

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7169190号

(P7169190)

(45)発行日 令和4年11月10日(2022.11.10)

(24)登録日 令和4年11月1日(2022.11.1)

(51)国際特許分類

F I

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 1 2 N 15/13

Z N A

C 1 2 N 15/63 (2006.01)

C 1 2 N 15/63

Z

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 0 7 K 16/28

C 0 7 K 16/10 (2006.01)

C 0 7 K 16/10

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 0 7 K 16/46

請求項の数 21 (全291頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-521308(P2018-521308)

(86)(22)出願日 平成28年10月24日(2016.10.24)

(65)公表番号 特表2018-537966(P2018-537966
A)

(43)公表日 平成30年12月27日(2018.12.27)

(86)国際出願番号 PCT/US2016/058540

(87)国際公開番号 WO2017/074878

(87)国際公開日 平成29年5月4日(2017.5.4)

審査請求日 令和1年10月11日(2019.10.11)

(31)優先権主張番号 62/246,113

(32)優先日 平成27年10月25日(2015.10.25)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 16305211.1

(32)優先日 平成28年2月24日(2016.2.24)

最終頁に続く

(73)特許権者 504456798

サノファイ

S A N O F I

フランス国、エフ - 7 5 0 0 8 ・パリ、
リュ・ラ・ボエティ・5 45 4 rue La Bo▲e▼tie,
F - 7 5 0 0 8 Paris, Fran
ce

(73)特許権者 500091818

ザ ガバメント オブ ザ ユナイテッド
ステイツ オブ アメリカ、アズ レプレ
ゼンテッド バイ ザ セクレタリー、デ
パートメント オブ ヘルス アンド ヒュ
ーマン サービスズ

アメリカ合衆国 メリーランド 2 0 8 5

最終頁に続く

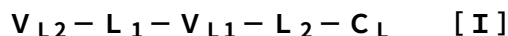
(54)【発明の名称】 H I V 感染症の予防または処置のための三重特異性および／または三価結合タンパク質

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

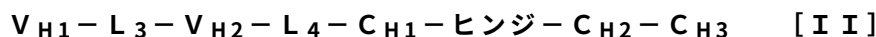
1つまたはそれ以上のH I V 標的タンパク質に特異的に結合する3つの抗原結合部位を形成する4本のポリペプチド鎖を含む結合タンパク質であって、

第1のポリペプチド鎖は、式：



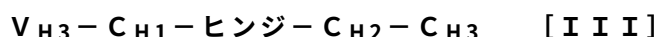
により表される構造を含み、

第2のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

第3のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

第4のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

式中：

V_{L1}は、第1の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；V_{L2}は、第2の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；V_{L3}は、第3の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{H1} は、第1の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；
 V_{H2} は、第2の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；
 V_{H3} は、第3の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；
 C_L は、免疫グロブリン軽鎖定常ドメインであり；
 C_{H1} は、免疫グロブリン C_{H1} 重鎖定常ドメインであり；
 C_{H2} は、免疫グロブリン C_{H2} 重鎖定常ドメインであり；
 C_{H3} は、免疫グロブリン C_{H3} 重鎖定常ドメインであり；
 ヒンジは、 C_{H1} ドメインと C_{H2} ドメインを接続する免疫グロブリンヒンジ領域であり

；

L_1 、 L_2 、 L_3 および L_4 は、アミノ酸リンカーであり；

ここで、式Iのポリペプチドおよび式IIのポリペプチドは、交差軽鎖－重鎖対を形成し、

ここで、(a) V_{L1} は、配列番号：500の配列を含むCDR-L1、配列番号：501の配列を含むCDR-L2、および配列番号：274の配列を含むCDR-L3を含み；

V_{L2} は、配列番号：275の配列を含むCDR-L1、配列番号：276の配列を含むCDR-L2、および配列番号：277の配列を含むCDR-L3を含み；

V_{L3} は、配列番号：266の配列を含むCDR-L1、配列番号：267の配列を含むCDR-L2、および配列番号：268の配列を含むCDR-L3を含み；

V_{H1} は、配列番号：254の配列を含むCDR-H1、配列番号：255の配列を含むCDR-H2、および配列番号：256の配列を含むCDR-H3を含み；

V_{H2} は、配列番号：257の配列を含むCDR-H1、配列番号：258の配列を含むCDR-H2、および配列番号：259の配列を含むCDR-H3を含み；

V_{H3} は、配列番号：248の配列を含むCDR-H1、配列番号：497の配列を含むCDR-H2、および配列番号：250の配列を含むCDR-H3を含む；

(b) V_{L1} は、配列番号：500の配列を含むCDR-L1、配列番号：501の配列を含むCDR-L2、および配列番号：274の配列を含むCDR-L3を含み；

V_{L2} は、配列番号：275の配列を含むCDR-L1、配列番号：276の配列を含むCDR-L2、および配列番号：277の配列を含むCDR-L3を含み；

V_{L3} は、配列番号：269の配列を含むCDR-L1、配列番号：270の配列を含むCDR-L2、および配列番号：271の配列を含むCDR-L3を含み；

V_{H1} は、配列番号：254の配列を含むCDR-H1、配列番号：255の配列を含むCDR-H2、および配列番号：256の配列を含むCDR-H3を含み；

V_{H2} は、配列番号：257の配列を含むCDR-H1、配列番号：258の配列を含むCDR-H2、および配列番号：259の配列を含むCDR-H3を含み；

V_{H3} は、配列番号：251の配列を含むCDR-H1、配列番号：252の配列を含むCDR-H2、および配列番号：253の配列を含むCDR-H3を含む；または

(c) V_{L1} は、配列番号：275の配列を含むCDR-L1、配列番号：276の配列を含むCDR-L2、および配列番号：277の配列を含むCDR-L3を含み；

V_{L2} は、配列番号：500の配列を含むCDR-L1、配列番号：501の配列を含むCDR-L2、および配列番号：274の配列を含むCDR-L3を含み；

V_{L3} は、配列番号：269の配列を含むCDR-L1、配列番号：270の配列を含むCDR-L2、および配列番号：271の配列を含むCDR-L3を含み；

V_{H1} は、配列番号：257の配列を含むCDR-H1、配列番号：258の配列を含むCDR-H2、および配列番号：259の配列を含むCDR-H3を含み；

V_{H2} は、配列番号：254の配列を含むCDR-H1、配列番号：255の配列を含むCDR-H2、および配列番号：256の配列を含むCDR-H3を含み；

V_{H3} は、配列番号：251の配列を含むCDR-H1、配列番号：252の配列を含むCDR-H2、および配列番号：253の配列を含むCDR-H3を含む、

前記結合タンパク質。

【請求項2】

10

20

30

40

50

(a) V_{L1} は、配列番号：518の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；
 V_{L2} は、配列番号：519の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；
 V_{L3} は、配列番号：512の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；
 V_{H1} は、配列番号：504の配列を含む重鎖可変ドメインを含み；
 V_{H2} は、配列番号：506の配列を含む重鎖可変ドメインを含み；
 V_{H3} は、配列番号：502の配列を含む重鎖可変ドメインを含む；

(b) V_{L1} は、配列番号：518の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；
 V_{L2} は、配列番号：519の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；
 V_{L3} は、配列番号：513の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；
 V_{H1} は、配列番号：504の配列を含む重鎖可変ドメインを含み；
 V_{H2} は、配列番号：506の配列を含む重鎖可変ドメインを含み；
 V_{H3} は、配列番号：503の配列を含む重鎖可変ドメインを含む；または

(c) V_{L1} は、配列番号：519の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；
 V_{L2} は、配列番号：518の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；
 V_{L3} は、配列番号：513の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；
 V_{H1} は、配列番号：506の配列を含む重鎖可変ドメインを含み；
 V_{H2} は、配列番号：504の配列を含む重鎖可変ドメインを含み；
 V_{H3} は、配列番号：503の配列を含む重鎖可変ドメインを含む；

請求項1に記載の結合タンパク質。

【請求項3】

1つまたはそれ以上のHIV標的タンパク質および1つまたはそれ以上のT細胞標的タンパク質に特異的に結合する3つの抗原結合部位を形成する4本のポリペプチド鎖を含む結合タンパク質であって、

第1のポリペプチド鎖は、式：

$$V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L \quad [I]$$

により表される構造を含み；

第2のポリペプチド鎖は、式：

$$V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1}-\text{ヒンジ}-C_{H2}-C_{H3} \quad [II]$$

により表される構造を含み；

第3のポリペプチド鎖は、式：

$$V_{H3}-C_{H1}-\text{ヒンジ}-C_{H2}-C_{H3} \quad [III]$$

により表される構造を含み；

第4のポリペプチド鎖は、式：

$$V_{L3}-C_L \quad [IV]$$

により表される構造を含み；

式中、

V_{L1} は、第1の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L2} は、第2の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L3} は、第3の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{H1} は、第1の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H2} は、第2の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H3} は、第3の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

C_L は、免疫グロブリン軽鎖定常ドメインであり；

C_{H1} は、免疫グロブリン C_{H1} 重鎖定常ドメインであり；

C_{H2} は、免疫グロブリン C_{H2} 重鎖定常ドメインであり；

C_{H3} は、免疫グロブリン C_{H3} 重鎖定常ドメインであり；

ヒンジは、 C_{H1} ドメインと C_{H2} ドメインを接続する免疫グロブリンヒンジ領域であり

；

L_1 、 L_2 、 L_3 および L_4 は、アミノ酸リンカーであり；

ここで、式Iのポリペプチドおよび式IIのポリペプチドは、交差軽鎖－重鎖対を形成

10

20

30

40

50

し、

ここで、(a) V_{L1} は、配列番号：488の配列を含むCDR-L1、配列番号：489の配列を含むCDR-L2、および配列番号：490の配列を含むCDR-L3を含み；

V_{L2} は、配列番号：494の配列を含むCDR-L1、配列番号：495の配列を含むCDR-L2、および配列番号：496の配列を含むCDR-L3を含み；

V_{L3} は、配列番号：269の配列を含むCDR-L1、配列番号：270の配列を含むCDR-L2、および配列番号：271の配列を含むCDR-L3を含み；

V_{H1} は、配列番号：479の配列を含むCDR-H1、配列番号：480の配列を含むCDR-H2、および配列番号：481の配列を含むCDR-H3を含み；

V_{H2} は、配列番号：485の配列を含むCDR-H1、配列番号：486の配列を含むCDR-H2、および配列番号：487の配列を含むCDR-H3を含み；

V_{H3} は、配列番号：251の配列を含むCDR-H1、配列番号：252の配列を含むCDR-H2、および配列番号：253の配列を含むCDR-H3を含む；または

(b) V_{L1} は、配列番号：494の配列を含むCDR-L1、配列番号：495の配列を含むCDR-L2、および配列番号：496の配列を含むCDR-L3を含み；

V_{L2} は、配列番号：488の配列を含むCDR-L1、配列番号：489の配列を含むCDR-L2、および配列番号：490の配列を含むCDR-L3を含み；

V_{L3} は、配列番号：269の配列を含むCDR-L1、配列番号：270の配列を含むCDR-L2、および配列番号：271の配列を含むCDR-L3を含み；

V_{H1} は、配列番号：485の配列を含むCDR-H1、配列番号：486の配列を含むCDR-H2、および配列番号：487の配列を含むCDR-H3を含み；

V_{H2} は、配列番号：479の配列を含むCDR-H1、配列番号：480の配列を含むCDR-H2、および配列番号：481の配列を含むCDR-H3を含み；

V_{H3} は、配列番号：251の配列を含むCDR-H1、配列番号：252の配列を含むCDR-H2、および配列番号：253の配列を含むCDR-H3を含む、

前記結合タンパク質。

【請求項4】

(a) V_{L1} は、配列番号：522の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；

V_{L2} は、配列番号：524の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；

V_{L3} は、配列番号：513の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；

V_{H1} は、配列番号：509の配列を含む重鎖可変ドメインを含み；

V_{H2} は、配列番号：511の配列を含む重鎖可変ドメインを含み；

V_{H3} は、配列番号：503の配列を含む重鎖可変ドメインを含む；または

(b) V_{L1} は、配列番号：524の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；

V_{L2} は、配列番号：522の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；

V_{L3} は、配列番号：513の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；

V_{H1} は、配列番号：511の配列を含む重鎖可変ドメインを含み；

V_{H2} は、配列番号：509の配列を含む重鎖可変ドメインを含み；

V_{H3} は、配列番号：503の配列を含む重鎖可変ドメインを含む；

請求項3に記載の結合タンパク質。

【請求項5】

(a) 第2のポリペプチド鎖の C_{H3} ドメインは、EUインデックスによるヒトIgG1の354および366位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、S354CおよびT366Wであり；

第3のポリペプチド鎖の C_{H3} ドメインは、EUインデックスによるヒトIgG1の349、366、368、および407位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、Y349C、T366S、L368A、およびY407Vである；または

(b) 第2のポリペプチド鎖の C_{H3} ドメインは、EUインデックスによるヒトIgG1の349、366、368、および407位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、Y349C、T366S、L368A、およびY407Vであり；

第3のポリペプチド鎖のC_{H3}ドメインは、E UインデックスによるヒトIgG1の354および366位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、S354CおよびT366Wである；

請求項1～4のいずれか1項に記載の結合タンパク質。

【請求項6】

第2および第3のポリペプチド鎖のC_{H3}ドメインはどちらも、E UインデックスによるヒトIgG1の428および434位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、M428LおよびN434Sである、請求項1～5のいずれか1項に記載の結合タンパク質。

【請求項7】

(a) L₁、L₂、L₃、またはL₄のうちの少なくとも1つは、独立して、長さが0アミノ酸である；または

(b) L₁、L₂、L₃、またはL₄は、各々独立して、長さが少なくとも1アミノ酸である；

請求項1～6のいずれか1項に記載の結合タンパク質。

【請求項8】

L₁、L₂、L₃、および／またはL₄は、Asp-Lys-Thr-His-Thr（配列番号：525）を含む、請求項7に記載の結合タンパク質。

【請求項9】

第1のポリペプチド鎖、第2のポリペプチド鎖、第3のポリペプチド鎖および第4のポリペプチド鎖を含む結合タンパク質であって：

(a) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：4のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：4のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第2のポリペプチド鎖は、配列番号：3のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：3のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第3のポリペプチド鎖は、配列番号：1のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：1のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第4のポリペプチド鎖は、配列番号：2のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：2のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

ここで、該結合タンパク質は、HIV-1エンベロープ糖タンパク質のgp41上のMPERエピトープに特異的に結合し、配列番号254の配列を含むCDR-H1、配列番号255の配列を含むCDR-H2、配列番号256の配列を含むCDR-H3、配列番号500の配列を含むCDR-L1、配列番号501の配列を含むCDR-L2、および配列番号274の配列を含むCDR-L3を含む第1の抗原結合部位；HIV-1エンベロープ糖タンパク質のgp120上のV1/V2ドメインに特異的に結合し、配列番号257の配列を含むCDR-H1、配列番号258の配列を含むCDR-H2、配列番号259の配列を含むCDR-H3、配列番号275の配列を含むCDR-L1、配列番号276の配列を含むCDR-L2、および配列番号277の配列を含むCDR-L3を含む第2の抗原結合部位；ならびにHIV-1エンベロープ糖タンパク質のgp120上のCD4結合部位に特異的に結合し、配列番号248の配列を含むCDR-H1、配列番号497の配列を含むCDR-H2、配列番号250の配列を含むCDR-H3、配列番号266の配列を含むCDR-L1、配列番号267の配列を含むCDR-L2、および配列番号268の配列を含むCDR-L3を含む第3の抗原結合部位を含む；

(b) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：12のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：12のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第2のポリペプチド鎖は、配列番号：11のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：11のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第3のポリペプチド鎖は、配列番号：9のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：9のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第4のポリペプチド鎖は、配列番号：10のアミノ酸配列を含むか、または配列

10

20

30

40

50

番号：１０のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み；
 ここで、該結合タンパク質は、H I V－１エンベロップ糖タンパク質の g p 4 1 上の M P E R エピトープに特異的に結合し、配列番号 2 5 4 の配列を含む C D R－H 1、配列番号 2 5 5 の配列を含む C D R－H 2、配列番号 2 5 6 の配列を含む C D R－H 3、配列番号 5 0 0 の配列を含む C D R－L 1、配列番号 5 0 1 の配列を含む C D R－L 2、および配列番号 2 7 4 の配列を含む C D R－L 3 を含む第 1 の抗原結合部位；H I V－１エンベロップ糖タンパク質の g p 1 2 0 上の V 1／V 2 ドメインに特異的に結合し、配列番号 2 5 7 の配列を含む C D R－H 1、配列番号 2 5 8 の配列を含む C D R－H 2、配列番号 2 5 9 の配列を含む C D R－H 3、配列番号 2 7 5 の配列を含む C D R－L 1、配列番号 2 7 6 の配列を含む C D R－L 2、および配列番号 2 7 7 の配列を含む C D R－L 3 を含む第 2 の抗原結合部位；ならびに H I V－１エンベロップ糖タンパク質の g p 1 2 0 上の C D 4 結合部位に特異的に結合し、配列番号 2 5 1 の配列を含む C D R－H 1、配列番号 2 5 2 の配列を含む C D R－H 2、配列番号 2 5 3 の配列を含む C D R－H 3、配列番号 2 6 9 の配列を含む C D R－L 1、配列番号 2 7 0 の配列を含む C D R－L 2、および配列番号 2 7 1 の配列を含む C D R－L 3 を含む第 3 の抗原結合部位を含む；

10

（c）第 1 のポリペプチド鎖は、配列番号：２０のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：２０のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み；

第 2 のポリペプチド鎖は、配列番号：１９のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：１９のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み；

第 3 のポリペプチド鎖は、配列番号：１７のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：１７のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み；

20

第 4 のポリペプチド鎖は、配列番号：１８のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：１８のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み；

ここで、該結合タンパク質は、H I V－１エンベロップ糖タンパク質の g p 1 2 0 上の V 1／V 2 ドメインに特異的に結合し、配列番号 2 5 7 の配列を含む C D R－H 1、配列番号 2 5 8 の配列を含む C D R－H 2、配列番号 2 5 9 の配列を含む C D R－H 3、配列番号 2 7 5 の配列を含む C D R－L 1、配列番号 2 7 6 の配列を含む C D R－L 2、および配列番号 2 7 7 の配列を含む C D R－L 3 を含む第 1 の抗原結合部位；H I V－１エンベロップ糖タンパク質の g p 4 1 上の M P E R エピトープに特異的に結合し、配列番号 2 5 4 の配列を含む C D R－H 1、配列番号 2 5 5 の配列を含む C D R－H 2、配列番号 2 5 6 の配列を含む C D R－H 3、配列番号 5 0 0 の配列を含む C D R－L 1、配列番号 5 0 1 の配列を含む C D R－L 2、および配列番号 2 7 4 の配列を含む C D R－L 3 を含む第 2 の抗原結合部位；ならびに H I V－１エンベロップ糖タンパク質の g p 1 2 0 上の C D 4 結合部位に特異的に結合し、配列番号 2 5 1 の配列を含む C D R－H 1、配列番号 2 5 2 の配列を含む C D R－H 2、配列番号 2 5 3 の配列を含む C D R－H 3、配列番号 2 6 9 の配列を含む C D R－L 1、配列番号 2 7 0 の配列を含む C D R－L 2、および配列番号 2 7 1 の配列を含む C D R－L 3 を含む第 3 の抗原結合部位を含む；

30

（d）第 1 のポリペプチド鎖は、配列番号：２８のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：２８のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み；

第 2 のポリペプチド鎖は、配列番号：２７のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：２７のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み；

40

第 3 のポリペプチド鎖は、配列番号：２５のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：２５のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み；

第 4 のポリペプチド鎖は、配列番号：２６のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：２６のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み；

ここで、該結合タンパク質は、H I V－１エンベロップ糖タンパク質の g p 4 1 上の M P E R エピトープに特異的に結合し、配列番号 2 5 4 の配列を含む C D R－H 1、配列番号 2 5 5 の配列を含む C D R－H 2、配列番号 4 9 8 の配列を含む C D R－H 3、配列番号 5 0 0 の配列を含む C D R－L 1、配列番号 5 0 1 の配列を含む C D R－L 2、および配列番号 2 7 4 の配列を含む C D R－L 3 を含む第 1 の抗原結合部位；H I V－１エンベロ

50

ープ糖タンパク質の g p 1 2 0 上の V 1 / V 2 ドメインに特異的に結合し、配列番号 2 5 7 の配列を含む C D R - H 1、配列番号 2 5 8 の配列を含む C D R - H 2、配列番号 2 5 9 の配列を含む C D R - H 3、配列番号 2 7 5 の配列を含む C D R - L 1、配列番号 2 7 6 の配列を含む C D R - L 2、および配列番号 2 7 7 の配列を含む C D R - L 3 を含む第 2 の抗原結合部位；ならびに H I V - 1 エンベロープ糖タンパク質の g p 1 2 0 上の C D 4 結合部位に特異的に結合し、配列番号 2 4 8 の配列を含む C D R - H 1、配列番号 4 9 7 の配列を含む C D R - H 2、配列番号 2 5 0 の配列を含む C D R - H 3、配列番号 2 6 6 の配列を含む C D R - L 1、配列番号 2 6 7 の配列を含む C D R - L 2、および配列番号 2 6 8 の配列を含む C D R - L 3 を含む第 3 の抗原結合部位を含む；

(e) 第 1 のポリペプチド鎖は、配列番号：44 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：44 のアミノ酸配列と少なくとも 95 % 同一であるアミノ酸配列を含み；

10

第 2 のポリペプチド鎖は、配列番号：43 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：43 のアミノ酸配列と少なくとも 95 % 同一であるアミノ酸配列を含み；

第 3 のポリペプチド鎖は、配列番号：41 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：41 のアミノ酸配列と少なくとも 95 % 同一であるアミノ酸配列を含み；

第 4 のポリペプチド鎖は、配列番号：42 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：42 のアミノ酸配列と少なくとも 95 % 同一であるアミノ酸配列を含み；

ここで、該結合タンパク質は、H I V - 1 エンベロープ糖タンパク質の g p 1 2 0 上の V 1 / V 2 ドメインに特異的に結合し、配列番号 2 5 7 の配列を含む C D R - H 1、配列番号 2 5 8 の配列を含む C D R - H 2、配列番号 2 5 9 の配列を含む C D R - H 3、配列番号 2 7 5 の配列を含む C D R - L 1、配列番号 2 7 6 の配列を含む C D R - L 2、および配列番号 2 7 7 の配列を含む C D R - L 3 を含む第 1 の抗原結合部位；H I V - 1 エンベロープ糖タンパク質の g p 4 1 上の M P E R エピトープに特異的に結合し、配列番号 2 5 4 の配列を含む C D R - H 1、配列番号 2 5 5 の配列を含む C D R - H 2、配列番号 4 9 8 の配列を含む C D R - H 3、配列番号 5 0 0 の配列を含む C D R - L 1、配列番号 5 0 1 の配列を含む C D R - L 2、および配列番号 2 7 4 の配列を含む C D R - L 3 を含む第 2 の抗原結合部位；ならびに H I V - 1 エンベロープ糖タンパク質の g p 1 2 0 上の C D 4 結合部位に特異的に結合し、配列番号 2 4 8 の配列を含む C D R - H 1、配列番号 4 9 7 の配列を含む C D R - H 2、配列番号 2 5 0 の配列を含む C D R - H 3、配列番号 2 6 6 の配列を含む C D R - L 1、配列番号 2 6 7 の配列を含む C D R - L 2、および配列番号 2 6 8 の配列を含む C D R - L 3 を含む第 3 の抗原結合部位を含む；

20

(f) 第 1 のポリペプチド鎖は、配列番号：60 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：60 のアミノ酸配列と少なくとも 95 % 同一であるアミノ酸配列を含み；

第 2 のポリペプチド鎖は、配列番号：59 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：59 のアミノ酸配列と少なくとも 95 % 同一であるアミノ酸配列を含み；

第 3 のポリペプチド鎖は、配列番号：57 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：57 のアミノ酸配列と少なくとも 95 % 同一であるアミノ酸配列を含み；

第 4 のポリペプチド鎖は、配列番号：58 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：58 のアミノ酸配列と少なくとも 95 % 同一であるアミノ酸配列を含み；

ここで、該結合タンパク質は、H I V - 1 エンベロープ糖タンパク質の g p 4 1 上の M P E R エピトープに特異的に結合し、配列番号 2 5 4 の配列を含む C D R - H 1、配列番号 2 5 5 の配列を含む C D R - H 2、配列番号 4 9 8 の配列を含む C D R - H 3、配列番号 5 0 0 の配列を含む C D R - L 1、配列番号 5 0 1 の配列を含む C D R - L 2、および配列番号 2 7 4 の配列を含む C D R - L 3 を含む第 1 の抗原結合部位；H I V - 1 エンベロープ糖タンパク質の g p 1 2 0 上の V 1 / V 2 ドメインに特異的に結合し、配列番号 2 6 3 の配列を含む C D R - H 1、配列番号 2 6 4 の配列を含む C D R - H 2、配列番号 2 6 5 の配列を含む C D R - H 3、配列番号 2 8 1 の配列を含む C D R - L 1、配列番号 2 8 2 の配列を含む C D R - L 2、および配列番号 2 8 3 の配列を含む C D R - L 3 を含む第 2 の抗原結合部位；ならびに H I V - 1 エンベロープ糖タンパク質の g p 1 2 0 上の C D 4 結合部位に特異的に結合し、配列番号 2 5 1 の配列を含む C D R - H 1、配列番号 2 5

30

40

50

2の配列を含むCDR-H2、配列番号253の配列を含むCDR-H3、配列番号269の配列を含むCDR-L1、配列番号270の配列を含むCDR-L2、および配列番号271の配列を含むCDR-L3を含む第3の抗原結合部位を含む；

(g) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：68のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：68のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第2のポリペプチド鎖は、配列番号：67のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：67のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第3のポリペプチド鎖は、配列番号：65のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：65のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第4のポリペプチド鎖は、配列番号：66のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：66のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

ここで、該結合タンパク質は、HIV-1エンベロープ糖タンパク質のgp41上のMPERエピトープに特異的に結合し、配列番号254の配列を含むCDR-H1、配列番号255の配列を含むCDR-H2、配列番号498の配列を含むCDR-H3、配列番号500の配列を含むCDR-L1、配列番号501の配列を含むCDR-L2、および配列番号274の配列を含むCDR-L3を含む第1の抗原結合部位；HIV-1エンベロープ糖タンパク質のgp120上のV1/V2ドメインに特異的に結合し、配列番号263の配列を含むCDR-H1、配列番号264の配列を含むCDR-H2、配列番号265の配列を含むCDR-H3、配列番号281の配列を含むCDR-L1、配列番号282の配列を含むCDR-L2、および配列番号283の配列を含むCDR-L3を含む第2の抗原結合部位；ならびにHIV-1エンベロープ糖タンパク質のgp120上のCD4結合部位に特異的に結合し、配列番号248の配列を含むCDR-H1、配列番号497の配列を含むCDR-H2、配列番号250の配列を含むCDR-H3、配列番号266の配列を含むCDR-L1、配列番号267の配列を含むCDR-L2、および配列番号268の配列を含むCDR-L3を含む第3の抗原結合部位を含む；

(h) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：76のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：76のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第2のポリペプチド鎖は、配列番号：75のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：75のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第3のポリペプチド鎖は、配列番号：73のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：73のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第4のポリペプチド鎖は、配列番号：74のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：74のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

ここで、該結合タンパク質は、HIV-1エンベロープ糖タンパク質のgp120上のV1/V2ドメインに特異的に結合し、配列番号263の配列を含むCDR-H1、配列番号264の配列を含むCDR-H2、配列番号265の配列を含むCDR-H3、配列番号281の配列を含むCDR-L1、配列番号282の配列を含むCDR-L2、および配列番号283の配列を含むCDR-L3を含む第1の抗原結合部位；HIV-1エンベロープ糖タンパク質のgp41上のMPERエピトープに特異的に結合し、配列番号254の配列を含むCDR-H1、配列番号255の配列を含むCDR-H2、配列番号498の配列を含むCDR-H3、配列番号500の配列を含むCDR-L1、配列番号501の配列を含むCDR-L2、および配列番号274の配列を含むCDR-L3を含む第2の抗原結合部位；ならびにHIV-1エンベロープ糖タンパク質のgp120上のCD4結合部位に特異的に結合し、配列番号248の配列を含むCDR-H1、配列番号497の配列を含むCDR-H2、配列番号250の配列を含むCDR-H3、配列番号266の配列を含むCDR-L1、配列番号267の配列を含むCDR-L2、および配列番号268の配列を含むCDR-L3を含む第3の抗原結合部位を含む；

(i) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：84のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：84のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第2のポリペプチド鎖は、配列番号：83のアミノ酸配列を含むか、または配列

10

20

30

40

50

番号：８３のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み；

第３のポリペプチド鎖は、配列番号：８１のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：８１のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み；

第４のポリペプチド鎖は、配列番号：８２のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：８２のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み；

ここで、該結合タンパク質は、H I V－１エンベロップ糖タンパク質の g p 4 1 上の M P E R エピトープに特異的に結合し、配列番号 2 5 4 の配列を含む C D R－H 1、配列番号 2 5 5 の配列を含む C D R－H 2、配列番号 4 9 8 の配列を含む C D R－H 3、配列番号 5 0 0 の配列を含む C D R－L 1、配列番号 5 0 1 の配列を含む C D R－L 2、および配列番号 2 7 4 の配列を含む C D R－L 3 を含む第 1 の抗原結合部位；H I V－１エンベロップ糖タンパク質の g p 1 2 0 上の V 1／V 2 ドメインに特異的に結合し、配列番号 2 5 7 の配列を含む C D R－H 1、配列番号 2 5 8 の配列を含む C D R－H 2、配列番号 2 5 9 の配列を含む C D R－H 3、配列番号 2 7 5 の配列を含む C D R－L 1、配列番号 2 7 6 の配列を含む C D R－L 2、および配列番号 2 7 7 の配列を含む C D R－L 3 を含む第 2 の抗原結合部位；ならびに H I V－１エンベロップ糖タンパク質の g p 1 2 0 上の C D 4 結合部位に特異的に結合し、配列番号 2 5 1 の配列を含む C D R－H 1、配列番号 2 5 2 の配列を含む C D R－H 2、配列番号 2 5 3 の配列を含む C D R－H 3、配列番号 2 6 9 の配列を含む C D R－L 1、配列番号 2 7 0 の配列を含む C D R－L 2、および配列番号 2 7 1 の配列を含む C D R－L 3 を含む第 3 の抗原結合部位を含む；

(j) 第１のポリペプチド鎖は、配列番号：１０８のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：１０８のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み；

第２のポリペプチド鎖は、配列番号：１０７のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：１０７のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み；

第３のポリペプチド鎖は、配列番号：１０５のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：１０５のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み；

第４のポリペプチド鎖は、配列番号：１０６のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：１０６のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み；

ここで、該結合タンパク質は、H I V－１エンベロップ糖タンパク質の g p 1 2 0 上の V 1／V 2 ドメインに特異的に結合し、配列番号 2 5 7 の配列を含む C D R－H 1、配列番号 2 5 8 の配列を含む C D R－H 2、配列番号 2 5 9 の配列を含む C D R－H 3、配列番号 2 7 5 の配列を含む C D R－L 1、配列番号 2 7 6 の配列を含む C D R－L 2、および配列番号 2 7 7 の配列を含む C D R－L 3 を含む第 1 の抗原結合部位；H I V－１エンベロップ糖タンパク質の g p 4 1 上の M P E R エピトープに特異的に結合し、配列番号 2 5 4 の配列を含む C D R－H 1、配列番号 2 5 5 の配列を含む C D R－H 2、配列番号 4 9 8 の配列を含む C D R－H 3、配列番号 5 0 0 の配列を含む C D R－L 1、配列番号 5 0 1 の配列を含む C D R－L 2、および配列番号 2 7 4 の配列を含む C D R－L 3 を含む第 2 の抗原結合部位；ならびに H I V－１エンベロップ糖タンパク質の g p 1 2 0 上の C D 4 結合部位に特異的に結合し、配列番号 2 5 1 の配列を含む C D R－H 1、配列番号 2 5 2 の配列を含む C D R－H 2、配列番号 2 5 3 の配列を含む C D R－H 3、配列番号 2 6 9 の配列を含む C D R－L 1、配列番号 2 7 0 の配列を含む C D R－L 2、および配列番号 2 7 1 の配列を含む C D R－L 3 を含む第 3 の抗原結合部位を含む；

