

前記抗体もしくはその抗原結合性断片、または前記 F a b が、哺乳動物アネキシンタンパク質のドメインに 10^{-8} M 以下の K_D 親和性で結合する、請求項 206～223 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[態様 225]

前記ドメインがアネキシニコアドメインである、請求項 223 または請求項 224 に記載の医薬組成物。

[態様 226]

前記アネキシニコアドメインがアルファヘリカルドメインを含む、請求項 225 に記載の医薬組成物。

[態様 227]

前記アネキシニコアドメインがカルシウム結合部位及び膜結合部位を含む、請求項 224 または請求項 225 に記載の医薬組成物。

[態様 228]

前記アネキシニコアドメインが少なくとも 1 つのアネキシンリピート配列を含む、請求項 223～227 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[態様 229]

前記抗体もしくはその抗原結合性断片、または前記 F a b が、前記少なくとも 1 つのアネキシンリピート配列に結合する、請求項 228 に記載の医薬組成物。

[態様 230]

前記補体関連抗原がリン脂質を含み、前記抗体もしくはその抗原結合性断片、または前記 F a b が、前記リン脂質に結合する、請求項 206～221 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[態様 231]

前記抗体もしくはその抗原結合性断片、または前記 F a b が、リン脂質に 10^{-8} M 以下の K_D 親和性で結合する、請求項 206～222 または請求項 230 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[態様 232]

前記リン脂質が、ホスファチジルエタノールアミン (P E)、カルジオリピン (C L)、ホスファチジルコリン (P C) 及びマロンジアルデヒド (M D A) からなる群から選択される、請求項 231 に記載の医薬組成物。

[態様 233]

前記補体関連抗原が C 3 補体タンパク質またはその断片を含み、前記抗体もしくはその抗原結合性断片、または前記 F a b が、前記 C 3 補体タンパク質またはその断片に結合する、請求項 206～222 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[態様 234]

前記抗体もしくはその抗原結合性断片、または前記 F a b が、前記 C 3 補体タンパク質またはその断片に 10^{-8} M 以下の K_D 親和性で結合する、請求項 206～222 または請求項 233 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[態様 235]

前記 C 3 補体タンパク質断片が C 3 d である、請求項 234 に記載の医薬組成物。

[態様 236]

前記補体調節剤ペプチドが補体受容体 1 (C R 1) タンパク質を含む、請求項 206～235 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[態様 237]

前記補体調節剤ペプチドが、前記 C R 1 タンパク質のドメイン A、またはドメイン A の少なくとも 3 つのショートコンセンサスリピート (S C R) を保持しているその断片を含む、請求項 236 に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

[態様 238]

前記補体調節剤ペプチドが、前記 C R 1 タンパク質のドメイン B、またはドメイン B の少なくとも 3 つの S C R を保持しているその断片を含む、請求項 236 または請求項 237 に記載の医薬組成物。

[態様 239]

前記補体調節剤ペプチドが前記 C R 1 タンパク質のドメイン C、またはドメイン C の少なくとも 3 つの S C R を保持しているその断片を含む、請求項 236 ～ 238 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[態様 240]

前記 C R 1 タンパク質のドメイン D、またはドメイン D の少なくとも 3 つの S C R を保持しているその断片をさらに含む、請求項 236 ～ 239 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

10

[態様 241]

前記補体調節剤ペプチドが、前記 C R 1 タンパク質のドメイン A の最初の 3 つの S C R、ドメイン B の最初の 3 つの S C R 及びドメイン C の最初の 3 つの S C R を含む、請求項 240 に記載の医薬組成物。

[態様 242]

前記 C R 1 タンパク質がヒト C R 1 タンパク質である、請求項 236 ～ 241 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[態様 243]

前記補体調節剤ポリペプチドが C R 1 (1-10) である、請求項 206 ～ 242 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

20

[態様 244]

前記補体調節剤ポリペプチドが C R 1 (1-17) である、請求項 206 ～ 242 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[態様 245]

前記 C R 1 (1-10) が、
配列番号 41 もしくは配列番号 91 のアミノ酸配列、または
少なくとも 85 % 同一であるアミノ酸配列を有するその変異体
を含む、請求項 244 に記載の医薬組成物。

30

[態様 246]

前記 C R 1 (1-17) が、
配列番号 42 もしくは配列番号 92 のアミノ酸配列、または
少なくとも 85 % 同一であるアミノ酸配列を有するその変異体
を含む、請求項 244 に記載の医薬組成物。

[態様 247]

前記補体調節剤ペプチドが、崩壊促進因子 (D A F) またはその生理活性断片である、請求項 206 ～ 242 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[態様 248]

前記 D A F がヒト D A F である、請求項 247 に記載の医薬組成物。

40

[態様 249]

ヒト D A F の前記生理活性断片が、完全長ヒト D A F のショートコンセンサスリピート (S C R) ドメイン及び O-グリコシル化セリン/スレオニンリッチドメインのうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 247 または請求項 248 に記載の医薬組成物。

[態様 250]

ヒト D A F の前記生理活性断片が完全長ヒト D A F の S C R 1 ～ 4 または S C R 2 ～ 4 を含む、請求項 248 または請求項 249 に記載の医薬組成物。

[態様 251]

ヒト D A F の前記生理活性断片が、
配列番号 184 のアミノ酸配列、または

50

少なくとも８５％同一であるアミノ酸配列を有するその変異体を含む、請求項２４７～２５０のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[態様２５２]

前記補体調節剤ペプチドがＨ因子またはその生理活性断片である、請求項２０６～２４２のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[態様２５３]

前記Ｈ因子がヒトＨ因子である、請求項２５２に記載の医薬組成物。

[態様２５４]

前記ヒトＨ因子の前記生理活性断片が、
配列番号９のアミノ酸２１～２６６、アミノ酸２１～３２０、アミノ酸２１～５０９もしくはアミノ酸１９～１１０６からなる群から選択される一続きのアミノ酸、または
前記一続きのアミノ酸と少なくとも８５％同一であるアミノ酸配列を有するその変異体を含む、請求項２５３に記載の医薬組成物。

10

[態様２５５]

前記ヒトＨ因子の前記生理活性断片が、
完全長ヒトＨ因子のＳＣＲ１～２０、ＳＣＲ１～２、ＳＣＲ２～３、ＳＣＲ３～４、ＳＣＲ４～５、ＳＣＲ５～６、ＳＣＲ６～７、ＳＣＲ７～８、ＳＣＲ８～９、ＳＣＲ９～１０、ＳＣＲ１０～１１、ＳＣＲ１１～１２、ＳＣＲ１２～１３、ＳＣＲ１３～１４、ＳＣＲ１４～１５、ＳＣＲ１５～１６、ＳＣＲ１６～１７、ＳＣＲ１７～１８、ＳＣＲ１９～２０、または任意のＳＣＲ１～２０の組合せ
を含むショートコンセンサスリピート（ＳＣＲ）の群を１つ以上含む、請求項２５３に記載の医薬組成物。

20

[態様２５６]

前記ヒトＨ因子の前記生理活性断片が完全長ヒトＨ因子のＳＣＲ１～４を含む、請求項２５３に記載の医薬組成物。

[態様２５７]

前記ヒトＨ因子の前記生理活性断片が完全長ヒトＨ因子のＳＣＲ１～５を含む、請求項２５３に記載の医薬組成物。

[態様２５８]

前記ヒトＨ因子の前記生理活性断片が、
配列番号７２もしくは配列番号１０８のアミノ酸配列、または
少なくとも８５％同一であるアミノ酸配列を有するその変異体を含む、請求項２５２～２５７のいずれか１項に記載の医薬組成物。

30

[態様２５９]

前記補体調節剤ペプチドがＭＣＰまたはその生理活性断片である、請求項２０６～２４２のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[態様２６０]

前記ＭＣＰがヒトＭＣＰである、請求項２５９に記載の医薬組成物。

[態様２６１]

前記ヒトＭＣＰの前記生理活性断片が完全長ヒトＭＣＰのショートコンセンサスリピート（ＳＣＲ）ドメインの少なくとも１つを含む、請求項２６０に記載の医薬組成物。

40

[態様２６２]

