

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-524880
(P2024-524880A)

(43)公表日 令和6年7月9日(2024.7.9)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 K	16/46 (2006.01)	C 0 7 K	16/46	Z N A	4 B 0 6 5
C 0 7 K	16/28 (2006.01)	C 0 7 K	16/28		4 C 0 8 5
C 1 2 N	15/13 (2006.01)	C 1 2 N	15/13		4 H 0 4 5
C 1 2 N	1/15 (2006.01)	C 1 2 N	1/15		
C 1 2 N	1/19 (2006.01)	C 1 2 N	1/19		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全167頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-575897(P2023-575897)	(71)出願人	591032596 メルク パテント ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング Merck Patent Gesell schaft mit beschrae nkter Haftung ドイツ連邦共和国 デー ー 6 4 2 9 3 ダ ルムシュタット フランクフルター シュ トラーセ 2 5 0 Frankfurter Str. 2 5 0, D-6 4 2 9 3 Darmstad t, Federal Republic of Germany		
(86)(22)出願日	令和4年6月7日(2022.6.7)	(74)代理人	100099759 弁理士 青木 篤		
(85)翻訳文提出日	令和6年2月7日(2024.2.7)		最終頁に続く		
(86)国際出願番号	PCT/US2022/032482				
(87)国際公開番号	WO2022/261079				
(87)国際公開日	令和4年12月15日(2022.12.15)				
(31)優先権主張番号	63/208,478				
(32)優先日	令和3年6月8日(2021.6.8)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				
(31)優先権主張番号	63/343,268				
(32)優先日	令和4年5月18日(2022.5.18)				
(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				

(54)【発明の名称】 C D 8 0 および／または C D 8 6 と O X 4 0 L に結合するタンパク質

(57)【要約】

本開示は全体として、T細胞共刺激シグナル伝達を阻害するタンパク質に関するものであり、このタンパク質は、C D 8 0 および／または C D 8 6 に特異的に結合する1つのポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体と、O X 4 0 L に特異的に結合する1つのポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体を含む。いくつかの実施形態では、本出願により、O X 4 0 L に特異的に結合する抗体が提供される。いくつかの実施形態では、本出願により、自己免疫疾患の治療においてそのようなタンパク質を利用する治療法も提供される。

【選択図】なし

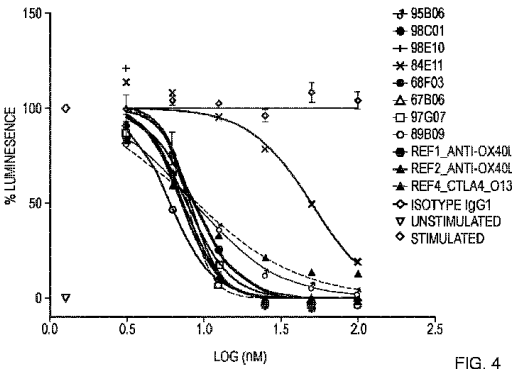


FIG. 4

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

C D 8 0 および／または C D 8 6 に特異的に結合する 1 つのポリペプチド、または 2 つ以上のポリペプチドの複合体と、

O X 4 0 L に特異的に結合する 1 つのポリペプチド、または 2 つ以上のポリペプチドの複合体を含むタンパク質。

【請求項 2】

C D 8 0 および／または C D 8 6 に特異的に結合する前記ポリペプチド、または 2 つ以上のポリペプチドの前記複合体の選択が、C T L A 4 の細胞外ドメインまたはその機能的断片を含むポリペプチド；C D 2 8 細胞外ドメインまたはその機能的断片を含むポリペプチド；抗体；F a b；F a b'、F (a b')₂、一本鎖可変断片 (s c F v)；ミニボディ；およびナノボディ (V H H) からなるグループからなされる、請求項 1 に記載のタンパク質。

10

【請求項 3】

C D 8 0 および／または C D 8 6 に特異的に結合する前記ポリペプチド、または 2 つ以上のポリペプチドの前記複合体が、C T L A 4 の細胞外ドメインまたはその機能的断片を含む、請求項 1 または 2 に記載のタンパク質。

【請求項 4】

前記 C T L A 4 細胞外ドメインまたはその機能的断片が、配列番号 2 9、配列番号 1 7 3、または配列番号 1 7 4 と少なくとも 9 0 % 一致する配列を含む、請求項 2 または 3 に記載のタンパク質。

20

【請求項 5】

前記 C T L A 4 細胞外ドメインまたはその機能的断片が、配列番号 1 7 3 または配列番号 1 7 4 を含むか、配列番号 1 7 3 または配列番号 1 7 4 からなる、請求項 2 ～ 4 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 6】

C D 8 0 および／または C D 8 6 に特異的に結合する前記ポリペプチド、または 2 つ以上のポリペプチドの前記複合体が T 細胞の中で C D 2 8 共刺激シグナル伝達を阻害する、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 7】

O X 4 0 L に特異的に結合する前記ポリペプチド、または 2 つ以上のポリペプチドの前記複合体が、内在性 O X 4 0 への内在性 O X 4 0 L の結合を阻害する、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

30

【請求項 8】

O X 4 0 L に特異的に結合する前記ポリペプチド、または 2 つ以上のポリペプチドの前記複合体が抗原結合部位を含む、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 9】

前記抗原結合部位が、抗体、F a b、F a b'、F (a b')₂、一本鎖可変断片 (s c F v)、ミニボディ、またはナノボディ (V H H) である、請求項 8 に記載のタンパク質。

40

【請求項 1 0】

前記抗原結合部位が F a b である、請求項 8 または 9 に記載のタンパク質。

【請求項 1 1】

前記 F a b が、この F a b の重鎖 C H 1 ドメインの C 末端に接続された配列番号 3 3 6 の配列を含むポリペプチドを含む、請求項 1 0 に記載のタンパク質。

【請求項 1 2】

O X 4 0 L に特異的に結合する前記ポリペプチド、または 2 つ以上のポリペプチドの前記複合体が、O X 4 0 の細胞外ドメインまたはその機能的断片である、請求項 7 に記載のタンパク質。

【請求項 1 3】

50

架橋部分をさらに含む、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 1 4】

前記架橋部分が機能的または非機能的である、請求項 1 3 に記載のタンパク質。

【請求項 1 5】

前記架橋部分が、免疫グロブリン F c ドメインのポリペプチドまたはその機能的断片、ヒト血清アルブミン (H S A) ポリペプチドまたはその機能的断片、ポリペプチドリンカー、またはポリペプチドヒンジを含む、請求項 1 3 または 1 4 に記載のタンパク質。

【請求項 1 6】

前記架橋部分が免疫グロブリン F c ドメインのポリペプチドを含む、請求項 1 2 ～ 1 5 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 1 7】

前記架橋部分がヒト I g G 1、I g G 2、I g G 3、または I g G 4 の F c ドメインのポリペプチドを含む、請求項 1 2 ～ 1 6 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 1 8】

前記架橋部分がヒト I g G 1 F c ドメインのポリペプチドを含む、請求項 1 5 ～ 1 7 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 1 9】

ヒト I g G 1 F c ドメインの前記ポリペプチドが、配列番号 1 7 8、配列番号 2 3 7、配列番号 2 3 8、配列番号 2 1 4、配列番号 2 1 6、配列番号 1 7 9、配列番号 1 8 0、配列番号 2 3 9、および配列番号 2 4 0 からなるグループから選択されるアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % 一致する配列を含む、請求項 1 7 または 1 8 に記載のタンパク質。

【請求項 2 0】

ヒト I g G 1 F c ドメインの前記ポリペプチドが、配列番号 1 7 8、配列番号 2 3 7、配列番号 2 3 8、配列番号 2 1 4、配列番号 2 1 6、配列番号 1 7 9、配列番号 1 8 0、配列番号 2 3 9、および配列番号 2 4 0 からなるグループから選択されるアミノ酸配列と 1 0 0 % 一致する配列を含む、請求項 1 7 ～ 1 9 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 2 1】

前記架橋部分がヒンジポリペプチドをさらに含む、請求項 1 7 ～ 2 0 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 2 2】

前記ヒンジポリペプチドが、配列番号 1 7 5、配列番号 2 4 2、配列番号 1 7 6、配列番号 2 4 9、配列番号 1 7 7、配列番号 2 4 3、配列番号 2 1 2、配列番号 2 4 4、配列番号 2 1 3、配列番号 2 4 5、配列番号 2 4 7、および配列番号 2 4 8 からなるグループから選択されるアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % 一致するアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む、請求項 2 1 に記載のタンパク質。

【請求項 2 3】

ヒト I g G 1 F c ドメインの前記ポリペプチドが 1 つまたは 2 つ以上のエフェクタ機能サイレンシング変異を含む、請求項 1 7 ～ 2 2 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 2 4】

前記ヒンジポリペプチドが 2 3 4 位と 2 3 5 位にロイシンからアラニンへの変異を含む、請求項 1 7 ～ 2 3 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 2 5】

前記架橋部分が、C D 8 0 および／または C D 8 6 に特異的に結合する前記ポリペプチド、または 2 つ以上のポリペプチドの前記複合体の N 末端または C 末端に接続される、請求項 1 3 ～ 2 4 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 2 6】

C D 8 0 および／または C D 8 6 に特異的に結合する前記ポリペプチド、または 2 つ以上のポリペプチドの前記複合体が、前記架橋部分の N 末端に接続される、請求項 2 5 に記載のタンパク質。

【請求項 2 7】

10

20

30

40

50

前記架橋部分が、O X 4 0 L に特異的に結合する前記ポリペプチド、または 2 つ以上のポリペプチドの前記複合体の N 末端または C 末端に接続される、請求項 1 3 ～ 2 4 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 2 8】

O X 4 0 L に特異的に結合する前記ポリペプチド、または 2 つ以上のポリペプチドの前記複合体が、前記架橋部分の C 末端に接続される、請求項 2 7 に記載のタンパク質。

【請求項 2 9】

リンカーポリペプチドが、O X 4 0 L に特異的に結合する前記ポリペプチド、または 2 つ以上のポリペプチドの前記複合体を前記架橋部分に接続する、請求項 2 8 に記載のタンパク質。

10

【請求項 3 0】

O X 4 0 L に特異的に結合する第 2 のポリペプチド、または 2 つ以上のポリペプチドの複合体をさらに含む、請求項 2 8 または 2 9 に記載のタンパク質。

【請求項 3 1】

前記架橋部分がヒト I g G 1 F c ドメインのポリペプチドであり、O X 4 0 L に特異的に結合する前記ポリペプチド、または 2 つ以上のポリペプチドの前記複合体が、前記ヒト I g G 1 F c ドメインのポリペプチドの C 末端に接続され、O X 4 0 L に特異的に結合する前記第 2 のポリペプチド、または 2 つ以上のポリペプチドの前記複合体が、ヒト I g G 1 F c ドメインの第 2 のポリペプチドの C 末端に接続される、請求項 3 0 に記載のタンパク質。

20

【請求項 3 2】

O X 4 0 L に特異的に結合する前記第 1 および／または第 2 のポリペプチド、または 2 つ以上のポリペプチドの前記複合体が、O X 4 0 の抗原結合部位または細胞外ドメイン、またはその機能的断片を含む、請求項 3 0 または 3 1 に記載のタンパク質。

【請求項 3 3】

O X 4 0 L に特異的に結合する前記第 1 および／または第 2 のポリペプチド、または 2 つ以上のポリペプチドの前記複合体が F a b を含む、請求項 3 2 に記載のタンパク質。

【請求項 3 4】

O X 4 0 L に特異的に結合する前記第 2 のポリペプチド、または 2 つ以上のポリペプチドの前記複合体が、リンカーポリペプチドによって前記架橋部分に接続される、請求項 3 0 ～ 3 3 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

30

【請求項 3 5】

前記リンカーポリペプチドが (G G G G S)_n (配列番号 1 8 1) 配列を含む (ただし n は 1 ～ 1 2 である)、請求項 2 9 ～ 3 4 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 3 6】

前記抗原結合部位が、

(a) A R H R G X₁ Y X₂ F D X₃ (配列番号 2 2 0)

(ただし X₁ は S または I であり、

X₂ は F または H であり、

X₃ は I または Y である) ; と

(b) A R E R S X₁ X₂ W Y P X₃ D Y (配列番号 2 2 1)

(ただし X₁ は N または S であり、

X₂ は N、D、G、または S であり、

X₃ は I または F である)

40

からなるグループから選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 8 ～ 1 1 と 1 3 ～ 3 5 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 3 7】

前記抗原結合部位が、

(a) アミノ酸配列 G X₁ S X₂ X₃ X₄ S X₅ Y Y (配列番号 2 2 2) を含む重鎖可変相補性決定領域 1 (V H C D R 1)

50

(ただし X_1 は A、G、または V であり、
 X_2 は V または I であり、
 X_3 は S または R であり、
 X_4 は S または T であり、
 X_5 は S または G である) ;

(b) (1) $I X_1 Y X_2 G S T$ (配列番号 2 2 3)

(ただし X_1 は Y または N であり、
 X_2 は S または G である)

(2) $X_1 D Y S G T$ (配列番号 2 2 4)

(ただし X_1 は I または M である)、および

(3) $I G S V D Y S G X_1 T$ (配列番号 2 2 5)

(ただし X_1 は N、A、または S である)

からなるグループから選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 2 (V H C D R 2) ; および

(c) (1) $A R H R G X_1 Y X_2 F D X_3$ (配列番号 2 2 0)

(ただし X_1 は S または I であり、
 X_2 は F または H であり、
 X_3 は I または Y である) と

(2) $A R E R S X_1 X_2 W Y P X_3 D Y$ (配列番号 2 2 1)

(ただし X_1 は N または S であり、

X_2 は N、D、G、または S であり、

X_3 は I または F である) からなるグループから選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 3 (V H C D R 3) を含む、請求項 8 ~ 11 と 13 ~ 36 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 38】

前記抗原結合部位が、

(a) (1) $X_1 I E N K N$ (配列番号 2 2 6)

(ただし X_1 は N または D である) と

(2) $S X_1 R X_2 X_3 X_4$ (配列番号 2 2 7)

(ただし X_1 は V または L であり、

X_2 は R または N であり、

X_3 は F または Y であり、

X_4 は F または Y である)

からなるグループから選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 1 (V L C D R 1) ;

(b) $R D N$ (配列番号 8 2)、 $G K D$ (配列番号 2 2 8)、および $R D S$ (配列番号 9 0) からなるグループから選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 2 (V L C D R 2) ; および

(c) (1) $Q V X_1 D S X_2 X_3 V V$ (配列番号 2 3 1)

(ただし X_1 は R または W であり、

X_2 は N、T、または A であり、

X_3 は I、T、または A である)

(2) $N S R D S S G Y X_1 V X_2$ (配列番号 2 3 2)

(ただし X_1 は L または H であり、

X_2 は L または V である)

からなるグループから選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 3 (V L C D R 3) を含む、請求項 8 ~ 11 と 13 ~ 37 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 39】

前記抗原結合部位が、

(i) (a) アミノ酸配列 $G X_1 S X_2 X_3 X_4 S X_5 Y Y$ (配列番号 2 2 2)

(ただし X_1 は A、G、または V であり、
 X_2 は V または I であり、
 X_3 は S または R であり、
 X_4 は S または T であり、
 X_5 は S または G である)

を含む重鎖可変相補性決定領域 1 (VHCDR1) と；

(b) アミノ酸配列 $I X_1 Y X_2 G S T$ (配列番号 223)

(ただし X_1 は Y または N であり、
 X_2 は S または G である)

を含む重鎖可変相補性決定領域 2 (VHCDR2) と；

(c) アミノ酸配列 $A R H R G X_1 Y X_2 F D X_3$ (配列番号 220)

(ただし X_1 は S または I であり、
 X_2 は F または H であり、
 X_3 は I または Y である)

を含む重鎖可変相補性決定領域 3 (VHCDR3) と；

(i i) (a) アミノ酸配列 $X_1 I E N K N$ (配列番号 226)

(ただし X_1 は N または D である)

を含む軽鎖可変相補性決定領域 1 (VLCDR1) ；

(b) アミノ酸配列 $R D N$ (配列番号 82) を含む軽鎖可変相補性決定領域 2 (VLCDR2) ；および

(c) アミノ酸配列 $Q V X_1 D S X_2 X_3 V V$ (配列番号 231)

(ただし X_1 は R または W であり、
 X_2 は N、T、または A であり、
 X_3 は I、T、または A である)

を含む軽鎖可変相補性決定領域 3 (VLCDR3) を含む、請求項 8～11 と 13～38 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 40】

前記抗原結合部位が、

(i) (a) アミノ酸配列 $G X_1 S X_2 X_3 X_4 S X_5 Y Y$ (配列番号 222)

(ただし X_1 は A、G、または V であり、
 X_2 は V または I であり、
 X_3 は S または R であり、
 X_4 は S または T であり、
 X_5 は S または G である)

を含む重鎖可変相補性決定領域 1 (VHCDR1) と；

(b) アミノ酸配列 $X_1 D Y S G T$ (配列番号 224)

(ただし X_1 は I または M である)

を含む重鎖可変相補性決定領域 2 (VHCDR2) と；

(c) アミノ酸配列 $A R E R S X_1 X_2 W Y P X_3 D Y$ (配列番号 221)

(ただし X_1 は N または S であり、
 X_2 は N、D、G、または S であり、
 X_3 は I または F である)

を含む重鎖可変相補性決定領域 3 (VHCDR3) と；

(i i) (a) アミノ酸配列 $S X_1 R X_2 X_3 X_4$ (配列番号 227)

(ただし X_1 は V または L であり、
 X_2 は R または N であり、
 X_3 は F または Y であり、
 X_4 は F または Y である)

を含む軽鎖可変相補性決定領域 1 (VLCDR1) ；

(b) アミノ酸配列 $G K D$ (配列番号 229) を含む軽鎖可変相補性決定領域 2 (VL

10

20

30

40

50

C D R 2) ; および

(c) アミノ酸配列 N S R D S S G Y X₁ V X₂ (配列番号 2 3 2)

(ただし X₁ は L または H であり、
X₂ は L または V である)

を含む軽鎖可変相補性決定領域 3 (V L C D R 3) を含む、請求項 8 ~ 1 1 と 1 3 ~ 3 8 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 4 1】

前記抗原結合部位が、G G S I S T S S Y Y (配列番号 7 7) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 1 (V H C D R 1)、I Y Y S G S T (配列番号 7 8) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 2 (V H C D R 2)、A R H R G S Y F F D I (配列番号 7 9) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 3 (V H C D R 3)、D I E N K N (配列番号 8 1) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 1 (V L C D R 1)、R D N (配列番号 8 2) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 2 (V L C D R 2)、および Q V R D S N I V V (配列番号 8 3) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 3 (V L C D R 3) を含む、請求項 8 ~ 1 1 と 1 3 ~ 3 8 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 4 2】

前記抗原結合部位が、G V S I R S N G Y Y (配列番号 9 3) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 1 (V H C D R 1)、M D Y S G T (配列番号 9 4) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 2 (V H C D R 2)、A R E R S N N W Y P I D Y (配列番号 9 5) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 3 (V H C D R 3)、S V R R F F (配列番号 9 7) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 1 (V L C D R 1)、G K D (配列番号 9 8) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 2 (V L C D R 2)、および N S R D S S G Y L V L (配列番号 9 9) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 3 (V L C D R 3) を含む、請求項 8 ~ 1 1 と 1 3 ~ 3 8 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 4 3】

前記抗原結合部位が、G A S V S S S S Y Y (配列番号 8 5) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 1 (V H C D R 1)、I N Y G G S T (配列番号 8 6) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 2 (V H C D R 2)、A R H R G I Y H F D Y (配列番号 8 7) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 3 (V H C D R 3)、N I E N K N (配列番号 8 9) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 1 (V L C D R 1)、R D S (配列番号 9 0) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 2 (V L C D R 2)、および Q V W D S N T V V (配列番号 9 1) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 3 (V L C D R 3) を含む、請求項 8 ~ 1 1 と 1 3 ~ 3 8 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 4 4】

前記抗原結合部位が、G G S I S S S S Y Y (配列番号 1 0 1) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 1 (V H C D R 1)、I G S V D Y S G N T (配列番号 1 0 2) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 2 (V H C D R 2)、A R H R G I Y F F D Y (配列番号 1 0 3) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 3 (V H C D R 3)、N I E N K N (配列番号 8 9) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 1 (V L C D R 1)、R D S (配列番号 9 0) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 2 (V L C D R 2)、および Q V W D S N T V V (配列番号 9 1) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 3 (V L C D R 3) を含む、請求項 8 ~ 1 1 と 1 3 ~ 3 8 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 4 5】

前記抗原結合部位が、I M G T 独自番号付けスキームによれば、V H C D R 1、V H C D R 2、V H C D R 3、V L C D R 1、V L C D R 2、および V L C D R 3 を含み、それぞれは、表 3 に掲載されている重鎖可変ドメインと軽鎖可変ドメイン V H C D R 1、V H

10

20

30

40

50

C D R 2、V H C D R 3、V L C D R 1、V L C D R 2、および V L C D R 3 それぞれの配列に対応するアミノ酸配列を含む、請求項 8～11 と 13～44 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 46】

前記抗原結合部位が、配列番号 76、配列番号 92、配列番号 84、または配列番号 100 と少なくとも 90% 一致する配列を持つアミノ酸配列と、配列番号 80、配列番号 96、配列番号 88、または配列番号 104 と少なくとも 90% 一致する配列を持つアミノ酸配列を含む、請求項 8～11 と 13～38 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 47】

前記抗原結合部位が、配列番号 76 と少なくとも 90% 一致する配列を持つアミノ酸配列と、配列番号 80 と少なくとも 90% 一致する配列を持つアミノ酸配列を含む、請求項 46 に記載のタンパク質。

10

【請求項 48】

前記抗原結合部位が、配列番号 92 と少なくとも 90% 一致する配列を持つアミノ酸配列と、配列番号 96 と少なくとも 90% 一致する配列を持つアミノ酸配列を含む、請求項 46 に記載のタンパク質。

【請求項 49】

前記抗原結合部位が、I M G T 独自番号付けスキームによれば、重鎖可変ドメインと軽鎖可変ドメインを含み、それぞれは、表 3 に掲載されている重鎖可変ドメインと軽鎖可変ドメインの重鎖可変ドメイン配列と軽鎖可変ドメイン配列それぞれに対応するアミノ酸配列を含む、請求項 8～11 と 13～38 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

20

【請求項 50】

前記抗原結合部位が、配列番号 8、配列番号 16、配列番号 14、または配列番号 18 と少なくとも 90% 一致する配列を持つアミノ酸配列と、配列番号 7、配列番号 15、配列番号 13、または配列番号 17 と少なくとも 90% 一致する配列を持つアミノ酸配列を含む、請求項 8～11 と 13～38 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 51】

前記抗原結合部位が、配列番号 8 と少なくとも 90% 一致する配列を持つアミノ酸配列と、配列番号 7 と少なくとも 90% 一致する配列を持つアミノ酸配列を含む、請求項 50 に記載のタンパク質。

30

【請求項 52】

前記抗原結合部位が、配列番号 16 と少なくとも 90% 一致する配列を持つアミノ酸配列と、配列番号 15 と少なくとも 90% 一致する配列を持つアミノ酸配列を含む、請求項 50 に記載のタンパク質。

【請求項 53】

前記抗原結合部位が、I M G T 独自番号付けスキームによれば、重鎖と軽鎖を含み、それぞれは、表 3 に掲載されている重鎖と軽鎖の重鎖配列と軽鎖配列それぞれに対応するアミノ酸配列を含む、請求項 8～11 と 13～38 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 54】

前記抗原結合部位が、ヒト O X 40 L の細胞外ドメインの位置 60 および／または 83 に結合する、請求項 8～11 と 13～53 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

40

【請求項 55】

前記抗原結合部位が、ヒト O X 40 L の細胞外ドメインの位置 17、18、19、20、21、23、26、28、60、83、110、111、112、113、および 114 に結合する、請求項 54 に記載のタンパク質。

【請求項 56】

前記抗原結合部位が、ヒト O X 40 L の細胞外ドメインの位置 58、59、60、61、62、63、81、82、および 83 に結合する、請求項 54 に記載のタンパク質。

【請求項 57】

(i) 配列番号 174 を含む C T L A 4 の細胞外ドメインを含むポリペプチド；

50

(i i) 配列番号 177 を含む配列と配列番号 179 を含む配列を含む架橋部分；および

(i i i) GGSISTSSYY (配列番号 77) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 1 (VHCDR1)、IYYSGST (配列番号 78) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 2 (VHCDR2)、ARHRGSYFFDI (配列番号 79) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 3 (VHCDR3)、DIENKN (配列番号 81) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 1 (VLCDR1)、RDN (配列番号 82) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 2 (VLCDR2)、および QVRDSNIVV (配列番号 83) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 3 (VLCDR3) を含む抗原結合部位を含むタンパク質。

10

【請求項 58】

第 1 のアームと第 2 のアームを含むタンパク質であって、前記第 1 のアームが、

(i) 配列番号 174 を含む CTLA4 の細胞外ドメインを含む第 1 のポリペプチド；

(i i) 配列番号 177 を含む配列と配列番号 179 を含む配列を含む第 1 の架橋部分；および

(i i i) GGSISTSSYY (配列番号 77) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 1 (VHCDR1)、IYYSGST (配列番号 78) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 2 (VHCDR2)、ARHRGSYFFDI (配列番号 79) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 3 (VHCDR3)、DIENKN (配列番号 81) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 1 (VLCDR1)、RDN (配列番号 82) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 2 (VLCDR2)、および QVRDSNIVV (配列番号 83) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 3 (VLCDR3) を含む第 1 の抗原結合部位を含み、

20

前記第 2 のアームが、

(i) 配列番号 174 を含む CTLA4 の細胞外ドメインを含む第 2 のポリペプチド；

(i i) 配列番号 177 を含む配列と配列番号 179 を含む配列を含む第 2 の架橋部分；および

(i i i) GGSISTSSYY (配列番号 77) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 1 (VHCDR1)、IYYSGST (配列番号 78) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 2 (VHCDR2)、ARHRGSYFFDI (配列番号 79) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 3 (VHCDR3)、DIENKN (配列番号 81) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 1 (VLCDR1)、RDN (配列番号 82) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 2 (VLCDR2)、および QVRDSNIVV (配列番号 83) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 3 (VLCDR3) を含む第 2 の抗原結合部位を含み、

30

前記第 1 のアームと前記第 2 のアームが互いに二量体化するタンパク質。

【請求項 59】

(i) 配列番号 174 を含む CTLA4 の細胞外ドメインを含むポリペプチド；

(i i) 配列番号 213 を含む配列と配列番号 216 を含む配列を含む架橋部分；および

40

(i i i) GVSIRSNGYY (配列番号 93) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 1 (VHCDR1)、MDYSGT (配列番号 94) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 2 (VHCDR2)、ARERSNNWYPIDY (配列番号 95) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 3 (VHCDR3)、SVRRFF (配列番号 97) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 1 (VLCDR1)、GKD (配列番号 98) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 2 (VLCDR2)、および NSRDSSGYLV (配列番号 99) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 3 (VLCDR3) を含む抗原結合部位を含むタンパク質。

50

【請求項 60】

第1のアームと第2のアームを含むタンパク質であって、前記第1のアームが、

(i) 配列番号174を含むCTLA4の細胞外ドメインを含む第1のポリペプチド；

(ii) 配列番号213を含む配列と配列番号216を含む配列を含む第1の架橋部分；および

(iii) GVSIRSNGYY (配列番号93) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域1 (VHCDR1)、MDYSGT (配列番号94) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域2 (VHCDR2)、ARERSNNWYPIDY (配列番号95) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域3 (VHCDR3)、SVRRFF (配列番号97) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域1 (VLCDR1)、GKD (配列番号98) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域2 (VLCDR2)、およびNSRDSSGYLV (配列番号99) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域3 (VLCDR3) を含む第1の抗原結合部位を含み、

前記第2のアームが、

(i) 配列番号174を含むCTLA4の細胞外ドメインを含む第2のポリペプチド；

(ii) 配列番号213を含む配列と配列番号216を含む配列を含む第2の架橋部分；および

(iii) GVSIRSNGYY (配列番号93) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域1 (VHCDR1)、MDYSGT (配列番号94) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域2 (VHCDR2)、ARERSNNWYPIDY (配列番号95) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域3 (VHCDR3)、SVRRFF (配列番号97) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域1 (VLCDR1)、GKD (配列番号98) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域2 (VLCDR2)、およびNSRDSSGYLV (配列番号99) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域3 (VLCDR3) を含む第2の抗原結合部位を含み、

前記第1のアームと前記第2のアームが互いに二量体化するタンパク質。

【請求項 61】

(i) 配列番号174を含むCTLA4の細胞外ドメインを含むポリペプチド；

(ii) 配列番号213を含む配列と配列番号214を含む配列を含む架橋部分；および

(iii) GASVSSSSYY (配列番号85) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域1 (VHCDR1)、INYGGST (配列番号86) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域2 (VHCDR2)、ARHRGIYHFDY (配列番号87) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域3 (VHCDR3)、NIENKN (配列番号89) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域1 (VLCDR1)、RDS (配列番号90) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域2 (VLCDR2)、およびQVWDSNTVV (配列番号91) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域3 (VLCDR3) を含む抗原結合部位

を含むタンパク質。

【請求項 62】

第1のアームと第2のアームを含むタンパク質であって、前記第1のアームが、

(i) 配列番号174を含むCTLA4の細胞外ドメインを含む第1のポリペプチド；

(ii) 配列番号213を含む配列と配列番号214を含む配列を含む第1の架橋部分；および

(iii) GASVSSSSYY (配列番号85) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域1 (VHCDR1)、INYGGST (配列番号86) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域2 (VHCDR2)、ARHRGIYHFDY (配列番号87) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域3 (VHCDR3)、NIENKN (配列番号89) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域1 (VLCDR1)、RDS (配列番号90) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域2 (VLCDR2)、および

び Q V W D S N T V V (配列番号 91) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 3 (V L C D R 3) を含む第 1 の抗原結合部位を含み、

前記第 2 のアームが、

(i) 配列番号 174 を含む C T L A 4 の細胞外ドメインを含む第 2 のポリペプチド；

(i i) 配列番号 213 を含む配列と配列番号 214 を含む配列を含む第 2 の架橋部分；および

(i i i) G A S V S S S S Y Y (配列番号 85) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 1 (V H C D R 1)、I N Y G G S T (配列番号 86) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 2 (V H C D R 2)、A R H R G I Y H F D Y (配列番号 87) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 3 (V H C D R 3)、N I E N K N (配列番号 89) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 1 (V L C D R 1)、R D S (配列番号 90) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 2 (V L C D R 2)、および Q V W D S N T V V (配列番号 91) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 3 (V L C D R 3) を含む第 2 の抗原結合部位を含み、

前記第 1 のアームと前記第 2 のアームが互いに二量体化するタンパク質。

【請求項 63】

(i) 配列番号 174 を含む C T L A 4 の細胞外ドメインを含むポリペプチド；

(i i) 配列番号 213 を含む配列と配列番号 216 を含む配列を含む架橋部分；および

(i i i) G G S I S S S S Y Y (配列番号 101) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 1 (V H C D R 1)、G S V D Y S G N T (配列番号 102) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 2 (V H C D R 2)、A R H R G I Y F F D Y (配列番号 103) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 3 (V H C D R 3)、N I E N K N (配列番号 89) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 1 (V L C D R 1)、R D S (配列番号 90) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 2 (V L C D R 2)、および Q V W D S N T V V (配列番号 91) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 3 (V L C D R 3) を含む抗原結合部位を含むタンパク質。

【請求項 64】

第 1 のアームと第 2 のアームを含むタンパク質であって、前記第 1 のアームが、

(i) 配列番号 174 を含む C T L A 4 の細胞外ドメインを含む第 1 のポリペプチド；

(i i) 配列番号 213 を含む配列と配列番号 216 を含む配列を含む第 1 の架橋部分；および

(i i i) G G S I S S S S Y Y (配列番号 101) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 1 (V H C D R 1)、G S V D Y S G N T (配列番号 102) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 2 (V H C D R 2)、A R H R G I Y F F D Y (配列番号 103) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 3 (V H C D R 3)、N I E N K N (配列番号 89) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 1 (V L C D R 1)、R D S (配列番号 90) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 2 (V L C D R 2)、および Q V W D S N T V V (配列番号 91) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 3 (V L C D R 3) を含む第 1 の抗原結合部位を含み、

前記第 2 のアームが、

(i) 配列番号 174 を含む C T L A 4 の細胞外ドメインを含む第 2 のポリペプチド；

(i i) 配列番号 213 を含む配列と配列番号 216 を含む配列を含む第 2 の架橋部分；および

(i i i) G G S I S S S S Y Y (配列番号 101) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 1 (V H C D R 1)、G S V D Y S G N T (配列番号 102) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 2 (V H C D R 2)、A R H R G I Y F F D Y (配列番号 103) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 3 (V H C D R 3)、N I E N K N (配列番号 89) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 1 (V L C D R 1)

、RDS（配列番号90）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域2（VLCDR2）、およびQVWDSNTVV（配列番号91）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域3（VLCDR3）を含む第2の抗原結合部位を含み、

前記第1のアームと前記第2のアームが互いに二量体化するタンパク質。

【請求項65】

（i）配列番号174を含むCTLA4の細胞外ドメインを含むポリペプチド；

（ii）配列番号213を含む配列と配列番号216を含む配列を含む架橋部分；および

（iii）GGSIISTSSYY（配列番号77）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域1（VHCDR1）、IYYSGST（配列番号78）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域2（VHCDR2）、ARHRGSYFFDI（配列番号79）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域3（VHCDR3）、DIENKN（配列番号81）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域1（VLCDR1）、RDN（配列番号82）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域2（VLCDR2）、およびQVRDSNIVV（配列番号83）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域3（VLCDR3）を含む抗原結合部位を含むタンパク質。

10

【請求項66】

第1のアームと第2のアームを含むタンパク質であって、前記第1のアームが、

（i）配列番号174を含むCTLA4の細胞外ドメインを含む第1のポリペプチド；

20

（ii）配列番号213を含む配列と配列番号216を含む配列を含む第1の架橋部分；および

（iii）GGSIISTSSYY（配列番号77）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域1（VHCDR1）、IYYSGST（配列番号78）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域2（VHCDR2）、ARHRGSYFFDI（配列番号79）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域3（VHCDR3）、DIENKN（配列番号81）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域1（VLCDR1）、RDN（配列番号82）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域2（VLCDR2）、およびQVRDSNIVV（配列番号83）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域3（VLCDR3）を含む第1の抗原結合部位を含み、

30

前記第2のアームが、

（i）配列番号174を含むCTLA4の細胞外ドメインを含む第2のポリペプチド；

（ii）配列番号213を含む配列と配列番号216を含む配列を含む第2の架橋部分；および

（iii）GGSIISTSSYY（配列番号77）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域1（VHCDR1）、IYYSGST（配列番号78）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域2（VHCDR2）、ARHRGSYFFDI（配列番号79）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域3（VHCDR3）、DIENKN（配列番号81）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域1（VLCDR1）、RDN（配列番号82）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域2（VLCDR2）、およびQVRDSNIVV（配列番号83）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域3（VLCDR3）を含む第2の抗原結合部位を含み、

40

前記第1のアームと前記第2のアームが互いに二量体化するタンパク質。

【請求項67】

（i）配列番号174、配列番号119、配列番号215、配列番号233、配列番号234、および配列番号235からなるグループから選択される配列を含むCTLA4の細胞外ドメインを含むポリペプチド；

（ii）配列番号175、配列番号176、配列番号177、配列番号212、配列番号213、および配列番号248からなるグループから選択される配列と、配列番号178、配列番号237、配列番号214；配列番号216、配列番号179、配列番号18

50

0、配列番号239、および配列番号240からなるグループから選択される配列を含む架橋部分；および

(iii) GFTFSNYA (配列番号133) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域1 (VHCDR1)、ISGSGGAT (配列番号113) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域2 (VHCDR2)、TKDRLIMATVRGPYYYGMDV (配列番号114) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域3 (VHCDR3)、QSISSY (配列番号121) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域1 (VLCDR1)、AAS (配列番号146) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域2 (VLCDR2)、およびQQSHSVSFT (配列番号154) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域3 (VLCDR3) を含む抗原結合部位を含むタンパク質。

10

【請求項68】

第1のアームと第2のアームを含むタンパク質であって、前記第1のアームが、

(i) 配列番号174、配列番号119、配列番号215、配列番号233、配列番号234、および配列番号235からなるグループから選択される配列を含むCTLA4の細胞外ドメインを含む第1のポリペプチド；

(ii) 配列番号175、配列番号176、配列番号177、配列番号212、配列番号213、および配列番号248からなるグループから選択される配列と、配列番号178、配列番号237、配列番号214；配列番号216、配列番号179、配列番号180、配列番号239、および配列番号240からなるグループから選択される配列を含む第1の架橋部分；および

20

(iii) GFTFSNYA (配列番号133) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域1 (VHCDR1)、ISGSGGAT (配列番号113) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域2 (VHCDR2)、TKDRLIMATVRGPYYYGMDV (配列番号114) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域3 (VHCDR3)、QSISSY (配列番号121) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域1 (VLCDR1)、AAS (配列番号146) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域2 (VLCDR2)、およびQQSHSVSFT (配列番号154) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域3 (VLCDR3) を含む第1の抗原結合部位を含み、

前記第2のアームが、

30

(i) 配列番号174、配列番号119、配列番号215、配列番号233、配列番号234、および配列番号235からなるグループから選択される配列を含むCTLA4の細胞外ドメインを含む第2のポリペプチド；

(ii) 配列番号175、配列番号176、配列番号177、配列番号212、配列番号213、および配列番号248からなるグループから選択される配列と、配列番号178、配列番号237、配列番号214；配列番号216、配列番号179、配列番号180、配列番号239、および配列番号240からなるグループから選択される配列を含む第2の架橋部分；および

(iii) GFTFSNYA (配列番号133) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域1 (VHCDR1)、ISGSGGAT (配列番号113) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域2 (VHCDR2)、TKDRLIMATVRGPYYYGMDV (配列番号114) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域3 (VHCDR3)、QSISSY (配列番号121) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域1 (VLCDR1)、AAS (配列番号146) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域2 (VLCDR2)、およびQQSHSVSFT (配列番号154) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域3 (VLCDR3) を含む第2の抗原結合部位を含み、

40

前記第1のアームと前記第2のアームが互いに二量体化するタンパク質。

【請求項69】

(i) 配列番号174、配列番号119、配列番号215、配列番号233、配列番号234、および配列番号235からなるグループから選択される配列を含むCTLA4の

50

細胞外ドメインを含むポリペプチド；

(i i) 配列番号 175、配列番号 176、配列番号 177、配列番号 212、配列番号 213、および配列番号 248 からなるグループから選択される配列と、配列番号 178、配列番号 237、配列番号 214；配列番号 216、配列番号 179、配列番号 180、配列番号 239、および配列番号 240 からなるグループから選択される配列を含む架橋部分；および

(i i i) SYAMS (配列番号 105) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 1 (VHCDR1)、IISGSGGGFTYYADSVK (配列番号 106) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 2 (VHCDR2)、DRLVAPGTFDY (配列番号 107) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 3 (VHCDR3)、RASQGISSWLA (配列番号 169) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 1 (VLCDR1)、AASSLQS (配列番号 170) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 2 (VLCDR2)、および QQYNSSYPYT (配列番号 171) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 3 (VLCDR3) を含む抗原結合部位を含むタンパク質。

10

【請求項 70】

第 1 のアームと第 2 のアームを含むタンパク質であって、前記第 1 のアームが、

(i) 配列番号 174、配列番号 119、配列番号 215、配列番号 233、配列番号 234、および配列番号 235 からなるグループから選択される配列を含む CTLA4 の細胞外ドメインを含む第 1 のポリペプチド；

20

(i i) 配列番号 175、配列番号 176、配列番号 177、配列番号 212、配列番号 213、および配列番号 248 からなるグループから選択される配列と、配列番号 178、配列番号 237、配列番号 214；配列番号 216、配列番号 179、配列番号 180、配列番号 239、および配列番号 240 からなるグループから選択される配列を含む第 1 の架橋部分；および

(i i i) SYAMS (配列番号 105) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 1 (VHCDR1)、IISGSGGGFTYYADSVK (配列番号 106) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 2 (VHCDR2)、DRLVAPGTFDY (配列番号 107) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 3 (VHCDR3)、RASQGISSWLA (配列番号 169) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 1 (VLCDR1)、AASSLQS (配列番号 170) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 2 (VLCDR2)、および QQYNSSYPYT (配列番号 171) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 3 (VLCDR3) を含む第 1 の抗原結合部位を含み、

30

前記第 2 のアームが、

(i) 配列番号 174、配列番号 119、配列番号 215、配列番号 233、配列番号 234、および配列番号 235 からなるグループから選択される配列を含む CTLA4 の細胞外ドメインを含む第 2 のポリペプチド；

(i i) 配列番号 175、配列番号 176、配列番号 177、配列番号 212、配列番号 213、および配列番号 248 からなるグループから選択される配列と、配列番号 178、配列番号 237、配列番号 214；配列番号 216、配列番号 179、配列番号 180、配列番号 239、および配列番号 240 からなるグループから選択される配列を含む第 2 の架橋部分；および

40

(i i i) SYAMS (配列番号 105) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 1 (VHCDR1)、IISGSGGGFTYYADSVK (配列番号 106) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 2 (VHCDR2)、DRLVAPGTFDY (配列番号 107) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 3 (VHCDR3)、RASQGISSWLA (配列番号 169) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 1 (VLCDR1)、AASSLQS (配列番号 170) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 2 (VLCDR2)、および QQYNSSYPYT (配列番号 171) のアミ

50

ノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 3 (V L C D R 3) を含む第 2 の抗原結合部位を含み、

前記第 1 のアームと前記第 2 のアームが互いに二量体化するタンパク質。

【請求項 7 1】

(i) 配列番号 1 7 4、配列番号 1 1 9、配列番号 2 1 5、配列番号 2 3 3、配列番号 2 3 4、および配列番号 2 3 5 からなるグループから選択される配列を含む C T L A 4 の細胞外ドメインを含むポリペプチド；

(i i) 配列番号 1 7 5、配列番号 1 7 6、配列番号 1 7 7、配列番号 2 1 2、配列番号 2 1 3、および配列番号 2 4 8 からなるグループから選択される配列と、配列番号 1 7 8、配列番号 2 3 7、配列番号 2 1 4；配列番号 2 1 6、配列番号 1 7 9、配列番号 1 8 0、配列番号 2 3 9、および配列番号 2 4 0 からなるグループから選択される配列を含む架橋部分；および

(i i i) I M G T 独自番号付けシステムによれば、V H C D R 1、V H C D R 2、V H C D R 3、V L C D R 1、V L C D R 2、および V L C D R 3 を含み、それぞれは、表 3 に掲載されている重鎖可変ドメインと軽鎖可変ドメイン V H C D R 1、V H C D R 2、V H C D R 3、V L C D R 1、V L C D R 2、および V L C D R 3 それぞれの配列に対応するアミノ酸配列を含む抗原結合部位を含むタンパク質。

【請求項 7 2】

第 1 のアームと第 2 のアームを含むタンパク質であって、前記第 1 のアームが、

(i) 配列番号 1 7 4、配列番号 1 1 9、配列番号 2 1 5、配列番号 2 3 3、配列番号 2 3 4、および配列番号 2 3 5 からなるグループから選択される配列を含む C T L A 4 の細胞外ドメインを含む第 1 のポリペプチド；

(i i) 配列番号 1 7 5、配列番号 1 7 6、配列番号 1 7 7、配列番号 2 1 2、配列番号 2 1 3、および配列番号 2 4 8 からなるグループから選択される配列と、配列番号 1 7 8、配列番号 2 3 7、配列番号 2 1 4；配列番号 2 1 6、配列番号 1 7 9、配列番号 1 8 0、配列番号 2 3 9、および配列番号 2 4 0 からなるグループから選択される配列を含む第 1 の架橋部分；および

(i i i) I M G T 独自番号付けシステムによれば、V H C D R 1、V H C D R 2、V H C D R 3、V L C D R 1、V L C D R 2、および V L C D R 3 を含み、それぞれは、表 3 に掲載されている重鎖可変ドメインと軽鎖可変ドメイン V H C D R 1、V H C D R 2、V H C D R 3、V L C D R 1、V L C D R 2、および V L C D R 3 それぞれの配列に対応するアミノ酸配列を含む第 1 の抗原結合部位を含み、

前記第 2 のアームが、

(i) 配列番号 1 7 4、配列番号 1 1 9、配列番号 2 1 5、配列番号 2 3 3、配列番号 2 3 4、および配列番号 2 3 5 からなるグループから選択される配列を含む C T L A 4 の細胞外ドメインを含む第 2 のポリペプチド；

(i i) 配列番号 1 7 5、配列番号 1 7 6、配列番号 1 7 7、配列番号 2 1 2、配列番号 2 1 3、および配列番号 2 4 8 からなるグループから選択される配列と、配列番号 1 7 8、配列番号 2 3 7、配列番号 2 1 4；配列番号 2 1 6、配列番号 1 7 9、配列番号 1 8 0、配列番号 2 3 9、および配列番号 2 4 0 からなるグループから選択される配列を含む第 2 の架橋部分；および

(i i i) I M G T 独自番号付けシステムによれば、V H C D R 1、V H C D R 2、V H C D R 3、V L C D R 1、V L C D R 2、および V L C D R 3 を含み、それぞれは、表 3 に掲載されている重鎖可変ドメインと軽鎖可変ドメイン V H C D R 1、V H C D R 2、V H C D R 3、V L C D R 1、V L C D R 2、および V L C D R 3 それぞれの配列に対応するアミノ酸配列を含む第 2 の抗原結合部位を含み、

前記第 1 のアームと前記第 2 のアームが互いに二量体化するタンパク質。

【請求項 7 3】

(i) (i) 配列番号 1 7 4、配列番号 1 1 9、配列番号 2 1 5、配列番号 2 3 3、配

10

20

30

40

50

列番号 2 3 4、および配列番号 2 3 5 からなるグループから選択される配列を含む C T L A 4 の細胞外ドメインを含むポリペプチド；

(i i) 配列番号 1 7 5、配列番号 1 7 6、配列番号 1 7 7、配列番号 2 1 2、配列番号 2 1 3、および配列番号 2 4 8 からなるグループから選択される配列と、配列番号 1 7 8、配列番号 2 3 7、配列番号 2 1 4；配列番号 2 1 6、配列番号 1 7 9、配列番号 1 8 0、配列番号 2 3 9、および配列番号 2 4 0 からなるグループから選択される配列を含む架橋部分；および

(i i i) O X 4 0 L に特異的に結合するポリペプチドを含む抗原結合部位を含むタンパク質。

【請求項 7 4】

第 1 のアームと第 2 のアームを含むタンパク質であって、前記第 1 のアームが、

(i) 配列番号 1 7 4、配列番号 1 1 9、配列番号 2 1 5、配列番号 2 3 3、配列番号 2 3 4、および配列番号 2 3 5 からなるグループから選択される配列を含む C T L A 4 の細胞外ドメインを含む第 1 のポリペプチド；

(i i) 配列番号 1 7 5、配列番号 1 7 6、配列番号 1 7 7、配列番号 2 1 2、配列番号 2 1 3、および配列番号 2 4 8 からなるグループから選択される配列と、配列番号 1 7 8、配列番号 2 3 7、配列番号 2 1 4；配列番号 2 1 6、配列番号 1 7 9、配列番号 1 8 0、配列番号 2 3 9、および配列番号 2 4 0 からなるグループから選択される配列を含む第 1 の架橋部分；および

(i i i) O X 4 0 L に特異的に結合するポリペプチドを含む第 1 の抗原結合部位を含み、

前記第 2 のアームが、

(i) 配列番号 1 7 4、配列番号 1 1 9、配列番号 2 1 5、配列番号 2 3 3、配列番号 2 3 4、および配列番号 2 3 5 からなるグループから選択される配列を含む C T L A 4 の細胞外ドメインを含む第 2 のポリペプチド；

(i i) 配列番号 1 7 5、配列番号 1 7 6、配列番号 1 7 7、配列番号 2 1 2、配列番号 2 1 3、および配列番号 2 4 8 からなるグループから選択される配列と、配列番号 1 7 8、配列番号 2 3 7、配列番号 2 1 4；配列番号 2 1 6、配列番号 1 7 9、配列番号 1 8 0、配列番号 2 3 9、および配列番号 2 4 0 からなるグループから選択される配列を含む第 2 の架橋部分；および

(i i i) O X 4 0 L に特異的に結合するポリペプチドを含む第 2 の抗原結合部位を含み、

前記第 1 のアームと前記第 2 のアームが互いに二量体化するタンパク質。

【請求項 7 5】

前記抗原結合部位が、配列番号 3 3 6 の配列を含む部分的ヒンジポリペプチドをさらに含む、請求項 5 7、5 9、6 1、6 3、6 5、6 7、6 9、および 7 1 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 7 6】

前記第 1 の抗原結合部位と前記第 2 の抗原結合部位の両方が、配列番号 3 3 6 の配列を含む部分的ヒンジポリペプチドをさらに含む、請求項 5 8、6 0、6 2、6 4、6 8、7 0、および 7 2 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 7 7】

配列番号 4 0、配列番号 6 2、配列番号 6 4、配列番号 1 8 2、配列番号 1 8 3、配列番号 1 8 4、配列番号 1 8 5、配列番号 1 8 6、配列番号 4 8、配列番号 6 8、配列番号 1 8 7、配列番号 1 8 8、配列番号 1 8 9、配列番号 1 9 0、配列番号 1 9 1、配列番号 4 6、配列番号 6 6、配列番号 1 9 2、配列番号 1 9 3、配列番号 1 9 4、配列番号 1 9 5、配列番号 1 9 6、配列番号 5 0、配列番号 7 0、配列番号 1 9 7、配列番号 1 9 8、配列番号 1 9 9、配列番号 2 0 0、配列番号 2 0 1、配列番号 3 8、配列番号 7 3、配列番号 4 2、配列番号 4 4、配列番号 5 2、配列番号 5 4、配列番号 5 6、配列番号 5 8、配列番号 6 0、配列番号 3 7、配列番号 2 5 6、配列番号 2 5 7、配列番号 2 5 8、配列

10

20

30

40

50

番号 2 5 9、配列番号 2 6 0、配列番号 2 6 1、配列番号 2 6 2、配列番号 2 6 3、配列番号 2 6 4、配列番号 2 6 5、配列番号 2 6 6、配列番号 2 6 7、配列番号 2 6 8、配列番号 2 6 9、配列番号 2 7 0、配列番号 2 7 1、配列番号 2 7 2、配列番号 2 7 3、配列番号 2 7 4、配列番号 2 7 5、配列番号 2 7 6、配列番号 2 7 7、配列番号 2 7 8、配列番号 2 7 9、配列番号 2 8 0、配列番号 2 8 1、配列番号 2 8 2、配列番号 2 8 3、配列番号 2 8 4、配列番号 2 8 5、配列番号 2 8 6、配列番号 2 8 7、配列番号 2 8 8、配列番号 2 8 9、配列番号 2 9 0、配列番号 2 9 1、配列番号 2 9 2、配列番号 2 9 3、配列番号 2 9 4、配列番号 2 9 5、配列番号 2 9 6、配列番号 2 9 7、配列番号 2 9 8、配列番号 2 9 9、配列番号 3 0 0、配列番号 3 0 1、配列番号 3 0 2、配列番号 3 0 3、配列番号 3 0 4、配列番号 3 0 5、配列番号 3 0 6、配列番号 3 0 7、配列番号 3 0 8、配列番号 3 0 9、配列番号 3 1 0、配列番号 3 1 1、配列番号 3 1 2、配列番号 3 1 3、配列番号 3 1 4、配列番号 3 1 5、配列番号 3 1 6、配列番号 3 1 7、配列番号 3 1 8、配列番号 3 1 9、配列番号 3 2 0、配列番号 3 2 1、配列番号 3 2 2、配列番号 3 2 3、配列番号 3 2 4、配列番号 3 2 5、配列番号 3 2 6、配列番号 3 2 7、配列番号 3 2 8、配列番号 3 2 9、配列番号 3 3 0、配列番号 3 3 1、配列番号 3 3 2、配列番号 3 3 3、配列番号 3 3 4、および配列番号 3 3 5 からなるグループから選択されるアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % 一致するアミノ酸配列を含むタンパク質。

10

【請求項 7 8】

配列番号 4 0 と配列番号 3 9 ；
配列番号 6 2 と配列番号 6 1 ；
配列番号 6 4 と配列番号 6 3 ；
配列番号 1 8 2 と配列番号 6 3 ；
配列番号 1 8 3 と配列番号 6 3 ；
配列番号 1 8 4 と配列番号 6 3 ；
配列番号 1 8 5 と配列番号 6 3 ；
配列番号 1 8 6 と配列番号 6 3 ；
配列番号 4 8 と配列番号 4 7 ；
配列番号 6 8 と配列番号 6 7 ；
配列番号 1 8 7 と配列番号 6 7 ；
配列番号 1 8 8 と配列番号 6 7 ；
配列番号 1 8 9 と配列番号 6 7 ；
配列番号 1 9 0 と配列番号 6 7 ；
配列番号 1 9 1 と配列番号 6 7 ；
配列番号 4 6 と配列番号 4 5 ；
配列番号 6 6 と配列番号 6 5 ；
配列番号 1 9 2 と配列番号 6 5 ；
配列番号 1 9 3 と配列番号 6 5 ；
配列番号 1 9 4 と配列番号 6 5 ；
配列番号 1 9 5 と配列番号 6 5 ；
配列番号 1 9 6 と配列番号 6 5 ；
配列番号 5 0 と配列番号 4 9 ；
配列番号 7 0 と配列番号 6 9 ；
配列番号 1 9 7 と配列番号 6 9 ；
配列番号 1 9 8 と配列番号 6 9 ；
配列番号 1 9 9 と配列番号 6 9 ；
配列番号 2 0 0 と配列番号 6 9 ；
配列番号 2 0 1 と配列番号 6 9 ；
配列番号 3 8 と配列番号 5 ；
配列番号 7 3 と配列番号 5 ；
配列番号 4 2 と配列番号 4 1 ；

20

30

40

50

配列番号 4 4 と配列番号 4 3 ;
配列番号 5 2 と配列番号 5 1 ;
配列番号 5 4 と配列番号 5 3 ;
配列番号 5 6 と配列番号 5 5 ;
配列番号 5 8 と配列番号 5 7 ;
配列番号 6 0 と配列番号 5 9 ;
配列番号 3 7 と配列番号 3 5 ;
配列番号 2 5 6 と配列番号 6 3 ;
配列番号 2 5 7 と配列番号 6 3 ;
配列番号 2 5 8 と配列番号 6 3 ; 10
配列番号 2 5 9 と配列番号 6 3 ;
配列番号 2 6 0 と配列番号 6 3 ;
配列番号 2 6 1 と配列番号 6 3 ;
配列番号 2 6 2 と配列番号 6 3 ;
配列番号 2 6 3 と配列番号 6 3 ;
配列番号 2 6 4 と配列番号 6 3 ;
配列番号 2 6 5 と配列番号 6 3 ;
配列番号 2 6 6 と配列番号 6 3 ;
配列番号 2 6 7 と配列番号 6 3 ;
配列番号 2 6 8 と配列番号 6 3 ; 20
配列番号 2 6 9 と配列番号 6 3 ;
配列番号 2 7 0 と配列番号 6 3 ;
配列番号 2 7 1 と配列番号 6 3 ;
配列番号 2 7 2 と配列番号 6 3 ;
配列番号 2 7 3 と配列番号 6 3 ;
配列番号 2 7 4 と配列番号 6 3 ;
配列番号 2 7 5 と配列番号 6 3 ;
配列番号 2 7 6 と配列番号 6 3 ;
配列番号 2 7 7 と配列番号 6 3 ;
配列番号 2 7 8 と配列番号 6 3 ; 30
配列番号 2 7 9 と配列番号 6 3 ;
配列番号 2 8 0 と配列番号 6 3 ;
配列番号 2 8 1 と配列番号 6 3 ;
配列番号 2 8 2 と配列番号 6 3 ;
配列番号 2 8 3 と配列番号 6 3 ;
配列番号 2 8 4 と配列番号 6 3 ;
配列番号 2 8 5 と配列番号 6 3 ;
配列番号 2 8 6 と配列番号 6 3 ;
配列番号 2 8 7 と配列番号 6 3 ;
配列番号 2 8 8 と配列番号 6 3 ; 40
配列番号 2 8 9 と配列番号 6 3 ;
配列番号 2 9 0 と配列番号 6 3 ;
配列番号 2 9 1 と配列番号 6 3 ;
配列番号 2 9 2 と配列番号 6 3 ;
配列番号 2 9 3 と配列番号 6 3 ;
配列番号 2 9 4 と配列番号 6 7 ;
配列番号 2 9 5 と配列番号 6 7 ;
配列番号 2 9 6 と配列番号 6 7 ;
配列番号 2 9 7 と配列番号 6 7 ;
配列番号 2 9 8 と配列番号 6 7 ; 50

配列番号 2 9 9 と配列番号 6 7 ;
配列番号 3 0 0 と配列番号 6 7 ;
配列番号 3 0 1 と配列番号 6 7 ;
配列番号 3 0 2 と配列番号 6 7 ;
配列番号 3 0 3 と配列番号 6 7 ;
配列番号 3 0 4 と配列番号 6 7 ;
配列番号 3 0 5 と配列番号 6 7 ;
配列番号 3 0 6 と配列番号 6 7 ;
配列番号 3 0 7 と配列番号 6 7 ;
配列番号 3 0 8 と配列番号 6 7 ;
配列番号 3 0 9 と配列番号 6 7 ;
配列番号 3 1 0 と配列番号 6 7 ;
配列番号 3 1 1 と配列番号 6 7 ;
配列番号 3 1 2 と配列番号 6 7 ;
配列番号 3 1 3 と配列番号 6 7 ;
配列番号 3 1 4 と配列番号 6 7 ;
配列番号 3 1 5 と配列番号 6 7 ;
配列番号 3 1 6 と配列番号 6 7 ;
配列番号 3 1 7 と配列番号 6 7 ;
配列番号 3 1 8 と配列番号 6 7 ;
配列番号 3 1 9 と配列番号 6 7 ;
配列番号 3 2 0 と配列番号 6 7 ;
配列番号 3 2 1 と配列番号 6 7 ;
配列番号 3 2 2 と配列番号 6 7 ;
配列番号 3 2 3 と配列番号 6 7 ;
配列番号 3 2 4 と配列番号 6 7 ;
配列番号 3 2 5 と配列番号 6 7 ;
配列番号 3 2 6 と配列番号 6 7 ;
配列番号 3 2 7 と配列番号 6 7 ;
配列番号 3 2 8 と配列番号 6 7 ;
配列番号 3 2 9 と配列番号 6 7 ;
配列番号 3 3 0 と配列番号 6 7 ;
配列番号 3 3 1 と配列番号 6 7 ;
配列番号 3 3 2 と配列番号 2 5 3 ;
配列番号 3 3 3 と配列番号 2 5 5 ;
配列番号 3 3 4 と配列番号 2 5 3 ; または
配列番号 3 3 5 と配列番号 2 5 5

のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % 一致するアミノ酸配列を含むポリペプチドを含むタンパク質。

【請求項 7 9】

配列番号 6 2 と配列番号 6 1 のアミノ酸配列を含むポリペプチドを含むタンパク質。

【請求項 8 0】

配列番号 6 2 のアミノ酸配列を含む 2 つのポリペプチドと、配列番号 6 1 のアミノ酸配列を含む 2 つのポリペプチドを含む、請求項 7 9 に記載のタンパク質。

【請求項 8 1】

配列番号 6 3 と配列番号 6 4 のアミノ酸配列を含むポリペプチドを含むタンパク質。

【請求項 8 2】

配列番号 6 3 のアミノ酸配列を含む 2 つのポリペプチドと、配列番号 6 4 のアミノ酸配列を含む 2 つのポリペプチドを含む、請求項 8 1 に記載のタンパク質。

【請求項 8 3】

10

20

30

40

50

配列番号 68 と配列番号 67 のアミノ酸配列を含むポリペプチドを含むタンパク質。

【請求項 84】

配列番号 68 のアミノ酸配列を含む 2 つのポリペプチドと、配列番号 67 のアミノ酸配列を含む 2 つのポリペプチドを含む、請求項 83 に記載のタンパク質。

【請求項 85】

O X 4 0 L 中和 / O X 4 0 - H E K レポータアッセイにおいて測定したとき 12 nM 未満の I C₅₀ を持つ、請求項 8 ~ 11 と 13 ~ 84 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 86】

O X 4 0 L 中和 / O X 4 0 - H E K レポータアッセイにおいて測定したとき 5 nM ~ 12 nM の I C₅₀ を持つ、請求項 8 ~ 11 と 13 ~ 85 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

10

【請求項 87】

O X 4 0 L 中和 / O X 4 0 - H E K レポータアッセイにおいて測定したとき 5 nM ~ 9 nM の I C₅₀ を持つ、請求項 8 ~ 11 と 13 ~ 86 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 88】

初代 T 細胞活性化アッセイにおいて測定したとき 2 nM ~ 12 nM の I C₅₀ を持つ、請求項 8 ~ 11 と 13 ~ 87 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 89】

初代 T 細胞活性化アッセイにおいて測定したとき 2 nM ~ 9.5 nM の I C₅₀ を持つ、請求項 8 ~ 11 と 13 ~ 88 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

20

【請求項 90】

B i a c o r e アッセイにおいて測定したとき、O X 4 0 L 結合に関して 75 nM 未満の K_D を持つ、請求項 8 ~ 11 と 13 ~ 89 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 91】

B i a c o r e アッセイにおいて測定したとき、O X 4 0 L 結合に関して 20 nM ~ 75 nM の K_D を持つ、請求項 8 ~ 11 と 13 ~ 90 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 92】

インビトロ混合リンパ球反応アッセイにおいて、細胞による I L - 2、I F N γ 、I L - 6、および T N F α の産生の少なくとも 1 つを、同じ条件だがタンパク質の不在下で、または個別に提供されたヒト I g G 1 F c ドメイン (C T L A 4 - I g) の N 末端に融合したヒト C T L A 4 細胞外ドメインと、抗 O X 4 0 L 抗体の存在下で、または別々に提供された前記 2 つのタンパク質の組み合わせの存在下で処理した細胞と比べて有意に阻害する、請求項 8 ~ 11 と 13 ~ 91 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

30

【請求項 93】

インビトロ混合リンパ球反応アッセイにおいて、アロ反応性の C D 4⁺ T 細胞と C D 8⁺ T 細胞の増殖を、同じ条件だがタンパク質の不在下で、または C T L A 4 - I g および / または抗 O X 4 0 L 抗体の存在下で処理したアロ反応性の C D 4⁺ T 細胞と C D 8⁺ T 細胞と比べて有意に阻害する、請求項 8 ~ 11 と 13 ~ 92 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

40

【請求項 94】

インビトロ混合リンパ球反応アッセイにおいて、制御性 T 細胞 (T r e g) の増殖と比べたアロ反応性の C D 4⁺ T 細胞と C D 8⁺ T 細胞の増殖を、同じ条件だがタンパク質の不在下で、または C T L A 4 - I g および / または抗 O X 4 0 L 抗体の存在下で処理したアロ反応性の C D 4⁺ T 細胞と C D 8⁺ T 細胞と比べて選択的に阻害する、請求項 8 ~ 11 と 13 ~ 93 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 95】

インビトロ混合リンパ球反応アッセイにおいて、T r e g 抑制機能を、同じ条件だがタンパク質の不在下で、または C T L A 4 - I g および / または抗 O X 4 0 L 抗体の存在下で処理した T r e g 細胞と比べて有意に増強する、請求項 8 ~ 11 と 13 ~ 94 のいずれ

50

か 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 9 6】

ヒト化マウスでの養子移入アッセイにおいて、アロ反応性の C D 4⁺ T 細胞と C D 8⁺ T 細胞の増殖を、同じ条件だがタンパク質の不在下で、または C T L A 4 - I g および／または抗 O X 4 0 L 抗体の存在下で治療したマウスのアロ反応性の C D 4⁺ T 細胞と C D 8⁺ T 細胞と比べて有意に阻害する、請求項 8 ～ 1 1 と 1 3 ～ 9 5 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 9 7】

ヒト化マウスでの養子移入アッセイにおいて、血清 I F N γ レベルを、同じ条件だがタンパク質の不在下で、または C T L A 4 - I g および／または抗 O X 4 0 L 抗体の存在下で治療したマウスと比べて有意に阻害する、請求項 8 ～ 1 1 と 1 3 ～ 9 6 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 9 8】

骨髓由来樹状細胞 (M D D C) の中に有意に内部化されることはない、請求項 8 ～ 1 1 と 1 3 ～ 9 7 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 9 9】

カニクイザル O X 4 0 L と交差反応する、請求項 8 ～ 1 1 と 1 3 ～ 9 8 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 1 0 0】

マウス、ウサギ、またはラットの O X 4 0 L と交差反応しない、請求項 8 ～ 1 1 と 1 3 ～ 9 9 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 1 0 1】

カニクイザルの C D 8 0 および C D 8 6 と交差反応する、請求項 8 ～ 1 1 と 1 3 ～ 1 0 0 のいずれか 1 項に記載のタンパク質。

【請求項 1 0 2】

請求項 7 8 に記載のタンパク質の調製における請求項 7 7 に記載のタンパク質の利用。

【請求項 1 0 3】

請求項 1 ～ 1 0 1 のいずれか 1 項に記載のタンパク質と、医薬として許容可能な基剤とを含む製剤。

【請求項 1 0 4】

請求項 1 ～ 1 0 1 のいずれか 1 項に記載のタンパク質をコードする核酸。

【請求項 1 0 5】

請求項 1 ～ 1 0 1 のいずれか 1 項に記載のタンパク質をコードする 1 つ以上の核酸を含む細胞。

【請求項 1 0 6】

患者の自己免疫疾患を治療する方法であって、請求項 1 ～ 1 0 1 のいずれか 1 項に記載のタンパク質または請求項 1 0 3 に記載の製剤を前記患者に投与することを含む方法。

【請求項 1 0 7】

前記自己免疫疾患の選択が、関節リウマチ、若年性特発性関節炎、乾癬性関節炎、アトピー性皮膚炎、アカラシア、アジソン病、成人スティル病、無ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、アミロイドーシス、強直性脊椎炎、抗 G B M / 抗 T B M 腎炎、抗リン脂質抗体症候群、自己免疫性血管性浮腫、自己免疫性自律神経障害、自己免疫性脳脊髄炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患 (A I E D)、自己免疫性心筋炎、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性精巣炎、自己免疫性膵炎、自己免疫性網膜症、自己免疫性蕁麻疹、軸索型ニューロパチー (A M A N)、バロー病、ベーチェット病、良性粘膜類天疱瘡、水疱性類天疱瘡、キャッスルマン病 (C D)、セリアック病、シャーガス病、慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (C I D P)、慢性再発性多発性骨髄炎 (C R M O)、チャーグーストラウス症候群 (C S S) または好酸球性肉芽腫症 (E G P A)、瘢痕性類天疱瘡、コーガン症候群、寒冷凝集素症、先天性房室ブロック、コクサッキー心筋症、C R E S T 症候群、クローン病、皮膚ループス、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、デビック病 (視神経脊髄炎)、円板状エリテマ

10

20

30

40

50

トーデス、ドレスラー症候群、子宮内膜症、好酸球性食道炎（E o E）、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、本態性混合型クリオグロブリン血症、エヴァンズ症候群、線維筋痛症、線維化性肺肺炎、巨細胞性動脈炎（側頭動脈炎）、巨細胞心筋炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、多発血管炎性肉芽腫症、グレーブス病、ギラン-バレー症候群、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホ-シェーンライン紫斑病（HSP）、妊娠性疱疹または妊娠性類天疱瘡（PG）、化膿性汗腺炎（HS）（反転型座瘡）、低ガンマグロブリン血症、IgA腎症、IgG4関連硬化性疾患、自己免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）、封入体筋炎（IBM）、間質性膀胱炎（IC）、若年性関節炎、若年性糖尿病（1型糖尿病）、若年性皮膚筋炎（JM）、川崎病、ランバート-イートン症候群、白血球破碎性血管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、木質結膜炎、線状IgA病（LAD）、ループス、慢性ライム病、メニエール病、顕微鏡的多発血管炎（MPA）、混合性結合組織病（MCTD）、モーレン潰瘍、ムッカー-ハーベルマン病、多巣性運動ニューロパチー（MMN）またはMMNCB、多発性硬化症、重症筋無力症、筋炎、ナルコレプシー、新生児ループス、視神経脊髄炎、好中球減少症、眼癬痕性類天疱瘡、視神経炎、回帰性リウマチ（PR）、PAN D AS、傍腫瘍性小脳変性症（PCD）、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）、パリ-ロンバーク症候群、扁平部炎（周辺ぶどう膜炎）、パーソネイジ-ターナー症候群、天疱瘡、末梢神経障害、静脈周囲性脳脊髄炎、悪性貧血（PA）、POEMS症候群、結節性多発動脈炎、多内分泌腺性症候群I型、II型、III型、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、プロゲステロン皮膚炎、乾癬、乾癬性関節炎、赤芽球癆（PRCA）、壊疽性膿皮症、レイノー現象、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、再発性多発軟骨炎、レストレスレッグス症候群（RLS）、後腹膜線維症、リウマチ熱関節リウマチ、サルコイドーシス、シュミット症候群、強膜炎、強皮症、シェーグレン症候群、精子と精巢の自己免疫、スティッフパーソン症候群（SPS）、亜急性細菌性心内膜炎（SBE）、サザック症候群、交感性眼炎（SO）、高安動脈炎、側頭動脈炎／巨細胞性動脈炎、血小板減少性紫斑病（TTP）、甲状腺眼症（TED）、トロサーハント症候群（THS）、横断性脊髄炎、1型糖尿病、潰瘍性大腸炎（UC）、診断未確定結合組織病（UCTD）、ぶどう膜炎、血管炎、白斑、およびフォークト-小柳-原田病からなるグループからなる、請求項106に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項108】

患者の移植片対宿主病（GVHD）を治療する方法であって、請求項1～101のいずれか1項に記載のタンパク質または請求項103に記載の製剤を前記患者に投与することを含む方法。

【請求項109】

IMGT独自番号付けスキームによれば、GGSISSSY（配列番号77）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域1（VHCDR1）、IYYSGST（配列番号78）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域2（VHCDR2）、ARHRGSYFFDI（配列番号79）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域3（VHCDR3）、DIENKN（配列番号81）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域1（VLCDR1）、RDN（配列番号82）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域2（VLCDR2）、およびQVRDSNIVV（配列番号83）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域3（VLCDR3）を含む抗体またはその機能的断片。

【請求項110】

前記重鎖可変ドメインが配列番号76と少なくとも90%一致するアミノ酸配列を含み、前記軽鎖が配列番号80と少なくとも90%一致するアミノ酸配列を含む、請求項109に記載の抗体。

【請求項111】

IMGT独自番号付けスキームによれば、GVSIRSNGYY（配列番号93）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域1（VHCDR1）、MDYSGT（配列番号94）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域2（VHCDR2）、A R E R S N

NWYPIDY（配列番号95）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域3（VHCDR3）、SVRRFF（配列番号97）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域1（VLCDR1）、GKD（配列番号98）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域2（VLCDR2）、およびNSRDS S G Y L V L（配列番号99）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域3（VLCDR3）を含む抗体またはその機能的断片。

【請求項112】

前記重鎖可変ドメインが配列番号92と少なくとも90%一致するアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変ドメインが配列番号96と少なくとも90%一致するアミノ酸配列を含む、請求項111に記載の抗体。

10

【請求項113】

IMGT独自番号付けスキームによれば、GASVSSSSSY（配列番号85）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域1（VHCDR1）、INYGGST（配列番号86）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域2（VHCDR2）、ARHRGIYHFDY（配列番号87）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域3（VHCDR3）、NIENKN（配列番号89）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域1（VLCDR1）、RDS（配列番号90）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域2（VLCDR2）、およびQVWDSNTVV（配列番号91）のアミノ酸配列のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域3（VLCDR3）を含む抗体またはその機能的断片。

20

【請求項114】

前記重鎖可変ドメイン（VH）が配列番号84と少なくとも90%一致するアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変ドメイン（VL）が配列番号88と少なくとも90%一致するアミノ酸配列を含む、請求項113に記載の抗体。

【請求項115】

IMGT独自番号付けスキームによれば、GGSISSSSY（配列番号101）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域1（VHCDR1）、IGSVDYSGNT（配列番号102）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域2（VHCDR2）、ARHRGIYFFDY（配列番号103）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域3（VHCDR3）、NIENKN（配列番号89）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域1（VLCDR1）、RDS（配列番号90）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域2（VLCDR2）、およびQVWDSNTVV（配列番号91）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域3（VLCDR3）を含む抗体またはその機能的断片。

30

【請求項116】

前記重鎖可変ドメイン（VH）が配列番号100と少なくとも90%一致するアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変ドメイン（VL）が配列番号104と少なくとも90%一致するアミノ酸配列を含む、請求項115に記載の抗体。

【請求項117】

ヒトIgG1抗体である、請求項109～115のいずれか1項に記載の抗体、またはその機能的断片。

40

【請求項118】

請求項1～9、13～38、または46のいずれか1項に記載のタンパク質の調製における、請求項109～117のいずれか1項に記載の抗体またはその機能的断片の利用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連する出願の相互参照

本出願は、2021年6月8日に出願されたアメリカ合衆国仮特許出願第63／208,478号と、2022年5月18日に出願されたアメリカ合衆国仮特許出願第63／3

50

43, 268号の優先権を主張するものであり、そのそれぞれの全開示があらゆる目的のため参照によって本明細書に組み込まれている。

【0002】

配列リストに関する宣言

本出願は、ASCII形式で電子的に提出されてその全体が参照によって本明細書に組み込まれている配列リストを含んでいる。このASCIIコピーは2022年5月25日に作成されたものであり、EMD-015WO__SL.txtと名づけられていてサイズは872,058バイトである。

【0003】

本開示は全体として、T細胞共刺激シグナル伝達を変化させることのできるタンパク質と、自己免疫疾患／障害におけるその利用に関する。

【背景技術】

【0004】

自己免疫疾患の治療に関する1つの主要な治療目標は、共刺激経路を特異的に標的とすることによってT細胞刺激を変化させることである。T細胞は、1) 抗原提示細胞(APC)の表面上のペプチド／MHC複合体との相互作用に起因するT細胞受容体(TCR)活性化と；2) コグネイトリガンドとの相互作用に起因するT細胞共刺激受容体活性化からの2つのシグナルを受け取ったときに完全に活性化する。第2の共刺激シグナルの不在でT細胞を刺激することにより、不応答性または免疫寛容性のT細胞応答が展開する。

【0005】

共刺激分子には2つの主要なグループが存在する。すなわち1) B7-CD28スーパーファミリーと、2) 腫瘍壊死因子受容体(TNFR)スーパーファミリーである。B7-CD28スーパーファミリーの共刺激分子に含まれるのは、T細胞上のCD28およびICOSと、APCの表面上のこれらのコグネイトリガンドであるそれぞれCD80／CD86(B7.1／B7.2としても知られる)およびICOS-Lである。TNFRスーパーファミリーの共刺激分子に含まれるのは、T細胞上の4-1BB、CD40L、OX40、CD27、GITR、およびCD30と、これらのコグネイトリガンドであるそれぞれ4-1BBL、CD40、OX40L、CD70、GITRL、およびCD30Lである。

【0006】

APC(B細胞、単球、マクロファージ、および樹状細胞など)は、抗原性、炎症性、または病原体関連の分子パターン受容体によって活性化されるとCD80とCD86の発現を上方調節する。これらリガンドはT細胞上のCD28に係合して必要な第2の共刺激シグナルを提供し、ナイーブT細胞を活性化させ、T細胞の増殖を促進する。

【0007】

CD80とCD86はCD28よりもCTLA4に対して大きな親和性を持つため、T細胞上でCTLA4が発現すると共刺激リガンドが隔離されてT細胞活性化が弱まることにより、CD28へのCD80／CD86の結合が阻害される。アバタセプトは、ヒトCTLA4の細胞外ドメインと改変されたヒト免疫グロブリン1(IgG1)Fcドメインを含む可溶性組み換えCTLA4-Ig融合タンパク質である。アバタセプトはAPC上のCD80／CD86に選択的に結合してT細胞上のCD28の共刺激活性化を阻止し、その結果としてT細胞の活性化、シグナル伝達、および増殖を低下させる。アバタセプトは多数の自己免疫疾患(成人関節リウマチ、乾癬性関節炎、および若年性特発性関節炎が含まれる)の治療において臨床で有効性が実証されている。しかし全身性ループスエリテマトーデス(SLE)、ループス腎炎(LN)、および原発性シェーグレン症候群(pSS)の臨床試験では、アバタセプトは臨床評価項目から抜けている。

【0008】

OX40リガンド(OX40Lであり、CD252、gp34、およびTNFSF4としても知られる)はTNFスーパーファミリーの34kDaのII型膜貫通タンパク質である。OX40Lの発現はAPCの活性化と慢性的に活性化されたT細胞によって誘導さ

10

20

30

40

50

れる。OX40Lは、非リンパ系細胞であるヒトの扁桃腺マスト細胞、気管支平滑筋細胞、および炎症組織または疾患組織の血管内皮細胞などでも上方調節されている。OX40Lは、大半のTNFファミリーのリガンドに典型的なようにタンパク質溶解酵素によって切断されるため、可溶性形態で存在する。可溶性OX40Lの血清レベルは自己免疫疾患の患者では健康な対象と比べて上昇していることが報告されている。

【0009】

APC上のOX40Lは、活性化されたCD4 T細胞とCD8 T細胞の表面に発現したOX40 (CD134、TNFRSF4) に結合する。OX40は静止状態のナイーブT細胞または静止状態のメモリT細胞の表面には発現しない。OX40Lはホモ三量体複合体としてT細胞上の3つのOX40単量体に結合する。OX40LがOX40に結合すると、T細胞の増殖、分化、およびTエフェクタサブセット (Tヘルパー1 (Th1)、Tヘルパー2 (Th2)、T濾胞性ヘルパー (Tfh)、およびTヘルパー17 (Th17) 細胞が含まれる) の生存が刺激される。OX40シグナル伝達はメモリCD4+T細胞の生成、維持、および最適な再活性化にも極めて重要である。

【0010】

OX40L-OX40経路の調節異常が多彩な炎症性疾患 (多発性硬化症、関節炎、移植片対宿主病 (GVHD)、ループス腎炎、および関節リウマチなど) に関与してきた。TNFSF4はOX40Lをコードする遺伝子であり、全身性ループスエリテマトーデス (SLE) と全身性強皮症 (SSc) の1つの感受性遺伝子座である。OX40Lを発現している骨髄細胞とB細胞はTfh細胞の発達をサポートし、SLE疾患の発症に寄与することが実証されている。OX40L-OX40シグナル伝達もT制御細胞 (TregまたはTregs) の調節を異常にすることによって自己免疫疾患の発症に寄与する。Foxp3+ Tregは過剰に活性化されたTエフェクタ (Teff、Teff、またはTエフェクタ) 細胞を抑制することにより、免疫寛容の確立において重要な役割を果たす。ヒトSLEでは、OX40L-OX40シグナル伝達がTregにおけるFoxp3発現を阻害し、その抑制機能に負の影響を与える。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本開示は全体として、T細胞共刺激シグナル伝達を変化させることのできるタンパク質と、自己免疫疾患／障害におけるその利用に関する。

【課題を解決するための手段】

【0012】

本開示の1つの側面では、CD80および／またはCD86に特異的に結合する1つのポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体と、OX40Lに特異的に結合する1つのポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体を含むタンパク質が提供される。いくつかの実施形態では、CD80および／またはCD86に特異的に結合する前記ポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの前記複合体は、CTLA4の細胞外ドメインまたはその機能的断片を含むポリペプチド；CD28細胞外ドメインまたはその機能的断片を含むポリペプチド；抗体；Fab；Fab'、F(ab')₂、一本鎖可変断片 (scFv)；ミニボディ；またはナノボディ (VHH) である。いくつかの実施形態では、CD80および／またはCD86に特異的に結合する前記ポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの前記複合体は、配列番号29、配列番号173、または配列番号174と少なくとも90%一致する配列からなるか、その配列を含むCTLA4細胞外ドメインまたはその機能的断片を含む。いくつかの実施形態では、CD80および／またはCD86に特異的に結合する前記ポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの前記複合体は、T細胞の中でCD28共刺激シグナル伝達を阻害する。

【0013】

本開示の別の1つの側面では、OX40Lに特異的に結合する前記ポリペプチド、また

は2つ以上のポリペプチドの前記複合体は、内在性OX40への内在性OX40Lの結合を阻害する。いくつかの実施形態では、OX40Lに特異的に結合する前記ポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの前記複合体は抗原結合部位を含む。いくつかの実施形態では、前記抗原結合部位は、抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、一本鎖可変断片(scFv)、ミニボディ、またはナノボディ(VHH)である。いくつかの実施形態では、前記抗原結合部位は、配列番号336の配列を含むポリペプチドを含むFabであり、このFabの重鎖CH1ドメインのC末端に接続される。他の実施形態では、OX40Lに特異的に結合する前記ポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの前記複合体は、OX40の細胞外ドメインまたはその機能的断片である。

【0014】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は架橋部分をさらに含む。いくつかの実施形態では、前記架橋部分は機能的または非機能的である。いくつかの実施形態では、前記架橋部分は、免疫グロブリンFcドメインのポリペプチドまたはその機能的断片、ヒト血清アルブミン(HSA)ポリペプチドまたはその機能的断片、ポリペプチドリンカー、またはポリペプチドヒンジを含む。いくつかの実施形態では、前記架橋部分はヒトIgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4のFcドメインのポリペプチドを含む。いくつかの実施形態では、ヒトIgG1 Fcドメインの前記ポリペプチドは、配列番号178、配列番号237、配列番号238、配列番号214、配列番号216、配列番号179、配列番号180、配列番号239、および配列番号240からなるグループから選択されるアミノ酸配列と少なくとも90%または100%一致する配列を含む。いくつかの実施形態では、ヒトIgG1 Fcドメインの前記ポリペプチドは1つまたは2つ以上のエフェクタ機能サイレンシング変異を含む。ある実施形態では、前記ヒンジポリペプチドは234位と235位にロイシンからアラニンへの変異を含む。

【0015】

いくつかの実施形態では、前記架橋部分は、配列番号175、配列番号242、配列番号176、配列番号249、配列番号177、配列番号243、配列番号212、配列番号244、配列番号213、配列番号245、配列番号247、および配列番号248からなるグループから選択されるアミノ酸配列と少なくとも90%一致するアミノ酸配列を含むヒンジポリペプチドをさらに含む。

【0016】

本発明のタンパク質のいくつかの実施形態では、前記架橋部分は、CD80および／またはCD86に特異的に結合する前記ポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの前記複合体のN末端またはC末端に接続される。いくつかの実施形態では、CD80および／またはCD86に特異的に結合する前記ポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの前記複合体は、前記架橋部分のN末端に接続される。いくつかの実施形態では、前記架橋部分は、OX40Lに特異的に結合する前記ポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの前記複合体のN末端またはC末端に接続される。いくつかの実施形態では、OX40Lに特異的に結合する前記ポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの前記複合体は、前記架橋部分のC末端に接続される。いくつかの実施形態では、(GGGG)_n (配列番号181) 配列 (ただしnは1~12である) を含むリンカーポリペプチドが、OX40Lに特異的に結合する前記ポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの前記複合体を前記架橋部分に接続する。

【0017】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、OX40Lに特異的に結合する第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体を含む。いくつかの実施形態では、前記架橋部分はヒトIgG1 Fcドメインのポリペプチドであり、OX40Lに特異的に結合する前記ポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの前記複合体は、前記ヒトIgG1 FcドメインのポリペプチドのC末端に接続され、OX40Lに特異的に結合する前記第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの前記複合体は、ヒトIgG1 Fcドメインの第2のポリペプチドのC末端に接続される。いくつかの実施形

10

20

30

40

50

態では、OX40Lに特異的に結合する前記第1および／または第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの前記複合体は、抗原結合部位（例えばFab）を含むか、OX40の細胞外ドメインまたはその機能的断片を含む。いくつかの実施形態では、OX40Lに特異的に結合する前記第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの前記複合体は、(GGGGS)_n（配列番号181）配列（ただしnは1～12である）を含むリンカーポリペプチドによって前記架橋部分に接続される。

【0018】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、(a) ARHRGX₁YX₂FDX₃（配列番号220）（ただしX₁はSまたはIであり、X₂はFまたはHであり、X₃はIまたはYである）または(b) ARERSX₁X₂WYPX₃DY（配列番号221）（ただしX₁はNまたはSであり、X₂はN、D、G、またはSであり、X₃はIまたはFである）のアミノ酸配列を含む抗原結合部位を含む

10

【0019】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、(a) アミノ酸配列GX₁SX₂X₃X₄SX₅YY（配列番号222）を含む重鎖可変相補性決定領域1（VHCDR1）（ただしX₁はA、G、またはVであり、X₂はVまたはIであり、X₃はSまたはRであり、X₄はSまたはTであり、X₅はSまたはGである）；(b) (1) IX₁YX₂GST（配列番号223）（ただしX₁はYまたはNであり、X₂はSまたはGである）(2) X₁DYSGT（配列番号224）（ただしX₁はIまたはMである）、または(3) IGSVDYSGX₁T（配列番号225）（ただしX₁はN、A、またはSである）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域2（VHCDR2）；および(c) (1) ARHRGX₁YX₂FDX₃（配列番号220）（ただしX₁はSまたはIであり、X₂はFまたはHであり、X₃はIまたはYである）；または(2) ARERSX₁X₂WYPX₃DY（配列番号221）（ただしX₁はNまたはSであり、X₂はN、D、G、またはSであり、X₃はIまたはFである）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域3（VHCDR3）を含む抗原結合部位を含む。

20

【0020】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、(a) (1) X₁IENKN（配列番号226）（ただしX₁はNまたはDである）または(2) SX₁RX₂X₃X₄（配列番号227）（ただしX₁はVまたはLであり、X₂はRまたはNであり、X₃はFまたはYであり、X₄はFまたはYである）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域1（VLCDR1）；(b) RDN（配列番号82）、GKD（配列番号228）、またはRDS（配列番号90）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域2（VLCDR2）；および(c) (1) QVX₁DSX₂X₃VV（配列番号231）（ただしX₁はRまたはWであり、X₂はN、T、またはAであり、X₃はI、T、またはAである）または(2) NSRDSX₁GYX₁VX₂（配列番号232）（ただしX₁はLまたはHであり、X₂はLまたはVである）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域3（VLCDR3）を含む抗原結合部位を含む。

30

【0021】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、(i) (a) アミノ酸配列GX₁SX₂X₃X₄SX₅YY（配列番号222）（ただしX₁はA、G、またはVであり、X₂はVまたはIであり、X₃はSまたはRであり、X₄はSまたはTであり、X₅はSまたはGである）を含む重鎖可変相補性決定領域1（VHCDR1）と；(b) アミノ酸配列IX₁YX₂GST（配列番号223）（ただしX₁はYまたはNであり、X₂はSまたはGである）を含む重鎖可変相補性決定領域2（VHCDR2）と；(c) アミノ酸配列ARHRGX₁YX₂FDX₃（配列番号220）（ただしX₁はSまたはIであり、X₂はFまたはHであり、X₃はIまたはYである）を含む重鎖可変相補性決定領域3（VHCDR3）と；(ii) (a) アミノ酸配列X₁IENKN（配列番号226）（ただしX₁はNまたはDである）を含む軽鎖可変相補性決定領域1（VLCDR1）；(b) アミノ酸配列RDN（配列番号82）を含む軽鎖可変相補性決定領域2（VLCDR2

40

50

）；および（c）アミノ酸配列 Q V X₁ D S X₂ X₃ V V（配列番号 2 3 1）（ただし X₁ は R または W であり、X₂ は N、T、または A であり、X₃ は I、T、または A である）を含む軽鎖可変相補性決定領域 3（V L C D R 3）を含む抗原結合部位を含む。

【0022】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、（i）（a）アミノ酸配列 G X₁ S X₂ X₃ X₄ S X₅ Y Y（配列番号 2 2 2）（ただし X₁ は A、G、または V であり、X₂ は V または I であり、X₃ は S または R であり、X₄ は S または T であり、X₅ は S または G である）を含む重鎖可変相補性決定領域 1（V H C D R 1）と；（b）アミノ酸配列 X₁ D Y S G T（配列番号 2 2 4）

（ただし X₁ は I または M である）を含む重鎖可変相補性決定領域 2（V H C D R 2）と；（c）アミノ酸配列 A R E R S X₁ X₂ W Y P X₃ D Y（配列番号 2 2 1）（ただし X₁ は N または S であり、X₂ は N、D、G、または S であり、X₃ は I または F である）を含む重鎖可変相補性決定領域 3（V H C D R 3）と；（ii）（a）アミノ酸配列 S X₁ R X₂ X₃ X₄（配列番号 2 2 7）（ただし X₁ は V または L であり、X₂ は R または N であり、X₃ は F または Y であり、X₄ は F または Y である）を含む軽鎖可変相補性決定領域 1（V L C D R 1）；（b）アミノ酸配列 G K D（配列番号 2 2 9）を含む軽鎖可変相補性決定領域 2（V L C D R 2）；および（c）アミノ酸配列 N S R D S S G Y X₁ V X₂（配列番号 2 3 2）（ただし X₁ は L または H であり、X₂ は L または V である）を含む軽鎖可変相補性決定領域 3（V L C D R 3）を含む抗原結合部位を含む。

【0023】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、G G S I S T S S Y Y（配列番号 7 7）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 1（V H C D R 1）、I Y Y S G S T（配列番号 7 8）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 2（V H C D R 2）、A R H R G S Y F F D I（配列番号 7 9）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 3（V H C D R 3）、D I E N K N（配列番号 8 1）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 1（V L C D R 1）、R D N（配列番号 8 2）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 2（V L C D R 2）、および Q V R D S N I V V（配列番号 8 3）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 3（V L C D R 3）を含む抗原結合部位を含む。

【0024】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、G V S I R S N G Y Y（配列番号 9 3）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 1（V H C D R 1）、M D Y S G T（配列番号 9 4）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 2（V H C D R 2）、A R E R S N N W Y P I D Y（配列番号 9 5）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 3（V H C D R 3）、S V R R F F（配列番号 9 7）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 1（V L C D R 1）、G K D（配列番号 9 8）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 2（V L C D R 2）、および N S R D S S G Y L V L（配列番号 9 9）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 3（V L C D R 3）を含む抗原結合部位を含む。

【0025】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、G A S V S S S S Y Y（配列番号 8 5）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 1（V H C D R 1）、I N Y G G S T（配列番号 8 6）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 2（V H C D R 2）、A R H R G I Y H F D Y（配列番号 8 7）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 3（V H C D R 3）、N I E N K N（配列番号 8 9）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 1（V L C D R 1）、R D S（配列番号 9 0）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 2（V L C D R 2）、および Q V W D S N T V V（配列番号 9 1）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 3（V L C D R 3）を含む抗原結合部位を含む。

【0026】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、G G S I S S S S Y Y（配列番号 1 0 1）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 1（V H C D R 1）、I G S V D Y

S G N T（配列番号 1 0 2）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 2（V H C D R 2）、A R H R G I Y F F D Y（配列番号 1 0 3）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 3（V H C D R 3）、N I E N K N（配列番号 8 9）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 1（V L C D R 1）、R D S（配列番号 9 0）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 2（V L C D R 2）、および Q V W D S N T V V（配列番号 9 1）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 3（V L C D R 3）を含む抗原結合部位を含む。

【 0 0 2 7 】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、配列番号 7 6、配列番号 9 2、配列番号 8 4、または配列番号 1 0 0 と少なくとも 9 0 % 一致する配列を持つアミノ酸配列と、配列番号 8 0、配列番号 9 6、配列番号 8 8、または配列番号 1 0 4 と少なくとも 9 0 % 一致する配列を持つアミノ酸配列を含む抗原結合部位を含む。

10

【 0 0 2 8 】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、配列番号 7 6 と少なくとも 9 0 % 一致する配列を持つアミノ酸配列と、配列番号 8 0 と少なくとも 9 0 % 一致する配列を持つアミノ酸配列を含む抗原結合部位を含む。

【 0 0 2 9 】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、配列番号 9 2 と少なくとも 9 0 % 一致する配列を持つアミノ酸配列と、配列番号 9 6 と少なくとも 9 0 % 一致する配列を持つアミノ酸配列を含む抗原結合部位を含む。

20

【 0 0 3 0 】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、配列番号 8、配列番号 1 6。配列番号 1 4、または配列番号 1 8 と少なくとも 9 0 % 一致する配列を持つアミノ酸配列と、配列番号 7、配列番号 1 5、配列番号 1 3、または配列番号 1 7 と少なくとも 9 0 % 一致する配列を持つアミノ酸配列を含む抗原結合部位を含む。

【 0 0 3 1 】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、配列番号 8 と少なくとも 9 0 % 一致する配列を持つアミノ酸配列と、配列番号 7 と少なくとも 9 0 % 一致する配列を持つアミノ酸配列を含む抗原結合部位を含む。

【 0 0 3 2 】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、配列番号 1 6 と少なくとも 9 0 % 一致する配列を持つアミノ酸配列と、配列番号 1 5 と少なくとも 9 0 % 一致する配列を持つアミノ酸配列を含む抗原結合部位を含む。

30

【 0 0 3 3 】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、ヒト O X 4 0 L の細胞外ドメインの位置 6 0 および／または 8 3 に結合する抗原結合部位を含む。いくつかの実施形態では、前記抗原結合部位は、ヒト O X 4 0 L の細胞外ドメインの位置 1 7、1 8、1 9、2 0、2 1、2 3、2 6、2 8、6 0、8 3、1 1 0、1 1 1、1 1 2、1 1 3、および 1 1 4 に結合する。いくつかの実施形態では、前記抗原結合部位は、ヒト O X 4 0 L の細胞外ドメインの位置 5 8、5 9、6 0、6 1、6 2、6 3、8 1、8 2、および 8 3 に結合する。

40

【 0 0 3 4 】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、（ i ）配列番号 1 7 4 を含む C T L A 4 の細胞外ドメインを含むポリペプチド；（ i i ）配列番号 1 7 7 を含む配列と配列番号 1 7 9 を含む配列を含む架橋部分；および（ i i i ） G G S I S T S S Y Y（配列番号 7 7）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 1（V H C D R 1）、I Y Y S G S T（配列番号 7 8）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 2（V H C D R 2）、A R H R G S Y F F D I（配列番号 7 9）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 3（V H C D R 3）、D I E N K N（配列番号 8 1）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 1（V L C D R 1）、R D N（配列番号 8 2）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変

50

相補性決定領域 2 (VLC DR 2)、および QVRDSNIVV (配列番号 83) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 3 (VLC DR 3) を含む抗原結合部位を含む。

【0035】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、第 1 のアームと第 2 のアームを含み、前記第 1 のアームは、(i) 配列番号 174 を含む CTLA 4 の細胞外ドメインを含む第 1 のポリペプチド；(ii) 配列番号 177 を含む配列と配列番号 179 を含む配列を含む第 1 の架橋部分；および (iii) GGSISTSSYY (配列番号 77) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 1 (VHCD R 1)、IYYS GST (配列番号 78) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 2 (VHCD R 2)、ARHRGSYFFDI (配列番号 79) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 3 (VHCD R 3)、DIENKN (配列番号 81) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 1 (VLC DR 1)、RDN (配列番号 82) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 2 (VLC DR 2)、および QVRDSNIVV (配列番号 83) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 3 (VLC DR 3) を含む第 1 の抗原結合部位を含み、前記第 2 のアームは、(i) 配列番号 174 を含む CTLA 4 の細胞外ドメインを含む第 2 のポリペプチド；(ii) 配列番号 177 を含む配列と配列番号 179 を含む配列を含む第 2 の架橋部分；および (iii) GGSISTSSYY (配列番号 77) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 1 (VHCD R 1)、IYYS GST (配列番号 78) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 2 (VHCD R 2)、ARHRGSYFFDI (配列番号 79) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 3 (VHCD R 3)、DIENKN (配列番号 81) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 1 (VLC DR 1)、RDN (配列番号 82) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 2 (VLC DR 2)、および QVRDSNIVV (配列番号 83) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 3 (VLC DR 3) を含む第 2 の抗原結合部位を含み、前記第 1 のアームと前記第 2 のアームは互いに二量体化する。

【0036】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、(i) 配列番号 174 を含む CTLA 4 の細胞外ドメインを含むポリペプチド；(ii) 配列番号 213 を含む配列と配列番号 216 を含む配列を含む架橋部分；および (iii) GVSIRSNGYY (配列番号 93) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 1 (VHCD R 1)、MDYSGT (配列番号 94) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 2 (VHCD R 2)、ARERSNNWYPIDY (配列番号 95) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 3 (VHCD R 3)、SVRRFF (配列番号 97) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 1 (VLC DR 1)、GKD (配列番号 98) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 2 (VLC DR 2)、および NSRDSSGYLV L (配列番号 99) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 3 (VLC DR 3) を含む抗原結合部位を含む。

【0037】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、第 1 のアームと第 2 のアームを含み、前記第 1 のアームは、(i) 配列番号 174 を含む CTLA 4 の細胞外ドメインを含む第 1 のポリペプチド；(ii) 配列番号 213 を含む配列と配列番号 216 を含む配列を含む第 1 の架橋部分；および (iii) GVSIRSNGYY (配列番号 93) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 1 (VHCD R 1)、MDYSGT (配列番号 94) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 2 (VHCD R 2)、ARERSNNWYPIDY (配列番号 95) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 3 (VHCD R 3)、SVRRFF (配列番号 97) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 1 (VLC DR 1)、GKD (配列番号 98) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 2 (VLC DR 2)、および NSRDSSGYLV L (配列番号 99) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 3 (VLC DR 3) を含む第 1 の抗原結合部位を含み、前記第 2 のアームは、(i) 配列番号 174 を含む CTLA 4 の細胞外ドメインを含む第 2

のポリペプチド；(i i) 配列番号 213 を含む配列と配列番号 216 を含む配列を含む第 2 の架橋部分；および (i i i) G V S I R S N G Y Y (配列番号 93) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 1 (V H C D R 1)、M D Y S G T (配列番号 94) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 2 (V H C D R 2)、A R E R S N N W Y P I D Y (配列番号 95) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 3 (V H C D R 3)、S V R R F F (配列番号 97) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 1 (V L C D R 1)、G K D (配列番号 98) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 2 (V L C D R 2)、および N S R D S S G Y L V L (配列番号 99) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 3 (V L C D R 3) を含む第 2 の抗原結合部位を含み、前記第 1 のアームと前記第 2 のアームは互いに二量体化する。

10

【0038】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、(i) 配列番号 174 を含む C T L A 4 の細胞外ドメインを含むポリペプチド；(i i) 配列番号 213 を含む配列と配列番号 214 を含む配列を含む架橋部分；および (i i i) G A S V S S S S Y Y (配列番号 85) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 1 (V H C D R 1)、I N Y G G S T (配列番号 86) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 2 (V H C D R 2)、A R H R G I Y H F D Y (配列番号 87) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 3 (V H C D R 3)、N I E N K N (配列番号 89) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 1 (V L C D R 1)、R D S (配列番号 90) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 2 (V L C D R 2)、および Q V W D S N T V V (配列番号 91) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 3 (V L C D R 3) を含む抗原結合部位を含む。

20

【0039】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、第 1 のアームと第 2 のアームを含み、前記第 1 のアームは、(i) 配列番号 174 を含む C T L A 4 の細胞外ドメインを含む第 1 のポリペプチド；(i i) 配列番号 213 を含む配列と配列番号 214 を含む配列を含む第 1 の架橋部分；および (i i i) G A S V S S S S Y Y (配列番号 85) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 1 (V H C D R 1)、I N Y G G S T (配列番号 86) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 2 (V H C D R 2)、A R H R G I Y H F D Y (配列番号 87) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 3 (V H C D R 3)、N I E N K N (配列番号 89) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 1 (V L C D R 1)、R D S (配列番号 90) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 2 (V L C D R 2)、および Q V W D S N T V V (配列番号 91) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 3 (V L C D R 3) を含む第 1 の抗原結合部位を含み、前記第 2 のアームは、(i) 配列番号 174 を含む C T L A 4 の細胞外ドメインを含む第 2 のポリペプチド；(i i) 配列番号 213 を含む配列と配列番号 214 を含む配列を含む第 2 の架橋部分；および (i i i) G A S V S S S S Y Y (配列番号 85) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 1 (V H C D R 1)、I N Y G G S T (配列番号 86) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 2 (V H C D R 2)、A R H R G I Y H F D Y (配列番号 87) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 3 (V H C D R 3)、N I E N K N (配列番号 89) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 1 (V L C D R 1)、R D S (配列番号 90) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 2 (V L C D R 2)、および Q V W D S N T V V (配列番号 91) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 3 (V L C D R 3) を含む第 2 の抗原結合部位を含み、前記第 1 のアームと前記第 2 のアームは互いに二量体化する。

30

40

【0040】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、(i) 配列番号 174 を含む C T L A 4 の細胞外ドメインを含むポリペプチド；(i i) 配列番号 213 を含む配列と配列番号 216 を含む配列を含む架橋部分；および (i i i) G G S I S S S S Y Y (配列番号 101) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 1 (V H C D R 1)、G S V D Y S G N T (配列番号 102) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 2 (V H C D

50

R2)、ARHRGIYFFDY (配列番号103) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域3 (VHCDR3)、NIENKN (配列番号89) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域1 (VLCDR1)、RDS (配列番号90) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域2 (VLCDR2)、およびQVWDSNTVV (配列番号91) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域3 (VLCDR3) を含む抗原結合部位を含む。

【0041】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、第1のアームと第2のアームを含み、前記第1のアームは、(i) 配列番号174を含むCTLA4の細胞外ドメインを含む第1のポリペプチド；(ii) 配列番号213を含む配列と配列番号216を含む配列を含む第1の架橋部分；および(iii) GGSISSSSY (配列番号101) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域1 (VHCDR1)、GSVDYSGNT (配列番号102) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域2 (VHCDR2)、ARHRGIYFFDY (配列番号103) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域3 (VHCDR3)、NIENKN (配列番号89) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域1 (VLCDR1)、RDS (配列番号90) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域2 (VLCDR2)、およびQVWDSNTVV (配列番号91) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域3 (VLCDR3) を含む第1の抗原結合部位を含み、前記第2のアームは、(i) 配列番号174を含むCTLA4の細胞外ドメインを含む第2のポリペプチド；(ii) 配列番号213を含む配列と配列番号216を含む配列を含む第2の架橋部分；および(iii) GGSISSSSY (配列番号101) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域1 (VHCDR1)、GSVDYSGNT (配列番号102) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域2 (VHCDR2)、ARHRGIYFFDY (配列番号103) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域3 (VHCDR3)、NIENKN (配列番号89) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域1 (VLCDR1)、RDS (配列番号90) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域2 (VLCDR2)、およびQVWDSNTVV (配列番号91) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域3 (VLCDR3) を含む第2の抗原結合部位を含み、前記第1のアームと前記第2のアームは互いに二量体化する。

【0042】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、(i) 配列番号174を含むCTLA4の細胞外ドメインを含むポリペプチド；(ii) 配列番号213を含む配列と配列番号216を含む配列を含む架橋部分；および(iii) GGSISTSSSY (配列番号77) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域1 (VHCDR1)、IYYSGST (配列番号78) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域2 (VHCDR2)、ARHRGSYFFDI (配列番号79) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域3 (VHCDR3)、DIENKN (配列番号81) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域1 (VLCDR1)、RDN (配列番号82) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域2 (VLCDR2)、およびQVRDSNIVV (配列番号83) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域3 (VLCDR3) を含む抗原結合部位を含む。

【0043】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、第1のアームと第2のアームを含み、前記第1のアームは、(i) 配列番号174を含むCTLA4の細胞外ドメインを含む第1のポリペプチド；(ii) 配列番号213を含む配列と配列番号216を含む配列を含む第1の架橋部分；および(iii) GGSISTSSSY (配列番号77) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域1 (VHCDR1)、IYYSGST (配列番号78) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域2 (VHCDR2)、ARHRGSYFFDI (配列番号79) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域3 (VHCDR3)、DIENKN (配列番号81) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域1 (VLCDR1)、RDN (配列番号82) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域

2 (V L C D R 2)、および Q V R D S N I V V (配列番号 83) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 3 (V L C D R 3) を含む第 1 の抗原結合部位を含み、前記第 2 のアームは、(i) 配列番号 174 を含む C T L A 4 の細胞外ドメインを含む第 2 のポリペプチド；(i i) 配列番号 213 を含む配列と配列番号 216 を含む配列を含む第 2 の架橋部分；および (i i i) G G S I S T S S Y Y (配列番号 77) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 1 (V H C D R 1)、I Y Y S G S T (配列番号 78) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 2 (V H C D R 2)、A R H R G S Y F F D I (配列番号 79) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 3 (V H C D R 3)、D I E N K N (配列番号 81) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 1 (V L C D R 1)、R D N (配列番号 82) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 2 (V L C D R 2)、および Q V R D S N I V V (配列番号 83) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 3 (V L C D R 3) を含む第 2 の抗原結合部位を含み、前記第 1 のアームと前記第 2 のアームは互いに二量体化する。

10

【0044】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、(i) 配列番号 174、配列番号 119、配列番号 215、配列番号 233、配列番号 234、および配列番号 235 からなるグループから選択される配列を含む C T L A 4 の細胞外ドメインを含むポリペプチド；(i i) 配列番号 175、配列番号 176、配列番号 177、配列番号 212、配列番号 213、および配列番号 248 からなるグループから選択される配列と、配列番号 178、配列番号 237、配列番号 214；配列番号 216、配列番号 179、配列番号 180、配列番号 239、および配列番号 240 からなるグループから選択される配列を含む架橋部分；および (i i i) G F T F S N Y A (配列番号 133) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 1 (V H C D R 1)、I S G S G G A T (配列番号 113) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 2 (V H C D R 2)、T K D R L I M A T V R G P Y Y Y G M D V (配列番号 114) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 3 (V H C D R 3)、Q S I S S Y (配列番号 121) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 1 (V L C D R 1)、A A S (配列番号 146) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 2 (V L C D R 2)、および Q Q S H S V S F T (配列番号 154) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 3 (V L C D R 3) を含む抗原結合部位を含む。

20

30

【0045】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、第 1 のアームと第 2 のアームを含み、前記第 1 のアームは、(i) 配列番号 174、配列番号 119、配列番号 215、配列番号 233、配列番号 234、および配列番号 235 からなるグループから選択される配列を含む C T L A 4 の細胞外ドメインを含む第 1 のポリペプチド；(i i) 配列番号 175、配列番号 176、配列番号 177、配列番号 212、配列番号 213、および配列番号 248 からなるグループから選択される配列と、配列番号 178、配列番号 237、配列番号 214；配列番号 216、配列番号 179、配列番号 180、配列番号 239、および配列番号 240 からなるグループから選択される配列を含む第 1 の架橋部分；および (i i i) G F T F S N Y A (配列番号 133) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 1 (V H C D R 1)、I S G S G G A T (配列番号 113) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 2 (V H C D R 2)、T K D R L I M A T V R G P Y Y Y G M D V (配列番号 114) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 3 (V H C D R 3)、Q S I S S Y (配列番号 121) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 1 (V L C D R 1)、A A S (配列番号 146) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 2 (V L C D R 2)、および Q Q S H S V S F T (配列番号 154) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 3 (V L C D R 3) を含む第 1 の抗原結合部位を含み、前記第 2 のアームは、(i) 配列番号 174、配列番号 119、配列番号 215、配列番号 233、配列番号 234、および配列番号 235 からなるグループから選択される配列を含む C T L A 4 の細胞外ドメインを含む第 2 のポリペプチド；(i i) 配列番号 175、配列

40

50

番号 176、配列番号 177、配列番号 212、配列番号 213、および配列番号 248 からなるグループから選択される配列と、配列番号 178、配列番号 237、配列番号 214；配列番号 216、配列番号 179、配列番号 180、配列番号 239、および配列番号 240 からなるグループから選択される配列を含む第 2 の架橋部分；および (iii) GFTFSNYA (配列番号 133) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 1 (VHCDR1)、ISGSGGAT (配列番号 113) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 2 (VHCDR2)、TKDRLIMATVRGPYYYGMDV (配列番号 114) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 3 (VHCDR3)、QSISSY (配列番号 121) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 1 (VLCDR1)、AAS (配列番号 146) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 2 (VLCDR2)、および QQSHSVSFT (配列番号 154) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 3 (VLCDR3) を含む第 2 の抗原結合部位を含み、前記第 1 のアームと前記第 2 のアームは互いに二量体化する。

10

【0046】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、(i) 配列番号 174、配列番号 119、配列番号 215、配列番号 233、配列番号 234、および配列番号 235 からなるグループから選択される配列を含む CTLA4 の細胞外ドメインを含むポリペプチド；(ii) 配列番号 175、配列番号 176、配列番号 177、配列番号 212、配列番号 213、および配列番号 248 からなるグループから選択される配列と、配列番号 178、配列番号 237、配列番号 214；配列番号 216、配列番号 179、配列番号 180、配列番号 239、および配列番号 240 からなるグループから選択される配列を含む架橋部分；および (iii) SYAMS (配列番号 105) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 1 (VHCDR1)、IISGSGGGFTYYADSVK (配列番号 106) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 2 (VHCDR2)、DRLVAPGTFDY (配列番号 107) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 3 (VHCDR3)、RASQGISSWLA (配列番号 169) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 1 (VLCDR1)、AASSLQS (配列番号 170) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 2 (VLCDR2)、および QQYNSYPYT (配列番号 171) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 3 (VLCDR3) を含む抗原結合部位を含む。

20

30

【0047】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、第 1 のアームと第 2 のアームを含み、前記第 1 のアームは、(i) 配列番号 174、配列番号 119、配列番号 215、配列番号 233、配列番号 234、および配列番号 235 からなるグループから選択される配列を含む CTLA4 の細胞外ドメインを含む第 1 のポリペプチド；(ii) 配列番号 175、配列番号 176、配列番号 177、配列番号 212、配列番号 213、および配列番号 248 からなるグループから選択される配列と、配列番号 178、配列番号 237、配列番号 214；配列番号 216、配列番号 179、配列番号 180、配列番号 239、および配列番号 240 からなるグループから選択される配列を含む第 1 の架橋部分；および (iii) SYAMS (配列番号 105) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 1 (VHCDR1)、IISGSGGGFTYYADSVK (配列番号 106) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 2 (VHCDR2)、DRLVAPGTFDY (配列番号 107) のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域 3 (VHCDR3)、RASQGISSWLA (配列番号 169) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 1 (VLCDR1)、AASSLQS (配列番号 170) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 2 (VLCDR2)、および QQYNSYPYT (配列番号 171) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域 3 (VLCDR3) を含む第 1 の抗原結合部位を含み、前記第 2 のアームは、(i) 配列番号 174、配列番号 119、配列番号 215、配列番号 233、配列番号 234、および配列番号 235 からなるグループから選択される配列を含む CTLA4 の細胞外ドメインを含む第 2 のポリペプチド；(ii) 配列番号 1

40

50

75、配列番号176、配列番号177、配列番号212、配列番号213、および配列番号248からなるグループから選択される配列と、配列番号178、配列番号237、配列番号214；配列番号216、配列番号179、配列番号180、配列番号239、および配列番号240からなるグループから選択される配列を含む第2の架橋部分；および(iii)SYAMS(配列番号105)のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域1(VHCDR1)、IISGSGGFTYYADSVK(配列番号106)のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域2(VHCDR2)、DRLVAPGTFDY(配列番号107)のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域3(VHCDR3)、RASQGISSWLA(配列番号169)のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域1(VLCDR1)、AASSLQS(配列番号170)のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域2(VLCDR2)、およびQQYNSYPYT(配列番号171)のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域3(VLCDR3)を含む第2の抗原結合部位を含み、前記第1のアームと前記第2のアームは互いに二量体化する。

10

【0048】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、(i)配列番号174、配列番号119、配列番号215、配列番号233、配列番号234、および配列番号235からなるグループから選択される配列を含むCTLA4の細胞外ドメインを含むポリペプチド；(ii)配列番号175、配列番号176、配列番号177、配列番号212、配列番号213、および配列番号248からなるグループから選択される配列と、配列番号178、配列番号237、配列番号214；配列番号216、配列番号179、配列番号180、配列番号239、および配列番号240からなるグループから選択される配列を含む架橋部分；および(iii)IMGT独自番号付けシステムによれば、VHCDR1、VHCDR2、VHCDR3、VLCDR1、VLCDR2、およびVLCDR3を含み、それぞれは、表3に掲載されている重鎖可変ドメインと軽鎖可変ドメインVHCDR1、VHCDR2、VHCDR3、VLCDR1、VLCDR2、およびVLCDR3それぞれの配列に対応するアミノ酸配列を含む抗原結合部位を含む。

20

【0049】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、第1のアームと第2のアームを含み、前記第1のアームは、(i)配列番号174、配列番号119、配列番号215、配列番号233、配列番号234、および配列番号235からなるグループから選択される配列を含むCTLA4の細胞外ドメインを含む第1のポリペプチド；(ii)配列番号175、配列番号176、配列番号177、配列番号212、配列番号213、および配列番号248からなるグループから選択される配列と、配列番号178、配列番号237、配列番号214；配列番号216、配列番号179、配列番号180、配列番号239、および配列番号240からなるグループから選択される配列を含む第1の架橋部分；および(iii)IMGT独自番号付けシステムによれば、VHCDR1、VHCDR2、VHCDR3、VLCDR1、VLCDR2、およびVLCDR3を含み、それぞれは、表3に掲載されている重鎖可変ドメインと軽鎖可変ドメインVHCDR1、VHCDR2、VHCDR3、VLCDR1、VLCDR2、およびVLCDR3それぞれの配列に対応するアミノ酸配列を含む第1の抗原結合部位を含み、前記第2のアームは、(i)配列番号174、配列番号119、配列番号215、配列番号233、配列番号234、および配列番号235からなるグループから選択される配列を含むCTLA4の細胞外ドメインを含む第2のポリペプチド；(ii)配列番号175、配列番号176、配列番号177、配列番号212、配列番号213、および配列番号248からなるグループから選択される配列と、配列番号178、配列番号237、配列番号214；配列番号216、配列番号179、配列番号180、配列番号239、および配列番号240からなるグループから選択される配列を含む第2の架橋部分；および(iii)IMGT独自番号付けシステムによれば、VHCDR1、VHCDR2、VHCDR3、VLCDR1、VLCDR2、およびVLCDR3を含み、それぞれは、表3に掲載されている重鎖可変ドメインと軽鎖可変ドメインVHCDR1、VHCDR2、VHCDR3、VLCDR1、VLCDR

30

40

50

2、および V L C D R 3 それぞれの配列に対応するアミノ酸配列を含む第 2 の抗原結合部位を含み、前記第 1 のアームと前記第 2 のアームは互いに二量体化する。

【0050】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、(i) (i) 配列番号 174、配列番号 119、配列番号 215、配列番号 233、配列番号 234、および配列番号 235 からなるグループから選択される配列を含む C T L A 4 の細胞外ドメインを含むポリペプチド；(i i) 配列番号 175、配列番号 176、配列番号 177、配列番号 212、配列番号 213、および配列番号 248 からなるグループから選択される配列と、配列番号 178、配列番号 237、配列番号 214；配列番号 216、配列番号 179、配列番号 180、配列番号 239、および配列番号 240 からなるグループから選択される配列を含む架橋部分；および (i i i) O X 4 0 L に特異的に結合するポリペプチドを含む抗原結合部位を含む。

10

【0051】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、第 1 のアームと第 2 のアームを含み、前記第 1 のアームは、(i) 配列番号 174、配列番号 119、配列番号 215、配列番号 233、配列番号 234、および配列番号 235 からなるグループから選択される配列を含む C T L A 4 の細胞外ドメインを含む第 1 のポリペプチド；(i i) 配列番号 175、配列番号 176、配列番号 177、配列番号 212、配列番号 213、および配列番号 248 からなるグループから選択される配列と、配列番号 178、配列番号 237、配列番号 214；配列番号 216、配列番号 179、配列番号 180、配列番号 239、および配列番号 240 からなるグループから選択される配列を含む第 1 の架橋部分；および (i i i) O X 4 0 L に特異的に結合するポリペプチドを含む第 1 の抗原結合部位を含み、前記第 2 のアームは、(i) 配列番号 174、配列番号 119、配列番号 215、配列番号 233、配列番号 234、および配列番号 235 からなるグループから選択される配列を含む C T L A 4 の細胞外ドメインを含む第 2 のポリペプチド；(i i) 配列番号 175、配列番号 176、配列番号 177、配列番号 212、配列番号 213、および配列番号 248 からなるグループから選択される配列と、配列番号 178、配列番号 237、配列番号 214；配列番号 216、配列番号 179、配列番号 180、配列番号 239、および配列番号 240 からなるグループから選択される配列を含む第 2 の架橋部分；および (i i i) O X 4 0 L に特異的に結合するポリペプチドを含む第 2 の抗原結合部位を含み、前記第 1 のアームと前記第 2 のアームは互いに二量体化する。