(k) 第１のポリペプチド鎖は、配列番号：１６４のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：１６４のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み；

第２のポリペプチド鎖は、配列番号：１６３のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：１６３のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み；

第３のポリペプチド鎖は、配列番号：１６１のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：１６１のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み；

第４のポリペプチド鎖は、配列番号：１６２のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：１６２のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み；

ここで、該結合タンパク質は、H I V－１エンベロップ糖タンパク質の g p 4 1 上の M P

E R エピトープに特異的に結合し、配列番号 2 5 4 の配列を含む C D R - H 1、配列番号 2 5 5 の配列を含む C D R - H 2、配列番号 2 5 6 の配列を含む C D R - H 3、配列番号 5 0 0 の配列を含む C D R - L 1、配列番号 5 0 1 の配列を含む C D R - L 2、および配列番号 2 7 4 の配列を含む C D R - L 3 を含む第 1 の抗原結合部位；H I V - 1 エンベロープ糖タンパク質の g p 1 2 0 上の C D 4 結合部位に特異的に結合し、配列番号 2 5 1 の配列を含む C D R - H 1、配列番号 2 5 2 の配列を含む C D R - H 2、配列番号 2 5 3 の配列を含む C D R - H 3、配列番号 2 6 9 の配列を含む C D R - L 1、配列番号 2 7 0 の配列を含む C D R - L 2、および配列番号 2 7 1 の配列を含む C D R - L 3 を含む第 2 の抗原結合部位；ならびに H I V - 1 エンベロープ糖タンパク質の g p 1 2 0 上の V 1 / V 2 ドメインに特異的に結合し、配列番号 2 5 7 の配列を含む C D R - H 1、配列番号 2 5 8 の配列を含む C D R - H 2、配列番号 2 5 9 の配列を含む C D R - H 3、配列番号 2 7 5 の配列を含む C D R - L 1、配列番号 2 7 6 の配列を含む C D R - L 2、および配列番号 2 7 7 の配列を含む C D R - L 3 を含む第 3 の抗原結合部位を含む；

10

(l) 第 1 のポリペプチド鎖は、配列番号：1 7 2 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：1 7 2 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含み；

第 2 のポリペプチド鎖は、配列番号：1 7 1 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：1 7 1 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含み；

第 3 のポリペプチド鎖は、配列番号：1 6 9 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：1 6 9 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含み；

第 4 のポリペプチド鎖は、配列番号：1 7 0 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：1 7 0 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含み；

20

ここで、該結合タンパク質は、H I V - 1 エンベロープ糖タンパク質の g p 1 2 0 上の C D 4 結合部位に特異的に結合し、配列番号 2 5 1 の配列を含む C D R - H 1、配列番号 2 5 2 の配列を含む C D R - H 2、配列番号 2 5 3 の配列を含む C D R - H 3、配列番号 2 6 9 の配列を含む C D R - L 1、配列番号 2 7 0 の配列を含む C D R - L 2、および配列番号 2 7 1 の配列を含む C D R - L 3 を含む第 1 の抗原結合部位；H I V - 1 エンベロープ糖タンパク質の g p 4 1 上の M P E R エピトープに特異的に結合し、配列番号 2 5 4 の配列を含む C D R - H 1、配列番号 2 5 5 の配列を含む C D R - H 2、配列番号 2 5 6 の配列を含む C D R - H 3、配列番号 5 0 0 の配列を含む C D R - L 1、配列番号 5 0 1 の配列を含む C D R - L 2、および配列番号 2 7 4 の配列を含む C D R - L 3 を含む第 2 の抗原結合部位；ならびに H I V - 1 エンベロープ糖タンパク質の g p 1 2 0 上の V 1 / V 2 ドメインに特異的に結合し、配列番号 2 5 7 の配列を含む C D R - H 1、配列番号 2 5 8 の配列を含む C D R - H 2、配列番号 2 5 9 の配列を含む C D R - H 3、配列番号 2 7 5 の配列を含む C D R - L 1、配列番号 2 7 6 の配列を含む C D R - L 2、および配列番号 2 7 7 の配列を含む C D R - L 3 を含む第 3 の抗原結合部位を含む；

30

(m) 第 1 のポリペプチド鎖は、配列番号：1 8 0 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：1 8 0 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含み；

第 2 のポリペプチド鎖は、配列番号：1 7 9 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：1 7 9 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含み；

第 3 のポリペプチド鎖は、配列番号：1 7 7 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：1 7 7 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含み；

40

第 4 のポリペプチド鎖は、配列番号：1 7 8 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：1 7 8 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含み；

ここで、該結合タンパク質は、H I V - 1 エンベロープ糖タンパク質の g p 1 2 0 上の C D 4 結合部位に特異的に結合し、配列番号 2 5 1 の配列を含む C D R - H 1、配列番号 2 5 2 の配列を含む C D R - H 2、配列番号 2 5 3 の配列を含む C D R - H 3、配列番号 2 6 9 の配列を含む C D R - L 1、配列番号 2 7 0 の配列を含む C D R - L 2、および配列番号 2 7 1 の配列を含む C D R - L 3 を含む第 1 の抗原結合部位；H I V - 1 エンベロープ糖タンパク質の g p 1 2 0 上の V 1 / V 2 ドメインに特異的に結合し、配列番号 2 5 7 の配列を含む C D R - H 1、配列番号 2 5 8 の配列を含む C D R - H 2、配列番号 2 5 9

50

の配列を含むCDR-H3、配列番号275の配列を含むCDR-L1、配列番号276の配列を含むCDR-L2、および配列番号277の配列を含むCDR-L3を含む第2の抗原結合部位；ならびにHIV-1エンベロープ糖タンパク質のgp41上のMPERエピトープに特異的に結合し、配列番号254の配列を含むCDR-H1、配列番号255の配列を含むCDR-H2、配列番号256の配列を含むCDR-H3、配列番号500の配列を含むCDR-L1、配列番号501の配列を含むCDR-L2、および配列番号274の配列を含むCDR-L3を含む第3の抗原結合部位を含む；

(n) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：188のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：188のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第2のポリペプチド鎖は、配列番号：187のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：187のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第3のポリペプチド鎖は、配列番号：185のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：185のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第4のポリペプチド鎖は、配列番号：186のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：186のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

ここで、該結合タンパク質は、HIV-1エンベロープ糖タンパク質のgp120上のV1/V2ドメインに特異的に結合し、配列番号257の配列を含むCDR-H1、配列番号258の配列を含むCDR-H2、配列番号259の配列を含むCDR-H3、配列番号275の配列を含むCDR-L1、配列番号276の配列を含むCDR-L2、および配列番号277の配列を含むCDR-L3を含む第1の抗原結合部位；HIV-1エンベロープ糖タンパク質のgp120上のCD4結合部位に特異的に結合し、配列番号251の配列を含むCDR-H1、配列番号252の配列を含むCDR-H2、配列番号253の配列を含むCDR-H3、配列番号269の配列を含むCDR-L1、配列番号270の配列を含むCDR-L2、および配列番号271の配列を含むCDR-L3を含む第2の抗原結合部位；ならびにHIV-1エンベロープ糖タンパク質のgp41上のMPERエピトープに特異的に結合し、配列番号254の配列を含むCDR-H1、配列番号255の配列を含むCDR-H2、配列番号256の配列を含むCDR-H3、配列番号500の配列を含むCDR-L1、配列番号501の配列を含むCDR-L2、および配列番号274の配列を含むCDR-L3を含む第3の抗原結合部位を含む；

(o) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：196のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：196のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第2のポリペプチド鎖は、配列番号：195のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：195のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第3のポリペプチド鎖は、配列番号：193のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：193のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第4のポリペプチド鎖は、配列番号：194のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：194のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

ここで、該結合タンパク質は、HIV-1エンベロープ糖タンパク質のgp41上のMPERエピトープに特異的に結合し、配列番号254の配列を含むCDR-H1、配列番号255の配列を含むCDR-H2、配列番号256の配列を含むCDR-H3、配列番号500の配列を含むCDR-L1、配列番号501の配列を含むCDR-L2、および配列番号274の配列を含むCDR-L3を含む第1の抗原結合部位；HIV-1エンベロープ糖タンパク質のgp120上のV1/V2ドメインに特異的に結合し、配列番号263の配列を含むCDR-H1、配列番号264の配列を含むCDR-H2、配列番号265の配列を含むCDR-H3、配列番号281の配列を含むCDR-L1、配列番号282の配列を含むCDR-L2、および配列番号283の配列を含むCDR-L3を含む第2の抗原結合部位；ならびにHIV-1エンベロープ糖タンパク質のgp120上のCD4結合部位に特異的に結合し、配列番号248の配列を含むCDR-H1、配列番号497の配列を含むCDR-H2、配列番号250の配列を含むCDR-H3、配列番号266の配列を含むCDR-L1、配列番号267の配列を含むCDR-L2、および配列番号

10

20

30

40

50

号 2 6 8 の配列を含む C D R - L 3 を含む第 3 の抗原結合部位を含む；

(p) 第 1 のポリペプチド鎖は、配列番号：2 0 4 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：2 0 4 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含み；

第 2 のポリペプチド鎖は、配列番号：2 0 3 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：2 0 3 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含み；

第 3 のポリペプチド鎖は、配列番号：2 0 1 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：2 0 1 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含み；

第 4 のポリペプチド鎖は、配列番号：2 0 2 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：2 0 2 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含み；

ここで、該結合タンパク質は、H I V - 1 エンベロープ糖タンパク質の g p 4 1 上の M P E R エピトープに特異的に結合し、配列番号 2 5 4 の配列を含む C D R - H 1、配列番号 2 5 5 の配列を含む C D R - H 2、配列番号 2 5 6 の配列を含む C D R - H 3、配列番号 5 0 0 の配列を含む C D R - L 1、配列番号 5 0 1 の配列を含む C D R - L 2、および配列番号 2 7 4 の配列を含む C D R - L 3 を含む第 1 の抗原結合部位；H I V - 1 エンベロープ糖タンパク質の g p 1 2 0 上の V 1 / V 2 ドメインに特異的に結合し、配列番号 2 6 3 の配列を含む C D R - H 1、配列番号 2 6 4 の配列を含む C D R - H 2、配列番号 2 6 5 の配列を含む C D R - H 3、配列番号 2 8 1 の配列を含む C D R - L 1、配列番号 2 8 2 の配列を含む C D R - L 2、および配列番号 2 8 3 の配列を含む C D R - L 3 を含む第 2 の抗原結合部位；ならびに H I V - 1 エンベロープ糖タンパク質の g p 1 2 0 上の C D 4 結合部位に特異的に結合し、配列番号 2 5 1 の配列を含む C D R - H 1、配列番号 2 5 2 の配列を含む C D R - H 2、配列番号 2 5 3 の配列を含む C D R - H 3、配列番号 2 6 9 の配列を含む C D R - L 1、配列番号 2 7 0 の配列を含む C D R - L 2、および配列番号 2 7 1 の配列を含む C D R - L 3 を含む第 3 の抗原結合部位を含む；

(q) 第 1 のポリペプチド鎖は、配列番号：2 1 2 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：2 1 2 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含み；

第 2 のポリペプチド鎖は、配列番号：2 1 1 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：2 1 1 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含み；

第 3 のポリペプチド鎖は、配列番号：2 0 9 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：2 0 9 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含み；

第 4 のポリペプチド鎖は、配列番号：2 1 0 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：2 1 0 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含み；

ここで、該結合タンパク質は、H I V - 1 エンベロープ糖タンパク質の g p 4 1 上の M P E R エピトープに特異的に結合し、配列番号 2 5 4 の配列を含む C D R - H 1、配列番号 2 5 5 の配列を含む C D R - H 2、配列番号 2 5 6 の配列を含む C D R - H 3、配列番号 5 0 0 の配列を含む C D R - L 1、配列番号 5 0 1 の配列を含む C D R - L 2、および配列番号 2 7 4 の配列を含む C D R - L 3 を含む第 1 の抗原結合部位；H I V - 1 エンベロープ糖タンパク質の g p 1 2 0 上の V 1 / V 2 ドメインに特異的に結合し、配列番号 2 5 7 の配列を含む C D R - H 1、配列番号 2 5 8 の配列を含む C D R - H 2、配列番号 2 5 9 の配列を含む C D R - H 3、配列番号 2 7 5 の配列を含む C D R - L 1、配列番号 2 7 6 の配列を含む C D R - L 2、および配列番号 2 7 7 の配列を含む C D R - L 3 を含む第 2 の抗原結合部位；ならびに H I V - 1 エンベロープ糖タンパク質の g p 1 2 0 上の C D 4 結合部位に特異的に結合し、配列番号 2 5 1 の配列を含む C D R - H 1、配列番号 2 5 2 の配列を含む C D R - H 2、配列番号 2 5 3 の配列を含む C D R - H 3、配列番号 2 6 9 の配列を含む C D R - L 1、配列番号 2 7 0 の配列を含む C D R - L 2、および配列番号 2 7 1 の配列を含む C D R - L 3 を含む第 3 の抗原結合部位を含む；

(r) 第 1 のポリペプチド鎖は、配列番号：2 2 0 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：2 2 0 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含み；

第 2 のポリペプチド鎖は、配列番号：2 1 9 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：2 1 9 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含み；

第 3 のポリペプチド鎖は、配列番号：2 1 7 のアミノ酸配列を含むか、または配

10

20

30

40

50

列番号：217のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第4のポリペプチド鎖は、配列番号：218のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：218のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

ここで、該結合タンパク質は、HIV-1エンベロップ糖タンパク質のgp41上のMPERエピトープに特異的に結合し、配列番号254の配列を含むCDR-H1、配列番号255の配列を含むCDR-H2、配列番号256の配列を含むCDR-H3、配列番号500の配列を含むCDR-L1、配列番号501の配列を含むCDR-L2、および配列番号274の配列を含むCDR-L3を含む第1の抗原結合部位；HIV-1エンベロップ糖タンパク質のgp120上のV1/V2ドメインに特異的に結合し、配列番号257の配列を含むCDR-H1、配列番号258の配列を含むCDR-H2、配列番号259の配列を含むCDR-H3、配列番号275の配列を含むCDR-L1、配列番号276の配列を含むCDR-L2、および配列番号277の配列を含むCDR-L3を含む第2の抗原結合部位；ならびにHIV-1エンベロップ糖タンパク質のgp120上のCD4結合部位に特異的に結合し、配列番号251の配列を含むCDR-H1、配列番号252の配列を含むCDR-H2、配列番号253の配列を含むCDR-H3、配列番号269の配列を含むCDR-L1、配列番号270の配列を含むCDR-L2、および配列番号271の配列を含むCDR-L3を含む第3の抗原結合部位を含む；

(s) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：228のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：228のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第2のポリペプチド鎖は、配列番号：227のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：227のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第3のポリペプチド鎖は、配列番号：225のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：225のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第4のポリペプチド鎖は、配列番号：226のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：226のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

ここで、該結合タンパク質は、HIV-1エンベロップ糖タンパク質のgp41上のMPERエピトープに特異的に結合し、配列番号254の配列を含むCDR-H1、配列番号255の配列を含むCDR-H2、配列番号256の配列を含むCDR-H3、配列番号500の配列を含むCDR-L1、配列番号501の配列を含むCDR-L2、および配列番号274の配列を含むCDR-L3を含む第1の抗原結合部位；HIV-1エンベロップ糖タンパク質のgp120上のV1/V2ドメインに特異的に結合し、配列番号257の配列を含むCDR-H1、配列番号258の配列を含むCDR-H2、配列番号259の配列を含むCDR-H3、配列番号275の配列を含むCDR-L1、配列番号276の配列を含むCDR-L2、および配列番号277の配列を含むCDR-L3を含む第2の抗原結合部位；ならびにHIV-1エンベロップ糖タンパク質のgp120上のCD4結合部位に特異的に結合し、配列番号251の配列を含むCDR-H1、配列番号252の配列を含むCDR-H2、配列番号253の配列を含むCDR-H3、配列番号269の配列を含むCDR-L1、配列番号270の配列を含むCDR-L2、および配列番号271の配列を含むCDR-L3を含む第3の抗原結合部位を含む；

(t) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：235のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：235のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第2のポリペプチド鎖は、配列番号：234のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：234のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第3のポリペプチド鎖は、配列番号：232のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：232のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第4のポリペプチド鎖は、配列番号：233のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：233のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

ここで、該結合タンパク質は、HIV-1エンベロップ糖タンパク質のgp41上のMPERエピトープに特異的に結合し、配列番号254の配列を含むCDR-H1、配列番号255の配列を含むCDR-H2、配列番号256の配列を含むCDR-H3、配列番号

10

20

30

40

50

500の配列を含むCDR-L1、配列番号501の配列を含むCDR-L2、および配列番号274の配列を含むCDR-L3を含む第1の抗原結合部位；HIV-1エンベロープ糖タンパク質のgp120上のV1/V2ドメインに特異的に結合し、配列番号257の配列を含むCDR-H1、配列番号258の配列を含むCDR-H2、配列番号259の配列を含むCDR-H3、配列番号275の配列を含むCDR-L1、配列番号276の配列を含むCDR-L2、および配列番号277の配列を含むCDR-L3を含む第2の抗原結合部位；ならびにHIV-1エンベロープ糖タンパク質のgp120上のCD4結合部位に特異的に結合し、配列番号251の配列を含むCDR-H1、配列番号252の配列を含むCDR-H2、配列番号253の配列を含むCDR-H3、配列番号269の配列を含むCDR-L1、配列番号270の配列を含むCDR-L2、および配列番号271の配列を含むCDR-L3を含む第3の抗原結合部位を含む；または

(u) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：243のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：243のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第2のポリペプチド鎖は、配列番号：242のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：242のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第3のポリペプチド鎖は、配列番号：240のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：240のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第4のポリペプチド鎖は、配列番号：241のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：241のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

ここで、該結合タンパク質は、HIV-1エンベロープ糖タンパク質のgp41上のMPERエピトープに特異的に結合し、配列番号254の配列を含むCDR-H1、配列番号255の配列を含むCDR-H2、配列番号256の配列を含むCDR-H3、配列番号500の配列を含むCDR-L1、配列番号501の配列を含むCDR-L2、および配列番号274の配列を含むCDR-L3を含む第1の抗原結合部位；HIV-1エンベロープ糖タンパク質のgp120上のV1/V2ドメインに特異的に結合し、配列番号257の配列を含むCDR-H1、配列番号258の配列を含むCDR-H2、配列番号259の配列を含むCDR-H3、配列番号275の配列を含むCDR-L1、配列番号276の配列を含むCDR-L2、および配列番号277の配列を含むCDR-L3を含む第2の抗原結合部位；ならびにHIV-1エンベロープ糖タンパク質のgp120上のCD4結合部位に特異的に結合し、配列番号251の配列を含むCDR-H1、配列番号252の配列を含むCDR-H2、配列番号253の配列を含むCDR-H3、配列番号269の配列を含むCDR-L1、配列番号270の配列を含むCDR-L2、および配列番号271の配列を含むCDR-L3を含む第3の抗原結合部位を含む；

前記結合タンパク質。

【請求項10】

第1のポリペプチド鎖、第2のポリペプチド鎖、第3のポリペプチド鎖および第4のポリペプチド鎖を含む結合タンパク質であって：

(a) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：305のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：305のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第2のポリペプチド鎖は、配列番号：304のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：304のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第3のポリペプチド鎖は、配列番号：302のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：302のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第4のポリペプチド鎖は、配列番号：303のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：303のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

ここで、該結合タンパク質は、CD28に特異的に結合し、配列番号479の配列を含むCDR-H1、配列番号480の配列を含むCDR-H2、配列番号481の配列を含むCDR-H3、配列番号488の配列を含むCDR-L1、配列番号489の配列を含むCDR-L2、および配列番号490の配列を含むCDR-L3を含む第1の抗原結合部位；CD3に特異的に結合し、配列番号485の配列を含むCDR-H1、配列番号48

6の配列を含むCDR-H2、配列番号487の配列を含むCDR-H3、配列番号494の配列を含むCDR-L1、配列番号495の配列を含むCDR-L2、および配列番号496の配列を含むCDR-L3を含む第2の抗原結合部位；ならびにHIV-1エンペロープ糖タンパク質のgp120上のCD4結合部位に特異的に結合し、配列番号248の配列を含むCDR-H1、配列番号497の配列を含むCDR-H2、配列番号250の配列を含むCDR-H3、配列番号266の配列を含むCDR-L1、配列番号267の配列を含むCDR-L2、および配列番号268の配列を含むCDR-L3を含む第3の抗原結合部位を含む；

(b) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：313のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：313のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第2のポリペプチド鎖は、配列番号：312のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：312のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第3のポリペプチド鎖は、配列番号：310のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：310のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第4のポリペプチド鎖は、配列番号：311のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：311のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

ここで、該結合タンパク質は、CD28に特異的に結合し、配列番号482の配列を含むCDR-H1、配列番号483の配列を含むCDR-H2、配列番号484の配列を含むCDR-H3、配列番号491の配列を含むCDR-L1、配列番号492の配列を含むCDR-L2、および配列番号493の配列を含むCDR-L3を含む第1の抗原結合部位；CD3に特異的に結合し、配列番号485の配列を含むCDR-H1、配列番号486の配列を含むCDR-H2、配列番号487の配列を含むCDR-H3、配列番号494の配列を含むCDR-L1、配列番号495の配列を含むCDR-L2、および配列番号496の配列を含むCDR-L3を含む第2の抗原結合部位；ならびにHIV-1エンペロープ糖タンパク質のgp120上のCD4結合部位に特異的に結合し、配列番号251の配列を含むCDR-H1、配列番号252の配列を含むCDR-H2、配列番号253の配列を含むCDR-H3、配列番号269の配列を含むCDR-L1、配列番号270の配列を含むCDR-L2、および配列番号271の配列を含むCDR-L3を含む第3の抗原結合部位を含む；

(c) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：337のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：337のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第2のポリペプチド鎖は、配列番号：336のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：336のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第3のポリペプチド鎖は、配列番号：334のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：334のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第4のポリペプチド鎖は、配列番号：335のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：335のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

ここで、該結合タンパク質は、CD28に特異的に結合し、配列番号479の配列を含むCDR-H1、配列番号480の配列を含むCDR-H2、配列番号481の配列を含むCDR-H3、配列番号488の配列を含むCDR-L1、配列番号489の配列を含むCDR-L2、および配列番号490の配列を含むCDR-L3を含む第1の抗原結合部位；CD3に特異的に結合し、配列番号485の配列を含むCDR-H1、配列番号486の配列を含むCDR-H2、配列番号487の配列を含むCDR-H3、配列番号494の配列を含むCDR-L1、配列番号495の配列を含むCDR-L2、および配列番号496の配列を含むCDR-L3を含む第2の抗原結合部位；ならびにHIV-1エンペロープ糖タンパク質のgp120上のCD4結合部位に特異的に結合し、配列番号248の配列を含むCDR-H1、配列番号497の配列を含むCDR-H2、配列番号250の配列を含むCDR-H3、配列番号266の配列を含むCDR-L1、配列番号267の配列を含むCDR-L2、および配列番号268の配列を含むCDR-L3を含む第3の抗原結合部位を含む；

10

20

30

40

50

(d) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：345のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：345のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第2のポリペプチド鎖は、配列番号：344のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：344のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第3のポリペプチド鎖は、配列番号：342のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：342のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第4のポリペプチド鎖は、配列番号：343のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：343のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

ここで、該結合タンパク質は、C D 2 8 に特異的に結合し、配列番号 4 8 2 の配列を含む C D R - H 1、配列番号 4 8 3 の配列を含む C D R - H 2、配列番号 4 8 4 の配列を含む C D R - H 3、配列番号 4 9 1 の配列を含む C D R - L 1、配列番号 4 9 2 の配列を含む C D R - L 2、および配列番号 4 9 3 の配列を含む C D R - L 3 を含む第1の抗原結合部位；C D 3 に特異的に結合し、配列番号 4 8 5 の配列を含む C D R - H 1、配列番号 4 8 6 の配列を含む C D R - H 2、配列番号 4 8 7 の配列を含む C D R - H 3、配列番号 4 9 4 の配列を含む C D R - L 1、配列番号 4 9 5 の配列を含む C D R - L 2、および配列番号 4 9 6 の配列を含む C D R - L 3 を含む第2の抗原結合部位；ならびに H I V - 1 エンペロープ糖タンパク質の g p 1 2 0 上の C D 4 結合部位に特異的に結合し、配列番号 2 4 8 の配列を含む C D R - H 1、配列番号 4 9 7 の配列を含む C D R - H 2、配列番号 2 5 0 の配列を含む C D R - H 3、配列番号 2 6 6 の配列を含む C D R - L 1、配列番号 2 6 7 の配列を含む C D R - L 2、および配列番号 2 6 8 の配列を含む C D R - L 3 を含む第3の抗原結合部位を含む；

(e) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：353のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：353のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第2のポリペプチド鎖は、配列番号：352のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：352のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第3のポリペプチド鎖は、配列番号：350のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：350のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第4のポリペプチド鎖は、配列番号：351のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：351のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

ここで、該結合タンパク質は、H I V - 1 エンペロープ糖タンパク質の g p 1 2 0 上の C D 4 結合部位に特異的に結合し、配列番号 2 5 1 の配列を含む C D R - H 1、配列番号 2 5 2 の配列を含む C D R - H 2、配列番号 2 5 3 の配列を含む C D R - H 3、配列番号 2 6 9 の配列を含む C D R - L 1、配列番号 2 7 0 の配列を含む C D R - L 2、および配列番号 2 7 1 の配列を含む C D R - L 3 を含む第1の抗原結合部位；C D 3 に特異的に結合し、配列番号 4 8 5 の配列を含む C D R - H 1、配列番号 4 8 6 の配列を含む C D R - H 2、配列番号 4 8 7 の配列を含む C D R - H 3、配列番号 4 9 4 の配列を含む C D R - L 1、配列番号 4 9 5 の配列を含む C D R - L 2、および配列番号 4 9 6 の配列を含む C D R - L 3 を含む第2の抗原結合部位；ならびに C D 2 8 に特異的に結合し、配列番号 4 7 9 の配列を含む C D R - H 1、配列番号 4 8 0 の配列を含む C D R - H 2、配列番号 4 8 1 の配列を含む C D R - H 3、配列番号 4 8 8 の配列を含む C D R - L 1、配列番号 4 8 9 の配列を含む C D R - L 2、および配列番号 4 9 0 の配列を含む C D R - L 3 を含む第3の抗原結合部位を含む；

(f) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：361のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：361のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第2のポリペプチド鎖は、配列番号：360のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：360のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第3のポリペプチド鎖は、配列番号：358のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：358のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第4のポリペプチド鎖は、配列番号：359のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：359のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

ここで、該結合タンパク質は、H I V - 1 エンベロープ糖タンパク質の g p 1 2 0 上の C D 4 結合部位に特異的に結合し、配列番号 2 5 1 の配列を含む C D R - H 1、配列番号 2 5 2 の配列を含む C D R - H 2、配列番号 2 5 3 の配列を含む C D R - H 3、配列番号 2 6 9 の配列を含む C D R - L 1、配列番号 2 7 0 の配列を含む C D R - L 2、および配列番号 2 7 1 の配列を含む C D R - L 3 を含む第 1 の抗原結合部位；C D 3 に特異的に結合し、配列番号 4 8 5 の配列を含む C D R - H 1、配列番号 4 8 6 の配列を含む C D R - H 2、配列番号 4 8 7 の配列を含む C D R - H 3、配列番号 4 9 4 の配列を含む C D R - L 1、配列番号 4 9 5 の配列を含む C D R - L 2、および配列番号 4 9 6 の配列を含む C D R - L 3 を含む第 2 の抗原結合部位；ならびに C D 2 8 に特異的に結合し、配列番号 4 7 9 の配列を含む C D R - H 1、配列番号 4 8 0 の配列を含む C D R - H 2、配列番号 4 8 1 の配列を含む C D R - H 3、配列番号 4 8 8 の配列を含む C D R - L 1、配列番号 4 8 9 の配列を含む C D R - L 2、および配列番号 4 9 0 の配列を含む C D R - L 3 を含む第 3 の抗原結合部位を含む；

10

(g) 第 1 のポリペプチド鎖は、配列番号：3 6 9 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：3 6 9 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含み；

第 2 のポリペプチド鎖は、配列番号：3 6 8 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：3 6 8 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含み；

第 3 のポリペプチド鎖は、配列番号：3 6 6 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：3 6 6 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含み；

第 4 のポリペプチド鎖は、配列番号：3 6 7 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：3 6 7 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含み；

20

ここで、該結合タンパク質は、C D 3 に特異的に結合し、配列番号 4 8 5 の配列を含む C D R - H 1、配列番号 4 8 6 の配列を含む C D R - H 2、配列番号 4 8 7 の配列を含む C D R - H 3、配列番号 4 9 4 の配列を含む C D R - L 1、配列番号 4 9 5 の配列を含む C D R - L 2、および配列番号 4 9 6 の配列を含む C D R - L 3 を含む第 1 の抗原結合部位；H I V - 1 エンベロープ糖タンパク質の g p 1 2 0 上の C D 4 結合部位に特異的に結合し、配列番号 2 5 1 の配列を含む C D R - H 1、配列番号 2 5 2 の配列を含む C D R - H 2、配列番号 2 5 3 の配列を含む C D R - H 3、配列番号 2 6 9 の配列を含む C D R - L 1、配列番号 2 7 0 の配列を含む C D R - L 2、および配列番号 2 7 1 の配列を含む C D R - L 3 を含む第 2 の抗原結合部位；ならびに C D 2 8 に特異的に結合し、配列番号 4 7 9 の配列を含む C D R - H 1、配列番号 4 8 0 の配列を含む C D R - H 2、配列番号 4 8 1 の配列を含む C D R - H 3、配列番号 4 8 8 の配列を含む C D R - L 1、配列番号 4 8 9 の配列を含む C D R - L 2、および配列番号 4 9 0 の配列を含む C D R - L 3 を含む第 3 の抗原結合部位を含む；

30

(h) 第 1 のポリペプチド鎖は、配列番号：3 7 7 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：3 7 7 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含み；

第 2 のポリペプチド鎖は、配列番号：3 7 6 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：3 7 6 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含み；

第 3 のポリペプチド鎖は、配列番号：3 7 4 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：3 7 4 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含み；

40

第 4 のポリペプチド鎖は、配列番号：3 7 5 のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：3 7 5 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含み；

ここで、該結合タンパク質は、C D 3 に特異的に結合し、配列番号 4 8 5 の配列を含む C D R - H 1、配列番号 4 8 6 の配列を含む C D R - H 2、配列番号 4 8 7 の配列を含む C D R - H 3、配列番号 4 9 4 の配列を含む C D R - L 1、配列番号 4 9 5 の配列を含む C D R - L 2、および配列番号 4 9 6 の配列を含む C D R - L 3 を含む第 1 の抗原結合部位；H I V - 1 エンベロープ糖タンパク質の g p 1 2 0 上の C D 4 結合部位に特異的に結合し、配列番号 2 5 1 の配列を含む C D R - H 1、配列番号 2 5 2 の配列を含む C D R - H 2、配列番号 2 5 3 の配列を含む C D R - H 3、配列番号 2 6 9 の配列を含む C D R - L 1、配列番号 2 7 0 の配列を含む C D R - L 2、および配列番号 2 7 1 の配列を含む C D

50

R-L3を含む第2の抗原結合部位；ならびにCD28に特異的に結合し、配列番号479の配列を含むCDR-H1、配列番号480の配列を含むCDR-H2、配列番号481の配列を含むCDR-H3、配列番号488の配列を含むCDR-L1、配列番号489の配列を含むCDR-L2、および配列番号490の配列を含むCDR-L3を含む第3の抗原結合部位を含む；