前記ヒトＭＣＰの前記生理活性断片が前記完全長ヒトＭＣＰのＳＣＲ３～４を含む、請求項２６１に記載の医薬組成物。

[態様２６３]

前記ヒトＭＣＰの前記生理活性断片が、
配列番号１８７のアミノ酸配列、または
少なくとも８５％同一であるアミノ酸配列を有するその変異体を含む、請求項２６１または請求項２６２に記載の医薬組成物。

[態様２６４]

50

前記補体調節剤ペプチドがMap 44またはその生理活性断片である、請求項206～242のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[態様265]

前記Map 44がヒトMap 44である、請求項264に記載の医薬組成物。

[態様266]

前記Map 44が、

配列番号186のアミノ酸配列、または

少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を有するその変異体を含む、請求項265に記載の医薬組成物。

[態様267]

前記補体調節剤ペプチドがCD59またはその生理活性断片である、請求項206～242のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[態様268]

前記CD59がヒトCD59である、請求項267に記載の医薬組成物。

[態様269]

前記CD59が、

配列番号185のアミノ酸配列、または

少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を有するその変異体を含む、請求項267または請求項268に記載の医薬組成物。

[態様270]

前記抗体またはその抗原結合性断片がヒト抗体またはその抗原結合性断片である、請求項206～269のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[態様271]

前記抗体またはその抗原結合性断片がヒト化抗体またはその抗原結合性断片である、請求項206～269のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[態様272]

請求項206～271のいずれか1項の中で記載される融合タンパク質をコードするポリヌクレオチド。

[態様273]

治療的有効量の請求項206～271のいずれか1項に記載の医薬組成物を対象に提供することを含む治療方法。

[態様274]

前記対象が補体媒介性炎症に罹患している、請求項269に記載の方法。

[態様275]

前記補体媒介性炎症が炎症性線維性疾患を含み、前記炎症性線維性疾患が、巣状分節性糸球体硬化症、原発性硬化性胆管炎または膜性増殖性糸球体腎炎を含む、請求項274に記載の方法。

[態様276]

前記対象が、関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、狼瘡腎炎または尋常性天疱瘡を含む補体媒介性自己免疫疾患に罹患している、請求項275に記載の方法。

[態様277]

前記対象が、膜性増殖性糸球体腎炎または補体3糸球体症を含む補体媒介性腎疾患に罹患している、請求項275に記載の方法。

[態様278]

前記対象が補体媒介性心血管疾患に罹患している、請求項275に記載の方法。

[態様279]

前記心血管疾患がアテローム性動脈硬化症または血栓症を含む、請求項278に記載の方法。

[態様280]

前記対象が補体媒介性皮膚疾患に罹患している、請求項275に記載の方法。

10

20

30

40

50

〔態様 281〕

前記皮膚疾患が、乾癬、反対型ざ瘡、紅斑性狼瘡、皮膚小型血管炎、蕁麻疹、蕁麻疹様血管炎、水疱性類天疱瘡を含む、請求項 280 に記載の方法。

〔態様 282〕

前記補体媒介性炎症が、虚血／再灌流障害、熱傷、内毒素血症及び敗血症性ショック、成人呼吸窮迫症候群、心肺バイパス、血液透析、アナフィラキシーショック、喘息、血管浮腫、クローン病、鎌状赤血球貧血、糸球体腎炎、膜性腎炎、膵炎、移植片拒絶反応、超急性異種移植片拒絶反応、習慣性流産、子癇前症、薬物アレルギー、IL-2 誘発性血管漏出症候群、X線造影剤アレルギー、重症筋無力症、アルツハイマー病、多発性硬化症、関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、インスリン依存型真性糖尿病、急性散在性脳脊髄炎、アジソン病、抗リン脂質抗体症候群、自己免疫性肝炎、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、橋本病、特発性血小板減少性紫斑病、天疱瘡、シェーグレン症候群、高安動脈炎、心筋梗塞、脳卒中、急性呼吸窮迫症候群、敗血症、血漿浄化、血小板フェレーシス、白血球除去、体外式膜型人工肺、ヘパリン体外 LDL 沈澱、腸炎症、蕁麻疹様及び血管炎、ならびに狼瘡腎炎からなる群から選択される症状または疾患に関連するものである、請求項 274 に記載の方法。

〔態様 283〕

前記対象が、虚血再灌流障害、関節リウマチ（RA）、狼瘡腎炎、虚血再灌流障害、非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）、典型的または感染性溶血性尿毒症症候群（tHUS）、デンスデポジット病（DDD）、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）、多発性硬化症（MS）、黄斑変性症、溶血・肝酵素上昇・低血小板（HELLP）症候群、敗血症、皮膚筋炎、糖尿病網膜症、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、自発性流産、微量免疫血管炎、表皮水疱症、習慣性流産、多発性硬化症（MS）、外傷性脳損傷、心血管障害、心筋炎、脳血管障害、末梢血管障害、腎血管障害、腸間膜／腸血管障害、移植片及び／または再植片に対する血管再生、血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎、全身性紅斑性狼瘡関連血管炎、関節リウマチに関連する血管炎、免疫複合体性血管炎、高安病、毛細血管漏出症候群、拡張型心筋症、糖尿病性血管障害、胸腹部大動脈瘤、川崎病（関節炎）、静脈ガス塞栓症（VGE）、及びステント留置後の再狭窄、回転粥腫切除術、経皮的冠動脈形成術（PTCA）、重症筋無力症、寒冷凝集素症（CAD）、発作性寒冷ヘモグロビン尿症（PCH）、皮膚筋炎、強皮症、温式自己免疫性溶血性貧血、グレーブス病、橋本甲状腺炎、I 型糖尿病、乾癬、天疱瘡、自己免疫性溶血性貧血（AIHA）、突発性血小板減少性紫斑病（ITP）、グッドパスチャー症候群、抗リン脂質症候群（APS）、デゴス病、ならびに劇症型 APS（CAPS）からなる群から選択される症状または疾患に罹患している、請求項 273 に記載の方法。

〔態様 284〕

前記対象が、加齢黄斑変性症（AMD）、II 型膜性増殖性糸球体腎炎（MPGN II）、溶血性尿毒症症候群（HUS）、喘息、アミロイドーシス及び血栓性血小板減少性紫斑病からなる群から選択される症状または疾患に罹患している、請求項 273 に記載の方法。

〔態様 285〕

前記溶血性尿毒症症候群（HUS）が非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）である、請求項 284 に記載の方法。

〔態様 286〕

前記対象が、ドルーゼン関連疾患、またはドルーゼンに関係する疾患に罹患している、請求項 283 に記載の方法。

〔態様 287〕

前記ドルーゼンに関係する疾患が、アミロイドーシス、弾性線維症、デンスデポジット病、糸球体腎炎、アテローム性動脈硬化症、またはドルーゼンに関係する眼疾患である、請求項 286 に記載の方法。

〔態様 288〕

補体関連抗原に結合する単量体型融合タンパク質構築物であって、

a) N末端からC末端に向かってA－Bの配向で並んだドメインA及びドメインBを含む第1ポリペプチド、

b) N末端からC末端に向かってE－Fの配向で並んだドメインE及びドメインFを含む第2ポリペプチド

を含み、前記ドメインA及び前記ドメインEのうちの少なくとも1つがドメインRに結合体化されており、

(i) 前記ドメインAが、重鎖可変領域アミノ酸配列(VH)またはその抗原結合性断片を含むものであり、

(ii) 前記ドメインBが、重鎖CH1定常領域アミノ酸配列を含むものであり、

(iii) 前記ドメインRが、補体調節剤ポリペプチドを含むものであり、

(iv) 前記ドメインEが、軽鎖可変領域アミノ酸配列(VL)またはその抗原結合性断片を含むものであり、

(v) 前記ドメインFが、軽鎖定常領域アミノ酸配列(CL1)を含むものである、前記単量体型融合タンパク質構築物。

[態様289]