20

30

【0052】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、配列番号 40、配列番号 62、配列番号 64、配列番号 182、配列番号 183、配列番号 184、配列番号 185、配列番号 186、配列番号 48、配列番号 68、配列番号 187、配列番号 188、配列番号 189、配列番号 190、配列番号 191、配列番号 46、配列番号 66、配列番号 192、配列番号 193、配列番号 194、配列番号 195、配列番号 196、配列番号 50、配列番号 70、配列番号 197、配列番号 198、配列番号 199、配列番号 200、配列番号 201、配列番号 38、配列番号 73、配列番号 42、配列番号 44、配列番号 52、配列番号 54、配列番号 56、配列番号 58、配列番号 60、配列番号 37、配列番号 256、配列番号 257、配列番号 258、配列番号 259、配列番号 260、配列番号 261、配列番号 262、配列番号 263、配列番号 264、配列番号 265、配列番号 266、配列番号 267、配列番号 268、配列番号 269、配列番号 270、配列番号 271、配列番号 272、配列番号 273、配列番号 274、配列番号 275、配列番号 276、配列番号 277、配列番号 278、配列番号 279、配列番号 280、配列番号 281、配列番号 282、配列番号 283、配列番号 284、配列番号 285、配列番号 286、配列番号 287、配列番号 288、配列番号 289、配列番号 290、配列番号 291、配列番号 292、配列番号 293、配列番号 294、配列番号 295、配列番号 296、配列番号 297、配列番号 298、配列番号 299、配列番号 300、配列番号 301、配列番号 302、配列番号 303、配列番号 304、配列番号 305、配列番

40

50

【 0 0 5 3 】

50

67；配列番号329と配列番号67；配列番号330と配列番号67；配列番号331と配列番号67；配列番号332と配列番号253；配列番号333と配列番号255；配列番号334と配列番号253；および配列番号335または配列番号255のアミノ酸配列と少なくとも90%一致するアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む。

【0054】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、配列番号63のアミノ酸配列を含む2つのポリペプチドと、配列番号64のアミノ酸配列を含む2つのポリペプチドを含むか、配列番号68のアミノ酸配列を含む2つのポリペプチドと、配列番号67のアミノ酸配列を含む2つのポリペプチドを含む。

【0055】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、OX40L中和／OX40-HEKレポーターアッセイにおいて測定したとき12nM未満、例えば5nM～12nMまたは5nM～9nMのIC₅₀を持つ。

【0056】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、初代T細胞活性化アッセイにおいて測定したとき2nM～12nM、例えば2nM～9.5nMのIC₅₀を持つ。

【0057】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、Biacoreアッセイにおいて測定したとき、OX40L結合に関して75nM未満、例えば20nM～75nMのK_Dを持つ。

【0058】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、インビトロ混合リンパ球反応アッセイにおいて、細胞によるIL-2、IFN γ 、IL-6、およびTNF α の産生の少なくとも1つを、同じ条件だがタンパク質の不在下で、または個別に提供されたヒトIgG1Fcドメイン（CTLA4-Ig）のN末端に融合したヒトCTLA4細胞外ドメインと、抗OX40L抗体の存在下で、または別々に提供された前記2つのタンパク質の組み合わせの存在下で処理した細胞と比べて有意に阻害する。

【0059】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、インビトロ混合リンパ球反応アッセイにおいて、アロ反応性のCD4⁺T細胞とCD8⁺T細胞の増殖を、同じ条件だがタンパク質の不在下で、またはCTLA4-Igおよび／または抗OX40L抗体の存在下で処理したアロ反応性のCD4⁺T細胞とCD8⁺T細胞と比べて有意に阻害する。

【0060】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、インビトロ混合リンパ球反応アッセイにおいて、制御性T細胞（T_{reg}）の増殖と比べたアロ反応性のCD4⁺T細胞とCD8⁺T細胞の増殖を、同じ条件だがタンパク質の不在下で、またはCTLA4-Igおよび／または抗OX40L抗体の存在下で処理したアロ反応性のCD4⁺T細胞とCD8⁺T細胞と比べて選択的に阻害する。

【0061】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、インビトロ混合リンパ球反応アッセイにおいて、T_{reg}抑制機能を、同じ条件だがタンパク質の不在下で、またはCTLA4-Igおよび／または抗OX40L抗体の存在下で処理したT_{reg}細胞と比べて有意に増強する。

【0062】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、ヒト化マウスでの養子移入アッセイにおいて、アロ反応性のCD4⁺T細胞とCD8⁺T細胞の増殖を、同じ条件だがタンパク質の不在下で、またはCTLA4-Igおよび／または抗OX40L抗体の存在下で治療したマウスのアロ反応性のCD4⁺T細胞とCD8⁺T細胞と比べて有意に阻害する。

【0063】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、ヒト化マウスでの養子移入アッセイにおいて、血清 I F N γ レベルを、同じ条件だがタンパク質の不在下で、または C T L A 4 - I g および／または抗 O X 4 0 L 抗体の存在下で治療したマウスと比べて有意に阻害する。

【 0 0 6 4 】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、骨髄由来樹状細胞 (M D D C) の中に有意に内部化されることはない。

【 0 0 6 5 】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、カニクイザル O X 4 0 L と交差反応する、および／またはマウス、ウサギ、またはラットの O X 4 0 L と交差反応しない。いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、カニクイザルの C D 8 0 および C D 8 6 と交差反応する。

【 0 0 6 6 】

別の 1 つの側面では、本開示により、本明細書に開示されている重鎖ポリペプチドを利用して、その重鎖ポリペプチドと本明細書に開示されている軽鎖ポリペプチドを含むタンパク質を調製することが提供される。

【 0 0 6 7 】

別の 1 つの側面では、本開示により、本明細書に開示されているタンパク質と、医薬として許容可能な基剤とを含む製剤が提供される。

【 0 0 6 8 】

別の 1 つの側面では、本開示により、本明細書に開示されているタンパク質をコードする核酸が提供される。

【 0 0 6 9 】

さらに別の 1 つの側面では、本明細書に開示されているタンパク質をコードする 1 つ以上の核酸を含む細胞が提供される。

【 0 0 7 0 】

別の 1 つの側面では、本開示により、患者の自己免疫疾患を治療する方法として、本明細書に開示されているタンパク質または製剤を患者に投与することを含む方法が提供される。例えば本開示のタンパク質によって治療できる自己免疫疾患に含まれるのは、関節リウマチ、若年性特発性関節炎、乾癬性関節炎、アトピー性皮膚炎、アカラシア、アジソン病、成人スティル病、無ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、アミロイドーシス、強直性脊椎炎、抗 G B M / 抗 T B M 腎炎、抗リン脂質抗体症候群、自己免疫性血管性浮腫、自己免疫性自律神経障害、自己免疫性脳脊髄炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患 (A I E D) 、自己免疫性心筋炎、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性精巣炎、自己免疫性膵炎、自己免疫性網膜症、自己免疫性蕁麻疹、軸索型ニューロパチー (A M A N) 、バロー病、ベーチェット病、良性粘膜類天疱瘡、水疱性類天疱瘡、キャッスルマン病 (C D) 、セリアック病、シャーガス病、慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (C I D P) 、慢性再発性多発性骨髄炎 (C R M O) 、チャークーストラウス症候群 (C S S) または好酸球性肉芽腫症 (E G P A) 、癰疽性類天疱瘡、コーガン症候群、寒冷凝集素症、先天性房室ブロック、コクサッキー心筋症、C R E S T 症候群、クローン病、皮膚ループス、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、デビック病 (視神経脊髄炎) 、円板状エリテマトーデス、ドレスラー症候群、子宮内膜症、好酸球性食道炎 (E o E) 、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、本態性混合型クリオグロブリン血症、エヴァンズ症候群、線維筋痛症、線維化性肺炎、巨細胞性動脈炎 (側頭動脈炎) 、巨細胞心筋炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、多発血管炎性肉芽腫症、グレーブス病、ギラン-バレー症候群、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホーシェーライン紫斑病 (H S P) 、妊娠性疱疹または妊娠性類天疱瘡 (P G) 、化膿性汗腺炎 (H S) (反転型座瘡) 、低ガンマグロブリン血症、I g A 腎症、I g G 4 関連硬化性疾患、自己免疫性血小板減少性紫斑病 (I T P) 、封入体筋炎 (I B M) 、間質性膀胱炎 (I C) 、若年性関節炎、若年性糖尿病 (1 型糖尿病) 、若年性皮膚筋炎 (J M) 、川崎病、ランバート-イートン症候群、白血球破碎性血管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、木質結膜炎

10

20

30

40

50

、線状IgA病（LAD）、ループス、慢性ライム病、メニエール病、顕微鏡的多発血管炎（MPA）、混合性結合組織病（MCTD）、モーレン潰瘍、ムッカーハーベルマン病、多巣性運動ニューロパチー（MMN）またはMMNCB、多発性硬化症、重症筋無力症、筋炎、ナルコレプシー、新生児ループス、視神経脊髄炎、好中球減少症、眼癬痕性類天疱瘡、視神経炎、回帰性リウマチ（PR）、PANDAS、傍腫瘍性小脳変性症（PCD）、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）、パリー・ロンバーグ症候群、扁平部炎（周辺ぶどう膜炎）、パーソネイジャーターナー症候群、天疱瘡、末梢神経障害、静脈周囲性脳脊髄炎、悪性貧血（PA）、POEMS症候群、結節性多発動脈炎、多内分泌腺性症候群I型、II型、III型、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、プロゲステロン皮膚炎、乾癬、乾癬性関節炎、赤芽球癆（PRCA）、壊疽性膿皮症、レイノー現象、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、再発性多発軟骨炎、レストレスレッグス症候群（RLS）、後腹膜線維症、リウマチ熱関節リウマチ、サルコイドーシス、シュミット症候群、強膜炎、強皮症、シェーグレン症候群、精子と精巣の自己免疫、スティッフパーソン症候群（SPS）、亜急性細菌性心内膜炎（SBE）、サザック症候群、交感性眼炎（SO）、高安動脈炎、側頭動脈炎／巨細胞性動脈炎、血小板減少性紫斑病（TTP）、甲状腺眼症（TED）、トロサーハント症候群（THS）、横断性脊髄炎、1型糖尿病、潰瘍性大腸炎（UC）、診断未確定結合組織病（UCTD）、ぶどう膜炎、血管炎、白斑、およびフォクトー小柳ー原田病である。別の1つの側面では、本開示により、患者の移植片対宿主病（GVHD）を治療する方法として、本明細書に開示されているタンパク質または製剤を患者に投与することを含む方法が提供される

10

20

【0071】

さらに別の1つの側面では、本開示により、抗体またはその機能的断片として、IMGT独自番号付けスキームによれば、GGSISTSSYY（配列番号77）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域1（VHCDR1）、IYYSGST（配列番号78）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域2（VHCDR2）、ARHRGSYFFDI（配列番号79）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域3（VHCDR3）、DIENKN（配列番号81）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域1（VLCDR1）、RDN（配列番号82）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域2（VLCDR2）、およびQVRDSNIVV（配列番号83）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域3（VLCDR3）を含むものが提供される。

30

【0072】

いくつかの実施形態では、本開示の抗体は、配列番号76と少なくとも90%一致するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号80と少なくとも90%一致するアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0073】

いくつかの実施形態では、本開示の抗体またはその機能的断片は、IMGT独自番号付けスキームによれば、GVSIRSNGYY（配列番号93）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域1（VHCDR1）、MDYSGT（配列番号94）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域2（VHCDR2）、AERSNNWYPIDY（配列番号95）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域3（VHCDR3）、SVRRFF（配列番号97）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域1（VLCDR1）、GKD（配列番号98）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域2（VLCDR2）、およびNSRDSSGYLVV（配列番号99）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域3（VLCDR3）を含む。

40

【0074】

いくつかの実施形態では、本開示の抗体は、配列番号92と少なくとも90%一致するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号96と少なくとも90%一致するアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【0075】

50

いくつかの実施形態では、本開示の抗体またはその機能的断片は、IMGT独自番号付けスキームによれば、GASVSSSSYY（配列番号85）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域1（VHCDR1）、INYGGST（配列番号86）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域2（VHCDR2）、ARHRGIYHFDY（配列番号87）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域3（VHCDR3）、NIENKN（配列番号89）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域1（VLCDR1）、RDS（配列番号90）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域2（VLCDR2）、およびQVWDSNTVV（配列番号91）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域3（VLCDR3）を含む。

【0076】

いくつかの実施形態では、本開示の抗体は、配列番号84と少なくとも90%一致するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインと、配列番号88と少なくとも90%一致するアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン（VL）を含む。

【0077】

いくつかの実施形態では、本開示の抗体またはその機能的断片は、IMGT独自番号付けスキームによれば、GGSISSSSYY（配列番号101）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域1（VHCDR1）、IGSVDYSGNT（配列番号102）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域2（VHCDR2）、ARHRGIYFFDY（配列番号103）のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域3（VHCDR3）、NIENKN（配列番号89）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域1（VLCDR1）、RDS（配列番号90）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域2（VLCDR2）、およびQVWDSNTVV（配列番号91）のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域3（VLCDR3）を含む。

【0078】

いくつかの実施形態では、本開示の抗体は、配列番号100と少なくとも90%一致するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン（VH）と、配列番号104と少なくとも90%一致するアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン（VL）を含む。

【0079】

いくつかの実施形態では、本開示の抗体またはその機能的断片はヒトIgG1抗体である。

【0080】

別の1つの側面では、本開示により、本明細書に開示されているタンパク質の調製における、本明細書に開示されている抗体またはその機能的断片の利用が提供される。

【0081】

本開示の他の実施形態と詳細は本明細書の下に提示する。

【図面の簡単な説明】

【0082】

【図1-1】図1A～1Wは、CD80および／またはCD86とOX40Lに結合するIgFc定常ドメインを持つ融合タンパク質のさまざまなタンパク質設計の模式図を提供する。図1Aは1つの代表的な融合タンパク質の模式図であり、CD28の細胞外ドメイン（ECD）がFcドメインのN末端に融合され、OX40のECDが同じFcドメインのC末端に融合されている。図1Bは1つの代表的な融合タンパク質の模式図であり、OX40のECDがFcドメインのN末端に融合され、CD28のECDが同じFcドメインのC末端に融合されている。図1Cは1つの代表的な融合タンパク質の模式図であり、CTLA4のECDがFcドメインのN末端に融合され、OX40のECDが同じFcドメインのC末端に融合されている。図1Dは1つの代表的な融合タンパク質の模式図であり、OX40のECDがFcドメインのN末端に融合され、CTLA4のECDが同じFcドメインのC末端に融合されている。

【図1-2】図1Eは1つの代表的な融合タンパク質の模式図であり、CD28のECDがそれぞれタンデムでOX40のECDのN末端に融合され、OX40のECDは次いで

10

20

30

40

50

F cドメインのN末端に融合されている。図1 Fは1つの代表的な融合タンパク質の模式図であり、CTLA 4のECDがそれぞれタンデムでOX 40のECDのN末端に融合され、OX 40のECDは次いでF cドメインのN末端に融合されている。図1 Gは1つの代表的な融合タンパク質の模式図であり、OX 40のECDがそれぞれタンデムでCD 28のECDのN末端に融合され、CD 28のECDは次いでF cドメインのN末端に融合されている。図1 Hは1つの代表的な融合タンパク質の模式図であり、OX 40のECDはタンデムでCTLA 4のECDのN末端に融合され、CTLA 4のECDは次いでF cドメインのN末端に融合されている。

【図1-3】図1 Iは1つの代表的な融合タンパク質の模式図であり、図1 E~1 Hの任意のタンデムのECD組み合わせ（ここではXおよびYと表示）がF cドメインのC末端に融合されている。図1 Jは1つの代表的な融合タンパク質の模式図であり、CD 28のECDがF cドメインのN末端に融合され、抗OX 40 L抗体の結合ドメインが同じF cドメインのC末端に融合されている。図1 Kは1つの代表的な融合タンパク質の模式図であり、CTLA 4のECDがF cドメインのN末端に融合され、抗OX 40 L抗体の結合ドメインが同じF cドメインのC末端に融合されている。図1 Lは1つの代表的な融合タンパク質の模式図であり、OX 40のECDがF cドメインのN末端に融合され、抗CD 80抗体と抗CD 86抗体の結合ドメインがF cドメインのC末端に融合されている。

【図1-4】図1 Mは1つの代表的な融合タンパク質の模式図であり、抗OX 40 L抗体の結合ドメインがF cドメインのN末端に融合され、抗CD 80抗体と抗CD 86抗体の結合ドメインがF cドメインのC末端に融合されている。図1 Nは1つの代表的な融合タンパク質の模式図であり、抗CD 80抗体と抗CD 86抗体の結合ドメインがF cドメインのN末端に融合され、抗OX 40 L抗体の結合ドメインがF cドメインのC末端に融合されている。図1 Oは1つの代表的な融合タンパク質の模式図であり、抗CD 80抗体と抗CD 86抗体の結合ドメインがタンデムで抗OX 40 L抗体の結合ドメインのN末端に融合され、抗OX 40 L抗体の結合ドメインは次いでF cドメインのN末端に融合されている。図1 Pは1つの代表的な融合タンパク質の模式図であり、抗OX 40 L抗体の結合ドメインがタンデムで抗CD 80抗体と抗CD 86の抗体の結合ドメインのN末端に融合され、抗CD 80抗体と抗CD 86抗体の結合ドメインは次いでF cドメインのN末端に融合されている。

【図1-5】図1 Qは1つの代表的な融合タンパク質の模式図であり、抗CD 80抗体と抗CD 86抗体の結合ドメインがF cドメインのC末端に融合され、抗CD 80抗体と抗CD 86抗体の結合ドメインはタンデムで抗OX 40 L抗体の結合ドメインのN末端に融合されている。図1 Rは1つの代表的な融合タンパク質の模式図であり、抗OX 40 L抗体の結合ドメインがF cドメインのC末端に融合され、タンデムで抗CD 80抗体と抗CD 86抗体の結合ドメインのN末端に融合されている。図1 Sは1つの代表的な融合タンパク質の模式図であり、抗OX 40 L抗体の結合ドメインがF cドメインのN末端に融合され、抗CD 80抗体と抗CD 86抗体の結合ドメインが互いにタンデムで融合されてF cドメインのC末端に融合されている。図1 Tは1つの代表的な融合タンパク質の模式図であり、抗CD 80抗体と抗CD 86抗体の結合ドメインが互いにタンデムで融合されてF cドメインのN末端に融合され、抗OX 40 L抗体の結合ドメインがF cドメインのC末端に融合されている。

【図1-6】図1 Uは1つの代表的な融合タンパク質の模式図であり、抗OX 40 L抗体の結合ドメインがF cドメインのN末端に融合され、CD 28のECDが同じF cドメインのC末端に融合されている。図1 Vは1つの代表的な融合タンパク質の模式図であり、抗OX 40 L抗体の結合ドメインがF cドメインのN末端に融合され、CTLA 4のECDが同じF cドメインのC末端に融合されている。図1 Wは1つの代表的な融合タンパク質の模式図であり、CTLA 4のECDがFcエフェクタ機能を低下させる変異を持つバリエーションIg G1 FcドメインのN末端に融合され、抗OX 40 L FabがバリエーションIg G1 FcドメインのC末端に融合されている。

【0083】

10

20

30

40

50

【図 2 A】図 2 A は、抗体スクリーニングカスケードを示すフローチャートである。

【図 2 B】図 2 B は、候補特徴づけカスケードを示すフローチャートである。

【0084】

【図 3 - 1】図 3 A ~ 3 C は、OX 40 ルシフェラーゼレポーターアッセイを利用し、Ig G 形式（図 3 A）、Fc Fab 形式（図 3 B）、および融合タンパク質形式（図 3 C）における抗 OX 40 L による OX 40 L の中和を示したグラフである。

【図 3 - 2】図 3 A ~ 3 C は、OX 40 ルシフェラーゼレポーターアッセイを利用し、Ig G 形式（図 3 A）、Fc Fab 形式（図 3 B）、および融合タンパク質形式（図 3 C）における抗 OX 40 L による OX 40 L の中和を示したグラフである。

【0085】

【図 4】図 4 は、OX 40 ルシフェラーゼレポーターアッセイを利用し、CTLA 4 __ 抗 OX 40 L 融合タンパク質（95B06、98C01、98E10、84E11、68F03、67B06、97G07、89B09、および Ref 4 __ CTLA 4 __ O13）、参照モノクローナル抗 OX 40 L 抗体（Ref 1 __ 抗 __ OX 40 L、Ref 2 __ 抗 OX 40 L）、またはアイソタイプ対照を用いた OX 40 L の中和を示したグラフである。

【0086】

【図 5】図 5 A ~ 5 B は、インビトロ混合リンパ球反応（MLR）アッセイを利用し、さまざまな濃度の CTLA 4 __ 抗 OX 40 L 融合タンパク質（89B09、67B06、98E10、および 98C01）、参照単剤（Ref 2 __ 抗 OX 40 L、Ref 3 __ CTLA 4 Ig）、モノクローナル抗 OX 40 L 抗体と CTLA 4 - Ig の組み合わせ（組み合わせ）、またはアイソタイプ対照の存在下における炎症促進サイトカイン IL - 2（図 5 A）と TNF α （図 5 B）の発現を示したグラフである。

【0087】

【図 6】図 6 A ~ 6 B は、単球由来樹状細胞：T 細胞（MDDC：T）MLR アッセイを利用し、CTLA 4 __ 抗 OX 40 L 融合タンパク質（89B09、67B06、98E10、および 98C01）、参照単剤（Ref 2 __ 抗 OX 40 L、Ref 3 __ CTLA 4 Ig）、モノクローナル抗 OX 40 L 抗体と CTLA 4 - Ig の組み合わせ（組み合わせ）、またはアイソタイプ対照の存在下におけるアロ反応性の CD 4⁺OX 40⁺ T 細胞（図 6 A）と CD 8⁺OX 40⁺ T 細胞（図 6 B）の増殖を示したグラフである。

【0088】

【図 7】図 7 は、Treg 誘導アッセイを利用し、CTLA 4 __ 抗 OX 40 L 融合タンパク質（89B09、67B06、および 98C01）、参照単剤（Ref 1 __ 抗 OX 40 L、Ref 2 __ 抗 OX 40 L、Ref 3 __ CTLA 4 Ig）、またはアイソタイプ Ig G 1 対照（Iso）の存在下または不在下におけるインビトロでの Treg 誘導レベルを示したグラフである。

【0089】

【図 8】図 8 は、MLR アッセイを利用し、CTLA 4 __ 抗 OX 40 L 融合タンパク質（89B09、67B06、および 98C01）、参照単剤（Ref 2 __ 抗 OX 40 L、Ref 3 __ CTLA 4 Ig）、またはアイソタイプ対照の存在下における Treg：Teff 比を示したヒストグラムである。

【0090】

【図 9】図 9 A は、MLR アッセイを利用し、さまざまな濃度の CTLA 4 __ 抗 OX 40 L 融合タンパク質（89B09、67B06、および 98C01）、参照単剤（Ref 2 __ 抗 OX 40 L、Ref 3 __ CTLA 4 Ig）、モノクローナル抗 OX 40 L 抗体と CTLA 4 - Ig の組み合わせ（組み合わせ）、ラパマイシン、ボクロスポリン、またはアイソタイプ対照の存在下における Treg：Teff 比を示したグラフである。図 9 B は、MLR アッセイを利用し、CTLA 4 __ 抗 OX 40 L 融合タンパク質（89B09）、参照単剤（Ref 2 __ 抗 OX 40 L、Ref 3 __ CTLA 4 Ig）、モノクローナル抗 OX 40 L 抗体と CTLA 4 - Ig の組み合わせ（組み合わせ）、またはアイソタイプ対照の存在下におけるエフェクタ T 細胞の増殖を示したグラフである。

10

20

30

40

50

【0091】

【図10-1】図10A～10Cは、MLRアッセイを利用し、CTLA4__抗OX40L融合タンパク質（67B06と89B09）、参照単剤（Ref1__抗OX40L、Ref3__CTLA4Ig）、またはモノクローナル抗OX40L抗体とCTLA4-Igの組み合わせ（組み合わせ）の存在下におけるIL-2（図10A）、TNF α （図10B）、およびIL-6（図10C）のIC₅₀値を示したグラフである。

【図10-2】図10A～10Cは、MLRアッセイを利用し、CTLA4__抗OX40L融合タンパク質（67B06と89B09）、参照単剤（Ref1__抗OX40L、Ref3__CTLA4Ig）、またはモノクローナル抗OX40L抗体とCTLA4-Igの組み合わせ（組み合わせ）の存在下におけるIL-2（図10A）、TNF α （図10B）、およびIL-6（図10C）のIC₅₀値を示したグラフである。

10

【0092】

【図11A】図11Aは、CD80とOX40Lの受容体占有アッセイからのIL-2濃度レベルを示すグラフである。

【図11B】図11Bは、CD80とOX40Lの受容体占有アッセイからのヒトOX40Lの占有率を示すグラフである。

【図11C】図11Cは、CD80とOX40Lの受容体占有アッセイからのヒトCD80の占有率を示すグラフである。

【0093】

【図12】図12は、骨髄由来樹状細胞（MDDC）によるCTLA4-Ig（Ref3__CTLA4Ig）、抗OX40L（Ref1__抗OX40L）、CTLA4__抗OX40L融合タンパク質（67B06）、IgGアイソタイプ対照（アイソタイプCtl、アイソタイプIgG1）、および非内部化抗CD20抗体の内部化をリアルタイムで示すグラフである。

20

【0094】

【図13-1】図13A～13Dは、全身性エリテマトーデス（SLE）患者に由来するPBMCにおいて、CTLA4__抗OX40L融合タンパク質（67B06）、参照単剤（Ref1__抗OX40L、Ref3__CTLA4Ig）、またはモノクローナル抗OX40L抗体とCTLA4-Igの組み合わせ（組み合わせ）が顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）（図13A）、IL13（図13B）、グランザイムB（GZMB）（図13C）、およびIFN γ （図13D）の発現レベルに及ぼす効果を示すグラフである。

30

【図13-2】図13A～13Dは、全身性エリテマトーデス（SLE）患者に由来するPBMCにおいて、CTLA4__抗OX40L融合タンパク質（67B06）、参照単剤（Ref1__抗OX40L、Ref3__CTLA4Ig）、またはモノクローナル抗OX40L抗体とCTLA4-Igの組み合わせ（組み合わせ）が顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）（図13A）、IL13（図13B）、グランザイムB（GZMB）（図13C）、およびIFN γ （図13D）の発現レベルに及ぼす効果を示すグラフである。

【0095】

【図14】図14Aは、異種移植片対宿主病（異種GVHD）マウスモデルにおいてCTLA4__抗OX40L融合タンパク質（67B06と89B09）またはアイソタイプ対照がIFN γ 応答の抑制に及ぼす効果を示すグラフである。図14Bは、異種GVHDマウスモデルにおいて、CTLA4__抗OX40L融合タンパク質（67B06）、参照単剤67B06（IgG形式）、Ref3__CTLA4Ig、またはアイソタイプ対照がIFN γ 応答の抑制に及ぼす効果を示すグラフである。

40

【0096】

【図15】図15Aは、異種GVHDマウスモデルにおいて、CTLA4__抗OX40L融合タンパク質（67B06）、参照モノクローナル抗OX40L抗体（Ref1__抗OX40L）、またはアイソタイプ対照が体重減少に及ぼす効果を示すグラフである。図

50

15Bは、異種GVHDマウスモデルにおいて、CTLA4__抗OX40L融合タンパク質(67B06)、参照モノクローナル抗OX40L抗体(Ref1__抗__OX40L)、またはアイソタイプ対照がIFN γ 産生に及ぼす効果を示すグラフである。統計分析(一元配置分散分析)をPrism Graphpad 8で実施した(*** $p \leq 0.0001$ 、* $p = 0.0175$ 、*** $p = 0.0002$)。

【0097】

【図16】図16Aは、異種GVHDマウスモデルにおいて、CTLA4__抗OX40L融合タンパク質(67B06)、参照CTLA4Ig(Ref3__CTLA4Ig)、またはアイソタイプ対照が体重減少に及ぼす効果を示すグラフである。図16Bは、異種GVHDマウスモデルにおいて、CTLA4__抗OX40L融合タンパク質(67B06)、参照CTLA4Ig(Ref3__CTLA4Ig)、またはアイソタイプ対照がIFN γ 産生に及ぼす効果を示すグラフである。統計分析(一元配置分散分析)をPrism Graphpad 8で実施した(* $p = 0.0455$ 、** $p = 0.0086$)。

10

【0098】

【図17-1】図17Aは、異種GVHDマウスモデルにおいて、CTLA4__抗OX40L融合タンパク質(67B06)参照CTLA4Ig(Ref3__CTLA4Ig)、抗OX40L(Ref1__抗OX40L)、組み合わせ(Ref3とRef1)、またはアイソタイプ対照が41日目に体重減少に及ぼす効果を示すグラフである。

【図17-2】図17Bは、異種GVHDマウスモデルにおいて、CTLA4__抗OX40L融合タンパク質(67B06)参照CTLA4Ig(Ref3__CTLA4Ig)、抗OX40L(Ref1__抗OX40L)、組み合わせ(Ref3とRef1)、またはアイソタイプ対照が41日目にIFN γ 産生に及ぼす効果を示すグラフである。統計分析(一元配置分散分析)をPrism Graphpad 8で実施した(* $p = 0.0110$ 、** $p = 0.0084$)。図17Cは、異種GVHDマウスモデルにおいて、CTLA4__抗OX40L融合タンパク質(89B09)またはアイソタイプ対照が12日目にIFN γ 産生に及ぼす効果を示すグラフである。統計分析(対応のないt検定)をPrism Graphpad 8で実施した(** $p = 0.0036$)。

20

【発明を実施するための形態】

【0099】

本出願により、CD80および／またはCD86に特異的に結合するポリペプチドと、OX40Lに特異的に結合するポリペプチドを含んでいてT細胞共刺激シグナル伝達を阻害するタンパク質が提供される。いくつかの実施形態では、本出願により、OX40Lに特異的に結合する抗体が提供される。いくつかの実施形態では、本出願により、自己免疫疾患の治療においてそのようなタンパク質を利用する治療法も提供される。本出願に記載されているタンパク質のさまざまな側面は下の複数のセクションに示されている；しかし1つの特定のセクションに記載されているタンパク質の側面がどれか特定のセクションに限定されることはない。

30

【0100】

定義

本出願の理解を容易にするため、多数の用語と表現を以下に定義する。

40

【0101】

「1つの」という用語は、本明細書では「1つ以上」を意味し、文脈が不適切でない限り複数を含む。

【0102】

本明細書では、「抗原結合部位」という用語は、免疫グロブリン(Ig)分子のうちで抗原結合に関与する部分を意味する。ヒト抗体では、抗原結合部位は重(「H」)鎖と軽(「L」)鎖のN末端可変(「V」)ドメインのアミノ酸残基によって形成される。重鎖と軽鎖のV領域内の3つの極めて多彩なストレッチは「超可変領域」と呼ばれ、「フレームワーク領域」または「FR」として知られたより保存された隣接ストレッチの間に挟まれている。したがって「FR」という用語は、免疫グロブリン内の超可変領域の間また

50

は近傍に天然状態で見いだされるアミノ酸配列を意味する。ヒト抗体分子では、軽鎖の3つの超可変領域と重鎖の3つの超可変領域は互いに三次元空間の中に配置されて抗原結合表面を形成する。その抗原結合の表面は、抗原のうちで抗原結合部位が特異的に結合する三次元平面と相補的であり、重鎖と軽鎖それぞれの3つの超可変領域は「相補性決定領域」または「CDR」と呼ばれる。ある動物（ラクダや軟骨魚類など）では、抗原結合部位は「単ドメイン抗体」を提供する単一の抗体鎖によって形成される。抗原結合部位は、インタクト抗体として、抗体のうちで抗原結合表面を保持している抗原結合断片として（例えばFab、Fab'、F(ab')₂、または組み換えポリペプチド（scFvなど）として存在することができ、単一ポリペプチド、ミニボディ、またはナノボディ（VHH）の中でペプチドリンカーを用いて重鎖可変ドメインを軽鎖可変ドメインに接続する。

10

【0103】

本明細書では、「その機能的断片」という用語は、タンパク質またはポリペプチドのうちで、そのタンパク質またはポリペプチド全体の生物学的機能を実行する能力を維持している部分を意味する。例えば本出願のポリペプチドまたはタンパク質の機能的断片は、対応するコグネイト結合パートナーまたはリガンドに結合する能力を維持している。

【0104】

本明細書では、「対象」と「患者」という用語は、本明細書に記載されている方法と組成物によって治療する生物を意味する。そのような生物に含まれていると好ましいのは哺乳類（例えばネズミ、サル、ウマ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコなど）だがそれに限定されず、含まれているとより好ましいのはヒトである。

20

【0105】

本明細書では、「有効量」という用語は、有利な結果または望む結果をもたらすのに十分な化合物（例えば本出願のタンパク質）の量を意味する。有効量は1回以上の投与、適用、または用量で投与することができ、特定の製剤または投与経路に限定されることは想定していない。本明細書では、「治療する」という用語は、状態、疾患、障害などを例えば軽減し、減少させ、変化させ、または除去し、その結果としてそれを改善する、またはその症状を改善するあらゆる効果を含む。

【0106】

本明細書では、CTLA4（CD152としても知られる）は、配列番号172のタンパク質と、関連するアイソフォームおよびオソログを意味する。

30

【0107】

本明細書では、OX40（TNFSF4またはCD252としても知られる）は、配列番号2のタンパク質と、関連するアイソフォームおよびオソログを意味する。

【0108】

本明細書では、OX40（TNFRSF4またはCD134としても知られる）は、配列番号1のタンパク質と、関係するアイソフォームおよびオソログを意味する。

ヒトOX40のアミノ酸配列：

LHCVGDTYPSNDRCCHECRPGNGMVSRCSRSQNTVCRPCG
PGFYNDVVSSKPKCKPCTWCNLRSGSERKQLCTATQDTVCR
CRAGTQPLDSYKPGVDCAPCPPGHFSPGDNQACKPWTNCT
LAGKHTLQPASNSSDAICEDRDPPTATQPQETQGPPARPIT
VQPTEAWPRTSQGPSTRPVEVPGGRAVAAILGLGLVLGLL
GPLAILLLALYLLRRDQRLPPDAHKKPPGGGSFRTPIQEEQA
DAHSTLAKI（配列番号1）

40

【0109】

本明細書では、CD28（TP44としても知られる）は、配列番号230のタンパク質と、関連するアイソフォームおよびオソログを意味する。

CD28アミノ酸配列（下線部のアミノ酸はシグナルペプチドを表わす）：

MLRLLLALNLFPSIQVTGNKILVKQSPMLVAYDNAVNLS
CKYSYNLFSREFRASLHKGLDSAVEVCVVYGNYSQQQLQVYS

50

K T G F N C D G K L G N E S V T F Y L Q N L Y V N Q T D I Y F C K I E V M Y P P
P Y L D N E K S N G T I I H V K G K H L C P S P L F P G P S K P F W V L V V V G
G V L A C Y S L L V T V A F I I F W V R S K R S R L L H S D Y M N M T P R R P G
P T R K H Y Q P Y A P P R D F A A Y R S (配列番号 230)

【0110】

本明細書では、CD80 (B7. 1としても知られる) は、配列番号3のタンパク質と、関連するアイソフォームおよびオソログを意味する。

ヒトCD80のアミノ酸配列

V I H V T K E V K E V A T L S C G H N V S V E E L A Q T R I Y W Q K E K K M V L
T M M S G D M N I W P E Y K N R T I F D I T N N L S I V I L A L R P S D E G T Y
E C V V L K Y E K D A F K R E H L A E V T L S V K A D F P T P S I S D F E I P T
S N I R R I I C S T S G G F P E P H L S W L E N G E E L N A I N T T V S Q D P E
T E L Y A V S S K L D F N M T T N H S F M C L I K Y G H L R V N Q T F N W N T T
K Q E H F P D N L L P S W A I T L I S V N G I F V I C C L T Y C F A P R C R E R
R R N E R L R R E S V R P V (配列番号 3)

【0111】

本明細書では、CD86 (B7. 2としても知られる) は、配列番号4のタンパク質と、関連するアイソフォームおよびオソログを意味する。

ヒトCD86のアミノ酸配列

A P L K I Q A Y F N E T A D L P C Q F A N S Q N Q S L S E L V V F W Q D Q E N L
V L N E V Y L G K E K F D S V H S K Y M G R T S F D S D S W T L R L H N L Q I K
D K G L Y Q C I I H H K K P T G M I R I H Q M N S E L S V L A N F S Q P E I V P
I S N I T E N V Y I N L T C S S I H G Y P E P K K M S V L L R T K N S T I E Y D
G V M Q K S Q D N V T E L Y D V S I S L S V S F P D V T S N M T I F C I L E T D
K T R L L S S P F S I E L E D P Q P P P D H I P W I T A V L P T V I I C V M V F
C L I L W K W K K K R P R N S Y K C G T N T M E R E E S E Q T K K R E K I H I
P E R S D E A Q R V F K S S K T S S C D K S D T C F (配列番号 4)

【0112】

記述全体を通じ、あるタンパク質が、特定の成分を持つ、包含する、または含むと記載されている場合、またはプロセスと方法が、特定の工程を持つ、包含する、または含むと記載されている場合、言及された成分から主になるか、それら成分からなる本出願に記載のタンパク質が存在することと、言及された処理工程から主になるか、それら工程からなる本出願によるプロセスと方法が存在することが追加して考慮される。

【0113】

I. タンパク質

本出願により、抗原提示細胞 (APC) の表面に発現したCD80とCD86とOX40Lに特異的に結合するタンパク質が提供される。CD80/CD86とOX40Lへのタンパク質の結合は、それぞれCD28とOX40の下流で共刺激シグナル伝達を阻止することによってT細胞活性化を阻害する。本開示のタンパク質は2つのアームを含み、各アームは、2つの成分 (例えば1つのポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体)、すなわちCD80および/またはCD86に特異的に結合する1つの成分と、OX40Lに特異的に結合する別の1つの成分を含む。いくつかの実施形態では、CD80および/またはCD86、またはOX40Lのいずれかに結合する成分は単一のポリペプチドを含むことができる。いくつかの実施形態では、CD80および/またはCD86、またはOX40Lのいずれかに結合する成分は、2つ以上のポリペプチドの複合体を含むことができる。いくつかの実施形態では、ポリペプチド複合体の2つ以上のポリペプチドの複合体は、1つ以上の共有結合相互作用 (例えばジスルフィド結合) および/または1つ以上の非共有結合相互作用 (例えばイオン性または疎水性の相互作用) によって接続することができる。代表的なタンパク質のさらなる記述は以下に提示される。

【0114】

本開示のタンパク質は第1の成分を含み、それはCD80および／またはCD86に特異的に結合する1つのポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体である（その中にCTLA4の細胞外ドメインまたはその機能的断片を含めることができるが、それに限定されない）を含む。いくつかの実施形態では、第1の成分としてCD28の細胞外ドメインまたはその機能的断片が可能だが、それに限定されない。いくつかの実施形態では、第1の成分の非限定的な例として、1つ以上の抗原結合部位、例えば抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、一本鎖可変断片(scFv)、ミニボディ、またはナノボディ(VHH)が可能である。

【0115】

本開示のタンパク質は第2の成分を含み、それはOX40Lに特異的に結合する1つのポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体である。いくつかの実施形態では、第2の成分の非限定的な例として、抗原結合部位（例えば抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、一本鎖可変断片(scFv)、ミニボディ、またはナノボディ(VHH)）が可能である。いくつかの実施形態では、第2の成分の非限定的な例として、OX40の細胞外ドメインまたはその機能的断片が可能である。

【0116】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は架橋部分を追加して含み、その非限定的な例に含めることができるのは、免疫グロブリンFcドメインのポリペプチドまたはその機能的断片、ヒト血清アルブミン(HSA)ポリペプチドまたはその機能的断片、またはポリペプチドリンカーである。いくつかの実施形態では、架橋部分は免疫グロブリンFcドメインのポリペプチドである。いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は、免疫グロブリンFcドメインのポリペプチドまたはその機能的断片のN末端の直近にポリペプチドヒンジをさらに含む。

【0117】

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質はリンカーポリペプチドをさらに含み、それが、OX40Lに特異的に結合する1つのポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体を架橋部分に接続する。いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質はさらに、CD80および／またはCD86に特異的に結合する1つのポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体を架橋部分に接続するリンカーポリペプチドを含む。

【0118】

本明細書に記載されているタンパク質はさまざまな形式を取ることができる。例えば1つのタンパク質形式は、(i) N末端からC末端へと、CD80および／またはCD86に特異的に結合する第1のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体、免疫グロブリンFcドメインの第1のポリペプチド、およびOX40Lに特異的に結合する第1のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体を含む第1のアームと、(ii) N末端からC末端へと、CD80および／またはCD86に特異的に結合する第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体、免疫グロブリンFcドメインの第2のポリペプチド、およびOX40Lに特異的に結合する第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体を含む第2のアームを含み、免疫グロブリンFcドメインの第1と第2のポリペプチドは二量体化する。この形式では、CD80および／またはCD86に特異的に結合する第1と第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体は、CD28の細胞外ドメインまたはその機能的断片（図1Aと図1J）；CTLA4の細胞外ドメインまたはその機能的断片（図1C、図1K、および図1W）を含む；あるいはCD80および／またはCD86に特異的に結合する第1のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体は、CD80に特異的に結合する抗原結合部位（例えば抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、一本鎖可変断片(scFv)、ミニボディ、またはナノボディ(VHH)）であり、CD80および／またはCD86に特異的に結合する第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体は、CD86に特異的に結合する抗原結合部位（例えば抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、一本鎖可変断片(scFv)、ミニボディ、またはナノボディ(VHH)）である（図1N）。

【0119】

この形式では、OX40Lに特異的に結合する第1と第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体は、OX40の細胞外ドメインまたはその機能的断片（図1Aと図1C）；または抗原結合部位（例えば抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、一本鎖可変断片(scFv)、ミニボディ、またはナノボディ(VHH)）（図1J、図1K、および図1N）を含む。いくつかの実施形態では、OX40Lに特異的に結合する2つ以上のポリペプチドの第1と第2の複合体はFabを含み、部分的ヒンジ（例えば配列番号336の配列を持つポリペプチド）がFab重鎖(HC)CH1ドメインのC末端に接続されてFab軽鎖(LC)とジスルフィド結合を形成する。

【0120】

この形式のタンパク質は、場合により、CD80および／またはCD86に特異的に結合する第1または第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体のC末端を免疫グロブリンFcドメインの第1または第2のポリペプチドのN末端にそれぞれ接続するポリペプチドヒンジを第1と第2のアームのそれぞれの中を含むことができる。この形式のタンパク質は、場合により、免疫グロブリンFcドメインの第1および／または第2のポリペプチドのC末端をOX40Lに特異的に結合する第1および／または第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドのN末端にそれぞれ接続するリンカーポリペプチドを第1および／または第2のアームの一方または両方の中にも含むことができる。

【0121】

タンパク質の別の1つの形式は、(i) N末端からC末端へと、OX40Lに特異的に結合する第1のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体、免疫グロブリンFcドメインの第1のポリペプチド、およびCD80および／またはCD86に特異的に結合する第1のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体を含む第1のアームと；(ii) N末端からC末端へと、OX40Lに特異的に結合する第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体、免疫グロブリンFcドメインの第2のポリペプチド、およびCD80および／またはCD86に特異的に結合する第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体を含む第2のアームを含み、免疫グロブリンFcドメインの第1と第2のポリペプチドは二量体化する。この形式では、OX40Lに特異的に結合する第1と第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体は、OX40の細胞外ドメインまたはその機能的断片（図1B、図1D、および図1L）；または抗原結合部位（例えば抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、一本鎖可変断片(scFv)、ミニボディ、またはナノボディ(VHH)）（図1M、図1U、および図1V）を含む。いくつかの実施形態では、OX40Lに特異的に結合する2つ以上のポリペプチドの第1と第2の複合体はFabを含み、部分的ヒンジ（例えば配列番号336の配列を持つポリペプチド）がFab重鎖(HC)CH1ドメインのC末端に接続されてFab軽鎖(LC)とジスルフィド結合を形成する。この形式では、CD80および／またはCD86に特異的に結合する第1と第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体は、CD28の細胞外ドメインまたはその機能的断片（図1Bと図1U）；CTLA4の細胞外ドメインまたはその機能的断片（図1Dと図1V）を含む；あるいはCD80および／またはCD86に特異的に結合する第1のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体は、CD80に特異的に結合する抗原結合部位（例えば抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、一本鎖可変断片(scFv)、ミニボディ、またはナノボディ(VHH)）であり、CD80および／またはCD86に特異的に結合する第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体は、CD86に特異的に結合する抗原結合部位（例えば抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、一本鎖可変断片(scFv)、ミニボディ、またはナノボディ(VHH)）である（図1Lと図1M）。この形式のタンパク質は、場合により、OX40Lに特異的に結合する第1または第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体のC末端を免疫グロブリンFcドメインの第1または第2のポリペプチドのN末端にそれぞれ接続するポリペプチドヒンジを第1と第2のアームのそれぞれの中にも含むことができる。この形式のタンパク質は、場合により、

10

20

30

40

50

免疫グロブリンFcドメインの第1および／または第2のポリペプチドのC末端をCD80および／またはCD86に特異的に結合する第1および／または第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体のN末端にそれぞれ接続するリンカーポリペプチドを第1および／または第2のアームの一方または両方の中にも含むこともできる。

【0122】

別の一例では、タンパク質の形式は、(i) N末端からC末端へと、CD80および／またはCD86に特異的に結合する第1のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体、OX40Lに特異的に結合する第1のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体、および免疫グロブリンFcドメインの第1のポリペプチドを含む第1のアームと；(ii) N末端からC末端へと、CD80および／またはCD86に特異的に結合する第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体、OX40Lに特異的に結合する第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体、および免疫グロブリンFcドメインの第2のポリペプチドを含む第2のアームを含み、免疫グロブリンFcドメインの第1と第2のポリペプチドは二量体化する。この形式では、CD80および／またはCD86に特異的に結合する第1と第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体は、CD28の細胞外ドメインまたはその機能的断片（図1E）；CTLA4の細胞外ドメインまたはその機能的断片（図1F）を含む；あるいはCD80および／またはCD86に特異的に結合する第1のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体は、CD80に特異的に結合する抗原結合部位（例えば抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、一本鎖可変断片(scFv)、ミニボディ、またはナノボディ(VHH))であり、CD80および／またはCD86に特異的に結合する第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体は、CD86に特異的に結合する抗原結合部位（例えば抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、一本鎖可変断片(scFv)、ミニボディ、またはナノボディ(VHH))である（図1O）。この形式では、OX40Lに特異的に結合する第1と第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体は、OX40の細胞外ドメインまたはその機能的断片（図1Eと図1F）；または抗原結合部位（例えば抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、一本鎖可変断片(scFv)、ミニボディ、またはナノボディ(VHH))（図1O）を含む。いくつかの実施形態では、OX40Lに特異的に結合する2つ以上のポリペプチドの第1と第2の複合体はFabを含み、部分的ヒンジ（例えば配列番号336の配列を持つポリペプチド）がFab重鎖(HC)CH1ドメインのC末端に接続されてFab軽鎖(LC)とジスルフィド結合を形成する。この形式のタンパク質は、場合により、OX40Lに特異的に結合する第1または第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体のC末端を免疫グロブリンFcドメインの第1または第2のポリペプチドのN末端にそれぞれ接続するポリペプチドヒンジを第1と第2のアームのそれぞれの中にも含むことができる。この形式のタンパク質は、場合により、CD80および／またはCD86に特異的に結合する第1および／または第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体のC末端をOX40Lに特異的に結合する第1および／または第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体のN末端にそれぞれ接続するリンカーポリペプチドを第1および／または第2のアームの中にも含むこともできる。

【0123】

別のタンパク質形式は、(i) N末端からC末端へと、OX40Lに特異的に結合する第1のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体、CD80および／またはCD86に特異的に結合する第1のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体、および免疫グロブリンFcドメインの第1のポリペプチドを含む第1のアームと；(ii) N末端からC末端へと、OX40Lに特異的に結合する2つ以上のポリペプチドの第2の複合体、CD80および／またはCD86に特異的に結合する第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体、および免疫グロブリンFcドメインの第2のポリペプチドを含む第2のアームを含み、免疫グロブリンFcドメインの第1と第2のポリペプチドは二量体化する。この形式では、OX40Lに特異的に結合する第1と第2の

ポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体は、OX40の細胞外ドメインまたはその機能的断片（図1Gと図1H）；または抗原結合部位（例えば抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、一本鎖可変断片(scFv)、ミニボディ、またはナノボディ(VHH)）（図1P）を含む。いくつかの実施形態では、OX40Lに特異的に結合する2つ以上のポリペプチドの第1と第2の複合体はFabを含み、部分的ヒンジ（例えば配列番号336の配列を持つポリペプチド）がFab重鎖(HC)CH1ドメインのC末端に接続されてFab軽鎖(LC)とジスルフィド結合を形成する。この形式では、CD80および／またはCD86に特異的に結合する第1と第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体は、CD28の細胞外ドメインまたはその機能的断片（図1G）；CTLA4の細胞外ドメインその機能的断片（図1H）を含む；あるいはCD80および／またはCD86に特異的に結合する第1のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体はCD80であり、CD80に特異的に結合する抗原結合部位（例えば抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、一本鎖可変断片(scFv)、ミニボディ、またはナノボディ(VHH)）および／またはCD86に特異的に結合する第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体は、CD86に特異的に結合する抗原結合部位（例えば抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、一本鎖可変断片(scFv)、ミニボディ、またはナノボディ(VHH)）（図1P）である。この形式のタンパク質は、場合により、CD80および／またはCD86に特異的に結合する第1または第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体のC末端を免疫グロブリンFcドメインの第1または第2のポリペプチドそれぞれのN末端に接続するポリペプチドヒンジを第1と第2のアームの中を含むことができる。この形式のタンパク質は、場合により、OX40Lに特異的に結合する第1および／または第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体のC末端をCD80および／またはCD86に特異的に結合する第1および／または第2のポリペプチドそれぞれ、または2つ以上のポリペプチドの複合体のN末端に接続するリンカーポリペプチドを第1および／または第2のアームの中にも含むことができる。

10

20

30

40

50

【0124】

別の一例では、タンパク質形式は、(i) N末端からC末端へと、免疫グロブリンFcドメインの第1のポリペプチド、CD80および／またはCD86に特異的に結合する第1のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体、およびOX40Lに特異的に結合する第1のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体を含む第1のアームと；(ii) N末端からC末端へと、免疫グロブリンFcドメインの第2のポリペプチド、CD80および／またはCD86に特異的に結合する第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体、およびOX40Lに特異的に結合する第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体を含む第2のアームを含み、免疫グロブリンFcドメインの第1と第2のポリペプチドは二量体化する。この形式では、CD80および／またはCD86に特異的に結合する第1と第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体は、CD28の細胞外ドメインまたはその機能的断片（図1I）；CTLA4の細胞外ドメインまたはその機能的断片を含む；あるいはCD80および／またはCD86に特異的に結合する第1のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体は、CD80に特異的に結合する抗原結合部位（例えば抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、一本鎖可変断片(scFv)、ミニボディ、またはナノボディ(VHH)）であり、CD80および／またはCD86に特異的に結合する第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体は、CD86に特異的に結合する抗原結合部位（例えば抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、一本鎖可変断片(scFv)、ミニボディ、またはナノボディ(VHH)）である（図1Q）。この形式では、OX40Lに特異的に結合する第1と第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体は、OX40の細胞外ドメインまたはその機能的断片（図1I）；または抗原結合部位（例えば抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、一本鎖可変断片(scFv)、ミニボディ、またはナノボディ(VHH)）（図1Q）を含む。いくつかの実施形態では、OX40Lに

特異的に結合する第1と第2の2つ以上のポリペプチドの複合体はF a bを含み、部分的ヒンジ（例えば配列番号336の配列を持つポリペプチド）がF a b重鎖（H C）C H 1ドメインのC末端に接続されてF a b軽鎖（L C）とジスルフィド結合を形成する。この形式のタンパク質は、場合により、免疫グロブリンF cドメインの第1または第2のポリペプチドそれぞれの第1と第2のアームN末端のそれぞれの中にポリペプチドヒンジを含むことができる。この形式のタンパク質は、場合により、免疫グロブリンF cドメインの第1および／または第2のポリペプチドのC末端をC D 8 0および／またはC D 8 6に特異的に結合する第1および／または第2のポリペプチドそれぞれ、または2つ以上のポリペプチドの複合体のN末端に接続するリンカーポリペプチドを第1および／または第2のアームの一方または両方の中にも含むことができる。この形式のタンパク質は、場合により、C D 8 0および／またはC D 8 6に特異的に結合する第1および／または第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体のC末端をO X 4 0 Lに特異的に結合する第1および／または第2のポリペプチドそれぞれ、または2つ以上のポリペプチドの複合体のN末端に接続するリンカーポリペプチドを第1および／または第2のアームの一方または両方の中にも含むことができる。

10

20

30

40

50

【0125】

別のタンパク質形式は、（i）N末端からC末端へと、免疫グロブリンF cドメインの第1のポリペプチド、O X 4 0 Lに特異的に結合する第1のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体、およびC D 8 0および／またはC D 8 6に特異的に結合する第1のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体を含む第1のアームと；（i i）N末端からC末端へと、免疫グロブリンF cドメインの第2のポリペプチド、O X 4 0 Lに特異的に結合する第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体、およびC D 8 0および／またはC D 8 6に特異的に結合する第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体を含む第2のアームを含み、免疫グロブリンF cドメインの第1と第2のポリペプチドは二量体化する。この形式では、O X 4 0 Lに特異的に結合する第1と第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体は、O X 4 0の細胞外ドメインまたはその機能的断片（図1 I）；または抗原結合部位（例えば抗体、F a b、F a b'、F（a b'）₂、一本鎖可変断片（s c F v）、ミニボディ、またはナノボディ（V H H））（図1 R）を含む。いくつかの実施形態では、O X 4 0 Lに特異的に結合する第1と第2の2つ以上のポリペプチドの複合体はF a bを含み、部分的ヒンジ（例えば配列番号336の配列を持つポリペプチド）がF a b重鎖（H C）C H 1ドメインのC末端に接続されてF a b軽鎖（L C）とジスルフィド結合を形成する。この形式では、C D 8 0および／またはC D 8 6に特異的に結合する第1と第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体は、C D 2 8の細胞外ドメインまたはその機能的断片（図1 I）；C T L A 4の細胞外ドメインまたはその機能的断片を含む；あるいはC D 8 0および／またはC D 8 6に特異的に結合する第1のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体は、C D 8 0に特異的に結合する抗原結合部位（例えば抗体、F a b、F a b'、F（a b'）₂、一本鎖可変断片（s c F v）、ミニボディ、またはナノボディ（V H H））であり、C D 8 0および／またはC D 8 6に特異的に結合する第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体は、C D 8 6に特異的に結合する抗原結合部位（例えば抗体、F a b、F a b'、F（a b'）₂、一本鎖可変断片（s c F v）、ミニボディ、またはナノボディ（V H H））である（図1 R）。この形式のタンパク質は、場合により、免疫グロブリンF cドメインの第1および／または第2のポリペプチドそれぞれの第1と第2のアームN末端のそれぞれの中にポリペプチドヒンジを含むことができる。この形式のタンパク質は、場合により、免疫グロブリンF cドメインの第1および／または第2のポリペプチドのC末端をO X 4 0 Lに特異的に結合する第1および／または第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体のN末端にそれぞれ接続するリンカーポリペプチドを第1および／または第2のアームの一方または両方の中にも含むことができる。この形式のタンパク質は、場合により、O X 4 0 Lに特異的に結合する第1および／または第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体

のC末端をCD80および／またはCD86に特異的に結合する第1および／または第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体のN末端にそれぞれ接続するリンカーポリペプチドを含むこともできる。

【0126】

別のタンパク質形式は、(i) N末端からC末端へと、OX40Lに特異的に結合する第1のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体、免疫グロブリンFcドメインの第1のポリペプチド、およびCD80および／またはCD86に特異的に結合する第1のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体を含む第1のアームと；(ii) N末端からC末端へと、OX40Lに特異的に結合する第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体、免疫グロブリンFcドメインの第2のポリペプチド、およびCD80および／またはCD86に特異的に結合する第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体を含み、免疫グロブリンFcドメインの第1と第2のポリペプチドは二量体化する。この形式では、OX40Lに特異的に結合する第1と第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体は、OX40の細胞外ドメインまたはその機能的断片；または抗原結合部位（例えば抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、一本鎖可変断片(scFv)、ミニボディ、またはナノボディ(VHH)）(図1S)を含む。いくつかの実施形態では、OX40Lに特異的に結合する第1と第2の2つ以上のポリペプチドの複合体はFabを含み、部分的ヒンジ（例えば配列番号336の配列を持つポリペプチド）がFab重鎖(HC)CH1ドメインのC末端に接続されてFab軽鎖(LC)とジスルフィド結合を形成する。この形式では、CD80および／またはCD86に特異的に結合する第1と第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体は、CD86に特異的に結合する抗原結合部位（例えば抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、一本鎖可変断片(scFv)、ミニボディ、またはナノボディ(VHH)）にリンカーポリペプチドありまたはなしで結合した、CD80に特異的に結合する抗原結合部位（例えば抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、一本鎖可変断片(scFv)、ミニボディ、またはナノボディ(VHH)）(図1S)、またはCD80に特異的に結合する抗原結合部位（例えば抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、一本鎖可変断片(scFv)、ミニボディ、またはナノボディ(VHH)）にリンカーポリペプチドありまたはなしで結合した、CD86に特異的に結合する抗原結合部位（例えば抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、一本鎖可変断片(scFv)、ミニボディ、またはナノボディ(VHH)）を含む。この形式のタンパク質は、場合により、OX40Lに特異的に結合する第1または第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体のC末端を免疫グロブリンFcドメインの第1または第2のポリペプチドのN末端にそれぞれ接続するポリペプチドヒンジを第1と第2のアームのそれぞれの中を含むことができる。この形式のタンパク質は、場合により、免疫グロブリンFcドメインの第1および／または第2のポリペプチドのC末端をCD80および／またはCD86に特異的に結合する第1および／または第2のポリペプチドそれぞれ、または2つ以上のポリペプチドの複合体のN末端に接続するリンカーポリペプチドを第1および／または第2のアームの一方または両方の中を含むこともできる。