(i) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：385のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：385のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第2のポリペプチド鎖は、配列番号：384のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：384のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第3のポリペプチド鎖は、配列番号：382のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：382のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第4のポリペプチド鎖は、配列番号：383のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：383のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

ここで、該結合タンパク質は、HIV-1エンベロープ糖タンパク質のgp120上のCD4結合部位に特異的に結合し、配列番号251の配列を含むCDR-H1、配列番号252の配列を含むCDR-H2、配列番号253の配列を含むCDR-H3、配列番号269の配列を含むCDR-L1、配列番号270の配列を含むCDR-L2、および配列番号271の配列を含むCDR-L3を含む第1の抗原結合部位；CD3に特異的に結合し、配列番号485の配列を含むCDR-H1、配列番号486の配列を含むCDR-H2、配列番号487の配列を含むCDR-H3、配列番号494の配列を含むCDR-L1、配列番号495の配列を含むCDR-L2、および配列番号496の配列を含むCDR-L3を含む第2の抗原結合部位；ならびにCD28に特異的に結合し、配列番号482の配列を含むCDR-H1、配列番号483の配列を含むCDR-H2、配列番号484の配列を含むCDR-H3、配列番号491の配列を含むCDR-L1、配列番号492の配列を含むCDR-L2、および配列番号493の配列を含むCDR-L3を含む第3の抗原結合部位を含む；

(j) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：393のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：393のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第2のポリペプチド鎖は、配列番号：392のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：392のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第3のポリペプチド鎖は、配列番号：390のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：390のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第4のポリペプチド鎖は、配列番号：391のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：391のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

ここで、該結合タンパク質は、HIV-1エンベロープ糖タンパク質のgp120上のCD4結合部位に特異的に結合し、配列番号251の配列を含むCDR-H1、配列番号252の配列を含むCDR-H2、配列番号253の配列を含むCDR-H3、配列番号269の配列を含むCDR-L1、配列番号270の配列を含むCDR-L2、および配列番号271の配列を含むCDR-L3を含む第1の抗原結合部位；CD3に特異的に結合し、配列番号485の配列を含むCDR-H1、配列番号486の配列を含むCDR-H2、配列番号487の配列を含むCDR-H3、配列番号494の配列を含むCDR-L1、配列番号495の配列を含むCDR-L2、および配列番号496の配列を含むCDR-L3を含む第2の抗原結合部位；ならびにCD28に特異的に結合し、配列番号482の配列を含むCDR-H1、配列番号483の配列を含むCDR-H2、配列番号484の配列を含むCDR-H3、配列番号491の配列を含むCDR-L1、配列番号492の配列を含むCDR-L2、および配列番号493の配列を含むCDR-L3を含む第3の抗原結合部位を含む；

(k) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：401のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：401のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第2のポリペプチド鎖は、配列番号：400のアミノ酸配列を含むか、または配

列番号：４００のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み；

第３のポリペプチド鎖は、配列番号：３９８のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：３９８のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み；

第４のポリペプチド鎖は、配列番号：３９９のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：３９９のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み；

ここで、該結合タンパク質は、ＣＤ３に特異的に結合し、配列番号４８５の配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号４８６の配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、配列番号４８７の配列を含むＣＤＲ－Ｈ３、配列番号４９４の配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４９５の配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、および配列番号４９６の配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含む第１の抗原結合部位；
ＨＩＶ－１エンベロープ糖タンパク質のｇｐ１２０上のＣＤ４結合部位に特異的に結合し、配列番号２５１の配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２５２の配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、配列番号２５３の配列を含むＣＤＲ－Ｈ３、配列番号２６９の配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２７０の配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、および配列番号２７１の配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含む第２の抗原結合部位；
ならびにＣＤ２８に特異的に結合し、配列番号４８２の配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号４８３の配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、配列番号４８４の配列を含むＣＤＲ－Ｈ３、配列番号４９１の配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４９２の配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、および配列番号４９３の配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含む第３の抗原結合部位を含む；または

10

（ｌ）第１のポリペプチド鎖は、配列番号：４０９のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：４０９のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み；

20

第２のポリペプチド鎖は、配列番号：４０８のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：４０８のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み；

第３のポリペプチド鎖は、配列番号：４０６のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：４０６のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み；

第４のポリペプチド鎖は、配列番号：４０７のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：４０７のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み；

ここで、該結合タンパク質は、ＣＤ３に特異的に結合し、配列番号４８５の配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号４８６の配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、配列番号４８７の配列を含むＣＤＲ－Ｈ３、配列番号４９４の配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４９５の配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、および配列番号４９６の配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含む第１の抗原結合部位；
ＨＩＶ－１エンベロープ糖タンパク質のｇｐ１２０上のＣＤ４結合部位に特異的に結合し、配列番号２５１の配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２５２の配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、配列番号２５３の配列を含むＣＤＲ－Ｈ３、配列番号２６９の配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２７０の配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、および配列番号２７１の配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含む第２の抗原結合部位；
ならびにＣＤ２８に特異的に結合し、配列番号４８２の配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号４８３の配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、配列番号４８４の配列を含むＣＤＲ－Ｈ３、配列番号４９１の配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４９２の配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、および配列番号４９３の配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含む第３の抗原結合部位を含む；

30

前記結合タンパク質。

40

【請求項１１】

請求項１～１０のいずれか１項に記載の結合タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸分子。

【請求項１２】

請求項１１に記載の核酸分子を含む発現ベクター。

【請求項１３】

請求項１～１０のいずれか１項に記載の結合タンパク質の第１、第２、第３、および第４のポリペプチド鎖をコードする１つまたはそれ以上のベクターを含むベクター系。

【請求項１４】

結合タンパク質の第１のポリペプチド鎖をコードする第１のベクターと、結合タンパク

50

質の第2のポリペプチド鎖をコードする第2のベクターと、結合タンパク質の第3のポリペプチド鎖をコードする第3のベクターと、結合タンパク質の第4のポリペプチド鎖をコードする第4のベクターとを含む、請求項13に記載のベクター系。

【請求項15】

結合タンパク質の第1および第2のポリペプチド鎖をコードする第1のベクターと、結合タンパク質の第3および第4のポリペプチド鎖をコードする第2のベクターとを含む、請求項13に記載のベクター系。

【請求項16】

請求項11に記載の核酸分子、請求項12に記載の発現ベクター、または請求項13～15のいずれか1項に記載のベクター系を含む、単離された宿主細胞。

【請求項17】

哺乳動物細胞または昆虫細胞である、請求項16に記載の宿主細胞。

【請求項18】

結合タンパク質を産生する方法であって：

a) 請求項16または17に記載の宿主細胞を、該宿主細胞が該結合タンパク質を発現するような条件下で培養する工程；および

b) 該結合タンパク質を該宿主細胞から単離する工程を含む、前記方法。

【請求項19】

患者におけるHIV感染症を予防および／または処置する方法において使用するための、請求項1～10のいずれか1項に記載の少なくとも1つの結合タンパク質の治療有効量を含む医薬組成物。

【請求項20】

前記結合タンパク質は、標準的抗レトロウイルス療法と併用投与される、請求項19に記載の医薬組成物。

【請求項21】

患者はヒトである、請求項19または20に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる、2015年10月25日に出願した米国仮出願第62／246,113号、2016年2月24日に提出した欧州特許出願第EP16305211.1号、2016年4月13日に提出した米国仮出願第62／322,029号、および2016年5月3日に提出した米国仮出願62／331,169号の優先権を主張するものである。

【0002】

本発明は、米国保健福祉省、国立衛生研究所との共同研究開発契約（NIAID #2014-0038）を履行することで生じたものである。米国政府は、本発明に一定の権利を有する。

【0003】

ASCIIテキストファイルでの配列表の提出

ASCIIテキストファイルでの以下の提出内容は、その全体が参照により本明細書に組み入れられている：コンピュータ可読形式（CRF）の配列表（ファイル名：183952027041SEQULIST.txt、記録日：2016年10月19日、サイズ：1,064KB）。

【0004】

本開示は、1つまたはそれ以上のHIV標的タンパク質に特異的に結合する3つの抗原結合部位を形成する4本のポリペプチド鎖を含む三重特異性および／または三価結合タンパク質であって、該結合タンパク質を形成する第1のポリペプチド対は、交差配向を有す

10

20

30

40

50

る二重可変ドメインを有し、該結合タンパク質を形成する第2のポリペプチド対は、単一の可変ドメインを有する、前記結合タンパク質に関する。本開示は、三重特異性および／または三価結合タンパク質を作製する方法、ならびにHIV/AIDSの処置および／または予防のためのそのような結合タンパク質の使用にも関する。

【背景技術】

【0005】

中和抗体でHIV/AIDSを処置する上での課題の1つは、HIV-1ウイルスの高い変異率に起因する潜在的ブレイクスルー感染症である。加えて、HIV-1感染後の初期数週間におけるウイルス学的事象は、現在利用可能な併用抗レトロウイルス療法(cART)では依然として治らない生涯にわたる慢性感染症の発端となる。これは、少なくとも一部は、cARTにもかかわらず存在し続ける潜伏感染細胞を含む、ウイルス保有宿主の早期確立に起因し、したがって、処置が中断されると再発性感染症に至る。幅広さおよび力価が改善された、新たに発見された抗HIV-1中和抗体は、HIV/AIDS処置および予防のより多くの選択肢を提供することができるが、ブレイクスルー感染症は、依然として当分野の大きな問題である。

10

【発明の概要】

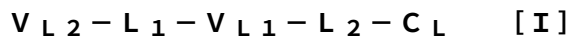
【課題を解決するための手段】

【0006】

一実施形態では、本開示は、1つまたはそれ以上のHIV標的タンパク質に特異的に結合する3つの抗原結合部位を形成する4本のポリペプチド鎖を含む結合タンパク質であって、

20

第1のポリペプチド鎖は、式：



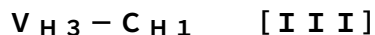
により表される構造を含み、

第2のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

第3のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

30

第4のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

式中：

V_{L1} は、第1の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L2} は、第2の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L3} は、第3の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{H1} は、第1の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H2} は、第2の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H3} は、第3の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

40

C_L は、免疫グロブリン軽鎖定常ドメインであり；

C_{H1} は、免疫グロブリン C_{H1} 重鎖定常ドメインであり；

L_1 、 L_2 、 L_3 および L_4 は、アミノ酸リンカーであり；

ここで、式Iのポリペプチドおよび式IIのポリペプチドは、交差軽鎖-重鎖対を形成する、

前記結合タンパク質を提供する。

【0007】

一部の実施形態では、第2のポリペプチド鎖は、 C_{H1} に連結されたFc領域をさらに含み、該Fc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含む。一部の実施形態では、第3のポリペプチド鎖は、 C_{H1} に連

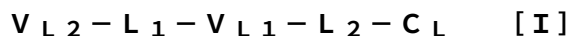
50

結された F c 領域をさらに含み、該 F c 領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含む。一部の実施形態では、第 2 のポリペプチド鎖は、C_{H1} に連結された第 1 の F c 領域をさらに含み、該第 1 の F c 領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、該第 1 の F c 領域は、E U インデックスによるヒト Ig G 1 の 354 および 366 位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、S354C および T366W であり；第 3 のポリペプチド鎖は、C_{H1} に連結された第 2 の F c 領域をさらに含み、該第 2 の F c 領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、該第 2 の F c 領域は、E U インデックスによるヒト Ig G 1 の 349、366、368、および 407 位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、Y349C、T366S、L368A、および Y407V である。一部の実施形態では、第 2 のポリペプチド鎖は、C_{H1} に連結された第 1 の F c 領域をさらに含み、該第 1 の F c 領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、該第 1 の F c 領域は、E U インデックスによるヒト Ig G 1 の 349、366、368、および 407 位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、Y349C、T366S、L368A、および Y407V であり；第 3 のポリペプチド鎖は、C_{H1} に連結された第 2 の F c 領域をさらに含み、該第 2 の F c 領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、該第 2 の F c 領域は、E U インデックスによるヒト Ig G 1 の 354 および 366 位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、S354C および T366W である。一部の実施形態では、第 2 のポリペプチド鎖は、C_{H1} に連結された第 1 の F c 領域をさらに含み、該第 1 の F c 領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、第 3 のポリペプチド鎖は、C_{H1} に連結された第 2 の F c 領域をさらに含み、該第 2 の F c 領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み；該第 1 および第 2 の F c 領域は、E U インデックスによるヒト Ig G 1 の 428 および 434 位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、M428L および N434S である。

【0008】

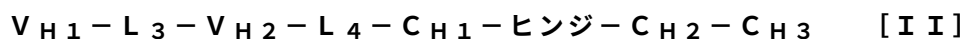
一実施形態では、本開示は、1 つまたはそれ以上の HIV 標的タンパク質に特異的に結合する 3 つの抗原結合部位を形成する 4 本のポリペプチド鎖を含む結合タンパク質であって、

第 1 のポリペプチド鎖は、式：



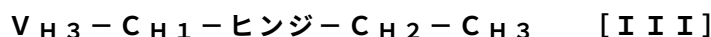
により表される構造を含み、

第 2 のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

第 3 のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

第 4 のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

式中：

V_{L1} は、第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L2} は、第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L3} は、第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{H1} は、第 1 の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H2} は、第 2 の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

10

20

30

40

50

V_{H3} は、第 3 の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；
 C_L は、免疫グロブリン軽鎖定常ドメインであり；
 C_{H1} は、免疫グロブリン C_{H1} 重鎖定常ドメインであり；
 C_{H2} は、免疫グロブリン C_{H2} 重鎖定常ドメインであり；
 C_{H3} は、免疫グロブリン C_{H3} 重鎖定常ドメインであり；
ヒンジは、 C_{H1} ドメインと C_{H2} ドメインを接続する免疫グロブリンヒンジ領域であり；

L_1 、 L_2 、 L_3 および L_4 は、アミノ酸リンカーであり；

ここで、式 I のポリペプチドおよび式 II のポリペプチドは、交差軽鎖－重鎖対を形成する、
前記結合タンパク質を提供する。

【0009】

一部の実施形態では、第 2 のポリペプチド鎖の C_{H3} ドメインは、EU インデックスによるヒト IgG1 の 354 および 366 位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、S354C および T366W であり；第 3 のポリペプチド鎖の C_{H3} ドメインは、EU インデックスによるヒト IgG1 の 349、366、368、および 407 位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、Y349C、T366S、L368A、および Y407V である。一部の実施形態では、第 2 のポリペプチド鎖の C_{H3} ドメインは、EU インデックスによるヒト IgG1 の 349、366、368、および 407 位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、Y349C、T366S、L368A、および Y407V であり；第 3 のポリペプチド鎖の C_{H3} ドメインは、EU インデックスによるヒト IgG1 の 354 および 366 位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、S354C および T366W である。一部の実施形態では、第 2 および第 3 のポリペプチド鎖の C_{H3} ドメインはどちらも、EU インデックスによるヒト IgG1 の 428 および 434 位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、M428L および N434S である。

【0010】

一部の実施形態では、1 つまたはそれ以上の HIV 標的タンパク質は、糖タンパク質 120、糖タンパク質 41 および糖タンパク質 160 からなる群から選択される。一部の実施形態では、結合タンパク質は、三重特異性であり、単一 HIV 標的タンパク質上の 3 つの異なるエピトープに特異的に結合することができる。一部の実施形態では、結合タンパク質は、三重特異性であり、第 1 の HIV 標的タンパク質上の 2 つの異なるエピトープおよび第 2 の HIV 標的タンパク質上の 1 つのエピトープに特異的に結合することができる。前記第 1 および第 2 の HIV 標的タンパク質は異なるものである。一部の実施形態では、結合タンパク質は、三重特異性であり、3 つの異なる抗原標的に特異的に結合することができる。一部の実施形態では、結合タンパク質は、1 つまたはそれ以上の HIV 標的タンパク質の機能を阻害することができる。一部の実施形態では、 V_{L1} は、CDR-L1、CDR-L2、および CDR-L3 を含み、該 CDR-L1、CDR-L2、および CDR-L3 は、配列番号：266、267、および 268 に記載の配列をそれぞれ；配列番号：269、270、および 271 に記載の配列をそれぞれ；配列番号：500、501、および 274 に記載の配列をそれぞれ；配列番号：275、276、および 277 に記載の配列をそれぞれ；配列番号：281、282、および 283 に記載の配列をそれぞれ；または配列番号：278、279、および 280 に記載の配列をそれぞれ含む。一部の実施形態では、 V_{L1} は、配列番号：512、513、514、515、516、517、518、519、520、および 521 からなる群から選択される配列を含む軽鎖可変ドメインの CDR-L1、CDR-L2、および CDR-L3 を含む。一部の実施形態では、 V_{L1} は、配列番号：512、513、514、515、516、517、518、519、520、および 521 からなる群から選択される配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。一部の実施形態では、 V_{L2} は、CDR-L1、CDR-L2、および CDR-L3 を含み、該 CDR-L1、CDR-L2、および CDR-L3 は、配列番号：266、

10

20

30

40

50

267、および268に記載の配列をそれぞれ；配列番号：269、270、および271に記載の配列をそれぞれ；配列番号：500、501、および274に記載の配列をそれぞれ；配列番号：275、276、および277に記載の配列をそれぞれ；配列番号：281、282、および283に記載の配列をそれぞれ；または配列番号：278、279、および280に記載の配列をそれぞれ含む。一部の実施形態では、V_{L2}は、配列番号：512、513、514、515、516、517、518、519、520、および521からなる群から選択される配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む。一部の実施形態では、V_{L2}は、配列番号：512、513、514、515、516、517、518、519、520、および521からなる群から選択される配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

10

一部の実施形態では、V_{L3}は、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み、該CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3は、配列番号：266、267、および268に記載の配列をそれぞれ；配列番号：269、270、および271に記載の配列をそれぞれ；配列番号：500、501、および274に記載の配列をそれぞれ；配列番号：275、276、および277に記載の配列をそれぞれ；配列番号：281、282、および283に記載の配列をそれぞれ；または配列番号：278、279、および280に記載の配列をそれぞれ含む。一部の実施形態では、V_{L3}は、配列番号：512、513、514、515、516、517、518、519、520、および521からなる群から選択される配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む。一部の実施形態では、V_{L3}は、配列番号：512、513、514、515、516、517、518、519、520、および521からなる群から選択される配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

20

一部の実施形態では、V_{H1}は、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、該CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3は、配列番号：248、497、および250に記載の配列をそれぞれ；配列番号：251、252、および253に記載の配列をそれぞれ；配列番号：254、255、および256に記載の配列をそれぞれ；配列番号：254、255、および498に記載の配列をそれぞれ；配列番号：257、258、および259に記載の配列をそれぞれ；配列番号：263、264、および265に記載の配列をそれぞれ；または配列番号：499、261、および262に記載の配列をそれぞれ含む。一部の実施形態では、V_{H1}は、配列番号：502、503、504、505、506、507、および508からなる群から選択される配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む。一部の実施形態では、V_{H1}は、配列番号：502、503、504、505、506、507、および508からなる群から選択される配列を含む重鎖可変ドメインを含む。一部の実施形態では、V_{H2}は、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、該CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3は、配列番号：248、497、および250に記載の配列をそれぞれ；配列番号：251、252、および253に記載の配列をそれぞれ；配列番号：254、255、および256に記載の配列をそれぞれ；配列番号：254、255、および498に記載の配列をそれぞれ；配列番号：257、258、および259に記載の配列をそれぞれ；配列番号：263、264、および265に記載の配列をそれぞれ；または配列番号：499、261、および262に記載の配列をそれぞれ含む。一部の実施形態では、V_{H2}は、配列番号：502、503、504、505、506、507、および508からなる群から選択される配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む。一部の実施形態では、V_{H2}は、配列番号：502、503、504、505、506、507、および508からなる群から選択される配列を含む重鎖可変ドメインを含む。一部の実施形態では、V_{H3}は、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、該CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3は、配列番号：248、497、および250に記載の配列をそれぞれ；配列番号：251、252、および253に記載の配列をそれぞれ；配列番号：254、255、および256に記載の配列をそれぞれ；配列番号：254、255、および498に記載の配列をそれぞれ

30

40

50

；配列番号：257、258、および259に記載の配列をそれぞれ；配列番号：263、264、および265に記載の配列をそれぞれ；または配列番号：499、261、および262に記載の配列をそれぞれ含む。

一部の実施形態では、V_{H3}は、配列番号：502、503、504、505、506、507、および508からなる群から選択される配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む。一部の実施形態では、V_{H3}は、配列番号：502、503、504、505、506、507、および508からなる群から選択される配列を含む重鎖可変ドメインを含む。一部の実施形態では、V_{L1}は、配列番号：500の配列を含むCDR-L1、配列番号：501の配列を含むCDR-L2、および配列番号：274の配列を含むCDR-L3を含み；V_{L2}は、配列番号：275の配列を含むCDR-L1、配列番号：276の配列を含むCDR-L2、および配列番号：277の配列を含むCDR-L3を含み；V_{L3}は、配列番号：266の配列を含むCDR-L1、配列番号：267の配列を含むCDR-L2、および配列番号：268の配列を含むCDR-L3を含み；V_{H1}は、配列番号：254の配列を含むCDR-H1、配列番号：255の配列を含むCDR-H2、および配列番号：256の配列を含むCDR-H3を含み；V_{H2}は、配列番号：257の配列を含むCDR-H1、配列番号：258の配列を含むCDR-H2、および配列番号：259の配列を含むCDR-H3を含み；V_{H3}は、配列番号：248の配列を含むCDR-H1、配列番号：497の配列を含むCDR-H2、および配列番号：250の配列を含むCDR-H3を含む。一部の実施形態では、V_{L1}は、配列番号：518の軽鎖可変ドメイン配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；V_{L2}は、配列番号：519の軽鎖可変ドメイン配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；V_{L3}は、配列番号：512の軽鎖可変ドメイン配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；V_{H1}は、配列番号：504の重鎖可変ドメイン配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み；V_{H2}は、配列番号：506の重鎖可変ドメイン配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み；V_{H3}は、配列番号：502の重鎖可変ドメイン配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む。一部の実施形態では、V_{L1}は、配列番号：518の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；V_{L2}は、配列番号：519の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；V_{L3}は、配列番号：512の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；V_{H1}は、配列番号：504の配列を含む重鎖可変ドメインを含み；V_{H2}は、配列番号：506の配列を含む重鎖可変ドメインを含み；V_{H3}は、配列番号：502の配列を含む重鎖可変ドメインを含む。一部の実施形態では、V_{L1}は、配列番号：500の配列を含むCDR-L1、配列番号：501の配列を含むCDR-L2、および配列番号：274の配列を含むCDR-L3を含み；V_{L2}は、配列番号：275の配列を含むCDR-L1、配列番号：276の配列を含むCDR-L2、および配列番号：277の配列を含むCDR-L3を含み；V_{L3}は、配列番号：269の配列を含むCDR-L1、配列番号：270の配列を含むCDR-L2、および配列番号：271の配列を含むCDR-L3を含み；V_{H1}は、配列番号：254の配列を含むCDR-H1、配列番号：255の配列を含むCDR-H2、および配列番号：256の配列を含むCDR-H3を含み；V_{H2}は、配列番号：257の配列を含むCDR-H1、配列番号：258の配列を含むCDR-H2、および配列番号：259の配列を含むCDR-H3を含み；V_{H3}は、配列番号：251の配列を含むCDR-H1、配列番号：252の配列を含むCDR-H2、および配列番号：253の配列を含むCDR-H3を含む。

一部の実施形態では、V_{L1}は、配列番号：518の軽鎖可変ドメイン配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；V_{L2}は、配列番号：519の軽鎖可変ドメイン配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；V_{L3}は、配列番号：513の軽鎖可変ドメイン配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；V

10

20

30

40

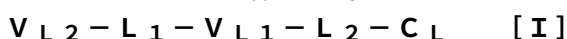
50

H₁は、配列番号：504の重鎖可変ドメイン配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み；V_{H2}は、配列番号：506の重鎖可変ドメイン配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み；V_{H3}は、配列番号：503の重鎖可変ドメイン配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む。一部の実施形態では、V_{L1}は、配列番号：518の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；V_{L2}は、配列番号：519の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；V_{L3}は、配列番号：513の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；V_{H1}は、配列番号：504の配列を含む重鎖可変ドメインを含み；V_{H2}は、配列番号：506の配列を含む重鎖可変ドメインを含み；V_{H3}は、配列番号：503の配列を含む重鎖可変ドメインを含む。一部の実施形態では、V_{L1}は、配列番号：275の配列を含むCDR-L1、配列番号：276の配列を含むCDR-L2、および配列番号：277の配列を含むCDR-L3を含み；V_{L2}は、配列番号：500の配列を含むCDR-L1、配列番号：501の配列を含むCDR-L2、および配列番号：274の配列を含むCDR-L3を含み；V_{L3}は、配列番号：269の配列を含むCDR-L1、配列番号：270の配列を含むCDR-L2、および配列番号：271の配列を含むCDR-L3を含み；V_{H1}は、配列番号：257の配列を含むCDR-H1、配列番号：258の配列を含むCDR-H2、および配列番号：259の配列を含むCDR-H3を含み；V_{H2}は、配列番号：254の配列を含むCDR-H1、配列番号：255の配列を含むCDR-H2、および配列番号：256の配列を含むCDR-H3を含み；V_{H3}は、配列番号：251の配列を含むCDR-H1、配列番号：252の配列を含むCDR-H2、および配列番号：253の配列を含むCDR-H3を含む。一部の実施形態では、V_{L1}は、配列番号：519の軽鎖可変ドメイン配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；V_{L2}は、配列番号：518の軽鎖可変ドメイン配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；V_{L3}は、配列番号：513の軽鎖可変ドメイン配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；V_{H1}は、配列番号：506の重鎖可変ドメイン配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み；V_{H2}は、配列番号：504の重鎖可変ドメイン配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み；V_{H3}は、配列番号：503の重鎖可変ドメイン配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む。一部の実施形態では、V_{L1}は、配列番号：519の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；V_{L2}は、配列番号：518の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；V_{L3}は、配列番号：513の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；V_{H1}は、配列番号：506の配列を含む重鎖可変ドメインを含み；V_{H2}は、配列番号：504の配列を含む重鎖可変ドメインを含み；V_{H3}は、配列番号：503の配列を含む重鎖可変ドメインを含む。一部の実施形態では、L₁、L₂、L₃、またはL₄のうちの少なくとも1つは、独立して、長さが0アミノ酸である。一部の実施形態では、L₁、L₂、L₃、またはL₄は、各々独立して、長さが少なくとも1アミノ酸である。一部の実施形態では、L₁は、Asp-Lys-Thr-His-Thr（配列番号：525）を含む。

【0011】

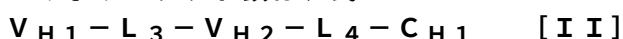
一実施形態では、本開示は、3つの抗原結合部位を形成する4本のポリペプチド鎖を含む結合タンパク質であって、

第1のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

第2のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

第3のポリペプチド鎖は、式：

10

20

30

40

50

$V_{H3}-C_{H1}$ [III]

により表される構造を含み、

第4のポリペプチド鎖は、式：

$V_{L3}-C_L$ [IV]

により表される構造を含み、

式中：

V_{L1} は、第1の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L2} は、第2の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L3} は、第3の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{H1} は、第1の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H2} は、第2の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H3} は、第3の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

C_L は、免疫グロブリン軽鎖定常ドメインであり；

C_{H1} は、免疫グロブリン C_{H1} 重鎖定常ドメインであり；

L_1 、 L_2 、 L_3 および L_4 は、アミノ酸リンカーであり；

ここで、式Iのポリペプチドおよび式IIのポリペプチドは、交差軽鎖-重鎖対を形成し；

ここで：

(a) V_{L1} 、 V_{L2} および V_{L3} は、各々独立して、配列番号：2、4、10、12、18、20、26、28、34、36、42、44、50、52、58、60、66、68、74、76、82、84、90、92、98、100、106、108、114、116、122、124、130、132、138、140、146、148、154、156、162、164、170、172、178、180、186、188、194、196、202、204、210、212、218、220、226、228、233、235、241、243のいずれか1つに記載のアミノ酸配列に由来する可変ドメインであるか；または

(b) V_{L1} 、 V_{L2} および V_{L3} は、各々独立して、配列番号：266～283のいずれか1つに記載のアミノ酸配列を含む可変ドメインの軽鎖相補性決定領域を含み；

ここで：

(a) V_{H1} 、 V_{H2} および V_{H3} は、各々独立して、配列番号：1、3、9、11、17、10、25、27、33、35、41、43、49、51、57、59、65、67、73、75、81、83、89、91、97、99、105、107、113、115、121、123、129、131、137、139、145、147、153、155、161、163、169、171、177、179、185、187、193、195、201、203、209、211、217、219、225、227、232、234、240、242のいずれか1つに記載のアミノ酸配列に由来する可変ドメインであるか；または

(b) V_{H1} 、 V_{H2} および V_{H3} は、各々独立して、配列番号：248～265のいずれか1つに記載のアミノ酸配列を含む可変ドメインの重鎖相補性決定領域を含む、前記結合タンパク質を提供する。

【0012】

一部の実施形態では、第2のポリペプチド鎖は、 C_{H1} に連結されたFc領域をさらに含み、該Fc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含む。一部の実施形態では、第3のポリペプチド鎖は、 C_{H1} に連結されたFc領域をさらに含み、該Fc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含む。一部の実施形態では、第2のポリペプチド鎖は、 C_{H1} に連結された第1のFc領域をさらに含み、該第1のFc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、該第1のFc領域は、EUインデックスによるヒトIgG1の354および366位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、S354CおよびT366

10

20

30

40

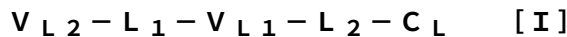
50

Wであり；第3のポリペプチド鎖は、 C_{H1} に連結された第2のFc領域をさらに含み、該第2のFc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、該第2のFc領域は、EUインデックスによるヒトIgG1の349、366、368、および407位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、Y349C、T366S、L368A、およびY407Vである。一部の実施形態では、第2のポリペプチド鎖は、 C_{H1} に連結された第1のFc領域をさらに含み、該第1のFc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、該第1のFc領域は、EUインデックスによるヒトIgG1の349、366、368、および407位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、Y349C、T366S、L368A、およびY407Vであり；第3のポリペプチド鎖は、 C_{H1} に連結された第2のFc領域をさらに含み、該第2のFc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、該第2のFc領域は、EUインデックスによるヒトIgG1の354および366位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、S354CおよびT366Wである。一部の実施形態では、第2のポリペプチド鎖は、 C_{H1} に連結された第1のFc領域をさらに含み、該第1のFc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、第3のポリペプチド鎖は、 C_{H1} に連結された第2のFc領域をさらに含み、該第2のFc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み；該第1および第2のFc領域は、EUインデックスによるヒトIgG1の428および434位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、M428LおよびN434Sである。

【0013】

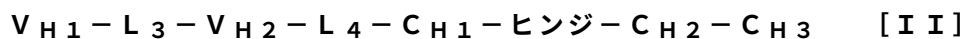
一実施形態では、本開示は、3つの抗原結合部位を形成する4本のポリペプチド鎖を含む結合タンパク質であって、

第1のポリペプチド鎖は、式：



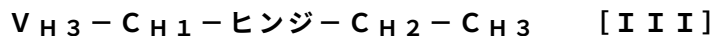
により表される構造を含み、

第2のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

第3のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

第4のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

式中：

V_{L1} は、第1の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L2} は、第2の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L3} は、第3の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{H1} は、第1の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H2} は、第2の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H3} は、第3の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