前記第1ポリペプチドが前記ドメインA、前記ドメインB及び前記ドメインRを含み、前記第1ポリペプチドの前記ドメインがN末端からC末端に向かってR－A－Bの配向で並んでおり、前記ドメインRと前記ドメインAとが結合体化している、請求項288に記載の単量体型融合タンパク質構築物。

[態様290]

前記第2ポリペプチドが前記ドメインE、前記ドメインF及び前記ドメインRを含み、前記第2ポリペプチドの前記ドメインがN末端からC末端に向かってR－E－Fの配向で並んでおり、前記ドメインEと前記ドメインRとが結合体化している、請求項288に記載の単量体型融合タンパク質構築物。

[態様291]

融合タンパク質構築物であって、

a) 補体タンパク質3d(c3d)に特異的に結合する抗体またはその抗原結合性断片、及び

b) 2分子の補体調節剤ポリペプチドを含み、前記補体調節剤ポリペプチドの各分子が、CR1、DAF、MCP、Crry、MAp44、MAp19、CD59及びH因子からなる群から選択される補体タンパク質の生理活性断片を含むものであり、

補体アッセイでの半数阻害濃度が、前記抗体を含まないこと以外は同一である対照タンパク質構築物のそれに比べて低い、前記融合タンパク質構築物。

[態様292]

前記補体調節剤ポリペプチドの前記各分子が前記抗体の重鎖またはその抗原結合性断片に結合体化されている、請求項291に記載の融合タンパク質構築物。

[態様293]

前記補体調節剤ポリペプチドの前記各分子が前記重鎖のC末端に複合体化している、請求項292に記載の融合タンパク質構築物。

[態様294]

前記抗体またはその抗原結合性断片が第1ポリペプチド及び第2ポリペプチドを含み、

a) 前記第1ポリペプチドが、配列番号54、配列番号58、配列番号60、配列番号61、配列番号64、配列番号65、配列番号67、配列番号69、配列番号70、配列番号71、配列番号73、配列番号74、配列番号75、配列番号76、配列番号78、配列番号80、配列番号81、配列番号82、配列番号85、配列番号87、配列番号88、配列番号132、配列番号133、配列番号134、配列番号243、配列番号282、配列番号284、配列番号285及び配列番号286のうちの少なくとも1つのアミ

10

20

30

40

50

ノ酸配列を含む重鎖配列を含み、

b) 前記第2ポリペプチドが、配列番号59、配列番号68、配列番号77、配列番号79、配列番号84、配列番号86、配列番号135及び配列番号279のうちの少なくとも1つのアミノ酸配列を含む軽鎖配列を含む、請求項291に記載の融合タンパク質構築物。

[態様295]

前記第1ポリペプチドが、配列番号54、配列番号58、配列番号60、配列番号61、配列番号64、配列番号65、配列番号67、配列番号69、配列番号70、配列番号71、配列番号73、配列番号74、配列番号75、配列番号76、配列番号78、配列番号80、配列番号81、配列番号82、配列番号85、配列番号87、配列番号88、配列番号132、配列番号133、配列番号134、配列番号243、配列番号282、配列番号284、配列番号285及び配列番号286からなる群から選択される少なくとも2つのアミノ酸配列を含み、前記第2ポリペプチドが、配列番号59、配列番号68、配列番号77、配列番号79、配列番号84、配列番号86、配列番号135及び配列番号279からなる群から選択される少なくとも2つのアミノ酸配列を含む、請求項294に記載の融合タンパク質構築物。

[態様296]

前記第1ポリペプチドの前記少なくとも2つのアミノ酸配列が同じアミノ酸配列であり、前記第2ポリペプチドの前記少なくとも2つのアミノ酸配列が同じアミノ酸配列である、請求項295に記載の融合タンパク質構築物。

[態様297]

前記第1ポリペプチドの前記少なくとも2つのアミノ酸配列が配列番号282または配列番号285であり、前記第2ポリペプチドの前記少なくとも2つのアミノ酸配列が配列番号279である、請求項296に記載の融合タンパク質構築物。

[態様298]

前記融合タンパク質がリンカーをさらに含む、請求項291に記載の融合タンパク質構築物。

[態様299]

前記リンカーが、配列番号138、配列番号161、配列番号162、配列番号163、配列番号164、配列番号165、配列番号166、配列番号167、配列番号168、配列番号169、配列番号170、配列番号171、配列番号172、配列番号173、配列番号174、配列番号175、配列番号176、配列番号177、配列番号178、配列番号179、配列番号180、配列番号181、配列番号182、配列番号183、配列番号241または配列番号242のいずれかのアミノ酸配列を含む、請求項298に記載の融合タンパク質構築物。

[態様300]

前記補体タンパク質がH因子またはその生理活性断片である、請求項291に記載の融合タンパク質構築物。

[態様301]

前記H因子またはその生理活性断片が、配列番号72もしくは配列番号108のアミノ酸配列、または少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を有するその変異体を含む、請求項300に記載の融合タンパク質構築物。

[態様302]

前記補体タンパク質がCR1またはその断片である、請求項291に記載の融合タンパク質構築物。

[態様303]

前記補体タンパク質が、配列番号41、配列番号42、配列番号91もしくは配列番号92のアミノ酸配列、または

10

20

30

40

50

少なくとも 85 % 同一であるアミノ酸配列を有するその変異体を含む、請求項 302 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 304]

前記融合タンパク質構築物が、配列番号 41、配列番号 42、配列番号 43、配列番号 44、配列番号 46、配列番号 47、配列番号 48、配列番号 49、配列番号 50、配列番号 52、配列番号 53、配列番号 54、配列番号 55、配列番号 56、配列番号 57、配列番号 60、配列番号 61、配列番号 63、配列番号 65、配列番号 66、配列番号 69、配列番号 70、配列番号 71、配列番号 72、配列番号 75、配列番号 76、配列番号 77、配列番号 78、配列番号 79、配列番号 80、配列番号 82、配列番号 83、配列番号 84、配列番号 85、配列番号 86、配列番号 87、配列番号 88、配列番号 90、配列番号 93、配列番号 94、配列番号 95、配列番号 96、配列番号 97、配列番号 98、配列番号 99、配列番号 100、配列番号 101、配列番号 102、配列番号 103、配列番号 104、配列番号 105、配列番号 106、配列番号 107、配列番号 109、配列番号 110、配列番号 111、配列番号 113、配列番号 114、配列番号 115、配列番号 116、配列番号 117、配列番号 118、配列番号 119、配列番号 120、配列番号 121、配列番号 122、配列番号 123、配列番号 124、配列番号 125、配列番号 126、配列番号 127、配列番号 128、配列番号 129、配列番号 130、配列番号 131、配列番号 132、配列番号 133、配列番号 134、配列番号 135、配列番号 136、配列番号 137、配列番号 138、配列番号 140、配列番号 141、配列番号 142、配列番号 143、配列番号 144、配列番号 279、配列番号 282 及び配列番号 285 のうちの少なくとも 1 つのアミノ酸配列を含む、請求項 291 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 305]

融合タンパク質構築物であって、

a) 補体関連抗原に特異的に結合する抗体またはその抗原結合性断片を含み、前記抗体が、第 1 ポリペプチド及び第 2 ポリペプチドを含むものであり、前記第 1 ポリペプチド及び前記第 2 ポリペプチドの各々が、重鎖及び軽鎖を含むものであり；さらに、

b) 補体調節剤ポリペプチドの第 1 分子及び第 2 分子を含み、前記第 1 分子及び前記第 2 分子の各々が、CR1、DAF、MCP、Crry、MAp44、MAp19、CD59 及び H 因子からなる群から選択される補体タンパク質の生理活性断片を含むものであり、疾患を有する対象に前記融合タンパク質構築物を投与した時に、前記疾患を有する前記対象からの尿試料のアルブミン対クレアチニン比が、同等の融合タンパク質構築物を投与された対象からの尿試料のアルブミン対クレアチニン比よりも低く、前記同等の融合タンパク質構築物が、抗体またはその抗原結合性断片を含まないこと以外は同一のものである、前記融合タンパク質構築物。