【0127】

別のタンパク質形式は、(i) N末端からC末端へと、CD80および／またはCD86に特異的に結合する第1のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体、免疫グロブリンFcドメインの第1のポリペプチド、およびOX40Lに特異的に結合する第1のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体を含む第1のアームと；(ii) N末端からC末端へと、CD80および／またはCD86に特異的に結合する第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体、免疫グロブリンFcドメインの第2のポリペプチド、およびOX40Lに特異的に結合する第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体を含む第2のアームを含み、免疫グロブリンFcドメインの第1と第2のポリペプチドは二量体化する。この形式では、OX40Lに特異的に結合する第1と第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体は、OX4

0の細胞外ドメインまたはその機能的断片；または抗原結合部位（例えば抗体、F a b、F a b'、F (a b')₂、一本鎖可変断片 (s c F v) ミニボディ、またはナノボディ (V H H)）（図1 T）を含む。いくつかの実施形態では、O X 4 0 Lに特異的に結合する第1と第2の2つ以上のポリペプチドの複合体はF a bを含み、部分的ヒンジ（例えば配列番号336の配列を持つポリペプチド）がF a b重鎖 (H C) C H 1ドメインのC末端に接続されてF a b軽鎖 (L C) とジスルフィド結合を形成する。この形式では、C D 8 0および／またはC D 8 6に特異的に結合する1つのポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体は、C D 8 6に特異的に結合する抗原結合部位（例えば抗体、F a b、F a b'、F (a b')₂、一本鎖可変断片 (s c F v) ミニボディ、またはナノボディ (V H H)）にリンカーポリペプチドありまたはなしで接続された、C D 8 0に特異的に結合する抗原結合部位（例えば抗体、F a b、F a b'、F (a b')₂、一本鎖可変断片 (s c F v) ミニボディ、またはナノボディ (V H H)）（図1 T）、またはC D 8 0に特異的に結合する抗原結合部位（例えば抗体、F a b、F a b'、F (a b')₂、一本鎖可変断片 (s c F v) ミニボディ、またはナノボディ (V H H)）にリンカーポリペプチドありまたはなしで接続された、C D 8 6に特異的に結合する抗原結合部位（例えば抗体、F a b、F a b'、F (a b')₂、一本鎖可変断片 (s c F v) ミニボディ、またはナノボディ (V H H)）を含む。この形式のタンパク質は、場合により、C D 8 0および／またはC D 8 6に特異的に結合する第1または第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体のC末端を免疫グロブリンF cドメインの第1または第2のポリペプチドのN末端にそれぞれ接続するポリペプチドヒンジを第1と第2のアームのそれぞれの中に含むことができる。この形式のタンパク質は、場合により、免疫グロブリンF cドメインの第1および／または第2のポリペプチドのC末端をO X 4 0 Lに特異的に結合する第1および／または第2のポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体のN末端にそれぞれ接続するリンカーポリペプチドを第1および／または第2のアームの一方または両方の中に含むこともできる。いくつかの実施形態では、第1および／または第2のポリペプチドとして単一ポリペプチド鎖が可能である。いくつかの実施形態では、第1および／または第2のポリペプチドとして2つ以上のポリペプチド鎖の複合体が可能である。

10

20

30

40

50

【0128】

タンパク質の個別の成分を以下により詳細に記述する。

【0129】

I. A C D 8 0および／またはC D 8 6に特異的に結合するポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体

抗原提示細胞 (A P C) (B細胞、単球、マクロファージ、および樹状細胞など) 上のC D 8 0および／またはC D 8 6に特異的に結合する1つのポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体は、内在性C D 8 0および／またはC D 8 6がT細胞上のC D 2 8に結合するのを阻止する。C D 8 0および／またはC D 8 6に特異的に結合するポリペプチドは、C D 8 0／C D 8 6とC D 2 8の間の相互作用を阻止することによってT細胞共刺激受容体シグナル伝達を阻害することができ、その結果としてT細胞の活性化、増殖、および不応答性、免疫抑制性、免疫応答性のT細胞応答の誘導が低下する。

【0130】

本明細書では、C D 8 0および／またはC D 8 6に特異的に結合する1つのポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体は、配列番号3の配列を持つタンパク質、および関連するアイソフォームとオーソログ、および／または配列番号4の配列を持つタンパク質、および関連するアイソフォームとオーソログに結合する1つのポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体である。

【0131】

いくつかの実施形態では、C D 8 0および／またはC D 8 6に特異的に結合する1つのポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体の非限定的な例に含まれるのは、C T L A 4細胞外ドメインまたはその機能的断片、抗体、F a b、F a b'、F (a b')

2、一本鎖可変断片（s c F v）、ミニボディ、またはナノボディ（V H H）である。

【0132】

例えばいくつかの実施形態では、C D 8 0 および／または C D 8 6 に特異的に結合するポリペプチドは、C T L A 4 の細胞外ドメインまたはその機能的断片である。いくつかの実施形態では、C T L A 4 の細胞外ドメインは、ヒト C T L A 4 の野生型配列に由来する配列を含むことができる（例えば Genbank アクセス番号 NP_005205）。あるいは C T L A 4 ポリペプチド配列として、Larsen et al. Am J Transplant. 2005 Mar; 5 (3) : 443-53. ; Xu et al. J Immunol. 2012 Nov 1; 189 (9) : 4470-7. ; Bernett et al., MAbs. 2013 May-Jun; 5 (3) : 384-96. ; Oshima et al. Protein Eng Des Sel. 2016 May; 29 (5) : 159-67. ; Douthwaite et al. J Immunol. 2017 Jan 1; 198 (1) : 528-537. 訂正: J Immunol. 2017 Sep 1; 199 (5) : 1943 に記載されているバリエーション C T L A 4 配列が可能である。例えば C T L A 4 配列は、位置 16、24、25、27、28、29、30、32、49、50、51、53、54、55、56、58、61、64、65、70、80、85、93、96、および 104（配列番号 174 と比べた番号付け）の変異から選択される 1 つ以上の変異を含むことができる。

【0133】

本発明の C D 8 0 および／または C D 8 6 ポリペプチドに特異的に結合するポリペプチドは、表 1 に掲載されている任意の野生型またはバリエーションの配列、またはその機能的断片から選択されるアミノ酸配列を含むことができる。

【0134】

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1：野生型 CTLA4 とバリエーション CTLA4 の配列

説明	配列
まったくプロセッシングのないヒト CTLA4 (Genbank アクセッション番号 NP_005205) (下線のアミノ酸は RefSeq アノテーションによるシグナルペプチドを表わす)	MA <u>CL</u> GFQRHKAQLNLATRTWPCTLLFFLLFIPVFCKAMHVAQPAVVLASSR GIA <u>S</u> VFCEYASPGKATEVRVTVLQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSI CTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYLGI <u>G</u> NGTQIYVID PEPCPDSDFLLWILAAVSSGLFFYSFLLTAVSLSKMLKKRSPLTTGVYVKM PPEPECEKQFQPYFIPIN (配列番号172)
ヒト CTLA4 (細胞外ドメインのアミノ酸残基36～161)	KAMHVAQPAVVLASSRGIA <u>S</u> VFCEYASPGKATEVRVTVLQADSQVTEVCA ATYMMGNELTFLDDSICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPP PYLGI <u>G</u> NGTQIYVIDPEPCPDS (配列番号29)
ヒト CTLA4 (細胞外ドメインのアミノ酸残基37～161)	AMHVAQPAVVLASSRGIA <u>S</u> VFCEYASPGKATEVRVTVLQADSQVTEVCA ATYMMGNELTFLDDSICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPP PYLGI <u>G</u> NGTQIYVIDPEPCPDS (配列番号173)
ヒト CTLA4 (細胞外ドメインのアミノ酸残基38～161)	MHVAQPAVVLASSRGIA <u>S</u> VFCEYASPGKATEVRVTVLQADSQVTEVCAAT YMMGNELTFLDDSICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPY YLGI <u>G</u> NGTQIYVIDPEPCPDS (配列番号174)
CTLA4 バリエーション 1 Larsen et al. Am J Transplant. 2005 Mar;5(3):443-53. [A29Y, L104E]	MHVAQPAVVLASSRGIA <u>S</u> VFCEYASPGK <u>Y</u> TEVRVTVLQADSQVTEVCAAT YMMGNELTFLDDSICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPY Y <u>E</u> GI <u>G</u> NGTQIYVIDPEPCPDS (配列番号119)
CTLA4 バリエーション 2 Xu et al. J Immunol. 2012 Nov 1;189(9):4470-7. [K28H, A29H, A29K, A29T, A29W, A29Y, T51N, T51Y, L58G, K93M, K93Q, L96K]	MHVAQPAVVLASSRGIA <u>S</u> VFCEYASPGK <u>X</u> ₁ TEVRVTVLQADSQVTEVCA <u>X</u> ₂ YMMGN <u>E</u> TFLDDSICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYIC <u>X</u> ₃ VEKMYPP PYLGI <u>G</u> NGTQIYVIDPEPCPDS ただし X ₁ は H、K、T、W、または Y であり ; X ₂ は N または Y であり ; X ₃ は M または Q である (配列番号215)
CTLA4 バリエーション 3 Bernett et al., MAbs. 2013 May-Jun;5(3):384-96. [A29H, A29K, A29W, A29Y, A49F, T51N, M53Y, L61D, L61E, K93Q, L104E]	MHVAQPAVVLASSRGIA <u>S</u> VFCEYASPGK <u>X</u> ₁ TEVRVTVLQADSQVTEVCA <u>F</u> YMMGNELTF <u>X</u> ₂ DDSICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYIC <u>Q</u> VELMYPPPY Y <u>E</u> GI <u>G</u> NGTQIYVIDPEPCPDS ただし X ₁ は H、K、W、または Y であり ; X ₂ は D または E である (配列番号233)
CTLA4 バリエーション 4 Oshima et al. Protein Eng Des Sel. 2016 May;29(5):159-67. [A24E, T30N, V32I, A50M, M54K, G55E, N56D, S64P, I65S, S70F, L104E]	MHVAQPAVVLASSRGIA <u>S</u> VFCEY <u>E</u> SPGKANEIRVTVLQADSQVTEVCAMT YMK <u>E</u> DELTFLLDDPSCTGT <u>E</u> SGNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPY Y <u>E</u> GI <u>G</u> NGTQIYVIDPEPCPDS (配列番号234)
CTLA4 バリエーション 5 Douthwaite et al. J Immunol. 2017 Jan 1;198(1):528-537. [I16R, I16V, I16S, A24T, S25N, G27S, M54K, L58A, L58G, S70A, Q80R, M85Q, M85S, K93Q]	MHVAQPAVVLASSRG <u>X</u> ₁ ASFVCEYINP <u>S</u> KATEVRVTVLQADSQVTEVCAAT YMKGN <u>E</u> <u>X</u> ₂ TFLDDSICTGT <u>A</u> SGNQVNLTIRGLR <u>X</u> ₃ DTGLYIC <u>Q</u> VELMYPP PYLGI <u>G</u> NGTQIYVIDPEPCPDS ただし X ₁ は R または V であり ; X ₂ は A または G であり ; X ₃ は Q または S である (配列番号235)

10

20

30

40

【0135】

いくつかの実施形態では、CD80 および／または CD86 に特異的に結合するポリペプチドは、表 1 に掲載されている配列と少なくとも 90% (例えば少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、または 100%) 一致するアミノ酸配列を含む CTLA4 の細胞外ドメインまたはその機能的断片である。

【0136】

いくつかの実施形態では、CD80 および／または CD86 に特異的に結合するポリペプチドは、CD28 (配列番号 236) の細胞外ドメインまたはその機能的断片である。

50

C D 2 8（下線部はシグナルペプチド配列を表わす）

M L R L L L A L N L F P S I Q V T G N K I L V K Q S P M L V A Y D N A V N L S W
K H L C P S P L F P G P S K P F W V L V V V G G V L A C Y S L L V T V A F I I F
W V R S K R S R L L H S D Y M N M T P R R P G P T R K H Y Q P Y A P P R D F A A
Y R S（配列番号 2 3 6）

【0137】

いくつかの実施形態では、C D 8 0 および／または C D 8 6 に特異的に結合する 1 つのポリペプチド、または 2 つ以上のポリペプチドの複合体は、抗体、F a b、F a b'、F（a b'）₂、一本鎖可変断片（s c F v）、ミニボディ、およびナノボディ（V H H）を含む。

10

【0138】

本発明のタンパク質のいくつかの実施形態では、C D 8 0 および／または C D 8 6 に特異的に結合するポリペプチド、または 2 つ以上のポリペプチドの複合体の重鎖は、O X 4 0 L に特異的に結合する 1 つのポリペプチド（例えば表 3 に掲載されているアミノ酸配列を含むポリペプチド）、または 2 つ以上のポリペプチドの複合体の重鎖に接続されて連続したポリペプチド鎖を形成することができる。本発明のタンパク質のいくつかの実施形態では、C D 8 0 および／または C D 8 6 に特異的に結合するポリペプチド、または 2 つ以上のポリペプチドの複合体は、O X 4 0 L に特異的に結合する 1 つのポリペプチド、または 2 つ以上のポリペプチドの複合体に架橋部分（例えば表 4 に掲載されているアミノ酸配列を含むポリペプチド）を介して接続され、その架橋部分は、C D 8 0 および／または C D 8 6 に特異的に結合する前記ポリペプチド、または 2 つ以上のポリペプチドの複合体の前記重鎖の C 末端を O X 4 0 L に特異的に結合する前記ポリペプチド、または 2 つ以上のポリペプチドの複合体の前記重鎖の N 末端に接続して連続したポリペプチド鎖を形成する。いくつかの実施形態では、C D 8 0 および／または C D 8 6 に特異的に結合するポリペプチド、または 2 つ以上のポリペプチドの複合体の重鎖はヒンジポリペプチド（例えば表 5 に掲載されているアミノ酸配列を含むポリペプチド）を介して架橋部分に接続され、そのヒンジポリペプチドは、C D 8 0 および／または C D 8 6 に特異的に結合する前記ポリペプチド、または 2 つ以上のポリペプチドの複合体の前記重鎖の C 末端を架橋部分の架橋部分の N 末端に接続して連続したポリペプチド鎖を形成する。

20

【0139】

I . B O X 4 0 L に特異的に結合する 1 つのポリペプチド、または 2 つ以上のポリペプチドの複合体

30

抗原提示細胞（A P C）（B 細胞、単球、マクロファージ、および樹状細胞など）の表面の O X 4 0 L に特異的に結合する 1 つのポリペプチド、または 2 つ以上のポリペプチドの複合体は、T 細胞の表面上の内在性 O X 4 0 への結合を阻止する。O X 4 0 L に特異的に結合するポリペプチドは、O X 4 0 L と O X 4 0 の間の相互作用を阻止することによって T 細胞共刺激受容体シグナル伝達を阻害することができ、その結果として T 細胞の活性化、増殖、および不応答性、免疫抑制性、免疫応答性の T 細胞応答の誘導が低下する。

【0140】

本明細書では、O X 4 0 L に特異的に結合する 1 つのポリペプチド、または 2 つ以上のポリペプチドの複合体は、G e n b a n k アクセッション番号 N P _ 0 0 3 3 1 7（配列番号 2）のタンパク質、および関連するアイソフォームとオーソログに結合するポリペプチドである。

40

O X 4 0 L（下線部は膜貫通領域を表わし、太字は細胞外ドメインの 1 位を表わす）

M E R V Q P L E E N V G N A A R P R F E R N K L L L V A S V I Q G L G L L L C F
T Y I C L H F S A L Q V S H R Y P R I Q S I K V Q F T E Y K K E K G F I L T S Q
K E D E I M K V Q N N S V I I N C D G F Y L I S L K G Y F S Q E V N I S L H Y Q
K D E E P L F Q L K K V R S V N S L M V A S L T Y K D K V Y L N V T T D N T S L
D D F H V N G G E L I L I H Q N P G E F C V L（配列番号 2）

【0141】

50

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されているOX40Lに特異的に結合する1つのポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体は、ヒトOX40Lの細胞外ドメインの位置17、18、19、20、21、23、26、28、60、83、110、111、112、113、および114に結合する。他の実施形態では、本明細書に記載されているOX40Lに特異的に結合する1つのポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体は、ヒトOX40Lの細胞外ドメインの位置58、59、60、61、62、63、81、82、および83に結合する。いくつかの実施形態では、OX40Lに特異的に結合する1つのポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体は、ヒトOX40Lの細胞外ドメインの位置60および／または83に結合する。

【0142】

いくつかの実施形態では、OX40Lに特異的に結合する1つのポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体の非限定的な例に含まれるのは、抗原結合部位（例えば抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、一本鎖可変断片（scFv）、ミニボディ、またはナノボディ（VHH））；またはOX40の細胞外ドメインまたはその機能的断片である。

【0143】

いくつかの実施形態ではOX40Lに特異的に結合する1つのポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体は抗原結合部位を含む。ある実施形態では、抗原結合部位はFabである。表2に、組み合わせでOX40Lに特異的に結合することのできるコンセンサス重鎖可変ドメイン（VH）と軽鎖可変ドメイン（VL）の相補性決定領域（CDR）が掲載されている。いくつかの実施形態では、重鎖可変ドメインと軽鎖可変ドメインは、表2の中のコンセンサスVH配列とVL配列から選択されるVHとVLのCDR配列を持つFab形式にされている。いくつかの実施形態では、部分的ヒンジ（例えば配列番号336の配列を持つポリペプチド）はFab重鎖（HC）CH1ドメインのC末端に接続されてFab軽鎖（LC）とジスルフィド結合を形成する。

【0144】

特に断わらない限り、表2に示されているCDR配列はIMGT独自番号付けスキームのもとで決定される。

【0145】

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2：OX40L に特異的に結合する抗原結合部位のための VHCDR と VLCDR の配列

コンセンサス配列	
重鎖	軽鎖
CDR1	
GX ₁ SX ₂ X ₃ X ₄ SX ₅ YY (配列番号222) ただしX ₁ はA、G、またはVであり、 X ₂ はVまたはIであり、 X ₃ はSまたはRであり、 X ₄ はSまたはTであり、 X ₅ はSまたはGである	X ₁ IENKN (配列番号226) ただしX ₁ はNまたはDである
	SX ₁ RX ₂ X ₃ X ₄ (配列番号227) ただしX ₁ はVまたはLであり、 X ₂ はRまたはNであり、 X ₃ はFまたはYであり、 X ₄ はFまたはYである
CDR2	
IX ₁ YX ₂ GST (配列番号223) ただしX ₁ はYまたはNであり X ₂ はSまたはGである	RDN (配列番号82)
X ₁ DYSGT (配列番号224) ただしX ₁ はIまたはMである	GKD (配列番号228)
IGSVDYSGX ₁ T (配列番号225) ただしX ₁ はN、A、またはSである	RDS (配列番号90)
CDR3	
ARHRGX ₁ YX ₂ FDX ₃ (配列番号220) ただしX ₁ はSまたはIであり、 X ₂ はFまたはHであり、 X ₃ はIまたはYである	QVX ₁ DSX ₂ X ₃ VV (配列番号231) ただしX ₁ はRまたはWであり、 X ₂ はN、T、またはAであり、 X ₃ はI、T、またはAである
ARERSX ₁ X ₂ WYPX ₃ DY (配列番号221) ただしX ₁ はNまたはSであり、 X ₂ はN、D、G、またはSであり、 X ₃ はIまたはFである	NSRDSSGYX ₁ VX ₂ (配列番号232) ただしX ₁ はLまたはHであり、 X ₂ はLまたはVである

10

20

30

【0146】

ある実施形態では、OX40L に特異的に結合する抗原結合部位は、配列番号220または配列番号221のコンセンサス配列から選択されるアミノ酸配列を含む。

【0147】

いくつかの実施形態では、OX40L に特異的に結合する抗原結合部位は、配列番号222のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域1 (VHCDR1)；配列番号223、配列番号224、または配列番号225のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域2 (VHCDR2)；および配列番号220または配列番号221のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域3 (VHCDR3)を含む。

40

【0148】

いくつかの実施形態では、OX40L に特異的に結合する抗原結合部位は、配列番号226または配列番号227のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域1 (VLCDR1)；配列番号82、配列番号228、または配列番号90のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域2 (VLCDR2)；および配列番号231または配列番号232のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域3 (VLCDR3)を含む。

50

【0149】

いくつかの実施形態では、OX40Lに特異的に結合する抗原結合部位は、配列番号222のアミノ酸配列を含むVHCDR1；配列番号223のアミノ酸配列を含むVHCDR2；配列番号220のアミノ酸配列を含むVHCDR3；配列番号226のアミノ酸配列を含むVLC DR1；配列番号82のアミノ酸配列を含むVLC DR2；および配列番号231のアミノ酸配列を含むVLC DR3を含む。

【0150】

いくつかの実施形態では、OX40Lに特異的に結合する抗原結合部位は、配列番号222のアミノ酸配列を含むVHCDR1；配列番号224のアミノ酸配列を含むVHCDR2；配列番号221のアミノ酸配列を含むVHCDR3；配列番号227のアミノ酸配列を含むVLC DR1；配列番号228のアミノ酸配列を含むVLC DR2；および配列番号232のアミノ酸配列を含むVLC DR3を含む。

10

【0151】

いくつかの実施形態では、OX40Lに特異的に結合する抗原結合部位は、IMGT独自番号付けスキームによれば、VHCDR1、VHCDR2、VHCDR3、VLC DR1、VLC DR2、およびVLC DR3を含み、それぞれは、表2のVHCDRとVLC DRのコンセンサス配列それぞれのVHCDR1、VHCDR2、VHCDR3、VLC DR1、VLC DR2、VLC DR3の配列に対応するアミノ酸配列を含む。

【0152】

いくつかの実施形態では、OX40Lに特異的に結合する1つのポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体は、抗原結合部位を含む。ある実施形態では、抗原結合部位はFabである。表3には、組み合わせでOX40Lに特異的に結合する重鎖可変ドメイン（VH）と軽鎖可変ドメイン（VL）のポリペプチド配列が掲載されている。いくつかの実施形態では、重鎖可変ドメインと軽鎖可変ドメインは、表3の中のVH配列とVL配列から選択されるVH配列とVL配列を持つFab形式にされている。表3には、組み合わせでOX40Lに特異的に結合することのできる重鎖（HC）と軽鎖（LC）のポリペプチド配列が追加して掲載されている。いくつかの実施形態では、重鎖と軽鎖は、表3の中のHC配列とLC配列から選択されるHC配列とLC配列を持つFab形式にされている。

20

【0153】

特に断わらない限り、表3に示されているCDR配列はIMGT独自番号付けスキームのもとで決定される。

30

【0154】

40

50

【表 3 - 1】

表 3 : O X 4 O L に特異的に結合する抗原結合部位のための V H / V L と H C / H L の配列

クローン	アミノ酸配列	
67B06	重鎖 QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVSGGSISTSSYYWGWIRQPPGKGLEWSGSIYYSGSTYYRPSLQGRAT ISVDTSKNQFSLKLTSTVAADTAVYYCARHRGSYFFDIWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号8) 軽鎖 SYELTQPLSVSVALGQTARMTCGGSDIENKNVHWYQQKPGQAPVLIHRDNNRPSGIPERFSGSNSGNTA TLTISRAGAGDEADYYCQVRDSNIVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFY PGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKNYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS (配列番号7)	
	重鎖可変ドメイン (VH) QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVSGGSISTSS YYWGWIRQPPGKGLEWSGSIYYSGSTYYRPSLQ GRATISVDTSKNQFSLKLTSTVAADTAVYYCAR HRGSYFFDIWGLGTLVTVSS (配列番号76)) CDR1 - GGSISTSSYY (配列番号77) CDR2 - IYYSGST (配列番号78) CDR3 - ARHRGSYFFDI (配列番号79)	軽鎖可変ドメイン (VL) SYELTQPLSVSVALGQTARMTCGGSDIENKNVHWY QQKPGQAPVLIHRDNNRPSGIPERFSGSNSGNTA TLTISRAGAGDEADYYCQVRDSNIVVFGGGTKLTV L (配列番号80) CDR1 - DIENKN (配列番号81) CDR2 - RDN (配列番号82) CDR3 - QVRDSNIVV (配列番号83)
98E10	重鎖 QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVAGASVSSSSYYWGWIRQSPGKGLEWIGTINYGGSTYHNPSLKRRVT VSDTSKNQFSLKLTSTVAADTAVYYCARHRIYHFDYWGGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号14) 軽鎖 SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGNNIENKNVHWYQQMPGQAPVLIYRDSNRPSGIPERFSGSNSGNTA TLTINRAQAGDEADYYCQVWDSNTVVFVGGGKTVTLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFY PGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKNYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS (配列番号13)	
	重鎖可変ドメイン (VH) QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVAGASVSSSS YYWGWIRQSPGKGLEWIGTINYGGSTYHNPSLK RRVTVSDTSKNQFSLKLTSTVAADTAVYYCAR HRGIYHFDYWGGTLVTVSS (配列番号84)) CDR1 - GASVSSSSYY (配列番号85) CDR2 - INYGGST (配列番号86) CDR3 - ARHRGIYHFDY (配列番号87)	軽鎖可変ドメイン (VL) SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGNNIENKNVHWY QQMPGQAPVLIYRDSNRPSGIPERFSGSNSGNTA TLTINRAQAGDEADYYCQVWDSNTVVFVGGGKTV L (配列番号88) CDR1 - NIENKN (配列番号89) CDR2 - RDS (配列番号90) CDR3 - QVWDSNTVV (配列番号91)

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

89B09	重鎖 EVQLVESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSI RSNGYYWGWIRQSPGKGLEWIGNMDYSGTYQNPSLTSRVTISGDASKNQFSLKLRSVTAADTAVYFCARERSNNWYPIDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号16) 軽鎖 SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFFAHWYQQKPGQAPILVISGKDTRPSGIPDRFSGSISGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGYLVLFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号15)		
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="355 647 810 972"> 重鎖可変ドメイン (VH) EVQLVESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSI RSNGYYWGWIRQSPGKGLEWIGNMDYSGTYQNPSLTSRVTISGDASKNQFSLKLRSVTAADTAVYFCARERSNNWYPIDYWGQGLTVTVSS (配列番号92) CDR1 - GVSIRSNNGY (配列番号93) CDR2 - MDYSGT (配列番号94) CDR3 - ARERSNNWYPIDY (配列番号95) </td><td data-bbox="818 647 1283 972"> 軽鎖可変ドメイン (VL) SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFFAHWYQQKPGQAPILVISGKDTRPSGIPDRFSGSISGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGYLVLFGGGTKLTVL (配列番号96) CDR1 - SVRRFF (配列番号97) CDR2 - GKD (配列番号98) CDR3 - NSRDSSGYLV (配列番号99) </td></tr> </table>	重鎖可変ドメイン (VH) EVQLVESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSI RSNGYYWGWIRQSPGKGLEWIGNMDYSGTYQNPSLTSRVTISGDASKNQFSLKLRSVTAADTAVYFCARERSNNWYPIDYWGQGLTVTVSS (配列番号92) CDR1 - GVSIRSNNGY (配列番号93) CDR2 - MDYSGT (配列番号94) CDR3 - ARERSNNWYPIDY (配列番号95)	軽鎖可変ドメイン (VL) SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFFAHWYQQKPGQAPILVISGKDTRPSGIPDRFSGSISGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGYLVLFGGGTKLTVL (配列番号96) CDR1 - SVRRFF (配列番号97) CDR2 - GKD (配列番号98) CDR3 - NSRDSSGYLV (配列番号99)
重鎖可変ドメイン (VH) EVQLVESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSI RSNGYYWGWIRQSPGKGLEWIGNMDYSGTYQNPSLTSRVTISGDASKNQFSLKLRSVTAADTAVYFCARERSNNWYPIDYWGQGLTVTVSS (配列番号92) CDR1 - GVSIRSNNGY (配列番号93) CDR2 - MDYSGT (配列番号94) CDR3 - ARERSNNWYPIDY (配列番号95)	軽鎖可変ドメイン (VL) SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFFAHWYQQKPGQAPILVISGKDTRPSGIPDRFSGSISGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGYLVLFGGGTKLTVL (配列番号96) CDR1 - SVRRFF (配列番号97) CDR2 - GKD (配列番号98) CDR3 - NSRDSSGYLV (配列番号99)		
98C01	重鎖 QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGGIGSVDYSGNTYYKPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYHCAHRGIYFFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号18) 軽鎖 SYELTQPPSVSVALGQTARITCGGNNIENKNVHWYQQKPGQAPVLVIYRDSNRPSGIPERFSGSNSGNTATLSINRAQAGDEADYYCQVWDSNTVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号17)		
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="355 1420 810 1697"> 重鎖可変ドメイン (VH) QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGGIGSVDYSGNTYYKPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYHCAHRGIYFFDYWGQGLTVTVSS (配列番号100) CDR1 - GGSISSSSY (配列番号101) CDR2 - IGSVDYSGNT (配列番号102) CDR3 - ARHRGIYFFDY (配列番号103) </td><td data-bbox="818 1420 1283 1697"> 軽鎖可変ドメイン (VL) SYELTQPPSVSVALGQTARITCGGNNIENKNVHWYQQKPGQAPVLVIYRDSNRPSGIPERFSGSNSGNTATLSINRAQAGDEADYYCQVWDSNTVVFGGGTKLTVL (配列番号104) CDR1 - NIENKN (配列番号89) CDR2 - RDS (配列番号90) CDR3 - QVWDSNTVV (配列番号91) </td></tr> </table>	重鎖可変ドメイン (VH) QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGGIGSVDYSGNTYYKPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYHCAHRGIYFFDYWGQGLTVTVSS (配列番号100) CDR1 - GGSISSSSY (配列番号101) CDR2 - IGSVDYSGNT (配列番号102) CDR3 - ARHRGIYFFDY (配列番号103)	軽鎖可変ドメイン (VL) SYELTQPPSVSVALGQTARITCGGNNIENKNVHWYQQKPGQAPVLVIYRDSNRPSGIPERFSGSNSGNTATLSINRAQAGDEADYYCQVWDSNTVVFGGGTKLTVL (配列番号104) CDR1 - NIENKN (配列番号89) CDR2 - RDS (配列番号90) CDR3 - QVWDSNTVV (配列番号91)
重鎖可変ドメイン (VH) QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGGIGSVDYSGNTYYKPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYHCAHRGIYFFDYWGQGLTVTVSS (配列番号100) CDR1 - GGSISSSSY (配列番号101) CDR2 - IGSVDYSGNT (配列番号102) CDR3 - ARHRGIYFFDY (配列番号103)	軽鎖可変ドメイン (VL) SYELTQPPSVSVALGQTARITCGGNNIENKNVHWYQQKPGQAPVLVIYRDSNRPSGIPERFSGSNSGNTATLSINRAQAGDEADYYCQVWDSNTVVFGGGTKLTVL (配列番号104) CDR1 - NIENKN (配列番号89) CDR2 - RDS (配列番号90) CDR3 - QVWDSNTVV (配列番号91)		

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

97G07	重鎖 QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYGWIRQPPGKGLEWIGGIGSDYSGNTYYKPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSTVTAADTAVYHCAHRGIYFFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号6) 軽鎖 YYELTQPLSVSVALGQTARIPCGGNNIENKNVHWYQQKPGQAPVLIYRDSNRPSGIPERFSGSNSGNTA TLSINRAQAGDEADYYCQVWDSNTVIFGGGKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFY PGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKYSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS (配列番号5)		
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="360 656 823 943"> 重鎖可変ドメイン (VH) QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSS YYGWIRQPPGKGLEWIGGIGSDYSGNTYYK SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSTVTAADTAVYH CAHRGIYFFDYWGQGLTVTVSS (配列番号 108) CDR1 - GGSISSSYY (配列番号109) CDR2 - IGSVDYSGNT (配列番号110) CDR3 - ARHRGIYFFDY (配列番号103) </td><td data-bbox="823 656 1315 943"> 軽鎖可変ドメイン (VL) YYELTQPLSVSVALGQTARIPCGGNNIENKNVHWY QQKPGQAPVLIYRDSNRPSGIPERFSGSNSGNTA TLSINRAQAGDEADYYCQVWDSNTVIFGGGKVTV L (配列番号112) CDR1 - NIENKN (配列番号89) CDR2 - RDS (配列番号90) CDR3 - QVWDSNTVI (配列番号115) </td></tr> </table>	重鎖可変ドメイン (VH) QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSS YYGWIRQPPGKGLEWIGGIGSDYSGNTYYK SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSTVTAADTAVYH CAHRGIYFFDYWGQGLTVTVSS (配列番号 108) CDR1 - GGSISSSYY (配列番号109) CDR2 - IGSVDYSGNT (配列番号110) CDR3 - ARHRGIYFFDY (配列番号103)	軽鎖可変ドメイン (VL) YYELTQPLSVSVALGQTARIPCGGNNIENKNVHWY QQKPGQAPVLIYRDSNRPSGIPERFSGSNSGNTA TLSINRAQAGDEADYYCQVWDSNTVIFGGGKVTV L (配列番号112) CDR1 - NIENKN (配列番号89) CDR2 - RDS (配列番号90) CDR3 - QVWDSNTVI (配列番号115)
重鎖可変ドメイン (VH) QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSS YYGWIRQPPGKGLEWIGGIGSDYSGNTYYK SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSTVTAADTAVYH CAHRGIYFFDYWGQGLTVTVSS (配列番号 108) CDR1 - GGSISSSYY (配列番号109) CDR2 - IGSVDYSGNT (配列番号110) CDR3 - ARHRGIYFFDY (配列番号103)	軽鎖可変ドメイン (VL) YYELTQPLSVSVALGQTARIPCGGNNIENKNVHWY QQKPGQAPVLIYRDSNRPSGIPERFSGSNSGNTA TLSINRAQAGDEADYYCQVWDSNTVIFGGGKVTV L (配列番号112) CDR1 - NIENKN (配列番号89) CDR2 - RDS (配列番号90) CDR3 - QVWDSNTVI (配列番号115)		
68F03	重鎖 QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSQYAWIRQPPGKGLEWIGGIYFSGSTYQNP SLKSRVT TSVDTSKNQFSLRLSSMTAADTAVYYCAHRGIYFFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号10) 軽鎖 SFELTQPLSVSVALGQTARITCGGINIENKNVHYQQKPGQAPVLIYRDTNRPSGIPERFSGSNSGNTA TLTISRAGAGDEADYYCQVWDSNTVIFGGGKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFY PGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKYSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS (配列番号9)		
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="360 1706 823 1706"> 重鎖可変ドメイン (VH) QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSS QYAWIRQPPGKGLEWIGGIYFSGSTYQNP SLK SRVTTSVDTSKNQFSLRLSSMTAADTAVYYCA HRGIYFFDYWGQGLTVTVSS (配列番号116) CDR1 - GGSIDTSSQY (配列番号117) CDR2 - IYFSGST (配列番号118) CDR3 - ARHRGIYFFDY (配列番号103) </td><td data-bbox="823 1706 1315 1706"> 軽鎖可変ドメイン (VL) SFELTQPLSVSVALGQTARITCGGINIENKNVHY QQKPGQAPVLIYRDTNRPSGIPERFSGSNSGNTA TLTISRAGAGDEADYYCQVWDSNTVIFGGGKVTV L (配列番号120) CDR1 - NIENKN (配列番号89) CDR2 - RDT (配列番号122) CDR3 - QVWDSNTVI (配列番号123) </td></tr> </table>	重鎖可変ドメイン (VH) QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSS QYAWIRQPPGKGLEWIGGIYFSGSTYQNP SLK SRVTTSVDTSKNQFSLRLSSMTAADTAVYYCA HRGIYFFDYWGQGLTVTVSS (配列番号116) CDR1 - GGSIDTSSQY (配列番号117) CDR2 - IYFSGST (配列番号118) CDR3 - ARHRGIYFFDY (配列番号103)	軽鎖可変ドメイン (VL) SFELTQPLSVSVALGQTARITCGGINIENKNVHY QQKPGQAPVLIYRDTNRPSGIPERFSGSNSGNTA TLTISRAGAGDEADYYCQVWDSNTVIFGGGKVTV L (配列番号120) CDR1 - NIENKN (配列番号89) CDR2 - RDT (配列番号122) CDR3 - QVWDSNTVI (配列番号123)
重鎖可変ドメイン (VH) QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSS QYAWIRQPPGKGLEWIGGIYFSGSTYQNP SLK SRVTTSVDTSKNQFSLRLSSMTAADTAVYYCA HRGIYFFDYWGQGLTVTVSS (配列番号116) CDR1 - GGSIDTSSQY (配列番号117) CDR2 - IYFSGST (配列番号118) CDR3 - ARHRGIYFFDY (配列番号103)	軽鎖可変ドメイン (VL) SFELTQPLSVSVALGQTARITCGGINIENKNVHY QQKPGQAPVLIYRDTNRPSGIPERFSGSNSGNTA TLTISRAGAGDEADYYCQVWDSNTVIFGGGKVTV L (配列番号120) CDR1 - NIENKN (配列番号89) CDR2 - RDT (配列番号122) CDR3 - QVWDSNTVI (配列番号123)		

10

20

30

40

50

【表 3 - 4】

84E11	重鎖 QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSGSFYWGWIQQPGKGLEWIGTIYYSGSTYYNPSLKSRVA ISVDTSKNQFYLNLNFVTAADTAVYHCARERSSSWYPFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号12) 軽鎖 SSELTDPAVSVALGQTVRITCQGDLSRNYFANWYQKPGQAPVLIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTA SLTITGAQAEDADYYCNSRDSSGYHVVFGGGKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISD FYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAP TECS (配列番号11)		
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="357 631 794 943"> 重鎖可変ドメイン (VH) QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSGS FYWGWIQQPGKGLEWIGTIYYSGSTYYNPSLK SRVAISVDTSKNQFYLNLNFVTAADTAVYHCAR ERSSSWYPFDYWGQGLTVTVSS (配列番号1 24) CDR1 - GGSISSGSFY (配列番号125) CDR2 - IYYSGST (配列番号126) CDR3 - ARERSSSWYPFDY (配列番号127) </td><td data-bbox="810 631 1260 943"> 軽鎖可変ドメイン (VL) SSELTDPAVSVALGQTVRITCQGDLSRNYFANWY QKPGQAPVLIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTA SLTITGAQAEDADYYCNSRDSSGYHVVFGGGKLT TVL (配列番号128) CDR1 - SLRNYF (配列番号129) CDR2 - GKN (配列番号130) CDR3 - NSRDSSGYHV (配列番号131) </td></tr> </table>	重鎖可変ドメイン (VH) QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSGS FYWGWIQQPGKGLEWIGTIYYSGSTYYNPSLK SRVAISVDTSKNQFYLNLNFVTAADTAVYHCAR ERSSSWYPFDYWGQGLTVTVSS (配列番号1 24) CDR1 - GGSISSGSFY (配列番号125) CDR2 - IYYSGST (配列番号126) CDR3 - ARERSSSWYPFDY (配列番号127)	軽鎖可変ドメイン (VL) SSELTDPAVSVALGQTVRITCQGDLSRNYFANWY QKPGQAPVLIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTA SLTITGAQAEDADYYCNSRDSSGYHVVFGGGKLT TVL (配列番号128) CDR1 - SLRNYF (配列番号129) CDR2 - GKN (配列番号130) CDR3 - NSRDSSGYHV (配列番号131)
重鎖可変ドメイン (VH) QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSGS FYWGWIQQPGKGLEWIGTIYYSGSTYYNPSLK SRVAISVDTSKNQFYLNLNFVTAADTAVYHCAR ERSSSWYPFDYWGQGLTVTVSS (配列番号1 24) CDR1 - GGSISSGSFY (配列番号125) CDR2 - IYYSGST (配列番号126) CDR3 - ARERSSSWYPFDY (配列番号127)	軽鎖可変ドメイン (VL) SSELTDPAVSVALGQTVRITCQGDLSRNYFANWY QKPGQAPVLIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTA SLTITGAQAEDADYYCNSRDSSGYHVVFGGGKLT TVL (配列番号128) CDR1 - SLRNYF (配列番号129) CDR2 - GKN (配列番号130) CDR3 - NSRDSSGYHV (配列番号131)		
88B06	重鎖 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSVISGSGDSTYYAESVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMTSLRAEDTAEYYCAKDRTVPVYGLDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号20) 軽鎖 SYELTQPLSVSVALGQTARISCGGNNIGRKNVHWYQKPGQAPVLIYGDSNRPSGIPERFSGSNSGNTA TLTIGRAQAGDEADYYCQVWDSSTVFGGGKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP GAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEC S (配列番号19)		
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="357 1704 794 1695"> 重鎖可変ドメイン (VH) EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYA MSWVRQAPGKGLEWVSVISGSGDSTYYAESVKG RFTISRDNKNTLYLQMTSLRAEDTAEYYCAKD RTPVYGLDVWGQGTITVTVSS (配列番号132) CDR1 - GFTFSNYA (配列番号133) CDR2 - ISGSGDST (配列番号134) CDR3 - AKDRTVPVYGLDV (配列番号135) </td><td data-bbox="810 1704 1260 1695"> 軽鎖可変ドメイン (VL) SYELTQPLSVSVALGQTARISCGGNNIGRKNVHWY QKPGQAPVLIYGDNRPSGIPERFSGSNSGNTA TLTIGRAQAGDEADYYCQVWDSSTVFGGGKLTVL (配列番号136) CDR1 - NIGRKN (配列番号137) CDR2 - GDS (配列番号138) CDR3 - QVWDSSTV (配列番号139) </td></tr> </table>	重鎖可変ドメイン (VH) EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYA MSWVRQAPGKGLEWVSVISGSGDSTYYAESVKG RFTISRDNKNTLYLQMTSLRAEDTAEYYCAKD RTPVYGLDVWGQGTITVTVSS (配列番号132) CDR1 - GFTFSNYA (配列番号133) CDR2 - ISGSGDST (配列番号134) CDR3 - AKDRTVPVYGLDV (配列番号135)	軽鎖可変ドメイン (VL) SYELTQPLSVSVALGQTARISCGGNNIGRKNVHWY QKPGQAPVLIYGDNRPSGIPERFSGSNSGNTA TLTIGRAQAGDEADYYCQVWDSSTVFGGGKLTVL (配列番号136) CDR1 - NIGRKN (配列番号137) CDR2 - GDS (配列番号138) CDR3 - QVWDSSTV (配列番号139)
重鎖可変ドメイン (VH) EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYA MSWVRQAPGKGLEWVSVISGSGDSTYYAESVKG RFTISRDNKNTLYLQMTSLRAEDTAEYYCAKD RTPVYGLDVWGQGTITVTVSS (配列番号132) CDR1 - GFTFSNYA (配列番号133) CDR2 - ISGSGDST (配列番号134) CDR3 - AKDRTVPVYGLDV (配列番号135)	軽鎖可変ドメイン (VL) SYELTQPLSVSVALGQTARISCGGNNIGRKNVHWY QKPGQAPVLIYGDNRPSGIPERFSGSNSGNTA TLTIGRAQAGDEADYYCQVWDSSTVFGGGKLTVL (配列番号136) CDR1 - NIGRKN (配列番号137) CDR2 - GDS (配列番号138) CDR3 - QVWDSSTV (配列番号139)		

10

20

30

40

50

【表 3 - 5】

95B06	重鎖 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMTWVRQAPGKGLEWVSDISGSGGSTKYADSVKGRFTISRDNPKNTLYQMNSLRAEDTAVYYCAKDLGFYSTWDTDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号22) 軽鎖 DMQMTQSPSSLASVGDRTITCRASQGI RNDLDWYQQKPGKVPKRLIHAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFVITYYCLQHNTYPWTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号21)		
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="343 622 798 952"> 重鎖可変ドメイン (VH) EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMTWVRQAPGKGLEWVSDISGSGGSTKYADSVKGRFTISRDNPKNTLYQMNSLRAEDTAVYYCAKDLGFYSTWDTDYWGQGLVTVSS (配列番号140) CDR1 - GFTSSYA (配列番号141) CDR2 - ISGSGGST (配列番号142) CDR3 - AKDLGFYSTWDTDY (配列番号143) </td><td data-bbox="798 622 1268 952"> 軽鎖可変ドメイン (VL) DMQMTQSPSSLASVGDRTITCRASQGI RNDLDWYQQKPGKVPKRLIHAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFVITYYCLQHNTYPWTFGGGTKLEIK (配列番号144) CDR1 - QGIRND (配列番号145) CDR2 - AAS (配列番号146) CDR3 - LQHNTYPWT (配列番号147) </td></tr> </table>	重鎖可変ドメイン (VH) EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMTWVRQAPGKGLEWVSDISGSGGSTKYADSVKGRFTISRDNPKNTLYQMNSLRAEDTAVYYCAKDLGFYSTWDTDYWGQGLVTVSS (配列番号140) CDR1 - GFTSSYA (配列番号141) CDR2 - ISGSGGST (配列番号142) CDR3 - AKDLGFYSTWDTDY (配列番号143)	軽鎖可変ドメイン (VL) DMQMTQSPSSLASVGDRTITCRASQGI RNDLDWYQQKPGKVPKRLIHAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFVITYYCLQHNTYPWTFGGGTKLEIK (配列番号144) CDR1 - QGIRND (配列番号145) CDR2 - AAS (配列番号146) CDR3 - LQHNTYPWT (配列番号147)
重鎖可変ドメイン (VH) EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMTWVRQAPGKGLEWVSDISGSGGSTKYADSVKGRFTISRDNPKNTLYQMNSLRAEDTAVYYCAKDLGFYSTWDTDYWGQGLVTVSS (配列番号140) CDR1 - GFTSSYA (配列番号141) CDR2 - ISGSGGST (配列番号142) CDR3 - AKDLGFYSTWDTDY (配列番号143)	軽鎖可変ドメイン (VL) DMQMTQSPSSLASVGDRTITCRASQGI RNDLDWYQQKPGKVPKRLIHAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFVITYYCLQHNTYPWTFGGGTKLEIK (配列番号144) CDR1 - QGIRND (配列番号145) CDR2 - AAS (配列番号146) CDR3 - LQHNTYPWT (配列番号147)		
30F02	重鎖 QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGASISSNHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGNTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKSSVTAADTAVYYCARHRGSYFFDHWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号24) 軽鎖 SYVLTPQLSVSVALGQTARITCGGNNIGDKNVHWYQQKPGQAPVLVISRDSNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRAGQDES DYQCQVWDSSTVVFGGGKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号23)		
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="343 1697 798 1709"> 重鎖可変ドメイン (VH) QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGASISSNHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGNTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKSSVTAADTAVYYCARHRGSYFFDHWGQGLVTVSS (配列番号148) CDR1 - GASISSNHYWG (配列番号149) CDR2 - IYYSGNT (配列番号150) CDR3 - ARHRGSYFFDH (配列番号151) </td><td data-bbox="798 1697 1268 1709"> 軽鎖可変ドメイン (VL) SYVLTPQLSVSVALGQTARITCGGNNIGDKNVHWYQQKPGQAPVLVISRDSNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRAGQDES DYQCQVWDSSTVVFGGGKVTVL (配列番号152) CDR1 - NIGDKN (配列番号153) CDR2 - RDS (配列番号90) CDR3 - QVWDSSTVV (配列番号155) </td></tr> </table>	重鎖可変ドメイン (VH) QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGASISSNHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGNTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKSSVTAADTAVYYCARHRGSYFFDHWGQGLVTVSS (配列番号148) CDR1 - GASISSNHYWG (配列番号149) CDR2 - IYYSGNT (配列番号150) CDR3 - ARHRGSYFFDH (配列番号151)	軽鎖可変ドメイン (VL) SYVLTPQLSVSVALGQTARITCGGNNIGDKNVHWYQQKPGQAPVLVISRDSNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRAGQDES DYQCQVWDSSTVVFGGGKVTVL (配列番号152) CDR1 - NIGDKN (配列番号153) CDR2 - RDS (配列番号90) CDR3 - QVWDSSTVV (配列番号155)
重鎖可変ドメイン (VH) QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGASISSNHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGNTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKSSVTAADTAVYYCARHRGSYFFDHWGQGLVTVSS (配列番号148) CDR1 - GASISSNHYWG (配列番号149) CDR2 - IYYSGNT (配列番号150) CDR3 - ARHRGSYFFDH (配列番号151)	軽鎖可変ドメイン (VL) SYVLTPQLSVSVALGQTARITCGGNNIGDKNVHWYQQKPGQAPVLVISRDSNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRAGQDES DYQCQVWDSSTVVFGGGKVTVL (配列番号152) CDR1 - NIGDKN (配列番号153) CDR2 - RDS (配列番号90) CDR3 - QVWDSSTVV (配列番号155)		

10

20

30

40

50

【表 3 - 6】

85F12	重鎖 QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAVWNWIRQSPSRGLEWLGRDYSRKWNNDYAVSVKSR ITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGDAGMASFDYWGQGLTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号26) 軽鎖 SSELTPPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYACWYQQKAGQSPVVVIYQDRKRPSGIPERFSGSNSGNTA TLTISGTQAMDEADYYCQTWDRRTAVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFY PGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS (配列番号25) <table border="1"> <tr> <td data-bbox="360 651 823 987"> 重鎖可変ドメイン (VH) QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNS <u>AVWNWIRQSPSRGLEWLGRDYSRKWNNDYAVS</u> <u>VKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYC</u> <u>ARGDAGMASFDYWGQGLTLTVSS</u> (配列番号 156) CDR1 - GDSVSSNSAV (配列番号157) CDR2 - TDYSRKWN (配列番号158) CDR3 - ARGDAGMASFDY (配列番号159) </td><td data-bbox="823 651 1315 987"> 軽鎖可変ドメイン (VL) SSELTPPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYACWY QQKAGQSPVVVIYQDRKRPSGIPERFSGSNSGNTA TLTISGTQAMDEADYYCQTWDRRTAVFGGGTKLTV L (配列番号160) CDR1 - KLGDKY (配列番号161) CDR2 - QDR (配列番号162) CDR3 - QTWDRRTAV (配列番号163) </td></tr> </table>	重鎖可変ドメイン (VH) QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNS <u>AVWNWIRQSPSRGLEWLGRDYSRKWNNDYAVS</u> <u>VKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYC</u> <u>ARGDAGMASFDYWGQGLTLTVSS</u> (配列番号 156) CDR1 - GDSVSSNSAV (配列番号157) CDR2 - TDYSRKWN (配列番号158) CDR3 - ARGDAGMASFDY (配列番号159)	軽鎖可変ドメイン (VL) SSELTPPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYACWY QQKAGQSPVVVIYQDRKRPSGIPERFSGSNSGNTA TLTISGTQAMDEADYYCQTWDRRTAVFGGGTKLTV L (配列番号160) CDR1 - KLGDKY (配列番号161) CDR2 - QDR (配列番号162) CDR3 - QTWDRRTAV (配列番号163)
重鎖可変ドメイン (VH) QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNS <u>AVWNWIRQSPSRGLEWLGRDYSRKWNNDYAVS</u> <u>VKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYC</u> <u>ARGDAGMASFDYWGQGLTLTVSS</u> (配列番号 156) CDR1 - GDSVSSNSAV (配列番号157) CDR2 - TDYSRKWN (配列番号158) CDR3 - ARGDAGMASFDY (配列番号159)	軽鎖可変ドメイン (VL) SSELTPPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYACWY QQKAGQSPVVVIYQDRKRPSGIPERFSGSNSGNTA TLTISGTQAMDEADYYCQTWDRRTAVFGGGTKLTV L (配列番号160) CDR1 - KLGDKY (配列番号161) CDR2 - QDR (配列番号162) CDR3 - QTWDRRTAV (配列番号163)		
85F10	重鎖 EVQLLESGAGLLKPSETLSLTCVAVGGSFSDYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARKRGANFFDDWGQGLTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号28) 軽鎖 SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGNNIENKNVHWYQQKPGQAPVLVIKRDSNRPSGIPERLSGSNSGNTA TLTISRAQAGDEADYYCQVWDSSTVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFY PGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS (配列番号27) <table border="1"> <tr> <td data-bbox="360 1435 823 1697"> 重鎖可変ドメイン (VH) EVQLLESGAGLLKPSETLSLTCVAVGGSFSDYY WSWIRQPPGKGLEWIGE <u>INHSGSTNYNPSLKSR</u> <u>VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARKR</u> <u>GANFFDDWGQGLTLTVSS</u> (配列番号164) CDR1 - GGSFSDYY (配列番号165) CDR2 - INHSGST (配列番号166) CDR3 - ARKRGANFFDD (配列番号167) </td><td data-bbox="823 1435 1315 1697"> 軽鎖可変ドメイン (VL) SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGNNIENKNVHWY QQKPGQAPVLVIKRDSNRPSGIPERLSGSNSGNTA TLTISRAQAGDEADYYCQVWDSSTVVFGGGTKLTV L (配列番号168) CDR1 - NIENKN (配列番号89) CDR2 - RDS (配列番号90) CDR3 - QVWDSSTVV (配列番号155) </td></tr> </table>	重鎖可変ドメイン (VH) EVQLLESGAGLLKPSETLSLTCVAVGGSFSDYY WSWIRQPPGKGLEWIGE <u>INHSGSTNYNPSLKSR</u> <u>VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARKR</u> <u>GANFFDDWGQGLTLTVSS</u> (配列番号164) CDR1 - GGSFSDYY (配列番号165) CDR2 - INHSGST (配列番号166) CDR3 - ARKRGANFFDD (配列番号167)	軽鎖可変ドメイン (VL) SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGNNIENKNVHWY QQKPGQAPVLVIKRDSNRPSGIPERLSGSNSGNTA TLTISRAQAGDEADYYCQVWDSSTVVFGGGTKLTV L (配列番号168) CDR1 - NIENKN (配列番号89) CDR2 - RDS (配列番号90) CDR3 - QVWDSSTVV (配列番号155)
重鎖可変ドメイン (VH) EVQLLESGAGLLKPSETLSLTCVAVGGSFSDYY WSWIRQPPGKGLEWIGE <u>INHSGSTNYNPSLKSR</u> <u>VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARKR</u> <u>GANFFDDWGQGLTLTVSS</u> (配列番号164) CDR1 - GGSFSDYY (配列番号165) CDR2 - INHSGST (配列番号166) CDR3 - ARKRGANFFDD (配列番号167)	軽鎖可変ドメイン (VL) SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGNNIENKNVHWY QQKPGQAPVLVIKRDSNRPSGIPERLSGSNSGNTA TLTISRAQAGDEADYYCQVWDSSTVVFGGGTKLTV L (配列番号168) CDR1 - NIENKN (配列番号89) CDR2 - RDS (配列番号90) CDR3 - QVWDSSTVV (配列番号155)		

10

20

30

40

50

【表 3 - 7】

抗OX40L (アメリカ合衆国特許第9,139,653号)	重鎖 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMNWVRQAPGKGLEWVSTISGSGGATRYADSVKGRFTISRDNSRNTVYLQMNSLRVEDTAVFYCTKDRLIMATVRGPYYGYMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTITYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVFQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK (配列番号252)	
	軽鎖 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQKPKGKAPNLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSETDFTLTISSLQPEDFATYYCQSHSVSFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSITLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号253)	軽鎖可変ドメイン (VL) DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQKPKGKAPNLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSETDFTLTISSLQPEDFATYYCQSHSVSFTFGPGTKVDIK (配列番号30) CDR1 - QSISSY (配列番号121) CDR2 - AAS (配列番号146) CDR3 - QQSHSVSFT (配列番号154)
抗OX40L (アメリカ合衆国特許第7,501,496号) * Kabat番号付けに基づく	重鎖 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSIIISGSGGFTYYADSVKGRFTISRDNSRNTTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDRLVAPGTFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号254)	
	軽鎖 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQYNSYPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSITLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号255)	軽鎖可変ドメイン (VL) DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQYNSYPYTFGGGTKLEIK (配列番号32) CDR1 - RASQGISSWLA (配列番号169) CDR2 - AASSLQS (配列番号170) CDR3 - QQYNSYPY (配列番号171)

10

20

30

40

【0155】

ある実施形態では、OX40Lに特異的に結合する抗原結合部位は、表3に開示されている抗体のHCと少なくとも90%（例えば少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%）一致するアミノ酸配列を含む抗体重鎖（HC）と、表3に開示されている同じ抗体のLCと少なくとも90%（例えば少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%）一致するアミノ酸配列を含む抗体軽鎖（LC）を含む。ある実施

50

形態では、OX40Lに特異的に結合する抗原結合部位は、表3に開示されている抗体のVHと少なくとも90%（例えば少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%）一致するアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変ドメイン（VH）と、表3に開示されている同じ抗体のVLと少なくとも90%（例えば少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%）一致するアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変ドメイン（VL）を含む。ある実施形態では、抗原結合部位は、表3に開示されているVH配列とVL配列の重鎖のCDR1、CDR2、およびCDR3と、軽鎖のCDR1、CDR2、およびCDR3を含み、これらはIMGT独自番号付けスキーム、Kabat（Kabat et al., (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, NIH Publication No. 91-3242、ベセスダ参照）、Chothia（例えばChothia C & Lesk A M, (1987), J. Mol. Biol. 196: 901-917参照）、MacCallum（MacCallum R M et al., (1996) J. Mol. Biol. 262: 732-745参照）、または本分野で知られている他の任意のCDR決定法によって決定される。

10

【0156】

ある実施形態では、OX40Lに特異的に結合する抗原結合部位は、GGSISTSSYY（配列番号77）のアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域1（VHCDR1）、IYYSGST（配列番号78）のアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域2（VHCDR2）、ARHRGSYFFDI（配列番号79）のアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域3（VHCDR3）、DIENKN（配列番号81）のアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域1（VLCDR1）、RDN（配列番号82）のアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域2（VLCDR2）、およびQVRDSNIVV（配列番号83）のアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域3（VLCDR3）を含む。

