(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-512215
(P2024-512215A)
(43)公表日　令和6年3月19日(2024.3.19)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
C12N	*15/13*	*(2006.01)*	C12N	15/13		4B063
C07K	*16/10*	*(2006.01)*	C07K	16/10	ZNA	4B064
C12P	*21/08*	*(2006.01)*	C12P	21/08		4B065
C07K	*16/46*	*(2006.01)*	C07K	16/46		4C076
C12N	*15/62*	*(2006.01)*	C12N	15/62	Z	4C084

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全212頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-548242(P2023-548242)
(86)(22)出願日　令和4年2月8日(2022.2.8)
(85)翻訳文提出日　令和5年10月6日(2023.10.6)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/015565
(87)国際公開番号　WO2022/173714
(87)国際公開日　令和4年8月18日(2022.8.18)
(31)優先権主張番号　63/148,920
(32)優先日　令和3年2月12日(2021.2.12)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/276,172
(32)優先日　令和3年11月5日(2021.11.5)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　522242018
メルク・シャープ・アンド・ドーム・エルエルシー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６５－０９０７、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・１２６
(74)代理人　100114188
弁理士　小野 誠
(74)代理人　100119253
弁理士　金山 賢教
(74)代理人　100124855
弁理士　坪倉 道明
(74)代理人　100129713
弁理士　重森 一輝

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　メタニューモウイルス、抗原性メタニューモウイルスタンパク質に結合する抗体、及びその使用

(57)【要約】
本発明は、抗ヒトメタニューモウイルス（ｈＭＰＶ）抗体、並びにウイルス感染症の治療におけるそのような抗体の使用に関する。本発明はまた、抗原性ｈＭＰＶタンパク質及びそのような抗原性ｈＭＰＶタンパク質を含む免疫原性組成物、並びに対象におけるウイルス感染を予防又は治療するためのそのような抗原性ｈＭＰＶタンパク質及び関連組成物の使用を含む。
【選択図】図１Ａ

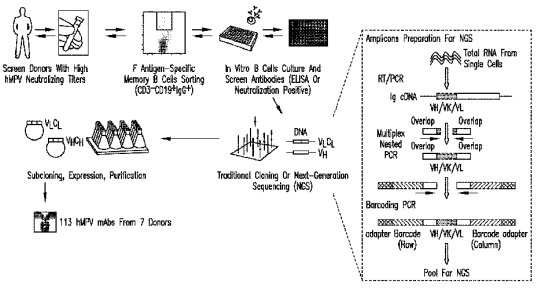


FIG.1A

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ヒトメタニューモウイルス（ｈＭＰＶ）に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片。
【請求項２】
配列番号２～配列番号３４０からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つの重鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３を含む可変領域並びに／あるいは配列番号３４１～配列番号６４９からなる群から選択される３つの軽鎖ＣＤＲ　ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３を含む可変領域を含む、請求項１に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項３】
配列番号２、５、８、１１、１４、１７、２０、２３、２６、２９、３２、３５、３８、４１、４４、４７、５０、５３、５６、５９、６２、６５、６８、７１、７４、７７、８０、８３、８６、８９、９２、９５、９８、１０１、１０４、１０７、１１０、１１３、１１６、１１９、１２２、１２５、１２８、１３１、１３４、１３７、１４０、１４３、１４６、１４９、１５２、１５５、１５８、１６１、１６４、１６７、１７０、１７３、１７６、１７９、１８２、１８５、１８８、１９１、１９４、１９７、２００、２０３、２０６、２０９、２１２、２１５、２１８、２２１、２２４、２２７、２３０、２３３、２３６、２３９、２４２、２４５、２４８、２５１、２５４、２５７、２６０、２６３、２６６、２６９、２７２、２７５、２７８、２８１、２８４、２８７、２９０、２９３、２９６、２９９、３０２、３０５、３０８、３１１、３１４、３１７、３２０、３２３、３２６、３２９、３３２、３３５及び３３８からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１を含む、請求項１に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項４】
配列番号３、６、９、１２、１５、１８、２１、２４、２７、３０、３３、３６、３９、４２、４５、４８、５１、５４、５７、６０、６３、６６、６９、７２、７５、７８、８１、８４、８７、９０、９３、９６、９９、１０２、１０５、１０８、１１１、１１４、１１７、１２０、１２３、１２６、１２９、１３２、１３５、１３８、１４１、１４４、１４７、１５０、１５３、１５６、１５９、１６２、１６５、１６８、１７１、１７４、１７７、１８０、１８３、１８６、１８９、１９２、１９５、１９８、２０１、２０４、２０７、２１０、２１３、２１６、２１９、２２２、２２５、２２８、２３１、２３４、２３７、２４０、２４３、２４６、２４９、２５２、２５５、２５８、２６１、２６４、２６７、２７０、２７３、２７６、２７９、２８２、２８５、２８８、２９１、２９４、２９７、３００、３０３、３０６、３０９、３１２、３１５、３１８、３２１、３２４、３２７、３３０、３３３、３３６及び３３９からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２を含む、請求項１～３のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項５】
配列番号４、７、１０、１３、１６、１９、２２、２５、２８、３１、３４、３７、４０、４３、４６、４９、５２、５５、５８、６１、６４、６７、７０、７３、７６、７９、８２、８５、８８、９１、９４、９７、１００、１０３、１０６、１０９、１１２、１１５、１１８、１２１、１２４、１２７、１３０、１３３、１３６、１３９、１４２、１４５、１４８、１５１、１５４、１５７、１６０、１６３、１６６、１６９、１７２、１７５、１７８、１８１、１８４、１８７、１９０、１９３、１９６、１９９、２０２、２０５、２０８、２１１、２１４、２１７、２２０、２２３、２２６、２２９、２３２、２３５、２３８、２４１、２４４、２４７、２５０、２５３、２５６、２５９、２６２、２６５、２６８、２７１、２７４、２７７、２８０、２８３、２８６、２８９、２９２、２９５、２９８、３０１、３０４、３０７、３１０、３１３、３１６、３１９、３２２、３２５、３２８、３３１、３３４、３３７及び３４０からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む、請求項１～４のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項６】
（ａ）それぞれ配列番号２、３、及び４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｂ）それぞれ配列番号５、６、及び７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｃ）それぞれ配列番号８、９、及び１０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｄ）それぞれ配列番号１１、１２、及び１３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｅ）それぞれ配列番号１４、１５、及び１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｆ）それぞれ配列番号１７、１８、及び１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｇ）それぞれ配列番号２０、２１、及び２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｈ）それぞれ配列番号２３、２４、及び２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｉ）それぞれ配列番号２６、２７、及び２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｊ）それぞれ配列番号２９、３０、及び３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｋ）それぞれ配列番号３２、３３、及び３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｌ）それぞれ配列番号３５、３６、及び３７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｍ）それぞれ配列番号３８、３９、及び４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｎ）それぞれ配列番号４１、４２、及び４３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｏ）それぞれ配列番号４４、４５、及び４６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｐ）それぞれ配列番号４７、４８、及び４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｑ）それぞれ配列番号５０、５１、及び５２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｒ）それぞれ配列番号５３、５４、及び５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｓ）それぞれ配列番号５６、５７、及び５８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｔ）それぞれ配列番号５９、６０、及び６１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｕ）それぞれ配列番号６２、６３、及び６４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｖ）それぞれ配列番号６５、６６、及び６７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｗ）それぞれ配列番号６８、６９、及び７０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｘ）それぞれ配列番号７１、７２、及び７３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｙ）それぞれ配列番号７４、７５、及び７６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ

２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｚ）それぞれ配列番号７７、７８、及び７９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ａａ）それぞれ配列番号８０、８１、及び８２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｂｂ）それぞれ配列番号８３、８４、及び８５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｃｃ）それぞれ配列番号８６、８７、及び８８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｄｄ）それぞれ配列番号８９、９０、及び９１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｅｅ）それぞれ配列番号９２、９３、及び９４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｆｆ）それぞれ配列番号９５、９６、及び９７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｇｇ）それぞれ配列番号９８、９９、及び１００のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｈｈ）それぞれ配列番号１０１、１０２及び１０３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｉｉ）それぞれ配列番号１０４、１０５及び１０６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｊｊ）それぞれ配列番号１０７、１０８及び１０９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｋｋ）それぞれ配列番号１１０、１１１及び１１２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｌｌ）それぞれ配列番号１１３、１１４及び１１５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｍｍ）それぞれ配列番号１１６、１１７及び１１８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｎｎ）それぞれ配列番号１１９、１２０及び１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｏｏ）それぞれ配列番号１２２、１２３及び１２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｐｐ）それぞれ配列番号１２５、１２６及び１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｑｑ）それぞれ配列番号１２８、１２９及び１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｒｒ）それぞれ配列番号１３１、１３２及び１３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｓｓ）それぞれ配列番号１３４、１３５及び１３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｔｔ）それぞれ配列番号１３７、１３８及び１３９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｕｕ）それぞれ配列番号１４０、１４１及び１４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｖｖ）それぞれ配列番号１４３、１４４及び１４５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｗｗ）それぞれ配列番号１４６、１４７及び１４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｘｘ）それぞれ配列番号１４９、１５０及び１５１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、

ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｙｙ）それぞれ配列番号１５２、１５３及び１５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｚｚ）それぞれ配列番号１５５、１５６及び１５７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ａａａ）それぞれ配列番号１５８、１５９及び１６０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｂｂｂ）それぞれ配列番号１６１、１６２及び１６３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｃｃｃ）それぞれ配列番号１６４、１６５及び１６６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｄｄｄ）それぞれ配列番号１６７、１６８及び１６９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｅｅｅ）それぞれ配列番号１７０、１７１及び１７２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｆｆｆ）それぞれ配列番号１７３、１７４及び１７５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｇｇｇ）それぞれ配列番号１７６、１７７及び１７８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｈｈｈ）それぞれ配列番号１７９、１８０及び１８１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｉｉｉ）それぞれ配列番号１８２、１８３及び１８４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｊｊｊ）それぞれ配列番号１８５、１８６及び１８７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｋｋｋ）それぞれ配列番号１８８、１８９及び１９０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｌｌｌ）それぞれ配列番号１９１、１９２及び１９３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｍｍｍ）それぞれ配列番号１９４、１９５及び１９６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｎｎｎ）それぞれ配列番号１９７、１９８及び１９９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｏｏｏ）それぞれ配列番号２００、２０１及び２０２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｐｐｐ）それぞれ配列番号２０３、２０４及び２０５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｑｑｑ）それぞれ配列番号２０６、２０７及び２０８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｒｒｒ）それぞれ配列番号２０９、２１０及び２１１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｓｓｓ）それぞれ配列番号２１２、２１３及び２１４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｔｔｔ）それぞれ配列番号２１５、２１６及び２１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｕｕｕ）それぞれ配列番号２１８、２１９及び２２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｖｖｖ）それぞれ配列番号２２１、２２２及び２２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｗｗｗ）それぞれ配列番号２２４、２２５及び２２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１

、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｘｘｘ）それぞれ配列番号２２７、２２８及び２２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｙｙｙ）それぞれ配列番号２３０、２３１及び２３２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｚｚｚ）それぞれ配列番号２３３、２３４及び２３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ａａａａ）それぞれ配列番号２３６、２３７及び２３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｂｂｂｂ）それぞれ配列番号２３９、２４０及び２４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｃｃｃｃ）それぞれ配列番号２４２、２４３及び２４４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｄｄｄｄ）それぞれ配列番号２４５、２４６及び２４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｅｅｅｅ）それぞれ配列番号２４８、２４９及び２５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｆｆｆｆ）それぞれ配列番号２５１、２５２及び２５３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｇｇｇｇ）それぞれ配列番号２５４、２５５及び２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｈｈｈｈ）それぞれ配列番号２５７、２５８及び２５９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｉｉｉｉ）それぞれ配列番号２６０、２６１及び２６２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｊｊｊｊ）それぞれ配列番号２６３、２６４及び２６５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｋｋｋｋ）それぞれ配列番号２６６、２６７及び２６８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｌｌｌｌ）それぞれ配列番号２６９、２７０及び２７１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｍｍｍｍ）それぞれ配列番号２７２、２７３及び２７４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｎｎｎｎ）それぞれ配列番号２７５、２７６及び２７７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｏｏｏｏ）それぞれ配列番号２７８、２７９及び２８０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｐｐｐｐ）それぞれ配列番号２８１、２８２及び２８３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｑｑｑｑ）それぞれ配列番号２８４、２８５及び２８６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｒｒｒｒ）それぞれ配列番号２８７、２８８及び２８９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｓｓｓｓ）それぞれ配列番号２９０、２９１及び２９２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｔｔｔｔ）それぞれ配列番号２９３、２９４及び２９５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｕｕｕｕ）それぞれ配列番号２９６、２９７及び２９８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｖｖｖｖ）それぞれ配列番号２９９、３００及び３０１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ

１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｗｗｗｗ）それぞれ配列番号３０２、３０３及び３０４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｘｘｘｘ）それぞれ配列番号３０５、３０６及び３０７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｙｙｙｙ）それぞれ配列番号３０８、３０９及び３１０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｚｚｚｚ）それぞれ配列番号３１１、３１２及び３１３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ａａａａａ）それぞれ配列番号３１４、３１５及び３１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｂｂｂｂｂ）それぞれ配列番号３１７、３１８及び３１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｃｃｃｃｃ）それぞれ配列番号３２０、３２１及び３２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｄｄｄｄｄ）それぞれ配列番号３２３、３２４及び３２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｅｅｅｅｅ）それぞれ配列番号３２６、３２７及び３２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｆｆｆｆｆ）それぞれ配列番号３２９、３３０及び３３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｇｇｇｇｇ）それぞれ配列番号３３２、３３３及び３３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｈｈｈｈｈ）それぞれ配列番号３３５、３３６及び３３７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；並びに
（ｉｉｉｉｉ）それぞれ配列番号３３８、３３９及び３４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
からなる群から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む重鎖可変領域を含む、請求項１に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項７】

（ａ）それぞれ配列番号３４１、３４２及び３４３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｂ）それぞれ配列番号３４４、３４５及び３４６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｃ）それぞれ配列番号３４７、３４８及び３４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｄ）それぞれ配列番号３５０、３５１及び３５２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｅ）それぞれ配列番号３５３、３５４及び３５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｆ）それぞれ配列番号３５６、３５７及び３５８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｇ）それぞれ配列番号３５９、３６０及び３６１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｈ）それぞれ配列番号３６２、３６３及び３６４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｉ）それぞれ配列番号３６５、３６６及び３６７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｊ）それぞれ配列番号３６８、３６９及び３７０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

（ｋ）それぞれ配列番号３７１、３７２及び３７３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｌ）それぞれ配列番号３７４、３７５及び３７６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｍ）それぞれ配列番号３７７、３７８及び３７９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｎ）それぞれ配列番号３８０、３８１及び３８２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｏ）それぞれ配列番号３８３、３８４及び３８５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｐ）それぞれ配列番号３８６、３８７及び３８８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｑ）それぞれ配列番号３８９、３９０及び３９１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｒ）それぞれ配列番号３９２、３９３及び３９４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｓ）それぞれ配列番号３９５、３９６及び３９７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｔ）それぞれ配列番号３９８、３９９及び４００のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｕ）それぞれ配列番号４０１、４０２及び４０３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｖ）それぞれ配列番号４０４、４０５及び４０６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｗ）それぞれ配列番号４０７、４０８及び４０９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｘ）それぞれ配列番号４１０、４１１及び４１２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｙ）それぞれ配列番号４１３、４１４及び４１５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｚ）それぞれ配列番号４１６、４１７及び４１８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ａａ）それぞれ配列番号４１９、４２０及び４２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｂｂ）それぞれ配列番号４２２、４２３及び４２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｃｃ）それぞれ配列番号４２５、４２６及び４２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｄｄ）それぞれ配列番号４２８、４２９及び４３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｅｅ）それぞれ配列番号４３１、４３２及び４３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｆｆ）それぞれ配列番号４３４、４３５及び４３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｇｇ）それぞれ配列番号４３７、４３８及び４３９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｈｈ）それぞれ配列番号４４０、４４１及び４４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｉｉ）それぞれ配列番号４４３、４４４及び４４５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

（ｊｊ）それぞれ配列番号４４６、４４７及び４４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｋｋ）それぞれ配列番号４４９、４５０及び４５１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｌｌ）それぞれ配列番号４５２、４５３及び４５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｍｍ）それぞれ配列番号４５５、４５６及び４５７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｎｎ）それぞれ配列番号４５８、４５９及び４６０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｏｏ）それぞれ配列番号４６１、４６２及び４６３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｐｐ）それぞれ配列番号４６４、４６５及び４６６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｑｑ）それぞれ配列番号４６７、４６８及び４６９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｒｒ）それぞれ配列番号４７０、４７１及び４７２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｓｓ）それぞれ配列番号４７３、４７４及び４７５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｔｔ）それぞれ配列番号４７６、４７７及び４７８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｕｕ）それぞれ配列番号４７９、４８０及び４８１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｖｖ）それぞれ配列番号４８２、４８３及び４８４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｗｗ）それぞれ配列番号４８５、４８６及び４８７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｘｘ）それぞれ配列番号４８８、４８９及び４９０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｙｙ）それぞれ配列番号４９１、４９２及び４９３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｚｚ）それぞれ配列番号４９４、４９５及び４９６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ａａａ）それぞれ配列番号４９７、４９８及び４９９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｂｂｂ）それぞれ配列番号５００、５０１及び５０２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｃｃｃ）それぞれ配列番号５０３、５０４及び５０５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｄｄｄ）それぞれ配列番号５０６、５０７及び５０８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｅｅｅ）それぞれ配列番号５０９、５１０及び５１１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｆｆｆ）それぞれ配列番号５１２、５１３及び５１４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｇｇｇ）それぞれ配列番号５１５、５１６及び５１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｈｈｈ）それぞれ配列番号５１８、５１９及び５２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

（ｉｉｉ）それぞれ配列番号５２１、５２２及び５２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｊｊｊ）それぞれ配列番号５２４、５２５及び５２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｋｋｋ）それぞれ配列番号５２７、５２８及び５２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｌｌｌ）それぞれ配列番号５３０、５３１及び５３２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｍｍｍ）それぞれ配列番号５３３、５３４及び５３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｎｎｎ）それぞれ配列番号５３６、５３７及び５３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｏｏｏ）それぞれ配列番号５３９、５４０及び５４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｐｐｐ）それぞれ配列番号５４２、５４３及び５４４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｑｑｑ）それぞれ配列番号５４５、５４６及び５４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｒｒｒ）それぞれ配列番号５４８、５４９及び５５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｓｓｓ）それぞれ配列番号５５１、５５２及び５５３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｔｔｔ）それぞれ配列番号５５４、５５５及び５５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｕｕｕ）それぞれ配列番号５５７、５５８及び５５９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｖｖｖ）それぞれ配列番号５６０、５６１及び５６２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｗｗｗ）それぞれ配列番号５６３、５６４及び５６５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｘｘｘ）それぞれ配列番号５６６、５６７及び５６８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｙｙｙ）それぞれ配列番号５６９、５７０及び５７１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｚｚｚ）それぞれ配列番号５７２、５７３及び５７４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ａａａａ）それぞれ配列番号５７５、５７６及び５７７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｂｂｂｂ）それぞれ配列番号５７８、５７９及び５８０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｃｃｃｃ）それぞれ配列番号５８１、５８２及び５８３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｄｄｄｄ）それぞれ配列番号５８４、５８５及び５８６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｅｅｅｅ）それぞれ配列番号５８７、５８８及び５８９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｆｆｆｆ）それぞれ配列番号５９０、５９１及び５９２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｇｇｇｇ）それぞれ配列番号５９３、５９４及び５９５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

（ｈｈｈｈ）それぞれ配列番号５９６、５９７及び５９８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｉｉｉｉ）それぞれ配列番号５９９、６００及び６０１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｊｊｊｊ）それぞれ配列番号６０２、６０３及び６０４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｋｋｋｋ）それぞれ配列番号６０５、６０６及び６０７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｌｌｌｌ）それぞれ配列番号６０８、６０９及び６１０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｍｍｍｍ）それぞれ配列番号６１１、６１２及び６１３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｎｎｎｎ）それぞれ配列番号６１４、６１５及び６１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｏｏｏｏ）それぞれ配列番号６１７、６１８及び６１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｐｐｐｐ）それぞれ配列番号６２０、６２１及び６２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｑｑｑｑ）それぞれ配列番号６２３、６２４及び６２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｒｒｒｒ）それぞれ配列番号６２６、６２７及び６２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｓｓｓｓ）それぞれ配列番号６２９、６３０及び６３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｔｔｔｔ）それぞれ配列番号６３２、６３３及び６３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｕｕｕｕ）それぞれ配列番号６３５、６３６及び６３７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｖｖｖｖ）それぞれ配列番号６３８、６３９及び６４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｗｗｗｗ）それぞれ配列番号６４１、６４２及び６４３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｘｘｘｘ）それぞれ配列番号６４４、６４５及び６４６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｙｙｙｙ）それぞれ配列番号６４７、６４８及び６４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｚｚｚｚ）それぞれ配列番号６５０、６５１及び６５２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ａａａａａ）それぞれ配列番号６５３、６５４及び６５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｂｂｂｂｂ）それぞれ配列番号６５６、６５７及び６５８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｃｃｃｃｃ）それぞれ配列番号６５９、６６０及び６６１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｄｄｄｄｄ）それぞれ配列番号６６２、６６３及び６６４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｅｅｅｅｅ）それぞれ配列番号６６５、６６６及び６６７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｆｆｆｆｆ）それぞれ配列番号６６８、６６９及び６７０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

（ｇｇｇｇｇ）それぞれ配列番号６７１、６７２及び６７３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
（ｈｈｈｈｈ）それぞれ配列番号６７４、６７５及び６７６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；並びに
（ｉｉｉｉｉ）それぞれ配列番号６７７、６７８及び６７９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
からなる群から選択される３つの軽鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１又は６に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項８】

配列番号６８０、６８２、６８４、６８６、６８８、６９０、６９２、６９４、６９６、６９８、７００、７０２、７０４、７０６、７０８、７１０、７１２、７１４、７１６、７１８、７２０、７２２、７２４、７２６、７２８、７３０、７３２、７３４、７３６、７３８、７４０、７４２、７４４、７４６、７４８、７５０、７５２、７５４、７５６、７５８、７６０、７６２、７６４、７６６、７６８、７７０、７７２、７７４、７７６、７７８、７８０、７８２、７８４、７８６、７８８、７９０、７９２、７９４、７９６、７９８、８００、８０２、８０４、８０６、８０８、８１０、８１２、８１４、８１６、８１８、８２０、８２２、８２４、８２６、８２８、８３０、８３２、８３４、８３６、８３８、８４０、８４２、８４４、８４６、８４８、８５０、８５２、８５４、８５６、８５８、８６０、８６２、８６４、８６６、８６８、８７０、８７２、８７４、８７６、８７８、８８０、８８２、８８４、８８６、８８８、８９０、８９２、８９４、８９６、８９８、９００、９０２及び９０４からなる群から選択される重鎖可変領域配列を含む、請求項１～７のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項９】

配列番号６８０、６８２、６８４、６８６、６８８、６９０、６９２、６９４、６９６、６９８、７００、７０２、７０４、７０６、７０８、７１０、７１２、７１４、７１６、７１８、７２０、７２２、７２４、７２６、７２８、７３０、７３２、７３４、７３６、７３８、７４０、７４２、７４４、７４６、７４８、７５０、７５２、７５４、７５６、７５８、７６０、７６２、７６４、７６６、７６８、７７０、７７２、７７４、７７６、７７８、７８０、７８２、７８４、７８６、７８８、７９０、７９２、７９４、７９６、７９８、８００、８０２、８０４、８０６、８０８、８１０、８１２、８１４、８１６、８１８、８２０、８２２、８２４、８２６、８２８、８３０、８３２、８３４、８３６、８３８、８４０、８４２、８４４、８４６、８４８、８５０、８５２、８５４、８５６、８５８、８６０、８６２、８６４、８６６、８６８、８７０、８７２、８７４、８７６、８７８、８８０、８８２、８８４、８８６、８８８、８９０、８９２、８９４、８９６、８９８、９００、９０２及び９０４からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％又は９９％同一である可変領域配列を含む、請求項１～７のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項１０】

配列番号６８１、６８３、６８５、６８７、６８９、６９１、６９３、６９５、６９７、６９９、７０１、７０３、７０５、７０７、７０９、７１１、７１３、７１５、７１７、７１９、７２１、７２３、７２５、７２７、７２９、７３１、７３３、７３５、７３７、７３９、７４１、７４３、７４５、７４７、７４９、７５１、７５３、７５５、７５７、７５９、７６１、７６３、７６５、７６７、７６９、７７１、７７３、７７５、７７７、７７９、７８１、７８３、７８５、７８７、７８９、７９１、７９３、７９５、７９７、７９９、８０１、８０３、８０５、８０７、８０９、８１１、８１３、８１５、８１７、８１９、８２１、８２３、８２５、８２７、８２９、８３１、８３３、８３５、８３７、８３９、８４１、８４３、８４５、８４７、８４９、８５１、８５３、８５５、８５７、８５９、８６１、８６３、８６５、８６７、８６９、８７１、８７３、８７５、８７７、８７９、８８１、８８３、８８５、８８７、８８９、８９１、８９３、８９５、８９７、８９９、９０１、９０３及び９０５からなる群から選択される軽鎖可変領域配列を含む

、請求項１～９のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１１】
配列番号６８１、６８３、６８５、６８７、６８９、６９１、６９３、６９５、６９７、６９９、７０１、７０３、７０５、７０７、７０９、７１１、７１３、７１５、７１７、７１９、７２１、７２３、７２５、７２７、７２９、７３１、７３３、７３５、７３７、７３９、７４１、７４３、７４５、７４７、７４９、７５１、７５３、７５５、７５７、７５９、７６１、７６３、７６５、７６７、７６９、７７１、７７３、７７５、７７７、７７９、７８１、７８３、７８５、７８７、７８９、７９１、７９３、７９５、７９７、７９９、８０１、８０３、８０５、８０７、８０９、８１１、８１３、８１５、８１７、８１９、８２１、８２３、８２５、８２７、８２９、８３１、８３３、８３５、８３７、８３９、８４１、８４３、８４５、８４７、８４９、８５１、８５３、８５５、８５７、８５９、８６１、８６３、８６５、８６７、８６９、８７１、８７３、８７５、８７７、８７９、８８１、８８３、８８５、８８７、８８９、８９１、８９３、８９５、８９７、８９９、９０１、９０３及び９０５からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％又は９９％同一である可変領域配列を含む、請求項１～９のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１２】
配列番号６８０、６８２、６８４、６８６、６８８、６９０、６９２、６９４、６９６、６９８、７００、７０２、７０４、７０６、７０８、７１０、７１２、７１４、７１６、７１８、７２０、７２２、７２４、７２６、７２８、７３０、７３２、７３４、７３６、７３８、７４０、７４２、７４４、７４６、７４８、７５０、７５２、７５４、７５６、７５８、７６０、７６２、７６４、７６６、７６８、７７０、７７２、７７４、７７６、７７８、７８０、７８２、７８４、７８６、７８８、７９０、７９２、７９４、７９６、７９８、８００、８０２、８０４、８０６、８０８、８１０、８１２、８１４、８１６、８１８、８２０、８２２、８２４、８２６、８２８、８３０、８３２、８３４、８３６、８３８、８４０、８４２、８４４、８４６、８４８、８５０、８５２、８５４、８５６、８５８、８６０、８６２、８６４、８６６、８６８、８７０、８７２、８７４、８７６、８７８、８８０、８８２、８８４、８８６、８８８、８９０、８９２、８９４、８９６、８９８、９００、９０２及び９０４からなる群から選択される重鎖可変領域配列を含み、
配列番号６８１、６８３、６８５、６８７、６８９、６９１、６９３、６９５、６９７、６９９、７０１、７０３、７０５、７０７、７０９、７１１、７１３、７１５、７１７、７１９、７２１、７２３、７２５、７２７、７２９、７３１、７３３、７３５、７３７、７３９、７４１、７４３、７４５、７４７、７４９、７５１、７５３、７５５、７５７、７５９、７６１、７６３、７６５、７６７、７６９、７７１、７７３、７７５、７７７、７７９、７８１、７８３、７８５、７８７、７８９、７９１、７９３、７９５、７９７、７９９、８０１、８０３、８０５、８０７、８０９、８１１、８１３、８１５、８１７、８１９、８２１、８２３、８２５、８２７、８２９、８３１、８３３、８３５、８３７、８３９、８４１、８４３、８４５、８４７、８４９、８５１、８５３、８５５、８５７、８５９、８６１、８６３、８６５、８６７、８６９、８７１、８７３、８７５、８７７、８７９、８８１、８８３、８８５、８８７、８８９、８９１、８９３、８９５、８９７、８９９、９０１、９０３及び９０５からなる群から選択される軽鎖可変領域配列を含む、
請求項１～７のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１３】
配列番号６８０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号６８１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１４】
配列番号６８２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号６８３のアミノ酸

配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項１５】

配列番号６８４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号６８５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項１６】

配列番号６８６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号６８７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項１７】

配列番号６８８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号６８９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項１８】

配列番号６９０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号６９１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項１９】

配列番号６９２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号６９３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項２０】

配列番号６９４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号６９５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項２１】

配列番号６９６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号６９７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項２２】

配列番号６９８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号６９９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項２３】

配列番号７００のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７０１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項２４】

配列番号７０２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７０３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項２５】

配列番号７０４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７０５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項２６】

配列番号７０６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７０７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項２７】
配列番号７０８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７０９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項２８】
配列番号７１０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７１１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項２９】
配列番号７１２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７１３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項３０】
配列番号７１４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７１５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項３１】
配列番号７１６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７１７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項３２】
配列番号７１８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７１９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項３３】
配列番号７２０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７２１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項３４】
配列番号７２２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７２３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項３５】
配列番号７２４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７２５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項３６】
配列番号７２６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７２７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項３７】
配列番号７２８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７２９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項３８】
配列番号７３０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７３１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項３９】
配列番号７３２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７３３のアミノ酸

配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項４０】

配列番号７３４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７３５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項４１】

配列番号７３６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７３７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項４２】

配列番号７３８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７３９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項４３】

配列番号７４０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７４１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項４４】

配列番号７４２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７４３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項４５】

配列番号７４４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７４５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項４６】

配列番号７４６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７４７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項４７】

配列番号７４８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７４９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項４８】

配列番号７５０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７５１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項４９】

配列番号７５２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７５３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項５０】

配列番号７５４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７５５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項５１】

配列番号７５６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７５７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項５２】
配列番号７５８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７５９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項５３】
配列番号７６０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７６１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項５４】
配列番号７６２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７６３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項５５】
配列番号７６４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７６５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項５６】
配列番号７６６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７６７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項５７】
配列番号７６８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７６９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項５８】
配列番号７７０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７７１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項５９】
配列番号７７２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７７３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項６０】
配列番号７７４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７７５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項６１】
配列番号７７６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７７７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項６２】
配列番号７７８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７７９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項６３】
配列番号７８０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７８１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項６４】
配列番号７８２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７８３のアミノ酸

配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項６５】

配列番号７８４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７８５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項６６】

配列番号７８６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７８７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項６７】

配列番号７８８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７８９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項６８】

配列番号７９０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７９１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項６９】

配列番号７９２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７９３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項７０】

配列番号７９４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７９５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項７１】

配列番号７９６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７９７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項７２】

配列番号７９８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７９９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項７３】

配列番号８００のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８０１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項７４】

配列番号８０２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８０３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項７５】

配列番号８０４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８０５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項７６】

配列番号８０６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８０７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項７７】
配列番号８０８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８０９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項７８】
配列番号８１０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８１１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項７９】
配列番号８１２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８１３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項８０】
配列番号８１４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８１５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項８１】
配列番号８１６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８１７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項８２】
配列番号８１８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８１９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項８３】
配列番号８２０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８２１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項８４】
配列番号８２２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８２３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項８５】
配列番号８２４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８２５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項８６】
配列番号８２６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８２７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項８７】
配列番号８２８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８２９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項８８】
配列番号８３０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８３１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項８９】
配列番号８３２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８３３のアミノ酸

配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項９０】

配列番号８３４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８３５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項９１】

配列番号８３６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８３７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項９２】

配列番号８３８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８３９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項９３】

配列番号８４０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８４１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項９４】

配列番号８４２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８４３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項９５】

配列番号８４４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８４５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項９６】

配列番号８４６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８４７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項９７】

配列番号８４８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８４９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項９８】

配列番号８５０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８５１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項９９】

配列番号８５２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８５３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項１００】

配列番号８５４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８５５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項１０１】

配列番号８５６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８５７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項１０２】
配列番号８５８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８５９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１０３】
配列番号８６０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８６１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１０４】
配列番号８６２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８６３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１０５】
配列番号８６４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８６５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１０６】
配列番号８６６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８６７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１０７】
配列番号８６８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８６９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１０８】
配列番号８７０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８７１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１０９】
配列番号８７２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８７３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１１０】
配列番号８７４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８７５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１１１】
配列番号８７６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８７７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１１２】
配列番号８７８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８７９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１１３】
配列番号８８０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８８１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１１４】
配列番号８８２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８８３のアミノ酸

配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１１５】
配列番号８８４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８８５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１１６】
配列番号８８６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８８７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１１７】
配列番号８８８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８８９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１１８】
配列番号８９０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８９１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１１９】
配列番号８９２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８９３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１２０】
配列番号８９４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８９５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１２１】
配列番号８９６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８９７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１２２】
配列番号８９８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８９９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１２３】
配列番号９００のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号９０１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１２４】
配列番号９０２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号９０３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１２５】
配列番号９０４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号９０５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１２６】
配列番号９０６のアミノ酸配列及び／又は配列番号９０７のアミノ酸配列を含む、請求項１～８、１０又は１２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１２７】

ｈＭＰＶ　Ａ及び／又はｈＭＰＶ　Ｂを中和する、請求項１～１２６のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１２８】
ｈＭＰＶ感染を阻害する、請求項１～１２７のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１２９】
前記抗体若しくはその抗原結合断片が、ｈＭＰＶを１０マイクログラム／ミリリットル（μｇ／ｍＬ）以下の中和効力（ＩＣ５０）で中和する、及び／又は
前記抗体若しくはその抗原結合断片が、ｈＭＰＶを表３Ａに記載の中和効力（ＩＣ５０）で中和する、
請求項１～１２８のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１３０】
前記抗体又はその抗原結合断片が、表面プラズモン共鳴（例えば、ＢＩＡＣＯＲＥ（商標））又は同様の技術（例えば、ＫｉｎＥｘａ（商標）又はＯＣＴＥＴ（商標））によって決定される場合、約１×１０－９Ｍ～約１×１０－１２ＭのＫＤ値でｈＭＰＶ　Ｆタンパク質又はｈＭＰＶプレフュージョンＦタンパク質に結合する、請求項１～１２９のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１３１】
前記抗体又はその抗原結合断片がインビトロでｈＭＰＶを中和する、請求項１～１３０のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１３２】
前記抗体又はその抗原結合断片がインビボでｈＭＰＶを中和する、請求項１～１３１のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１３３】
前記抗体又はその抗原結合断片が交差反応する、及び／又はＲＳＶを中和する、請求項１～１３２のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１３４】
前記抗体が、キメラ、ヒト又はヒト化抗体である、請求項１～１３３のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１３５】
請求項１～１３３のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片と同じｈＭＰＶ上のエピトープに結合する、抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１３６】
配列番号１、配列番号９１０、配列番号９１１、配列番号９１２及び／又は配列番号９１３のｈＭＰＶのエピトープに結合する、請求項１～１３５のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１３７】
ｈＭＰＶ（配列番号１）の１つ又は複数の部位?、Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＩＩ’、ＩＶ、ＩＶ’、Ｖ、α、βに結合する、請求項１～１３６のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１３８】
請求項１～１３７のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片と、第２の結合領域と、を含む二重特異性分子。
【請求項１３９】
前記第２の結合領域がｈＭＰＶに結合する、請求項１３８に記載の二重特異性分子。
【請求項１４０】
前記第２の結合領域が、ウイルス状態又はウイルス疾患に関連する抗原又はリガンドに結合する、請求項１３８に記載の二重特異性分子。
【請求項１４１】
請求項１～１３７のいずれか一項に記載の抗体若しくはその抗原結合断片又は請求項１

３８～１４０のいずれか一項に記載の二重特異性分子をコードするヌクレオチド配列を含む核酸。
【請求項１４２】
請求項１４１に記載の核酸を含む発現ベクター。
【請求項１４３】
請求項１４２に記載の発現ベクターで形質転換された細胞。
【請求項１４４】
ウイルスを予防、治療又は検出するための医薬組成物であって、
請求項１～１３７のいずれか一項に記載の抗体若しくは抗原結合断片、又は請求項１３８～１４０のいずれか一項に記載の二重特異性分子；及び
薬学的に許容され得る担体
を含む、ウイルスを予防、治療又は検出するための医薬組成物。
【請求項１４５】
１又は複数の更なる治療剤を更に含む、請求項１４４に記載の医薬組成物。
【請求項１４６】
前記１又は複数の更なる治療剤が、免疫調節剤、ホルモン、細胞毒性剤、酵素、放射性核種、少なくとも１つの免疫調節剤にコンジュゲートされた第２の抗体、酵素、放射性標識、ホルモン、アンチセンスオリゴヌクレオチド、細胞毒性剤、及びそれらの組合せからなる群から選択される、請求項１４５に記載の医薬組成物。
【請求項１４７】
ｈＭＰＶを予防、治療又は検出するためのキットであって、
請求項１～１３７のいずれか一項に記載の抗体若しくはその抗原結合断片、請求項１３８～１４０のいずれか一項に記載の二重特異性分子、又は請求項１４４～１４６のいずれか一項に記載の医薬組成物；及び使用説明書
を含む、ｈＭＰＶを予防、治療又は検出するためのキット。
【請求項１４８】
抗体又はその抗原結合断片の製造方法であって、
請求項１～１３７のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片のいずれか１つのアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む宿主細胞を、前記ポリヌクレオチドの発現に好都合な条件下で培養することと、任意選択的に、前記抗体又はその抗原結合断片を前記宿主細胞及び／又は培養培地から回収することと、を含む、抗体又はその抗原結合断片の製造方法。
【請求項１４９】
請求項１～１３７のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片を試料に投与することと、前記抗体又はその抗原結合断片の存在を検出することと、を含む、ｈＭＰＶを選択的に検出する方法。
【請求項１５０】
前記試料が体液を含む、請求項１４９に記載の方法。
【請求項１５１】
前記試料が対象由来の血清を含む、請求項１４９に記載の方法。
【請求項１５２】
ウイルス性疾患を有する対象を治療するための方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の請求項１～１３７のいずれか一項に記載の抗体若しくはその抗原結合断片、請求項１３８～１４０のいずれか一項に記載の二重特異性分子又は請求項１４４～１４６のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与することを含む、ウイルス性疾患を有する対象を治療するための方法。
【請求項１５３】
前記ｈＭＰＶに関連するウイルス性疾患が、ＭＰＶ感染（例えば、ｈＭＰＶ感染）、ＭＰＶ感染に関連する臨床症状、細気管支炎を導く急性気道感染につながる下気道感染（ＬＴＲＩ）、及び肺炎からなる群から選択される、請求項１５２に記載の方法。

【請求項１５４】
１又は複数の更なる療法を投与することを更に含む、請求項１５２又は１５３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５５】
ｈＭＰＶに結合させ、
ｈＭＰＶを中和し、及び／又は
ｈＭＰＶに関連する障害若しくは状態を、それを必要とする対象において治療するための、
医薬品の調製における使用のための、請求項１～１３７のいずれか一項に記載の抗体若しくはその抗原結合断片、請求項１３８～１４０のいずれか一項に記載の二重特異性分子、又は請求項１４４～１４６のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１５６】
配列番号１の残基４９１～５３９を含まず、配列番号９１１の残基１～４９０を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチド、又はそのバリアント。
【請求項１５７】
前記バリアントが、配列番号９１１の残基１～４９０と９５～９９％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項１５６に記載の単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチド。
【請求項１５８】
配列番号９１１又はそのバリアントを含み、前記単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドの前記バリアントアミノ酸配列が残基４９１～５１２において変化しない、請求項１５７に記載の単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチド。
【請求項１５９】
配列番号９１１からなる、請求項１５８に記載の単離されたｈＭＰＶ Ｆポリペプチド。
【請求項１６０】
配列番号９１１の残基１～４９０、又はそのバリアントと、三量化ドメインとを含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドであって、
前記単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドは、配列番号１の残基４９１～５３９を含まない、
配列番号９１１の残基１～４９０、又はそのバリアントと、三量化ドメインとを含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチド。
【請求項１６１】
前記三量体化ドメインが、ＧＣＮ４ドメイン、Ｔ４フォルドンドメイン、ヒトＸＶ型コラーゲンドメイン又はヒトＸＶＩＩＩ型コラーゲンドメインである、請求項１６０に記載の単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチド。
【請求項１６２】
前記ＧＣＮ４ドメインが配列番号１０２２のアミノ酸配列を有し、前記Ｔ４フォルドンドメインが配列番号１０１２のアミノ酸配列を有し、前記ヒトＸＶ型コラーゲンドメインが配列番号１０２３のアミノ酸配列を有し、前記ヒトＸＶＩＩＩ型コラーゲンドメインが配列番号１０２４のアミノ酸配列を有する、請求項１６１に記載の単離されたｈＭＰＶ Ｆポリペプチド。
【請求項１６３】
残基９９～１０２におけるプロテアーゼ切断配列が、フーリン切断配列で置き換えられる、請求項１６０～１６２のいずれか一項に記載の単離されたｈＭＰＶ Ｆポリペプチド。
【請求項１６４】
前記フーリン切断配列が配列番号１０２５又は１０２６である、請求項１６３に記載の単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチド。
【請求項１６５】
前記フーリン切断配列が、配列番号１０２７、１０２８、１０２９、１０３０、１０３１、１０３２、１０３３、１０３４、１０３５、１０３６、１０３７、１０３８、１０３９、１０４０、１０４１、１０４２、１０４３、１０４４、１０４５、１０４６、１０４

７、１０４８、１０４９、１０５０、１０５１、１０５２、１０５３、１０５４、１０５５、１０５６、１０５７、１０５８、１０５９、１０６０、１０６１、１０６２、１０６３、１０６４、１０６５又は１０６６である、請求項１６４に記載の単離されたｈＭＰＶ Ｆポリペプチド。

【請求項１６６】

前記フーリン切断配列が配列番号１０３３である、請求項１６５に記載の単離されたｈＭＰＶ Ｆポリペプチド。

【請求項１６７】

残基１８５に変異を有する、請求項１６０～１６３のいずれか一項に記載の単離されたｈＭＰＶ Ｆポリペプチド。

【請求項１６８】

前記変異がＡ１８５Ｐである、請求項１６７に記載の単離されたｈＭＰＶ Ｆポリペプチド。

【請求項１６９】

配列番号９１０の残基１～５２１、配列番号９１２の残基１～５１８、又は配列番号９１３の残基１～５２１、又はそれらのバリアントを含む単離されたｈＭＰＶ Ｆポリペプチドであって、

前記配列番号９１０の残基１～５２１を含む単離されたｈＭＰＶ Ｆポリペプチドのバリアントは、残基４８６～５１７において変化せず、

前記配列番号９１２の残基１～５１８を含む単離されたｈＭＰＶ Ｆポリペプチドのバリアントは、残基１０２～１０５及び４９０～５１６において変化せず、

前記配列番号９１３の残基１～５２１を含む単離されたｈＭＰＶ Ｆポリペプチドのバリアントは、残基９９～１０２、１８５及び４８５～５２１において変化しない、

配列番号９１０の残基１～５２１、配列番号９１２の残基１～５１８、又は配列番号９１３の残基１～５２１、又はそれらのバリアントを含む単離されたｈＭＰＶ Ｆポリペプチド。

【請求項１７０】

前記バリアントが、配列番号９１０の残基１～５２１に対して９５～９９％の同一性、配列番号９１２の残基１～５１８に対して９５～９９％の同一性、又は配列番号９１３の残基１～５２１に対して９５～９９％の同一性を有するアミノ酸配列を含み、

前記配列番号９１０の残基１～５２１を含むバリアントは、残基４８６～５１７において変化せず、

前記配列番号９１２の残基１～５１８を含むバリアントは、残基１０２～１０５及び４９０～５１６において変化せず、

前記配列番号９１３の残基１～５２１を含むバリアントは、残基９９～１０２、１８５及び４８５～５２１において変化しない、

請求項１６１又は１６２に記載の単離されたｈＭＰＶ Ｆポリペプチド。

【請求項１７１】

配列番号９１０の残基１～５２１、配列番号９１２の残基１～５１８、又は配列番号９１３の残基１～５２１からなる、請求項１７０に記載の単離されたｈＭＰＶ Ｆポリペプチド。

【請求項１７２】

切断配列及び少なくとも１つのアフィニティタグ配列を含む、請求項１５６～１５７及び１６９～１７０のいずれか一項に記載の単離されたｈＭＰＶ Ｆポリペプチド。

【請求項１７３】

前記切断配列がトロンビン切断配列である、請求項１７２に記載の単離されたｈＭＰＶ Ｆポリペプチド。

【請求項１７４】

前記アフィニティタグ配列が、６ｘＨｉｓ配列（配列番号１０１４）又はｓｔｒｅｐタグＩＩ配列である、請求項１７２又は１７３に記載の単離されたｈＭＰＶ Ｆポリペプチ

ド。
【請求項１７５】
配列番号９１０、配列番号９１２又は配列番号９１３のアミノ酸配列を含む、請求項１６３に記載の単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチド。
【請求項１７６】
配列番号９１０、配列番号９１２又は配列番号９１３のアミノ酸配列からなる、請求項１７５に記載の単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチド。
【請求項１７７】
請求項１５６～１７６のいずれか一項に記載の単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドをコードする単離された核酸。
【請求項１７８】
前記単離された核酸がコドン最適化されている、請求項１７７に記載の単離された核酸。
【請求項１７９】
配列番号１００６のヌクレオチド配列又はそのバリアントを含む単離された核酸であって、前記バリアントが配列番号９１１のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含み、前記単離された核酸が配列番号１００３の残基１４５３～１６００を含まない、配列番号１００６のヌクレオチド配列又はそのバリアントを含む単離された核酸。
【請求項１８０】
前記バリアントが配列番号１００７を含む、請求項１７９に記載の単離された核酸。
【請求項１８１】
配列番号１００４若しくはそのバリアント、配列番号１００８若しくはそのバリアント、又は配列番号１０１０若しくはそのバリアントのヌクレオチド配列を含む単離された核酸であって、
前記配列番号１００４を含む単離された核酸のバリアントは、配列番号９１０のアミノ酸配列をコードし、
前記配列番号１００８を含む単離された核酸のバリアントは、配列番号９１２のアミノ酸配列をコードし、
前記配列番号１０１０を含む単離された核酸のバリアントは、配列番号９１３のアミノ酸配列をコードする、
配列番号１００４若しくはそのバリアント、配列番号１００８若しくはそのバリアント、又は配列番号１０１０若しくはそのバリアントのヌクレオチド配列を含む単離された核酸。
【請求項１８２】
前記配列番号１００４を含む単離された核酸のバリアントが、配列番号１００５を含み、
前記配列番号１００８を含む単離された核酸のバリアントが、配列番号１００９を含み、
前記配列番号１０１０を含む単離された核酸のバリアントが、配列番号１０１１を含む、
請求項１８１に記載の単離された核酸。
【請求項１８３】
前記バリアントが、配列番号１００４、配列番号１００８又は配列番号１０１０の核酸配列に対して９５～９９％の同一性を有する核酸配列を含む、請求項１８２に記載の単離された核酸。
【請求項１８４】
単離された抗原性ポリペプチド、配列番号９１１の残基１～４９０からなる単離された抗原性ペプチド、又はそのバリアント、及び薬学的に許容される担体を含む免疫原性組成物。
【請求項１８５】

前記バリアントが、配列番号９１１の残基１～４９０に対して９５～９９％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項１８４に記載の免疫原性組成物。

【請求項１８６】

単離された抗原性ポリペプチドを含む免疫原性組成物であって、前記単離された抗原性ペプチドが、配列番号９１０の残基１～５２１、配列番号９１２の残基１～５１８、若しくは配列番号９１３の残基１～５２１、又はそれらのバリアントを含み、

前記配列番号９１０の残基１～５２１を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントは、残基４８６～５１７において変化せず、

前記配列番号９１２の残基１～５１８を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントは、残基１０２～１０５及び４９０～５１６において変化せず、

前記配列番号９１３の残基１～５２１を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントは、残基９９～１０２、１８５及び４８５～５２１において変化しない、

単離された抗原性ポリペプチドを含む免疫原性組成物。

【請求項１８７】

前記単離された抗原性ポリペプチドが、配列番号９１０の残基１～５２１、配列番号９１２の残基１～５１８、若しくは配列番号９１３の残基１～５２１、又はそれらのバリアントからなり、

前記配列番号９１０の残基１～５２１を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントが、残基４８６～５１７において変化せず、

前記配列番号９１２の残基１～５１８を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントが、残基１０２～１０５及び４９０～５１６において変化せず、

前記配列番号９１３の残基１～５２１を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントが、残基９９～１０２、１８５及び４８５～５２１において変化しない、

請求項１８６に記載の免疫原性組成物。

【請求項１８８】

前記バリアントが、配列番号９１０の残基１～５２１、配列番号９１２の残基１～５１８、又は配列番号９１３の残基１～５２１に対して９５～９９％の同一性を有するアミノ酸配列を含み、

前記配列番号９１０の残基１～５２１を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントが、残基４８６～５１７において変化せず、

前記配列番号９１２の残基１～５１８を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントが、残基１０２～１０５及び４９０～５１６において変化せず、

前記配列番号９１３の残基１～５２１を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントが、残基９９～１０２、１８５及び４８５～５２１において変化しない、

請求項１８６又は１８７に記載の免疫原性組成物。

【請求項１８９】

前記免疫原性組成物が多価である、請求項１８４～１８８のいずれか一項に記載の免疫原性組成物。

【請求項１９０】

アジュバントを更に含む、請求項１８４～１８９のいずれか一項に記載の免疫原性組成物。

【請求項１９１】

アジュバントを含まない、請求項１８４～１８９のいずれか一項に記載の免疫原性組成物。

【請求項１９２】

対象において免疫応答を誘導する方法であって、前記対象に抗原特異的免疫応答を生成するのに有効な量の請求項１８４～１９１のいずれか一項に記載の免疫原性組成物を前記対象に投与することを含む、対象において免疫応答を誘導する方法。

【請求項１９３】

前記抗原特異的免疫応答がＴ細胞応答又はＢ細胞応答を含む、請求項１９２に記載の方

法。
【請求項１９４】
前記対象に単回用量の前記免疫原性組成物が投与される、請求項１９２又は１９３に記載の方法。
【請求項１９５】
前記対象にブースター用量の前記免疫原性組成物が投与される、請求項１９２又は１９３に記載の方法。
【請求項１９６】
前記免疫原性組成物が皮内注射又は筋肉内注射によって前記対象に投与される、請求項１９２～１９５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１９７】
前記対象がｈＭＰＶに曝露されているか、前記対象がｈＭＰＶに感染しているか、又は前記対象がｈＭＰＶからの感染のリスクがある、請求項１９２～１９６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１９８】
対象において抗原特異的免疫応答を誘導する際に使用するための、請求項１８４～１９１のいずれか一項に記載の免疫原性組成物。
【請求項１９９】
対象におけるｈＭＰＶ感染の予防又は治療に使用するための、請求項１８４～１９１のいずれか一項に記載の免疫原性組成物。
【請求項２００】
対象において抗原特異的免疫応答を誘導する際に使用するための、請求項１５６～１７６のいずれか一項に記載の単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチド。
【請求項２０１】
対象におけるヒトメタニューモウイルス（ｈＭＰＶ）感染の予防又は治療に使用するための、請求項１５６～１７６のいずれか一項に記載の単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチド。
【請求項２０２】
対象において抗原特異的免疫応答を誘導するための医薬品の製造における、請求項１５６～１７６のいずれか一項に記載の単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチド又は請求項１７７～１８３のいずれか一項に記載の単離された核酸の使用。
【請求項２０３】
対象におけるヒトメタニューモウイルス（ｈＭＰＶ）感染を予防又は治療するための医薬品の製造における、請求項１５６～１７６のいずれか一項に記載の単離されたｈＭＰＶ Ｆポリペプチド又は請求項１７７～１８３のいずれか一項に記載の単離された核酸の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、ヒトメタニューモウイルスに特異的に結合及び／又は中和する抗体又はその抗原結合断片に関する。本発明の別の態様は、抗体又はその抗原結合断片を含む組成物及びキットに関する。本発明の別の態様は、抗体又はその抗原結合断片を投与することによって、疾患、例えば呼吸器感染症を治療する方法に関する。本発明の別の態様は、抗原性ヒトメタニューモウイルスＦタンパク質に関する。本発明の別の態様は、抗原性ヒトメタニューモウイルスＦタンパク質を投与することによって、疾患、例えば呼吸器感染症を予防又は治療する方法に関する。
【０００２】
電子的に提出された配列表の参照
【０００３】
本出願は、ＡＳＣＩＩ形式で電子的に提出された配列表を含み、その全体が参照により

本明細書に組み込まれる。２０２２年１月２７日に作成された当該ＡＳＣＩＩコピーの名称は２５１７０－ＷＯ－ＰＣＴ＿ＳＬ．ｔｘｔであり、サイズは４９５，４７４バイトである。

【背景技術】

【０００４】

ヒトメタニューモウイルス（ｈＭＰＶ）はニューモウイルス科に属し、呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）と密接に関連している。それは、小児、高齢者及び免疫無防備状態の成人において急性下気道感染症を引き起こす主要な病原体である。ＨＭＰＶは、２つの主要な表面糖タンパク質、融合（Ｆ）タンパク質及び糖タンパク質（Ｇ）タンパク質をコードする。タンパク質分解切断プロセス後に成熟する表面Ｆ糖タンパク質は、構造再編成によってウイルス融合を媒介し、ｈＭＰＶに対する中和抗体の主な標的である。自然感染によって誘導されるｈＭＰＶ－Ｆ抗体応答の特異性及び機能性の現在の理解は、依然としてはっきりとしていない。ｈＭＰＶに関連する疾患を治療するための治療的処置が必要である。

【発明の概要】

【０００５】

本開示は、メタニューモウイルス（ＭＰＶ）に結合し、及び／又はそれを中和することができる抗体及びその抗原結合断片、並びに抗体又はその抗原結合断片を使用してＭＰＶに結合し、及び／又はそれを中和する方法、医薬組成物、使用及びキットを提供する。様々な実施形態では、ＭＰＶは哺乳動物である。例えば、哺乳動物ＭＰＶはヒトＭＰＶ（ｈＭＰＶ）を含む。様々な実施形態において、ｈＭＰＶは表面糖タンパク質を含む。例えば、糖タンパク質は、Ｆ糖タンパク質及び／又はＧ糖タンパク質を含む。

【０００６】

本開示は、表１～３に記載の少なくとも１つのＣＤＲ、３つのＣＤＲ又は６つのＣＤＲを含むｈＭＰＶに特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を提供する。本開示は、表１～３に記載される少なくとも１つの可変領域／ドメインを含むｈＭＰＶに特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を提供する。例えば、ｈＭＰＶに特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片は、重鎖可変領域、軽鎖可変領域、又は重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。

【０００７】

本発明の一態様は、ｈＭＰＶに特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を提供する。

【０００８】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、３つの重鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）、すなわちＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３を含む可変領域を含む。様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２～３４０のアミノ酸配列を含むいずれか１つのＣＤＲを含む可変領域を含む。様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号３４１～６４９からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つの軽鎖ＣＤＲ　ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む可変領域を含む。

【０００９】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２、５、８、１１、１４、１７、２０、２３、２６、２９、３２、３５、３８、４１、４４、４７、５０、５３、５６、５９、６２、６５、６８、７１、７４、７７、８０、８３、８６、８９、９２、９５、９８、１０１、１０４、１０７、１１０、１１３、１１６、１１９、１２２、１２５、１２８、１３１、１３４、１３７、１４０、１４３、１４６、１４９、１５２、１５５、１５８、１６１、１６４、１６７、１７０、１７３、１７６、１７９、１８２、１８５、１８８、１９１、１９４、１９７、２００、２０３、２０６、２０９、２１２、２１５、２１８、２２１、２２４、２２７、２３０、２３３、２３６、２３９、２４２、２４５、２４８、２５１、２５４、２５７、２６０、２６３、２６６、２６９、２７２、２７５、２７８、２８１、２８４、２８７、２９０、２９３、２９６、２９９、３０２、３０５

、３０８、３１１、３１４、３１７、３２０、３２３、３２６、３２９、３３２、３３５及び３３８からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１を含む。様々な実施形態では、ＣＤＲ１は重鎖可変領域ＣＤＲ１である。

【００１０】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号３、６、９、１２、１５、１８、２１、２４、２７、３０、３３、３６、３９、４２、４５、４８、５１、５４、５７、６０、６３、６６、６９、７２、７５、７８、８１、８４、８７、９０、９３、９６、９９、１０２、１０５、１０８、１１１、１１４、１１７、１２０、１２３、１２６、１２９、１３２、１３５、１３８、１４１、１４４、１４７、１５０、１５３、１５６、１５９、１６２、１６５、１６８、１７１、１７４、１７７、１８０、１８３、１８６、１８９、１９２、１９５、１９８、２０１、２０４、２０７、２１０、２１３、２１６、２１９、２２２、２２５、２２８、２３１、２３４、２３７、２４０、２４３、２４６、２４９、２５２、２５５、２５８、２６１、２６４、２６７、２７０、２７３、２７６、２７９、２８２、２８５、２８８、２９１、２９４、２９７、３００、３０３、３０６、３０９、３１２、３１５、３１８、３２１、３２４、３２７、３３０、３３３、３３６及び３３９からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２を含む。様々な実施形態では、ＣＤＲ２は、重鎖可変領域ＣＤＲ２である。

【００１１】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号４、７、１０、１３、１６、１９、２２、２５、２８、３１、３４、３７、４０、４３、４６、４９、５２、５５、５８、６１、６４、６７、７０、７３、７６、７９、８２、８５、８８、９１、９４、９７、１００、１０３、１０６、１０９、１１２、１１５、１１８、１２１、１２４、１２７、１３０、１３３、１３６、１３９、１４２、１４５、１４８、１５１、１５４、１５７、１６０、１６３、１６６、１６９、１７２、１７５、１７８、１８１、１８４、１８７、１９０、１９３、１９６、１９９、２０２、２０５、２０８、２１１、２１４、２１７、２２０、２２３、２２６、２２９、２３２、２３５、２３８、２４１、２４４、２４７、２５０、２５３、２５６、２５９、２６２、２６５、２６８、２７１、２７４、２７７、２８０、２８３、２８６、２８９、２９２、２９５、２９８、３０１、３０４、３０７、３１０、３１３、３１６、３１９、３２２、３２５、３２８、３３１、３３４、３３７及び３４０からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む。様々な実施形態では、ＣＤＲ３は重鎖可変領域ＣＤＲ３である。

【００１２】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、少なくとも１つの重鎖可変領域及び／又は少なくとも１つの軽鎖可変領域を含む。

【００１３】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、以下からなる群から選択される３つのＣＤＲを含む重鎖可変領域を含む。

【００１４】

（ａ）それぞれ配列番号２、３、及び４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【００１５】

（ｂ）それぞれ配列番号５、６、及び７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【００１６】

（ｃ）それぞれ配列番号８、９、及び１０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【００１７】

（ｄ）それぞれ配列番号１１、１２、及び１３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【００１８】

（ｅ）それぞれ配列番号１４、１５、及び１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【００１９】

（ｆ）それぞれ配列番号１７、１８、及び１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【００２０】

（ｇ）それぞれ配列番号２０、２１、及び２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【００２１】

（ｈ）それぞれ配列番号２３、２４、及び２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【００２２】

（ｉ）それぞれ配列番号２６、２７、及び２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【００２３】

（ｊ）それぞれ配列番号２９、３０、及び３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【００２４】

（ｋ）それぞれ配列番号３２、３３、及び３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【００２５】

（ｌ）それぞれ配列番号３５、３６、及び３７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【００２６】

（ｍ）それぞれ配列番号３８、３９、及び４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【００２７】

（ｎ）それぞれ配列番号４１、４２、及び４３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【００２８】

（ｏ）それぞれ配列番号４４、４５、及び４６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【００２９】

（ｐ）それぞれ配列番号４７、４８、及び４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【００３０】

（ｑ）それぞれ配列番号５０、５１、及び５２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【００３１】

（ｒ）それぞれ配列番号５３、５４、及び５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【００３２】

（ｓ）それぞれ配列番号５６、５７、及び５８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【００３３】

（ｔ）それぞれ配列番号５９、６０、及び６１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【００３４】

（ｕ）それぞれ配列番号６２、６３、及び６４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【００３５】
（ｖ）それぞれ配列番号６５、６６、及び６７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００３６】
（ｗ）それぞれ配列番号６８、６９、及び７０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００３７】
（ｘ）それぞれ配列番号７１、７２、及び７３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００３８】
（ｙ）それぞれ配列番号７４、７５、及び７６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００３９】
（ｚ）それぞれ配列番号７７、７８、及び７９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００４０】
（ａａ）それぞれ配列番号８０、８１、及び８２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００４１】
（ｂｂ）それぞれ配列番号８３、８４、及び８５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００４２】
（ｃｃ）それぞれ配列番号８６、８７、及び８８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００４３】
（ｄｄ）それぞれ配列番号８９、９０、及び９１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００４４】
（ｅｅ）それぞれ配列番号９２、９３、及び９４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００４５】
（ｆｆ）それぞれ配列番号９５、９６、及び９７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００４６】
（ｇｇ）それぞれ配列番号９８、９９、及び１００のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００４７】
（ｈｈ）それぞれ配列番号１０１、１０２及び１０３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００４８】
（ｉｉ）それぞれ配列番号１０４、１０５及び１０６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００４９】
（ｊｊ）それぞれ配列番号１０７、１０８及び１０９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００５０】
（ｋｋ）それぞれ配列番号１１０、１１１及び１１２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００５１】
（ｌｌ）それぞれ配列番号１１３、１１４及び１１５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、

ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００５２】
（ｍｍ）それぞれ配列番号１１６、１１７及び１１８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００５３】
（ｎｎ）それぞれ配列番号１１９、１２０及び１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００５４】
（ｏｏ）それぞれ配列番号１２２、１２３及び１２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００５５】
（ｐｐ）それぞれ配列番号１２５、１２６及び１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００５６】
（ｑｑ）それぞれ配列番号１２８、１２９及び１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００５７】
（ｒｒ）それぞれ配列番号１３１、１３２及び１３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００５８】
（ｓｓ）それぞれ配列番号１３４、１３５及び１３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００５９】
（ｔｔ）それぞれ配列番号１３７、１３８及び１３９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００６０】
（ｕｕ）それぞれ配列番号１４０、１４１及び１４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００６１】
（ｖｖ）それぞれ配列番号１４３、１４４及び１４５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００６２】
（ｗｗ）それぞれ配列番号１４６、１４７及び１４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００６３】
（ｘｘ）それぞれ配列番号１４９、１５０及び１５１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００６４】
（ｙｙ）それぞれ配列番号１５２、１５３及び１５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００６５】
（ｚｚ）それぞれ配列番号１５５、１５６及び１５７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００６６】
（ａａａ）それぞれ配列番号１５８、１５９及び１６０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００６７】
（ｂｂｂ）それぞれ配列番号１６１、１６２及び１６３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００６８】

（ｃｃｃ）それぞれ配列番号１６４、１６５及び１６６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【００６９】

（ｄｄｄ）それぞれ配列番号１６７、１６８及び１６９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【００７０】

（ｅｅｅ）それぞれ配列番号１７０、１７１及び１７２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【００７１】

（ｆｆｆ）それぞれ配列番号１７３、１７４及び１７５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【００７２】

（ｇｇｇ）それぞれ配列番号１７６、１７７及び１７８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【００７３】

（ｈｈｈ）それぞれ配列番号１７９、１８０及び１８１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【００７４】

（ｉｉｉ）それぞれ配列番号１８２、１８３及び１８４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【００７５】

（ｊｊｊ）それぞれ配列番号１８５、１８６及び１８７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【００７６】

（ｋｋｋ）それぞれ配列番号１８８、１８９及び１９０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【００７７】

（ｌｌｌ）それぞれ配列番号１９１、１９２及び１９３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【００７８】

（ｍｍｍ）それぞれ配列番号１９４、１９５及び１９６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【００７９】

（ｎｎｎ）それぞれ配列番号１９７、１９８及び１９９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【００８０】

（ｏｏｏ）それぞれ配列番号２００、２０１及び２０２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【００８１】

（ｐｐｐ）それぞれ配列番号２０３、２０４及び２０５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【００８２】

（ｑｑｑ）それぞれ配列番号２０６、２０７及び２０８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【００８３】

（ｒｒｒ）それぞれ配列番号２０９、２１０及び２１１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【００８４】

（ｓｓｓ）それぞれ配列番号２１２、２１３及び２１４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【００８５】
（ｔｔｔ）それぞれ配列番号２１５、２１６及び２１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００８６】
（ｕｕｕ）それぞれ配列番号２１８、２１９及び２２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００８７】
（ｖｖｖ）それぞれ配列番号２２１、２２２及び２２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００８８】
（ｗｗｗ）それぞれ配列番号２２４、２２５及び２２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００８９】
（ｘｘｘ）それぞれ配列番号２２７、２２８及び２２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００９０】
（ｙｙｙ）それぞれ配列番号２３０、２３１及び２３２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００９１】
（ｚｚｚ）それぞれ配列番号２３３、２３４及び２３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００９２】
（ａａａａ）それぞれ配列番号２３６、２３７及び２３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００９３】
（ｂｂｂｂ）それぞれ配列番号２３９、２４０及び２４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００９４】
（ｃｃｃｃ）それぞれ配列番号２４２、２４３及び２４４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００９５】
（ｄｄｄｄ）それぞれ配列番号２４５、２４６及び２４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００９６】
（ｅｅｅｅ）それぞれ配列番号２４８、２４９及び２５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００９７】
（ｆｆｆｆ）それぞれ配列番号２５１、２５２及び２５３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００９８】
（ｇｇｇｇ）それぞれ配列番号２５４、２５５及び２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【００９９】
（ｈｈｈｈ）それぞれ配列番号２５７、２５８及び２５９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１００】
（ｉｉｉｉ）それぞれ配列番号２６０、２６１及び２６２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１０１】
（ｊｊｊｊ）それぞれ配列番号２６３、２６４及び２６５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ

１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１０２】
（ｋｋｋｋ）それぞれ配列番号２６６、２６７及び２６８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１０３】
（ｌｌｌｌ）それぞれ配列番号２６９、２７０及び２７１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１０４】
（ｍｍｍｍ）それぞれ配列番号２７２、２７３及び２７４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１０５】
（ｎｎｎｎ）それぞれ配列番号２７５、２７６及び２７７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１０６】
（ｏｏｏｏ）それぞれ配列番号２７８、２７９及び２８０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１０７】
（ｐｐｐｐ）それぞれ配列番号２８１、２８２及び２８３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１０８】
（ｑｑｑｑ）それぞれ配列番号２８４、２８５及び２８６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１０９】
（ｒｒｒｒ）それぞれ配列番号２８７、２８８及び２８９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１１０】
（ｓｓｓｓ）それぞれ配列番号２９０、２９１及び２９２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１１１】
（ｔｔｔｔ）それぞれ配列番号２９３、２９４及び２９５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１１２】
（ｕｕｕｕ）それぞれ配列番号２９６、２９７及び２９８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１１３】
（ｖｖｖｖ）それぞれ配列番号２９９、３００及び３０１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１１４】
（ｗｗｗｗ）それぞれ配列番号３０２、３０３及び３０４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１１５】
（ｘｘｘｘ）それぞれ配列番号３０５、３０６及び３０７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１１６】
（ｙｙｙｙ）それぞれ配列番号３０８、３０９及び３１０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１１７】
（ｚｚｚｚ）それぞれ配列番号３１１、３１２及び３１３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１１８】

（ａａａａａ）それぞれ配列番号３１４、３１５及び３１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０１１９】

（ｂｂｂｂｂ）それぞれ配列番号３１７、３１８及び３１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０１２０】

（ｃｃｃｃｃ）それぞれ配列番号３２０、３２１及び３２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０１２１】

（ｄｄｄｄｄ）それぞれ配列番号３２３、３２４及び３２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０１２２】

（ｅｅｅｅｅ）それぞれ配列番号３２６、３２７及び３２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０１２３】

（ｆｆｆｆｆ）それぞれ配列番号３２９、３３０及び３３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０１２４】

（ｇｇｇｇｇ）それぞれ配列番号３３２、３３３及び３３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０１２５】

（ｈｈｈｈｈ）それぞれ配列番号３３５、３３６及び３３７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；及び；

【０１２６】

（ｉｉｉｉｉ）それぞれ配列番号３３８、３３９及び３４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域。

【０１２７】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号３４１、３４４、３４７、３５０、３５３、３５６、３５９、３６２、３６５、３６８、３７１、３７４、３７７、３８０、３８３、３８６．３８９、３９２、３９５、３９８、４０１、４０４、４０７、４１０、４１３、４１６、４１９、４２２、４２５、４２８、４３１、４３４、４３７、４４０、４４３、４４６、４４９、４５２、４５５、４５８、４６１、４６４、４６７、４７０、４７３、４７６、４７９、４８２、４８５、４８８、４９１、４９４、４９７、５００、５０３、５０６、５０９、５１２、５１５、５１８、５２１、５２４、５２７、５３０、５３３、５３６、５３９、５４２、５４５、５４８、５５１、５５４、５５７、５６０、５６３、５６６、５６９、５７２、５７５、５７８、５８１、５８４、５８７、５９０、５９３、５９６、５９９、６０２、６０５、６０８、６１１、６１４、６１７、６２０、６２３、６２６、６２９、６３２、６３５、６３８、６４１、６４４、６４７、６５０、６５３、６５６、６５９、６６２、６６５、６６８、６７１、６７４、及び６７７からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１を含む。様々な実施形態では、ＣＤＲ１は軽鎖可変領域ＣＤＲ１である。

【０１２８】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号３４２、３４５、３４８、３５１、３５４、３５７、３６０、３６３、３６６、３６９、３７２、３７５、３７８、３８１、３８４、３８７、３９０、３９３、３９６、３９９、４０２、４０５、４０８、４１１、４１４、４１７、４２０、４２３、４２６、４２９、４３２、４３５、４３８、４４１、４４４、４４７、４５０、４５３、４５６、４５９、４６２、４６５、４６８、４７１、４７４、４７７、４８０、４８３、４８６、４８９、４９２、４９５、４９８、５０１、５０４、５０７、５１０、５１３、５１６、５１９、５２２、５２５、５２８、５３１、５３４、５３７、５４０、５４３、５４６、５４９、５５２、５５５、５５８

、５６１、５６４、５６７、５７０、５７３、５７６、５７９、５８２、５８５、５８８、５９１、５９４、５９７、６００、６０３、６０６、６０９、６１２、６１５、６１８、６２１、６２４、６２７、６３０、６３３、６３６、６３９、６４２、６４５、６４８、６５１、６５４、６５７、６６０、６６３、６６６、６６９、６７２、６７５、及び６７８からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２を含む。様々な実施形態では、ＣＤＲ２は軽鎖可変領域ＣＤＲ２である。

【０１２９】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号３４３、３４６、３４９、３５２、３５５、３５８、３６１、３６４、３６７、３７０、３７３、３７６、３７９、３８２、３８５、３８８、３９１、３９４、３９７、４００、４０３、４０６、４０９、４１２、４１５、４１８、４２１、４２４、４２７、４３０、４３３、４３６、４３９、４４２、４４５、４４８、４５１、４５４、４５７、４６０、４６３、４６６、４６９、４７２、４７５、４７８、４８１、４８４、４８７、４９０、４９３、４９６、４９９、５０２、５０５、５０８、５１１、５１４、５１７、５２０、５２３、５２６、５２９、５３２、５３５、５３８、５４１、５４４、５４７、５５０、５５３、５５６、５５９、５６２、５６５、５６８、５７１、５７４、５７７、５８０、５８３、５８６、５８９、５９２、５９５、５９８、６０１、６０４、６０７、６１０、６１３、６１６、６１９、６２２、６２５、６２８、６３１、６３４、６３７、６４０、６４３、６４６、６４９、６５２、６５５、６５８、６６１、６６４、６６７、６７０、６７３、６７６及び６７９からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む。様々な実施形態では、ＣＤＲ３は軽鎖可変領域ＣＤＲ３である。

【０１３０】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、以下からなる群から選択される３つのＣＤＲを含む軽鎖可変領域を含む。

【０１３１】

（ａ）それぞれ配列番号３４１、３４２及び３４３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０１３２】

（ｂ）それぞれ配列番号３４４、３４５及び３４６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０１３３】

（ｃ）それぞれ配列番号３４７、３４８及び３４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０１３４】

（ｄ）それぞれ配列番号３５０、３５１及び３５２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０１３５】

（ｅ）それぞれ配列番号３５３、３５４及び３５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０１３６】

（ｆ）それぞれ配列番号３５６、３５７及び３５８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０１３７】

（ｇ）それぞれ配列番号３５９、３６０及び３６１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０１３８】

（ｈ）それぞれ配列番号３６２、３６３及び３６４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０１３９】

（ｉ）それぞれ配列番号３６５、３６６及び３６７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、Ｃ

ＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１４０】
（ｊ）それぞれ配列番号３６８、３６９及び３７０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１４１】
（ｋ）それぞれ配列番号３７１、３７２及び３７３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１４２】
（ｌ）それぞれ配列番号３７４、３７５及び３７６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１４３】
（ｍ）それぞれ配列番号３７７、３７８及び３７９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１４４】
（ｎ）それぞれ配列番号３８０、３８１及び３８２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１４５】
（ｏ）それぞれ配列番号３８３、３８４及び３８５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１４６】
（ｐ）それぞれ配列番号３８６、３８７及び３８８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１４７】
（ｑ）それぞれ配列番号３８９、３９０及び３９１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１４８】
（ｒ）それぞれ配列番号３９２、３９３及び３９４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１４９】
（ｓ）それぞれ配列番号３９５、３９６及び３９７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１５０】
（ｔ）それぞれ配列番号３９８、３９９及び４００のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１５１】
（ｕ）それぞれ配列番号４０１、４０２及び４０３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１５２】
（ｖ）それぞれ配列番号４０４、４０５及び４０６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１５３】
（ｗ）それぞれ配列番号４０７、４０８及び４０９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１５４】
（ｘ）それぞれ配列番号４１０、４１１及び４１２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１５５】
（ｙ）それぞれ配列番号４１３、４１４及び４１５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１５６】

（ｚ）それぞれ配列番号４１６、４１７及び４１８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０１５７】

（ａａ）それぞれ配列番号４１９、４２０及び４２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０１５８】

（ｂｂ）それぞれ配列番号４２２、４２３及び４２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０１５９】

（ｃｃ）それぞれ配列番号４２５、４２６及び４２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０１６０】

（ｄｄ）それぞれ配列番号４２８、４２９及び４３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０１６１】

（ｅｅ）それぞれ配列番号４３１、４３２及び４３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０１６２】

（ｆｆ）それぞれ配列番号４３４、４３５及び４３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０１６３】

（ｇｇ）それぞれ配列番号４３７、４３８及び４３９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０１６４】

（ｈｈ）それぞれ配列番号４４０、４４１及び４４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０１６５】

（ｉｉ）それぞれ配列番号４４３、４４４及び４４５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０１６６】

（ｊｊ）それぞれ配列番号４４６、４４７及び４４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０１６７】

（ｋｋ）それぞれ配列番号４４９、４５０及び４５１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０１６８】

（ｌｌ）それぞれ配列番号４５２、４５３及び４５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０１６９】

（ｍｍ）それぞれ配列番号４５５、４５６及び４５７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０１７０】

（ｎｎ）それぞれ配列番号４５８、４５９及び４６０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０１７１】

（ｏｏ）それぞれ配列番号４６１、４６２及び４６３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０１７２】

（ｐｐ）それぞれ配列番号４６４、４６５及び４６６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０１７３】
（ｑｑ）それぞれ配列番号４６７、４６８及び４６９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１７４】
（ｒｒ）それぞれ配列番号４７０、４７１及び４７２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１７５】
（ｓｓ）それぞれ配列番号４７３、４７４及び４７５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１７６】
（ｔｔ）それぞれ配列番号４７６、４７７及び４７８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１７７】
（ｕｕ）それぞれ配列番号４７９、４８０及び４８１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１７８】
（ｖｖ）それぞれ配列番号４８２、４８３及び４８４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１７９】
（ｗｗ）それぞれ配列番号４８５、４８６及び４８７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１８０】
（ｘｘ）それぞれ配列番号４８８、４８９及び４９０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１８１】
（ｙｙ）それぞれ配列番号４９１、４９２及び４９３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１８２】
（ｚｚ）それぞれ配列番号４９４、４９５及び４９６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１８３】
（ａａａ）それぞれ配列番号４９７、４９８及び４９９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１８４】
（ｂｂｂ）それぞれ配列番号５００、５０１及び５０２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１８５】
（ｃｃｃ）それぞれ配列番号５０３、５０４及び５０５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１８６】
（ｄｄｄ）それぞれ配列番号５０６、５０７及び５０８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１８７】
（ｅｅｅ）それぞれ配列番号５０９、５１０及び５１１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１８８】
（ｆｆｆ）それぞれ配列番号５１２、５１３及び５１４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１８９】
（ｇｇｇ）それぞれ配列番号５１５、５１６及び５１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１

、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１９０】
（ｈｈｈ）それぞれ配列番号５１８、５１９及び５２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１９１】
（ｉｉｉ）それぞれ配列番号５２１、５２２及び５２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１９２】
（ｊｊｊ）それぞれ配列番号５２４、５２５及び５２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１９３】
（ｋｋｋ）それぞれ配列番号５２７、５２８及び５２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１９４】
（ｌｌｌ）それぞれ配列番号５３０、５３１及び５３２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１９５】
（ｍｍｍ）それぞれ配列番号５３３、５３４及び５３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１９６】
（ｎｎｎ）それぞれ配列番号５３６、５３７及び５３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１９７】
（ｏｏｏ）それぞれ配列番号５３９、５４０及び５４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１９８】
（ｐｐｐ）それぞれ配列番号５４２、５４３及び５４４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０１９９】
（ｑｑｑ）それぞれ配列番号５４５、５４６及び５４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０２００】
（ｒｒｒ）それぞれ配列番号５４８、５４９及び５５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０２０１】
（ｓｓｓ）それぞれ配列番号５５１、５５２及び５５３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０２０２】
（ｔｔｔ）それぞれ配列番号５５４、５５５及び５５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０２０３】
（ｕｕｕ）それぞれ配列番号５５７、５５８及び５５９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０２０４】
（ｖｖｖ）それぞれ配列番号５６０、５６１及び５６２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０２０５】
（ｗｗｗ）それぞれ配列番号５６３、５６４及び５６５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０２０６】

（ｘｘｘ）それぞれ配列番号５６６、５６７及び５６８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０２０７】

（ｙｙｙ）それぞれ配列番号５６９、５７０及び５７１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０２０８】

（ｚｚｚ）それぞれ配列番号５７２、５７３及び５７４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０２０９】

（ａａａａ）それぞれ配列番号５７５、５７６及び５７７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０２１０】

（ｂｂｂｂ）それぞれ配列番号５７８、５７９及び５８０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０２１１】

（ｃｃｃｃ）それぞれ配列番号５８１、５８２及び５８３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０２１２】

（ｄｄｄｄ）それぞれ配列番号５８４、５８５及び５８６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０２１３】

（ｅｅｅｅ）それぞれ配列番号５８７、５８８及び５８９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０２１４】

（ｆｆｆｆ）それぞれ配列番号５９０、５９１及び５９２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０２１５】

（ｇｇｇｇ）それぞれ配列番号５９３、５９４及び５９５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０２１６】

（ｈｈｈｈ）それぞれ配列番号５９６、５９７及び５９８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０２１７】

（ｉｉｉｉ）それぞれ配列番号５９９、６００及び６０１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０２１８】

（ｊｊｊｊ）それぞれ配列番号６０２、６０３及び６０４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０２１９】

（ｋｋｋｋ）それぞれ配列番号６０５、６０６及び６０７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０２２０】

（ｌｌｌｌ）それぞれ配列番号６０８、６０９及び６１０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０２２１】

（ｍｍｍｍ）それぞれ配列番号６１１、６１２及び６１３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０２２２】

（ｎｎｎｎ）それぞれ配列番号６１４、６１５及び６１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；

【０２２３】
（ｏｏｏｏｏ）それぞれ配列番号６１７、６１８及び６１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０２２４】
（ｐｐｐｐ）それぞれ配列番号６２０、６２１及び６２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０２２５】
（ｑｑｑｑ）それぞれ配列番号６２３、６２４及び６２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０２２６】
（ｒｒｒｒ）それぞれ配列番号６２６、６２７及び６２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０２２７】
（ｓｓｓｓ）それぞれ配列番号６２９、６３０及び６３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０２２８】
（ｔｔｔｔ）それぞれ配列番号６３２、６３３及び６３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０２２９】
（ｕｕｕｕ）それぞれ配列番号６３５、６３６及び６３７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０２３０】
（ｖｖｖｖ）それぞれ配列番号６３８、６３９及び６４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０２３１】
（ｗｗｗｗ）それぞれ配列番号６４１、６４２及び６４３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０２３２】
（ｘｘｘｘ）それぞれ配列番号６４４、６４５及び６４６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０２３３】
（ｙｙｙｙ）それぞれ配列番号６４７、６４８及び６４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０２３４】
（ｚｚｚｚ）それぞれ配列番号６５０、６５１及び６５２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０２３５】
（ａａａａａ）それぞれ配列番号６５３、６５４及び６５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０２３６】
（ｂｂｂｂｂ）それぞれ配列番号６５６、６５７及び６５８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０２３７】
（ｃｃｃｃｃ）それぞれ配列番号６５９、６６０及び６６１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０２３８】
（ｄｄｄｄｄ）それぞれ配列番号６６２、６６３及び６６４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０２３９】
（ｅｅｅｅｅ）それぞれ配列番号６６５、６６６及び６６７のアミノ酸配列を含むＣＤ

Ｒ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０２４０】
（ｆｆｆｆｆ）それぞれ配列番号６６８、６６９及び６７０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０２４１】
（ｇｇｇｇｇ）それぞれ配列番号６７１、６７２及び６７３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；
【０２４２】
（ｈｈｈｈｈ）それぞれ配列番号６７４、６７５及び６７６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域；及び
【０２４３】
（ｉｉｉｉｉ）それぞれ配列番号６７７、６７８及び６７９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む可変領域。
【０２４４】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６８０、６８２、６８４、６８６、６８８、６９０、６９２、６９４、６９６、６９８、７００、７０２、７０４、７０６、７０８、７１０、７１２、７１４、７１６、７１８、７２０、７２２、７２４、７２６、７２８、７３０、７３２、７３４、７３６、７３８、７４０、７４２、７４４、７４６、７４８、７５０、７５２、７５４、７５６、７５８、７６０、７６２、７６４、７６６、７６８、７７０、７７２、７７４、７７６、７７８、７８０、７８２、７８４、７８６、７８８、７９０、７９２、７９４、７９６、７９８、８００、８０２、８０４、８０６、８０８、８１０、８１２、８１４、８１６、８１８、８２０、８２２、８２４、８２６、８２８、８３０、８３２、８３４、８３６、８３８、８４０、８４２、８４４、８４６、８４８、８５０、８５２、８５４、８５６、８５８、８６０、８６２、８６４、８６６、８６８、８７０、８７２、８７４、８７６、８７８、８８０、８８２、８８４、８８６、８８８、８９０、８９２、８９４、８９６、８９８、９００、９０２及び９０４からなる群から選択される重鎖可変領域配列を含む。
【０２４５】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６８０、６８２、６８４、６８６、６８８、６９０、６９２、６９４、６９６、６９８、７００、７０２、７０４、７０６、７０８、７１０、７１２、７１４、７１６、７１８、７２０、７２２、７２４、７２６、７２８、７３０、７３２、７３４、７３６、７３８、７４０、７４２、７４４、７４６、７４８、７５０、７５２、７５４、７５６、７５８、７６０、７６２、７６４、７６６、７６８、７７０、７７２、７７４、７７６、７７８、７８０、７８２、７８４、７８６、７８８、７９０、７９２、７９４、７９６、７９８、８００、８０２、８０４、８０６、８０８、８１０、８１２、８１４、８１６、８１８、８２０、８２２、８２４、８２６、８２８、８３０、８３２、８３４、８３６、８３８、８４０、８４２、８４４、８４６、８４８、８５０、８５２、８５４、８５６、８５８、８６０、８６２、８６４、８６６、８６８、８７０、８７２、８７４、８７６、８７８、８８０、８８２、８８４、８８６、８８８、８９０、８９２、８９４、８９６、８９８、９００、９０２及び９０４からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％又は９９％同一である重鎖可変領域配列を含む。
【０２４６】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６８１、６８３、６８５、６８７、６８９、６９１、６９３、６９５、６９７、６９９、７０１、７０３、７０５、７０７、７０９、７１１、７１３、７１５、７１７、７１９、７２１、７２３、７２５、７２７、７２９、７３１、７３３、７３５、７３７、７３９、７４１、７４３、７４５、７４７、７４９、７５１、７５３、７５５、７５７、７５９、７６１、７６３、７６５、７６７、７６９、７７１、７７３、７７５、７７７、７７９、７８１、７８３、７８５、７８７、７８９、７９１、７９３、７９５、７９７、７９９、８０１、８０３、８０５

、８０７、８０９、８１１、８１３、８１５、８１７、８１９、８２１、８２３、８２５
、８２７、８２９、８３１、８３３、８３５、８３７、８３９、８４１、８４３、８４５
、８４７、８４９、８５１、８５３、８５５、８５７、８５９、８６１、８６３、８６５
、８６７、８６９、８７１、８７３、８７５、８７７、８７９、８８１、８８３、８８５
、８８７、８８９、８９１、８９３、８９５、８９７、８９９、９０１、９０３及び９０
５からなる群から選択される軽鎖可変領域配列を含む。