C_L は、免疫グロブリン軽鎖定常ドメインであり；

C_{H1} は、免疫グロブリン C_{H1} 重鎖定常ドメインであり；

C_{H2} は、免疫グロブリン C_{H2} 重鎖定常ドメインであり；

C_{H3} は、免疫グロブリン C_{H3} 重鎖定常ドメインであり；

ヒンジは、 C_{H1} ドメインと C_{H2} ドメインを接続する免疫グロブリンヒンジ領域であり；

10

20

30

40

50

L_1 、 L_2 、 L_3 および L_4 は、アミノ酸リンカーであり；
ここで、式Iのポリペプチドおよび式IIのポリペプチドは、交差軽鎖－重鎖対を形成し；

ここで：

(a) V_{L1} 、 V_{L2} および V_{L3} は、各々独立して、配列番号：2、4、10、12、18、20、26、28、34、36、42、44、50、52、58、60、66、68、74、76、82、84、90、92、98、100、106、108、114、116、122、124、130、132、138、140、146、148、154、156、162、164、170、172、178、180、186、188、194、196、202、204、210、212、218、220、226、228、233、235、241、243のいずれか1つに記載のアミノ酸配列に由来する可変ドメインであるか；または

(b) V_{L1} 、 V_{L2} および V_{L3} は、各々独立して、配列番号：266～283のいずれか1つに記載のアミノ酸配列を含む可変ドメインの軽鎖相補性決定領域を含み；

ここで：

(a) V_{H1} 、 V_{H2} および V_{H3} は、各々独立して、配列番号：1、3、9、11、17、10、25、27、33、35、41、43、49、51、57、59、65、67、73、75、81、83、89、91、97、99、105、107、113、115、121、123、129、131、137、139、145、147、153、155、161、163、169、171、177、179、185、187、193、195、201、203、209、211、217、219、225、227、232、234、240、242のいずれか1つに記載のアミノ酸配列に由来する可変ドメインであるか；または

(b) V_{H1} 、 V_{H2} および V_{H3} は、各々独立して、配列番号：248～265のいずれか1つに記載のアミノ酸配列を含む可変ドメインの重鎖相補性決定領域を含む、前記結合タンパク質を提供する。

【0014】

一部の実施形態では、第2のポリペプチド鎖の C_{H3} ドメインは、EUインデックスによるヒトIgG1の354および366位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、S354CおよびT366Wであり；第3のポリペプチド鎖の C_{H3} ドメインは、EUインデックスによるヒトIgG1の349、366、368、および407位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、Y349C、T366S、L368A、およびY407Vである。一部の実施形態では、第2のポリペプチド鎖の C_{H3} ドメインは、EUインデックスによるヒトIgG1の349、366、368、および407位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、Y349C、T366S、L368A、およびY407Vであり；第3のポリペプチド鎖の C_{H3} ドメインは、EUインデックスによるヒトIgG1の354および366位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、S354CおよびT366Wである。一部の実施形態では、第2および第3のポリペプチド鎖の C_{H3} ドメインはどちらも、EUインデックスによるヒトIgG1の428および434位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、M428LおよびN434Sである。

【0015】

一部の実施形態では、 L_1 、 L_2 、 L_3 、または L_4 のうちの少なくとも1つは、独立して、長さが0アミノ酸である。一部の実施形態では、 L_1 、 L_2 、 L_3 、または L_4 は、各々独立して、長さが少なくとも1アミノ酸である。一部の実施形態では、 L_1 は、Asp-Lys-Thr-His-Thr（配列番号：525）を含む。

【0016】

一実施形態では、本開示は、3つの異なるHIV標的タンパク質に特異的に結合する3つの抗原結合部位を形成する4本のポリペプチド鎖を含む三重特異性および／または三価結合タンパク質であって、

第1のポリペプチド鎖は、式：



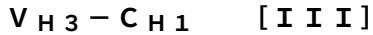
により表される構造を有し、

第2のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を有し、

第3のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を有し、

第4のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を有し、

式中：

V_{L1} は、第1の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L2} は、第2の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L3} は、第3の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{H1} は、第1の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H2} は、第2の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H3} は、第3の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

C_L は、免疫グロブリン軽鎖定常ドメインであり；

C_{H1} は、免疫グロブリン C_{H1} 重鎖定常ドメインであり；

L_1 、 L_2 、 L_3 、および L_4 は、アミノ酸リンカーであり；

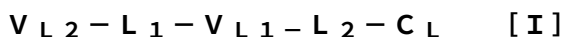
ここで、式Iのポリペプチドおよび式IIのポリペプチドは、交差軽鎖－重鎖対を形成する、

前記三重特異性および／または三価結合タンパク質を提供する。

【0017】

一実施形態では、本開示は、3つの抗原結合部位を形成する4本のポリペプチド鎖を含む結合タンパク質であって、

第1のポリペプチド鎖は、式：



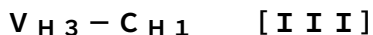
により表される構造を有し、

第2のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を有し、

第3のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を有し、

第4のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を有し、

式中：

V_{L1} は、第1の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L2} は、第2の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L3} は、第3の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{H1} は、第1の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H2} は、第2の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H3} は、第3の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

C_L は、免疫グロブリン軽鎖定常ドメインであり；

C_{H1} は、免疫グロブリン C_{H1} 重鎖定常ドメインであり；

L_1 、 L_2 、 L_3 、および L_4 は、アミノ酸リンカーであり；

ここで、式Ⅰのポリペプチドおよび式ⅠⅠのポリペプチドは、交差軽鎖－重鎖対を形成し；

ここで：

(a) V_{L1} 、 V_{L2} および V_{L3} は、各々独立して、配列番号：2、4、10、12、18、20、26、28、34、36、42、44、50、52、58、60、66、68、74、76、82、84、90、92、98、100、106、108、114、116、122、124、130、132、138、140、146、148、154、156、162、164、170、172、178、180、186、188、194、196、202、204、210、212、218、220、226、228、233、235、241、243のいずれか1つに記載のアミノ酸配列に由来する可変ドメインであるか；または

(b) V_{L1} 、 V_{L2} および V_{L3} は、各々独立して、配列番号：266～283のいずれか1つに記載のアミノ酸配列を含む可変ドメインの軽鎖相補性決定領域を含み；

ここで：

(a) V_{H1} 、 V_{H2} および V_{H3} は、各々独立して、配列番号：1、3、9、11、17、10、25、27、33、35、41、43、49、51、57、59、65、67、73、75、81、83、89、91、97、99、105、107、113、115、121、123、129、131、137、139、145、147、153、155、161、163、169、171、177、179、185、187、193、195、201、203、209、211、217、219、225、227、232、234、240、242のいずれか1つに記載のアミノ酸配列に由来する可変ドメインであるか；または

(b) V_{H1} 、 V_{H2} および V_{H3} は、各々独立して、配列番号：248～265のいずれか1つに記載のアミノ酸配列を含む可変ドメインの重鎖相補性決定領域を含む、前記結合タンパク質を提供する。

【0018】

別の実施形態では、本開示は、第1のポリペプチド鎖、第2のポリペプチド鎖、第3のポリペプチド鎖および第4のポリペプチド鎖を含む結合タンパク質であって：

(a) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：4のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：4のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第2のポリペプチド鎖は、配列番号：3のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：3のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第3のポリペプチド鎖は、配列番号：1のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：1のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第4のポリペプチド鎖は、配列番号：2のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：2のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

(b) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：12のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：12のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第2のポリペプチド鎖は、配列番号：11のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：11のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第3のポリペプチド鎖は、配列番号：9のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：9のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第4のポリペプチド鎖は、配列番号：10のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：10のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

(c) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：20のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：20のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第2のポリペプチド鎖は、配列番号：19のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：19のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第3のポリペプチド鎖は、配列番号：17のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：17のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第4のポリペプチド鎖は、配列番号：18の

10

20

30

40

50

50

(i) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：68のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：68のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第2のポリペプチド鎖は、配列番号：67のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：67のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第3のポリペプチド鎖は、配列番号：65のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：65のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第4のポリペプチド鎖は、配列番号：66のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：66のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

(p) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：124のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：124のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第2

50

10

20

30

40

50

50

(v) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：172のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：172のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第2のポリペプチド鎖は、配列番号：171のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：171のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第3のポリペプチ

10

20

30

40

50

50

(b b) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：220のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：220のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第2のポリペプチド鎖は、配列番号：219のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：219のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第3のポリペプチド鎖は、配列番号：217のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：217のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第4のポリペプチド鎖は、配

列番号：218のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：218のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

(cc) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：228のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：228のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第2のポリペプチド鎖は、配列番号：227のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：227のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第3のポリペプチド鎖は、配列番号：225のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：225のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第4のポリペプチド鎖は、配列番号：226のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：226のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

10

(dd) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：235のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：235のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第2のポリペプチド鎖は、配列番号：234のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：234のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第3のポリペプチド鎖は、配列番号：232のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：232のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第4のポリペプチド鎖は、配列番号：233のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：233のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；または

(ee) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：243のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：243のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第2のポリペプチド鎖は、配列番号：242のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：242のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第3のポリペプチド鎖は、配列番号：240のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：240のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第4のポリペプチド鎖は、配列番号：241のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：241のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む、
前記結合タンパク質を提供する。

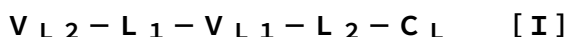
20

【0019】

一実施形態では、本開示は、1つまたはそれ以上のHIV標的タンパク質および1つまたはそれ以上のT細胞標的タンパク質に特異的に結合する3つの抗原結合部位を形成する4本のポリペプチド鎖を含む結合タンパク質であって、

30

第1のポリペプチド鎖は、式：



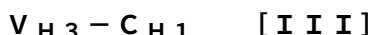
により表される構造を含み；

第2のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み；

第3のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み；

40

第4のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み；

式中、

V_{L1} は、第1の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L2} は、第2の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L3} は、第3の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{H1} は、第1の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H2} は、第2の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H3} は、第3の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

50

C_L は、免疫グロブリン軽鎖定常ドメインであり；

C_{H1} は、免疫グロブリン C_{H1} 重鎖定常ドメインであり；

L_1 、 L_2 、 L_3 および L_4 は、アミノ酸リンカーであり；

ここで、式Iのポリペプチドおよび式IIのポリペプチドは、交差軽鎖－重鎖対を形成する、

前記結合タンパク質を提供する。

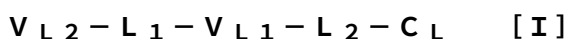
【0020】

一部の実施形態では、第2のポリペプチド鎖は、 C_{H1} に連結されたFc領域をさらに含み、該Fc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含む。一部の実施形態では、第3のポリペプチド鎖は、 C_{H1} に連結されたFc領域をさらに含み、該Fc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含む。一部の実施形態では、第2のポリペプチド鎖は、 C_{H1} に連結された第1のFc領域をさらに含み、該第1のFc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、該第1のFc領域は、EUインデックスによるヒトIgG1の354および366位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、S354CおよびT366Wであり；第3のポリペプチド鎖は、 C_{H1} に連結された第2のFc領域をさらに含み、該第2のFc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、該第2のFc領域は、EUインデックスによるヒトIgG1の349、366、368、および407位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、Y349C、T366S、L368A、およびY407Vである。一部の実施形態では、第2のポリペプチド鎖は、 C_{H1} に連結された第1のFc領域をさらに含み、該第1のFc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、該第1のFc領域は、EUインデックスによるヒトIgG1の349、366、368、および407位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、Y349C、T366S、L368A、およびY407Vであり；第3のポリペプチド鎖は、 C_{H1} に連結された第2のFc領域をさらに含み、該第2のFc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、該第2のFc領域は、EUインデックスによるヒトIgG1の354および366位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、S354CおよびT366Wである。一部の実施形態では、第2のポリペプチド鎖は、 C_{H1} に連結された第1のFc領域をさらに含み、該第1のFc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、第3のポリペプチド鎖は、 C_{H1} に連結された第2のFc領域をさらに含み、該第2のFc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み；該第1および第2のFc領域は、EUインデックスによるヒトIgG1の428および434位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、M428LおよびN434Sである。

【0021】

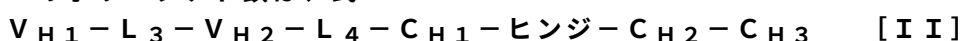
一実施形態では、本開示は、1つまたはそれ以上のHIV標的タンパク質および1つまたはそれ以上のT細胞標的タンパク質に特異的に結合する3つの抗原結合部位を形成する4本のポリペプチド鎖を含む結合タンパク質であって、

第1のポリペプチド鎖は、式：



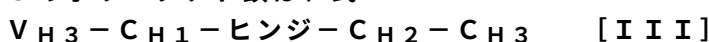
により表される構造を含み；

第2のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み；

第3のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み；

第4のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み；

式中、

V_{L1} は、第1の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L2} は、第2の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L3} は、第3の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{H1} は、第1の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H2} は、第2の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H3} は、第3の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

C_L は、免疫グロブリン軽鎖定常ドメインであり；

C_{H1} は、免疫グロブリン C_{H1} 重鎖定常ドメインであり；

C_{H2} は、免疫グロブリン C_{H2} 重鎖定常ドメインであり；

C_{H3} は、免疫グロブリン C_{H3} 重鎖定常ドメインであり；

ヒンジは、 C_{H1} ドメインと C_{H2} ドメインを接続する免疫グロブリンヒンジ領域であり；

L_1 、 L_2 、 L_3 および L_4 は、アミノ酸リンカーであり；

ここで、式Iのポリペプチドおよび式IIのポリペプチドは、交差軽鎖－重鎖対を形成する、

前記結合タンパク質を提供する。

【0022】

一部の実施形態では、第2のポリペプチド鎖の C_{H3} ドメインは、EUインデックスによるヒトIgG1の354および366位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、S354CおよびT366Wであり；第3のポリペプチド鎖の C_{H3} ドメインは、EUインデックスによるヒトIgG1の349、366、368、および407位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、Y349C、T366S、L368A、およびY407Vである。一部の実施形態では、第2のポリペプチド鎖の C_{H3} ドメインは、EUインデックスによるヒトIgG1の349、366、368、および407位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、Y349C、T366S、L368A、およびY407Vであり；第3のポリペプチド鎖の C_{H3} ドメインは、EUインデックスによるヒトIgG1の354および366位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、S354CおよびT366Wである。一部の実施形態では、第2および第3のポリペプチド鎖の C_{H3} ドメインはどちらも、EUインデックスによるヒトIgG1の428および434位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、M428LおよびN434Sである。

【0023】

一部の実施形態では、1つまたはそれ以上のHIV標的タンパク質は、糖タンパク質120、糖タンパク質41および糖タンパク質160からなる群から選択される。一部の実施形態では、1つまたはそれ以上のT細胞標的タンパク質は、CD3またはCD28である。一部の実施形態では、結合タンパク質は、三重特異性であり、HIV標的タンパク質および単一T細胞標的タンパク質上の2つの異なるエピトープに特異的に結合することができる。一部の実施形態では、結合タンパク質は、三重特異性であり、HIV標的タンパク質および2つの異なるT細胞標的タンパク質に特異的に結合することができる。一部の実施形態では、結合タンパク質は、三重特異性であり、T細胞標的タンパク質および単一HIV標的タンパク質上の2つの異なるエピトープに特異的に結合することができる。一部の実施形態では、結合タンパク質は、三重特異性であり、T細胞標的タンパク質および2つの異なるHIV標的タンパク質に特異的に結合することができる。一部の実施形態では、第1および第2のポリペプチド鎖は、2つのT細胞標的タンパク質を特異的に標的にする2つの抗原結合部位を形成し、第3および第4のポリペプチド鎖は、HIV標的タン

10

20

30

40

50

パク質に特異的に結合する抗原結合部位を形成する。一部の実施形態では、 V_L1 は、 $CDR-L1$ 、 $CDR-L2$ 、および $CDR-L3$ を含み、該 $CDR-L1$ 、 $CDR-L2$ 、および $CDR-L3$ は、配列番号：266、267、および268に記載の配列をそれぞれ；配列番号：269、270、および271に記載の配列をそれぞれ；配列番号：500、501、および274に記載の配列をそれぞれ；配列番号：275、276、および277に記載の配列をそれぞれ；配列番号：281、282、および283に記載の配列をそれぞれ；配列番号：278、279、および280に記載の配列をそれぞれ；配列番号：488、489、および490に記載の配列をそれぞれ；配列番号：491、492、および493に記載の配列をそれぞれ；または配列番号：494、495、および496に記載の配列をそれぞれ含む。一部の実施形態では、 V_L1 は、配列番号：512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523、および524からなる群から選択される配列を含む軽鎖可変ドメインの $CDR-L1$ 、 $CDR-L2$ 、および $CDR-L3$ を含む。一部の実施形態では、 V_L1 は、配列番号：512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523、および524からなる群から選択される配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。一部の実施形態では、 V_L2 は、 $CDR-L1$ 、 $CDR-L2$ 、および $CDR-L3$ を含み、該 $CDR-L1$ 、 $CDR-L2$ 、および $CDR-L3$ は、配列番号：266、267、および268に記載の配列をそれぞれ；配列番号：269、270、および271に記載の配列をそれぞれ；配列番号：500、501、および274に記載の配列をそれぞれ；配列番号：275、276、および277に記載の配列をそれぞれ；配列番号：281、282、および283に記載の配列をそれぞれ；配列番号：278、279、および280に記載の配列をそれぞれ；配列番号：488、489、および490に記載の配列をそれぞれ；配列番号：491、492、および493に記載の配列をそれぞれ；または配列番号：494、495、および496に記載の配列をそれぞれ含む。一部の実施形態では、 V_L2 は、配列番号：512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523、および524からなる群から選択される配列を含む軽鎖可変ドメインの $CDR-L1$ 、 $CDR-L2$ 、および $CDR-L3$ を含む。

一部の実施形態では、 V_L2 は、配列番号：512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523、および524からなる群から選択される配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。一部の実施形態では、 V_L3 は、 $CDR-L1$ 、 $CDR-L2$ 、および $CDR-L3$ を含み、該 $CDR-L1$ 、 $CDR-L2$ 、および $CDR-L3$ は、配列番号：266、267、および268に記載の配列をそれぞれ；配列番号：269、270、および271に記載の配列をそれぞれ；配列番号：500、501、および274に記載の配列をそれぞれ；配列番号：275、276、および277に記載の配列をそれぞれ；配列番号：281、282、および283に記載の配列をそれぞれ；配列番号：278、279、および280に記載の配列をそれぞれ；配列番号：488、489、および490に記載の配列をそれぞれ；配列番号：491、492、および493に記載の配列をそれぞれ；または配列番号：494、495、および496に記載の配列をそれぞれ含む。一部の実施形態では、 V_L3 は、配列番号：512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523、および524からなる群から選択される配列を含む軽鎖可変ドメインの $CDR-L1$ 、 $CDR-L2$ 、および $CDR-L3$ を含む。一部の実施形態では、 V_L3 は、配列番号：512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523、および524からなる群から選択される配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。一部の実施形態では、 V_H1 は、 $CDR-H1$ 、 $CDR-H2$ 、および $CDR-H3$ を含み、該 $CDR-H1$ 、 $CDR-H2$ 、および $CDR-H3$ は、配列番号：248、497、および250に記載の配列をそれぞれ；配列番号：251、252、および253に記載の配列をそれぞれ；配列番号：254、255、および256に記載の配列をそれぞれ；配列番号：254、255、および498に記載の配列をそれぞれ；配列番

10

20

30

40

50

号：257、258、および259に記載の配列をそれぞれ；配列番号：263、264、および265に記載の配列をそれぞれ；配列番号：499、261、および262に記載の配列をそれぞれ；配列番号：479、480、および481に記載の配列をそれぞれ；配列番号：482、483、および484に記載の配列をそれぞれ；または配列番号：485、486、および487に記載の配列をそれぞれ含む。一部の実施形態では、 V_{H1} は、配列番号：502、503、504、505、506、507、508、509、510、および511からなる群から選択される配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む。一部の実施形態では、 V_{H1} は、配列番号：502、503、504、505、506、507、508、509、510、および511からなる群から選択される配列を含む重鎖可変ドメインを含む。一部の実施形態では、 V_{H2} は、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、該CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3は、配列番号：248、497、および250に記載の配列をそれぞれ；配列番号：251、252、および253に記載の配列をそれぞれ；配列番号：254、255、および256に記載の配列をそれぞれ；配列番号：254、255、および498に記載の配列をそれぞれ；配列番号：257、258、および259に記載の配列をそれぞれ；配列番号：263、264、および265に記載の配列をそれぞれ；配列番号：499、261、および262に記載の配列をそれぞれ；配列番号：479、480、および481に記載の配列をそれぞれ；配列番号：482、483、および484に記載の配列をそれぞれ；または配列番号：485、486、および487に記載の配列をそれぞれ含む。

10

20

一部の実施形態では、 V_{H2} は、配列番号：502、503、504、505、506、507、508、509、510、および511からなる群から選択される配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む。一部の実施形態では、 V_{H2} は、配列番号：502、503、504、505、506、507、508、509、510、および511からなる群から選択される配列を含む重鎖可変ドメインを含む。一部の実施形態では、 V_{H3} は、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、該CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3は、配列番号：248、497、および250に記載の配列をそれぞれ；配列番号：251、252、および253に記載の配列をそれぞれ；配列番号：254、255、および256に記載の配列をそれぞれ；配列番号：254、255、および498に記載の配列をそれぞれ；配列番号：257、258、および259に記載の配列をそれぞれ；配列番号：263、264、および265に記載の配列をそれぞれ；配列番号：499、261、および262に記載の配列をそれぞれ；配列番号：479、480、および481に記載の配列をそれぞれ；配列番号：482、483、および484に記載の配列をそれぞれ；または配列番号：485、486、および487に記載の配列をそれぞれ含む。一部の実施形態では、 V_{H3} は、配列番号：502、503、504、505、506、507、508、509、510、および511からなる群から選択される配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む。一部の実施形態では、 V_{H3} は、配列番号：502、503、504、505、506、507、508、509、510、および511からなる群から選択される配列を含む重鎖可変ドメインを含む。一部の実施形態では、 V_{L1} は、配列番号：488の配列を含むCDR-L1、配列番号：489の配列を含むCDR-L2、および配列番号：490の配列を含むCDR-L3を含み； V_{L2} は、配列番号：494の配列を含むCDR-L1、配列番号：495の配列を含むCDR-L2、および配列番号：496の配列を含むCDR-L3を含み； V_{L3} は、配列番号：269の配列を含むCDR-L1、配列番号：270の配列を含むCDR-L2、および配列番号：271の配列を含むCDR-L3を含み； V_{H1} は、配列番号：479の配列を含むCDR-H1、配列番号：480の配列を含むCDR-H2、および配列番号：481の配列を含むCDR-H3を含み； V_{H2} は、配列番号：485の配列を含むCDR-H1、配列番号：486の配列を含むCDR-H2、および配列番号：487の配列を含むCDR-H3を含み； V_{H3} は、配列番号：251の配列を含むCDR-H1

30

40

50

、配列番号：252の配列を含むCDR-H2、および配列番号：253の配列を含むCDR-H3を含む。一部の実施形態では、VL1は、配列番号：522の軽鎖可変ドメイン配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；VL2は、配列番号：524の軽鎖可変ドメイン配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；VL3は、配列番号：513の軽鎖可変ドメイン配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；VH1は、配列番号：509の重鎖可変ドメイン配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み；VH2は、配列番号：511の重鎖可変ドメイン配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み；VH3は、配列番号：503の重鎖可変ドメイン配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む。

10

一部の実施形態では、VL1は、配列番号：522の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；VL2は、配列番号：524の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；VL3は、配列番号：513の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；VH1は、配列番号：509の配列を含む重鎖可変ドメインを含み；VH2は、配列番号：511の配列を含む重鎖可変ドメインを含み；VH3は、配列番号：503の配列を含む重鎖可変ドメインを含む。一部の実施形態では、VL1は、配列番号：494の配列を含むCDR-L1、配列番号：495の配列を含むCDR-L2、および配列番号：496の配列を含むCDR-L3を含み；VL2は、配列番号：488の配列を含むCDR-L1、配列番号：489の配列を含むCDR-L2、および配列番号：490の配列を含むCDR-L3を含み；VL3は、配列番号：269の配列を含むCDR-L1、配列番号：270の配列を含むCDR-L2、および配列番号：271の配列を含むCDR-L3を含み；VH1は、配列番号：485の配列を含むCDR-H1、配列番号：486の配列を含むCDR-H2、および配列番号：487の配列を含むCDR-H3を含み；VH2は、配列番号：479の配列を含むCDR-H1、配列番号：480の配列を含むCDR-H2、および配列番号：481の配列を含むCDR-H3を含み；VH3は、配列番号：251の配列を含むCDR-H1、配列番号：252の配列を含むCDR-H2、および配列番号：253の配列を含むCDR-H3を含む。一部の実施形態では、VL1は、配列番号：524の軽鎖可変ドメイン配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；VL2は、配列番号：522の軽鎖可変ドメイン配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；VL3は、配列番号：513の軽鎖可変ドメイン配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；VH1は、配列番号：511の重鎖可変ドメイン配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み；VH2は、配列番号：509の重鎖可変ドメイン配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み；VH3は、配列番号：503の重鎖可変ドメイン配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む。一部の実施形態では、VL1は、配列番号：524の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；VL2は、配列番号：522の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；VL3は、配列番号：513の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；VH1は、配列番号：511の配列を含む重鎖可変ドメインを含み；VH2は、配列番号：509の配列を含む重鎖可変ドメインを含み；VH3は、配列番号：503の配列を含む重鎖可変ドメインを含む。一部の実施形態では、L1、L2、L3、またはL4のうちの少なくとも1つは、独立して、長さが0アミノ酸である。一部の実施形態では、L1、L2、L3、またはL4は、各々独立して、長さが少なくとも1アミノ酸である。一部の実施形態では、L1は、Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro（配列番号：配列番号：299）である。

20

30

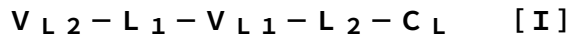
40

【0024】

一実施形態では、本開示は、3つの抗原結合部位を形成する4本のポリペプチド鎖を含む結合タンパク質であって、

第1のポリペプチド鎖は、式：

50



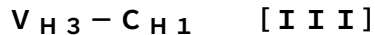
により表される構造を含み、

第2のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

第3のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

第4のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

式中：

V_{L1} は、第1の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L2} は、第2の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L3} は、第3の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{H1} は、第1の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H2} は、第2の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H3} は、第3の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

C_L は、免疫グロブリン軽鎖定常ドメインであり；

C_{H1} は、免疫グロブリン C_{H1} 重鎖定常ドメインであり；

L_1 、 L_2 、 L_3 および L_4 は、アミノ酸リンカーであり；

ここで、式Iのポリペプチドおよび式IIのポリペプチドは、交差軽鎖－重鎖対を形成し；

ここで：

(a) V_{L1} 、 V_{L2} および V_{L3} は、各々独立して、配列番号：303、305、311、313、319、321、327、329、335、337、343、345、351、353、359、361、367、369、375、377、383、385、391、393、399、401、407、409、415、417、423、425、431、433、439、441、447、449、455、457、463、465、471、473のいずれか1つに記載のアミノ酸配列に由来する可変ドメインであるか；または

(b) V_{L1} 、 V_{L2} および V_{L3} は、各々独立して、配列番号：266～271、275～277、488～496のいずれか1つに記載のアミノ酸配列を含む可変ドメインの軽鎖相補性決定領域を含み；

ここで：

(a) V_{H1} 、 V_{H2} および V_{H3} は、各々独立して、配列番号：302、304、310、312、318、320、326、328、334、336、342、344、350、352、358、360、366、368、374、376、382、384、390、392、398、400、406、408、414、416、422、424、430、432、438、440、446、448、454、456、462、464、470、472のいずれか1つに記載のアミノ酸配列に由来する可変ドメインであるか；または

(b) V_{H1} 、 V_{H2} および V_{H3} は、各々独立して、配列番号：248～253、257～259、479～487のいずれか1つに記載のアミノ酸配列を含む可変ドメインの重鎖相補性決定領域を含む、

前記結合タンパク質を提供する。

【0025】

一部の実施形態では、第2のポリペプチド鎖は、 C_{H1} に連結されたFc領域をさらに含み、該Fc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含む。一部の実施形態では、第3のポリペプチド鎖は、 C_{H1} に連結されたFc領域をさらに含み、該Fc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2}

10

20

30

40

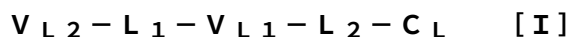
50

およびC_{H3}免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含む。一部の実施形態では、第2のポリペプチド鎖は、C_{H1}に連結された第1のFc領域をさらに含み、該第1のFc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびにC_{H2}およびC_{H3}免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、該第1のFc領域は、EUインデックスによるヒトIgG1の354および366位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、S354CおよびT366Wであり；第3のポリペプチド鎖は、C_{H1}に連結された第2のFc領域をさらに含み、該第2のFc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびにC_{H2}およびC_{H3}免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、該第2のFc領域は、EUインデックスによるヒトIgG1の349、366、368、および407位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、Y349C、T366S、L368A、およびY407Vである。一部の
10
実施形態では、第2のポリペプチド鎖は、C_{H1}に連結された第1のFc領域をさらに含み、該第1のFc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびにC_{H2}およびC_{H3}免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、該第1のFc領域は、EUインデックスによるヒトIgG1の349、366、368、および407位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、Y349C、T366S、L368A、およびY407Vであり；第
20
3のポリペプチド鎖は、C_{H1}に連結された第2のFc領域をさらに含み、該第2のFc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびにC_{H2}およびC_{H3}免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、該第2のFc領域は、EUインデックスによるヒトIgG1の354および366位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、S354CおよびT366Wである。一部の実施形態では、第2のポリペプチド鎖は、C_{H1}に連結された
第1のFc領域をさらに含み、該第1のFc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびにC_{H2}およびC_{H3}免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、第3のポリペプチド鎖は、C_{H1}に連結された第2のFc領域をさらに含み、該第2のFc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびにC_{H2}およびC_{H3}免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み；該第1および第2のFc領域は、EUインデックスによるヒトIgG1の428および434位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、M428LおよびN434Sである。

【0026】

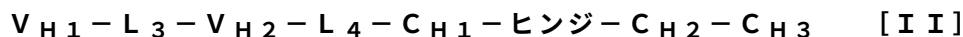
一実施形態では、本開示は、3つの抗原結合部位を形成する4本のポリペプチド鎖を含む結合タンパク質であって、

第1のポリペプチド鎖は、式：



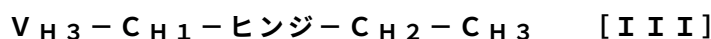
により表される構造を含み、

第2のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

第3のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

第4のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

式中：

V_{L1}は、第1の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L2}は、第2の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L3}は、第3の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{H1}は、第1の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H2}は、第2の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H3}は、第3の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

C_Lは、免疫グロブリン軽鎖定常ドメインであり；

10

20

30

40

50

C_{H1}は、免疫グロブリンC_{H1}重鎖定常ドメインであり；

C_{H2}は、免疫グロブリンC_{H2}重鎖定常ドメインであり；

C_{H3}は、免疫グロブリンC_{H3}重鎖定常ドメインであり；

ヒンジは、C_{H1}ドメインとC_{H2}ドメインを接続する免疫グロブリンヒンジ領域であり；

L₁、L₂、L₃およびL₄は、アミノ酸リンカーであり；

ここで、式Iのポリペプチドおよび式IIのポリペプチドは、交差軽鎖－重鎖対を形成し；

ここで：

(a) V_{L1}、V_{L2}およびV_{L3}は、各々独立して、配列番号：303、305、311、313、319、321、327、329、335、337、343、345、351、353、359、361、367、369、375、377、383、385、391、393、399、401、407、409、415、417、423、425、431、433、439、441、447、449、455、457、463、465、471、473のいずれか1つに記載のアミノ酸配列に由来する可変ドメインであるか；または

(b) V_{L1}、V_{L2}およびV_{L3}は、各々独立して、配列番号：266～271、275～277、488～496のいずれか1つに記載のアミノ酸配列を含む可変ドメインの軽鎖相補性決定領域を含み；