20

【0157】

いくつかの実施形態では、OX40Lに特異的に結合する抗原結合部位は、GVSI RSNGYY（配列番号93）のアミノ酸配列を含むVHCDR1、MDYSGT（配列番号94）のアミノ酸配列を含むVHCDR2、AERSNNWYPIDY（配列番号95）のアミノ酸配列を含むVHCDR3、SVRRFF（配列番号97）のアミノ酸配列を含むVLCDR1、GKD（配列番号98）のアミノ酸配列を含むVLCDR2、およびNSRDS SGYLVL（配列番号99）のアミノ酸配列を含むVLCDR3を含む。

30

【0158】

いくつかの実施形態では、OX40Lに特異的に結合する抗原結合部位は、GASVSSSSYY（配列番号85）のアミノ酸配列を含むVHCDR1、INYGGST（配列番号86）のアミノ酸配列を含むVHCDR2、ARHRGIYHFDY（配列番号87）のアミノ酸配列を含むVHCDR3、NIENKN（配列番号89）のアミノ酸配列を含むVLCDR1、RDS（配列番号90）のアミノ酸配列を含むVLCDR2、およびQVWDSNTVV（配列番号91）のアミノ酸配列を含むVLCDR3を含む。

40

【0159】

いくつかの実施形態では、OX40Lに特異的に結合する抗原結合部位は、GGSIS SSSYY（配列番号101）のアミノ酸配列を含むVHCDR1、IGSVDYSGNT（配列番号102）のアミノ酸配列を含むVHCDR2、ARHRGIYFFDY（配列番号103）のアミノ酸配列を含むVHCDR3、NIENKN（配列番号89）のアミノ酸配列を含むVLCDR1、RDS（配列番号90）のアミノ酸配列を含むVLCDR2、およびQVWDSNTVV（配列番号91）のアミノ酸配列を含むVLCDR3を含む。

【0160】

50

いくつかの実施形態では、OX40Lに特異的に結合する抗原結合部位は、GFTFSNYA（配列番号133）のアミノ酸配列を含むVHCDR1、ISGSGGAT（配列番号113）のアミノ酸配列を含むVHCDR2、TKDRLIMATVRGPYYYGM DV（配列番号114）のアミノ酸配列を含むVHCDR3、QSISSY（配列番号121）のアミノ酸配列を含むVLC DR1、AAS（配列番号146）のアミノ酸配列を含むVLC DR2、およびQQSHSVSFT（配列番号154）のアミノ酸配列を含むVLC DR3を含む。

【0161】

いくつかの実施形態では、OX40Lに特異的に結合する抗原結合部位は、SYAMS（配列番号105）のアミノ酸配列を含むVHCDR1、IISGSGGFTYYADS VK（配列番号106）のアミノ酸配列を含むVHCDR2、DRLVAPGTFDY（配列番号107）のアミノ酸配列を含むVHCDR3、RASQGIISSWLA（配列番号169）のアミノ酸配列を含むVLC DR1、AASSLQS（配列番号170）のアミノ酸配列を含むVLC DR2、およびQQYNSYPYT（配列番号171）のアミノ酸配列を含むVLC DR3を含む。

10

【0162】

ある実施形態では、OX40Lに特異的に結合する抗原結合部位は、配列番号76と少なくとも90%（例えば少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%）一致するアミノ酸配列を含むVHと、配列番号80と少なくとも90%（例えば少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%）一致するアミノ酸配列を含むVLを含む。

20

【0163】

ある実施形態では、OX40Lに特異的に結合する抗原結合部位は、配列番号92と少なくとも90%（例えば少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%）一致するアミノ酸配列を含むVHと、配列番号96と少なくとも90%（例えば少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%）一致するアミノ酸配列を含むVLを含む。

30

【0164】

ある実施形態では、OX40Lに特異的に結合する抗原結合部位は、配列番号84と少なくとも90%（例えば少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%）一致するアミノ酸配列を含むVHと、配列番号88と少なくとも90%（例えば少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%）一致するアミノ酸配列を含むVLを含む。

40

【0165】

ある実施形態では、OX40Lに特異的に結合する抗原結合部位は、配列番号100と少なくとも90%（例えば少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%）一致するアミノ酸配列を含むVHと、配列番号104と少なくとも90%（例えば少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%）一致するアミノ酸配列を含む

50

ある実施形態では、OX40Lに特異的に結合する抗原結合部位は、配列番号18と少なくとも90%（例えば少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも9

50

8 %、少なくとも99 %、または100 %) 一致するアミノ酸配列を含むHCと、配列番号17と少なくとも90 % (例えば少なくとも91 %、少なくとも92 %、少なくとも93 %、少なくとも94 %、少なくとも95 %、少なくとも96 %、少なくとも97 %、少なくとも98 %、少なくとも99 %、または100 %) 一致するアミノ酸配列を含むLCを含む。

【0172】

ある実施形態では、OX40Lに特異的に結合する抗原結合部位は、配列番号252と少なくとも90 % (例えば少なくとも91 %、少なくとも92 %、少なくとも93 %、少なくとも94 %、少なくとも95 %、少なくとも96 %、少なくとも97 %、少なくとも98 %、少なくとも99 %、または100 %) 一致するアミノ酸配列を含むHCと、配列番号253と少なくとも90 % (例えば少なくとも91 %、少なくとも92 %、少なくとも93 %、少なくとも94 %、少なくとも95 %、少なくとも96 %、少なくとも97 %、少なくとも98 %、少なくとも99 %、または100 %) 一致するアミノ酸配列を含むLCを含む。

10

【0173】

ある実施形態では、OX40Lに特異的に結合する抗原結合部位は、配列番号254と少なくとも90 % (例えば少なくとも91 %、少なくとも92 %、少なくとも93 %、少なくとも94 %、少なくとも95 %、少なくとも96 %、少なくとも97 %、少なくとも98 %、少なくとも99 %、または100 %) 一致するアミノ酸配列を含むVHと、配列番号255と少なくとも90 % (例えば少なくとも91 %、少なくとも92 %、少なくとも93 %、少なくとも94 %、少なくとも95 %、少なくとも96 %、少なくとも97 %、少なくとも98 %、少なくとも99 %、または100 %) 一致するアミノ酸配列を含むVLを含む。

20

【0174】

I. C 架橋部分

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質は架橋部分をさらに含む。ある実施形態では、架橋部分は非機能性であること、すなわち単に構造的接続部および／または付属部として機能し、生物学的機能を発揮しないか生物学的目的を持たないことが可能である。他の実施形態では、架橋部分は機能性であり、タンパク質の文脈において生物学的機能を持つ。

30

【0175】

いくつかの実施形態では、架橋部分のN末端は、CD80および／またはCD86に特異的に結合する1つのポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体のC末端に接続され、架橋部分のC末端は、OX40Lに特異的に結合する1つのポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体のN末端に接続される。いくつかの実施形態では、架橋部分は、CD80および／またはCD86に特異的に結合するポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体の重鎖と、OX40Lに特異的に結合するポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体の重鎖を接続し、連続したポリペプチド鎖を形成する。

【0176】

いくつかの実施形態では、架橋部分は、OX40Lに特異的に結合する1つのポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体のC末端に接続される。他の実施形態では、架橋部分は、CD80および／またはCD86に特異的に結合する1つのポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体のC末端に接続される。いくつかの実施形態では、架橋部分は、OX40Lに特異的に結合する1つのポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体のN末端に接続される。他の実施形態では、架橋部分は、CD80および／またはCD86に特異的に結合する1つのポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体のN末端に接続される。

40

【0177】

いくつかの実施形態では、架橋部分の非限定的な例に含まれるのは、免疫グロブリンF

50

cドメインのポリペプチドまたはその機能的断片、ヒト血清アルブミン（HSA）ポリペプチドまたはその機能的断片、ポリペプチドリンカー、またはポリペプチドヒンジである。ある実施形態では、架橋部分は、免疫グロブリンFcドメインのポリペプチドを含む。例えばいくつかの実施形態では、架橋部分は、IgG、IgM、IgA、IgD、またはIgEのFcドメインのポリペプチドである。ある実施形態では、架橋部分は、IgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4のFcドメインのポリペプチドである。ある実施形態では、架橋部分はIgG1 Fcドメインのポリペプチドである。ある実施形態では、架橋部分はヒトIgG1 Fcドメインのポリペプチドである。ある実施形態では、本開示のタンパク質は、免疫グロブリンFcドメインの第1のポリペプチドと免疫グロブリンFcドメインの第2のポリペプチドを含み、それらは互いに二量体化する。

10

【0178】

ヒトIgG Fc

Fcドメインのポリペプチド内でCD16の結合はヒンジ領域とCH2ドメインによる。例えばヒトIgG1内でのCD16との相互作用は、KabataにおけるようにEU指標に従って番号付けされたCH2ドメイン内のアミノ酸残基Asp265～Glu269、Asn297～Thr299、Ala327～Ile332、Leu234～Ser239、および炭水化物残基N-アセチル-D-グルコサミンに主に焦点が当てられている（Sondermann et al., Nature, 406 (6793): 267-273参照）。変異は、既知のドメインに基づきファージ提示ライブラリまたは酵母表面提示cDNAライブラリの使用などによってCD16への結合親和性を増強するように、または低下させるように選択すること、または相互作用の既知の三次元構造に基づいて設計することができる。したがってある実施形態では、免疫グロブリンFcドメインのポリペプチドまたはその一部はヒンジポリペプチドとCH2ドメインを含む。

20

【0179】

ある実施形態では、架橋部分は、1つ以上の変異を含むヒトIgG1 Fcドメインのポリペプチドであり、その変異は、そのヒトIgG1 Fcドメインの第1および／または第2のポリペプチドの中のFcγ受容体（例えばFcγRI、FcγRIIA、FcγRIIB、FcγRIIIA、またはFcγRIIIB）または補体成分（例えばC1q）への結合を減らす。このような変異はエフェクタ機能を低下させるのに有用である。例えば本開示のタンパク質は、LALA（L234AとL235A）変異、LALAPA（L234A、L235A、およびP329A）変異、LALAPG（L234A、L235A、およびP329G）変異、またはLALEGAASPS（L234A、L235E、G237A、A330S、およびP331S）変異を含む。いくつかの実施形態では、ヒトIgG1 Fcドメインの末端リシン残基は変異する（K447A）か欠失している（K447Δ）。いくつかの実施形態では、位置322、330、331、355、および358の任意の1つ以上に位置するアミノ酸が変異する可能性がある。特に断わらない限り、アミノ酸置換の位置はすべて、KabataにおけるようにEU指標に従って番号付けされる。

30

【0180】

表4には、ヒト免疫グロブリンFcドメインの代表的な野生型ポリペプチドと変異ポリペプチドが掲載されている。いくつかの実施形態では、架橋部分は、表4に掲載されているヒト免疫グロブリンFc配列の任意の1つから選択されるアミノ酸配列を含む。

40

【0181】

50

【表 4】

表 4：代表的なヒト IgG Fcドメインの配列

Fcドメイン	アミノ酸配列
IgG1Fc野生型	PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK (配列番号178)
IgG1 Fc PA	PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK (配列番号237)
IgG1 Fc PG	PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK (配列番号238)
IgG1.4 Fc	PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYCAVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGA (配列番号214)
IgG1.6 Fc	PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYCAVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGA (配列番号216)
IgG1 Fc K447A	PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGA (配列番号179)
IgG1 Fc K447Δ	PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG (配列番号180)
Orencia IgG	PSPAPPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号239)
CTLA4Igバリアン トFc	PSPAPPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号240)
IgG2 Fc野生型	PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS VLTVVHQDWLNGKEYCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDISVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK (配列番号217)
IgG3 Fc野生型	PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVS VLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQ KSLSLSPG (配列番号241)
IgG4 Fc野生型	PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSLG (配列番号205)

10

20

30

40

【0182】

ある実施形態では、本開示のタンパク質は、表 4 に掲載されていて K a b a t におけるように E U 指標に従って番号付けされた野生型またはバリアントのヒト IgG Fcドメイン配列と少なくとも 90% (例えば少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、または 100%) 一致するアミノ酸配列を含むヒト IgG Fcドメイン架橋部分のポリペプチドを含む。

【0183】

ある実施形態では、本開示のタンパク質は、配列番号 178 と少なくとも 90% (例え

50

ば少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、または 100%) 一致するアミノ酸配列を含むヒト IgG1 Fc ドメイン 架橋部分のポリペプチドを含む。

【0184】

ある実施形態では、本開示のタンパク質は、配列番号 237 と少なくとも 90% (例えば少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、または 100%) 一致するアミノ酸配列を含むヒト IgG1 Fc ドメイン 架橋部分のポリペプチドを含む。

10

【0185】

ある実施形態では、本開示のタンパク質は、配列番号 238 と少なくとも 90% (例えば少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、または 100%) 一致するアミノ酸配列を含むヒト IgG1 Fc ドメイン 架橋部分のポリペプチドを含む。

【0186】

ある実施形態では、本開示のタンパク質は、配列番号 214 と少なくとも 90% (例えば少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、または 100%) 一致するアミノ酸配列を含むヒト IgG1 Fc ドメイン 架橋部分のポリペプチドを含む。

20

【0187】

ある実施形態では、本開示のタンパク質は、配列番号 216 と少なくとも 90% (例えば少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、または 100%) 一致するアミノ酸配列を含むヒト IgG1 Fc ドメイン 架橋部分のポリペプチドを含む。

【0188】

ある実施形態では、本開示のタンパク質は、配列番号 179 と少なくとも 90% (例えば少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、または 100%) 一致するアミノ酸配列を含むヒト IgG1 Fc ドメイン 架橋部分のポリペプチドを含む。

30

【0189】

ある実施形態では、本開示のタンパク質は、配列番号 180 と少なくとも 90% (例えば少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、または 100%) 一致するアミノ酸配列を含むヒト IgG1 Fc ドメイン 架橋部分のポリペプチドを含む。

40

【0190】

ある実施形態では、本開示のタンパク質は、配列番号 239 と少なくとも 90% (例えば少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、または 100%) 一致するアミノ酸配列を含むヒト IgG1 Fc ドメイン 架橋部分のポリペプチドを含む。

【0191】

ある実施形態では、本開示のタンパク質は、配列番号 240 と少なくとも 90% (例えば少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%

50

%、または100%)一致するアミノ酸配列を含むヒトIgG1Fcドメイン架橋部分のポリペプチドを含む。

【0192】

ヒンジポリペプチド

いくつかの実施形態では、架橋部分はヒンジポリペプチドの少なくとも一部を含む。ヒンジポリペプチドは、免疫グロブリン(例えばIgG1、IgG2、IgG3、IgG4、または他のクラス)の重鎖に由来することができる。ヒンジ領域はヒトIgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4に由来することが好ましい。ヒンジ領域はヒトIgG1重鎖に由来することがより好ましい。

【0193】

いくつかの実施形態では、ヒンジポリペプチドの少なくとも一部はヒト免疫グロブリンFcドメインのポリペプチドの重鎖定常ドメイン2(CH2)のN末端に接続される。いくつかの実施形態では、ヒンジポリペプチドは、CD80および/またはCD86に特異的に結合する1つのポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体のC末端をヒト免疫グロブリンFcドメインのポリペプチドのCH2ドメインのN末端に接続する。他の実施形態では、ヒンジポリペプチドは、OX40Lに特異的に結合する1つのポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体のC末端をヒト免疫グロブリンFcドメインのポリペプチドのCH2ドメインのN末端に接続する。いくつかの実施形態では、部分的ヒンジ(例えば配列番号336の配列を持つポリペプチド)は、OX40Lに特異的に結合するFab重鎖(HC)のCH1ドメインのC末端に接続されて、OX40Lに特異的に結合するFab軽鎖(LC)とジスルフィド結合を形成する。いくつかの実施形態では、部分的ヒンジ(例えば配列番号336の配列を持つポリペプチド)は、CD80またはCD86に特異的に結合するFab重鎖(HC)のCH1ドメインのC末端に接続されて、それぞれCD80またはCD86に特異的に結合するFab軽鎖(LC)とジスルフィド結合を形成する。

【0194】

いくつかの実施形態では、位置C220、E233、L234、またはL235の任意の1つ以上に位置するアミノ酸はヒトIgG1のヒンジ領域内で変異していてもよい。特に断わらない限り、アミノ酸置換の位置はすべて、KababchikにおけるようにEU指標に従って番号付けされている。

【0195】

表5には、代表的な野生型と変異体のヒト免疫グロブリンヒンジポリペプチドが掲載されている。いくつかの実施形態では、架橋部分は、表5に掲載されているヒト免疫グロブリンFcヒンジポリペプチドの配列の任意の1つから選択されるアミノ酸配列を含む。

【0196】

10

20

30

40

50

【表 5】

表 5：ヒト免疫グロブリンのヒンジポリペプチド

ヒンジ	アミノ酸配列
IgG1野生型	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG（配列番号175）
IgG1野生型Qヒンジ	QEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG（配列番号242）
IgG1ヒンジC220S	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGG（配列番号176）
IgG1ヒンジC220S Q	QEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGG（配列番号249）
IgG1ヒンジC220S/ L234A/ L235A	EPKSSDKTHTCPPCPAEEAAGG（配列番号177）
IgG1ヒンジQ C220S/ L234A/ L235A	QEPKSSDKTHTCPPCPAEEAAGG（配列番号243）
IgG1ヒンジ L234A/L235A（とLALAPA）	EPKSCDKTHTCPPCPAEEAAGG（配列番号212）
IgG1ヒンジQ L234A/ L235A（とLALAPA）	QEPKSCDKTHTCPPCPAEEAAGG（配列番号244）
IgG1.4ヒンジ	EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAG（配列番号213）
IgG1.4ヒンジQ	QEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAG（配列番号245）
IgG2野生型ヒンジ	ERKCCVECPAPPVAG（配列番号246）
IgG4野生型ヒンジ	ESKYGPPCPSCPAEFLGG（配列番号218）
IgG4ヒンジコンセンサス	RVESKYGPPCPCPAEFXGG（配列番号202） ただしXはLまたはEである
IgG4ヒンジS228P	RVESKYGPPCPCPAEFLGG（配列番号203）
IgG4ヒンジS228P/L235E	RVESKYGPPCPCPAEFEFGG（配列番号204）
Orencia IgGヒンジ	QEPKSSDKTHTSP（配列番号247）
Orenciaヒンジバリエーション	EPKSSDKTHTSP（配列番号248）
IgG1部分的ヒンジ	EPKSC（配列番号336）

10

20

30

40

50

【0197】

いくつかの実施形態では、本開示の架橋部分は、表 5 に掲載されていて K a b a t におけるように E U 指標に従って番号付けされた野生型またはバリエーションのヒト免疫グロブリン F c ヒンジ配列と少なくとも 90 %（例えば少なくとも 91 %、少なくとも 92 %、少なくとも 93 %、少なくとも 94 %、少なくとも 95 %、少なくとも 96 %、少なくとも 97 %、少なくとも 98 %、少なくとも 99 %、または 100 %）一致するアミノ酸配列を含むヒンジポリペプチドを含む。

【0198】

ある実施形態では、本開示の架橋部分は、番号 175 と少なくとも 90 %（例えば少なくとも 91 %、少なくとも 92 %、少なくとも 93 %、少なくとも 94 %、少なくとも 95 %、少なくとも 96 %、少なくとも 97 %、少なくとも 98 %、少なくとも 99 %、または 100 %）一致するアミノ酸配列を含むヒンジポリペプチドを含む。

【0199】

ある実施形態では、本開示の架橋部分は、番号 242 と少なくとも 90 %（例えば少なくとも 91 %、少なくとも 92 %、少なくとも 93 %、少なくとも 94 %、少なくとも 95 %、少なくとも 96 %、少なくとも 97 %、少なくとも 98 %、少なくとも 99 %、または 100 %）一致するアミノ酸配列を含むヒンジポリペプチドを含む。

【0200】

ある実施形態では、本開示の架橋部分は、番号 176 と少なくとも 90 %（例えば少なくとも 91 %、少なくとも 92 %、少なくとも 93 %、少なくとも 94 %、少なくとも 95 %、少なくとも 96 %、少なくとも 97 %、少なくとも 98 %、少なくとも 99 %、または 100 %）一致するアミノ酸配列を含むヒンジポリペプチドを含む。

【0201】

ある実施形態では、本開示の架橋部分は、番号 249 と少なくとも 90 %（例えば少な

くとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、または 100%) 一致するアミノ酸配列を含むヒンジポリペプチドを含む。

【0202】

ある実施形態では、本開示の架橋部分は、番号 177 と少なくとも 90% (例えば少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、または 100%) 一致するアミノ酸配列を含むヒンジポリペプチドを含む。

【0203】

ある実施形態では、本開示の架橋部分は、番号 243 と少なくとも 90% (例えば少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、または 100%) 一致するアミノ酸配列を含むヒンジポリペプチドを含む。

10

【0204】

ある実施形態では、本開示の架橋部分は、番号 212 と少なくとも 90% (例えば少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、または 100%) 一致するアミノ酸配列を含むヒンジポリペプチドを含む。

【0205】

ある実施形態では、本開示の架橋部分は、番号 244 と少なくとも 90% (例えば少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、または 100%) 一致するアミノ酸配列を含むヒンジポリペプチドを含む。

20

【0206】

ある実施形態では、本開示の架橋部分は、番号 213 と少なくとも 90% (例えば少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、または 100%) 一致するアミノ酸配列を含むヒンジポリペプチドを含む。

【0207】

ある実施形態では、本開示の架橋部分は、番号 245 と少なくとも 90% (例えば少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、または 100%) 一致するアミノ酸配列を含むヒンジポリペプチドを含む。

30

【0208】

ある実施形態では、本開示の架橋部分は、番号 247 と少なくとも 90% (例えば少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、または 100%) 一致するアミノ酸配列を含むヒンジポリペプチドを含む。

【0209】

ある実施形態では、本開示の架橋部分は、番号 248 と少なくとも 90% (例えば少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、または 100%) 一致するアミノ酸配列を含むヒンジポリペプチドを含む。

40

【0210】

ヒト血清アルブミン

いくつかの実施形態では、本開示の架橋部分は、その機能的断片のヒト血清アルブミン (HSA) ポリペプチドを含む。例えば本開示の架橋部分は、配列番号 219 と少なくとも 90% (例えば少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、または 100%) 一致するアミノ酸配列を含むことができる。

50

DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQCPFEDHV
KLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCTVATL
RETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEV
DVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAARRHPYFYAPELLFFAKR
YKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLKC
ASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLT
VHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLECC
KPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYA
EAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLRLAKTYETTLK
CAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNL IKQNCLEFELGE
YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKH
PEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTES
LVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKE
RQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCK
ADDKETCFAEEGKKLVAAASQAALGL (配列番号219)

10

20

30

40

50

【0211】

I. D リンカー

いくつかの実施形態では、OX40Lに特異的に結合する1つのポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体のN末端はリンカーポリペプチドを介して架橋部分のC末端に接続される。他の実施形態では、CD80および／またはCD86に特異的に結合する1つのポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体のN末端はリンカーポリペプチドを介して架橋部分のC末端に接続される。いくつかの実施形態では、CD80および／またはCD86に特異的に結合する1つのポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体のN末端は、リンカーポリペプチドを介してOX40Lに特異的に結合する1つのポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体のC末端に接続される。他の実施形態では、OX40Lに特異的に結合する1つのポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体のN末端は、リンカーポリペプチドを介してCD80および／またはCD86に特異的に結合する1つのポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体のC末端に接続される。

【0212】

リンカーポリペプチドのアミノ酸組成に関し、リンカーポリペプチド配列は、可撓性を与える特性を持っていて、他のドメインの構造および機能との、および／または本出願に記載されているタンパク質のポリペプチドとの干渉が最小となるように選択される。リンカーポリペプチド配列は、タンパク質溶解による切断に対して抵抗性であるようにも選択される。例えばグリシン残基とセリン残基は一般にプロテアーゼ抵抗性を提供する。

【0213】

ある実施形態では、本明細書に記載されているタンパク質は(GlyGlyGlyGlySer)₄((G₄S)₄)リンカー(配列番号111)を含む。リンカー(例えば可撓性リンカー)の長さは、「短い」こと、例えば0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12個のアミノ酸残基であること、または「長い」こと、例えば少なくとも13個のアミノ酸残基であることが可能である。ある実施形態では、リンカーは長さが10～50、10～40、10～30、10～25、10～20、15～50、15～40、15～30、15～25、15～20、20～50、20～40、20～30、または20～25個のアミノ酸残基である。

【0214】

ある実施形態では、本開示のタンパク質は、表6に掲載されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる1つ以上のポリペプチドリリンカーを含む。

【0215】

【表 6】

表 6：代表的なリンカーポリペプチド

配列番号	アミノ酸配列
配列番号181	(GGGS) _n (ただしnは1～12である)
配列番号206	GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂
配列番号207	GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂
配列番号208	GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂
配列番号209	GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂
配列番号210	GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂
配列番号211	GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂ GS ₂

10

【0216】

I. E 代表的なタンパク質

以下に掲載するのは、CD80および／またはCD86に特異的に結合する1つのポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体と、OX40Lに特異的に結合する1つのポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体を含む本発明のタンパク質の例である。

【0217】

20

例えばCD80および／またはCD86に特異的に結合するポリペプチドは、表1に掲載されている配列の任意の1つから選択されるCTLA4の野生型またはバリエーションの細胞外ドメインを含むことができる。あるいはCD80および／またはCD86に特異的に結合する1つのポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体は、CD28の野生型またはバリエーションの細胞外ドメインまたはその機能的断片、または抗原結合部位（例えば抗体、Fab；Fab'、F(ab')₂、一本鎖可変断片(scFv)；ミニボディ；またはナノボディ(VHH))を含むことができる。

【0218】

いくつかの実施形態では、OX40Lに特異的に結合するポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体は、抗原結合部位（例えば抗体、Fab；Fab'、F(ab')₂、一本鎖可変断片(scFv)；ミニボディ；またはナノボディ(VHH))である。例えばOX40Lに特異的に結合する抗原結合部位は、表2に掲載されているVHCDR1、VHCDR2、VHCDR3、VLCDR1、VLCDR2、およびVLCDR3の配列、表3に掲載されているVHとVLの配列、および／または表3に掲載されているHCとLCの配列のいずれかから選択されるVHCDR1、VHCDR2、VHCDR3、VLCDR1、VLCDR2、およびVLCDR3の配列を含むFabを含むことができる。他の実施形態では、OX40Lに特異的に結合するポリペプチドはOX40の細胞外ドメインまたはその機能的断片を含むことができる。

【0219】

上に記載したように、本発明のタンパク質は架橋部分を含むことができる。いくつかの実施形態では、CD80および／またはCD86に特異的に結合する1つのポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体は、そのC末端が架橋部分のN末端に接続され、OX40Lに特異的に結合するポリペプチド、または2つ以上のポリペプチドの複合体は、そのN末端が架橋部分のC末端に接続される。上に記載したように、架橋部分として、場合により1つ以上の変異を含み、表4に掲載されている配列の任意の1つから選択される配列を含む野生型ヒトIgG1Fcドメインのポリペプチドが可能である。架橋部分は、そのN末端に、場合により1つ以上の変異を含むヒンジポリペプチド（表5に掲載されている配列の任意の1つから選択される配列など）を含むこともできる。

【0220】

やはり上に記載したように、OX40Lに特異的に結合するポリペプチド、または2つ

50

以上のポリペプチドの複合体は、リンカーポリペプチドを介して架橋部分のC末端に接続することができる。例えばリンカーポリペプチドは、表6に掲載されている配列のいずれか1つから選択される配列を含むポリペプチドを含むことができる。

【0221】

本発明のタンパク質は重鎖と軽鎖を含むことができる。例えば本発明の重鎖は、N末端からC末端へと、C T L A 4の細胞外ドメインまたはその機能的断片、ヒンジポリペプチドの少なくとも一部をN末端に含むとともにヒトI g G 1 F cのポリペプチドのC H 2ドメインとC H 3ドメインを含む架橋部分；リンカーポリペプチド；およびV HドメインとC H 1ドメインを含む抗O X 4 0 L F a bの重鎖を含むことができる。重鎖は、C H 1ドメインのC末端に、軽鎖定常ドメイン（C L）内のシステイン残基とジスルフィド結合を形成することのできるシステイン残基を含む部分的I g G 1ヒンジ配列（例えば配列番号336のアミノ酸配列を含むポリペプチド）を追加して含むことができる。表7に、本発明の代表的な重鎖配列が掲載されている。

10

【0222】

本発明の軽鎖は、N末端からC末端へと、抗O X 4 0 L F a bのV LドメインとC Lドメインを含むことができる。表7に、本発明の代表的な軽鎖配列が掲載されている。

【0223】

組み合わせでは、表7に掲載されている重鎖と軽鎖が例えばジスルフィド結合によって連結されて会合し、C D 8 0およびC D 8 6と、O X 4 0 Lに特異的に結合することができる。本発明のタンパク質で考慮したように、ヒトI g G 1 F cのポリペプチドのヒンジポリペプチドとC H 3ドメインは2つの重鎖の二量体化を容易にすることが可能であり、その結果として2つの重鎖と2つの軽鎖を含むタンパク質になる。

20

【0224】

30

40

50

【表 7 - 1】

表 7：代表的な重鎖と軽鎖の配列

	重鎖	軽鎖
67B06 (1)	AMHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVT VLRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTSS GNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYLGI NGTQIYVIDPEPCPDSQEPKSSDKTHTCPPCPAPP VAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPSSIEKISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGG GSGGGSGGGGSQLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCSV SGGSI STSSYYWGWI RQPPGKLEWSGS IYYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEPKSC (配列番号40)	SYELTQPLSVSVALGQTARMTCGGSDIENKN VHWHYQQKPGQAPVLIHRDNNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTISRAGAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配 列番号39)
67B06 (2)	AMHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVT VLRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTSS GNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYLGI NGTQIYVIDPEPCPDSQEPKSSDKTHTCPPCPAPP VAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGG GSGGGSGGGGSQLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCSV SGGSI STSSYYWGWI RQPPGKLEWSGS IYYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEPKSC (配列番号62)	SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGSDIENKN VHWHYQQKPGQAPVLIHRDNNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTISRAGAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配 列番号61)

10

20

30

40

50

【表 7 - 2】

67B06 (3)	AMHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVT VLRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTSS GNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYLGI NGTQIYVIDPEPCPDSQEPKSSDKTHTCPPCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGG GGSGGGSGGGGSQLQLQESGPGLVKPSSETLSLTC VSGGSI STSSYYWGWIRQPPGKGLEWGSIIYSGS YYRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVY YCARHRGSYFFDIWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号64)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQKPGQAPVLIHRDNNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)
67B06 (4)	KAMHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRV TVLRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTS SGNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSQEPKSSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAG GGSGGGSGGGGSQLQLQESGPGLVKPSSETLSLTC SVSGGSI STSSYYWGWIRQPPGKGLEWGSIIYSGS YYRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAV YYCARHRGSYFFDIWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号182)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQKPGQAPVLIHRDNNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)
67B06 (5)	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVT LRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYLGI GTQIYVIDPEPCPDSQEPKSSDKTHTCPPCPAPEA AGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPVLDSGGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGG GGSGGGSGGGGSQLQLQESGPGLVKPSSETLSLTC SVSGGSI STSSYYWGWIRQPPGKGLEWGSIIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVY YCARHRGSYFFDIWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号183)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQKPGQAPVLIHRDNNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)

10

20

30

40

50

【表 7 - 3】

67B06 (6)	KAMHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRV TVLRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTS SGNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPYYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSEPKSSDKTHTCPPCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGG GGSGGGGGGGGSQLQLQESGPGLVKPSSETLSLTC VSGGSI STSSYYWGWI RQPPGKGLEWSGSI YYSGST YYRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVY YCARHRGSYFFDIWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号184)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQQKPGQAPVLIHRDNNRPSGI PERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)
67B06 (7)	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRV LRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPYYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSEPKSSDKTHTCPPCPAPEA GGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGG GGSGGGGGGGGSQLQLQESGPGLVKPSSETLSLTC VSGGSI STSSYYWGWI RQPPGKGLEWSGSI YYSGST YYRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVY YCARHRGSYFFDIWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号185)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQQKPGQAPVLIHRDNNRPSGI PERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)
67B06 (8)	AMHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRV TVLRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTSS GNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPYYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSEPKSSDKTHTCPPCPAPEA AAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGG GGSGGGGGGGGSQLQLQESGPGLVKPSSETLSLTC VSGGSI STSSYYWGWI RQPPGKGLEWSGSI YYSGST YYRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVY YCARHRGSYFFDIWGLGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号186)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQQKPGQAPVLIHRDNNRPSGI PERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)

10

20

30

40

50

【表 7 - 4】

89B09 (1)	AMHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVT VLRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTSS GNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYLIGIG NGTQIYVIDPEPCPSDQEPKSSDKTHTCPPCPAPP VAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPSSIEKTI SKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGG GSGGGGSGGGGSEVQLVESGPGLVKPSSETLSLCTV SGVSI RSNGYWGWIRQSPGKLEWIGNMDYSGTQY NPSLTSRVTISGDASKNQFSLKLRSVTAADTAVYFC ARERSNNWYPIDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号48)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPILVLSGKDTRPSGIPDRFS GSI SGN TASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKTLTVLGGPKAAPSVTLPFPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号47)
89B09 (2)	AMHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVT VLRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTSS GNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYLIGIG NGTQIYVIDPEPCPSDQEPKSSDKTHTCPPCPAPP VAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGG GSGGGGSGGGGSQLQLQESGPGLVKPSSETLSLCTV SGVSI RSGYWGWIRQPPGKLEWIGNIDYSGTQY NPSLTSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYC ARERSNNWYPIDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号68)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLVLSGKDTRPSGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKTLTVLGGPKAAPSVTLPFPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67)
89B09 (3)	KAMHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRV TVLRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTS SGNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYLIGI GNGTQIYVIDPEPCPSDQEPKSSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAG GGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGPGLVKPSSETLSLCT TVSGVSI RSNGYWGWIRQSPGKLEWIGNMDYSGT YQNPSLTSRVTISGDASKNQFSLKLRSVTAADTAVY FCARERSNNWYPIDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号187)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLVLSGKDTRPSGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKTLTVLGGPKAAPSVTLPFPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67)

10

20

30

40

50

【表 7 - 5】

89B09 (4)	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVT LRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYLGI GTQIYVIDPEPCPDSDEPKSSDKTHTCPPCAPEA AGGSPVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGG GGGGGGGGGGSEVQLVESGPGLVKPSSETLSLTCTV SGVSI RSNGYWGWIRQSPGKLEWIGNMDYSGTYQ NP SLTSRVTISGDASKNQFSLKLRSVTAADTAVYFC ARERSNNWYPIDYWGGGLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号188)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLVISGKDTRPSGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKTLTVLGGPKAAPSVTLPFPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67)
89B09 (5)	KAMHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRV TVLRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTS SGNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSDEPKSSDKTHTCPPCAPE AAGGSPVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGG GGGGGGGGGGSEVQLVESGPGLVKPSSETLSLTCT VSGVSI RSNGYWGWIRQSPGKLEWIGNMDYSGTY QNPSLTSRVTISGDASKNQFSLKLRSVTAADTAVYF CARERSNNWYPIDYWGGGLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号189)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLVISGKDTRPSGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKTLTVLGGPKAAPSVTLPFPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67)
89B09 (6)	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVT LRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYLGI GTQIYVIDPEPCPDSDEPKSSDKTHTCPPCAPEAA GGSPVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGG GGGGGGGGGGSEVQLVESGPGLVKPSSETLSLTCTVS GVSI RSNGYWGWIRQSPGKLEWIGNMDYSGTYQN PSLTSRVTISGDASKNQFSLKLRSVTAADTAVYFCA RERSNNWYPIDYWGGGLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号190)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLVISGKDTRPSGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKTLTVLGGPKAAPSVTLPFPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67)

10

20

30

40

50

【表 7 - 6】

89B09 (7)	AMHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVT VLRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTSS GNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYLIGIG NGTQIYVIDPEPCPDSDEPKSSDKTHTCPPCPAPEA AGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGG GSGGGGSGGGGSEVQLVESGPGLVKPSSETLSLTCTV SGVSI RSNGYWGWIRQSPGKLEWIGNMDYSGTQY NPSLTSRVTISGDASKNQFSLKLRSVTAADTAVYFC ARERSNNWYPIDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号191)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDVSRFF AHWYQKPGQAPVLVISGKDRPSGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKTLTVLQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67)
98E10 (1)	AMHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVT VLRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTSS GNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYLIGIG NGTQIYVIDPEPCPDSDEPKSSDKTHTCPPCPAPP VAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGG GSGGGGSGGGGSQLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTV AGASVSSSYWGWIRQSPGKLEWIGTINYGGSTY HNPSLKRRVTVSVDTSKNQFSLKLTSVTAADTAVYY CARHRGIYHFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号46)	SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGNNIENKN VHWYQKPGQAPVLVIYRDSNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTINRAQAGDEADYYCQVWDSN TVVFGGGKVTVLQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号45)
98E10 (2)	AMHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVT VLRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTSS GNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYLIGIG NGTQIYVIDPEPCPDSDEPKSSDKTHTCPPCPAPP VAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGG GSGGGGSGGGGSQLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTV SGASVSSSYWGWIRQPPGKLEWIGTINYGGSTY HNPSLKRRVTISVDTSKNQFSLKLTSSVTAADTAVYY CARHRGIYHFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号66)	SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGNNIENKN VHWYQKPGQAPVLVIYRDSNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDST TVVFGGGKVTVLQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号65)

10

20

30

40

50

【表 7 - 7】

98E10 (3)	KAMHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRV TVLRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTS SGNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPYYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSDQEPKSSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAG GGSGGGGGGGGSQLQLQESGPGLVKPSSETLSLTC TVAGASVSSSSYYWGWIRQSPGKGLEWIGTINYGGS TYHNPSLKRRTVTSVDTSKNQFSLKLTSTVAADTAV YYCARHRGIYHFDYWGGGLTVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVPEPKSC (配列番号192)	SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGNNIENKN VHWYQQKPGQAPVLIYRDSNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVWDST TVVFGGGTKVTVLGGPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号65)
98E10 (4)	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRV LRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPYYLGI GTQIYVIDPEPCPDSDQEPKSSDKTHTCPPCPAPEA AGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGG GGSGGGGGGGGSQLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCV AGASVSSSSYYWGWIRQSPGKGLEWIGTINYGGSTY HNPSLKRRTVTSVDTSKNQFSLKLTSTVAADTAVYY CARHRGIYHFDYWGGGLTVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEPKSC (配列番号193)	SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGNNIENKN VHWYQQKPGQAPVLIYRDSNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVWDST TVVFGGGTKVTVLGGPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号65)
98E10 (5)	KAMHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRV TVLRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTS SGNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPYYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSDQEPKSSDKTHTCPPCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV KSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGG GGSGGGGGGGGSQLQLQESGPGLVKPSSETLSLTC VAGASVSSSSYYWGWIRQSPGKGLEWIGTINYGGST YHNPSLKRRTVTSVDTSKNQFSLKLTSTVAADTAVY YCARHRGIYHFDYWGGGLTVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVPEPKSC (配列番号194)	SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGNNIENKN VHWYQQKPGQAPVLIYRDSNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVWDST TVVFGGGTKVTVLGGPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号65)

10

20

30

40

50

【表 7 - 8】

98E10 (6)	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVT LRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYLIGI GTQIYVIDPEPCPDSDEPKSSDKTHTCPPCPAPEA GGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL VLHQDLNGLKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVA GASVSSSSYYWGIHQSPGKLEWIGTINYGGSTYH NP SLKRRVTVSVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYYC ARHRGIYHFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVTHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号195)	SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGNNIENKN VHWYQKPGQAPVLVIYRDSNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVWDST TVVFGGGKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号65)
98E10 (7)	AMHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVT VLRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTSS GNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYLIGI NGTQIYVIDPEPCPDSDEPKSSDKTHTCPPCPAPEA AGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDLNGLKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTV AGASVSSSSYYWGIHQSPGKLEWIGTINYGGSTY HNPSLKRRVTVSVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGIYHFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVTHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号196)	SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGNNIENKN VHWYQKPGQAPVLVIYRDSNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVWDST TVVFGGGKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号65)
98C01 (1)	AMHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVT VLRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTSS GNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYLIGI NGTQIYVIDPEPCPDSDEPKSSDKTHTCPPCPAPP VAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDLNGLKEYCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTV SGGSISSSSYYWGIHQPPGKLEWIGGIGSDVYSG NTYYKPSLKSRTVSVDTSKNQFSLKLTSSVTAADTA VYHCARHRGIYHFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号50)	SYELTQPPSVSVALGQTARITCGGNNIENKN VHWYQKPGQAPVLVIYRDSNRPSGIPERFS GSNSGNTATLSINRAQAGDEADYYCQVWDSN TVVFGGGKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号49)

10

20

30

40

50

【表 7 - 9】

98C01 (2)	AMHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVT VLRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTSS GNQVNLT IQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYLGI NGTQIYVIDPEPCPDSQEPKSSDKTHTCPPCPAPP VAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPVLDSGGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGG GGGGGGGGGGSGVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTV SGGSISSSSYYGWIRQPPGKLEWIGGIGSDVDSG NTYYKPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYHCAHRGIIYFFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号70)	SYELTQPPSMSVAPGQTARITCGGSNIEDKN VHWYQQKPGQAPVLIKRDSRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEAEYYCQVWDSS TVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配 列番号69)
98C01 (3)	KAMHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRV TVLRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTS SGNQVNLT IQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSQEPKSSDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAG GGGGGGGGGGSGVQLQESGPGLVKPSSETLSLTC TVSGGSISSSSYYGWIRQPPGKLEWIGGIGSDY SGNTYYKPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYHCAHRGIIYFFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号197)	SYELTQPPSMSVAPGQTARITCGGSNIEDKN VHWYQQKPGQAPVLIKRDSRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEAEYYCQVWDSS TVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配 列番号69)

10

20

30

40

50

【表 7 - 1 0】

98C01 (4)	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVT LRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPYYLGI GTQIYVIDPEPCPDSDQEPKSSDKTHTCPPCPAPEA AGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGG GGGGGGGGGGSGVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTV SGGSISSSSYYGWIRQPPGKLEWIGGIGSVDYSG NTYYKPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTA VYHCAHRGIIYFFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号198)	SYELTQPPSMSVAPGQTARITCGGSNIEDKN VHWYQQKPGQAPVLIKRDSDRPSGIPERFS GSNSGNTATLTISRAGAGDEAEYYCQVWDSS TVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配 列番号69)
98C01 (5)	KAMHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRV TVLRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTS SGNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPYYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSDQEPKSSDKTHTCPPCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGG GGGGGGGGGGSGVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCT VSGGSISSSSYYGWIRQPPGKLEWIGGIGSVDYS GNTYYKPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADT AVYHCAHRGIIYFFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号199)	SYELTQPPSMSVAPGQTARITCGGSNIEDKN VHWYQQKPGQAPVLIKRDSDRPSGIPERFS GSNSGNTATLTISRAGAGDEAEYYCQVWDSS TVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配 列番号69)

10

20

30

40

50

【表 7 - 1 1】

98C01 (6)	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVT LRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTSSG NQVNLT IQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYLGI GTQIYVIDPEPCPDSDEPKSSDKTHTCPPCPAPEA GGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL VLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGG SGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVS GGSISSSSYYGWIRQPPGKGLEWIGGIGSDYSGN TYYKPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAV YHCAHRGIYFFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号200)	SYELTQPPSMSVAPGQTARITCGGSNIEDKN VHWYQKPGQAPVLVIKRDSDRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEAEYYCQVWDS TVVFGGKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号69)
98C01 (7)	AMHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVT VLRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTSS GNQVNLT IQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYLGI NGTQIYVIDPEPCPDSDEPKSSDKTHTCPPCPAPEA AGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGG SGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTV SGGSISSSSYYGWIRQPPGKGLEWIGGIGSDYSG NTYYKPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTA VYHCAHRGIYFFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVF LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号201)	SYELTQPPSMSVAPGQTARITCGGSNIEDKN VHWYQKPGQAPVLVIKRDSDRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEAEYYCQVWDS TVVFGGKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号69)
97G07	AMHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVT VLRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTSS GNQVNLT IQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYLGI NGTQIYVIDPEPCPDSDEPKSSDKTHTCPPCPAPP VAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGG SGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTV SGGSISSSSYYGWIRQPPGKGLEWIGGIGSDYSG NTYYKPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTA VYHCAHRGIYFFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVF LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号38)	YYELTQPLSVSVALGQTARIPCGGNNIENKN VHWYQKPGQAPVLVIYRDSNRPSGIPERFS GSNSGNTATLSINRAQAGDEADYYCQVWDSN TVIFGGKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号5)

10

20

30

40

50

97G07 (2)	EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKD TLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVS NKALPSSIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGAGGGGSGGGGSGGGGSQLQLQE SGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYWGWI RQP PGKGLEWIGGIGSDYSGNTYYKPSLKSRTISVDT SKNQFSLKLSTVTAADTAVYHCARHGIYFFDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP KSC (配列番号73)	YYELTQPLSVSVALGQTARITPCGGNNIENKN VHWYQQKPGQAPV LVIYRDSNRPSGIPERFS GSNSGNTATLSINRAQAGDEADYYCQVWDSN TVIFGGGKT VTLVGLQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKNYAASSYLSLTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配 列番号5)
68F03	AMHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVT VLQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTSS GNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYLGIG NGTQIYVIDPEPCPDSDQEPKSSDKTHTCPPCPAPP VAGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPSSIEKTSKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSGGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGG GSGGGGSGGGGSQLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTV SGGSIDTSSQYWAWIRQPPGKLEWIGGIYFSGSTY QNP SLKSRVTTSDTSKNQFSLRLSMTAADTAVYY CARHGIYFFDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSC (配列番号42)	SFELTQPLSVSVALGQTARITCGGINIENKN VHWYQQKPGQAPV LVIYRDTNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTISRAGAGDEADYYCQVWDSN TVIFGGGKT VTLVGLQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKNYAASSYLSLTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配 列番号41)
84E11	AMHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVT VLQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTSS GNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYLGIG NGTQIYVIDPEPCPDSDQEPKSSDKTHTCPPCPAPP VAGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPSSIEKTSKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSGGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGG GSGGGGSGGGGSQLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTV SGGISISGSFYWGWI RQPPGKLEWIGTIYSGSTY YNP SLKSRVAISVDTSKNQFYLNLFVTAADTAVYH CARERSSSWYPFDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (配列番号44)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDLSRNYF ANWYQQKPGQAPV LVIYGNRNPSPGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSS GYHVVFFGGGKTLVGLQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNKNYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配 列番号43)

40

【表 7 - 1 3】

88B06	AMHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVT VLRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTSS GNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYLIGIG NGTQIYVIDPEPCPDSQDEPKSSDKTHTCPPCPAPP VAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPSSIEKISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGG GSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSVISGSGDSTYY AESVKGRFTISRDNKNTLYLQMTSLRAEDTAEYYC AKDRTPVYGLDVWGQGTITVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号52)	SYELTQPLSVSVALGQTARITSCGGNNIGRKN VHWYQQKPGQAPVLVIYGDNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI GRAQAGDEADYYCQVWDSS TVFGGGKTLTVLGGPKAAPSVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVK AGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKS HKSYSQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列 番号51)
95B06	AMHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVT VLRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTSS GNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYLIGIG NGTQIYVIDPEPCPDSQDEPKSSDKTHTCPPCPAPP VAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPSSIEKISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGG GSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSNYAMTWVRQAPGKGLEWVSDISGSGGSTKY ADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYC AKDLGFYSTWDTDYWGQGTITVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC NVNHHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号54)	DMQMTQSPSSLASVGDRTITCRASQGI RN DLDWYQQKPGKVPKRLIHAASSLQSGVPSRF SGSGSGTEFTLTISLQPEDFVITYCLQHNT YPWTFGGGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配 列番号53)
30F02	AMHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVT VLRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTSS GNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYLIGIG NGTQIYVIDPEPCPDSQDEPKSSDKTHTCPPCPAPP VAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPSSIEKISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGG GSGGGGSGGGGSQLQLQESGPGLVKPSSETLSTCTV SGASISSNHYWGWGWI RQPPGKLEWIGSIYYSGN TYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAV YYCARHRGSYFFDHWGQGTITVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC NVNHHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号56)	SYVLTQPLSVSVALGQTARITCGGNNIGDKN VHWYQQKPGQAPVLVIRDSNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDESDYYCQVWDSS TVVFGGKTVLGGPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWK SHKYSQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配 列番号55)

10

20

30

40

50

【表 7 - 1 4】

85F12	AMHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVT VLRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTSS GNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYLIGIG NGTQIYVIDPEPCPDSQEPKSSDKTHTCPPCPAPP VAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPSSIEKISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGG GSGGGGSGGGGSGVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAI SGDSVSSNSAVWNWIRQSPSRGLEWLGRDYRSKWN NDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAV YYCARGDAGMASFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVF LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号58)	SSELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKY ACWYQQKAGQSPVVVIYQDRKRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI SGTQAMDEADYYCQTWDRR TAVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号57)
85F10	AMHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVT VLRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTSS GNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYLIGIG NGTQIYVIDPEPCPDSQEPKSSDKTHTCPPCPAPP VAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPSSIEKISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGG GSGGGGSGGGGSEVQLLESAGLLKPSETLSLTCV YGGSFSDYYWSWIRQPPGKLEWIGENHSGSTNYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCA RKRGANFFDDWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号60)	SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGNNIENKN VHWYQQKPGQAPVLIKRDSNRPSGIPERLS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVWDSS TVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号59)
CTLA4_抗OX40L 融合体4	AMHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVT VLRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTSS GNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYLIGIG NGTQIYVIDPEPCPDSQEPKSSDKTHTSPPSPAPE LLGGSSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGG GSGGGGSGGGGSEVQLLESAGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFNSYAMSWVRQAPGKGLEWVSIISGSGGFTY YADSVKGRFTISRDNSRTTLYLQMNSLRRAEDTAVYY CAKDRLVAPGTFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号37)	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGIS WLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNS YPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配 列番号35)

10

20

30

40

50

【表 7 - 15】

Larsen/バリア ント_67B06	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKYTEVRVTV LRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYEIGN GTQIYVIDPEPCPDSQEPKSSDKHTCPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGGPGLVKPSETLSLTCV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKLEWSGSIYYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号256)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQQKPGQAPVLVIHRDNNRPSGI PERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)
Xu/バリアント1 _67B06	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKHTEVRTV LRQADSQVTEVCAANYMMNEGTFLLDDSICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICMVEKMYPPPYLGI GTQIYVIDPEPCPDSQEPKSSDKHTCPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGGPGLVKPSETLSLTCV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKLEWSGSIYYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号257)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQQKPGQAPVLVIHRDNNRPSGI PERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)
Xu/バリアント2 _67B06	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKTEVRVTV LRQADSQVTEVCAANYMMNEGTFLLDDSICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICMVEKMYPPPYLGI GTQIYVIDPEPCPDSQEPKSSDKHTCPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGGPGLVKPSETLSLTCV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKLEWSGSIYYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号258)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQQKPGQAPVLVIHRDNNRPSGI PERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)

10

20

30

40

50

【表 7 - 1 6】

Xu/バリエント3 _67B06	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKTEVRVTV LRQADSQVTEVCAANYMMNEGTFLLDSDICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICMVEKMYPYPYLGIGN GTQIYVIDPEPCPDSDQEPKSSDKTHCPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGGPGLVKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKLEWSGSIYYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEPKSC (配列番号259)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQKPGQAPVLVIHRDNNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)
Xu/バリエント4 _67B06	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKWTEVRVTV LRQADSQVTEVCAANYMMNEGTFLLDSDICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICMVEKMYPYPYLGIGN GTQIYVIDPEPCPDSDQEPKSSDKTHCPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGGPGLVKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKLEWSGSIYYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEPKSC (配列番号260)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQKPGQAPVLVIHRDNNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)
Xu/バリエント5 _67B06	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKYTEVRVTV LRQADSQVTEVCAANYMMNEGTFLLDSDICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICMVEKMYPYPYLGIGN GTQIYVIDPEPCPDSDQEPKSSDKTHCPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGGPGLVKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKLEWSGSIYYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEPKSC (配列番号261)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQKPGQAPVLVIHRDNNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)

10

20

30

40

50

【表 7 - 17】

Xu/バリエント6 _67B06	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKTEVRVTV LRQADSQVTEVCAAYMMNEGTFLLDSDICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVEKMYPYPYLGIGN GTQIYVIDPEPCPDSDQEPKSSDKHTCPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPI EKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGGPGLVKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKLEWSGSIYYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEPKSC (配列番号262)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQKPGQAPVLVIHRDNNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)
Xu/バリエント7 _67B06	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKTEVRVTV LRQADSQVTEVCAAYMMNEGTFLLDSDICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVEKMYPYPYLGIGN GTQIYVIDPEPCPDSDQEPKSSDKHTCPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPI EKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGGPGLVKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKLEWSGSIYYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEPKSC (配列番号263)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQKPGQAPVLVIHRDNNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)
Xu/バリエント8 _67B06	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKTEVRVTV LRQADSQVTEVCAAYMMNEGTFLLDSDICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVEKMYPYPYLGIGN GTQIYVIDPEPCPDSDQEPKSSDKHTCPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPI EKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGGPGLVKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKLEWSGSIYYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEPKSC (配列番号264)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQKPGQAPVLVIHRDNNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)

10

20

30

40

50

【表 7 - 18】

Xu/バリエント9_67B06	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKWTEVRVTV LRQADSQVTEVCAAYMMNEGTFLLDSDICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVEKMYPYPYLGIGN GTQIYVIDPEPCPDSDQEPKSSDKHTCPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPI EKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGGPGLVKPSETLSLTCVS SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWSGSIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEPKSC (配列番号265)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQKPGQAPVLVIHRDNNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)
Xu/バリエント10_67B06	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKYTEVRVTV LRQADSQVTEVCAAYMMNEGTFLLDSDICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVEKMYPYPYLGIGN GTQIYVIDPEPCPDSDQEPKSSDKHTCPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPI EKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGGPGLVKPSETLSLTCVS SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWSGSIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEPKSC (配列番号266)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQKPGQAPVLVIHRDNNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)
Xu/バリエント11_67B06	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKHTEVRTV LRQADSQVTEVCAAYMMNEGTFLLDSDICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVEKMYPYPYLGIGN GTQIYVIDPEPCPDSDQEPKSSDKHTCPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPI EKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGGPGLVKPSETLSLTCVS SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWSGSIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEPKSC (配列番号267)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQKPGQAPVLVIHRDNNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)

10

20

30

40

50

【表 7 - 19】

Xu/バリエント1 2_67B06	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKTEVRVTV LRQADSQVTEVCAAYMMNEGTFLLDSDICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVEKMYPYPYLGIGN GTQIYVIDPEPCPDSDQEPKSSDKTHCPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGGPGLVKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWSGSIYYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEPKSC (配列番号268)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQKPGQAPVLVIHRDNNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)
Xu/バリエント1 3_67B06	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKTEVRVTV LRQADSQVTEVCAAYMMNEGTFLLDSDICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVEKMYPYPYLGIGN GTQIYVIDPEPCPDSDQEPKSSDKTHCPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGGPGLVKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWSGSIYYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEPKSC (配列番号269)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQKPGQAPVLVIHRDNNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)
Xu/バリエント1 4_67B06	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKTEVRVTV LRQADSQVTEVCAAYMMNEGTFLLDSDICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVEKMYPYPYLGIGN GTQIYVIDPEPCPDSDQEPKSSDKTHCPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGGPGLVKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWSGSIYYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEPKSC (配列番号270)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQKPGQAPVLVIHRDNNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)

10

20

30

40

50

【表 7 - 2 0】

Xu/バリエント1 5_67B06	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKYTEVRVTV LRQADSQVTEVCAAYMMGNEGTFLLDSDICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVEKMYPYPYLGIGN GTQIYVIDPEPCPDSDQEPKSSDKTHTCPPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPI EKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGGPGLVKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWSGSIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号271)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQKPGQAPVLVIHRDNNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)
Xu/バリエント1 6_67B06	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKHTEVRTV LRQADSQVTEVCAAYMMGNEGTFLLDSDICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVEKMYPYPYLGIGN GTQIYVIDPEPCPDSDQEPKSSDKTHTCPPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPI EKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGGPGLVKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWSGSIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号272)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQKPGQAPVLVIHRDNNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)
Xu/バリエント1 7_67B06	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKTEVRVTV LRQADSQVTEVCAAYMMGNEGTFLLDSDICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVEKMYPYPYLGIGN GTQIYVIDPEPCPDSDQEPKSSDKTHTCPPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPI EKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGGPGLVKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWSGSIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号273)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQKPGQAPVLVIHRDNNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)

10

20

30

40

50

【表 7 - 2 1】

Xu/バリエント1 8_67B06	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKTTEVRVTV LRQADSQVTEVCAANYMMNEGTFLLDSDICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVEKMYPYPYLGIGN GTQIYVIDPEPCPDSDQEPKSSDKHTCPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGGPGLVKPSETLSLTCVS SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWSGSIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号274)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQKPGQAPVLVIHRDNNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)
Xu/バリエント1 9_67B06	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKWTEVRVTV LRQADSQVTEVCAANYMMNEGTFLLDSDICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVEKMYPYPYLGIGN GTQIYVIDPEPCPDSDQEPKSSDKHTCPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGGPGLVKPSETLSLTCVS SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWSGSIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号275)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQKPGQAPVLVIHRDNNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)
Xu/バリエント2 0_67B06	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKYTEVRVTV LRQADSQVTEVCAANYMMNEGTFLLDSDICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVEKMYPYPYLGIGN GTQIYVIDPEPCPDSDQEPKSSDKHTCPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGGPGLVKPSETLSLTCVS SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWSGSIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号276)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQKPGQAPVLVIHRDNNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)

10

20

30

40

50

【表 7 - 2 2】

Bernettバリア ント1_67B06	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKHEVRVTV LRQADSQVTEVCFANYMGNELTFDDDSICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVELMYPPPYEIGN GTQIYVIDPEPCPDSQEPKSSDKHTCPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGGPGLVKPSETLSLTCVS SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWSGSIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号277)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQKPGQAPVLVIHRDNNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)
Bernettバリア ント2_67B06	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKHEVRVTV LRQADSQVTEVCFANYMGNELTFDDDSICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVELMYPPPYEIGN GTQIYVIDPEPCPDSQEPKSSDKHTCPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGGPGLVKPSETLSLTCVS SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWSGSIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号278)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQKPGQAPVLVIHRDNNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)
Bernettバリア ント3_67B06	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKHEVRVTV LRQADSQVTEVCFANYMGNELTFDDDSICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVELMYPPPYEIGN GTQIYVIDPEPCPDSQEPKSSDKHTCPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGGPGLVKPSETLSLTCVS SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWSGSIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号279)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQKPGQAPVLVIHRDNNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)