【０２４７】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６８１、６８３、６８５
、６８７、６８９、６９１、６９３、６９５、６９７、６９９、７０１、７０３、７０５
、７０７、７０９、７１１、７１３、７１５、７１７、７１９、７２１、７２３、７２５
、７２７、７２９、７３１、７３３、７３５、７３７、７３９、７４１、７４３、７４５
、７４７、７４９、７５１、７５３、７５５、７５７、７５９、７６１、７６３、７６５
、７６７、７６９、７７１、７７３、７７５、７７７、７７９、７８１、７８３、７８５
、７８７、７８９、７９１、７９３、７９５、７９７、７９９、８０１、８０３、８０５
、８０７、８０９、８１１、８１３、８１５、８１７、８１９、８２１、８２３、８２５
、８２７、８２９、８３１、８３３、８３５、８３７、８３９、８４１、８４３、８４５
、８４７、８４９、８５１、８５３、８５５、８５７、８５９、８６１、８６３、８６５
、８６７、８６９、８７１、８７３、８７５、８７７、８７９、８８１、８８３、８８５
、８８７、８８９、８９１、８９３、８９５、８９７、８９９、９０１、９０３及び９０
５からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％
、９８％又は９９％同一である軽鎖可変領域配列を含む。

【０２４８】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６８０、６８２、６８４
、６８６、６８８、６９０、６９２、６９４、６９６、６９８、７００、７０２、７０４
、７０６、７０８、７１０、７１２、７１４、７１６、７１８、７２０、７２２、７２４
、７２６、７２８、７３０、７３２、７３４、７３６、７３８、７４０、７４２、７４４
、７４６、７４８、７５０、７５２、７５４、７５６、７５８、７６０、７６２、７６４
、７６６、７６８、７７０、７７２、７７４、７７６、７７８、７８０、７８２、７８４
、７８６、７８８、７９０、７９２、７９４、７９６、７９８、８００、８０２、８０４
、８０６、８０８、８１０、８１２、８１４、８１６、８１８、８２０、８２２、８２４
、８２６、８２８、８３０、８３２、８３４、８３６、８３８、８４０、８４２、８４４
、８４６、８４８、８５０、８５２、８５４、８５６、８５８、８６０、８６２、８６４
、８６６、８６８、８７０、８７２、８７４、８７６、８７８、８８０、８８２、８８４
、８８６、８８８、８９０、８９２、８９４、８９６、８９８、９００、９０２及び９０
４からなる群から選択される重鎖可変領域配列を含み、配列番号６８１、６８３、６８５
、６８７、６８９、６９１、６９３、６９５、６９７、６９９、７０１、７０３、７０５
、７０７、７０９、７１１、７１３、７１５、７１７、７１９、７２１、７２３、７２５
、７２７、７２９、７３１、７３３、７３５、７３７、７３９、７４１、７４３、７４５
、７４７、７４９、７５１、７５３、７５５、７５７、７５９、７６１、７６３、７６５
、７６７、７６９、７７１、７７３、７７５、７７７、７７９、７８１、７８３、７８５
、７８７、７８９、７９１、７９３、７９５、７９７、７９９、８０１、８０３、８０５
、８０７、８０９、８１１、８１３、８１５、８１７、８１９、８２１、８２３、８２５
、８２７、８２９、８３１、８３３、８３５、８３７、８３９、８４１、８４３、８４５
、８４７、８４９、８５１、８５３、８５５、８５７、８５９、８６１、８６３、８６５
、８６７、８６９、８７１、８７３、８７５、８７７、８７９、８８１、８８３、８８５
、８８７、８８９、８９１、８９３、８９５、８９７、８９９、９０１、９０３及び９０
５からなる群から選択される軽鎖可変領域配列を含む。

【０２４９】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６８０のアミノ酸配列を
含む重鎖可変領域を含み、配列番号６８１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【０２５０】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６８２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号６８３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０２５１】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６８４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号６８５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０２５２】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６８６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号６８７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０２５３】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６８８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号６８９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０２５４】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６９０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号６９１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０２５５】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６９２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号６９３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０２５６】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６９４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号６９５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０２５７】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６９６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号６９７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０２５８】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６９８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号６９９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０２５９】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７００のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７０１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０２６０】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７０２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７０３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０２６１】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７０４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７０５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０２６２】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７０６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７０７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０２６３】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７０８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７０９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０２６４】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７１０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７１１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０２６５】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７１２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７１３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０２６６】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７１４のアミノ酸配列を

含む重鎖可変領域を含み、配列番号７１５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０２６７】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７１６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７１７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０２６８】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７１８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７１９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０２６９】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７２０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７２１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０２７０】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７２２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７２３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０２７１】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７２４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７２５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０２７２】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７２６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７２７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０２７３】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７２８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７２９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０２７４】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７３０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７３１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０２７５】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７３２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７３３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０２７６】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７３４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７３５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０２７７】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７３６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７３７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０２７８】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７３８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７３９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０２７９】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７４０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７４１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０２８０】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７４２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７４３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０２８１】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７４４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７４５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０２８２】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７４６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７４７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０２８３】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７４８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７４９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【０２８４】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７５０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７５１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【０２８５】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７５２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７５３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【０２８６】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７５４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７５５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【０２８７】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７５６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７５７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【０２８８】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７５８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７５９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【０２８９】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７６０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７６１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【０２９０】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７６２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７６３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【０２９１】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７６４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７６５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【０２９２】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７６６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７６７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【０２９３】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７６８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７６９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【０２９４】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７７０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７７１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【０２９５】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７７２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７７３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【０２９６】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７７４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７７５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【０２９７】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７７６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７７７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【０２９８】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７７８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７７９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【０２９９】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７８０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７８１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【０３００】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７８２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７８３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３０１】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７８４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７８５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３０２】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７８６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７８７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３０３】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７８８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７８９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３０４】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７９０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７９１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３０５】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７９２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７９３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３０６】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７９４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７９５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３０７】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７９６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７９７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３０８】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７９８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号７９９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３０９】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８００のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８０１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３１０】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８０２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８０３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３１１】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８０４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８０５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３１２】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８０６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８０７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３１３】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８０８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８０９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３１４】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８１０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８１１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３１５】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８１２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８１３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３１６】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８１４のアミノ酸配列を

含む重鎖可変領域を含み、配列番号８１５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３１７】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８１６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８１７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３１８】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８１８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８１９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３１９】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８２０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８２１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３２０】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８２２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８２３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３２１】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８２４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８２５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３２２】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８２６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８２７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３２３】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８２８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８２９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３２４】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８３０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８３１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３２５】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８３２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８３３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３２６】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８３４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８３５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３２７】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８３６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８３７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３２８】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８３８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８３９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３２９】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８４０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８４１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３３０】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８４２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８４３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３３１】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８４４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８４５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３３２】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８４６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８４７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３３３】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８４８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８４９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【０３３４】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８５０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８５１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【０３３５】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８５２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８５３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【０３３６】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８５４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８５５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【０３３７】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８５６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８５７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【０３３８】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８５８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８５９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【０３３９】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８６０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８６１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【０３４０】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８６２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８６３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【０３４１】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８６４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８６５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【０３４２】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８６６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８６７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【０３４３】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８６８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８６９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【０３４４】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８７０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８７１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【０３４５】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８７２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８７３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【０３４６】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８７４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８７５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【０３４７】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８７６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８７７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【０３４８】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８７８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８７９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【０３４９】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８８０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８８１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【０３５０】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８８２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８８３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３５１】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８８４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８８５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３５２】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８８６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８８７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３５３】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８８８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８８９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３５４】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８９０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８９１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３５５】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８９２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８９３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３５６】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８９４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８９５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３５７】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８９６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８９７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３５８】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８９８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号８９９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３５９】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号９００のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号９０１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３６０】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号９０２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号９０３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３６１】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号９０４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号９０５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３６２】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号９０６のアミノ酸配列及び／又は配列番号９０７のアミノ酸配列を含む。
【０３６３】
様々な実施形態では、ｈＭＰＶ　Ａ及び／又はｈＭＰＶ　Ｂを中和する、先行する請求項のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片。特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片はｈＭＰＶ　Ａを中和する。特定の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片はｈＭＰＶ　Ｂを中和する。
【０３６４】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片はｈＭＰＶ感染を阻害する。
【０３６５】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、ｈＭＰＶを１０マイクログラム／ミリリットル（μｇ／ｍＬ）以下、９μｇ／ｍＬ以下、８μｇ／ｍＬ以下、７μｇ／ｍＬ以下、６μｇ／ｍＬ以下、５μｇ／ｍＬ以下、４μｇ／ｍＬ以下、３μｇ／ｍＬ以下、２

μｇ／ｍＬ以下、又は１μｇ／ｍＬ以下の中和効力（ＩＣ５０）で中和する。
【０３６６】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、ｈＭＰＶを本明細書に記載の中和効力（ＩＣ５０）、例えば表３Ａ～Ｃで中和する。
【０３６７】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、インビトロでｈＭＰＶに結合し、これを中和する。
【０３６８】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、インビボでｈＭＰＶを中和する。
【０３６９】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴（例えば、ＢＩＡＣＯＲＥ）又は同様の技術（例えば、ＫｉｎＥｘａ及びＯＣＴＥＴ）によって決定される場合、約１×１０$^{-9}$Ｍ～約１×１０$^{-12}$ＭのＫＤ値でｈＭＰＶ　Ｆタンパク質若しくは抗原又はｈＭＰＶプレフュージョンＦタンパク質若しくは抗原に結合する。様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、処理されたＦ抗原に結合する。様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、非処理Ｆ抗原に結合する。様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、処理されたＰｒｅＦ抗原に結合する。様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、非処理ＰｒｅＦ抗原に結合する。
【０３７０】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、ＲＳＶ及び／又はＲＳＶ抗原に結合し、交差反応し、及び／又はこれを中和する。
【０３７１】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は抗体である。例えば、抗体は、キメラ、ヒト又はヒト化抗体である。
【０３７２】
本発明の一態様は、本明細書に記載の任意の抗体又はその抗原結合断片、例えば表１～４に記載の抗体又はその抗原断片と同じｈＭＰＶ上のエピトープに結合する抗体又はその抗原結合断片を提供する。
【０３７３】
様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１、配列番号９１０、配列番号９１１、配列番号９１２、及び／又は配列番号９１３のｈＭＰＶのエピトープに結合する。
【０３７４】
本発明の一態様は、ｈＭＰＶ（配列番号１）の１つ又は複数の部位：?、Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＩＩ’、ＩＶ、ＩＶ’、Ｖ、α及び／又はβに結合する抗体又はその抗原結合断片を提供する。様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、ｈＭＰＶ（配列番号１）の部位?に結合する。様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、ｈＭＰＶ（配列番号１）の部位Ｉに結合する。様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、ｈＭＰＶ（配列番号１）の部位ＩＩに結合する。様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、ｈＭＰＶ（配列番号１）の部位ＩＩＩに結合する。様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、ｈＭＰＶ（配列番号１）の部位ＩＩＩ’に結合する。様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、ｈＭＰＶ（配列番号１）の部位ＩＶに結合する。様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、ｈＭＰＶ（配列番号１）の部位ＩＶ’に結合する。様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、ｈＭＰＶ（配列番号１）の部位Ｖに結合する。様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、ｈＭＰＶ（配列番号１）の部位αに結合する。様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、ｈＭＰＶ（配列番号１）の部位βに結合する。
【０３７５】
本発明の一態様は、ｈＭＰＶを中和し、及び／又はｈＭＰＶ（配列番号１）の１又は複数の部位：?、Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＩＩ’、ＩＶ、ＩＶ’、Ｖ、α及び／又はβ部位に結

合する抗体又はその抗原結合断片を提供する。様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、ｈＭＰＶ（配列番号１）の部位?に結合する。様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、ｈＭＰＶ（配列番号１）の部位Ｉに結合する。様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、ｈＭＰＶ（配列番号１）の部位ＩＩに結合する。様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、ｈＭＰＶ（配列番号１）の部位ＩＩＩに結合する。様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、ｈＭＰＶ（配列番号１）の部位ＩＩＩ’に結合する。様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、ｈＭＰＶ（配列番号１）の部位ＩＶに結合する。様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、ｈＭＰＶ（配列番号１）の部位ＩＶ’に結合する。様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、ｈＭＰＶ（配列番号１）の部位Ｖに結合する。様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、ｈＭＰＶ（配列番号１）の部位αに結合する。様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、ｈＭＰＶ（配列番号１）の部位βに結合する。

【０３７６】

様々な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、上記の特定の抗原部位に結合し、本明細書中、例えば表３Ｂ、表３Ｃ又は表３Ｄに記載の開示の抗体又はその抗原結合断片のＶＨ及び／又はＶＬと８０％を超える同一性（すなわち、８０、８５、９０、９５、９７、９８、９９、１００％を超える同一性）を有する。

【０３７７】

本発明の一態様は、本明細書に記載の抗体又はその抗原結合断片を含む第１の結合領域と、第２の結合領域とを含む多重特異性分子を提供する。様々な実施形態では、多重特異性は二重特異性分子を含む。例えば、第２の結合領域は、ウイルス関連抗原に結合する。様々な実施形態では、第２の結合領域は、ウイルス状態又はウイルス疾患に関連する抗原又はリガンドに結合する。

【０３７８】

本発明の一態様は、本明細書に記載の任意の抗体若しくはその抗原結合断片又は本明細書に記載の任意の二重特異性分子をコードするヌクレオチド配列を含む核酸を提供する。

【０３７９】

本発明の一態様は、本明細書に記載の任意の核酸を含む発現ベクターを提供する。一例では、発現ベクターは、表３Ｄのポリペプチド（配列番号６８０～９０５）の少なくとも１つをコードする核酸を含む。

【０３８０】

本発明の一態様は、本明細書に記載の任意の発現ベクターで形質転換された細胞を提供する。

【０３８１】

本発明の一態様は、本明細書に記載の任意の抗体若しくは抗原結合断片、又は記載の任意の二重特異性分子と、薬学的に許容される担体と、を含む、ウイルスを予防、治療又は検出するための医薬組成物を提供する。様々な実施形態では、医薬組成物は、１又は複数の追加の予防剤又は治療剤を含む。医薬組成物の様々な実施形態では、１又は複数の更なる治療剤は、免疫調節剤、ホルモン、細胞毒性剤、酵素、放射性核種、少なくとも１つの免疫調節剤にコンジュゲートされた第２の抗体、酵素、放射性標識、ホルモン、アンチセンスオリゴヌクレオチド、又は細胞毒性剤、及びそれらの組合せからなる群から選択される。

【０３８２】

本発明の一態様は、ウイルスを予防、治療又は検出するためのキットであって、記載される任意の抗体又はその抗原結合断片、記載される任意の多重特異性分子（例えば、二重特異性分子）、及び／又は本明細書に記載される任意の医薬組成物；並びに使用説明書を含むキットを提供する。

【０３８３】

本発明の一態様は、抗体又はその抗原結合断片を産生する方法であって、本明細書中に記載される任意の抗体又はその抗原結合断片のアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチ

ドを含む宿主細胞を、ポリヌクレオチドの発現に好都合な条件下で培養することと、任意選択的に、抗体又はその抗原結合断片を宿主細胞及び／又は培地から回収することと、を含む方法を提供する。

【０３８４】

本発明の一態様は、本明細書に記載の任意の抗体又はその抗原結合断片を試料に投与又は接触させることと、抗体又はその抗原結合断片の存在を検出することと、を含む、ｈＭＰＶを選択的に検出する方法を提供する。本方法の様々な実施形態では、試料は体液を含む。例えば、試料は、対象由来の血清を含む。

【０３８５】

本発明の一態様は、ウイルス性疾患を有する対象を治療する方法であって、治療有効量の本明細書に記載の任意の抗体又はその抗原結合断片、本明細書に記載の任意の多重特異性（例えば、二重特異性）分子、及び／又は本明細書に記載の任意の医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法を提供する。

【０３８６】

本方法の様々な実施形態では、ウイルス性疾患は、ＭＰＶ感染（例えば、ｈＭＰＶ感染）、呼吸器ウイルス）、ＭＰＶ感染に関連する臨床症状、細気管支炎を導く急性気道感染につながる下気道感染（ＬＴＲＩ）、肺炎からなる群から選択される。本方法の様々な実施形態では、ＭＰＶ感染は、肺及び／又は気道の感染を含む。本方法の様々な実施形態では、呼吸器ウイルスは上気道ウイルスである。本方法の様々な実施形態では、ウイルス疾患はｈＭＰＶ　Ａ型に関連する。様々な実施形態では、ウイルス疾患はｈＭＰＶ　Ｂ型に関連する。様々な実施形態では、呼吸器ウイルスはヒト呼吸器合胞体ウイルス（ｈＲＳＶ）である。

【０３８７】

様々な実施形態では、方法は、１つ又は複数の追加の療法を投与することを更に含む。

【０３８８】

本発明の一態様は、本明細書中に記載の任意の抗体又はその抗原結合断片、本明細書中に記載の任意の多重特異性（例えば、二重特異性）分子、及び／又は本明細書中に記載の任意の医薬組成物を、ｈＭＰＶに結合し、ｈＭＰＶを中和し、及び／又はｈＭＰＶに関連する障害若しくは状態を、それを必要とする対象において治療するための医薬品の調製において使用するために提供する。

【０３８９】

本発明の一態様はまた、単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチド、そのような単離されたポリペプチドをコードする核酸、及びそのような単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドを含む免疫原性組成物を提供する。そのような単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチド及び免疫原性組成物は、対象を免疫し、ｈＭＰＶ感染を予防又は治療するために使用され得る。

【０３９０】

単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドの様々な実施形態では、本発明は、配列番号９１１の残基１～４９０を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチド、又はそのバリアントを提供し、単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドは、配列番号１の残基４９１～５３９を含まない。様々な実施形態では、バリアントは、配列番号９１１の残基１～４９０に対して９５～９９％の同一性を有するアミノ酸配列を含む。配列番号９１１又はそのバリアントを含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドの様々な実施形態では、単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントアミノ酸配列は、配列番号９１１の残基４９１～５１２において変化しない。単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドの様々な実施形態では、バリアントアミノ酸配列は、配列番号９１１から、２５、２４、２３、２２、２１、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、３、２又は１個のアミノ酸だけ異なる。単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドの様々な実施形態では、バリアントアミノ酸配列は、配列番号９１１から１～１５個のアミノ酸だけ異なる。単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドの様々な実施形態では、バリアントアミノ酸配列は、配列番号９１１から１～１０個のアミノ酸だけ異なる。単離されたｈＭＰＶ　Ｆ

ポリペプチドの様々な実施形態では、バリアントアミノ酸配列は、配列番号９１１から１～５個のアミノ酸だけ異なる。単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドの様々な実施形態では、バリアントアミノ酸配列は、配列番号９１１から１～３個のアミノ酸だけ異なる。

【０３９１】

単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドの様々な実施形態では、単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドは、配列番号９１１からなる。

【０３９２】

単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドの様々な実施形態では、単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドは、配列番号９１１の残基１～４９０、又はそのバリアント、及び三量化ドメインを含み、単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドは、配列番号１の残基４９１～５３９を含まない。様々な実施形態では、三量体化ドメインは、ＧＣＮ４ドメイン、Ｔ４フォルドンドメイン、ヒトＸＶ型コラーゲンドメイン、又はヒトＸＶＩＩＩ型コラーゲンドメインである。様々な実施形態では、ＧＣＮ４ドメインが配列番号１０２２のアミノ酸配列を有し、Ｔ４フォルドンドメインが配列番号１０１２のアミノ酸配列を有し、ヒトＸＶ型コラーゲンドメインが配列番号１０２３のアミノ酸配列を有し、ヒトＸＶＩＩＩ型コラーゲンドメインが配列番号１０２４のアミノ酸配列を有する。

【０３９３】

単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドの様々な実施形態では、残基９９～１０２におけるプロテアーゼ切断配列は、フーリン切断配列で置き換えられる。様々な実施形態では、フーリン切断配列は、配列番号１０２５又は１０２６である。様々な実施形態では、フーリン切断配列は、配列番号１０２７、１０２８、１０２９、１０３０、１０３１、１０３２、１０３３、１０３４、１０３５、１０３６、１０３７、１０３８、１０３９、１０４０、１０４１、１０４２、１０４３、１０４４、１０４５、１０４６、１０４７、１０４８、１０４９、１０５０、１０５１、１０５２、１０５３、１０５４、１０５５、１０５６、１０５７、１０５８、１０５９、１０６０、１０６１、１０６２、１０６３、１０６４、１０６５又は１０６６である。様々な実施形態では、フーリン切断配列は、配列番号１０３３である。

【０３９４】

単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドの様々な実施形態では、本発明は、配列番号９１１の残基１～４９０を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチド、又はそのバリアントを提供し、単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドは、配列番号１の残基４９１～５３９を含まず、単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドは、残基１８５に変異を有する。様々な実施形態では、変異はＡ１８５Ｐである。

【０３９５】

単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドの様々な実施形態では、配列番号９１０の残基１～５２１、配列番号９１２の残基１～５１８又は配列番号９１３の残基１～５２１を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチド、又はそのバリアントであって、配列番号９１０の残基１～５２１を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントは、配列番号９１０の残基４８６～５１７において変化せず、配列番号９１２の残基１～５１８を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントは、配列番号９１２の残基１０２～１０５及び４９０～５１６において変化せず、配列番号９１３の残基１～５２１を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントは、配列番号９１３の残基９９～１０２、１８５及び４８５～５２１において変化しない。様々な実施形態では、バリアントは、配列番号９１０の残基１～５２１に対して９５～９９％の同一性、配列番号９１２の残基１～５８に対して９５～９９％の同一性、又は配列番号９１の残基１～５２１に対して９５～９９％の同一性を有するアミノ酸配列を含み、配列番号９１０の残基１～５２１を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントは、残基４８６～５１７において変化せず、配列番号９１２の残基１～５１８を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントは、残基１０２～１０５及び４９０～５１６において変化せず、配列番号９１３の残基１～５２１を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントは、残基９９～

１０２、１８５及び４８５～５２１において変化しない。

【０３９６】

単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドの様々な実施形態では、配列番号９１０の残基１～５２１を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントは、２５、２４、２３、２２、２１、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、又は１個のアミノ酸だけ異なり、配列番号９１０の残基１～５２１を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントは、残基４８６～５１７において変化しない。単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドの様々な実施形態では、バリアントアミノ酸配列は、配列番号９１０から１～１５個のアミノ酸だけ異なり、配列番号９１０の残基１～５２１を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントは、残基４８６～５１７において変化しない。単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドの様々な実施形態では、バリアントアミノ酸配列は、配列番号９１０から１～１０個のアミノ酸だけ異なり、配列番号９１０の残基１～５２１を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントは、残基４８６～５１７において変化しない。単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドの様々な実施形態では、バリアントアミノ酸配列は、配列番号９１０から１～５個のアミノ酸だけ異なり、配列番号９１０の残基１～５２１を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントは、残基４８６～５１７において変化しない。単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドの様々な実施形態では、バリアントアミノ酸配列は、配列番号９１０から１～３個のアミノ酸だけ異なり、配列番号９１０の残基１～５２１を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントは、残基４８６～５１７において変化しない。

【０３９７】

単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドの様々な実施形態では、単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドは、配列番号９１０の残基１～５２１からなる。

【０３９８】

単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドの様々な実施形態では、配列番号９１２の残基１～５１８を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントは、２５、２４、２３、２２、２１、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、又は１個のアミノ酸だけ異なり、配列番号９１２の残基１～５１８を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントは、残基１０２～１０５及び４９０～５１６において変化しない。単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドの様々な実施形態では、バリアントアミノ酸配列は、配列番号９１２から１～１５個のアミノ酸だけ異なり、配列番号９１２の残基１～５１８を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントは、残基１０２～１０５及び４９０～５１６において変化しない。単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドの様々な実施形態では、バリアントアミノ酸配列は、配列番号９１２から１～１０個のアミノ酸だけ異なり、配列番号９１２の残基１～５１８を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントは、残基１０２～１０５及び４９０～５１６において変化しない。単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドの様々な実施形態では、バリアントアミノ酸配列は、配列番号９１２から１～５個のアミノ酸だけ異なり、配列番号９１２の残基１～５１８を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントは、残基１０２～１０５及び４９０～５１６において変化しない。単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドの様々な実施形態では、バリアントアミノ酸配列は、配列番号９１２から１～３個のアミノ酸だけ異なり、配列番号９１２の残基１～５１８を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントは、残基１０２～１０５及び４９０～５１６において変化しない。

【０３９９】

単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドの様々な実施形態では、単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドは、配列番号９１２の残基１～５１８からなる。

【０４００】

単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドの様々な実施形態では、配列番号９１３の残基１

～５２１を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントは、２５、２４、２３、２２、２１、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、又は１個のアミノ酸だけ異なり、配列番号９１３の残基１～５２１を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントは、残基９９～１０２、１８５、及び４８５～５２１において変化しない。単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドの様々な実施形態では、バリアントアミノ酸配列は、配列番号９１３から１～１５個のアミノ酸だけ異なり、配列番号９１３の残基１～５２１を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントは、残基９９～１０２、１８５及び４８５～５２１において変化しない。単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドの様々な実施形態では、バリアントアミノ酸配列は、配列番号９１３から１～１０個のアミノ酸だけ異なり、配列番号９１３の残基１～５２１を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントは、残基９９～１０２、１８５及び４８５～５２１において変化しない。単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドの様々な実施形態では、バリアントアミノ酸配列は、配列番号９１３から１～５個のアミノ酸だけ異なり、配列番号９１３の残基１～５２１を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントは、残基９９～１０２、１８５及び４８５～５２１において変化しない。単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドの様々な実施形態では、バリアントアミノ酸配列は、配列番号９１３から１～３個のアミノ酸だけ異なり、配列番号９１３の残基１～５２１を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントは、残基９９～１０２、１８５及び４８５～５２１において変化しない。

【０４０１】

単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドの様々な実施形態では、単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドは、配列番号９１３の残基１～５２１からなる。

【０４０２】

単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドの様々な実施形態では、単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドは、配列番号９１０の残基１～５２１、配列番号９１２の残基１～５１８又は配列番号９１３の残基１～５２１からなる。

【０４０３】

単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドの様々な実施形態では、単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドは、切断配列及び少なくとも１つのアフィニティタグ配列を含む。様々な実施形態では、切断配列は、トロンビン切断配列である。様々な実施形態では、アフィニティタグ配列は、６ｘＨｉｓ配列（配列番号１０１４）又はｓｔｒｅｐタグＩＩ配列である。

【０４０４】

単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドの様々な実施形態では、単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドは、配列番号９１０、配列番号９１２又は配列番号９１３のアミノ酸配列を含む。様々な実施形態では、単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドは、配列番号９１０、配列番号９１２又は配列番号９１３のアミノ酸配列からなる。

【０４０５】

本発明の一態様はまた、単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドをコードする核酸、単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチド、及びｈＭＰＶ　Ｆタンパク質のバリアントをコードするそのような単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドを含む免疫原性組成物を提供する。そのような単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチド及び免疫原性組成物は、対象を免疫し、ｈＭＰＶ感染を予防又は治療するために使用され得る。

【０４０６】

本発明の一態様はまた、上記のｈＭＰＶ　Ｆタンパク質をコードする単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのいずれか１つをコードする単離された核酸を提供する。いくつかの実施形態では、単離された核酸はコドン最適化されている。

【０４０７】

本発明の一態様は、配列番号１００６のヌクレオチド配列又はそのバリアントを含む単離された核酸を提供し、単離された核酸のバリアントヌクレオチド配列は、配列番号９１

１のアミノ酸配列をコードし、単離された核酸は、配列番号１００３の残基１４５３～１６００を含まない。様々な実施形態では、単離された核酸のバリアントヌクレオチド配列は、配列番号１００７である。

【０４０８】

本発明の一態様はまた、配列番号１００４若しくはそのバリアント、配列番号１００８若しくはそのバリアント、又は配列番号１０１０若しくはそのバリアントのヌクレオチド配列を含む単離された核酸を提供し、配列番号１００４を含む単離された核酸のバリアントは、配列番号９１０のアミノ酸配列をコードし、配列番号１００８を含む単離された核酸のバリアントは、配列番号９１２のアミノ酸配列をコードし、配列番号１０１０を含む単離された核酸のバリアントが、配列番号９１３のアミノ酸配列をコードする。様々な実施形態では、配列番号１００４を含む単離された核酸のバリアントは配列番号１００５であり、配列番号１００８を含む単離された核酸のバリアントは配列番号１００９であり、配列番号１０１０を含む単離された核酸のバリアントは配列番号１０１１である。様々な実施形態では、バリアントは、配列番号１００４、配列番号１００８、又は配列番号１０１０の核酸配列に対して９５～９９％の同一性を有する核酸配列を含む。

【０４０９】

本発明の一態様はまた、単離された抗原性ポリペプチド、配列番号９１１の残基１～４９０からなる単離された抗原性ペプチド又はそのバリアント、及び薬学的に許容される担体を含む免疫原性組成物を提供する。様々な実施形態では、バリアントは、配列番号９１１の残基１～４９０に対して９５～９９％の同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０４１０】

本発明の一態様はまた、単離された抗原性ポリペプチドを含む免疫原性組成物を提供し、単離された抗原性ペプチドは、配列番号９１０の残基１～５２１、配列番号９１２の残基１～５１８、若しくは配列番号９１３の残基１～５２１、又はそれらのバリアントを含み、配列番号９１０の残基１～５２１を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントは、残基４８６～５１７において変化せず、配列番号９１２の残基１～５１８を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントは、残基１０２～１０５及び４９０～５１６において変化せず、配列番号９１３の残基１～５２１を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントは、残基９９～１０２、１８５及び４８５～５２１において変化しない。様々な実施形態では、単離された抗原性ポリペプチドは、配列番号９１０の残基１～５２１、配列番号９１２の残基１～５１８、若しくは配列番号９１３の残基１～５２１、又はそれらのバリアントからなり、配列番号９１０の残基１～５２１を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントは、残基４８６～５１７において変化せず、配列番号９１２の残基１～５１８を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントは、残基１０２～１０５及び４９０～５１６において変化せず、配列番号９１３の残基１～５２１を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントは、残基９９～１０２、１８５及び４８５～５２１において変化しない。様々な実施形態では、バリアントは、配列番号９１０の残基１～５２１、配列番号９１２の残基１～５１８、又は配列番号９１３の残基１～５２１に対して９５～９９％の同一性を有するアミノ酸配列を含み、配列番号９１０の残基１～５２１を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントは、残基４８６～５１７において変化せず、配列番号９１２の残基１～５１８を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントは、残基１０２～１０５及び４９０～５１６において変化せず、配列番号９１３の残基１～５２１を含む単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのバリアントは、残基９９～１０２、１８５及び４８５～５２１において変化しない。

【０４１１】

免疫原性組成物の様々な実施形態では、免疫原性組成物は多価である。様々な実施形態では、免疫原性組成物はアジュバントを更に含む。様々な実施形態では、免疫原性組成物はアジュバントを含まない。

【０４１２】

本発明はまた、対象において免疫応答を誘導する方法であって、上記の免疫原性組成物のいずれか１つを、対象において抗原特異的免疫応答を生成するのに有効な量で対象に投与することを含む方法を提供する。様々な実施形態では、抗原特異的免疫応答は、Ｔ細胞応答又はＢ細胞応答を含む。様々な実施形態では、対象は、単回用量の免疫原性組成物を投与される。様々な実施形態では、対象は、ブースター用量の免疫原性組成物を投与される。様々な実施形態では、免疫原性組成物は、皮内注射又は筋肉内注射によって対象に投与される。様々な実施形態では、対象はｈＭＰＶに曝露されており、対象はｈＭＰＶに感染しているか、又は対象はｈＭＰＶからの感染のリスクがある。

【０４１３】

本発明はまた、対象において抗原特異的免疫応答を誘導する際に使用するための上記免疫原性組成物のいずれか１つを提供する。本発明はまた、対象におけるｈＭＰＶ感染の予防又は治療に使用するための上記免疫原性組成物のいずれか１つを提供する。

【０４１４】

本発明は、対象において抗原特異的免疫応答を誘導する際に使用するための上記の単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのいずれか１つを提供する。

【０４１５】

本発明は、対象におけるヒトメタニューモウイルス（ｈＭＰＶ）感染の予防又は治療に使用するための上記の単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチドのいずれか１つを提供する。

【０４１６】

本発明は、対象において抗原特異的免疫応答を誘導するための医薬品の製造における、単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチド又はかかるポリペプチドをコードする単離された核酸のいずれか１つの使用を提供する。

【０４１７】

本発明は、対象におけるヒトメタニューモウイルス（ｈＭＰＶ）感染を予防又は治療するための医薬品の製造における、上記の単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチド、又はそのようなポリペプチドをコードする単離された核酸、又はそのようなポリペプチドを含む免疫原性組成物のいずれか１つの使用を提供する。

【図面の簡単な説明】

【０４１８】

【図１Ａ】図１Ａは単一メモリーＢ細胞の選別、培養及びクローニングによる抗体発見のワークフローを示す図である。

【０４１９】

【図１Ｂ】図１ＢはＢ細胞選別ゲーティング戦略を示す画像の代表的なセットである。濃縮されたＢ細胞を、光後方散乱（ＢＳＣ）及び前方散乱（ＦＳＣ）を使用してゲーティングし、引き続いて領域ごとの前方散乱高さ（ＦＳＣ－Ｈ）を使用して破片及びダブレット細胞を除外した。次に、細胞をＣＤ３でゲーティングし、続いてＣＤ１９＋ＩｇＧ＋細胞でゲーティングした。次いで、これらの細胞を使用して抗原特異的細胞（ｈＭＰＶ　Ｆ＋）をゲーティングした。

【０４２０】

【図２Ａ】図２ＡはｈＭＰＶ非処理野生型ＰｒｅＦ、非処理安定化ＰｒｅＦ及び処理安定化ＰｒｅＦの概略図である。図２Ａには、配列番号１０００（ＥＮＰＲＱＳＲＦＶＬ）のアミノ酸配列及び配列番号１００１（ＥＮＰＲＲＲＲＦＶＬ）のアミノ酸配列が、出現順にそれぞれ開示されている。配列番号１０００（ＥＮＰＲＱＳＲＦＶＬ）は配列番号９１０に含まれる。配列番号１００１（ＥＮＰＲＲＲＲＦＶＬ）は配列番号９１３に含まれる。

【図２Ｂ】図２Ｂは図２Ａに記載される構築物の変性ＳＤＳ－ＰＡＧＥゲルの写真である。

【０４２１】

【図３Ａ】図３Ａ、図３Ｂ及びず３Ｃは、ｈＭＰＶ　Ｆ特異的ｍＡｂについてのＣＤＲＨ３長及び体細胞高頻度変異（ＳＨＭ）データを示す。図３Ａは、表３Ａ、表３Ｂ、表３Ｃ

及び表３Ｄに記載のＶＨ及びＶＫ／ＶＬの生殖細胞系列頻度を示す。
【図３Ｂ】図３Ｂは、ＶＨ中のＣＤＲＨ３長さを示すグラフである。
【図３Ｃ】図３Ｃは、ＶＨ（ＣＤＲＨ３を除く）及びＶＫ／ＶＬにおけるヌクレオチド置換を示すグラフである。水平バー（矢印によって識別される）は中央値を示す。分析はＫａｂａｔ描写システム［１］に基づいた。
【０４２２】
【図４Ａ】図４ＡはｈＭＰＶ　Ａ及びＢ株についての抗体Ｍ４Ｂ０６　ＩｇＧ中和アッセイデータを示すグラフである。エラーバーは、３回の反復の標準偏差を示す。
【図４Ｂ】図４Ｂは非処理ＰｒｅＦ三量体、処理されたＰｒｅＦ三量体及びＰｏｓｔＦ三量体に対するＭ４Ｂ０６　ＩｇＧのバイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）結合を示すグラフである。
【図４Ｃ】図４Ｃは発現された抗原を含有するＥｘｐｉ２９３細胞培養上清を用いたＥＬＩＳＡによって決定される、非処理ｈＭＰＶ　ＰｒｅＦ　ＷＴ及びＰｒｅＦ担持モノクローナル抗体耐性変異体（ＭＡＲＭ）変異体へのＭ４Ｂ０６　ＩｇＧの結合を示すグラフ及びＩＣ５０表のセットである。エラーバーは、２回の反復の標準偏差を示す。
【図４Ｄ】図４ＤはＭ４Ｂ０６　ＩｇＧ及びＦａｂ、並びに無関係な対照抗体（ＤＤ１Ｌ）のｈＭＰＶ　ＰｒｅＦ及び３種類のＭＡＲＭウイルスに対する中和アッセイデータを示すグラフ及びＥＣ５０表である。エラーバーは、３回の反復の標準偏差を示す。
【図４Ｅ】図４ＥはＭＡＲＭ及び水素／重水素交換質量分析（ＨＤＸ－ＭＳ）によって同定されたＭ４Ｂ０６エピトープをｈＭＰＶ　ＰｒｅＦ構造にマッピングし、エピトープ残基をシェーディングによって同定したことを示す図である。
【図４Ｆ】図４Ｆは３．７５オングストローム（Å）で処理されたＰｒｅＦ三量体と複合体を形成した３つのＭ４Ｂ０６　ＦａｂのＣｒｙｏＥＭマップを示す図である。図４Ｅと同じ陰影を有するｈＭＰＶ　ＰｒｅＦモデルを密度に当てはめた。
【０４２３】
【図５】図５はＨＤＸ－ＭＳによるｈＭＰＶ　ＰｒｅＦ三量体タンパク質及びＭ４Ｂ０６のエピトープマップである。図５は、配列番号１００２を開示し、これは、配列番号９１３のアミノ酸１９～５４２に対応する。
【０４２４】
【図６Ａ】図６Ａは抗原部位ＩＩ及びＶの多様なエピトープを示す図であり、図６Ｂはそのグラフのセットである。図６Ａは、ｈＭＰＶ　ＰｒｅＦ三量体構造にマッピングされた異なる部位ＩＩ及びＶのｍＡｂの接触残基を示すエピトープマップである［２］。
【図６Ｂ】図６Ｂは、発現された抗原を含有するＥｘｐｉ２９３細胞培養上清を用いたＥＬＩＳＡによって決定される、非処理ｈＭＰＶ　ＰｒｅＦ及びエピトープノックアウト変異体に対する選択された部位ＩＩ及びＶ　ｍＡｂの結合を示すグラフである。エラーバーは、２回の反復の標準偏差を示す。
【０４２５】
【図７Ａ】図７ＡはＭＡＲＭ変異体を担持する非処理ｈＭＰＶ　ＰｒｅＦ及びＰｒｅＦに対する抗体Ｍ２Ｄ２（陽性対照）ＩｇＧの結合を示すグラフである。エラーバーは、２回の反復の標準偏差を示す。
【図７Ｂ】図７Ｂは非処理ｈＭＰＶ　ＰｒｅＦ及びエピトープノックアウト変異体に対するＭ１Ａ０４　ＩｇＧの結合を示すグラフである。
【図７Ｃ】図７Ｃは非処理ｈＭＰＶ　ＰｒｅＦ及びエピトープノックアウト変異体に対するＭ２Ａ０５　ＩｇＧの結合を示すグラフである。発現した抗原を含有するＥｘｐｉ２９３細胞培養上清を用いてＥＬＩＳＡによって結合を決定した。
【０４２６】
【図８Ａ】図８Ａ、図８Ｂ及び図８Ｃは、ｈＭＰＶ　Ｆ特異的ｍＡｂのエピトープマッピングを示す図及びグラフのセットである。図８Ａは、非処理ｈＭＰＶ　ＰｒｅＦ抗原を用いた選択されたｍＡｂのエピトープビニングを示すヒートマップ図である。試験した抗原に対する見かけのＢＬＩ結合応答（＞０．２ｎｍ）を示した７３個の単離されたｍＡｂを

含めた。ヒートマップは、サンドイッチベースのＢＬＩ結合アッセイからのエピトープビニングを示し、マーカー／陰影は、第１の抗体と第２の抗体との間のより大きな競合を示す。上のサイドバーは、ｈＭＰＶ　Ａ、ｈＭＰＶ　Ｂ、ＲＳＶ　Ａ及びＲＳＶ　Ｂウイルス株に対するｍＡｂの中和効力（IC_{50}）を示した。

【図８Ｂ】図８Ｂは、ｈＭＰＶ　ＰｒｅＦ三量体タンパク質構造上にマッピングされた主要抗原部位ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＩＩ’、ＩＶ、ＩＶ’、Ｖ（内部抗原部位αは見えず、抗原部位βはまだ明確に特性決定されていない）を示す図である。ＤＳ７部位も参照として標識した。

【図８Ｃ】図８Ｃは、中和効力によってグループ分けされた、各抗原部位を標的とする抗体の割合を示すグラフである。各ｍＡｂについて、ｈＭＰＶ　Ａ及びＢのより強い中和効力をグループ化のために選択した。

【０４２７】

【図９】図９は操作されたｈＭＰＶ　ｐｏｓｔＦ三量体タンパク質のネガティブ染色ＥＭ及び２Ｄ平均を示す一連の写真である。ほとんどのクラス平均は、別個の頭部（上部領域）及び細長い尾部（中央部分）を有する粒子を示す。いくつかの平均値（底部／尾部）では、尾部がより長く見え、尾部の端部に小さな明確な部分がある。いくつかの平均では、粒子の「ヘッド」部分の窪みが見られた（矢印で識別される）。全ての図は縮尺通りである。

【０４２８】

【図１０Ａ】図１０Ａ、図１０Ｂ、図１０Ｃ、図１０Ｄ及び図１０Ｅは、中和能、抗原部位及び異なるｈＭＰＶ　Ｆ立体配座に対する結合特異性の相関を示すグラフのセットである。図１０Ａ及び図１０Ｂは、非処理ｈＭＰＶ　ＰｒｅＦ三量体及びＰｏｓｔＦ三量体に対するｈＭＰＶ－Ｆ特異的ｍＡｂのＢＬＩ結合応答を示すグラフである。各ドットは、単離されたｈＭＰＶ　Ｆ特異的抗体を表し：中和効力（図１０Ａ）又は

【図１０Ｂ】マッピングされた抗原部位：Ｖ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＩＩ’、ＩＶ、ＩＶ’、部位α、部位β、又は特性決定されていない（図１０Ｂ）によって区別される、

【図１０Ｃ】図１０Ｃ及び図１０Ｄは、非処理ｈＭＰＶ　ＰｒｅＦ及び処理安定化ｈＭＰＶ　ＰｒｅＦ（１１５ＢＶ）抗原に対するｈＭＰＶ－Ｆ特異的ｍＡｂのＢＬＩ結合応答を示すグラフである。各ドットは、中和効力（図１０Ｃ）又は

【図１０Ｄ】マッピングされた抗原部位：Ｖ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＩＩ’、ＩＶ、ＩＶ’、部位α、部位β、又は特性決定されていない（図１０Ｄ）によって陰影を付けた、単離されたｈＭＰＶ　Ｆ特異的抗体を表す。

【図１０Ｅ】図１０Ｅは、中和効力（Log_{10}変換後）と、処理されたＰｒｅＦ／非処理ＰｒｅＦ　ＢＬＩ結合の比との相関を示すグラフである。破線及びＲ二乗数は線形回帰を示す。各ドットは単離されたｈＭＰＶ　Ｆ特異的抗体を表し、これを影付けし、それが結合するマッピングされた抗原部位（Ｖ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＩＩ’、ＩＶ、ＩＶ’、部位α、部位β、又は特性決定されていない）を同定する。

【０４２９】

【図１１Ａ】図１１Ａは非処理ｈＭＰＶ　ＰｒｅＦ、処理ｈＭＰＶ　ＰｒｅＦ、ｈＭＰＶ　ＰｏｓｔＦ、及びＲＳＶ　ＰｒｅＦ三量体を分析するために使用された磁気ビーズベースの血清吸収アッセイのフォーマットを示す図である。

【図１１Ｂ】図１１Ｂは抗原枯渇後の４人のドナーからの平均ＥＬＩＳＡ力価を示すグラフであり、枯渇していない血清の力価によって正規化されている。エラーバーはＳＥＭを示す。

【０４３０】

【図１２Ａ】図１２Ａ、図１２Ｂ及び図１２Ｃは示差走査蛍光測定（ＤＳＦ）スペクトルを示すグラフのセットであり：非処理ｈＭＰＶ　ＰｒｅＦタンパク質（１．５ｍｇ／ｍｌ；図１２Ａ）のもの；

【図１２Ｂ】図１２Ｂはフーリンなしで発現された処理された安定化ｈＭＰＶ　ＰｒｅＦタンパク質（２．５ｍｇ／ｍｌ）のもの；

【図１２Ｃ】図１２Ｃはフーリン切断なしで発現された非処理安定化ｈＭＰＶ　ＰｒｅＦタンパク質（２．７ｍｇ／ｍｌ）のものである。スペクトルを１℃／分の走査速度にて２連で記録した。グラフは、３５０ｎｍと３３０ｎｍとの間の蛍光の比（上）並びにこの比の一次導関数（下）を示す。

【０４３１】

【図１３】図１３はドナーによってグループ分けされた、単離されたｈＭＰＶ－Ｆ特異的ｍＡｂ及びそれらのマッピングされた抗原部位（ＩＩ、Ｖ、ＩＩＩ、ＩＩＩ’、ＩＶ、ＩＶ’、部位α、又は特性決定されていない）の分布を示すグラフである。左側のＹ軸は、各ドナーから発見されたｍＡｂの数を示す。右側のＹ軸は、各ドナーの血清中和力価（倍数希釈）を示す。マーカー／ドットは、倍率希釈でのドナー血清の中和力価を示した。ただ１つのｍＡｂがこのドナーから単離されたので、１つのドナーは含まれなかった。

【０４３２】

【図１４Ａ】図１４Ａは非処理ｈＭＰＶ　ＰｒｅＦモノマーを示す図である。

【図１４Ｂ】図１４Ｂは処理された安定化ｈＭＰＶ　ＰｒｅＦ三量体を側面視及び上面視で示す図である。切断部位付近のＦ１のＮ末端セグメントが同定される。

【０４３３】

【図１５Ａ】図１５ＡからＥは、抗体Ｍ８Ｃ１０とＭＰＶとの相互作用を示す図面及び表のセットである。図１５Ａは、参照用の同じ視点（下）から示されたＭＰＶ－Ｆ三量体（ＰＤＢ：コード５ｗｂ０）を有するＭＰＶ－Ｆ：Ｍ８Ｃ１０複合体（上）の立体図／図面である。

【図１５Ｂ】図１５Ｂは、Ｆａｂの視点（左）、側面（中央）、及び上部（右）からのＭＰＶ－Ｆ：Ｍ８Ｃ１０複合体（上部パネル）の個々の図／図面のセットである。ＭＰＶ－Ｆ三量体の同じ視点を各パネルについて以下に示す。

【図１５Ｃ】図１５Ｃは、Ｍ８Ｃ１０重鎖（ＨＣ）及び軽鎖（ＬＣ）の配列のリストであり、以下のように強調表示及び網掛け表示されたＣＤＲ領域、ＨＣ　ＣＤＲ１、ＨＣ　ＣＤＲ２、ＨＣ　ＣＤＲ３、ＬＣ　ＣＤＲ１、ＬＣ　ＣＤＲ２、ＬＣ　ＣＤＲ３を示す。図１５Ｃはまた、複合体の表面表示の図を右側に示し、ＣＤＲを配列として網掛けし、Ｆタンパク質、重鎖及び軽鎖を同定している。

【図１５Ｄ】図１５Ｄは、４つの相互作用ＣＤＲ領域によって媒介される相互作用を示す図である。

【図１５Ｅ】図１５Ｅは、ＭＰＶ－ＦとＭ８Ｃ１０との間の相互作用に関与する残基のリストであり、ＣＤＲ中の残基に影を付けている。

【０４３４】

【図１６Ａ】図１６ＡはＭ８Ｃ１０結合に対するエピトープ残基変異を示す一連のグラフであり、図１６Ｂは、一連の図である。図１６Ａは、ＭＰＶ－Ｆ変異のＥＬＩＳＡ結合分析を示すグラフのセットである。Ｍ８Ｃ１０への結合は、ある濃度範囲にわたって青色で示されている。対照として、部位ＩＶ結合剤であるＭ２Ｄ２を赤色で示す。

【図１６Ｂ】図１６Ｂは、構造に基づく、Ｒ１９８、Ｎ２０２及びＡ２１６によって媒介される相互作用を示す図のセットである。

【０４３５】

【図１７】図１７はｈＭＰＶ　ＦモノマーについてのＭ８Ｃ１０結合エピトープとＭＰＶ４５８結合エピトープとの比較を示す図のセットである。ｈＭＰＶ　Ｆモノマーと複合体を形成した結晶構造Ｍ８Ｃ１０（下）及びＭＰＶ４５８（上）をｈＭＰＶ　Ｆと重ね合わせたところ、それらの異なるエピトープが示された。示された領域は、ｈＭＰＶ　ＦとＭ８Ｃ１０との直接接触残基を示す。左の入口は、１つのプロトマー（左）及び他の２つのプロトマーを影付けした（右）ｈＭＰＶ　Ｆ三量体構造を示す。

【発明を実施するための形態】

【０４３６】

呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）及びｈＭＰＶを含むニューモウイルスは、急性下気道感染症（ＡＬＲＩ）の一般的な原因である［１－６］。ＲＳＶと同様に、ｈＭＰＶの感染

は、咳、喘鳴、肺炎、及び細気管支炎を含む様々な症状をもたらす。乳児、幼児、高齢者、及び免疫無防備状態の患者を含む高リスク集団は、入院を必要とする可能性がある重度の症状を発症する可能性が高い［７－１４］。他の呼吸器病原体との同時感染が一般的である。最近、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２とｈＭＰＶの同時感染の症例も報告されており［１５－１７］、ｈＭＰＶとのそのような同時感染は、単球に影響を及ぼし、重度のＣＯＶＩＤ－１９患者のインターフェロン応答を減衰させるようであった［１５］。これらの医学的負担にもかかわらず、現在、治療目的又は予防目的に利用可能な承認されたｈＭＰＶワクチン又は中和抗体は存在しない。

【０４３７】

ｈＭＰＶの表面糖タンパク質Ｆは、ウイルス膜と細胞膜とのその後の融合を媒介する［１８，１９］。Ｆタンパク質は、異なるｈＭＰＶサブタイプ間で配列が高度に保存されており、他の表面タンパク質Ｇ及びＳＨよりもウイルス感染にとってより重要であるようである［２０，２１］。Ｆは、ｈＭＰＶ感染に対する中和及び保護抗体を誘発するｈＭＰＶの一次ウイルス抗原であるが、Ｇ及びＳＨタンパク質によって誘発される抗体は保護的ではないことも報告されている［２２－２４］。したがって、Ｆタンパク質は、ｈＭＰＶ感染に対する中和抗体及びワクチン開発のための魅力的な標的である。

【０４３８】

ｈＭＰＶ　Ｆタンパク質は、ウイルス表面並びに宿主細胞の膜上にホモ三量体として提示するクラスＩウイルス融合タンパク質である。Ｆ（$Ｆ_0$）の前駆体は、無傷のポリペプチドとして合成され、続いてタンパク質分解処理を受けて機能的になる［１９］。細胞膜への輸送中に細胞内で２回切断され得る２つのフーリン切断部位を有するＲＳＶとは異なり［２５］、ｈＭＰＶは、ＴＭＰＲＳＳ２などの膜貫通プロテアーゼによって細胞表面又はウイルス様粒子内で切断されるプロテアーゼ切断部位を１つのみ有する［２６］。ＲＳＶ及びｈＭＰＶ　Ｆの両方の切断は、２つのジスルフィド結合鎖（$Ｆ_2$及び$Ｆ_1$）を生成する。プロテアーゼ切断部位の直後の$Ｆ_1$のＮ末端に位置する融合ペプチドは、疎水性空洞の内部に埋もれ、隣接するモノマーと相互作用し、おそらく三量体立体配座を安定化させる［２７，２８］。この球状「プレフュージョン」（ＰｒｅＦ）形態のタンパク質分解的に処理されたＦ三量体は準安定的であり、一連の立体構造変化を介して、より安定な棒状「ポストフュージョン」（ＰｏｓｔＦ）形態に誘発され得る［１９］。更なる変異の導入又はプロテアーゼ切断部位の改変によって、ＰｒｅＦ及びＰｏｓｔＦ立体配座でｈＭＰＶ及びＲＳＶ　Ｆを安定化するためのタンパク質工学的取り組みがなされている［２７－３２］。わずか約３５％の配列同一性にもかかわらず、ＲＳＶ　ＦとｈＭＰＶ　Ｆとの間の安定化されたＰｒｅＦ及びＰｏｓｔＦタンパク質の両方の構造は、顕著に保存されている［２７－３１，３３，３４］。

【０４３９】

過去数年にわたって、ＲＳＶ　Ｆ抗原を標的とする多数のモノクローナル抗体（ｍＡｂ）がヒトＢ細胞レパートリーから単離され、様々なアプローチによって特性決定されている［３３，３５－４７］。これらの結果によれば、ＲＳＶ　Ｆ上の６つの主要な抗原部位が定義されている（?、Ⅰ、ⅡⅠ、ⅢⅠ、ⅠⅤ、Ⅴ）。部位?及びⅤを標的とするＰｒｅＦ特異的抗体は、ヒト血清及び成人の抗原特異的メモリーＢ細胞レパートリーにおける中和活性の大部分について免疫優性であり説明可能であることが示されており［４８，４９］、ＰｒｅＦが、ＰｏｓｔＦよりも高い中和抗体（ｎＡｂ）応答を誘発するＲＳＶのより良いワクチン候補であることを示唆している。対照的に、安定化されたｈＭＰＶ　ＰｒｅＦ及びＰｏｓｔＦの免疫原性の可能性は、おそらくｈＭＰＶ　Ｆタンパク質の部位φでのみ観察される大きなグリカンシールドに起因して、同等であるようである［２８］。限定された数のｈＭＰＶ－Ｆ特異的ｍＡｂがマウス免疫化［５０］、ファージディスプレイ［５１］及びヒトＢ細胞［５２］から発見されているが、自然感染中のｈＭＰＶ　Ｆに対するヒト抗体認識の包括的な理解は困難なままである。

【０４４０】

この研究では、本発明者らは、複数の健康なヒトドナーのメモリーＢ細胞から単離され

たｈＭＰＶ－Ｆ特異的ｍＡｂの大きなパネルを報告した。いくつかの単離されたｍＡｂは、インビトロで超高中和効力を示した。研究者らは、部位Ｖ上のＰｒｅＦ特異的エピトープを認識する最も強力なｍＡｂの１つを特性決定した。単離されたｍＡｂの更に詳細な特性決定により、事前に定義された部位ＩＩ及びＶ上の重複するが異なるエピトープ、並びに以前に報告されていない４つの新規抗原部位を含む、ｈＭＰＶ　Ｆ抗原上の多様な抗原部位が明らかになった。Ｈｕａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，２０１９　Ｆｒｏｎｔ．Ｉｍｍｕｎｏｌ，ｐｇｓ．１－８；Ｒｏｓｓｅｙ　ｅｔ　ａｌ．，２０１８　Ｔｒｅｎｄｓ　ｉｎ　Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌｏｇｙ，ｖｏｌ．２６，ｉｓｓｕｅ　３，ｐｇｓ．２０９－２１９．Ａｎｔｉｇｅｎｉｃ　ｓｉｔｅｓ　ｏｆ　ｈＭＰＶも参照されたい。

【０４４１】

部位φ－配列番号１のアミノ酸５４～８４；１６５～１９７

【０４４２】

部位Ｉ－配列番号１のアミノ酸１９～３６；２８３－２８９；３４７～３５８

【０４４３】

部位ＩＩ－配列番号１のアミノ酸１５６及び２２４～２４７

【０４４４】

部位ＩＩＩ－配列番号１のアミノ酸３７～４５；２７１－２８２；３１２－３２０；及び３３５～３４６；

【０４４５】

部位ＩＩＩ’－部位ＩＩＩ及びＤＳ７部位抗体（Ｍ２Ｂ６、ＤＳ７）によるｈＭＰＶ　Ｆ抗原タンパク質への競合的結合は、部位ＩＩ抗体（Ｍ１Ｄ２及びＭ１Ｃ７ｓ）と競合しない。

【０４４６】

部位ＩＶ－配列番号１のアミノ酸３８６～４３９

【０４４７】

部位ＩＶ’－配列番号１のアミノ酸２９４～２９８

【０４４８】

部位Ｖ－配列番号１のアミノ酸４６～５３；１１６－１６４；２３３及び２５７～２７０

【０４４９】

部位α－配列番号１のアミノ酸８２、１９８、２０２、２０７、２１１、２１４－２１６、２１８、２１９、２２０、２２４－２２９、２３３、２５７、２５８、２６１、２６２、３３８及び４０５

【０４５０】

部位β－十分に特性決定されていない。この群のｍＡｂの大部分は、それ自体と競合するだけである

【０４５１】

ＤＳ７部位（参照ＤＯＩ：１０．１０３８／ｎｓｍｂ．２２５０）：配列番号１のアミノ酸２０～２６、３１、３３～３４、２８２、２８４、３１２、３４５、３４８～３４９、３５１、３５３、３５６、３５８、４１１、４１３及び４１４。

【０４５２】

ＲＳＶとは異なり、ｈＭＰＶ　Ｆに対する抗体応答は、抗原の頂点に対してあまり優勢ではないようである。更に、切断されていないＰｒｅＦに特異的に結合するｍＡｂのパネルが同定されており、非処理Ｆ抗原と処理Ｆ抗原との間の潜在的な免疫原性の違いを示唆している。これは、自然感染から誘発されたｈＭＰＶ　Ｆ特異的ｍＡｂの包括的抗原性エピトープを明らかにする最初の開示である。

【０４５３】

定義

【０４５４】

本明細書で使用される場合、「ヒトメタニューモウイルス」又は「ｈＭＰＶ」は、約１

３ｋｂのゲノムを有するニューモウイルス科の一本鎖ネガティブセンスリボ核酸（ＲＮＡ）ウイルスを指す。本明細書中で使用されるとき、「ｈＭＰＶ　Ｆタンパク質」とは、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ－Ｇ３ＫＣＫ８（Ｇ３ＫＣＫ８＿９ＭＯＮＯ；配列番号１）に示されるアミノ酸配列を有する融合糖タンパク質Ｆ０のことを指す。

【０４５５】

１０　２０　３０　４０　５０

【０４５６】

ＭＳＷＫＶＭＩＩＩＳ　ＬＬＩＴＰＱＨＧＬＫ　ＥＳＹＬＥＥＳＣＳＴ　ＩＴＥＧＹＬＳＶＬＲ　ＴＧＷＹＴＮＶＦＴＬ

【０４５７】

６０　７０　８０　９０　１００

【０４５８】

ＥＶＧＤＶＥＮＬＴＣ　ＴＤＧＰＳＬＩＫＴＥ　ＬＤＬＴＫＳＡＬＲＥ　ＬＫＴＶＳＡＤＱＬＡ　ＲＥＥＱＩＥＮＰＲＱ

【０４５９】

１１０　１２０　１３０　１４０　１５０

【０４６０】

ＳＲＦＶＬＧＡＩＡＬ　ＧＶＡＴＡＡＡＶＴＡ　ＧＩＡＩＡＫＴＩＲＬ　ＥＳＥＶＮＡＩＫＧＡ　ＬＫＴＴＮＥＡＶＳＴ

【０４６１】

１６０　１７０　１８０　１９０　２００

【０４６２】

ＬＧＮＧＶＲＶＬＡＴ　ＡＶＲＥＬＫＥＦＶＳ　ＫＮＬＴＳＡＩＮＫＮ　ＫＣＤＩＡＤＬＫＭＡ　ＶＳＦＳＱＦＮＲＲＦ

【０４６３】

２１０　２２０　２３０　２４０　２５０

【０４６４】

ＬＮＶＶＲＱＦＳＤＮ　ＡＧＩＴＰＡＩＳＬＤ　ＬＭＴＤＡＥＬＡＲＡ　ＶＳＹＭＰＴＳＡＧＱ　ＩＫＬＭＬＥＮＲＡＭ

【０４６５】

２６０　２７０　２８０　２９０　３００

【０４６６】

ＶＲＲＫＧＦＧＩＬＩ　ＧＶＹＧＳＳＶＩＹＭ　ＶＱＬＰＩＦＧＶＩＤ　ＴＰＣＷＩＩＫＡＡＰ　ＳＣＳＥＫＤＧＮＹＡ

【０４６７】

３１０　３２０　３３０　３４０　３５０

【０４６８】

ＣＬＬＲＥＤＱＧＷＹ　ＣＫＮＡＧＳＴＶＹＹ　ＰＮＤＫＤＣＥＴＲＧ　ＤＨＶＦＣＤＴＡＡＧ　ＩＮＶＡＥＱＳＲＥＣ

【０４６９】

３６０　３７０　３８０　３９０　４００

【０４７０】

ＮＩＮＩＳＴＴＮＹＰ　ＣＫＶＳＴＧＲＨＰＩ　ＳＭＶＡＬＳＰＬＧＡ　ＬＶＡＣＹＫＧＶＳＣ　ＳＩＧＳＮＲＶＧＩＩ

【０４７１】

４１０　４２０　４３０　４４０　４５０

【０４７２】

ＫＱＬＰＫＧＣＳＹＩ　ＴＮＱＤＡＤＴＶＴＩ　ＤＮＴＶＹＱＬＳＫＶ　ＥＧＥＱＨＶＩＫＧＲ　ＰＶＳＳＳＦＤＰＩＫ

【０４７３】

４６０　４７０　４８０　４９０　５００
【０４７４】
ＦＰＥＤＱＦＮＶＡＬ　ＤＱＶＦＥＳＩＥＮＳ　ＱＡＬＶＤＱＳＮＫＩ　ＬＮＳＡＥＫＧＮＴＧ　ＦＩＩＶＩＩＬＩＡＶ
【０４７５】
５１０　５２０　５３０
【０４７６】
ＬＧＬＴＭＩＳＶＳＩ　ＩＩＩＩＫＫＴＲＫＰ　ＴＧＡＰＰＥＬＮＧＶ　ＴＮＧＧＦＩＰＨＳ
【０４７７】
（配列番号１）
【０４７８】
本明細書で使用される場合、「抗体」という用語は、所望の生物学的活性又は結合活性を示す免疫グロブリン分子の任意の形態を指す。ｈＭＰＶに「特異的に結合する」抗体は、他のタンパク質と比較してｈＭＰＶに優先的に結合するが、この特異性は絶対的な結合特異性を必要としない抗体である。抗体は、その結合が試料中の標的タンパク質の存在を決定するものである場合、例えば偽陽性などの望ましくない結果を生じることなく、その意図された標的に対して「特異的」と見なされる。抗体又はその結合断片は、非標的タンパク質との親和性よりも少なくとも２倍大きい、好ましくは少なくとも１０倍大きい、より好ましくは少なくとも２０倍大きい、最も好ましくは少なくとも１００倍大きい親和性で標的タンパク質に結合する。したがって、用語「抗体」は、最も広い意味で使用され、具体的には、モノクローナル抗体（全長モノクローナル抗体を含む）、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、ヒト化完全ヒト抗体、及びキメラ抗体を包含するが、これらに限定されない。「親抗体」は、ヒト治療薬として使用するための抗体のヒト化などの意図された使用のための抗体の改変の前に免疫系を抗原に曝露することによって得られる抗体である。
【０４７９】
一般に、塩基性抗体構造単位は四量体を含む。各四量体は、ポリペプチド鎖の２つの同一の対を含み、各対は、１つの「光」鎖（約２５ｋＤａ）及び１つの「重い」鎖（約５０～７０ｋＤａ）を有する。各鎖のアミノ末端部分は、典型的には、抗原認識を主に担う約１００～１１０又はそれ以上のアミノ酸の可変領域を含む。各軽鎖／重鎖対の可変領域は、抗体結合部位を形成する。したがって、一般に、インタクトな抗体は２つの結合部位を有する。重鎖のカルボキシ末端部分は、主にエフェクター機能を担う定常領域を画定し得る。典型的には、ヒト軽鎖は、カッパ軽鎖及びラムダ軽鎖として分類される。更に、ヒト重鎖は、典型的には、ミュー、デルタ、ガンマ、アルファ、又はイプシロンとして分類され、抗体のアイソタイプをそれぞれＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＧ、ＩｇＡ、及びＩｇＥと定義する。軽鎖及び重鎖内で、可変領域及び定常領域は、典型的には約１２個以上のアミノ酸の「Ｊ」領域によって連結され、重鎖はまた、典型的には約１０個以上のアミノ酸の「Ｄ」領域を含む。一般に、Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　Ｃｈ．７（Ｐａｕｌ，Ｗ．，ｅｄ．，２ｎｄ　ｅｄ．Ｒａｖｅｎ　Ｐｒｅｓｓ，Ｎ．Ｙ．（１９８９）を参照されたい。
【０４８０】
本明細書で使用される場合、「アイソタイプ」は、重鎖定常領域遺伝子によってコードされる抗体クラス（例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＭ、ＩｇＡ１、ＩｇＡ２、ＩｇＤ及びＩｇＥ抗体）を指す。
【０４８１】
抗体は、典型的には、10^{-5}～10^{-12}Ｍ以下の解離定数（K_D）によって反映される高い親和性でそれらの同族抗原に特異的に結合する。約10^{-4}Ｍを超える任意のK_Dは、一般に、非特異的結合を示すと考えられる。本明細書で使用される場合、抗原に「特異的に結合する」抗体は、抗原及び実質的に同一の抗原に高親和性で結合する抗体を指

し、これは、10^{-7}Ｍ以下、好ましくは10^{-8}Ｍ以下、更により好ましくは5×10^{-9}Ｍ以下、最も好ましくは10^{-8}Ｍ～10^{-10}Ｍ以下のK_Dを有するが、無関係の抗原に高親和性で結合しないことを意味する。

【０４８２】

本明細書で使用される場合、「抗体」という用語は、無傷のポリクローナル抗体又はモノクローナル抗体だけでなく、特に明記しない限り、特異的結合について無傷の抗体と競合するその任意の抗原結合部分、抗原結合部分を含む融合タンパク質、及び抗原認識部位を含む免疫グロブリン分子の任意の他の修飾された構成も包含する。

【０４８３】

本明細書中で使用されるとき、別段示されない限り、「抗体断片」又は「抗原結合断片」又は「その抗原結合断片」とは、抗原に特異的に結合する能力を保持する抗体の断片、例えば、１又は複数のＣＤＲ領域を保持する断片、及び抗原に特異的に結合する能力のことを指す。

【０４８４】

抗原結合部分には、例えば、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｄ、Ｆｖ、ＣＤＲを含む断片、及び一本鎖可変断片抗体（ｓｃＦｖ）、並びに抗原（例えば、ｈＭＰＶ）に結合する特異的抗原を付与するのに十分な免疫グロブリンの少なくとも一部を含むポリペプチドが含まれる。

【０４８５】

抗体は、ＩｇＧ、ＩｇＡ、若しくはＩｇＭ（又はそのサブクラス）などの任意のクラスの抗体を含み、抗体は特定のクラスである必要はない。その重鎖の定常領域の抗体アミノ酸配列に応じて、免疫グロブリンを異なるクラスに割り当てることができる。免疫グロブリンには５つの主要なクラス：ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ、及びＩｇＭがあり、これらのいくつかは、サブクラス（アイソタイプ）、例えばＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１、及びＩｇＡ２に更に分割され得る。異なるクラスの免疫グロブリンに対応する重鎖定常領域は、それぞれアルファ、デルタ、イプシロン、ガンマ及びミューと呼ばれる。異なるクラスの免疫グロブリンのサブユニット構造及び三次元構成は周知である。

【０４８６】

本発明の範囲内のその抗原結合断片には、例えばペプシンによるＩｇＧの酵素的切断によって生成され得るＦ（ａｂ’）２断片も含まれる。Ｆａｂ断片は、例えば、ジチオスレイトール又はメルカプトエチルアミンによるＦ（ａｂ’）２の還元によって生成され得る。Ｆａｂ断片は、ジスルフィド架橋によってＶＨ－ＣＨ１鎖に付加されたＶＬ－ＣＬ鎖である。Ｆ（ａｂ’）２断片は、２つのジスルフィド架橋によって付加される２つのＦａｂ断片である。Ｆ（ａｂ’）２分子のＦａｂ部分は、ジスルフィド架橋が間に位置するＦｃ領域の一部を含む。

【０４８７】

「アクセプターヒトフレームワーク」という用語は、ヒト免疫グロブリンフレームワーク又はヒトコンセンサスフレームワークに由来する軽鎖可変ドメイン（V_L）フレームワーク又は重鎖可変ドメイン（V_H）フレームワークのアミノ酸配列を含むフレームワークを指す。アクセプターヒトフレームワークに「由来する」、ヒト免疫グロブリンフレームワーク又はヒトコンセンサスフレームワークは、天然に存在するヒト免疫グロブリンフレームワーク又はヒトコンセンサスフレームワークと同じアミノ酸配列を有し得るか、又は野生型の天然に存在するヒト免疫グロブリンフレームワーク又はヒトコンセンサスフレームワークと比較してアミノ酸配列が変化し得る。いくつかの実施形態では、アミノ酸変化の数は、１０、９、８、７、６、５、４、３、又は２、又は１である。いくつかの実施形態では、V_Lアクセプターヒトフレームワークは、V_Lヒト免疫グロブリンフレームワーク配列又はヒトコンセンサスフレームワーク配列と配列が同一である。いくつかの実施形態では、V_Hアクセプターヒトフレームワークは、V_Hヒト免疫グロブリンフレームワーク配列又はヒトコンセンサスフレームワーク配列と配列が同一である。

【０４８８】
本明細書で使用される「結合タンパク質」という用語はまた、少なくとも１つの標的抗原に特異的に結合する非天然（又は組換え）タンパク質を指す。様々な実施形態では、結合タンパク質は、本明細書に記載の抗ｈＭＰＶ抗体又はその抗原結合断片を含む。例えば、結合タンパク質は、抗ｈＭＰＶ抗体又はその抗原結合断片と、第２の分子（例えば、第２の抗体又はその抗原結合断片）とを含む多重特異性分子（例えば、多重特異性抗体）である。
【０４８９】
「多重特異性抗体」は、２つ以上の異なる抗原又はエピトープを認識する抗体（例えば、二重特異性抗体、三重特異性抗体）である。様々な実施形態では、多重特異性抗体は、通常、少なくとも２つの抗原若しくはエピトープ（すなわち、二重特異性抗体、ＢｓＡｂｓ）又は３つ以上の抗原に結合する。様々な実施形態では、三重特異性抗体などの更なる特異性を有する多重特異性抗体が本明細書に包含される。ＢｓＡｂの例としては、一方のアームがウイルス抗原＃１に対して向けられ、他方のアームがウイルス抗原＃２に対して向けられたものが挙げられる。例えば、ＢｓＡｂｓは、ｈＭＰＶ株Ａ及びｈＭＰＶ株Ｂに結合し得る。
【０４９０】
多重特異性抗体を作製するための技術には、異なる特異性を有する２つの免疫グロブリン重鎖－軽鎖対の組換え共発現（Ｍｉｌｓｔｅｉｎ，Ｃ．ａｎｄ Ｃｕｅｌｌｏ，Ａ．Ｃ．，Ｎａｔｕｒｅ ３０５（１９８３）５３７－５４０、国際公開第９３／０８８２９号、及びＴｒａｕｎｅｃｋｅｒ，Ａ．ｅｔ ａｌ．，ＥＭＢＯ Ｊ．１０（１９９１）３６５５－３６５９）及び「ｋｎｏｂ－ｉｎ－ｈｏｌｅ」操作（例えば、米国特許第５，７３１，１６８号を参照されたい）が含まれるが、これらに限定されない。多重特異性抗体はまた、抗体Ｆｃ－ヘテロ二量体分子を作製するための静電ステアリング効果を操作することによって（国際公開第２００９／０８９００４号）、２つ又はそれを超える抗体又は断片の架橋（例えば、米国特許第４，６７６，９８０号、及びＢｒｅｎｎａｎ，Ｍ．ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２２９（１９８５）８１－８３を参照されたい）；二重特異性抗体を製造するためのロイシンジッパーを使用して（例えば、Ｋｏｓｔｅｌｎｙ，Ｓ．Ａ．ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４８（１９９２）１５４７－１５５３を参照されたい）二重特異性抗体断片を作製するための「ダイアボディ」技術を使用して（例えば、Ｈｏｌｌｉｇｅｒ，Ｐ．ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０（１９９３）６４４４－６４４８を参照されたい）；及び一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）二量体を使用して（例えば、Ｇｒｕｂｅｒ，Ｍ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５２（１９９４）５３６８－５３７４を参照されたい）；及び、例えば、Ｔｕｔｔ，Ａ．ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４７（１９９１）６０－６９に記載されるような三重特異性抗体を調製することによって作製され得る。「タコ抗体」を含む３つ以上の機能的抗原結合部位を有する操作された抗体も本明細書に含まれる（例えば、米国特許出願公開第２００６／００２５５７６号明細書及びＰｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ．２０１１ Ｊｕｌ ５；１０８（２７）：１１１８７－９２を参照されたい）。
【０４９１】
「二重特異性」又は「二機能性抗体」は、２つの異なる重鎖／軽鎖対及び２つの異なる結合部位を有する人工ハイブリッド抗体である。二重特異性抗体は、ハイブリドーマの融合又はＦａｂ’断片の連結を含む様々な方法によって産生され得る。例えば、Ｓｏｎｇｓｉｖｉｌａｉ＆Ｌａｃｈｍａｎｎ，Ｃｌｉｎ．Ｅｘｐ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．７９：３１５－３２１（１９９０）；Ｋｏｓｔｅｌｎｙ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４８，１５４７－１５５３（１９９２）を参照されたい。二機能性抗体には、例えば、ヘテロ二量体抗体コンジュゲート（例えば、各々が異なる特異性を有する一緒に接合された２つの抗体又は抗体断片）、抗体／細胞表面結合分子コンジュゲート（例えば、受容体などの非抗体分子にコンジュゲートされた抗体）及びハイブリッド抗体（例えば、２つの異なる抗原に対する結合部位を有する抗体）が含まれる。二重特異性抗体には、とりわけ、クアド

ロマ技術（Ｍｉｌｓｔｅｉｎ ａｎｄ Ｃｕｅｌｌｏ（１９８３）Ｎａｔｕｒｅ ３０５（５９３４）：５３７－４０）、２つの異なるモノクローナル抗体の化学的コンジュゲーション（Ｓｔａｅｒｚ ｅｔ ａｌ．（１９８５）Ｎａｔｕｒｅ ３１４（６０１２）：６２８－３１）、又はノブ・イントゥ・ホール若しくはＦｃ領域に変異を導入する同様のアプローチ（Ｈｏｌｌｉｇｅｒ ｅｔ ａｌ．（１９９３）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０（１４）：６４４４－６４４８）によって生成されるものが含まれる。

【０４９２】

「組換え抗体」という用語は、組換え手段によって調製、発現、作製又は単離される抗体、例えば（ａ）免疫グロブリン遺伝子（例えば、ヒト免疫グロブリン遺伝子）についてトランスジェニック若しくはトランスクロモソーマルである動物（例えば、マウス）又はそれから調製されたハイブリドーマから単離される抗体、（ｂ）抗体を発現するように形質転換された宿主細胞、例えばトランスフェクトーマから単離される抗体、（ｃ）ファージディスプレイを使用して組換えコンビナトリアル抗体ライブラリ（例えば、ヒト抗体配列を含有する）から単離される抗体、及び（ｄ）免疫グロブリン遺伝子配列（例えば、ヒト免疫グロブリン遺伝子）の他のＤＮＡ配列へのスプライシングを含む任意の他の手段によって調製、発現、作製又は単離される抗体を指す。そのような組換え抗体は、ヒト生殖細胞系免疫グロブリン配列に由来する可変領域及び定常領域を有し得る。しかしながら、ある特定の実施形態では、そのような組換えヒト抗体は、インビトロ変異誘発に供され得、したがって、組換え抗体のV_H領域及びV_L領域のアミノ酸配列は、ヒト生殖細胞系V_H配列及びV_L配列に由来し、ヒト生殖細胞系V_H配列及びヒト生殖細胞系V_L配列に関連するが、インビボでヒト抗体生殖細胞系レパートリー内に天然に存在し得ない配列である。

【０４９３】

「キメラ抗体」は、所望の生物学的活性を示す限り、重鎖及び／又は軽鎖の一部が特定の種（例えば、ヒト）に由来するか、又は特定の抗体クラス若しくはサブクラスに属する配列を含み、（１又は複数の）鎖の残りが別の種（例えば、マウス）に由来するか、又は別の抗体クラス若しくはサブクラスに属する配列、並びにそのような抗体の断片を指す。

【０４９４】

「ヒト抗体」は、ヒト免疫グロブリンタンパク質配列又はその誘導体を含む抗体を指す。ヒト抗体は、マウスにおいて、マウス細胞において、又はマウス細胞に由来するハイブリドーマにおいて産生される場合、マウス炭水化物鎖を含有し得る。同様に、「マウス抗体」又は「ラット抗体」は、それぞれマウス又はラットの免疫グロブリン配列又はその誘導体のみを含む抗体を指す。

【０４９５】

「ヒト化抗体」は、非ヒト（例えば、マウス）抗体及びヒト抗体由来の配列を含む抗体の形態を指す。そのような抗体は、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小配列を含有する。一般に、ヒト化抗体は、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み、超可変ループの全て又は実質的に全てが非ヒト免疫グロブリンのものに対応し、ＦＲ領域の全て又は実質的に全てがヒト免疫グロブリン配列のものである。ヒト化抗体にはまた、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の免疫グロブリン定常領域（Ｆｃ）の少なくとも一部が含まれていてもよい。ヒト化抗体を親齧歯動物抗体と区別する必要がある場合、接頭辞「ｈｕｍ」、「ｈｕ」又は「ｈ」を抗体クローンの名称に付加することができる。齧歯類抗体のヒト化形態は、一般に、親齧歯類抗体の同じＣＤＲ配列を含むが、親和性を高めるため、ヒト化抗体の安定性を高めるため、又は他の理由のために、ある特定のアミノ酸置換が含まれ得る。

【０４９６】

本明細書で使用される「モノクローナル抗体」又は「ｍＡｂ」又は「Ｍａｂ」は、実質的に均一な抗体の集団を指し、すなわち、集団を含む抗体分子は、少量存在し得る天然に存在する可能性のある変異を除いてアミノ酸配列が同一である。対照的に、従来の（ポリ

クローナル）抗体調製物は、典型的には、異なるエピトープに特異的であることが多いそれらの可変ドメイン、特にそれらのＣＤＲに異なるアミノ酸配列を有する多数の異なる抗体を含む。修飾語「モノクローナル」は、実質的に均一な抗体集団から得られる抗体の特徴を示し、特定の方法による抗体の産生を必要とすると解釈されるべきではない。例えば、本開示に従って使用されるモノクローナル抗体は、Ｋｏｈｌｅｒ ｅｔ ａｌ．（１９７５）Ｎａｔｕｒｅ ２５６：４９５によって最初に記載されたハイブリドーマ法によって作製され得るか、又は組換えＤＮＡ法（例えば、米国特許第４，８１６，５６７号を参照されたい）によって作製され得る。「モノクローナル抗体」はまた、例えば、Ｃｌａｃｋｓｏｎ ｅｔ ａｌ．（１９９１）Ｎａｔｕｒｅ ３５２：６２４－６２８ ａｎｄ Ｍａｒｋｓ ｅｔ ａｌ．（１９９１）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２２：５８１－５９７に記載の技術を使用してファージ抗体ライブラリから単離され得る。Ｐｒｅｓｔａ（２００５）Ｊ．Ａｌｌｅｒｇｙ Ｃｌｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１１６：７３１も参照されたい。

【０４９７】

そのような免疫グロブリンの抗原結合断片（ｓｃＦｖを含む）も、本明細書で使用される「モノクローナル抗体」という用語に包含される。モノクローナル抗体は非常に特異的であり、単一の抗原部位に向けられる。更に、典型的には抗原上の異なるエピトープに対する異なる抗体を含む従来の（ポリクローナル）抗体調製物とは対照的に、各モノクローナル抗体は単一のエピトープに対するものである。モノクローナル抗体は、任意の当技術分野で認識されている技術及び本明細書に記載される技術、例えばハイブリドーマ法、トランスジェニック動物、組換えＤＮＡ法（例えば、米国特許第４，８１６，５６７号を参照されたい）を使用して、又は例えば米国特許第７，３８８，０８８号及びＰＣＴ公開国際公開第００／３１２４６号に記載されている技術を使用してファージ抗体ライブラリを使用して調製することができる。モノクローナル抗体には、キメラ抗体、ヒト抗体、及びヒト化抗体が含まれ、天然に存在してもよく、又は組換え生産されてもよい。

【０４９８】

「ドメイン抗体」は、重鎖の可変領域又は軽鎖の可変領域のみを含む免疫学的に機能的な免疫グロブリン断片である。いくつかの例では、２つ以上のV_H領域をペプチドリンカーと共有結合させて、二価ドメイン抗体を作製する。二価ドメイン抗体の２つのV_H領域は、同じ又は異なる抗原を標的とし得る。

【０４９９】

「二価抗体」は、２つの抗原結合部位を含む。場合によっては、２つの結合部位は同じ抗原特異性を有する。しかしながら、二価抗体は二重特異性であり得る（下記参照）。

【０５００】

本明細書で使用される場合、「一本鎖Ｆｖ」又は「ｓｃＦｖ」抗体という用語は、抗体のV_H及びV_Lドメインを含む抗体断片を指し、これらのドメインは単一のポリペプチド鎖に存在する。一般に、Ｆｖポリペプチドは、ポリペプチドリンカーを更に含む。ｓｃＦｖの総説については、Ｐｌｕｃｋｔｈｕｎ（１９９４）Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，ｖｏｌ．１１３，Ｒｏｓｅｎｂｕｒｇ ａｎｄ Ｍｏｏｒｅ ｅｄｓ．Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ｐｐ．２６９－３１５を参照されたい。

【０５０１】

本明細書におけるモノクローナル抗体には、ラクダ化単一ドメイン抗体も含まれる。例えば、Ｍｕｙｌｄｅｒｍａｎｓ ｅｔ ａｌ．（２００１）Ｔｒｅｎｄｓ Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｓｃｉ．２６：２３０；Ｒｅｉｃｈｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．（１９９９）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ ２３１：２５；国際公開第９４／０４６７８号；国際公開第９４／２５５９１号；米国特許第６，００５，０７９号（これらはその全体が参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい。一実施形態では、本発明は、単一ドメイン抗体が形成されるような修飾を有する２つのV_Hドメインを含む単一ドメイン抗体を提供する。

【０５０２】

本明細書中で使用されるとき、用語「ダイアボディ」とは、２つの抗原結合部位を有する小さな抗体断片のことを指し、その断片は、同じポリペプチド鎖（V_H－V_L又はV_L－V_H）中の軽鎖可変ドメイン（V_L）に連結された重鎖可変ドメイン（V_H）を含む。同じ鎖上の２つのドメイン間の対形成を可能にするには短すぎるリンカーを使用することによって、ドメインは、別の鎖の相補的ドメインと対形成し、２つの抗原結合部位を作り出すことを強いられる。ダイアボディは、例えば、欧州特許第４０４，０９７号明細書；国際公開第９３／１１１６１号；及びＨｏｌｌｉｇｅｒ ｅｔ ａｌ．（１９９３）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：６４４４－６４４８に更に完全に記載されている。操作された抗体バリアントの総説については、一般に、Ｈｏｌｌｉｇｅｒ ａｎｄ Ｈｕｄｓｏｎ（２００５）Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２３：１１２６－１１３６を参照されたい。

【０５０３】

本発明の抗体はまた、改変されたエフェクター機能を提供するために改変された（又はブロックされた）Ｆｃ領域を有する抗体を含む。例えば、米国特許第５，６２４，８２１号；国際公開第２００３／０８６３１０号；国際公開第２００５／１２０５７１号；国際公開第２００６／００５７７０２号；Ｐｒｅｓｔａ（２００６）Ａｄｖ．Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｒｅｖ．５８：６４０－６５６を参照されたい。そのような修飾は、免疫系の様々な反応を増強又は抑制するために使用することができ、診断及び治療において有益な効果があり得る。Ｆｃ領域の変化には、置換、欠失及び挿入、グリコシル化又は脱グリコシル化、並びに複数のＦｃの付加などのアミノ酸変化が含まれる。Ｆｃの変化は、治療用抗体における抗体の半減期を変化させるために利用され得、より長い半減期は、投与頻度の低下をもたらし、それに付随して利便性の向上及び材料の使用の減少をもたらす。７３４～３５のＰｒｅｓｔａ（２００５）Ｊ．Ａｌｌｅｒｇｙ Ｃｌｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１１６：７３１を参照されたい。

【０５０４】

「完全ヒト抗体」という用語は、ヒト免疫グロブリンタンパク質配列のみを含む抗体を指す。完全ヒト抗体は、マウスにおいて、マウス細胞において、又はマウス細胞に由来するハイブリドーマにおいて産生される場合、マウス炭水化物鎖を含有し得る。同様に、「マウス抗体」は、マウス免疫グロブリン配列のみを含む抗体を指す。

【０５０５】

本明細書で使用される「可変領域」又は「Ｖ領域」又は「Ｖ鎖」は、異なる抗体間で配列が可変であるＩｇＧ鎖のセグメントを意味する。抗体の「可変領域」は、単独で又は組み合わせて、抗体軽鎖の可変領域又は抗体重鎖の可変領域を指す。重鎖の可変領域は、本開示において「重鎖可変領域」、「重鎖可変ドメイン」、「ＶＨ」又は「V_H」と呼ばれることもある。軽鎖の可変領域は、本開示において「軽鎖可変領域」、「重鎖可変ドメイン」、「ＶＬ」又は「V_L」と称され得る。典型的には、重鎖及び軽鎖の両方の可変領域は、比較的保存されたフレームワーク領域（ＦＲ）内に位置する、相補性決定領域（ＣＤＲ）とも呼ばれる３つの超可変領域を含む。ＣＤＲは通常、フレームワーク領域によってアライメントされ、特定のエピトープへの結合を可能にする。一般に、Ｎ末端からＣ末端に向かって、軽鎖可変ドメイン及び重鎖可変ドメインの両方が、ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３及びＦＲ４を含む。各ドメインへのアミノ酸の割り当ては、一般に、Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｋａｂａｔ，ｅｔ ａｌ．；Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．；５ｔｈ ｅｄ．；ＮＩＨ Ｐｕｂｌ．Ｎｏ．９１－３２４２（１９９１）；Ｋａｂａｔ（１９７８）Ａｄｖ．Ｐｒｏｔ．Ｃｈｅｍ．３２：１－７５；Ｋａｂａｔ，ｅｔ ａｌ．，（１９７７）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２５２：６６０９－６６１６；Ｃｈｏｔｈｉａ，ｅｔ ａｌ．，（１９８７）Ｊ Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７ 又はＣｈｏｔｈｉａ，ｅｔ ａｌ．，（１９８９）Ｎａｔｕｒｅ ３４２：８７８－８８３の定義に従う。