ここで：

(a) V_{H1}、V_{H2}およびV_{H3}は、各々独立して、配列番号：302、304、310、312、318、320、326、328、334、336、342、344、350、352、358、360、366、368、374、376、382、384、390、392、398、400、406、408、414、416、422、424、430、432、438、440、446、448、454、456、462、464、470、472のいずれか1つに記載のアミノ酸配列に由来する可変ドメインであるか；または

(b) V_{H1}、V_{H2}およびV_{H3}は、各々独立して、配列番号：248～253、257～259、479～487のいずれか1つに記載のアミノ酸配列を含む可変ドメインの重鎖相補性決定領域を含む、

前記結合タンパク質を提供する。

【0027】

一部の実施形態では、第2のポリペプチド鎖のC_{H3}ドメインは、EUインデックスによるヒトIgG1の354および366位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、S354CおよびT366Wであり；第3のポリペプチド鎖のC_{H3}ドメインは、EUインデックスによるヒトIgG1の349、366、368、および407位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、Y349C、T366S、L368A、およびY407Vである。一部の実施形態では、第2のポリペプチド鎖のC_{H3}ドメインは、EUインデックスによるヒトIgG1の349、366、368、および407位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、Y349C、T366S、L368A、およびY407Vであり；第3のポリペプチド鎖のC_{H3}ドメインは、EUインデックスによるヒトIgG1の354および366位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、S354CおよびT366Wである。一部の実施形態では、第2および第3のポリペプチド鎖のC_{H3}ドメインはどちらも、EUインデックスによるヒトIgG1の428および434位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、M428LおよびN434Sである。

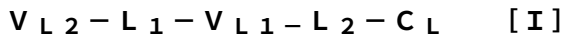
【0028】

一部の実施形態では、L₁、L₂、L₃、またはL₄のうちの少なくとも1つは、独立して、長さが0アミノ酸である。一部の実施形態では、L₁、L₂、L₃、またはL₄は、各々独立して、長さが少なくとも1アミノ酸である。一部の実施形態では、L₁は、Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro（配列番号：配列番号：299）である。

【0029】

一実施形態では、本開示は、3つの抗原結合部位を形成する4本のポリペプチド鎖を含む結合タンパク質であって、

第1のポリペプチド鎖は、式：



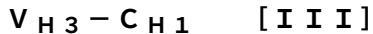
により表される構造を有し、

第2のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を有し、

第3のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を有し、

第4のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を有し、

式中：

V_{L1} は、第1の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L2} は、第2の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L3} は、第3の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{H1} は、第1の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H2} は、第2の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H3} は、第3の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

C_L は、免疫グロブリン軽鎖定常ドメインであり；

C_{H1} は、免疫グロブリン C_{H1} 重鎖定常ドメインであり；

L_1 、 L_2 、 L_3 、および L_4 は、アミノ酸リンカーであり；

ここで、式Iのポリペプチドおよび式IIのポリペプチドは、交差軽鎖－重鎖対を形成し；

ここで：

(a) V_{L1} 、 V_{L2} および V_{L3} は、各々独立して、配列番号：303、305、311、313、319、321、327、329、335、337、343、345、351、353、359、361、367、369、375、377、383、385、391、393、399、401、407、409、415、417、423、425、431、433、439、441、447、449、455、457、463、465、471、473のいずれか1つに記載のアミノ酸配列に由来する可変ドメインであるか；または

(b) V_{L1} 、 V_{L2} および V_{L3} は、各々独立して、配列番号：266～271、275～277、488～496のいずれか1つに記載のアミノ酸配列を含む可変ドメインの軽鎖相補性決定領域を含み；

ここで：

(a) V_{H1} 、 V_{H2} および V_{H3} は、各々独立して、配列番号：302、304、310、312、318、320、326、328、334、336、342、344、350、352、358、360、366、368、374、376、382、384、390、392、398、400、406、408、414、416、422、424、430、432、438、440、446、448、454、456、462、464、470、472のいずれか1つに記載のアミノ酸配列に由来する可変ドメインであるか；または

(b) V_{H1} 、 V_{H2} および V_{H3} は、各々独立して、配列番号：248～253、257～259、479～487のいずれか1つに記載のアミノ酸配列を含む可変ドメインの重鎖相補性決定領域を含む、

前記結合タンパク質を提供する。

【0030】

別の実施形態では、本開示は、第1のポリペプチド鎖、第2のポリペプチド鎖、第3の

10

20

30

40

50

(a) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：305のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：305のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第2のポリペプチド鎖は、配列番号：304のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：304のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第3のポリペプチド鎖は、配列番号：302のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：302のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第4のポリペプチド鎖は、配列番号：303のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：303のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

10

20

30

40

(g) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：353のアミノ酸配列を含むか、または配

(m) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：401のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：401のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第2のポリペプチド鎖は、配列番号：400のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：40

50

(t) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：449のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：449のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第2のポリペプチド鎖は、配列番号：448のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：448のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第3のポリペプチド鎖は、配列番号：446のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：446のアミノ酸

50

配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第4のポリペプチド鎖は、配列番号：447のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：447のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

(u) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：457のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：457のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第2のポリペプチド鎖は、配列番号：456のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：456のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第3のポリペプチド鎖は、配列番号：454のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：454のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第4のポリペプチド鎖は、配列番号：455のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：455のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

10

(v) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：465のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：465のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第2のポリペプチド鎖は、配列番号：464のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：464のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第3のポリペプチド鎖は、配列番号：462のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：462のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第4のポリペプチド鎖は、配列番号：463のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：463のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；または

(w) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：473のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：473のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第2のポリペプチド鎖は、配列番号：472のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：472のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第3のポリペプチド鎖は、配列番号：470のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：470のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第4のポリペプチド鎖は、配列番号：471のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：471のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む、

20

前記結合タンパク質を提供する。

【0031】

一実施形態では、本開示は、上記実施形態のいずれかによる結合タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸分子を提供する。一実施形態では、本開示は、上記実施形態のいずれかによる核酸分子を含む発現ベクターを提供する。一実施形態では、本開示は、上記実施形態のいずれかによる核酸分子を含む、単離された宿主細胞を提供する。一実施形態では、本開示は、上記実施形態のいずれかによる発現ベクターを含む、単離された宿主細胞を提供する。一部の態様では、単離された宿主細胞は、哺乳動物細胞または昆虫細胞である。一実施形態では、本開示は、上記実施形態のいずれかによる結合タンパク質の第1、第2、第3、および第4のポリペプチド鎖をコードする1つまたはそれ以上のベクターを含むベクター系を提供する。一部の実施形態では、ベクター系は、結合タンパク質の第1のポリペプチド鎖をコードする第1のベクターと、結合タンパク質の第2のポリペプチド鎖をコードする第2のベクターと、結合タンパク質の第3のポリペプチド鎖をコードする第3のベクターと、結合タンパク質の第4のポリペプチド鎖をコードする第4のベクターとを含む。一部の実施形態では、ベクター系は、結合タンパク質の第1および第2のポリペプチド鎖をコードする第1のベクターと、結合タンパク質の第3および第4のポリペプチド鎖をコードする第2のベクターとを含む。一部の実施形態では、1つまたはそれ以上のベクターは、発現ベクターである。一実施形態では、本開示は、上記実施形態のいずれかによるベクター系を含む、単離された宿主細胞を提供する。一部の実施形態では、単離された宿主細胞は、哺乳動物細胞または昆虫細胞である。一実施形態では、本開示は、結合タンパク質を産生する方法であって、a) 上記実施形態のいずれかによる宿主細胞を、該宿主細胞が該結合タンパク質を発現するような条件下で培養する工程；およびb) 該結合タンパク質を該宿主細胞から単離する工程を含む前記方法を提供

30

40

50

する。

【0032】

一実施形態では、本開示は、患者におけるHIV感染症を予防および／または処置する方法であって、上記実施形態のいずれかによる少なくとも1つの結合タンパク質の治療有効量を該患者に投与する工程を含む前記方法を提供する。一部の実施形態では、結合タンパク質は、標準的抗レトロウイルス療法と併用投与される。一部の実施形態では、少なくとも1つの結合タンパク質の投与は、1つまたはそれ以上のHIVビリオンの中和をもたらす。一部の実施形態では、少なくとも1つの結合タンパク質の投与は、患者における1つまたはそれ以上の潜伏および／または慢性HIV感染細胞の排除をもたらす。一部の実施形態では、患者はヒトである。

10

【0033】

一実施形態では、本開示は、患者におけるHIV感染症の予防または処置のための、上記実施形態のいずれかによる結合タンパク質を提供する。一部の実施形態では、結合タンパク質は、標準的抗レトロウイルス療法と併用投与される。一部の実施形態では、結合タンパク質は、患者における1つまたはそれ以上のHIVビリオンの中和を引き起こす。一部の実施形態では、結合タンパク質は、患者における1つまたはそれ以上の潜伏および／または慢性HIV感染細胞の排除を引き起こす。一部の実施形態では、患者はヒトである。

【0034】

本発明の特定の実施形態は、ある一定の実施形態および請求項についての下記のより詳細な説明から明らかになるであろう。

20

【0035】

本明細書に記載の様々な実施形態の特性の1つ、一部またはすべてを組み合わせ、本発明の他の実施形態を形成することができることは理解されるはずである。本発明のこれらおよび他の態様が当業者に明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0036】

【図1】図1A～Dは、1つまたはそれ以上の抗原上の3つの異なるエピトープに特異的に結合する3つの抗原結合部位を形成する4本のポリペプチド鎖を含む三重特異性結合タンパク質であって、一部の実施形態に従って、第1のポリペプチド対は、2つの抗原結合部位（ $V_{H1}-V_{L1}$ および $V_{H2}-V_{L2}$ を含む）を形成する交差配向を有する二重可変ドメインを有し、第2のポリペプチド対は、単一の抗原結合部位（ $V_{H3}-V_{L3}$ を含む）を有する、前記三重特異性結合タンパク質の模式図を示す図である。図1Aは、ノブが第1のポリペプチド対上にある「ノブ・イントゥー・ホール」修飾を含む三重特異性結合タンパク質を示す。図1Bは、ノブが第2のポリペプチド対上にある「ノブ・イントゥー・ホール」修飾を含む三重特異性結合タンパク質を示す。図1Cは、表1および2に示す結合タンパク質1～31についての、ポリペプチド鎖上の可変ドメインの配向、およびノブ／ホール配向を示す。「重鎖A」（例えば、本開示の第3のポリペプチド鎖）は、重鎖Aの可変ドメインを示す。「軽鎖A」（例えば、本開示の第4のポリペプチド鎖）は、軽鎖Aの可変ドメインを示す。「重鎖B」（例えば、本開示の第2のポリペプチド鎖）は、重鎖Bの可変ドメイン1および可変ドメイン2を示す。「軽鎖B」（例えば、本開示の第1のポリペプチド鎖）は、軽鎖Bの可変ドメイン1および可変ドメイン2を示す。図1Dは、表1および2に示す結合タンパク質32～53についての、ポリペプチド鎖上の可変ドメインの配向、およびノブ／ホール配向を示す。「重鎖A」（例えば、本開示の第3のポリペプチド鎖）は、重鎖Aの可変ドメインを示す。「軽鎖A」（例えば、本開示の第4のポリペプチド鎖）は、軽鎖Aの可変ドメインを示す。「重鎖B」（例えば、本開示の第2のポリペプチド鎖）は、重鎖Bの可変ドメイン1および可変ドメイン2を示す。「軽鎖B」（例えば、本開示の第1のポリペプチド鎖）は、軽鎖Bの可変ドメイン1および可変ドメイン2を示す。

30

40

【図2A】図2A～Bは、まずアフィニティークロマトグラフィーを使用し、次いで分取サイズ排除クロマトグラフィーを使用する、三重特異性結合タンパク質の精製を示す図で

50

ある。図 2 A は、プロテイン A アフィニティークロマトグラフィーを使用して精製中の三重特異性結合タンパク質の溶離プロファイルを示す。図 2 B は、Superdex 200 サイズ排除クロマトグラフィーによる単量体タンパク質の精製を示す。

【図 2 B】図 2 A～B は、先ずアフィニティークロマトグラフィーを使用し、次いで分取サイズ排除クロマトグラフィーを使用する、三重特異性結合タンパク質の精製を示す図である。図 2 A は、プロテイン A アフィニティークロマトグラフィーを使用して精製中の三重特異性結合タンパク質の溶離プロファイルを示す。図 2 B は、Superdex 200 サイズ排除クロマトグラフィーによる単量体タンパク質の精製を示す。

【図 3 A】図 3 A～B は、先ずアフィニティークロマトグラフィーを使用し、次いで分取サイズ排除クロマトグラフィーを使用する、MPER Ab、CD4BS Ab「b」、および V1/V2 指向性 Ab「a」親抗体の精製を示す図である。図 3 A は、プロテイン A アフィニティークロマトグラフィーを使用して精製中の親抗体の溶離プロファイルを示す。図 3 B は、Superdex 200 サイズ排除クロマトグラフィーによる単量体タンパク質の精製を示す。

10

【図 3 B】図 3 A～B は、先ずアフィニティークロマトグラフィーを使用し、次いで分取サイズ排除クロマトグラフィーを使用する、MPER Ab、CD4BS Ab「b」、および V1/V2 指向性 Ab「a」親抗体の精製を示す図である。図 3 A は、プロテイン A アフィニティークロマトグラフィーを使用して精製中の親抗体の溶離プロファイルを示す。図 3 B は、Superdex 200 サイズ排除クロマトグラフィーによる単量体タンパク質の精製を示す。

20

【図 4 A-1】図 4 A～B は、二重特異性および三重特異性結合タンパク質のサイズ排除クロマトグラフィープロファイルを示す図である。図 4 A は、二重特異性結合タンパク質のサイズ排除クロマトグラフィープロファイルを示す。図 4 B は、三重特異性結合タンパク質のサイズ排除クロマトグラフィープロファイルを示す。

【図 4 A-2】図 4 A-1 の続き。

【図 4 B-1】図 4 A～B は、二重特異性および三重特異性結合タンパク質のサイズ排除クロマトグラフィープロファイルを示す図である。図 4 A は、二重特異性結合タンパク質のサイズ排除クロマトグラフィープロファイルを示す。図 4 B は、三重特異性結合タンパク質のサイズ排除クロマトグラフィープロファイルを示す。

【図 4 B-2】図 4 B-1 の続き。

30

【図 5-1】図 5 は、標準的な Biacore ベースの動態アッセイにより評価したときの、HIV gp41 由来ペプチド (MPER 結合部位) に対する三重特異性結合タンパク質および親 MPER Ab 抗体の結合動態についての Biacore センソグラムを示す図である。

【図 5-2】図 5-1 の続き。

【図 6-1】図 6 は、標準的な Biacore ベースの動態アッセイにより評価したときの、組換え HIV gp120 に対する 3 つの三重特異性結合タンパク質および親 CD4BS Ab「b」抗体の結合動態についての Biacore センソグラムを示す図である。

【図 6-2】図 6-1 の続き。

【図 7】図 7 は、アカゲザルにおける静脈内 (IV) 注射後の示されているタンパク質についての薬物動態 (PK) 研究の結果を示す図である。

40

【図 8】図 8 A～B は、一部の実施形態による、三重特異性 T 細胞エンゲージャーの模式図を示す図である。結合部位を点線の円により示す。

【図 9】図 9 は、gp120 の CD3 (CD3E は CD3 イプシロンタンパク質を表し；CD3D は CD3 デルタタンパク質を表す)、CD28、および表面再構成安定化コア 3 (RSC3) タンパク質に対する、三重特異性結合タンパク質「結合タンパク質 32」および「CD3×CD28/CD4BS Ab「b)」ならびに陰性対照 (ヒト IgG) の結合特性を示す図である。

【図 10】図 10 は、親 CD4BS IgG4 抗体、および陰性対照 (mAb なし) と比較して、三重特異性結合タンパク質「結合タンパク質 32」および「CD3×CD28/

50

CD4BS Ab「b」」を使用するCD8 T細胞活性化を示す図である。

【図11】図11は、親CD4BS IgG4抗体、および陰性対照（mAbなし）と比較して、三重特異性結合タンパク質「結合タンパク質32」および「CD3×CD28／CD4BS Ab「b」」を使用するCD4 T細胞活性化を示す図である。

【図12】図12は、親CD4BS IgG4抗体、および陰性対照（mAbなし）と比較して、三重特異性結合タンパク質「結合タンパク質32」および「CD3×CD28／CD4BS Ab「b」」によるT細胞活性化後のCD3ダウンレギュレーションを示す図である。

【図13】図13A～Cは、潜伏感染HIV-1⁺T細胞に対する三重特異性結合タンパク質についての蛍光標識細胞分取（FACS）ベースの細胞傷害性アッセイを示す図である。図13Aは、CEM-BaL細胞とともにインキュベートした三重特異性結合タンパク質についての結果を示す。図13Bは、ACH2細胞とともにインキュベートした三重特異性結合タンパク質についての結果を示す。図13Cは、J1.1細胞とともにインキュベートした三重特異性結合タンパク質についての結果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0037】

本開示は、1つもしくはそれ以上のヒト免疫不全ウイルス（HIV）標的タンパク質および／または1つもしくはそれ以上のT細胞受容体標的タンパク質に特異的に結合する3つの抗原結合部位を形成する4本のポリペプチド鎖を含む三重特異性および／または三価結合タンパク質であって、該結合タンパク質を形成する第1のポリペプチド対は、交差配向を有する二重可変ドメインを有し、該結合タンパク質を形成する第2のポリペプチド対は、単一可変ドメインを有する、前記三重特異性および／または三価結合タンパク質を提供する。

【0038】

以下の説明は、例示的な方法、パラメータなどを示すものである。しかし、そのような説明は、本開示の範囲の限定として意図されたものではなく、それよりむしろ例示的な実施形態の説明として提供されるものであることを、認識すべきである。

【0039】

定義

本開示に従って用いられる以下の用語は、別段の指示がない限り、以下の意味を有すると解されるものとする。文脈による別段の要求がない限り、単数形の用語は、複数形を包含するものとし、複数形の用語はその単数形を包含するものとする。

【0040】

本明細書で使用される「ポリヌクレオチド」という用語は、長さが少なくとも10ヌクレオチドの1本鎖または2本鎖核酸ポリマーを指す。ある一定の実施形態では、ポリヌクレオチドを含むヌクレオチドは、リボヌクレオチドであってもよく、またはデオキシリボヌクレオチドであってもよく、またはどちらかのタイプのヌクレオチドの修飾形態であってもよい。そのような修飾体には、塩基修飾体、例えば、プロモウリジン、リボース修飾体、例えば、アラビノシドおよび2', 3'-ジデオキシリボース、ならびにヌクレオチド間結合修飾体、例えば、ホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、ホスホロセレノエート、ホスホロジセレノエート、ホスホロアニロチオエート、ホスホロアニラデートおよびホスホロアミデートが含まれる。「ポリヌクレオチド」という用語は、特に、1本鎖および2本鎖形態のDNAを含む。

【0041】

「単離されたポリヌクレオチド」は、ゲノム、cDNAもしくは合成起源の、またはこれらの何らかの組合せの、ポリヌクレオチドであり、該ポリヌクレオチドは：（1）単離されたポリヌクレオチドに天然に見出されるポリヌクレオチドのすべてもしくは一部分と会合していない、（2）それが天然に連結していないポリヌクレオチドに連結している、または（3）より大きい配列の一部として天然に存在しない。

【0042】

10

20

30

40

50

「単離されたポリペプチド」は、次のものである：（１）通常見出される少なくともいくつかの他のポリペプチドがないもの、（２）同じ源からの、例えば、同じ種からの、他のポリペプチドが本質的にないもの、（３）異なる種からの細胞による発現されるもの、（４）それが天然に会合しているポリヌクレオチド、脂質、炭水化物または他の物質の少なくとも約５０パーセントから分離されたもの、（５）「単離されたポリペプチド」が天然に会合しているポリペプチドの部分と（共有結合性相互作用によっても、非共有結合性相互作用によっても）会合していないもの、（６）それが天然に会合していないポリペプチドと（共有結合性または非共有結合性相互作用により）動作可能に会合しているもの、または（７）天然に存在しないもの。そのような単離されたポリペプチドは、合成起源の、ゲノムDNA、cDNA、mRNAもしくは他のRNAによりコードされていることもあり、またはこれらの任意の組合せによりコードされていることもある。好ましくは、単離されたポリペプチドには、その使用（治療的使用、診断的使用、予防的使用、研究使用または別様の使用）に干渉することになる、その天然の環境で見出されるポリペプチドまたは他の汚染物質が実質的にない。

【００４３】

天然起源の抗体は、四量体を概して含む。各々のそのような四量体は、２つの同一のポリペプチド鎖対で概して構成されており、各対は、１本の完全長「軽」鎖（約２５kDaの分子量を概して有する）および１本の完全長「重」鎖（約５０～７０kDaの分子量を概して有する）を有する。本明細書で使用される「重鎖」および「軽鎖」という用語は、標的抗原に対する特異性を付与するために十分な可変ドメイン配列を有する任意の免疫グロブリンポリペプチドを指す。軽鎖および重鎖各々のアミノ末端部分は、抗原認識を概して担当する、アミノ酸約１００～１１０またはそれ以上の可変ドメインを概して含む。各鎖のカルボキシル末端部分は、エフェクター機能を担当する定常ドメインを概して規定する。したがって、天然起源の抗体の場合、完全長重鎖免疫グロブリンポリペプチドは、可変ドメイン（ V_H ）および３つの定常ドメイン（ C_{H1} 、 C_{H2} 、および C_{H3} ）を含み、前記 V_H ドメインは、前記ポリペプチドのアミノ末端にあり、前記 C_{H3} ドメインは、前記ポリペプチドのカルボキシル末端にあり、ならびに完全長軽鎖免疫グロブリンポリペプチドは、可変ドメイン（ V_L ）および定常ドメイン（ C_L ）を含み、前記 V_L ドメインは、前記ポリペプチドのアミノ末端にあり、前記 C_L ドメインは、前記ポリペプチドのカルボキシル末端にある。

【００４４】

ヒト軽鎖は、概して、カッパおよびラムダ軽鎖として分類され、ヒト重鎖は、概して、ミュー、デルタ、ガンマ、アルファまたはイプシロンとして分類され、IgM、IgD、IgG、IgAおよびIgEといった抗体のアイソタイプをそれぞれ規定する。IgGは、IgG1、IgG2、IgG3およびIgG4を含むがこれらに限定されない、いくつかのサブクラスを有する。IgMは、IgM1およびIgM2を含むがこれらに限定されないサブクラスを有する。IgAは、同様に、IgA1およびIgA2を含むがこれらに限定されないサブクラスに細分される。完全長軽鎖および重鎖内の可変および定常ドメインは、アミノ酸約１２またはそれ以上の「J」領域により概して連結されており、重鎖は、アミノ酸がさらに約１０個多い「D」領域も含む。例えば、あらゆる目的でその全体が参照により組み入れられる、FUNDAMENTAL IMMUNOLOGY（Paul, W. 編、Raven Press、第２版、１９８９）も参照されたい。各軽鎖／重鎖対の可変領域は、概して、抗原結合部位を形成する。天然起源の抗体の可変ドメインは、相補性決定領域またはCDRとも呼ばれる３つの超可変領域により連結された比較的保存されるフレームワーク領域（FR）の同じ一般構造を概して示す。各対の２本の鎖からのCDRは、概して、フレームワーク領域により整列されており、これにより特異的エピートへの結合が可能になりうる。アミノ末端からカルボキシル末端に、軽鎖および重鎖両方の可変ドメインは、概して、ドメインFR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、およびFR4を含む。

【００４５】

「CDRセット」という用語は、抗原に結合することができる、単一可変領域内に存在するCDR3つの1群を指す。これらのCDRの正確な境界は、異なるシステムに従って異なって定義されている。カバット (Kabatら、SEQUENCES OF PROTEINS OF IMMUNOLOGICAL INTEREST (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987) および (1991)) により記載されたシステムは、抗体の任意の可変領域に適用可能な明確な残基番号付けシステムを提供するばかりでなく、3つのCDRを定義する正確な残基境界も提供する。これらのCDRは、カバットCDRと呼ばれることもある。コチアおよび共同研究者 (ChothiaおよびLesk、1987、J. Mol. Biol. 196: 901~17; Chothiaら、1989、Nature 342: 877~83) は、カバットCDR内のある一定の小部分が、アミノ酸配列レベルで大きい多様性を有するにもかかわらず、ほぼ同一のペプチド主鎖立体構造をとることを見出した。これらの大部分は、L1、L2およびL3、またはH1、H2およびH3 (ここで、「L」および「H」は、軽鎖および重鎖領域をそれぞれ示す) と称された。これらの領域は、コチアCDRと呼ばれることがあり、カバットCDRと重複する境界を有する。カバットCDRと重複するCDRを定義する他の境界は、Padlan、1995、FASEB J. 9: 133~39; MacCallum、1996、J. Mol. Biol. 262 (5): 732~45; およびLefranc、2003、Dev. Comp. Immunol. 27: 55~77により記載されている。さらに他のCDR境界定義は、本明細書におけるシステムのものに厳格に従わないこともあるが、特定の残基もしくは残基群またはさらにはCDR全体が抗原結合に有意な影響を与えないという予測または実験的発見にかんがみて短縮または延長されることもあるにせよ、それでもなおカバットCDRと重複することになる。本明細書において使用される方法は、ある一定の実施形態はカバットまたはコチア定義CDRを使用するとはいえ、これらのシステムのいずれに従って定義されたCDRを用いてもよい。アミノ酸配列を使用する予測CDRの同定は、例えば、Antibody Engineering、第2巻、Kontermann R., Dubel S. 編、Springer-Verlag、Berlin、33~51頁 (2010) のMartin, A. C. 「Protein sequence and structure analysis of antibody variable domains」におけるものなど、当分野において周知である。重鎖および／または軽鎖可変ドメインのアミノ酸配列を調査して、他の従来の方法により、例えば、配列超可変性領域を決定するための他の重鎖および軽鎖可変領域の公知アミノ酸配列の比較により、CDRの配列を同定することもできる。番号付けした配列を目視によりアラインメントしてもよく、またはThompson、1994、Nucleic Acids Res. 22: 4673~80に記載されているような一連のCLUSTALプログラムのものなどの、アラインメントプログラムを利用することによりアラインメントしてもよい。分子モデルを従来通りに利用してフレームワークおよびCDR領域を正確に描写し、かくて配列ベースのアラインメントを補正する。

【0046】

本明細書で使用される「Fc」という用語は、抗体の消化の結果として生じるまたは他の手段により産生される非抗原結合断片の配列を含む分子を、単量体形態であろうと、多量体形態であろうと指し、ヒンジ領域を含有することができる。天然Fcの元々の免疫グロブリン源は、好ましくはヒト起源のものであり、いずれの免疫グロブリンであってもよいが、IgG1およびIgG2が好ましい。Fc分子は、共有結合性会合 (すなわち、ジスルフィド結合) および非共有結合性会合により連結して二量体または多量体形態にすることができる単量体ポリペプチドで構成されている。天然Fc分子の単量体サブユニット間の分子間ジスルフィド結合の数は、クラス (例えば、IgG、IgA、およびIgE) またはサブクラス (例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgA1、およびIgA2) に依存して1~4の幅がある。Fcの一例は、IgGのパパイン消化の結果として生じるジスルフィド結合二量体である。本明細書で使用される「Fc」という用語は、単量

体形態、二量体形態および多量体形態に通有である。

【0047】

F (a b) 断片は、1本の軽鎖と1本の重鎖のV_HおよびC_{H1}ドメインとを概して含み、F (a b) 断片のV_H-C_{H1}重鎖部分は、別の重鎖ポリペプチドとジスルフィド結合を形成することができない。本明細書で使用されるF (a b) 断片は、アミノ酸リンカーによって隔てられている2つの可変ドメインを含有する1本の軽鎖、およびアミノ酸リンカーにより隔てられている2つの可変ドメインと、C_{H1}ドメインとを含有する1本の重鎖を含むこともある。

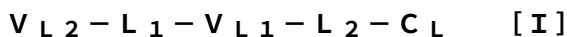
【0048】

F (a b') 断片は、1本の軽鎖と、より多くの定常領域を(C_{H1}ドメインとC_{H2}ドメインの間に)含有する1本の重鎖の部分とを概して含み、したがって、鎖間ジスルフィド結合を2本の重鎖間で形成してF (a b')₂分子を形成することができる。

【0049】

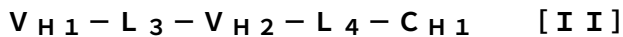
本明細書で使用される「結合タンパク質」という用語は、少なくとも1つの標的抗原と特異的に結合する、非天然起源の（または組換えもしくは工学的操作）分子であって、少なくとも3つの抗原結合部位を形成する4本のポリペプチド鎖を含み、

第1のポリペプチド鎖は、式：



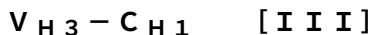
により表される構造を有し、

第2のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を有し、

第3のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を有し、

第4のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を有し、

式中：

V_{L1}は、第1の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L2}は、第2の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L3}は、第3の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{H1}は、第1の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H2}は、第2の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H3}は、第3の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

C_Lは、免疫グロブリン軽鎖定常ドメインであり；

C_{H1}は、免疫グロブリンC_{H1}重鎖定常ドメインであり；

L₁、L₂、L₃およびL₄は、アミノ酸リンカーであり；

ここで、式Iのポリペプチドおよび式IIのポリペプチドは、交差軽鎖-重鎖対を形成する、

前記分子を指す。

【0050】

「組換え」分子は、組換え手段により製造、発現、作出または単離されたものである。

【0051】

本開示の一実施形態は、1つ〜3つの標的抗原に対する生物学および免疫学的特異性を有する結合タンパク質を提供する。本開示の別の実施形態は、そのような結合タンパク質を形成するポリペプチド鎖をコードするヌクレオチド配列を含む核酸分子を提供する。本開示の別の実施形態は、そのような結合タンパク質を形成するポリペプチド鎖をコードするヌクレオチド配列を含む核酸分子を含む発現ベクターを提供する。本開示のさらに別の実施形態は、そのような結合タンパク質を発現する（すなわち、そのような結合タンパ

10

20

30

40

50

ク質を形成するポリペプチド鎖をコードする核酸分子またはベクターを含む) 宿主細胞を提供する。

【0052】

本明細書で使用される「スワップ可能性」という用語は、結合タンパク質フォーマット内の可変ドメインの可換性であって、折り畳みおよび究極の結合親和性が保持される前記可換性を指す。「完全スワップ可能性」は、結合親和性の保持によって証明されるような結合タンパク質の完全な機能性を維持しながら、式Ⅰのポリペプチド鎖または式ⅠⅠのポリペプチド鎖における V_{H1} および V_{H2} ドメインの順序、したがって V_{L1} および V_{L2} ドメインの順序をスワップすること（すなわち、順序を逆にすること）ができることを指す。さらに、 V_H および V_L という呼称は、最終フォーマットの特定のタンパク質鎖上のドメインの位置を単に指すことに留意されたい。例えば、 V_{H1} および V_{H2} を親抗体における V_{L1} および V_{L2} ドメインから推論し、結合タンパク質の V_{H1} および V_{H2} 位置に配置することができるだろう。同様に、 V_{L1} および V_{L2} を親抗体における V_{H1} および V_{H2} ドメインから推論し、結合タンパク質の V_{H1} および V_{H2} 位置に配置することができるだろう。それ故、 V_H および V_L という呼称は、現在の位置を指し、親抗体における元の位置を指さない。したがって、 V_H および V_L ドメインは、「スワップ可能」である。

【0053】

本明細書で使用される「抗原」または「標的抗原」または「抗原標的」という用語は、結合タンパク質が結合できる分子または分子の部分であって、さらに、抗原のエピトープと結合することができる抗体を産生するために動物において使用することができる前記分子または分子の部分の部分を指す。標的抗原は、1つまたはそれ以上のエピトープを有することができる。結合タンパク質により認識される各標的抗原に関して、結合タンパク質は、該標的抗原を認識するインタクト抗体と競合することができる。