[態様 306]

前記疾患が補体媒介性腎疾患である、請求項 305 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 307]

前記補体媒介性腎疾患が膜性増殖性糸球体腎炎または補体 3 糸球体症である、請求項 306 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 308]

前記疾患を有する前記対象からの前記尿試料の前記アルブミン対クレアチニン比が少なくとも約 1 %、2 %、3 %、5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、35 %、40 %、45 %、50 %、55 %、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 % 低い、請求項 305 に記載の融合タンパク質構築物。

[態様 309]

a) 配列番号 54、58、60、61、64、65、67、69、70、71、73、74、75、76、78、80、81、82、85、87、88、89、98、99、1

1 2、1 3 2、1 3 3、1 3 4、1 4 5、1 5 3、1 9 4、2 0 2、2 1 0、2 1 8、2 2 6、2 3 4、2 3 8、2 4 3、2 4 4、2 4 6、2 4 7、2 4 8、2 4 9、2 5 0、2 5 1、2 5 2、2 5 3、2 5 4、2 5 5、2 6 1、2 6 2、2 6 3、2 6 4、2 6 5、2 7 0、2 7 1、2 7 2、2 7 3、2 7 4、2 8 0、2 8 1、2 8 2、2 8 3、2 8 4、2 8 5、2 8 6、2 8 8、2 9 0 及び 3 4 2 のうちの少なくとも1つのアミノ酸配列を含む重鎖、ならびに

b) 配列番号 4 5、5 9、6 8、7 7、7 9、8 4、8 6、1 3 5、1 9 5、2 0 3、2 1 1、2 1 9、2 2 7、2 3 5、2 5 6、2 5 7、2 5 8、2 6 6、2 6 7、2 6 8、2 6 9、2 7 5、2 7 6、2 7 7、2 7 8、2 7 9、2 8 7 及び 2 8 9 のうちの少なくとも1つのアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、または

c) 配列番号 5 4、5 8、6 0、6 1、6 4、6 5、6 7、6 9、7 0、7 1、7 3、7 4、7 5、7 6、7 8、8 0、8 1、8 2、8 5、8 7、8 8、8 9、9 8、9 9、1 1 2、1 3 2、1 3 3、1 3 4、1 4 5、1 5 3、1 9 4、2 0 2、2 1 0、2 1 8、2 2 6、2 3 4、2 3 8、2 4 3、2 4 4、2 4 6、2 4 7、2 4 8、2 4 9、2 5 0、2 5 1、2 5 2、2 5 3、2 5 4、2 5 5、2 6 1、2 6 2、2 6 3、2 6 4、2 6 5、2 7 0、2 7 1、2 7 2、2 7 3、2 7 4、2 8 0、2 8 1、2 8 2、2 8 3、2 8 4、2 8 5、2 8 6、2 8 8、2 9 0 及び 3 4 2 のうちの少なくとも1つの中に1つ以上の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を含む重鎖、ならびに

d) 配列番号 4 5、5 9、6 8、7 7、7 9、8 4、8 6、1 3 5、1 9 5、2 0 3、2 1 1、2 1 9、2 2 7、2 3 5、2 5 6、2 5 7、2 5 8、2 6 6、2 6 7、2 6 8、2 6 9、2 7 5、2 7 6、2 7 7、2 7 8、2 7 9、2 8 7 及び 2 8 9 のうちの少なくとも1つの中に1つ以上の保存的アミノ酸置換があるという点で異なっているアミノ酸配列を含む軽鎖

を含む抗体またはその抗原結合性断片を含む融合タンパク質構築物。

[態様 3 1 0]

前記融合タンパク質構築物が補体調節剤ポリペプチドをさらに含み、前記補体調節剤ポリペプチドが、補体受容体 1 (C R 1) タンパク質、D A F、M C P、C r r y、M A p 4 4、M A p 1 9、C D 5 9、H 因子及びその生理活性断片のうちの少なくとも1つを含む、請求項 3 0 9 に記載の融合タンパク質構築物。