【０５０６】

「ＣＤＲ」は、抗体ＶＨβシートフレームワークの非フレームワーク領域内の３つの超可変領域（Ｈ１、Ｈ２、又はＨ３）のうちの１つ、又は抗体ＶＬβシートフレームワークの非フレームワーク領域内の３つの超可変領域（Ｌ１、Ｌ２、又はＬ３）のうちの１つを指す。したがって、ＣＤＲは、フレームワーク領域配列内に散在する可変領域配列である。ＣＤＲ領域は当業者に周知であり、抗体可変ドメイン内の最も超可変性の領域として、例えばＫａｂａｔによって定義されている。ＣＤＲ領域配列はまた、保存されたｂシートフレームワークの一部ではなく、したがって異なる立体配座に適合することができる残基として、Ｃｈｏｔｈｉａによって構造的に定義されている。両方の用語は当技術分野でよく認識されている。ＣＤＲ領域配列はまた、ＡｂＭ、Ｃｏｎｔａｃｔ及びＩＭＧＴによって定義されている。カノニカル抗体可変領域内のＣＤＲの位置は、多数の構造の比較によって決定されている（Ａｌ－Ｌａｚｉｋａｎｉ ｅｔ ａｌ．，１９９７，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２７３：９２７－４８；Ｍｏｒｅａ ｅｔ ａｌ．，２０００，Ｍｅｔｈｏｄｓ ２０：２６７－７９）。超可変領域内の残基の数は様々な抗体で異なるため、カノニカル位置に対する追加の残基は、従来、カノニカル可変領域ナンバリングスキームにおける残基番号の隣にａ、ｂ、ｃなどでナンバリングされる（Ａｌ－Ｌａｚｉｋａｎｉ ｅｔ ａｌ．、前出）。そのような命名法も同様に当業者に周知である。例えば、Ｋａｂａｔナンバリング及びＩＭＧＴ固有のナンバリングシステムを含むナンバリングシステム間の対応は、当業者に周知であり、以下の表１に示される。いくつかの実施形態では、ＣＤＲは、Ｋａｂａｔナンバリングシステムによって定義される通りである。他の実施形態では、ＣＤＲはＩＭＧＴナンバリングシステムによって定義される通りである。更に他の実施形態では、ＣＤＲは、ＡｂＭナンバリングシステムによって定義される通りである。更に他の実施形態では、ＣＤＲは、Ｃｈｏｔｈｉａナンバリングシステムによって定義される通りである。更に他の実施形態では、ＣＤＲは、コンタクトナンバリングシステムによって定義される通りである。Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，（１９９１）Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．）ａｎｄ／ｏｒ ｔｈｏｓｅ ｒｅｓｉｄｕｅｓ ｆｒｏｍ ａ ”ｈｙｐｅｒｖａｒｉａｂｌｅ ｌｏｏｐ”（すなわち、軽鎖可変ドメイン中の残基２６～３２（Ｌ１）、５０～５２（Ｌ２）及び９１～９６（Ｌ３）並びに重鎖可変ドメイン中の残基２６～３２（Ｈ１）、５３～５５（Ｈ２）及び９６～１０１（Ｈ３）；Ｃｈｏｔｈｉａ ａｎｄ Ｌｅｓｋ，（１９８７）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７）を参照されたい。

【０５０７】

抗体の定常領域は、免疫系の様々な細胞（例えば、エフェクター細胞）及び古典的補体系の第１成分（Ｃ１ｑ）を含む宿主組織又は因子への免疫グロブリンの結合を媒介し得る。典型的には、重鎖定常ドメイン中のアミノ酸のナンバリングは、Ｅｕナンバリングスキームに従う番号１１８で始まる。Ｅｕナンバリングスキームは、ヒトＩｇＧ１（Ｅｕ）のアミノ酸配列に基づいており、これは、Ｅｄｅｌｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ．６３：７８－８５（１９６９）に記載されるＩｇＧ１のアミノ酸配列のアミノ酸位置１１８で開始する定常ドメインを有し、また、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３及びＩｇＧ４定常ドメインについては、Ｂｅｒａｎｇｅｒ，ｅｔ ａｌ．同書に示されている。

【０５０８】

重鎖及び軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用するＣＤＲを含む結合ドメインを含む。抗体可変ドメインのＣＤＲ配列を定義するための多数の方法が当技術分野で利用可能である（Ｄｏｎｄｅｌｉｎｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｆｒｏｎｔｉｅｒｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌ．９：Ａｒｔｉｃｌｅ ２２７８（２０１８）を参照されたい。）。一般的なナンバリング方式は以下を含む。

【０５０９】

・Ｋａｂａｔナンバリングスキームは配列可変性に基づいており、最も一般的に使用さ

れている（Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．（１９９１）を参照されたい（配列によって抗体のＣＤＲ領域を定義する）；

【０５１０】

・Ｃｈｏｔｈｉａナンバリングスキームは、構造ループ領域の位置に基づく（Ｃｈｏｔｈｉａ＆Ｌｅｓｋ Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７（１９８７）；Ａｌ－Ｌａｚｉｋａｎｉ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２７３：９２７－９４８（１９９７）を参照されたい）；

【０５１１】

・ＡｂＭナンバリングスキームは、Ｏｘｆｏｒｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ’ｓ ＡｂＭ抗体モデリングソフトウェアによって使用される２つの間の補償である（Ｋａｒｕ ｅｔ ａｌ．，ＩＬＡＲ Ｊｏｕｒｎａｌ ３７：１３２－１４１（１９９５）を参照されたい）；

【０５１２】

・コンタクトナンバリングスキームは、利用可能な複合結晶構造の分析に基づいている（ｗｗｗ．ｂｉｏｉｎｆ．ｏｒｇ．ｕｋ：Ｐｒｏｆ．Ａｎｄｒｅｗ Ｃ．Ｒ．Ｍａｒｔｉｎ’ｓ Ｇｒｏｕｐ；Ａｂｈｉｎａｎｄａｎ＆Ｍａｒｔｉｎ，Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．４５：３８３２－３８３９（２００８）を参照されたい）。

【０５１３】

・ＩＭＧＴ（ＩｍＭｕｎｏＧｅｎｅＴｉｃｓ）ナンバリングスキームは、抗体軽鎖及び抗体重鎖由来の可変ドメイン並びに異なる種由来のＴ細胞受容体鎖を含む免疫グロブリンスーパーファミリーの全てのタンパク質配列に対する標準化されたナンバリングシステムであり、生殖系列Ｖ配列アラインメントに基づいて１～１２８まで連続して残基をカウントする（Ｇｉｕｄｉｃｅｌｌｉ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２５：２０６－１１（１９９７）；Ｌｅｆｒａｎｃ，Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｔｏｄａｙ １８：５０９（１９９７）；Ｌｅｆｒａｎｃ ｅｔ ａｌ．，Ｄｅｖ Ｃｏｍｐ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２７：５５－７７（２００３）を参照されたい）。

【０５１４】

以下のｗｗｗ．ｂｉｏｉｎｆ．ｏｒｇ．ｕｋ：Ｐｒｏｆ．Ａｎｄｒｅｗ Ｃ．Ｒ．Ｍａｒｔｉｎ’ｓ Ｇｒｏｕｐに開示され、以下の表１に再現される一般規則を使用して、抗体が結合する抗原中のエピトープを含むアミノ酸と特異的に相互作用するアミノ酸を含む抗体配列中のＣＤＲを定義することができる。これらの一般的に一定の特徴が発生しないまれな例があるが、Ｃｙｓ残基は最も保存された特徴である。

【０５１５】

【表１】

表 1: 抗体及びその抗原結合断片中の CDR

ループ	Kabat	AbM	Chothia[1]	Contact[2]	IMGT
L1	L24--L34	L24--L34	L24--L34	L30--L36	L27--L32
L2	L50--L56	L50--L56	L50--L56	L46--L55	L50--L52
L3	L89--L97	L89--L97	L89--L97	L89--L96	L89--L97
H1	H31--H35B (Kabat ナンバリング)[3]	H26--H35B	H26--H32..34	H30--H35B	H26--H35B
H1	H31--H35 (Chothia ナンバリング)	H26--H35	H26--H32	H30--H35	H26--H33
H2	H50--H65	H50--H58	H52--H56	H47--H58	H51--H56
H3	H95--H102	H95--H102	H95--H102	H93--H101	H93--H102

[1] これらのナンバリングスキームのいくつか(特に、Chothia ループについて)は、試験される個々の刊行物に応じて変化する。
[2] これらの CDR 定義には、**コンタクトナンバリングスキーム**が Chothia 又は Martin(Enhanced Chothia)の定義を使用することを除いて、任意のナンバリングスキームを使用することができる。
[3] Kabat のナンバリング規則を使用してナンバリングした場合の Chothia CDR-H1 ループの末端は、ループの長さに応じて H32 と H34 との間で異なる。(これは、Kabat ナンバリングスキームが H35A 及び H35B に挿入を配置するためである。)
・H35A も H35B も存在しない場合、ループは H32 で終了する。
・H35A のみが存在する場合、ループは H33 で終了する。
・H35A 及び H35B の両方が存在する場合、ループは H34 で終了する。

【０５１６】

本明細書で使用される場合、「フレームワーク」又は「ＦＲ」残基という用語は、本明細書でＣＤＲ残基として定義される超可変領域残基以外の可変ドメイン残基を指す。上記の残基ナンバリングは、Ｋａｂａｔナンバリングシステムに関するものであり、必ずしも添付の配列表の配列ナンバリングに詳細に対応するものではない。抗体中のアミノ酸残基は、Ｃｈｏｔｈｉａ、強化型Ｃｈｏｔｈｉａ、ＩＭＧＴ、Ｋａｂａｔ／Ｃｈｏｔｈｉａ複合体、Ｈｏｎｅｇｇｅｒ（ＡＨｏ）、Ｃｏｎｔａｃｔ、又は任意の他の従来の抗体ナンバリングスキームなどの他のナンバリングシステムを使用して定義することもできる。

【０５１７】

本明細書で使用される場合、ポリペプチド又はポリヌクレオチドの文脈で使用される「単離」という用語は、それらが産生される細胞又は細胞培養物由来の他の生物学的分子を少なくとも部分的に含まないポリペプチド又はポリヌクレオチドを指す。そのような生物学的分子には、他の核酸、タンパク質、脂質、炭水化物、又は細胞残屑及び増殖培地など

の他の材料が含まれる。それは更に、宿主細胞又はその増殖培地からの生物学的分子などの発現系成分を少なくとも部分的に含まなくてもよい。一般に、「単離」という用語は、そのような生物学的分子が完全に存在しないこと、又は水、緩衝液若しくは塩が存在しないこと、又はポリペプチド若しくはポリヌクレオチドを含む医薬製剤の成分を指すことを意図しない。

【０５１８】

本明細書で使用される「単離された抗体」は、異なる抗原特異性を有する他の抗体を実質的に含まない抗体を指すことを意図する。

【０５１９】

本明細書で使用される場合、「アイソタイプ」は、抗体の重鎖定常領域遺伝子によってコードされる抗体クラス（例えば、ＩｇＧ（ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４を含む）、ＩｇＭ、ＩｇＡ（ＩｇＡ１及びＩｇＡ２を含む）、ＩｇＤ、及びＩｇＥ抗体）を指す。

【０５２０】

「エフェクター機能」は、抗体Ｆｃ領域とＦｃ受容体又はリガンドとの相互作用、又はそれに起因する生化学的事象を指す。例示的な「エフェクター機能」には、Ｃｌｑ結合、補体依存性細胞傷害（ＣＤＣ）、Ｆｃ受容体結合、ＡＤＣＣ及び抗体依存性細胞媒介食作用（ＡＤＣＰ）などのＦｃγＲ媒介エフェクター機能、並びに細胞表面受容体（例えば、Ｂ細胞受容体；ＢＣＲ）のダウンレギュレーションが含まれる。そのようなエフェクター機能は、一般に、Ｆｃ領域が結合ドメイン（例えば、抗体可変ドメイン）と組み合わされることを必要とする。

【０５２１】

「Ｆｃ領域」、「Ｆｃドメイン」又は「Ｆｃ」は、抗体の重鎖のＣ末端領域を指す。したがって、Ｆｃ領域は、第１の定常領域免疫グロブリンドメイン（例えば、ＣＨ１又はＣＬ）を除く抗体の定常領域を含む。

【０５２２】

「エピトープ」又は「抗原決定基」という用語は、免疫グロブリン又は抗体が特異的に結合する抗原（例えば、ｈＭＰＶ）上の部位を指す。エピトープは、連続したアミノ酸（通常は線状エピトープ）又はタンパク質の三次折り畳みによって並置された不連続アミノ酸（通常は立体構造エピトープ）の両方から形成され得る。隣接するアミノ酸から形成されたエピトープは、典型的には、変性溶媒への曝露時に保持されるが、常に保持されるわけではないのに対して、三次折り畳みによって形成されたエピトープは、典型的には、変性溶媒による処理時に失われる。エピトープは、典型的には、固有の空間的立体配座の少なくとも３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１又は２２個のアミノ酸を含む。

【０５２３】

「エピトープマッピング」という用語は、抗体－抗原認識に関与する抗原上の分子決定基を同定するプロセスを指す。どのエピトープが所与の抗体によって結合しているかを決定するための方法は当技術分野で周知であり、例えば、免疫ブロット法及び免疫沈降アッセイ（例えば、ｈＭＰＶ由来の重複又は隣接ペプチドが所与の抗体との反応性について試験される（例えば、抗ｈＭＰＶ抗体））；Ｘ線結晶学；抗原変異分析、二次元核磁気共鳴；酵母ディスプレイ；及び水素／重水素交換－質量分析（ＨＤＸ－ＭＳ）（例えば、Ｅｐｉｔｏｐｅ Ｍａｐｐｉｎｇ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．６６，Ｇ．Ｅ．Ｍｏｒｒｉｓ，Ｅｄ．（１９９６）を参照されたい）が挙げられる。Ｃｈａｍｐｅ ｅｔ ａｌ．（１９９５）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７０：１３８８－１３９４も参照されたい。

【０５２４】

２つ以上の抗体に関連する「同じエピトープに結合する」という用語は、所与の方法によって決定される場合、抗体が同じセグメント又はアミノ酸残基の同じセグメントに結合することを意味する。本明細書中に記載される抗体を用いて抗体が「ｈＭＰＶ上の同じエ

ピトープ」に結合するかどうかを決定するための技術としては、例えば、エピトープマッピング法、例えば、エピトープの原子分解能を提供する抗原：抗体複合体の結晶のＸ線分析、及びＨＤＸ－ＭＳが挙げられる。他の方法は、抗体のその抗原断片（例えばタンパク質分解断片）への結合、又は抗原配列内のアミノ酸残基の改変に起因する結合の喪失がエピトープ成分の指標と見なされることが多い抗原の変異型への結合、例えばアラニンスキャニング変異誘発（Ｃｕｎｎｉｎｇｈａｍ&Ｗｅｌｌｓ（１９８５）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４４：１０８１）、変異標的配列バリアントの酵母ディスプレイ、又はキメラの分析をモニタリングする。更に、エピトープマッピングのための計算組合せ方法も使用することができる。これらの方法は、目的の抗体が、コンビナトリアルファージディスプレイペプチドライブラリから特異的な短いペプチドを親和性単離する能力に依存する。同じV_H及びV_L又は同じＣＤＲ１、２及び３配列を有する抗体は、同じエピトープに結合すると予想される。

【０５２５】

「標的への結合について別の抗体と競合する」抗体は、標的への他の抗体の結合を（部分的又は完全に）阻害する抗体を指す。２つの抗体が標的への結合について互いに競合するかどうか、すなわち一方の抗体が他方の抗体の標的への結合を阻害するかどうか及びどの程度阻害するかは、公知の結合競合実験、例えばＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）分析を使用して決定することができる。一定の実施形態では、抗体は、別の抗体と競合し、別の抗体の標的への結合を少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％又は１００％阻害する。阻害又は競合のレベルは、どの抗体が「ブロッキング抗体」であるかに応じて異なり得る（すなわち、抗原と組み合わせた場合に抗原との別の免疫学的反応を阻止する抗体）。競合アッセイは、例えば、Ｅｄ Ｈａｒｌｏｗ ａｎｄ Ｄａｖｉｄ Ｌａｎｅ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂ．Ｐｒｏｔｏｃ．２００６；ｄｏｉ：１０．１１０１／ｐｄｂ．ｐｒｏｔ４２７７ ｏｒ ｉｎ Ｃｈａｐｔｅｒ １１ ｏｆ”Ｕｓｉｎｇ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ”ｂｙ Ｅｄ Ｈａｒｌｏｗ ａｎｄ Ｄａｖｉｄ Ｌａｎｅ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ，ＵＳＡ １９９９．に記載されているように行うことができる。競合抗体は、同じエピトープ、重複するエピトープ、又は隣接するエピトープ（例えば、立体障害によって証明されるように）に結合する。２つの抗体「交差競合」は、抗体が両方の方法で少なくとも５０％、すなわち、一方の抗体又は他方の抗体が競合実験において最初に抗原と接触するかどうかにかかわらず、互いに遮断する場合である。

【０５２６】

２つの抗体が結合について競合するか又は交差競合するかを決定するための競合的結合アッセイとしては、例えばフローサイトメトリーによる、ｈＭＰＶを発現する細胞への結合についての競合が挙げられる。他の方法としては、ＳＰＲ（例えば、ＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標））、固相直接又は間接放射免疫測定法（ＲＩＡ）；バイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）分析（例えば、ＢＬＩを用いたＯＣＴＥＴ分析）；固相直接又は間接酵素免疫測定法（ＥＩＡ）；サンドイッチ競合アッセイ（Ｓｔａｈｌｉ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ ９：２４２（１９８３）を参照されたい）；固相直接ビオチン－アビジンＥＩＡ（Ｋｉｒｋｌａｎｄ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１３７：３６１４（１９８６）を参照されたい）；固相直接標識アッセイ；固相直接標識サンドイッチアッセイ（Ｈａｒｌｏｗ ａｎｄ Ｌａｎｅ，Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｒｅｓｓ（１９８８）を参照されたい）；１～１２５標識を使用した固相直接標識ＲＩＡ（Ｍｏｒｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２５（１）：７（１９８８））；固相直接ビオチン－アビジンＥＩＡ（Ｃｈｅｕｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｖｉｒｏｌｏｇｙ １７６：５４６（１９９０））；及び直接標識されたＲＩＡ（Ｍｏｌｄｅｎｈａｕｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃａｎｄ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．３２：７７（１９９０））が挙げられる。

【０５２７】

本明細書で使用される場合、「特異的結合」、「選択的結合」、「選択的に結合する」及び「特異的に結合する」という用語は、所定の抗原上のエピトープに結合する抗体を指す。典型的には、抗体は、（ｉ）例えば、所定の抗原を分析物として使用し、抗体をリガンドとして使用するＳＰＲ、又は抗原陽性細胞への抗体の結合のスキャッチャード分析によって決定される場合、約10^{-7}Ｍ未満、例えば約10^{-8}Ｍ、10^{-9}Ｍ若しくは10^{-10}Ｍ未満又は更に低い平衡解離定数（ＫＤ）で結合し、及び（ｉｉ）所定の抗原又は密接に関連する抗原以外の非特異的抗原（例えば、ＢＳＡ、カゼイン）への結合に対するその親和性よりも少なくとも２倍高い親和性で所定の抗原に結合する。約10^{-4}Ｍを超える任意のK_Dは、一般に、非特異的結合を示すと考えられる。

【０５２８】

本明細書で使用される「ｋａｓｓｏｃ」又は「ｋａ」という用語は、特定の抗体－抗原相互作用の会合速度を指すのに対して、本明細書で使用される「ｋｄｉｓ」又は「ｋｄ」という用語は、特定の抗体－抗原相互作用の解離速度を指すことを意図している。本明細書で使用される「K_D」という用語は、ｋｄ対k_a（すなわち、ｋｄ／ｋａ）の比から得られ、モル濃度（Ｍ）として表される解離定数を指すことを意図している。抗体又はその抗原結合断片のK_D値は、当技術分野で十分に確立された方法を使用して決定することができる。抗体又はその抗原結合断片のK_Dを決定するための好ましい方法は、ＳＰＲを使用すること、好ましくはＢｉａｃｏｒｅ（登録商標）システム又はフローサイトメトリー及びスキャッチャード解析又はバイオレイヤー干渉法などのバイオセンサーシステムを使用することによるものである。

【０５２９】

抗体又はその抗原結合断片を使用するインビトロ又はインビボアッセイの文脈における「ＥＣ５０」という用語は、最大応答の５０％、すなわち最大応答とベースラインとの中間の応答を誘導する抗体又はその抗原結合断片の濃度を指す。

【０５３０】

本明細書で使用される「交差反応する」という用語は、本明細書に記載の抗体又はその抗原結合断片が異なる種のメタニューモウイルスに結合する能力を指す。例えば、ｈＭＰＶに結合する本明細書に記載の抗体又はその抗原結合断片は、ニューモウイルス科（例えば、ヒトＲＳＶ、ウシＲＳＶ、又はマウス肺炎ウイルス）の他のファミリーメンバー又はＭＰＶの別の種（例えば、トリＭＰＶ）にも結合し得る。交差反応性は、結合アッセイ（例えば、ＳＰＲ、ＥＬＩＳＡ、バイオレイヤー干渉法）において精製抗原との特異的反応性を検出すること、又は抗原を生理学的に発現する細胞（例えば、ｈＭＰＶを過剰発現するＨＴ１０８０細胞）に結合するか、そうでなければ機能的に相互作用することによって測定され得る。交差反応性を決定するための方法には、例えば、バイオレイヤー干渉法又はフローサイトメトリー技術による本明細書に記載の標準的な結合アッセイが含まれる。

【０５３１】

本明細書で使用される場合、「連結」という用語は、２つ以上の分子の会合を指す。結合は共有結合又は非共有結合であり得る。連鎖は遺伝的（すなわち、組換え融合された）であってもよい。そのような結合は、化学的コンジュゲーション及び組換えタンパク質産生などの多種多様な当技術分野で認識されている技術を使用して達成することができる。

【０５３２】

本明細書で使用される「核酸分子」という用語は、ＤＮＡ分子及びＲＮＡ分子を含むことを意図している。核酸分子は、一本鎖又は二本鎖であり得るが、好ましくは二本鎖ＤＮＡである。

【０５３３】

抗体又はその抗体結合断片（例えば、V_H、V_L、ＣＤＲ３）をコードする核酸に関して本明細書で使用される「単離された核酸分子」という用語は、ヌクレオチド配列が他のゲノムヌクレオチド配列、例えばｈＭＰＶ以外の抗原に結合する抗体又はその抗体結合断片をコードするものを本質的に含まない核酸分子を指すことを意図し、他の配列はヒトゲノムＤＮＡ中の核酸に天然に隣接し得る。

【０５３４】
本明細書で使用される「ベクター」という用語は、それが連結されている別の核酸を輸送することができる核酸分子を指すことを意図している。ベクターの１つのタイプは、追加のＤＮＡセグメントがライゲーションされ得る環状二本鎖ＤＮＡループを指す「プラスミド」である。別のタイプのベクターはウイルスベクターであり、追加のＤＮＡセグメントがウイルスゲノムに連結され得る。特定のベクターは、それらが導入される宿主細胞において自律複製することができる（例えば、細菌複製起点を有する細菌ベクター及びエピソーム哺乳動物ベクター）。他のベクター（例えば、非エピソーム哺乳動物ベクター）は、宿主細胞への導入時に宿主細胞のゲノムに組み込むことができ、それによって宿主ゲノムと共に複製される。更に、特定のベクターは、それらが作動可能に連結されている遺伝子の発現を指示することができる。そのようなベクターは、本明細書では「組換え発現ベクター」（又は単純に、「発現ベクター」）と呼ばれる。一般に、組換えＤＮＡ技術において有用な発現ベクターは、プラスミドの形態であることが多い。本明細書において、「プラスミド」及び「ベクター」は、プラスミドがベクターの最も一般的に使用される形態であるので、交換可能に使用され得る。しかし、同等の機能を果たすウイルスベクター（例えば、複製欠損レトロウイルス、アデノウイルス及びアデノ随伴ウイルス）などの他の形態の発現ベクターも含まれる。

【０５３５】
本明細書中に記載される配列の「保存的配列修飾」、すなわち、ヌクレオチド配列によってコードされるか又はアミノ酸配列を含有する抗体又はその抗原結合断片の抗原への結合を抑止しないアミノ酸配列修飾もまた提供される。そのような保存的配列修飾には、保存的ヌクレオチド及びアミノ酸置換、並びにヌクレオチド及びアミノ酸の付加及び欠失が含まれる。例えば、改変は、部位特異的変異誘発及びＰＣＲ媒介変異誘発などの当技術分野で公知の標準的な技術によって、本明細書の表の配列（例えば、表３Ｂ、表３Ｃ、表３Ｄ又は実施例１～６）に導入することができる。保存的アミノ酸置換には、アミノ酸残基が類似の側鎖を有するアミノ酸残基で置換されたものが含まれる。類似の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当技術分野で定義されている。これらのファミリーには、塩基性側鎖（例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、非荷電極性側鎖（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン、トリプトファン）、非極性側鎖（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン）、ベータ分岐側鎖（例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン）及び芳香族側鎖（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）を有するアミノ酸が含まれる。したがって、抗ｈＭＰＶ抗体中の予測される非必須アミノ酸残基は、好ましくは、同じ側鎖ファミリーからの別のアミノ酸残基で置き換えられる。抗原結合を排除しないヌクレオチド及びアミノ酸の保存的置換を同定する方法は、当技術分野で周知である（例えば、Ｂｒｕｍｍｅｌｌ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍ．３２：１１８０－１１８７（１９９３）；Ｋｏｂａｙａｓｈｉ ｅｔ ａｌ．Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ．１２（１０）：８７９－８８４（１９９９）；及び Ｂｕｒｋｓ ｅｔ ａｌ．Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９４：４１２－４１７（１９９７）を参照されたい）。あるいは、別の実施形態では、例えば飽和変異誘発によって、抗ｈＭＰＶ抗体コード配列又はその抗ｈＭＰＶ抗原結合断片コード配列の全部又は一部に沿って変異をランダムに導入することができ、得られた修飾抗ｈＭＰＶ抗体を結合活性についてスクリーニングすることができる。

【０５３６】
核酸について、「実質的な相同性」という用語は、２つの核酸又はその指定された配列が、最適にアラインメントされ比較された場合、ヌクレオチドの少なくとも約８０％、通常はヌクレオチドの少なくとも約８０％～８５％、８５％～９０％又は９０％～９５％、より好ましくは少なくとも約９８％～９９．５％において、適切なヌクレオチド挿入又は欠失を伴って同一であることを示す。あるいは、セグメントが選択的ハイブリダイゼーシ

ョン条件下で鎖の相補体にハイブリダイズする場合、実質的な相同性が存在する。

【０５３７】

ポリペプチドの場合、「実質的な相同性」という用語は、２つのポリペプチド又はその指定配列が、最適にアラインメントされ比較された場合、アミノ酸の少なくとも約８０％、通常はアミノ酸の少なくとも約８０％～８５％、８５％～９０％、９０％～９５％、より好ましくはアミノ酸の少なくとも約９８％～９９．５％、又はより好ましくはアミノ酸の少なくとも約９８％～９９．９％において、適切なアミノ酸の挿入又は欠失を伴って同一であることを示す。

【０５３８】

２つの配列間の同一性パーセントは、２つの配列の最適なアラインメントのために導入する必要があるギャップの数及び各ギャップの長さを考慮した、配列によって共有される同一の位置の数の関数である（すなわち、相同性％＝同一位置の数／位置の総数×１００）。配列の比較及び２つの配列間の同一性パーセントの決定は、以下の非限定的な例に記載されるように、数学的アルゴリズムを使用して達成することができる。

【０５３９】

２つのヌクレオチド配列間の同一性パーセントは、ＮＷＳｇａｐｄｎａ．ＣＭＰマトリックス及び４０、５０、６０、７０、又は８０のギャップ重み及び１、２、３、４、５、又は６の長さ重みを使用する、ＧＣＧソフトウェアパッケージ（ｗｗｗ．ｇｃｇ．ｃｏｍで入手可能）のＧＡＰプログラムを使用して決定することができる。２つのヌクレオチド又は２つのアミノ酸配列間の同一性パーセントは、ＰＡＭ１２０重量残基表、ギャップ長ペナルティ１２及びギャップペナルティ４を使用して、ＡＬＩＧＮプログラム（バージョン２．０）に組み込まれているＥ．Ｍｅｙｅｒｓ及びＷ．Ｍｉｌｌｅｒ（ＣＡＢＩＯＳ，４：１１－１７（１９８９））のアルゴリズムを使用して決定することもできる。更に、２つのアミノ酸配列間の同一性パーセントは、Ｂｌｏｓｕｍ ６２マトリックス又はＰＡＭ２５０マトリックスのいずれか、及び１６、１４、１２、１０、８、６、又は４のギャップ重み及び１、２、３、４、５、又は６の長さ重みを使用して、ＧＣＧソフトウェアパッケージ（ｗｗｗ．ｇｃｇ．ｃｏｍで入手可能）のＧＡＰプログラムに組み込まれているＮｅｅｄｌｅｍａｎ及びＷｕｎｓｃｈ（Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．（４８）：４４４－４５３（１９７０））アルゴリズムを使用して決定することができる。

【０５４０】

本明細書に記載の核酸及びタンパク質配列は、例えば関連配列を同定するために公開データベースに対して検索を実行するための「クエリ配列」として更に使用することができる。そのような検索は、Ａｌｔｓｃｈｕｌ，ｅｔ ａｌ．（１９９０）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１５：４０３－１０のＮＢＬＡＳＴ 及び ＸＢＬＡＳＴプログラム（バージョン２．０）を使用して実施され得る。ＢＬＡＳＴヌクレオチド検索は、本明細書に記載の核酸分子に相同なヌクレオチド配列を得るために、ＮＢＬＡＳＴプログラム、スコア＝１００、ワード長＝１２で行うことができる。ＢＬＡＳＴタンパク質検索は、ＸＢＬＡＳＴプログラム、スコア＝５０、ワード長＝３で実施して、本明細書に記載のタンパク質分子に相同なアミノ酸配列を得ることができる。比較目的のためにギャップのあるアラインメントを得るために、Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，（１９９７）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２５（１７）：３３８９－３４０２に記載されているように、ギャップのあるＢＬＡＳＴを利用することができる。ＢＬＡＳＴ及びＧａｐｐｅｄ ＢＬＡＳＴプログラムを利用する場合、それぞれのプログラム（例えば、ＸＢＬＡＳＴ及びＮＢＬＡＳＴ）のデフォルトパラメータを使用することができる。ｗｗｗ．ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖを参照されたい。

【０５４１】

本明細書で使用される場合、組換えｈＭＰＶ Ｆタンパク質の文脈における「バリアント」という用語は、ネイティブ配列又は参照配列と比較してそのアミノ酸配列又は核酸配列が異なる分子を指す。配列バリアントは、天然配列又は参照配列と比較して、配列内の特定の位置に、置換、欠失、挿入又は前述のいずれか２つ又は３つの組合せを有し得る。

通常、バリアントは、天然配列又は参照配列に対して少なくとも５０％の同一性を有する。いくつかの実施形態では、バリアントは、ネイティブ配列又は参照配列と少なくとも８０％の同一性又は少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を共有する。いくつかの実施形態では、バリアントは、ネイティブ配列又は参照配列と少なくとも９０％～９９％、９１％～９９％、９２％～９９％、９３％～９９％、９４％～９９％、９５％～９９％、９６％～９９％、９７％～９９％又は９８％～９９％の同一性を共有する。いくつかの実施形態では、バリアントは、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、又は１個のアミノ酸又は核酸が天然配列と異なる。

【０５４２】

本明細書で使用される場合、「類似体」という用語は、１又は複数のアミノ酸変化、例えば、親又は出発ポリペプチドの特性の１又は複数を依然として維持するアミノ酸残基の置換、付加又は欠失によって異なるポリペプチドバリアントを含むことを意味する。

【０５４３】

本開示は、バリアント及び誘導体を含む、ポリヌクレオチド又はポリペプチドベースのいくつかのタイプの組成物を提供する。これらには、例えば、置換型、挿入型、欠失型及び共有結合性のバリアント及び誘導体が含まれる。「誘導体」という用語は、「バリアント」という用語と同義であり、一般に、参照分子又は出発分子に対して何らかの方法で修飾及び／又は変更された分子を指す。

【０５４４】

したがって、参照配列に対する置換、挿入及び／又は付加、欠失及び共有結合修飾を含むペプチド又はポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、特に、本明細書に開示されるポリペプチド配列は、本開示の範囲内に含まれる。例えば、１又は複数のリジンなどの配列タグ又はアミノ酸をペプチド配列（例えば、Ｎ末端又はＣ末端で）に付加することができる。配列タグは、ペプチドの検出、精製又は局在化に使用することができる。リジンは、ペプチド溶解度を増加させるために、又はビオチン化を可能にするために使用することができる。あるいは、ペプチド又はタンパク質のアミノ酸配列のカルボキシ末端領域及びアミノ末端領域に位置するアミノ酸残基は、切断配列を提供するように欠失されてもよい。例えば、可溶性であるか又は固体支持体に連結されたより大きな配列の一部としての配列の発現など、配列の使用に応じて、特定のアミノ酸（例えば、Ｃ末端残基又はＮ末端残基）を代わりに欠失させてもよい。

【０５４５】

ポリペプチドに言及する場合の「置換バリアント」は、天然又は出発配列中の少なくとも１つのアミノ酸残基が除去され、異なるアミノ酸が同じ位置のその場所に挿入されているものである。置換は、分子中のただ１つのアミノ酸が置換されている単一であってもよく、又は２つ以上（例えば、３、４又は５）のアミノ酸が同じ分子中で置換されている複数であってもよい。

【０５４６】

本開示のポリペプチド又はポリヌクレオチド分子は、参照分子（例えば、参照ポリペプチド又は参照ポリヌクレオチド）と、例えば、当技術分野で記載されている分子（例えば、操作又は設計された分子又は野生型分子）と、ある程度の配列類似性又は同一性を共有し得る。当該分野で公知の「同一性」という用語は、２つ以上のアミノ酸残基又は核酸残基のストリング間のマッチ数によって決定される、ポリヌクレオチド又はポリペプチド分子の２つの配列間の配列関連性の程度を指す。同一性は、特定の数学的モデル又はコンピュータプログラム（例えば、「アルゴリズム」）によって対処されるギャップアラインメント（存在する場合）を有する２つ以上の配列のうちの小さい方の配列間の同一のマッチのパーセントを測定する。関連ペプチドの同一性は、公知の方法によって容易に計算することができる。

【０５４７】

ポリペプチド又はポリヌクレオチド配列に適用される「パーセント同一性」又は「％同

一性」という用語は、最大同一率を達成するために配列を整列させ、必要に応じてギャップを導入した後の、第２の配列のアミノ酸配列又は核酸配列中の残基と同一である候補アミノ酸又は核酸配列中の残基（アミノ酸残基又は核酸残基）のパーセンテージとして定義される。アライメントのための方法及びコンピュータプログラムは、当技術分野で周知である。同一性は、同一性パーセントの計算に依存するが、計算に導入されるギャップ及びペナルティのために値が異なり得る。一般に、特定のポリヌクレオチド又はポリペプチドのバリアントは、本明細書に記載され、当業者に公知の配列アラインメントプログラム及びパラメータによって決定される場合、その特定の参照ポリヌクレオチド又はポリペプチドと少なくとも４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％であるが、１００％未満の配列同一性を有する。２つのポリ核酸配列の同一性パーセントの計算は、例えば、最適な比較目的のために２つの配列を整列させることによって行うことができる（例えば、最適なアラインメントのために第１及び第２の核酸配列の一方又は両方にギャップを導入することができ、比較目的のために非同一配列を無視することができる）。ある特定の実施形態では、比較目的のためにアラインメントされる配列の長さは、参照配列の長さの少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％又は１００％である。次いで、対応するヌクレオチド位置のヌクレオチドを比較する。第１の配列中の位置が第２の配列中の対応する位置と同じヌクレオチドによって占められている場合、分子はその位置で同一である。２つの配列間の同一性パーセントは、２つの配列の最適なアラインメントのために導入する必要があるギャップの数及び各ギャップの長さを考慮した、配列によって共有される同一の位置の数の関数である。配列の比較及び２つの配列間の同一性パーセントの決定は、アライメントツール（例えば、オンラインツールのＮｅｅｄｌｅｍａｎ－Ｗｕｎｓｃｈアルゴリズム）において数学的アルゴリズムを使用して達成することができる。

【０５４８】

本明細書中で使用されるとき、用語「グローバルアライメント」とは、最大のパーセント同一性を達成するために、２つの配列が同じ長さを有さない場合に必要に応じてギャップを導入する、それらの全長に沿った２つのアミノ酸又は核酸配列間の残基のアラインメントのことを指す。グローバルアライメントは、オンラインのＥｕｒｏｐｅａｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ Ｏｐｅｎ Ｓｏｆｔｗａｒｅ Ｓｕｉｔｅ（ＥＭＢＯＳＳ）（ｗｗｗ．ｅｂｉ．ａｃ．ｕｋ／Ｔｏｏｌｓ／ｐｓａ／ｅｍｂｏｓｓ＿ｎｅｅｄｌｅ／を参照）からのグローバルアライメントツール「Ｎｅｅｄｌｅ」又はＮａｔｉｏｎａｌ Ｃｅｎｔｅｒ ｆｏｒ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ（ＮＣＢＩ）からのグローバルアライメントツール「ＢＬＡＳＴ（登録商標）＞＞グローバルアライメント」（ｂｌａｓｔ．ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖ／Ｂｌａｓｔ．ｃｇｉ？ＰＲＯＧＲＡＭ＝ｂｌａｓｔｎ＆ＰＡＧＥ＿ＴＹＰＥ＝ＢｌａｓｔＳｅａｒｃｈ＆ＰＲＯＧ＿ＤＥＦＡＵＬＴＳ＝ｏｎ＆ＢＬＡＳＴ＿ＩＮＩＴ＝ＧｌｏｂａｌＡｌｎ＆ＢＬＡＳＴ＿ＳＰＥＣ＝ＧｌｏｂａｌＡｌｎ＆ＢＬＡＳＴ＿ＰＲＯＧＲＡＭＳ＝ｂｌａｓｔｎを参照されたい）を使用して作成することができる。これらのグローバルアライメントツールの両方は、Ｎｅｅｄｌｅｍａｎ－Ｗｕｎｓｃｈ ａｌｇｏｒｉｔｈｍ（Ｎｅｅｄｌｅｍａｎ，Ｓ．Ｂ．＆Ｗｕｎｓｃｈ，Ｃ．Ｄ．（１９７０）”Ａ ｇｅｎｅｒａｌ ｍｅｔｈｏｄ ａｐｐｌｉｃａｂｌｅ ｔｏ ｔｈｅ ｓｅａｒｃｈ ｆｏｒ ｓｉｍｉｌａｒｉｔｉｅｓ ｉｎ ｔｈｅ ａｍｉｎｏ ａｃｉｄ ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ ｔｗｏ ｐｒｏｔｅｉｎｓ．”Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．４８：４４３－４５３）を組み込んでいる。好ましい実施形態では、ＢＬＡＳＴグローバルアラインメントを使用したヌクレオチド配列のグローバルアラインメントは、以下のデフォルトパラメータを使用する：マッチスコア＝２；ミスマッチスコア＝－３；ギャップコスト伸長スコア＝５；ギャップコスト伸長スコア＝２。好ましい実施形態では、ＢＬＡＳＴグローバルアラインメントを使用したタンパク質配列のグローバルアラインメントは、以下のデフォルトパラメータを使用する：ギャッ

プコスト伸長＝１１；ギャップコスト伸長＝１。

【０５４９】

本明細書で使用される「組換え宿主細胞」（又は単に「宿主細胞」）という用語は、細胞内に天然には存在しない核酸を含む細胞を指すことを意図し、組換え発現ベクターが導入された細胞であり得る。そのような用語は、特定の対象細胞だけでなく、そのような細胞の子孫も指すことが意図されていることを理解されたい。変異又は環境の影響のいずれかに起因して後続の世代で特定の改変が起こり得るので、そのような子孫は、実際には親細胞と同一ではないかもしれないが、本明細書で使用される「宿主細胞」という用語の範囲内に依然として含まれる。

【０５５０】

本明細書で使用される「阻害」という用語は、活性の部分的及び完全な遮断を含む、生物学的活性の任意の統計的に有意な減少を指す。例えば、「阻害」は、生物学的活性（例えば、ＨＭＰＶの阻害）の約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％の統計学的に有意な減少を指すことができる。

【０５５１】

例えば、本明細書で使用される場合、「ｈＭＰＶ活性を阻害する」という用語は、対照（例えば、コントロール抗体）と比較して、ｈＭＰＶ活性の任意の測定可能な減少、例えば、少なくとも約１０％、例えば、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％、少なくとも約９９％、又は約１００％のｈＭＰＶ活性の阻害を含む。阻害は、ｈＭＰＶ活性の単一の機構に特異的であり得るか、又はｈＭＰＶ活性の全ての機構に一般化可能であり得る。

【０５５２】

本明細書の免疫原性組成物（例えば、「多価免疫原性組成物」）の文脈で使用される「多価」という用語は、２つ以上の病原体株によって引き起こされる疾患又は病理学的状態に活性免疫を提供する２つ以上の活性薬剤を含む医薬製剤を指す。例えば、ｈＭＰＶに対する多価免疫原性組成物は、ｈＭＰＶの２つ以上の株から保護し得る。

【０５５３】

本明細書で使用される「アジュバント」は、本開示の組成物の免疫原性を増強するのに役立つ物質である。アジュバントは、単独で投与された場合に弱い免疫原性である抗原に対する免疫応答を増強し、例えば、抗体価若しくは細胞媒介性免疫応答を誘導しないか若しくは弱い抗体価若しくは細胞媒介性免疫応答を誘導し、抗原に対する抗体価を増加させ、及び／又は個体において免疫応答を達成するのに有効な抗原の用量を低下させ得る。したがって、アジュバントは、免疫応答を高めるために与えられることが多く、当業者に周知である。

【０５５４】

本明細書で使用される場合、「防止する」又は「防止」という用語は、本発明のポリペプチドのいずれかを含有する組成物などの予防剤を、ヒトメタニューモウイルス（ｈＭＰＶ）に感染するリスクがある対象又は患者に投与することを意味する。予防には、その後のｈＭＰＶ感染の可能性又は重症度を低下させること、その後のｈＭＰＶ感染に関連する症状を改善すること、及びｈＭＰＶ感染から保護するために免疫を誘導することが含まれる。典型的には、薬剤は、感染を阻止するために体内のｈＭＰＶを中和するのに有効な量で投与される。任意の特定の疾患症状を改善するのに有効な予防剤の量は、患者の年齢及び体重、並びに対象において所望の応答を誘発する薬剤の能力などの要因に応じて変化し得る。疾患症状が改善されたかどうかは、その症状の重症度又は進行状態を評価するために医師又は他の熟練した医療提供者によって通常使用される任意の臨床測定によって評価することができ、又は特定の場合には入院の必要性を改善する。

【０５５５】

本明細書で使用される「治療する」、「治療すること」及び「治療」という用語は、本

明細書に記載の治療的又は予防的手段を指す。「処理」の方法は、腫瘍若しくは癌を有する対象又はそのような疾患若しくは障害を有する素因を有する対象に、本明細書中に記載の抗ｈＭＰＶ抗体（例えば、抗ヒトｈＭＰＶ抗体）又はその抗原結合断片の投与を、疾患若しくは障害又は再発性疾患若しくは障害の１又は複数の症状を予防するため、治癒するため、遅延させるため、その重症度を低下させるため、若しくは改善するために、又は対象の生存をそのような治療の非存在下で予想される生存よりも延長するために用いる。

【０５５６】

「免疫療法」は、免疫応答を誘導すること、増強すること、抑制すること、又は他の方法で修飾することを含む方法による、疾患に罹患しているか、又は疾患に接触するか、又は疾患の再発に罹患するリスクがある対象の治療を指す。

【０５５７】

「免疫刺激療法」又は「免疫賦活療法」は、例えば、ｈＭＰＶ又はｈＭＰＶに関連する状態を治療するために、対象において免疫応答を増加させる（誘導又は増強する）ことをもたらす療法を指す。

【０５５８】

本明細書で使用される場合、「免疫細胞」は、リンパ球、単球、マクロファージ、及び顆粒球などの単核細胞を含む、白血球として知られる血液細胞のサブセットを指す。

【０５５９】

本明細書で使用される場合、「投与」は、当業者に公知の様々な方法及び送達系のいずれかを使用した、対象への分子（例えば、ｈＭＰＶに結合する抗体又はその抗原結合断片）又は治療剤（例えば、抗ｈＭＰＶ抗体又はその抗原結合断片）を含む組成物の物理的導入を指す。本明細書中に記載される抗体のための好ましい投与経路には、例えば注射又は注入による静脈内、腹腔内、筋肉内、皮下、脊髄又は他の非経口投与経路が含まれる。「非経口投与」という語句は、本明細書で使用される場合、通常は注射による経腸及び局所投与以外の投与様式を意味し、静脈内、腹腔内、筋肉内、動脈内、髄腔内、リンパ内、病巣内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内、硬膜外及び胸骨内の注射及び注入、並びにインビボ電気穿孔を含むが、これらに限定されない。あるいは、本明細書に記載の抗体は、非経口経路、例えば局所、表皮又は粘膜投与経路、例えば鼻腔内、経口、膣内、直腸、舌下又は局所的に投与することができる。投与は、例えば、１回、複数回、及び／又は１又は複数の長期間にわたって行うこともできる。

【０５６０】

本明細書で使用される「治療する」、「治療すること」及び「治療」という用語は、疾患に関連する症状、合併症、状態又は生化学的徴候の進行、発症、重症度又は再発を逆転、緩和、改善、阻害又は減速又は予防する目的で、対象に対して行われる、又は対象に活性剤（例えば、抗ｈＭＰＶ抗体又はその抗原結合断片）を投与する任意の種類の介入又はプロセスを指す。治療は、疾患を有する対象又は疾患を有さない対象（例えば、予防のために）の治療であり得る。

【０５６１】

本明細書で使用される場合、「補助的」又は「組み合わせ」投与（同時投与）は、同じ若しくは異なる剤形の薬剤及び／又は化合物の同時投与、又は化合物の別個の投与（例えば、逐次投与）を含む。例えば、少なくとも１つの薬剤は、抗ｈＭＰＶ抗体又はその抗原結合断片を含む。したがって、第１の抗体又はその抗原結合断片、例えば抗ｈＭＰＶ抗体又はその抗原結合断片、及び第２、第３又はそれ以上の抗体又はその抗原結合断片は、単一の製剤で同時に投与することができる。あるいは、第１及び第２の（又はそれを超える）抗体又はその抗原結合断片は、別個の投与のために製剤化することができ、同時に又は逐次的に投与される。

【０５６２】

本明細書で使用される「組み合わせ」療法は、２つ以上の治療剤を協調して投与することを意味し、同時投与が含まれるが、これに限定されない。具体的には、併用療法は、あ

る治療剤の投与が別の治療剤の投与の何らかの方法で調整される限り、同時投与（例えば、共製剤の投与又は別々の治療用組成物の同時投与）及び連続又は逐次投与の両方を包含する。例えば、１つの治療剤は、異なる治療剤が投与され、所定の期間作用させられた後にのみ投与され得る。（例えば、Ｋｏｈｒｔ　ｅｔ　ａｌ．（２０１１）Ｂｌｏｏｄ　１１７：２４２３を参照されたい）。例えば、抗ｈＭＰＶ抗体を最初に投与し、続いて（例えば、直後に）、第２の抗体（例えば、抗ウイルス抗体）又はその抗原結合断片を投与することができ、又はその逆も可能である。一実施形態では、抗ｈＭＰＶ抗体又はその抗原結合断片は、第２の抗体又はその抗原結合断片の投与前に投与される。別の実施形態では、抗ｈＭＰＶ抗体又はその抗原結合断片は、例えば、数分（例えば、約３０分以内）又は少なくとも１時間の第２の抗体又はその抗原結合断片を投与される。そのような同時投与又は逐次投与は、好ましくは、両方の抗体又はその抗原結合断片が治療された患者に同時に存在することをもたらす。

【０５６３】

「有効量」又は「有効投与量」という用語は、所望の効果、例えばウイルス中和及びウイルス結合を達成するか又は少なくとも部分的に達成するのに十分な量として定義される。薬物（例えば、抗ｈＭＰＶ抗体又はその抗原結合断片）の「治療有効量」又は「治療有効投与量」は、単独で又は別の治療剤と組み合わせて使用される場合、疾患症状の重症度の減少、疾患症状のない期間の頻度及び期間の増加若しくは治療剤、又は疾患の罹患に起因する障害若しくは能力障害の予防によって証明される疾患の退行を促進する任意の量の薬物又は治療剤である。薬物又は治療剤の治療有効量又は投与量には、「予防有効量」又は「予防有効投与量」が含まれ、これは、単独で、又は別の治療剤と組み合わせて、疾患を発症するリスク又は疾患の再発に罹患するリスクがある対象に投与された場合に、疾患の発症又は再発を阻害する任意の量の薬物又は治療剤である。疾患の退縮を促進するか、又は疾患の発症若しくは再発を阻害する治療剤の能力は、臨床試験中のヒト対象において、ヒトにおける有効性を予測する動物モデル系において、又はインビトロアッセイにおいて薬剤の活性をアッセイすることによってなど、当業者に公知の様々な方法を使用して評価することができる。

【０５６４】

例として、ｈＭＰＶなどのウイルス感染症の治療のために、薬物又は治療剤（例えば、抗ｈＭＰＶ抗体又はその抗原結合断片）の治療有効量又は投与量は、未治療の対象と比較して、ウイルス活性、ウイルス量、又はウイルス疾患症状を少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも７０％超、少なくとも約８０％、又は少なくとも約９０％阻害する。いくつかの実施形態では、薬物又は治療剤の治療有効量又は投与量は、ウイルス活性を完全に阻害する。抗体を含む化合物又は治療剤がウイルス活性を阻害する能力は、本明細書に記載のアッセイを使用して評価することができる。あるいは、化合物又は治療剤を含む組成物のこの特性は、ウイルス活性を阻害する組成物の能力を調べることによって評価することができ、そのような阻害は、当業者に公知のアッセイによってインビトロで測定することができる。

【０５６５】

「患者」という用語は、予防的治療又は治療的処置のいずれかを受けるヒト及び他の哺乳動物対象を含む。

【０５６６】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、任意のヒト又は非ヒト動物を含む。例えば、本明細書に記載の方法及び組成物は、がんを有する対象を治療するために使用することができる。「非ヒト動物」という用語は、全ての脊椎動物、例えば哺乳動物及び非哺乳動物、例えば非ヒト霊長類、ヒツジ、ネコ、イヌ、ウシ、ニワトリ、両生類、爬虫類などを含む。

【０５６７】

「試料」という用語は、患者又は対象から採取された組織、体液、又は細胞（又は前述

のいずれかの画分）を指す。通常、組織又は細胞は患者から除去されるが、インビボ診断も考えられる。尿、涙、血清、血漿、脳脊髄液、糞便、痰、細胞抽出物などを含む他の試料もまた、特定の癌に有用であり得る。

【０５６８】

本明細書で使用される場合、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」は、「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」、「含有する（ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ）」又は「特徴とする（ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚｅｄ　ｂｙ）」と同義であり、包括的又はオープンエンドであり、追加の列挙されていない要素又は方法工程を排除しない。本明細書で使用される場合、「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｏｆ）」は、特許請求の範囲の要素で指定されていない要素、工程、又は成分を除外する。本明細書で使用される場合、「から本質的になる」は、特許請求の範囲の基本的かつ新規な特徴に実質的に影響を及ぼさない材料又は工程を排除しない。本明細書の各例では、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」、「から本質的になる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ　ｏｆ）」、及び「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｏｆ）」という用語のいずれかは、他の２つの用語のいずれかで置き換えられていてもよく、したがって主題の範囲の代替的な態様を説明する。本明細書に例示的に記載された本発明は、本明細書に具体的に開示されていない任意の１つ又は複数の要素、１つ又は複数の限定がない状態で適切に実施され得る。

【０５６９】

本明細書で使用される場合、単数形「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」は、文脈上他に明確に指示されない限り、複数の指示対象を含む。「又は（ｏｒ）」又は「及び（ａｎｄ）」の使用は、特に明記しない限り、「及び／又は（ａｎｄ／ｏｒ）」を意味する。更に、「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」という用語並びに「含む（ｉｎｃｌｕｄｅ）」、「含む（ｉｎｃｌｕｄｅｓ）」及び「含まれる（ｉｎｃｌｕｄｅｄ）」などの他の形態の使用は限定的ではない。

【０５７０】

量、持続時間などの測定可能な値を指す場合に本明細書で使用される「約」という用語は、指定された値から最大±１０％の変動を包含する。特に明記しない限り、本明細書で使用される成分の量、分子量などの特性、反応条件などを表す全ての数は、「約」という用語によって修飾されると理解されるべきである。

【０５７１】

本明細書で使用される場合、「及び／又は」は、他のものの有無にかかわらず、２つの指定された特徴又は構成要素のそれぞれの具体的な開示として解釈されるべきである。したがって、「Ａ及び／又はＢ」などの語句で使用される「及び／又は」という用語は、「Ａ及びＢ」、「Ａ又はＢ、」、「Ａ」のみ、及び「Ｂ」のみを含む。同様に、「Ａ、Ｂ、及び／又はＣ」などの語句で使用される「及び／又は」という用語は、Ａ、Ｂ、及びＣのそれぞれ；Ａ、Ｂ、又はＣ；Ａ又はＣ；Ａ又はＢ；Ｂ又はＣ；Ａ及びＣ；Ａ及びＢ；Ｂ及びＣ；Ａ単独；Ｂ単独；及びＣ単独を包含する。

【０５７２】

本明細書で使用される場合、「ｕｇ」及び「マイクログラム」という用語は、以下のセクションで「μｇ」と互換的に使用される。本明細書で使用される場合、「ｕＭ」及び「マイクロモル」という用語は、以下のセクションで「μＭ」と互換的に使用される。

【０５７３】

本明細書に記載の様々な態様は、以下のサブセクションで更に詳細に説明される。

【０５７４】

Ｉ．抗ｈＭＰＶ抗体

【０５７５】

一態様では、単離された抗ｈＭＰＶ抗体（すなわち、ｈＭＰＶに結合する抗体）又はその抗原結合断片が本明細書で提供される。

【０５７６】

一態様では、以下を含む単離された抗ｈＭＰＶ抗体（例えば、組換えヒト化抗体、キメ

ラ抗体又はヒト抗体）又はその抗原結合断片が本明細書で提供される。

【０５７７】

本明細書で提供される抗ｈＭＰＶ抗体又はその抗原結合断片の機能的特徴を以下により詳細に記載する。

【０５７８】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗ｈＭＰＶ抗体又はその抗原結合断片は、以下の実施例に記載されるＫＤでｈＭＰＶの一部（例えば、部位α、部位β、部位ＩＩ、部位ＩＩＩ、部位ＩＶ及び部位Ｖ）に結合する。

【０５７９】

当技術分野で公知であり、本明細書に記載される方法を使用して決定される、上記の機能的特性（例えば、生化学的、免疫化学的、細胞的、生理学的又は他の生物学的活性）の１つ又は複数を示す抗体又はその抗原結合断片は、抗体の非存在下で見られるもの（例えば、又は無関係な特異性の対照抗体が存在する場合）と比較して特定の活性の統計的に有意な差に関連すると理解される。好ましくは、抗ｈＭＰＶ抗体によって誘発される測定パラメータの増加は、測定パラメータの少なくとも１０％、より好ましくは少なくとも２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％又は１００％（すなわち、２倍）、３倍、５倍又は１０倍の統計学的に有意な増加をもたらす。逆に、測定されたパラメータ（例えば、ｈＭＰＶ活性）における抗ｈＭＰＶ抗体誘導性の減少は、少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％又は１００％の統計学的に有意な減少をもたらす。

【０５８０】

本明細書に記載の抗体のいずれかと同じｈＭＰＶ上のエピトープに結合する抗ｈＭＰＶ抗体も本明細書で提供される。これらの抗体は、ｈＭＰＶへの結合について本明細書中に記載される抗体のいずれかと交差競合する能力を有する。

【０５８１】

本明細書に開示される抗体は、全ての既知の形態の抗体及び抗体様特性を有する他のタンパク質足場を含む。例えば、抗体は、ヒト抗体、ヒト化抗体、二重特異性抗体、イムノコンジュゲート、キメラ抗体、又は抗体様特性を有するタンパク質骨格、例えばフィブロネクチン又はアンキリンリピートであり得る。

【０５８２】

いくつかの実施形態では、抗体は、第１及び第２の結合領域を含む二重特異性抗体であり、第１の結合領域は、本明細書中に記載される抗ｈＭＰＶ抗体の結合特異性（例えば、抗原結合領域）と、ｈＭＰＶに結合しない第２の結合領域とを含む。いくつかの実施形態では、第２の結合領域は、血小板上に発現されないタンパク質に結合する。

【０５８３】

抗体はまた、Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）$_2$、ｓｃＦｖ、ＡＦＦＩＢＯＤＹ、アビマー、ナノボディ、一本鎖抗体、又はドメイン抗体であり得る。抗体はまた、以下のアイソタイプ：ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＭ、ＩｇＡ１、ＩｇＡ２、ＩｇＡｓｅｃ、ＩｇＤ及びＩｇＥのいずれかを含む任意のアイソタイプを有することができる。全長抗体は、標準的な組換えＤＮＡ技術及び可変領域配列に作動可能に連結される所望の定常領域配列をコードする核酸を使用して、V_H及びV_L配列から調製することができる。

【０５８４】

ある特定の実施形態では、本明細書中に記載される抗体は、エフェクター機能を有する場合があり、又はエフェクター機能が低下している場合があり、又はエフェクター機能を有しない場合がある。一定の実施形態では、抗体は、エフェクターを含まない又はほとんどエフェクターを含まないＦｃ、例えばＩｇＧ２又はＩｇＧ４を含む。一般に、本明細書に記載の可変領域は、典型的には、血清半減期、補体固定、Ｆｃ受容体結合、及び／又は抗原依存性細胞傷害性などの抗体の１つ又は複数の機能的特性を変化させるために、１つ又は複数の修飾を含むＦｃに連結され得る。更に、本明細書に記載の抗体は、抗体の１又は複数の機能的特性を変化させるために、化学的に修飾され得る（例えば、１又は複数の

化学部分が抗体に結合され得る）か、又はそのグリコシル化を変化させるように修飾され得る。これらの実施形態の各々を以下で更に詳細に説明する。Ｆｃ領域中の残基のナンバリングは、ＫａｂａｔのＥＵインデックスのナンバリングである。

【０５８５】

いくつかの実施形態では、Ｆｃ領域は、所望の構造的特徴及び／又は生物学的活性を提供するために、変異型Ｆｃ領域、例えば親Ｆｃ配列（例えば、後に改変されてバリアントを生成する未改変Ｆｃポリペプチド）に対して改変（例えば、アミノ酸の置換、欠失及び／又は挿入による）されたＦｃ配列である。例えば、（ａ）抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（ＡＤＣＣ）を増加又は減少させ、（ｂ）補体媒介性細胞傷害（ＣＤＣ）を増加又は減少させ、（ｃ）Ｃ１ｑに対する親和性を増加又は減少させ、及び／又は（ｄ）親Ｆｃと比較してＦｃ受容体に対する親和性を増加又は減少させたＦｃバリアントを生成するために、Ｆｃ領域に改変を行うことができる。そのようなＦｃ領域バリアントは、一般に、Ｆｃ領域に少なくとも１つのアミノ酸修飾を含む。アミノ酸修飾の組合せが特に望ましいと考えられる。例えば、バリアントＦｃ領域は、その中に、例えば、本明細書で特定される特定のＦｃ領域位置の、２、３、４、５などの置換を含み得る。

【０５８６】

バリアントＦｃ領域はまた、ジスルフィド結合形成に関与するアミノ酸が除去されるか又は他のアミノ酸で置換される配列変化を含み得る。そのような除去は、本明細書中に記載される抗体を産生するために使用される宿主細胞中に存在する他のシステイン含有タンパク質との反応を回避し得る。システイン残基が除去されても、単鎖Ｆｃドメインは、非共有結合的に一緒に保持された二量体Ｆｃドメインを依然として形成することができる。他の実施形態では、Ｆｃ領域は、それを選択された宿主細胞とより適合性にするように改変され得る。例えば、プロリンイミノペプチダーゼなどの大腸菌の消化酵素によって認識され得る典型的な天然Ｆｃ領域のＮ末端付近のＰＡ配列を除去することができる。他の実施形態では、Ｆｃドメイン内の１又は複数のグリコシル化部位を除去することができる。典型的にはグリコシル化された残基（例えば、アスパラギン）は、細胞溶解性応答を付与し得る。そのような残基は、欠失され得るか、又は非グリコシル化残基（例えば、アラニン）で置換され得る。他の実施形態では、Ｃ１ｑ結合部位などの補体との相互作用に関与する部位をＦｃ領域から除去することができる。例えば、ヒトＩｇＧ１のＥＫＫ配列を欠失又は置換し得る。特定の実施形態では、Ｆｃ受容体への結合に影響を及ぼす部位、好ましくはサルベージ受容体結合部位以外の部位を除去することができる。他の実施形態では、Ｆｃ領域は、ＡＤＣＣ部位を除去するように修飾され得る。ＡＤＣＣ部位は当技術分野で公知であり、例えばＩｇＧ１のＡＤＣＣ部位に関して、Ｍｏｌｅｃ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２９（５）：６３３－９（１９９２）を参照されたい。バリアントＦｃドメインの具体例は、例えば、ＰＣＴ公開番号国際公開第９７／３４６３１及び国際公開第９６／３２４７８に開示されている。

【０５８７】

一実施形態では、Ｆｃのヒンジ領域は、ヒンジ領域内のシステイン残基の数が変更される、例えば増加又は減少するように修飾される。このアプローチは、Ｂｏｄｍｅｒ　ｅｔ　ａｌ．による米国特許第５，６７７，４２５号に更に記載されている。より具体的には、抗体がネイティブＦｃ－ヒンジドメインＳｐＡ結合と比較して損なわれたブドウ球菌プロテインＡ（ＳｐＡ）結合を有するように、そのＦｃ－ヒンジ断片のＣＨ２－ＣＨ３ドメイン界面領域に１又は複数のアミノ酸変異が導入される。このアプローチは、Ｗａｒｄ　ｅｔ　ａｌ．による米国特許第６，１６５，７４５号明細書に更に詳細に記載されている。

【０５８８】

更に他の実施形態では、Ｆｃ領域は、少なくとも１つのアミノ酸残基を異なるアミノ酸残基で置換して抗体の（１又は複数の）エフェクター機能を変更することによって変更される。例えば、アミノ酸残基２３４、２３５、２３６、２３７、２９７、３１８、３２０及び３２２から選択される１又は複数のアミノ酸は、抗体がエフェクターリガンドに対する変更された親和性を有するが、親抗体の抗原結合能を保持するように、異なるアミノ酸

残基で置き換えることができる。親和性が変化するエフェクターリガンドは、例えば、Ｆｃ受容体又は補体のＣ１成分であり得る。このアプローチは、Ｗｉｎｔｅｒ　ｅｔ　ａｌ．による米国特許第５，６２４，８２１号及び第５，６４８，２６０号に更に詳細に記載されている。別の例では、アミノ酸残基３２９、３３１及び３２２から選択される１つ又は複数のアミノ酸を、抗体がＣ１ｑ結合を変化させ、及び／又は補体依存性細胞傷害（ＣＤＣ）を低減若しくは廃止するように、異なるアミノ酸残基で置き換えることができる。このアプローチは、Ｉｄｕｓｏｇｉｅ　ｅｔ　ａｌ．による米国特許第６，１９４，５５１号に更に詳細に記載されている。別の例では、アミノ酸位置２３１及び２３９内の１又は複数のアミノ酸残基が変更され、それによって抗体が補体を固定する能力が変更される。このアプローチは、Ｂｏｄｍｅｒ　ｅｔ　ａｌ．によるＰＣＴ公開番号ＷＯ　９４／２９３５１に更に記載されている。

【０５８９】

更に別の例において、Ｆｃ領域は、抗体依存性細胞傷害（ＡＤＣＣ）を増大させるために、及び／又は、Ｆｃγ受容体に対する親和性を増大させるために、以下の位置：２３４、２３５、２３６、２３８、２３９、２４０、２４１、２４３、２４４、２４５、２４７、２４８、２４９、２５２、２５４、２５５、２５６、２５８、２６２、２６３、２６４、２６５、２６７、２６８、２６９、２７０、２７２、２７６、２７８、２８０、２８３、２８５、２８６、２８９、２９０、２９２、２９３、２９４、２９５、２９６、２９８、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１２、３１３、３１５、３２０、３２２、３２４、３２５、３２６、３２７、３２９、３３０、３３１、３３２、３３３、３３４、３３５、３３７、３３８、３４０、３６０、３７３、３７６、３７８、３８２、３８８、３８９、３９８、４１４、４１６、４１９、４３０、４３３、４３４、４３５、４３６、４３７、４３８又は４３９における１又は複数のアミノ酸を改変することによって改変され得る。例示的な置換としては、２３６Ａ、２３９Ｄ、２３９Ｅ、２６８Ｄ、２６７Ｅ、２６８Ｅ、２６８Ｆ、３２４Ｔ、３３２Ｄ及び３３２Ｅが挙げられる。例示的なバリアントには、２３９Ｄ／３３２Ｅ、２３６Ａ／３３２Ｅ、２３６Ａ／２３９Ｄ／３３２Ｅ、２６８Ｆ／３２４Ｔ、２６７Ｅ／２６８Ｆ、２６７Ｅ／３２４Ｔ、及び２６７Ｅ／２６８Ｆ／３２４Ｔが含まれる。Ｆｃ?Ｒ及び補体相互作用を増強するための他の改変には、置換２９８Ａ、３３３Ａ、３３４Ａ、３２６Ａ、２４７Ｉ、３３９Ｄ、３３９Ｑ、２８０Ｈ、２９０Ｓ、２９８Ｄ、２９８Ｖ、２４３Ｌ、２９２Ｐ、３００Ｌ、３９６Ｌ、３０５Ｉ及び３９６Ｌが含まれるが、これらに限定されない。これら及び他の改変は、Ｓｔｒｏｈｌ，２００９，Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｏｐｉｎｉｏｎ　ｉｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　２０：６８５－６９１に概説されている。

【０５９０】

Ｆｃγ受容体への結合を増加させるＦｃ修飾には、Ｆｃ領域のアミノ酸位置２３８、２３９、２４８、２４９、２５２、２５４、２５５、２５６、２５８、２６５、２６７、２６８、２６９、２７０、２７２、２７９、２８０、２８３、２８５、２９８、２８９、２９０、２９２、２９３、２９４、２９５、２９６、２９８、３０１、３０３、３０５、３０７、３１２、３１５、３２４、３２７、３２９、３３０、３３５、３３７、３３３８、３４０、３６０、３７３、３７６、３７９、３８２、３８８、３８９、３９８、４１４、４１６、４１９、４３０、４３４、４３５、４３７、４３８又は４３９のいずれか１つ又は複数におけるアミノ酸修飾が含まれ、Ｆｃ領域中の残基のナンバリングは、Ｋａｂａｔ（ＰＣＴ特許公開番号国際公開第００／４２０７２）のようなＥＵインデックスのナンバリングである。

【０５９１】

Ｆｃに対して行うことができる他のＦｃ修飾は、ＦｃγＲ及び／又は補体タンパク質への結合を低減又は除去し、それにより、Ｆｃ媒介エフェクター機能、例えばＡＤＣＣ、ＡＤＣＰ及びＣＤＣを低減又は除去するためのものである。例示的な改変には、位置２３４、２３５、２３６、２３７、２６７、２６９、３２５及び３２８における置換、挿入及び欠失が含まれるが、これらに限定されず、ナンバリングはＥＵインデックスに従う。例示

的な置換には、２３４Ｇ、２３５Ｇ、２３６Ｒ、２３７Ｋ、２６７Ｒ、２６９Ｒ、３２５Ｌ、及び３２８Ｒが含まれるが、これらに限定されず、ナンバリングはＥＵインデックスに従う。Ｆｃバリアントは、２３６Ｒ／３２８Ｒを含み得る。ＦｃγＲ及び補体相互作用を減少させるための他の修飾としては、置換２９７Ａ、２３４Ａ、２３５Ａ、２３７Ａ、３１８Ａ、２２８Ｐ、２３６Ｅ、２６８Ｑ、３０９Ｌ、３３０Ｓ、３３１Ｓ、２２０Ｓ、２２６Ｓ、２２９Ｓ、２３８Ｓ、２３３Ｐ及び２３４Ｖ、並びに変異的若しくは酵素的手段又はタンパク質をグリコシル化しない細菌などの生物における産生による２９７位でのグリコシル化の除去が挙げられる。これら及び他の改変は、Ｓｔｒｏｈｌ，２００９，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ ｉｎ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ２０：６８５－６９１に概説されている。

【０５９２】

Ｆｃ領域には、当業者に公知の更なる位置及び／又は代替の位置に非天然アミノ酸残基が含まれていてもよい（例えば、米国特許第５，６２４，８２１号；同第６，２７７，３７５号；同第６，７３７，０５６号；同第６，１９４，５５１号；７，３１７，０９１号；８，１０１，７２０；国際公開第００／４２０７２号；国際公開第０１／５８９５７号；国際公開第０２／０６９１９号；国際公開第０４／０１６７５０号；国際公開第０４／０２９２０７号；国際公開第０４／０３５７５２号；国際公開第０４／０７４４５５号；国際公開第０４／０９９２４９号；国際公開第０４／０６３３５１号；国際公開第０５／０７０９６３号；国際公開第０５／０４０２１７号、国際公開第０５／０９２９２５号及び国際公開第０６／０２０１１４号を参照されたい）。

【０５９３】

阻害性受容体ＦｃγＲＩＩｂに対する親和性を増強するＦｃバリアントも使用され得る。そのようなバリアントは、例えばＢ細胞及び単球を含むＦｃγＲＩＩｂ$^{+}$細胞に関連する免疫調節活性を有するＦｃ融合タンパク質を提供し得る。一実施形態では、Ｆｃバリアントは、１又は複数の活性化受容体と比較して、ＦｃγＲＩＩｂに対する選択的に増強された親和性を提供する。ＦｃγＲＩＩｂへの結合を変化させるための改変は、ＥＵインデックスに従って、２３４、２３５、２３６、２３７、２３９、２６６、２６７、２６８、３２５、３２６、３２７、３２８及び３３２からなる群から選択される位置における１又は複数の改変を含む。ＦｃγＲｌｌｂ親和性を増強するための例示的な置換には、２３４Ｄ、２３４Ｅ、２３４Ｆ、２３４Ｗ、２３５Ｄ、２３５Ｆ、２３５Ｒ、２３５Ｙ、２３６Ｄ、２３６Ｎ、２３７Ｄ、２３７Ｎ、２３９Ｄ、２３９Ｅ、２６６Ｍ、２６７Ｄ、２６７Ｅ、２６８Ｄ、２６８Ｅ、３２７Ｄ、３２７Ｅ、３２８Ｆ、３２８Ｗ、３２８Ｙ、及び３３２Ｅが含まれるが、これらに限定されない。例示的な置換としては、２３５Ｙ、２３６Ｄ、２３９Ｄ、２６６Ｍ、２６７Ｅ、２６８Ｄ、２６８Ｅ、３２８Ｆ、３２８Ｗ及び３２８Ｙが挙げられる。ＦｃγＲＩＩｂへの結合を増強するための他のＦｃバリアントとしては、２３５Ｙ／２６７Ｅ、２３６Ｄ／２６７Ｅ、２３９Ｄ／２６８Ｄ、２３９Ｄ／２６７Ｅ、２６７Ｅ／２６８Ｄ、２６７Ｅ／２６８Ｅ及び２６７Ｅ／３２８Ｆが挙げられる。

【０５９４】

特定の実施形態では、抗体は、その生物学的半減期を増加させるように修飾される。様々なアプローチが可能である。例えば、これは、ＦｃＲｎに対するＦｃ領域の結合親和性を増加させることによって行われ得る。例えば、米国特許第６，２７７，３７５号に記載されるように、以下の残基：２５２、２５４、２５６、４３３、４３５、４３６のうちの１又は複数の残基を変異させることができる。具体的な例示的置換としては、Ｔ２５２Ｌ、Ｔ２５４Ｓ及び／又はＴ２５６Ｆの１つ又は複数が挙げられる。あるいは、生物学的半減期を増加させるために、Ｐｒｅｓｔａ ｅｔ ａｌ．による米国特許第５，８６９，０４６号及び第６，１２１，０２２号に記載されているように、抗体をＣＨ１領域又はＣＬ領域内で変化させて、ＩｇＧのＦｃ領域のＣＨ２ドメインの２つのループから得られるサルベージ受容体結合エピトープを含有させることができる。ＦｃＲｎへの結合を増加させ、及び／又は薬物動態特性を改善する他の例示的なバリアントには、例えば２５９Ｉ、３０８Ｆ、４２８Ｌ、４２８Ｍ、４３４Ｓ、４３４Ｈ、４３４Ｆ、４３４Ｙ、及び４３４Ｍ

を含む、位置２５９、３０８、４２８及び４３４における置換が含まれる。ＦｃＲｎへのＦｃ結合を増加させる他のバリアントとしては、２５０Ｅ、２５０Ｑ、４２８Ｌ、４２８Ｆ、２５０Ｑ／４２８Ｌ（Ｈｉｎｔｏｎ ｅｔ ａｌ．，２００４，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７９（８）：６２１３－６２１６，Ｈｉｎｔｏｎ ｅｔ ａｌ．２００６ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ １７６：３４６－３５６）、２５６Ａ、２７２Ａ、２８６Ａ、３０５Ａ、３０７Ａ、３０７Ｑ、３１ １Ａ、３１２Ａ、３７６Ａ、３７８Ｑ、３８０Ａ、３８２Ａ、４３４Ａ（Ｓｈｉｅｌｄｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２００１，２７６（９）：６５９１－６６０４を参照されたい）、２５２Ｆ、２５２Ｔ、２５２Ｙ、２５２Ｗ、２５４Ｔ、２５６Ｓ、２５６Ｒ、２５６Ｑ、２５６Ｅ、２５６Ｄ、２５６Ｔ、３０９Ｐ、３１１Ｓ、４３３Ｒ、４３３Ｓ、４３３Ｉ、４３３Ｐ、４３３Ｑ、４３４Ｈ、４３４Ｆ、４３４Ｙ、２５２Ｙ／２５４Ｔ／２５６Ｅ、４３３Ｋ／４３４Ｆ／４３６Ｈ、３０８Ｔ／３０９Ｐ／３１１Ｓ（Ｄａｌｌ Ａｃｑｕａ ｅｔ ａｌ．Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，２００２，１６９：５１７１－５１８０，Ｄａｌｌ’Ａｃｑｕａ ｅｔ ａｌ．，２００６，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ２８１：２３５１４－２３５２４）が挙げられる。ＦｃＲｎ結合を調節するための他の改変は、Ｙｅｕｎｇ ｅｔ ａｌ．，２０１０，Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ，１８２：７６６３－７６７１に記載されている。特定の実施形態では、特定の生物学的特徴を有するハイブリッドＩｇＧアイソタイプを使用することができる。例えば、ＩｇＧ１／ＩｇＧ３ハイブリッドバリアントは、ＣＨ２及び／又はＣＨ３領域のＩｇＧ１位置を、２つのアイソタイプが異なる位置のＩｇＧ３由来のアミノ酸で置換することによって構築され得る。したがって、１つ又は複数の置換、例えば、２７４Ｑ、２７６Ｋ、３００Ｆ、３３９Ｔ、３５６Ｅ、３５８Ｍ、３８４Ｓ、３９２Ｎ、３９７Ｍ、４２２１、４３５Ｒ及び４３６Ｆを含むハイブリッドバリアントＩｇＧ抗体を構築することができる。本明細書中に記載される他の実施形態では、ＩｇＧ１／ＩｇＧ２ハイブリッドバリアントは、ＣＨ２領域及び／又はＣＨ３領域におけるＩｇＧ２位置を、２つのアイソタイプが異なる位置におけるＩｇＧ１由来のアミノ酸で置換することによって構築され得る。したがって、以下のアミノ酸置換：２３３Ｅ、２３４Ｌ、２３５Ｌ、－２３６Ｇ（位置２３６でのグリシンの挿入を指す）、及び３２７Ａのうちの１つ又は複数を含むハイブリッドバリアントＩｇＧ抗体を構築することができる。

【０５９５】

更に、ＦｃγＲ１、ＦｃγＲＩＩ、ＦｃγＲＩＩＩ及びＦｃＲｎのヒトＩｇＧ１上の結合部位がマッピングされ、結合が改善されたバリアントが記載されている（Ｓｈｉｅｌｄｓ，Ｒ．Ｌ．ｅｔ ａｌ．（２００１）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７６：６５９１－６６０４を参照されたい）。位置２５６、２９０、２９８、３３３、３３４及び３３９における特異的変異は、ＦｃγＲＩＩＩへの結合を改善することが示された。更に、増強されたＦｃγＲＩＩＩａ結合及びＡＤＣＣ活性を提示することが示されている以下の組合せ変異体：Ｔ２５６Ａ／Ｓ２９８Ａ、Ｓ２９８Ａ／Ｅ３３３Ａ、Ｓ２９８Ａ／Ｋ２２４Ａ及びＳ２９８Ａ／Ｅ３３３Ａ／Ｋ３３４ＡがＦｃγＲＩＩＩ結合を改善することが示された（Ｓｈｉｅｌｄｓ ｅｔ ａｌ．，２００１）。ＦｃγＲＩＩＩａに対する親和性の最大の増加、ＦｃγＲＩＩｂ結合の減少、及びカニクイザルにおける強い細胞傷害活性を示したＳ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ及びＳ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ／Ａ３３０Ｌ変異を有するバリアントを含む、ＦｃγＲＩＩＩａに対する結合が強く増強された他のＩｇＧ１バリアントが同定されている（Ｌａｚａｒ ｅｔ ａｌ．，２００６）。アレムツズマブ（ＣＤ５２特異的）、トラスツズマブ（ＨＥＲ２／ｎｅｕ特異的）、リツキシマブ（ＣＤ２０特異的）及びセツキシマブ（ＥＧＦＲ特異的）などの抗体への三重変異の導入は、インビトロで非常に増強されたＡＤＣＣ活性に翻訳され、Ｓ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅバリアントは、サルにおいてＢ細胞を枯渇させる増強された能力を示した（Ｌａｚａｒ ｅｔ ａｌ．，２００６）。更に、Ｂ細胞悪性腫瘍及び乳癌のモデルにおいて、ＦｃγＲＩＩＩａに対する結合の増強及びそれに伴うＡＤＣＣ活性の増強をヒトＦｃγＲＩＩＩａを発現するトランスジェ

ニックマウスにおいて示した、Ｌ２３５Ｖ、Ｆ２４３Ｌ、Ｒ２９２Ｐ、Ｙ３００Ｌ及びＰ３９６Ｌ変異を含むＩｇＧ１変異体が同定されている（Ｓｔａｖｅｎｈａｇｅｎ ｅｔ ａｌ．，２００７；Ｎｏｒｄｓｔｒｏｍ ｅｔ ａｌ．，２０１１）。使用され得る他のＦｃ変異体としては、Ｓ２９８Ａ／Ｅ３３３Ａ／Ｌ３３４Ａ、Ｓ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ、Ｓ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ／Ａ３３０Ｌ、Ｌ２３５Ｖ／Ｆ２４３Ｌ／Ｒ２９２Ｐ／Ｙ３００Ｌ／Ｐ３９６Ｌ及びＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓが挙げられる。

【０５９６】

ＩｇＧ４定常ドメインを使用する場合、通常、ＩｇＧ１のヒンジ配列を模倣し、それによってＩｇＧ４分子を安定化する置換Ｓ２２８Ｐを含むことが好ましい。

【０５９７】

更に別の実施形態では、抗体のグリコシル化が修飾される。例えば、非グリコシル化抗体を作製することができる（すなわち、抗体はグリコシル化を欠く）。グリコシル化は、例えば、抗原に対する抗体の親和性を増加させるように変更することができる。そのような炭水化物修飾は、例えば、抗体配列内のグリコシル化の１つ又は複数の部位を変化させることによって達成することができる。例えば、１又は複数の可変領域フレームワークグリコシル化部位の排除をもたらす１又は複数のアミノ酸置換を行って、それによりその部位でのグリコシル化を排除することができる。そのような非グリコシル化は、抗原に対する抗体の親和性を増加させ得る。そのようなアプローチは、Ｃｏ ｅｔ ａｌ．による米国特許第５，７１４，３５０号及び第６，３５０，８６１号に更に詳細に記載されている。Ｎ２９７上の定常領域のグリコシル化は、Ｎ２９７残基を別の残基、例えばＮ２９７Ａに変異させることによって、及び／又は隣接アミノ酸、例えば２９８を変異させ、それによってＮ２９７上のグリコシル化を減少させることによって防止され得る。

【０５９８】

これに加えて、又はこれに代えて、グリコシル化のタイプが変化した抗体、例えばフコシル残基の量が減少した低フコシル化抗体又は二等分ＧｌｃＮａｃ構造が増加した抗体を作製することができる。このような変化したグリコシル化パターンは、抗体のＡＤＣＣ能力を増加させることが実証されている。そのような炭水化物修飾は、例えば、変化したグリコシル化機構を有する宿主細胞において抗体を発現させることによって達成することができる。変化したグリコシル化機構を有する細胞は当技術分野で記載されており、本明細書に記載の組換え抗体を発現し、それによって変化したグリコシル化を有する抗体を産生する宿主細胞として使用することができる。例えば、Ｈａｎａｉ ｅｔ ａｌ．による欧州特許第１，１７６，１９５号は、そのような細胞株で発現される抗体が低フコシル化を示すように、フコシルトランスフェラーゼをコードする機能的に破壊されたＦＵＴ８遺伝子を有する細胞株を記載している。ＰｒｅｓｔａによるＰＣＴ公開番号国際公開第０３／０３５８３５号は、バリアントＣＨＯ細胞株、Ｌｅｃ１３細胞を記載しており、Ａｓｎ（２９７）結合炭水化物にフコースを付着させる能力が低下しており、その宿主細胞で発現される抗体の低フコシル化ももたらす（Ｓｈｉｅｌｄｓ，Ｒ．Ｌ．ｅｔ ａｌ．（２００２）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７７：２６７３３－２６７４０も参照されたい）。Ｕｍａｎａ ｅｔ ａｌ．によるＰＣＴ公開番号国際公開第９９／５４３４２号には、糖タンパク質修飾グリコシルトランスフェラーゼ（例えば、β（１，４）－Ｎ－アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼＩＩＩ（ＧｎＴＩＩＩ））を発現するように操作された細胞株が記載されており、操作された細胞株で発現された抗体は、抗体のＡＤＣＣ活性の増加をもたらす二等分ＧｌｃＮａｃ構造の増加を示す（Ｕｍａｎａ ｅｔ ａｌ．（１９９９）Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．１７：１７６－１８０も参照されたい）。

【０５９９】

本明細書に記載の抗体の別の修飾はペグ化である。抗体をペグ化して、例えば、抗体の生物学的（例えば、血清）半減期を増加させることができる。抗体をペグ化するために、抗体又はその断片は、典型的には、１つ又は複数のＰＥＧ基が抗体又はその抗体断片に結合するようになる条件下で、ＰＥＧの反応性エステル又はアルデヒド誘導体などのポリエチレングリコール（ＰＥＧ）と反応する。好ましくは、ペグ化は、反応性ＰＥＧ分子（又

は類似の反応性水溶性ポリマー）とのアシル化反応又はアルキル化反応を介して行われる。本明細書で使用される場合、「ポリエチレングリコール」という用語は、モノ（Ｃ１～Ｃ１０）アルコキシ－若しくはアリールオキシ－ポリエチレングリコール又はポリエチレングリコール－マレイミドなどの他のタンパク質を誘導体化するために使用されている任意の形態のＰＥＧを包含することを意図している。一定の実施形態では、ペグ化される抗体が非グリコシル化抗体である。タンパク質をペグ化する方法は当技術分野で公知であり、本明細書に記載の抗体に適用することができる。例えば、Ｎｉｓｈｉｍｕｒａ ｅｔ ａｌ．による欧州特許第０ １５４ ３１６号明細書及びＩｓｈｉｋａｗａ ｅｔ ａｌ．による欧州特許第０ ４０１ ３８４号明細書を参照されたい。

【０６００】

そのリガンドに対するＦｃ領域の親和性及び結合特性は、平衡法（例えば、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）又はラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ））又は速度論（例えば、ＢＩＡＣＯＲＥ分析）、並びに間接結合アッセイ、競合阻害アッセイ、蛍光共鳴エネルギー移動（ＦＲＥＴ）、ゲル電気泳動及びクロマトグラフィー（例えば、ゲル濾過）などの他の方法を含むがこれらに限定されない当技術分野で公知の様々なインビトロアッセイ法（生化学的又は免疫学的ベースのアッセイ）によって決定することができる。これら及び他の方法は、検査される成分の１つ又は複数の標識を利用することができ、及び／又は限定されないが、発色、蛍光、発光、又は同位体標識を含む様々な検出方法を使用することができる。結合親和性及び動態の詳細な説明は、Ｐａｕｌ，Ｗ．Ｅ．，ｅｄ．，Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，４ｔｈ Ｅｄ．，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ－Ｒａｖｅｎ，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ（１９９９）に見出すことができ、これは抗体－免疫原相互作用に焦点を当てている。

【０６０１】

ＩＩ．抗ｈＭＰＶ抗体と同じエピトープに結合するか、又は抗ｈＭＰＶ抗体と交差競合する抗体

【０６０２】

本明細書に開示される抗体と同じ又は類似のエピトープに結合する（したがって、本明細書に開示される抗体と交差競合する）抗ｈＭＰＶ抗体は、免疫化プロトコルを使用して産生され得る。得られた抗体を、ｈＭＰＶへの高親和性結合についてスクリーニングすることができる。次いで、選択された抗体を、例えば、ｈＭＰＶの配列バリアントが酵母細胞の表面に提示される酵母ディスプレイアッセイにおいて、又は抗体によって結合された正確なエピトープを決定するための水素－重水素交換実験によって研究することができる。

【０６０３】

抗体が結合するエピトープは、当技術分野で認識されている方法を使用して決定することができる。ｈＭＰＶ抗体は、例えば、ｈＭＰＶ上の参照抗体と同じ残基の１又は複数と接触する場合、参照抗ｈＭＰＶ抗体と同じエピトープに結合し、ｈＭＰＶの少なくとも１つの領域内の１又は複数の参照抗体と同じ残基と接触し、参照抗体としてのｈＭＰＶの少なくとも１つの領域内の残基の大部分と接触しｈＭＰＶの各領域内の参照抗体と同じ残基の大部分と接触し、ｈＭＰＶの全長に沿って参照抗体と同じ残基の大部分と接触し、参照抗体と同じｈＭＰＶの異なる領域の全てと接触し、ｈＭＰＶ上の任意の１つの領域において参照抗体と同じ残基の全てと接触し、又は、ｈＭＰＶの参照抗体と同じ領域の全てにおいて同じ残基の全てと接触すると考えられる。