【0054】

本明細書で使用される「HIV」という用語は、ヒト免疫不全ウイルスを意味する。本明細書で使用される「HIV感染症」という用語は、HIV I、HIV II、HIV III（別名HTLV-II、LAV-1、LAV-2）を含むがこれらに限定されない、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）ファミリーのレトロウイルスによる、宿主、特に、ヒト宿主の感染症を一般に包含する。HIVは、本明細書では、HIVファミリーの任意の株、型、サブタイプ、クレードおよび変種を指すために使用することができる。したがって、HIV感染症を処置することは、任意のHIVファミリーのレトロウイルスの保有者である人または活動性AIDSと診断される人の処置、ならびにそのような人のAIDS関連状態の処置または予防を包含することになる。

【0055】

本明細書で使用される「AIDS」という用語は、後天性免疫不全症候群を意味する。AIDSは、HIVにより引き起こされる。

【0056】

「CD4bs」または「CD4結合部位」という用語は、Tヘルパー細胞、単球、マクロファージおよび樹状細胞などの免疫細胞の表面で見出される糖タンパク質であるCD4（表面抗原分類4）の結合部位を指す。

【0057】

「CD3」という用語は、表面抗原分類因子3ポリペプチドであり、概してT細胞受容体（TCR）複合体の一部であるT細胞表面タンパク質である。

【0058】

「CD28」は、表面抗原分類28ポリペプチドであり、T細胞活性化および生存のための共刺激シグナルをもたらすT細胞表面タンパク質である。

【0059】

「糖タンパク質160」または「gp160タンパク質」という用語は、HIVのエンベロープ糖タンパク質複合体を指し、gp120およびgp41サブユニットに分割されるホモ三量体である。

【0060】

「MPER」という用語は、HIVをはじめとするレトロウイルスのエンベロープタンパク質複合体のサブユニットである、糖タンパク質41（gp41）の膜近位外部領域を指す。

【0061】

「グリカン」という用語は、糖タンパク質、糖脂質またはプロテオグリカンなどの複合糖質の炭水化物部分を指す。本開示結合タンパク質に関して、グリカンは、HIV-1エンベロープ糖タンパク質gp120を指す。

【0062】

「T細胞エンゲージャー」という用語は、宿主の免疫系、より具体的にはT細胞の細胞傷害活性にも指向され、HIV標的タンパク質にも指向された結合タンパク質を指す。

【0063】

「三量体突端部」という用語は、HIV-1エンベロープ糖タンパク質gp120の突端部を指す。

【0064】

「単一特異性結合タンパク質」という用語は、1つの抗原標的と特異的に結合する結合タンパク質を指す。

【0065】

「一価結合タンパク質」という用語は、1つの抗原結合部位を有する結合タンパク質を指す。

【0066】

「二重特異性結合タンパク質」という用語は、2つの異なる抗原標的と特異的に結合する結合タンパク質を指す。

【0067】

「二価結合タンパク質」という用語は、2つの結合部位を有する結合タンパク質を指す。

【0068】

「三重特異性結合タンパク質」という用語は、3つの異なる抗原標的と特異的に結合する結合タンパク質を指す。

【0069】

「三価結合タンパク質」という用語は、3つの結合部位を有する結合タンパク質を指す。特定の実施形態では、三価結合タンパク質は、1つの抗原標的と結合することができる。他の実施形態では、三価結合タンパク質は、2つの抗原標的と結合することができる。他の実施形態では、三価結合タンパク質は、3つの抗原標的と結合することができる。

【0070】

「単離された」結合タンパク質は、その天然環境の成分から同定および分離および／または回収されたものである。その天然の環境の汚染成分は、結合タンパク質についての診断的または治療的使用に干渉することになる物質であり、酵素、ホルモンおよび他のタンパク質様溶質または非タンパク質様溶質を含むことができる。一部の実施形態では、結合タンパク質は：（１）ローリー法により判定して抗体の95重量%超、最も好ましくは99重量%超まで、（２）スピニングカップシークエネーターの使用によりN末端もしくは内部アミノ酸配列の少なくとも15残基を得るのに十分な程度に、または（３）クマシーブルーもしくは好ましくは銀染色剤を使用する還元もしくは非還元条件下でのSDS-PAGEにより均一状態まで、精製されることになる。単離された結合タンパク質は、結合タンパク質の天然環境の少なくとも1成分が存在しないことになるので、組換え細胞内の原位置に結合タンパク質を含む。

【0071】

本明細書で使用される「実質的に純粋な」または「実質的に精製されている」という用語は、存在する優勢種である（すなわち、分子ベースで、組成物中のいずれの他の個々の種よりも大量に存在する）化合物または種を指す。一部の実施形態では、実質的に精製されている画分は、前記種が、存在するすべての高分子種の（分子ベースで）少なくとも約

10

20

30

40

50

50%を含む、組成物である。他の実施形態では、実質的に純粋な組成物は、該組成物中に存在するすべての高分子種の約80%、85%、90%、95%または99%より多くを含むことになる。さらに他の実施形態では、前記種は、組成物が単一高分子種から本質的になる、(従来の検出方法により組成物において汚染種を検出することができない)本質的均一状態まで精製される。

【0072】

本明細書で使用される「中和」結合タンパク質は、それが結合する標的抗原のエフェクター機能を遮断することまたは実質的に低下させることができる分子を指す。この場合に使用される「実質的に低下させる」は、標的抗原のエフェクター機能の少なくとも約60%、好ましくは少なくとも約70%、より好ましくは少なくとも約75%、よりいっそう好ましくは少なくとも約80%、よりいっそう好ましくは少なくとも約85%、最も好ましくは少なくとも約90%低下を意味する。

【0073】

「エピトープ」という用語は、免疫グロブリンまたはT細胞受容体と特異的に結合することができる任意の決定基、好ましくはポリペプチド決定基を含む。ある一定の実施形態では、エピトープ決定基は、アミノ酸、糖側鎖、ホスホリル基またはスルホニル基などの分子の化学的に活性な表面基を含み、ある一定の実施形態では、特異的三次元構造特性および/または特異的電荷特性を有することができる。エピトープは、抗体または結合タンパク質により結合される、抗原の領域も指す。ある一定の実施形態では、結合タンパク質は、タンパク質および/または高分子の複合混合物中のその標的抗原を優先的に認識する場合、抗原に特異的に結合すると言われる。一部の実施形態では、結合タンパク質は、平衡解離定数が、 $\leq 10^{-8}$ Mである場合、より好ましくは、平衡解離定数が、 $\leq 10^{-9}$ Mである場合、最も好ましくは、解離定数が、 $< 10^{-10}$ Mである場合、抗原に特異的に結合すると言われる。

【0074】

結合タンパク質の解離定数(K_D)は、例えば表面プラズモン共鳴により、決定することができる。一般に、表面プラズモン共鳴分析は、BIAcoreシステム(Pharmacia Biosensor; Piscataway, NJ)を使用して表面プラズモン共鳴(SPR)によりリガンド(バイオセンサーマトリックス上の標的抗原)と分析物(溶解状態の結合タンパク質)とのリアルタイム結合相互作用を測定する。表面プラズモン分析は、分析物(バイオセンサーマトリックス上の結合タンパク質)を固定化し、リガンド(標的抗原)を提示することによって行うこともできる。本明細書で使用される「 K_D 」という用語は、特定の結合タンパク質と標的抗原との相互作用の解離定数を指す。

【0075】

本明細書で使用される「特異的に結合する」という用語は、エピトープを含有する抗原と少なくとも約 1×10^{-6} M、 1×10^{-7} M、 1×10^{-8} M、 1×10^{-9} M、 1×10^{-10} M、 1×10^{-11} M、 1×10^{-12} M、もしくはそれ以上の K_D で結合すること、および/または非特異的抗原に対するその親和性より少なくとも2倍大きい親和性でエピトープと結合することが、結合タンパク質またはその抗原結合断片にできることを指す。

【0076】

本明細書で使用される「リンカー」という用語は、軽鎖および重鎖のドメインが折り重なって交差二重可変領域免疫グロブリンになるのに十分な移動性を与えるために、免疫グロブリンドメイン間に挿入される1つまたはそれ以上のアミノ酸残基を指す。リンカーは、配列レベルでは可変ドメイン間または可変ドメインと定常ドメインの間の移行部にそれぞれ挿入される。免疫グロブリンドメインの近似的サイズは十分解明されているので、ドメイン間の移行部を同定することができる。ドメイン移行部の正確な位置は、実験データにより立証されるような、またはモデリング技術もしくは二次構造予測技術により推測できるような、ベータシートまたはアルファヘリックスなどの二次構造エレメントを形成しないペプチドストレッチの位置の特定により、決定することができる。本明細書に記載の

リンカーは、軽鎖上の V_{L2} のC末端と V_{L1} ドメインのN末端の間に位置するものは、 L_1 と呼ばれ；および軽鎖上の V_{L1} のC末端と C_L ドメインのN末端の間に位置するものは、 L_2 と呼ばれる。重鎖リンカーは、 V_{H1} のC末端と V_{H2} ドメインのN末端の間に位置するものは、 L_3 として公知であり；および V_{H2} のC末端と C_{H1} ドメインのN末端の間に位置するものは、 L_4 として公知である。

【0077】

本明細書で使用される「ベクター」という用語は、宿主細胞にコード情報を伝達するために使用される任意の分子（例えば、核酸、プラスミド、またはウイルス）を指す。「ベクター」という用語は、核酸分子であって、該核酸分子が連結されている別の核酸を輸送することができる前記核酸分子を含む。ベクターの1つのタイプは、さらなるDNAセグメントを挿入することができる環状2本鎖DNA分子を指す「プラスミド」である。ベクターのもう1つのタイプは、さらなるDNAセグメントをウイルスゲノムに挿入することができるウイルスベクターである。ある一定のベクターは、それらが導入される宿主細胞において自己複製することができる（例えば、細菌複製起点を有する細菌ベクター、およびエピソード哺乳動物ベクター）。他のベクター（例えば、非エピソード哺乳動物ベクター）を宿主細胞への導入時に該宿主細胞のゲノムに組込むことができ、その結果、該ベクターは、宿主ゲノムとともに複製される。加えて、ある一定のベクターは、該ベクターが動作可能に連結されている遺伝子の発現を指向することができる。そのようなベクターは、本明細書では「組換え発現ベクター」（または単に「発現ベクター」）と呼ばれる。一般に、組換えDNA技術において有用な発現ベクターは、プラスミドの形態であることが多い。「プラスミド」という用語と「ベクター」という用語は、プラスミドがベクターの最もよく使用される形態であるので、本明細書では同義で使用されることがある。しかし、本開示は、等価の機能を果たす他の形態の発現ベクター、例えばウイルスベクター（例えば、複製欠損レトロウイルス、アデノウイルス、およびアデノ随伴ウイルス）を含むことを意図したものである。

【0078】

本明細書で使用される「組換え宿主細胞」（または「宿主細胞」）という句は、組換え発現ベクターが導入された細胞を指す。組換え宿主細胞または宿主細胞は、特定の対象細胞のみならず、そのような細胞の子孫も指すことを意図したものである。変異または環境の影響いずれかのために後の世代においてある一定の改変が起こることがあるため、そのような子孫は、実際には親細胞と同一でないことがあるが、そのような細胞は、本明細書で使用される「宿主細胞」という用語の範囲内になお含まれる。細菌、酵母、バキュロウイルスおよび哺乳動物発現系（ならびにファージディスプレイ発現システム）をはじめとする多種多様な宿主細胞発現系を使用して、結合タンパク質を発現させることができる。適する細菌発現ベクターの一例は、pUC19である。結合タンパク質を組換え発現させるために、宿主細胞は、結合タンパク質のポリペプチド鎖をコードするDNA断片を担持する1つもしくはそれ以上の組換え発現ベクターを用いて形質転換またはトランスフェクトされ、その結果、ポリペプチド鎖は、宿主細胞において発現され、好ましくは、宿主細胞が培養される培地に分泌され、その培地から結合タンパク質が回収される。

【0079】

本明細書で使用される「形質転換」という用語は、細胞の遺伝特性の変化を指し、細胞は、新たなDNAを含有するように改変されている場合、形質転換されている。例えば、細胞は、その天然状態から遺伝子改変される場合、形質転換される。形質転換後、形質転換するDNAは、細胞の染色体への物理的組込みにより該細胞のDNAと組み変わることもあり、または複製されることなくエピソードエレメントとして一時的に維持されることもあり、またはプラスミドとして独立して複製することもある。細胞は、DNAが該細胞の分裂に伴って複製された場合、安定に形質転換されていると見なされる。本明細書で使用される「トランスフェクション」という用語は、細胞による外来または外来性DNAの取り込みを指し、細胞は、外来性DNAが細胞膜内に導入されている場合、「トランスフェクト」されている。多数のトランスフェクション技術が当技術分野において周知である

。そのような技術を使用して、1つまたはそれ以上の外来性DNA分子を適する宿主細胞に導入することができる。

【0080】

本明細書で使用され、物体に適用される「天然起源の」という用語は、その物体が、天然に見出すことができるものであり、人間により操作されていないことを指す。例えば、生物体（ウイルスを含む）内に存在するポリヌクレオチドまたはポリペプチドであって、天然の源から単離することができ、人間により意図的に修飾されていない前記ポリヌクレオチドまたはポリペプチドは、天然起源のものである。同様に、本明細書で使用される「非天然起源の」は、天然に見出されない、または構造修飾されている、または人間により合成された物体を指す。

10

【0081】

本明細書で使用される、20種の標準型アミノ酸およびそれらの略号は、慣例的用法に準じる。20種の標準型アミノ酸の立体異性体（例えば、D-アミノ酸）；非天然アミノ酸および類似体、例えば、 α -、 α -二置換アミノ酸、N-アルキルアミノ酸、乳酸および他のアミノ酸、ならびに他の非標準型アミノ酸も、結合タンパク質のポリペプチド鎖の適する成分であることがある。非標準型アミノ酸の例としては、次のものが挙げられる：4-ヒドロキシプロリン、 γ -カルボキシグルタメート、 ϵ -N, N, N-トリメチルリシン、 ϵ -N-アセチルリシン、O-ホスホセリン、N-アセチルセリン、N-ホルミルメチオニン、3-メチルヒスチジン、5-ヒドロキシリシン、 σ -N-メチルアルギニン、ならびに他の類似のアミノ酸およびイミノ酸（例えば、4-ヒドロキシプロリン）。本明細書で使用されるポリペプチド表記法では、標準的用法および慣例に従って、左手方向がアミノ末端方向であり、右手方向がカルボキシル末端方向である。

20

【0082】

天然起源の残基は、共通の側鎖特性に基づいて次のクラスに分けることができる：

- (1) 疎水性：Met、Ala、Val、Leu、Ile、Phe、Trp、Tyr、Pro；
- (2) 極性親水性；Arg、Asn、Asp、Gln、Glu、His、Lys、Ser、Thr；
- (3) 脂肪族：Ala、Gly、Ile、Leu、Val、Pro；
- (4) 脂肪族疎水性；Ala、Ile、Leu、Val、Pro；
- (5) 中性親水性；Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；
- (6) 酸性：Asp、Glu；
- (7) 塩基性：His、Lys、Arg；
- (8) 鎖の配向に影響を与える残基：Gly、Pro；
- (9) 芳香族：His、Trp、Tyr、Phe；および
- (10) 芳香族疎水性：Phe、Trp、Tyr。

30

【0083】

保存的アミノ酸置換は、これらのうちの1つのクラスのメンバーと同じクラスの別のメンバーとの交換を含むことができる。非保存的置換は、これらのうちの1つのクラスのメンバーの、別のクラスからのメンバーへの交換を含むことができる。

40

【0084】

当業者は、周知の技術を使用して結合タンパク質のポリペプチド鎖の適する変異体を決定することができるであろう。例えば、当業者は、活性にとって重要であると考えられていない領域を標的にすることにより、活性を破壊することなく変化させることができる、ポリペプチド鎖の適する領域を同定することができる。あるいは、当業者は、類似のポリペプチド間で保存される、分子の残基および部分を同定することができる。加えて、生物活性にとってまたは構造にとって重要である可能性がある領域であっても、生物活性を破壊することなく、またはポリペプチド構造に悪影響を与えることなく、保存的アミノ酸置換に付すことができる。

【0085】

50

本明細書で使用される「患者」という用語は、ヒトおよび動物対象を含む。

【0086】

本明細書で使用される「処置」または「処置する」という用語は、治療的処置と予防対策の両方を指す。処置を必要とする者には、障害に罹患している者はもちろん、障害に罹患する傾向がある者、または障害を予防すべき者も含まれる。特定の実施形態では、結合タンパク質は、HIVに感染したヒト、もしくはHIV感染症に罹患しやすいヒトを処置するために、またはHIVに感染したヒト対象におけるHIV感染症を改善するために、使用することができる。結合タンパク質は、ヒト患者におけるHIVを予防するために使用することもできる。

【0087】

HIVに感染した処置されるヒトが、例えば、急性原発性感染症候群（これは、無症候性であることもあり、または発熱、倦怠感、下痢および神経症状、例えば頭痛を有するインフルエンザ様疾患を伴うこともある）、無症候性感染症（これは、循環CD4⁺T細胞の数の漸減を伴う、長い潜伏期間である）、およびAIDS（これは、より重度のAIDS定義疾患により、および／または有効な免疫機能に対応するレベル未満への循環CD4細胞の減少により定義される）を含む、HIV感染のいくつかの進行期のいずれか1つにある対象を含むことは、理解されるはずである。加えて、HIV感染症を処置することまたは予防することは、例えば、HIV汚染血との接触、輸血、体液の交換、感染者との「危険な」性行為、偶発的針刺し、汚染された器具で入れ墨もしくは鍼治療の施術を受けること、または妊娠、出産中もしくはその直後の母親から乳児へのウイルスの感染による、HIVへの疑わしい過去の曝露後の、HIVによる疑わしい感染症を処置することも包含することになる。

【0088】

本明細書で使用される「医薬組成物」または「治療用組成物」という用語は、患者に適切に投与されたときに所望の治療効果を誘導することができる化合物または組成物を指す。

【0089】

本明細書で使用される「薬学的に許容される担体」または「生理学的に許容される担体」という用語は、結合タンパク質の送達の遂行または増進に適する1つまたはそれ以上の配合材料を指す。

【0090】

1つまたはそれ以上の結合タンパク質を含む医薬組成物に関して使用されるとき「有効量」および「治療有効量」という用語は、所望の治療結果を生じさせるのに十分な量または投薬量を指す。より具体的には、治療有効量は、処置される状態に関連する臨床的に定義された病理過程の1つまたはそれ以上を、ある程度の期間、抑制するのに十分な結合タンパク質の量である。有効量は、使用されることになる特定の結合タンパク質に依存して変わることがあり、処置されることになる患者に関する様々な因子および条件、ならびに障害の重症度にも依存する。例えば、結合タンパク質を*in vivo*で投与すべきである場合、考慮される因子には、患者の年齢、体重および健康、ならびに前臨床動物研究で得られた用量反応曲線および毒性データなどの因子があるであろう。所与の医薬組成物の有効量または治療有効量の決定は、十分に当業者の能力の範囲内である。

【0091】

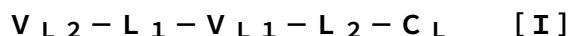
本開示の一実施形態は、薬学的に許容される担体と治療有効量の結合タンパク質とを含む医薬組成物を提供する。

【0092】

三重特異性および／または三価結合タンパク質

一実施形態では、本開示の結合タンパク質は、1つまたはそれ以上の（例えば、3つの異なる）HIV標的タンパク質に特異的に結合する3つの抗原結合部位を形成する4本のポリペプチド鎖を含む三重特異性および／または三価結合タンパク質であって、

第1のポリペプチド鎖は、式：



10

20

30

40

50

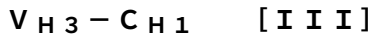
により表される構造を含み、

第2のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

第3のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

第4のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

式中：

V_{L1} は、第1の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L2} は、第2の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L3} は、第3の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{H1} は、第1の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H2} は、第2の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H3} は、第3の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

C_L は、免疫グロブリン軽鎖定常ドメインであり；

C_{H1} は、免疫グロブリン C_{H1} 重鎖定常ドメインであり；

L_1 、 L_2 、 L_3 および L_4 は、アミノ酸リンカーであり；

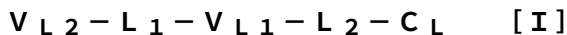
ここで、式Iのポリペプチドおよび式IIのポリペプチドは、交差軽鎖－重鎖対を形成する、

前記三重特異性および／または三価結合タンパク質である。

【0093】

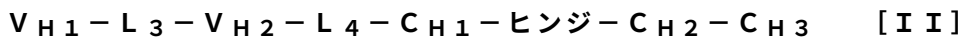
一実施形態では、本開示の結合タンパク質は、1つまたはそれ以上の（例えば、3つの異なる）HIV標的タンパク質に特異的に結合する3つの抗原結合部位を形成する4本のポリペプチド鎖を含む三重特異性および／または三価結合タンパク質であって、

第1のポリペプチド鎖は、式：



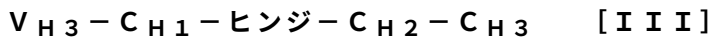
により表される構造を含み、

第2のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

第3のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

第4のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

式中：

V_{L1} は、第1の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L2} は、第2の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L3} は、第3の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{H1} は、第1の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H2} は、第2の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H3} は、第3の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

C_L は、免疫グロブリン軽鎖定常ドメインであり；

C_{H1} は、免疫グロブリン C_{H1} 重鎖定常ドメインであり；

C_{H2} は、免疫グロブリン C_{H2} 重鎖定常ドメインであり；

C_{H3} は、免疫グロブリン C_{H3} 重鎖定常ドメインであり；

10

20

30

40

50

ヒンジは、 C_{H1} ドメインと C_{H2} ドメインを接続する免疫グロブリンヒンジ領域であり；

L_1 、 L_2 、 L_3 および L_4 は、アミノ酸リンカーであり；

ここで、式Iのポリペプチドおよび式IIのポリペプチドは、交差軽鎖-重鎖対を形成する、

前記三重特異性および／または三価結合タンパク質である。

【0094】

一部の実施形態では、第1のポリペプチド鎖および第2のポリペプチド鎖は、2つの別個の抗原結合部位を形成する交差配向を有する。一部の実施形態では、 V_{H1} および V_{L1} は、結合対を形成し、第1の抗原結合部位を形成する。一部の実施形態では、 V_{H2} および V_{L2} は、結合対を形成し、第2の抗原結合部位を形成する。一部の実施形態では、第3のポリペプチドおよび第4のポリペプチドは、第3の抗原結合部位を形成する。一部の実施形態では、 V_{H3} および V_{L3} は、結合対を形成し、第3の抗原結合部位を形成する。

【0095】

一部の実施形態では、 V_{L1} 、 V_{L2} および V_{L3} は、各々独立して、配列番号：2、4、10、12、18、20、26、28、34、36、42、44、50、52、58、60、66、68、74、76、82、84、90、92、98、100、106、108、114、116、122、124、130、132、138、140、146、148、154、156、162、164、170、172、178、180、186、188、194、196、202、204、210、212、218、220、226、228、233、235、241、243のいずれか1つに記載のアミノ酸配列に由来する可変ドメインであり； V_{H1} 、 V_{H2} および V_{H3} は、各々独立して、配列番号：1、3、9、11、17、10、25、27、33、35、41、43、49、51、57、59、65、67、73、75、81、83、89、91、97、99、105、107、113、115、121、123、129、131、137、139、145、147、153、155、161、163、169、171、177、179、185、187、193、195、201、203、209、211、217、219、225、227、232、234、240、242のいずれか1つに記載のアミノ酸配列に由来する可変ドメインである。他の実施形態では、 V_{L1} 、 V_{L2} および V_{L3} は、各々独立して、配列番号：266～283のいずれか1つに記載のアミノ酸配列を含む可変ドメインの軽鎖相補性決定領域を含み； V_{H1} 、 V_{H2} および V_{H3} は、各々独立して、配列番号：248～265のいずれか1つに記載のアミノ酸配列を含む可変ドメインの重鎖相補性決定領域を含む。一部の実施形態では、 V_{L1} 、 V_{L2} および V_{L3} は、各々独立して、本明細書に記載の抗体CD4BS「a」、CD4BS「b」、MPER、MPER_100W、V1/V2指向性「a」、V1/V2指向性「b」、またはV3指向性のものの軽鎖可変ドメイン配列を含む、軽鎖可変ドメインである。一部の実施形態では、 V_{H1} 、 V_{H2} および V_{H3} は、各々独立して、本明細書に記載の抗体CD4BS「a」、CD4BS「b」、MPER、MPER_100W、V1/V2指向性「a」、V1/V2指向性「b」、またはV3指向性のものの重鎖可変ドメイン配列を含む重鎖可変ドメインである。一部の実施形態では、 V_{L1} 、 V_{L2} および V_{L3} は、各々独立して、本明細書に記載の抗体CD4BS「a」、CD4BS「b」、MPER、MPER_100W、V1/V2指向性「a」、V1/V2指向性「b」、またはV3指向性のものの軽鎖可変ドメイン配列のCDR-L1、CDR-L2およびCDR-L3を含む軽鎖可変ドメインである。一部の実施形態では、 V_{H1} 、 V_{H2} および V_{H3} は、各々独立して、本明細書に記載の抗体CD4BS「a」、CD4BS「b」、MPER、MPER_100W、V1/V2指向性「a」、V1/V2指向性「b」、またはV3指向性のものの重鎖可変ドメイン配列のCDR-H1、CDR-H2およびCDR-H3を含む重鎖可変ドメインである。

【0096】

一部の実施形態では、 V_{L1} 、 V_{L2} および V_{L3} は、各々独立して、配列番号：303、305、311、313、319、321、327、329、335、337、343

、345、351、353、359、361、367、369、375、377、383、385、391、393、399、401、407、409、415、417、423、425、431、433、439、441、447、449、455、457、463、465、471、473のいずれか1つに記載のアミノ酸配列に由来する可変ドメインであり； V_{H1} 、 V_{H2} および V_{H3} は、各々独立して、配列番号：302、304、310、312、318、320、326、328、334、336、342、344、350、352、358、360、366、368、374、376、382、384、390、392、398、400、406、408、414、416、422、424、430、432、438、440、446、448、454、456、462、464、470、472のいずれか1つに記載のアミノ酸配列に由来する可変ドメインである。他の実施形態では、 V_{L1} 、 V_{L2} および V_{L3} は、各々独立して、配列番号：266～271、275～277、488～496のいずれか1つに記載のアミノ酸配列を含む可変ドメインの軽鎖相補性決定領域を含み； V_{H1} 、 V_{H2} および V_{H3} は、各々独立して、配列番号：248～253、257～259、479～487のいずれか1つに記載のアミノ酸配列を含む可変ドメインの重鎖相補性決定領域を含む。

10

【0097】

特定の実施形態では、式Iのポリペプチド鎖または式IIのポリペプチド鎖における V_{H1} および V_{H2} ドメインの順序、したがって V_{L1} および V_{L2} ドメインの順序は、スワップされる（すなわち、順序を逆にする）。

【0098】

一部の実施形態では、第1のポリペプチド鎖は、配列番号：4のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：4のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第2のポリペプチド鎖は、配列番号：3のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：3のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第3のポリペプチド鎖は、配列番号：1のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：1のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第4のポリペプチド鎖は、配列番号：2のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：2のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む。

20

【0099】

一部の実施形態では、第1のポリペプチド鎖は、配列番号：12のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：12のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第2のポリペプチド鎖は、配列番号：11のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：11のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第3のポリペプチド鎖は、配列番号：9のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：9のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第4のポリペプチド鎖は、配列番号：10のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：10のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む。

30

【0100】

他の実施形態では、第1のポリペプチド鎖は、配列番号：20のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：20のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第2のポリペプチド鎖は、配列番号：19のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：19のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第3のポリペプチド鎖は、配列番号：17のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：17のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第4のポリペプチド鎖は、配列番号：18のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：18のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む。

40

【0101】

他の実施形態では、第1のポリペプチド鎖は、配列番号：28のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：28のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第2のポリペプチド鎖は、配列番号：27のアミノ酸配列を含むか、または配列番号

50

【 0 1 0 2 】

10

【 0 1 0 3 】

20

【 0 1 0 4 】

30

【 0 1 0 5 】

40

【 0 1 0 6 】

50

他の実施形態では、第1のポリペプチド鎖は、配列番号：76のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：76のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第2のポリペプチド鎖は、配列番号：75のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：75のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第3のポリペプチド鎖は、配列番号：73のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：73のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第4のポリペプチド鎖は、配列番号：74のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：74のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む。

10

【 0 1 0 9 】

20

30

40

50

【 0 1 1 3 】

10

【 0 1 1 4 】

20

【 0 1 1 5 】

30

【 0 1 1 6 】

40

【 0 1 1 7 】

【 0 1 1 8 】

【 0 1 1 9 】

10

20

30

40

50

【 0 1 2 4 】

10

【 0 1 2 5 】

20

【 0 1 2 6 】

30

【 0 1 2 7 】

40

【 0 1 2 8 】

50

【0129】

別の実施形態では、第1のポリペプチド鎖は、配列番号：305のアミノ酸配列を含む

【 0 1 3 0 】

10

【 0 1 3 1 】

20

【 0 1 3 2 】

30

【 0 1 3 3 】

40

【 0 1 3 4 】

50

【 0 1 3 5 】

10

【 0 1 3 6 】

20

【 0 1 3 7 】

30

【 0 1 3 8 】

40

【 0 1 3 9 】

50

【 0 1 4 0 】

別の実施形態では、第1のポリペプチド鎖は、配列番号：393のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：393のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列

【 0 1 4 1 】

10

20

30

40

50

配列と少なくとも 95 % 同一であるアミノ酸配列を含む。

【0146】

別の実施形態では、第1のポリペプチド鎖は、配列番号：441のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：441のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第2のポリペプチド鎖は、配列番号：440のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：440のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第3のポリペプチド鎖は、配列番号：438のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：438のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第4のポリペプチド鎖は、配列番号：439のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：439のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む。

10

【0147】

別の実施形態では、第1のポリペプチド鎖は、配列番号：449のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：449のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第2のポリペプチド鎖は、配列番号：448のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：448のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第3のポリペプチド鎖は、配列番号：446のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：446のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第4のポリペプチド鎖は、配列番号：447のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：447のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む。

【0148】

別の実施形態では、第1のポリペプチド鎖は、配列番号：457のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：457のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第2のポリペプチド鎖は、配列番号：456のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：456のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第3のポリペプチド鎖は、配列番号：454のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：454のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第4のポリペプチド鎖は、配列番号：455のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：455のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む。

20

【0149】

別の実施形態では、第1のポリペプチド鎖は、配列番号：465のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：465のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第2のポリペプチド鎖は、配列番号：464のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：464のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第3のポリペプチド鎖は、配列番号：462のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：462のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第4のポリペプチド鎖は、配列番号：463のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：463のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む。

30

【0150】

別の実施形態では、第1のポリペプチド鎖は、配列番号：473のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：473のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第2のポリペプチド鎖は、配列番号：472のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：472のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第3のポリペプチド鎖は、配列番号：470のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：470のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；第4のポリペプチド鎖は、配列番号：471のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：471のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む。

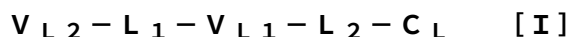
40

【0151】

他の実施形態では、本開示の結合タンパク質は、1つまたはそれ以上の（例えば、3つの）HIV標的抗原に特異的に結合する3つの抗原結合部位を形成する4本のポリペプチド鎖を含む三重特異性および／または三価結合タンパク質であって、

50

第1のポリペプチド鎖は、式：



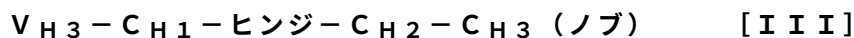
により表される構造を有し、

第2のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を有し、

第3のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を有し、

第4のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を有し、

式中：

V_{L1} は、第1の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L2} は、第2の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L3} は、第3の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{H1} は、第1の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H2} は、第2の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H3} は、第3の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