10

20

30

40

50

【表 7 - 2 3】

Bernettバリア ント4_67B06	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKYTEVRVTV LRQADSQVTEVCFANYMGNELTFDDDSICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVELMYPPPYEIGN GTQIYVIDPEPCPDSQEPKSSDKHTCPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGGPGLVKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWSGSIYYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号280)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQKPGQAPVLVIHRDNNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)
Bernettバリア ント5_67B06	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKHTEVRTV LRQADSQVTEVCFANYMGNELTFEDDSICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVELMYPPPYEIGN GTQIYVIDPEPCPDSQEPKSSDKHTCPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGGPGLVKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWSGSIYYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号281)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQKPGQAPVLVIHRDNNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)
Bernettバリア ント6_67B06	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKTEVRVTV LRQADSQVTEVCFANYMGNELTFEDDSICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVELMYPPPYEIGN GTQIYVIDPEPCPDSQEPKSSDKHTCPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGGPGLVKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWSGSIYYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号282)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQKPGQAPVLVIHRDNNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)

10

20

30

40

50

【表 7 - 2 4】

Bernettバリア ント7_67B06	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKWTEVRVTV LRQADSQVTEVCFANYMGNELTFEDDSICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVELMYPPPYEGIGN GTQIYVIDPEPCPDSQEPKSSDKHTCPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPI EKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGGPGLVKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWSGSIYYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号283)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQQKPGQAPVLIHRDNNRPSGI PERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)
Bernettバリア ント8_67B06	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKYTEVRVTV LRQADSQVTEVCFANYMGNELTFEDDSICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVELMYPPPYEGIGN GTQIYVIDPEPCPDSQEPKSSDKHTCPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPI EKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGGPGLVKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWSGSIYYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号284)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQQKPGQAPVLIHRDNNRPSGI PERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)
Oshimaバリア ント67B06	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYESPGKANEIRVTV LRQADSQVTEVCAMTYMKEDELTFDDPSCGTGTFSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYEGIGN GTQIYVIDPEPCPDSQEPKSSDKHTCPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPI EKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGGPGLVKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWSGSIYYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号285)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQQKPGQAPVLIHRDNNRPSGI PERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)

10

20

30

40

50

【表 7 - 2 5】

Douthwaiteバ リアント1_67B 06	MHVAQPAVVLASSRGRASFVCEYTNPSKATEVRVTV LRQADSQVTEVCAATYMKGNEATFLDSDICTGTASG NQVNLTI RGLRAQDTGLYICQVELMYPPPYLGI GN GTQIYVIDPEPCPDSQEPKSSDKHTCPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPI EKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCVKGFPYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGGPGLVKPSETLSLTCV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGSIIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号286)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQKPGQAPVLIHRDNNRPSGI PERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)
Douthwaiteバ リアント2_67B 06	MHVAQPAVVLASSVGRASFVCEYTNPSKATEVRVTV LRQADSQVTEVCAATYMKGNEATFLDSDICTGTASG NQVNLTI RGLRAQDTGLYICQVELMYPPPYLGI GN GTQIYVIDPEPCPDSQEPKSSDKHTCPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPI EKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCVKGFPYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGGPGLVKPSETLSLTCV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGSIIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号287)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQKPGQAPVLIHRDNNRPSGI PERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)
Douthwaiteバ リアント3_67B 06	MHVAQPAVVLASSRGRASFVCEYTNPSKATEVRVTV LRQADSQVTEVCAATYMKNEGTFLLDSDICTGTASG NQVNLTI RGLRAQDTGLYICQVELMYPPPYLGI GN GTQIYVIDPEPCPDSQEPKSSDKHTCPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPI EKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCVKGFPYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGGPGLVKPSETLSLTCV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGSIIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号288)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQKPGQAPVLIHRDNNRPSGI PERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)

10

20

30

40

50

【表 7 - 2 6】

Douthwaiteバ リアント4_67B 06	MHVAQPAVVLASSVGRASFVCEYTNPSKATEVRVTV LRQADSQVTEVCAATYMKNEGTFLLDSDICTGTASG NQVNLTIIRGLRAQDTGLYICQVELMYPPPYLGI GTQIYVIDPEPCPDSQDEPKSSDKTHCPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGGPGLVKPSETLSLTCV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWSGSIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号289)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQKPGQAPVLVIHRDNNRPSGI PERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)
Douthwaiteバ リアント5_67B 06	MHVAQPAVVLASSRGRASFVCEYTNPSKATEVRVTV LRQADSQVTEVCAATYMKNEATFLDSDICTGTASG NQVNLTIIRGLRASDTGLYICQVELMYPPPYLGI GTQIYVIDPEPCPDSQDEPKSSDKTHCPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGGPGLVKPSETLSLTCV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWSGSIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号290)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQKPGQAPVLVIHRDNNRPSGI PERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)
Douthwaiteバ リアント6_67B 06	MHVAQPAVVLASSVGRASFVCEYTNPSKATEVRVTV LRQADSQVTEVCAATYMKNEATFLDSDICTGTASG NQVNLTIIRGLRASDTGLYICQVELMYPPPYLGI GTQIYVIDPEPCPDSQDEPKSSDKTHCPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGGPGLVKPSETLSLTCV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWSGSIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号291)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQKPGQAPVLVIHRDNNRPSGI PERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEGS (配 列番号63)

10

20

30

40

50

【表 7 - 2 7】

Douthwaiteバ リアント7_67B 06	MHVAQPAVVLASSRGRASFVCEYTNPSKATEVRVT LRQADSQVTEVCAATYMKNEGTFLLDSDICTGTASG NQVNLTIIRGLRASDTGLYICQVELMYPPPYLIGN GTQIYVIDPEPCPDSDQEPKSSDKTHTCPPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGGPGLVKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGSIIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号292)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQKPGQAPVLIHRDNNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配 列番号63)
Douthwaiteバ リアント8_67B 06	MHVAQPAVVLASSVGRASFVCEYTNPSKATEVRVT LRQADSQVTEVCAATYMKNEGTFLLDSDICTGTASG NQVNLTIIRGLRASDTGLYICQVELMYPPPYLIGN GTQIYVIDPEPCPDSDQEPKSSDKTHTCPPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGG SGGGSGGGGSQLQLQESGGPGLVKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGSIIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号293)	SSELTQPLSVSVALGQTARMTGGSDIENKN VHWYQKPGQAPVLIHRDNNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVRDSN IVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配 列番号63)
Larsen/バリア ント_89B09	MHVAQPAVVLASSRGIA SFVCEYASPGKYTEVRVT LRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDSDICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYEGIGN GTQIYVIDPEPCPDSDAMHVAQPAVVLASSRGIA SF VCEYASPGKATEVRVTVL RQADSQVTEVCAATYMMG NELTFLDSDICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYI CKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSDQEP KSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI S RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNK ALAAPIEKTISKAKGQPREGPGLVKPSSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGSIIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号294)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSSVRRFF AHWYQKPGQAPVLI SGKDRPSGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEDADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配 列番号67))

10

20

30

40

50

【表 7 - 2 8】

Xu/バリエント1 _89B09	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKTEVRVTV LRQADSQVTEVCAANYMMNEGTFLLDSDICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICMVEKMYPPPYLGI GTQIYVIDPEPCPDSAMHVAQPAVVLASSRGIASF VCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMMG NELTFLDSDICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYI CKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSQEP KSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNK ALAAPIEKTI SKAKGQPREGGLVCKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGSIIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号295)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLVISGKDRPSGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67))
Xu/バリエント2 _89B09	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKTEVRVTV LRQADSQVTEVCAANYMMNEGTFLLDSDICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICMVEKMYPPPYLGI GTQIYVIDPEPCPDSAMHVAQPAVVLASSRGIASF VCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMMG NELTFLDSDICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYI CKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSQEP KSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNK ALAAPIEKTI SKAKGQPREGGLVCKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGSIIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号296)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLVISGKDRPSGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67))
Xu/バリエント3 _89B09	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKTEVRVTV LRQADSQVTEVCAANYMMNEGTFLLDSDICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICMVEKMYPPPYLGI GTQIYVIDPEPCPDSAMHVAQPAVVLASSRGIASF VCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMMG NELTFLDSDICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYI CKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSQEP KSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNK ALAAPIEKTI SKAKGQPREGGLVCKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGSIIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号297)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLVISGKDRPSGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67))

10

20

30

40

50

【表 7 - 2 9】

Xu/バリエント4 _89B09	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKWTEVRVTV LRQADSQVTEVCAANYMMNEGTFLLDSDICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICMVEKMYPPPYLGI GTQIYVIDPEPCPDSAMHVAQPAVVLASSRGIASF VCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMMG NELTFLDSDICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYI CKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSQEP KSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNK ALAAPIEKTI SKAKGQPREGGLVCKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGS GIYYS GSTY YRPSLQGRATISVDT SKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号298)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLVISGKDRPSGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67))
Xu/バリエント5 _89B09	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKYTEVRVTV LRQADSQVTEVCAANYMMNEGTFLLDSDICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICMVEKMYPPPYLGI GTQIYVIDPEPCPDSAMHVAQPAVVLASSRGIASF VCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMMG NELTFLDSDICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYI CKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSQEP KSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNK ALAAPIEKTI SKAKGQPREGGLVCKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGS GIYYS GSTY YRPSLQGRATISVDT SKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号299)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLVISGKDRPSGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67))
Xu/バリエント6 _89B09	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKHTTEVRVTV LRQADSQVTEVCAANYMMNEGTFLLDSDICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVEKMYPPPYLGI GTQIYVIDPEPCPDSAMHVAQPAVVLASSRGIASF VCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMMG NELTFLDSDICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYI CKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSQEP KSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNK ALAAPIEKTI SKAKGQPREGGLVCKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGS GIYYS GSTY YRPSLQGRATISVDT SKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号300)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLVISGKDRPSGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67))

10

20

30

40

50

【表 7 - 3 0】

Xu/バリエント7 _89B09	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKTEVRVTV LRQADSQVTEVCAAYMMGNEGTFLLDSDICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVEKMYPPPYLGI GTQIYVIDPEPCPDSDAMHVAQPAVVLASSRGIASF VCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMMG NELTFLDSDICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYI CKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSDQEP KSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNK ALAAPIEKTI SKAKGQPREGGLVCKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGSIIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号301)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLVISGKDRPSGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEDADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67))
Xu/バリエント8 _89B09	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKTEVRVTV LRQADSQVTEVCAAYMMGNEGTFLLDSDICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVEKMYPPPYLGI GTQIYVIDPEPCPDSDAMHVAQPAVVLASSRGIASF VCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMMG NELTFLDSDICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYI CKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSDQEP KSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNK ALAAPIEKTI SKAKGQPREGGLVCKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGSIIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号302)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLVISGKDRPSGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEDADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67))
Xu/バリエント9 _89B09	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKTEVRVTV LRQADSQVTEVCAAYMMGNEGTFLLDSDICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVEKMYPPPYLGI GTQIYVIDPEPCPDSDAMHVAQPAVVLASSRGIASF VCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMMG NELTFLDSDICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYI CKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSDQEP KSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNK ALAAPIEKTI SKAKGQPREGGLVCKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGSIIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号303)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLVISGKDRPSGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEDADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67))

10

20

30

40

50

【表 7 - 3 1】

Xu/バリエント1 0_89B09	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKYTEVRVTV LRQADSQVTEVCAAYMMGNEGTFLLDSDICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVEKMYPPPYLGI GTQIYVIDPEPCPDSAMHVAQPAVVLASSRGIA VCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMMG NELTFLDSDICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYI CKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSQEP KSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNK ALAAPIEKTI SKAKGQPREGGLVCKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGS GIYYS GSTY YRPSLQGRATISVDT SKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号304)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLVLSGKDRPSGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEDADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67))
Xu/バリエント1 1_89B09	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKHTEVRTV LRQADSQVTEVCAAYMMGNEGTFLLDSDICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVEKMYPPPYLGI GTQIYVIDPEPCPDSAMHVAQPAVVLASSRGIA VCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMMG NELTFLDSDICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYI CKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSQEP KSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNK ALAAPIEKTI SKAKGQPREGGLVCKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGS GIYYS GSTY YRPSLQGRATISVDT SKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号305)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLVLSGKDRPSGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEDADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67))
Xu/バリエント1 2_89B09	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKTEVRVTV LRQADSQVTEVCAAYMMGNEGTFLLDSDICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVEKMYPPPYLGI GTQIYVIDPEPCPDSAMHVAQPAVVLASSRGIA VCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMMG NELTFLDSDICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYI CKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSQEP KSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNK ALAAPIEKTI SKAKGQPREGGLVCKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGS GIYYS GSTY YRPSLQGRATISVDT SKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号306)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLVLSGKDRPSGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEDADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67))

10

20

30

40

50

【表 7 - 3 2】

Xu/バリエント1 3_89B09	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKTTEVRVTV LRQADSQVTEVCAAYMMGNEGTFLLDSDICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVEKMYPPPYLGI GTQIYVIDPEPCPDSAMHVAQPAVVLASSRGIASF VCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMMG NELTFLDSDICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYI CKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSQEP KSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNK ALAAPIEKTI SKAKGQPREGGLVCKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGS GIYYS GSTY YRPSLQGRATISVDT SKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号307)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLVISGKDRPSGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKLT TVLGQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67))
Xu/バリエント1 4_89B09	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKWTEVRVTV LRQADSQVTEVCAAYMMGNEGTFLLDSDICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVEKMYPPPYLGI GTQIYVIDPEPCPDSAMHVAQPAVVLASSRGIASF VCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMMG NELTFLDSDICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYI CKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSQEP KSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNK ALAAPIEKTI SKAKGQPREGGLVCKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGS GIYYS GSTY YRPSLQGRATISVDT SKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号308)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLVISGKDRPSGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKLT TVLGQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67))
Xu/バリエント1 5_89B09	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKYTEVRVTV LRQADSQVTEVCAAYMMGNEGTFLLDSDICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVEKMYPPPYLGI GTQIYVIDPEPCPDSAMHVAQPAVVLASSRGIASF VCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMMG NELTFLDSDICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYI CKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSQEP KSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNK ALAAPIEKTI SKAKGQPREGGLVCKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGS GIYYS GSTY YRPSLQGRATISVDT SKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号309)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLVISGKDRPSGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKLT TVLGQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67))

10

20

30

40

50

【表 7 - 3 3】

Xu/バリエント1 6_89B09	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKTEVRVTV LRQADSQVTEVCAANYMMNEGTFLLDSDICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVEKMYPPPYLGI GTQIYVIDPEPCPDSAMHVAQPAVVLASSRGIA VCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMMG NELTFLDSDICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYI CKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSQEP KSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNK ALAAPIEKTI SKAKGQPREGGLVCKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGS GIYYS GSTY YRPSLQGRATISVDT SKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号310)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLVLSGKDRPSGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67))
Xu/バリエント1 7_89B09	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKTEVRVTV LRQADSQVTEVCAANYMMNEGTFLLDSDICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVEKMYPPPYLGI GTQIYVIDPEPCPDSAMHVAQPAVVLASSRGIA VCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMMG NELTFLDSDICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYI CKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSQEP KSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNK ALAAPIEKTI SKAKGQPREGGLVCKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGS GIYYS GSTY YRPSLQGRATISVDT SKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号311)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLVLSGKDRPSGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67))
Xu/バリエント1 8_89B09	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKTEVRVTV LRQADSQVTEVCAANYMMNEGTFLLDSDICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVEKMYPPPYLGI GTQIYVIDPEPCPDSAMHVAQPAVVLASSRGIA VCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMMG NELTFLDSDICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYI CKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSQEP KSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNK ALAAPIEKTI SKAKGQPREGGLVCKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGS GIYYS GSTY YRPSLQGRATISVDT SKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号312)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLVLSGKDRPSGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67))

10

20

30

40

50

【表 7 - 3 4】

Xuバリエーション1 9_89B09	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKWTEVRVTV LRQADSQVTEVCAANYMMNEGTFLLDSDICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVEKMYPPPYLGI GTQIYVIDPEPCPDSAMHVAQPAVVLASSRGIASF VCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMMG NELTFLDSDICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYI CKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSQEP KSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNK ALAAPIEKTI SKAKGQPREGGLVCKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGSIIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号313)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLVISGKDRPSGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKLT VLGQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67))
Xuバリエーション2 0_89B09	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKYTEVRVTV LRQADSQVTEVCAANYMMNEGTFLLDSDICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVEKMYPPPYLGI GTQIYVIDPEPCPDSAMHVAQPAVVLASSRGIASF VCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMMG NELTFLDSDICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYI CKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSQEP KSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNK ALAAPIEKTI SKAKGQPREGGLVCKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGSIIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号314)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLVISGKDRPSGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKLT VLGQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67))
Bernettバリエーション1_89B09	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKHTTEVRVTV LRQADSQVTEVCFANYMGNELTFDDSDICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVELMYPPPYEGIGN GTQIYVIDPEPCPDSAMHVAQPAVVLASSRGIASF VCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMMG NELTFLDSDICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYI CKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSQEP KSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNK ALAAPIEKTI SKAKGQPREGGLVCKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGSIIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号315)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLVISGKDRPSGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKLT VLGQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67))

10

20

30

40

50

【表 7 - 3 5】

Bernettバリア ント2_89B09	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKKEVRVTV LRQADSQVTEVCFANYMGNELTFDDDSICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVELMYPPPYEGIGN GTQIYVIDPEPCPDSAMHVAQPAVVLASSRGIASF VCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMMG NELTFLDDSICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYI CKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSQEP KSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNK ALAAPIEKTI SKAKGQPREGGLVCKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGSIIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号316)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLVISGKDTRPSGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEDADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67))
Bernettバリア ント3_89B09	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKWTEVRVTV LRQADSQVTEVCFANYMGNELTFDDDSICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVELMYPPPYEGIGN GTQIYVIDPEPCPDSAMHVAQPAVVLASSRGIASF VCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMMG NELTFLDDSICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYI CKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSQEP KSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNK ALAAPIEKTI SKAKGQPREGGLVCKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGSIIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号317)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLVISGKDTRPSGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEDADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67))
Bernettバリア ント4_89B09	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKYTEVRVTV LRQADSQVTEVCFANYMGNELTFDDDSICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVELMYPPPYEGIGN GTQIYVIDPEPCPDSAMHVAQPAVVLASSRGIASF VCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMMG NELTFLDDSICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYI CKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSQEP KSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNK ALAAPIEKTI SKAKGQPREGGLVCKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGSIIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号318)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLVISGKDTRPSGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEDADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67))

10

20

30

40

50

【表 7 - 3 6】

Bernettバリア ント5_89B09	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKHEVRVTV LRQADSQVTEVCFANYMGNELTFEDDSICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVELMYPPPYEGIGN GTQIYVIDPEPCPDSAMHVAQPAVVLASSRGIASF VCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMMG NELTFLDDSICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYI CKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSQEP KSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNK ALAAPIEKTI SKAKGQPREGGLVVKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGSIIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号319)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLVISGKDRPSGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEDADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67))
Bernettバリア ント6_89B09	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKHEVRVTV LRQADSQVTEVCFANYMGNELTFEDDSICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVELMYPPPYEGIGN GTQIYVIDPEPCPDSAMHVAQPAVVLASSRGIASF VCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMMG NELTFLDDSICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYI CKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSQEP KSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNK ALAAPIEKTI SKAKGQPREGGLVVKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGSIIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号320)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLVISGKDRPSGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEDADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67))
Bernettバリア ント7_89B09	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKWTEVRVTV LRQADSQVTEVCFANYMGNELTFEDDSICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVELMYPPPYEGIGN GTQIYVIDPEPCPDSAMHVAQPAVVLASSRGIASF VCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMMG NELTFLDDSICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYI CKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSQEP KSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNK ALAAPIEKTI SKAKGQPREGGLVVKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGSIIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLVTSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号321)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLVISGKDRPSGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEDADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67))

10

20

30

40

50

【表 7 - 3 7】

Bernettバリア ント8_89B09	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKYTEVRVTV LRQADSQVTEVCFANYMGNELTFEDDSICTGTSSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICQVELMYPPPYEGIGN GTQIYVIDPEPCPDSAMHVAQPAVVLASSRGIASF VCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMMG NELTFLDSDICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYI CKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSQEP KSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNK ALAAPIEKTI SKAKGQPREGGLVKKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGSIIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号322)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLVLSGKDTRPSGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEDADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKTLTVLGGPKAAPSVTLPFPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67))
Oshimaバリア ント_89B09	MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYESPGKANEIRVTV LRQADSQVTEVCAMTYMKEDELTFDDPSCGTGFSG NQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYEGIGN GTQIYVIDPEPCPDSAMHVAQPAVVLASSRGIASF VCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMMG NELTFLDSDICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYI CKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSQEP KSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNK ALAAPIEKTI SKAKGQPREGGLVKKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGSIIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号323)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLVLSGKDTRPSGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEDADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKTLTVLGGPKAAPSVTLPFPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67))
Douthwaiteバ リアント1_89B 09	MHVAQPAVVLASSRGASVCEYTNPSKATEVRVTV LRQADSQVTEVCAATYMKGNEATFLDSDICTGTASG NQVNLTI RGLRAQDTGLYICQVELMYPPPYLGI GNG GTQIYVIDPEPCPDSAMHVAQPAVVLASSRGIASF VCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMMG NELTFLDSDICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYI CKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSQEP KSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNK ALAAPIEKTI SKAKGQPREGGLVKKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGSIIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号324)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLVLSGKDTRPSGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEDADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKTLTVLGGPKAAPSVTLPFPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67))

10

20

30

40

50

【表 7 - 3 8】

Douthwaiteバ リアント2_89B 09	MHVAQPAVVLASSVGRASFVCEYTNPSKATEVRVT LRQADSQVTEVCAATYMKGNEATFLDDSICTGTASG NQVNLTI RGLRAQDTGLYICQVELMYPPPYLGI GTQIYVIDPEPCPDSAMHVAQPAVVLASSRGIA VCEYASPGKATEVRVTVL RQADSQVTEVCAATYMMG NELTFLDDSICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYI CKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSQEP KSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNK ALAAPIEKTI SKAKGQPREGGLVVKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGSIIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGAL TSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号325)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLV I SGKDTRPSGI PDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEDADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67))
Douthwaiteバ リアント3_89B 09	MHVAQPAVVLASSVGRASFVCEYTNPSKATEVRVT LRQADSQVTEVCAATYMKGNEGTFLDDSICTGTASG NQVNLTI RGLRAQDTGLYICQVELMYPPPYLGI GTQIYVIDPEPCPDSAMHVAQPAVVLASSRGIA VCEYASPGKATEVRVTVL RQADSQVTEVCAATYMMG NELTFLDDSICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYI CKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSQEP KSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNK ALAAPIEKTI SKAKGQPREGGLVVKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGSIIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGAL TSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号326)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLV I SGKDTRPSGI PDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEDADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67))
Douthwaiteバ リアント4_89B 09	MHVAQPAVVLASSVGRASFVCEYTNPSKATEVRVT LRQADSQVTEVCAATYMKGNEGTFLDDSICTGTASG NQVNLTI RGLRAQDTGLYICQVELMYPPPYLGI GTQIYVIDPEPCPDSAMHVAQPAVVLASSRGIA VCEYASPGKATEVRVTVL RQADSQVTEVCAATYMMG NELTFLDDSICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYI CKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSQEP KSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNK ALAAPIEKTI SKAKGQPREGGLVVKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGSIIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGAL TSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVKPKSC (配列番号327)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLV I SGKDTRPSGI PDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEDADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67))

10

20

30

40

50

【表 7 - 3 9】

Douthwaiteバ リアント5_89B 09	MHVAQPAVVLASSRGRASFVCEYTNPSKATEVRVT LRQADSQVTEVCAATYMKGNEATFLDSDICTGTASG NQVNLTI RGLRASDTGLYICQVELMYPPPYLGI GTQIYVIDPEPCPDSAMHVAQPAVVLASSRGIASF VCEYASPGKATEVRVTVL RQADSQVTEVCAATYMMG NELTFLDSDICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYI CKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSQEP KSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNK ALAAPIEKTI SKAKGQPREGGLVVKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGSIIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGAL TSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号328)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLV I SGKDTRPSGI PDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEDADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67))	10
Douthwaiteバ リアント6_89B 09	MHVAQPAVVLASSVGRASFVCEYTNPSKATEVRVT LRQADSQVTEVCAATYMKGNEATFLDSDICTGTASG NQVNLTI RGLRASDTGLYICQVELMYPPPYLGI GTQIYVIDPEPCPDSAMHVAQPAVVLASSRGIASF VCEYASPGKATEVRVTVL RQADSQVTEVCAATYMMG NELTFLDSDICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYI CKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSQEP KSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNK ALAAPIEKTI SKAKGQPREGGLVVKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGSIIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGAL TSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号329)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLV I SGKDTRPSGI PDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEDADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67))	20
Douthwaiteバ リアント7_89B 09	MHVAQPAVVLASSRGRASFVCEYTNPSKATEVRVT LRQADSQVTEVCAATYMKGNEATFLDSDICTGTASG NQVNLTI RGLRASDTGLYICQVELMYPPPYLGI GTQIYVIDPEPCPDSAMHVAQPAVVLASSRGIASF VCEYASPGKATEVRVTVL RQADSQVTEVCAATYMMG NELTFLDSDICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYI CKVELMYPPPYLGI GNGTQIYVIDPEPCPDSQEP KSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNK ALAAPIEKTI SKAKGQPREGGLVVKPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKGLEWGSIIYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGAL TSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEKSC (配列番号330)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSVRRFF AHWYQKPGQAPVLV I SGKDTRPSGI PDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEDADYYCNSRDSS GYLVLFGGGKTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67))	30
			40

【表 7 - 4 0】

Douthwaiteバ リアント8_89B 09	MHVAQPAVVLASSVGRASFVCEYTNPSKATEVRVT LRQADSQVTEVCAATYMKGNEGTFLLDDSICTGTASG NQVNLTIRGLRASDTGLYICQVELMYPPPYLGI GTQIYVIDPEPCPDSAMHVAQPAVVLASSRGIA SFVCEYASPGKATEVRVTLRQADSQVTEVCAATYMMG NELTFLDDSICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYI CKVELMYPPPYLGI NGTQIYVIDPEPCPDSQEP KSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNK ALAAPIEKTI SKAKGQPREGGLVGPSETLSLTCSV SGGSI STSSYYGWIRQPPGKLEWSGSI YYSGSTY YRPSLQGRATISVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVYY CARHRGSYFFDIWGLGTLTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHHKPSNTKVDKRV EPKSC (配列番号331)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDsvrrff ahwyqqkpgqapvlvisgkdrpsgipdrfs gsssgntasltitgaqaedeaddyCNSRDSS GYLVLFGGGKTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQ WKS HKSYSQCVTHEGSTVEKTVAPTECS (配列番号67)
US 9139653バ リアント1	AMHVAQPAVVLASSRGIA SFVCEYASPGKATEVRVT VL RQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTSS GNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYLGI G NGTQIYVIDPEPCPDSQEPKSSDKTHTCPPCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGG GGSGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSNYAMNWRQAPGKLEWVSTISGSGGATR YADSVKGRFTISRDN SRNTVYLMNSLRVEDTAVFY CTKDR LIMATVRGPYYYGMDVWGQGTITVTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GT KTYTCNV DHHKPSNTKVDKRV (配列番号332)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISS YLNWYQQKPGKAPNLLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSETDFTLTISLQPEDFATYYCQQSHS VSFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号253)

10

20

30

40

50

【表 7 - 4 1】

US 7501496バ リアント1	AMHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVT VLRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDSDICTGTSS GNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYLGLIG NGTQIYVIDPEPCPSDQEPKSSDKTHTCPPCPAPE AAGGSPVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGG GGSGGGGGGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFNSYAMSWVRQAPGKGLEWVSIISGSGGFTY YADSVKGRFTISRDNSTTLYLQMNSLRRAEDAVYY CAKDRLVAPGTFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKV (配列番号333)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIS WLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNS YPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号255)
US 9139653バ リアント2	AMHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVT VLRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDSDICTGTSS GNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYLGLIG NGTQIYVIDPEPCPSDQEPKSSDKTHTCPPCPAPP VAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGG GGSGGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFNSYAMNWRQAPGKGLEWVSTISGSGGATRY ADSVKGRFTISRDNSTTVYLQMNSLRVEDTAVFYC TKDRLIMATVRGPYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKG PSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TKTYTGNVHKPSNTKVDKRV (配列番号334)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIS YLNWYQQKPGKAPNLLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSETDFTLTISLQPEDFATYYCQQSHS VSFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号253)
US 7501496バ リアント2	AMHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVT VLRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDSDICTGTSS GNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYLGLIG NGTQIYVIDPEPCPSDQEPKSSDKTHTCPPCPAPP VAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALAAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGG GGSGGGGGGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFNSYAMSWVRQAPGKGLEWVSIISGSGGFTY ADSVKGRFTISRDNSTTLYLQMNSLRRAEDAVYYC AKDRLVAPGTFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKV (配列番号335)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIS WLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNS YPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号255)

10

20

30

40

【0225】

本明細書でやはり提供されるのは、重鎖が（例えばジスルフィド結合を介して）表7に掲載されているアミノ酸配列のいずれかから選択される軽鎖と会合するタンパク質の調製における、表7に掲載されているアミノ酸配列のいずれかから選択される重鎖の利用である。

【0226】

本開示でやはり考慮されるのは本発明のタンパク質をコードする核酸である。本明細書に開示されているタンパク質をコードする核酸として、標準的なバイオフィーマティクスの方法を利用して最適な発現のために最適化されたコドンが可能である。本発明のタン

50

パク質をコードする1つ以上の核酸を含む細胞も考慮され、それは標準的なトランスフェクションまたは形質導入の方法（例えば電気穿孔、塩化カルシウムトランスフェクション、リポフェクション、レンチウイルス送達、またはアデノ随伴ウイルス送達）によって作製することができる。

【0227】

I. E タンパク質の特徴

本発明のタンパク質は、CD80および／またはCD86とOX40Lに特異的に結合することができる。いくつかの実施形態では、本発明のタンパク質は、本分野で知られている多彩なアッセイの任意の1つによって測定するとき、CD80および／またはCD86とOX40Lに大きな親和性で結合する。本発明のタンパク質の結合活性と免疫抑制活性はCTLA4-Igおよび／または抗OX40L参照分子と比較することができる。

10

CTLA4-Ig (Ref3__CTLA4Ig)

AMHVAQPAVVLAASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVTVLRQ
ADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTSSGNQVNLTI
QGLRAMDTGLYICKVELMYP P P P Y Y L G I G N G T Q I Y V I D P E P
CPDSDQEPKSSDKTHTSPSPAPPELLGGSSVFLFP P K P K D
TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFFLYSK
LTVDKSRWQQGNV F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K (配
列番号34)

20

CTLA4-IgG__バリエント

AMHVAQPAVVLAASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVTVLRQ
ADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTSSGNQVNLTI
QGLRAMDTGLYICKVELMYP P P P Y Y L G I G N G T Q I Y V I D P E P
CPDSDQEPKSSDKTHTSPSPAPPELLGGSSVFLFP P K P K D
TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFFLYSK
LTVDKSRWQQGNV F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G (配
列番号71)

30

IgG1__Fc__バリエント

-CTLA4EPKSSDKTHTCP P C P A P E A E G A P S V F L F P P K P K D
TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
SSI E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFFLYSK
LTVDKSRWQQGNV F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G A G G
GGSGGGGGSGGGGGSAMHVAQPAVVLAASSRGIASFVCEYAS P
GKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSI C
TGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYP P P P Y Y L G I
GNGTQIYVIDPEPCPD S (配列番号72)

40

Ref2__抗__OX40L

重鎖配列

EVQLLES G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F N S Y A M S W V R Q A
P G K G L E W V S I I S G S G G F T Y Y A D S V K G R F T I S R D N S R T T L Y
L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A K D R L V A P G T F D Y W G Q G A L V T V S S
A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S

50

WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTKISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPV
LDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPG (配列番号36)

軽鎖配列

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSWLAWYQQKP
EKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSSLQP
EDFATYYCQQYNSTYPTFGQGTLKLEIKRTVAAPSVFIFPP
SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC (配列番号35)

アメリカ合衆国特許第9,139,653号 (Ref1__抗OX40L)

重鎖可変ドメイン (VH)

EVQLVESGGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFSNYAMNWVRQA
PGKGLEWVSTISGSGGATRYADSVKGRFTISRDNSTRNTVY
LQMNSLRVEDTAVFYCTKDR L IMATVRGPYYYGMDVWGQG
TTVTVSS (配列番号31)

軽鎖可変ドメイン (VL)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKP
GKAPNLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGSETDFTLTISSSLQP
EDFATYYCQQSHSVSFTFGPGTKVDIK (配列番号30)

【0228】

例えば本明細書に記載されているタンパク質はAPCの表面上のOX40Lに特異的に結合してそれを中和することができ、そのことによってT細胞の共刺激シグナル伝達と活性化を阻害する。いくつかの実施形態では、本発明のタンパク質は、下記の実施例3に記載されているOX40L中和/OX40-HEKレポーターアッセイにおいて測定したとき、12nM未満のIC₅₀を持つ。いくつかの実施形態では、本発明のタンパク質は、OX40L中和/OX40-HEKレポーターアッセイにおいて測定したとき、5nM~12nM、5nM~11.5nM、5nM~11nM、5nM~11.5nM、5nM~10nM、5nM~10.5nM、または5nM~9nMのIC₅₀を持つ。

【0229】

T細胞活性化の阻害は、下記の実施例3に記載されている初代T細胞活性化アッセイを利用して測定することもできる。例えばいくつかの実施形態では、本発明のタンパク質は、初代T細胞活性化アッセイにおいて測定したとき、2nM~12nM、2nM~11.5nM、2nM~11nM、2nM~10.5nM、2nM~10nM、または2nM~9.5nMのIC₅₀を持つ。

【0230】

いくつかの実施形態では、本発明のタンパク質は、(下記の実施例3に記載されている)Biacoreアッセイにおいて測定したとき75nM未満である場合に、OX40LにあるK_Dで結合する。例えばいくつかの実施形態では、OX40L結合は、Biacoreアッセイにおいて測定したとき、20nM~75nM、20nM~70nM、20nM~65nM、20nM~60nM、25nM~75nM、25nM~70nM、25nM~65nM、25nM~60nM、30nM~75nM、30nM~70nM、30nM~65nM、および30nM~60nMのK_Dを持つ。

【0231】

T細胞共刺激シグナル伝達の阻止により、T細胞の活性化と炎症促進性メディエータの

10

20

30

40

50

産生が阻害される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されているタンパク質は、少なくとも1つ以上の炎症促進性サイトカイン（その非限定的な例に含まれるのはIL-2、IFN γ 、IL-6、またはTNF α である）の産生を有意に阻害する。炎症促進性サイトカイン産生の阻害は、インビトロ混合リンパ球反応アッセイを利用して、本明細書に記載されているタンパク質で処理した細胞を、同じ条件だがタンパク質の不在下で、または個別に提供されたCTLA4-Ig（ヒトIgG1 FcドメインのN末端に融合したヒトCTLA4の細胞外ドメイン；配列番号34）と抗OX40L抗体（配列番号35と配列番号36；配列番号30と配列番号31）の存在下で、または別々に提供された前記2つのタンパク質の組み合わせの存在下で処理した細胞と比較することにより測定することができる。例えばいくつかの実施形態では、本明細書に記載されているタンパク質は、混合リンパ球反応アッセイにおいて、細胞による少なくとも1つの炎症促進性サイトカインの産生を、同じ条件だがタンパク質の不在下で処理した細胞と比べて少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、または少なくとも60%阻害する。

10

20

30

40

50

【0232】

T細胞共刺激を阻止する結果としてT細胞の増殖も阻害される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されているタンパク質は、インビトロ混合リンパ球反応アッセイにおいて、アロ反応性のCD4⁺ T細胞とCD8⁺ T細胞の増殖を、同じ条件だがタンパク質の不在下で、または個別に提供されたCTLA4-Ig（ヒトIgG1 FcドメインのN末端に融合したヒトCTLA4の細胞外ドメイン；配列番号34）と抗OX40L抗体（配列番号35と配列番号36；配列番号30と配列番号31）の存在下で、または別々に提供された前記2つのタンパク質の組み合わせの存在下で処理したアロ反応性のCD4⁺ T細胞とCD8⁺ T細胞と比べて有意に阻害する。例えばいくつかの実施形態では、本明細書に記載されているタンパク質は、混合リンパ球反応アッセイにおいてCD4⁺ T細胞とCD8⁺ T細胞の増殖を、同じ条件だがタンパク質の不在下で処理した細胞と比べて少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、または少なくとも50%阻害する。

【0233】

ある実施形態では、本明細書に記載されているタンパク質は、インビトロ混合リンパ球反応アッセイにおいて、T細胞（TregまたはTreg）の増殖と比べたアロ反応性のCD4⁺ T細胞とCD8⁺ T細胞の増殖を、同じ条件だがタンパク質の不在下で、または個別に提供されたCTLA4-Ig（ヒトIgG1 FcドメインのN末端に融合したヒトCTLA4の細胞外ドメイン；配列番号34）と抗OX40L抗体（配列番号35と配列番号36；配列番号30と配列番号31）の存在下で、または別々に提供された前記2つのタンパク質の組み合わせの存在下で処理したアロ反応性のCD4⁺ T細胞とCD8⁺ T細胞と比べて選択的に阻害する。例えばいくつかの実施形態では、本明細書に記載されているタンパク質で処理した混合リンパ球反応アッセイは、同じ条件だがタンパク質の不在下で処理した細胞と比べてTreg：Teff細胞比を少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、または少なくとも60%増加させる。

【0234】

共刺激 CD28とOX40の活性化阻害によってTreg細胞の分化を促進することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されているタンパク質は、インビトロ混合リンパ球反応アッセイにおいて、Treg抑制機能を、同じ条件だがタンパク質の不在下で、または個別に提供されたCTLA4-Ig（ヒトIgG1 FcドメインのN末端に融合したヒトCTLA4の細胞外ドメイン；配列番号34）と抗OX40L抗体（配列番号35と配列番号36；配列番号30と配列番号31）の存在下で、または別々に提供された前記2つのタンパク質の組み合わせの存在下で処理したTreg細胞と比べて有意に増強する。例えばいくつかの実施形態では、本明細書に記載されているタンパク質で処理した混合リンパ球反応アッセイは、Tregとの共培養物の中の増殖するTeff

クタ (T e f f または T e f f) 細胞の数を、同じ条件だがタンパク質の不在下で処理した細胞と比べて少なくとも 10 %、少なくとも 20 %、少なくとも 30 %、少なくとも 40 %、少なくとも 50 %、または少なくとも 60 % 減少させる。

【0235】

いくつかの実施形態では、本発明のタンパク質は、ヒト化マウスでの養子移入アッセイにおいて、アロ反応性の CD4⁺ T 細胞と CD8⁺ T 細胞の増殖を、同じ条件だがタンパク質の不在下で、または個別に提供された CTLA4-Ig (ヒト IgG1 Fc ドメインの N 末端に融合したヒト CTLA4 の細胞外ドメイン; 配列番号 34) と抗 OX40L 抗体 (配列番号 35 と配列番号 36; 配列番号 30 と配列番号 31) の存在下で、または別々に提供された前記 2 つのタンパク質の組み合わせの存在下で治療したマウスにおけるアロ反応性の CD4⁺ T 細胞と CD8⁺ T 細胞と比べて有意に阻害する。例えばいくつかの実施形態では、本明細書に記載されているタンパク質で治療したマウスは、養子移入アッセイにおいて、同じ条件だがタンパク質の不在下で治療したマウスと比べ、増殖するアロ反応性の CD4⁺ T 細胞と CD8⁺ T 細胞の数を少なくとも 10 %、少なくとも 20 %、少なくとも 30 %、少なくとも 40 %、少なくとも 50 %、または少なくとも 60 % 減少させる。

【0236】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されているタンパク質は、ヒト化マウスでの養子移入アッセイにおいて、血清 IFN γ レベルを、同じ条件だがタンパク質の不在下で、または個別に提供された CTLA4-Ig (ヒト IgG1 Fc ドメインの N 末端に融合したヒト CTLA4 の細胞外ドメイン; 配列番号 34) と抗 OX40L 抗体 (配列番号 35 と配列番号 36; 配列番号 30 と配列番号 31) の存在下で、または別々に提供された前記 2 つのタンパク質の組み合わせの存在下で治療したマウスと比べて有意に阻害する。例えばいくつかの実施形態では、本明細書に記載されているタンパク質で治療したマウスは、養子移入アッセイにおいて、同じ条件だがタンパク質の不在下で治療したマウスと比べ、血清 IFN γ レベルを少なくとも 10 %、少なくとも 20 %、少なくとも 30 %、少なくとも 40 %、少なくとも 50 %、または少なくとも 60 % 低下させる。

【0237】

本発明のいくつかの実施形態では、本明細書に記載されているタンパク質が骨髄由来樹状細胞 (MDDC) の中に有意に内部化されることはない。

【0238】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されているタンパク質はカニクイザル OX40L と交差反応する。例えば本発明のタンパク質はカニクイザルの OX40L に結合することができ、表面プラズモン共鳴 (SPR) による安定状態アフィニティアッセイによって測定するとき、K_D は 20 nM ~ 120 nM、40 nM ~ 120 nM、60 nM ~ 120 nM、80 nM ~ 120 nM、20 nM ~ 100 nM、40 nM ~ 100 nM、60 nM ~ 100 nM、80 nM ~ 100 nM、20 nM ~ 80 nM、40 nM ~ 80 nM、または 60 nM ~ 80 nM である。ある実施形態では、本発明のタンパク質はマウス、ウサギ、またはラットの OX40L と交差反応しない。例えば本発明のタンパク質は、マウス、ウサギ、またはラットの OX40L への結合に関して表面プラズモン共鳴 (SPR) による安定状態アフィニティアッセイによって測定するとき、K_D が 200 nM 超、250 nM 超、または 500 nM 超である。いくつかの実施形態では、本発明のタンパク質はカニクイザルの CD80 および CD86 と交差反応する。例えば本発明のタンパク質はカニクイザルの CD80 および CD86 と交差反応することができ、表面プラズモン共鳴 (SPR) による安定状態アフィニティアッセイによって測定するとき、K_D は 20 nM ~ 120 nM、40 nM ~ 120 nM、60 nM ~ 120 nM、80 nM ~ 120 nM、20 nM ~ 100 nM、40 nM ~ 100 nM、60 nM ~ 100 nM、80 nM ~ 100 nM、20 nM ~ 80 nM、40 nM ~ 80 nM、または 60 nM ~ 80 nM である。

【0239】

II 抗体

本明細書でやはり提供されるのは、OX40Lに特異的に結合する抗体である。いくつかの実施形態では、OX40Lに特異的に結合する抗体は、表2に掲載されている配列から選択される重鎖可変ドメイン（VH）と軽鎖可変ドメイン（VL）を含む。

【0240】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている抗体の重鎖可変ドメインと軽鎖可変ドメインは、表2に掲載されているコンセンサスVHとVLの配列から選択されるVHとVLのCDR配列を含む。

【0241】

特に断わらない限り、表2に示されているCDR配列はIMGT独自番号付けスキームのもとで決定される

【0242】

いくつかの実施形態では、本発明の抗体として、IgG、IgM、IgA、IgD、またはIgEが可能である。ある実施形態では、本明細書に記載されている抗体は、IgG1、IgG1、IgG3、またはIgG4である。ある実施形態では、本発明の抗体はヒトIgG1抗体である。

【0243】

ある実施形態では、OX40Lに特異的に結合する抗体は、配列番号220または配列番号221のコンセンサス配列から選択されるVHCDR3配列を含む。

【0244】

いくつかの実施形態では、OX40Lに特異的に結合する抗体は、配列番号222のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域1（VHCDR1）；配列番号223、配列番号224、または配列番号225のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域2（VHCDR2）；および配列番号220または配列番号221のアミノ酸配列を含む重鎖可変相補性決定領域3（VHCDR3）を含む。

【0245】

いくつかの実施形態では、OX40Lに特異的に結合する抗体は、配列番号226または配列番号227のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域1（VLCDR1）；配列番号82、配列番号228、または配列番号90のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域2（VLCDR2）；および配列番号231または配列番号232のアミノ酸配列を含む軽鎖可変相補性決定領域3（VLCDR3）を含む。

【0246】

いくつかの実施形態では、OX40Lに特異的に結合する抗体は、配列番号222のアミノ酸配列を含むVHCDR1；配列番号223のアミノ酸配列を含むVHCDR2；配列番号220のアミノ酸配列を含むVHCDR3；配列番号226のアミノ酸配列を含むVLCDR1；配列番号82のアミノ酸配列を含むVLCDR2；および配列番号231のアミノ酸配列を含むVLCDR3を含む。

【0247】

いくつかの実施形態では、OX40Lに特異的に結合する抗体は、配列番号222のアミノ酸配列を含むVHCDR1；配列番号224のアミノ酸配列を含むVHCDR2；配列番号221のアミノ酸配列を含むVHCDR3；配列番号227のアミノ酸配列を含むVLCDR1；配列番号228のアミノ酸配列を含むVLCDR2；および配列番号232のアミノ酸配列を含むVLCDR3を含む。

【0248】

いくつかの実施形態では、OX40Lに特異的に結合する抗体は、IMGT独自番号付けスキームによれば、VHCDR1、VHCDR2、VHCDR3、VLCDR1、VLCDR2、およびVLCDR3を含み、それぞれは、表2のVHCDRとVLCDRのコンセンサス配列のVHCDR1、VHCDR2、VHCDR3、VLCDR1、VLCDR2、およびVLCDR3の配列をそれぞれ含む。

【0249】

ある実施形態では、OX40Lに特異的に結合する抗体は、表3に開示されている抗体

10

20

30

40

50

の抗体重鎖（HC）と少なくとも90%（例えば少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%）一致するアミノ酸配列を含むHCと、アミノ酸配列表3に開示されている同じ抗体の抗体軽鎖（LC）と少なくとも90%（例えば少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%）一致するLCを含む。ある実施形態では、OX40Lに特異的に結合する抗体は、アミノ酸配列表3に開示されている抗体の抗体重鎖可変ドメイン（VH）と少なくとも90%（例えば少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%）一致するVHと、表3に開示されている同じ抗体の抗体軽鎖可変ドメイン（VL）と少なくとも90%（例えば少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%）一致するアミノ酸配列を含むVLを含む。ある実施形態では、抗体は、表3に開示されているVH配列とVL配列の重鎖CDR1、CDR2、およびCDR3と、軽鎖CDR1、CDR2、およびCDR3を含む（IMGT独自番号付けスキーム、Kabat（Kabat et al., (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, NIH Publication No. 91-3242、ベセスダ参照）、Chothia（例えばChothia C&Lesk A M, (1987), J. Mol. Biol. 196:901-917参照）、MacCallum（MacCallum R M et al., (1996) J. Mol. Biol. 262:732-745参照）、または本分野で知られている他の任意のCDR決定法のもとで決定される）。

10

20

30

40

50

【0250】

ある実施形態では、OX40Lに特異的に結合する抗体は、GGSISSSSYY（配列番号77）のアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域1（VHCDR1）、IYYSGST（配列番号78）のアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域2（VHCDR2）、ARHRGSYFFDI（配列番号79）のアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域3（VHCDR3）、DIENKN（配列番号81）のアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域1（VLCDR1）、RDN（配列番号82）のアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域2（VLCDR2）、およびQVRDSNIVV（配列番号83）のアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域3（VLCDR3）を含む。

【0251】

いくつかの実施形態では、OX40Lに特異的に結合する抗体は、GVSIRSNGYY（配列番号93）のアミノ酸配列を含むVHCDR1、MDYSGT（配列番号94）のアミノ酸配列を含むVHCDR2、ARERSNNWYPIDY（配列番号95）のアミノ酸配列を含むVHCDR3、SVRRFF（配列番号97）のアミノ酸配列を含むVLCDR1、GKD（配列番号98）のアミノ酸配列を含むVLCDR2、およびNSRDSSGYLV（配列番号99）のアミノ酸配列を含むVLCDR3を含む。

【0252】

いくつかの実施形態では、OX40Lに特異的に結合する抗体は、GASVSSSSYY（配列番号85）のアミノ酸配列を含むVHCDR1、INYGGST（配列番号86）のアミノ酸配列を含むVHCDR2、ARHRGIYHFDY（配列番号87）のアミノ酸配列を含むVHCDR3、NIENKN（配列番号89）のアミノ酸配列を含むVLCDR1、RDS（配列番号90）のアミノ酸配列を含むVLCDR2、およびQVWDSNTVV（配列番号91）のアミノ酸配列を含むVLCDR3を含む。

【0253】

いくつかの実施形態では、OX40Lに特異的に結合する抗体は、GGSISSSSYY（配列番号101）のアミノ酸配列を含むVHCDR1、IGSVDYSGNT（配列

番号102)のアミノ酸配列を含むVHCDR2、ARHRGIYFFDY(配列番号103)のアミノ酸配列を含むVHCDR3、NIENKN(配列番号89)のアミノ酸配列を含むVLC DR1、RDS(配列番号90)のアミノ酸配列を含むVLC DR2、およびQVWDSNTVV(配列番号91)のアミノ酸配列を含むVLC DR3を含む。

【0254】

いくつかの実施形態では、OX40Lに特異的に結合する抗体は、GFTFSNYA(配列番号133)のアミノ酸配列を含むVHCDR1、ISGSGGAT(配列番号113)のアミノ酸配列を含むVHCDR2、TKDRLIMATVRGPYYYGMDV(配列番号114)のアミノ酸配列を含むVHCDR3、QSISSY(配列番号121)のアミノ酸配列を含むVLC DR1、AAS(配列番号146)のアミノ酸配列を含むVLC DR2、およびQQSHSVSFT(配列番号154)のアミノ酸配列を含むVLC DR3を含む。

10

【0255】

いくつかの実施形態では、OX40Lに特異的に結合する抗体は、SYAMS(配列番号105)のアミノ酸配列を含むVHCDR1、IISGSGGFTYYADSVK(配列番号106)のアミノ酸配列を含むVHCDR2、DRLVAPGTFDY(配列番号107)のアミノ酸配列を含むVHCDR3、RASQGIISSWLA(配列番号169)のアミノ酸配列を含むVLC DR1、AASSLQS(配列番号170)のアミノ酸配列を含むVLC DR2、およびQQYNSYPYT(配列番号171)のアミノ酸配列を含むVLC DR3を含む。

20

【0256】

ある実施形態では、OX40Lに特異的に結合する抗体は、配列番号76と少なくとも90%(例えば少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%)一致するアミノ酸配列を含むVHと、アミノ酸配列配列番号80と少なくとも90%(例えば少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%)一致するアミノ酸配列を含むVLを含む。

【0257】

ある実施形態では、OX40Lに特異的に結合する抗体は、配列番号92と少なくとも90%(例えば少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%)一致するアミノ酸配列を含むVHと、アミノ酸配列配列番号96と少なくとも90%(例えば少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%)一致するアミノ酸配列を含むVLを含む。

30

【0258】

ある実施形態では、OX40Lに特異的に結合する抗体は、配列番号84と少なくとも90%(例えば少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%)一致するアミノ酸配列を含むVHと、アミノ酸配列配列番号88と少なくとも90%(例えば少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%)一致するアミノ酸配列を含むVLを含む。

40

【0259】

ある実施形態では、OX40Lに特異的に結合する抗体は、配列番号100と少なくとも90%(例えば少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも

50

【 0 2 6 0 】

10

20

30

40

50

LCを含む。

【0265】

ある実施形態では、OX40Lに特異的に結合する抗体は、配列番号18と少なくとも90%（例えば少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%）一致するアミノ酸配列を含むHCと、アミノ酸配列配列番号17と少なくとも90%（例えば少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%）一致するアミノ酸配列を含むLCを含む。

10

【0266】

III 治療への応用

本開示により、本明細書に開示されているタンパク質を治療に有効な量で含有する医薬製剤も提供される。医薬製剤は1つ以上の賦形剤を含んでおり、あるpHに維持される。「賦形剤」という用語は、本明細書では、製剤に添加されて望む物理的または化学的な特性（例えばpH、浸透圧、粘度、透明度、色彩、等張性、匂い、無菌性、安定性、解離または放出の速度、吸着、または浸透）を与える任意の非治療剤を意味する。

【0267】

本出願により、本明細書に記載されているタンパク質および／または本明細書に記載されている医薬製剤を用いて自己免疫疾患を治療する方法が提供される。この方法は多彩な自己免疫疾患の治療に利用することができ、自己免疫疾患の非限定的な例に含まれるのは、関節リウマチ、若年性特発性関節炎、乾癬性関節炎、アトピー性皮膚炎、アカラシア、アジソン病、成人スティル病、無ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、アミロイドーシス、強直性脊椎炎、抗GBM／抗TBM腎炎、抗リン脂質抗体症候群、自己免疫性血管性浮腫、自己免疫性自律神経障害、自己免疫性脳脊髄炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患（AIED）、自己免疫性心筋炎、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性精巣炎、自己免疫性膵炎、自己免疫性網膜症、自己免疫性蕁麻疹、軸索型ニューロパチー（AMAN）、バロー病、ベーチェット病、良性粘膜類天疱瘡、水疱性類天疱瘡、キャッスルマン病（CD）、セリアック病、シャーガス病、慢性炎症性脱髄性多発神経炎（CIDP）、慢性再発性多発性骨髄炎（CRM0）、チャーグーストラウス症候群（CSS）または好酸球性肉芽腫症（EGPA）、瘢痕性類天疱瘡、コガン症候群、寒冷凝集素症、先天性房室ブロック、コクサッキー心筋症、CREST症候群、クローン病、皮膚ループス、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、デビック病（視神経脊髄炎）、円板状エリテマトーデス、ドレスラー症候群、子宮内膜症、好酸球性食道炎（EoE）、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、本態性混合型クリオグロブリン血症、エヴァンズ症候群、線維筋痛症、線維化性肺炎、巨細胞性動脈炎（側頭動脈炎）、巨細胞心筋炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、多発血管炎性肉芽腫症、グレーブス病、ギラン-バレー症候群、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノーホーシェンライン紫斑病（HSP）、妊娠性疱疹または妊娠性類天疱瘡（PG）、化膿性汗腺炎（HS）（反転型座瘡）、低ガンマグロブリン血症、IgA腎症、IgG4関連硬化性疾患、自己免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）、封入体筋炎（IBM）、間質性膀胱炎（IC）、若年性関節炎、若年性糖尿病（1型糖尿病）、若年性皮膚筋炎（JM）、川崎病、ランバート-イートン症候群、白血球破碎性血管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、木質結膜炎、線状IgA病（LAD）、ループス、慢性ライム病、メニエール病、顕微鏡的多発血管炎（MPA）、混合性結合組織病（MCTD）、モーレン潰瘍、ムッカー-ハーベルマン病、多巣性運動ニューロパチー（MMN）またはMMNCB、多発性硬化症、重症筋無力症、筋炎、ナルコレプシー、新生児ループス、視神経脊髄炎、好中球減少症、眼癬痕性類天疱瘡、視神経炎、回帰性リウマチ（PR）、PANDAS、傍腫瘍性小脳変性症（PCD）、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）、パリー-ロンバーグ症候群、扁平部炎（周辺ぶどう膜炎）、パーソネイジ-ターナー症候群、天疱瘡、末梢神経障害、静脈周囲性脳脊髄炎、悪性貧血（PA）、POEMS症候群、結節性多発動脈炎、多内分泌腺

20

30

40

50

性症候群Ⅰ型、ⅠⅠ型、ⅠⅠⅠ型、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、プロゲステロン皮膚炎、乾癬、乾癬性関節炎、赤芽球癆（PRCA）、壊疽性膿皮症、レイノー現象、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、再発性多発軟骨炎、レストレスレッグス症候群（RLS）、後腹膜線維症、リウマチ熱関節リウマチ、サルコイドーシス、シュミット症候群、強膜炎、強皮症、シェーグレン症候群、精子と精巣の自己免疫、スティッフパーソン症候群（SPS）、亜急性細菌性心内膜炎（SBE）、サザック症候群、交感性眼炎（SO）、高安動脈炎、側頭動脈炎／巨細胞性動脈炎、血小板減少性紫斑病（TTP）、甲状腺眼症（TED）、トロサーハント症候群（THS）、横断性脊髄炎、1型糖尿病、潰瘍性大腸炎（UC）、診断未確定結合組織病（UCTD）、ぶどう膜炎、血管炎、白斑、およびフォクトー小柳－原田病である。

10

【0268】

本出願は患者の移植片対宿主病（GVHD）を治療する方法をさらに提供し、この方法は、本明細書に記載されているタンパク質または医薬製剤を投与することを含む。

【実施例1】

【0269】

これから一般的に記述する本開示は以下の実施例を参照することによってより容易に理解されよう。なお実施例は単に本開示のある側面と実施形態を説明する目的で含まれているのであり、いかなるやり方でも本開示の範囲を制限する意図はない

【0270】

20

実施例1：試薬の調製、免疫化の方法、およびスクリーニングアッセイ

この実施例は、本明細書に示されているデータを生み出すために使用した試薬、免疫化法、およびスクリーニングアッセイを記述する。

【0271】

1.1 試薬の調製とスクリーニングアッセイ

1.1.1 OX40-HEKレポータ細胞の生成

完全長ヒトOX40（配列番号250）を安定に発現させるため、HEK293 EBNA-NFκB-Luc細胞系にプラスミドベクターをトランスフェクトした。ハイグロマイシンを用いて安定なミニプールを選択し、組み換えHisタグヒトOX40Lタンパク質（R&D systems）を用いて細胞をインキュベートした後にルシフェラーゼ活性の誘導に関してスクリーニングした。

30

ヒトOX40（下線部はシグナルペプチドを表わす）

MCVGARRLGRGPCCAALLLLGLGLSLSTVTGLHCVGDTYPSSND
RCCHCECRPGNGMVSRCSSRSQNTVCRPCGPGFYNDVVSSSKP
CKPCTWCNLRSGSERKQLCTATQDTCRCRAGTQPLDSYK
PGVDCAPCPPGHFSPGDNQACKPWNTNCTLAGKHTLQPASN
SSDAICEDRDPPATQPQETQGPPARPITVQPTTEAWPRTSQ
GPSTRPVEVPGGRAVAAILGLGLVLGLLGLPLAILLALLYLL
RRDQRLPPDAHKKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI（配列
番号250）