【０６０４】

本明細書中に記載されるｈＭＰＶ抗体を用いて「ｈＭＰＶ上の同じエピトープ」に結合する抗体を決定するための技術には、エピトープの原子分解能を提供する抗原：抗体複合体の結晶のＸ線分析が含まれる。他の方法は、抗原配列内のアミノ酸修飾に起因する結合の喪失がエピトープ成分を示す、抗体の抗原結合断片又は抗原の変異型への抗体の結合をモニタリングする。方法はまた、目的の抗体が、コンビナトリアルファージディスプレイペプチドライブラリ又は標的タンパク質のプロテアーゼ消化物から特定の短いペプチド（

天然の三次元形態又は変性形態のいずれか）を親和性単離する能力に依存し得る。次いで、ペプチドは、ペプチドライブラリをスクリーニングするために使用される抗体に対応するエピトープの定義のためのリードと見なされる。エピトープマッピングのために、立体配座不連続エピトープをマッピングすることが示されている計算アルゴリズムも開発されている。

【０６０５】

エピトープ又はエピトープを含む領域は、ｈＭＰＶにまたがる一連の重複ペプチドへの結合についてスクリーニングすることによっても同定することができる。あるいは、Ｊｅｓｐｅｒｓ ｅｔ ａｌ．（１９９４）Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ １２：８９９の方法を使用して、同じエピトープ、したがって本明細書に記載のｈＭＰＶ抗体と同様の特性を有する抗体の選択を導くことができる。ファージディスプレイを使用して、最初に、抗ｈＭＰＶ抗体の重鎖を（例えば、ヒト）軽鎖のレパートリーとペアリングしてｈＭＰＶ結合抗体を選択し、次いで、新しい軽鎖を（例えば、ヒト）重鎖のレパートリーとペアリングして、本明細書に記載の抗ｈＭＰＶ抗体と同じエピトープ又はエピトープ領域を有する（例えば、ヒト）ｈＭＰＶ結合抗体を選択する。あるいは、本明細書に記載の抗体のバリアントは、抗体の重鎖及び軽鎖をコードするｃＤＮＡ配列の変異誘発によって得ることができる。

【０６０６】

Ｃｕｎｎｉｎｇｈａｍ＆Ｗｅｌｌｓ（１９８９）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４４：１０８１に記載されているアラニンスキャニング変異誘発、又はｈＭＰＶ中のアミノ酸残基の何らかの他の形態の点変異誘発もまた、抗ｈＭＰＶ抗体の機能的エピトープを決定するために使用され得る。

【０６０７】

特異的抗体によって結合されるエピトープ又はエピトープ領域（「エピトープ領域」はエピトープを含むか、又はエピトープと重複する領域である）はまた、ｈＭＰＶ断片を含むペプチドへの抗体の結合を評価することによって決定され得る。ｈＭＰＶ配列を包含する一連の重複ペプチドを合成し、例えば直接ＥＬＩＳＡ、競合ＥＬＩＳＡ（ペプチドがマイクロタイタープレートのウェルに結合したｈＭＰＶへの抗体の結合を防止する能力について評価される）、又はチップ上で結合についてスクリーニングすることができる。そのようなペプチドスクリーニング方法は、いくつかの不連続な機能的エピトープを検出することができない場合がある。

【０６０８】

エピトープはまた、ＭＳベースのタンパク質フットプリンティング、例えばＨＤＸ－ＭＳ及びＦａｓｔ Ｐｈｏｔｏｃｈｅｍｉｃａｌ Ｏｘｉｄａｔｉｏｎ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ（ＦＰＯＰ）、構造的方法、例えばＸ線結晶構造決定、分子モデリング及び核磁気共鳴分光法によって同定され得る。

【０６０９】

単一粒子低温電子顕微鏡法（ＳＰ－Ｃｒｙｏ－ＥＭ）を使用して、抗体又はその抗原結合断片が結合するエピトープを同定することもできる。ＳＰ－Ｃｒｙｏ－ＥＭは、高強度電子ビームを使用して生体標本をそれらの生来の環境において極低温でイメージングする高分子構造解析のための技術である。近年、創薬への応用に適した原子レベルに近い構造を決定するための結晶学及びＮＭＲの補完技術としてＳＰ－クライオＥＭが登場した（Ｒｅｎａｕｄ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ ２０１８；１７：４７１－９２；Ｓｃａｐｉｎ ｅｔ ａｌ．Ｃｅｌｌ Ｃｈｅｍ Ｂｉｏｌ ２０１８；２５：１３１８－２５；Ｃｅｓｋａ ｅｔ ａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ Ｔｒａｎｓａｃｔｉｏｎｓ ２０１９：ｐ．ＢＳＴ２０１８０２６７）。高解像度情報に加えて、ＳＰ－Ｃｒｙｏ－ＥＭは、より大きくより複雑な生物学的系へのアクセスを可能にするという更なる利点を有し、同じ試料からの複数の配座又は組成溶液状態を特性決定する可能性があり、高分子のより生物学的に関連する状態への洞察を提供する。イメージングのために、少量の試料（例えば、３マイクロリットル、３μｌ、一定分量）を

グリッド上に適用し、液体エタン浴中で急速冷凍する。次いで、凍結グリッドを顕微鏡にロードし、グリッドの異なる領域の数百から数千の画像を収集する。これらの画像は、生物学的高分子（粒子）の二次元投影を含む：数学的ツール及びＧＰＵ駆動アルゴリズムを使用して、粒子が識別され、抽出され、分類され、後続の工程では、異なるクラスを使用して、同じ試料中に共存する場合の異なる立体配座、オリゴマー化又は結合状態に対応する１つ又は複数の３Ｄ再構築を計算する。次いで、個々の再構成を高分解能に精密化することができる。

【０６１０】

ＩＩＩ．核酸分子

【０６１１】

抗ｈＭＰＶ抗体又はその抗原結合断片、並びに本明細書に記載のｈＭＰＶ　Ｆタンパク質及びそのバリアントをコードする核酸分子も本明細書で提供される。核酸は、全細胞、細胞溶解物、又は部分的に精製された形態若しくは実質的に純粋な形態で存在し得る。本明細書に記載の核酸は、例えばＤＮＡ又はＲＮＡであり得、イントロン配列を含有しても含有しなくてもよい。特定の実施形態では、核酸はｃＤＮＡ分子である。本明細書に記載の核酸は、標準的な分子生物学技術を使用して得ることができる。ハイブリドーマによって発現される抗体（例えば、下記に更に記載されるようなヒト免疫グロブリン遺伝子を有するトランスジェニックマウスから調製されるハイブリドーマ）の場合、ハイブリドーマによって作製された抗体の軽鎖及び重鎖をコードするｃＤＮＡは、標準的なＰＣＲ増幅又はｃＤＮＡクローニング技術によって得ることができる。免疫グロブリン遺伝子ライブラリ（例えば、ファージディスプレイ技術の使用）から得られた抗体については、抗体をコードする核酸をライブラリから回収することができる。

【０６１２】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の任意の抗ｈＭＰＶ抗体又はその抗原結合断片のＶＨ配列及び／若しくはＶＬ配列、又は重鎖配列及び／若しくは軽鎖配列をコードする核酸分子が本明細書で提供される。本明細書に記載のヌクレオチド配列（例えば、核酸分子）を含む宿主細胞は、本明細書に包含される。ＶＨ及びＶＬセグメントをコードするＤＮＡ断片が得られると、これらのＤＮＡ断片は、例えば、可変領域遺伝子を完全長抗体鎖遺伝子、Ｆａｂ断片遺伝子又はｓｃＦｖ遺伝子に変換するために、標準的な組換えＤＮＡ技術によって更に操作することができる。これらの操作では、ＶＬ又はＶＨをコードするＤＮＡ断片は、抗体定常領域又は柔軟性リンカーなどの別のタンパク質をコードする別のＤＮＡ断片に動作可能に連結される。「作動可能に連結される」という用語は、この文脈で使用される場合、２つのＤＮＡ断片によってコードされるアミノ酸配列がインフレームのままであるように２つのＤＮＡ断片が連結されることを意味することを意図している。

【０６１３】

ＶＨ領域をコードする単離されたＤＮＡは、ＶＨコードＤＮＡを、重鎖定常領域（ヒンジ、ＣＨ１、ＣＨ２及び／又はＣＨ３）をコードする別のＤＮＡ分子に作動可能に連結することによって、完全長重鎖遺伝子に変換することができる。ヒト重鎖定常領域遺伝子の配列は当技術分野で公知であり（例えば、Ｋａｂａｔ，Ｅ．Ａ．，ｅｔ　ａｌ．（１９９１）Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ　ｏｆ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｆｉｆｔｈ　Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ　ｏｆ　Ｈｅａｌｔｈ　ａｎｄ　Ｈｕｍａｎ　Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，ＮＩＨ　Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ　Ｎｏ．９１－３２４２を参照されたい）、これらの領域を包含するＤＮＡ断片は、標準的なＰＣＲ増幅によって得ることができる。

【０６１４】

ＶＬ領域をコードする単離されたＤＮＡは、ＶＬをコードするＤＮＡを軽鎖定常領域ＣＬをコードする別のＤＮＡ分子に作動可能に連結することによって、完全長軽鎖遺伝子（並びにＦａｂ軽鎖遺伝子）に変換することができる。ヒト軽鎖定常領域遺伝子の配列は当技術分野で公知であり（例えば、Ｋａｂａｔ，Ｅ．Ａ．，ｅｔ　ａｌ．（１９９１）Ｓｅ

ｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｆｉｆｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，ＮＩＨ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ Ｎｏ．９１－３２４２を参照されたい）、これらの領域を包含するＤＮＡ断片は、標準的なＰＣＲ増幅によって得ることができる。軽鎖定常領域は、カッパ定常領域又はラムダ定常領域であり得る。

【０６１５】

核酸分子の翻訳時に得られるアミノ酸配列を変化させない保存的置換による核酸分子も本明細書で提供される。

【０６１６】

ＩＶ．製造方法

【０６１７】

ｈＭＰＶに結合するモノクローナル抗体は、ハイブリドーマ、組換え及びファージディスプレイ技術、又はそれらの組合せの使用を含む当技術分野で公知の多種多様な技術を用いて調製することができる。

【０６１８】

本明細書に記載のモノクローナル抗体を作製するための様々な方法が当技術分野で利用可能である。例えば、モノクローナル抗体は、Ｋｏｈｌｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，２５６：４９５（１９７５）によって最初に記載されたハイブリドーマ法、又はその任意のその後の発展を使用して、又は組換えＤＮＡ法（米国特許第４，８１６，５６７号）によって作製することができる。例えば、モノクローナル抗体は、当技術分野で公知であり、例えば、Ｈａｒｌｏｗ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，２ｎｄ ｅｄ．，１９８８）；Ｈａｍｍｅｒ－ｌｉｎｇ，ｅｔ ａｌ．，ｉｎ：Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ａｎｄ Ｔ－Ｃｅｌｌ Ｈｙｂｒｉｄｏｍａｓ ５６３－６８１（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，Ｎ．Ｙ．，１９８１）に教示されているものを含むハイブリドーマ技術を用いて産生することができる（当該参考文献はそれらの全体が参照により組み込まれる）。ハイブリドーマ技術を使用して特異的抗体を産生及びスクリーニングする方法は、日常的であり、当技術分野で周知である。別の例において、本明細書中に記載される方法及び組成物において有用な抗体はまた、この技術分野で知られている様々なファージディスプレイ法（例えば、ＭｃＣａｆｆｅｒｔｙ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３４８：５５２－５５４（１９９０）に記載される技術を使用して作製される抗体ファージライブラリからの単離）を使用して作製され得る。Ｃｌａｃｋｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３５２：６２４－６２８（１９９１）ａｎｄ Ｍａｒｋｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ，２２２：５８１－５９７（１９９１）は、ファージライブラリを使用したマウス抗体及びヒト抗体のそれぞれの単離を記載する。その後の刊行物は、非常に大きなファージライブラリを構築するための戦略として、鎖シャッフリング（Ｍａｒｋｓ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，１０：７７９－７８３（１９９２））、並びにコンビナトリアル感染及びインビボ組換えによる高親和性（例えば、ｎＭ範囲）ヒト抗体の産生を記載している（Ｗａｔｅｒｈｏｕｓｅ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃ．Ａｃｉｄｓ．Ｒｅｓ．，２１：２２６５－２２６６（１９９３））。したがって、これらの技術は、モノクローナル抗体を単離するための従来のモノクローナル抗体ハイブリドーマ技術の実行可能な代替法である。

【０６１９】

ヒト抗体は、ヒト免疫グロブリン配列に由来する抗体ライブラリを使用する上記のファージディスプレイ法を含む、当技術分野で公知の様々な方法によって作製することができる。米国特許第４，４４４，８８７号及び同第４，７１６，１１１号；及び国際公開第９８／４６６４５号パンフレット、国際公開第９８／５０４３３号パンフレット、国際公開第９８／２４８９３号パンフレット、国際公開第９８／１６６５４号、国際公開第９６／３４０９６号、国際公開第９６／３３７３５号パンフレット及び国際公開第９１／１０７

４１号パンフレットが挙げられ、これらの内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。ヒト抗体はまた、ヒト免疫グロブリン遺伝子を発現するトランスジェニックマウスを使用して産生され得、免疫化すると、内因性免疫グロブリン産生の非存在下でヒト抗体の完全なレパートリーを産生することができる。ヒト抗体を産生するためのこの技術の概要については、Ｌｏｎｂｅｒｇ ａｎｄ Ｈｕｓｚａｒ，１９９５，Ｉｎｔ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１３：６５－９３を参照されたい。ファージディスプレイ技術（ＭｃＣａｆｆｅｒｔｙ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３４８：５５２－５５３（１９９０））を使用して、非免疫化ドナー由来の免疫グロブリン可変（Ｖ）ドメイン遺伝子レパートリーから、ヒト抗体及びその抗体結合断片をインビトロで産生することもできる。ヒト抗体は、インビトロで活性化されたＢ細胞によっても生成され得る。（その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第５，５６７，６１０号明細書及び米国特許第５，２２９，２７５号明細書を参照されたい）。選択されたエピトープを認識する完全ヒト抗体は、「誘導選択」と呼ばれる技術を使用して生成することができる。このアプローチでは、選択された非ヒトモノクローナル抗体、例えばマウス抗体を使用して、同じエピトープを認識する完全ヒト抗体の選択を誘導する（Ｊｅｓｐｅｒｓ ｅｔ ａｌ．，１９９４，Ｂｉｏ／ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ １２：８９９－９０３）。

【０６２０】

キメラ抗体は、マウスモノクローナル抗体の配列に基づいて調製することができる。重鎖及び軽鎖免疫グロブリンをコードするＤＮＡは、目的のマウスハイブリドーマから得られ、標準的な分子生物学技術を使用して非マウス（例えば、ヒト）免疫グロブリン配列を含有するように操作することができる。例えば、キメラ抗体を作製するために、マウス可変領域を、当該分野で公知の方法（例えば、Ｃａｂｉｌｌｙ ｅｔ ａｌ．の米国特許第４，８１６，５６７号明細書を参照されたい）を使用してヒト定常領域に連結することができる。

【０６２１】

ヒト化形態の抗ｈＭＰＶ抗体（例えば、ヒト化形態のマウス抗ｈＭＰＶ抗体）は、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小配列を含有するキメラ抗体である。ヒト化抗体は、典型的には、レシピエントのＣＤＲ又は超可変領域からの残基が、所望の特異性、親和性及び能力を有するマウス、ラット、ウサギ又は非ヒト霊長類などの非ヒト種（ドナー抗体）のＣＤＲ又は超可変領域からの残基で置き換えられたヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）である。いくつかの例において、ヒト免疫グロブリンのＦｖフレームワーク領域（ＦＲ）残基は、対応する非ヒト残基によって置き換えられる。ヒト化抗体は、レシピエント抗体又はドナー抗体には見られない残基を含むことができる。これらの修飾は、抗体の性能を更に改良するために行われる。一般に、ヒト化抗体は、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み、超可変ループの全て又は実質的に全てが非ヒト免疫グロブリンのものに対応し、ＦＲ領域の全て又は実質的に全てがヒト免疫グロブリンコンセンサス配列のものである。ヒト化抗体にはまた、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の免疫グロブリン定常領域（Ｆｃ）の少なくとも一部が含まれていてもよい。更なる詳細については、Ｊｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３２１：５２２－５２５（１９８６）；Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３３２：３２３－３２９（１９８８）；ａｎｄ Ｐｒｅｓｔａ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐ．Ｓｔｒｕｃｔ．Ｂｉｏｌ．２：５９３－５９６（１９９２）を参照されたい。

【０６２２】

ヒト化抗体のフレームワーク及びＣＤＲ領域は、親配列に正確に対応する必要はなく、例えば、ドナー抗体ＣＤＲ又はコンセンサスフレームワークは、その部位のＣＤＲ又はフレームワーク残基がドナー抗体又はコンセンサスフレームワークのいずれかに正確に対応しないように、少なくとも１つのアミノ酸残基の置換、挿入及び／又は欠失によって変異誘発することができる。本明細書中で使用されるとき、用語「コンセンサスフレームワーク」とは、コンセンサス免疫グロブリン配列におけるフレームワーク領域のことを指す。

本明細書中で使用されるとき、用語「コンセンサス免疫グロブリン配列」とは、関連する免疫グロブリン配列のファミリーにおいて最も頻繁に生じるアミノ酸（又はヌクレオチド）から形成される配列のことを指す（Ｗｉｎｎａｋｅｒ，Ｆｒｏｍ Ｇｅｎｅｓ ｔｏ Ｃｌｏｎｅｓ（Ｖｅｒｉａｇｓｇｅｓｅｌｌｓｃｈａｆｔ，Ｗｅｉｎｈｅｉｍ，Ｇｅｒｍａｎｙ １９８７）。免疫グロブリンのファミリーにおいて、コンセンサス配列中の各位置は、ファミリー中のその位置に最も頻繁に生じるアミノ酸によって占められる。２つのアミノ酸が等しい頻度で存在する場合、どちらもコンセンサス配列に含めることができる。本明細書で使用される場合、「バーニアゾーン」は、Ｆｏｏｔｅ ａｎｄ Ｗｉｎｔｅｒ（１９９２，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２４：４８７－４９９、参照により本明細書に組み込まれる）に記載されているように、ＣＤＲ構造を調整し、抗原への適合を微調整し得るフレームワーク残基のサブセットを指す。バーニアゾーン残基は、ＣＤＲの下にある層を形成し、ＣＤＲの構造及び抗体の親和性に影響を及ぼし得る。レシピエントとして使用することができるヒト免疫グロブリン（Ｉｇ）配列は、当技術分野で周知である。

【０６２３】

ヒトフレームワーク領域中のフレームワーク残基をＣＤＲドナー抗体由来の対応する残基で置換して、抗原結合を変化させる、好ましくは改善することができる。これらのフレームワーク置換は、当技術分野で周知の方法によって、例えば、抗原結合に重要なフレームワーク残基を同定するためのＣＤＲとフレームワーク残基との相互作用のモデル化、及び特定の位置の異常なフレームワーク残基を同定するための配列比較によって同定される。（例えば、全体が参照により本明細書に組み込まれる、Ｑｕｅｅｎ ｅｔ ａｌ．，米国特許第５，５８５，０８９号；Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３３２：３２３（１９８８）を参照されたい）。三次元免疫グロブリンモデルは一般に入手可能であり、当業者によく知られている。選択された候補免疫グロブリン配列の可能性のある三次元立体配座構造を図示及び表示するコンピュータプログラムが利用可能である。これらのディスプレイの検査は、候補免疫グロブリン配列の機能における残基の可能性のある役割の分析、すなわち、候補免疫グロブリンがその抗原に結合する能力に影響を及ぼす残基の分析を可能にする。このようにして、ＦＲ残基をコンセンサス配列及びインポート配列から選択し、組み合わせて、（１又は複数の）標的抗原に対する親和性の増加などの所望の抗体特性を達成することができる。一般に、ＣＤＲ残基は、抗原結合への影響に直接的かつ最も実質的に関与する。抗体は、限定されないが、それぞれ参照により本明細書に完全に組み込まれる、Ｊｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３２１：５２２（１９８６）；Ｖｅｒｈｏｅｙｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２３９：１５３４（１９８８），Ｓｉｍｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５１：２２９６（１９９３）；Ｃｈｏｔｈｉａ ａｎｄ Ｌｅｓｋ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１（１９８７），Ｃａｒｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．８９：４２８５（１９９２）；Ｐｒｅｓｔａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５１：２６２３（１９９３），Ｐａｄｌａｎ，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ２８（４／５）：４８９－４９８（１９９１）；Ｓｔｕｄｎｉｃｋａ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ ７（６）：８０５－８１４（１９９４）；Ｒｏｇｕｓｋａ．ｅｔ ａｌ．，ＰＮＡＳ ９１：９６９－９７３（１９９４）；ＰＣＴ公開番号国際公開第９１／０９９６７号、ＰＣＴ／米国特許第９８／１６２８０号、米国特許第９６／１８９７８号、米国特許第９１／０９６３０号、米国特許第９１／０５９３９号、米国特許第９４／０１２３４号、英国特許第８９／０１３３４号、英国特許第９１／０１１３４号、英国特許第９２／０１７５５号、国際公開第９０／１４４４３号、国際公開第９０／１４４２４号、国際公開第９０／１４４３０号、欧州特許第２２９２４６号、欧州特許第５９２，１０６号、欧州特許第５１９，５９６号、欧州特許第２３９，４００号、米国特許第５，５６５，３３２号、同第５，７２３，３２３号、同第５，９７６，８６２号、同第５，８２４，５１４号、同第５，８１７，４８３号、同第５，８１４，４７６号、同第５，７６３，１９２号、同第５，７２３，３２３号、同第５，７６６，８８６号、同第５，７１４，３５２号、同第６，２０４，０２３号、同第６，１８０，

３７０号、同第５，６９３，７６２号、同第５，５３０，１０１号、同第５，５８５，０８９号、同第５，２２５，５３９号、同第４，８１６，５６７を含む、当技術分野で公知の様々な技術を使用してヒト化され得る。

【０６２４】

上に記載される方法を使用して作製されるヒトｈＭＰＶ抗体は、所望される機能（例えば、特定の結合特異性、結合親和性、標的化された細胞集団など）について、当該分野で公知であり、かつ、実施例に記載される方法（例えば、当該分野で認識されているタンパク質－タンパク質結合アッセイ、生化学的スクリーニングアッセイ、イムノアッセイ及び細胞に基づくアッセイ）を使用して試験され得る。本発明の一態様は、ｈＭＰＶに結合する抗体又はその抗原結合断片をスクリーニングするために使用され得る分子を提供する。例示的なアッセイとしては、免疫沈降又はインビトロ結合アッセイ、例えばラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）、ＦＡＣＳ、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）、バイオレイヤー干渉法（例えば、ＦｏｒｔｅＢｉｏアッセイ）及びスキャッチャード分析が挙げられるが、これらに限定されない。

【０６２５】

抗体操作

【０６２６】

本明細書中に記載されるヒトｈＭＰＶ抗体又はその抗原結合断片（例えば、実施例１～６における抗体又はその抗原結合断片）が、親モノクローナル抗体の可変ドメイン内のフレームワーク残基に対する修飾を含むように、例えば、抗体又はその抗原結合断片の特性を改善するように操作された抗体である実施形態が更に含まれる。典型的には、そのようなフレームワーク修飾は、抗体又はその抗原結合断片の免疫原性を低下させるために行われる。これは通常、親（例えば、げっ歯類）抗体又はその抗原結合断片中の可変ドメイン（すなわち、フレームワーク残基）中の非ＣＤＲ残基を、抗体が使用される種の免疫レパートリー由来の類似残基、例えばヒト治療薬の場合はヒト残基で置換することによって達成される。そのような抗体又はその抗原結合断片は、「ヒト化」抗体又はその抗原結合断片と呼ばれる。いくつかの実施形態では、操作された（例えば、ヒト化）抗体の親和性を増加させるか、又は特異性を変化させることが望ましい。１つのアプローチは、１又は複数のフレームワーク残基を対応する生殖系列配列に「復帰変異（ｂａｃｋｍｕｔａｔｅ）」することである。より具体的には、体細胞変異を受けた抗体又はその抗原結合断片は、抗体が由来する生殖系列配列とは異なるフレームワーク残基を含み得る。そのような残基は、抗体又はその抗原結合断片のフレームワーク配列を、抗体又はその抗原結合断片が由来する生殖系列配列と比較することによって同定することができる。別のアプローチは、操作された（例えばヒト化）抗体の１つ又は複数の位置で元の親（例えば、げっ歯類）残基に戻すこと、例えば、フレームワーク残基を置換するプロセスで失われた可能性がある結合親和性を回復することである。（例えば、米国特許第５，６９３，７６２号、米国特許第５，５８５，０８９号及び米国特許第５，５３０，１０１号を参照されたい。）

【０６２７】

ある特定の実施形態では、抗ｈＭＰＶ抗体及びその抗原結合断片は、それらの特性を改善するために操作される（例えば、フレームワーク及び／又はＣＤＲにおける修飾）。そのような操作された変化は、分子モデリングに基づくことができる。親（非ヒト）抗体配列の可変領域の分子モデルは、抗体の構造的特徴を理解するために構築することができ、抗原と相互作用することができる抗体上の潜在的領域を同定するために使用することができる。従来のＣＤＲは、免疫グロブリン配列のアラインメント及び可変領域の同定に基づいている。Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，（１９９１）Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｋａｂａｔ，ｅｔ ａｌ．；Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．；５th ｅｄ．；ＮＩＨ Ｐｕｂｌ．Ｎｏ．９１－３２４２；Ｋａｂａｔ（１９７８）Ａｄｖ．Ｐｒｏｔ．Ｃｈｅｍ．３２：１－７５；Ｋａｂａｔ，ｅｔ ａｌ．，（１９７７）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２５２：６６０９－６６１６．Ｃｈｏｔｈｉａ

及び共同研究者らは、抗体の結晶構造におけるループの立体配座を慎重に調べ、超可変ループを提案した。Ｃｈｏｔｈｉａ，ｅｔ ａｌ．，（１９８７）Ｊ Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７ ｏｒ Ｃｈｏｔｈｉａ，ｅｔ ａｌ．，（１９８９）Ｎａｔｕｒｅ ３４２：８７８－８８３．「ＣＤＲ」及び「超可変ループ」に分類される領域の間にはばらつきがある。後の研究（Ｒａｇｈｕｎａｔｈａｎ ｅｔ ａｌ．，（２０１２）Ｊ．Ｍｏｌ Ｒｅｃｏｇ．２５，３，１０３－１１３）は、いくつかの抗体－抗原結晶複合体を分析し、抗体中の抗原結合領域が必ずしも「ＣＤＲ」残基又は「超可変」ループに厳密に一致しないことを観察した。非ヒト抗体の可変領域の分子モデルを使用して、抗原に潜在的に結合し得る領域の選択を導くことができる。実際には、モデルに基づく潜在的な抗原結合領域は、従来の「ＣＤＲ」又は「ハイパー変数」ループとは異なる。分子モデリングには、ＭＯＥ（Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏｍｐｕｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐ）などの市販の科学ソフトウェアを使用することができる。ヒトフレームワークは、フレームワーク及びＣＤＲの両方において非ヒト配列との最良一致に基づいて選択することができる。ＶＨ中のＦＲ４（フレームワーク４）について、ヒト生殖系列のＶＪ領域を対応する非ヒト領域と比較する。ＶＬ中のＦＲ４（フレームワーク４）の場合、ヒト生殖系列配列のＪ－カッパ領域及びＪ－ラムダ領域を、対応する非ヒト領域と比較する。適切なヒトフレームワークが同定されると、ＣＤＲは選択されたヒトフレームワークに移植される。いくつかの場合、ＶＬ－ＶＨ界面における特定の残基は、非ヒト（親）配列におけるように保持され得る。分子モデルはまた、ＣＤＲ立体配座、したがって抗原への結合を潜在的に変化させ得る残基を同定するために使用され得る。いくつかの場合、これらの残基は、非ヒト（親）配列と同様に保持される。分子モデルを使用して、グリコシル化、脱アミド化及び酸化などの望ましくない効果をもたらし得る溶媒露出アミノ酸を同定することもできる。これらの潜在的な問題を排除／最小化するために、開発可能性フィルタを設計段階の早期に導入することができる。

【０６２８】

別のタイプのフレームワーク修飾は、Ｔ細胞エピトープを除去し、それによって抗体の潜在的な免疫原性を低下させるために、フレームワーク領域内、又は更には１又は複数のＣＤＲ領域内の１又は複数の残基を変異させることを含む。このアプローチは、「脱免疫」とも呼ばれ、米国特許第７，１２５，６８９号に更に詳細に記載されている。

【０６２９】

特定の実施形態では、脱アミド化又は異性化を回避するために、最終抗体のより大きな化学的安定性を提供するために、（１又は複数の）露出した側鎖を含む特定のアミノ酸を別のアミノ酸残基に変更することが望ましい。アスパラギンの脱アミド化は、ＮＧ、ＤＧ、ＮＧ、ＮＳ、ＮＡ、ＮＴ、ＱＧ又はＱＳ配列で起こり得、キンクをポリペプチド鎖に導入し、その安定性を低下させるイソアスパラギン酸残基の生成をもたらし得る（イソアスパラギン酸効果）。異性化は、ＤＧ、ＤＳ、ＤＡ又はＤＴ配列で起こり得る。ある特定の実施形態では、本開示の抗体は、脱アミド化部位又はアスパラギン異性部位を含有しない。例えば、アスパラギン（Ａｓｎ）残基をＧｌｎ又はＡｌａに変化させて、特にＣＤＲ内の任意のＡｓｎ－Ｇｌｙ配列におけるイソアスパラギン酸の形成の可能性を低下させることができる。

【０６３０】

Ａｓｐ－Ｇｌｙ配列でも同様の問題が起こり得る。Ｒｅｉｓｓｎｅｒ ａｎｄ Ａｓｗａｄ（２００３）Ｃｅｌｌ．Ｍｏｌ．Ｌｉｆｅ Ｓｃｉ．６０：１２８１．イソアスパルタートの形成は、抗体のその標的抗原への結合を無効化又は完全に無効化し得る。７３４のＰｒｅｓｔａ（２００５）Ｊ．Ａｌｌｅｒｇｙ Ｃｌｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１１６：７３１を参照されたい。様々な実施形態では、アスパラギンはグルタミン（Ｇｌｎ）に変更される。アスパラギン（Ａｓｎ）残基又はグルタミン（Ｇｌｎ）残基に隣接するアミノ酸を変化させて、小さなアミノ酸がアスパラギン又はグルタミンに隣接して存在する場合に起こる脱アミドの可能性を低下させることも望ましい場合がある。Ｂｉｓｃｈｏｆｆ＆Ｋｏｌｂｅ（１９９４）Ｊ．Ｃｈｒｏｍａｔｏｇ．６６２：２６１を参照されたい。更に

、ＣＤＲ中の任意のメチオニン残基（典型的には溶媒露出Ｍｅｔ）は、メチオニン硫黄が酸化する可能性を減らすために、Ｌｙｓ、Ｌｅｕ、Ａｌａ若しくはＰｈｅ又は他のアミノ酸に変更されてもよく、これは抗原結合親和性を低下させ、最終抗体調製物における分子不均一性にも寄与し得る。Ｉｄ．更に、潜在的な切断性Ａｓｎ－Ｐｒｏペプチド結合を防止又は最小化するために、ＣＤＲに見られる任意のＡｓｎ－Ｐｒｏの組合せをＧｌｎ－Ｐｒｏ、Ａｌａ－Ｐｒｏ又はＡｓｎ－Ａｌａに変更することが望ましい場合がある。そのような置換を有する抗体は、その後、置換がｈＭＰＶに対する抗体の親和性若しくは特異性、又は他の所望の生物学的活性を許容できないレベルまで低下させないことを確実にするためにスクリーニングされる。

【０６３１】

Ｆｃ領域の抗体操作

【０６３２】

本明細書中に開示される抗体（すなわち、抗ｈＭＰＶ抗体）及びその抗原結合断片はまた、典型的には、抗体の１つ又は複数の特性、例えば、血清半減期、補体固定、Ｆｃ受容体結合及び／又はエフェクター機能（例えば、抗原依存性細胞傷害性）を変化させるために、Ｆｃ領域内に改変を含むように操作され得る。更に、本明細書中に開示される抗体及びその抗原結合断片は、化学的に改変され得る（例えば、１又は複数の化学部分が抗体に結合され得る）か、又はそのグリコシル化を変化させるように改変され得、この場合も、抗体又はその抗原結合断片の１又は複数の特性を変化させるために改変され得る。これらの実施形態の各々を以下で更に詳細に説明する。Ｆｃ領域中の残基のナンバリングは、ＫａｂａｔのＥＵインデックスのナンバリングである。

【０６３３】

本明細書中に開示される抗体及びその抗原結合断片はまた、改変されたエフェクター機能を提供するために改変された（又はブロックされた）Ｆｃ領域を有する抗体及びその抗原結合断片を含む。例えば、米国特許第５，６２４，８２１号；及びＰＣＴ公開番号公開第２００３／０８６３１０号；国際公開第２００５／１２０５７１号；国際公開第２００６／００５７７０２号パンフレットを参照されたい。そのような修飾は、免疫系の様々な反応を増強又は抑制するために使用することができ、診断及び治療において有益な効果があり得る。Ｆｃ領域の変化には、アミノ酸の変化（置換、欠失及び挿入）、グリコシル化又は脱グリコシル化、及び複数のＦｃ領域の付加が含まれる。Ｆｃの変化はまた、治療用抗体における抗体の半減期を変化させることができ、より少ない頻度の投与を可能にし、したがって、材料の利便性の向上及び使用の減少を可能にする。７３４～３５のＰｒｅｓｔａ（２００５）Ｊ．Ａｌｌｅｒｇｙ Ｃｌｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１１６：７３１を参照されたい。

【０６３４】

一実施形態において、本発明の抗体又はその抗原結合断片は、重鎖定常領域のヒンジ領域内の２２８（Ｓ２２８Ｐ；ＥＵインデックス）位に対応する位置にセリンからプロリンへの変異を含むＩｇＧ４アイソタイプ抗体又はその抗原結合断片である。この変異は、ヒンジ領域における重鎖間ジスルフィド架橋の不均一性を無効にすることが報告されている（Ａｎｇａｌ ｅｔ ａｌ．前掲；位置２４１は、Ｋａｂａｔナンバリングシステムに基づく）。

【０６３５】

本発明の一実施形態では、ＣＨ１のヒンジ領域は、ヒンジ領域内のシステイン残基の数が増加又は減少するように修飾される。このアプローチは、米国特許第５，６７７，４２５号に更に記載されている。ＣＨ１のヒンジ領域内のシステイン残基の数は、例えば、軽鎖及び重鎖の組み立てを容易にするために、又は抗体の安定性を増加又は減少させるために変更される。

【０６３６】

別の実施形態では、本発明の抗体又はその抗原結合断片のＦｃヒンジ領域は、抗体又はその抗原結合断片の生物学的半減期を減少させるように変異されている。より具体的には

、抗体又はその抗原結合断片が天然のＦｃ－ヒンジドメインＳｐＡ結合と比較して損なわれたブドウ球菌プロテインＡ（ＳｐＡ）結合を有するように、Ｆｃ－ヒンジ断片のＣＨ２－ＣＨ３ドメイン界面領域に１又は複数のアミノ酸変異を導入する。このアプローチは、米国特許第６，１６５，７４５号に更に詳細に記載されている。

【０６３７】

別の実施形態では、本発明の抗体又はその抗原結合断片は、その生物学的半減期を延長するように改変される。様々なアプローチが可能である。例えば、米国特許第６，２７７，３７５号に記載されているように、以下の変異：Ｔ２５２Ｌ、Ｔ２５４Ｓ、Ｔ２５６Ｆのうちの１つ又は複数を導入することができる。あるいは、生物学的半減期を増加させるために、抗体は、米国特許第５，８６９，０４６号及び第６，１２１，０２２号に記載されているように、ＩｇＧのＦｃ領域のＣＨ２ドメインの２つのループから取られたサルベージ受容体結合エピトープを含有するようにＣＨ１又はＣＬ領域内で変更され得る。

【０６３８】

更に他の実施形態では、Ｆｃ領域は、少なくとも１つのアミノ酸残基を異なるアミノ酸残基で置換して、抗体又はその抗原結合断片の（１又は複数の）エフェクター機能を変更することによって変更される。例えば、アミノ酸残基２３４、２３５、２３６、２３７、２９７、３１８、３２０及び３２２から選択される１又は複数のアミノ酸は、抗体がエフェクターリガンドに対する変更された親和性を有するが、親抗体の抗原結合能を保持するように、異なるアミノ酸残基で置き換えることができる。親和性が変化するエフェクターリガンドは、例えば、Ｆｃ受容体又は補体のＣ１成分であり得る。このアプローチは、米国特許第５，６２４，８２１号及び第５，６４８，２６０号に更に詳細に記載されている。

【０６３９】

別の例では、アミノ酸残基３２９、３３１及び３２２から選択される１つ又は複数のアミノ酸を、抗体がＣ１ｑ結合を変化させ、及び／又は補体依存性細胞傷害（ＣＤＣ）を低減若しくは廃止するように、異なるアミノ酸残基で置き換えることができる。このアプローチは、米国特許第６，１９４，５５１号に更に詳細に記載されている。

【０６４０】

別の例では、アミノ酸位置２３１及び２３９内の１又は複数のアミノ酸残基が変更され、それによって抗体が補体を固定する能力が変更される。このアプローチは、ＰＣＴ公開番号国際公開第１９９４／２９３５１号に更に記載されている。

【０６４１】

更に別の例では、Ｆｃ領域は、抗体依存性細胞傷害（ＡＤＣＣ）を媒介する本発明の抗体又はその抗原結合断片の能力を低下させるように、及び／又はＦｃγ受容体に対する抗体又はその抗原結合断片の親和性を以下の位置：２３８、２３９、２４３、２４８、２４９、２５２、２５４、２５５、２５６、２５８、２６４、２６５、２６７、２６８、２６９、２７０、２７２、２７６、２７８、２８０、２８３、２８５、２８６、２８９、２９０、２９２、２９３、２９４、２９５、２９６、２９８、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１２、３１５、３２０、３２２、３２４、３２６、３２７、３２９、３３０、３３１、３３３、３３４、３３５、３３７、３３８、３４０、３６０、３７３、３７６、３７８、３８２、３８８、３８９、３９８、４１４、４１６、４１９、４３０、４３４、４３５、４３７、４３８若しくは４３９の１又は複数のアミノ酸を改変することによって低下させるように、改変される。このアプローチは、ＰＣＴ公開番号国際公開第００／４２０７２に更に記載されている。更に、ＦｃγＲ１、ＦｃγＲＩＩ、ＦｃγＲＩＩＩ及びＦｃＲｎのヒトＩｇＧ１上の結合部位がマッピングされ、結合が改善されたバリアントが記載されている（Ｓｈｉｅｌｄｓ　ｅｔ　ａｌ．（２００１）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７６：６５９１－６６０４を参照されたい）。

【０６４２】

本発明の一実施形態では、Ｆｃ領域は、残基２４３及び２６４を修飾することによって、エフェクター機能を媒介する本発明の抗体の能力を低下させ、及び／又は抗炎症特性を

増加させるように修飾される。一実施形態において、抗体又はその抗原結合断片のＦｃ領域は、位置２４３及び２６４の残基をアラニンに変更することによって修飾される。一実施形態では、Ｆｃ領域は、残基２４３、２６４、２６７及び３２８を修飾することによって、エフェクター機能を媒介する抗体又はその抗原結合断片の能力を低下させるように、並びに／あるいは抗炎症特性を増加させるように修飾される。

【０６４３】

変更されたエフェクター機能

【０６４４】

いくつかの実施形態では、抗ｈＭＰＶ抗体のＦｃ領域は、エフェクター機能を媒介する抗体又はその抗原結合断片の能力を増加又は減少させるように、並びに／あるいはＦｃγ受容体（ＦｃγＲ）へのそれらの結合を増加／減少させるように改変される。

【０６４５】

抗原結合タンパク質の定常領域と、ＦｃγＲＩ（ＣＤ６４）、ＦｃγＲＩＩ（ＣＤ３２）及びＦｃγＲＩＩＩ（ＣＤ１６）を含む様々なＦｃ受容体（ＦｃＲ）との間の相互作用は、抗原結合タンパク質のＡＤＣＣ及びＣＤＣなどのエフェクター機能を媒介すると考えられている。Ｆｃ受容体は、抗腫瘍免疫にとって重要であり得る抗体架橋にとっても重要である。

【０６４６】

エフェクター機能は、例えば、ＦｃγＲＩＩＩのナチュラルキラー細胞への結合を介して、又はＦｃγＲＩの単球／マクロファージへの結合を介してＡＤＣＣエフェクター機能を測定することを含む、多数の方法で測定することができる。例えば、本発明の抗原結合タンパク質は、ナチュラルキラー細胞アッセイにおいてＡＤＣＣエフェクター機能について評価することができる。そのようなアッセイの例は、Ｓｈｉｅｌｄｓ ｅｔ ａｌ．，２００１ Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，Ｖｏｌ．２７６，ｐ ６５９１－６６０４；Ｃｈａｐｐｅｌ ｅｔ ａｌ．，１９９３ Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，Ｖｏｌ ２６８，ｐ ２５１２４－２５１３１；Ｌａｚａｒ ｅｔ ａｌ．，２００６ ＰＮＡＳ，１０３；４００５－４０１０に見出される。

【０６４７】

残基Ａｓｎ２９７上に特異的変異又は変化したグリコシル化を含むヒトＩｇＧ１定常領域は、Ｆｃ受容体への結合を減少させることが示されている。他の場合では、変異がＡＤＣＣ及びＣＤＣを増強することも示されている（Ｌａｚａｒ ｅｔ ａｌ．ＰＮＡＳ ２００６，１０３；４００５－４０１０；Ｓｈｉｅｌｄｓ ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２００１，２７６；６５９１－６６０４；Ｎｅｃｈａｎｓｋｙ ｅｔ ａｌ．Ｍｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ，２００７，４４；１８１５－１８１７）。

【０６４８】

本発明の一実施形態では、そのような変異は、２３９、３３２及び３３０（ＩｇＧ１）から選択される位置、又は他のＩｇＧアイソタイプの同等の位置のうちの１つ又は複数にある。適切な変異の例は、Ｓ２３９Ｄ及びＩ３３２Ｅ及びＡ３３０Ｌである。一実施形態において、本明細書に記載する本発明の抗原結合タンパク質は、位置２３９及び３３２、例えばＳ２３９Ｄ及びＩ３３２Ｅにおいて変異しており、又は更なる実施形態においては、２３９及び３３２及び３３０から選択される３つ又はそれを超える位置、例えばＳ２３９Ｄ及びＩ３３２Ｅ及びＡ３３０Ｌにおいて変異している。（ＥＵインデックスナンバリング）。

【０６４９】

本発明の代替的な実施形態では、抗原結合タンパク質がエフェクター機能を増強するようにグリコシル化プロファイルが変更された重鎖定常領域を含む抗体が提供される。例えば、抗体は、増強されたＡＤＣＣ若しくは増強されたＣＤＣを有するか、又は増強されたＡＤＣＣ及びＣＤＣエフェクター機能の両方を有する。変化したグリコシル化プロファイルを有する抗原結合タンパク質を作製するための好適な方法論の例は、ＰＣＴ公開番号国際公開第２００３０１１８７８号及び国際公開第２００６０１４６７９並びに欧州特許第

１２２９１２５号に記載されている。
【０６５０】
更なる態様において、本発明は、「非フコシル化」又は「フコシル化」抗体を提供する。非フコシル化抗体は、フコース残基を有さないＦｃの複合型Ｎ－グリカンのトリ－マンノシルコア構造を有する。Ｆｃ　Ｎ－グリカンからのコアフコース残基を欠くこれらの糖鎖工学抗体は、ＦｃγＲＩＩＩａ結合能の増強のために、フコシル化等価物よりも強いＡＤＣＣを示し得る。
【０６５１】
本発明はまた、ａ）本明細書に記載の単離された核酸を含む発現ベクターを含む組換え宿主細胞を培養する工程であって、組換え宿主細胞がアルファ－１，６－フコシルトランスフェラーゼを含まない工程と、ｂ）抗原結合タンパク質を回収する工程と、を含む、発明による抗体の産生のための方法を提供する。組換え宿主細胞は、通常、α－１，６－フコシルトランスフェラーゼ（例えば、ピキア（Ｐｉｃｈｉａ）種などの酵母宿主細胞）をコードする遺伝子を含まないか、又はα－１，６－フコシルトランスフェラーゼを不活性化するように遺伝子改変されていてもよい。アルファ－１，６－フコシルトランスフェラーゼをコードするＦＵＴ８遺伝子を不活性化するように遺伝子改変された組換え宿主細胞が利用可能である。例えば、ＢｉｏＷａ，Ｉｎｃ．（Ｐｒｉｎｃｅｔｏｎ，Ｎ．Ｊ．）から入手可能なＰＯＴＥＬＬＩＧＥＮＴ（商標）技術システムを参照されたく、ＦＵＴ８遺伝子の機能的コピーを欠くＣＨＯＫ１ＳＶ細胞は、機能的ＦＵＴ８遺伝子を有する細胞において産生される同一のモノクローナル抗体と比較して増大した抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（ＡＤＣＣ）活性を有するモノクローナル抗体を産生する。ＰＯＴＥＬＬＩＧＥＮＴ（商標）技術システムの態様は、米国特許第７２１４７７５号及び米国特許第６９４６２９２号、並びにＰＣＴ公開番号国際公開第００６１７３９号及び国際公開第０２３１２４０号に記載されている。当業者は、他の適切なシステムも認識するであろう。
【０６５２】
そのような改変は、単独で使用されるだけでなく、エフェクター機能を更に増強又は減少させるために互いに組み合わせて使用され得ることが当業者には明らかであろう。
【０６５３】
修飾グリコシル化抗体の作製
【０６５４】
更に別の実施形態では、本発明の抗体又はその抗原結合断片は、特定のグリコシル化パターンを含む。例えば、アフコシル化若しくは非グリコシル化抗体又はその抗原結合断片を作製することができる（すなわち、抗体は、それぞれフコース又はグリコシル化を欠く）。抗体又はその抗原結合断片のグリコシル化パターンは、例えば、ｈＭＰＶに対する抗体又は断片の親和性又は結合活性を増加させるように変更され得る。そのような修飾は、例えば、抗体又はその抗原結合断片配列内の１又は複数のグリコシル化部位を変更することによって達成することができる。例えば、１又は複数の可変領域フレームワークグリコシル化部位の除去をもたらす１又は複数のアミノ酸置換を行って、それによりその部位でのグリコシル化を排除することができる。そのような非グリコシル化は、抗原に対する抗体又はその抗原結合断片の親和性又は結合活性を増加させ得る。例えば、米国特許第５，７１４，３５０号及び第６，３５０，８６１号を参照されたい。
【０６５５】
本明細書中に開示される抗体及びその抗原結合抗原結合断片には、下等真核生物宿主細胞において産生されるもの、特に、哺乳動物様又はヒト様のグリコシル化パターンを有する糖タンパク質を産生するように遺伝子操作されている酵母又は　糸状菌等の真菌宿主細胞において産生されるものが更に含まれ得る（例えば、Ｃｈｏｉ　ｅｔ　ａｌ．，（２００３）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．１００：５０２２－５０２７；Ｈａｍｉｌｔｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，（２００３）Ｓｃｉｅｎｃｅ　３０１：１２４４－１２４６；Ｈａｍｉｌｔｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，（２００６）Ｓｃｉｅｎｃｅ　３１３：１４４１－１４４３；Ｎｅｔｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｙｅａｓｔ　２８（３）：２３７－５２（２０１１）

；Ｈａｍｉｌｔｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｕｒｒ　Ｏｐｉｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．Ｏｃｔ；１８（５）：３８７－９２（２００７）を参照されたい）。現在使用されている哺乳動物細胞株に対するこれらの遺伝子組換え宿主細胞の特定の利点は、特定のＮ－グリカン構造が優勢である糖タンパク質の組成物を産生することができるように、細胞中で産生される糖タンパク質のグリコシル化プロファイルを制御する能力である（例えば、米国特許第７，０２９，８７２号及び米国特許第７，４４９，３０８号を参照されたい）。これらの遺伝子組換え宿主細胞は、主に特定のＮ－グリカン構造を有する抗体を産生するために使用されてきた（例えば、Ｌｉ　ｅｔ　ａｌ．，（２００６）Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２４：２１０－２１５を参照されたい）。

【０６５６】

特定の実施形態では、本明細書に開示される抗体及びその抗原結合断片には、更に、下等真核生物宿主細胞で産生されるものが挙げられ、これは、フコシル化及び非フコシル化ハイブリッド及び複合Ｎ－グリカン（バイセクト型及びマルチアンテナ型の種が含まれ、$GlcNAc_{(1-4)}Man_3GlcNAc_2$；$Gal_{(1-4)}GlcNAc_{(1-4)}Man_3GlcNAc_2$；$NANA_{(1-4)}Gal_{(1-4)}GlcNAc_{(1-4)}Man_3GlcNAc_2$等のＮ－グリカンが含まれるが、これらに限定されない）を含む。

【０６５７】

特定の実施形態では、本明細書で提供される抗体及びその抗原結合断片は、$GlcNAcMan_5GlcNAc_2$；$GalGlcNAcMan_5GlcNAc_2$；及び$NANAGalGlcNAcMan_5GlcNAc_2$からなる群から選択される少なくとも１つのハイブリッドＮ－グリカンを有する抗体又はその抗原結合断片を含み得る。特定の態様では、ハイブリッドＮ－グリカンは、組成物中の優勢なＮ－グリカン種である。

【０６５８】

特定の実施形態では、本明細書で提供される抗体及びその抗原結合断片は、$GlcNAcMan_3GlcNAc_2$；$GalGlcNAcMan_3GlcNAc_2$；$NANAGalGlcNAcMan_3GlcNAc_2$；$GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$；$GalGlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$；$Gal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$；$NANAGal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$；及び$NANA_2Gal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$からなる群から選択される少なくとも１つの複合体Ｎ－グリカンを有する抗体及びその抗原結合断片を含む。特定の態様では、複合体Ｎ－グリカンは、組成物中の優勢なＮ－グリカン種である。更なる態様において、複合体Ｎ－グリカンは、組成物中の複合体Ｎ－グリカンの約３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％又は１００％を構成する特定のＮ－グリカン種である。一実施形態において、本明細書において提供する抗体及びその抗原結合断片は複合体Ｎ－グリカンを含み、ここで複合体Ｎ－グリカンの少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％又は１００％は構造$NANA_2Gal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$を含み、ここでそのような構造はフコシル化されている。そのような構造は、例えば、操作されたピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）宿主細胞において産生され得る。

【０６５９】

特定の実施形態において、Ｎ－グリカンはフコシル化されている。一般に、フコースは、Ｎ－グリカンの還元末端のＧｌｃＮＡｃとのα１，３－結合、Ｎ－グリカンの還元末端のＧｌｃＮＡｃとのα１，６－結合、Ｎ－グリカンの非還元末端のＧａｌとのα１，２－結合、Ｎ－グリカンの非還元末端のＧｌｃＮａｃとのα１，３－結合、又はＮ－グリカンの非還元末端のＧｌｃＮＡｃとのα１，４－結合である。したがって、上記糖タンパク質組成物の特定の態様では、グリコフォームはα１，３結合又はα１，６結合フコースであり、$Man_5GlcNAc_2$（Ｆｕｃ）、$GlcNAcMan_5GlcNAc_2$（Ｆｕｃ）、$Man_3GlcNAc_2$（Ｆｕｃ）、$GlcNAcMan_3GlcNAc_2$（Ｆｕｃ）、$GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$（Ｆｕｃ）、$GalGlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$（Ｆｕｃ）、$Gal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$（Ｆｕｃ）

、ＮＡＮＡＧａｌ$_2$ＧｌｃＮＡｃ$_2$Ｍａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$（Ｆｕｃ）、及びＮＡＮＡ$_2$Ｇａｌ$_2$ＧｌｃＮＡｃ$_2$Ｍａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$（Ｆｕｃ）からなる群から選択されるグリコフォームを産生し、α１，３－結合又はα１，４－結合フコースは、ＧｌｃＮＡｃ（Ｆｕｃ）Ｍａｎ$_5$ＧｌｃＮＡｃ$_2$、ＧｌｃＮＡｃ（Ｆｕｃ）Ｍａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$、ＧｌｃＮＡｃ$_2$（Ｆｕｃ$_{1-2}$）Ｍａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$、ＧａｌＧｌｃＮＡｃ$_2$（Ｆｕｃ$_{1-2}$）Ｍａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$、Ｇａｌ$_2$ＧｌｃＮＡｃ$_2$（Ｆｕｃ１－２）Ｍａｎ３ＧｌｃＮＡｃ２、ＮＡＮＡＧａｌ２ＧｌｃＮＡｃ２（Ｆｕｃ$_{1-2}$）Ｍａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$、及びＮＡＮＡ$_2$Ｇａｌ$_2$ＧｌｃＮＡｃ$_2$（Ｆｕｃ$_{1-2}$）Ｍａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$からなる群から選択されるグリコフォームを産生し、又はα１，２結合フコースは、Ｇａｌ（Ｆｕｃ）ＧｌｃＮＡｃ$_2$Ｍａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$、Ｇａｌ$_2$（Ｆｕｃ$_{1-2}$）ＧｌｃＮＡｃ$_2$Ｍａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$、ＮＡＮＡＧａｌ$_2$（Ｆｕｃ$_{1-2}$）ＧｌｃＮＡｃ$_2$Ｍａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$、及びＮＡＮＡ$_2$Ｇａｌ$_2$（Ｆｕｃ$_{1-2}$）ＧｌｃＮＡｃ$_2$Ｍａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$からなる群から選択されるグリコフォームを産生する。

【０６６０】

更なる態様では、抗体（例えば、ヒト化抗体）又はその抗原結合断片は、高マンノースＮ－グリカン、例えば限定されないが、Ｍａｎ$_8$ＧｌｃＮＡｃ$_2$、Ｍａｎ$_7$ＧｌｃＮＡｃ$_2$、Ｍａｎ$_6$ＧｌｃＮＡｃ$_2$、Ｍａｎ$_5$ＧｌｃＮＡｃ$_2$、Ｍａｎ$_4$ＧｌｃＮＡｃ$_2$、又はＭａｎ３ＧｌｃＮＡｃ２　Ｎ－グリカン構造からなるＮ－グリカンを含む。

【０６６１】

上記の更なる態様では、複合体Ｎ－グリカンは、フコシル化及び非フコシル化二分岐及び多分岐種を更に含む。

【０６６２】

本明細書で使用される場合、「Ｎ－グリカン」及び「グリコフォーム」という用語は互換的に使用され、Ｎ結合オリゴ糖、例えば、ポリペプチドのアスパラギン残基にアスパラギン－Ｎ－アセチルグルコサミン結合によって結合しているものを指す。Ｎ結合型糖タンパク質は、タンパク質中のアスパラギン残基のアミド窒素に結合したＮ－アセチルグルコサミン残基を含有する。糖タンパク質上に見られる主な糖は、グルコース、ガラクトース、マンノース、フコース、Ｎ－アセチルガラクトサミン（ＧａｌＮＡｃ）、Ｎ－アセチルグルコサミン（ＧｌｃＮＡｃ）及びシアル酸（例えば、Ｎ－アセチル－ノイラミン酸（ＮＡＮＡ））である。糖基の処理は、ＥＲの内腔で共翻訳的に起こり、Ｎ結合型糖タンパク質についてはゴルジ装置で翻訳後に続く。Ｎ－グリカンは、Ｍａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$の共通の五糖コアを有する（「Ｍａｎ」は、マンノースを示し、「Ｇｌｃ」は、グルコースを示し、「ＮＡｃ」は、Ｎ－アセチルを指し、ＧｌｃＮＡｃは、Ｎ－アセチルグルコサミンを指す）。通常、Ｎ－グリカン構造は、非還元末端を左に、還元末端を右に提示される。Ｎ－グリカンの還元末端は、タンパク質上のグリコシル化部位を含むＡｓｎ残基に結合した末端である。Ｎ－グリカンは、「トリマンノースコア」、「五糖コア」又は「パウシマンノースコア」とも呼ばれるＭａｎ$_3$ＧｌｃＮＡｃ$_2$（「Ｍａｎ３」）コア構造に付加される周辺糖（例えば、ＧｌｃＮＡｃ、ガラクトース、フコース及びシアル酸）を含む分枝（アンテナ）の数に関して異なる。Ｎ－グリカンは、それらの分枝構成要素に従って分類される（例えば、高マンノース、複合体又はハイブリッド）。「高マンノース」型Ｎ－グリカンは、５つ以上のマンノース残基を有する。「複合体」型Ｎ－グリカンは、典型的には、「トリマンノース」コアの、１，３マンノースアームに結合した少なくとも１つのＧｌｃＮＡｃと、１，６マンノースアームに結合した少なくとも１つのＧｌｃＮＡｃとを有する。複合Ｎ－グリカンはまた、シアル酸又は誘導体で修飾されていてもよいガラクトース（「Ｇａｌ」）又はＮ－アセチルガラクトサミン（「ＧａｌＮＡｃ」）残基を有し得る（例えば、「ＮＡＮＡ」又は「ＮｅｕＡｃ」であり、ここで、「Ｎｅｕ」はノイラミン酸を指し、「Ａｃ」はアセチルを指す）。複合体Ｎ－グリカンはまた、「二等分」ＧｌｃＮＡｃ及びコアフコース（「Ｆｕｃ」）を含む鎖内置換を有し得る。複合Ｎ－グリカンはまた、しばしば「複数のアンテナグリカン」と呼ばれる「トリマンノースコア」上に複数のアンテナを有し得る。「ハイブリッド」Ｎ－グリカンは、トリマンノースコアの１，３マ

ンノースアームの末端に少なくとも１つのＧｌｃＮＡｃを有し、トリマンノースコアの１，６マンノースアームに０個以上のマンノースを有する。様々なＮ－グリカンは、「グリコフォーム」とも呼ばれる。

【０６６３】

複合Ｎ－グリカンに関して、用語「Ｇ－２」、「Ｇ－１」、「Ｇ０」、「Ｇ１」、「Ｇ２」、「Ａ１」及び「Ａ２」は、以下を意味する。「Ｇ－２」は、Ｍａｎ３ＧｌｃＮＡｃ２として特性決定され得るＮ－グリカン構造を指し、「Ｇ－１」という用語は、ＧｌｃＮＡｃＭａｎ３ＧｌｃＮＡｃ２として特性決定され得るＮ－グリカン構造を指し、「Ｇ０」という用語は、ＧｌｃＮＡｃ２Ｍａｎ３ＧｌｃＮＡｃ２として特性決定され得るＮ－グリカン構造を指し、「Ｇ１」という用語は、ＧａｌＧｌｃＮＡｃ２Ｍａｎ３ＧｌｃＮＡｃ２として特性決定され得るＮ－グリカン構造を指し、「Ｇ２」という用語は、Ｇａｌ２ＧｌｃＮＡｃ２Ｍａｎ３ＧｌｃＮＡｃ２として特性決定され得るＮ－グリカン構造を指し、「Ａ１」という用語は、ＮＡＮＡＧａｌ２ＧｌｃＮＡｃ２Ｍａｎ３ＧｌｃＮＡｃ２として特性決定され得るＮ－グリカン構造を指し、「Ａ２」という用語は、ＮＡＮＡ２Ｇａｌ２ＧｌｃＮＡｃ２Ｍａｎ３ＧｌｃＮＡｃ２として特性決定され得るＮ－グリカン構造を指す。別段示されない限り、用語「Ｇ－２」、「Ｇ－１」、「Ｇ０」、「Ｇ１」、「Ｇ２」、「Ａ１」及び「Ａ２」は、Ｎ－グリカンの還元末端でＧｌｃＮＡｃ残基に結合したフコースを欠くＮ－グリカン種をいう。この用語が「Ｆ」を含む場合、「Ｆ」は、Ｎ－グリカン種がＮ－グリカンの還元末端のＧｌｃＮＡｃ残基上にフコース残基を含むことを示す。例えば、Ｇ０Ｆ、Ｇ１Ｆ、Ｇ２Ｆ、Ａ１Ｆ及びＡ２Ｆは全て、Ｎ－グリカンが、Ｎ－グリカンの還元末端でＧｌｃＮＡｃ残基に結合したフコース残基を更に含むことを示す。酵母及び糸状菌などの下等真核生物は、通常、フコースを産生するＮ－グリカンを産生しない。

【０６６４】

マルチアンテナＮ－グリカンに関して、「マルチアンテナＮ－グリカン」という用語は、Ｎ－グリカンの１，６アーム若しくは１，３アームの非還元末端を含むマンノース残基上のＧｌｃＮＡｃ残基、又はＮ－グリカンの１，６アーム及び１，３アームの非還元末端を含む各マンノース残基上のＧｌｃＮＡｃ残基を更に含むＮ－グリカンを指す。したがって、マルチアンテナＮ－グリカンは、式ＧｌｃＮＡｃ（２－４）Ｍａｎ３ＧｌｃＮＡｃ２、Ｇａｌ（１－４）ＧｌｃＮＡｃ（２－４）Ｍａｎ３ＧｌｃＮＡｃ２、又はＮＡＮＡ（１－４）Ｇａｌ（１－４）ＧｌｃＮＡｃ（２－４）Ｍａｎ３ＧｌｃＮＡｃ２によって特性決定され得る。「１－４」という用語は、１、２、３又は４残基を指す。バイセクト型Ｎ－グリカンに関して、「バイセクト型Ｎ－グリカン」という用語は、ＧｌｃＮＡｃ残基がＮ－グリカンの還元末端のマンノース残基に結合しているＮ－グリカンを指す。バイセクト型Ｎ－グリカンは、式ＧｌｃＮＡｃ３Ｍａｎ３ＧｌｃＮＡｃ２によって特性決定することができ、式中、各マンノース残基はその非還元末端でＧｌｃＮＡｃ残基に結合している。対照的に、マルチアンテナＮ－グリカンがＧｌｃＮＡｃ３Ｍａｎ３ＧｌｃＮＡｃ２として特性決定される場合、式は、２つのＧｌｃＮＡｃ残基がＮ－グリカンの２つのアームの一方の非還元末端でマンノース残基に連結され、１つのＧｌｃＮＡｃ残基がＮ－グリカンの他方のアームの非還元末端でマンノース残基に連結されることを示す。

【０６６５】

抗体物性

【０６６６】

本明細書に開示される抗体及びその抗原結合断片は、軽鎖免疫グロブリン可変領域又は重鎖免疫グロブリン可変領域のいずれかに１又は複数のグリコシル化部位を更に含み得る。そのようなグリコシル化部位は、抗体若しくはその抗原結合断片の免疫原性の増加又は抗原結合の変化による抗体のＰＫの変化をもたらし得る（Ｍａｒｓｈａｌｌ　ｅｔ　ａｌ．（１９７２）Ａｎｎｕ　Ｒｅｖ　Ｂｉｏｃｈｅｍ　４１：６７３－７０２；Ｇａｌａ　ａｎｄ　Ｍｏｒｒｉｓｏｎ（２００４）Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　１７２：５４８９－９４；Ｗａｌｌｉｃｋ　ｅｔ　ａｌ（１９８８）Ｊ　Ｅｘｐ　Ｍｅｄ　１６８：１０９９－１０９；Ｓｐｉｒｏ（２００２）Ｇｌｙｃｏｂｉｏｌｏｇｙ　１２：４３Ｒ－５６Ｒ；Ｐａｒ

ｅｋｈ ｅｔ ａｌ（１９８５）Ｎａｔｕｒｅ ３１６：４５２－７；Ｍｉｍｕｒａ ｅｔ ａｌ．（２０００）Ｍｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ ３７：６９７－７０６）。グリコシル化は、Ｎ－Ｘ－Ｓ／Ｔ配列を含有するモチーフで起こることが知られている。

【０６６７】

各抗体又はその抗原結合断片は特徴的な融解温度を有し、より高い融解温度はインビボでの全体的な安定性がより高いことを示す（Ｋｒｉｓｈｎａｍｕｒｔｈｙ Ｒ ａｎｄ Ｍａｎｎｉｎｇ ＭＣ（２００２）Ｃｕｒｒ Ｐｈａｒｍ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ ３：３６１－７１）。一般に、T_{M1}（初期展開温度）は、６０℃超、６５℃超、又は７０℃超であり得る。抗体又はその抗原結合断片の融点は、示差走査熱量測定（Ｃｈｅｎ ｅｔ ａｌ（２００３）Ｐｈａｒｍ Ｒｅｓ ２０：１９５２－６０；Ｇｈｉｒｌａｎｄｏ ｅｔ ａｌ（１９９９）Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｌｅｔｔ ６８：４７－５２）又は円二色性（Ｍｕｒｒａｙ ｅｔ ａｌ．（２００２）Ｊ．Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒ Ｓｃｉ ４０：３４３－９）を用いて測定することができる。更なる実施形態では、迅速に分解しない抗体及びその抗原結合断片が選択される。抗体又はその抗原結合断片の分解は、キャピラリー電気泳動（ＣＥ）及びＭＡＬＤＩ－ＭＳ（Ａｌｅｘａｎｄｅｒ ＡＪ ａｎｄ Ｈｕｇｈｅｓ ＤＥ（１９９５）Ａｎａｌ Ｃｈｅｍ ６７：３６２６－３２）を用いて測定することができる。

【０６６８】

更なる実施形態では、望ましくない免疫応答及び／又は変化した若しくは好ましくない薬物動態学的特性の誘発をもたらし得る最小の凝集効果を有する抗体及びその抗原結合断片が選択される。一般に、抗体及びその抗原結合断片は、２５％以下、２０％以下、１５％以下、１０％以下又は５％以下の凝集で許容される。凝集は、サイズ排除カラム（ＳＥＣ）、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）、及び光散乱を含むいくつかの技術によって測定することができる。

【０６６９】

Ｖ．多重特異性抗体

【０６７０】

本明細書で提供される多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）は、本明細書に記載のｈＭＰＶ上の特定のエピトープに対する少なくとも１つの結合領域、及び少なくとも１つの他の結合領域（例えば、ウイルス抗原）を含む。多重特異性抗体は、完全長抗体又はその抗原結合断片（例えばＦ（ａｂ’）$_2$抗体）として調製することができる。

【０６７１】

多重特異性抗体を作製するための方法は、当技術分野で周知である（例えば、ＰＣＴ公開番号国際公開第０５１１７９７３号及び国際公開第０６０９１２０９号を参照されたい。）。例えば、完全長多重特異性抗体の産生は、２つの対の免疫グロブリン重鎖－軽鎖の共発現に基づくことができ、２つの鎖は異なる特異性を有する。組換え細胞培養物から直接多重特異性抗体断片を作製及び単離するための様々な技術も記載されている。例えば、ロイシンジッパーを用いて多重特異性抗体を作製することができる。一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）二量体の使用によって多重特異性抗体断片を作製するための別の戦略も報告されている。

【０６７２】

適切な多重特異性分子プラットフォームの例としては、限定されないが、Ｄｕａｌ Ｔａｒｇｅｔｉｎｇ（ＤＴ）－Ｉｇ（ＧＳＫ／Ｄｏｍａｎｔｉｓ）、Ｔｗｏ－ｉｎ－ｏｎｅ Ａｎｔｉｂｏｄｙ（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、交差連結Ｍａｂｓ（Ｋａｒｍａｎｏｓ Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｎｔｅｒ）、Ｆｃａｂ及びｍＡｂ２（Ｆ－Ｓｔａｒ）、ＣｏｖＸ－ｂｏｄｙ（ＣｏｖＸ／Ｐｆｉｚｅｒ）、Ｄｕａｌ Ｖａｒｉａｂｌｅ Ｄｏｍａｉｎ（ＤＶＤ）－Ｉｇ（Ａｂｂｏｔｔ）、ＩｇＧ－ｌｉｋｅ Ｂｉｓｐｅｃｉｆｉｃ（ＩｍＣｌｏｎｅ／Ｅｌｉ Ｌｉｌｌｙ）、Ｔｓ２Ａｂ（Ｍｅｄｌｍｍｕｎｅ／ＡＺ）及びＢｓＡｂ（Ｚｙｍｏｇｅｎｅｔｉｃｓ）、ＨＥＲＣＵＬＥＳ（Ｂｉｏｇｅｎ Ｉｄｅｃ）、ＴｖＡｂ（Ｒｏｃｈｅ）、ＳｃＦｖ／Ｆｃ Ｆｕｓｉｏｎｓ、ＳＣＯＲＰＩＯＮ（Ｅｍｅｒｇｅｎｔ Ｂ

ｉｏＳｏｌｕｔｉｏｎｓ／Ｔｒｕｂｉｏｎ，Ｚｙｍｏｇｅｎｅｔｉｃｓ／ＢＭＳ）、Ｄｕａｌ Ａｆｆｉｎｉｔｙ Ｒｅｔａｒｇｅｔｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ（Ｆｃ－ＤＡＲＴ）（ＭａｃｒｏＧｅｎｉｃｓ）、Ｄｕａｌ（ＳｃＦｖ）２－Ｆａｂ（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｃｅｎｔｅｒ ｆｏｒ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ－Ｃｈｉｎａ）、Ｆ（ａｂ）２（Ｍｅｄａｒｅｘ／ＡＭＧＥＮ）、Ｄｕａｌ－Ａｃｔｉｏｎ又はＢｉｓ－Ｆａｂ（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、Ｄｏｃｋ－ａｎｄ－Ｌｏｃｋ（ＤＮＬ）（ＩｍｍｕｎｏＭｅｄｉｃｓ）、Ｂｉｖａｌｅｎｔ Ｂｉｓｐｅｃｉｆｉｃ（Ｂｉｏｔｅｃｎｏｌ），ＳＥＥＤ（ＥＭＤ Ｓｅｒｏｎｏ）、ｍＡｂ２（Ｆ－ｓｔａｒ）、Ｆａｂ－Ｆｖ（ＵＣＢ－Ｃｅｌｌｔｅｃｈ）、Ｂｉｓｐｅｃｉｆｉｃ Ｔ Ｃｅｌｌ Ｅｎｇａｇｅｒ（ＢｉＴＥ）（Ｍｉｃｒｏｍｅｔ、Ｔａｎｄｅｍ Ｄｉａｂｏｄｙ（Ｔａｎｄａｂ）（Ａｆｆｉｍｅｄ）、Ｄｕａｌ Ａｆｆｉｎｉｔｙ Ｒｅｔａｒｇｅｔｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ（ＤＡＲＴ）（ＭａｃｒｏＧｅｎｉｃｓ）、Ｓｉｎｇｌｅ－ｃｈａｉｎ Ｄｉａｂｏｄｙ（Ａｃａｄｅｍｉｃ）、ＴＣＲ－ｌｉｋｅ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ（ＡＩＴ，ＲｅｃｅｐｔｏｒＬｏｇｉｃｓ）、ＣＯＭＢＯＤＹ（Ｅｐｉｇｅｎ Ｂｉｏｔｅｃｈ）、二重標的化ナノボディ（Ａｂｌｙｎｘ）、及びＦｃ－ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ ＩｇＧｌ（Ｘｅｎｃｏｒ）が挙げられる。異なる二重特異性フォーマットは、Ｓｐｉｅｓｓ ｅｔ ａｌ．，２０１５ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，ｖｏｌ．６７，ｉｓｓｕｅ ２，Ｐａｒｔ Ａ，ｐａｇｅｓ ９５－１０６に記載されている。

【０６７３】

特定の実施形態では、多重特異性抗体は、別の機能性分子、例えば別のペプチド又はタンパク質（例えば、受容体に対する別の抗体又はリガンド）に誘導体化又は連結されたｈＭＰＶに結合して、ｈＭＰＶ及び非ｈＭＰＶ標的分子に結合する多重特異性分子を生成する第１の抗体（又はその結合部分）を含む。抗体は、３つ以上の異なる結合部位及び／又は標的分子に結合する多重特異性分子を生成するために、２つ以上の他の機能性分子に誘導体化又は連結され得る。多重特異性分子を作製するために、本明細書に開示される抗体は、多重特異性分子が生じるように、１つ又は複数の他の結合分子、例えば別の抗体又はその抗原結合断片、抗体断片、ペプチド、受容体、又は結合模倣物に機能的に連結され得る（例えば、化学的カップリング、遺伝子融合、非共有結合又は他の方法によって）。

【０６７４】

したがって、ｈＭＰＶ上の特定のエピトープに対する少なくとも１つの第１の結合特異性及び第２の標的に対する第２の結合特異性を含む多重特異性分子、例えば二重特異性抗体及び二機能性抗体が企図される。いくつかの実施形態において、第２の標的は、ウイルス関連抗原に特異的に結合する第２の結合領域である。ウイルス関連抗原は当技術分野で周知である。

【０６７５】

いくつかの実施形態において、抗体は、第１、第２及び第３の結合領域を含む三重特異性抗体であり、第１の結合領域は本明細書に記載の抗ｈＭＰＶ抗体の結合特異性（例えば、抗原結合領域）を含み、第２及び第３の結合領域は２つの異なる標的（又は同じ標的上の異なるエピトープ）、例えば上記の標的に結合する。

【０６７６】

一実施形態では、多重特異性分子は、結合特異性として、例えばＦａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、又は単鎖Ｆｖを含む少なくとも１つの抗体又はその抗体断片を含む。抗体はまた、軽鎖若しくは重鎖二量体、又はＬａｄｎｅｒ ｅｔ ａｌ．の米国特許第４，９４６，７７８号に記載されているＦｖ若しくは単鎖構築物などのその任意の最小断片であってもよい。

【０６７７】

多重特異性分子は、当該分野で公知の方法を使用して、構成成分結合特異性、例えば抗ＦｃＲ及び抗ｈＭＰＶ結合特異性をコンジュゲートすることによって調製することができる。例えば、多重特異性分子の各結合特異性を別々に生成し、次いで互いにコンジュゲートさせることができる。結合特異性がタンパク質又はペプチドである場合、様々なカップ

リング剤又は架橋剤を共有結合コンジュゲーションに使用することができる。架橋剤の例としては、プロテインＡ、カルボジイミド、Ｎ－スクシンイミジル－Ｓ－アセチル－チオアセテート（ＳＡＴＡ）、５，５’－ジチオビス（２－ニトロ安息香酸）（ＤＴＮＢ）、ｏ－フェニレンジマレイミド（ｏＰＤＭ）、Ｎ－スクシンイミジル－３－（２－ピリジルジチオ）プロピオネート（ＳＰＤＰ）、及びスルホスクシンイミジル４－（Ｎ－マレイミドメチル）シクロハキサン－１－カルボキシレート（スルホ－ＳＭＣＣ）が挙げられる。好ましいコンジュゲート化剤は、ＳＡＴＡ及びスルホ－ＳＭＣＣであり、両方ともＰｉｅｒｃｅ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏ．（Ｒｏｃｋｆｏｒｄ，ＩＬ）から入手可能である。

【０６７８】

結合特異性が抗体である場合、それらは、２つの重鎖のＣ末端ヒンジ領域のスルフヒドリル結合を介してコンジュゲート化され得る。特に好ましい実施形態では、ヒンジ領域は、コンジュゲーション前に、奇数のスルフヒドリル残基、好ましくは１つのスルフヒドリル残基を含有するように修飾される。

【０６７９】

あるいは、両方の結合特異性を同じベクター中にコードし、同じ宿主細胞中で発現させ、組み立てることができる。この方法は、多重特異性分子がｍＡｂ×ｍＡｂ、ｍＡｂ×Ｆａｂ、Ｆａｂ×Ｆ（ａｂ’）２又はリガンド×Ｆａｂ融合タンパク質である場合に特に有用である。多重特異性分子は、１つの一本鎖抗体及び結合決定基を含む一本鎖分子、又は２つの結合決定基を含む一本鎖二重特異性分子であり得る。多重特異性分子は、少なくとも２つの一本鎖分子を含み得る。多重特異性分子を調製する方法は、例えば米国特許第５，２６０，２０３号；米国特許第５，４５５，０３０号；米国特許第４，８８１，１７５号；米国特許第５，１３２，４０５号；米国特許第５，０９１，５１３号；米国特許第５，４７６，７８６号；米国特許第５，０１３，６５３号；米国特許第５，２５８，４９８号；及び米国特許第５，４８２，８５８号に記載される。

【０６８０】

多重特異性分子のそれらの特異的標的への結合は、例えば、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）、ラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）、蛍光活性化細胞選別（ＦＡＣＳ）分析、バイオアッセイ（例えば、増殖阻害）、又はウエスタンブロット分析によって確認することができる。これらのアッセイの各々は、一般に、目的の複合体に特異的な標識試薬（例えば、抗体）を使用することによって、特定の目的のタンパク質－抗体複合体の存在を検出する。例えば、ＦｃＲ－抗体複合体は、例えば、抗体－ＦｃＲ複合体を認識して特異的に結合する酵素結合抗体又は抗体断片を使用して検出することができる。あるいは、複合体は、様々な他のイムノアッセイのいずれかを用いて検出することができる。例えば、抗体を放射性標識し、ラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）に使用することができる。放射性同位体は、α　γ－βカウンター又はシンチレーションカウンターを用いるか、又はオートラジオグラフィーにより検出することができる。

【０６８１】

ＶＩ．抗原／抗原性ポリペプチド

【０６８２】

一態様では、単離されたｈＭＰＶ　Ｆポリペプチド及びそのバリアントが本明細書で提供される。本明細書に記載のｈＭＰＶ　Ｆタンパク質ポリペプチド及びそのバリアントは、対象において活性な免疫原性応答を誘導するため、又はインビトロでＢ細胞から抗体を生成するために使用することができる。

【０６８３】

切断可能なアフィニティタグをｈＭＰＶ　Ｆポリペプチド及びそのバリアントの配列に付加することができる。本明細書で使用される場合、「切断可能なアフィニティタグ」という用語は、酵素的切断配列及びアフィニティクロマトグラフィーによって組換えｈＭＰＶ　Ｆタンパク質ポリペプチドを精製するために使用することができるポリペプチド配列についての本明細書に記載の組換えｈＭＰＶ　ＦポリペプチドのＮ又はＣ末端上のタンパク質配列を指す。そのようなタグ及び切断配列は、Ｋｉｍｐｌｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｕｒ

ｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉｅｎｃｅ ９．９．１－９．９．２３，Ａｕｇｕｓｔ ２０１３に記載されている。例示的なアフィニティタグ配列としては、限定されないが、以下が挙げられる：プロテインＡ；ｌａｃＺ；ポリヒスチジン（ＨＨＨＨＨＨ、配列番号１０１４；６ｘＨｉｓ、Ｈｉｓ－ｔａｇ、又はＨｉｓ$_6$とも呼ばれる）；グルタチオン－Ｓ－トランスフェラーゼ（ＧＳＴ）；マルトース結合タンパク質（ＭＢＰ）；カルモジュリン結合タンパク質（ＣＢＰ）；ビオチン系タグ（例えば、ＢＣＣＰ）；ストレプトアビジン系タグ（例えば、ｓｔｒｅｐタグＩＩ；ＳＡＷＳＨＰＱＦＥＫ；配列番号１０１５）；変異型チオレドキシン（例えば、Ｈｉｓ－Ｐａｔｃｈ ＴｈｉｏＦｕｓｉｏｎ（商標））；ＦＬＡＧタグ；赤血球凝集素（ＨＡ）；ｃ－ｍｙｃ；Ｔ７、Ｇｌｕ－Ｇｌｕ；ＡＬＦＡタグ；Ｖ５タグ；Ｓｐｏｔ－ｔａｇ（商標）；新規エピトープタグ（ＮＥ－ｔａｇ）；β－ガラクトシダーゼ（β－ｇａｌ）；アルカリホスファターゼ（ＡＰ）；クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ（ＣＡＴ）；セイヨウワサビペルオキシダーゼ（ＨＲＰ）；変性ハロアルカンデハロゲナーゼ（ＨａｌｏＴａｇ（商標））；及び修飾セリンプロテアーゼサブチリシン（Ｐｒｏｆｉｎｉｔｙ ｅＸａｃｔ（商標））。

【０６８４】

アフィニティタグを除去するための例示的な切断配列としては、限定されないが、トロンビンのプロテアーゼ切断配列（ＬＶＰＲＧＳ、配列番号１０１３）；第Ｘａ因子切断配列（配列番号１０１６、ＩＥＧＲ；又は配列番号１０１７、ＩＤＧＲ）；ＰｒｅＳｃｉｓｓｉｏｎ（商標）プロテアーゼ切断部位（配列番号１０１８、ＬＥＶＬＦＱＧＰ）；エンテロキナーゼ切断配列（配列番号１０１９、ＤＤＤＤＫ）；ジェネナーゼＩ切断配列（配列番号１０２０、ＴＱＬＡＹＦＴＤＳＫＮＰＧＡＡＨＹＤＴＦＡＤＳＬＲ）；及びＴＥＶプロテアーゼ切断配列（配列番号１０２１、ＥＮＬＹＦＱ）が挙げられる。

【０６８５】

いくつかの実施形態では、タグはプロテアーゼによって直接認識され、ポリペプチドの残りの部分からアフィニティタグの切断をもたらし得る。例えば、タグ小ユビキチン様修飾因子（ＳＵＭＯ）は、ＳＵＭＯタグの三次構造を介してＳＵＭＯプロテアーゼによって認識される。別の例では、サブチリシンプロドメインタグ（Ｐｒｏｆｉｎｉｔｙ ｅＸａｃｔ（商標）；ＢｉｏＲａｄ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｈｅｒｃｕｌｅｓ ＣＡ）が、変異サブチリシンタンパク質によって認識され、切断される。別の例では、インテイン－キチン結合ドメインタグ（インテイン－ＣＢＤ；ＩＭＰＡＣＴ（商標）システム、Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ Ｂｉｏｌａｂｓ、Ｂｅｖｅｒｌｅｙ ＭＡ）は、ジチオスレイトールなどの変性剤による活性化時に自己切断することができる。

【０６８６】

三量体化ドメイン配列は、本明細書に記載のｈＭＰＶ Ｆポリペプチド及びバリアントに付加することもできる。そのような配列は、抗原性ポリペプチドの三量体化を可能にすることができる。例示的な三量化ドメイン配列としては、コイルドコイル三量化ドメイン、例えばＧＣＮ４ドメイン（ＡＲＭＫＱＩＥＤＫＩＥＥＩＬＳＫＩＹＨＩＥＮＥＩＡＲＩＫＫＬＩＧＥＡＧＳＧ；配列番号１０２２）；Ｔ４フィブリチン由来のフォルドンドメイン（ＧＹＩＰＥＡＰＲＤＧＱＡＹＶＲＫＤＧＥＷＶＬＬＳＴＦＬ；配列番号１０１２）；ヒトＸＶ型コラーゲンドメイン（配列番号１０２３）；及びヒトＸＶＩＩＩ型コラーゲンドメイン（配列番号１０２４）が挙げられ得るが、これらに限定されない。

【０６８７】

ヒトＸＶ型コラーゲンドメイン：ＧＳＲＮＬＶＴＡＦＳＮＭＤＤＭＬＱＫＡＨＬＶＩＥＧＴＦＩＹＬＲＤＳＴＥＦＦＩＲＶＲＤＧＷＫＫＬＱＬＧＥＬＩＰＩＰＡＤＳ（配列番号１０２３）

【０６８８】

ヒトＸＶＩＩＩ型コラーゲンドメイン（配列番号１０２４）：

【０６８９】

ＧＶＲＬＷＡＴＲＱＡＭＬＧＱＶＨＥＶＰＥＧＷＬＩＦＶＡＥＱＥＥＬＹＶＲＶＱＮＧ

ＦＲＫＶＱＬＥＡＲＴＰＬＰＲＧＴＤＮＥ

【０６９０】

配列番号９１０及び９１１の残基９９～１０２におけるプロテアーゼ切断部位は、フーリン切断配列で置き換えることができる。フーリン切断配列は、従来、コンセンサス配列ＲＸＲＲ（配列番号１０２５）又はＲＸＫＲ（配列番号１０２６）によって記載され、ここで、Ｘは任意のアミノ酸である。様々な実施形態では、配列番号９１０の残基９９～１０２は、配列番号１０２５又は１０２６で置換されている。様々な実施形態では、配列番号９１０の残基９９～１０２は、配列番号１０２７（ＲＧＲＲ）、配列番号１０２８（ＲＡＲＲ）、配列番号１０２９（ＲＬＲＲ）、配列番号１０３０（ＲＭＲＲ）、配列番号１０３１（ＲＦＲＲ）、配列番号１０３２（ＲＷＲＲ）、配列番号１０３３（ＲＫＲＲ）、配列番号１０３４（ＲＱＲＲ）、配列番号１０３５（ＲＥＲＲ）、配列番号１０３６（ＲＳＲＲ）、配列番号１０３７（ＲＰＲＲ）、配列番号１０３８（ＲＶＲＲ）、配列番号１０３９（ＲＩＲＲ）、配列番号１０４０（ＲＣＲＲ）、配列番号１０４１（ＲＹＲＲ）、配列番号１０４２（ＲＨＲＲ）、配列番号１０４３（ＲＲＲＲ）、配列番号１０４４（ＲＮＲＲ）、配列番号１０４５（ＲＤＲＲ）、配列番号１０４６（ＲＴＲＲ）、配列番号１０４７（ＲＧＫＲ）、配列番号１０４８（ＲＡＫＲ）、配列番号１０４９（ＲＬＫＲ）、配列番号１０５０（ＲＭＫＲ）、配列番号１０５１（ＲＦＫＲ）、配列番号１０５２（ＲＷＫＲ）、配列番号１０５３（ＲＫＫＲ）、配列番号１０５４（ＲＱＫＲ）、配列番号１０５５（ＲＥＫＲ）、配列番号１０５６（ＲＳＫＲ）、配列番号１０５７（ＲＰＫＲ）、配列番号１０５８（ＲＶＫＲ）、配列番号１０５９（ＲＩＫＲ）、配列番号１０６０（ＲＣＫＲ）、配列番号１０６１（ＲＹＫＲ）、配列番号１０６２（ＲＨＫＲ）、配列番号１０６３（ＲＲＫＲ）、配列番号１０６４（ＲＮＫＲ）、配列番号１０６５（ＲＤＫＲ）、又は配列番号１０６６（ＲＴＫＲ）で置き換えられる。

【０６９１】

ＶＩＩ．アッセイ

【０６９２】

本明細書に開示される抗ｈＭＰＶ抗体又はその抗原結合断片は、当技術分野で公知の様々なアッセイを使用して、所望の特性、例えば本明細書に記載される特性について試験することができる。

【０６９３】

一実施形態では、抗体又はその抗原結合断片を、ｈＭＰＶへの特異的結合について試験する。様々な抗ｈＭＰＶ抗体又はその抗原結合断片の結合親和性、交差反応性及び結合速度論を分析するための方法には、当技術分野で公知の標準的なアッセイ、例えば、実施例に記載されるように、Ｂｉａｃｏｒｅ（商標）２０００　ＳＰＲ装置（ＢｉａｃｏｒｅＡＢ、Ｕｐｐｓａｌａ、Ｓｗｅｄｅｎ）又はバイオレイヤー干渉法（例えば、ＦｏｒｔｅＢｉｏアッセイ）を使用するＢｉａｃｏｒｅ（商標）表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）分析が含まれる。