10

20

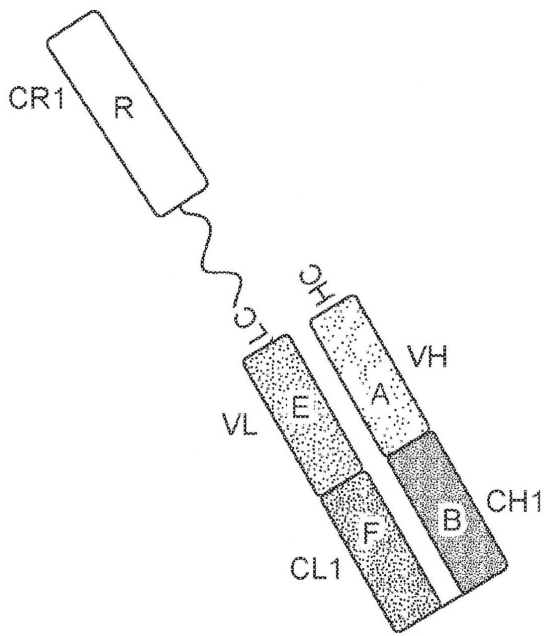
30

40

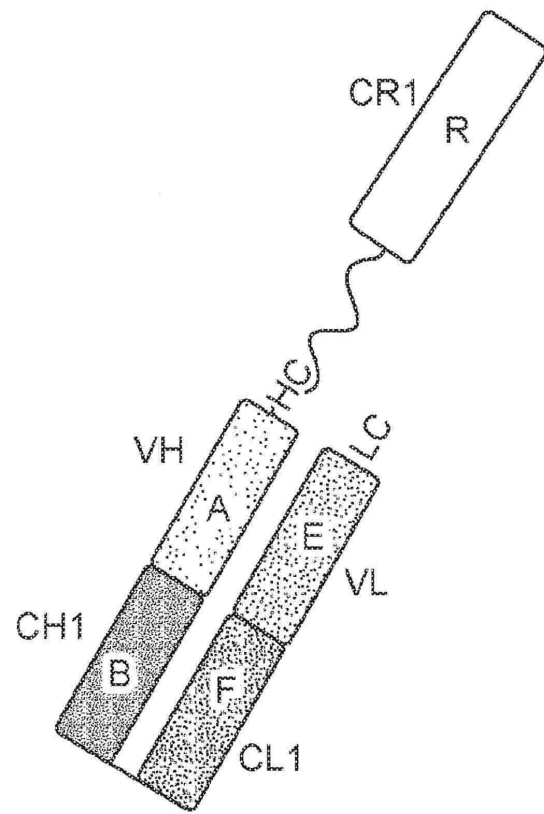
50

【図面】

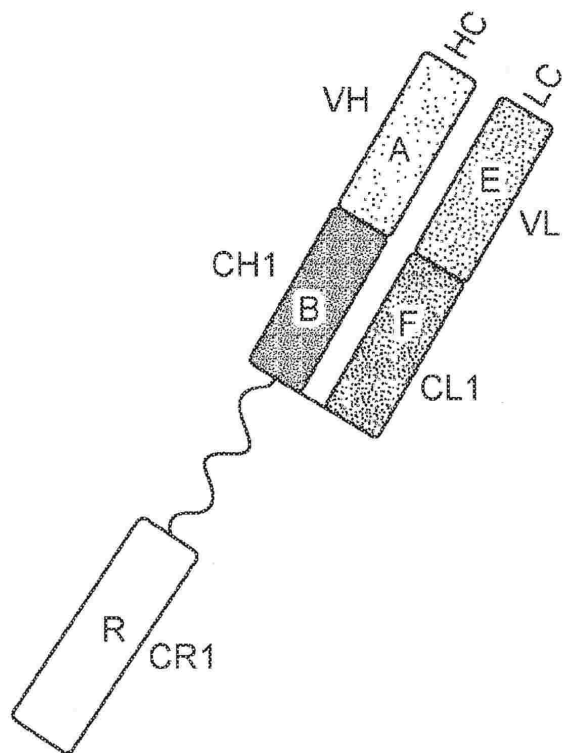
【図 1】



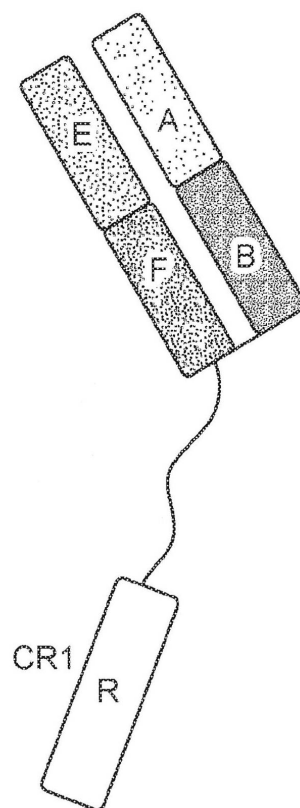
【図 2】



【図 3】



【図 4】



10

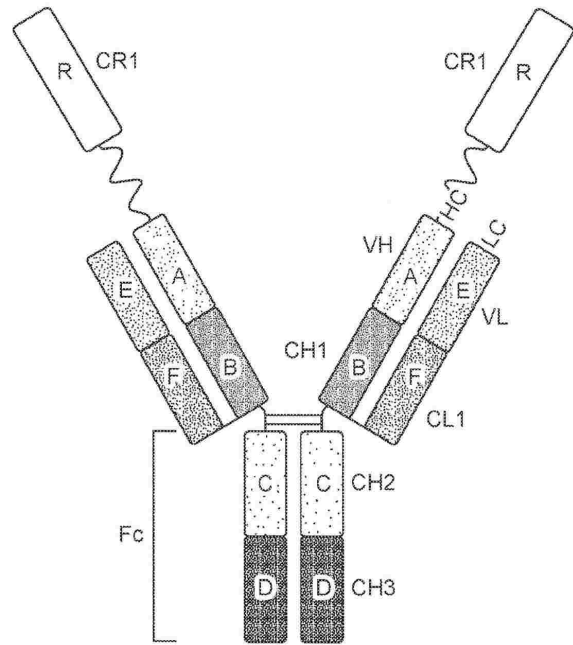
20

30

40

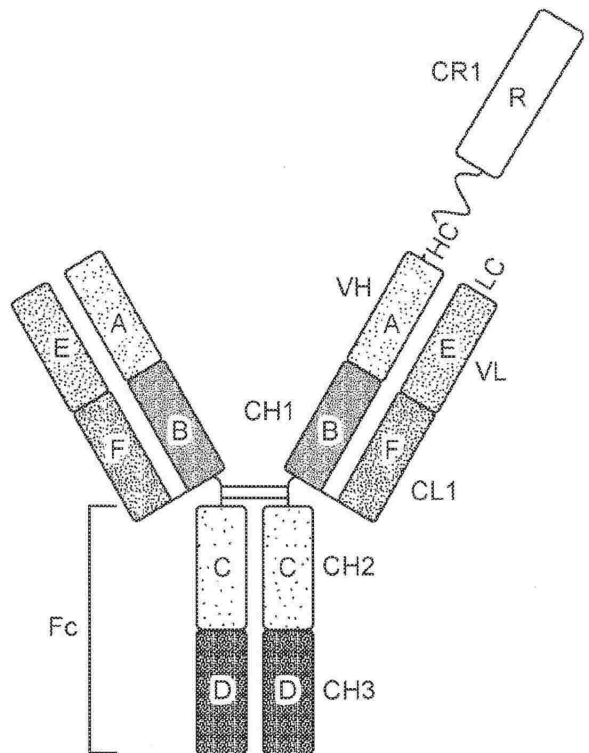
50

【図 6】



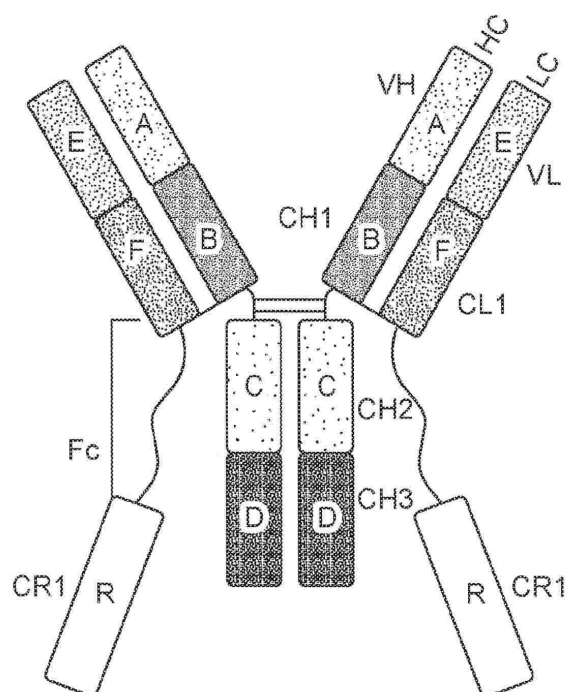
20

【圖 8】

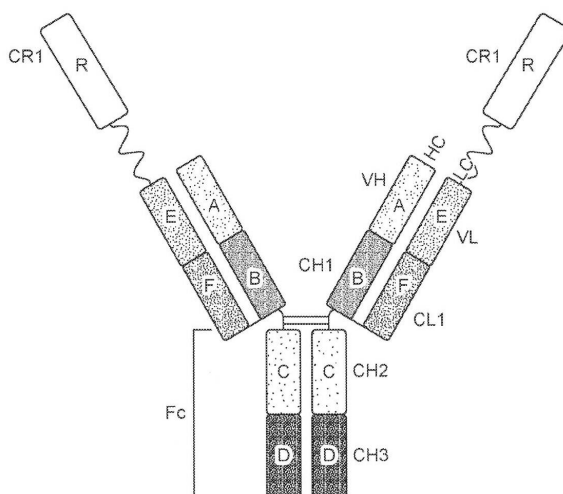


40

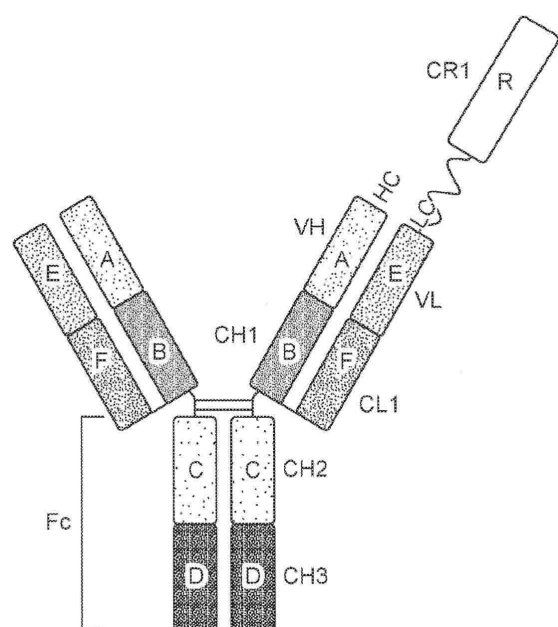
【図 9】



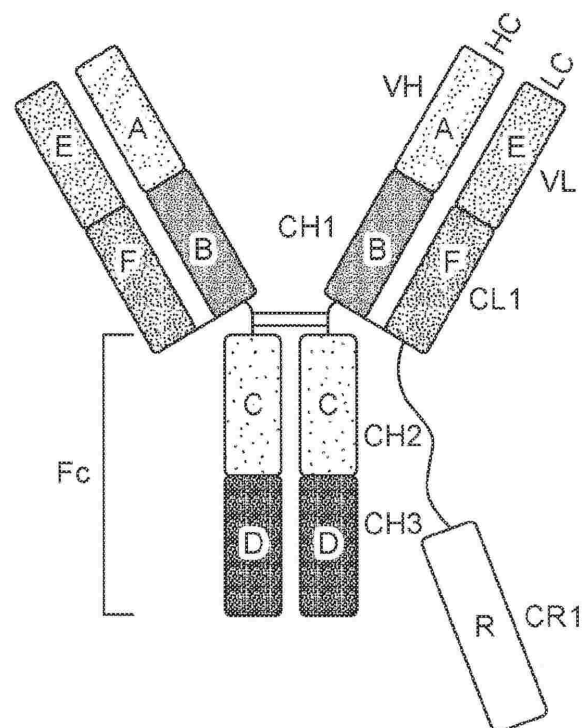
【図 10】



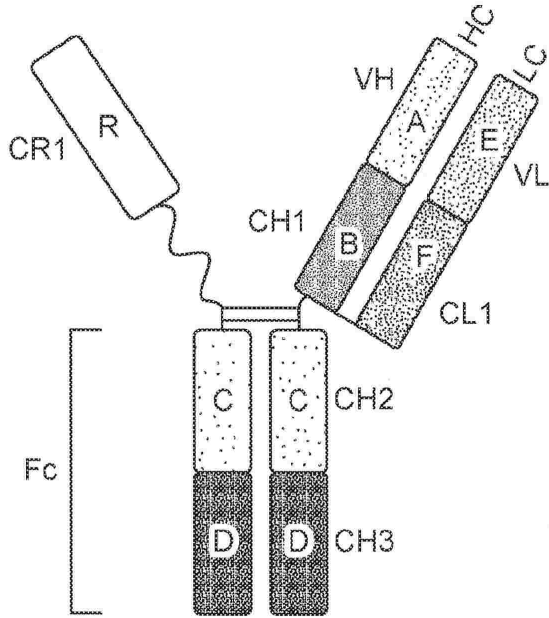
【図 1 1】



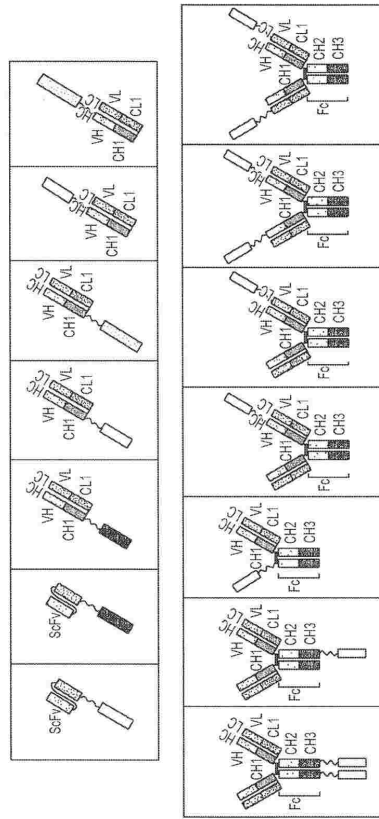
【図 12】



【図 13】



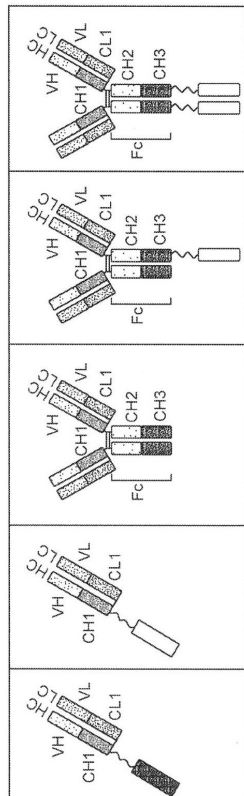
【図 14】



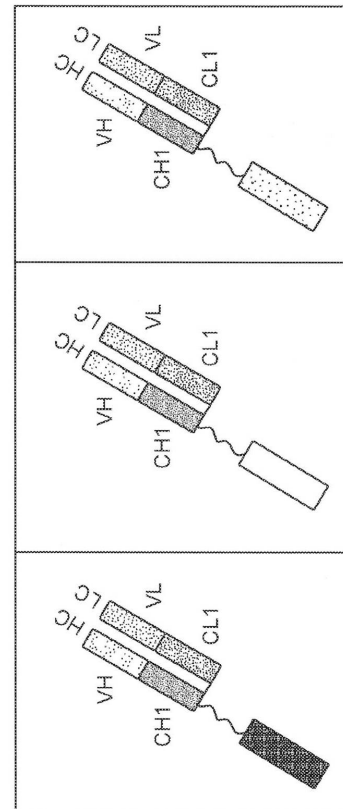
10

20

【図 15】



【図 16】

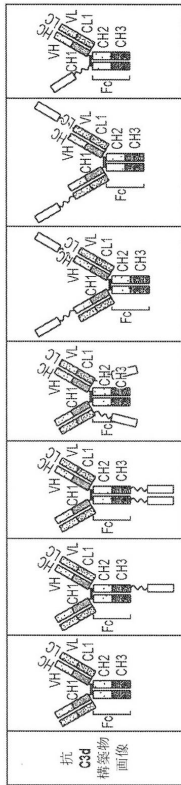


30

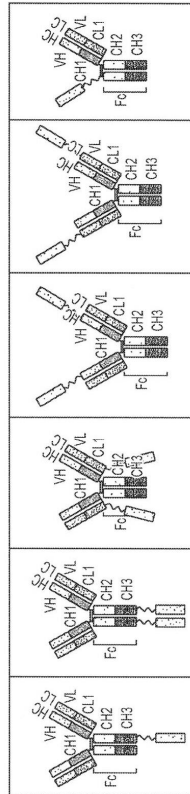