40

【0272】

1.1.2 多価ヒトOX40L組み換えタンパク質の生成

ヒトOX40L細胞外ドメイン（ECD）（配列番号2のアミノ酸51～183）をAvi-GST-6His-タグドメイン（配列番号338として開示されている「6His」）に融合させて発現させ、GSTドメインを通じて精製し、サイズ排除クロマトグラフィーによってさらに精製した。得られたOX40L ECD融合タンパク質「AVI-GST-His6-hOX40L」（配列番号338として開示されている「His6」）は、OX40L ECDに関して多価の可溶性タンパク質試薬である。

【0273】

1.1.3 ヒト、カニクイザル、またはマウスのOX40Lを発現するCHO-S細胞

50

胞の生成

完全長ヒトOX40L（配列番号2）、完全長カニクイザルOX40L（配列番号337）、または完全長マウスOX40L（配列番号251）を安定に発現させるため、CHO-S細胞にプラスミドベクターをトランスフェクトした。ハイグロマイシンを用いて安定なミニプールを選択し、細胞をOX40Lタンパク質の表面発現に関してフローサイトメトリーによってスクリーニングして選択した。

カニクイザルOX40Lのアミノ酸配列

M E R V Q P L E E N V G N A A R P R F E R N K L L L V A S V I Q G L G L L L C F
T Y I C L H F S A L Q V S H Q Y P R I Q S I K V Q F T E Y K K E E G F I L T S Q
K E D E I M K V Q N N S V I I N C D G F Y L I S L K G Y F S Q E V N I S L H Y Q
K D E E P L F Q L K K V R S V N S L M V A S L T Y K D K V Y L N V T T D N T S L
D D F H V N G G E L I L I H Q N P G E F C V L（配列番号337）

10

マウスOX40Lのアミノ酸配列

M E G E G V Q P L D E N L E N G S R P R F K W K K T L R L V V S G I K G A G M L
L C F I Y V C L Q L S S S P A K D P P I Q R L R G A V T R C E D G Q L F I S S Y
K N E Y Q T M E V Q N N S V V I K C D G L Y I I Y L K G S F F Q E V K I D L H F
R E D H N P I S I P M L N D G R R I V F T V V A S L A F K D K V Y L T V N A P D
T L C E H L Q I N D G E L I V V Q L T P G Y C A P E G S Y H S T V N Q V P L（配
列番号251）

20

【0274】

1. 1. 4 ヒト、カニクイザル、またはマウスのOX40Lの結合をスクリーニングするためのフローサイトメトリーアッセイ

1. 1. 2で作製したOX40L（ヒト、カニクイザル、またはマウス）を表面に発現しているCHO-S細胞を、免疫化したラットの血清から調製した希釈系列、または組み換え抗OX40L抗体で染色した。蛍光標識した抗ラットIgGまたは抗ヒトIgG Fc二次抗体を必要に応じて用いてCHO-S-OX40L細胞への抗体の結合を検出し、フローサイトメトリーによって測定した。

【0275】

1. 1. 5 ヒト、カニクイザル、またはマウスの組み換えOX40Lへの結合を調べるためのELISAスクリーン

30

ELISAアッセイプレートを組み換えヒト（Novoproteinカタログ番号CJ45）、カニクイザル（Novoproteinカタログ番号CP72）、またはマウスのOX40L（R&D systemsカタログ番号1236-OX）タンパク質で覆った後、免疫化したラットの血清から調製した希釈系列、または組み換え抗OX40L抗体とともにインキュベートした。ペルオキシダーゼで標識した抗ラットIgGまたはIgM、または抗ヒトIgG Fc二次抗体を必要に応じて用い、組み換えOX40Lを含有する被覆されたELISAプレートへの抗体の結合を検出した。

【0276】

1. 1. 6 OX40L：OX40タンパク質結合相互作用を阻止する抗OX40L抗体を探すためのELISAスクリーン

40

組み換えOX40-Fc融合タンパク質（R&D Systems）で384ウエルのELISAアッセイプレートを覆った後、BSAでブロックした。可溶性組み換えOX40L-Hisタンパク質（R&D Systemsまたは自家製）をOX40-Fcで覆ったアッセイプレートに添加し、インキュベーションと洗浄の後、被覆されたOX40-Fcへの可溶性OX40L-Hisの結合をペルオキシダーゼで標識した抗His抗体で検出した。この条件は、阻害なしでのOX40へのOX40Lの結合の最大シグナルを与える。抗OX40L抗体をOX40L：OX40結合の阻害に関して調べるため、可溶性OX40L-Hisタンパク質を抗OX40L抗体と混合し、インキュベートし、OX40-Fcで覆ったアッセイプレートに添加し、OX40へのOX40Lの結合を上記のようにして検出した。

50

【0277】

1. 1. 7 表面プラズモン共鳴 (SPR) によるヒトとカニクイザルの OX40L の安定状態アフィニティアッセイ

組み換え OX40L タンパク質 (ヒト OX40L タンパク質、R&D systems、カタログ番号 1054-OX；カニクイザル OX40L、Novoprotein カタログ番号 CP72) を Biacore CM5 センサーチップに固定化すると、抗 OX40L 抗体はある範囲の濃度でこの表面に結合した。Biacore T200 装置 (GE Healthcare) を用いて安定状態での応答を測定し、抗体の濃度に対してプロットし、1:1 結合モデルにフィットさせた。安定状態の K_D を、最大応答 (R_{max}) の半分に等しい応答での抗体濃度として求めた。

10

【0278】

1. 1. 8 表面プラズモン共鳴 (SPR) またはバイオレイヤー干渉法 (BLI) によるヒトとカニクイザルの CD80 と CD86 の安定状態アフィニティアッセイ

Biacore CM5 センサーチップに固定化されたヤギ抗ヒト IgG Fc (Jackson ImmunoResearch ヤギ抗ヒト IgG Fc 抗体、カタログ番号 109-005-098) を用い、実験的 CTLA4_抗 OX40L 融合タンパク質または CTLA4-Ig 参照タンパク質をその Fc 領域を通じて捕獲した。組み換え CD80 タンパク質 (ヒト CD80、Novoprotein カタログ番号 CK61；カニクイザル CD80、Novoprotein カタログ番号 CP54)、および CD86 タンパク質 (ヒト CD86、Novoprotein カタログ番号 C404) はある範囲の濃度でこの表面に結合した。Biacore T200 装置 (GE Healthcare) を用いて安定状態での応答を測定し、抗体の濃度に対してプロットし、1:1 結合モデルにフィットさせた。安定状態の K_D を、最大応答 (R_{max}) の半分に等しい応答での抗体濃度として求めた。

20

【0279】

BLI アッセイにおいて Octet RED96 装置 (ForteBio) を用いてカニクイザル CD86 (Novoprotein カタログ番号 CP41) の安定状態での親和性を測定した。抗ヒト IgG Fc 捕獲 (AHC) バイオセンサー (ForteBio、カタログ番号 18-5060) を用い、実験的 CTLA4_抗 OX40L 融合タンパク質または CTLA4-Ig 参照タンパク質の Fc 領域を捕獲した。組み換えカニクイザル CD86 はある範囲の濃度でこの表面に結合した。安定状態での応答を組み換えタンパク質の濃度に対してプロットし、1:1 結合モデルにフィットさせた。安定状態の K_D を、最大応答 (R_{max}) の半分に等しい応答での組み換えタンパク質の濃度として求めた。

30

【0280】

1. 1. 9 OX40L 中和アッセイスクリーン

(1. 1. 1 に記載されている) HEK293 NFkB-Luc hOX40 レポーター細胞を、無血清培地 (Life Technologies: DMEM、ハイグロマイシン B、ブラストサイジン、および L-グルタミン) 1 mL 当たり 0.5×10^6 個の細胞、50,000 個の細胞 / 60 μ L / ウェルの割合で、組織培養物で処理した底が透明な 96 ウェルのプレート (Falcon) に播種し、37 $^{\circ}$ C、5% CO_2 で一晩インキュベートした。免疫化したラットの血清または抗 OX40L 抗体からの希釈系列を 96 ウェルのプレート (NUNC) 内の培地の中に調製した。30 μ L の滴定系列を、10 μ g / mL の組み換えヒト OX40L (1. 1. 2 に記載) を各ウェルの中に 30 μ L 含有する 96 ウェルのプレート (NUNC) に移した。抗体と組み換え OX40L の混合物を室温で 30 分間インキュベートし、20 μ L の混合物 / ウェルをレポーター細胞に添加し、37 $^{\circ}$ C、5% CO_2 で一晩インキュベートした。各条件を二連で実施した。100 μ L の Steady Glo 基質 (Promega、#E2520) を各ウェルに添加し、プレートを覆って光から保護し、室温で 30 分間インキュベートした。Envision プレートリーダー (Perkin Elmer) 上で超高感度発光プログラム (発光 0.1 秒) を利用してプレートを讀んだ。

40

50

【0281】

1. 1. 10 初代T細胞活性化アッセイにおいてヒトOX40Lに誘導されたIL-2 RosetteSepヒトT細胞エンリッチメントキット (StemCell Technologies、15062) を用いてCD4⁺ T細胞を単離した。96ウエルのプレートを5 μ g/mLの抗CD3 (BD Biosciences、555338) と5 μ g/mLの抗CD28 (BD Biosciences、555725) で室温にて1時間覆った。プレートを200 μ Lの1 $\times$ PBSで2回洗浄した。抗体を100nMから1:3.5系列滴定液の中に調製した後、10 μ g/mLの組み換えヒトOX40L (R&D Systems、1054-OX) とともに37 $^{\circ}$ C、5%CO₂で30分間インキュベートした。細胞を1 $\times$ 10⁶個の細胞/mLの割合で再懸濁させ、600 μ Lの細胞を0.5mLの96ウエルの深いウエルプレートに120 μ Lの抗体/rhOX40L混合物とともに添加した。200 μ Lの細胞/抗体/rhOX40L混合物を、抗CD3/抗CD28で覆ったプレートの各ウエルに添加した。プレートを37 $^{\circ}$ C、5%CO₂で48時間インキュベートした。インキュベーションの後、50 μ Lの上清を回収し、ヒトIL-2 AlphaLISA (Perkin Elmer、AL221C) を用いて調べた。Envisionプレートリーダー (Perkin Elmer) 上でAlpha Screenプロトコルを利用してプレートを読んだ。

10

【0282】

実施例2：抗OX40L抗体の同定、生成、および特徴づけ

この実施例は、抗OX40L抗体の同定、生成、および特徴づけを記述する。抗OX40L抗体を生成させるため、OmniRat (登録商標) 齧歯類 (完全ヒト可変領域を持つ免疫グロブリンを発現するトランスジェニック動物、Open Monoclonal Technology, Inc. (パロ・アルト、カリフォルニア州、Ligand Pharmaceuticals, Inc.、サン・ディエゴ、カリフォルニア州の子会社) から購入) を最初にヒトOX40L DNA発現ベクターで免疫化した後、hisタグ付き組み換えヒトOX40L細胞外ドメイン (ECD) タンパク質を用いて免疫化ラウンドを実施した。免疫化したOmniRats (登録商標) からの血清を、細胞表面にOX40Lタンパク質を発現したCHO-S細胞への結合に関して実施例1の1. 1. 4に記載されているフローサイトメトリーを利用してスクリーニングした。免疫化したOmniRats (登録商標) からの血清は、組み換えOX40Lタンパク質への結合に関しても実施例1の1. 1. 5に記載されているELISAを利用してスクリーニングした。DNA発現ベクターによるヒトOX40L抗原を用いた免疫化と組み換えタンパク質免疫化を多数回の実施した後、OmniRats (登録商標) を、ヒトとカニクイザルのOX40Lへの結合に関する血清免疫応答により同定した。その後、実施例1の1. 1. 6に記載されているブロックELISAアッセイと実施例1の1. 1. 9に記載されているヒトOX40L中和アッセイにおいて、血清を可溶性組み換えOX40Lに対する中和活性に関してスクリーニングした。血清が細胞表面OX40Lと可溶性組み換えOX40Lへの結合に関して優れた中和活性と高力価を示したラットを選択した。選択されたラットの脾臓とリンパ節から細胞を回収した後に直接的B細胞クローニングを、そしてクローニングの後にB細胞の培養とスクリーニングを実施した。

20

30

40

【0283】

2. 1 B細胞の選別、B細胞の培養、および抗OX40L抗体のクローニング

単一B細胞の選別を、高血清免疫応答があつてOX40L中和活性とOX40L標的への結合を示した選択された免疫化ラットから回収したリンパ球から実施した。簡単に述べると、選択されたラットの脾臓および/またはリンパ節から回収した細胞を最初は抗ラットCD32 (クローンD34-485、BD Biosciences) とともに4 $^{\circ}$ Cでインキュベートしてこれら細胞上のFc受容体をブロックした後、(実施例1の1. 1. 2に記載されているようにして作製した) 多価ヒトOX40L組み換えタンパク質とともにインキュベートした。次いで細胞を洗浄した後、FITCで標識したヤギ抗ラットIgM (Southern Biotechカタログ番号3020-02)、PE-Cy7で標

50

識したマウス抗ラットCD45R（クローンHIS 24、eBioscience）、APCで標識したマウス抗His（クローンAD1.1.10R、R&D）に加え、選択されたOmniRat（登録商標）の遺伝的背景と選別戦略に応じてPEで標識したマウス抗ヒトIgラムダ（クローン1-155-2、BD Biosciences）またはV450で標識したマウス抗ヒトIgカッパ（クローンG20-193、BD Biosciences）の混合物とともにインキュベートした。単一OX40L結合B細胞をFACS Aria III（BD Biosciences）で選別して96ウエルのプレートの各ウエルに入れた。直接的B細胞クローニングのため、単一OX40L結合B細胞を直接選別して溶解バッファ（0.1MのDTT、40U/mlのRNアーゼ阻害剤、Invitrogen、カタログ番号10777-019）を含有するウエルに入れ、プレートを密封した直後にドライアイス上で凍結させて-80℃で保管した。B細胞の培養とスクリーニングのため、OX40L結合B細胞を選別し、サイトカインと照射された自家製フィーダ細胞を含有するB細胞培地を満たしたウエルに入れた。これらB細胞培養プレートを5%CO₂インキュベータの中で37℃にて7日間インキュベートした後、各ウエルからの上清をヒトとカニクイザルのOX40Lへの結合に関して実施例1の1.1.5に記載されているELISAによってスクリーニングした。選択されたOX40L結合B細胞培養クローンをウエルから回収し、溶解バッファの中に入れた。

10

【0284】

Tiller et al., J Immunol Methods, 2008, 1; 329 (1-2) から改変したプロトコルを利用し、選別されたそれぞれの単一B細胞からIg V遺伝子クローニングを実施した。簡単に述べると、無ヌクレアーゼ水（Invitrogen、カタログ番号AM9935）を満たした原初の96ウエルの選別プレートにおいて最終体積14μl/ウエルの中で、最終量/濃度が150ngのランダム六量体プライマー（pd(N)6、Applied Biosystems、P/N N808-0127）と50UのSuperscript IV逆転写酵素（Invitrogen、カタログ番号18090050）を製造者のプロトコルに従って使用し、選別された単一B細胞から全RNAを逆転写した。プライマーは以前の論文（Wardemann et al., Science, 2003, 301:1374-1377）に基づいて改変した、および/またはIMGT（登録商標）、国際免疫遺伝子情報システム（<http://www.imgt.org>; (Lefranc et al., 2009)とNCBI（<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast/>）データベースからの公開されたIg遺伝子区画ヌクレオチド配列を調べることによって設計した。ヒトIGH、IGK、およびIGLのV遺伝子転写産物を、鋳型としての5μlのcDNAから出発して2ラウンドのネステッド（IGH、IGK、およびIGL）PCRによって独立に増幅した。最初のラウンドのPCRではPlatinum Multiplex PCR Reaction（Invitrogen、カタログ番号4464269）を使用した後、ネステッドPCRではAccuPrime Taq DNA Polymerase High Fidelityキット、（Invitrogen、カタログ番号12346-094）を製造者のプロトコルに従って使用することにより、全PCR反応を96ウエルのプレートの合計体積50μl/ウエルの中で実施した。最初のラウンドのPCRを95℃で2分間実施した後、94℃で30秒間、50℃で30秒間、72℃で40秒間を30サイクル、そして最終インキュベーションを72℃で5分間実施した。

20

30

40

【0285】

5μlの非精製第1ラウンドPCR産物を用いて第2ラウンドのネステッドPCRを95℃で2分間実施した後、94℃で30秒間、42℃で30秒間、72℃で45秒間を5サイクル、次いで94℃で30秒間、55℃で30秒間、72℃で45秒間を35サイクル、そして最終インキュベーションを72℃で5分間実施した。

【0286】

直接的なB細胞の選別とクローニングからの360個のOX40L結合B細胞からVH

50

抗体配列とV_L抗体配列のペアを取得し、54個のV_H抗体配列とV_L抗体配列のペアをB細胞の培養、スクリーニング、およびクローニングから取得した。V_H配列とV_L配列のこれらペアをIgG発現ベクターにクローニングした。それは、標準形式のIgG1抗体として組み換え抗体を発現させ、さらにスクリーニングし、特徴づけ、DNA配列を確認して分析するためである。選択されたB細胞クローンの中から多彩な抗体遺伝子配列が捕獲され、多数のクローン配列クラスターに分類された。

【0287】

2.2 抗OX40L抗体クローンのスクリーニングと選択

IgG形式：この実施例のセクション2.1に記載されている直接的B細胞クローニングとB細胞培養のアプローチを通じて得られたV_H配列とV_L配列のペアを用いて構成したIgG発現ベクターを用いて組み換え抗OX40L抗体を作製した。B細胞クローンに由来する正しくペアにした重鎖ベクターと軽鎖ベクターをExp_i293F細胞の小スケール一過性トランスフェクションに使用し、次いで7日間インキュベートした後に細胞培養物の上清を回収した。組み換え抗OX40L抗体クローンを含む細胞培養物の上清のスクリーニングを、細胞表面にOX40Lタンパク質を発現しているCHO-S細胞への結合に関しては実施例1の1.1.4に記載されているフローサイトメトリーによって、組み換えOX40Lタンパク質への結合に関しては実施例1の1.1.5に記載されているELISAによって、OX40へのOX40Lタンパク質の結合阻止に関しては実施例1の1.1.6に記載されているELISA競合アッセイによって、OX40Lの中和に関しては実施例1の1.1.9に記載されているOX40レポーター細胞アッセイによって実施した。

【0288】

細胞培養物上清の中の組み換え抗OX40Lクローンに関するスクリーニングデータと抗OX40Lクローン配列の分析に基づいて合計85個の抗OX40L抗体を選択し、Exp_iCHO細胞の一過性トランスフェクションから15mLのスケールで生成させ、プロテインAビーズを用いてアフィニティ精製し、クローンと、同様に生成させた参照タンパク質との間でより詳細な特徴づけと比較ができるようにした。精製したこれら抗OX40L抗体の比較を、実施例1の1.1.4に記載されているフローサイトメトリーによって細胞表面OX40Lタンパク質を発現しているCHO-S細胞への結合に基づいて実施し、実施例1の1.1.5に記載されているELISAによって組み換えOX40Lタンパク質への結合に基づいて実施し、実施例1の1.1.6に記載されているELISA競合アッセイによってOX40へのOX40Lタンパク質の結合阻止に基づいて実施し、実施例1の1.1.9に記載されているOX40レポーター細胞アッセイによってOX40Lの中和に基づいて実施し、実施例1の1.1.10に記載されている初代T細胞活性化アッセイにおいてOX40Lが誘導する誘導されたIL-2の中和に基づいて実施した後、24個の候補を、実施例1の1.1.7に記載されている表面プラズモン共鳴（SPR）による、OX40Lタンパク質への結合に関する安定状態のK_Dの測定で比較した。

精製した候補抗OX40L抗体を上記のようにして比較し、クローン配列分析、中和アッセイIC₅₀<20nM（レポーター細胞アッセイと初代細胞アッセイ）、および安定状態SPR結合K_D<60nMを含む基準を用いてさらに選択した。選択された全候補がヒトとカニクイザルのOX40Lに結合し、どれもマウスOX40Lへの結合に関して交差反応しなかった。85個の候補のうちの22個が上記の基準に合致した。これら22個の候補の抗体配列を分析し、多彩な抗体クローン配列を示した12個の候補クローンをさらに研究するため選択した。これら12個の抗OX40L抗体のうちでクローン97G07（IgG）、67B06（IgG）、68F03（IgG）、98E10（IgG）、89B09（IgG）、98C01（IgG）、88B06（IgG）、および85F10（IgG）がヒトOX40Lに結合した。K_Dは15~31.9nMであり、参照抗OX40L抗体の結合K_Dと同様であった。残りのクローンがヒトOX40Lに結合し、安定状態のK_Dは32nM超であった。これら12個の抗OX40L抗体クローンに関する選択されたデータが表8にまとめられている。

【0289】

2.3 選択された抗OX40L抗体クローンの特徴づけ

2.3.1 OX40L中和アッセイ

抗OX40L抗体クローンのOX40L阻止機能をOX40L中和アッセイで調べた。簡単に述べると、実施例1の1.1.9に記載されているようにして、試験抗体、アイソタイプ対照、および既知の抗OX40L参照抗体（陽性対照）を培地中で連続滴定し、組み換えヒトOX40Lとともにインキュベートし、OX40受容体を発現しているHEK-ルシフェラーゼレポータ細胞に添加した。GraphPad Prism 8ソフトウェアを用いてデータをプロットした。規格化を、各実験プレートからのルシフェラーゼ活性が、刺激なし細胞では0%、抗体の不在下でOX40Lを用いた刺激ありでは100%として実施した。GraphPad Prismを用い、log（阻害剤）と規格化した応答-可変傾斜の間の関係式を用いた曲線フィッティングによって抗OX40L抗体のIC₅₀値を求めた。11個の抗OX40L IgG抗体クローンがHEKレポータアッセイにおいてOX40Lをさまざまな効力で中和した。クローン97G07（IgG）、67B06（IgG）、68F03（IgG）、98E10（IgG）、89B09（IgG）、98C01（IgG）、および95B06（IgG）は参照抗OX40L抗体と同等な3.6~7.5 nMのIC₅₀値を示した。クローン30F02（IgG）、88B06（IgG）、85F10（IgG）、および84E11（IgG）は17.7~72.7 nMのIC₅₀値を持っていた。表8に、このレポータアッセイからのデータがまとめられている。

10

20

【0290】

2.3.2 初代T細胞活性化アッセイ

10個の抗OX40L抗体クローン（クローン85F12と85F10はこのアッセイで調べなかった）を1.1.10に記載されている初代T細胞活性化アッセイで追加して調べた。簡単に述べると、CD4⁺ T細胞を抗CD3、抗CD28、および組み換えヒトOX40Lで刺激し、抗OX40L抗体クローンをこのアッセイにおいて段階希釈で調べた。OX40Lを媒介としたT細胞活性化の結果としてIL-2サイトカインが高レベルになり、それは増加する濃度の抗OX40L IgG抗体で低下させることができるため、中和活性を示す。GraphPad Prism 8ソフトウェアを用いてデータをプロットした。規格化を、各実験プレートからのIL-2応答が、刺激なしT細胞では0%、抗体の不在下でOX40Lを用いた刺激ありでは100%として実施した。GraphPad Prismを用い、log（阻害剤）と規格化した応答-可変傾斜の間の関係式を用いた曲線フィッティングによってIC₅₀値を求めた。表8に、2つの実験からのIC₅₀（単位はnM±SEM）がまとめられている。調べた抗OX40L抗体クローンの大半はIC₅₀<20 nMのOX40L中和活性を示した。

30

【0291】

2.3.3 安定状態アフィニティアッセイ

実施例1のセクション1.1.7に記載されているようにして安定状態アフィニティアッセイを実施した。表8にこのアッセイからのデータがまとめられている。

40

【表 8】

表 8：12個の抗OX40L (IgG)からのデータ

薬剤 (IgG)	OX40L中和／OX40-HEKレポ ータIC ₅₀ nM (±SEM)	初代T細胞活性化アッ セイIC ₅₀ nM (±SEM)	安定状態親和性ヒ トOX40L K _D (nM)
97G07	7.5±5.32	16.7±11.77	16.6
67B06	5.2±3.66	20.9±14.78	12.7
68F03	5.7±3.99	18.8±13.29	25.8
84E11	17.7±12.50	8.8±6.22	39.5
98E10	5.4±3.85	8.8±6.19	32.8
89B09	4.4±3.13	10.7±7.57	31.6
98C01	3.6±2.57	12.9±9.12	17.7
88B06	18.9	28.5	23.2
95B06	3.7±2.66	7.4±5.20	42.4
30F02	72.7	12.4±8.77	53.9
85F12	調べず	調べず	75.6
85F10	54.6±38.59	調べず	28.2

10

【0292】

図2Aは、抗OX40L抗体を探す抗体スクリーニングカスケードを提供するフローチャートである。このフローチャートは抗OX40L抗体クローンをスクリーニングして最終候補を選択するのに利用したアッセイを示しており、12個の候補が得られた。図2Bは、候補特徴づけカスケードを提供するフローチャートである。

20

【0293】

実施例3：抗OX40L FcFab抗体とCTLA__抗OX40L融合タンパク質の生成と特徴づけ

FcFab形式とCTLA4__抗OX40L融合タンパク質形式：この実施例は、12個の抗OX40LクローンがどのようにしてFcFab形式およびCTLA4と融合した形式で生成され、その後の特徴づけアッセイがなされるかを記述する。

【0294】

3.1 抗OX40L FcFab抗体とCTLA__抗OX40L (「CTLA4-Fc-抗OX40L」) 融合タンパク質の生成

(実施例2のセクション2.2に記載されている) 12個の抗OX40LクローンのFabドメインを2つの操作されたタンパク質形式：「FcFab」抗体と「CTLA4-Fc-抗OX40L」で作製した。両方のタンパク質形式において、抗体FabドメインをバリエーションIgG1 Fcドメインタンパク質のC末端に付着させた。簡単に述べると、VH-CH1-と部分的IgG1ヒンジ(EPKSC)配列からなる抗体クローン重鎖のN末端を、FcポリペプチドのC末端に融合させた16アミノ酸リンカー配列のC末端に融合させた。これらタンパク質形式の重鎖ポリペプチドを、Fabの重鎖ポリペプチドと会合した抗体クローン軽鎖ポリペプチドとともに発現させ、ジスルフィド結合を、軽鎖と、重鎖のC末端の部分的IgG1ヒンジの間に形成した。

30

40

【0295】

抗OX40L FcFab抗体重鎖N末端は、配列番号73の配列に示されているように、IgG1ヒンジエレメントの第1のアミノ酸E216 (Kabata EU指標番号付け) から始まった。12個のCTLA4__抗OX40L融合タンパク質の重鎖と軽鎖のアミノ酸配列が配列番号37~60に示されている。

【0296】

抗OX40L FcFab抗体のそれぞれのための重鎖DNA発現ベクターを抗OX40L抗体VH配列のPCR増幅によって作製し、VH配列に隣接して16-アミノ酸リンカーとCH1ドメインそれぞれのコドン配列の一部である制限酵素部位5' BamH

50

Iと3' Nhe Iを用い、PCR産物をFcFab重鎖発現ベクターにクローニングした。FcFab重鎖発現ベクターを遺伝子合成によって作製し（Quintara Biosciences）、次いで遺伝子合成産物を一過性発現ベクターpTT5（Durocher et al., Nucleic Acids Res. 2002 Jan 15; 30(2):E9.）にクローニングした。CTLA4__抗OX40L重鎖発現ベクターを遺伝子合成によって作製し（Genewiz）、次いで遺伝子合成産物を一過性発現ベクターpTT5にクローニングした。12個のCTLA4__抗OX40L重鎖ベクターのそれぞれについて、クローン特異的VH配列を、VH配列に隣接して16-アミノ酸リンカーとCH1ドメインそれぞれのコドン配列の一部である制限酵素部位5' BamHIと3' Nhe Iの間の位置にクローニングした。これらCTLA4__抗OX40L発現ベクターの中に構成された代表的なDNA配列が配列番号74（軽鎖配列）と配列番号75（重鎖配列）に示されている。

10

97G07重鎖のDNA配列

```

g c a a t g c a c g t g g c c c a g c c t g c t g t g g t a c t g g c c a g c a
g c c g a g g c a t c g c c a g c t t t g t g t g t g a g t a c g c a t c t c c
a g g c a a a g c c a c t g a g g t c c g g g t g a c a g t g c t t c g g c a g
g c t g a c a g c c a g g t g a c t g a a g t c t g t g c g g c a a c c t a c a
t g a t g g g g a a t g a g t t g a c c t t c c t a g a t g a t t c c a t c t g
c a c g g g c a c c t c c a g t g g a a a t c a a g t g a a c c t c a c t a t c
c a a g g a c t g a g g g c t a t g g a c a c g g g a c t c t a c a t c t g c a
a g g t g g a g c t c a t g t a c c c a c c g c c a t a c t a c c t g g g c a t
a g g c a a c g g a a c c c a g a t t t a t g t a a t t g a t c c a g a a c c g
t g c c c a g a t t c t g a c c a g g a a c c c a a g a g c t c c g a c a a g a
c c c a t a c c t g t c c t c c c t g t c c t g c t c c a c c g g t c g c t g g
g c c c t c c g t g t t c c t g t t c c c c c c a a g c c c a a g g a c a c c
c t g a t g a t c a g c a g g a c c c c c g a g g t g a c c t g c g t g g t g g
t g g a c g t g a g c c a c g a g g a c c c a g a g g t g a a g t t c a a t t g
g t a t g t g g a c g g c g t g g a g g t g c a c a a c g c c a a g a c c a a g
c c c a g a g a g g a a c a g t a c a a c a g c a c c t a c a g g g t g g t g t
c c g t g c t g a c c g t g c t g c a c c a g g a c t g g c t g a a c g g c a a
g g a a t a c a a g t g c g c c g t a t c c a a c a a g g c c c t g c c c t c c
a g c a t c g a g a a a a c c a t c a g c a a g g c c a a g g g c c a g c c a c
g g g a g c c c c a g g t g t a c a c a c t g c c c c c a t c t c g g g a a g a
a a t g a c c a a g a a c c a g g t g t c c c t g a c c t g t c t g g t g a a g
g g c t t t t a c c c c a g c g a c a t c g c c g t g g a g t g g g a g a g c a
a c g g c c a g c c c g a g a a c a a c t a c a a g a c c a c c c c c c t g t
g c t g g a c a g c g a c g g c a g c t t c t t c c t g t a c a g c a a g c t g
a c c g t g g a c a a g t c c a g g t g g c a g c a g g g c a a c g t g t t c a
g c t g c a g c g t g a t g c a c g a g g c c c t g c a c a a c c a c t a c a c
a c a g a a g a g c c t g a g c c t g t c c c c g g g t g c c g g a g g t g g c
g g a a g t g g t g g c g g t g g c t c a g g t g g c g g t g g a t c c c a g c
t g c a g c t g c a g g a g t c t g g a c c a g g a c t g g t g a a g c c c t c
g g a g a c c c t g t c c c t c a c c t g c a c t g t c t c t g g t g g c t c c
a t c a g c a g t a g t a g t t a c t a c t g g g g c t g g a t c c g c c a g c
c c c c a g g g a a g g g g c t g g a g t g g a t t g g g g g t a t t g g g a g
t g t c g a t t a t a g t g g g a a c a c c t a c t a c a a a c c g t c c c t c
a a g a g t c g a g t c a c c a t a t c c g t a g a c a c g t c c a a g a a c c
a g t t t t c c c t g a a g c t g a g c a c t g t g a c c g c c g c a g a c a c
g g c t g t g t a t c a c t g t g c g a g a c a t c g t g g g a t a t a c t t c
t t t g a c t a c t g g g g c c a g g g a a c c c t g g t c a c c g t c t c t t

```

20

30

40

50

c a g c t a g c a c c a a g g g t c c a t c g g t c t t c c c c c t g g c a c c
c t c c t c c a a g a g c a c c t c t g g g g g c a c a g c g g c c c t g g g c
t g c c t g g t c a a g g a c t a c t t c c c c g a a c c a g t g a c g g t g t
c g t g g a a c t c a g g c g c c c t g a c c a g c g g c g t g c a c a c c t t
c c c g g c t g t c c t a c a g t c c t c a g g a c t c t a c t c c c t c a g c
a g c g t g g t g a c c g t g c c c t c c a g c a g c t t g g g c a c c c a g a
c c t a c a t c t g c a a c g t g a a t c a c a a g c c c a g c a a c a c c a a
g g t g g a c a a g a g a g t t g a g c c c a a a t c t t g t (配列番号 75)

97G07 軽鎖の DNA 配列

t a c t a t g a g c t g a c t c a g c c a c t c t c a g t g t c a g t g g c c c
t g g g a c a g a c g g c c a g g a t t c c c t g t g g g g g a a a c a a c a t
t g a a a a t a a a a a t g t g c a c t g g t a c c a a c a g a a g c c a g g c
c a g g c c c c t g t a c t g g t c a t c t a t a g g g a t a g c a a c c g g c
c c t c t g g g a t c c c t g a g c g a t t c t c t g g c t c c a a c t c g g g
g a a c a c g g c c a c c c t g t c c a t c a a c a g a g c c c a a g c c g g g
g a t g a g g c t g a c t a t t a c t g t c a g g t g t g g g a c a g c a a c a
c t g t g a t a t t c g g c g g a g g g a c c a a g g t c a c c g t c c t a g g
a c a g c c c a a g g c t g c c c c c t c g g t c a c t c t g t t c c c g c c c
t c c t c t g a g g a g c t t c a a g c c a a c a a g g c c a c a c t g g t g t
g t c t c a t a a g t g a c t t c t a c c c g g g a g c c g t g a c a g t g g c
c t g g a a g g c a g a t a g c a g c c c c g t c a a g g c g g g a g t g g a g
a c c a c c a c a c c c t c c a a a c a a a g c a a c a a c a a g t a c g c g g
c c a g c a g c t a c c t g a g c c t g a c g c c t g a g c a g t g g a a g t c
c c a c a a a a g c t a c a g c t g c c a g g t c a c g c a t g a a g g g a g c
a c c g t g g a g a a g a c a g t g g c c c c t a c a g a a t g t t c a (配列番号 74)

【0297】

抗OX40L FcFab抗体とCTLA4__抗OX40Lタンパク質を、上に詳述した正しくペアにした軽鎖DNA発現ベクターと重鎖DNA発現ベクターの一過性トランスフェクションによって生成させた。抗OX40L FcFab抗体をExp iCHO細胞の一過性トランスフェクションから15mlのスケールで生成させ、プロテインAビーズを用いてアフィニティ精製し、特徴づけた。CTLA4__抗OX40Lタンパク質をExp iCHO細胞の一過性トランスフェクションから1000-mlのスケールで生成させ、Akt a Avant 25クロマトグラフィシステム (GE Health care) 上のプロテインAカラム (Hi-Trap Mab Select SuRe、GE Health care) でアフィニティ精製した。最終タンパク質濃度を測定し、タンパク質を分析的サイズ排除クロマトグラフィ (SEC)、SDS-PAGEゲルによって特徴づけ、内毒素を調べた後、計画した研究で使用した。

【0298】

どの抗OX40L IgGも、形式が抗OX40L FcFabまたはCTLA4__抗OX40L融合タンパク質に変換されると原初の抗Ox40L IgGのOX40Lに対する結合と中和の特徴を保持することが保証されないため、FcFab形式と融合タンパク質形式を、IgG形式で利用したのと同じスクリーニングアッセイカスケード (図2A) に従って調べた。陽性参照対照である抗OX40L IgGをあらゆるアッセイで使用した。

【0299】

3.2 抗OX40L FcFab抗体の特徴づけ

3.2.1 OX40L中和アッセイ

抗OX40L FcFAB抗体クローンのOX40L阻止機能をOX40L中和アッセイで調べた。簡単に述べると、実施例1の1.1.9に記載されているように、試験抗体

、アイソタイプ対照、および既知の抗OX40L参照抗体（陽性対照）を培地内で系列滴定し、組み換えヒトOX40Lとともにインキュベートし、OX40受容体を発現しているHEK-ルシフェラーゼレポータ細胞に添加した。GraphPad Prism 8ソフトウェアを用いてデータをプロットした。規格化を、各実験プレートからのルシフェラーゼ活性が、刺激なし細胞では0%、抗体の不在下でOX40Lを用いた刺激ありでは100%として実施した。

【0300】

FcFab抗体クローン97G07 (FcFab)、67B06 (FcFab)、68F03 (FcFab)、98E10 (FcFab)、89B09 (FcFab)、98C01 (FcFab)のOX40L阻止活性は、そのIC₅₀値に見られるように対応するIgG対応物と同様であり、FcFabへの形式変換がその中和効力に大きな影響を与えなかったことを示唆する。しかしFcFab抗体クローン84E11 (FcFab)、88B06 (FcFab)、95B06 (FcFab)、30F02 (FcFab)、85F12 (FcFab)、および85F10 (FcFab)は効力のかなりの低下を示し、対応するIgG対応物と比べてIC₅₀が少なくとも2倍に増加した。GraphPad Prismを用い、log (阻害剤)と規格化した応答-可変傾斜の間の関係式を用いた曲線フィッティングによって抗OX40L FcFab抗体のIC₅₀値を求めた。表9に、1つの実験からの二連からのデータがまとめられている。

10

【0301】

3.2.2 初代T細胞活性化アッセイ

11個の抗OX40L FcFab抗体クローン（クローン98C01はこのアッセイでは調べなかった）を1.1.10に記載されている初代T細胞活性化アッセイで追加して調べた。簡単に述べると、CD4⁺ T細胞を抗CD3、抗CD28、および組み換えヒトOX40Lで刺激し、抗OX40L FcFab抗体クローンをこのアッセイにおいて段階希釈で調べた。GraphPad Prism 8ソフトウェアを用いてデータをプロットした。規格化を、各実験プレートからのIL-2応答が、刺激なしT細胞では0%、抗体の不在下ではOX40Lを用いた刺激ありでは100%として実施した。GraphPad Prismを用い、log (阻害剤)と規格化した応答-可変傾斜の間の関係式を用いた曲線フィッティングによってIC₅₀値を求めた。表9に、2つの実験からのIC₅₀（単位はnM±SEM）がまとめられている。97G07 (FcFab)、67B06 (FcFab)、98E10 (FcFab)、89B09 (FcFab)、30F02 (FcFab)、および85F10 (FcFab)は、形式変換にもかかわらず参照対照抗OX40Lと同様の効力を保持したIC₅₀=5.7~9.3 nM)。

20

30

【0302】

3.2.3 安定状態アフィニティアッセイ

IgGクローンと同様、12個すべてのFcFabについて、実施例1のセクション1.1.7に記載されている安定状態アフィニティアッセイを利用してヒトOX40Lに対する結合親和性を求めた。大半のFcFabは標的への結合を保持し、ある範囲の親和性K_D=20.3~64.1 nMを示したが、例外として84E11 (FcFab)は結合活性を完全に失った。表9に、このアッセイからのデータがまとめられている。

40

【0303】

【表 9】

表 9：12個の抗OX40L (FcFab) からのデータ

薬剤 (FcFab)	OX40L中和/OX40-HEKレポ ータIC ₅₀ nM (±SEM)	初代T細胞活性化 アッセイIC ₅₀ nM (±SEM)	安定状態の親和性 ヒトOX40L K _D (nM)
97G07 (FcFab)	6.2	4.6±3.22	27.9
67B06 (FcFab)	5.5	7.2±5.10	20.3
68F03 (FcFab)	5.5	15.6±11.00	33.1
84E11 (FcFab)	57.2	15.2±10.76	結合なし
98E10 (FcFab)	5.7	5.3±3.75	33.0
89B09 (FcFab)	4.7	6.1±4.28	44.8
98C01 (FcFab)	5.4	調べず	27.8
88B06 (FcFab)	101.9	>161	35.5
95B06 (FcFab)	30.79	38.0±26.87	64.1
30F02 (FcFab)	52.8	2.9±2.02	56.0
85F12 (FcFab)	>161	>161	34.1
85F10 (FcFab)	>161	6.3±4.42	50.1

10

【0304】

20

3.3 CTLA4__抗OX40L融合タンパク質の特徴づけ

3.3.1 OX40L中和アッセイ

CTLA4__抗OX40L融合タンパク質のOX40L阻止機能をOX40L中和アッセイで調べた。簡単に述べると、実施例1の1.1.9に記載されているように、試験融合タンパク質、アイソタイプ対照、および既知の抗OX40L参照抗体（陽性対照）を培地の中で連続滴定し、組み換えヒトOX40Lとともにインキュベートし、OX40受容体を発現しているHEK-ルシフェラーゼレポータ細胞に添加した。GraphPad Prism 8ソフトウェアを用いてデータをプロットした。規格化を、各実験プレートからのルシフェラーゼ活性が、刺激なし細胞では0%、融合タンパク質の不在下ではOX40Lを用いた刺激ありで100%として実施した。2つの実験からのデータが表10にまとめられている。図4は、OX40ルシフェラーゼレポータアッセイを利用し、CTLA4__抗OX40L融合タンパク質95B06、98C01、98E10、84E11、68F03、67B06、97G07、89B09、およびRef4__CTLA4__O13について、参照抗OX40Lモノクローナル抗体Ref1__抗OX40LとRef2__抗OX40Lについて、またはアイソタイプ対照についてOX40Lの中和を示すグラフである。図4に示されているように、7つのCTLA4__抗OX40L融合タンパク質（97G07、68F03、67B06、98E10、89B09、98C01、95B06）が参照抗OX40Lモノクローナル抗体と同様の効力を保持した。5つの融合タンパク質が、効力の有意な低下、またはその中和能力の喪失を、そのIgG対応物と比べて示した：84E11 (IgG) IC₅₀=17 nM→CTLA4__抗OX40L IC₅₀=50.2 nM；88B06 (IgG)、30F02 (IgG)、85F12 (IgG)、85F10 (IgG) IC₅₀=19~72.7 nM→CTLA4__抗OX40L IC₅₀≥100 nM)。データが表8に示されている。

30

40

【0305】

3.3.2 初代T細胞活性化アッセイ

88B06、30F02、85F12、および85F10は弱い阻止を示すか阻止をまったく示さなかったため、8個の融合タンパク質だけを（実施例1の1.1.10に記載されている）初代ヒトT細胞活性化アッセイにおいてヒトOX40Lの中和に関して評価した。GraphPad Prism 8ソフトウェアを用いてデータをプロットした。規格化を、各実験プレートからのIL-2応答が刺激なしT細胞では0%、融合タンパク

50

質の不在下ではOX40Lを用いた刺激ありで100%として実施した。GraphPad Prismを用い、log（阻害剤）と規格化した応答－可変傾斜の間の関係式を用いた曲線フィッティングによってIC₅₀値を求めた。表10に、IC₅₀（単位はnM ± SEM）がまとめられている。

【0306】

表10に示されているように、融合タンパク質97G07、67B06、68F03、84E11、98E10、89B09、および98C01は、形式変換にもかかわらずIgG対応物および参照対照抗OX40Lと同様の効力を保持したIC₅₀ = 5.7 ~ 9.3 nM）。

【0307】

3.3.3 OX40L、CD80、およびCD86に対する安定状態アフィニティ
実施例1のセクション1.1.7に記載されている安定状態アフィニティアッセイを利用してヒトOX40Lに対する結合親和性を全12個のCTLA4__抗OX40L融合タンパク質について求めた。FcFab形式と同様、大半のCTLA4__抗OX40L融合タンパク質が標的への結合を保持し、ある範囲の結合親和性K_D = 27.6 ~ 106.1 nMを示した。予想通り、融合タンパク質84E11は、そのFcFab対応物と同様、ヒトOX40Lへの結合親和性を喪失した。表10に、このアッセイからのデータがまとめられている。

【0308】

さらに、CTLA4__抗OX40L融合タンパク質89B09、67B06、および98C01と、参照抗OX40L抗体を、実施例1のセクション1.1.4に記載されているフローサイトメトリーにより、CHO-S細胞の表面に発現したヒトとカニクイザルのOX40Lへの結合に関して評価した。結合EC₅₀は、89B09（CHO-S-huOX40L EC₅₀ = 4.62とCHO-S-cynoOX40L EC₅₀ = 4.37 nM）、67B06（CHO-S-huOX40L EC₅₀ = 1.85とCHO-S-cynoOX40L EC₅₀ = 2.77 nM）、および98C01（CHO-S-huOX40L EC₅₀ = 2.79とCHO-S-cynoOX40L EC₅₀ = 3.45 nM）では参照抗OX40L（CHO-S-huOX40L EC₅₀ = 1.14とCHO-S-cynoOX40L EC₅₀ = 0.95 nM）と同等であり、これはヒトとカニクイザルのOX40Lの間の優れた交差反応性を示している。カニクイザルOX40Lに対する結合親和性を融合タンパク質67B06と89B09について求め、参照抗OX40L抗体と比較した。融合タンパク質（85 nM）のK_Dは参照抗OX40L抗体のK_Dと似ている（57 nM）ことが見いだされた。

【0309】

実施例1のセクション1.1.8に記載されている安定状態親和性アッセイを利用し、CTLA4__抗OX40L融合タンパク質と参照CTLA4-Igタンパク質についてヒトとカニクイザルのCD80とCD86に対する結合親和性を求めた。安定状態の結合K_Dは、67B06（ヒトCD80／ヒトCD86 = 538 nM／670 nM；カニクイザルCD80／カニクイザルCD86 = 486 nM／770 nM）、および89B09（ヒトCD80／ヒトCD86 = 540 nM／654 nM；カニクイザルCD80／カニクイザルCD86 = 474 nM／750 nM）についてはCTLA4-Ig参照タンパク質（ヒトCD80／ヒトCD86 = 450 nM／663 nM；カニクイザルCD80／カニクイザルCD86 = 433 nM／910 nM）と同等であった。したがってCTLA4-Igタンパク質のC末端に抗OX40L Fabドメインを融合させてCTLA4__抗OX40L融合タンパク質を生成させてもCD80またはCD86へのN末端CTLA4ドメインの結合親和性が顕著に変化することはなかった。結論として、CTLA4__抗OX40L融合タンパク質はヒトとカニクイザルのOX40L、CD80、およびCD86への結合を保持するとともに、それらの間の優れた交差反応性を示した。

【0310】

前記7つのCTLA4__抗OX40L融合タンパク質をランク付けし、4つのクローン

10

20

30

40

50

的に多様な配列を、非常に強力な中和活性と、モノクローナル抗OX40L IgG参照抗体に最も近い親和性に基づいて選択した。

【0311】

【表10】

表10：12個のCTLA4_抗OX40L候補からのデータ

薬剤（融合タンパク質）	OX40L中和／OX40-HEKレポータIC ₅₀ nM（±SEM）	初代T細胞活性化アッセイIC ₅₀ nM（±SEM）	安定状態の－親和性ヒトOX40L K _D （nM）
97G07	7.7±0.95	7.1	57.4
67B06*	7.3±1.10	6.4±3.71	27.6
68F03	10.1±1.12	2.2	38.2
84E11	50.2±0.86	8.1	NB
98E10	8.3±0.86	3.5±2.05	57.9
89B09**	6.4±0.88	5.4±3.12	71.4
98C01	7.5±1.22	5.1±2.93	72.3
88B06	>161	調べず	63.8
95B06	12.7±3.09	20.8	106.1
30F02	>161	調べず	68.5
85F12	>161	調べず	65.8
85F10	119.6	調べず	51.1
Ref1_抗OX40L	7.3±0.66	5.7±3.28	31.9
Ref2_抗OX40L	6.6±1.04	9.3±5.39	15.0
CTLA4_抗OX40L_013	8.8	調べず	調べず

*異なる結合部分を含む67B06のバリエーションはすべて、ヒトOX40Lに対して同様の安定状態での結合を示した（データは示さない）。

**異なる結合部分を含む89B09のバリエーションはすべて、ヒトOX40Lに対して同様の安定状態での結合を示した（データは示さない）。

【0312】

3つの形式の比較

3つの異なる形式（抗OX40L（IgG）、抗OX40L（FcFab）、およびCTLA4_抗OX40L融合タンパク質）からのデータを直接比較するため、データを中和アッセイからプロットした。図3A～3Cは、OX40Lシフェラーゼレポータアッセイを利用したIgG（図3A）、FcFab（図3B）、および融合タンパク質（図3C）形式での抗OX40L（97G07と67B06）によるOX40Lの中和を示すグラフである。モノクローナル抗OX40L抗体（Ref1_抗OX40Lおよび／またはRef2_抗OX40L）を参照対照として使用した。抗HEL IgG1をアイソタイプ対照（アイソタイプ－IgG1）として使用した。

【0313】

実施例4：インビトロアッセイを利用した、CTLA4_抗OX40L融合タンパク質の作用機構

この実施例ではインビトロアッセイを利用してCTLA4_抗OX40L融合タンパク質の作用機構を解明する。

【0314】

4.1 同種異系MDDC：T混合リンパ球反応（MLR）アッセイ

ヒトOX40Lの良好な中和と結合を維持したCTLA4_抗OX40L融合タンパク質をその二機能活性に関して調べた。融合タンパク質が、CD80／CD86－CD28

経路とOX40L-OX40経路の両方を通じて共刺激シグナルを受けたT細胞から生成した炎症性サイトカインを阻止できるかどうかを調べるため、ヒト同種異系MDDC:T混合リンパ球反応(MLR)を実施した。このアッセイでは標的であるCD80、CD86、およびOX40Lの3つすべてを発現する抗原提示細胞として活性化された初代単球由来樹状細胞(MDDC)を利用したため、T細胞炎症促進性サイトカイン放出とT増殖に寄与するCD28経路とOX40経路の両方を評価することができた。

【0315】

簡単に述べると、新たに単離した単球を(5%ヒトAB血清、50U/mlのペニシリン、50μg/mlのストレプトマイシンを含むAIM-V培地の中の)GM-CSFとIL-4の存在下で5日間培養すると未熟な単球由来樹状細胞(iMDDC)になった。その後、iMDDCを1μg/mlのプロスタグランジンE2(PGE2)と、20ng/mlのTNFα、10ng/mlのIL-1b、20ng/mlのIL-6で2日間処理すると、成熟したMDDCが生成した。成熟MDDC上のCD86、CD80、およびOX40Lの細胞表面発現をフローサイトメトリーによって確認した。混合リンパ球反応を実施するため、Ficoll勾配を利用して新鮮なPBMCをバフィートコートから単離した。汎T細胞単離キット(Miltenyi Biotec、130-096-535)を用いて全T細胞をPBMCから単離した。平底96ウエルの組織培養プレートの中で、20,000個のMDDCと80,000個のT細胞を各ウェルの中に播種し、よく混合し、さまざまな濃度の培地対照、アイソタイプ対照、または試験薬剤のいずれかで処理した。CTLA4__抗OX40L融合タンパク質89B09、67B06、98E10、および98C01を3つの濃度(0.8nM、6.25nM、および50nM)で処理し、等モル濃度の単一の参照剤(Ref2__抗OX40L、Ref3__CTLA4Ig)、およびモノクローナル抗OX40L抗体とCTLA4-Igの組み合わせ(組み合わせ)と比較した。次いで細胞を37℃、5%CO₂で4日間培養した後、上清の中に放出されたサイトカインを分析した。IL-2、IFNγ、TNFα、およびIL-6のレベルをAlphaLISAアッセイ(Perkin Elmer)によって評価した。

【0316】

図5A~5Bに示されているように、単独のCTLA4-Ig(Ref3-CTLA4Ig)または単独の抗OX40L(Ref2__抗OX40L)はサイトカインの濃度に依存した減少を示した。より低濃度では性能が低下するが、それは、このアッセイがいずれかの経路阻止からの効果を測定できることを実証している。対照的に、融合タンパク質(67B06、98E10、および98C01)は、調べたすべての濃度で単一の参照剤と比べてサイトカインIL-2(図5A)とTNFα(図5B)をより抑制することが実証された。驚くべきことに、融合タンパク質はこれらサイトカインをCTLA4-Igと抗OX40Lの組み合わせよりも強力に抑制した。これは、組み合わせでは単剤と比べて二機能性融合タンパク質による相乗効果があることを示唆する。示されているデータは4組のドナーMLRペアから規格化した。log(阻害剤)と規格化した応答-可変傾斜の間の関係式を用いた曲線フィッティングにより、調べたすべての融合タンパク質のIC₅₀値を求めた。表11に、4~6組のドナーペアからのIC₅₀(単位はnM±SEM)がまとめられている。異なる架橋部分を含む67B06のバリエーションはすべて、IL-2とTNFαの阻害が似ていた(データは示さない)。

【0317】

融合タンパク質67B06、89B09をその後のアッセイで連続滴定し、阻害のIC₅₀値をIL-2(図10A)、TNFα(図10B)、およびIL-6(図10C)について求めた。図10A~10Cは、89B09と67B06が炎症性サイトカインIL-2、TNFα、およびIL-6の抑制において単剤対照または組み合わせと比べて常に最も強力な薬剤であったことを示しており、各サイトカインについての各薬剤のIC₅₀(nM)は平均値±SEMとしてプロットされている。示されているデータは4つの異なるMDDC:T MLRペアのまとめであり、一元配置分散分析を利用して統計的有意性を調べた、*p≤0.05、**p≤0.005、***p≤0.0005、****p

≤ 0.00005 。

【0318】

抗OX40L処理だけが4つのMLR実験のうちの2つで測定可能なIC₅₀を示した。これは、融合タンパク質が多くの実験と多くのドナーを通じてよりロバストで確実な効果を持っていたことを示唆する。

【0319】

CTLA4__抗OX40L融合タンパク質がアロ反応性増殖を変化させたかどうかを調べるため、アイソタイプ対照融合タンパク質、単剤、および組み合わせをMDDC:T MLRアッセイで調べた。増殖読み出しのため、T細胞をCell Trace Violet染料(Invitrogen)で標識し、0.35 μ L/mLの抗CD3ビーズ(StemCell、10309)を添加して上述の成熟MDDCとともに培養した。融合タンパク質(89B09、67B06、98E10、および98C01)、CTLA4-Ig(Ref3__CTLA4Ig)、抗OX40L(Ref2__抗OX40L)、またはCTLA4-Igと抗OX40Lの組み合わせ(組み合わせ)を6.25 nMまたは50 nMの等モル濃度で調べた。細胞をその後37℃かつ5%CO₂で4日間培養し、BD LSR Fortessa X-20上でのFACS分析のためマーカーCD3、CD4、およびOX40に対して蛍光標識した抗体で染色し、増殖しているCD4⁺OX40⁺細胞と増殖しているCD4⁻OX40⁺細胞またはCD8⁺OX40⁺細胞の割合をFlowJoによって分析した。

10

【0320】

図6A~6Bに示されているように、融合タンパク質(89B09、67B06、98E10、および98C01)はアロ反応性CD4⁺OX40⁺細胞とCD8⁺OX40⁺細胞の増殖をCTLA4-Igと抗OX40Lの組み合わせ(組み合わせ)よりも強力に減少させ、統計的に有意であった。2つの実験からの結果をGraphPad Prism 8上で割合としてプロットし、一元配置分散分析を利用して統計的有意性を調べた、* $p \leq 0.05$ 。これは有意であった。なぜなら単剤参照対照または組み合わせではなく融合タンパク質を用いた処理だけが、メモリT細胞および疾患の病状としばしば関連するCD8⁺OX40⁺ T細胞を弱めることができたからである。これは、CD28経路とOX40経路の両方の同時二重阻止がこの効果の実現に必要であったことを示唆する。

20

【0321】

4.2 Treg誘導アッセイ

可溶性OX40LはインビトロでTreg誘導を阻害することが示されている。融合タンパク質(89B09、67B06、および98C01)を、Treg誘導アッセイにおいて、OX40L中和機能と、Treg生成を回復させる能力に関し、参照抗OX40L(Ref1__抗OX40LとRef2__抗OX40L)およびCTLA4-Ig(Ref3__CTLA4Ig)対照と比較して評価した。

30

【0322】

ヒトナীবCD4 T細胞単離キット(Miltenyi)を用いてナীবT細胞をヒト血液から新たに単離した。(10%の熱不活化FBS、2 mMのL-グルタミン、50 IUのペニシリン/50 μ g/mLのストレプトマイシン、1 mMのピルビン酸Na、55 μ Mの β -メルカプトエタノール、および0.01 MのHEPESを補足した)完全RPMI 1640培地をインビトロでのT細胞培養に使用した。100,000個のナীবT細胞を96ウエルの組織培養プレートの各ウエルの中に播種し、プレートに結合した抗CD3(5 μ g/mL)と可溶性抗CD28(1 μ g/mL)に加え、5 ng/mLのTGF- β と50 U/mLのIL-2で刺激した。細胞をCO₂インキュベータの中で37℃にて5日間培養した。

40

【0323】

組み換え可溶性OX40L(1 μ g/mL、R&D Systems)を、対照を除く大半の条件に添加した。アイソタイプ対照IgG、融合タンパク質、または参照対照処理剤(50 nM)のいずれかをそれぞれのウエルに0日目に添加した。実験の終了時に細胞

50

を回収し、細胞内FoxP3染色を、「Staining Intracellular FoxP3」に関する製造者(eBioscience)の指示を利用して実施した。BD LSR Fortessa X-20を用いてFACS分析を実施した。FlowJoソフトウェアを用いてデータ分析を実施した。Tregの頻度をアイソタイプ処理条件の頻度に規格化し、一元配置分散分析を利用して統計的有意性を調べた、* $p \leq 0.05$ 。図7に示されているように、可溶性OX40Lを含有する誘導条件において、iTreg生成は有意に3倍減少した。しかし等モルのCTLA4__抗OX40L融合タンパク質(89B09、67B06、および98C01)または参照抗OX40L抗体(Ref1__抗OX40LとRef2__抗OX40L)の存在は可溶性OX40Lの効果を中和し、インビトロでのTreg誘導を完全に回復させた。予想通り、CTLA4-Ig(Ref3__CTLA4Ig)はOX40Lに結合せず、Tregの回復に影響を与えなかった。

10

【0324】

4.3 MDDC:Treg:Teff MLR三者アッセイ

融合CTLA4__抗OX40L融合タンパク質がTregと相乗的に作用してTeff増殖をさらに抑制するかどうかを実証するのにMDDC:Treg:Teff MLR三者アッセイを利用した。