【０６９４】

一実施形態では、抗体又はその抗原結合断片を、ｈＭＰＶでトランスフェクトされた細胞に結合する能力について試験する。

【０６９５】

一実施形態では、抗体又はその抗原結合断片を、ｈＭＰＶでコーティングされたビーズの表面に結合する能力についてスクリーニングする。

【０６９６】

１つの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、ｈＭＰＶに結合する能力又はｈＭＰＶに影響を及ぼす能力について試験される。別の実施形態では、抗体又はその抗原結合断片を、ｈＭＰＶに対するそれらの効果について試験する（例えば、阻害、又は効果なし）。

【０６９７】

ＶＩＩＩ．組成物

【０６９８】
本明細書に記載の抗ｈＭＰＶ抗体又はその抗原結合断片、それを含む免疫抱合体、又はそれを含む二重特異性抗体、及び担体（例えば、薬学的に許容され得る担体）を含む組成物（例えば、医薬組成物）も本明細書で提供される。そのような組成物は、様々な治療用途に有用である。
【０６９９】
いくつかの実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、様々な疾患（例えば、呼吸器疾患）の治療に使用される他の化合物、薬物、及び／又は薬剤を含むことができる。そのような化合物、薬物、及び／又は薬剤は、例えば、抗ウイルス剤、及び／又は抗炎症剤を含むことができる。本明細書中に記載される抗ｈＭＰＶ抗体又はその抗原結合断片と一緒に又は別々に製剤化され得る例示的な化合物、薬物及び作用物質。
【０７００】
本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」は、生理学的に適合性のあるありとあらゆる溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤及び抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤などを含む。好ましくは、担体は、静脈内、筋肉内、皮下、非経口、脊髄又は表皮投与（例えば、注射又は注入によって）に適している。投与経路に応じて、活性化合物、すなわち抗体、イムノコンジュゲート又は二重特異性分子は、化合物を、酸の作用及び化合物を不活性化し得る他の自然条件から保護するために材料でコーティングされ得る。
【０７０１】
本明細書中に記載される医薬化合物は、１又は複数の薬学的に許容され得る塩を含み得る。「薬学的に許容され得る塩」は、親化合物の所望の生物学的活性を保持し、いかなる望ましくない毒物学的効果も付与しない塩を指す（例えば、Ｂｅｒｇｅ，Ｓ．Ｍ．，ｅｔａｌ．（１９７７）Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．６６：１－１９を参照されたい）。そのような塩の例としては、酸付加塩及び塩基付加塩が挙げられる。酸付加塩には、塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リンなどの非毒性無機酸、並びに脂肪族モノ－及びジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、芳香族酸、脂肪族及び芳香族スルホン酸などの非毒性有機酸から誘導されるものが含まれる。塩基付加塩には、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウムなどのアルカリ土類金属、並びにＮ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、Ｎ－メチルグルカミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、プロカインなどの非毒性有機アミンから誘導されるものが含まれる。
【０７０２】
本明細書中に記載される医薬組成物はまた、薬学的に許容され得る抗酸化剤を含み得る。薬学的に許容される酸化防止剤の例としては、（１）アスコルビン酸、塩酸システイン、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなどの水溶性酸化防止剤；（２）パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）、ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、レシチン、没食子酸プロピル、アルファ－トコフェロールなどの油溶性酸化防止剤；（３）クエン酸、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、ソルビトール、酒石酸、リン酸などの金属キレート剤が挙げられる。
【０７０３】
本明細書に記載の医薬組成物に使用され得る適切な水性及び非水性担体の例としては、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、及びそれらの適切な混合物、植物油、例えばオリーブ油、及び注射可能な有機エステル、例えばオレイン酸エチルが挙げられる。これらの組成物はまた、保存剤、湿潤剤、乳化剤及び分散剤などのアジュバントを含有し得る。微生物の存在の防止は、上記の滅菌手順によって、及び様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸などを含めることによっての両方によって確実にすることができる。等張剤、例えば糖、塩化ナトリウムなどを組成物に含めることも望ましい場合がある。更に、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンなどの吸収を遅延させる薬剤を含めることによって、注射用医薬形態の長期吸収がもたらされ得る。

【０７０４】
薬学的に許容される担体には、滅菌水溶液又は分散液、及び滅菌注射用溶液又は分散液の即時調製のための滅菌粉末が含まれる。薬学的に活性な物質のためのそのような媒体及び薬剤の使用は、当技術分野で公知である。任意の従来の媒体又は薬剤が活性化合物と不適合である場合を除いて、本明細書に記載の医薬組成物におけるその使用が企図される。医薬組成物は、保存剤を含んでもよく、又は保存剤を欠いていてもよい。補助的な活性化合物を組成物に組み込むことができる。
【０７０５】
治療用組成物は、典型的には、製造及び貯蔵の条件下で無菌かつ安定でなければならない。組成物は、溶液、マイクロエマルジョン、リポソーム、又は高薬物濃度に適した他の秩序構造として製剤化することができる。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール等）及びそれらの適切な混合物を含有する溶媒又は分散媒であり得る。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用、分散液の場合には必要な粒径の維持、及び界面活性剤の使用によって維持することができる。多くの場合、等張剤、例えば糖、多価アルコール、例えばマンニトール、ソルビトール又は塩化ナトリウムを組成物に含めることが好ましい。注射用組成物の持続的な吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えばモノステアリン酸塩及びゼラチンを組成物に含めることによってもたらすことができる。
【０７０６】
滅菌注射液は、必要量の活性化合物を、必要に応じて上に列挙した成分の１つ又は組合せと共に適切な溶媒に組み込み、続いて滅菌精密濾過することによって調製することができる。一般に、分散液は、活性化合物を、塩基性分散媒体及び本明細書に列挙したものからの必要な他の成分を含有する滅菌ビヒクルに組み込むことによって調製される。滅菌注射液の調製のための滅菌粉末の場合、好ましい調製方法は、真空乾燥及びフリーズドライ（凍結乾燥）であり、これにより、活性成分及び任意の更なる所望の成分の粉末が、予め滅菌濾過されたその溶液から得られる。
【０７０７】
単一剤形を生成するために担体材料と組み合わせることができる活性成分の量は、治療される対象、及び特定の投与様式に応じて変化する。単一剤形を生成するために担体材料と組み合わせることができる活性成分の量は、一般に、治療効果を生じる組成物の量である。一般に、１００％のうち、この量は、薬学的に許容される担体と組み合わせて、有効成分の約０．０１％～約９９％、好ましくは約０．１％～約７０％、最も好ましくは約１％～約３０％の範囲である。
【０７０８】
投与レジメンは、最適な所望の応答（例えば、治療応答）を提供するように調整される。例えば、単回ボーラスを投与してもよく、いくつかの分割用量を経時的に投与してもよく、又は治療状況の緊急性によって示されるように用量を比例的に減少又は増加させてもよい。投与の容易さ及び投薬量の均一性のために、非経口組成物を投薬単位形態で製剤化することが特に有利である。本明細書で使用される投薬単位形態は、治療される対象のための単位投薬量として適した物理的に別個の単位を指し、各単位は、必要とされる医薬担体と会合して所望の治療効果をもたらすように計算された所定量の活性化合物を含有する。本明細書中に記載される投与単位形態についての仕様は、（ａ）活性化合物の固有の特徴及び達成されるべき特定の治療効果、並びに（ｂ）個体における感受性の治療のためにそのような活性化合物を配合する技術分野に固有の制限によって決定され、それらに直接依存する。
【０７０９】
抗体又はその抗原結合断片の投与のために、投与量は、宿主体重の約０．０００１～１００ｍｇ／ｋｇ、より通常は０．０１～５又は１０ｍｇ／ｋｇの範囲である。抗体又はその抗原結合断片の投与のために、投与量は約０．０００１～１００ｍｇの範囲である。例示的な治療レジメンは、１週間に１回、２週間に１回、３週間に１回、４週間に１回、１

ヶ月に１回、３ヶ月に１回又は３～６ヶ月に１回の投与を必要とする。

【０７１０】

抗体は、持続放出製剤として投与することができ、その場合、必要とされる投与頻度は少ない。投与量及び頻度は、患者における抗体の半減期に応じて変化する。一般に、ヒト抗体は最も長い半減期を示し、次いでヒト化抗体、キメラ抗体、及び非ヒト抗体が続く。投与量及び投与頻度は、治療が予防的であるか治療的であるかに応じて変化し得る。予防用途では、比較的低用量が長期間にわたって比較的低頻度の間隔で投与される。一部の患者は、生涯にわたって治療を受け続ける。治療用途では、疾患の進行が軽減又は終了するまで、好ましくは患者が疾患の症状の部分的又は完全な改善を示すまで、比較的短い間隔で比較的高い投与量が必要とされることがある。その後、患者に予防的レジームを投与することができる。

【０７１１】

本明細書に記載される医薬組成物中の活性成分の実際の投与量レベルは、患者に有毒ではなく、特定の患者、組成物、及び投与様式に対して所望の治療応答を達成するのに有効な活性成分の量を得るように変化し得る。選択された投与量レベルは、使用される本明細書に記載の特定の組成物、又はそのエステル、塩若しくはアミドの活性、投与経路、投与時間、使用される特定の化合物の排泄速度、治療期間、使用される特定の組成物と組み合わせて使用される他の薬物、化合物及び／又は材料、治療される患者の年齢、性別、体重、状態、全身健康状態及び以前の病歴、並びに医学分野で周知の同様の因子を含む様々な薬物動態学的因子に依存する。

【０７１２】

様々な実施形態における抗ｈＭＰＶ抗体又はその抗原結合断片の治療有効投与量は、疾患症状の重症度の減少、疾患症状のない期間の頻度及び持続期間の増加、又は疾患の苦痛に起因する障害若しくは身体障害の予防をもたらす。癌との関連において、治療有効用量は、好ましくは生存率の増加及び／又は癌に関連する身体症状の更なる悪化の予防をもたらす。治療有効用量は、疾患の初期又は予備的徴候が存在する場合に所望され得るように、癌の発症を予防又は遅延させ得る。

【０７１３】

本明細書に記載の組成物は、当技術分野で公知の様々な方法の１つ又は複数を使用して、１つ又は複数の投与経路を介して投与することができる。当業者によって理解されるように、投与経路及び／又は投与様式は、所望の結果に応じて変化する。本明細書中に記載される抗体のための好ましい投与経路には、例えば注射又は注入による静脈内、筋肉内、皮内、腹腔内、皮下、脊髄又は他の非経口投与経路が含まれる。本明細書で使用される「非経口投与」という語句は、通常は注射による経腸及び局所投与以外の投与様式を意味し、限定されないが、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内、硬膜外及び胸骨内の注射及び注入が含まれる。

【０７１４】

あるいは、本明細書に記載の抗体又はその抗原結合断片は、非経口経路、例えば局所、表皮又は粘膜投与経路、例えば鼻腔内、経口、膣内、直腸内、舌下又は局所的に投与することができる。

【０７１５】

活性化合物は、化合物を急速放出から保護する担体、例えばインプラント、経皮パッチ及びマイクロカプセル化送達系を含む制御放出製剤を用いて調製することができる。エチレンビニルアセテート、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、及びポリ乳酸などの生分解性生体適合性ポリマーを使用することができる。そのような製剤を調製するための多くの方法は、当業者に特許取得済みであるか又は一般に公知である。例えば、Ｓｕｓｔａｉｎｅｄ ａｎｄ Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｒｅｌｅａｓｅ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｊ．Ｒ．Ｒｏｂｉｎｓｏｎ，ｅｄ．，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９７８を参照されたい。

【０７１６】
治療用組成物は、当技術分野で公知の医療機器と共に投与することができる。例えば、好ましい実施形態では、本明細書に記載の治療組成物は、米国特許第５，３９９，１６３号；同第５，３８３，８５１号；同第５，３１２，３３５号；同第５，０６４，４１３号；同第４，９４１，８８０号；同第４，７９０，８２４号；又は同第４，５９６，５５６号に開示されている装置などの無針皮下注射装置を用いて投与することができる。本明細書に記載の抗ｈＭＰＶ抗体と共に使用するための周知のインプラント及びモジュールの例としては、制御された速度で薬剤を分配するための埋め込み型微量注入ポンプを開示している米国特許第４，４８７，６０３号；皮膚を通して薬剤を投与するための治療装置を開示している米国特許第４，４８６，１９４号明細書；正確な注入速度で薬剤を送達するための薬剤注入ポンプを開示している米国特許第４，４４７，２３３号明細書；連続薬物送達のための可変流量植込み型注入装置を開示している米国特許第４，４４７，２２４号；マルチチャンバ区画を有する浸透圧薬物送達システムを開示している米国特許第４，４３９，１９６号明細書；浸透圧薬物送達システムを開示している米国特許第４，４７５，１９６号が挙げられる。これらの特許は、参照により本明細書に組み込まれる。他の多くのそのようなインプラント、送達システム、及びモジュールは、当業者に知られている。

【０７１７】
ある特定の実施形態では、本明細書中に記載される抗ｈＭＰＶ抗体又はその抗原結合断片は、インビボでの適切な分布を確実にするために製剤化され得る。例えば、血液脳関門（ＢＢＢ）は、多くの高度に親水性の化合物を除外する。本明細書中に記載される治療化合物がＢＢＢ（所望であれば、例えば脳癌の場合）と交差することを確実にするために、例えば、リポソーム中に製剤化され得る。リポソームの製造方法については、例えば、米国特許第４，５２２，８１１号；同第５，３７４，５４８号；及び同第５，３９９，３３１号を参照されたい。リポソームは、特定の細胞又は器官に選択的に輸送され、したがって標的薬物送達を増強する１つ又は複数の部分を含み得る（例えば、Ｖ．Ｖ．Ｒａｎａｄｅ（１９８９）Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．２９：６８５）。例示的な標的化部分には、ホレート又はビオチン（例えば、Ｌｏｗ　ｅｔ　ａｌ．の米国特許第５，４１６，０１６号明細書を参照されたい）；マンノシド（Ｕｍｅｚａｗａ　ｅｔ　ａｌ．，（１９８８）Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．１５３：１０３８）；抗体（Ｐ．Ｇ．Ｂｌｏｅｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．（１９９５）ＦＥＢＳ　Ｌｅｔｔ．３５７：１４０；Ｍ．Ｏｗａｉｓ　ｅｔ　ａｌ．（１９９５）Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂ．Ａｇｅｎｔｓ　Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．３９：１８０）；サーファクタントプロテインＡ受容体（Ｂｒｉｓｃｏｅ　ｅｔ　ａｌ．（１９９５）Ａｍ．Ｊ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．１２３３：１３４）；ｐ１２０（Ｓｃｈｒｅｉｅｒら（１９９４）Ｊ．Ｂｉｏｌ．化学２６９：９０９０）が挙げられ、Ｋ．Ｋｅｉｎａｎｅｎ；Ｍ．Ｌ．Ｌａｕｋｋａｎｅｎ（１９９４）ＦＥＢＳ　Ｌｅｔｔ．３４６：１２３；Ｊ．Ｊ．Ｋｉｌｌｉｏｎ；Ｉ．Ｊ．Ｆｉｄｌｅｒ（１９９４）Ｉｍｍｕｎｏｍｅｔｈｏｄｓ　４：２７３も参照されたい。

【０７１８】
アジュバント

【０７１９】
ｈＭＰＶ免疫原性組成物は、単独で又は１又は複数の他の成分と組み合わせて製剤化又は投与され得る。例えば、ｈＭＰＶ免疫原性組成物は、限定されないが、アジュバントを含む他の成分を含み得る。

【０７２０】
いくつかの実施形態では、本開示のｈＭＰＶ免疫原性組成物はアジュバントを含まない（それらはアジュバントを含まない）。

【０７２１】
本明細書に開示される免疫原性組成物の有効性を高めるのに適したアジュバントには、それだけに限らないが、以下が含まれる。

【０７２２】

（１）水酸化アルミニウム、リン酸アルミニウム、硫酸アルミニウムなどのアルミニウム塩（ミョウバン）；

【０７２３】

（２）例えば、（ａ）モデル１１０Ｙマイクロフルイダイザー（Ｍｉｃｒｏｆｌｕｉｄｉｃｓ、Ｎｅｗｔｏｎ、ＭＡ）などのマイクロフルイダイザーを使用してサブミクロン粒子に製剤化された５％スクアレン、０．５％Ｔｗｅｅｎ８０及び０．５％Ｓｐａｎ８５（様々な量のＭＴＰ－ＰＥが含まれていてもよい）を含有するＭＦ５９（国際特許出願公開第ＷＯ９０／１４８３７号）、（ｂ）１０％スクアレン、０．４％Ｔｗｅｅｎ８０、５％プルロニックブロックポリマーＬ１２１を含有するＳＡＦ、及びマイクロ流体化されてサブミクロンエマルジョンになるか又はボルテックスされてより大きな粒径のエマルジョンを生成するｔｈｒ－ＭＤＰ、（ｃ）２％スクアレン、０．２％Ｔｗｅｅｎ８０、及び米国特許第４，９１２，０９４号明細書に記載の３－Ｏ－脱アシル化モノホスホリリピドＡ（ＭＰＬ）からなる群からの１又は複数の細菌細胞壁成分を含有するＲＩＢＩアジュバント系（ＲＡＳ）、（Ｃｏｒｉｘａ，Ｈａｍｉｌｔｏｎ，ＭＴ）、トレハロースジミコレート（ＴＤＭ）、及び細胞壁骨格（ＣＷＳ）、好ましくはＭＰＬ＋ＣＷＳ（ＤＥＴＯＸ）；並びに（ｄ）Ｍｏｎｔａｎｉｄｅ　ＩＳＡ；

【０７２４】

（３）Ｑｕｉｌ　Ａ又はＳＴＩＭＵＬＯＮ　ＱＳ－２１（Ａｎｔｉｇｅｎｉｃｓ、Ｆｒａｍｉｎｇｈａｍ、ＭＡ）（例えば、米国特許第５，０５７，５４０号を参照されたい）などのサポニンアジュバントが使用され得、又はＩＳＣＯＭ（コレステロール、サポニン、リン脂質及び両親媒性タンパク質の組合せによって形成される免疫刺激複合体）及びＩＳＣＯＭＡＴＲＩＸ（ＩＳＣＯＭと本質的に同じ構造を有するがタンパク質を含まない）などのそれから生成された粒子が使用され得る；

【０７２５】

（４）細菌リポ多糖、合成脂質Ａ類似体、例えばアミノアルキルグルコサミンリン酸化合物（ＡＧＰ）、又はそれらの誘導体若しくは類似体（これらはＣｏｒｉｘａから入手可能であり、米国特許第６，１１３，９１８号明細書に記載されている）；そのようなＡＧＰの１つは、２－［（Ｒ）－３－テトラデカノイルオキシテトラデカノイルアミノ］エチル２－デオキシ－４－Ｏ－ホスホノ－３－Ｏ－［（Ｒ）－３－テトラデカノイルオキシテトラデカノイル］－２－［（Ｒ）－３－テトラデカノイルオキシテトラデカノイルアミノ］－ｂ－Ｄ－グルコピラノシドであり、これは５２９としても知られており（以前はＲＣ５２９として知られていた）、水性形態又は安定なエマルジョンとして製剤化され；

【０７２６】

（５）（１又は複数の）ＣｐＧモチーフを含有するオリゴヌクレオチドなどの合成ポリヌクレオチド（米国特許第６，２０７，６４６号）；並びに

【０７２７】

（６）サイトカイン、例えばインターロイキン（例えば、ＩＬ－１、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＩＬ－１８などである）、インターフェロン（例えば、ガンマインターフェロン）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）、マクロファージコロニー刺激因子（Ｍ－ＣＳＦ）、腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）、共刺激分子Ｂ７－１及びＢ７－２など；及び

【０７２８】

（７）補体成分Ｃ３ｄの三量体などの補体。

【０７２９】

別の実施形態では、アジュバントは、上記アジュバントの２、３又はそれ以上の混合物、例えばＳＢＡＳ２（３－脱アシル化モノホスホリルリピドＡ及びＱＳ２１も含有する水中油型エマルジョン）である。

【０７３０】

ムラミルペプチドには、Ｎ－アセチル－ムラミル－Ｌ－トレオニル－Ｄ－イソグルタミン（ｔｈｒ－ＭＤＰ）、Ｎ－アセチル－ノルムラミル－Ｌ－アラニン－２－（１’－２’ジ

パルミトイル－ｓｎ－グリセロ－３－ヒドロキシホスホリルオキシ）－エチルアミン（ＭＴＰ－ＰＥ）などが含まれるが、これらに限定されない。

【０７３１】

ある特定の実施形態では、アジュバントは、アルミニウム塩である。アルミニウム塩アジュバントは、ミョウバン沈殿免疫原性組成物又はミョウバン吸着免疫原性組成物であり得る。アルミニウム塩アジュバントは当技術分野で周知であり、例えばＨａｒｌｏｗ，Ｅ．ａｎｄ Ｄ．Ｌａｎｅ（１９８８；Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ）ａｎｄ Ｎｉｃｋｌａｓ，Ｗ．（１９９２；Ａｌｕｍｉｎｕｍ ｓａｌｔｓ．Ｒｅｓｅａｒｃｈ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ １４３：４８９－４９３）に記載されている。アルミニウム塩としては、水和アルミナ、アルミナ水和物、アルミナ三水和物（ＡＴＨ）、アルミニウム水和物、アルミニウム三水和物、アルヒドロゲル、Ｓｕｐｅｒｆｏｓ、Ａｍｐｈｏｇｅｌ、水酸化アルミニウム（ＩＩＩ）、硫酸ヒドロキシリン酸アルミニウム、リン酸アルミニウムアジュバント（ＡＰＡ）、非晶質アルミナ、三水和アルミナ又はトリヒドロキシアルミニウムが挙げられるが、これらに限定されない。

【０７３２】

ＡＰＡは、アルミニウムヒドロキシホスフェートの水性懸濁液である。ＡＰＡは、塩化アルミニウムとリン酸ナトリウムとを１：１の体積比で混合して、ヒドロキシリン酸アルミニウムを沈殿させることによって製造される。ブレンドプロセス後、材料を高剪断ミキサーでサイズ縮小して、単分散粒径分布を達成する。次いで、生成物を生理食塩水に対してダイアフィルターし、蒸気滅菌する。

【０７３３】

特定の実施形態では、市販のＡｌ（ＯＨ）$_3$（例えばＤｅｎｍａｒｋ／Ａｃｃｕｒａｔｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ ａｎｄ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｃｏ．，Ｗｅｓｔｂｕｒｙ，ＮＹのＡｌｈｙｄｒｏｇｅｌ又はＳｕｐｅｒｆｏｓ）を使用して、５０～２００μｇタンパク質／ｍｇ水酸化アルミニウムの比でタンパク質を吸着する。タンパク質の吸着は、別の実施形態では、タンパク質のｐＩ（等電ｐＨ）及び培地のｐＨに依存する。ｐＩがより低いタンパク質は、ｐＩがより高いタンパク質よりも強く正に帯電したアルミニウムイオンに吸着する。アルミニウム塩は、２～３週間にわたってゆっくり放出される抗原のデポーを確立し、マクロファージの非特異的活性化及び補体活性化に関与し、並びに／あるいは（おそらく尿酸の刺激を介して）自然免疫機構を刺激し得る。例えば、Ｌａｍｂｒｅｃｈｔ ｅｔ ａｌ．，２００９，Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌ ２１：２３．を参照されたい。

【０７３４】

一定の実施形態では、アジュバントは、ＣｐＧ含有ヌクレオチド配列、例えばＣｐＧ含有オリゴヌクレオチド、特にＣｐＧ含有オリゴデオキシヌクレオチド（ＣｐＧ ＯＤＮ）である。別の実施形態では、アジュバントは、Ｃｏｌｅｙ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｇｒｏｕｐから入手することができるＯＤＮ１８２６である。

【０７３５】

ＣｐＧオリゴヌクレオチドを使用するための方法は、当技術分野で周知であり、例えば、Ｓｕｒ ｅｔ ａｌ．，１９９９，Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６２：６２８４－９３；Ｖｅｒｔｈｅｌｙｉ，２００６，Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍｏｌ Ｍｅｄ．１２７：１３９－５８；及びＹａｓｕｄａ ｅｔ ａｌ．，２００６，Ｃｒｉｔ Ｒｅｖ Ｔｈｅｒ Ｄｒｕｇ Ｃａｒｒｉｅｒ Ｓｙｓｔ．２３：８９－１１０に記載される。

【０７３６】

製剤

【０７３７】

ｈＭＰＶ免疫原性組成物は、１又は複数の薬学的に許容される賦形剤と組み合わせて製剤化又は投与され得る。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物は、少なくとも１つの追加の活性物質、例えば治療活性物質、予防活性物質、又は両方の組合せを含む。免疫原

性組成物は、無菌、パイロジェンフリー、又は無菌及びパイロジェンフリーの両方であり得る。免疫原性組成物などの医薬品の製剤及び／又は製造における一般的な考慮事項は、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ ２１ｓｔ ｅｄ．，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ＆Ｗｉｌｋｉｎｓ，２００５（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載されている。いくつかの実施形態では、ｈＭＰＶ免疫原性組成物は、ヒト、ヒト患者、又は対象に投与される。

【０７３８】

本明細書に記載のｈＭＰＶ免疫原性組成物の製剤は、薬理学の分野で公知の又は今後開発される任意の方法によって調製され得る。一般に、そのような調製方法は、活性成分（例えば、ポリペプチド又はポリヌクレオチド）を賦形剤及び／又は１つ若しくは複数の他の補助成分と会合させ、次いで、必要及び／又は望ましい場合、製品を所望の単回又は複数回投与単位に分割、成形及び／又は包装する工程を含む。

【０７３９】

本開示による医薬組成物中の活性成分、薬学的に許容される賦形剤、及び／又は任意の追加の成分の相対量は、治療される対象の同一性、サイズ、及び／又は状態に応じて、更に組成物が投与される経路に応じて変化する。例として、組成物は、０．１％～１００％、例えば０．５～５０％、１～３０％、５～８０％、少なくとも８０％（ｗ／ｗ）の活性成分を含み得る。

【０７４０】

本開示の組成物は、単回投与バイアル、複数回投与バイアルとして、又は予め充填されたガラス若しくはプラスチックシリンジとして製剤化することができる。

【０７４１】

別の実施形態では、本開示の組成物は経口投与され、したがって経口投与に適した形態で、すなわち固体又は液体製剤として製剤化される。固体経口製剤には、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、ペレット剤などが含まれる。液体経口製剤には、溶液、懸濁液、分散液、エマルジョン、油などが含まれる。

【０７４２】

液体製剤のための薬学的に許容され得る担体は、水溶液又は非水溶液、懸濁液、エマルジョン又は油である。非水性溶媒の例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、及びオレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルである。水性担体には、生理食塩水及び緩衝媒体を含む、水、アルコール性／水溶液、エマルジョン又は懸濁液が含まれる。油の例は、動物、植物又は合成起源のもの、例えば、落花生油、大豆油、オリーブ油、ヒマワリ油、魚肝油、別の海洋油、又は乳若しくは卵からの脂質である。

【０７４３】

医薬組成物は、等張性、低張性又は高張性であり得る。しかしながら、注入又は注射用の医薬組成物は、投与される場合、本質的に等張性であることがしばしば好ましい。したがって、保存のために、医薬組成物は、好ましくは等張性又は高張性であり得る。医薬組成物が保存のために高張性である場合、投与前に等張溶液になるように希釈することができる。

【０７４４】

等張剤は、塩などのイオン性等張剤であってもよいし、炭水化物などの非イオン性等張剤であってもよい。イオン性等張剤の例としては、ＮａＣｌ、$CaCl_2$、ＫＣｌ及び$MgCl_2$が挙げられるが、これらに限定されない。非イオン性等張剤の例としては、マンニトール、ソルビトール及びグリセロールが挙げられるが、これらに限定されない。

【０７４５】

少なくとも１つの薬学的に許容される添加剤が緩衝剤であることも好ましい。いくつかの目的のために、例えば、医薬組成物が注入又は注射用である場合、組成物は、溶液を４～１０、例えば５～９、例えば６～８の範囲のｐＨに緩衝することができる緩衝剤を含むことがしばしば望ましい。

【０７４６】
緩衝剤は、例えば、ＴＲＩＳ、アセタート、グルタマート、ラクテート、マレアート、タートラート、ホスファート、シトレート、カルボナート、グリシナート、ヒスチジン、グリシン、スクシナート及びトリエタノールアミン緩衝剤からなる群から選択され得る。
【０７４７】
緩衝液は、特に医薬製剤が非経口使用のためのものである場合、非経口使用のためのＵＳＰ適合緩衝液から選択され得る。例えば、緩衝剤は、酢酸、安息香酸、グルコン酸、グリセリン酸及び乳酸などの一塩基酸；アコニット酸、アジピン酸、アスコルビン酸、炭酸、グルタミン酸、リンゴ酸、コハク酸及び酒石酸などの二塩基酸；クエン酸及びリン酸などの多塩基酸；並びにアンモニア、ジエタノールアミン、グリシン、トリエタノールアミン、ＴＲＩＳ等の塩基が挙げられる。
【０７４８】
非経口ビヒクル（皮下、静脈内、動脈内、又は筋肉内注射用）としては、塩化ナトリウム溶液、リンゲルデキストロース、デキストロース及び塩化ナトリウム、乳酸加リンゲル液及び固定油が挙げられる。静脈内ビヒクルには、流体及び栄養補充剤、リンゲルデキストロースに基づくものなどの電解質補充剤などが含まれる。例は、界面活性剤及び他の薬学的に許容されるアジュバントの添加の有無にかかわらず、水及び油などの滅菌液体である。一般に、水、生理食塩水、水性デキストロース及び関連する糖溶液、プロピレングリコール又はポリエチレングリコールなどのグリコール、ポリソルベート８０（ＰＳ－８０）、ポリソルベート２０（ＰＳ－２０）、及びポロキサマー１８８（Ｐ１８８）は、特に注射液に好ましい液体担体である。油の例は、動物、植物又は合成起源のもの、例えば、落花生油、大豆油、オリーブ油、ヒマワリ油、魚肝油、別の海洋油、又は乳若しくは卵からの脂質である。
【０７４９】
本開示の製剤はまた、界面活性剤を含有し得る。好ましい界面活性剤には、ポリオキシエチレンソルビタンエステル界面活性剤（一般にＴｗｅｅｎと呼ばれる）、特にＰＳ－２０及びＰＳ－８０；直鎖ＥＯ／ＰＯブロックコポリマーなどの、ＤＯＷＦＡＸの商標名で販売されているエチレンオキシド（ＥＯ）、プロピレンオキシド（ＰＯ）、及び／又はブチレンオキシド（ＢＯ）のコポリマー；反復エトキシ（オキシ－１，２－エタンジイル）基の数が異なり得、オクトキシノール－９（ＴｒｉｔｏｎＸ－１００、又はｔ－オクチルフェノキシポリエトキシエタノール）が特に目的であるオクトキシノール；（オクチルフェノキシ）ポリエトキシエタノール（ＩＧＥＰＡＬ　ＣＡ－６３０／ＮＰ－４０）；ホスファチジルコリン（レシチン）等のリン脂質；ノニルフェノールエトキシレート、例えばＴＥＲＧＩＴＯＬ　ＮＰシリーズ；ラウリル、セチル、ステアリル及びオレイルアルコールに由来するポリオキシエチレン脂肪エーテル（ＢＲＩＪ界面活性剤として知られている）、例えばトリエチレングリコールモノラウリルエーテル（ＢＲＩＪ３０）；及びソルビタントリオレエート（ＳＰＡＮ８５）及びソルビタンモノラウレートなどのソルビタンエステル（ＳＰＡＮとして一般的に知られている）が含まれるが、これらに限定されない。
【０７５０】
界面活性剤の混合物、例えばＰＳ－８０／Ｓｐａｎ８５混合物を使用することができる。ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（ＰＳ－８０）などのポリオキシエチレンソルビタンエステルと、ｔ－オクチルフェノキシポリエトキシエタノール（ＴｒｉｔｏｎＸ－１００）などのオクトキシノールとの組合せも適している。別の有用な組合せは、ラウレス９＋ポリオキシエチレンソルビタンエステル及び／又はオクトキシノールを含む。
【０７５１】
界面活性剤の好ましい量（重量％）は、ポリオキシエチレンソルビタンエステル（ＰＳ－８０など）０．０１～１％、特に約０．１％；オクチル－又はノニルフェノキシポリオキシエタノール（例えばＴｒｉｔｏｎＸ－１００、又はＴｒｉｔｏｎシリーズの他の洗剤）０．００１～０．１％、特に０．００５～０．０２％；ポリオキシエチレンエーテル（

ラウレス９など）０．１～２０％、好ましくは０．１～１０％、特に０．１～１％又は約０．５％である。

【０７５２】

投与様式

【０７５３】

ｈＭＰＶ免疫原性組成物は、治療上有効な転帰をもたらす任意の経路によって投与され得る。これらには、皮内、筋肉内、鼻腔内及び／又は皮下投与が含まれるが、これらに限定されない。本開示は、免疫原性組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法を提供する。必要とされる正確な量は、対象の種、年齢及び全身状態、疾患の重症度、特定の組成物、その投与様式、その活性様式などに応じて、対象ごとに異なるであろう。ｈＭＰＶ免疫原性組成物は、典型的には、投与の容易さ及び投薬量の均一性のために投薬単位形態で製剤化される。しかしながら、免疫原性組成物の１日の総使用量は、健全な医学的判断の範囲内で主治医によって決定され得ることが理解されよう。任意の特定の患者に対する具体的な治療有効用量レベル又は適切なイメージング用量レベルは、治療される障害及び障害の重症度；使用される特定の化合物の活性；使用される特定の組成；患者の年齢、体重、全身の健康状態、性別及び食事；使用される特定の化合物の投与時間、投与経路及び排泄速度；治療期間；使用される特定の化合物と組み合わせて又は同時に使用される薬物；及び医学分野で周知の同様の要因を含む様々な因子に依存するであろう。

【０７５４】

いくつかの実施形態では、ｈＭＰＶ免疫原性組成物は、所望の治療効果、診断効果、予防効果、又はイメージング効果を得るために、対象体重の０．０００１ｍｇ／ｋｇ～１００ｍｇ／ｋｇ、０．００１ｍｇ／ｋｇ～０．０５ｍｇ／ｋｇ、０．００５ｍｇ／ｋｇ～０．０５ｍｇ／ｋｇ、０．００１ｍｇ／ｋｇ～０．００５ｍｇ／ｋｇ、０．０５ｍｇ／ｋｇ～０．５ｍｇ／ｋｇ、０．０１ｍｇ／ｋｇ～５０ｍｇ／ｋｇ、０．１ｍｇ／ｋｇ～４０ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ～３０ｍｇ／ｋｇ、０．０１ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇ、０．１ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇ、又は１ｍｇ／ｋｇ～２５ｍｇ／ｋｇを１日当たり、１日１回又は複数回、週当たり、月当たり等送達するのに十分な用量レベルで投与され得る（例えば、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる国際公開第２０１３／０７８１９９号パンフレットに記載されている単位用量の範囲を参照されたい）。所望の投与量は、１日３回、１日２回、１日１回、１日おきに、３日毎に、毎週、２週間毎に、３週間毎に、４週間毎に、２ヶ月毎に、３ヶ月毎に、６ヶ月毎などに送達され得る。いくつかの実施形態では、所望の投与量は、複数回の投与（例えば、２回、３回、４回、５回、６回、７回、８回、９回、１０回、１１回、１２回、１３回、１４回又はそれを超える投与）を使用して送達され得る。複数回投与が使用される場合、本明細書に記載されるものなどの分割投与レジメンが使用され得る。例示的な実施形態では、ｈＭＰＶ免疫原性組成物は、０．０００５ｍｇ／ｋｇ～０．０１ｍｇ／ｋｇ、例えば約０．０００５ｍｇ／ｋｇ～約０．００７５ｍｇ／ｋｇ、例えば約０．０００５ｍｇ／ｋｇ、約０．００１ｍｇ／ｋｇ、約０．００２ｍｇ／ｋｇ、約０．００３ｍｇ／ｋｇ、約０．００４ｍｇ／ｋｇ又は約０．００５ｍｇ／ｋｇを送達するのに十分な投与量レベルで投与され得る。

【０７５５】

いくつかの実施形態では、ｈＭＰＶ免疫原性組成物は、０．０２５ｍｇ／ｋｇ～０．２５０ｍｇ／ｋｇ、０．０２５ｍｇ／ｋｇ～０．５００ｍｇ／ｋｇ、０．０２５ｍｇ／ｋｇ～０．７５０ｍｇ／ｋｇ、又は０．０２５ｍｇ／ｋｇ～１．０ｍｇ／ｋｇを送達するのに十分な投与量レベルで１回又は２回（又はそれ以上）投与され得る。

【０７５６】

本明細書に記載されるｈＭＰＶ免疫原性組成物のいずれも、鼻腔内、気管内、又は注射可能（例えば、静脈内、眼内、硝子体内、筋肉内、皮内、心臓内、腹腔内、鼻腔内及び皮下）などの本明細書に記載される剤形に製剤化することができる。

【０７５７】

ｈＭＰＶ免疫原性組成物製剤及び使用方法

【０７５８】
本開示のいくつかの態様は、ｈＭＰＶ免疫原性組成物の製剤を提供し、免疫原性組成物は、対象において抗原特異的免疫応答を生成する（例えば、ｈＭＰＶ抗原性ポリペプチドに特異的な抗体の産生）有効量で製剤化される。「有効量」は、抗原特異的免疫応答を生じさせるのに有効な免疫原性組成物の用量である。対象において抗原特異的免疫応答を誘導する方法も本明細書で提供される。
【０７５９】
いくつかの実施形態では、抗原特異的免疫応答は、本明細書で提供されるｈＭＰＶ免疫原性組成物を投与された対象において産生された抗ｈＭＰＶ抗原性ポリペプチド抗体価を測定することを特徴とする。抗体力価は、対象内の抗体、例えば、特定の抗原（例えば、ｈＭＰＶ抗原性ポリペプチド）又は抗原のエピトープに特異的な抗体の濃度の測定値である。抗体価は、典型的には、陽性結果をもたらす最大希釈の逆数として表される。酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）は、例えば、抗体力価を決定するための一般的なアッセイである。
【０７６０】
いくつかの実施形態では、抗体価を使用して、対象が感染症を有していたかどうかを評価するか、又は免疫化が必要かどうかを決定する。いくつかの実施形態では、抗体価を使用して、自己免疫応答の強度を決定し、ブースター免疫が必要かどうかを決定し、以前の免疫原性組成物が有効であったかどうかを決定し、任意の最近又は以前の感染を同定する。本開示によれば、抗体価を使用して、ｈＭＰＶ免疫原性組成物によって対象において誘導される免疫応答の強度を決定することができる。
【０７６１】
ＩＸ．使用及び方法
【０７６２】
本明細書中に記載される抗体、抗体組成物及び方法は、多数のインビトロ及びインビボ有用性を有する。
【０７６３】
例えば、ｈＭＰＶに関連するウイルス性疾患を治療又は予防する方法であって、それを必要とする対象に、本明細書に記載の抗ｈＭＰＶ抗体又はその抗原結合断片を投与して、例えばウイルス量及び／又はウイルス活性が阻害又は低減されるように、及び／又はウイルス性疾患の治療が達成されるように、対象を治療することを含む方法が本明細書で提供される。
【０７６４】
一実施形態では、ｈＭＰＶに関連するウイルス性疾患を治療する方法であって、それを必要とする対象に有効量（例えば、治療有効量）の本明細書に記載の抗ｈＭＰＶ抗体（又は二重特異性抗体ｈＭＰＶ）を投与することを含む方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、対象には更なる治療剤が投与される。いくつかの実施形態において、更なる治療剤は抗ウイルス剤であり、例えば、別の抗ウイルス抗体又は抗ウイルス小分子である。
【０７６５】
試料（例えば、血液試料）中のｈＭＰＶの存在を検出する方法、又は試料中のｈＭＰＶの量を測定する方法であって、試料（例えば、組織）及び対照試料（例えば、対応する健康な組織）を、抗体又はその一部とｈＭＰＶとの複合体の形成又は結合を可能にする条件下で、ｈＭＰＶに特異的に結合する抗体（例えば、モノクローナル抗体）又はその抗原結合断片と接触させることを含む方法も包含される。次いで、複合体の形成が検出され、対照試料と比較した試料間の複合体形成の差は、試料中のｈＭＰＶの存在を示す。本明細書中に記載される抗ｈＭＰＶ抗体又はその抗原結合断片はまた、免疫親和性精製を介してｈＭＰＶを精製するために使用され得る。
【０７６６】
本明細書中に記載される抗ｈＭＰＶ抗体の診断用途もまた企図される。

【０７６７】
一実施形態では、ｈＭＰＶに関連するウイルス感染又はウイルス性疾患を診断する方法であって、ウイルス感染又はウイルス性疾患に罹患した患者からの生物学的試料を本明細書に記載の抗ｈＭＰＶ抗体又はその抗原結合断片と接触させることを含み、抗体による陽性染色が、ウイルス感染又はウイルス性疾患がｈＭＰＶに関連することを示す方法が本明細書で提供される。
【０７６８】
併用療法
【０７６９】
本明細書中に記載される抗ｈＭＰＶ抗体又はその抗原結合断片は、本明細書中に記載されるような感染症（例えば、ウイルス感染）及び／又は疾患（例えば、ウイルス性疾患）の予防又は治療のための当該分野で公知の様々な治療、予防剤又は治療剤と組み合わせて（又は多重特異性抗体若しくは二官能性パートナーとの関連で）使用され得る。一実施形態では、予防剤又は治療剤は、第２の抗体若しくはその断片、免疫調節剤、ホルモン、細胞傷害剤、酵素、放射性核種、少なくとも１つの免疫調節剤、酵素、放射性標識、ホルモン、アンチセンスオリゴヌクレオチド、若しくは細胞傷害剤又はそれらの組合せにコンジュゲートされた第２の抗体を含む。様々な実施形態では、治療剤は、ホルモン療法、免疫療法、抗ウイルス剤、及び／又は抗炎症剤を含む。
【０７７０】
本明細書中に記載される抗ｈＭＰＶ抗体又はその抗原結合断片との併用療法における使用のための好適な抗ウイルス剤には、抗ウイルス剤（例えば、小分子及び抗体）が含まれるが、これらに限定されない。様々な実施形態では、抗ウイルス剤は抗ＲＳＶ抗体を含む。様々な実施形態では、抗ウイルス剤は、ＤＮＡ又はＲＮＡ合成を妨害又は停止するヌクレオチド類似体を含む。様々な実施形態では、抗ウイルス剤は、ＤＮＡ又はＲＮＡ合成に関与する酵素（例えば、ヘリカーゼ、レプリカーゼ）の阻害剤を含む。様々な実施形態では、抗ウイルス剤は、その複製サイクル中にウイルス成熟工程を阻害する化合物を含む。様々な実施形態では、抗ウイルス剤は、細胞膜結合又は宿主細胞へのウイルス侵入を妨げる化合物（例えば、融合阻害剤又は侵入阻害剤）を含む。様々な実施形態では、抗ウイルス剤は、ウイルスが侵入後に宿主細胞内で発現されるのを防ぐ薬剤を含む。様々な実施形態では、抗ウイルス剤は、細胞内でのウイルスの分解を遮断する化合物を含む。様々な実施形態では、抗ウイルス剤は、他の細胞へのウイルス増殖を制限する薬剤を含む。
【０７７１】
本明細書に列挙される組成物及び方法は、同じ抗原（すなわち、ＭＰＶ）に対する、又は複数のウイルス若しくはウイルス剤／抗原（例えば、ＲＳＶ及びＭＰＶ）及び／又は細菌剤／抗原に対する複数の抗体を含むことができる。本発明の様々な実施形態では、本明細書に開示される組成物及び方法は、ＭＰＶ（例えば、ｈＭＰＶ）に対する抗体、並びに細菌因子／抗原に対する抗体、例えば呼吸器系に感染する抗体を含み得る。
【０７７２】
本明細書に記載の組成物及び方法は、本明細書に記載のＭＰＶに結合する抗ウイルス抗体、及び／又はリバビリン、アマンタジン、リマンタジン、若しくはノイラミニダーゼ阻害剤などの非免疫学的抗ウイルス剤を含むことができる。
【０７７３】
本明細書に記載の組成物及び方法は、本明細書に記載の抗体又はその抗原結合断片のいずれかを含む抗ＭＰＶ抗体との組成物に使用される抗感染剤を含むことができ、マクロライド、ペニシリン、セファロスポリン、若しくはテトラサイクリンを含むがこれらに限定されない抗菌剤であってもよく、又はアンホテリシンｂ、フルコナゾール、若しくはケトコナゾールを含むがこれらに限定されない抗真菌剤、又はトリメトプリム、ペンタミジン、若しくはスルホンアミドを含むがこれらに限定されない抗寄生虫剤であってもよい。抗感染剤は、リバビリン、アマンタジン、リマンタジン、又はノイラミニダーゼ阻害剤などの抗ウイルス剤であり得る。そのような更なる薬剤には、他のウイルスに対して有用な薬

剤並びにＭＰＶに対して有用な他の薬剤も含まれ得る。
【０７７４】
それらの組合せもまた、本明細書中に記載される方法について具体的に企図される。
【０７７５】
いくつかの実施形態では、本明細書で論じられる治療用抗体の組合せは、薬学的に許容される担体中の単一の組成物として同時に、又は薬学的に許容される担体中の各抗体と別個の組成物として同時に投与することができる。別の実施形態では、治療抗体の組合せを連続的に投与することができる。
【０７７６】
Ｘ．キット
【０７７７】
本明細書中に開示される抗ｈＭＰＶ抗体又はその抗原結合断片、多重特異性分子、又は免疫抱合体を含むキットも提供され、これらは単一のバイアル又は容器に含まれてもよく、かつ、例えば、疾患（例えば、ウイルス性呼吸器疾患）を治療すること又は診断することにおいて使用するための説明書を含む。キットは、キットの内容物の意図される用途を示すラベルを含み得る。ラベルという用語は、キット上又はキットと共に供給される、又はキットに付随する任意の書面、マーケティング資料又は記録資料を含む。そのようなキットは、単回用量バイアル又は単回用量の充填済シリンジなどの単位剤形で抗体、多重特異性分子又は免疫抱合体を含み得る。
【０７７８】
本開示は、以下の実施例によって更に説明されるが、これは更なる限定として解釈されるべきではない。本出願を通して引用される全ての図及び全ての参考文献、Ｇｅｎｂａｎｋ配列、特許及び公開特許出願の内容は、参照により本明細書に明示的に組み込まれる。
【０７７９】
以下の実施例で言及される市販の試薬は、特に指示がない限り、製造業者の指示に従って使用した。特に明記しない限り、本発明は、組換えＤＮＡ技術の標準的な手順、例えば、本明細書で上及び以下の教科書に記載される手順を使用する：Ｓａｍｂｒｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，ｓｕｐｒａ；Ａｕｓｕｂｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ（Ｇｒｅｅｎ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ａｓｓｏｃｉａｔｅｓ ａｎｄ Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，Ｎ．Ｙ．，１９８９）；Ｉｎｎｉｓ ｅｔ ａｌ．，ＰＣＲ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ：Ａ Ｇｕｉｄｅ ｔｏ Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｉｎｃ．：Ｎ．Ｙ．，１９９０）；Ｈａｒｌｏｗ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｒｅｓｓ：Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，１９８８）；Ｇａｉｔ，Ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ（ＩＲＬ Ｐｒｅｓｓ：Ｏｘｆｏｒｄ，１９８４）；Ｆｒｅｓｈｎｅｙ，Ａｎｉｍａｌ Ｃｅｌｌ Ｃｕｌｔｕｒｅ，１９８７；Ｃｏｌｉｇａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，１９９１．
【実施例】
【０７８０】
［実施例１］
【０７８１】
材料及び方法
【０７８２】
組換えタンパク質の産生
【０７８３】
プラスミド構築及びＲＳＶ ＰｒｅＦ（ＤＳ－Ｃａｖ１）の産生を以前の記載のように行った［３１，５５］。非処理ｈＭＰＶ ＰｒｅＦ三量体抗原は、ＰｒｅＦ様構造（配列全体については以下の配列番号９１０を参照されたい）を採用したＣ末端ＧＣＮ４三量体

化ドメインを有するＢ２株の以前に公開されたＦ配列（ヌクレオチド配列は配列番号１００３であり、タンパク質配列は配列番号１である）に由来した［３４］。単量体ｈＭＰＶＦ抗原は、同じＢ２株に由来したが、ＧＣＮ４ドメインは含まなかった（配列全体については以下の配列番号９１１を参照されたい）。安定化ｈＭＰＶ　ＰｒｅＦ構築物（１１５ＢＶ）は、以前の報告［２８］からのプレフュージョン安定化変異、並びにＣ末端ＧＣＮ４ドメインを有する野生型Ｂ２株ｈＭＰＶ　Ｆ三量体抗原の主鎖上のプロリン変異Ａ１８５Ｐ及びフーリン切断部位の挿入を採用した（全配列について以下の図２Ａ及び配列番号９１３を参照されたい）。ｈＭＰＶ　ｐｏｓｔＦ配列はＢ２株由来であり、本来のＦ１／Ｆ２切断部位（ＲＱＳＲ；配列番号１０６７）にフーリン切断部位（ＲＫＲＲ；配列番号９０８）を導入し、Ｆ１のＮ末端の融合ペプチド配列ＦＶＬＧＡＩＡＬ（配列番号９０９）を欠失させ、Ｃ末端のフォルドン三量体化ドメイン（ＧＹＩＰＥＡＰＲＤＧＱＡＹＶＲＫＤＧＥＷＶＬＬＳＴＦＬ；配列番号１０１２）を付加した（全タンパク質配列については配列番号９１２を参照されたい）。ｈＭＰＶ　Ｆ変異体は、非処理ｈＭＰＶ　Ｆ三量体抗原の主鎖上で作製した。全ての構築物は、Ｃ末端トロンビン切断部位（ＬＶＰＲＧＳ；配列番号１０１３）、続いて６ヒスチジンアミノ酸（６ｘＨｉｓ）タグ（配列番号１０１４）及びｓｔｒｅｐタグＩＩ（ＳＡＷＳＨＰＱＦＥＫ；配列番号１０１５）を有していた。配列を哺乳動物発現のためにコドン最適化し（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ及びＧｅｎｅｗｉｚ）、発現ベクターにクローニングし、Ｅｘｐｉ２９３懸濁細胞（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）に一過性にトランスフェクトした。

【０７８４】

非処理ｈＭＰＶ　ＰｒｅＦ三量体抗原配列：

【０７８５】

ＭＳＷＫＶＭＩＩＩＳＬＬＩＴＰＱＨＧＬＫＥＳＹＬＥＥＳＣＳＴＩＴＥＧＹＬＳＶＬ
ＲＴＧＷＹＴＮＶＦＴＬＥＶＧＤＶＥＮＬＴＣＴＤＧＰＳＬＩＫＴＥＬＤＬＴＫＳＡＬＲ
ＥＬＫＴＶＳＡＤＱＬＡＲＥＥＱＩＥＮＰＲＱＳＲＦＶＬＧＡＩＡＬＧＶＡＴＡＡＡＶＴ
ＡＧＩＡＩＡＫＴＩＲＬＥＳＥＶＮＡＩＫＧＡＬＫＴＴＮＥＡＶＳＴＬＧＮＧＶＲＶＬＡ
ＴＡＶＲＥＬＫＥＦＶＳＫＮＬＴＳＡＩＮＫＮＫＣＤＩＡＤＬＫＭＡＶＳＦＳＱＦＮＲＲ
ＦＬＮＶＶＲＱＦＳＤＮＡＧＩＴＰＡＩＳＬＤＬＭＴＤＡＥＬＡＲＡＶＳＹＭＰＴＳＡＧ
ＱＩＫＬＭＬＥＮＲＡＭＶＲＲＫＧＦＧＩＬＩＧＶＹＧＳＳＶＩＹＭＶＱＬＰＩＦＧＶＩ
ＤＴＰＣＷＩＩＫＡＡＰＳＣＳＥＫＤＧＮＹＡＣＬＬＲＥＤＱＧＷＹＣＫＮＡＧＳＴＶＹ
ＹＰＮＤＫＤＣＥＴＲＧＤＨＶＦＣＤＴＡＡＧＩＮＶＡＥＱＳＲＥＣＮＩＮＩＳＴＴＮＹ
ＰＣＫＶＳＴＧＲＨＰＩＳＭＶＡＬＳＰＬＧＡＬＶＡＣＹＫＧＶＳＣＳＩＧＳＮＲＶＧＩ
ＩＫＱＬＰＫＧＣＳＹＩＴＮＱＤＡＤＴＶＴＩＤＮＴＶＹＱＬＳＫＶＥＧＥＱＨＶＩＫＧ
ＲＰＶＳＳＳＦＤＰＩＫＦＰＥＤＱＦＮＶＡＬＤＱＶＦＥＳＩＥＮＳＱＡＬＶＤＱＳＮＫ
ＩＬＮＳＡＡＲＭＫＱＩＥＤＫＩＥＥＩＬＳＫＩＹＨＩＥＮＥＩＡＲＩＫＫＬＩＧＥＡＧ
ＳＧＬＶＰＲＧＳＨＨＨＨＨＨＳＡＷＳＨＰＱＦＥＫ（配列番号９１０）

【０７８６】

非処理ｈＭＰＶ　ＰｒｅＦモノマー抗原配列（上記の三量体構築物から改変）：

【０７８７】

ＭＳＷＫＶＭＩＩＩＳＬＬＩＴＰＱＨＧＬＫＥＳＹＬＥＥＳＣＳＴＩＴＥＧＹＬＳＶＬ
ＲＴＧＷＹＴＮＶＦＴＬＥＶＧＤＶＥＮＬＴＣＴＤＧＰＳＬＩＫＴＥＬＤＬＴＫＳＡＬＲ
ＥＬＫＴＶＳＡＤＱＬＡＲＥＥＱＩＥＮＰＲＱＳＲＦＶＬＧＡＩＡＬＧＶＡＴＡＡＡＶＴ
ＡＧＩＡＩＡＫＴＩＲＬＥＳＥＶＮＡＩＫＧＡＬＫＴＴＮＥＡＶＳＴＬＧＮＧＶＲＶＬＡ
ＴＡＶＲＥＬＫＥＦＶＳＫＮＬＴＳＡＩＮＫＮＫＣＤＩＡＤＬＫＭＡＶＳＦＳＱＦＮＲＲ
ＦＬＮＶＶＲＱＦＳＤＮＡＧＩＴＰＡＩＳＬＤＬＭＴＤＡＥＬＡＲＡＶＳＹＭＰＴＳＡＧ
ＱＩＫＬＭＬＥＮＲＡＭＶＲＲＫＧＦＧＩＬＩＧＶＹＧＳＳＶＩＹＭＶＱＬＰＩＦＧＶＩ
ＤＴＰＣＷＩＩＫＡＡＰＳＣＳＥＫＤＧＮＹＡＣＬＬＲＥＤＱＧＷＹＣＫＮＡＧＳＴＶＹ
ＹＰＮＤＫＤＣＥＴＲＧＤＨＶＦＣＤＴＡＡＧＩＮＶＡＥＱＳＲＥＣＮＩＮＩＳＴＴＮＹ
ＰＣＫＶＳＴＧＲＨＰＩＳＭＶＡＬＳＰＬＧＡＬＶＡＣＹＫＧＶＳＣＳＩＧＳＮＲＶＧＩ
ＩＫＱＬＰＫＧＣＳＹＩＴＮＱＤＡＤＴＶＴＩＤＮＴＶＹＱＬＳＫＶＥＧＥＱＨＶＩＫＧ

ＲＰＶＳＳＳＦＤＰＩＫＦＰＥＤＱＦＮＶＡＬＤＱＶＦＥＳＩＥＮＳＱＡＬＶＤＱＳＮＫＩＬＮＳＡＥＫＧＮＴＧＬＶＰＲＧＳＨＨＨＨＨＨＳＡＷＳＨＰＱＦＥＫ（配列番号９１１）

【０７８８】

ｈＭＰＶ　ｐｏｓｔＦ配列：

【０７８９】

ＭＳＷＫＶＭＩＩＩＳＬＬＩＴＰＱＨＧＬＫＥＳＹＬＥＥＳＣＳＴＩＴＥＧＹＬＳＶＬＲＴＧＷＹＴＮＶＦＴＬＥＶＧＤＶＥＮＬＴＣＴＤＧＰＳＬＩＫＴＥＬＤＬＴＫＳＡＬＲＥＬＫＴＶＳＡＤＱＬＡＲＥＥＱＩＥＮＰＲＱＳＲＫＲＲＧＶＡＴＡＡＡＶＴＡＧＩＡＩＡＫＴＩＲＬＥＳＥＶＮＡＩＫＧＡＬＫＴＴＮＥＡＶＳＴＬＧＮＧＶＲＶＬＡＴＡＶＲＥＬＫＥＦＶＳＫＮＬＴＳＡＩＮＫＮＫＣＤＩＡＤＬＫＭＡＶＳＦＳＱＦＮＲＲＦＬＮＶＶＲＱＦＳＤＮＡＧＩＴＰＡＩＳＬＤＬＭＴＤＡＥＬＡＲＡＶＳＹＭＰＴＳＡＧＱＩＫＬＭＬＥＮＲＡＭＶＲＲＫＧＦＧＩＬＩＧＶＹＧＳＳＶＩＹＭＶＱＬＰＩＦＧＶＩＤＴＰＣＷＩＩＫＡＡＰＳＣＳＥＫＤＧＮＹＡＣＬＬＲＥＤＱＧＷＹＣＫＮＡＧＳＴＶＹＹＰＮＤＫＤＣＥＴＲＧＤＨＶＦＣＤＴＡＡＧＩＮＶＡＥＱＳＲＥＣＮＩＮＩＳＴＴＮＹＰＣＫＶＳＴＧＲＨＰＩＳＭＶＡＬＳＰＬＧＡＬＶＡＣＹＫＧＶＳＣＳＩＧＳＮＲＶＧＩＩＫＱＬＰＫＧＣＳＹＩＴＮＱＤＡＤＴＶＴＩＤＮＴＶＹＱＬＳＫＶＥＧＥＱＨＶＩＫＧＲＰＶＳＳＳＦＤＰＩＫＦＰＥＤＱＦＮＶＡＬＤＱＶＦＥＳＩＥＮＳＱＡＬＶＤＱＳＮＫＩＬＮＳＡＥＫＧＮＴＧＳＡＩＧＧＹＩＰＥＡＰＲＤＧＱＡＹＶＲＫＤＧＥＷＶＬＬＳＴＦＬＧＧＬＶＰＲＧＳＨＨＨＨＨＨＳＡＷＳＨＰＱＦＥＫ（配列番号９１２）

【０７９０】

安定化されたｈＭＰＶ　ＰｒｅＦ配列）：

【０７９１】

ＭＳＷＫＶＭＩＩＩＳＬＬＩＴＰＱＨＧＬＫＥＳＹＬＥＥＳＣＳＴＩＴＥＧＹＬＳＶＬＲＴＧＷＹＴＮＶＦＴＬＥＶＧＤＶＥＮＬＴＣＴＤＧＰＳＬＩＫＴＥＬＤＬＴＫＳＡＬＲＥＬＫＴＶＳＡＤＱＬＡＲＥＥＱＩＥＮＰＲＲＲＲＦＶＬＧＡＩＡＬＧＶＡＴＡＡＡＶＴＡＧＩＡＩＡＫＴＩＲＬＥＳＥＶＮＡＩＫＧＡＬＫＴＴＮＥＡＶＳＴＬＧＮＧＶＲＶＬＡＴＡＶＲＥＬＫＥＦＶＳＫＮＬＴＳＡＩＮＫＮＫＣＤＩＰＤＬＫＭＡＶＳＦＳＱＦＮＲＲＦＬＮＶＶＲＱＦＳＤＮＡＧＩＴＰＡＩＳＬＤＬＭＴＤＡＥＬＡＲＡＶＳＹＭＰＴＳＡＧＱＩＫＬＭＬＥＮＲＡＭＶＲＲＫＧＦＧＩＬＩＧＶＹＧＳＳＶＩＹＭＶＱＬＰＩＦＧＶＩＤＴＰＣＷＩＩＫＡＡＰＳＣＳＥＫＤＧＮＹＡＣＬＬＲＥＤＱＧＷＹＣＫＮＡＧＳＴＶＹＹＰＮＤＫＤＣＥＴＲＧＤＨＶＦＣＤＴＡＡＧＩＮＶＡＥＱＳＲＥＣＮＩＮＩＳＴＴＮＹＰＣＫＶＳＴＧＲＨＰＩＳＭＶＡＬＳＰＬＧＡＬＶＡＣＹＫＧＶＳＣＳＩＧＳＮＲＶＧＩＩＫＱＬＰＫＧＣＳＹＩＴＮＱＤＡＤＴＶＴＩＤＮＴＶＹＱＬＳＫＶＥＧＥＱＨＶＩＫＧＲＰＶＳＳＳＦＤＰＩＫＦＰＥＤＱＦＮＶＡＬＤＱＶＦＥＳＩＥＮＳＱＡＬＶＤＱＳＮＫＩＬＮＳＡＡＲＭＫＱＩＥＤＫＩＥＥＩＬＳＫＩＹＨＩＥＮＥＩＡＲＩＫＫＬＩＧＥＡＧＳＧＬＶＰＲＧＳＨＨＨＨＨＨＳＡＷＳＨＰＱＦＥＫ（配列番号９１３）

【０７９２】

処理された安定化ｈＭＰＶ　ＰｒｅＦ構築物（１１５ＢＶ）を１：１の比でフーリンと同時トランスフェクトし、他のｈＭＰＶ　Ｆ構築物をフーリンなしでトランスフェクトした。トランスフェクション後３日目～７日目に、発現を確認するためのウエスタンブロット、直接ＥＬＩＳＡ結合アッセイ及び大規模精製のために上清を回収した。全ての抗原の精製を以前に記載されたように行った［５５］。手短に言えば、ｈｉｓタグ化タンパク質を有する上清をＮｉ－Ｓｅｐｈａｒｏｓｅクロマトグラフィー（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）によって捕捉し、高イミダゾール濃度によって溶出した。トロンビンの存在下で一晩透析した後、Ｈｉｓ－ｔａｇが切断され、イミダゾールの濃度が低下した。切断されなかったＨｉｓタグ生成物並びに最初のＮｉ－Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ非特異的結合不純物を、負のＮｉ－Ｓｅｐｈａｒｏｓｅクロマトグラフィー（フロースルー中の生成物）によって除去した。タンパク質抗原をサイズ排除クロマトグラフィー（Ｓｕｐｅｒｄｅｘ　２００，ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）によって更に精製し、３００ｍＭ塩化ナトリウム（Ｎａ

Ｃｌ）を含む５０ｍＭの４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸（ＨＥＰＥＳ）ｐＨ７．５の緩衝液に保存した。

【０７９３】

ヒト対象及びＰＢＭＣ調製物

【０７９４】

健康な成人からの血液試料を、書面によるインフォームドコンセントの後、Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｓｐｅｃｉａｌｔｙ Ｃｏｍｐａｎｙ（Ｃｏｌｍａｒ ＰＡ）から購入した。これらのドナーからの血漿又は血清試料を、ｈＭＰＶ微量中和アッセイにおいて活性についてスクリーニングした。末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）を、製造業者の指示に従ってＡｃｃｕｓｐｉｎ（商標）チューブ（Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ）上のＨｉｓｔｏｐａｑｕｅ（商標）における密度勾配遠心分離によってＥＤＴＡチューブに採取した血液から精製した。次いで、ＰＢＭＣを、１０％ジメチルスルホキシドを補充した９０％熱不活性化ウシ胎児血清（ＦＢＳ）中で凍結し、アッセイに使用するために解凍するまで液体窒素中で保存した。

【０７９５】

抗原特異的単一メモリーＢ細胞の選別及び培養

【０７９６】

選択されたドナー由来のヒトメモリーＢ細胞を、軽微な改変を加えて以前に記載されたように特異的抗原を用いて単一に選別した［５３，５６］。精製された組換え非処理ｈＭＰＶ ＰｒｅＦ三量体及び単量体タンパク質をビオチン化し（Ｔｈｅｒｍｏ）、選別抗原として使用した。実験の一部では、ビオチン化された非処理ｈＭＰＶ ＰｒｅＦと、Ａｌｅｘａ－６４７でタグ付けされたＲＳＶ ＰｒｅＦ（ＤＳ－Ｃａｖ１）との混合物を使用して、Ｂ細胞を選別した。凍結保存されたＰＢＭＣを選別の日に解凍し、Ｂ細胞集団を、ＥａｓｙＳｅｐ（商標）ヒトＢ細胞濃縮キット（Ｓｔｅｍｃｅｌｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を使用して濃縮した。次に、Ｂ細胞をビオチン化Ｆ抗原又はＡｌｅｘａ６４７タグ付きＦ抗原で染色した後、抗ＣＤ３ ｍＡｂ－ＰＥ－Ｃｙ^{Tm} ７（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）、抗ＣＤ１９－ＦＩＴＣ（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）、抗ヒトＩｇＧ－ＡＰＣ又はＢＶ４２１（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）、及びＰＥ－ストレプトアビジンを含むモノクローナル抗体のパネルで染色した。ＣＤ３$^{-}$／ＣＤ１９$^{+}$／ＩｇＧ$^{+}$／Ｆ$^{+}$細胞を、単一細胞モードのＢＤ ＦＡＣＳ Ｊａｚｚ又はＳＯＮＹ８００Ｓセルソーターで９６ウェルプレートに選別した（図１Ｂ）。次いで、選別されたメモリーＢ細胞を、前述のようにＩｇＧ分泌細胞に変換するために３７℃、５％二酸化炭素（CO_2）で１４日間培養した［５６］。培養終了時に、プレートを２，０００ｒｐｍで１０分間遠心分離した。次いで、培養上清を新しい９６ウェルプレートに移し、ｈＭＰＶ ＰｒｅＦ三量体へのＥＬＩＳＡ陽性結合についてスクリーニングした。細胞ペレットを、１％２－メルカプトエタノール（Ｓｉｇｍａ）を補充した５０μｌのＲＬＴ緩衝液（Ｑｉａｇｅｎ）に溶解し、免疫グロブリン遺伝子配列決定のために－８０℃で保存した。

【０７９７】

抗体配列の回収及び抗体産生

【０７９８】

ｈＭＰＶ Ｆに結合するＥＬＩＳＡが陽性のウェルからの抗体配列を、以前に記載されたような通常のクローニング法［５６］又はバーコードベースの次世代シーケンシング（ＮＧＳ）によって更に回収した。具体的には、ＮＧＳクローニングのために、ＲＮＡ抽出及び可変領域を増幅するための逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（ＲＴ－ＰＣＲ）の第１の工程の後、５’及び３’オーバーラップ配列を、マルチプレックスネステッドＰＣＲの第２の工程によって結合させ、続いて、５’及び３’バーコード及びアダプター配列を付加するためのＰＣＲの第３の工程を行った。各ウェルに固有の５’及び３’バーコードの組合せを含む最終アンプリコンを一緒にプールし、Ｉｌｌｕｍｉｎａ ＭｉＳｅｑ（商標）によって配列決定した。プライマー配列を含め、表２に示す。

【０７９９】

ＦａｓｔＱＣ ｖ０．１１．２（ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ．ｂａｂｒａｈａｍ．ａｃ．ｕｋ／ｐｒｏｊｅｃｔｓ／ｆａｓｔｑｃ）によってＮＧＳ配列の品質をチェックし、１０塩基対（ｂｐ）の最小オーバーラップ領域を有するＰＡＮＤＡｓｅｑ ｖ２．１０［５７］を使用してペアエンドリードをアセンブルした。組み立てられたＢ細胞受容体（ＢＣＲ）リードを、ＩｇＢＬＡＳＴ ｖ１．９．０［５９］を使用してＶ（Ｄ）Ｊ生殖系列配列（ＩＭＧＴ ｖ３．１．１９）［５８］に、及びＢＬＡＳＴ＋ｓｕｉｔｅ［６０］の一部としてｂｌａｓｔｎ（ｖ２．２．２９）を使用して免疫グロブリン重鎖定常（ＩＧＨＣ）配列にアラインメントした。ＩｇＢＬＡＳＴの出力を、Ｃｈａｎｇｅ－Ｏ ｖ０．３．１２［６１］からのコマンドを使用して処理した。Ｖ及びＪ遺伝子のアラインメントのための０．００１以下のＥ値を有する機能的配列のみを下流分析のために保持した。各ウェルから得られた最も豊富な配列は、ウェルから回収された抗体配列の代表であった。

【０８００】

単一の選別されたヒトメモリーＢ細胞培養物から得られた天然に対になった重鎖可変領域配列及び軽鎖可変領域配列を、エプスタイン・バーウイルス核抗原－１（ＥＢＮＡ１）の切断型であるが機能的な形態を発現する安定なチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）クローンであるＣＨＯ－３Ｅ７における発現のためにｐＴＴ５ベクターにサブクローニングした。ＣＨＯ－３Ｅ７細胞（Ｇｅｎｓｃｒｉｐｔで実施）。簡潔には、ＣＨＯ－３Ｅ７細胞を、無血清ＦｒｅｅＳｔｙｌｅ（商標）ＣＨＯ発現培地（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）中で増殖させた。各抗体の重鎖及び軽鎖をコードする組換えプラスミドを、懸濁ＣＨＯ－３Ｅ７細胞培養物に一過性に同時トランスフェクトした。回収した培養上清を、Ｐｒｏｔｅｉｎ Ａ Ｃｌｅａｎｉｎｇ－ｉｎ－ｐｌａｃｅ（ＣＩＰ）カラム（ＧｅｎＳｃｒｉｐｔ）による精製に使用した。精製した抗体を、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ及びウエスタンブロットによって品質管理（ＱＣ）試験した。

【０８０１】

ｈＭＰＶプラーク減少中和アッセイ

【０８０２】

プラーク減少中和アッセイを、ＲＳＶについて以前に記載されたのと同様に、ｈＭＰＶについて開発した［６２］。簡潔には、ＯｐｔｉＭＥＭ（商標）培地（Ｇｉｂｃｏ）で段階希釈した抗体を、最初にＰｏｌｙ－Ｄコーティングした９６ウェル平底プレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ Ｃｏｓｔａｒ）に５０μｌ／ウェルで添加した。最初のスクリーニングのために、２０００ｐｆｕ／ｍｌのｈＭＰＶ Ａ１及びＢ２ウイルス（ＺｅｐｔｏＭｅｔｒｉｘ Ｃｏｒｐ）を５０μｌ／ウェルで抗体と混合し、５％CO_2を用いて３７℃で１時間インキュベートした。アカゲザル腎上皮細胞（ＬＬＣ－ＭＫ２株）ＬＬＣ－ＭＫ２は、６匹のアカゲザル（Ｍａｃａｃａ ｍｕｌａｔｔａ）から摘出した腎組織から調製したプール懸濁液から１９５０年代に樹立された上皮株である。次いで、ＬＬＣ－ＭＫ２細胞（ＯｐｔｉＭＥＭ（商標）培地中０．８×10^6～１．２×10^6細胞／ｍｌ）をウェル当たり２５μｌで抗体／ウイルス混合物に添加した。５％CO_2を含む３７℃で１時間のインキュベーション後、プレートを１，２００ｒｐｍで１０分間遠心分離した。１％メチルセルロースを補充した体積（１２５μｌ）のＯｐｔｉＭＥＭ（商標）培地を各ウェルに重層した。プレートを３７℃、５％CO_2で４日間インキュベートした。次いで、細胞を室温で３０分間、１００μｌ／ウェルで１０％ホルマリン（Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）で固定した。プレートを２０分間乾燥させた後、Ｔｗｅｅｎ（登録商標）洗剤を含むリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳＴ）で洗浄した。固定細胞をブロッキング緩衝液（Ｏｄｙｓｓｅｙ）で３０分間処理した後、５０μｌ／ウェルのブロッキング緩衝液に希釈したマウス抗ｈＭＰＶ ｍＡｂ（ＥＭＤ Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ、１：１０００）と2時間インキュベートした。プレートをＰＢＳＴによって再度洗浄し、次いで、アッセイ希釈液中の抗マウスＩｇＧ Ａｌｅｘａ４８８コンジュゲート二次抗体（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、１：５００）と共に５０μｌ／ウェルで１時間インキュベートした。ＰＢＳＴを使用して過剰な二次抗体を洗い流した後、ＥｎＳｉｇｈｔ（商標）プレートリーダー（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）を使用してプレートを分析した。Ｇｒａｐｈ Ｐａｄ Ｐｒｉｓｍソフトウ

ェアを使用して、４パラメータ非線形フィッティングアルゴリズムから抗体のＩＣ$_{50}$値を計算した。最初のスクリーニングでＩＣ$_{50}$＜１０μｇ／ｍｌを示した抗体について、ｈＭＰＶ　Ａ２（Ｂａｙｌｏｒ製のＲＬ＿ｂｘ）及びＢ２（Ｐｅｒｕ６－２００３）ウイルスを用いて、同じ手順で中和アッセイを広範囲の抗体濃度で繰り返した。

【０８０３】

プラーク減少中和アッセイ

【０８０４】

プラーク減少中和アッセイを研究者らが利用した［６２］。手短に言えば、２％ＦＢＳ及び２ｍＭグルタミンを補足したＥａｇｌｅ’ｓ　Ｍｉｎｉｍｕｍ　Ｅｓｓｅｎｔｉａｌ　Ｍｅｄｉｕｍ（ＥＭＥＭ）培地で段階希釈した抗体を、最初にＰｏｌｙ－Ｄコーティングした９６ウェル平底プレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ　Ｃｏｓｔａｒ）に５０μｌ／ウェルで添加した。２０００ｐｆｕ／ｍｌのＲＳＶ　Ａ　Ｌｏｎｇ及びＢ　Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ株を５０μｌ／ウェルで抗体と混合し、５％CO_2を用いて３７℃で１時間インキュベートした。次いで、２％ＦＢＳ及び２ｍＭグルタミンを補充したＥＭＥＭ培地中０．８×１０^6～１．２×１０^{6}細胞／ｍｌのＨＥｐ－２細胞（ＡＴＣＣ）を、ウェル当たり２５μｌで抗体／ウイルス混合物に添加した。５％CO_2を含む３７℃で１時間のインキュベーション後、プレートを１，２００ｒｐｍで１０分間遠心分離した。２％ＦＢＳ、２ｍＭグルタミン及び１％メチルセルロースを補充した１２５μｌのＥＭＥＭ培地を各ウェルに重層した。プレートを３７℃、５％CO_2で３日間インキュベートした。次いで、細胞をリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）中氷冷８０％アセトン（Ｓｉｇｍａ）で１００μｌ／ウェルで室温にて１０～２０分間固定した。プレートを２０分間乾燥させ、次いでＰＢＳＴで洗浄した。固定細胞をマウス抗Ｆモノクローナル抗体（１．２５μｇ／ｍｌ）とマウス抗Ｎ（核タンパク質）モノクローナル抗体（１．２５μｇ／ｍｌ）の混合物で染色した。プレートをＰＢＳＴによって再度洗浄し、次いで、アッセイ希釈液中の抗マウスＩｇＧ　Ａｌｅｘａ４８８コンジュゲート二次抗体（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、１：５００）と共に５０μｌ／ウェルで１時間インキュベートした。ＰＢＳＴを使用して過剰な二次抗体を洗い流した後、ＥｎＳｉｇｈｔ（商標）プレートリーダー（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）を使用してプレートを分析した。ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍソフトウェアを使用して、４パラメータ非線形フィッティングアルゴリズムからＩＣ$_{50}$値を計算した。

【０８０５】

Ｍ４Ｂ０６及びｈＭＰＶ－Ｆ複合体のＣｒｙｏ－ＥＭ研究

【０８０６】

試料調製のために、組換え精製Ｍ４Ｂ０６　Ｆａｂを処理されたｈＭＰＶ　ＰｒｅＦ（１１５ＢＶ）三量体（ＰｒｅＦ三量体：Ｆａｂ＝１：３）と共に４℃で１時間インキュベートし、続いて緩衝液（２５ｍＭのＨＥＰＥＳ　ｐＨ７．５、１５０ｍＭのＮａＣｌ）中のＳｕｐｅｒｄｅｘ２００Ｉｎｃｒｅａｓｅ１０／３００ＧＬカラムを使用して精製することによって、Ｍ４Ｂ０６－ｈＭＰＶ　ＰｒｅＦ複合体を調製した。画分試料を凍結フラッシュし、その後の低温ＥＭ研究のためにネガティブ染色で事前にチェックした。０．２ｍｇ／ｍｌの３マイクロリットルの精製された試料を、Ｇｒａｐｈｅｎｅ　Ｏｘｉｄｅ（Ｑｕａｎｔｉｆｏｉｌ、３００メッシュ、Ｒ２．０／１．０）を有するグロー放電された多孔質炭素フィルムグリッドに適用した。試料を６秒間ブロットし、Ｖｉｔｒｏｂｏｔ（商標）Ｍａｒｋ　ＩＶ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｃｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用して４℃及び湿度１００％で液体窒素によって冷却した液体エタンに押し込むことによってガラス化した。

【０８０７】

Ｃｒｙｏ－ＥＭデータ取得のために、ＦＥＩ　Ｔｉｔａｎ　Ｋｒｉｏｓ（商標）３００ＫＶ電子顕微鏡を使用して合計約１，８００の動画顕微鏡写真（各動画について３６フレーム）を取得した。データ取得には、Ｇａｔａｎ　Ｋ３（商標）Ｓｕｍｍｉｔ直接電子検出器を使用することも含まれ、３秒の曝露中に７５ｅ$^-$／Å^{2}の総線量を適用する超解像モードで動作した。３秒間の間、総線量は検出器のÅ２当たり７５電子（オングストロー

ム平方）である（Å２は検出器の面積サイズの単位である）。各顕微鏡写真を、－１．５μｍ～－３．０μｍの公称デフォーカス範囲で、８９，０００倍の公称倍率（試料レベルで０．５２２５Å／ピクセル）で（ＳｅｒｉａｌＥＭソフトウェアを用いて）取得した。

【０８０８】

画像処理及び３Ｄ再構成のために、全てのムービーフレームを位置合わせし、２倍でビニングし、ＭｏｔｉｏｎＣｏｒ２［６３］を使用し、それらのコントラスト伝達関数（ＣＴＦ）パラメータをＧｃｔｆコンピュータプログラムで推定した［６４］。約１，０００個の粒子を手動で箱詰めし、約３０個の遠焦点顕微鏡写真から抽出し、それらの二次元（２Ｄ）平均クラスをテンプレートとして使用して、正規化尤度最適化（ＲＥＬＩＯＮ）３．０コンピュータプログラムにおいてオートピックで全ての選択された顕微鏡写真から粒子を自動的に箱詰めした［６５］。合計で約１００万個の撮像粒子画像を抽出し（８倍でビニングして４．１８ÅのピクセルサイズをＲＥＬＩＯＮ３．０との参照なしの２Ｄアライメントに供した。２Ｄ分類の複数の反復後、良好なクラスに属する粒子（約２１８，０００）は、初期モデルとして手動で選択された粒子から作成されたマップに対して三次元（３Ｄ）分類された。３Ｄ分類の２回の反復後、良好なクラスの粒子（約１３１，０００）を再センタリングし、再抽出し（２．６

して、６７，０００倍又は１１０，０００倍の高倍率画像中の個々の粒子を選択し、続いてＸウィンドウベースの顕微鏡法画像処理パッケージ（Ｘｍｉｐｐ）を使用して、参照なしのアライメント及び分類を数回行った。［７１］を参照されたい。ＸＭｉｐｐは、選択された粒子を整列させ、それらをクラスの自己類似グループに分類するアルゴリズムを含む。

【０８１３】

ＭＡＢ０６に対するモノクローナル抗体耐性変異体（ＭＡＲＭ）の作製

【０８１４】

Ｖｅｒｏ腎臓上皮細胞を、血清を含まない動物起源を含まない培養培地であるＯｐｔｉＰＲＯ（商標）ＳＦＭ培地（Ｇｉｂｃｏ）中の６ウェルプレートに播種した。培地に、１％Ｐｅｎ　Ｓｔｒｅｐ（Ｇｉｂｃｏ）、２％Ｌ－グルタミン（Ｇｉｂｃｏ）及び２％ＦＢＳ（ＨｙＣｌｏｎｅ）を３７℃、５％CO_2で添加した。翌日、１０プラーク形成単位／細胞（ｐｆｕ／細胞）のｈＭＰＶ　Ａ２ウイルス（Ｂａｙｌｏｒ製のＲＬ＿ｂｘ）と、２μｇ／ｍＬ、８μｇ／ｍＬ及び４０μｇ／ｍＬのＭＡＢ０６　Ｆａｂとの混合物をそれぞれ３回感染させた。毎回、細胞を３７℃、５％CO_2で培養し、シンシチウムが出現したとき（６日目）に回収し、液体窒素中で３回の凍結／解凍によって溶解し、５００ｇで１０分間遠心分離した。ウイルスを含有する１ミリリットルの上清を使用して、新鮮な単層Ｖｅｒｏ細胞に感染させた。残りの上清を１０ｘスクロース－ホスファート－グルタマート－アルブミン（ＳＰＧＡ）緩衝液（Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ）と混合し、長期保存のために凍結した。３回の培養及び感染の後、最後の回からのウイルス上清を１０倍段階希釈に分注し、０．５ｍＬの上清を使用して新鮮な単層ベロ細胞と共に３７℃、５％CO_2でインキュベートした。１時間のインキュベーション後、３．５ｍＬ容量のオーバーレイ（１％メチルセルロースを補充したＯｐｔｉＭＥＭ（商標）培地）を加え、細胞を３７℃、５％CO_2で１週間培養した。

【０８１５】

次いで、２２個の単一プラークを別々に回収し、２４ウェルプレートで調製した新鮮な単層Ｖｅｒｏ細胞に３７℃、５％CO_2で５日間接種した後、採取した。最終的に採取したＭＡＲＭウイルスを、１％２－メルカプトエトナールを含むＲＬＴ緩衝液（Ｑｉａｇｅｎ）中で溶解し、ＲＮｅａｓｙ市販キット（Ｑｉａｇｅｎ）を使用してウイルスＲＮＡを抽出した。個々のプラークからのＦ遺伝子を、ウイルスＲＮＡを使用するＲＴ－ＰＣＲによって増幅し、続いてＦ特異的プライマーを用いたＰＣＲ分析、ゲル抽出、及び配列決定を行った。

【０８１６】

バイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）に基づく結合アッセイ及びエピトープビニング

【０８１７】

Ｏｃｔｅｔ　Ｒｅｄ　９６ｅ装置（ＦｏｒｔｅＢｉｏ，Ｉｎｃ．）を使用して、ＢＬＩベースのアッセイを行った。全ての実験は、１，０００ｒｐｍで振盪しながら３０℃で実施した。結合アッセイのために、研究者らは、組換え非処理ｈＭＰＶ　ＰｒｅＦ三量体、処理安定化ｈＭＰＶ　ＰｒｅＦ三量体、及びｈＭＰＶ　ＰｏｓｔＦ三量体を別個の抗原として利用した。抗体及び抗原タンパク質を、それぞれ０．５μｇ／ｍＬ及び２μｇ／ｍＬの濃度で速度論緩衝液（ＦｏｒｔｅＢｉｏ）に希釈した。抗体及び空の緩衝液を含む参照ウェルを最初に抗ヒトＦｃ捕捉（ＡＨＣ）バイオセンサー（ＦｏｒｔｅＢｉｏ）に１８０秒間個別に固定化し、続いて抗原との会合工程を６００秒間行った。ほとんどの抗体の会合曲線は、飽和を示すことなく線形範囲内にあった。データ処理のために、各抗体試料の絶対結合応答（ｎｍ）を、参照ウェルの結合応答（ｎｍ）を差し引くことによって計算した（表４）。ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍソフトウェアを使用してプロットを生成した。

【０８１８】

エピトープビニング分析のために、明らかなＢＬＩ結合応答（＞０．２ｎｍ）を示した７３個の単離されたｍＡｂを実験に含めた。組換え非処理ｈＭＰＶ　ＰｒｅＦ三量体タンパク質を抗原として使用した。全てのタンパク質試料をカイネティクス緩衝液（Ｆｏｒｔ

ｅＢｉｏ）で希釈した。特性決定される抗体又は内部対照として使用される基準ｍＡｂ（５μｇ／ｍＬ）を最初に抗ヒトＦｃ捕捉（ＡＨＣ）バイオセンサー（ＦｏｒｔｅＢｉｏ）に６００秒間個別に固定化した。次いで、試料及び抗体を有するセンサーを無関係のｍＡｂ（５μｇ／ｍＬ）で６００秒間ブロックした。次いで、バイオセンサーをＦ抗原（２μｇ／ｍＬ）を含むウェルに浸漬した。最後に、抗原を負荷したバイオセンサーを、第２の参照ｍＡｂ（５μｇ／ｍＬ）を含むウェルに浸漬した。正規化された二次ｍＡｂ結合を、第２の参照ｍＡｂ結合の結合応答を抗原負荷の結合応答で割ることによって計算した。次いで、正規化された数を、Ｒ　Ｓｔｕｄｉｏ１．０．１５３のヒートマップ２パッケージによるクラスター化ヒートマップとしてプロットした。参照ｍＡｂと類似の競合プロファイルを有するＭＡｂを同じカテゴリーにクラスター化した。ｈＭＰＶ　Ａ、Ｂ及びＲＳＶＡ、Ｂの中和ＩＣ５０値をヒートマップのトップバーとしてプロットした。

【０８１９】

ＥＬＩＳＡアッセイ

【０８２０】

Ｅｘｐｉ２９３上清中の未精製抗原を用いたＥＬＩＳＡアッセイのために、９６ウェルＮｉ－ＮＴＡ被覆プレート（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を細胞培養上清で室温にて２時間被覆した。次いで、ＰＢＳ中の２％（ｖ／ｖ）ウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）を添加することによってプレートをブロックした。ブロッキング工程の後、プレートを抗体の連続希釈物と共に室温で９０分間インキュベートした。プレートをＰＢＳＴで洗浄し、次いで、西洋ワサビペルオキシダーゼ（ＨＲＰ）コンジュゲート化ヤギ抗ヒトＩｇＧ（１：２，０００、Ｓｏｕｔｈｅｒｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈ）と４５分間インキュベートした。プレートを再度洗浄し、テトラメチルベンジジン（ＴＭＢ）溶液（Ｖｉｒｏｌａｂｓ）で展開した。プレートリーダー（Ｖｉｃｔｏｒ　ＩＩＩ；Ｐｅｒｋｉｎ－Ｅｌｍｅｒ）を使用して、４５０ｎｍでの任意の吸光度を検出した。ＥＣ５０値を、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍソフトウェアを使用してヒル勾配曲線フィッティングを行うことによって計算した。