40

50

【図 17】



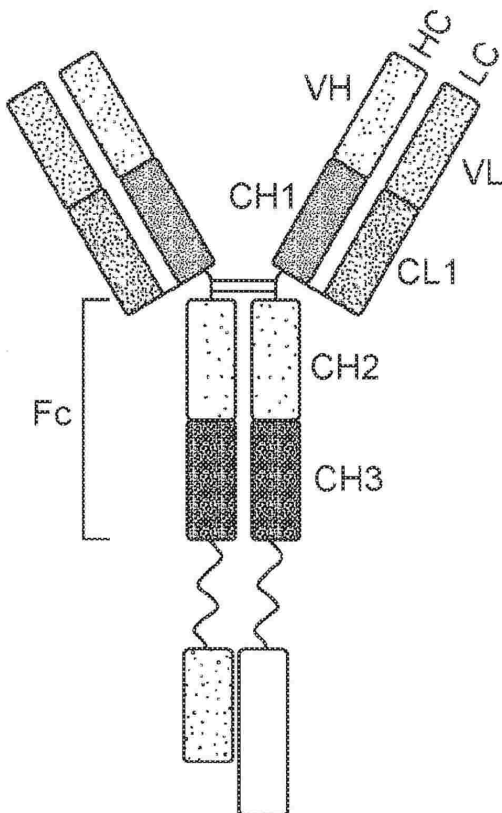
【図 18】



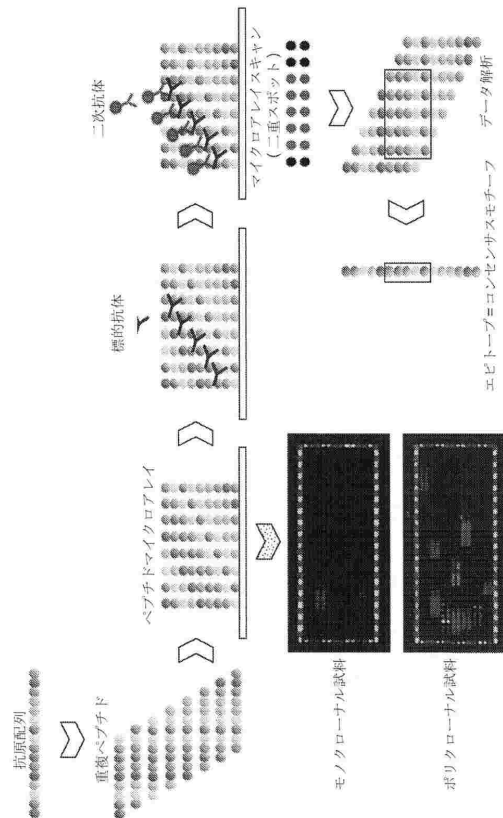
10

20

【図 19】



【図 20】

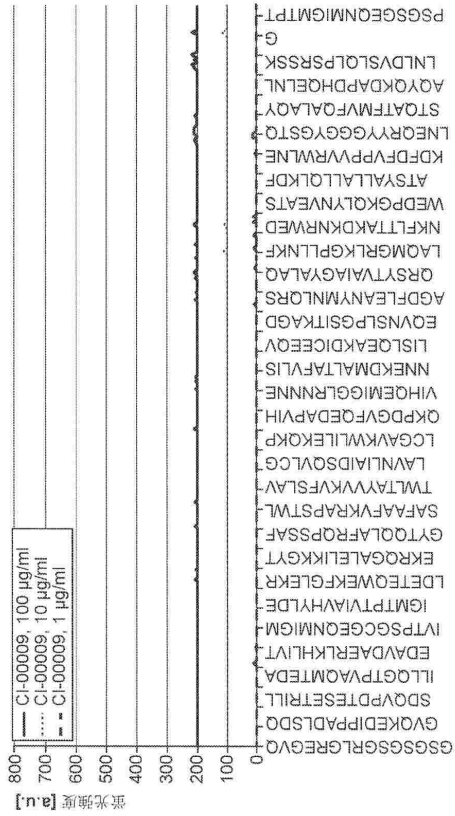


30

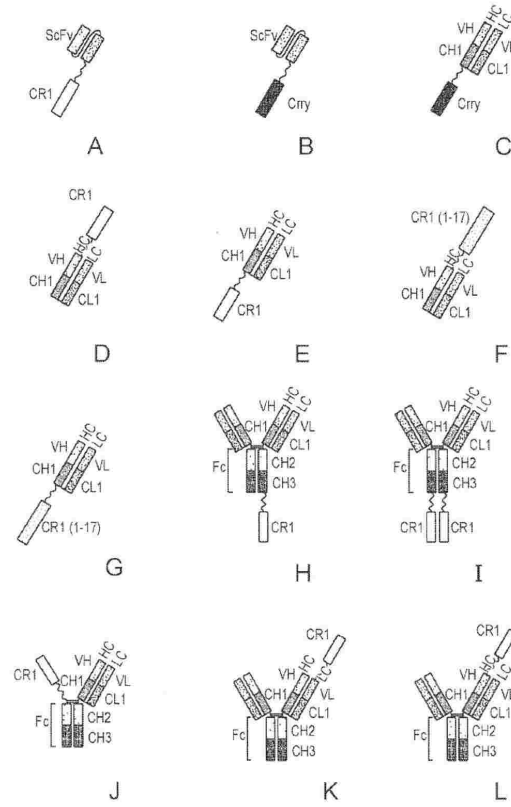
40

50

【図 25】



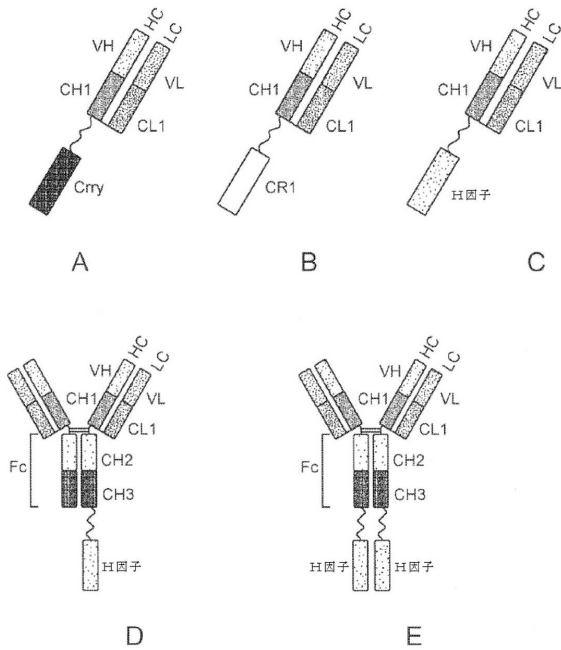
【図 26】



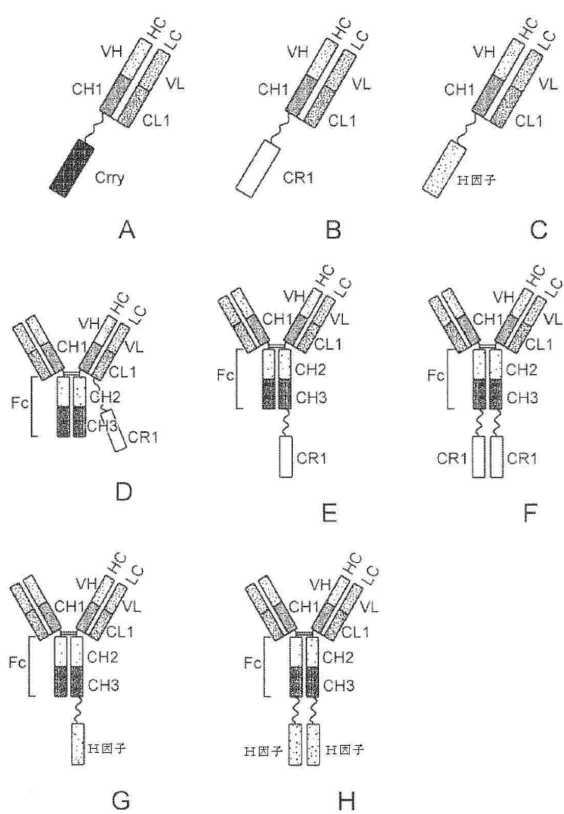
10

20

【図 27】



【図 28】

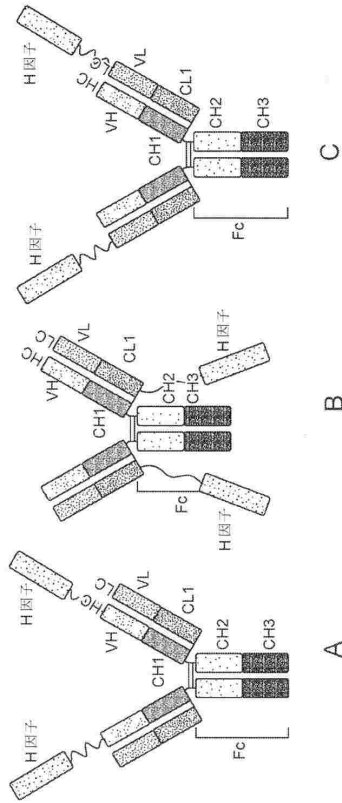


30

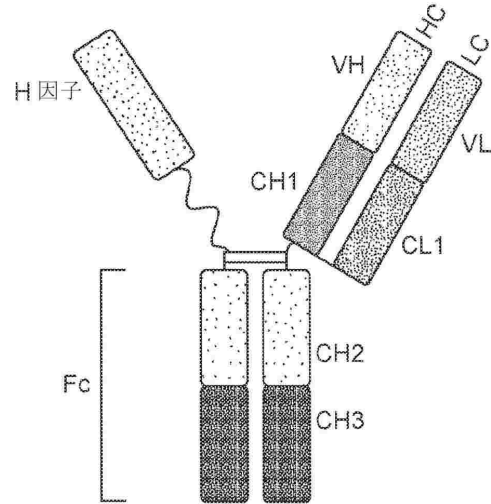
40

50

【図 29】



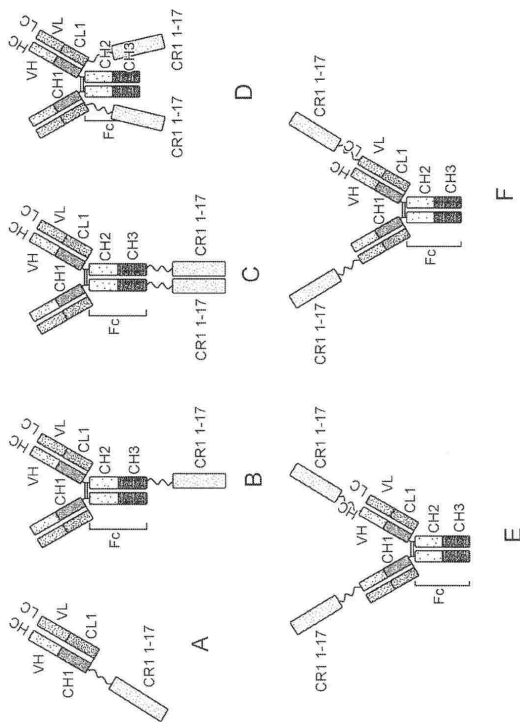
【図 30】



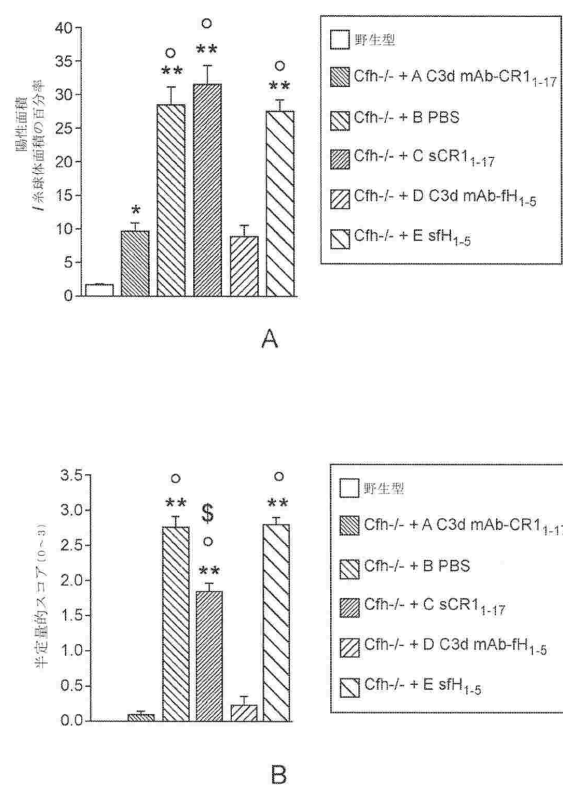
10

20

【図 31】



【図 32】

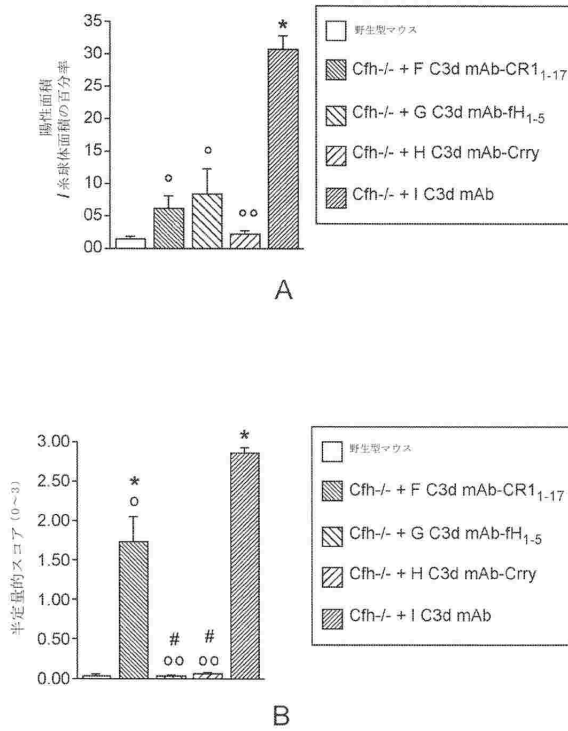


30

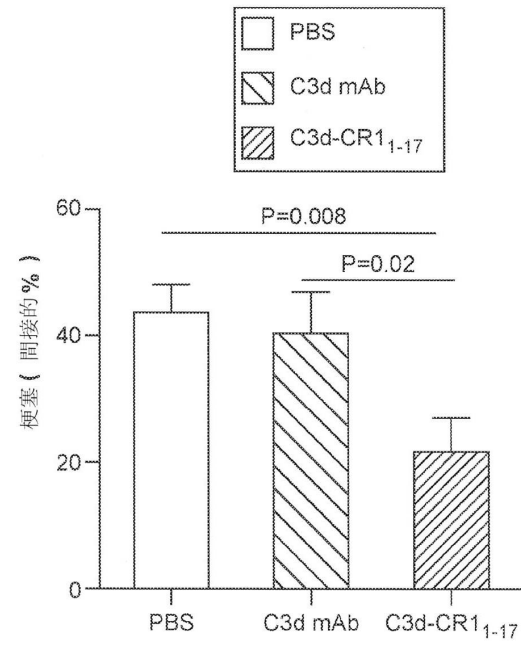
40

50

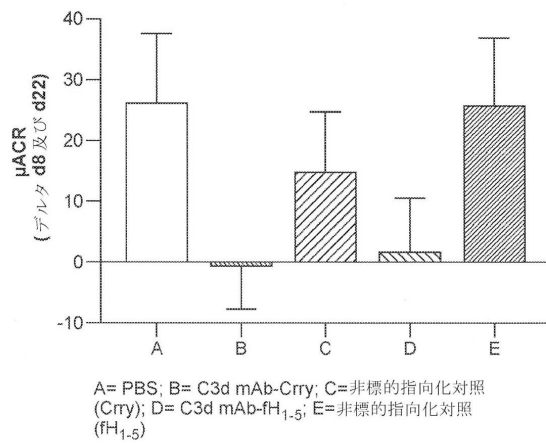
【図 3 3】



【図 3 4】



【図 3 5】



【配列表】

0007444886000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 K 14/47 (2006.01)