【0325】

新たに単離した単球を(5%ヒトAB血清、50U/mlのペニシリン、50 μ g/mlのストレプトマイシンを含むAIM-V培地の中で)50ng/mlのGM-CSFと50ng/mlのIL-4の存在下にて5日間培養すると未熟な単球由来樹状細胞になり、1 μ g/mlのPGE2、20ng/mlのTNF α 、20ng/mlのIL-6、および10ng/mlのIL-1 β で2日間処理すると成熟MDDC(MDDC)になった。CD86、CD80、およびOX40Lの細胞表面発現をFACSによって確認した。

20

【0326】

混合リンパ球反応を実施するため、Ficoll勾配を用いてバッフィーコートから新鮮なPBMCを単離した。ヒトCD4 T細胞単離キット(Miltenyi)を用いてCD4⁺ T細胞をPBMCから単離した。新たに単離したCD4⁺ T細胞を次いでフローサイトメトリーによってCD4⁺ CD25^高 CD127^低 Tregと非Treg CD4⁺ T(またはTeff、Teff、またはTエフェクタ)細胞に選別した。選別されたTregを2 μ MのCellTrace Violetで標識し、Teff CD4⁺ T細胞を2 μ MのCellTrace CFSEで標識した。平底96ウエルの組織培養プレートの中で、25,000個のMDDCと50,000個のTeff CD4⁺ T細胞を各ウエルに播種し、(5%ヒトAB血清、可溶性抗CD3(0.6 μ l/ml)(StemCell)、50IUのペニシリン/50 μ g/mlのストレプトマイシンを補足した)完全AIM-V培地の中で培養した。Tregを用いる条件において12,500個のTregを添加した。培養した細胞は、培地対照、アイソタイプ対照Ab、CTLA4-Ig、抗OX40L参照抗体、CTLA4__抗OX40L融合タンパク質(89B09、67B06、および98C01)のいずれかを10nMで用いても処理した。

30

【0327】

別の実験において、融合タンパク質89B09と、関連する対照を、さまざまなTreg:Teff比の条件の存在下において10nMで調べた。次いで細胞を37 $^{\circ}$ C、5%CO₂で4~5日間培養した後、BD LSR Fortessa X-20で分析した。エフェクタT細胞の増殖をCFSE希釈によって明らかにした。FlowJoによってヒストグラムを分析し、Graphpad PRISM8を用い、Teffに対するTregの比と、増殖しているTeff細胞の絶対細胞数をプロットした。

40

【0328】

図8に示されているように、融合タンパク質(89B09、67B06、98C01)はTreg(1:4 Treg:Teff条件)の存在下で対照薬剤と比べてTeff増殖を一層大きく抑制することが実証された。この結果は、融合タンパク質がTeffをより効果的に減衰させることができ、Tregと合わさって作用してさらにTeff抑制に

50

影響を与えていることを示していた。

【0329】

ラパマイシンはmTOR阻害剤であり、移植においてTregを増加させてTreg：Teff比を大きくすることによりTeffを効果的に抑制するのに使用される一般的なT細胞免疫抑制剤である。第2世代のシクロスポリンであるボクロスポリンはカルシニューリン阻害剤であり、ループス腎炎を治療するため最近FDAの承認を受けたT細胞免疫抑制剤として知られる。上に記載したのと同じMLRアッセイを、変化する濃度の融合タンパク質、単剤、組み合わせ、および100nMのラパマイシンまたはボクロスポリンを用いて実施した。図9Aに示されているように、CTLA4__抗OX40L融合タンパク質(89B09、67B06、98C01)は、単剤または組み合わせと比べてTreg：Teff比を濃度に依存して増大させた。ラパマイシンまたはボクロスポリンは、このインビトロアッセイにおいて臨床的に有効な濃度で調べてもTreg：Teff比を増大させなかった。

【0330】

Tregは活性化と増殖にCD28シグナル伝達も必要とするため、融合タンパク質がTregを阻害し、Teffに対するその抑制機能にマイナスの影響を与える可能性があるかどうかにも取り組むことが不可欠であった。上述の三者MLR培養においてTreg：Teff比を変化させることにより、増加するTregの存在下でのTeff増殖の阻害に融合タンパク質処理が及ぼす効果も調べた。図9Bに示されているように、アイソタイプ対照で処理した培養物、Treg：Teff比が増大すると予想通りTeffの増殖が減少した。CTLA4-Ig処理はTregに加えてTeffの抑制を追加して変化させることがなかった一方で、抗OX40Lと組み合わせはTeffの増殖を中程度変化させた。印象的なことに、融合タンパク質89B09は増加するTregの存在下で他の処理よりもTeffの増殖を抑制した。これは、融合タンパク質はTreg機能にマイナスの影響を与えなかったが、Tregと相乗的に作用してTeffの増殖をより効率的に減衰させたことを示す。単剤の組み合わせではなく融合タンパク質がTregと相乗的に作用してTeff増殖を選択的に減少させたという観察は驚くべき知見であり、二重共刺激阻止特性を持つCTLA4__抗OX40L融合タンパク質を用いた処理と単剤の組み合わせを用いた処理の間にある潜在的に興味深い機構の違いを明らかにした。

【表11】

表11：

薬剤	インビトロMLR IL-2 IC ₅₀ nM (±SEM)	インビトロMLR TNFα IC ₅₀ nM (±SEM)	ヒトOX40Lへの細胞結合 E C ₅₀ (nM)	安定状態親和性ヒトOX40L K _D (nM)	安定状態の親和性ヒトCD80 /CD86 K _D (nM)
67B06 (1)	0.02±0.004	0.06±0.018	1.5	27.6/ 35.2	538/670
89B09 (1)	0.03±0.01	0.12 ± 0.05	4.1	71.4/ 53.1	654/654
98C01 (1)	0.04	NT	4.2	72.3/ 54.7	
98E10 (1)	NA	NT	1.7	57.9/ 63.9	
30F02 (1)	NT	NT		68.5	
Ref1抗OX40L IgG mAb	0.69±0.26	1.47±0.52		31.9	
Ref2抗OX40L IgG mAb	NT	NT		15.0	
Ref3 CTLA4-Ig	12.4±2.7	9.72±1.4	NB	NB	450/663

【0331】

実施例5：CTLA4__抗OX40L融合タンパク質の特徴づけ

この実施例は、CTLA4__抗OX40L融合タンパク質の優れた効力に寄与する事実

を記述する。組み合わせ処理と比べてはるかに（数桁）大きな効力を示す67B06融合タンパク質の予想外の側面は、優れた効力が、2つの別々の分子の組み合わせと比べて単一の二機能性タンパク質の1つの明確な特徴であることを示していた。どの因子が融合タンパク質で見られるサイトカインの減弱に対する優れた効力に寄与する可能性があるかを調べるため、融合タンパク質、単剤、および組み合わせの受容体占有を標的リガンド（CD80とOX40L）と比較し、IL-2産生をMDDC：TMLRアッセイで測定した【0332】

5.1 CD80とOX40Lの受容体占有アッセイ

同種異系MDDC：TMLRアッセイにおいてCTLA4__抗OX40L融合タンパク質または単一の活性参照対照によるCD80とOX40Lの受容体占有率をフローサイトメトリーによって4日目に評価した。簡単に述べると、細胞をPBSで洗浄し、抗CD11c（クローン3.9、Biolegend）、抗CD80（クローン2D10、Biolegend）、抗CD86（クローンFUN-1、BD）、および抗OX40L（クローンik-1、BD）で染色し、BD FortessaでFACSによって評価してMDDC上のCD80、CD86、およびOX40Lの発現を求めた。平均蛍光強度をCD80、CD86、およびOX40Lについて求め、GraphPad PRISM 8を用いて用量-応答曲線をフィットさせた。占有率へのデータの変換は以下の式を用いて実施した（ただしMFI_{NS}は100%阻害に設定し、図11の凡例で「M+Tだけ」として示されている抗体の不在下でのMDDC：T共培養物（0CPDΔMFI）は最小阻害に設定した：

サンプルAに関する%阻害 = $100 - (A\Delta MFI / 0CPD\Delta MFI) \times 100$

MFI_T = 問題の集団に関するPEチャネルの全蛍光強度中央値

MFI_{NS} = インキュベートした二連サンプルにおけるPEの非特異的蛍光強度中央値

ΔMFI = MFI_T - MFI_{NS} = バックグラウンドを補正したMFI

0CPDΔMFI = 0 mg/mLの化合物を投与されたサンプルのΔMFI

【0333】

図11A～11Cに示されているように、CTLA4__抗OX40L融合タンパク質の増加した効力は、OX40LではなくCD80の増加した受容体占有率による。67B06融合タンパク質はこのアッセイにおいてIL-2産生を単一の参照剤またはそれらの組み合わせと比べて強力に阻害した（図11A）。この効果は標的CD80の67B06占有によって実証され、50%受容体占有率（RO₅₀）はCTLA4-Ig（RO₅₀ = 3.5 nM）または組み合わせ（RO₅₀ = 1.03 nM）と比べて0.019 nMであった。この結果は、67B06が持つCD80結合の効力が、CTLA4-Igよりも184倍増加し、組み合わせよりも54倍増加したことを示していた（図11B）。67B06はOX40Lを占有し、効力は抗OX40L（RO₅₀ = 0.02 nM）または組み合わせ処理（RO₅₀組み合わせ0.01 nM）と比べてRO₅₀ = 0.003 nMであり、OX40Lに対する効力はそれぞれ6倍増加と3倍増加である（図11C）。したがってサイトカインを減衰させる67B06の強い効果は、対応する他の標的OX40Lに係合することによるタンパク質のアビディティに起因するより強力なCD80占有に帰される可能性が大きい。

【0334】

5.2 内部化アッセイ

他の機構（試験薬剤の物理的内部化またはクリアランスなど）がMDDC：TMLRアッセイにおいてその効力に影響を与える可能性があるかどうかを調べるため、リアルタイムのライブセルイメージング技術を利用して内部化アッセイを実施した。

【0335】

ライブセルイメージング装置Cell Discoverer 7（Zeiss）を用い、CTLA4-Ig、抗OX40L、およびCTLA4__抗OX40L 67B06融合タンパク質のリアルタイムの内部化をMDDC上で20時間にわたって比較した。簡単に述べると、活性化されたMDDCをpHrodoで標識した100 nMの抗体とともにイ

ンキュベートした。細胞のエンドサイトーシス区画に内部化されたとき低いpHで蛍光を出すpH r o d o 染料を活用することにより、67B06剤、CTLA4-Ig剤、および抗OX40L剤の内部化を追跡した。内部化に関する陰性対照（pH r o d oで標識したアイソタイプ対照や抗CD20抗体R i t u x u m a bなど）を同じアッセイで調べた。試験薬剤の内部化と検出されたpH r o d oシグナルの時間経過を追跡して記録した。CTLA4-Igは対応する標的に結合すると内部化されることが報告されており、それが、標的CD80とCD86を細胞表面から除去することによって阻止する効率的なやり方である可能性があるが、標的を媒介とした薬のクリアランスはその効力に影響を与える可能性がある。図12に示されているように、CTLA4-Ig（R e f 3 _ C T L A 4 I g）は6時間以内に急速に内部化され、MDDCにおける増加したpH r o d oシグナルが示すように20時間にわたって連続的に内部化される（図12）。それに対して抗CD20 抗体R i t u x u m a b（抗CD20-IgG1）、アイソタイプ対照（アイソタイプC t lとアイソタイプ-IgG1）、または抗OX40L参照対照（R e f 1 _ 抗OX40L）は内部化されなかった。CTLA4__抗OX40L融合タンパク質（67B06）はCTLA4-Igと同じ標的CD80とCD86に結合したが、印象的なことに同じ内部化プロファイルを共有せず、実際には20時間の期間にわたってMDDCへの限定された内部化を示した（図12）。そのことで融合体が標的であるCD80、CD86、およびOX40Lを内部化または排泄なしにより長期間にわたって阻止できる可能性があり、そのことで、MDDC：T M L Rアッセイにおける単剤比較対照と比べて増強された効力を説明できる可能性がある。

10

20

【0336】

5.3 MDDC：SLE PBMC MLRアッセイ

追加の炎症促進性サイトカインの抑制におけるCTLA4__抗OX40L融合タンパク質の増強された効力を評価するため、MDDC：SLE PBMCアッセイを開発した。セクション3.1の同種異系MDDC：T M L Rアッセイと同様のアッセイの設定を実施し、全身性エリテマトーデス（SLE）患者に由来するPBMCの中での融合タンパク質の効果を評価した。アッセイの条件は3.1と同様だったが、健康なボランティアからのT細胞の代わりに患者のPBMCを使用した点が異なる。4日目、共培養物から上清を回収し、MSD Immuno-Oncology Group 1とBiomarker Group 1キットを利用して炎症促進性サイトカイン（GM-CSF、グランザイムB、IFN γ 、IL-2、IL-4、IL-10、IL-13、IL-17A、TNF α 、IL-9、IL-17/IL-25、IL-17F、IL-21、IL-22、MIP-3 α ）を分析した。GraphPad PRISM 8を用いて3組のドナーペアからのデータをプロットした。ELISPOT読み出しのため、MDDC：SLE PBMCアッセイは抗CD3の添加を必要とした。細胞培養物をIFN γ ELISPOTプレートに直接播種し、4日目に製造者の指示（ヒトIFN γ 、R&D Systems）に従って調べた。スポットをCTL ImmunoSpot S6 Analyzer上でカウントし、GraphPad PRISM 8を用いてデータ分析を実施した。

30

【0337】

図13A～13Cに示されているように、ループスPBMCはMDDCとともに培養されたときに培養物上清の中で上昇したレベルのIL-2（データは示さない）、TNF α （データは示さない）、GM-CSF（図13A）、IL-13（図13B）、およびGZMB（図13C）を誘導し、これらサイトカインは単剤または組み合わせと比べると1nMの融合タンパク質（67B06）によって強力に抑制することができる。50nMでは融合体と組み合わせの両方での処理がこれらサイトカインの減少において同様に効果的である。アロ反応性IFN γ 産生細胞は、融合タンパク質と組み合わせを50nM用いた処理により単剤と比べて大きく減少した。図13A～13Cは、3人のドナーからの規格化したデータを示す。

40

【0338】

実施例6：CTLA4__抗OX40L融合タンパク質の生体内薬力学効果

50

この実施例は、ヒト化 M L R P D モデルを用いた C T L A 4 __ 抗 O X 4 0 L 融合タンパク質の生体内薬力学効果を記述する。

【0339】

6.1 生体内ヒト化 M L R P D モデル

どの C T L A 4 __ 抗 O X 4 0 L 融合タンパク質もマウス O X 4 0 L と交差反応しないため、融合タンパク質を評価するためのヒト化生体内薬力学 (P D) モデルを開発した。簡単に述べると、単球由来樹状細胞をセクション 3.1 のインビトロ M D D C : T M L R アッセイで以前に記載したようにして活性化させた。-1 日目、N O D . C g - P r k d c s c i d I l 2 r g t m 1 W j l / S z J マウスまたは N S G マウス (J a c k s o n L a b s) を i . v によりさまざまな濃度の融合タンパク質 (6 7 B 0 6、8 9 B 0 9)、単一アーム対照、またはアイソタイプ対照で治療した後、混合された活性化 M D D C (1×10^6 個の細胞) と新たに単離した同種異系 T 細胞 (1×10^7 個の細胞) を 0 日目に i . p . によって導入した。6 日後、ヒトサイトカイン測定のため、M S D キット (ヒト u - P l e x 炎症促進性コンボキット、カタログ番号 K 1 5 0 4 9 K - 2) を用いて血清を回収した。G r a p h P a d P R I S M 8 を用いて I F N γ のレベルと統計分析 (一元配置分散分析) を実施した。

10

【0340】

図 1 4 A に示されているように、6 7 B 0 6 と 8 9 B 0 9 の両方がアイソタイプ対照と比べてヒト I F N γ の産生を用量に依存して低下させた。これはマウスにおける生体内有効性を実証している。別の研究において、マウスを 1 回だけ等モル (2 . 8 8 n m o l / k g または 0 . 5 8 n m o l / k g) 用量の 6 7 B 0 6 融合タンパク質、それぞれの単剤対照 C T L A 4 - I g、または抗 O X 4 0 L 6 7 B 0 6 (I g G) で治療し、アイソタイプ対照と比較してインビトロで観察された融合タンパク質の増強された効力が生体内に反映されたかどうかを評価した。図 1 4 B に示されているように、2 . 8 8 n m o l / k g (0 . 5 m g / k g と同等) の融合タンパク質 6 7 B 0 6 は、調べた同じ等モル濃度で比較対照よりもヒト I F N γ 産生を抑制した。

20

【0341】

実施例 7 : C T L A 4 __ 抗 O X 4 0 L 融合タンパク質の生体内有効性

この実施例は、異種移植モデル、急性および慢性の移植片対宿主病 (異種 G V H D) モデルを利用した C T L A 4 __ 抗 O X 4 0 L 融合タンパク質の生体内有効性を記述する。

30

【0342】

異種 G V H D モデルは、注入されたヒト P B M C に依存するよく特徴づけられたモデルであり、マウス免疫系を欠く宿主マウスに対する強力な異種反応性応答を生じさせる。異種 G V H D モデルは、マウスの体内にあって疾患を誘導する免疫サブセットにおける周知の制約を持つ。例えばヒト B 細胞と骨髄細胞は生存因子が欠如しているためマウスの中で 7 ~ 1 0 日間よりも長く生き延びることはない。しかしヒト T 細胞はマウスの中で生残してよく増殖するため、7 日目には、マウスの体内に移植された細胞の大半は T 細胞である。増殖した T 細胞は異種反応性であり、標的臓器 (肝臓、肺、および腸など) に浸潤して炎症性サイトカイン (I F N γ など) の増加が組織損傷を引き起こすため、体重の減少につながる。マウスは、治療しない場合には G V H D で死亡する。したがってこのモデルは、T 細胞を標的としていて T 細胞の抑制と G V H D の緩和が可能な多くの生物製剤を、G V H D を媒介とする体重減少と I F N γ 生成を少なくすることに対する効果を評価することによって評価するのに以前から有用であった。

40

【0343】

第 1 の実験では、C T L A 4 __ 抗 O X 4 0 L 融合タンパク質 (6 7 B 0 6) と抗 O X 4 0 L (R e f 1 __ 抗 O X 4 0 L) を評価した。簡単に述べると、雌 N S G マウス (n = 8 匹 / 群) に照射し (2 0 0 r a d)、-1 日目に開始して 2 0 0 μ g / マウス (1 0 m g / k g と同等) の融合タンパク質、単剤参照比較対照、またはアイソタイプ対照 I g G を腹腔内に週に 3 回 (Q 3 W) 投与した。0 日目、マウスに 1 0 0 0 万個のヒト末梢血単核細胞 (P B M C) を与えた。7 日目、移植されたヒト C D 4 5 $^{+}$ 細胞の表現型をフローサ

50

イトメトリーによって明らかにした。この研究を25日目に終え、生存、体重減少、血清IFN γ のエンドポイント測定を測定した。Prism Graph Pad 8を用いて統計分析（一元配置分散分析）を実施した。

【0344】

図15Aは、異種GVHDマウスモデルにおいて体重減少に対するCTLA4__抗OX40L融合タンパク質（67B06）、参照モノクローナル抗OX40L抗体（Ref1__抗__OX40L）、またはアイソタイプ対照の効果を示すグラフである。図15Bは、異種GVHDマウスモデルにおいてIFN γ 産生に対するCTLA4__抗OX40L融合タンパク質（67B06）、参照モノクローナル抗OX40L抗体（Ref1__抗__OX40L）、またはアイソタイプ対照の効果を示すグラフである。図15A～15Bに示されているように、両方の薬剤がマウスを体重減少から救ったが、67B06融合タンパク質だけが、単独の抗OX40L治療よりもIFN γ の減少を示した（図15B 分散分析：**** $p \leq 0.0001$ 、* $p = 0.0175$ 、*** $p = 0.0002$ ）。

【0345】

実質的に上に記載したようにして実施して評価した第2の実験では、CTLA4__抗OX40L融合タンパク質（67B06）とCTLA4-Igを比較した。CTLA4__抗OX40L融合タンパク質（67B06）、CTLA4-Ig（Ref3__CTLA4Ig）、またはアイソタイプ対照を20 μ g/マウスまたは1 μ g/マウス（それぞれ1mg/kgまたは0.05mg/kgと同等）の用量で腹腔内に週に1回（Q1W）投与した。

【0346】

図16Aは、異種GVHDマウスモデルにおいてCTLA4__抗OX40L融合タンパク質（67B06）、参照CTLA4Ig（Ref3__CTLA4Ig）、またはアイソタイプ対照をi.p.に1mg/kgまたは0.05mg/kgでQ1W投与したときの体重減少に対する効果を示すグラフである。図16Bは、異種GVHDマウスモデルにおけるIFN γ 産生に対するCTLA4__抗OX40L融合タンパク質（67B06）、参照CTLA4Ig（Ref3__CTLA4Ig）、またはアイソタイプ対照の効果を示すグラフである。図16A～16Bに示されているように、両方の薬剤がマウスを体重喪失から救ったが、67B06融合タンパク質だけが、単独のCTLA4Ig治療よりもIFN γ の減少を示した（図16B 分散分析：* $p = 0.0455$ 、** $p = 0.0086$ ）。

【0347】

このモデルを用いたさらなる実験において、CTLA4__抗OX40L融合タンパク質（67B06）の効果を、組み合わせて使用したCTLA4Igと抗OX40Lの効果と比較した。CTLA4__抗OX40L融合タンパク質（67B06）、Ref3__CTLA4Ig、Ref1__抗OX40L、およびRef3__CTLA4IgとRef1__抗OX40Lの組み合わせを20 μ g/マウス（1mg/kg）の用量で腹腔内に週に1回（Q1W）投与した。この研究は41日目に終えた。

【0348】

図17Aは、異種GVHDマウスモデルにおける体重減少に対するCTLA4__抗OX40L融合タンパク質（67B06）参照CTLA4Ig（Ref3__CTLA4Ig）、抗OX40L（Ref1__抗OX40L）、組み合わせ（Ref3とRef1）、またはアイソタイプ対照の効果を示すグラフである。図17Bは、異種GVHDマウスモデルにおけるIFN γ 産生に対するCTLA4__抗OX40L融合タンパク質（67B06）参照CTLA4Ig（Ref3__CTLA4Ig）、抗OX40L（Ref1__抗OX40L）、組み合わせ（Ref3とRef1）、またはアイソタイプ対照の効果を示すグラフである。図17A～17Bに示されているように、融合タンパク質（67B06）、参照CTLA4Ig（Ref3__CTLA4Ig）の両方、および組み合わせ（Ref3__CTLA4IgとRef1__抗OX40L）がマウスを体重減少から救ったが、融合タンパク質67B06または組み合わせだけが、単独のCTLA4Igまたは抗OX40Lの

治療よりもIFN γ の減少を示した（図17B 分散分析： $*p=0.0110$ 、 $**p=0.0084$ ）。

【0349】

別の実験において、異なるCTLA4__抗OX40L融合タンパク質（89B09）を試験し、アイソタイプ対照と比較する。簡単に述べると、-1日目から開始して融合タンパク質（89B09）またはアイソタイプ対照を20 μ g/マウス（1mg/kg）の用量で腹腔内に週に1回（Q1W）投与する。融合タンパク質67B06に関する実験と同様、マウスの体重減少をモニタし、治療の41日目にIFN γ 産生を単独のアイソタイプ治療と比較する。

【0350】

図17Cは、異種GVHDマウスモデルにおける12日目のIFN γ 産生に対するCTLA4__抗OX40L融合タンパク質（89B09）またはアイソタイプ対照の効果を示すグラフである。グラフは、融合タンパク質によるIFN γ 産生の有意な減少を示している（分散分析： $**p=0.0036$ ）。

【0351】

さらなる急性GVHDモデルにおいて、重症複合免疫不全症（SCID）マウス（5～10週齢）に20 μ gのラット抗マウスIL-2R β 抗体を注射して内在性NK細胞を枯渇させた。翌日、セシウム源を用いてマウスに2.5Gyの照射を与える。4時間後、各マウスに腹腔内（IP）注射によって1000万個の全ヒトPBMCを与えた直後、CTLA4__抗OX40L融合タンパク質、参照モノクローナル抗OX40L抗体、またはアイソタイプ対照をさまざまな用量で静脈内（IV）注射した。あるいはさまざまな用量のCTLA4__抗OX40L融合タンパク質、参照モノクローナル抗OX40L抗体、またはアイソタイプ対照のIV注射は、PBMCをIP注射してから3日目または6日目まで遅延させることができる。マウスを3～4日間ごとに計量し、抗IL-2R β 抗体を毎週与えた。12日目、肉眼での病理評価、脾臓細胞、肝臓、および腸の組織学のフローサイトメトリー分析、およびサイトカインと抗体を分析するための血清回収のためにマウスを安楽死させた。

【0352】

参照による組み込み

本明細書で言及されている特許文書と学術論文のそれぞれの全開示内容はあらゆる目的のため参照によって組み込まれている。

【0353】

等価物

本開示は、その精神または本質的な特徴から逸脱することなく、他の具体的な形態で具体化することができる。したがって上記の実施形態は、あらゆる点で、本明細書に記載されている開示を限定するというよりは例示であると思なされるべきである。異なる実施形態と開示されている方法のさまざまな工程のさまざまな構造要素はさまざまな組み合わせと順番で利用することができ、そのようなバリエーションすべてが本開示の形態であると思なされる。したがって本開示の範囲は上記の記述によってというよりも添付の請求項によって示され、請求項と同等な意味と範囲内のあるあらゆる変更は本開示に包含されることが想定されている。

10

20

30

40

50

【図面】

【図 1 - 1】

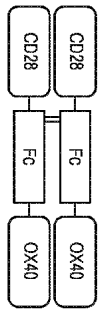


FIG. 1A

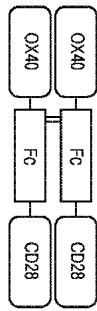


FIG. 1B

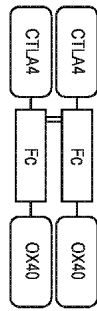


FIG. 1C

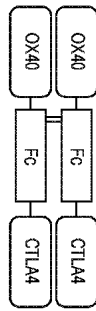


FIG. 1D

【図 1 - 2】

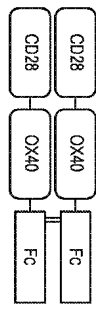


FIG. 1E

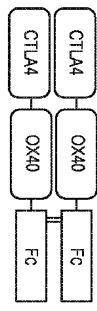


FIG. 1F

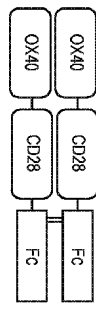


FIG. 1G

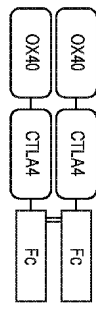


FIG. 1H

10

【図 1 - 3】

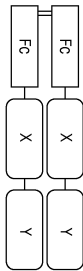


FIG. 1I

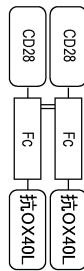


FIG. 1J

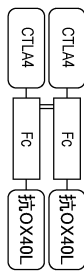


FIG. 1K

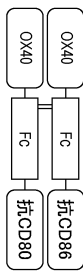


FIG. 1L

【図 1 - 4】

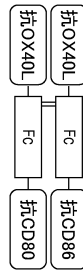


FIG. 1M

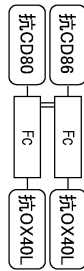


FIG. 1N



FIG. 1O

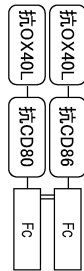


FIG. 1P

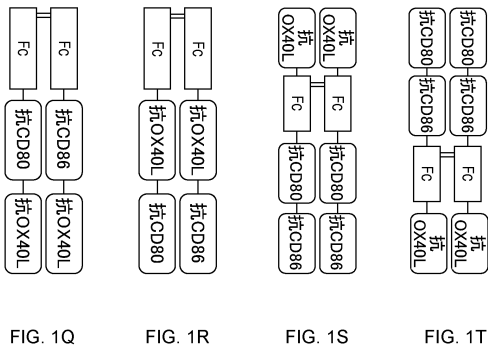
20

30

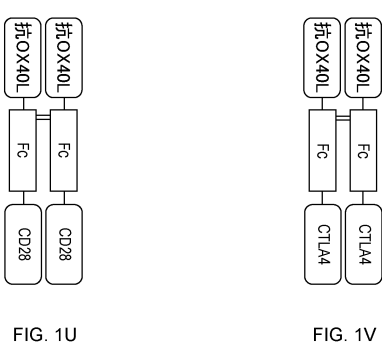
40

50

【図 1 - 5】



【図 1 - 6】



10

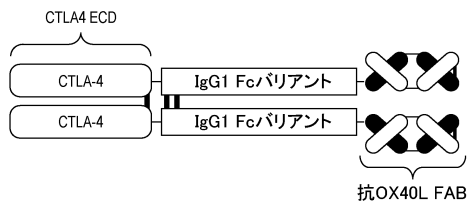


FIG. 1W

20

【図 2 A】

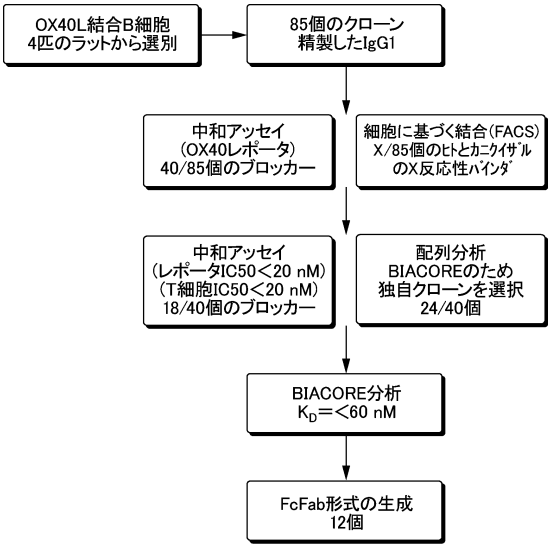


FIG. 2A

【図 2 B】

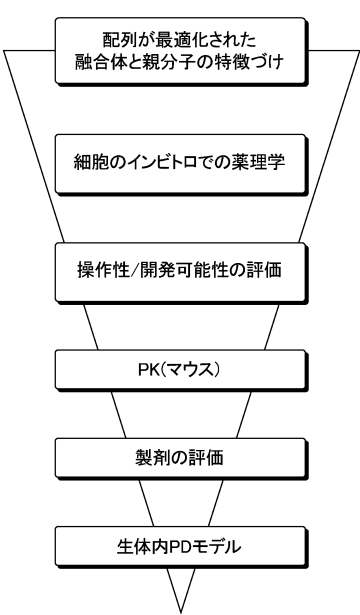


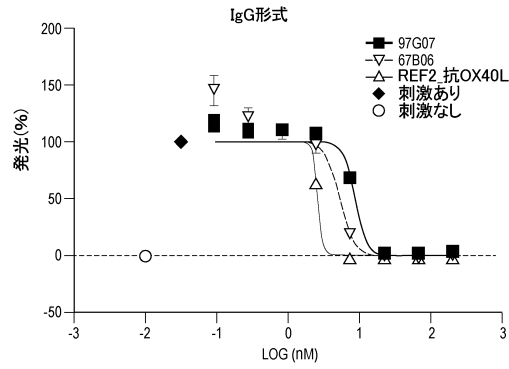
FIG. 2B

30

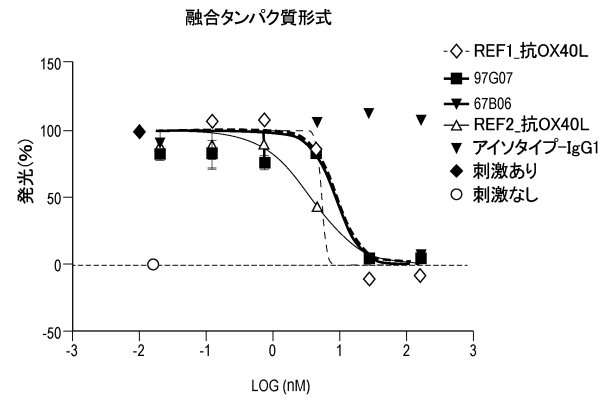
40

50

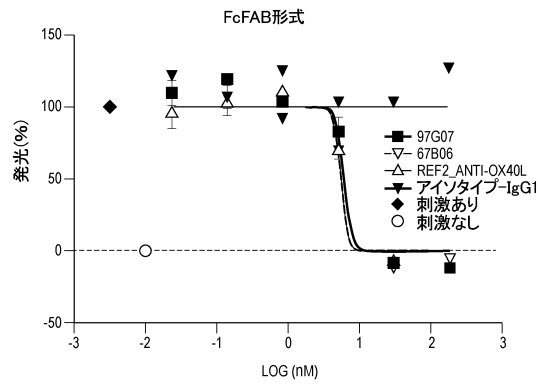
【図 3 - 1】



【図 3 - 2】

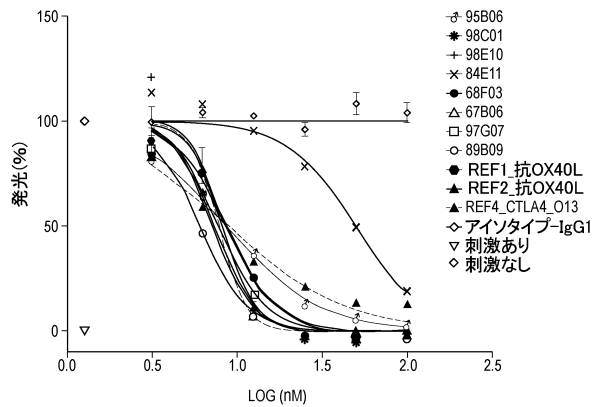


10

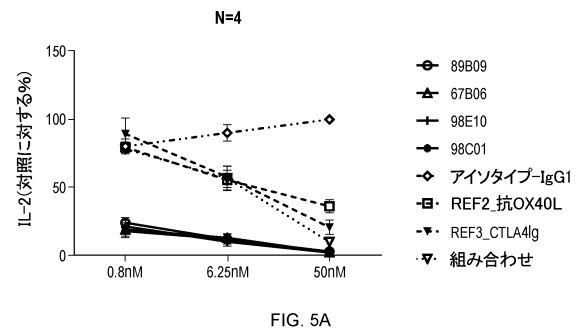


20

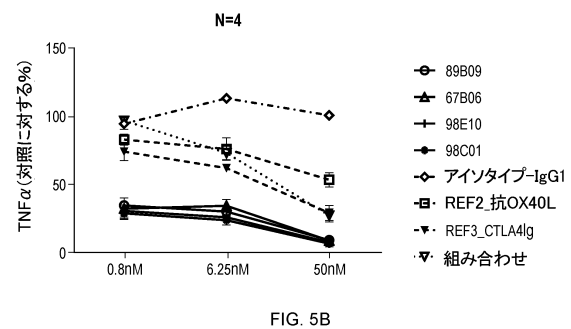
【図 4】



【図 5】



30



40

50

【図 6】

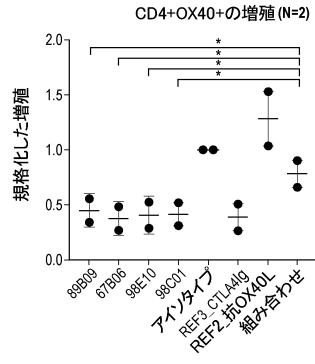


FIG. 6A

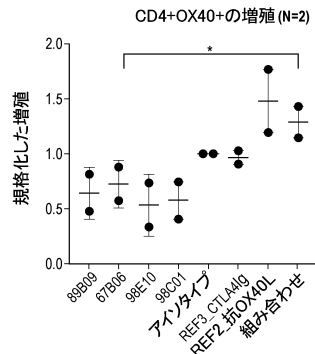


FIG. 6B

【図 7】

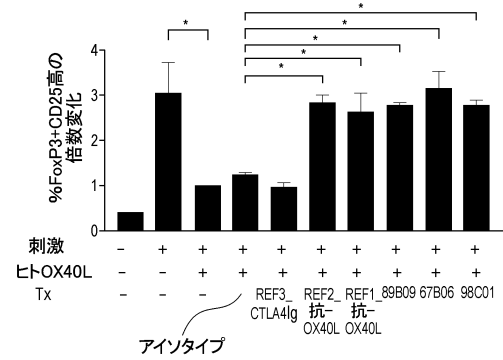


FIG. 7

10

20

【図 8】

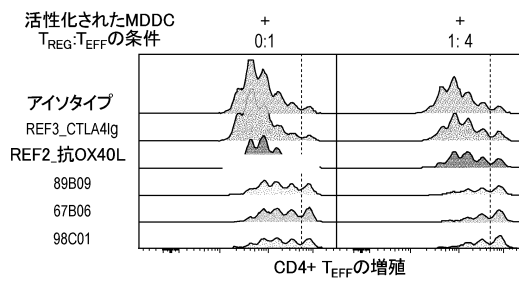


FIG. 8

【図 9】

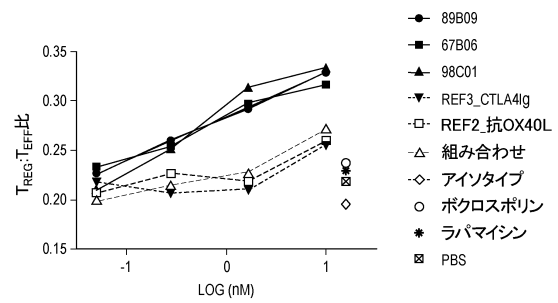


FIG. 9A

30

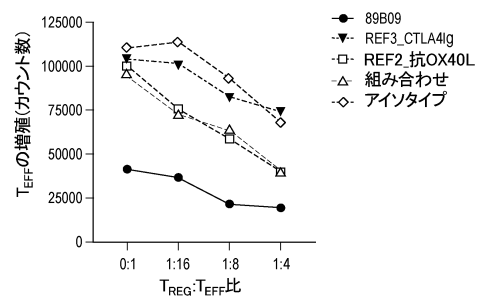


FIG. 9B

40

50

【図 10-1】

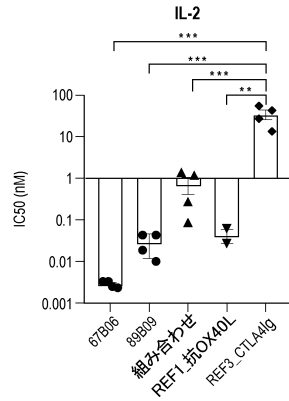


FIG. 10A

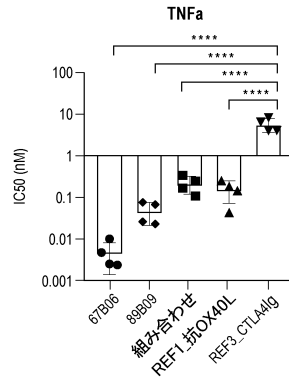


FIG. 10B

【図 10-2】

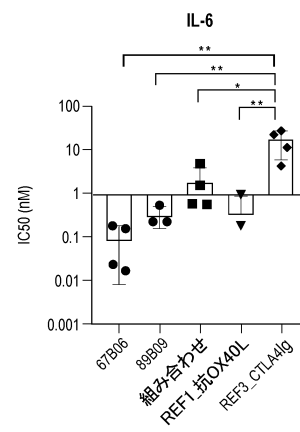


FIG. 10C

【図 11 A】

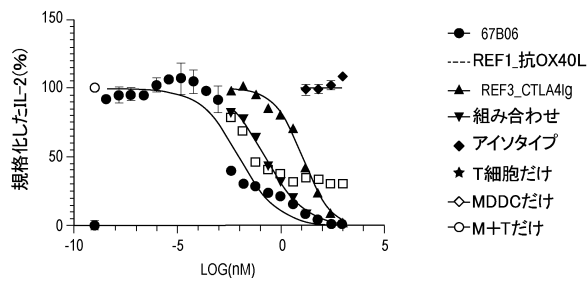


FIG. 11A

【図 11 B】

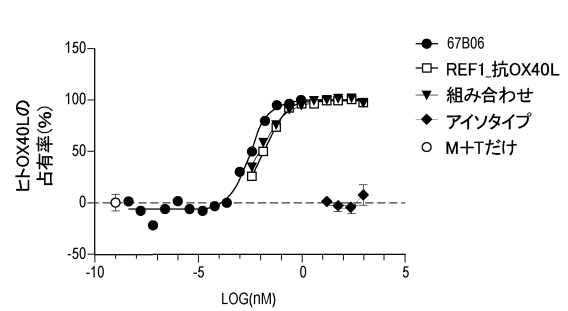


FIG. 11B

10

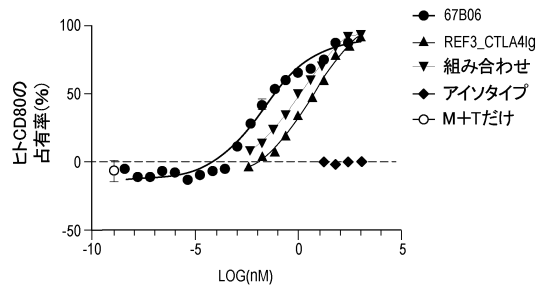
20

30

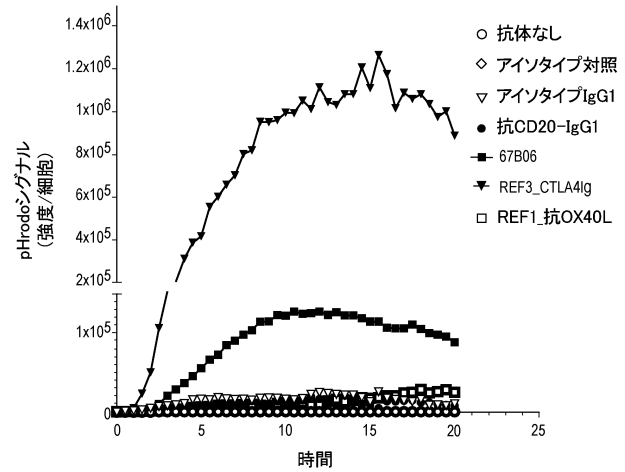
40

50

【図 1 1 C】

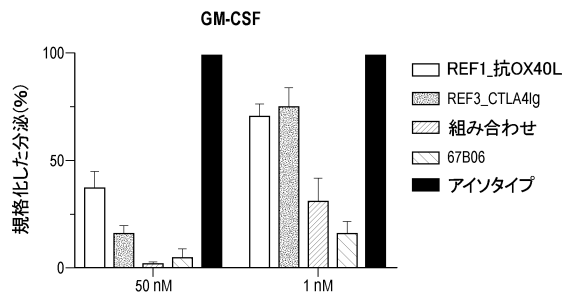


【図 1 2】

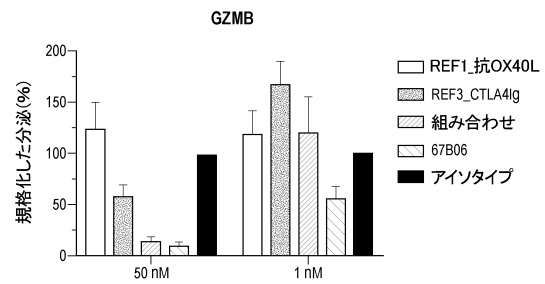


10

【図 1 3 - 1】

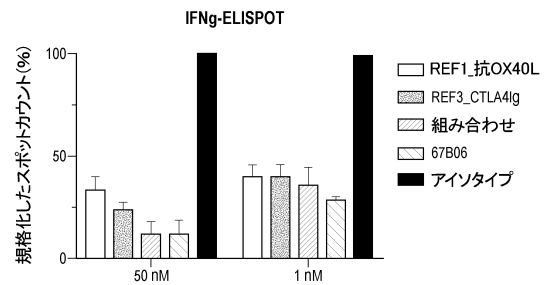
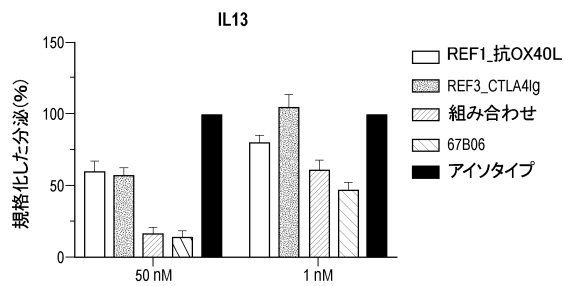


【図 1 3 - 2】



20

30



40

50

【図 14】

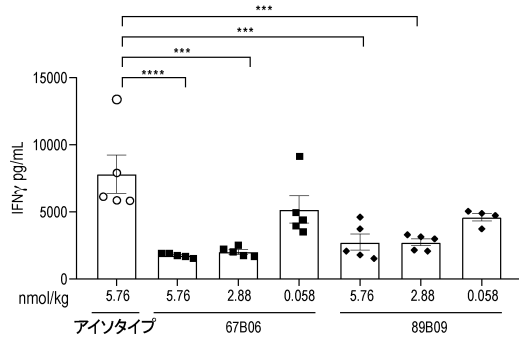


FIG. 14A

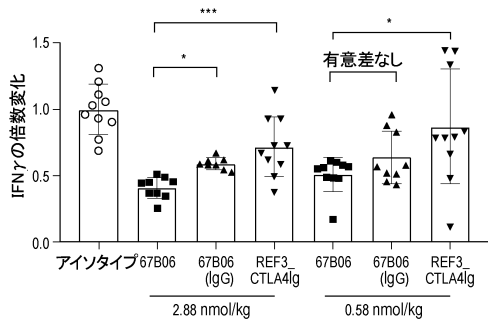


FIG. 14B

【図 15】

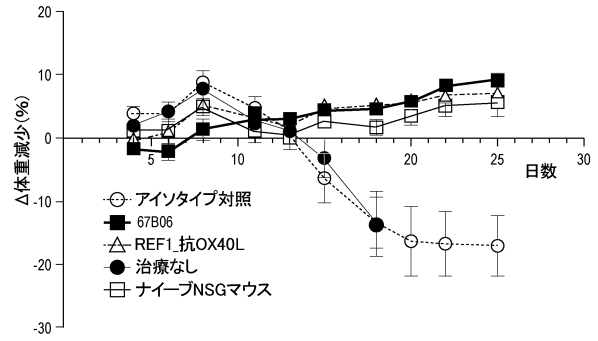


FIG. 15A

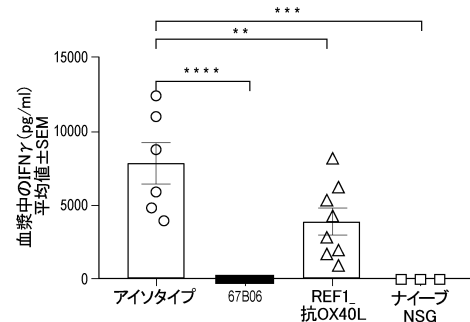


FIG. 15B

【図 16】

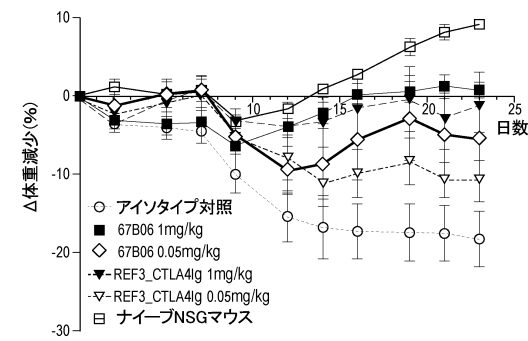


FIG. 16A

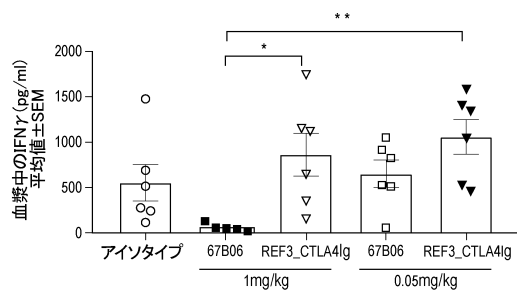


FIG. 16B

【図 17 - 1】

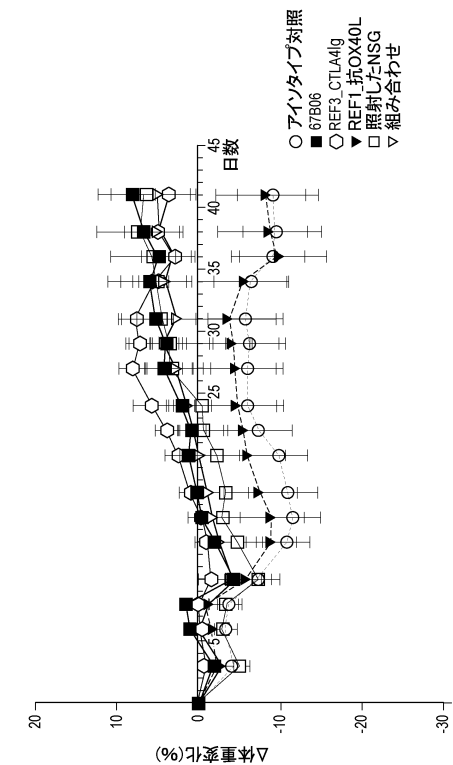


FIG. 17A

10

20

30

40

50

【図 17 - 2】

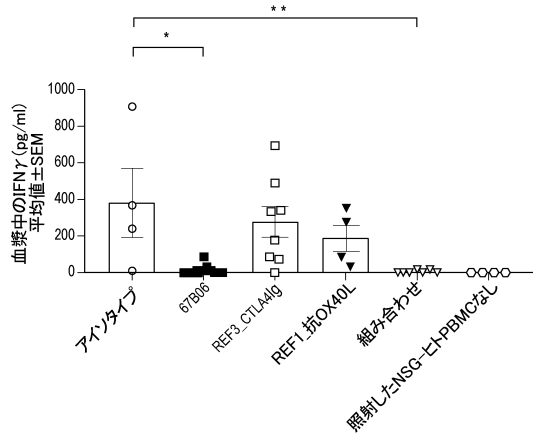


FIG. 17B

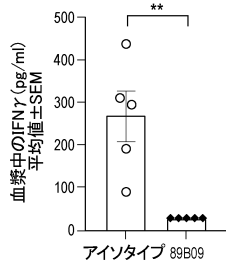


FIG. 17C

【配列表】

2024524880000001.app

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/032482

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - INV. - A61K 39/395; C07K 16/28 (2022.01)

ADD. - C12N 15/09; C12N 15/13; C12P 21/08 (2022.01)

CPC - INV. - A61K 39/39541; C07K 16/28 (2022.08)

ADD. - C07K 2317/565 (2022.08)

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.
A	US 2017/0183412 A1 (AMGEN INC.) 29 June 2017 (29.06.2017) entire document	1-3, 109, 117
A	US 2019/0248902 A1 (AMGEN INC.) 15 August 2019 (15.08.2019) entire document	1-3, 109, 117
A	US 2018/0127503 A1 (EUREKA THERAPEUTICS INC. et al) 10 May 2018 (10.05.2018) entire document	1-3, 109, 117
A	US 2009/0203538 A1 (SUGIOKA et al) 13 August 2009 (13.08.2009) entire document	1-3, 109, 117
A	WO 2020/192709 A1 (WUXI BIOLOGICS (SHANGHAI) CO. LTD.) 01 October 2020 (01.10.2020) entire document	1-3, 109, 117

☐ 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

07 October 2022

Date of mailing of the international search report

NOV 08 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/US2022/032482

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 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

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

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

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

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

3. Additional comments:

SEQ ID NOs: 29, 39, 40, 76, 80, 174, 177, and 179 were searched.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/032482

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 4-56, 85-101, 103-108, 118
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.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-3, 109, 117

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/US2022/032482

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 1-3, 57-84, and 109-117 are drawn to T cell costimulatory signaling inhibitor proteins.

The first invention of Group I+ is restricted to a protein comprising a first polypeptide, and a second polypeptide, where the first polypeptide is selected to be SEQ ID NO: 29, and the second polypeptide is selected to be a heavy chain variable region (VH), and a light chain variable region (VL), where the VH is selected to be SEQ ID NO: 76 which further contains HCDR1 (SEQ ID NO: 77), HCDR2 (SEQ ID NO: 78), HCDR3 (SEQ ID NO: 79), and the VL is selected to be SEQ ID NO: 80, which further contains LCDR1 (SEQ ID NO: 81), LCDR2 (SEQ ID NO: 82), and LCDR3 (SEQ ID NO: 83). It is believed that claims 1-3, 109, and 117 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: 29, 76, and 80.

Applicant is invited to elect additional VH and VL, 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 a protein comprising a first polypeptide, and a second polypeptide, where the first polypeptide is selected to be SEQ ID NO: 173, and the second polypeptide is selected to be a heavy chain variable region (VH), and a light chain variable region (VL), where the VH is selected to be SEQ ID NO: 84 which further contains HCDR1 (SEQ ID NO: 85), HCDR2 (SEQ ID NO: 86), HCDR3 (SEQ ID NO: 87), and the VL is selected to be SEQ ID NO: 88, which further contains LCDR1 (SEQ ID NO: 89), LCDR2 (SEQ ID NO: 90), and LCDR3 (SEQ ID NO: 91). Additional VH and VL, 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+ 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+ formulas do not share a significant structural element responsible for inhibiting T cell costimulatory signaling, requiring the selection of alternative polypeptide complexes where "the CTLA4 extracellular domain or functional fragment thereof comprises a sequence having at least 90% sequence identity to SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 173, or SEQ ID NO: 174," and "the antigen-binding site comprises, according to the IMGT unique numbering scheme, VHCDR1, VHCDR2, VHCDR3, VLCDR1, VLCDR2, and VLCDR3 each comprising an amino acid sequence corresponding to the VHCDR1, VHCDR2, VHCDR3, VLCDR1, VLCDR2, and VLCDR3 sequences of a heavy chain variable domain and a light chain variable domain listed in TABLE 3, respectively."

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of a protein comprising: a polypeptide or complex of two or more polypeptides, and a polypeptide or complex of two or more polypeptides; a protein; a bridging moiety; an antigen binding site comprising a heavy chain CDR1, CDR2, and CDR3; a second arm; a second bridging moiety; a second antigen binding site comprising a heavy chain CDR1, CDR2, and CDR3; a protein comprising a first arm and a second arm, the first arm; an antibody or functional fragment thereof comprising a heavy chain CDR1, CDR2, and CDR3, and a light chain CDR1, CDR2, and CDR3. However, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

Specifically, WO 2020/192709 to Wuxi Biologics (Shanghai) Co. Ltd. et al. discloses a protein (protein, Para. [0094]) comprising: a polypeptide or complex of two or more polypeptides ([p]olypeptide complex" as used herein refers to a complex comprising one or more polypeptides that are associated to perform certain functions, Para. [0094]); a protein (protein, Para. [0094]); a bridging moiety (and bound to two V L moieties, respectively, via disulfide bridges, Para. [0106]); an antigen binding site comprising a heavy chain CDR1, CDR2, and CDR3 (complementarity determining regions (CDRs) (light (L) chain CDRs including LCDR1, LCDR2, and LCDR3, heavy (H) chain CDRs including HCDR1, HCDR2, HCDR3), Para. [0095]); a second arm (each arm of the Y includes the variable region and first constant region of a single heavy chain bound to the variable and constant regions of a single light chain, Para. [0095]); a second bridging moiety (and bound to two V L moieties, respectively, via disulfide bridges, Para. [0106]); a second antigen binding site comprising a heavy chain CDR1, CDR2, and CDR3 (complementarity determining regions (CDRs) (light (L) chain CDRs including LCDR1, LCDR2, and LCDR3, heavy (H) chain CDRs including HCDR1, HCDR2, HCDR3), Para. [0095]); a protein comprising a first arm and a second arm, the first arm (each arm of the Y includes the variable region and first constant region of a single heavy chain bound to the variable and constant regions of a single light chain, Para. [0095]); an antibody or functional fragment thereof comprising a heavy chain CDR1, CDR2, and CDR3, and a light chain CDR1, CDR2, and CDR3 (complementarity determining regions (CDRs) (light (L) chain CDRs including LCDR1, LCDR2, and LCDR3, heavy (H) chain CDRs including HCDR1, HCDR2, HCDR3), Para. [0095]).

The inventions listed in Groups I+ 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

F I

テーマコード (参考)

C 1 2 N	1/21 (2006.01)	C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10 (2006.01)	C 1 2 N	5/10	
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/14 (2006.01)	A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	7/10 (2006.01)	A 6 1 P	7/10	
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	1/18 (2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	15/02 (2006.01)	A 6 1 P	15/02	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	7/06 (2006.01)	A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	5/14 (2006.01)	A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N
C 1 2 N	15/11 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	D
		C 1 2 N	15/11	Z

,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,D
K,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),O
A(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,B
B,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,IQ,IR,IS,IT,JM,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,Z
A,ZM,ZW

(74)代理人 100123582

弁理士 三橋 真二

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(74)代理人 100138210

弁理士 池田 達則

(74)代理人 100182730

弁理士 大島 浩明

(72)発明者 アレク グロス

アメリカ合衆国, マサチューセッツ 0 1 8 2 1, ビレリカ, ミドルセックス ターンパイク 4 5
エー

(72)発明者 チア チー スン

アメリカ合衆国, マサチューセッツ 0 1 8 2 1, ビレリカ, ミドルセックス ターンパイク 4 5
エー

(72)発明者 カン チェン

アメリカ合衆国，マサチューセッツ 0 1 8 2 1，ビレリカ，ミドルセックス ターンパイク 4 5
エー

(72)発明者 イブ フォメコン ナンファック
アメリカ合衆国，マサチューセッツ 0 1 8 2 1，ビレリカ，ミドルセックス ターンパイク 4 5
エー

(72)発明者 チー アン
アメリカ合衆国，マサチューセッツ 0 1 8 2 1，ビレリカ，ミドルセックス ターンパイク 4 5
エー

(72)発明者 ビジャン ザケリ
アメリカ合衆国，マサチューセッツ 0 1 8 0 1，ウォバーン，パール ストリート 6 1

(72)発明者 チンヨン チー
アメリカ合衆国，マサチューセッツ 0 1 8 2 1，ビレリカ，ミドルセックス ターンパイク 4 5
エー

F ターム（参考） 4B065 AA92Y AA94Y AB01 AC14 BA01 CA25 CA44
4C085 AA13 BB11 BB41 BB42 EE01
4H045 AA11 AA20 AA30 BA40 BA41 DA76 EA22 FA74