【０８２１】

ＨＤＸ－ＭＳによるＭ４Ｂ０６のエピトープマッピング

【０８２２】

配列カバレッジを最適化するために、種々のクエンチ条件、消化、脱塩、液体クロマトグラフィー及び質量分析パラメータを用いたいくつかの予備実験を評価した。また、最適な抗原抗体比を別個の滴定実験で決定した。抗体濃度を変化させながら抗原濃度を一定に保つことによって比を最適化した。抗体の添加により重水素化レベルが低下したいくつかのペプチドを同定した。結合について等モル量の抗原（Ａｇ）及び抗体（Ａｂ）を表した重水素化レベルの更なる低下が観察されなかった場合、最適なＡｇ：Ａｂ比が同定された。

【０８２３】

以下は、水素－重水素交換実験に最適であると決定された条件を表す。等モル量のＭ４Ｂ０６一価Ｆａｂを含む又は含まない２．６μＭのｈＭＰＶ前安定化処理ＰｒｅＦ三量体（１１５ＢＶ）のストック溶液を１ｘＰＢＳ中で調製した。Ａｇ：Ａｂ複合体は、ｈＭＰＶ　ＦをＭ４Ｂ０６と共に周囲温度で１時間インキュベートした後、１℃に冷却することによって調製した。水素－重水素交換反応は、Ｄ２Ｏ中で調製した４０μＬのＰＢＳを１０μＬのｈＭＰＶ　Ｆ及びｈＭＰＶ　Ｆ／Ｍ４Ｂ０６溶液に添加することによって開始した。標識反応は、１℃で、１５秒、５０秒、１５０秒、５００秒、及び５０００秒の５つの時点で行った。これらの時点の後、４０μＬの標識溶液を２０μＬのクエンチ溶液（２Ｍ尿素、１Ｍトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン（ＴＣＥＰ）、ＮａＯＨでｐＨ３．０に調整）と１℃で混合することによって試料をクエンチした。クエンチした試料５０μＬを直ちに、水溶媒中０．０５％（ｖ／ｖ）トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）を流速２００μＬ／分で使用してオンラインタンパク質分解のために１０℃に保持した固定化ペプシンカラム（Ｗａｔｅｒｓ　Ｅｎｚｙｍａｔｅ　ＢＥＨ　Ｐｅｐｓｉｎカラム、２．１×３

０ｍｍ）に注入した。消化物を伴う流れは、脱塩のために０℃に保持されたトラップカラム（Ｗａｔｅｒｓ超高速液体クロマトグラフィー（ＵＰＬＣ）エチレン架橋ハイブリッド（ＢＥＨ）３００　Ｃ１８、１．７μｍ、２．１×５ｃｍ）上に同じ速度で継続した。合わせた消化及び脱塩工程を９０秒間継続し、その後、トラップカラムの流れを反転させ、溶媒Ａ：水中０．０５％（ｖ／ｖ）ＴＦＡ及び溶媒Ｂ：９５％アセトニトリル／５％水中０．００２５％（ｖ／ｖ）ＴＦＡ（ｖ／ｖ）の勾配を用いて０℃に保持された分析カラム（Ｗａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ（商標）ＵＰＬＣ荷電表面ハイブリッド（ＣＳＨ）炭素１８（Ｃ１８＿、１．７μｍ、１．０×１００ｍｍ）に溶出した。４０μＬ／分の流速で９．５分間にわたって１３％～４０％Ｂの直線勾配を用いて、ペプチドを、分解能３０，０００でポジティブモードで操作されるＴｈｅｒｍｏＳｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　ＬＴＱ－ＸＬ　Ｏｒｂｉｔｒａｐ質量分析計（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）に溶出させた。データは、以下のＭＳパラメータを使用して、プロファイルモードで３５０～２０００のｍ／ｚ範囲にわたって取得した：加熱エレクトロスプレーイオン化（ＨＥＳＩ）源電圧４ｋＶ、キャピラリー電圧４４Ｖ、チューブレンズ１１０Ｖ、キャピラリー温度２５０℃、及びシースガス流１０。標識、クエンチ、注入、消化、脱塩及び溶出工程は、ＨＤｘＤｉｒｅｃｔｏｒソフトウェアによって制御されるＨＴＣ　ＰＡＬロボット（ＬＥＡＰ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を使用して行った。アイソクラティック及び勾配溶媒流は、Ｗａｔｅｒｓ　ｎａｎｏ－Ａｃｑｕｉｔｙ（商標）ＵＰＬＣポンプ（Ｗａｔｅｒｓ）を使用して得た。交換実験の前に、非重水素化ＲＳＶ　Ｆ試料をデータ依存性ＭＳＭＳモードで分析し、Ｐｒｏｔｅｏｍｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｅｒ　１．４ソフトウェア（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）で処理することによって、各ペプチドの同一性を確認した。ＨＤＥｘａｍｉｎｅｒソフトウェア（Ｓｉｅｒｒａ　Ａｎａｌｙｔｉｃｓ）を使用して、標識実験における各ペプチドの同位体エンベロープの重心質量を決定し、重水素取り込みを定量した。

【０８２４】

非処理及び処理ｈＭＰＶ　Ｆタンパク質の示差走査蛍光測定

【０８２５】

分析は、非処理ｈＭＰＶ　ＰｒｅＦタンパク質と、－７０℃で保存された、フーリンを用いて及び用いずに発現された処理された安定化ｈＭＰＶ　ＰｒｅＦタンパク質とを用いて行った。ｐＨ７．５の５０ｍＭのＨＥＰＥＳ、３００ｍＭのＮａＣｌ中のｈＭＰＶ　Ｆタンパク質の二倍連続希釈物を、それぞれ１．５ｍｇ／ｍｌ、２．５ｍｇ／ｍｌ及び２．７ｍｇ／ｍｌの開始濃度から調製して、（３．１２５μＭ～５０μＭ）の間の濃度範囲の試料を得た。Ｐｒｏｍｅｔｈｅｕｓ　ＮＴ．４８機器（ＮａｎｏＴｅｍｐｅｒ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ　ＧｍｂＨ，Ｍｕｎｉｃｈ，Ｇｅｒｍａｎｙ）を使用して、示差走査蛍光法（ＤＳＦ）測定を行った。簡単に記載すると、高感度キャピラリー（ＰＲ－Ｃ００６）を用いて２連で実験を行った。各キャピラリーに１０μｌのタンパク質溶液を充填し、３５０ｎｍ及び３３０ｎｍでの蛍光シグナルを２０℃～９５℃の温度で１℃／分の昇温速度で記録した。機器ソフトウェアを使用して、３５０ｎｍと３３０ｎｍのシグナルと一次導関数との比を計算した。一次導関数の最大値を使用して、タンパク質アンフォールディング事象の遷移中点を得た。

【０８２６】

血清吸収アッセイ

【０８２７】

４人のドナーの血清試料を吸収アッセイで試験した。各試料（５０μＬ）をＰＢＳで希釈して総体積を９７０μＬにし、２０μＬの０．５ｍｇ／ｍＬ抗原又はＰＢＳ緩衝液対照と混合して、室温で２時間インキュベートする。次いで、試料を再構成Ｓｔｒｅｐ－ｔａｇ　ＩＩ　ｍＡｂ（ＧｅｎＳｃｒｉｐｔ）１０μｌと０．５ｍｇ／ｍｌで混合し、４℃の３６０°回転子上に２時間置いた。次いで、予備洗浄した８０μＬのヒツジ抗マウス免疫グロブリンＧ　Ｄｙｎａｂｅａｄｓ（商標）（２ｍｇ／ｍｌ、Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を混合物に添加し、回転機上で４℃で１時間インキュベートした。抗原及び

抗原結合抗体を担持するＤｙｎａｂｅａｄｓをＤｙｎａＭａｇ－２磁石（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）によって分離し、Ｆ抗原を用いた更なるＥＬＩＳＡ結合アッセイのために吸収された上清を残した。ＥＬＩＳＡ力価を希釈倍率によって計算し、４人のドナーからの平均ＥＬＩＳＡ力価をプロットした。

【０８２８】

計算配列及び構造解析

【０８２９】

Ｖ遺伝子生殖系列の使用、クローン解析、及び体細胞高頻度変異（ＳＨＭ）を、Ｋａｂａｔ描写システム［７２］に基づいてＩｇＢｌａｓｔ［５９］によって解析した。クローン型は、同じ生殖系列Ｖ（Ｄ）Ｊ遺伝子セグメント、同じ産生／非産生状態及び同じＣＤＲ３ヌクレオチド並びにアミノ配列を有する任意のＶ（Ｄ）Ｊ再編成を含むと定義された。構造の視覚化は、ＰｙＭＯＬ　１．７．０５（Ｓｃｈｒｏｄｉｎｇｅｒ）によって生成された。ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍソフトウェアによってプロットを生成した。

［実施例２］

【０８３０】

ヒトメモリーＢ細胞レパートリーからのｈＭＰＶ　Ｆ特異的ｍＡｂの大きなパネルの単離

【０８３１】

ヒト抗体認識部位をｈＭＰＶ　Ｆ抗原に対して包括的にプロファイリングするために、研究者らは、抗原特異的単一メモリーＢ細胞選別法によって複数のドナーのヒトメモリーＢ細胞レパートリーから１００ｍＡｂ超を単離した（図１Ａ、図１Ｂ及び表３）。Ｆ１とＦ２との間に明らかな切断を示さず（図２Ａ及び図２Ｂ）、おそらくＰｒｅＦ立体配座を表す野生型（ＷＴ）ｈＭＰＶ　Ｆ外部ドメイン三量体を、メモリーＢ細胞選別のための主要なベイト／標的として使用した［３４］。場合によっては、ＷＴ単量体形態のｈＭＰＶ　Ｆ抗原又は上記のｈＭＰＶ　ＷＴ三量体とプレフュージョン安定化ＲＳＶ　Ｆ抗原ＤＳ－Ｃａｖ１との混合物を使用した（表３Ａ）。結果として、３名の主要ドナー由来の８８個のｍＡｂを含む７名のドナー由来の合計１１３個のｍＡｂが首尾よくクローニングされ、発現され、ｈＭＰＶ　Ｆ抗原へのそれらの結合を確認し（表３ＢのＶＨ情報データ及び表３ＣのＶＬ情報及びデータを参照）、３つの最近報告されたＲＳＶ／ｈＭＰＶ交差中和ｍＡｂ（Ｍ１Ｃ７、Ｍ２Ｂ６、Ｍ２Ｄ２）も含まれた［５３］。

【０８３２】

クローン系統分析を実施し、データは、ｈＭＰＶ　Ｆ特異的Ｂ細胞レパートリーが非常に多様であり、１１３個の抗体のうち１１１個が独特であることを示した。表３Ｄを参照されたい。生殖系列の頻度も多様であり（図３Ａ）、ｈＭＰＶ　Ｆ誘導抗体応答ではクローン増殖が非常に稀であることを示した。ＨＣＤＲ３の長さは９～２４（中央値１５）（図３Ｂ）の範囲であり、これは最近報告された成人のＲＳＶ－Ｆ特異的レパートリーに類似している［３６］。体細胞高頻度変異（ＳＨＭ）の平均レベルは、ドナーのレパートリー間で異なり（図３Ｂ）、ＶＨ遺伝子当たり０～４７（中央値２１）のヌクレオチド置換及びＶＫ／ＶＬ遺伝子当たり０～３５（中央値１１）のヌクレオチド置換（ＣＤＲＨ３を除く）にそれぞれ及んだ（図３Ｃ）。１１３個のｍＡｂのうち８５個が、試験した抗体濃度の下でプラーク減少アッセイにおいてｈＭＰＶ　Ａ又はＢサブタイプのいずれかを中和した。１２個のｍＡｂがｈＭＰＶサブタイプＡ及びＢの両方に対して高い中和効力を示し、ＩＣ５０は５０ｎｇ／ｍｌ未満であった（表３Ａ）。おそらくｈＭＰＶサブタイプＢのＦ抗原を選別に使用したため、６つのｍＡｂがｈＭＰＶ　Ｂサブタイプに対して中和活性を有することが観察された（表３Ａ）。１３個のｈＭＰＶ中和ｍＡｂがＲＳＶ　Ｆ抗原への交差結合並びにＲＳＶ　Ａ及びＲＳＶ　Ｂ株への交差中和を有することが観察された（表３Ａ）。

【０８３３】

【表２】

表 2. NGS ヒト B 細胞 IgG クローニングのためのプライマー配列

RT-PCR プライマー				
		プライマー名	配列番号:	プライマー配列
重鎖	5'プライマー	5' LH1/7 For	915	5' ACAGGTGCCCACTCCCAGGTGCAG
		5'LH2 For	916	5' CTGACCATCCCTTCATGGGTCTTGTCC
		5' LH3 For	917	5' AAGGTGTCCAGTGTGARGTGCAGCTG
		5' LH4/6 For	918	5' AGATGGGTCCTGTCCCAGGTGCAG
		5' LH5 For	919	5' CAAGGAGTCTGTTCCGAGGTGCAGC
	3'プライマー	3'IgG CH2 Rev	920	5' GCTCACGTCCACCACCACG
カッパ鎖	5'プライマー	5'LK1/2 For	921	5' ATGAGGGTCCCYGCTCAGCTCCTG
		5' LK3 For	922	5' CTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTC
		5' LK4 For	923	5' CAGGTCTTCATTTCTCTGTTGCTCTGG
		5' LK5 For	924	5' GTTCACCTCCTCAGCTTCCTCCTC
		5' LK6 For	925	5' CTCTGGGTTCCAGCCTCCAGG
	3'プライマー	3' CKappa Rev	926	5' ACACTCTCCCCTGTTGAAGCTCTTTGTG
ラムダ鎖	5'プライマー	5' Lλ1 For	927	5' GGTCCTGGGCCCAGTCTGTGCTG
		5' Lλ2 For	928	5' GGTCCTGGGCYCAGTCTGCCCTG
		5' Lλ3 For	929	5' GCTCTGWGGCCTCCTATGAGCTG
		5' Lλ4,5,9 For	930	5' GGTCTCTCTCSCAGCYTGTGCTG
		5' Lλ6 For	931	5' GTTCTTGGGCCAATTTTATGCTGACTC
		5' Lλ7 For	932	5' GGTCCAATTCYCAGGCTGTGGTG
		5' Lλ8 For	933	5' GAGTGGATTCTCAGACTGTGGTG
		5' Lλ10 For	934	5' GTGTCAGTGGTCCAGGCAGGGCTG
	3'プライマー	3' CLambda Rev	935	5' CATTCYGYAGGGGCMACTGTCTTC
ネステッド PCR プライマー				
		プライマー名	配列番号:	プライマー配列
重鎖	5'プライマー	5'VH1,7 ovlp_For	936	5' ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCG ATCTCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGG
		5'VH2 ovlp_For	937	5' ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCG ATCTCAGATCACCTTGAAGGAGTCTGG
		5'VH3,5 ovlp_For	938	5' ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCG ATCTGAGGTGCAGCTGGTGSAGTCTGG
		5'VH4 ovlp_For	939	5' ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCG ATCTCAGGTGCAGCTGCAGSAGTCGGG
		5'VH6 ovlp_For	940	5' ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCG ATCTCAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGG
	3'プライマー	3'READ2-HR88	941	5' GTGACTGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTC CGATCTTGACCAGGCAGCCCAGG
カッパ鎖	5'プライマー	5' VK1a,b ovlp_For	942	5' ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCG ATCTGACATCCAGWTGACCCAG
		5' VK1c ovlp_For	943	5' ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCG ATCTGCCATCCGGTTGACCCAG
		5' VK2 ovlp_For	944	5' ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCG ATCTGATATTGTGATGACYCAG
		5' VK3a,b ovlp_For	945	5' ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCG ATCTGAAATTGTGTTGACRCAG

		5’ VK3c ovlp_For	946	5’ ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCG ATCTGAAATAGTGATGACGCAG
		5’ VK4 ovlp_For	947	5’ ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCG ATCTGACATCGTGATGACCCAG
		5’ VK5 ovlp_For	948	5’ ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCG ATCTGAAACGACACTCACGCAG
		5’ VK6a ovlp_For	949	5’ ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCG ATCTGAAATTGTGCTGACTCAG
		5’ VK6b ovlp_For	950	5’ ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCG ATCTGATGTTGTGATGACACAG
	3’プライマー	3’READ2-KR26	951	5’ GTGACTGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTC CGATCTAAGACAGATGGTGCAGC
ラムダ鎖	5’プライマー	5’ VL1 ovlp_For	952	5’ ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCG ATCTCAGTCTGTGCTGACKCAG
		5’ VL2 ovlp_For	953	5’ ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCG ATCTCAGTCTGCCCTGACTCAG
		5’ VL3 ovlp_For	954	5’ ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCG ATCTTCCTATGAGCTGACWCAG
		5’ VL4,5,9 ovlp_For	955	5’ ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCG ATCTCAGCYTGTGCTGACTCAG
		5’ VL6 ovlp_For	956	5’ ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCG ATCTAATTTTATGCTGACTCAG
		5’ VL7,8 ovlp_For	957	5’ ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCG ATCTCAGRCTGTGGTGACTCAG
		5’ VL10 ovlp_For	958	5’ ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCG ATCTCAGGCAGGGCTGACTCAG
	3’プライマー	3’READ2-LR42	959	5’ GTGACTGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTC CGATCTGGGYGGGAACAGAGTGAC

バーコード化PCRプライマー

		プライマー名	配列番号:	プライマー配列
重鎖	5’プライマー	P5-S502-READ1os	960	AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACACCTCTCTATACACTCTTT CCCTACACGACGC
	(列)	P5-S503-READ1os	961	AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACACTATCCTCTACACTCTTT CCCTACACGACGC
		P5-S505-READ1os	962	AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACACGTAAGGAGACACTCTTT CCCTACACGACGC
		P5-S506-READ1os	963	AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACACACTGCATAACACTCTTT CCCTACACGACGC
		P5-S507-READ1os	964	AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACACAAGGAGTAACACTCTTT CCCTACACGACGC
		P5-S508-READ1os	965	AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACACCTAAGCCTACACTCTTT CCCTACACGACGC
		P5-S510-READ1os	966	AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACACCGTCTAATACACTCTTT CCCTACACGACGC
		P5-S511-READ1os	967	AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACACTCTCTCCGACACTCTTT CCCTACACGACGC
	3’プライマー	P7-N701-READ2os	968	CAAGCAGAAGACGGCATACGAGATTCGCCTTAGTGACTGGAGTTCA

			GACGTGTGC
(行)	P7-N702-READ2os	969	CAAGCAGAAGACGGCATACGAGATCTAGTACGGTGACTGGAGTTCA GACGTGTGC
	P7-N703-READ2os	970	CAAGCAGAAGACGGCATACGAGATTTCTGCCTGTGACTGGAGTTCA GACGTGTGC
	P7-N704-READ2os	971	CAAGCAGAAGACGGCATACGAGATGCTCAGGAGTGACTGGAGTTCA GACGTGTGC
	P7-N705-READ2os	972	CAAGCAGAAGACGGCATACGAGATAGGAGTCCGTGACTGGAGTTCA GACGTGTGC
	P7-N706-READ2os	973	CAAGCAGAAGACGGCATACGAGATCATGCCTAGTGACTGGAGTTCA GACGTGTGC
	P7-N707-READ2os	974	CAAGCAGAAGACGGCATACGAGATGTAGAGAGGTGACTGGAGTTCA GACGTGTGC
	P7-N710-READ2os	975	CAAGCAGAAGACGGCATACGAGATCAGCCTCGGTGACTGGAGTTCA GACGTGTGC
	P7-N711-READ2os	976	CAAGCAGAAGACGGCATACGAGATTGCCTCTTGTGACTGGAGTTCA GACGTGTGC
	P7-N712-READ2os	977	CAAGCAGAAGACGGCATACGAGATTCCTCTACGTGACTGGAGTTCA GACGTGTGC
	P7-N714-READ2os	978	CAAGCAGAAGACGGCATACGAGATTCATGAGCGTGACTGGAGTTCA GACGTGTGC
	P7-N715-READ2os	979	CAAGCAGAAGACGGCATACGAGATCCTGAGATGTGACTGGAGTTCA GACGTGTGC
カッパ鎖 5'プライマー	P5-S513-READ1os	980	AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACACTCGACTAGACACTCTTT CCCTACACGACGC
(列)	P5-S515-READ1os	981	AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACACTTCTAGCTACACTCTTT CCCTACACGACGC
	P5-S516-READ1os	982	AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACACCCTAGAGTACACTCTTT CCCTACACGACGC
	P5-S517-READ1os	983	AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACACGCGTAAGAACACTCTTT CCCTACACGACGC
	P5-S518-READ1os	984	AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACACCTATTAAGACACTCTTT CCCTACACGACGC
	P5-S520-READ1os	985	AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACACAAGGCTATACACTCTTT CCCTACACGACGC
	P5-S521-READ1os	986	AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACACGAGCCTTAACACTCTTT CCCTACACGACGC
	P5-S522-READ1os	987	AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACACTTATGCGAACACTCTTT CCCTACACGACGC
3'プライマー	P7-N701-READ2os	968	CAAGCAGAAGACGGCATACGAGATTCGCCTTAGTGACTGGAGTTCA GACGTGTGC
(行)	P7-N702-READ2os	969	CAAGCAGAAGACGGCATACGAGATCTAGTACGGTGACTGGAGTTCA GACGTGTGC
	P7-N703-READ2os	970	CAAGCAGAAGACGGCATACGAGATTTCTGCCTGTGACTGGAGTTCA GACGTGTGC
	P7-N704-READ2os	971	CAAGCAGAAGACGGCATACGAGATGCTCAGGAGTGACTGGAGTTCA GACGTGTGC
	P7-N705-READ2os	972	CAAGCAGAAGACGGCATACGAGATAGGAGTCCGTGACTGGAGTTCA

			GACGTGTGC
	P7-N706-READ2os	973	CAAGCAGAAGACGGCATACGAGATCATGCCTAGTGACTGGAGTTCA GACGTGTGC
	P7-N707-READ2os	974	CAAGCAGAAGACGGCATACGAGATGTAGAGAGGTGACTGGAGTTCA GACGTGTGC
	P7-N710-READ2os	975	CAAGCAGAAGACGGCATACGAGATCAGCCTCGGTGACTGGAGTTCA GACGTGTGC
	P7-N711-READ2os	976	CAAGCAGAAGACGGCATACGAGATTGCCTCTTGTGACTGGAGTTCA GACGTGTGC
	P7-N712-READ2os	977	CAAGCAGAAGACGGCATACGAGATTCCTCTACGTGACTGGAGTTCA GACGTGTGC
	P7-N714-READ2os	978	CAAGCAGAAGACGGCATACGAGATTCATGAGCGTGACTGGAGTTCA GACGTGTGC
	P7-N715-READ2os	979	CAAGCAGAAGACGGCATACGAGATCCTGAGATGTGACTGGAGTTCA GACGTGTGC
ラムダ鎖 5'プライマー	P5-S502-READ1os	960	AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACACCTCTCTATACACTCTTT CCCTACACGACGC
(列)	P5-S503-READ1os	961	AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACACTATCCTCTACACTCTTT CCCTACACGACGC
	P5-S505-READ1os	962	AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACACGTAAGGAGACACTCTTT CCCTACACGACGC
	P5-S506-READ1os	963	AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACACACTGCATAACACTCTTT CCCTACACGACGC
	P5-S507-READ1os	964	AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACACAAGGAGTAACACTCTTT CCCTACACGACGC
	P5-S508-READ1os	965	AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACACCTAAGCCTACACTCTTT CCCTACACGACGC
	P5-S510-READ1os	966	AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACACCGTCTAATACACTCTTT CCCTACACGACGC
	P5-S511-READ1os	967	AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACACTCTCTCCGACACTCTTT CCCTACACGACGC
3'プライマー	P7-N716-READ2os	988	CAAGCAGAAGACGGCATACGAGATTAGCGAGTGTGACTGGAGTTCA GACGTGTGC
(行)	P7-N718-READ2os	989	CAAGCAGAAGACGGCATACGAGATGTAGCTCCGTGACTGGAGTTCA GACGTGTGC
	P7-N719-READ2os	990	CAAGCAGAAGACGGCATACGAGATTACTACGCGTGACTGGAGTTCA GACGTGTGC
	P7-N720-READ2os	991	CAAGCAGAAGACGGCATACGAGATAGGCTCCGGTGACTGGAGTTCA GACGTGTGC
	P7-N721-READ2os	992	CAAGCAGAAGACGGCATACGAGATGCAGCGTAGTGACTGGAGTTCA GACGTGTGC
	P7-N722-READ2os	993	CAAGCAGAAGACGGCATACGAGATCTGCGCATGTGACTGGAGTTCA GACGTGTGC
	P7-N723-READ2os	994	CAAGCAGAAGACGGCATACGAGATGAGCGCTAGTGACTGGAGTTCA GACGTGTGC
	P7-N724-READ2os	995	CAAGCAGAAGACGGCATACGAGATCGCTCAGTGTGACTGGAGTTCA GACGTGTGC
	P7-N726-READ2os	996	CAAGCAGAAGACGGCATACGAGATGTCTTAGGGTGACTGGAGTTCA

		GACGTGTGC
P7-N727-READ2os	997	CAAGCAGAAGACGGCATACGAGATACTGATCGGTGACTGGAGTTCA GACGTGTGC
P7-N728-READ2os	998	CAAGCAGAAGACGGCATACGAGATTAGCTGCAGTGACTGGAGTTCA GACGTGTGC
P7-N729-READ2os	999	CAAGCAGAAGACGGCATACGAGATGACGTCGAGTGACTGGAGTTCA GACGTGTGC

K=G/T、M=A/C、R=A/G、S=G/C、W=A/T、Y=C/T、H=A/C/T。「/」は、異なる選択肢を示す。例えば、「K」は、G 又はT であり得る。

【０８３４】

【表３】

表 3A. Mab の選別、クローニング及び配列決定方法、並びに IC50 データ

mAb 名	部位	選別に用いた抗原	クローニング及び配列決定方法	PRNT IC50(ng/mL)			
				RSV A/長	RSV B/洗浄トン	hMPV A	hMPV B
M1C7s	II	hMPV WT モノマー	通常のクローニング	N.D.	N.D.	15.0	9.2
M1D2	II	hMPV WT 三量体	通常のクローニング	N.D.	N.D.	11.7	12.4
M2A09	II	hMPV WT 三量体	バーコード NGS	N.D.	N.D.	13.3	45.6
M2C06	II	hMPV WT 三量体	バーコード NGS	N.D.	N.D.	20.4	50.2
M3C04	II	hMPV WT 三量体	バーコード NGS	N.D.	N.D.	3870.0	86.2
M3E03	II	hMPV WT 三量体	バーコード NGS	N.D.	N.D.	19.9	76.2
M4A02	II	hMPV WT 三量体	バーコード NGS	23.58	36.39	186.5	92.7
M6E10	II	hMPV WT 三量体	通常のクローニング	N.D.	N.D.	23.7	10.4
M7D5	II	hMPV WT 三量体	通常のクローニング	N.D.	N.D.	35.4	35.9
M2B6	III	hMPV WT モノマー	通常のクローニング	9	9.2	44.0	23.7
M3A01	III	hMPV WT 三量体	バーコード NGS	13.17	34.38	608.9	120.1
M3A06	III	hMPV WT 三量体	バーコード NGS	7.972	27.41	310.5	416.4
M3A08	III	hMPV WT 三量体	バーコード NGS	6.292	29	251.5	923.1
M3B02	III	hMPV WT 三量体	バーコード NGS	4.393	15.32	1061.0	1545.0
M3E04	III	hMPV WT 三量体	バーコード NGS	7.719	18.38	3622.0	2248.0
M3E10	III	hMPV WT 三量体	バーコード NGS	N.D.	N.D.	>10000	>10000
M4A05	III	hMPV WT 三量体	バーコード NGS	8.371	29.46	56.9	42.5
M2B05	III'	hMPV WT 三量体	バーコード NGS	N.D.	N.D.	7.8	53.2
M2B06	III'	hMPV WT 三量体	バーコード NGS	N.D.	N.D.	23.0	20.6
M2C07	III'	hMPV WT 三量体	バーコード NGS	N.D.	N.D.	61.6	117.5
M2D03	III'	hMPV WT 三量体	バーコード NGS	N.D.	N.D.	>10000	38.2
M2D11	III'	hMPV WT 三量体	バーコード NGS	N.D.	N.D.	11.7	56.0
M3C11	III'	hMPV WT 三量体	バーコード NGS	N.D.	N.D.	>10000	287.8
M3D05	III'	hMPV WT 三量体	バーコード NGS	N.D.	N.D.	762.8	237.5
M3D10	III'	hMPV WT 三量体	バーコード NGS	N.D.	N.D.	56.4	49.9
M4A06	III'	hMPV WT 三量体	バーコード NGS	N.D.	N.D.	366.8	156.2
M4A12	III'	hMPV WT 三量体	バーコード NGS	N.D.	N.D.	>10000	74.4
M4C02	III'	hMPV WT 三量体	バーコード NGS	N.D.	N.D.	577.1	172.7
M1A04	IV	hMPV WT 三量体+RSV DS-Cav1	バーコード NGS	N.D.	N.D.	87.2	128.4
M1C11	IV	hMPV WT 三量体	通常のクローニング	N.D.	N.D.	5925.0	443.6
M2A11	IV	hMPV WT 三量体	バーコード NGS	N.D.	N.D.	2160.0	1575.0
M2B01	IV	hMPV WT 三量体	バーコード NGS	N.D.	N.D.	1000.0	768.2
M2B12	IV	hMPV WT 三量体	バーコード NGS	N.D.	N.D.	109.6	129.7
M2C05	IV	hMPV WT 三量体	バーコード NGS	N.D.	N.D.	15.2	51.3
M2D01	IV	hMPV WT 三量体	バーコード NGS	N.D.	N.D.	2240.0	4411.0
M2D2	IV	hMPV WT 三量体	通常のクローニング	9.6	3.9	29.6	58.4
M3C05	IV	hMPV WT 三量体	バーコード NGS	N.D.	N.D.	18.4	7.3
M3C12	IV	hMPV WT 三量体	バーコード NGS	N.D.	N.D.	7.0	1.0
M3D09	IV	hMPV WT 三量体	バーコード NGS	N.D.	N.D.	1998.0	280.0

mAb 名	部位	選別に用いた抗原	クローニング及び配列決定方法	PRNT IC50(ng/mL)			
				RSV A/長	RSV B/洗浄トン	hMPV A	hMPV B
M3D12	IV	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	23.1	14.5
M3F03	IV	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	231.5	71.7
M4B01	IV	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	37.1	62.8
M4C03	IV	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	5074	>10000	2020.0	526.3
M4C04	IV	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	77.8	48.0
M4C08	IV	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	5584	3274	3116.0	834.6
M2A02	IV'	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	628.1	351.7
M2A05	IV'	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	>10000	65.7
M2A06	IV'	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	402.0	2500.0
M2B10	IV'	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	3505.0	2280.0
M2D07	IV'	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	1066.0	2500.0
M2D10	IV'	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	758.6	1343.0
M2F01	IV'	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	>10000	>10000
M4B04	IV'	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	4592.0	1971.0
M4B05	IV'	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	1380.0	479.2
M4B11	IV'	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	652.3	237.9
M4F8	IV'	hMPV WT 三量体	通常のクローニング	N.D.	N.D.	2442.0	2211.0
M2A03	IV'	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	1422.0	145.1
M3A07	IV'	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	936.0	1724.0
M5F2	IV'	hMPV WT 三量体	通常のクローニング	N.D.	N.D.	>10000	>10000
M4B03	V	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	34.2	670.6
M4B06	V	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	3.5	2.2
M2C08	V	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	329.3	1554.0
M3D04	V	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	200.2	326.6
M1C7	V	hMPV WT 三量体	通常のクローニング	22.5	1105	8.3	8.5
M2B11	V	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	62.7	8.8
M2C11	V	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	72.0	58.8
M2D08	V	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	10.72	14.47	2400.0	2500.0
M3C06	V	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	>10000	61.7
M4A10	V	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	>10000	30.1
M1A08	β	hMPV WT 三量体+RSV DS-Cav1	バーコードNGS	N.D.	N.D.	2274.0	719.5
M2B07	β	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	625.0	426.0
M2B09	β	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	1000-2500	2010.0
M2E04	β	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	6970.0	23.1
M2E05	β	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	20.1	51.7
M2E06	β	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	104.8	139.1
M4A08	β	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	135.8	343.7
M2E11L	β	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	625.0	625.0
M1A11	α	hMPV WT 三量体+RSV DS-Cav1	バーコードNGS	N.D.	N.D.	2278.5	355.7

mAb名	部位	選別に用いた抗原	クローニング及び配列決定方法	PRNT IC50(ng/mL)			
				RSV A/長	RSV B/洗浄トン	hMPV A	hMPV B
M2C10	α	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	547.2	2500.0
M2E01	α	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	463.2	591.3
M2E08	α	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	625.0	2500.0
M3A04	α	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	1148.0	1435.0
M3A12	α	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	332.1	234.0
M3C07	α	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	>10000	>10000
M3D03	α	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	>10000	>10000
M8C10	α	hMPV WT 三量体	通常のクローニング	N.D.	N.D.	370.0	660.5
M3A03	UC	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	>10000	>10000
M3A05	UC	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	>10000	>10000
M3A09	UC	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	>10000	>10000
M3A11	UC	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	>10000	>10000
M3B04	UC	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	>10000	>10000
M3B06	UC	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	>10000	>10000
M3B07	UC	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	>10000	>10000
M3B12	UC	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	>10000	>10000
M3C01	UC	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	>10000	>10000
M3D06	UC	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	>10000	>10000
M3D08	UC	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	>10000	>10000
M3E02	UC	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	>10000	>10000
M3E05	UC	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	>10000	>10000
M3E06	UC	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	>10000	>10000
M3E08	UC	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	>10000	>10000
M1A01	UC	hMPV WT 三量体+RSV DS-Cav1	バーコードNGS	N.D.	N.D.	3405.5	3997.0
M1A12	UC	hMPV WT 三量体+RSV DS-Cav1	バーコードNGS	N.D.	N.D.	1508.5	5000.0
M2B04	UC	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	1111.0	1002.0
M2C01	UC	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	>10000	>10000
M2D02	UC	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	>10000	10000.0
M2D09	UC	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	>10000	>10000
M2E07	UC	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	2500.0	2500.0
M3E01	UC	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	>10000	>10000
M3E09	UC	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	>10000	>10000
M3F02	UC	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	>10000	>10000
M4A11	UC	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	>10000	>10000
M4B02	UC	hMPV WT 三量体	バーコードNGS	N.D.	N.D.	>10000	>10000

N.D.-検出不能；UC-特性決定されていない。

【０８３５】

【表４】

表 3B. mAb の VH 情報

mAb 名	VH									
	生殖系列			CDR1 配列	CDR2 配列	CDR3 配列	CDR 長	nt sub.	nt ID%	aa ID%
M1C7s	IGHV1-69*09	IGHD2-8*02	IGHJ3*02	GGTFTRLT (配列番号 2)	IIPAVDIT (配列番号 3)	ATVLDWSNALDI (配列番号 4)	8, 8, 12	34	88.435	78.4
M1D2	IGHV4-4*02		IGHJ6*03	GGSVNSDHW (配列番号 5)	LNHIGTF (配列番号 6)	ARRPPPLPEYFYYYFMDV (配列番号 7)	9, 7, 18	27	90.785	78.6
M2A09	IGHV1-69*04	IGHD3-22*01	IGHJ4*02	GGTFSNYI (配列番号 8)	IIPIVGME (配列番号 9)	ATEGLESGYPPYLEH (配列番号 10)	8, 8, 15	35	88.176	81.4
M2C06	IGHV1-69*09	IGHD3-9*01	IGHJ3*02	GGTFSNDI (配列番号 11)	IIPLVNMT (配列番号 12)	VRDLPSAGFPAPFDI (配列番号 13)	8, 8, 15	46	84.459	74.5
M3C04	IGHV5-51*01	IGHD3-16*02	IGHJ3*02	GYNFANYW (配列番号 14)	IYPGDSDT (配列番号 15)	ARPLAVSAFDI (配列番号 16)	8, 8, 11	11	96.246	90.8
M3E03	IGHV3-33*01	IGHD3-16*01	IGHJ4*02	GFPFDSFA (配列番号 17)	VWYDGGDK (配列番号 18)	ARGMITFDY (配列番号 19)	8, 8, 9	25	91.468	83.7
M4A02	IGHV3-21*01	IGHD1-14*01	IGHJ5*02	GFMFTSYA (配列番号 20)	ITGGGNFV (配列番号 21)	AREDYNSGANLHWFDP (配列番号 22)	8, 8, 16	36	87.838	77.8
M6E10	IGHV1-69*01	IGHD2-21*01	IGHJ6*02	GGIFDTNV (配列番号 23)	IIPPFGTA (配列番号 24)	ARDRTVIKYADGMDV (配列番号 25)	8, 8, 15	30	89.865	81.6
M7D5	IGHV1-69*01	IGHD4-17*01	IGHJ6*02	GGTLSNYA (配列番号 26)	IIPIFGTA (配列番号 27)	AQDRTVTKYAHGLDV (配列番号 28)	8, 8, 15	27	90.878	84.7
M2B6	IGHV4-59*01	IGHD4-23*01	IGHJ5*01	GASIGGYY (配列番号 29)	IYYSGRT (配列番号 30)	ASLTITPGWFDS (配列番号 31)	8, 7, 12	35	87.931	77.1
M3A01	IGHV3-21*01	IGHD3-10*01	IGHJ5*01	AFSISGYN (配列番号 32)	ITGGSNYI (配列番号 33)	ARETQPSPGSFDS (配列番号 34)	8, 8, 13	27	90.878	84.7
M3A06	IGHV3-21*01	IGHD3-10*01	IGHJ3*02	GFTLTSYS (配列番号 35)	ISSSSSYI (配列番号 36)	ARVARELDPFDM (配列番号 37)	8, 8, 12	11	96.271	94.9
M3A08	IGHV3-21*01	IGHD2-8*02	IGHJ5*01	GFSITSYG (配列番号 38)	ISSSSSYI (配列番号 39)	ARDAGLVPPWMDS (配列番号 40)	8, 8, 13	29	90.203	87.8
M3B02	IGHV3-21*01	IGHD2-2*02	IGHJ2*01	EFTLSGYA (配列番号 41)	ISSSSSYI (配列番号 42)	VRERPTAILPYLDL (配列番号 43)	8, 8, 14	24	91.892	84.7
M3E04	IGHV3-21*01	IGHD3-10*01	IGHJ5*02	GFTFSSYS (配列番号 44)	ISASSSYI (配列番号 45)	ARANYGSGNYYNPKWFDP (配列番号 46)	8, 8, 18	5	98.305	96.9
M3E10	IGHV1-69*01	IGHD2-15*01	IGHJ6*02	GGTINSYA (配列番号 47)	IIPIFGTA (配列番号 48)	ARGTRYIAVMVPSMQDYYFFGMDV (配列番号 49)	8, 8, 24	16	94.576	89.8
M4A05	IGHV3-21*01		IGHJ4*02	GFSLSGYG (配列番号 50)	ITASSSYI (配列番号 51)	ATNGKLPPYFDH (配列番号 52)	8, 8, 12	35	88.014	82.5

mAb名	VH									
	生殖系列			CDR1配列	CDR2配列	CDR3配列	CDR長	nt sub.	nt ID%	aa ID%
M2B05	IGHV4-34*01	IGHD3-3*01	IGHJ5*02	GGSFGGYH (配列番号53)	IDHGGNT (配列番号54)	ARGFGVVINNWFDP (配列番号55)	8,7,14	13	95.563	87.6
M2B06	IGHV4-4*02	IGHD2-2*01	IGHJ5*02	GASITSSHW (配列番号56)	IFHSGST (配列番号57)	ARDDQIVVMPAGFDR (配列番号58)	9,7,15	19	93.581	88.8
M2C07	IGHV4-31*03	IGHD5-12*01	IGHJ4*02	GDSVTSGAYS (配列番号59)	INYSGRT (配列番号60)	ARANVVGYSGFYFDY (配列番号61)	10,7,15	27	90.604	81.8
M2D03	IGHV4-31*03	IGHD6-19*01	IGHJ4*02	GDSVTSGAHS (配列番号62)	INYSGRT (配列番号63)	ARANVVGYSGYYFDY (配列番号64)	10,7,15	28	90.268	80.8
M2D11	IGHV4-34*01	IGHD3-3*01	IGHJ5*02	GGSFSGYH (配列番号65)	VDHGGNT (配列番号66)	ARGFGVVINNWFDP (配列番号67)	8,7,14	19	93.515	85.6
M3C11	IGHV4-59*01	IGHD3-3*01	IGHJ4*02	GGSLSSYC (配列番号68)	IYYSGGT (配列番号69)	ARGEASGYLNYYFDY (配列番号70)	8,7,15	8	97.26	95.9
M3D05	IGHV1-2*02	IGHD1-1*01	IGHJ6*02	GYTFSGYY (配列番号71)	INPNSGGT (配列番号72)	VRGQQLTRQYYFGMDV (配列番号73)	8,8,16	16	94.576	89.8
M3D10	IGHV4-59*02	IGHD2-21*01	IGHJ4*02	GGSVSTYY (配列番号74)	IYHNGNI (配列番号75)	ATVSFIGYSLYYFDR (配列番号76)	8,7,15	18	93.836	89.6
M4A06	IGHV3-48*03	IGHD3-10*01	IGHJ3*01	GFSLTTDE (配列番号77)	ISASGHTI (配列番号78)	ARVGRLGGVGYYYALGPFDL (配列番号79)	8,8,20	23	92.15	85.7
M4A12	IGHV4-39*01	IGHD4-17*01	IGHJ3*01	GDSVTRNAYY (配列番号80)	MYYSGST (配列番号81)	GEATLTTYDAFDV (配列番号82)	10,7,13	35	88.255	81.8
M4C02	IGHV4-39*02	IGHD4-11*01	IGHJ5*02	GGSISSSSLY (配列番号83)	IYYGGSS (配列番号84)	ARVGSPVTTTVWFDP (配列番号85)	10,7,15	25	91.611	88.9
M1A04	IGHV3-66*02	IGHD5-24*01	IGHJ6*02	GFNVRNYY (配列番号86)	IYGGGTT (配列番号87)	ARDPGTVMSTENLQGMDV (配列番号88)	8,7,18	20	93.127	85.6
M1C11	IGHV1-69*01	IGHD3-22*01	IGHJ3*01	GGSFSSYP (配列番号89)	IIPLSGTT (配列番号90)	ARSGAPTYYYDSSGFHGGAFHF (配列番号91)	8,8,22	26	91.156	81.6
M2A11	IGHV4-59*01	IGHD2-8*01	IGHJ6*02	GGSITSHY (配列番号92)	IYYSGST (配列番号93)	ARCMPLYHVMHV (配列番号94)	8,7,12	17	94.138	88.7
M2B01	IGHV3-30*04	IGHD2-8*01	IGHJ4*02	GFTFSSHA (配列番号95)	ISYDGSNR (配列番号96)	ARDFQPSPMVYGVGYFDY (配列番号97)	8,8,18	13	95.608	92.9
M2B12	IGHV3-30*01	IGHD6-19*01	IGHJ4*02	GFTFSSSA (配列番号98)	ISYHGTNK (配列番号99)	AKEAAVSGNFDS (配列番号100)	8,8,12	22	92.568	88.8

mAb名	VH									
	生殖系列			CDR1配列	CDR2配列	CDR3配列	CDR長	nt sub.	nt ID%	aa ID%
M2C05	IGHV3-23*01	IGHD2-8*01	IGHJ4*02	GFTFSNYA（配列番号101）	INDRGETT（配列番号102）	TRAYVVLSVYAPKGFDY（配列番号103）	8,8,17	24	91.864	83.7
M2D01	IGHV4-59*08	IGHD1-26*01	IGHJ3*01	RGAITDYH（配列番号104）	ISSSGST（配列番号105）	ASSSGRYWGGALDL（配列番号106）	8,7,14	33	88.621	80.2
M2D2	IGHV1-46*02	IGHD1-1*01	IGHJ5*02	GYNFDNYY（配列番号107）	IDPSGGRI（配列番号108）	ARLEATHEGP（配列番号109）	8,8,10	29	90.136	85.7
M3C05	IGHV3-74*01	IGHD3-10*01	IGHJ6*02	GFGFRSYW（配列番号110）	INNDGSSA（配列番号111）	AREFGVLDYHYGMDV（配列番号112）	8,8,15	13	95.608	93.9
M3C12	IGHV3-74*01	IGHD2-15*01	IGHJ6*02	GFSFGSYY（配列番号113）	TSSDGSTT（配列番号114）	ARELGILDYYYGMDV（配列番号115）	8,8,15	15	94.932	91.8
M3D09	IGHV3-30*04	IGHD3-16*01	IGHJ4*02	GFIFSNYA（配列番号116）	ISYDGTNK（配列番号117）	ARDPERLADLGRMDF（配列番号118）	8,8,15	26	91.216	80.6
M3D12	IGHV4-30-4*01	IGHD6-13*01	IGHJ4*02	GASVSSEYYY（配列番号119）	IYHNGDT（配列番号120）	ARLAVAGVTGFHY（配列番号121）	10,7,13	22	92.593	87.9
M3F03	IGHV3-30*18	IGHD5-18*01	IGHJ4*03	GFTFSRYA（配列番号122）	MSHDGSNR（配列番号123）	AKDPGGLGYSYGLGYFDY（配列番号124）	8,8,18	8	97.297	94.9
M4B01	IGHV3-23*01	IGHD5-24*01	IGHJ3*02	GFNFNTYA（配列番号125）	ISGSGGVK（配列番号126）	AKSQNPQLVFFDSFDM（配列番号127）	8,8,16	29	90.136	86.7
M4C03	IGHV3-48*02	IGHD3-3*01	IGHJ6*02	GFRFNAFS（配列番号128）	IDSRSNII（配列番号129）	AKALCVVNYDFWSGLLGCAMDV（配列番号130）	8,8,22	24	91.864	86.7
M4C04	IGHV2-70*11	IGHD3-22*01	IGHJ5*02	GFSLNTYGMS（配列番号131）	IDWDGDK（配列番号132）	AQSVIVPAQSFVSWFDP（配列番号133）	10,7,17	18	93.96	88.9
M4C08	IGHV3-48*02	IGHD3-3*01	IGHJ6*02	GFKFNAFS（配列番号134）	IDSRSNII（配列番号135）	AKALCVVNYDFWSGLLGCAMDV（配列番号136）	8,8,22	23	92.203	87.8
M2A02	IGHV1-69*09	IGHD3-9*01	IGHJ3*02	GDIFSSHA（配列番号137）	IIPLVGIR（配列番号138）	ARDRTDWSGGLDI（配列番号139）	8,8,13	36	87.838	80.6
M2A05	IGHV2-5*02	IGHD3-3*01	IGHJ4*02	GFSLSANSVG（配列番号140）	IYWDDDK（配列番号141）	VRKHYDLLQ（配列番号142）	10,7,9	29	90.068	77

mAb名	VH									
	生殖系列			CDR1配列	CDR2配列	CDR3配列	CDR長	nt sub.	nt ID%	aa ID%
M2A06	IGHV1-46*03	IGHD3-10*01	IGHJ5*02	GYSFSNYY（配列番号143）	INPSGGST（配列番号144）	VRSLANGSGSP（配列番号145）	8,8,11	21	92.857	85.7
M2B10	IGHV3-30*04	IGHD3-3*01	IGHJ4*02	GFTFSNYP（配列番号146）	ISYDGRTK（配列番号147）	AREGLEYLNY（配列番号148）	8,8,10	10	96.622	91.8
M2D07	IGHV3-30-3*01	IGHD3-22*01	IGHJ4*02	GFTFTSFS（配列番号149）	ISHDGIIK（配列番号150）	ARDFPGSRGFFRYYFDH（配列番号151）	8,8,17	20	93.243	87.8
M2D10	IGHV1-8*01	IGHD3-22*01	IGHJ5*02	GRAFLTYD（配列番号152）	MNPGSGNA（配列番号153）	ARGEVSMRWRWLDP（配列番号154）	8,8,14	35	88.176	80.6
M2F01	IGHV1-46*03	IGHD6-13*01	IGHJ4*02	EDTFTNYY（配列番号155）	INPSGGST（配列番号156）	ARQGRTAACDY（配列番号157）	8,8,11	12	95.918	94.9
M4B04	IGHV3-30-3*01	IGHD3-3*01	IGHJ4*02	GFTFRSYT（配列番号158）	ILHDGTNR（配列番号159）	ARESLEWMLD（配列番号160）	8,8,10	22	92.568	86.7
M4B05	IGHV1-46*03	IGHD3-10*01	IGHJ3*02	GYSFISYY（配列番号161）	INPSGGST（配列番号162）	AREQAVGAYDI（配列番号163）	8,8,11	28	90.541	83.7
M4B11	IGHV1-2*02	IGHD1-14*01	IGHJ1*01	GYIFTGYF（配列番号164）	VNPYSGAT（配列番号165）	AKDTSNSGPDLLEH（配列番号166）	8,8,14	26	91.096	84.7
M4F8	IGHV1-46*01	IGHD3-10*01	IGHJ4*03	EYTFTNHY（配列番号167）	INPTGGST（配列番号168）	ARDRGMRYFDY（配列番号169）	8,8,11	31	89.527	82.7
M2A03	IGHV4-39*01	IGHD3-22*01	IGHJ5*02	GGSISSSSNS（配列番号170）	IFYFGST（配列番号171）	ARHILSSSGVSGWLDP（配列番号172）	10,7,16	20	93.311	86.9
M3A07	IGHV1-3*01	IGHD2-2*01	IGHJ3*02	GYTFTRHA（配列番号173）	VHGGNENT（配列番号174）	ATAMPGAFNM（配列番号175）	8,8,10	16	94.521	87.6
M5F2	IGHV3-7*03	IGHD2-15*01	IGHJ3*01	GFSFSTFW（配列番号176）	IKPDGSEK（配列番号177）	ARDRGYCRGGSCYRRNAFDL（配列番号178）	8,8,20	24	91.864	84.7
M4B03	IGHV1-3*01	IGHD1-20*01	IGHJ4*02	GYIFSNYR（配列番号179）	ITAGSGNT（配列番号180）	AREYNWNDAFPY（配列番号181）	8,8,12	32	87.838	80.6
M4B06	IGHV3-23*01	IGHD5-24*01	IGHJ3*02	GFTFSNYA（配列番号182）	IGGSVGTT（配列番号183）	AKVPSFFVFEDGFDM（配列番号184）	8,8,15	16	91.186	85.7

mAb名	VH									
	生殖系列			CDR1配列	CDR2配列	CDR3配列	CDR長	nt sub.	nt ID%	aa ID%
M2C08	IGHV1-3*01	IGHD3-22*01	IGHJ3*02	GFTFSLYT（配列番号185）	ISADNSNT（配列番号186）	TRGPAYYFDSSGFAFDI（配列番号187）	8,8,17	36	91.864	81.6
M3D04	IGHV3-15*01	IGHD3-3*01	IGHJ6*02	GFTFESAW（配列番号188）	IKSKLDHGTT（配列番号189）	ATDRSDVRFLEWLGNYQFGMDV（配列番号190）	8,10,22	21	93.377	89
M1C7	IGHV3-30-3*01	IGHD1-26*01	IGHJ4*02	GFTFSSYA（配列番号191）	ITYDGSGK（配列番号192）	VKSGSFSSAFWLED（配列番号193）	8,8,14	28	90.411	84.7
M2B11	IGHV1-8*01	IGHD3-10*01	IGHJ3*02	GYTFTSHD（配列番号194）	MNPNSATT（配列番号195）	ARNRHYYYADGPTRDAFDI（配列番号196）	8,8,19	20	93.197	89.8
M2C11	IGHV1-8*01	IGHD3-3*01	IGHJ3*02	GYTFTSHD（配列番号197）	MNPNSDTT（配列番号198）	ARGRHNYYTNGPTRDGFDI（配列番号199）	8,8,19	25	94.595	89.8
M2D08	IGHV3-30*09	IGHD3-16*01	IGHJ4*02	GFVFRFSG（配列番号200）	ISDDGSQK（配列番号201）	ARGDYGVSYFLAH（配列番号202）	8,8,13	20	87.797	81.6
M3C06	IGHV1-69*09	IGHD3-10*01	IGHJ3*01	GGTLSNYA（配列番号203）	IIPVMNVA（配列番号204）	ATARGLGSLEGGDAFDV（配列番号205）	8,8,17	19	91.525	87.6
M4A10	IGHV1-2*02	IGHD3-3*01	IGHJ5*01	GYTFNGHY（配列番号206）	INPNSGGT（配列番号207）	ARDNFGFWSASSGRHNWLDS（配列番号208）	8,8,20	12	95.608	91.8
M1A08	IGHV1-2*06	IGHD1-26*01	IGHJ4*02	GVTLTDYY（配列番号209）	INPARGGT（配列番号210）	ARSGSTHNIYSGFYAFDH（配列番号211）	8,8,18	9	89.078	81.6
M2B07	IGHV3-74*01	IGHD3-9*01	IGHJ3*02	GFTFNNYW（配列番号212）	VKSDGSIT（配列番号213）	ARESRPYDPLTGSHPDAFDI（配列番号214）	8,8,20	18	94.595	88.8
M2B09	IGHV1-18*01	IGHD2-15*01	IGHJ3*01	GYTFTSYG（配列番号215）	ISVHTDDT（配列番号216）	ARDRTDISGRVRDAFDL（配列番号217）	8,8,17	12	87.838	77.6
M2E04	IGHV4-38-2*02	IGHD1-1*01	IGHJ4*02	RFSINSGYY（配列番号218）	ISHAGSI（配列番号219）	AASSNWHNALEY（配列番号220）	9,7,12	23	92.784	84.5
M2E05	IGHV4-38-2*02	IGHD4-11*01	IGHJ4*02	RYSINSGYY（配列番号221）	VSHAGVT（配列番号222）	AASSNWHNALEY（配列番号223）	9,7,12	32	90.378	82.5
M2E06	IGHV3-23*04	IGHD3-10*01	IGHJ6*02	AFTFSDYA（配列番号224）	INTSGGRT（配列番号225）	ARFFYVMDV（配列番号226）	8,8,9	0	93.127	87.8

mAb名	VH									
	生殖系列			CDR1配列	CDR2配列	CDR3配列	CDR長	nt sub.	nt ID%	aa ID%
M4A08	IGHV3-74*01	IGHD2-8*02	IGHJ4*02	GFNFRTHW（配列番号227）	TNGDGSVT（配列番号228）	ARERLDYSSTRGHFPGDFDS（配列番号229）	8,8,20	10	91.554	80.6
M2E11L	IGHV1-69*13	IGHD3-10*01	IGHJ6*03	GGTFTNFA（配列番号230）	IIPFVGPA（配列番号231）	ARVRGFGETAYFYHYYMDV（配列番号232）	8,8,19	9	93.22	86.7
M1A11	IGHV4-39*01	IGHD6-13*01	IGHJ5*02	GDSISSSSFY（配列番号233）	IYYTGST（配列番号234）	ARQEGSSWSNWFDP（配列番号235）	10,7,14	9	93.645	88.9
M2C10	IGHV3-30*04	IGHD3-16*01	IGHJ4*02	GFTFNNYA（配列番号236）	ISDDGSKK（配列番号237）	ARDPTPLGEYYFDY（配列番号238）	8,8,14	0	95.946	90.8
M2E01	IGHV4-39*01	IGHD3-16*01	IGHJ4*02	GGSISSSTYY（配列番号239）	IYYSGST（配列番号240）	ARLVSPYDQFDY（配列番号241）	10,7,12	11	96.98	93.9
M2E08	IGHV3-23*04	IGHD1-26*01	IGHJ6*03	GFMFSSYA（配列番号242）	ISGSGGNT（配列番号243）	AKDLGNDYFYYIDV（配列番号244）	8,8,14	15	93.919	89.8
M3A04	IGHV3-30-3*01	IGHD3-3*01	IGHJ4*02	GLTFSTYV（配列番号245）	ISYDGTNE（配列番号246）	ARGTADYDVWSGSAWGGFDY（配列番号247）	8,8,20	24	95.932	92.9
M3A12	IGHV4-30-4*01	IGHD3-3*01	IGHJ4*02	GDSISSSDYC（配列番号248）	SVYSGDT（配列番号249）	ARGNDFWSGSFDY（配列番号250）	10,7,13	10	92.282	85.9
M3C07	IGHV4-39*01	IGHD3-16*01	IGHJ3*02	GGSISRSTHY（配列番号251）	IYYTGNT（配列番号252）	ARHETYDYGVFNI（配列番号253）	10,7,13	0	89.298	81.8
M3D03	IGHV1-18*01	IGHD3-10*01	IGHJ6*02	GYTFTSYG（配列番号254）	ISAYNGNT（配列番号255）	ARDAPFGRDDGYGMDV（配列番号256）	8,8,16	6	100	100
M8C10	IGHV3-30-3*01	IGHD3-22*01	IGHJ3*01	GFTFTTYT（配列番号257）	ISSDGNNK（配列番号258）	ARGYYSGGDAFDV（配列番号259）	8,8,13	17	96.61	93.9
M3A03	IGHV1-18*01	IGHD3-22*01	IGHJ4*02	AYTFTSYG（配列番号260）	ISAYRGNT（配列番号261）	ARTSYYDSSYYPIDY（配列番号262）	8,8,15	22	96.939	94.9
M3A05	IGHV2-5*02	IGHD3-16*01	IGHJ4*02	GFSLNTGGVS（配列番号263）	IYWDGDK（配列番号264）	AHRENSAYIDF（配列番号265）	10,7,11	0	96.99	95
M3A09	IGHV3-30-3*01	IGHD6-13*01	IGHJ4*02	GFTFSSYA（配列番号266）	ISYDGSNK（配列番号267）	ARDVQQQLALDY（配列番号268）	8,8,12	22	100	100

mAb名	VH									
	生殖系列			CDR1配列	CDR2配列	CDR3配列	CDR長	nt sub.	nt ID%	aa ID%
M3A11	IGHV3-48*04	IGHD4-11*01	IGHJ5*02	GFTFSDYS（配列番号269）	ISSTGSTI（配列番号270）	ARGKTTVTIWFDP（配列番号271）	8,8,13	0	96.271	92.9
M3B04	IGHV4-4*02	IGHD4-17*01	IGHJ6*03	GGSISSNNW（配列番号272）	IYHSGST（配列番号273）	ARRPNDYGDYSYYYYYMDV（配列番号274）	9,7,20	15	94.898	90.8
M3B06	IGHV1-18*01	IGHD3-10*01	IGHJ4*02	GYNFPAYG（配列番号275）	ISAYNVNT（配列番号276）	ARVPRPPLSGTYSTADF（配列番号277）	8,8,17	42	91.864	81.6
M3B07	IGHV4-34*01	IGHD3-9*01	IGHJ6*02	GGSFSGYY（配列番号278）	INHSGST（配列番号279）	ARGPIRYSSYYYYYGLDV（配列番号280）	8,7,18	45	96.587	92.8
M3B12	IGHV3-30*02	IGHD1-26*01	IGHJ6*03	GFTFSSYG（配列番号281）	IRYDGSNK（配列番号282）	AKDSGSYYYYYYMDV（配列番号283）	8,8,15	28	100	100
M3C01	IGHV4-39*01	IGHD4-23*01	IGHJ4*02	GGSISSSSYF（配列番号284）	VFYSGST（配列番号285）	ARHSWDRWVY（配列番号286）	10,7,10	28	97.993	94.9
M3D06	IGHV3-74*01	IGHD3-10*01	IGHJ4*02	GFPFNFYW（配列番号287）	INNDGSSP（配列番号288）	ARAARFGDYVDQ（配列番号289）	8,8,12	17	94.237	89.8
M3D08	IGHV4-4*07	IGHD3-3*01	IGHJ5*02	GVSISSHY（配列番号290）	LYTSGTT（配列番号291）	ARDVRLTVFGALHNWFDP（配列番号292）	8,7,18	11	92.491	86.6
M3E02	IGHV4-4*07	IGHD6-13*01	IGHJ2*01	GGSISSYY（配列番号293）	IYTSGST（配列番号294）	ARDASGLSWYDWYFDL（配列番号295）	8,7,16	26	100	100
M3E05	IGHV3-53*01	IGHD6-13*01	IGHJ4*02	GFSVRTNY（配列番号296）	IYSDGRT（配列番号297）	ARDPTFYSSSWWYLDH（配列番号298）	8,7,16	12	92.491	86.6
M3E06	IGHV3-7*01	IGHD3-22*01	IGHJ6*03	GFTFSSYW（配列番号299）	IKQDGSEK（配列番号300）	ARYYYDSSGYYYYYYYMDV（配列番号301）	8,8,20	15	100	100
M3E08	IGHV3-23*01	IGHD2-2*01	IGHJ6*02	GFSFSSYV（配列番号302）	VSAGGGST（配列番号303）	AKDKYPHYYYGMDV（配列番号304）	8,8,14	0	94.932	91.8
M1A01	IGHV1-69*09	IGHD5-24*01	IGHJ5*02	GGTFDNA（配列番号305）	IIPLVDIV（配列番号306）	ASAFQDGWFDP（配列番号307）	7,8,11	47	85.666	77.3
M1A12	IGHV1-69*09	IGHD5-24*01	IGHJ4*02	GDIMSSHS（配列番号308）	IIPLFGMK（配列番号309）	AREENLSWLDY（配列番号310）	8,8,11	17	84.797	73.5

mAb名	VH									
	生殖系列			CDR1配列	CDR2配列	CDR3配列	CDR長	nt sub.	nt ID%	aa ID%
M2B04	IGHV1-18*01	IGHD1-26*01	IGHJ5*02	GYSITTYG（配列番号311）	SSAHTGNT（配列番号312）	AMGAYTSSRNWFDP（配列番号313）	8,8,14	36	90.411	85.6
M2C01	IGHV3-15*01	IGHD3-16*01	IGHJ4*02	GFTFSNAW（配列番号314）	IKPHTDGATT（配列番号315）	TTGPRLSLM（配列番号316）	8,10,9	26	90.698	87
M2D02	IGHV1-69*09	IGHD1-26*01	IGHJ4*02	GGTLTRYT（配列番号317）	IIPFLDIA（配列番号318）	ARDHSGNYFDL（配列番号319）	8,8,11	24	94.257	88.8
M2D09	IGHV3-23*01	IGHD1-1*01	IGHJ4*02	GYTFSSYA（配列番号320）	ISGSGANT（配列番号321）	ARGLYTTGDY（配列番号322）	8,8,10	20	96.271	93.9
M2E07	IGHV3-23*04	IGHD6-13*01	IGHJ6*03	GFTFSSYA（配列番号323）	ITESGDDA（配列番号324）	AKDMGLYKSSWYGNFFYYYYMDV（配列番号325）	8,8,23	28	91.216	84.7
M3E01	IGHV3-53*01	IGHD5-12*01	IGHJ6*02	GFTVSSKY（配列番号326）	IYDGGST（配列番号327）	ARDRGTYSGYDWYSGMDV（配列番号328）	8,7,18	20	95.904	92.8
M3E09	IGHV3-20*01	IGHD1-26*01	IGHJ6*03	GFRFDDYA（配列番号329）	INWIGGTT（配列番号330）	ARGVGYYYYYMDV（配列番号331）	8,8,13	16	94.915	91.8
M3F02	IGHV4-30-4*01	IGHD7-27*01	IGHJ4*02	GGSISSGDYY（配列番号332）	IYYSGST（配列番号333）	ARITGEGLPQAFDY（配列番号334）	10,7,14	36	99.662	100
M4A11	IGHV1-18*04	IGHD2-2*02	IGHJ6*02	GYTFSNYG（配列番号335）	ISTHNQNV（配列番号336）	ARMIPVGTTYTPYWTGWTPGGMDI（配列番号337）	8,8,24	25	84.014	76.5
M4B02	IGHV4-39*01	IGHD2-15*01	IGHJ3*02	GGSISSSSYY（配列番号338）	IYYSGST（配列番号339）	ARLGVGLYEAFDI（配列番号340）	10,7,13	13	94.295	92.9

nt sub - ヌクレオチド置換；nt ID% - nt同一性百分率；アミノ酸同一性百分率

【０８３６】

【表５】

表 3C. mAb の VL 情報

mAb 名	VL								
	生殖系列		CDR1 配列	CDR2 配列	CDR3 配列	CDR 長	nt sub.	nt ID%	aa ID%
M1C7s	IGKV2-29*03	IGKJ1*01	ESLLNSDGKTY (配列番号 341)	DLS (配列番号 342)	MQGLHLPWT (配列番号 343)	11,3,9	19	93.645	90
M1D2	IGKV1-39*01	IGKJ2*03	QSIRGH (配列番号 344)	GAS (配列番号 345)	QQSYSNPYS (配列番号 346)	6,3,9	17	94.014	90.5
M2A09	IGKV3-20*01	IGKJ1*01	QTVGAH (配列番号 347)	GAS (配列番号 348)	QQYGASPPT (配列番号 349)	6,3,9	20	93.103	88.5
M2C06	IGKV3-20*01	IGKJ1*01	QSLNSAS (配列番号 350)	GAS (配列番号 351)	QQYAFSPPT (配列番号 352)	7,3,9	23	92.069	84.4
M3C04	IGKV1-39*01	IGKJ2*01	QSISNY (配列番号 353)	AAS (配列番号 354)	QQSASTPHT (配列番号 355)	6,3,9	7	97.552	94.7
M3E03	IGKV3-20*01	IGKJ1*01	QNVDSSY (配列番号 356)	GAS (配列番号 357)	QQYGTSPTWT (配列番号 358)	7,3,10	16	94.425	91.7
M4A02	IGLV1-40*01	IGLJ2*01	SSNIGAFFD (配列番号 359)	GDR (配列番号 360)	QSYDRGLSAWV (配列番号 361)	9,3,11	22	92.617	87.8
M6E10	IGKV1-39*01	IGKJ4*01	QTISPY (配列番号 362)	GTN (配列番号 363)	QQSHTTPLT (配列番号 364)	6,3,9	27	90.493	84.2
M7D5	IGKV1-39*01	IGKJ4*01	QSLLTY (配列番号 365)	SAS (配列番号 366)	QQSHTTPLT (配列番号 367)	6,3,9	30	89.437	84.2
M2B6	IGLV1-40*01	IGLJ2*01	SSNIGAGYD (配列番号 368)	GNT (配列番号 369)	QSYERNLDGAL (配列番号 370)	9,3,11	27	90.878	87.9
M3A01	IGLV1-40*01	IGLJ2*01	SSNIGAGYD (配列番号 371)	GNY (配列番号 372)	QSYDTSLSGWI (配列番号 373)	9,3,11	11	96.309	94.9
M3A06	IGLV1-40*01	IGLJ3*02	SSNIGAGYD (配列番号 374)	ANN (配列番号 375)	QSYDRSLSGSV (配列番号 376)	9,3,11	7	97.659	94.9
M3A08	IGLV1-40*01	IGLJ2*01	SSNLGTGYD (配列番号 377)	GNT (配列番号 378)	QSYDSSLGGLV (配列番号 379)	9,3,11	22	92.617	86.9
M3B02	IGLV1-40*01	IGLJ3*02	SSNIGAGYD (配列番号 380)	GNN (配列番号 381)	QSYDRSLSGWV (配列番号 382)	9,3,11	9	96.98	94.9
M3E04	IGLV1-40*01	IGLJ2*01	SSNIGAGYD (配列番号 383)	GNN (配列番号 384)	QSYDSSLSGSI (配列番号 385)	9,3,11	9	96.99	96
M3E10	IGKV1-9*01	IGKJ5*01	QGISSY (配列番号 386)	AAS (配列番号 387)	QQVTSYPFSIT (配列番号 388)	6,3,11	4	98.596	96.8
M4A05	IGLV1-40*01	IGLJ2*01	GSNIGAGYD (配列番号 389)	DNN (配列番号 390)	QSYDRNLEGVV (配列番号 391)	9,3,11	15	94.845	88.9
M2B05	IGKV1-39*01	IGKJ2*01	QTINSY (配列番号 392)	TVS (配列番号 393)	QQSYNSPYT (配列番号 394)	6,3,9	18	93.662	90.5
M2B06	IGKV1-39*01	IGKJ2*01	QTISSY (配列番号 395)	GAS (配列番号 396)	QQSKSIPYT (配列番号 397)	6,3,9	17	94.035	89.5
M2C07	IGKV1-39*01	IGKJ4*01	QSVGAY (配列番号 398)	AGS (配列番号 399)	QQSLGDFLT (配列番号 400)	6,3,9	21	92.308	83.5

mAb 名	VL								
	生殖系列		CDR1 配列	CDR2 配列	CDR3 配列	CDR 長	nt sub.	nt ID%	aa ID%
M2D03	IGKV1-39*01	IGKJ4*01	QSVGAY (配列番号 401)	AGS (配列番号 402)	QQSLGDFLT (配列番号 403)	6, 3, 9	17	93.773	87.9
M2D11	IGKV1-39*01	IGKJ2*01	QTISSY (配列番号 404)	TVS (配列番号 405)	QQSYGAPYT (配列番号 406)	6, 3, 9	11	96.127	92.6
M3C11	IGLV3-1*01	IGLJ3*02	KLGDKY (配列番号 407)	QDN (配列番号 408)	QAWDSGTV (配列番号 409)	6, 3, 8	8	97.153	95.7
M3D05	IGLV1-36*01	IGLJ3*02	SSNIRSNA (配列番号 410)	YDG (配列番号 411)	AAWDDSLNGPV (配列番号 412)	8, 3, 11	17	94.257	90.8
M3D10	IGKV1-39*01	IGKJ2*01	QNIASF (配列番号 413)	AAS (配列番号 414)	QQSYNTPFT (配列番号 415)	6, 3, 9	15	94.718	90.5
M4A06	IGKV3-20*01	IGKJ2*01	QSITSNY (配列番号 416)	GAS (配列番号 417)	QQYGSSLYI (配列番号 418)	7, 3, 9	7	97.552	95.8
M4A12	IGLV1-51*02	IGLJ2*01	NSNIGKNY (配列番号 419)	ENN (配列番号 420)	GAWDSSLNGVL (配列番号 421)	8, 3, 11	10	96.61	92.8
M4C02	IGKV1-39*01	IGKJ4*01	QTISTY (配列番号 422)	AAS (配列番号 423)	QQTYSSLALT (配列番号 424)	6, 3, 10	11	96.113	92.6
M1A04	IGKV1-39*01	IGKJ2*03	QTIRSY (配列番号 425)	AAT (配列番号 426)	QQSFSTLYS (配列番号 427)	6, 3, 9	8	97.173	93.6
M1C11	IGKV4-1*01	IGKJ2*01	QSVLYSSNSKSY (配列番号 428)	WAS (配列番号 429)	QQFYTSPHT (配列番号 430)	12, 3, 9	6	98.026	94.1
M2A11	IGLV1-40*01	IGLJ3*02	SSDIGAGSD (配列番号 431)	GNT (配列番号 432)	QSYDSGLSGYV (配列番号 433)	9, 3, 11	8	97.315	96
M2B01	IGKV3-15*01	IGKJ1*01	QSVTSN (配列番号 434)	GAS (配列番号 435)	QQYNAWPPWT (配列番号 436)	6, 3, 10	5	98.258	97.9
M2B12	IGLV4-69*01	IGLJ1*01	SGPSNYA (配列番号 437)	VNSDGSH (配列番号 438)	QTWGSGIYV (配列番号 439)	7, 7, 9	17	94.276	88.9
M2C05	IGKV1-5*03	IGKJ2*01	QSVSNW (配列番号 440)	KAS (配列番号 441)	QHYNGYPYT (配列番号 442)	6, 3, 9	15	94.662	88.3
M2D01	IGKV4-1*01	IGKJ2*01	QSLLYTSNNKNS (配列番号 443)	WAS (配列番号 444)	QQYYTAPYT (配列番号 445)	12, 3, 9	17	94.371	90.1
M2D2	IGLV1-44*01	IGLJ1*01	NSNIGSST (配列番号 446)	SDN (配列番号 447)	GTWDDGLNGPYV (配列番号 448)	8, 3, 12	19	93.581	89.8
M3C05	IGLV1-44*01	IGLJ3*02	SSDIGSNS (配列番号 449)	SSI (配列番号 450)	ATWDDSLNGPV (配列番号 451)	8, 3, 11	8	97.297	93.9
M3C12	IGLV1-44*01	IGLJ2*01	SSNIGRNP (配列番号 452)	KNS (配列番号 453)	AAWDDSLNGPV (配列番号 454)	8, 3, 11	9	96.959	93.9
M3D09	IGKV4-1*01	IGKJ2*01	QSVLFSPNNKNY (配列番号 455)	WAS (配列番号 456)	QQYNSNPYT (配列番号 457)	12, 3, 9	11	96.358	94.1
M3D12	IGKV3-11*01	IGKJ4*01	RSVRNY (配列番号 458)	DAS (配列番号 459)	QQRSNWGLT (配列番号 460)	6, 3, 9	9	96.809	93.6
M3F03	IGKV3D-15*01	IGKJ1*01	QSVTNN (配列番号 461)	GAS (配列番号 462)	QQYNGWPPWT (配列番号 463)	6, 3, 10	7	97.561	94.7

mAb 名	VL								
	生殖系列		CDR1 配列	CDR2 配列	CDR3 配列	CDR 長	nt sub.	nt ID%	aa ID%
M4B01	IGLV1-51*02	IGLJ2*01	TSNIGNSY (配列番号 464)	EDN (配列番号 465)	GTWDNSLTEVV (配列番号 466)	8, 3, 11	16	94.521	90.7
M4C03	IGLV1-40*01	IGLJ3*02	TSNIGAGFD (配列番号 467)	ANT (配列番号 468)	QTYDTTLSGSTV (配列番号 469)	9, 3, 12	19	93.645	86.9
M4C04	IGKV3-15*01	IGKJ1*01	QSVRSN (配列番号 470)	GAS (配列番号 471)	QQYNNWPPGA (配列番号 472)	6, 3, 10	6	97.909	95.8
M4C08	IGLV1-40*01	IGLJ3*02	TSNIGAGFD (配列番号 473)	ANT (配列番号 474)	QTYDRSLSGSTV (配列番号 475)	9, 3, 12	14	95.318	89.9
M2A02	IGKV3-11*01	IGKJ4*01	QRIGSY (配列番号 476)	DAS (配列番号 477)	QQRTDWFT (配列番号 478)	6, 3, 8	9	96.809	91.5
M2A05	IGKV3-20*01	IGKJ1*01	RSVNSDY (配列番号 479)	AAS (配列番号 480)	QQYGSAVWT (配列番号 481)	7, 3, 9	27	90.426	82.1
M2A06	IGKV1-5*01	IGKJ1*01	QSISSR (配列番号 482)	DAS (配列番号 483)	QHYSIYSRWT (配列番号 484)	6, 3, 10	10	96.479	90.5
M2B10	IGKV3-20*01	IGKJ3*01	QSISSNS (配列番号 485)	GTS (配列番号 486)	QQYGSSPLT (配列番号 487)	7, 3, 9	7	97.578	93.8
M2D07	IGKV1-39*01	IGKJ2*01	QSISND (配列番号 488)	SAS (配列番号 489)	QQSYTTPPL (配列番号 490)	6, 3, 9	18	93.728	88.4
M2D10	IGKV1-39*01	IGKJ1*01	QTISNF (配列番号 491)	AAL (配列番号 492)	QQSYITPWT (配列番号 493)	6, 3, 9	20	92.958	87.4
M2F01	IGKV1-12*01	IGKJ3*01	QGIRSW (配列番号 494)	AAS (配列番号 495)	QQSNSFSLFT (配列番号 496)	6, 3, 10	5	98.227	96.8
M4B04	IGKV3-15*01	IGKJ3*01	QSLSGN (配列番号 497)	GTS (配列番号 498)	QQYNNWPPVFT (配列番号 499)	6, 3, 11	7	97.561	95.8
M4B05	IGKV3-20*01	IGKJ4*01	QLINGNY (配列番号 500)	DVS (配列番号 501)	QHYGRSPSPT (配列番号 502)	7, 3, 10	24	91.667	82.3
M4B11	IGKV3-11*01	IGKJ2*01	QSISNF (配列番号 503)	DVS (配列番号 504)	QQRSNWPPGYT (配列番号 505)	6, 3, 11	13	95.47	90.5
M4F8	IGLV1-40*01	IGLJ2*01	SSNIGATYD (配列番号 506)	GNN (配列番号 507)	QSYDSVLSGSVI (配列番号 508)	9, 3, 12	17	94.138	93.9
M2A03	IGLV3-1*01	IGLJ1*01	KLGSKY (配列番号 509)	QDT (配列番号 510)	QAWDSSSFV (配列番号 511)	6, 3, 9	12	95.745	92.6
M3A07	IGKV1-5*03	IGKJ2*01	QSISSW (配列番号 512)	KAF (配列番号 513)	QQYGSFSEFT (配列番号 514)	6, 3, 10	9	96.831	93.7
M5F2	IGLV2-8*01	IGLJ3*02	SGDVGGYTF (配列番号 515)	EVT (配列番号 516)	SSYSSTNNLRV (配列番号 517)	9, 3, 11	16	94.595	88.8
M4B03	IGLV3-21*02	IGLJ7*01	NIGSKS (配列番号 518)	DDS (配列番号 519)	HVSDDNSDHVF (配列番号 520)	6, 3, 11	11	93.403	87.5
M4B06	IGLV1-44*01	IGLJ1*01	GSNIGNNY (配列番号 521)	NTD (配列番号 522)	AAWDDTLNGYV (配列番号 523)	8, 3, 11	16	90.136	78.6
M2C08	IGKV3-20*01	IGKJ4*01	QSVSRTY (配列番号 524)	GTS (配列番号 525)	QHFGSSLT (配列番号 526)	7, 3, 8	7	95.804	90.5

mAb名	VL								
	生殖系列		CDR1配列	CDR2配列	CDR3配列	CDR長	nt sub.	nt ID%	aa ID%
M3D04	IGKV3-20*01	IGKJ1*01	HSVSSSY (配列番号527)	GAS (配列番号528)	QQYLTSPPGWT (配列番号529)	7,3,11	20	97.586	95.8
M1C7	IGKV3-11*01	IGKJ1*01	QSISNF (配列番号530)	DAS (配列番号531)	QQRSTWT (配列番号532)	6,3,7	21	95.39	92.6
M2B11	IGLV3-1*01	IGLJ2*01	ELGHKY (配列番号533)	QDT (配列番号534)	QAWDSGTVL (配列番号535)	6,3,9	7	92.933	89.4
M2C11	IGLV3-1*01	IGLJ1*01	DLGNQY (配列番号536)	QDN (配列番号537)	QAWDSRTYV (配列番号538)	6,3,9	15	93.617	87.2
M2D08	IGKV3-11*01	IGKJ2*01	QNIYNY (配列番号539)	DAS (配列番号540)	QQRSDWT (配列番号541)	6,3,7	12	96.14	92.6
M3C06	IGKV4-1*01	IGKJ5*01	LSLLYSSNNKNY (配列番号542)	WAS (配列番号543)	QQYYSTPIT (配列番号544)	12,3,9	7	96.026	93.1
M4A10	IGLV6-57*01	IGLJ2*01	TGNIASNY (配列番号545)	EDN (配列番号546)	QSYDSGHHVV (配列番号547)	8,3,10	11	96.622	92.9
M1A08	IGKV4-1*01	IGKJ4*01	ESVLYNFNNKNY (配列番号548)	WAS (配列番号549)	HQFYSTHS (配列番号550)	12,3,8	8	96.346	94
M2B07	IGKV4-1*01	IGKJ2*01	ESIFYYSNSKSY (配列番号551)	WAS (配列番号552)	QQYYTNPRT (配列番号553)	12,3,9	9	94.702	90.1
M2B09	IGLV3-21*02	IGLJ1*01	NIGSKS (配列番号554)	DDS (配列番号555)	HVWDSYSDPNYV (配列番号556)	6,3,12	13	97.552	95.8
M2E04	IGLV1-47*01	IGLJ2*01	RSNMGINW (配列番号557)	RNS (配列番号558)	AVWDDSLDGRL (配列番号559)	8,3,11	11	93.22	88.8
M2E05	IGLV1-47*01	IGLJ2*01	SSNMGINW (配列番号560)	RNS (配列番号561)	AVWDDVVSGRL (配列番号562)	8,3,11	11	92.881	88.8
M2E06	IGKV1-6*01	IGKJ3*01	QGVRND (配列番号563)	AAS (配列番号564)	LQVYSYPFT (配列番号565)	6,3,9	0	97.544	93.7
M4A08	IGKV4-1*01	IGKJ1*01	ESVLYTSNSKNY (配列番号566)	WAS (配列番号567)	QQYFTIPRT (配列番号568)	12,3,9	13	95.066	90.1
M2E11L	IGLV8-61*01	IGLJ3*02	SGSVSTSHF (配列番号569)	STI (配列番号570)	VLYLGGGIPHWV (配列番号571)	9,3,12	4	95.904	89.8
M1A11	IGKV1-39*01	IGKJ1*01	QSISTY (配列番号572)	VAS (配列番号573)	QQGYSIPWT (配列番号574)	6,3,9	5	97.535	95.8
M2C10	IGKV1-39*01	IGKJ4*01	QTISGY (配列番号575)	TAS (配列番号576)	QQSYRMPLT (配列番号577)	6,3,9	0	96.043	91.6
M2E01	IGKV1-39*01	IGKJ2*01	QTITTY (配列番号578)	AAS (配列番号579)	QQSYSTPYT (配列番号580)	6,3,9	2	97.183	93.7
M2E08	IGLV1-40*01	IGLJ2*01	NFNIGAGYD (配列番号581)	GNT (配列番号582)	QSYDSSLSMV (配列番号583)	9,3,10	9	96.939	91.8
M3A04	IGKV1-39*01	IGKJ2*01	QSISSY (配列番号584)	TVS (配列番号585)	QQSYNIPYT (配列番号586)	6,3,9	11	95.423	93.7
M3A12	IGKV1-39*01	IGKJ2*01	QSIGTY (配列番号587)	AAS (配列番号588)	QQSYTKPYT ¥(配列番号589)	6,3,9	8	96.071	91.6

mAb名	VL								
	生殖系列		CDR1配列	CDR2配列	CDR3配列	CDR長	nt sub.	nt ID%	aa ID%
M3C07	IGKV3-20*01	IGKJ2*01	QTVSSDY (配列番号590)	DAS (配列番号591)	QQYGSPYT (配列番号592)	7,3,8	1	96.085	91.5
M3D03	IGKV1-39*01	IGKJ3*01	QSISSY (配列番号593)	AAS (配列番号594)	QQSYSTPRT (配列番号595)	6,3,9	1	100	100
M8C10	IGKV1-5*01	IGKJ2*01	QTITIW (配列番号596)	DAV (配列番号597)	QQYNNYPYT (配列番号598)	6,3,9	9	95.374	92.6
M3A03	IGLV3-21*02	IGLJ2*01	NIGSKS (配列番号599)	DDS (配列番号600)	QVWDSSGDRVV (配列番号601)	6,3,11	18	98.601	97.9
M3A05	IGLV1-51*01	IGLJ1*01	SSNIGNNY (配列番号602)	DNN (配列番号603)	GTWDSSLSVGFYV (配列番号604)	8,3,13	0	98.311	97.9
M3A09	IGKV3-11*01	IGKJ1*01	QSVSSY (配列番号605)	DAS (配列番号606)	QQRSNWPPKWT (配列番号607)	6,3,11	24	100	100
M3A11	IGLV3-21*02	IGLJ3*02	NIGSKS (配列番号608)	DDS (配列番号609)	QVWHSSSDWV (配列番号610)	6,3,10	0	99.298	98.9
M3B04	IGKV3-11*01	IGKJ5*01	QSINRN (配列番号611)	DAS (配列番号612)	QQRSHWVT (配列番号613)	6,3,8	4	96.809	93.6
M3B06	IGKV1-5*03	IGKJ1*01	QTINNW (配列番号614)	KAS (配列番号615)	QQYISYSRT (配列番号616)	6,3,9	7	96.127	94.7
M3B07	IGKV3-20*01	IGKJ1*01	QSVSSSY (配列番号617)	STF (配列番号618)	QQYGSSPRT (配列番号619)	7,3,9	20	97.232	91.7
M3B12	IGKV3-11*01	IGKJ4*01	QSVSSY (配列番号620)	DAS (配列番号621)	QQRSNWPPLT (配列番号622)	6,3,10	13	99.652	100
M3C01	IGKV1-12*01	IGKJ4*01	QDISSW (配列番号623)	AAS (配列番号624)	QQANSFPLT (配列番号625)	6,3,9	12	99.65	98.9
M3D06	IGKV1-13*02	IGKJ4*01	QGISSA (配列番号626)	DAS (配列番号627)	QQFNSYPLT (配列番号628)	6,3,9	8	96.831	96.8
M3D08	IGKV1-39*01	IGKJ5*01	QSIGTH (配列番号629)	AAS (配列番号630)	QQSYSTPSIT (配列番号631)	6,3,10	13	93.684	90.5
M3E02	IGKV3-20*01	IGKJ2*01	QSVSSSY (配列番号632)	GAS (配列番号633)	QQYGSSPT (配列番号634)	7,3,8	17	100	100
M3E05	IGLV3-9*01	IGLJ2*01	NIGVRN (配列番号635)	RDN (配列番号636)	QVWDSNTAHVI (配列番号637)	6,3,11	5	91.549	85.4
M3E06	IGKV3-15*01	IGKJ2*01	QSVSSN (配列番号638)	GAS (配列番号639)	QQYNNWPPYT (配列番号640)	6,3,10	7	100	100
M3E08	IGLV1-47*01	IGLJ1*01	SSNIGRNY (配列番号641)	RNN (配列番号642)	AAWDDSLSGYV (配列番号643)	8,3,11	0	98.639	96.9
M1A01	IGKV3-11*01	IGKJ5*01	QSLSRY (配列番号644)	DAS (配列番号645)	HQRHNWIT (配列番号646)	6,3,8	35	97.518	94.7
M1A12	IGKV3-11*01	IGKJ2*01	LRLSTN (配列番号647)	DAS (配列番号648)	HQHSNWYT (配列番号649)	6,3,8	1	92.908	87.4
M2B04	IGKV3-11*01	IGKJ4*01	QNINNF (配列番号650)	DAS (配列番号651)	QQRANWPLT (配列番号652)	6,3,9	19	95.423	91.6

mAb名	VL								
	生殖系列		CDR1配列	CDR2配列	CDR3配列	CDR長	nt sub.	nt ID%	aa ID%
M2C01	IGKV4-1*01	IGKJ1*01	QSVLYTSNNRNF (配列番号653)	WAS (配列番号654)	QQYYSIPPM (配列番号655)	12,3,9	29	96.066	94.1
M2D02	IGKV3-15*01	IGKJ1*01	QSVTSN (配列番号656)	GAS (配列番号657)	QQYDHWPRT (配列番号658)	6,3,9	12	97.203	91.6
M2D09	IGKV1-39*01	IGKJ5*01	QSMSNS (配列番号659)	AAS (配列番号660)	QQSYSTPIT (配列番号661)	6,3,9	7	95.423	92.6
M2E07	IGLV2-23*01	IGLJ2*01	SSNIGSFDL (配列番号662)	EGD (配列番号663)	CSYARSRTLV (配列番号664)	9,3,10	13	94.257	85.9
M3E01	IGKV1-9*01	IGKJ1*01	QGISSY (配列番号665)	AAS (配列番号666)	QQLKSYPGT (配列番号667)	6,3,9	20	98.246	95.8
M3E09	IGKV3-20*01	IGKJ1*01	QSVSSNY (配列番号668)	DAS (配列番号669)	QQYGSSPET (配列番号670)	7,3,9	18	97.569	94.8
M3F02	IGLV3-1*01	IGLJ2*01	KLGDKY (配列番号671)	QDS (配列番号672)	QAWDSSTAV (配列番号673)	6,3,9	11	100	100
M4A11	IGLV1-47*01	IGLJ2*01	TSNIGRNF (配列番号674)	GND (配列番号675)	ATWDDSVNGPV (配列番号676)	8,3,11	12	88.176	82.7
M4B02	IGKV1-39*01	IGKJ5*01	QSISSY (配列番号677)	AAS (配列番号678)	QQSYSTPNT (配列番号679)	6,3,9	10	99.649	98.9

nt sub - ヌクレオチド置換; nt ID% - nt同一性百分率; アミノ酸同一性百分率

【０８３７】

【表６】

表 3D.ヒトメタニューモウイルスに結合する抗体 VH 及び VL の配列

識別子	配列番号	アミノ酸配列
M1A01_VH	680	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCWASGGTFDNAINWLRQAPGQGPEWMGRIIPLVDIVNRAPKFQDR VSFTADKSTNTVYMVLNSLTSDDTAVYYCASAFQDGWFDPWGQGTLVTVSS
M1A01_VK	681	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSLSRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGVPARFSGSG SGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCHQRHNWITFGQGTRLEIK
M1A04_VH	682	EVQLVESGGGLVRPGGSLRLSCAASGFNVRNYYMSWVRQAPGKGLEWISVIYGGGTTFYAGSVKGR FTISRDDSKSTLFLQMNSLRADDTAVYYCARDPGTVMSTENLQGMDVWGQGTTVTVSS
M1A04_VK	683	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTIRSYLNWYQQKPGKAPNLLIYAATSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDSATYYCQQSFSTLYSFGQGTRLEIK
M1A08_VH	684	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGVTLTDYYFHWIRQAPGQALEWMGRINPARGGTHYAEKFED RVTMTTDTSTNTVYMDLSSLRSDDTAVYYCARSGSTHNIYSGFYAFDHWGQGTLVTVSS
M1A08_VK	685	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVLYNFNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPE RFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCHQFYSTHSFGGGTKVEIK
M1A11_VH	686	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSSSFYWGWIRQPPGKGLEWIATIYYTGSTEYNPSLK SRISISVDTSMNQFSLRLRSVTAADTAVYYCARQEGSSWSNWFDPWGQGTLVTVSS
M1A11_VK	687	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISTYLNWYQQKPGKAPKLLIYVASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYSIPWTFGHGTKVEIK
M1A12_VH	688	QVQLVQSGTEVKKPGSSVKVSCKDPGDIMSSHSIHWVRQAPGQGPEWMGRIIPLFGMKSYAPNFQG RVSISVDTSTNTAYLELSGLKSDDTAVYFCAREENLSWLDYWGQGTQVIVSS
M1A12_VK	689	EIVLTQSPATLSLSPGDRATLSCRASLRLSTNIAWYQQKPGQAPRLVIYDASKRATGIPARFSGSG SGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCHQHSNWYTFGQGTKLEIK
M2A02_VH	690	QVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSCKASGDIFSSHAISWVRQTPGQGLKWMGRIIPLVGIRNYAQDLQG RVTISADKSINTVYMELTNLRFDDTAVYYCARDRTDWSGGLDIWGQGTRVTVSS
M2A02_VK	691	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQRIGSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSG SGTDFTLTISRLEPEDSAIYYCQQRTDWFTFGGGTKVEIK
M2A03_VH	692	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVSGGSISSSSNSWTWIRQPPGKGLEWIATIFYFGSTYYNPSLR SRVAISVDTSENQFSLKLTSVTAADTAVYFCARHILSSSGVSGWLDPWGQGTLVTVSS
M2A03_VL	693	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGEKLGSKYAHWYQQKPGRSPVLVIYQDTKRPSGIPERFSGSNS GSTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSSFVFGTGTTVTVL
M2A05_VH	694	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTVSGFSLSANSVGVAWFRQPPGKAPEWLGVIYWDDDKRFSPSLK TRLSITKDASTSQVVLRLTNVSPLDTATYYCVRKHYDLLQWGQGAPVTVSS
M2A05_VK	695	EIVLTQSPGTLSLSPGEGATLSCRASRSVNSDYIAWYQHKPGLAPRLLIYAASTRATDIPDRFRAD VSGTDFTLTIDRLEPDDFAVYYCQQYGSAVWTFGQGTRVEVK
M2A06_VH	696	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYSFSNYYIQWVRQAPGQGLEWLGIINPSGGSTDYAQKFEG RVSMTRDTSTNTVYMEMSSLRSEDTASYYCVRSLANGSGSPWGQGTLVIVSS
M2A06_VK	697	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSRLAWYQQKPGKAPNLLLYDASRSESGVPSRFSGSG SGTEFTLTISSLQPDDVATYYCQHYSIYSRWTFGQGTKVEIK
M2A09_VH	698	QVQLVQSGAGVRKPGSSVKVSCKASGGTFSNYIISWVRQAPGQGLEYIGRIIPIVGMEKYEEKFQG RVKITADESTSTVSMELTSLKSEDTATYYCATEGLESGYPPYLEHWGRGTLVIVSS
M2A09_VK	699	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRTSQTVGAHLAWYQQKPGQSPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSG SGTVFTLTINRLEPEDLAVYYCQQYGASPPTFGQGTKVEIK
M2A11_VH	700	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITSHYWSWVRQPPGKGLEWIAYIYYSGSTDYNPSLKSR VTISLDTSKNQVSLRLNSVTTADTAVYFCARCMPLYHVMHVWGHGTTVTVSS
M2A11_VL	701	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSDIGAGSDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNTNRPSGVPDRFSG SKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSGLSGYVFGGGTKLTVL
M2B01_VH	702	QVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCAASGFTFSSHAMDWVRQVPGKGLEWVAVISYDGSNRYYADSVKG