C_L は、免疫グロブリン軽鎖定常ドメインであり；

C_{H1} は、免疫グロブリン C_{H1} 重鎖定常ドメインであり；

L_1 、 L_2 、 L_3 および L_4 は、アミノ酸リンカーであり；

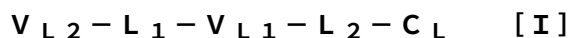
ここで、式Iのポリペプチドおよび式IIのポリペプチドは、交差軽鎖－重鎖対を形成する、

前記三重特異性および／または三価結合タンパク質である。

【0152】

他の実施形態では、本開示の結合タンパク質は、1つまたはそれ以上の（例えば、3つの）HI V 標的抗原に特異的に結合する3つの抗原結合部位を形成する4本のポリペプチド鎖を含む三重特異性および／または三価結合タンパク質であって、

第1のポリペプチド鎖は、式：



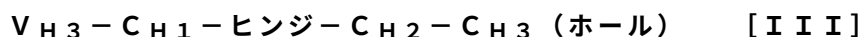
により表される構造を有し、

第2のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を有し、

第3のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を有し、

第4のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を有し、

式中：

V_{L1} は、第1の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L2} は、第2の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L3} は、第3の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{H1} は、第1の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H2} は、第2の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H3} は、第3の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

C_L は、免疫グロブリン軽鎖定常ドメインであり；

C_{H1} は、免疫グロブリン C_{H1} 重鎖定常ドメインであり；

10

20

30

40

50

L_1 、 L_2 、 L_3 および L_4 は、アミノ酸リンカーであり；

ここで、式Ⅰのポリペプチドおよび式Ⅱのポリペプチドは、交差軽鎖－重鎖対を形成する、

前記三重特異性および／または三価結合タンパク質である。

【0153】

三重特異性結合タンパク質のさらなる例

一部の実施形態では、 V_{L1} 、 V_{L2} および V_{L3} は、各々独立して、配列番号：512、513、514、515、516、517、518、519、520、および521のいずれか1つに記載のアミノ酸配列を含む可変ドメインである。一部の実施形態では、 V_{L1} 、 V_{L2} および V_{L3} は、各々独立して、配列番号：512、513、514、515、516、517、518、519、520、および521のいずれか1つに記載の配列と少なくとも約80%、少なくとも約81%、少なくとも約82%、少なくとも約83%、少なくとも約84%、少なくとも約85%、少なくとも約86%、少なくとも約87%、少なくとも約88%、少なくとも約89%、少なくとも約90%、少なくとも約91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変ドメインである。

【0154】

三重特異性結合タンパク質のさらなる例

一部の実施形態では、 V_{H1} 、 V_{H2} および V_{H3} は、各々独立して、配列番号：502、503、504、505、506、507、および508のいずれか1つに記載のアミノ酸配列を含む可変ドメインである。一部の実施形態では、 V_{H1} 、 V_{H2} および V_{H3} は、各々独立して、配列番号：502、503、504、505、506、507、および508のいずれか1つに記載の配列と少なくとも約80%、少なくとも約81%、少なくとも約82%、少なくとも約83%、少なくとも約84%、少なくとも約85%、少なくとも約86%、少なくとも約87%、少なくとも約88%、少なくとも約89%、少なくとも約90%、少なくとも約91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変ドメインである。

【0155】

一部の実施形態では、 V_{L1} 、 V_{L2} 、および V_{L3} は、配列番号：518、519、および512に記載のアミノ酸配列をそれぞれ含み、 V_{H1} 、 V_{H2} 、および V_{H3} は、配列番号：504、506、および502に記載のアミノ酸配列をそれぞれ含む。一部の実施形態では、 V_{L1} 、 V_{L2} 、および V_{L3} は、配列番号：518、519、および513に記載のアミノ酸配列をそれぞれ含み、 V_{H1} 、 V_{H2} 、および V_{H3} は、配列番号：504、506、および503に記載のアミノ酸配列をそれぞれ含む。一部の実施形態では、 V_{L1} 、 V_{L2} 、および V_{L3} は、配列番号：519、518、および513に記載のアミノ酸配列をそれぞれ含み、 V_{H1} 、 V_{H2} 、および V_{H3} は、配列番号：506、504、および503に記載のアミノ酸配列をそれぞれ含む。

【0156】

一部の実施形態では、 V_{L1} 、 V_{L2} 、および V_{L3} は、各々独立して、配列番号：512、513、514、515、516、517、518、519、520、および521からなる群から選択される配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む可変ドメインである。一部の実施形態では、 V_{H1} 、 V_{H2} 、および V_{H3} は、各々独立して、配列番号：502、503、504、505、506、507、および508からなる群から選択される配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む可変ドメインである。一部の実施形態では、 V_{L1} 、 V_{L2} 、および V_{L3} は、各々独立して、表Cに示す軽鎖可変ドメイン配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む可変ドメ

インである。一部の実施形態では、 V_{H1} 、 V_{H2} 、および V_{H3} は、各々独立して、表Cに示す重鎖可変ドメイン配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む可変ドメインである。

【0157】

一部の実施形態では、 V_{L1} は、配列番号：518の配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む可変ドメインであり； V_{L2} は、配列番号：519の配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む可変ドメインであり； V_{L3} は、配列番号：512の配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む可変ドメインであり； V_{H1} は、配列番号：504の配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む可変ドメインであり； V_{H2} は、配列番号：506の配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む可変ドメインであり； V_{H3} は、配列番号：502の配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む可変ドメインである。一部の実施形態では、 V_{L1} は、配列番号：518の配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む可変ドメインであり； V_{L2} は、配列番号：519の配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む可変ドメインであり； V_{L3} は、配列番号：513の配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む可変ドメインであり； V_{H1} は、配列番号：504の配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む可変ドメインであり； V_{H2} は、配列番号：506の配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む可変ドメインであり； V_{H3} は、配列番号：503の配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む可変ドメインである。一部の実施形態では、 V_{L1} は、配列番号：519の配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む可変ドメインであり； V_{L2} は、配列番号：518の配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む可変ドメインであり； V_{L3} は、配列番号：513の配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む可変ドメインであり、 V_{H1} は、配列番号：506の配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む可変ドメインであり； V_{H2} は、配列番号：504の配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む可変ドメインであり； V_{H3} は、配列番号：503の配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む可変ドメインである。

【0158】

一部の実施形態では、 V_{L1} 、 V_{L2} 、および V_{L3} は、各々独立して、次のものを含む可変ドメインである；(a) 配列番号：266、269、275、278、281、および500からなる群から選択される配列を含むCDR-L1；(b) 配列番号：267、270、276、279、282、および501からなる群から選択される配列を含むCDR-L2；ならびに／または(c) 配列番号：268、271、274、277、280、および283からなる群から選択される配列を含むCDR-L3。一部の実施形態では、 V_{L1} 、 V_{L2} 、および V_{L3} は、各々独立して、表Bに示すアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む可変ドメインである。一部の実施形態では、 V_{L1} 、 V_{L2} 、および V_{L3} は、各々独立して、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む可変ドメインであり、該CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3は、配列番号：266、267、および268に記載の配列をそれぞれ；配列番号：269、270、および271に記載の配列をそれぞれ；配列番号：500、501、および274に記載の配列をそれぞれ；配列番号：275、276、および277に記載の配列をそれぞれ；配列番号：281、282、および283に記載の配列をそれぞれ；または配列番号：278、279、および280に記載の配列をそれぞれ含む。

【0159】

一部の実施形態では、 V_{H1} 、 V_{H2} 、および V_{H3} は、各々独立して、次のものを含む可変ドメインである：(a) 配列番号：248、251、254、257、263、および499からなる群から選択される配列を含むCDR-H1；(b) 配列番号：252、255、258、261、264、および497からなる群から選択される配列を含むCDR-H2；ならびに／または(c) 配列番号：250、253、256、259、262、265、および498からなる群から選択される配列を含むCDR-H3。一部の実施形態では、 V_{H1} 、 V_{H2} 、および V_{H3} は、各々独立して、表Bに示すアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む可変ドメインである。一部の実施形態では、 V_{H1} 、 V_{H2} 、および V_{H3} は、各々独立して、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む可変ドメインであり、該CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3は、配列番号：248、497、および251に記載の配列をそれぞれ；配列番号：251、252、および253に記載の配列をそれぞれ；配列番号：254、255、および256に記載の配列をそれぞれ；配列番号：254、255、および498に記載の配列をそれぞれ；配列番号：257、258、および259に記載の配列をそれぞれ；配列番号：263、264、および265に記載の配列をそれぞれ；または配列番号：499、261、および262に記載の配列をそれぞれ含む。

10

【0160】

一部の実施形態では、 V_{L1} は、配列番号：500、501、および274の配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み； V_{L2} は、配列番号：275、276、および277の配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み； V_{L3} は、配列番号：266、267、および268の配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み； V_{H1} は、配列番号：254、255、および256の配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み； V_{H2} は、配列番号：257、258、および259の配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み； V_{H3} は、配列番号：248、497、および250の配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む。一部の実施形態では、 V_{L1} は、配列番号：500、501、および274の配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み； V_{L2} は、配列番号：275、276、および277の配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み； V_{L3} は、配列番号：269、270、および271の配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み； V_{H1} は、配列番号：254、255、および256の配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み； V_{H2} は、配列番号：257、258、および259の配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み； V_{H3} は、配列番号：251、252、および253の配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む。一部の実施形態では、 V_{L1} は、配列番号：275、276、および277の配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み； V_{L2} は、配列番号：500、501、および274の配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み； V_{L3} は、配列番号：269、270、および271の配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み； V_{H1} は、配列番号：257、258、および259の配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み； V_{H2} は、配列番号：254、255、および256の配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み； V_{H3} は、配列番号：251、252、および253の配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む。

20

30

40

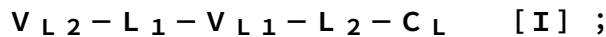
【0161】

1つまたはそれ以上のHIV標的タンパク質および1つまたはそれ以上のT細胞標的タンパク質を標的にするさらなる三重特異性結合タンパク質

50

一部の実施形態では、本開示の結合タンパク質は、1つまたはそれ以上の（例えば、1つまたは2つの）HIV標的タンパク質および1つまたはそれ以上の（例えば、1つまたは2つの）T細胞標的タンパク質に特異的に結合する3つの抗原結合部位を形成する4本のポリペプチド鎖であって、

第1のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を有し；

第2のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を有し；

第3のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を有し；

第4のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を有し；

式中、

V_{L1} は、第1の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L2} は、第2の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L3} は、第3の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{H1} は、第1の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H2} は、第2の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H3} は、第3の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

C_L は、免疫グロブリン軽鎖定常ドメインであり；

C_{H1} は、免疫グロブリン C_{H1} 重鎖定常ドメインであり；

L_1 、 L_2 、 L_3 、および L_4 は、アミノ酸リンカーであり；

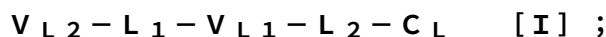
ここで、式Iのポリペプチドおよび式IIのポリペプチドは、交差軽鎖－重鎖対を形成する、

前記ポリペプチド鎖を含む。

【0162】

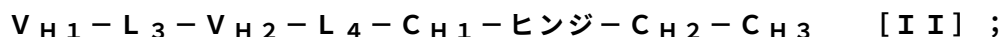
一部の実施形態では、本開示の結合タンパク質は、1つまたはそれ以上の（例えば、1つまたは2つの）HIV標的タンパク質および1つまたはそれ以上の（例えば、1つまたは2つの）T細胞標的タンパク質に特異的に結合する3つの抗原結合部位を形成する4本のポリペプチド鎖であって、

第1のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を有し；

第2のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を有し；

第3のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を有し；

第4のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を有し；

式中、

V_{L1} は、第1の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L2} は、第2の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L3} は、第3の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

10

20

30

40

50

V_{H1} は、第 1 の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；
 V_{H2} は、第 2 の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；
 V_{H3} は、第 3 の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；
 C_L は、免疫グロブリン軽鎖定常ドメインであり；
 C_{H1} は、免疫グロブリン C_{H1} 重鎖定常ドメインであり；
 C_{H2} は、免疫グロブリン C_{H2} 重鎖定常ドメインであり；
 C_{H3} は、免疫グロブリン C_{H3} 重鎖定常ドメインであり；
 ヒンジは、 C_{H1} ドメインと C_{H2} ドメインを接続する免疫グロブリンヒンジ領域であり；

L_1 、 L_2 、 L_3 、および L_4 は、アミノ酸リンカーであり；
 ここで、式 I のポリペプチドおよび式 II のポリペプチドは、交差軽鎖－重鎖対を形成する、
 前記ポリペプチド鎖を含む。

【0163】

一部の実施形態では、第 1 のポリペプチド鎖および第 2 のポリペプチド鎖は、2 つの別個の抗原結合部位を形成する交差配向を有する。一部の実施形態では、 V_{H1} および V_{L1} は、結合対を形成し、第 1 の抗原結合部位を形成する。一部の実施形態では、 V_{H2} および V_{L2} は、結合対を形成し、第 2 の抗原結合部位を形成する。一部の実施形態では、第 3 のポリペプチドおよび第 4 のポリペプチドは、第 3 の抗原結合部位を形成する。一部の

【0164】

一部の実施形態では、 V_{L1} 、 V_{L2} および V_{L3} は、各々独立して、配列番号：512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523、および 524 のいずれか 1 つに記載のアミノ酸配列を含む可変ドメインである。一部の実施形態では、 V_{L1} 、 V_{L2} および V_{L3} は、各々独立して、配列番号：512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523、および 524 のいずれか 1 つに記載の配列と少なくとも約 80%、少なくとも約 81%、少なくとも約 82%、少なくとも約 83%、少なくとも約 84%、少なくとも約 85%、少なくとも約 86%、少なくとも約 87%、少なくとも約 88%、少なくとも約 89%、少なくとも約 90%、少なくとも約 91%、少なくとも約 92%、少なくとも約 93%、少なくとも約 94%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、または少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変ドメインである。

【0165】

一部の実施形態では、 V_{H1} 、 V_{H2} および V_{H3} は、各々独立して、配列番号：502、503、504、505、506、507、508、509、510、および 511 のいずれか 1 つに記載のアミノ酸配列を含む可変ドメインである。一部の実施形態では、 V_{H1} 、 V_{H2} および V_{H3} は、各々独立して、配列番号：502、503、504、505、506、507、508、509、510、および 511 のいずれか 1 つに記載の配列と少なくとも約 80%、少なくとも約 81%、少なくとも約 82%、少なくとも約 83%、少なくとも約 84%、少なくとも約 85%、少なくとも約 86%、少なくとも約 87%、少なくとも約 88%、少なくとも約 89%、少なくとも約 90%、少なくとも約 91%、少なくとも約 92%、少なくとも約 93%、少なくとも約 94%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、または少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可変ドメインである。

【0166】

一部の実施形態では、 V_{L1} 、 V_{L2} 、および V_{L3} は、配列番号：522、524、および 513 に記載のアミノ酸配列をそれぞれ含み、 V_{H1} 、 V_{H2} 、および V_{H3} は、配列番号：509、511、および 503 に記載のアミノ酸配列をそれぞれ含む。一部の実施形態では、 V_{L1} 、 V_{L2} 、および V_{L3} は、配列番号：524、522、および 513 に

記載のアミノ酸配列をそれぞれ含み、 V_{H1} 、 V_{H2} 、および V_{H3} は、配列番号：511、509、および503に記載のアミノ酸配列をそれぞれ含む。

【0167】

一部の実施形態では、 V_{L1} 、 V_{L2} 、および V_{L3} は、各々独立して、配列番号：512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523、および524からなる群から選択される配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む可変ドメインである。

【0168】

一部の実施形態では、 V_{H1} 、 V_{H2} 、および V_{H3} は、各々独立して、配列番号：502、503、504、505、506、507、508、509、510、および511からなる群から選択される配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む可変ドメインである。

【0169】

一部の実施形態では、 V_{L1} は、配列番号：522の配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む可変ドメインであり； V_{L2} は、配列番号：524の配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む可変ドメインであり； V_{L3} は、配列番号：513の配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む可変ドメインであり； V_{H1} は、配列番号：509の配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む可変ドメインであり； V_{H2} は、配列番号：511の配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む可変ドメインであり； V_{H3} は、配列番号：503の配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む可変ドメインである。一部の実施形態では、 V_{L1} は、配列番号：524の配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む可変ドメインであり； V_{L2} は、配列番号：522の配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む可変ドメインであり； V_{L3} は、配列番号：513の軽鎖可変ドメイン配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む可変ドメインであり； V_{H1} は、配列番号：511の配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む可変ドメインであり； V_{H2} は、配列番号：509の配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む可変ドメインであり； V_{H3} は、配列番号：503の配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む可変ドメインである。

【0170】

一部の実施形態では、 V_{L1} 、 V_{L2} 、および V_{L3} は、各々独立して、次のものを含む可変ドメインである；(a) 配列番号：266、269、275、278、281、488、491、494、および500からなる群から選択される配列を含むCDR-L1；(b) 配列番号：267、270、276、279、282、489、492、495、および501からなる群から選択される配列を含むCDR-L2；ならびに(c) 配列番号：268、271、274、277、280、283、490、493、および496からなる群から選択される配列を含むCDR-L3。一部の実施形態では、 V_{L1} 、 V_{L2} 、および V_{L3} は、各々独立して、表Bに示すアミノ酸配列を含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む可変ドメインである。一部の実施形態では、 V_{L1} 、 V_{L2} 、および V_{L3} は、各々独立して、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む可変ドメインであり、該CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3は、配列番号：266、267、および268に記載の配列をそれぞれ；配列番号：269、270、および271に記載の配列をそれぞれ；配列番号：500、501、および274に記載の配列をそれぞれ；配列番号：275、276、および277に記載の配列をそれぞれ；配列番号：281、282、および283に記載の配列をそれぞれ；配列番号：278、279、および280に記載の配列をそれぞれ；配列番号：488、489、およ

10

20

30

40

50

び490に記載の配列をそれぞれ；配列番号：491、492、および493に記載の配列をそれぞれ；または配列番号：494、495、および496に記載の配列をそれぞれ含む。

【0171】

一部の実施形態では、 V_{H1} 、 V_{H2} 、および V_{H3} は、各々独立して、次のものを含む可変ドメインである：(a) 配列番号：248、251、254、257、263、479、482、485、および499からなる群から選択される配列を含むCDR-H1；(b) 配列番号：252、255、258、261、264、480、483、486、および497からなる群から選択される配列を含むCDR-H2；ならびに(c) 配列番号：250、253、256、259、262、265、481、484、487、および498からなる群から選択される配列を含むCDR-H3。一部の実施形態では、 V_{H1} 、 V_{H2} 、および V_{H3} は、各々独立して、表Bに示すアミノ酸配列を含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む可変ドメインである。一部の実施形態では、 V_{H1} 、 V_{H2} 、および V_{H3} は、各々独立して、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む可変ドメインであり、該CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3は、配列番号：248、497、および251に記載の配列をそれぞれ；配列番号：251、252、および253に記載の配列をそれぞれ；配列番号：254、255、および256に記載の配列をそれぞれ；配列番号：254、255、および498に記載の配列をそれぞれ；配列番号：257、258、および259に記載の配列をそれぞれ；配列番号：263、264、および265に記載の配列をそれぞれ；配列番号：499、261、および262に記載の配列をそれぞれ；配列番号：479、480、および481に記載の配列をそれぞれ；配列番号：482、483、および484に記載の配列をそれぞれ；または配列番号：485、486、および487に記載の配列をそれぞれ含む。

【0172】

一部の実施形態では、 V_{L1} は、配列番号：488、489、および490の配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み； V_{L2} は、配列番号：494、495、および496の配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み； V_{L3} は、配列番号：269、270、および271の配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み； V_{H1} は、配列番号：479、480、および481の配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み； V_{H2} は、配列番号：485、486、および487の配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み； V_{H3} は、配列番号：251、252、および253の配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む。一部の実施形態では、 V_{L1} は、配列番号：494、495、および496の配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み； V_{L2} は、配列番号：488、489、および490の配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み； V_{L3} は、配列番号：269、270、および271の配列をそれぞれ含むCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み； V_{H1} は、配列番号：485、486、および487の配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み； V_{H2} は、配列番号：479、480、および481の配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み； V_{H3} は、配列番号：251、252、および253の配列をそれぞれ含むCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む。

【0173】

一部の実施形態では、 V_{L1} および V_{H1} は、本明細書に記載の抗体CD28またはCD28__2の軽鎖および重鎖可変配列を含む軽鎖および重鎖可変ドメインであり、 V_{L2} および V_{H2} は、本明細書に記載の抗体CD3の軽鎖および重鎖可変配列を含む軽鎖および重鎖可変ドメインであり、ならびに V_{L3} および V_{H3} は、本明細書に記載の抗体CD4BS「a」、CD4BS「b」、MPER、MPER__100W、V1/V2指向性「a」、V1/V2指向性「b」、またはV3指向性のものの軽鎖および重鎖可変配列を含む軽

鎖および重鎖可変ドメインである。一部の実施形態では、 V_{L1} および V_{H1} は、本明細書に記載の抗体CD28またはCD28__2の6つのCDRを含む軽鎖および重鎖可変ドメインであり、 V_{L2} および V_{H2} は、本明細書に記載の抗体CD3の6つのCDRを含む軽鎖および重鎖可変ドメインであり、ならびに V_{L3} および V_{H3} は、本明細書に記載の抗体CD4BS「a」、CD4BS「b」、MPER、MPER__100W、 $V1/V2$ 指向性「a」、 $V1/V2$ 指向性「b」、または $V3$ 指向性のものの6つのCDRを含む軽鎖および重鎖可変ドメインである。

【0174】

一部の実施形態では、 V_{L1} および V_{H1} は、本明細書に記載の抗体CD28またはCD28__2の軽鎖および重鎖可変配列を含む軽鎖および重鎖可変ドメインであり、 V_{L2} および V_{H2} は、本明細書に記載の抗体CD4BS「a」、CD4BS「b」、MPER、MPER__100W、 $V1/V2$ 指向性「a」、 $V1/V2$ 指向性「b」、または $V3$ 指向性のものの軽鎖および重鎖可変配列を含む軽鎖および重鎖可変ドメインであり、ならびに V_{L3} および V_{H3} は、本明細書に記載の抗体CD3の軽鎖および重鎖可変配列を含む軽鎖および重鎖可変ドメインである。一部の実施形態では、 V_{L1} および V_{H1} は、本明細書に記載の抗体CD28またはCD28__2の6つのCDRを含む軽鎖および重鎖可変ドメインであり、 V_{L2} および V_{H2} は、本明細書に記載の抗体CD4BS「a」、CD4BS「b」、MPER、MPER__100W、 $V1/V2$ 指向性「a」、 $V1/V2$ 指向性「b」、または $V3$ 指向性のものの6つのCDRを含む軽鎖および重鎖可変ドメインであり、ならびに V_{L3} および V_{H3} は、本明細書に記載の抗体CD3の6つのCDRを含む軽鎖および重鎖可変ドメインである。

【0175】

一部の実施形態では、 V_{L1} および V_{H1} は、本明細書に記載の抗体CD3の軽鎖および重鎖可変配列を含む軽鎖および重鎖可変ドメインであり、 V_{L2} および V_{H2} は、本明細書に記載の抗体CD28またはCD28__2の軽鎖および重鎖可変配列を含む軽鎖および重鎖可変ドメインであり、ならびに V_{L3} および V_{H3} は、本明細書に記載の抗体CD4BS「a」、CD4BS「b」、MPER、MPER__100W、 $V1/V2$ 指向性「a」、 $V1/V2$ 指向性「b」、または $V3$ 指向性のものの軽鎖および重鎖可変配列を含む軽鎖および重鎖可変ドメインである。一部の実施形態では、 V_{L1} および V_{H1} は、本明細書に記載の抗体CD3の6つのCDRを含む軽鎖および重鎖可変ドメインであり、 V_{L2} および V_{H2} は、本明細書に記載の抗体CD28またはCD28__2の6つのCDRを含む軽鎖および重鎖可変ドメインであり、ならびに V_{L3} および V_{H3} は、本明細書に記載の抗体CD4BS「a」、CD4BS「b」、MPER、MPER__100W、 $V1/V2$ 指向性「a」、 $V1/V2$ 指向性「b」、または $V3$ 指向性のものの6つのCDRを含む軽鎖および重鎖可変ドメインである。

【0176】

一部の実施形態では、 V_{L1} および V_{H1} は、本明細書に記載の抗体CD3の軽鎖および重鎖可変配列を含む軽鎖および重鎖可変ドメインであり、 V_{L2} および V_{H2} は、本明細書に記載の抗体CD4BS「a」、CD4BS「b」、MPER、MPER__100W、 $V1/V2$ 指向性「a」、 $V1/V2$ 指向性「b」、または $V3$ 指向性のものの軽鎖および重鎖可変配列を含む軽鎖および重鎖可変ドメインであり、ならびに V_{L3} および V_{H3} は、本明細書に記載の抗体CD28またはCD28__2の軽鎖および重鎖可変配列を含む軽鎖および重鎖可変ドメインである。一部の実施形態では、 V_{L1} および V_{H1} は、本明細書に記載の抗体CD3の6つのCDRを含む軽鎖および重鎖可変ドメインであり、 V_{L2} および V_{H2} は、本明細書に記載の抗体CD4BS「a」、CD4BS「b」、MPER、MPER__100W、 $V1/V2$ 指向性「a」、 $V1/V2$ 指向性「b」、または $V3$ 指向性のものの6つのCDRを含む軽鎖および重鎖可変ドメインであり、ならびに V_{L3} および V_{H3} は、本明細書に記載の抗体CD28またはCD28__2の6つのCDRを含む軽鎖および重鎖可変ドメインである。

【0177】

一部の実施形態では、 V_{L1} および V_{H1} は、本明細書に記載の抗体CD4BS「a」、CD4BS「b」、MPER、MPER_{100W}、 $V1/V2$ 指向性「a」、 $V1/V2$ 指向性「b」、または $V3$ 指向性のものの軽鎖および重鎖可変配列を含む軽鎖および重鎖可変ドメインであり、 V_{L2} および V_{H2} は、本明細書に記載の抗体CD28またはCD28₂の軽鎖および重鎖可変配列を含む軽鎖および重鎖可変ドメインであり、ならびに V_{L3} および V_{H3} は、本明細書に記載の抗体CD3の軽鎖および重鎖可変配列を含む軽鎖および重鎖可変ドメインである。一部の実施形態では、 V_{L1} および V_{H1} は、本明細書に記載の抗体CD4BS「a」、CD4BS「b」、MPER、MPER_{100W}、 $V1/V2$ 指向性「a」、 $V1/V2$ 指向性「b」、または $V3$ 指向性のものの6つのCDRを含む軽鎖および重鎖可変ドメインであり、 V_{L2} および V_{H2} は、本明細書に記載の抗体CD28またはCD28₂の6つのCDRを含む軽鎖および重鎖可変ドメインであり、ならびに V_{L3} および V_{H3} は、本明細書に記載の抗体CD3の6つのCDRを含む軽鎖および重鎖可変ドメインである。

10

【0178】

一部の実施形態では、 V_{L1} および V_{H1} は、本明細書に記載の抗体CD4BS「a」、CD4BS「b」、MPER、MPER_{100W}、 $V1/V2$ 指向性「a」、 $V1/V2$ 指向性「b」、または $V3$ 指向性のものの軽鎖および重鎖可変配列を含む軽鎖および重鎖可変ドメインであり、 V_{L2} および V_{H2} は、本明細書に記載の抗体CD3の軽鎖および重鎖可変配列を含む軽鎖および重鎖可変ドメインであり、ならびに V_{L3} および V_{H3} は、本明細書に記載の抗体CD28またはCD28₂の軽鎖および重鎖可変配列を含む軽鎖および重鎖可変ドメインである。一部の実施形態では、 V_{L1} および V_{H1} は、本明細書に記載の抗体CD4BS「a」、CD4BS「b」、MPER、MPER_{100W}、 $V1/V2$ 指向性「a」、 $V1/V2$ 指向性「b」、または $V3$ 指向性のものの6つのCDRを含む軽鎖および重鎖可変ドメインであり、 V_{L2} および V_{H2} は、本明細書に記載の抗体CD3またはCD28₂の6つのCDRを含む軽鎖および重鎖可変ドメインであり、ならびに V_{L3} および V_{H3} は、本明細書に記載の抗体CD28またはCD28₂の6つのCDRを含む軽鎖および重鎖可変ドメインである。

20

【0179】

標的タンパク質

一実施形態では、結合タンパク質は、1つまたはそれ以上のHIV標的タンパク質と特異的に結合する。一部の実施形態では、結合タンパク質は、三重特異性であり、HIV-1 gp41タンパク質のMPER、HIV-1 gp120タンパク質のCD4結合部位、HIV-1 gp120タンパク質のV3ループ内のグリカン、HIV-1 gp120タンパク質またはgp160の三量体突端部と特異的に結合する。他の実施形態では、結合タンパク質は、1つまたはそれ以上のHIV標的タンパク質と、およびT細胞受容体複合体を含むT細胞上の1つまたはそれ以上の標的タンパク質と、特異的に結合する。これらのT細胞エンゲージャー結合タンパク質は、T細胞を標的細胞に一時的に動員することができ、同時に、T細胞の細胞溶解活性を活性化することができる。T細胞エンゲージャー三重特異性抗体は、HIV-1保有宿主を活性化するため、および潜伏感染HIV-1⁺T細胞を溶解するようにT細胞に再指向する／T細胞を活性化するために、使用することができる。T細胞上の標的タンパク質の例としては、なかんずくCD3およびCD28が挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、2つまたはそれ以上の単一特異性抗体（親抗体）の抗原結合ドメインを1つの抗体に組み合わせることにより、三重特異性結合タンパク質を生成することができる。参照により本開示に組み入れられる、国際公開番号WO2011/038290 A2、WO2013/086533 A1、WO2013/070776 A1、WO2012/154312 A1、およびWO2013/163427 A1を参照されたい。本開示の結合タンパク質は、例えばヒト、マウスもしくはヒト化抗体を含む、任意のヒトもしくは非ヒト抗体から得られるまたはそれに由来するドメインまたは配列を使用して、製造することができる。

30

40

【0180】

50

本開示の一部の実施形態では、三価結合タンパク質は、3つの異なる抗原標的に結合することができる。一実施形態では、結合タンパク質は、三重特異性であり、1つの軽鎖－重鎖対は、2つの異なる抗原標的またはエピトープに結合することができ、1つの軽鎖－重鎖対は、1つの抗原標的またはエピトープに結合することができる。別の実施形態では、結合タンパク質は、g p 1 2 0 および g p 4 1 サブユニットで構成されているH I V エンベロープ糖タンパク質構造上に位置する3つの異なるH I V 抗原標的に結合することができる。他の実施形態では、結合タンパク質は、抗原標的のうちの1つまたはそれ以上についての機能を阻害することができる。

【0181】

一部の実施形態では、本開示の結合タンパク質は、1つまたはそれ以上のH I V 標的タンパク質に結合する。一部の実施形態では、結合タンパク質は、単一H I V 標的タンパク質上の3つの異なるエピトープに特異的に結合することができる。一部の実施形態では、結合タンパク質は、第1のH I V 標的タンパク質上の2つの異なるエピトープ、および第2のH I V 標的タンパク質上の1つのエピトープに結合することができる。一部の実施形態では、第1および第2のH I V 標的タンパク質は異なる。一部の実施形態では、結合タンパク質は、3つの異なるH I V 標的タンパク質に特異的に結合することができる。一部の実施形態では、1つまたはそれ以上のH I V 標的タンパク質は、糖タンパク質1 2 0、糖タンパク質4 1 および糖タンパク質1 6 0のうちの1つまたはそれ以上である。