 C 0 7 K 14/705 (2006.01)
 C 0 7 K 16/18 (2006.01)
 C 1 2 N 15/62 (2006.01)

C 0 7 K 14/47
 C 0 7 K 14/705
 C 0 7 K 16/18
 C 1 2 N 15/62 Z

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ワン・ブロードウェイ, イレブンス・フロア, ケア・オブ・キュー32・バイオ・インコーポレーテッド

(72)発明者 ストレック, マイケル

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ワン・ブロードウェイ, イレブンス・フロア, ケア・オブ・キュー32・バイオ・インコーポレーテッド

(72)発明者 ヴィオレット, シェリア・マリ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ワン・ブロードウェイ, イレブンス・フロア, ケア・オブ・キュー32・バイオ・インコーポレーテッド

(72)発明者 カレド, スーザン・エル

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ワン・ブロードウェイ, イレブンス・フロア, ケア・オブ・キュー32・バイオ・インコーポレーテッド

(72)発明者 ファノエ, ケリー・シー

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ワン・ブロードウェイ, イレブンス・フロア, ケア・オブ・キュー32・バイオ・インコーポレーテッド

(72)発明者 ファン, チェン・ラン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ワン・ブロードウェイ, イレブンス・フロア, ケア・オブ・キュー32・バイオ・インコーポレーテッド

(72)発明者 スターク, エレン・ガーバー

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ワン・ブロードウェイ, イレブンス・フロア, ケア・オブ・キュー32・バイオ・インコーポレーテッド

(72)発明者 テイラー, フレデリック・ロビンス

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ワン・ブロードウェイ, イレブンス・フロア, ケア・オブ・キュー32・バイオ・インコーポレーテッド

(72)発明者 カラベラ, ジャスティン・アンドリュ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ワン・ブロードウェイ, イレブンス・フロア, ケア・オブ・キュー32・バイオ・インコーポレーテッド

(72)発明者 ホラース, バーノン・マイケル

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ワン・ブロードウェイ, イレブンス・フロア, ケア・オブ・キュー32・バイオ・インコーポレーテッド

審査官 吉門 沙央里

(56)参考文献 特表2015-535212 (JP, A)

特表2013-533243 (JP, A)

M. Fridkis-Hareli, et al., BLOOD, 2011年, Vol.118, No.17, p.4705-4713

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 1 2 N 15/00-15/90

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)