識別子	配列番号	アミノ酸配列
		RFTISRDTSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCARDFQPSPMVYGVGYFDYWGQGTLVTVSP
M2B01_VK	703	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVTSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSG SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNAWPPWTFGQGTKVEIR
M2B04_VH	704	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVSCKASGYSITTYGIDWVRQAPGQGLEWIGWSSAHTGNTNYAEKFQG RVTMTTDTSTYTTYMELRSLKSDDTAVYYCAMGAYTSSRNWFDPWGQGTLVIVSS
M2B04_VK	705	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQNINNFLAWYQQKAGQAPRLLIYDASNRATGIPGRFSGSG SGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRANWPLTFGGGTKVEVK
M2B05_VH	706	QVQLQQWGAGLLRPSETLSLTCTVYGGSFGGYHWSWIRQSPGKGLEWIGEIDHGGNTNFNPSLKSR VTISVDRSKKQFSLKLTSVTAADTAVYYCARGFGVVINNWFDPWGQGTLVTVSS
M2B05_VK	707	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTINSYLNWYQQKPGKAPTLLIYTVSSLQSGVPSRFSGSG SGTVFSLTISSLQPEDFATYYCQQSYNSPYTFGQGTKLEIK
M2B06_VH	708	QVQLQESGPRLVKPSGTLSLTCAVSGASITSSHWWTWVRQPPGKGLEWIGRIFHSGSTNYNPSLKS RVTISLDKSRNQFSLTLTSVTAADTAVYYCARDDQIVVMPAGFDRWGQGALVIVSS
M2B06_VK	709	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTISSYLNWYQQTPGKAPNLLIYGASRLQGGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFAIYFCQQSKSIPYTFGQGTRLEIK
M2B07_VH	710	EVQLVESGGGLVRPGGSLRLSCAASGFTFNNYWMHWVRQAPGKGLVWVSHVKSDGSITNYADSVKG RFTISRDNAKNTLYLEMSSLRVEDTAVYYCARESRPYDPLTGSHPDAFDIWGQGTMVTVSS
M2B07_VK	711	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESIFYYSNSKSYLAWYRQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPD RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVAVYYCQQYYTNPRTFGQGTRLEIK
M2B09_VH	712	QVQLVQSGPEVKGPGASVRVSCKANGYTFTSYGINWVRQTPGQGLQWMGWISVHTDDTKDVQQFQD RVTMTTDTSTSTVFMELRNLRFDDTAVYYCARDRTDISGRVRDAFDLWGQGTLVTVSS
M2B09_VL	713	SYVLTQPPSVSVAPGQTAKITCGGNNIGSKSVHWYRQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNS GNTATLTISRVEAGDEADYYCHVWDSYSDPNYVFGSGTKVTVL
M2B10_VH	714	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYPMHWVRQAPGKGLAWVALISYDGRTKYYADSVKG RFTISRDNSMNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGLEYLNYWGQGTLVTVSS
M2B10_VK	715	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSNSLAWYQQKPGQAPRLLSYGTSNRATGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGPGTKVDIK
M2B11_VH	716	QVQLVQSGTEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHDINWLRQATGQGLEWLGWMNPNSATTGYAQKFQG RVTLTRDISISTAYMELSSLRSDDTAVYYCARNRHYYYADGPTRDAFDIWGQGTVVTVSS
M2B11_VL	717	SYELTQTPTVSVSPGQTASITCSGDELGHKYTSWYQQKPGQSPVLVVYQDTKRPSGIPERFSGSNS GNTATLTISGTQVMDEADYYCQAWDSGTVLLGGGTKLTVL
M2B12_VH	718	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCEASGFTFSSSAMHWVRQAPGKGLEWVAIISYHGTNKDYSDSVRG RFTISRDNSKNTLYLQMNGLRGDDTAVYYCAKEAAVSGNFDSWGQGTMVTVSS
M2B12_VL	719	QLVLTQSPSASASLGASVKLTCTLISGPSNYAIAWHRQQPQKGPRYLMKVNSDGSHTKGDGIPDRF SGSSSGTERYLIISNLQSEDEADYYCQTWGSGIYVFGPGTKVTVL
M2C01_VH	720	EVQLVESGGDLAKPGGSLRLSCEASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVGQIKPHTDGATTDYAAPV KGRFTISRDDSKSTLYLRMNILRIEDTAMYYCTTGPRLSLMWGQGTRVTVSS
M2C01_VK	721	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYTSNNRNFLAWYQQKPGQPPKLLIHWASTRESGVPD RFSGSGSGTDFTLTINSLQAEDVAVYYCQQYYSIPPMFGQGTKVEIK
M2C05_VH	722	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAGSGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSDINDRGETTHYADSVKG RFTISRDNSKKKLFLQMNDLRAEDTAIYYCTRAYVVLSVYAPKGFDYWGQGTLVSVSS
M2C05_VK	723	DIQMTQSPSILSASEGDRVTITCRASQSVSNWLAWYQQKSGRAPKLLIYKASSLETGVPSRFSGSG SGTEFTLTINNLQPDDFATYYCQHYNGYPYTFGQGTKLEIK
M2C06_VH	724	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCRPSGGTFSNDILSWVRQAPGQRLEWMGRIIPLVNMTNIAQKFQG RLTLVADKSTAIVHLELGSLRAEDTAIYYCVRDLPSAGFPAPFDIWGQGTRVTVSA
M2C06_VK	725	EIVLTQSPGSLSLSPGARATVSCRASQSLNSASLVWYQQRVGQAPRLLMFGASNRATGIPDRFSGS

識別子	配列番号	アミノ酸配列
		GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYAFSPPTFGQGTKVEIK
M2C07_VH	726	QVQLQESGPGLVAPSQTLSLICDVSGDSVTSGAYSWSWIRQHPVKGLEWIAYINYSGRTNYNPSLQ SRLVISVDRSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARANVVGYSGFYFDYWGQGTLVAVSS
M2C07_VK	727	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCRASQSVGAYLNWYQQKPGKAPKLLVFAGSSLQTGVPSRFSGRG SRTEFTLTITNLQREDFASYYCQQSLGDFLTFGGGTKVEIK
M2C08_VH	728	QVQLVQSGAEVKKPGASVIVSCRASGFTFSLYTMHWVRQAPGQGLEWMGWISADNSNTKYSQKYQD RVTITMDTSATTLFMEISSLRSEDTAVYYCTRGPAYYFDSSGFAFDIWGQGTLVTVSS
M2C08_VK	729	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSRTYLGWYQQRPGLAPRLLIYGTSSRATGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPEDFATYYCQHFGSSLTFGGGTKVEIK
M2C10_VH	730	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFNNYAMHWVRQAPGKGLEWVALISDDGSKKYFADALKG RFTIFRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPTPLGEYYFDYWGQGTLVTVSS
M2C10_VK	731	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTISGYLNWYQQKPGKAPNLLIYTASSLESGVPSRFSGSG SETDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYRMPLTFGGGTRVSLK
M2C11_VH	732	QVQLVQSGAEVRKPGASVKVSCKASGYTFTSHDINWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSDTTGYAQKFQG RVTMARDISMSTAYMELSSLTSEDTAVYYCARGRHNYYTNGPTRDGFDIWGQGTMVTVSS
M2C11_VL	733	SYELTQPPSVSVSPGQTATITCSGDDLGNQYANWFQQRPGQSPVLVIYQDNKRPSGIPERFSGSSS GNTATLTISGTQPLDEADYYCQAWDSRTYVFGTGTKVTVL
M2D01_VH	734	QVQLQESGPGVVKPSETLSLTCTVSRGAITDYHLNWIRQPPGKGLEWIGYISSSGSTNYNPSLKSR VTISQVMSGTQFSLKLTSMSAADTALYYCASSSGRYWGGALDLWGQGTQVIVSS
M2D01_VK	735	DIVMTQSPDSLAVPLGERATINCKSSQSLLYTSNNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLFWASTREFRVPD RFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYTAPYTFGPGTKLEIK
M2D02_VH	736	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTLTRYTISWVRQAPGQGLEWMGRIIPFLDIANYAPRFQG RVTMTADKSTSTAYMELSSLTSQDTAIYYCARDHSGNYFDLWGQGTLVTVSS
M2D02_VK	737	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVTSNLAWYQRKPGQAPRLLIYGASTGATDIPGRFSGSG SGTEFTLTISGLQSEDFAVYYCQQYDHWPRTFGQGTKVEIK
M2D03_VH	738	QVQLQESGPGLVAPSQTLSLICDVSGDSVTSGAHSWSWIRQHPVKGLEWIAYINYSGRTNYNPSLQ SRLVISVDRSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARANVVGYSGYYFDYWGQGTLVAVSS
M2D03_VK	739	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVGAYLNWYQQKPGKAPKLLIFAGSSLQTGVPSRFSGRG SRTEFTLTISNLQREDFATYYCQQSLGDFLTFGGGTKVEIK
M2D07_VH	740	QVQLVESGGAVVQPGRSLRLSCAASGFTFTSFSMHWVRQAPGRGLEWVAVISHDGIIKYYADSVKG RFTISRDNSKNTVFLQMNSLRPEDTAVFYCARDFPGSRGFFRYYFDHWGQGTLVTVSS
M2D07_VK	741	DIQMTQSPSSLSASVGGSVTITCRVDQSISNDLHWYQQKPGKAPKLLISSASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTITSLQPEDFATYYCQQSYTTPPLFGQGTTLEIK
M2D08_VH	742	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFVFRFSGMHWIRQAPGKGLQWVAHISDDGSQKYYADSVTG RFAISRDNSRNTLFLEMTGLRGDDTAVYYCARGDYGVSYFLAHWGLGELVIVSS
M2D08_VK	743	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQNIYNYLAWYQQKPGQAPRLVIYDASNRATGIPARFSGSG SETDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSDWTFGQGTKLEIK
M2D09_VH	744	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGISGSGANTYYADSVKG RFTISRDNSQNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGLYTTGDYWGQGTLVTVSS
M2D09_VK	745	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSMSNSLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSR SGSVFTLTISNLQPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGTRLEIK
M2D10_VH	746	QVQLVQSGAEVKKPGASVRISCKPSGRAFLTYDINWVRQAPGQGLEWMAGMNPGSGNAAYAPKFQG RLTMIRNTSISTDYLELSSLTSEDTAVYYCARGEVSMRWRWLDPWGQGSLVTVTS
M2D10_VK	747	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTISNFLNWYQQKPGRAPKVLIYAALNLQSGVPSRFRGSG SGTDFTLTINNLQPEDFAIYYCQQSYITPWTFGQGTKVEIK
M2D11_VH	748	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVSGGSFSGYHWTWIRQPPGKGLEWIGEVDHGGNTNYNPSLMSR

識別子	配列番号	アミノ酸配列
		VTISVDMSTKQFSLRLTSMTAADTAVYYCARGFGVVINNWFDPWGQGTLVTVTS
M2D11_VK	749	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTISSYLNWYQQKPGKAPNLLIYTVSTLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYGAPYTFGQGTKLEIK
M2E01_VH	750	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPGKGLEWIGTIYYSGSTDYNPSLK SRLTISVDTSKNQFSLRLRSVTAADTAVYYCARLVSPYDQFDYWGQGTLVTVSS
M2E01_VK	751	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTITTYLSWYLQKPGKAPKLLIYAASSWQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKLEIK
M2E04_VH	752	QVQLQESGPGLVKPSEILSLTCTVSRFSINSGYYWGWIRQPPGKGLEWIGCISHAGSIYSNPSLES RVTLSLDTSKNQFSLKLTSVIAADTATYYCAASSNWHNALEYWGQGTLVVVSS
M2E04_VL	753	QSVLTQPPSASGTPGQTVTISCSGSRSNMGINWVYWYQQLPGTAPKLVIYRNSQRPSGVPDRFSGS QSGTSASLAISGLRSEDEAVYYCAVWDDSLDGRLFGGGTKLTVL
M2E05_VH	754	QVQLQESGPGLVKPSEILSLTCTVSRYSINSGYYWGWIRQPPGKGLEWVGCVSHAGVTYYNPSLES RVAVSLDTSKNQFSLKMTSVSAADTAMYYCAASSNWHNALEYWGQGTLVAVSS
M2E05_VL	755	QSVLTQPPSASGTPGQSVTISCSGSSSNMGINWVYWYQQLPGTAPKLLIYRNSQRPSGVPDRFSGS QSGTSASLAISGLRSEDEGHYYCAVWDDVVSGRLFGGGTKLTVL
M2E06_VH	756	EVQLVESGGDLVQPGGSLRLSCEASAFTFSDYAMTWVRQAPGKGLEWVSSINTSGGRTYYADSVKG RFTISRDNSKNTLYLQMKSLRAEDTAVYFCARFFYVMDVWGQGTTVTVSS
M2E06_VK	757	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGVRNDLGWYQQKPGKAPKLLINAASGLQSGVPSRFSGSG SDTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQVYSYPFTFGPGTKVDIK
M2E07_VH	758	EVQLVESGGGLVQTGGSLRLACAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITESGDDAYYADSVKG RLTISRDNSKNTLFLHLNGLRSEDTARYYCAKDMGLYKSSWYGNFFYYYYMDVWGEGTTVTVSS
M2E07_VL	759	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSNIGSFDLISWYQQHPGKAPKFIIYEGDKRPSGVSYRFSG SKSGSTASLTISGLQAEDEAYYYCCSYARSRTLVFGGGTKVTVL
M2E08_VH	760	EVQLVESGGDLVLPGGSLRLSCEASGFMFSSYAMNWVRQAPGKGLERVSGISGSGGNTYYADSVKG RFTISRDNSKNIVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDLGNDYFYYIDVWGKGTTVMVSS
M2E08_VL	761	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGTNFNIGAGYDVQWYQQLPGAAPKLLIHGNTYRPSGVPDRFSG SKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSMVFGGGTKLTVL
M2E11_VH	762	QVQLVQSGAIMKKPGSSVKVSCKASGGTFTNFAFSWVRQAPGQGLEWMGGIIPFVGPANYAPQFQG RVTITADESTTTAYMELNSLRSEDTAVYYCARVRGFGETAYFYHYYMDVWGKGTTVTVSS
M2E11_VL	763	QTVVTQEPSLSVSPGGTVTLTCGLSSGSVSTSHFPSWYQQIPGQPPRTLIYSTITRSSGVPDRFSG SILGNKATLTITGAQADDECDYYCVLYLGGGIPHWVFGGGTKLTVL
M2F01_VH	764	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASEDTFTNYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTDYAQKFQG RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAMYYCARQGRTAACDYWGQGTLVTVSS
M2F01_VK	765	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSNSFSLFTFGPGTRVDIK
M3A01_VH	766	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCSVSAFSISGYNMHWVRQAPGKGLEWVSSITGGSNYINYADSVKG RFTISRDNAQNSLYLQMKSLRAEDTAVYYCARETQPSPGSFDSWGQGTLVTVSS
M3A01_VL	767	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVNWYQQLPGTAPKLLIYGNYNRPSGVPDRFSA SKSGTSASLAITGLQAEDEADYWCQSYDTSLSGWIFGGGTKLTVL
M3A03_VH	768	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASAYTFTSYGITWVRQAPGQGLEWMGWISAYRGNTKYAQKLQG RVTMTTDTSTSTASMELRSLRSDDTAVYYCARTSYYDSSYYPIDYWGQGTLVTVSS
M3A03_VL	769	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVQWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNS GNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSGDRVVFGGGTKLTVL
M3A04_VH	770	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGLTFSTYVMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGTNEHYADSVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCARGTADYDVWSGSAWGGFDYWGQGTLVTVSS
M3A04_VK	771	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLMYTVSSLPSGVPSRFSGSG

識別子	配列番号	アミノ酸配列
		SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYNIPYTFGQGTKLEIK
M3A05_VH	772	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLNTGGVSVGWIRQPPGKALEWLALIYWDGDKRYSPSLK SRLTITKDTSKNQVVFTMTNMDPVDTATYYCAHRENSAYIDFWGQGTLVTVSS
M3A05_VL	773	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGAAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGS KSGTSASLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSVGFYVFGTGTKVTVL
M3A06_VH	774	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTLTSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIHYADSVKG RFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAAYYCARVARELDPFDMWGQGTVVTVAS
M3A06_VL	775	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLVYANNNRPSGVPDRFSG SKSGTSASLAITGLQADDEADYYCQSYDRSLSGSVFGGGTKLTVL
M3A07_VH	776	QVQLVQSGAEVQKPGASVKVSCKASGYTFTRHAIHWVRQAPGQRLEWIGWVHGGNENTKYSQKLQG RVTITRDTSASTAYMELNSLRYEDTAVYYCATAMPGAFNMWGQGTVVTVSS
M3A07_VK	777	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWVAWYQQKPGKAPKLLIYKAFSLETGVPSRFSGSG SGTEFTLTISSLQPDDCATYYCQQYGSFSEFTFGQGTKLEIK
M3A08_VH	778	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFSITSYGMHWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYISYRDSVKG RFTVSRDNAGNSLSLQMNSLRGEDTAVYHCARDAGLVPPWMDSWGQGTLVIVSS
M3A08_VL	779	QSVLTQPPSVSGAAGQRVTISCTGSSSNLGTGYDVHWYRQQPGTAPKLIMFGNTNRPSGVPGRFSG SRSGTSASLAITGLQADDEADYYCQSYDSSLGGLVFGGGTKLTVL
M3A09_VH	780	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVQQQLALDYWGQGTLVTVSS
M3A09_VK	781	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSG SGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPKWTFGQGTKVEIK
M3A11_VH	782	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYSMNWVRQAPGQGLEWISYISSTGSTIYYADSVRG RFTISRDNAKNSLYLQMNTLRAEDTAVYYCARGKTTVTIWFDPWGQGTLVTVSS
M3A11_VL	783	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNS GNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWHSSSDWVFGGGTRLTVL
M3A12_VH	784	QVQLQESGPQLVKPSQTLSLTCTVSGDSISSSDYCWSWIRQSPGKGLEWIGHSVYSGDTQYNPSLK SRLSISVDTSKNQFSLRLRSVTAADTAVYYCARGNDFWSGSFDYWGQGALVIVSS
M3A12_VK	785	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGTYLNWYQQKPGKAPKVLIYAASSLQSGVPSRFSGRG SGTDFTLTVSSLQPEDFASYYCQQSYTKPYTFGQGTKLEIK
M3B02_VH	786	EVQLVESGGGLVKPGGSLRISCVASEFTLSGYAMNWVRQVPGKGLEWVSSISSSSSYINYADFVKG RFTISRDNAKNSVFLQLNSLRPEDTALYYCVRERPTAILPYLDLWGRGTLVTVSS
M3B02_VL	787	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVQWYQQSPGTAPKLLIHGNNNRPSGVPDRFSG SKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRSLSGWVFGGGTKLTVL
M3B04_VH	788	QVQLQESGPGLVKPSETVSLTCTVSGGSISSNNWWSWVRQSPGKGLEWIGEIYHSGSTNFNPSLKS RVTISVDKSKNHFSLKLGSLTAADTAVYYCARRPNDYGDYSYYYYYYMDVWGKGTTVTVSS
M3B04_VK	789	EIVLTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSINRNLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSG SGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSHWVTFGQGTRLEIK
M3B06_VH	790	QVQLVQSGPEVRKPGASVKVSCRTSGYNFPAYGISWLRQAPGQGFEWMGWISAYNVNTNYAQNLQD RVAMTTDTSTSTAFLELRSLTSDDTGMYYCARVPRPPLSGTYSTADFWGQGTLVTVSS
M3B06_VK	791	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQTINNWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSG SGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQYISYSRTFGQGTKVEVK
M3B07_VH	792	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQSPGKGLEWIGEINHSGSTNYNLSFKSR VTISIDTSKNQFSLKVTSVTAADTAVYFCARGPIRYSSYYYYYGLDVWGQGTTVTVSS
M3B07_VK	793	EIVLTQSPDTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLIIYSTFIRVTGFPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPRTFGQGTKVEIK
M3B12_VH	794	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKG

識別子	配列番号	アミノ酸配列
		RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSGSYYYYYYMDVWGKGTTVTVSS
M3B12_VK	795	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSG SGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPLTFGGGTKVEIK
M3C01_VH	796	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYFWGWIRQPPGKGLEWIGSVFYSGSTYYNPSLK SRVTISVDTPKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARHSWDRWVYWGQGTLVTVSS
M3C01_VK	797	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQDISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEIK
M3C04_VH	798	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYNFANYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRRNPSFQG HVTMSVDQSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARPLAVSAFDIWGQGTMVTVSS
M3C04_VK	799	DIQMTQSPSSLSASVGDKLTITCRASQSISNYLNWYQQKSGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSASTPHTFGQGTKVEIV
M3C05_VH	800	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCVASGFGFRSYWMHWVRQAPGKGLVWVSRINNDGSSASYADSVKG RFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTALYYCAREFGVLDYHYGMDVWGQGTTVTVSS
M3C05_VL	801	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSDIGSNSVIWYQQLPGTAPKLLIYSSIQRPSGVPDRFSGS KSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWDDSLNGPVFGGGTKLTVL
M3C06_VH	802	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAYGGTLSNYAISWVRQAPGQGLHWMGRIIPVMNVANYADNFQG RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDAAIYYCATARGLGSLEGGDAFDVWGQGTMLTVSS
M3C06_VK	803	DIVMTQSPDSVAVSLGERATISCKSSLSLLYSSNNKNYLVWYQQKPGQPPKLLFYWASTRESGVPD RFSASGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPITFGQGTRLEIR
M3C07_VH	804	QLQLQESGPGLVKPWETLSLTCIVSGGSISRSTHYWGWIRQSPEMGLEWIGSIYYTGNTYYNPSFK SRVTISVDTSRNQLSLRVNSVSAADTARYYCARHETYDYGVFNIWGQGAMVTVSA
M3C07_VK	805	EIVLTQSPGTLSLSPGERAILSCRASQTVSSDYLAWYQQRPGQAPRLLIYDASSRATGVPDRFRGS GSGTDFTLTISRLEPEDFGVYYCQQYGSPYTFGQGTKLEIK
M3C11_VH	806	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSLSSYCWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGGTNYNPSLKSR VTISVDTSKNQFSLNLSSVTAADTAVYYCARGEASGYLNYYFDYWGQGTLVAVSS
M3C11_VL	807	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGHKLGDKYAYWYQQKPGQSPVLVIYQDNKRPSGIPERFSGSNS GNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSGTVFGGGTKLTVL
M3C12_VH	808	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFGSYYMHWVRQAPGKGLVWVSRTSSDGSTTSYADSVKG RFSISRDNAKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCARELGILDYYYGMDVWGQGTTVTVSS
M3C12_VL	809	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGRNPVSWYQQLPGTAPKHLIYKNSQRPSGVPDRFSGS KSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGPVFGGGTKLTVL
M3D03_VH	810	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQG RVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDAPFGRDDGYGMDVWGQGTTVTVSS
M3D03_VK	811	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPRTFGPGTKVDIK
M3D04_VH	812	EVQLVESGGDLVEPGGSLRLSCAASGFTFESAWMSWVRQAPGKGLEWVGRIKSKLDHGTTDYAAPV KGRFTLSRDDSKNTLFLQMNNLKTEDTGVYYCATDRSDVRFLEWLGNYQFGMDVWGQGTTVAVSS
M3D04_VK	813	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASHSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIFGASSRATGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYLTSPPGWTFGQGTKVEIK
M3D05_VH	814	QVQLVQSGAEVKQPGASVKVSCKASGYTFSGYYIQWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNFAQKFQG RVTMTSDTSTSAAYMELSSLRSDDTAVYYCVRGQQLTRQYYFGMDVWGQGTTVTVSS
M3D05_VL	815	QSVLTQPPSVSGAPGQRVIISCSGSSSNIRSNAVNWYQQLPGKAPKLLIFYDGLLPSGVSDRFSGS KTGNSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGPVFGGGTKLTVL
M3D06_VH	816	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPFNFYWMHWVRQAPREGLVWVSRINNDGSSPNYADSVWG RFTISRDNAKNTLYLQMHSLRAEDTAVYYCARAARFGDYVDQWGQGTLVTVSS
M3D06_VK	817	AIQLTQSPSSLSASMGDRVTITCRASQGISSAFAWYQQKPGKAPKLLIYDASTLESGVPSRFSGSG

識別子	配列番号	アミノ酸配列
		SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIK
M3D08_VH	818	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVSGVSISSHYWSWIRQPAGKGLEWIGRLYTSGTTTYNPSLNSR VTMSVDTTNNRLSLRLTSVTAADTAVYYCARDVRLTVFGALHNWFDPWGQGILVTVSS
M3D08_VK	819	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGTHLNWYQQQRGRAPKLLVYAASGLQSGVPSRFSGSG SGTYFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPSITFGQGSRLDIK
M3D09_VH	820	QVQLVESGGGVVQSGKSLGLSCIASGFIFSNYALHWVRQAPGKGLEWLSVISYDGTNKYYANSVRG RFTVSRDNSKNTLFLHMNSLGVDDTAMYYCARDPERLADLGRMDFWGRGTLVAVLS
M3D09_VK	821	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSPNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTREYGVPE RFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYNSNPYTFGQGTKLEIR
M3D10_VH	822	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSTYYWTWIRQPPGKGLDWIGYIYHNGNINYNPSLKSR VTMSVDTSKNQFSLKLTSVTAADTALYYCATVSFIGYSLYYFDRWGQGTLVTVSS
M3D10_VK	823	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIASFLNWYQQRPGKAPDLLIYAASTLQTGVPSRFSGSG SGTDFTLAISSLQPEDFATYYCQQSYNTPFTFGQGTKLEIK
M3D12_VH	824	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGASVSSEYYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYHNGDTYYNPSLK GRGIISMDTSKNQFSLKLISVTAADTAVYYCARLAVAGVTGFHYWGLGTLVTVSS
M3D12_VK	825	EIVLTQSPDTLSLSPGERATLSCRASRSVRNYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAPGIPARFSGSG SETDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWGLTFGGGTKVEIK
M3E01_VH	826	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCTASGFTVSSKYMSWVRQAPGKGLEWVSLIYDGGSTYYADSVKGR FLISRDNAKNTLYLQMHSLRAEDTAVYYCARDRGTYSGYDWYSGMDVWGQGTTVTVSS
M3E01_VK	827	DIQLTQSPSFLSASVGDRITITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSG SGTEFNVTISSLQPEDFATYYCQQLKSYPGTFGQGTKVEIE
M3E02_VH	828	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPAGKGLEWIGRIYTSGSTNYNPSLKSR VTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDASGLSWYDWYFDLWGRGTLVTVSS
M3E02_VK	829	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPTFGQGTKLEIK
M3E03_VH	830	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFPFDSFAMHWVRQAPGKGLEWVAIVWYDGGDKFYSESVKG RFSISRDNSRNTVFLQMNSLRAEDTAVYYCARGMITFDYWGPGTLVTVSS
M3E03_VK	831	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQNVDSSYLAWYQQKPGQAPRLLMYGASTRVAGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPEDFVVYYCQQYGTSPTWTFGQGTKVEIK
M3E04_VH	832	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAGSGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISASSSYIYYADSLKG RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARANYGSGNYYNPKWFDPWGQGTLVTVSS
M3E04_VL	833	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQFPGTAPKVLIYGNNNRPSGVPDRFSG SKSGTSASLAISGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGSIFGGGTKLTVL
M3E05_VH	834	EVQLVESGGSVIQPGGSLRLSCAASGFSVRTNYMNWVRQAPGKGLEWVSVIYSDGRTYYSDSVKGR FTISRDNSMNNVFLQMNSLRAEDTAVYYCARDPTFYSSSWWYLDHWGQGTQVTVSS
M3E05_VL	835	SYELTQALSVSVARGQTAKITCGGNNIGVRNVHWYQQKPGQAPVLVIYRDNIRPSGIPERFSGSNS GNMAALTISSAQEGDEADYYCQVWDSNTAHVIFGGGTKLTVL
M3E06_VH	836	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKG RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYYDSSGYYYYYYYYYMDVWGKGTTVTVSS
M3E06_VK	837	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSG SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPPYTFGQGTKLEIK
M3E08_VH	838	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYVMSWVRQAPGKGLEWVSTVSAGGGSTHYADSVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVFYCAKDKYPHYYYGMDVWGQGTTVSVSS
M3E08_VL	839	QSVLTQPPSASETPGQRVTISCSGSSSNIGRNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGS ESGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGYVFGTGTKVTVL
M3E09_VH	840	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFRFDDYAMNWVRQAPGKGLEWVSGINWIGGTTKYADSVKG

識別子	配列番号	アミノ酸配列
		RFTISRDNTKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARGVGYYYYYMDVWGRGTTVTVSS
M3E09_VK	841	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRATQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRAIGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLESEDFAVYYCQQYGSSPETFGQGTKVEIK
M3E10_VH	842	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTINSYAISWVRQAPGQGPEWLGGIIPIFGTANYAQNFPG RVTITADASTSTVYMELSSLRSDDTAIYYCARGTRYIAVMVPSMQDYYFFGMDVWGQGTTVTVSS
M3E10_VK	843	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGQAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSG SGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQVTSYPFSITFGQGTRLEIK
M3F02_VH	844	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTYYNPSLK SRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARITGEGLPQAFDYWGQGTLVTVSS
M3F02_VL	845	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYACWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNS GNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTAVFGGGTKLTVL
M3F03_VH	846	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYAMHWVRQAPGKGLEWVAVMSHDGSNRYYADSVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDPGGLGYSYGLGYFDYWGQGTLVTVSS
M3F03_VK	847	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVTNNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARISGSG SGTEFTLTINSLQSEDFAVYYCQQYNGWPPWTFGQGTKVEIK
M4A02_VH	848	EVQLVESGGGLVEPGGSLRLSCAASGFMFTSYAMHWVRQAPGRGLEWVSSITGGGNFVEYAVSVQG RFTVSRDNNQNSLYLQMNSLRVEDTAMYYCAREDYNSGANLHWFDPWGQGTLVTVSS
M4A02_VL	849	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAFFDVHWYSHLPGTAPKLLIYGDRNRPSGVPERFSG SKSGASASLTITGLRAEDEADYYCQSYDRGLSAWVFGGGTRVTVL
M4A05_VH	850	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAFGFSLSGYGMNWVRQAPGKGLQWVSSITASSSYITYRDSLRG RFTISRDNAQNSLYLDMTALRVEDTAVYYCATNGKLPPYFDHWGQGVLVVVSS
M4A05_VL	851	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSGSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYDNNHRASGVPDRVSA SWSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRNLEGVVFGGGTKLTVL
M4A06_VH	852	EVQLVESGGGLVRPGGSLRLSCAASGFSLTTDEVNWVRQAPGKGPEWVSFISASGHTIYYADSVKG RFTISRDNGRNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCARVGRLGGVGYYYALGPFDLWGQGTMVTVSS
M4A06_VK	853	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSITSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLQPEDFAVYYCQQYGSSLYIFGQGTKLEIK
M4A08_VH	854	EVQLVESGGALVRPGGSLRVSCEASGFNFRTHWMHWVRQAPGKGLVWVARTNGDGSVTNYADSVKG RFTFFRDNAKNTLFLQMTSLRVDDTAVYYCARERLDYSSTRGHFPGDFDSWGQGTLVTVSS
M4A08_VK	855	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVLYTSNSKNYLAWYQQKPGHPPKVLIYWASTRESGVPD RFSGSGSGTDFSLSISSLQAEDVAVYYCQQYFTIPRTFGQGTKVEIK
M4A10_VH	856	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFNGHYLHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTDYAQRFQG RVTMTRGTSISTAYMELSRLTSDDTAVYFCARDNFGFWSASSGRHNWLDSWGQGTLVIVSS
M4A10_VL	857	NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSTGNIASNYVQWYQQRPGSSPTTVIYEDNQRPSAVPDRFSGS IDSSSNSASLTVSGLRTEDEADYYCQSYDSGHHVVFGGGTKLTVL
M4A11_VH	858	QVQLVQSGSEVKRPGASVRVSCTASGYTFSNYGVSWMRQAPGHGLEWMGWISTHNQNVRYSQNFQG RVTVTTDTSTSTAYMDLRGLKPDDTAVYFCARMIPVGTTYTPYWTGWTPGGMDIWGQGTTVIVSS
M4A11_VL	859	QSVLTQPPSASGTPGQRVIMSCSGTTSNIGRNFVYWYQQLPKEAPTLLIYGNDQRPAGVPDRFSGS TSGTSASLAISGLRSGDEADYYCATWDDSVNGPVFGGGTKLTVL
M4A12_VH	860	QLQLQESGSGPGLVKPSETLSLICNASGDSVTRNAYYWGWLRQPPGKGLEWIGIMYYSGSTFYNPS LKSRLTISVDTSKNQFSLKLRSVTAADTATYYCGEATLTTYDAFDVWGHGTMVTVSS
M4A12_VL	861	QSVLTQPPSVSAAPGQRVTISCSGGNSNIGKNYVSWYQQVPGTAPKLLIYENNKRPSGIPDRFSGS KSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGAWDSSLNGVLFGGGTRLTVL
M4B01_VH	862	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNFNTYAMSWVRQAPGKGLKWISTISGSGGVKYYADSVKG RFTISRDNSGSILYLQMNRLRADDTAVYYCAKSQNPQLVFFDSFDMWGQGSMVTVSS
M4B01_VL	863	QSVLTQAPSASAAPGQKVTISCSGSTSNIGNSYVSWYQQVPGTAPKLLIYEDNQRPSGIPDRFSGS

識別子	配列番号	アミノ酸配列
		KSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDNSLTEVVFGGGTKLTVL
M4B02_VH	864	QLQLQESGPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTI SVDTSKNQFPLKLSSVTATDTAVYYCARLGVGLYEAFDIWGQGTMVTVSS
M4B02_VK	865	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFAIYYCQQSYSTPNTFGQGTRLEIK
M4B03_VH	866	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYRMHWVRQAPGQRLEWMGWITAGSGNTRYSEQFQG RVAFTSDTDATTVSMELSGLRFEDTAVYFCAREYNWNDAFPYWGQGTLVIVSS
M4B03_VL	867	SYVLTQPPSVSVAPGQTARIPCGGNNIGSKSVHWYQQKSGRAPVLVVYDDSDRPPGIPDRFSGSNS GNTATLTINKIEAGDEADYYCHVSDDNSDHVFFGGGTQLTVL
M4B04_VH	868	QVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCAASGFTFRSYTMFWVRQAPGKGLEWVAIILHDGTNRYYTDSVKG RFTISRDNTKNTVYLQMNSLRPEDTAMYYCARESLEWMLDWGQGTLVTVSS
M4B04_VK	869	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSLSGNLAWFQQKPGQAPRLLIYGTSTRATGIPARFSGSG SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPPVFTFGPGTKVDIK
M4B05_VH	870	QVQLVQSGPEVRKPGASVIISCKASGYSFISYYIHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTEYAQKYQG RLTITRDTSTTTVSMTLSSLRSDDTAVYFCAREQAVGAYDIWGQGTMVTVSS
M4B05_VK	871	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAGQLINGNYLAWYQKKPGQAPSLLIYDVSRRAAGVPDRFTGS GSGTDFTLTISRLEPDDFAVYYCQHYGRSPSPTFGGGTKVEIK
M4B06_VH	872	EVQLLESGGGFVQPGGSLRLSCVVTGFTFSNYAMCWVRQAPGKGPEWVSGIGGSVGTTYYADSVKG RFTISRDNSKNTLYLQMSGLRAEDTARYYCAKVPSFFVFEDGFDMWGQGTVVTVSS
M4B06_VL	873	QSVLTQPPSASGNPGQRVTISCYGSGSNIGNNYVHWFRQLPGTAPRLLIYNTDILVPGVPDRFSGS ESGTSASLAISGLQSGDEADYFCAAWDDTLNGYVFGPGTTVTVL
M4B11_VH	874	QVQLVQSGTEVQTPGASVKVSCKTSGYIFTGYFMHWVRQAPGQGFEWMGWVNPYSGATTYAQKFQG RVTMTRDTSISTVYMELSRLTSDDTAIYYCAKDTSNSGPDLLEHWGQGTLVIVSS
M4B11_VK	875	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISNFLVWYQRKPGQAPRLLIFDVSKRATGIPTRFSGSG SGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPGYTFGQGTKLEIK
M4C02_VH	876	QLQLQESGPRLVKPSETLSLTCSVSGGSISSSSLYWGWIRQSPGKGLEWIGTIYYGGSSDYNPSLK SRLTMSVDTSKNHFSLRLSSVTAADTAVYYCARVGSPVTTTVWFDPWGQGTLVTVSS
M4C02_VK	877	DIQMTQSPSSLAASIGDRVTITCRASQTISTYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYSSLALTFGGGTKVEIR
M4C03_VH	878	EVQLVESGGTLVQPGGSLRLSCAASGFRFNAFSMNWVRQAPGKGLEWVSYIDSRSNIIYYADSVKG RFTISRDNAKTSLYLRMSSLRDEDTAVYYCAKALCVVNYDFWSGLLGCAMDVWGQGTTVTVSS
M4C03_VL	879	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGTTSNIGAGFDVHWYQQVPGTAPKLLIYANTDRPSGVPDRFSA SKSGTSASLAITGLQVEDEAHYYCQTYDTTLSGSTVFGGGTKLTVL
M4C04_VH	880	RVTLRESGPALLKPTQTLTLTCTFSGFSLNTYGMSVNWIRQPPGKALEWLSRIDWDGDKYFNTSLK TRLTISKDTSKNQVVLTMTNMEPVDTATYYCAQSVIVPAQSFVSWFDPWGPGTLVTVSS
M4C04_VK	881	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVRSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPARFSGSG SGTEFTLTISSLQSEDLAIYYCQQYNNWPPGAFGQGTKVEIK
M4C08_VH	882	EVQLVESGGTLVQPGGSLRLSCAASGFKFNAFSMNWVRQAPGKGLEWVSYIDSRSNIIYYADSVKG RFTISRDNAKNSLYLRMSSLRDEDTAVYYCAKALCVVNYDFWSGLLGCAMDVWGQGTTVTVSS
M4C08_VL	883	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGNTSNIGAGFDVHWYQQVPGTAPKLLIYANTDRPSGVPDRFSA SKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQTYDRSLSGSTVFGGGTKLTVL
M1C11_VH	884	QVQLVQSGAEMKKPGSSVKVSCKTSGGSFSSYPVSWVRQAPGQGPEWMGGIIPLSGTTHYAQMFQG RVSITADDSTRTVFMELTSLRSGDTAVYYCARSGAPTYYYDSSGFHGGAFHFWGQGTVVTVSS
M1C11_VL	885	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNSKSYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASSRESGVPD RFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQFYTSPHTFGQGTKLEIKRT
M1C7_VH	886	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAIITYDGSGKYYADSLEG

識別子	配列番号	アミノ酸配列
		RITISRDDPKSMLYLHMRSLTAEDTAVYYCVKSGSFSSAFWLEDWGQGTLVTVSS
M1C7_VK	887	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISNFVAWYQQKPGQAPRLLIYDASNGATGTPARFSGSG SGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSTWTFGQGTKVEIKRT
M1C7s_VH	888	QVQLVQSGPEVRKPGSSVRVSCKASGGTFTRLTITWVRQAPGQGLEWMGRIIPAVDITNYAPKFQG RVTITADKSTGAVYMDLISLTSDDTAIYFCATVLDWSNALDIWGQGTMVTVSS
M1C7s_VK	889	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSESLLNSDGKTYLFWYLQKPGQSPQVLIYDLSSRFSGVPER FSGSGSGTDFTLKISRVEPEDVGIYYCMQGLHLPWTFGRGTRLEIKRT
M1D2_VH	890	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCTVSGGSVNSDHWWTWVRQSPETGLEWIGELNHIGTFNYNPSFKS RATISIDTSKNQFSLTLTSVAAADTAVYYCARRPPPLPEYFYYYFMDVWGNGTTVTVSS
M1D2_VK	891	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQSIRGHINWYQQKPGKGPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQAEDFATYYCQQSYSNPYSFGRGTKLEIKRT
M2B6_VH	892	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVSGASIGGYYWGWIRQPPGKGLEWLGYIYYSGRTVYSPSLRGR LALSLDMSRQQLSLRLRSVAAADTAVYYCASLTITPGWFDSWGPGTLVTVSS
M2B6_VL	893	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQFPGSAPKLLIYGNTKRPSGVPDRFSG STSGSSASLAITGLQTEDEAEYYCQSYERNLDGALFGGGTKLSVL
M2D2_VH	894	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYNFDNYYMSWVRQAPGQGLEWLGIIDPSGGRISYAPKFQG RVTLTRDTSTSTVYMELRGLRFEDTALYYCARLEATHEGPWGQGTLVTVSS
M2D2_VL	895	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSNSNIGSSTVNWYQQLPGTAPKLLIYSDNHRPSGVPDRFSGS RSGTSASLVISGLHSEDEADYYCGTWDDGLNGPYVFGTGTKVTVL
M4F8_VH	896	QVQLVQSGPEVKKPGASVKISCKASEYTFTNHYLHWVRQAPGQGLEWLGIINPTGGSTYYAGDFQG RVTLTRDASTTTVYMELSSVKSEDTAIYYCARDRGMRYFDYWGQGTLVTVSS
M4F8_VL	897	QSVLTQPPSVSGAPGQRVSISCTGISSNIGATYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNNNRPSGVPDRFSG SKSGTSASLAITGLQAEDEAVYYCQSYDSVLSGSVIFGGGTILTVL
M5F2_VH	898	EVQLVESGGGLVQLGGSLRLSCAGSGFSFSTFWMSWVRQAPGKGLEWLANIKPDGSEKFYVDSVKG RITLSRDNANNSLYLQMRNLRDDDTAVYYCARDRGYCRGGSCYRRNAFDLWGQGTMVTVSS
M5F2_VL	899	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSGDVGGYTFVSWYQQYPGKAPKLIIYEVTKRPSGVPDRFSG SKSGNTASLTVSGLQTEDEADYFCSSYSSTNNLRVFGGGTKLTVL
M6E10_VH	900	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCNASGGIFDTNVINWVRQAPGQGLEWMGGIIPPFGTALYAHQFQG RLTLTVDESTNTAYMDLSSLRSDDTAVYFCARDRTVIKYADGMDVWGQGTTVTVSS
M6E10_VK	901	DIQMTQSPSSLSASVGDKVAITCRASQTISPYLNWYQQKPGKAPNLLIYGTNKLQSGVPLRFSGSG SGTDFTLTINGLQPEDFATYFCQQSHTTPLTFGGGTKVEIKRT
M7D5_VH	902	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTLSNYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTAMYAHNFQD RVTFTADESTNTVYMAVSRLTSDDTAVYYCAQDRTVTKYAHGLDVWGQGTTVTVSS
M7D5_VK	903	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCPASQSLLTYLNWYQQKPGKAPKLLIYSASELPSGVPSRFSGSG SGTEFTLTVTGLQPDDFATYYCQQSHTTPLTFGGGTKVEIKRT
M8C10_VH	904	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFTTYTMHWVRQAPGKGLEWVALISSDGNNKYYADSVKG RFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARGYYSGGDAFDVWGQGTMVTVSS
M8C10_VK	905	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQTITIWLAWYQQKPGKAPKLLIYDAVSLESGVPSRFRGSG SGTDFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNNYPYTFGQGTKLEIKRT

【実施例３】

【０８３８】

超強力なＰｒｅＦ特異的ｈＭＰＶ　Ｆ中和ｍＡｂ　Ｍ４Ｂ０６の特性評価

【０８３９】

単離されたｍＡｂの中で、クローン番号Ｍ４Ｂ０６は、試験されたｈＭＰＶ　Ａ及びＢサブタイプの両方に対して超高ｈＭＰＶ中和効力を示し、ＩＣ５０はそれぞれ３．５ｎｇ／ｍＬ及び２．２ｎｇ／ｍＬであった（図４Ａ）。ＢＬＩ結合アッセイは、Ｍ４Ｂ０６がＷＴ及び安定化されたＰｒｅＦタンパク質のみに結合し、ＰｏｓｔＦタンパク質には結合しないことを示し、Ｍ４Ｂ０６がＰｒｅＦ特異的エピトープを標的としたことを示した（

図４Ｂ）。
【０８４０】
ＭＰＶ　Ａ株のモノクローナル抗体耐性変異体（ＭＡＲＭ）をＭＰＶ　Ａ株のいずれのタイプのＭＡＲＭも中和することができず、これらのＭＡＲＭで生成された変異がＭＰＶ　Ａ株の中和活性を損なったことが確認された（図４Ｃ）。
【０８４１】
更に、研究者らは、単一及び二重のＭＡＲＭ由来変異を有するＭＰＶ　Ｆバリアントを生成して、変異／バリエーションがＭＰＶ　Ａ株結合を中断したかどうかを決定した。ＥＬＩＳＡ結合アッセイからのデータは、これらの変異が、異なるエピトープを標的とする対照抗体ＭＰＶ　Ａ株への結合に影響を及ぼさないことを示した［５３］ので、変異タンパク質はＷＴタンパク質と同様に折り畳まれた（図７Ａ）。しかし、Ｋ１３８Ｑは少なくとも１００倍の結合を減少させ、Ｇ２６４Ｒを有する単一又は二重変異体はＭＰＶ　Ａ株結合を完全に消失させ、Ｋ１３８及びＧ２６４がＭＰＶ　Ａ株結合に重要であり、ＭＰＶ　Ａ株のエピトープ内に位置する可能性が高いことを示唆した（図４Ｄ）。Ｋ１３８及びＧ２６４は両方とも溶媒に曝露され、互いに近接しており、ＲＳＶ　Ｆで以前に定義された抗原部位Ｖと同等の領域に位置する（図４Ｅ）。水素－重水素交換質量分析（ＨＤＸ－ＭＳ）による並行エピトープマッピング研究では、ペプチド１３１～１４６、１３７～１４６、２６０～２６６は、ＭＰＶ　Ｆ－ＭＰＶ　Ａ株複合体とＭＰＶ　Ｆ単独との間で有意に低下した交換速度を示した。これらのペプチドはＭＰＶ　Ａ株のエピトープ残基を含んでいた可能性があり、これはＭＡＲＭ研究の結果と一致する（図４Ｅ及び図５）。図５は、５つの時点（１５、５０、１５０、５００、１５００秒）でのＭＰＶ　Ａ株一価Ｆａｂの存在下での抗原と比較した、処理されたＭＰＶ　ＰｒｅＦ三量体タンパク質単独の重水素化レベルの差を示すヒートマッププロットである。より遅い重水素交換は、結合部位を含む領域を示した。白い領域は「隙間」であり、配列カバレッジがなかったため、ＨＤＸ－ＭＳ情報は得られなかった。
【０８４２】
更に、同定されたＭＰＶ　Ａ株のエピトープは、３．７５Åの分解能でのＭＰＶ　Ａ株－ＭＰＶ　Ｆ複合体のＣｒｙｏ－ＥＭマップによって更に確認され、３つのＭＰＶ　Ａ株　Ｆａｂがほぼ垂直な角度（図４Ｆ）でエピトープ領域に存在することが明確に示された。まとめると、研究者らは、ＲＳＶ　Ｆの先に定義された部位Ｖに類似するＭＰＶ　ＰｒｅＦ特異的エピトープを標的とする非常に強力な中和ｍＡｂ　ＭＰＶ　Ａ株を同定した。
［実施例４］
【０８４３】
ＭＰＶ　Ｆ特異的ｍＡｂのエピトープマッピング
【０８４４】
全ての単離されたＭＰＶ　Ｆ特異的ｍＡｂの標的抗原部位をマッピングするために、研究者らは、ＭＰＶ　Ｆノックアウト変異体のパネルを設計し、単離されたＭＰＶ－Ｆ特異的ｍＡｂとのＥＬＩＳＡ結合を試験した。ｍＡｂのパネル（Ｍ１Ｄ２、Ｍ１Ｃ７ｓ、Ｍ３Ｄ０４、Ｍ４Ａ１０、Ｍ３Ｃ０６、Ｍ４Ｂ０６）は、ＲＳＶ　Ｆ上に定義された抗原部位ＩＩ及びＶと同等の領域に位置する様々な残基上のＰｒｅＦ変異体への結合を減少させることが観察された（図６Ａ及び図６Ｂ）。更に、Ｍ１Ａ０４は、部位ＩＶにマッピングされている（図７Ｂ）。抗体Ｍ１Ｄ２、Ｍ１Ｃ７ｓ、Ｍ１Ａ０４は、前述のＭＰＶ　Ａ株（部位Ｖ）及び以前に報告されたｍＡｂｓ　ＤＳ７（ＤＳ７－ｓｉｔｅ；Ｗｅｎ，Ｘ．

，ｅｔ　ａｌ．，２０１２．Ｎａｔ　Ｓｔｒｕｃｔ　Ｍｏｌ　Ｂｉｏｌ　１９，４６１－４６３）、Ｍ２Ｂ６（部位ＩＩＩ、ＲＳＶ／ｈＭＰＶを交差中和する）、Ｍ２Ｄ２（ＩＶ部位、交差中和ＲＳＶ／ｈＭＰＶ）、Ｍ１Ｃ７（部位Ｖ、交差中和ＲＳＶ／ｈＭＰＶ）と共に、ＢＬＩに基づくエピトープビニングによって単離されたｍＡｂをグループ分けするための参照ｍＡｂとして選択したＸｉａｏ，Ｘ．，ｅｔ　ａｌ．，２０１９　ｍＡｂｓ，１１：８，１４１５－１４２７　ｃｉｔｉｎｇ　Ｍ２Ｂ６，Ｍ２Ｄ２，Ｍ１Ｃ７も参照されたい。予備的ビニング結果に基づいて、Ｍ４Ｂ１１、Ｍ２Ａ０５、Ｍ８Ｃ１０及びＭ１Ａ０８をエピトープビニングのための更なる参照ｍＡｂとして含めて、上記の参照ｍＡｂとの有意な競合を示さなかったｍＡｂを特徴づけた（図８Ａ）。

【０８４５】

エピトープビニングに基づいて、ｈＭＰＶ　Ｆ特異的ｍＡｂを８つの群に分類した（図８Ａ）。ｍＡｂの４つの群は、ＲＳＶ　Ｆの以前に定義された部位Ｖ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶのｍＡｂと同様の典型的な競合プロファイルを示したので、これらのｍＡｂをそれぞれ部位Ｖ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶにマッピングした。ＰｒｅＦタンパク質の異なるバリアントに対する結合分析により、ｍＡｂは、抗原部位ＩＩ及びＶと相互作用するために複数の結合様式を使用することが明らかにされたが、これは、これらの部位内の変異がそれらの結合に異なる影響を及ぼしたからである（図６Ａ及び図６Ｂ）。ｍＡｂの他の４つの群は、報告されていない新規な競合プロファイルを示した。（１）ｍＡｂの第１の群は、部位ＩＩのｍＡｂ　Ｍ２Ｂ６及びＤＳ７と有意に競合し、部位ＩＩのｍＡｂ　Ｍ１Ｃ７及びＭ１Ｄ２との競合がより少なく、古典的部位ＩＩＩとＤＳ－７部位との間の領域を標的としたことを示唆した。ｈＭＰＶとＲＳＶの両方を交差中和する古典的部位ＩＩＩｍＡｂとは異なり、ｍＡｂのこの群はｈＭＰＶのみを中和した。研究者らは、この抗原部位を部位ＩＩＩ’と命名した（図８Ａ、図８Ｂ）。（２）ｍＡｂの第２の群は、それ自体の群内の２つのｍＡｂとほとんど競合した。この群の代表的なｍＡｂであるＭ２Ａ０５は、ｈＭＰＶＢサブタイプのみを中和した。

【０８４６】

そのエピトープを更にマッピングするために、研究者らは、ｈＭＰＶ－Ａ　Ｆにおいてサブタイプ特異的残基をそれらの対応物に変換したｈＭＰＶ－Ｂ　Ｆバリアントのパネルに結合するＭ２Ａ０５抗体を分析した。データは、Ｆ抗原の単一のＤ２９６Ｋ変異がＭ２Ａ０５の結合を有意に減少させたことを示しており（図７Ｃ）、Ｄ２９６がＭ２Ａ０５のエピトープ内にあることを示唆している。ｈＭＰＶ　Ｆ構造上の古典的な部位ＩＶの下に位置するこの抗原性部位を部位ＩＶ’と命名した（図８Ａ及び図８Ｂ）。（３）ｍＡｂの第３の群は、抗体Ｍ８Ｃ１０と競合し、抗体Ｍ８Ｃ１０は、（部位αと命名された）内部三量体化界面でエピトープを標的とするｍＡｂである。これらのデータは、これらのｍＡｂが全て、ｈＭＰＶ　Ｆの内部エピトープを標的とする可能性が高いことを示し得る。（４）部位βと命名された最後の群は、ｈＭＰＶ　ＰｒｅＦ表面にマッピングされたいずれの６つの群とも競合しなかった。ほとんどの部位βｍＡｂは、抗体Ｍ８Ｃ１０及び抗体Ｍ１Ａ０８の両方と競合したＭ２Ｅ１１Ｌを除いて、その群内のｍＡｂ　Ｍ１Ａ０８とのみ競合した。研究者らは、ノックアウト変異体によって部位βの詳細なエピトープ又は得られたその結晶構造を決定することができなかったため、部位βのエピトープは、更に詳細に調査されるべきままである。興味深いことに、研究者らは、ｍＡｂ標的部位?を示す証拠を発見しなかった。高い中和効力を有するｍＡｂ群（IC_{50}＜５０ｎｇ／ｍＬ）では、２０％未満のｍＡｂのみが部位Ｖを標的化し（図８Ｃ）、６７％のｍＡｂがｈＭＰＶ　Ｆ抗原側に位置する部位ＩＩ、ＩＶ及びＩＩＩ’を標的化した（図８Ｂ）。これは、部位?及びＶの免疫優性を示唆したＲＳＶ　Ｆの所見とは有意に異なる［４８］。

［実施例５］

【０８４７】

抗原部位、中和効力、及び異なるｈＭＰＶ　Ｆ立体配座に対する結合特異性の間の相関

【０８４８】

ｈＭＰＶ　Ｆ抗原の異なる立体配座に対する単離されたｍＡｂの結合特異性を調べるた

めに、研究者らは、ＢＬＩによって３つの形態のｈＭＰＶ　Ｆ抗原に対する単離されたｍＡｂの結合親和性を分析した：（１）Ｂ細胞選別及びエピトープビニングに使用された非切断ｈＭＰＶ　ＰｒｅＦ三量体［３４］（非処理ＰｒｅＦ、図２Ａ参照）；（２）フーリンとの共発現後にＦ１とＦ２との間で効率的な切断を示したプレフュージョン安定化ｈＭＰＶ　Ｆ三量体１１５ＢＶ［２８］（処理済みＰｒｅＦ、図２Ｂ参照）；及び（３）ＥＭネガティブ染色（図９）によって確認されるｈＭＰＶ　ＰｏｓｔＦ。表４も参照されたい。抗原三量体と二価抗体との間の高い結合活性のために、多くの抗体の解離は、Ｋｄを決定するには遅すぎた。したがって、本発明者らは、見かけの結合親和性の指標として絶対結合応答（ｎｍ）を使用した。

【０８４９】

【表７】

表 4. 抗 hMPV 抗体及び異なる抗原についての BLI に基づくアッセイのデータ

mAbs	部位	Octet 結合(nm 単位の実際の応答)			処理された PreF 三量体/非処理 PreF 三量体結合比
		非処理 hMPV PreF 三量体	処理された hMPV PreF 三量体	MPV PostF	
M4B03	V	0.3242	0.1078	-0.061	0.33
M4B06	V	0.4008	0.3839	-0.0518	0.96
M2C08	V	0.415	0.1571	-0.0185	0.38
M3D04	V	0.4255	0.2359	0.0251	0.55
M1C7	V	0.3121	0.3593	0.0541	1.15
M2B11	V	0.3798	0.4977	-0.0289	1.31
M2C11	V	0.3488	0.3616	-0.03	1.04
M2D08	V	0.4161	0.1823	-0.0414	0.44
M3C06	V	0.2082	0.1946	-0.0338	0.93
M4A10	V	0.3252	0.2298	-0.0388	0.71
M1C7s	II	0.303	0.3637	0.1649	1.20
M1D2	II	0.4184	0.4595	0.5537	1.10
M2A09	II	0.3311	0.4419	0.0797	1.33
M2C06	II	0.4078	0.4722	0.4362	1.16
M3C04	II	0.3791	0.3097	0.409	0.82
M3E03	II	0.4045	0.4268	0.4198	1.06
M4A02	II	0.4194	0.4194	0.0488	1.00
M6E10	II	0.3366	0.3933	0.0923	1.17
M7D5	II	0.2961	0.3471	0.0826	1.17
M2B6	III	0.3586	0.3515	0.1991	0.98
M3A01	III	0.251	0.2606	-0.062	1.04
M3A06	III	0.4511	0.1838	-0.047	0.41
M3A08	III	0.422	0.2486	-0.0217	0.59
M3B02	III	0.3247	0.1015	0.0061	0.31
M3E04	III	0.3003	0.0401	0.0262	0.13
M3E10	III	0.3506	0.17	0.0082	0.48
M4A05	III	0.4082	0.3998	0.0001	0.98
M2B05	III’	0.4473	0.5418	0.486	1.21
M2B06	III’	0.3889	0.4014	0.4356	1.03
M2C07	III’	0.418	0.4398	0.4541	1.05
M2D03	III’	0.4246	0.4659	0.5028	1.10
M2D11	III’	0.41	0.4359	0.4299	1.06
M3C11	III’	0.3165	0.0794	0.4326	0.25
M3D05	III’	0.3375	0.0831	0.5389	0.25
M3D10	III’	0.3798	0.3965	0.4731	1.04
M4A06	III’	0.3599	0.2809	0.449	0.78
M4A12	III’	0.3754	0.0773	0.4315	0.21
M4C02	III’	0.3351	0.3211	0.475	0.96
M1A04	IV	0.4531	0.5573	0.6179	1.23

mAbs	部位	Octet 結合(nm 単位の実際の応答)			処理された PreF 三量体/非処理 PreF 三量体結合比
		非処理 hMPV PreF 三量体	処理された hMPV PreF 三量体	MPV PostF	
M1C11	IV	0.3511	0.0597	0.5428	0.17
M2A11	IV	0.2847	0.0658	0.293	0.23
M2B01	IV	0.3148	0.0607	0.4652	0.19
M2B12	IV	0.3775	0.4375	0.445	1.16
M2C05	IV	0.3985	0.4636	0.2644	1.16
M2D01	IV	0.3301	0.0622	0.4926	0.19
M2D2	IV	0.3618	0.3513	0.4538	0.97
M3C05	IV	0.4069	0.4839	0.3099	1.19
M3C12	IV	0.3962	0.4559	0.4963	1.15
M3D09	IV	0.2724	0.2157	0.4106	0.79
M3D12	IV	0.4648	0.5163	0.496	1.11
M3F03	IV	0.3924	0.1066	0.563	0.27
M4B01	IV	0.4613	0.5106	0.5561	1.11
M4C03	IV	0.2628	0.0323	0.5061	0.12
M4C04	IV	0.3418	0.3026	0.4417	0.89
M4C08	IV	0.2224	0.0268	0.467	0.12
M2A02	IV'	0.2613	0.0795	-0.0402	0.30
M2A05	IV'	0.3779	0.4468	0.4493	1.18
M2A06	IV'	0.2371	0.052	-0.0352	0.22
M2B10	IV'	0.2087	0.0278	-0.0646	0.13
M2D07	IV'	0.3236	0.0757	0.0143	0.23
M2D10	IV'	0.3311	0.1294	0.0464	0.39
M2F01	IV'	0.3351	0.0736	-0.0326	0.22
M4B04	IV'	0.1983	0.0232	-0.0362	0.12
M4B05	IV'	0.2806	0.0529	-0.0395	0.19
M4B11	IV'	0.2726	0.0489	0.4263	0.18
M4F8	IV'	0.2708	0.0584	0.0408	0.22
M2A03	IV'	0.3692	0.1088	0.4771	0.29
M3A07	IV'	0.3241	0.0536	-0.022	0.17
M5F2	IV'	0.0652	0.0092	0.0162	0.14
M1A08	β	0.3389	0.125	0.0512	0.37
M2B07	β	0.3668	0.1363	0.0181	0.37
M2B09	β	0.3023	0.0092	-0.0435	0.03
M2E04	β	0.3912	0.1994	0.0702	0.51
M2E05	β	0.4264	0.2284	0.0401	0.54
M2E06	β	0.4169	0.1918	0.0123	0.46
M4A08	β	0.2906	0.0728	0.0302	0.25
M2E11L	β	0.3318	0.1621	0.0538	0.49
M1A11	α	0.342	0.0515	0.0143	0.15
M2C10	α	0.3819	0.0939	-0.0261	0.25

mAbs	部位	Octet 結合(nm 単位の実際の応答)			処理された PreF 三量体/非処理 PreF 三量体結合比
		非処理 hMPV PreF 三量体	処理された hMPV PreF 三量体	MPV PostF	
M2E01	α	0.408	0.126	-0.016	0.31
M2E08	α	0.3488	0.0781	-0.0233	0.22
M3A04	α	0.3733	0.0846	-0.0261	0.23
M3A12	α	0.3096	0.0766	0.0469	0.25
M3C07	α	0.291	0.0745	-0.0296	0.26
M3D03	α	0.2419	0.0286	-0.054	0.12
M8C10	α	0.333	0.1099	0.0733	0.33
M3A03	特性決定されていない	0.1815	0.0409	0.5677	0.23
M3A05	特性決定されていない	0.0787	0.0071	0.2286	0.09
M3A09	特性決定されていない	0.104	0.0151	0.1577	0.15
M3A11	特性決定されていない	0.0491	0.0247	0.4138	0.50
M3B04	特性決定されていない	0.1769	0.0297	0.446	0.17
M3B06	特性決定されていない	0.0542	0.0061	0.2927	0.11
M3B07	特性決定されていない	0.0691	0.0201	0.2915	0.29
M3B12	特性決定されていない	0.1569	0.0102	0.4172	0.07
M3C01	特性決定されていない	0.0597	0.0251	0.3269	0.42
M3D06	特性決定されていない	0.1123	0.0331	0.6997	0.29
M3D08	特性決定されていない	0.0649	0.0113	0.3075	0.17
M3E02	特性決定されていない	0.008	-0.0033	0.1817	-0.41
M3E05	特性決定されていない	0.126	0.018	0.5092	0.14
M3E06	特性決定されていない	0.0556	0.0101	0.3289	0.18
M3E08	特性決定されていない	0.0728	0.0213	0.2771	0.29
M1A01	特性決定されていない	0.3257	0.0585	0.0169	0.18
M1A12	特性決定されていない	0.2941	0.0714	0.0462	0.24
M2B04	特性決定されていない	0.3278	0.1247	0.0152	0.38
M2C01	特性決定されていない	0.107	0.0121	-0.0726	0.11
M2D02	特性決定されていない	0.2164	0.0468	0.5406	0.22
M2D09	特性決定されていない	0.0397	0.011	0.5632	0.28
M2E07	特性決定されていない	0.2164	0.0476	0.0137	0.22
M3E01	特性決定されていない	0.1777	0.0125	0.6248	0.07
M3E09	特性決定されていない	0.2256	0.0948	-0.0506	0.42
M3F02	特性決定されていない	0.225	0.0284	0.5175	0.13
M4A11	特性決定されていない	0.209	0.0135	0.2736	0.06
M4B02	特性決定されていない	0.0048	-0.0056	0.0312	-1.17

【０８５０】

単離されたｍＡｂと非処理ＰｒｅＦとＰｏｓｔＦの結合を比較すると、３つの群のｍＡｂ：ＰｒｅＦ特異的、ＰｏｓｔＦ特異的、及びＰｒｅ／Ｐｏｓｔ－ｄｕａｌ　ｍＡｂが存在することが示された（図１０Ａ）。ＰｒｅＦ特異的ｍＡｂ及びＰｒｅ／Ｐｏｓｔ－ｄｕａｌ　ｍＡｂの群は、同様の数の強力な中和ｍＡｂを有するようである（図１０Ａ）。例えば、５０ｎｇ／ｍｌ未満の中和ＩＣ$_{50}$を有する２８個のｍＡｂ及び５０～５００ｎｇ／ｍｌの中和ＩＣ$_{50}$を有する３３個のｍＡｂでは、１４個及び１５個のｍＡｂがそれぞれＰｒｅＦ特異的（ＰｏｓｔＦ結合応答＜０．３と定義）であり、強力な中和ｍＡｂがＰｒｅＦ特異的エピトープ及びＰｒｅＦとＰｏｓｔＦの両方に提示されるエピトープの両方

によって誘発され得ることを示唆した。このデータと一致して、研究者らはまた、ＰｏｓｔＦがこれらのヒトドナーの血清試料においてＰｒｅＦに対する結合反応性の大部分を枯渇させることができることを決定した（図１１Ａ及び図１１Ｂ並びに表５）。

【０８５１】

ｍＡｂのＰｒｅＦ／ＰｏｓｔＦ結合特異性も、それらの抗原部位とよく相関していた：部位ＩＩＩ’及び部位ＩＶ　ｍＡｂは、ほとんどがＰｒｅ／Ｐｏｓｔ二重結合剤であり、部位ＩＩ　ｍＡｂは、同様の数のＰｒｅＦ特異的及びＰｒｅ／Ｐｏｓｔ二重ｍＡｂを有し、部位Ｖ、部位ＩＩＩ、部位ＩＶ’、部位α及び部位βを含む他の部位の残りは、ＰｒｅＦ特異的であった（図１０Ｂ）。

【０８５２】

単離されたｍＡｂの非処理ＰｒｅＦへの結合を、処理されたＰｒｅＦと比較して、アッセイを用いて分析した。興味深いことに、ｍＡｂの２つの明らかな群が存在する－ｍＡｂの群は、ＰｒｅＦの両方の立体配座に対して同様の結合親和性を示し、他方、他の群は、非処理ＰｒｅＦよりも処理されたＰｒｅＦへの結合を有意に減少させた（図１０Ｃ及び図１０Ｄ）。これらのデータは、２つのタイプのエピトープが存在することを示唆している－部位ＩＩが濃縮された１つのタイプのエピトープが、処理されたＰｒｅＦ及び非処理ＰｒｅＦの両方に提示され（図１０Ｄ）、部位ＩＶ’、部位α及び部位βが濃縮されたエピトープの他の群は、非処理ＰｒｅＦにおいてより良好に提示される（図１０Ｄ）。部位ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＩＩ’及びＩＶは、エピトープが両方の群（図１０Ｄ）に属すると思われる。興味深いことに、後者の群のｍＡｂは、非処理ＰｒｅＦに対する優先的な結合を有することが観察され、前者の群のｍＡｂよりも低い中和効力を示した（図１０Ｃ）。ｍＡｂの中和効力は、処理されたＰｒｅＦ／非処理ＰｒｅＦ結合の比と負の相関があり（図１０Ｅ）、非処理ｈＭＰＶ　Ｆ抗原と処理されたｈＭＰＶ　Ｆ抗原との間の免疫原性の潜在的差異が強調された。

【０８５３】

【表８】

表 5. 非処理 hMPV PreF、処理 hMPV PreF、hMPV PostF、及び RSV PreF 三量体についてのヒト血清吸収アッセイデータ。

gELISA 結合抗原	吸収抗原	ELISA 力価(倍数希釈)			
		#84974	#86559	#21083	#85359
非処理 hMPV WT PreF 三量体	非処理 hMPV WT PreF 三量体	<1	<1	<1	<1
処理された安定化 hMPV PreF 三量体(115BV)		<1	377	<1	<1
hMPV PostF 三量体		<1	<1	<1	<1
RSV PreF(DS-Cav1)		3423	5508	3975	6039
非処理 hMPV WT PreF 三量体	処理された安定化 hMPV PreF 三量体(115BV)	<1	144	656	<1
処理された安定化 hMPV PreF 三量体(115BV)		<1	<1	521	<1
hMPV PostF 三量体		<1	41	250	<1
RSV PreF(DS-Cav1)		4504	2750	4771	6141
非処理 hMPV WT PreF 三量体	MPV PostF(dPFv1)	673	26378	582	22
処理された安定化 hMPV PreF 三量体(115BV)		0	15595	311	<1
hMPV PostF 三量体		56	1891	58	75
RSV PreF(DS-Cav1)		3306	4458	5293	5755
非処理 hMPV WT PreF 三量体	RSV PreF(DS-Cav1)	5129	55865	5520	2428
処理された安定化 hMPV PreF 三量体(115BV)		4103	36424	5350	1862
hMPV PostF 三量体		5224	29467	4344	2957
RSV PreF(DS-Cav1)		<1	<1	<1	239
非処理 hMPV WT PreF 三量体	PBS 緩衝液	4989	56976	7154	3966
処理された安定化 hMPV PreF 三量体(115BV)		4555	29594	5377	2753
hMPV PostF 三量体		5107	25086	5279	4227
RSV PreF(DS-Cav1)		3281	4204	5359	5006

［実施例６］

【０８５４】

非処理及び処理ｈＭＰＶ　Ｆ抗原の熱安定性の特性決定

【０８５５】

非処理ｈＭＰＶ　ＰｒｅＦ抗原と処理されたｈＭＰＶ　ＰｒｅＦ抗原との差を更に特性決定するために、研究者らは、示差走査蛍光定量法によって抗原の熱安定性を分析した。Ａ１８５Ｐ安定化変異を含まない非処理ｈＭＰＶ　ＰｒｅＦ構築物（図２Ａ）は、５６．７℃での最初の転移及び８３．９℃での更なる転移を有する２つのアンフォールディング転移を示した（図１２Ａ）。対照的に、Ａ１８５Ｐ変異並びに８２位のＲＲフーリン切断部位（図１２Ａ）を含有するフーリン処理安定化ｈＭＰＶ　ＰｒｅＦ　１１５ＢＶの融解温度は、６２．５℃と有意に高く（図１２Ｂ）、後者のタンパク質の熱安定性の増加を示唆している。改善された熱安定性がＡ１８５Ｐ安定化変異の導入又はフーリン媒介タンパク質分解切断に起因するかどうかを決定するために、本発明者らは、共発現されたフーリンの非存在下で非処理安定化ｈＭＰＶ　ＰｒｅＦ　１１５ＢＶタンパク質を更に生成した（図２Ａ）。フーリンによって処理されていなかったこのＡ１８５Ｐ安定化構築物の融解温度は、５５．５℃（図１２Ｃ）であり、Ａ１８５Ｐ変異を有さない非処理ｈＭＰＶ　ＰｒｅＦタンパク質と同様であり、フーリン媒介タンパク質分解的切断がｈＭＰＶ　Ｐｒｅ

Ｆタンパク質の熱安定性を有意に改善したことを示している。興味深いことに、第２の高温転移は、Ａ１８５Ｐ安定化変異を含まないｈＭＰＶ　Ｆ構築物についてのみ観察することができた。いかなる特定の理論又は機構によっても制限されることなく、安定化Ａ１８５Ｐ変異の添加は、この高温転移を９５℃を超える温度にシフトさせ、これはこの実験の観察された温度範囲外であると考えられる。

【０８５６】

考察

【０８５７】

ＲＳＶとｈＭＰＶ　Ｆタンパク質との間の非常に類似した構造的折り畳み及びいくつかの保存されたエピトープにもかかわらず、ｈＭＰＶ　Ｆの抗原性がＲＳＶ　Ｆと類似しているかどうかは、今日まで不明のままである。この研究では、研究者らは、複数の健康な成人ドナーから１００個を超えるｍＡｂを単離し、特性決定し、自然感染から誘発されたｈＭＰＶ－Ｆ特異的ｍＡｂの包括的抗原マップを提供した。研究者らは、複数の健康なヒトドナーのメモリーＢ細胞から単離された１１３個のｈＭＰＶ－Ｆ特異的ｍＡｂを作製した。研究者らは、抗体の生殖系列使用、エピトープ、中和効力、及びＦ抗原の異なる形態に対する結合特異性：非処理（又は未切断）プレフュージョン（ＰｒｅＦ）、処理（又は切断）ＰｒｅＦ、及びポストフュージョン（ＰｏｓｔＦ）を分析した。ｈＭＰＶ　Ａウイルス及びｈＭＰＶ　Ｂウイルスの両方に対する非常に高い中和効力を有するｍＡｂが特性決定され、抗原部位Ⅴにマッピングされた。データは、ＲＳＶ－Ｆ特異的ｍＡｂとは異なり、ｈＭＰＶ　Ｆに対する抗体応答は、おそらく追加のグリコシル化のために、抗原の頂点に対してあまり優勢ではないことを示した。強力な中和ｍＡｂの大部分はｈＭＰＶ　Ｆ側のエピトープを認識する。更に、ＲＳＶ　Ｆ上の以前に定義された抗原部位とは異なる新規な中和エピトープが同定され、部位Ⅴ及びＩＩ　ｍＡｂの複数の結合様式が発見された。興味深いことに、非処理ＰｒｅＦに優先的に結合するｍＡｂは、低い中和効力を示し、タンパク質分解的に非処理Ｆ抗原と処理されたＦ抗原との間の免疫原性の潜在的差異を強調した。これらの結果は、ｈＭＰＶ感染の免疫認識を解明する。

【０８５８】

単離されたｍＡｂのほとんどは生殖系列配列と比較して有意な体細胞高頻度変異を有し（図３Ｃ）、ｈＭＰＶ　Ｆ中和力価で事前スクリーニングされたドナーが過去に繰り返しｈＭＰＶ感染にさらされた可能性が高いことを示唆した。エピトープビニング及び部位ノックアウト変異体によるスクリーニングは、以前に報告されていない４つの部位を含む、ｈＭＰＶ　ＰｒｅＦの８つの異なる抗原性部位があることを示唆した（図８Ａ～Ｃを参照されたい）。データは、各部位の単離されたｍＡｂの数が、おそらくそれらの免疫バックグラウンドの差に起因して、ドナーによって異なることを示した（図１３）。それにもかかわらず、これは、研究者がそれらの標的抗原部位に関連するｍＡｂの共通の特徴を特性決定する能力を妨げなかった。Ｍ４Ｂ０６を含むｍＡｂのパネルは、IC_{50}＜５０ｎｇ／ｍｌでインビトロ中和アッセイにおいて高い中和効力を示し、ｈＭＰＶ感染に対する予防的又は治療的介入としてのそれらの潜在的適用を強調した。これらのｍＡｂを部位ＩＩ、ＩＶ、Ⅴ、ＩＩＩ及び新たに同定された部位ＩＩＩ’（表３Ａ、表３Ｂ及び表３Ｃ）にマッピングした。所定の抗原部位ＩＩ及びⅤ内で、複数の結合様式も同定されている（図６Ａ～Ｃ）。更に、４つの新しい抗原部位が同定された（図８Ａ～Ｃ）。以前に定義された部位ＩＩＩ及びＩＶに隣接する部位ＩＩＩ’及びＩＶ’は、抗体の異なる群を誘導した。

【０８５９】

１つは三量体界面に位置し、もう１つはまだ特性決定されていない他の２つの新規部位に対する抗体も、同定された全抗体のかなりの部分を含んでいた。別のｍＡｂ　ＭＰＶ４５８は、ＭＰＶ　Ｆ頭部領域の三量体界面付近に位置する６６～８７ヘリックスを標的とすることが報告されている［参照：ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１３７１／ｊｏｕｒｎａｌ．ｐｐａｔ．１００８９４２］。ＭＰＶ４５８のエピトープは、ＭＰＶ　Ｆ三量体内に完全に埋もれているＭ８Ｃ１０のエピトープと重ならない。図１７を参照されたい。このデータは、三量化界面内の抗体認識の幅を明らかにする。天然のＲＳＶ感染は、好ましくは部

位?及びＶなどのプレフュージョン－特異的頂点部位を標的とする抗体を誘発した［４８］。対照的に、本発明者らの研究におけるヒトドナーの血清試料の分析は、ＰｏｓｔＦがＰｒｅＦに対する結合反応性の大部分を枯渇させることができることを示唆した（図１１Ａ及び図１１Ｂ）。更に、研究者らは、ＰｒｅＦ／ＰｏｓｔＦ二重メモリーＢ細胞と比較して同等の数のｈＭＰＶ　ＰｒｅＦ特異的メモリーＢ細胞を決定し、ｈＭＰＶ　Ｆの頂点がグリカンによって大きく遮蔽され、抗体認識にアクセスしにくいという以前の報告と一致して、部位?及びＶの免疫優位性を観察しなかった（図８Ｃ）［２８］。ｈＭＰＶ　ＰｒｅＦ抗原及びＰｏｓｔＦ抗原は、マウスにおいて同等の中和力価を誘発することが報告されており［２８］、これはおそらく中和ｍＡｂ（ｎＡｂ）標的部位ＩＩ、ＩＶ、及びＩＩ’によって駆動され、これらは本研究で特性決定されるようなＰｒｅＦ／ＰｏｓｔＦ二重結合剤であった。要約すると、本明細書のデータは、自然感染中のｈＭＰＶ　Ｆに対する多様な抗体応答を強調し、ＲＳＶ　Ｆに対する抗体の研究とは異なる新規な特徴を明らかにする。

【０８６０】

新生ｈＭＰＶ　Ｆタンパク質は、細胞表面又はウイルス様粒子におけるＴＭＰＲＳＳ２などの膜貫通プロテアーゼによるタンパク質分解活性化を必要とするので［２６］、研究者らは、両方の形態のＰｒｅＦ抗原が体液性免疫にアクセス可能であり得ると仮定した。タンパク質分解的に非処理ＰｒｅＦ形態及び処理されたＰｒｅＦ形態の両方に対する単離されたｍＡｂの結合特異性を調べることによって、処理されたＰｒｅＦよりも非処理ＰｒｅＦに対する明らかな結合優先性を有するｍＡｂの大きな群が同定され、モノマー形態におけるそれらの非常に類似した構造にもかかわらず、２つのＰｒｅＦ形態間の免疫原性の潜在的差異を強調した。

【０８６１】

理論に拘束されることを望むものではないが、この観察に対する１つの可能な説明は、タンパク質分解的切断がF_1セグメントのＮ末端に疎水性末端を生成し、疎水性コアを形成し、Ｆタンパク質の三量体化を安定化することである（図１４Ａ及び図１４Ｂ）。実際、ＤＳＦの結果は、タンパク質分解プロセスがｈＭＰＶ　ＰｒｅＦ三量体の熱安定性を改善し得ることを示している（図１２Ａ～Ｃ）。非処理ＰｒｅＦ三量体は、より動的な立体配座を提示する可能性があり、したがって、処理され、より安定化されたＰｒｅＦ三量体ではアクセスしにくいいくつかのエピトープを露出させる。例えば、非処理ＰｒｅＦ優先ｍＡｂの群は、三量体化界面内の内部エピトープ部位αを認識することが示されたｍＡｂであるＭ８Ｃ１０と競合した。インフルエンザなどの他のウイルスについても同様のｍＡｂが報告されている［５４］。本発明者らの研究の１つの注意点は、非処理ｈＭＰＶ　ＰｒｅＦのみを抗体単離のためのベイトとして使用したので、研究者らは、処理されたｈＭＰＶ　ＰｒｅＦ上にのみ存在するエピトープを標的とするｍＡｂを同定することができないであろうということである。この懸念に対処するために、異なるｈＭＰＶ　Ｆ立体配座の交差反応性を、血清吸収アッセイを使用して分析した。データは、非処理ＰｒｅＦが処理されたＰｒｅＦに対する交差反応性を最も枯渇させ（図１１Ａ及び図１１Ｂ並びに表３）、したがって、処理されたＰｒｅＦのみに結合するｍＡｂは、血清ｈＭＰＶ　Ｆ特異的抗体の有意な部分を表さないことを示した。

【０８６２】

データは、処理されたＰｒｅＦが血清中の非処理ＰｒｅＦに対する交差反応性を枯渇させることもできたことを示しており（図１１Ａ及び図１１Ｂ並びに表３）、これはおそらく、抗原が過剰である場合、非処理ＰｒｅＦ優先結合を有するｍＡｂが依然として処理されたＰｒｅＦ抗原に対する弱い結合を保持していたためである（図１０Ｃ及び図１０Ｄ）。興味深いことに、データは、インビトロ中和効力と処理されたＦよりも非処理Ｆへの結合優先性との間に負の相関があることを示し、処理されたＰｒｅＦ三量体が、より高い中和抗体応答を誘発するために、非処理ＰｒｅＦと共に有効な免疫原として機能し得ることを示唆した。しかしながら、ウイルス中和とは無関係に他の潜在的な抗ウイルス機構が存在し得ることは注目に値する。例えば、以前に報告されたＦｌｕＡ－２０抗体は、インビ

トロ中和活性を示さなかったが、インビトロ細胞－細胞融合を阻害し、マウスにおいてインビボ保護を提供することができた［５４］。したがって、このような非処理ＰｒｅＦ優先ｍＡｂの保護的役割をよりよく理解するために、更なる調査が必要である。

［実施例７］

【０８６３】

ＭＰＶ－Ｆ：Ｍ８Ｃ１０　Ｆａｂタンパク質複合体の分析

【０８６４】

この実施例では、ＭＰＶ－Ｆとの複合体中のＭ８Ｃ１０の詳細な構造を分析し、研究者らは三量体界面内の新しいエピトープを同定した。ＲＳＶに対する抗体は以前にＦ三量体の先端を部分的に開くことが分かっていたが、発明者らの知る限りでは、三量体融合タンパク質を破壊することができる中和抗体はインフルエンザ赤血球凝集素でしか見られていない。

【０８６５】

結晶化及び構造溶液

【０８６６】

ＭＰＶ－Ｆ：Ｍ８Ｃ１０　Ｆａｂタンパク質複合体を、シッティングドロップ形式を使用して疎行列によってスクリーニングした。２０％のＰＥＧ３３５０及び２００ｍＭのヨウ化ナトリウムの結晶化緩衝液を用いて結晶を得た。結晶を、２０％ＰＥＧ３３５０、１０％ＰＥＧ４００及び１００ｍＭヨウ化ナトリウムを含有する凍結溶液を使用してガラス化した。データは、Ａｒｇｏｎｎｅ　Ｎａｔｉｏｎａｌ　ＬａｂｓのＡｄｖａｎｃｅｄ　Ｐｈｏｔｏｎ　Ｓｏｕｒｃｅでビームライン、１７－ＩＤで収集した。

【０８６７】

自動処理プロトコルを使用してＸＤＳでデータを処理した。相は、ＭＰＶ－Ｆ（ＰＤＢコード：４ＤＡＧ）のモデル及びＭＯＥの自動化抗体相同性モデラーを使用して構築したＦａｂの相同性モデルを使用して分子置換によって決定した。Ｂｕｓｔｅｒ及びＰｈｅｎｉｘによるＣｏｏｔ及び改良を使用して、構造を反復的に構築した。Ｐｒｏｃｈｅｃｋ及びＭｏｌｐｒｏｂｉｔｙを使用してモデル形状を検証した。Ｐｙｍｏｌ分子視覚化システムを使用して分子図を作成した。

【０８６８】

Ｍ８Ｃ１０の同定及び特性評価

【０８６９】

抗体Ｍ８Ｃ１０は、先の実施例に記載されるように、ヒトドナー血清からＭＰＶ－Ｆ反応性抗体を単離するためのキャンペーンから同定された。バイオレイヤー干渉法抗体競合アッセイに基づいて、研究者らは、以前に特性決定されたＭＰＶ－Ｆの結合部位、部位ＩＩについてはＭ２Ｂ６、部位ＩＶについてはＭ２Ｄ２、及び部位ＶについてはＭ１Ｃ７と競合しない抗体を同定することができた。ＤＳ－７は、ＤＳ７部位と呼ばれる構造的に特性決定された別個の部位に結合する。抗体を特性決定する際に、Ｍ８Ｃ１０は、バイオレイヤー干渉法競合研究を使用して、これらの参照抗体と競合しないと同定された（表６）。

【０８７０】

【表９】

表 6. 抗体対のバイオレイヤー干渉法競合研究

	部位 α	部位 III	部位 IV	部位 V	DS7 部位
	M8C10	M2B6	M2D2	M1C7	DS7
M8C10	-0.07	0.97	0.86	0.97	0.87
M2B6	0.76	-0.03	0.91	0.87	0.24
M2D2	0.75	0.77	0.00	0.80	0.65
M1C7	0.81	0.75	0.94	-0.01	0.71
DS7	0.73	0.90	1.00	0.80	-0.07

*値を以下のように計算した: Ab 結合/Ag 結合数が少ないほど競合が多いことを意味する

【０８７１】

ＭＰＶ－Ｆに結合することを更に確認するために、結合を表面プラズモン共鳴によって試験した。ＭＰＶ－Ｆをチップ上に捕捉し、Ｍ８Ｃ１０　Ｆａｂを増加する分析物濃度で導入した。動的フィッティングに基づいて、解離定数は１．２ｎＭであると計算された。

【０８７２】

Ｍ８Ｃ１０を、ウイルス中和アッセイにおいてＭＰＶ感染を阻害する能力について試験した。Ａ１及びＢ２サブグループからのＭＰＶの２つの株を試験した。Ｍ８Ｃ１０は、ＭＰＶ株Ａ１を３７０．７ｎＭのＩＣ５０で阻害し、株Ｂ２を６６０．５ｎＭのＩＣ５０で阻害した。多くの抗体はウイルスを中和しようとすることなくＭＰＶ－Ｆに結合することができるが、Ｍ８Ｃ１０抗体はウイルスに対してマイクロモル以下の活性を有するようである。

【０８７３】

Ｍ８Ｃ１０の構造

【０８７４】

Ｍ８Ｃ１０抗体は参照抗体の１つと競合しないことが観察され、本発明者らは、ＭＰＶ－ＦとＭ８Ｃ１０のＦａｂ断片との複合体の結晶構造を決定しようとした。各成分を個別に精製し、モル過剰のＦａｂと混合して抗原－抗体複合体を形成した。複合体をサイズ排除クロマトグラフィーによって未結合Ｆａｂから精製し、結晶化のために濃縮した。３．０Åに回折したデータセットを回収した（表７）。

【０８７５】

【表１０】

表 7. 結晶学的統計

波長	1.00
分解能範囲	43.41 - 2.995 (3.102 - 2.995)
空間群	I 2 2 2
単位細胞	98.9 117.67 181.22 90 90 90
全反射	130211 (14527)
固有の反射	21574 (2142)
多重度	6.0 (6.8)
完全性(%)	99.50 (99.86)
平均 I/シグマ(I)	7.93 (2.43)
ウィルソン B 因子	67.83
R マージ	0.165 (1.017)
R-平均	0.1815 (1.103)
R-pim	0.07459 (0.4233)
CC1/2	0.992 (0.823)
CC*	0.998 (0.95)
精密化に用いた反射	21582 (2142)
R フリーのために使用される反射	1132 (132)
R-work	0.2435 (0.3560)
R-free	0.2803 (0.3933)
CC(work)	0.928 (0.778)
CC(free)	0.893 (0.652)
非水素原子の数	6142
巨大分子	6116
溶媒	26
タンパク質残基	817
RMS(結合)	0.004
RMS(角度)	0.77
ラマチャンドラン有利(%)	94.65
ラマチャンドラン許容(%)	5.35
ラマチャンドラン外れ値(%)	0
回転異性体の外れ値(%)	0.15
クラッシュスコア	9.36
平均 B 因子	72.37
巨大分子	72.45
溶媒	53.96

【０８７６】

この構造は、非対称単位中のＭＰＶ－Ｆ：Ｍ８Ｃ１０　Ｆａｂ複合体の単一コピーを明らかにする。複合体の界面は、合計１９０１ｓｑÅである。これまでのＲＳＶ又はＭＰＶに対する全ての抗体構造は、Ｆタンパク質三量体の表面の外側にある結合部位を実証している。この構造は、Ｍ８Ｃ１０がＦの三量体界面を媒介する表面に結合することを実証している（図１５Ａ及び図１５Ｂ）。

【０８７７】

データは、Ｍ８Ｃ１０　Ｆａｂが６つの相補性決定領域（ＣＤＲ）のうちの４つによって媒介される相互作用を介してＭＰＶ－Ｆに結合することを示す。重鎖ＣＤＲ１及びＣＤ

Ｒ２は、構造中のＭＰＶ－Ｆと相互作用しない（図１５Ｃ）。重鎖ＣＤＲ３中のＴｙｒ１００のヒドロキシル酸素はＭＰＶ－ＦのＡｒｇ２０７との相互作用を媒介し、Ｔｙｒ１０１はＭＰＶ－Ｆ上のＬｅｕ２２８とファンデルワールス相互作用を形成し、主鎖アミド窒素はＭＰＶ－Ｆ上のＡｓｐ２３３と塩橋を形成する。軽鎖ＣＤＲ１ループからの相互作用は、主に、ＭＰＶ－ＦのＰｒｏ２２４、Ａｌａ２２５、Ｉｌｅ２２６、Ａｒｇ２６１、及びＡｒｇ２６２をパックするＩｌｅ３１及びＴｒｐ３２によって行われる。軽鎖ＣＤＲ２から、Ａｓｐ５０はＭＰＶ－Ｆ上のＳｅｒ２２７と水素結合を形成し、Ｖａｌ５２はファンデルワールス相互作用を形成する。軽鎖ＣＤＲ３は、ＭＰＶ－Ｆ上のＡｒｇ２６２及びＡｒｇ３３８との多数の荷電相互作用をＡｓｎ９２の側鎖及び骨格カルボニルに対して行う（図１５Ｄ）。ＣＤＲに加えて、軽鎖のフレームワーク領域は、ＭＰＶ－Ｆと多数接触する（図１５Ｅ）。相互作用する残基のリストを図１５Ｅに示す。

【０８７８】

ＭＰＶ－Ｆエピトープ変異

【０８７９】

構造中で同定されたＭＰＶ－Ｆエピトープ残基に基づいて、Ｍ８Ｃ１０結合に重要な残基の構造結果及び同一性の両方を確認するように変異体を設計した。表８は、生成された変異を列挙している。

【０８８０】

【表１１】

表 8. 変異した MPF-F 残基のリスト

オリジナル	変異体
Arg198	Ala
Asn202	Ala
Asp209	Tyr
Asn210	Ala
Ala216	Tyr
Ser218	Tyr
Leu219	Tyr
Asp220	Tyr
Asp224	Ala
Ala249	Tyr
Arg253	Ala
Arg329	Ala

【０８８１】

これらのＭＰＶ－Ｆ構築物を一過性トランスフェクションによって発現させ、上清をＥＬＩＳＡによってＭ８Ｃ１０結合について試験した。部位ＩＶに結合し、変異の影響を受けるべきではない抗体であるＭ２Ｄ２を使用して、発現の対照としてシグナルを正常化した。（図１６Ａ）。３つの変異がＭ８Ｃ１０結合、Ｒ１９８Ａ、Ｎ２０２Ａ、Ａ２１６Ｙに最も大きな影響を与えると思われた。図１６Ｂに示されるように、Ａｒｇ１９８残基は、軽鎖ＣＤＲ２及びその周囲の残基に対して多数の相互作用を行う。Ａｓｎ２０２残基は、軽鎖のＬｅｕ５４の骨格に一対の水素結合を形成し、アラニンへの変異は両方の結合を破壊する。Ａｌａ２１６の側鎖はファンデルワールス相互作用を形成し、大きな側鎖の導

入は結合を立体的に妨害する。

【０８８２】

他の変異もＭ８Ｃ１０結合に影響を及ぼし得、例えば、残基Ａ２１６Ｙ、Ｌ２１９Ｙ及びＡ２４９Ｙは、Ｍ８Ｃ１０結合が減少しているようであるが、依然として結合することができる。Ｓ２１８Ｙ、Ｄ２２０Ｙ及びＤ２２４Ａは、発現が低下しているように見えたが、Ｍ８Ｃ１０結合も低下している可能性があった。Ｄ２１０Ｙ、Ｎ２１０Ａ、Ｒ２５３Ａ及びＲ３２９Ａは、Ｍ８Ｃ１０結合を認識可能に妨害しなかった。

【０８８３】

本開示は、その適用において、以下の説明に記載されるか又は図面に示される構成要素の構造及び配置の詳細に限定されない。本明細書に開示される組成物及び方法は、他の実施形態を有することができ、様々な方法で実行又は実施することができる。また、本明細書で使用される表現及び用語は、説明のためのものであり、限定と見なされるべきではない。本明細書における「含むこと（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」「を含むこと（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」又は「有すること（ｈａｖｉｎｇ）」「含有すること（ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ）」「関与することｉｎｖｏｌｖｉｎｇ（）」及びそれらの変形の使用は、その後に列挙される項目及びその均等物並びに追加の項目を包含することを意味する。

【０８８４】

参考文献

【０８８５】

１．Ａｆｏｎｓｏ ＣＬ，Ａｍａｒａｓｉｎｇｈｅ ＧＫ，Ｂａｎｙａｉ Ｋ，Ｂａｏ Ｙ，Ｂａｓｌｅｒ ＣＦ，Ｂａｖａｒｉ Ｓ，ｅｔ ａｌ．Ｔａｘｏｎｏｍｙ ｏｆ ｔｈｅ ｏｒｄｅｒ Ｍｏｎｏｎｅｇａｖｉｒａｌｅｓ：ｕｐｄａｔｅ ２０１６．Ａｒｃｈ Ｖｉｒｏｌ．２０１６；１６１（８）：２３５１－６０．ｄｏｉ：１０．１００７／ｓ００７０５－０１６－２８８０－１．ＰｕｂＭｅｄ ＰＭＩＤ：２７２１６９２９；ＰｕｂＭｅｄ Ｃｅｎｔｒａｌ ＰＭＣＩＤ：ＰＭＣＰＭＣ４９４７４１２．

【０８８６】

２．ｖａｎ ｄｅｎ Ｈｏｏｇｅｎ ＢＧ，ｄｅ Ｊｏｎｇ ＪＣ，Ｇｒｏｅｎ Ｊ，Ｋｕｉｋｅｎ Ｔ，ｄｅ Ｇｒｏｏｔ Ｒ，Ｆｏｕｃｈｉｅｒ ＲＡ，ｅｔ ａｌ．Ａ ｎｅｗｌｙ ｄｉｓｃｏｖｅｒｅｄ ｈｕｍａｎ ｐｎｅｕｍｏｖｉｒｕｓ ｉｓｏｌａｔｅｄ ｆｒｏｍ ｙｏｕｎｇ ｃｈｉｌｄｒｅｎ ｗｉｔｈ ｒｅｓｐｉｒａｔｏｒｙ ｔｒａｃｔ ｄｉｓｅａｓｅ．Ｎａｔ Ｍｅｄ．２００１；７（６）：７１９－２４．ｄｏｉ：１０．１０３８／８９０９８．ＰｕｂＭｅｄ ＰＭＩＤ：１１３８５５１０．

【０８８７】

３．Ｅｄｗａｒｄｓ ＫＭ，Ｚｈｕ Ｙ，Ｇｒｉｆｆｉｎ ＭＲ，Ｗｅｉｎｂｅｒｇ ＧＡ，Ｈａｌｌ ＣＢ，Ｓｚｉｌａｇｙｉ ＰＧ，ｅｔ ａｌ．Ｂｕｒｄｅｎ ｏｆ ｈｕｍａｎ ｍｅｔａｐｎｅｕｍｏｖｉｒｕｓ ｉｎｆｅｃｔｉｏｎ ｉｎ ｙｏｕｎｇ ｃｈｉｌｄｒｅｎ．Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ．２０１３；３６８（７）：６３３－４３．ｄｏｉ：１０．１０５６／ＮＥＪＭｏａ１２０４６３０．ＰｕｂＭｅｄ ＰＭＩＤ：２３４０６０２８；ＰｕｂＭｅｄ Ｃｅｎｔｒａｌ ＰＭＣＩＤ：ＰＭＣＰＭＣ３６６２８０２．

【０８８８】

４．Ｓｃｈｕｓｔｅｒ ＪＥ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＪＶ．Ｈｕｍａｎ ｍｅｔａｐｎｅｕｍｏｖｉｒｕｓ．Ｐｅｄｉａｔｒ Ｒｅｖ．２０１３；３４（１２）：５５８－６５．ｄｏｉ：１０．１５４２／ｐｉｒ．３４－１２－５５８．ＰｕｂＭｅｄ ＰＭＩＤ：２４２９５８１７；ＰｕｂＭｅｄ Ｃｅｎｔｒａｌ ＰＭＣＩＤ：ＰＭＣＰＭＣ４５３１２６７．

【０８８９】

５．Ｊａｉｎ Ｓ，Ｓｅｌｆ ＷＨ，Ｗｕｎｄｅｒｉｎｋ ＲＧ，Ｆａｋｈｒａｎ Ｓ，Ｂａｌｋ Ｒ，Ｂｒａｍｌｅｙ ＡＭ，ｅｔ ａｌ．Ｃｏｍｍｕｎｉｔｙ－Ａｃｑｕｉｒｅｄ Ｐｎｅｕｍｏｎｉａ Ｒｅｑｕｉｒｉｎｇ Ｈｏｓｐｉｔａｌｉｚａｔｉｏｎ

among U.S. Adults. N Engl J Med. 2015;373(5):415-27. doi:10.1056/NEJMoa1500245. PubMed PMID:26172429; PubMed Central PMCID:PMC PMC4728150.

【0890】

6. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. N Engl J Med. 2015;372(9):835-45. doi:10.1056/NEJMoa1405870. PubMed PMID:25714161; PubMed Central PMCID:PMCPMC4697461.

【0891】

7. van den Hoogen BG, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Analysis of the genomic sequence of a human metapneumovirus. Virology. 2002;295(1):119-32. doi:10.1006/viro.2001.1355. PubMed PMID:12033771.

【0892】

8. van den Hoogen BG, van Doornum GJ, Fockens JC, Cornelissen JJ, Beyer WE, de Groot R, et al. Prevalence and clinical symptoms of human metapneumovirus infection in hospitalized patients. J Infect Dis. 2003;188(10):1571-7. doi:10.1086/379200. PubMed PMID:14624384.

【0893】

9. Feuillet F, Lina B, Rosa-Calatrava M, Boivin G. Ten years of human metapneumovirus research. J Clin Virol. 2012;53(2):97-105. doi:10.1016/j.jcv.2011.10.002. PubMed PMID:22074934.

【0894】

10. Boivin G, De Serres G, Cote S, Gilca R, Abed Y, Rochette L, et al. Human metapneumovirus infections in hospitalized children. Emerg Infect Dis. 2003;9(6):634-40. doi:10.3201/eid0906.030017. PubMed PMID:12781001; PubMed Central PMCID:PMCPMC3000156.

【0895】

11. Deffrasnes C, Hamelin ME, Boivin G. Human metapneumovirus. Semin Respir Crit Care Med. 2007;28(2):213-21. doi:10.1055/s-2007-976493. PubMed PMID:17458775.

【0896】

12. Esper F, Boucher D, Weibel C, Martinello RA, Kahn JS. Human metapneumovirus infection in the United States: clinical manifestations associated with a newly emerging respiratory infection in children. Ped

iatrics. 2003;111(6 Pt 1):1407-10. PubMed PMID:12777560.
【0897】
13. Esper F, Martinello RA, Boucher D, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, et al. A 1-year experience with human metapneumovirus in children aged<5 years. J Infect Dis. 2004;189(8):1388-96. doi:10.1086/382482. PubMed PMID:15073675.
【0898】
14. Kahn JS. Epidemiology of human metapneumovirus. Clin Microbiol Rev. 2006;19(3):546-57. doi:10.1128/CMR.00014-06. PubMed PMID:16847085;PubMed Central PMCID:PMCPMC1539100.
【0899】
15. Bost P, Giladi A, Liu Y, Bendjelal Y, Xu G, David E, et al. Host-Viral Infection Maps Reveal Signatures of Severe COVID-19 Patients. Cell. 2020. doi:10.1016/j.cell.2020.05.006. PubMed PMID:32479746.
【0900】
16. Koehler P, Cornely OA, Bottiger BW, Dusse F, Eichenauer DA, Fuchs F, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. Mycoses. 2020;63(6):528-34. doi:10.1111/myc.13096. PubMed PMID:32339350.
【0901】
17. Touzard-Romo F, Tape C, Lonks JR. Co-infection with SARS-CoV-2 and Human Metapneumovirus. R I Med J(2013). 2020;103(2):75-6. PubMed PMID:32192233.
【0902】
18. Cox RG, Livesay SB, Johnson M, Ohi MD, Williams JV. The human metapneumovirus fusion protein mediates entry via an interaction with RGD-binding integrins. J Virol. 2012;86(22):12148-60. doi:10.1128/JVI.01133-12. PubMed PMID:22933271;PubMed Central PMCID:PMCPMC3486500.
【0903】
19. Melero JA, Mas V. The Pneumovirinae fusion(F)protein:A common target for vaccines and antivirals. Virus Res. 2015;209:128-35. doi:10.1016/j.virusres.2015.02.024. PubMed PMID:25738581.
【0904】
20. Biacchesi S, Skiadopoulos MH, Yang L, Lamirande EW, Tran KC, Murphy BR, et al. Recombinant human Metapneumovirus lacking th

e small hydrophobic SH and/or attachment G glycoprotein: deletion of G yields a promising vaccine candidate. J Virol. 2004; 78 (23): 12877-87. doi: 10.1128/JVI.78.23.12877-12887.2004. PubMed PMID: 15542640; PubMed Central PMCID: PMCPMC525014.

【0905】

21. van den Hoogen BG, Herfst S, Sprong L, Cane PA, Forleo-Neto E, de Swart RL, et al. Antigenic and genetic variability of human metapneumoviruses. Emerg Infect Dis. 2004; 10 (4): 658-66. doi: 10.3201/eid1004.030393. PubMed PMID: 15200856; PubMed Central PMCID: PMCPMC3323073.

【0906】

22. Skiadopoulos MH, Biacchesi S, Buchholz UJ, Amaro-Carambot E, Surman SR, Collins PL, et al. Individual contributions of the human metapneumovirus F, G, and SH surface glycoproteins to the induction of neutralizing antibodies and protective immunity. Virology. 2006; 345 (2): 492-501. doi: 10.1016/j.virol.2005.10.016. PubMed PMID: 16300813.

【0907】

23. Ryder AB, Tollefson SJ, Podsiad AB, Johnson JE, Williams JV. Soluble recombinant human metapneumovirus G protein is immunogenic but not protective. Vaccine. 2010; 28 (25): 4145-52. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.04.007. PubMed PMID: 20417260; PubMed Central PMCID: PMCPMC2894472.

【0908】

24. Wen SC, Williams JV. New Approaches for Immunization and Therapy against Human Metapneumovirus. Clin Vaccine Immunol. 2015; 22 (8): 858-66. doi: 10.1128/CVI.00230-15. PubMed PMID: 26063237; PubMed Central PMCID: PMCPMC4519717.

【0909】

25. Collins PL, Mottet G. Post-translational processing and oligomerization of the fusion glycoprotein of human respiratory syncytial virus. J Gen Virol. 1991; 72 (Pt 12): 3095-101. doi: 10.1099/0022-1317-72-12-3095. PubMed PMID: 1765771.

【0910】

26. Shirogane Y, Takeda M, Iwasaki M, Ishiguro N, Takeuchi H, Nakatsu Y, et al. Efficient multiplication of human metapneumovir

us in Vero cells expressing the transmembrane serine protease TMPRSS2. J Virol. 2008;82(17):8942-6. doi:10.1128/JVI.00676-08. PubMed PMID:18562527;PubMed Central PMCID:PMCPMC2519639.
【0911】
27. Krarup A, Truan D, Furmanova-Hollenstein P, Bogaert L, Bouchier P, Bisschop IJ, et al. A highly stable prefusion RSV F vaccine derived from structural analysis of the fusion mechanism. Nat Commun. 2015;6:8143. doi:10.1038/ncomms9143. PubMed PMID:26333350;PubMed Central PMCID:PMCPMC4569726.
【0912】
28. Battles MB, Mas V, Olmedillas E, Cano O, Vazquez M, Rodriguez L, et al. Structure and immunogenicity of pre-fusion-stabilized human metapneumovirus F glycoprotein. Nat Commun. 2017;8(1):1528. doi:10.1038/s41467-017-01708-9. PubMed PMID:29142300;PubMed Central PMCID:PMCPMC5688127.
【0913】
29. McLellan JS, Yang Y, Graham BS, Kwong PD. Structure of respiratory syncytial virus fusion glycoprotein in the postfusion conformation reveals preservation of neutralizing epitopes. J Virol. 2011;85(15):7788-96. doi:10.1128/JVI.00555-11. PubMed PMID:21613394;PubMed Central PMCID:PMCPMC3147929.
【0914】
30. Mas V, Rodriguez L, Olmedillas E, Cano O, Palomo C, Terron MC, et al. Engineering, Structure and Immunogenicity of the Human Metapneumovirus F Protein in the Postfusion Conformation. PLoS Pathog. 2016;12(9):e1005859. doi:10.1371/journal.ppat.1005859. PubMed PMID:27611367;PubMed Central PMCID:PMCPMC5017722.
【0915】
31. McLellan JS, Chen M, Joyce MG, Sastry M, Stewart-Jones GB, Yang Y, et al. Structure-based design of a fusion glycoprotein vaccine for respiratory syncytial virus. Science. 2013;342(6158):592-8. doi:10.1126/science.1243283. PubMed PMID:24179220;PubMed Central PMCID:PMCPMC4461862.
【0916】
32. Joyce MG, Zhang B, Ou L, Chen M, Chuang

GY, Druz A, et al. Iterative structure-based improvement of a fusion-glycoprotein vaccine against RSV. Nat Struct Mol Biol. 2016;23(9):811-20. doi:10.1038/nsmb.3267. PubMed PMID:27478931;PubMed Central PMCID:PMCPMC5016229.

【0917】

33. McLellan JS, Chen M, Leung S, Graepel KW, Du X, Yang Y, et al. Structure of RSV fusion glycoprotein trimer bound to a prefusion-specific neutralizing antibody. Science. 2013;340(6136):1113-7. doi:10.1126/science.1234914. PubMed PMID:23618766;PubMed Central PMCID:PMCPMC4459498.

【0918】

34. Wen X, Krause JC, Leser GP, Cox RG, Lamb RA, Williams JV, et al. Structure of the human metapneumovirus fusion protein with neutralizing antibody identifies a pneumovirus antigenic site. Nat Struct Mol Biol. 2012;19(4):461-3. doi:10.1038/nsmb.2250. PubMed PMID:22388735;PubMed Central PMCID:PMCPMC3546531.

【0919】

35. Rossey I, McLellan JS, Saelens X, Schepens B. Clinical Potential of Prefusion RSV F-specific Antibodies. Trends Microbiol. 2018;26(3):209-19. doi:10.1016/j.tim.2017.09.009. PubMed PMID:29054341.

【0920】

36. Gilman MS, Castellanos CA, Chen M, Ngwuta JO, Goodwin E, Moin SM, et al. Rapid profiling of RSV antibody repertoires from the memory B cells of naturally infected adult donors. Sci Immunol. 2016;1(6). doi:10.1126/sciimmunol.aaj1879. PubMed PMID:28111638;PubMed Central PMCID:PMCPMC5244814.

【0921】

37. Zhu Q, McLellan JS, Kallewaard NL, Ulbrandt ND, Palaszynski S, Zhang J, et al. A highly potent extended half-life antibody as a potential RSV vaccine surrogate for all infants. Sci Transl Med. 2017;9(388). doi:10.1126/scitranslmed.aaj1928. PubMed PMID:28469033.

【0922】

38. Gilman MS, Moin SM, Mas V, Chen M, Patel NK, Kramer K, et al. Characterization of a Prefusion-Specific Antibody That Recognizes a Quaternary, Cleavage-Dependent Epit

ope on the RSV Fusion Glycoprotein. PLoS Pathog. 2015;11(7):e1005035. doi:10.1371/journal.ppat.1005035. PubMed PMID:26161532;PubMed Central PMCID:PMCPMC4498696.
【0923】
39. Mousa JJ, Kose N, Matta P, Gilchuk P, Crowe JE, Jr. A novel pre-fusion conformation-specific neutralizing epitope on the respiratory syncytial virus fusion protein. Nat Microbiol. 2017;2:16271. doi:10.1038/nmicrobiol.2016.271. PubMed PMID:28134924;PubMed Central PMCID:PMCPMC5463187.
【0924】
40. Goodwin E, Gilman MSA, Wrapp D, Chen M, Ngwuta JO, Moin SM, et al. Infants Infected with Respiratory Syncytial Virus Generate Potent Neutralizing Antibodies that Lack Somatic Hypermutation. Immunity. 2018;48(2):339-49 e5. doi:10.1016/j.immuni.2018.01.005. PubMed PMID:29396163;PubMed Central PMCID:PMCPMC6005179.
【0925】
41. Mousa JJ, Binshtein E, Human S, Fong RH, Alvarado G, Doranz BJ, et al. Human antibody recognition of antigenic site IV on Pneumovirus fusion proteins. PLoS Pathog. 2018;14(2):e1006837. doi:10.1371/journal.ppat.1006837. PubMed PMID:29470533;PubMed Central PMCID:PMCPMC5823459.
【0926】
42. McLellan JS, Chen M, Chang JS, Yang Y, Kim A, Graham BS, et al. Structure of a major antigenic site on the respiratory syncytial virus fusion glycoprotein in complex with neutralizing antibody 101F. J Virol. 2010;84(23):12236-44. doi:10.1128/JVI.01579-10. PubMed PMID:20881049;PubMed Central PMCID:PMCPMC2976384.
【0927】
43. Chen Z, Zhang L, Tang A, Callahan C, Pristatsky P, Swoyer R, et al. Discovery and Characterization of Phage Display-Derived Human Monoclonal Antibodies against RSV F Glycoprotein. PLoS One. 2016;11(6):e0156798. doi:10.1371/journal.pone.0156798. PubMed PMID:27258388;PubMed Central PMCID:PMCPMC4892554.
【0928】
44. Johnson S, Oliver C, Prince GA, Hemming VG, Pfarr DS, Wang SC, et al. Development of

a humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. J Infect Dis. 1997;176(5):1215-24. PubMed PMID: 9359721.
【0929】
45. Corti D, Bianchi S, Vanzetta F, Minola A, Perez L, Agatic G, et al. Cross-neutralization of four paramyxoviruses by a human monoclonal antibody. Nature. 2013;501(7467):439-43. doi: 10.1038/nature12442. PubMed PMID: 23955151.
【0930】
46. Tian D, Battles MB, Moin SM, Chen M, Modjarrad K, Kumar A, et al. Structural basis of respiratory syncytial virus subtype-dependent neutralization by an antibody targeting the fusion glycoprotein. Nat Commun. 2017;8(1):1877. doi: 10.1038/s41467-017-01858-w. PubMed PMID: 29187732; PubMed Central PMCID: PMCPMC5707411.
【0931】
47. Wen X, Mousa JJ, Bates JT, Lamb RA, Crowe JE, Jr., Jardetzky TS. Structural basis for antibody cross-neutralization of respiratory syncytial virus and human metapneumovirus. Nat Microbiol. 2017;2:16272. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.272. PubMed PMID: 28134915; PubMed Central PMCID: PMCPMC5308794.
【0932】
48. Ngwuta JO, Chen M, Modjarrad K, Joyce MG, Kanekiyo M, Kumar A, et al. Prefusion F-specific antibodies determine the magnitude of RSV neutralizing activity in human sera. Sci Transl Med. 2015;7(309):309ra162. doi: 10.1126/scitranslmed.aac4241. PubMed PMID: 26468324; PubMed Central PMCID: PMCPMC4672383.
【0933】
49. Magro M, Mas V, Chappell K, Vazquez M, Cano O, Luque D, et al. Neutralizing antibodies against the preactive form of respiratory syncytial virus fusion protein offer unique possibilities for clinical intervention. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(8):3089-94. doi: 10.1073/pnas.1115941109. PubMed PMID: 22323598; PubMed Central PMCID: PMCPMC3286924.
【0934】

50. Ulbrandt ND, Ji H, Patel NK, Riggs JM, Brewah YA, Ready S, et al. Isolation and characterization of monoclonal antibodies which neutralize human metapneumovirus in vitro and in vivo. J Virol. 2006;80(16):7799-806. doi:10.1128/JVI.00318-06. PubMed PMID:16873237; PubMed Central PMCID:PMCPMC1563801.

【0935】

51. Williams JV, Chen Z, Cseke G, Wright DW, Keefer CJ, Tollefson SJ, et al. A recombinant human monoclonal antibody to human metapneumovirus fusion protein that neutralizes virus in vitro and is effective therapeutically in vivo. J Virol. 2007;81(15):8315-24. doi:10.1128/JVI.00106-07. PubMed PMID:17522220; PubMed Central PMCID:PMCPMC1951312.

【0936】

52. Bar-Peled Y, Diaz D, Pena-Briseno A, Murray J, Huang J, Tripp RA, et al. A potent neutralizing site III-specific human antibody neutralizes human metapneumovirus in vivo. J Virol. 2019. doi:10.1128/JVI.00342-19. PubMed PMID:31292250.

【0937】

53. Xiao X, Tang A, Cox KS, Wen Z, Callahan C, Sullivan NL, et al. Characterization of potent RSV neutralizing antibodies isolated from human memory B cells and identification of diverse RSV/hMPV cross-neutralizing epitopes. MAbs. 2019:1-13. doi:10.1080/19420862.2019.1654304. PubMed PMID:31402751.

【0938】

54. Bangaru S, Lang S, Schotsaert M, Vanderven HA, Zhu X, Kose N, et al. A Site of Vulnerability on the Influenza Virus Hemagglutinin Head Domain Trimer Interface. Cell. 2019;177(5):1136-52 e18. doi:10.1016/j.cell.2019.04.011. PubMed PMID:31100268; PubMed Central PMCID:PMCPMC6629437.

【0939】

55. Zhang L, Durr E, Galli JD, Cosmi S, Cejas PJ, Luo B, et al. Design and characterization of a fusion glycoprotein vaccine for Respiratory Syncytial Virus with improved stability. Vaccine. 2018. doi:10.1016/j.vaccine.2018.10.032. PubMed PMID:30340881.

【0940】

56. Cox KS, Tang A, Chen Z, Horton MS, Yan H, Wang XM, et al. Rapid isolation of dengue-neutralizing antibodies from single cell-sorted human antigen-specific memory B-cell cultures. MAbs. 2016;8(1):129-40. doi:10.1080/19420862.2015.1109757. PubMed PMID:26491897; PubMed Central PMCID:PMCPMC4966506.

【0941】

57. Masella AP, Bartram AK, Truszkowski JM, Brown DG, Neufeld JD. PANDAseq: paired-end assembler for illumina sequences. BMC Bioinformatics. 2012;13:31. doi:10.1186/1471-2105-13-31. PubMed PMID:22333067; PubMed Central PMCID:PMCPMC3471323.

【0942】

58. Giudicelli V, Chaume D, Lefranc MP. IMGT/GENE-DB: a comprehensive database for human and mouse immunoglobulin and T cell receptor genes. Nucleic Acids Res. 2005;33(Database issue):D256-61. doi:10.1093/nar/gki010. PubMed PMID:15608191; PubMed Central PMCID:PMCPMC539964.

【0943】

59. Ye J, Ma N, Madden TL, Ostell JM. IgBLAST: an immunoglobulin variable domain sequence analysis tool. Nucleic Acids Res. 2013;41(Web Server issue):W34-40. doi:10.1093/nar/gkt382. PubMed PMID:23671333; PubMed Central PMCID:PMCPMC3692102.

【0944】

60. Camacho C, Coulouris G, Avagyan V, Ma N, Papadopoulos J, Bealer K, et al. BLAST+: architecture and applications. BMC Bioinformatics. 2009;10:421. doi:10.1186/1471-2105-10-421. PubMed PMID:20003500; PubMed Central PMCID:PMCPMC2803857.

【0945】

61. Gupta NT, Vander Heiden JA, Uduman M, Gadala-Maria D, Yaari G, Kleinstein SH. Change-O: a toolkit for analyzing large-scale B cell immunoglobulin repertoire sequencing data. Bioinformatics. 2015;31(20):3356-8. doi:10.1093/bioinformatics/btv359. PubMed PMID:26069265; PubMed Central PMCID:PMCPMC4793929.

【0946】

62. Wen Z, Citron M, Bett AJ, Espeseth AS, Vora KA, Zhang L, et al. Development and application of a higher throughput RSV plaq

ue assay by immunofluorescent imaging. J Virol Methods. 2019;263:88-95. doi:10.1016/j.jviromet.2018.10.022. PubMed PMID:30381239.

【0947】

63. Zheng SQ, Palovcak E, Armache JP, Verba KA, Cheng Y, Agard DA. MotionCor2:anisotropic correction of beam-induced motion for improved cryo-electron microscopy. Nat Methods. 2017;14(4):331-2. doi:10.1038/nmeth.4193. PubMed PMID:28250466;PubMed Central PMCID:PMCPMC5494038.

【0948】

64. Zhang K. Gctf:Real-time CTF determination and correction. J Struct Biol. 2016;193(1):1-12. doi:10.1016/j.jsb.2015.11.003. PubMed PMID:26592709;PubMed Central PMCID:PMCPMC4711343.

【0949】

65. Scheres SH. RELION:implementation of a Bayesian approach to cryo-EM structure determination. J Struct Biol. 2012;180(3):519-30. doi:10.1016/j.jsb.2012.09.006. PubMed PMID:23000701;PubMed Central PMCID:PMCPMC3690530.

【0950】

66. Pettersen EF, Goddard TD, Huang CC, Couch GS, Greenblatt DM, Meng EC, et al. UCSF Chimera--a visualization system for exploratory research and analysis. J Comput Chem. 2004;25(13):1605-12. doi:10.1002/jcc.20084. PubMed PMID:15264254.

【0951】

67. Suloway C, Pulokas J, Fellmann D, Cheng A, Guerra F, Quispe J, et al. Automated molecular microscopy:the new Leginon system. J Struct Biol. 2005;151(1):41-60. doi:10.1016/j.jsb.2005.03.010. PubMed PMID:15890530.

【0952】

68. Lander GC, Stagg SM, Voss NR, Cheng A, Fellmann D, Pulokas J, et al. Appion:an integrated, database-driven pipeline to facilitate EM image processing. J Struct Biol. 2009;166(1):95-102. doi:10.1016/j.jsb.2009.01.002. PubMed PMID:19263523;PubMed Central PMCID:PMCPMC2775544.

【0953】

69. Rohou A, Grigorieff N. CTFFIND4:Fast and accurate defocus estimation from elec

tron micrographs. J Struct Biol. 2015;192(2):216-21. doi:10.1016/j.jsb.2015.08.008. PubMed PMID:26278980;PubMed Central PMCID:PMCPMC6760662.

【0954】

70. Voss NR, Yoshioka CK, Radermacher M, Potter CS, Carragher B. DoG Picker and TiltPicker: software tools to facilitate particle selection in single particle electron microscopy. J Struct Biol. 2009;166(2):205-13. doi:10.1016/j.jsb.2009.01.004. PubMed PMID:19374019;PubMed Central PMCID:PMCPMC2768396.

【0955】

71. Sorzano CO, Bilbao-Castro JR, Shkolnisky Y, Alcorlo M, Melero R, Caffarena-Fernandez G, et al. A clustering approach to multireference alignment of single-particle projections in electron microscopy. J Struct Biol. 2010;171(2):197-206. doi:10.1016/j.jsb.2010.03.011. PubMed PMID:20362059;PubMed Central PMCID:PMCPMC2893300.

【0956】

72. Kabat EA, Wu TT. Identical V region amino acid sequences and segments of sequences in antibodies of different specificities. Relative contributions of VH and VL genes, minigenes, and complementarity-determining regions to binding of antibody-combining sites. J Immunol. 1991;147(5):1709-19. PubMed PMID:1908882.

【図面】

【図１Ａ】

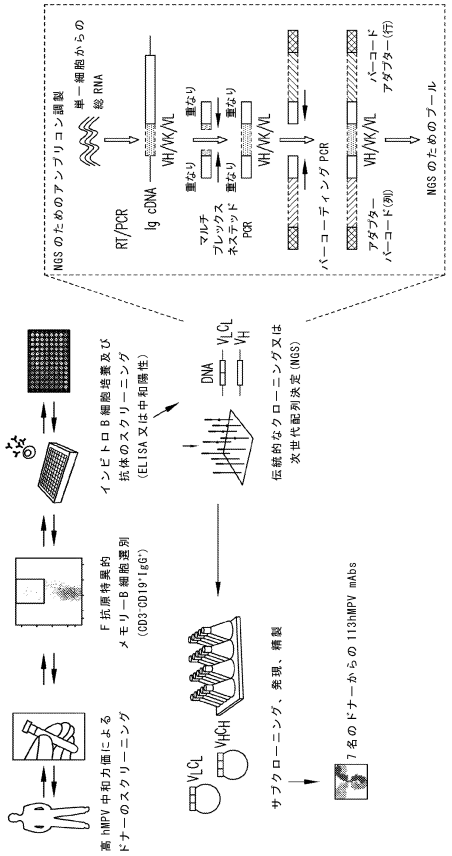


FIG.1A

【図１Ｂ】

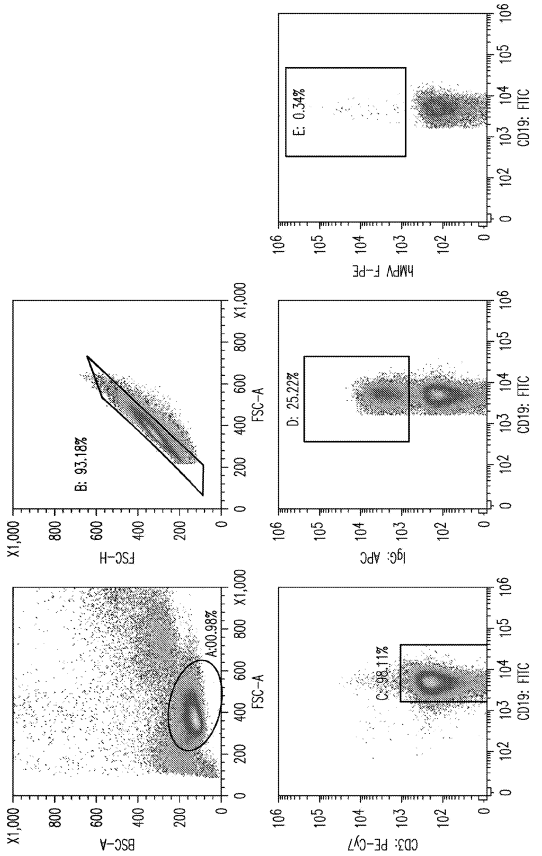


FIG.1B

【図２Ａ】

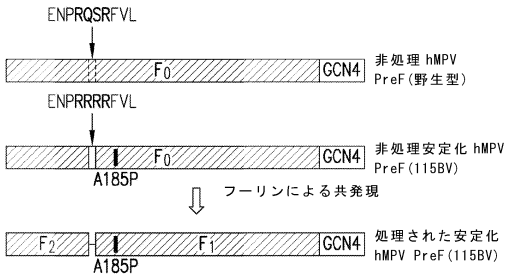


FIG.2A

【図２Ｂ】

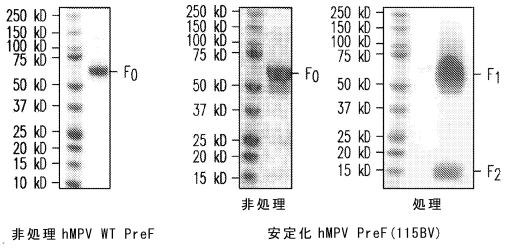


FIG.2B

【図３Ａ】

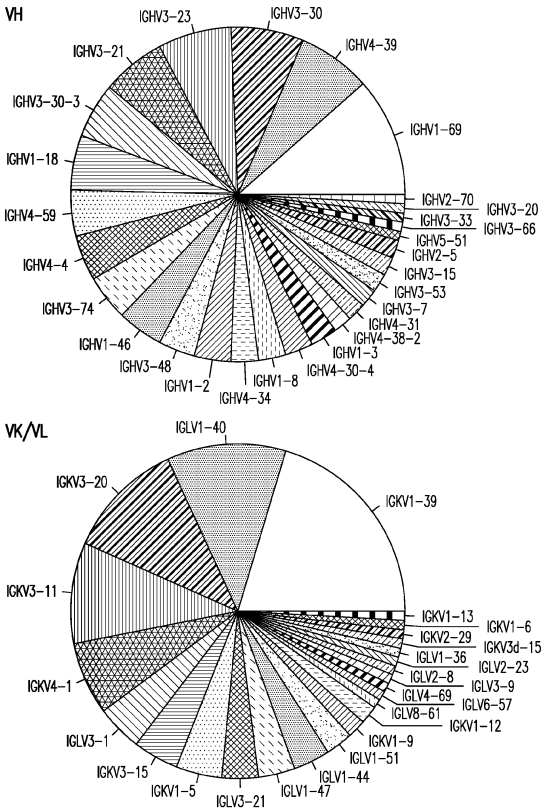


FIG.3A

【図３Ｂ】

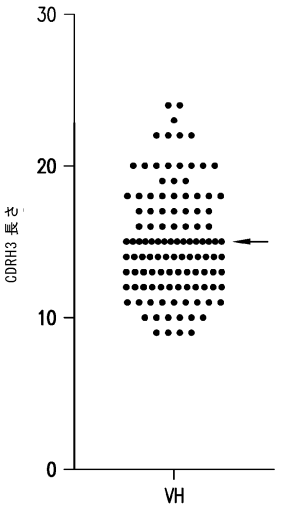


FIG.3B

【図３Ｃ】

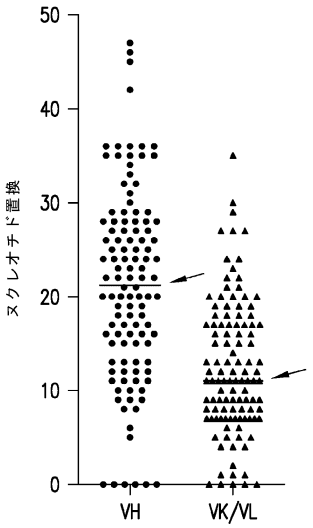


FIG.3C

【図４Ａ】

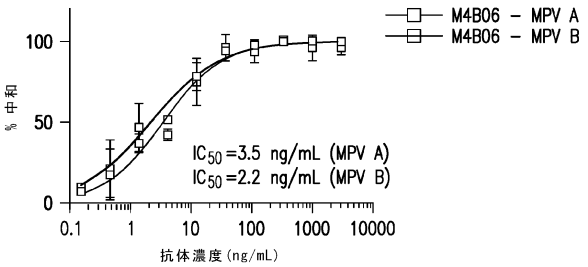


FIG.4A

【図４Ｂ】

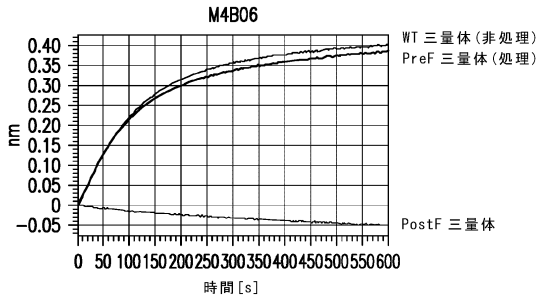
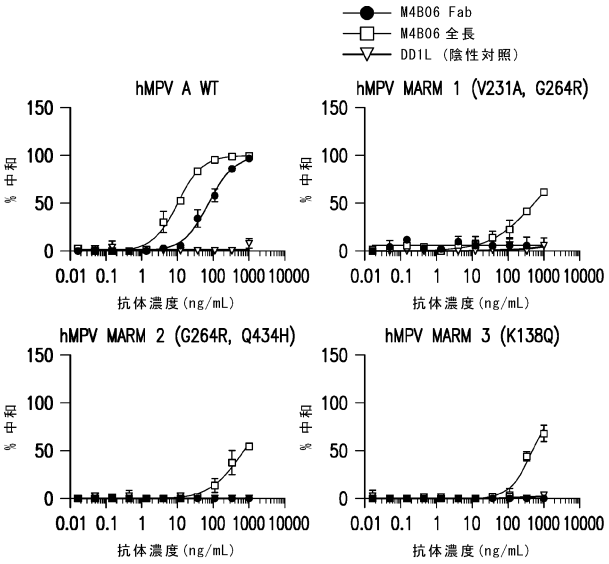


FIG.4B

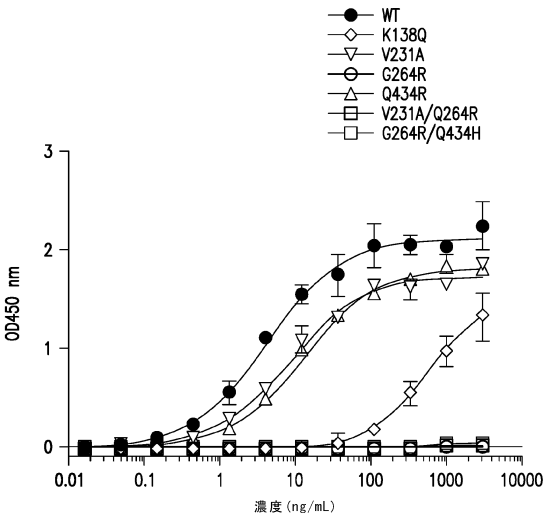
【図４Ｃ】



	IC50 (ng/mL)			
mAb	MARM 1	MARM 2	MARM 3	WT
M4806 Fab	活性なし	活性なし	活性なし	75.98
M4B06 IgG	524.2	700.1	489.8	10.33
DD1L	活性なし	活性なし	活性なし	活性なし

FIG.4C

【図４Ｄ】



	EC50 (ng/mL)
WT	4.4
K138Q	586.8
V231A	8.9
G264R	活性なし
Q434H	13.8
V231A/G264R	活性なし
G264R/Q434H	活性なし

FIG.4D

【図４Ｅ】

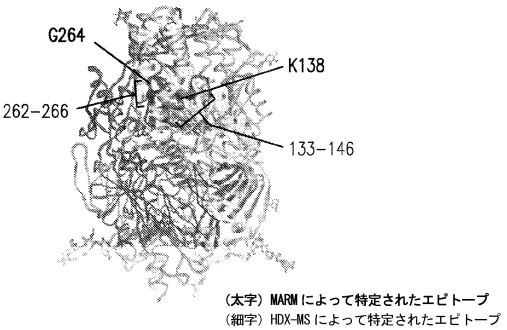


FIG.4E

【図４Ｆ】

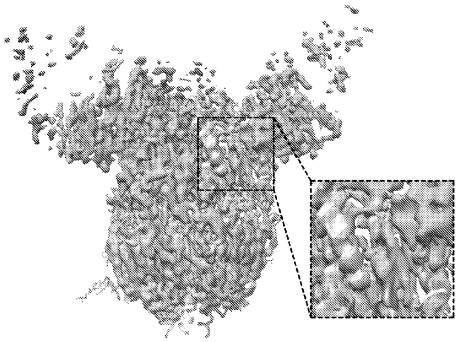


FIG.4F

【図５】

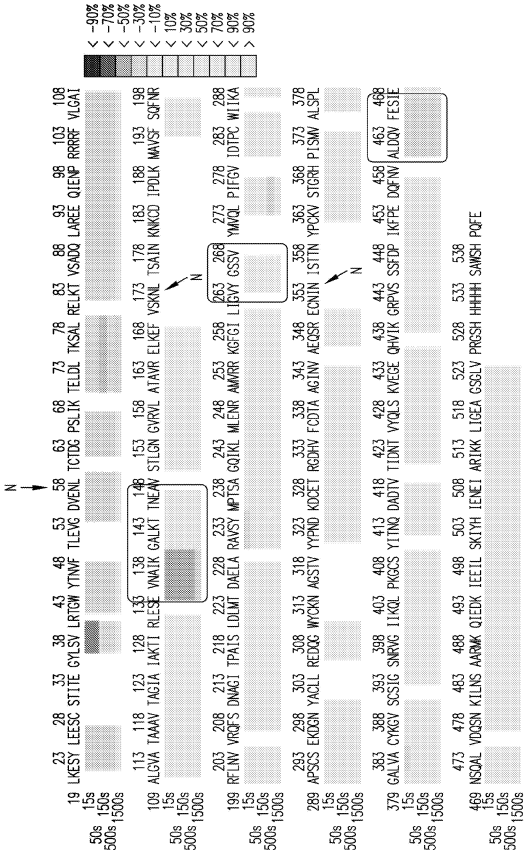
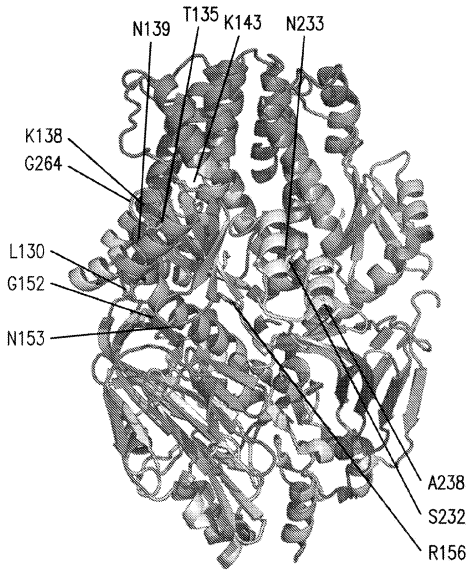


FIG.5

【図６Ａ】



hMPV Ｆサブタイプ構造（5WBO、Ａ株）

FIG.6A

【図６Ｂ】

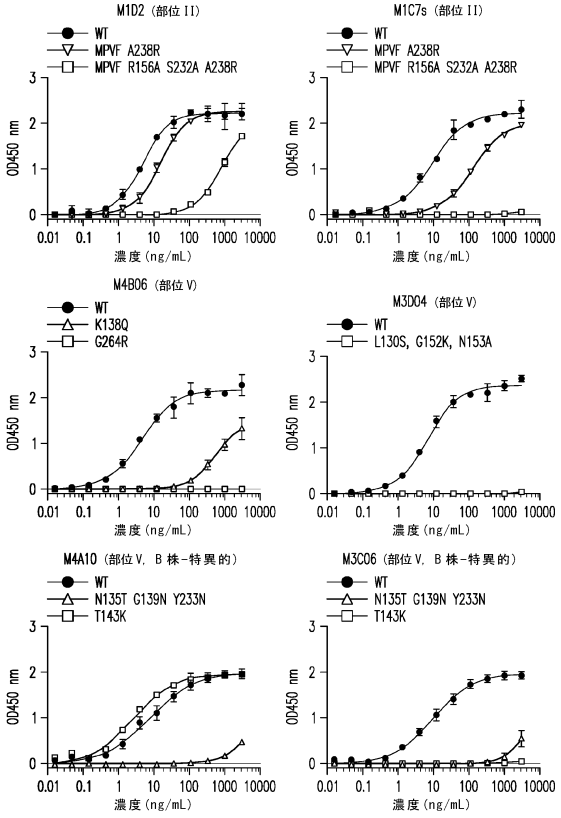


FIG.6B

【図７Ａ】

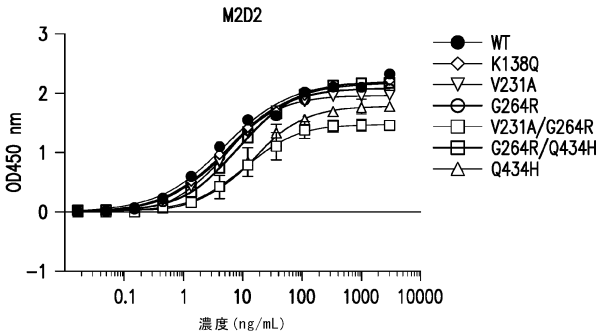


FIG.7A

【図７Ｂ】

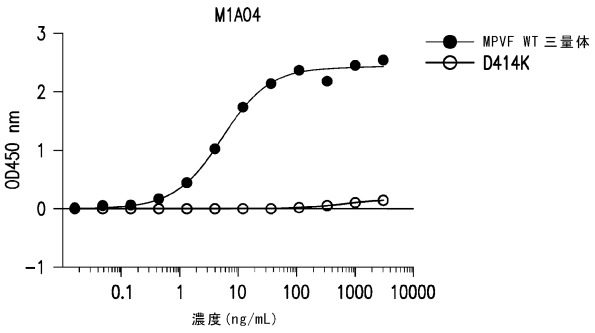


FIG.7B

【図７Ｃ】

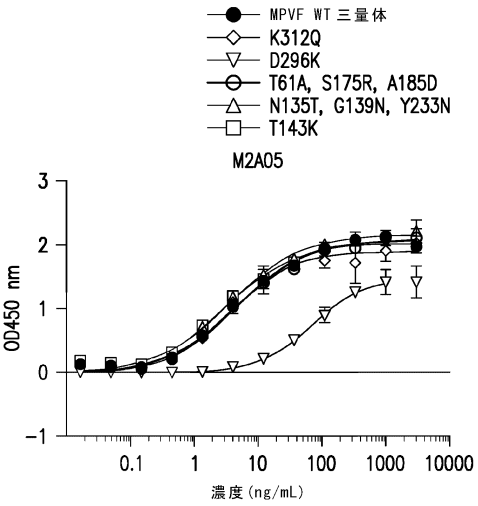


FIG.7C

【図８Ａ】

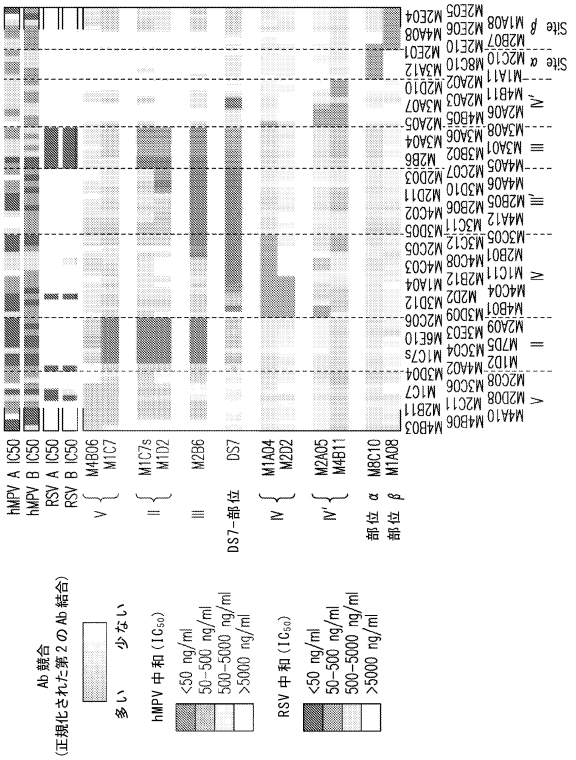


FIG.8A

【図８Ｂ】

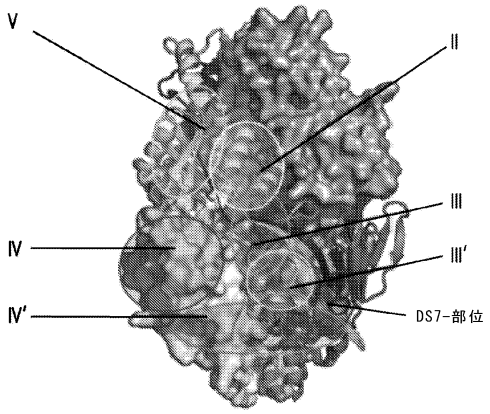


FIG.8B

【図８Ｃ】

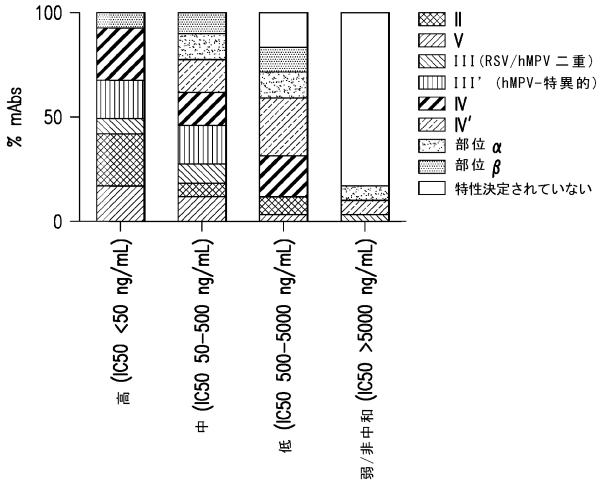


FIG.8C

【図９】

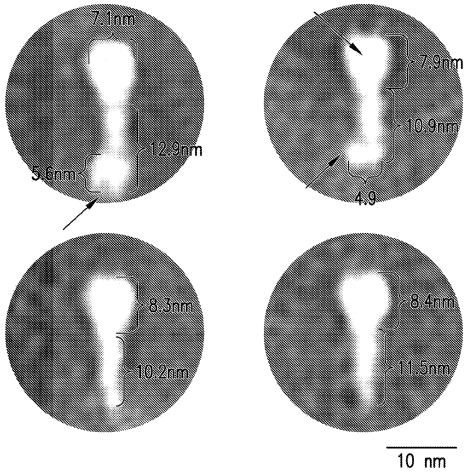


FIG.9

【図１０Ａ】

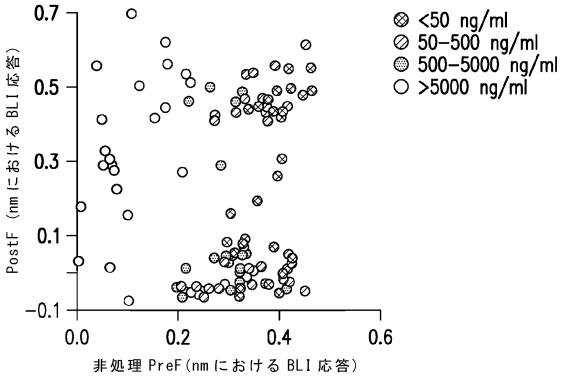


FIG.10A

【図１０Ｂ】

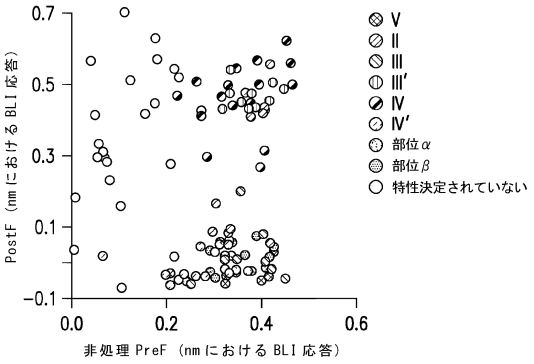


FIG.10B

【図１０Ｃ】

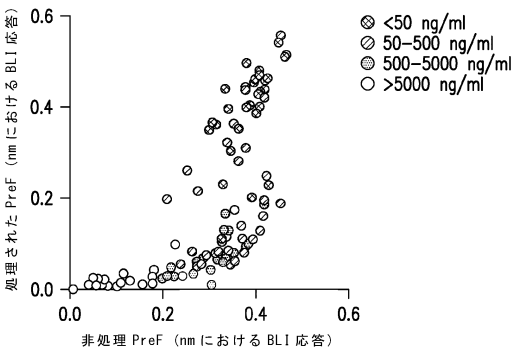


FIG.10C

【図１０Ｄ】

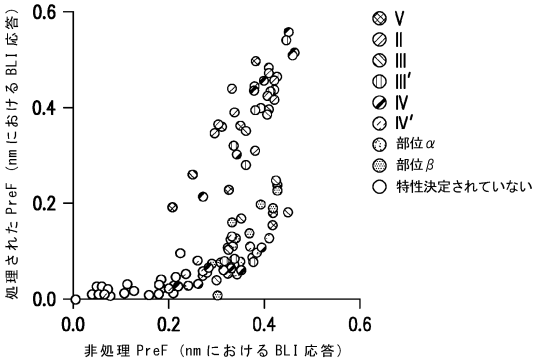


FIG.10D

【図１０Ｅ】

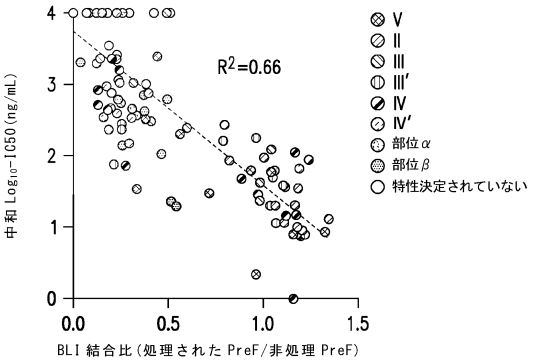


FIG.10E

【図１１Ａ】

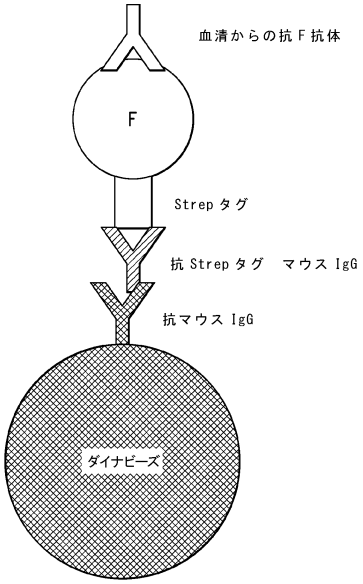
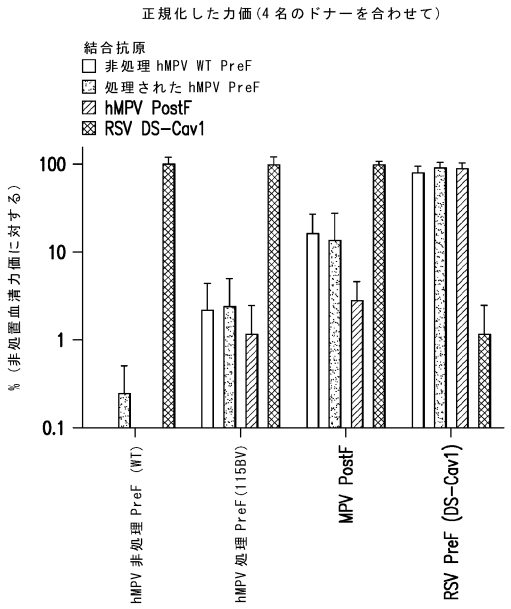


FIG.11A

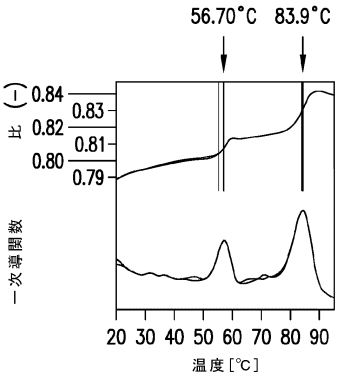
【図１１Ｂ】



枯渇させた抗原

FIG.11B

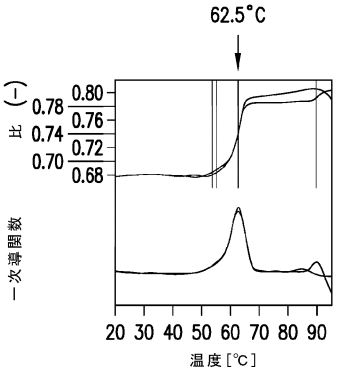
【図１２Ａ】



非処理hMPV PreF
（野生型）

FIG.12A

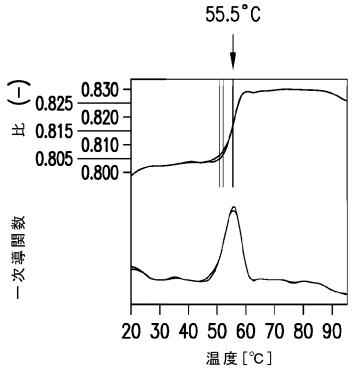
【図１２Ｂ】



処理された安定化
hMPV PreF(115BV)

FIG.12B

【図１２Ｃ】



非処理安定化
hMPV PreF(115BV)

FIG.12C

【図１３】

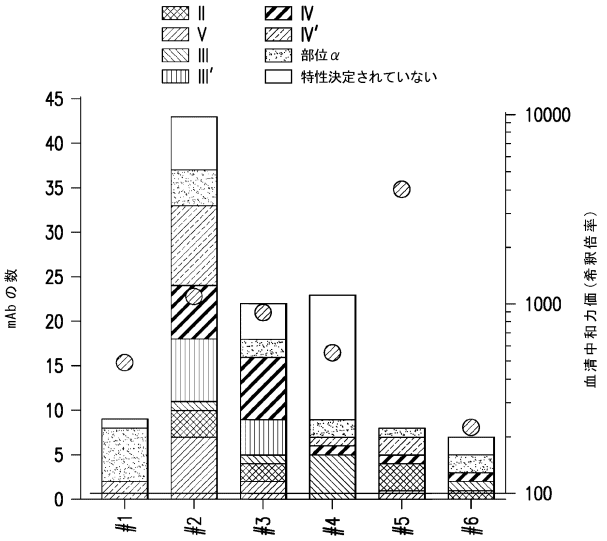
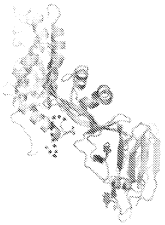


FIG.13

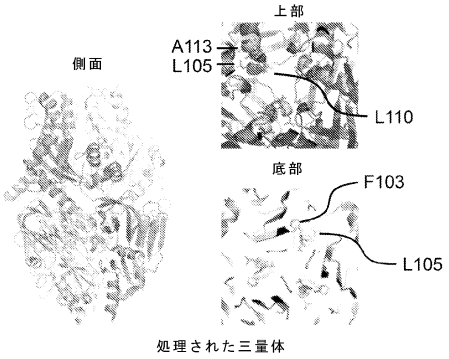
【図１４Ａ】



非処理モノマー

FIG.14A

【図１４Ｂ】



処理された三量体

FIG.14B

【図１５Ａ】

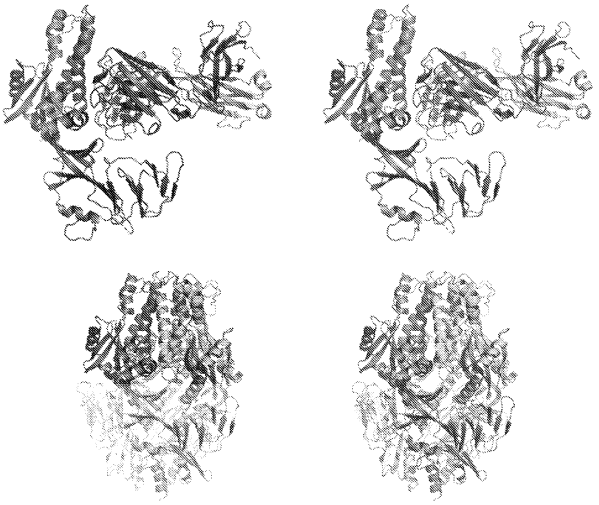


FIG.15A

【図１５Ｂ】

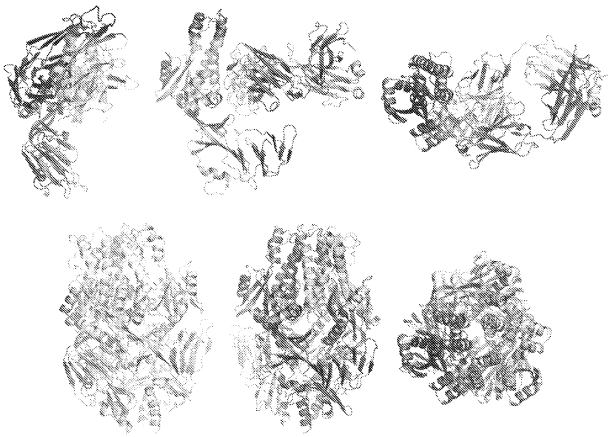
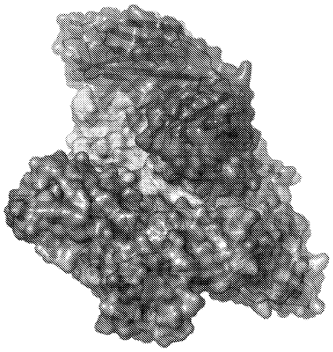


FIG.15B

【図１５Ｃ】



SEQ ID NO: 906
> M8C10 Fab Heavy Chain
QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFT TYTMHWVRQA PGKGLEWVAL
ISSDGNNKYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMSSLRAED TAVYYCARGY
YSGGDAFDVW GQGTMVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT
YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKHHHHH H

SEQ ID NO: 907
> M8C10 Fab Light Chain
DIQMTQSPST LSASVGDRVT ITCRASQTIT IWLAWYQQKP GKAPKLLIYD
AVSLESGVPS RFRGSGSGTD FTLTISSLQP DDFATYYCQQ YNNYPYTFGQ
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC
NSAEKGNTGL

FIG.15C

【図１５Ｄ】

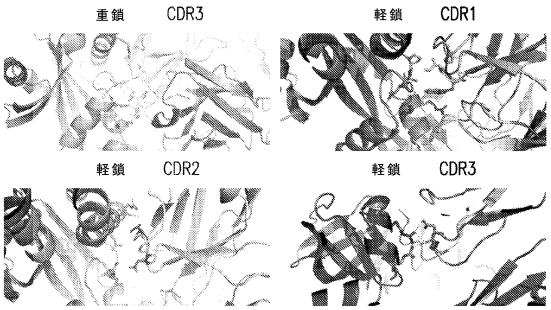


FIG.15D

【図１５Ｅ】

エピトープ	パラトープ
LEU 82	HC Arg 87
ARG 207	HC Tyr 100
ASN 211	HC Tyr 101
ARG 214	HC Ser 102
GLN 215	HC Gly 103
ASP 218	
ASN 219	LC Ile 31
PRO 224	LC Trp 32
ALA 225	LC Tyr 49
ILE 226	LC Asp 50
SER 227	LC Val 52
LEU 228	LC Ser 53
ASP 229	LC Leu 54
ASP 233	LC Ser 56
ARG 257	LC Ser 60
ALA 258	LC Arg 63
ARG 261	LC Gly 64
ARG 262	LC Ser 65
ARG 338	LC Gly 66
ARG 405	LC Ser 67
	LC Asn 92
	LC Asn 93

FIG.15E

【図１６Ａ】

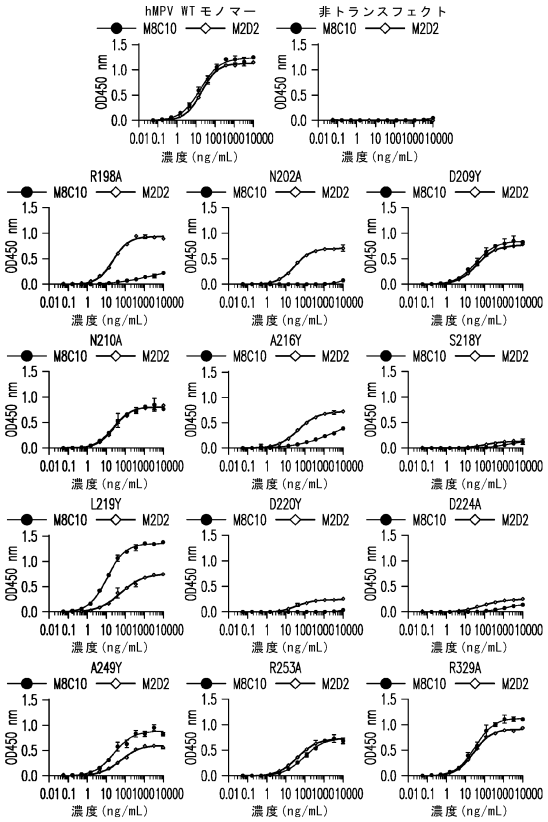


FIG.16A

【図１６Ｂ】

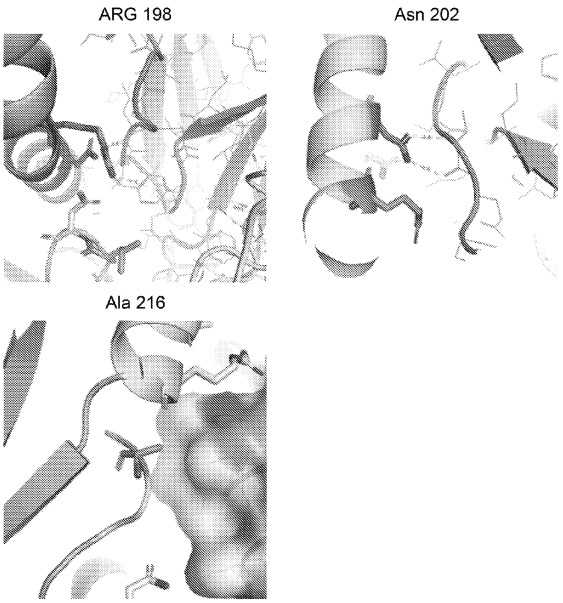


FIG.16B

【図１７】

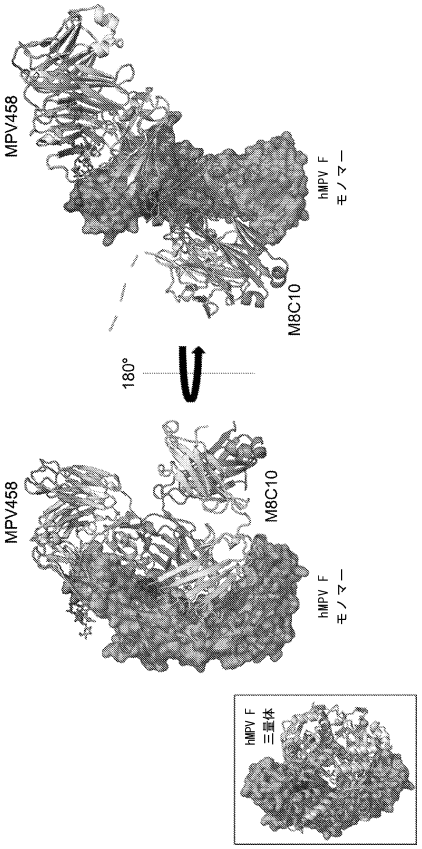


FIG.17

【配列表】
20245122150000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/015565

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 39/395; C07K 16/1018 (2022.01)
CPC - A61K 39/395; C07K 16/1018 (2022.05)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
see Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
see Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
see Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	1st invention:	
A	US 2011/0135645 A1 (WILLIAMSON et al) 09 June 2011 (09.06.2011) entire document	1-4, 6, 7
A	WO 2004/045512 A2 (GENMAB A/S) 03 June 2004 (03.06.2004) entire document	1-4, 6, 7
A	WO 2008/108918 A1 (UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS) 12 September 2008 (12.09.2008) entire document	1-4, 6, 7
	2nd invention:	
A	US 2011/0135645 A1 (WILLIAMSON et al) 09 June 2011 (09.06.2011) entire document	1-4, 6, 7
A	WO 2014/204280 A1 (HANALL BIOPHARMA CO. LTD.) 24 December 2014 (24.12.2014) entire document	1-4, 6, 7
A	WO 2020/223392 A2 (TOTIENT INC.) 05 November 2020 (05.11.2020) entire document	1-4, 6, 7
	3rd invention:	
A	US 2011/0135645 A1 (WILLIAMSON et al) 09 June 2011 (09.06.2011) entire document	169, 171-173, 175, 176, 186, 187
A	WO 2010/149743 A2 (ID BIOMEDICAL CORPORATION OF QUEBEC et al) 29 December 2010 (29.12.2010) entire document	169, 171-173, 175, 176, 186, 187

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 July 2022	AUG 12 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/015565

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

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

a. ☒ forming part of the international application as filed:

☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

☐ on paper or in the form of an image file.

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

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

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

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

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

3. Additional comments:

SEQ ID NOs: 680, 681, 904, 905, and 913 were searched.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/015565

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

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

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

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 5, 8-155, 167, 168, 174, 177, 178, 189-203
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

See extra sheet(s).

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

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

1st invention: claims 1-4, 6, 7
2nd invention: claims 1-4, 6, 7
3rd invention: claims 169, 171-173, 175, 176, 186, 187

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/015565

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

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

Group I+: claims 1-4, 6, and 7 are drawn to anti-hMPV antibodies.

Group II+: claims 156-166, 169-171, 175, 176, and 179-188 are drawn to hMPV F polypeptides, and polynucleotides encoding the same.

The first invention of Group I+ is restricted to an antibody comprising a heavy chain variable chain region (VH), and a light chain variable chain region (VL), where the VH is selected to be SEQ ID NO:680, which further contains HCDR1 (SEQ ID NO:305), HCDR2 (SEQ ID NO:306), HCDR3 (SEQ ID NO:307), and the VL is selected to be SEQ ID NO:681, which further contains LCDR1 (SEQ ID NO:644), LCDR2 (SEQ ID NO:645), LCDR3 (SEQ ID NO:646). It is believed that claims 1-4, 6, and 7 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on SEQ ID NOs: 680 and 681.

The first invention of Group II+ is restricted to an isolated hMPV F polypeptide comprising residues 1-490 of SEQ ID NO: 911.

Applicant is invited to elect additional antibody VH, VL and their respective, corresponding SEQ ID NOs, or hMPV-F polypeptides, encoding polynucleotides, and their respective, corresponding SEQ ID NOs, to be searched in a specific combination by paying additional fee for each set of election. An exemplary election would be to an antibody comprising a heavy chain variable chain region (VH), and a light chain variable chain region (VL), where the VH is selected to be SEQ ID NO:682, which further contains HCDR1 (SEQ ID NO:86), HCDR2 (SEQ ID NO:87), HCDR3 (SEQ ID NO:88), and the VL is selected to be SEQ ID NO:683, which further contains LCDR1 (SEQ ID NO:425), LCDR2 (SEQ ID NO:426), LCDR3 (SEQ ID NO:427). Additional antibody VH, VL and their respective, corresponding SEQ ID NOs, or hMPV-F polypeptides, encoding polynucleotides, and their respective, corresponding SEQ ID NOs will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ and II+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ and II+ formulas do not share a significant structural element responsible for binding hMPV or treating hMPV infections, requiring the selection of alternative VH, VL, or hMPV-F polypeptides or hMPV-F polynucleotides where "The antibody or antigen binding fragment thereof of claim 1 comprising a variable region comprising three heavy chain complementarity determining regions (CDRs) CDR1, CDR2, and CDR3 comprising amino acid sequence selected from the group consisting of: SEQ ID NOs: 2-340 and/or a variable region comprising three light chain CDRs CDR1, CDR2, and CDR3 comprising amino acid sequence selected from the group consisting of: SEQ ID NOs:341-649," and "An isolated hMPV F polypeptide comprising residues 1-490 of SEQ ID NO: 911, or a variant thereof, wherein the isolated hMPV F polypeptide does not include residues 491-539 of SEQ ID NO: 1," and "wherein the GCN4 domain has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 1022, the T4 fold on domain has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 1012, the human type XV collagen domain has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 1023, and the human type XVIII collagen domain has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 1024," and "An isolated nucleic acid comprising a nucleotide sequence of SEQ ID NO: 1004 or a variant thereof, SEQ ID NO: 1008 or a variant thereof, or SEQ ID NO: 1010 or a variant thereof, wherein the variant of the isolated nucleic acid comprising SEQ ID NO: 1004 encodes the amino acid sequence of SEQ ID NO: 910, wherein the variant of the isolated nucleic acid comprising SEQ ID NO: 1008 encodes the amino acid sequence of SEQ ID NO: 912, and wherein the variant of the isolated nucleic acid comprising SEQ ID NO: 1010 encodes the amino acid sequence of SEQ ID NO: 913."

The special technical features of Groups I+, an antibody or antigen binding fragment thereof which specifically binds human metapneumovirus (hMPV), are not present in Groups II+; the special technical features of Groups II+, an isolated hMPV F polypeptide, are not present in Groups I+.

Additionally, even if Groups I+ and II+ were considered to share the technical features of an antibody or antigen binding fragment thereof, which specifically binds human metapneumovirus (hMPV). However, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

Specifically, US 2011/0135645 A1 to Williamson et al. discloses an antibody or antigen binding fragment thereof which specifically binds human metapneumovirus (hMPV) (an antibody or fragment thereof that specifically binds to a human metapneumovirus virus (HMPV) F-protein antigen, Para. [0011]).

The inventions listed in Groups I+ and II+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical features.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C12N 15/63 (2006.01)		C12N	15/63	Z	4C085
C12N 1/15 (2006.01)		C12N	1/15		4H045
C12N 1/19 (2006.01)		C12N	1/19		
C12N 1/21 (2006.01)		C12N	1/21		
C12N 5/10 (2006.01)		C12N	5/10		
C12Q 1/04 (2006.01)		C12Q	1/04		
C07K 19/00 (2006.01)		C07K	19/00		
C12N 15/40 (2006.01)		C12N	15/40		
C07K 14/08 (2006.01)		C07K	14/08		
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	121	
A61K 45/00 (2006.01)		A61K	45/00		
A61P 31/12 (2006.01)		A61P	31/12		
A61K 39/395 (2006.01)		A61K	39/395	N	
A61K 39/39 (2006.01)		A61K	39/39		
A61P 37/04 (2006.01)		A61P	37/04		
A61K 39/00 (2006.01)		A61K	39/00	H	
A61P 11/00 (2006.01)		A61P	11/00		
A61K 47/64 (2017.01)		A61K	47/64		
G01N 33/569 (2006.01)		G01N	33/569	L	

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

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．プルロニック

２．ＢＲＩＪ

３．ＴＲＩＴＯＮ

(74)代理人 100137213
弁理士 安藤 健司
(74)代理人 100143823
弁理士 市川 英彦
(74)代理人 100183519
弁理士 櫻田 芳恵
(74)代理人 100196483
弁理士 川嵜 洋祐
(74)代理人 100160749
弁理士 飯野 陽一
(74)代理人 100160255
弁理士 市川 祐輔
(74)代理人 100146318
弁理士 岩瀬 吉和
(74)代理人 100127812
弁理士 城山 康文
(72)発明者 チェン，ジフェン
アメリカ合衆国、ペンシルベニア・１９４８６、ウェスト・ポイント、サムニータウン・パイク・７７０

(72)発明者　コックス，カラ・エス．
アメリカ合衆国、ペンシルベニア・１９４５４－２５０５、ノース・ウェールズ、ノース・サムニータウン・パイク・３５１
(72)発明者　フリッドマン，アーサー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６５－０９０７、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・１２６
(72)発明者　ガリ，ジェニファー・ドーン
アメリカ合衆国、ペンシルベニア・１９４８６、ウェスト・ポイント、サムニータウン・パイク・７７０
(72)発明者　ス，フアープー
アメリカ合衆国、ペンシルベニア・１９４８６、ウェスト・ポイント、サムニータウン・パイク・７７０
(72)発明者　タン，アイミン
アメリカ合衆国、ペンシルベニア・１９４８６、ウェスト・ポイント、サムニータウン・パイク・７７０
(72)発明者　ヴォラ，カルピット
アメリカ合衆国、ペンシルベニア・１９４８６、ウェスト・ポイント、サムニータウン・パイク・７７０
(72)発明者　ウェン，ジュン
アメリカ合衆国、ペンシルベニア・１９４８６、ウェスト・ポイント、サムニータウン・パイク・７７０
(72)発明者　シャオ，シャオ
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・０２１１５－５７２７、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・３３
(72)発明者　チャン，ラン
アメリカ合衆国、ペンシルベニア・１９４８６、ウェスト・ポイント、サムニータウン・パイク・７７０

Ｆターム（参考）　4B063　QA01 QA14 QA18 QA19 QQ10 QQ79 QQ96 QR48 QS33 QS38 QX01
4B064　AG27 CA10 CA19 CC15 CC24 CE12 DA01 DA15
4B065　AA90Y AA93X AA95X AA95Y AB01 AC14 BA02 BD14 CA25 CA44 CA46
4C076　AA95 BB11 BB15 CC06 CC07 CC11 CC35 CC41 EE41 EE59 FF70
4C084　AA19 MA66 NA13 NA14 ZB09 ZB33 ZC75
4C085　AA03 AA14 BB11 DD33 DD62 EE01 EE03 GG03 GG05
4H045　AA11 AA30 BA10 BA41 CA01 CA40 DA76 EA20 EA53 FA74 GA26