【0182】

一部の実施形態では、本開示の結合タンパク質は、1つまたはそれ以上のH I V 標的タンパク質および1つまたはそれ以上のT細胞標的タンパク質に結合する。一部の実施形態では、結合タンパク質は、1つのH I V 標的タンパク質および単一T細胞標的タンパク質上の2つの異なるエピトープに特異的に結合することができる。一部の実施形態では、結合タンパク質は、1つのH I V 標的タンパク質および2つの異なるT細胞標的タンパク質（例えば、C D 2 8 およびC D 3）に特異的に結合することができる。一部の実施形態では、結合タンパク質は、1つのT細胞標的タンパク質および単一H I V 標的タンパク質上の2つの異なるエピトープに特異的に結合することができる。一部の実施形態では、結合タンパク質は、1つのT細胞標的タンパク質および2つの異なるH I V 標的タンパク質に特異的に結合することができる。一部の実施形態では、結合タンパク質の第1および第2のポリペプチド鎖は、2つのT細胞標的タンパク質を特異的に標的にする2つの抗原結合部位を形成し、結合タンパク質の第3および第4のポリペプチド鎖は、H I V 標的タンパク質に特異的に結合する抗原結合部位を形成する。一部の実施形態では、1つまたはそれ以上のH I V 標的タンパク質は、糖タンパク質1 2 0、糖タンパク質4 1 および糖タンパク質1 6 0のうちの1つまたはそれ以上である。一部の実施形態では、1つまたはそれ以上のT細胞標的タンパク質は、C D 3 およびC D 2 8のうちの1つまたはそれ以上である。

【0183】

リンカー

一部の実施形態では、リンカーL₁、L₂、L₃、およびL₄は、無アミノ酸（長さ＝0）から約100アミノ酸長、または100、50、40、30、20もしくは15アミノ酸未満もしくはそれ以下の範囲である。リンカーは、10、9、8、7、6、5、4、3、2、または1アミノ酸長であってもよい。1つの結合タンパク質中のL₁、L₂、L₃、およびL₄は、すべてが同じアミノ酸配列を有してもよく、またはすべてが異なるアミノ酸配列を有してもよい。

【0184】

適するリンカーの例としては、単一グリシン（G l y）残基；ジグリシンペプチド（G l y－G l y）；トリペプチド（G l y－G l y－G l y）；4つのグリシン残基を有するペプチド（G l y－G l y－G l y－G l y；配列番号：285）；5つのグリシン残基を有するペプチド（G l y－G l y－G l y－G l y－G l y；配列番号：286）；6つのグリシン残基を有するペプチド（G l y－G l y－G l y－G l y－G l y－G l y；配列番号：287）；7つのグリシン残基を有するペプチド（G l y－G l y－G l y－G l y－G l y－G l y－G l y；配列番号：288）。

y-Gly-Gly-Gly-Gly；配列番号：288）；8つのグリシン残基を有するペプチド（Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly；配列番号：289）が挙げられる。アミノ酸残基の他の組合せ、例えば、ペプチドGly-Gly-Gly-Ser（配列番号：290）、ペプチドGly-Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Ser（配列番号：291）およびペプチドGly-Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Ser（配列番号：292）を使用してもよい。他の適するリンカーとしては、単一Ser、およびVal残基；ジペプチドArg-Thr、Gln-Pro、Ser-Ser、Thr-Lys、およびSer-Leu；Thr-Lys-Gly-Pro-Ser（配列番号：293）、Thr-Val-Ala-Ala-Pro（配列番号：294）、Gln-Pro-Lys-Ala-Ala（配列番号：295）；Gln-Arg-Ile-Glu-Gly（配列番号：296）；Ala-Ser-Thr-Lys-Gly-Pro-Ser（配列番号：297）、Arg-Thr-Val-Ala-Ala-Pro-Ser（配列番号：298）、Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro（配列番号：299）、およびHis-Ile-Asp-Ser-Pro-Asn-Lys（配列番号：300）が挙げられる。上に列挙した例は、いかなる点でも本開示の範囲を制限することを意図したものではなく、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン、グリシン、およびプロリンからなる群から選択される無作為に選択されたアミノ酸を含むリンカーは、結合タンパク質において適していることが明らかになった。

【0185】

リンカー中のアミノ酸残基の正体および配列は、そのリンカーにおいて達成することが必要な二次構造エレメントのタイプによって変わることがある。例えば、グリシン、セリンおよびアラニンは、最大の可動性を有するリンカーにとって最良である。グリシン、プロリン、トレオニンおよびセリンの一部の組合せは、より硬い、より伸長したリンカーが必要である場合に有用である。任意のアミノ酸残基を、所望の特性に依存して必要に応じてより大きいペプチドリリンカーを構築するために他のアミノ酸残基と組み合わせて、リンカーと見なすことができる。

【0186】

一部の実施形態では、L₁の長さは、L₃の長さの少なくとも2倍である。一部の実施形態では、L₂の長さは、L₄の長さの少なくとも2倍である。一部の実施形態では、L₁の長さは、L₃の長さの少なくとも2倍であり、L₂の長さは、L₄の長さの少なくとも2倍である。一部の実施形態では、L₁は、長さが3～12アミノ酸残基であり、L₂は、長さが3～14アミノ酸残基であり、L₃は、長さが1～8アミノ酸残基であり、L₄は、長さが1～3アミノ酸残基である。一部の実施形態では、L₁は、長さが5～10アミノ酸残基であり、L₂は、長さが5～8アミノ酸残基であり、L₃は、長さが1～5アミノ酸残基であり、L₄は、長さが1～2アミノ酸残基である。一部の実施形態では、L₁は、長さが7アミノ酸残基であり、L₂は、長さが5アミノ酸残基であり、L₃は、長さが1アミノ酸残基であり、L₄は、長さが2アミノ酸残基である。

【0187】

一部の実施形態では、L₁、L₂、L₃、および／またはL₄は、配列Asp-Lys-Thr-His-Thr（配列番号：525）を含む。一部の実施形態では、L₁は、配列Asp-Lys-Thr-His-Thr（配列番号：525）を含む。一部の実施形態では、L₃は、配列Asp-Lys-Thr-His-Thr（配列番号：525）を含む。

【0188】

一部の実施形態では、L₁、L₂、L₃、および／またはL₄は、配列Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro（配列番号：299）を含む。一部の実施形態では、L₁は、配列Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro（配列番

号：299）を含む。一部の実施形態では、 L_1 は、配列Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro（配列番号：299）を含み、 L_2 は、配列Thr-Lys-Gly-Pro-Ser-Arg（配列番号：526）を含み、 L_3 は、配列Serを含み、 L_4 は、配列Arg-Thrを含む。一部の実施形態では、 L_3 は、配列Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro（配列番号：299）を含む。一部の実施形態では、 L_1 は、配列Serを含み、 L_2 は、配列Arg-Thrを含み、 L_3 は、配列Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro（配列番号：299）を含み、 L_4 は、配列Thr-Lys-Gly-Pro-Ser-Arg（配列番号：526）を含む。

【0189】

Fc領域および定常ドメイン

一部の実施形態では、本開示の結合タンパク質は、 C_{H1} に連結されたFc領域をさらに含む第2のポリペプチド鎖であって、該Fc領域が免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含む、前記第2のポリペプチド鎖を含む。一部の実施形態では、本開示の結合タンパク質は、 C_{H1} に連結されたFc領域をさらに含む第3のポリペプチド鎖であって、該Fc領域が免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含む、前記第3のポリペプチド鎖を含む。一部の実施形態では、本開示の結合タンパク質は、 C_{H1} に連結されたFc領域をさらに含む第2のポリペプチド鎖であって、該Fc領域が免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含む、前記第2のポリペプチド鎖と、 C_{H1} に連結されたFc領域をさらに含む第3のポリペプチド鎖であって、該Fc領域が免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含む、前記第3のポリペプチド鎖とを含む。

【0190】

結合タンパク質の収量を向上させるために、一部の実施形態では、例えば国際公開番号WO96/027011、Ridgwayら、1996、Protein Eng. 9: 617~21；およびMerchantら、1998、Nat. Biotechnol. 16: 677~81にいくつかの例とともに詳細に記載されている、「ノブ・イントゥー・ホール」技術により、 C_{H3} ドメインを変化させることができる。具体的には、2つの C_{H3} ドメインの相互作用面を、これら2つの C_{H3} ドメインを含有する両方の重鎖のヘテロ二量体化を増加させるように変化させる。2つの C_{H3} ドメイン（2本の重鎖の2つの C_{H3} ドメイン）の各々が「ノブ」であることができるが、他方は「ホール」である。ジスルフィド架橋の導入は、ヘテロ二量体をさらに安定させ（Merchantら、1998；Atwellら、1997、J. Mol. Biol. 270: 26~35）、収量を増加させる。特定の実施形態では、ノブは、単一可変ドメインを有する第2のポリペプチド対上にある。他の実施形態では、ノブは、交差配向を有する第1のポリペプチド対上にある。さらに他の実施形態では、 C_{H3} ドメインは、ノブ・イン・ホールを含まない。

【0191】

一部の実施形態では、本開示の結合タンパク質は、第2のポリペプチド鎖上に「ノブ」変異を含み、第3のポリペプチド鎖上に「ホール」変異を含む。一部の実施形態では、本開示の結合タンパク質は、第3のポリペプチド鎖上に「ノブ」変異を含み、第2のポリペプチド鎖上に「ホール」変異を含む。一部の実施形態では、「ノブ」変異は、EUインデックスによるヒトIgG1の354および366位に対応する位置での置換を含む。一部の実施形態では、アミノ酸置換は、S354CおよびT366Wである。一部の実施形態では、「ホール」変異は、EUインデックスによるヒトIgG1の349、366、368、および407位に対応する位置での置換を含む。一部の実施形態では、アミノ酸置換は、Y349C、T366S、L368A、およびY407Vである。一部の実施形態では、第2のポリペプチド鎖は、 C_{H1} に連結された第1のFc領域をさらに含み、該第1のFc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、該第1のFc領域は、EUインデックスによるヒトIgG1の35

10

20

30

40

50

4 および 366 位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、S354C および T366W であり；第3のポリペプチド鎖は、C_{H1}に連結された第2のFc領域をさらに含み、該第2のFc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびにC_{H2}およびC_{H3}免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、該第2のFc領域は、EUインデックスによるヒトIgG1の349、366、368、および407位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、Y349C、T366S、L368A、およびY407V である。一部の実施形態では、第2のポリペプチド鎖は、C_{H1}に連結された第1のFc領域をさらに含み、該第1のFc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびにC_{H2}およびC_{H3}免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、該第1のFc領域は、EUインデックスによるヒトIgG1の349、366、368、および407位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、Y349C、T366S、L368A、およびY407V であり；第3のポリペプチド鎖は、C_{H1}に連結された第2のFc領域をさらに含み、該第2のFc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびにC_{H2}およびC_{H3}免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、該第2のFc領域は、EUインデックスによるヒトIgG1の354および366位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、S354C および T366W である。

【0192】

一部の実施形態では、本開示の結合タンパク質は、血清半減期を改善するための1つまたはそれ以上の変異を含む（例えば、Hinton, P. R. ら（2006）J. Immunol. 176（1）：346～56を参照されたい）。一部の実施形態では、変異は、EUインデックスによるヒトIgG1の428および434位に対応する位置での置換を含み、該アミノ酸置換は、M428L および N434S である。一部の実施形態では、結合タンパク質は、C_{H1}に連結された第1のFc領域をさらに含む第2のポリペプチド鎖であって、該第1のFc領域が免疫グロブリンヒンジ領域ならびにC_{H2}およびC_{H3}免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含む、前記第2のポリペプチド鎖と、C_{H1}に連結された第2のFc領域をさらに含む第3のポリペプチド鎖であって、該第2のFc領域が免疫グロブリンヒンジ領域ならびにC_{H2}およびC_{H3}免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含む、前記第3のポリペプチド鎖とを含み、前記第1および第2のFc領域は、EUインデックスによるヒトIgG1の428および434位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、M428L および N434S である。一部の実施形態では、本開示の結合タンパク質は、ノブおよびホール変異と、血清半減期を改善するための1つまたはそれ以上の変異とを含む。

【0193】

一部の実施形態では、本明細書に記載の三重特異性結合タンパク質のC_{H1}、C_{H2}、C_{H3}、およびC_Lは、結合タンパク質1～53のC_{H1}、C_{H2}、C_{H3}、およびC_L配列のいずれかを含んでもよい。

【0194】

核酸

標準的組換えDNA方法を使用して、結合タンパク質を形成するポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを構築し、これらのポリヌクレオチドを組換え発現ベクターに組み込み、そのようなベクターを宿主細胞に導入する。例えば、Sambrookら、2001、Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Laboratory Press、第3版)を参照されたい。酵素反応および精製技術を、製造業者の仕様に従って行ってもよく、当技術分野において一般に果たされているように行ってもよく、または本明細書に記載の通りに行ってもよい。特定の定義を提供しない限り、本明細書に記載の分析化学、合成有機化学、医化学および製薬化学に関連して用いられる命名法、ならびにそのような化学の実験手順および技術は、当技術分野において周知の、一般に使用されているものである。同様に、従来の技術を化学合成、化学分析、薬剤調合、製剤化、送達、および患者の処置に使用することができる。

【0195】

本開示の他の態様は、本明細書に記載の結合タンパク質のいずれかをコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸分子に関する。一部の実施形態では、単離された核酸は、結合タンパク質をコードする核酸配列の転写を指向するための異種プロモーターに動作可能に連結されている。プロモーターは、核酸の転写を指向する核酸制御配列を指すこともある。第1の核酸配列が第2の核酸配列と機能的関係に置かれている場合、該第1の核酸配列は、該第2の核酸配列に動作可能に連結されている。例えば、プロモーターがコード配列の転写または発現に影響を与える場合、該プロモーターは、結合タンパク質の該コード配列に動作可能に連結されている。プロモーターの例としては、ウイルス（例えば、ポリオーマウイルス、鶏痘ウイルス、アデノウイルス（例えば、アデノウイルス2）、ウシパピローマウイルス、トリ肉腫ウイルス、サイトメガロウイルス、レトロウイルス、B型肝炎ウイルス、サルウイルス40（SV40）など）のゲノムから得られるプロモーター、異種真核生物プロモーター類からのプロモーター（例えば、アクチンプロモーター、免疫グロブリンプロモーター、熱ショックプロモーター類からのプロモーターなど）、CAG-プロモーター（Niwaら、Gene 108（2）：193～9、1991）、ホスホグリセリン酸キナーゼ（PGK）プロモーター、テトラサイクリン誘導性プロモーター（Masuiら、Nucleic Acids Res. 33：e43、2005）、lac系、trp系、tac系、trc系、ファージラムダの主要オペレーターおよびプロモーター領域、3-ホスホグリセリン酸キナーゼのプロモーター、酵母酸性ホスファターゼのプロモーター、および酵母アルファ接合因子のプロモーターを挙げることができるが、これらに限定されない。本開示の結合タンパク質をコードするポリヌクレオチドは、構成的プロモーターの制御下にあってもよく、誘導性プロモーターの制御下にあってもよく、または本明細書に記載の任意の他の適するプロモーターの制御下にあってもよく、または当業者には容易に分かるであろう他の適するプロモーターの制御下にあってもよい。

【0196】

一部の実施形態において、単離された核酸は、ベクターに組込まれる。一部の実施形態において、ベクターは、発現ベクターである。発現ベクターは、発現されることになるポリヌクレオチドに動作可能に連結された1つまたはそれ以上の調節配列を含むことができる。「調節配列」という用語は、プロモーター、エンハンサーおよび他の発現制御エレメント（例えば、ポリアデニル化シグナル）を含む。適するエンハンサーの例としては、哺乳動物遺伝子からのエンハンサー配列（例えば、グロビン、エラスターゼ、アルブミン、 α -フェトプロテイン、インスリンなど）、および真核細胞ウイルスからのエンハンサー配列（例えば、複製起点の後期側（bp 100～270）のSV40エンハンサー、サイトメガロウイルス初期プロモーターエンハンサー、複製起点の後期側のポリオーマエンハンサー、アデノウイルスエンハンサーなど）を挙げることができるが、これらに限定されない。適するベクターの例としては、例えば、プラスミド、コスミド、エピソード、トランスポゾン、およびウイルスベクター（例えば、アデノウイルス、ワクシニアウイルス、シンドビスウイルス、麻疹、ヘルペスウイルス、レンチウイルス、レトロウイルス、アデノ随伴ウイルスベクターなど）を挙げることができる。発現ベクターは、例えば細菌細胞、酵母細胞、昆虫細胞および哺乳動物細胞などの、宿主細胞へのトランスフェクションに使用することができる。宿主における発現および複製が可能な生物学的な機能を持つウイルスおよびプラスミドDNAベクターは当技術分野において公知であり、目的の任意の細胞へのトランスフェクションに使用することができる。

【0197】

本開示の他の態様は、本明細書に記載の結合タンパク質のいずれかの第1、第2、第3および第4のポリペプチド鎖をコードする1つまたはそれ以上のベクターを含むベクター系に関する。一部の実施形態では、ベクター系は、結合タンパク質の第1のポリペプチド鎖をコードする第1のベクターと、結合タンパク質の第2のポリペプチド鎖をコードする第2のベクターと、結合タンパク質の第3のポリペプチド鎖をコードする第3のベクターと、結合タンパク質の第4のポリペプチド鎖をコードする第4のベクターとを含む。一部

の実施形態では、ベクター系は、結合タンパク質の第1および第2のポリペプチド鎖をコードする第1のベクターと、結合タンパク質の第3および第4のポリペプチド鎖をコードする第2のベクターとを含む。一部の実施形態では、ベクター系は、結合タンパク質の第1および第3のポリペプチド鎖をコードする第1のベクターと、結合タンパク質の第2および第4のポリペプチド鎖をコードする第2のベクターとを含む。一部の実施形態では、ベクター系は、結合タンパク質の第1および第4のポリペプチド鎖をコードする第1のベクターと、結合タンパク質の第2および第3のポリペプチド鎖をコードする第2のベクターとを含む。一部の実施形態では、ベクター系は、結合タンパク質の第1、第2、第3および第4のポリペプチド鎖をコードする第1のベクターを含む。ベクター系の1つまたはそれ以上のベクターは、本明細書に記載のベクターのいずれであってもよい。一部の実施形態では、1つまたはそれ以上のベクターは、発現ベクターである。

10

【0198】

宿主細胞

本開示の他の態様は、本明細書に記載の1つまたはそれ以上の単離されたポリヌクレオチド、ベクターおよび／またはベクター系を含む、宿主細胞（例えば、単離された宿主細胞）に関する。一部の実施形態では、本開示の単離された宿主細胞は、*in vitro*で培養される。一部の実施形態では、宿主細胞は、細菌細胞（例えば、大腸菌（*E. coli*）細胞）である。一部の実施形態では、宿主細胞は、酵母細胞（例えば、出芽酵母（*S. cerevisiae*）細胞）である。一部の実施形態では、宿主細胞は、昆虫細胞である。昆虫宿主細胞の例としては、例えば、ショウジョウバエ（*Drosophila*）細胞（例えば、S2細胞）、イラクサギンウワバ（*Trichoplusia ni*）細胞（例えば、High Five（商標）細胞）、およびツマジロクサヨトウ（*Spodoptera frugiperda*）細胞（例えば、Sf21またはSf9細胞）を挙げることができる。一部の実施形態では、宿主細胞は、哺乳動物細胞である。哺乳動物宿主細胞の例としては、例えば、ヒト胎児由来腎臓細胞（例えば、浮遊培養での増殖のためにサブクロニングされた293または293細胞）、Exp1293（商標）細胞、CHO細胞、ベビーハムスター腎臓細胞（例えば、BHK、ATCC CCL 10）、マウスセルトリ細胞（例えば、TM4細胞）、サル腎臓細胞（例えば、CV1 ATCC CCL 70）、アフリカミドリザル腎臓細胞（例えば、VERO-76、ATCC CRL-1587）、ヒト子宮頸癌細胞（例えば、HELA、ATCC CCL 2）、イヌ腎臓細胞（例えば、MDCK、ATCC CCL 34）、バッファローラット肝臓細胞（例えば、BRL 3A、ATCC CRL 1442）、ヒト肺細胞（例えば、W138、ATCC CCL 75）、ヒト肝臓細胞（例えば、Hep G2、HB 8065）、マウス乳房腫瘍細胞（例えば、MMT 060562、ATCC CCL 51）、TRI細胞、MRC 5細胞、FS4細胞、ヒト肝細胞癌株（例えば、Hep G2）、および骨髄腫細胞（例えば、NS0およびSp2/0細胞）を挙げることができる。

20

30

【0199】

本開示の他の態様は、本明細書に記載の結合タンパク質のいずれかを産生する方法に関する。一部の実施形態では、方法は、a) 単離された核酸、ベクター、および／またはベクター系（例えば、本明細書に記載の単離された核酸、ベクター、および／またはベクター系のいずれか）を含む宿主細胞（例えば、本明細書に記載の宿主細胞のいずれか）を、該宿主細胞が結合タンパク質を発現する条件下で培養する工程；およびb) 前記結合タンパク質を前記宿主細胞から単離する工程を含む。タンパク質を発現する条件下で宿主細胞を培養する方法は、当業者に周知である。培養した宿主細胞からタンパク質を単離する方法は、例えば、アフィニティークロマトグラフィー（例えば、プロテインAアフィニティークロマトグラフィー、続いてサイズ排除クロマトグラフィーを含む、2工程アフィニティークロマトグラフィー）による方法を含めて、当業者に周知である。

40

【0200】

結合タンパク質の使用

結合タンパク質は、1つまたはそれ以上の標的抗原の検出および定量的ための競合結合

50

アッセイ、直接および間接的サンドイッチアッセイならびに免疫沈降アッセイなどの、任意の公知アッセイ方法において用いることができる。結合タンパク質は、用いられるアッセイ法にふさわしい親和性で1つまたはそれ以上の標的抗原に結合することになる。

【0201】

診断応用のために、ある一定の実施形態では、結合タンパク質を検出可能な部分で標識することができる。検出可能な部分は、検出可能なシグナルを直接または間接的に生じさせることができる、いずれのものであってもよい。例えば、検出可能な部分は、放射性同位元素、例えば、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{125}I 、 ^{99}Tc 、 ^{111}In 、もしくは ^{67}Ga ；蛍光もしくは化学発光化合物、例えば、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、もしくはルシフェリン；または酵素、例えば、アルカリホスファターゼ、 β -ガラクトシダーゼ、もしくはホースラディッシュペルオキシダーゼであってもよい。

10

【0202】

結合タンパク質は、*in vivo* 撮像にも有用である。検出可能な部分で標識された結合タンパク質を動物に、例えば血流に投与し、その宿主における標識抗体の存在および位置をアッセイすることができる。結合タンパク質は、核磁気共鳴によろうと、X線検査によろうと、または当技術分野において公知の他の検出手段によろうと、動物において検出することができる任意の部分で、標識することができる。

【0203】

本開示は、結合タンパク質と生体試料における標的抗原レベルの検出に有用な他の試薬とを含むキットにも関する。そのような試薬としては、検出可能な標識、ブロッキング血清、陽性および陰性対照試料、ならびに検出試薬を挙げることができる。一部の実施形態では、キットは、本明細書に記載の任意の結合タンパク質、ポリヌクレオチド、ベクター、ベクター系および／または宿主細胞を含む、組成物を含む。一部の実施形態では、キットは、容器と、その容器上のまたはその容器に付随するラベルまたは添付文書とを含む。適する容器としては、例えば、ボトル、バイアル、シリンジ、IV溶液バッグなどが挙げられる。容器は、ガラスまたはプラスチックなどの様々な材料から形成されたものであってよい。容器は、単独である組成物を保持するか、または状態（例えば、HIV感染症）の処置、予防および／もしくは診断に有効な別の組成物と組み合わせた組成物を保持し、滅菌取り出し口を有することができる（例えば、容器は、静脈内注射用溶液バッグであってもよく、または皮下注射針によって穴を開けることができるストッパーを有するバイアルであってもよい）。一部の実施形態では、ラベルまたは添付文書は、組成物が、選ばれた状態の予防、診断および／または処置に使用されることを示す。あるいは、または加えて、製造物品またはキットは、注射用静菌水（BWF I）、リン酸緩衝食塩水、リンゲル溶液およびデキストロース溶液などの薬学的に許容される緩衝液を含む第2の（または第3の）容器をさらに含むことができる。それは、他の緩衝液、希釈剤、フィルター、針およびシリンジをはじめとする、商業的観点および使用者の観点から望ましい他の材料をさらに含むことができる。

20

30

【0204】

結合タンパク質を含む治療用組成物または医薬組成物は、本開示の範囲内である。そのような治療用組成物または医薬組成物は、投与方法との適合性のために選択される薬学的にまたは生理学的に許容される配合剤との混合物で、結合タンパク質または結合タンパク質・薬物複合体の治療有効量を含むことができる。

40

【0205】

許容される配合材料は、用いられる投薬量および濃度でレシピエントに対して非毒性である。

【0206】

医薬組成物は、例えば、該組成物のpH、モル浸透圧濃度、粘度、透明性、色、等張性、匂い、無菌性、安定性、溶解もしくは放出速度、吸収性または浸透性を、修飾する、維持する、または保つための配合材料を含有することができる。適する配合材料としては、アミノ酸（例えば、グリシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニン、もしくはリシン

50

）、抗菌剤、抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸、亜硫酸ナトリウム、もしくは亜硫酸水素ナトリウム）、緩衝剤（例えば、ホウ酸塩、重炭酸塩、T r i s - H C l、クエン酸塩、リン酸塩もしくは他の有機酸）、増量剤（例えば、マンニトールもしくはグリシン）、キレート剤（例えば、エチレンジアミン四酢酸（E D T A））、錯化剤（例えば、カフェイン、ポリビニルピロリドン、ベータシクロデキストリン、もしくはヒドロキシプロピルベータシクロデキストリン）、充填剤、単糖類、二糖類、および他の炭水化物（例えば、グルコース、マンノース、もしくはデキストリン）、タンパク質（例えば、血清アルブミン、ゼラチン、もしくは免疫グロブリン）、着色、着香および希釈剤、乳化剤、親水性ポリマー（例えば、ポリビニルピロリドン）、低分子量ポリペプチド、塩形成対イオン（例えば、ナトリウム）、保存薬（例えば、塩化ベンザルコニウム、安息香酸、サリチル酸、チメロサル、フェネチルアルコール、メチルパラベン、プロピルパラベン、クロルヘキシジン、ソルビン酸、もしくは過酸化水素）、溶媒（例えば、グリセリン、プロピレングリコール、もしくはポリエチレングリコール）、糖アルコール（例えば、マンニトールもしくはソルビトール）、懸濁剤、界面活性剤もしくは湿潤剤（例えば、プルロニック；P E G；ソルビタンエステル；ポリソルベート、例えば、ポリソルベート20もしくはポリソルベート80；トリトン；トロメタミン；レシチン；コレステロールもしくはチロキサポール）、安定性向上剤（例えば、スクロースもしくはソルビトール）、浸透圧向上剤（例えば、ハロゲン化アルカリ金属—例えば、塩化ナトリウムもしくはカリウム—もしくはマンニトールソルビトール）、送達ビヒクル、希釈剤、賦形剤ならびに／または補助薬が挙げられるが、これらに限定されない（例えば、あらゆる目的で参照により本明細書に組み入れられている、REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES（第18版、A. R. Gennaro編、Mack Publishing Company 1990）、およびその後続版を参照されたい）。

【0207】

最適な医薬組成物は、当業者により、例えば、所期の投与経路、送達フォーマット、および所望の投薬量に依存して決定されることになる。そのような組成物は、結合タンパク質の物理的状态、安定性、i n v i v o放出速度、およびi n v i v oクリアランス速度に影響を与えることができる。

【0208】

医薬組成物における主要なビヒクルまたは担体は、本来、水性であってもよく、または非水性であってもよい。例えば、注射用の適するビヒクルまたは担体は、非経口投与用の組成物によく見られる他の材料がことによると補充されている、水、生理食塩溶液または人工脳脊髄液であってもよい。中性緩衝食塩水、または血清アルブミンと混合された食塩水は、さらなる例示的ビヒクルである。他の例示的医薬組成物は、約pH7.0～8.5のT r i s緩衝液、または約pH4.0～5.5の酢酸緩衝液を含み、これは、ソルビトールまたは適する代用品をさらに含むことができる。本開示の一実施形態では、結合タンパク質組成物は、所望の純度を有する選択された組成物を任意選択の配合剤と混合することにより、凍結乾燥ケーキまたは水溶液の形態で保管用に製造することができる。さらに、結合タンパク質は、スクロースなどの適切な賦形剤を使用して凍結乾燥物として製剤化することができる。

【0209】

本開示の医薬組成物を非経口送達または皮下送達のために選択してもよい。あるいは、組成物を吸入、または経口でのような消化管経由の送達のために選択してもよい。そのような薬学的に許容される組成物の製造は、当技術分野の技能の範囲内である。

【0210】

配合成分は、投与部位に許容される濃度で存在する。例えば、組成物を生理的pHで、またはそれよりわずかに低いpHで、概して約5～約8のpH範囲内で維持するために、緩衝剤が使用される。

【0211】

非経口投与が企図される場合に使用するための治療用組成物は、薬学的に許容されるビ

10

20

30

40

50

ヒクル中の所望の結合タンパク質を含む、発熱物質不含の非経口的に許容される水溶液の形態であることができる。非経口注射に特に適しているビヒクルは滅菌蒸留水であり、結合タンパク質は、該滅菌蒸留水中の滅菌、等張溶液として製剤化され、適切に保存される。さらの別の製法は、生成物の制御または持続放出をもたらし、したがって該生成物をデポー注射により送達することができる物質、例えば、注射用マイクロスフェア、生侵食性粒子、高分子化合物（例えば、ポリ乳酸もしくはポリグリコール酸）、ビーズまたはリポソームを用いる、所望の分子の製剤化を含むことができる。ヒアルロン酸も使用することができる、これは、循環血中の期間の持続を促進する効果を有することができる。所望の分子の他の適する導入手段としては、埋め込み型薬物送達デバイスが挙げられる。

【0212】

一実施形態では、医薬組成物を吸入用に製剤化することができる。例えば、結合タンパク質を吸入用のドライパウダーとして製剤化することができる。エアロゾル送達用の噴射剤を用いて、結合タンパク質吸入溶液を製剤化することもできる。さらに別の実施形態では、溶液を噴霧することができる。

【0213】

ある一定の製剤を経口投与することができることも企図される。本開示の一実施形態では、この様式で投与される結合タンパク質を、錠剤およびカプセルなどの固体剤形の配合に通例使用される担体を用いて、または用いずに、製剤化することができる。例えば、バイオアベイラビリティが最大となり、全身送達前の分解（pre-systemic degradation）が最小となる胃腸管内での時点で製剤の活性部分を放出するように、カプセルを設計することができる。結合タンパク質の吸収を助長するためにさらなる物質を含めてもよい。希釈剤、香味料、低融点ワックス、植物油、滑沢剤、懸濁剤、錠剤崩壊剤、および結合剤も用いられることがある。

【0214】

別の医薬組成物は、錠剤の製造に適している非毒性賦形剤との混合物中の結合タンパク質の有効量を含むことができる。滅菌水または別の適切なビヒクルに錠剤を溶解することにより、溶液を単位用量形態で製造することができる。適する賦形剤としては、不活性希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、炭酸もしくは重炭酸ナトリウム、ラクトース、もしくはリン酸カルシウム；または結合剤、例えば、デンプン、ゼラチンもしくはアラビアゴム；または滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、もしくはタルクが挙げられるが、これらに限定されない。

【0215】

本開示のさらなる医薬組成物は、持続送達または制御送達処方の結合タンパク質を含む製剤を含めて、当業者には明らかであるであろう。リポソーム担体、生侵食性微粒子または多孔性ビーズおよびデポー注射などの、様々な他の持続送達または制御送達手段を処方する技術も、当業者に公知である。持続放出製剤のさらなる例としては、造形品、例えばフィルムまたはマイクロカプセル、の形態の半透性ポリマーマトリックスが挙げられる。持続放出マトリックスは、ポリエステル、ヒドロゲル、ポリラクチド、L-グルタミン酸とL-グルタミン酸ガンマエチルエステルのコポリマー、ポリ（メタクリル酸2-ヒドロキシエチル）、エチレン酢酸ビニル、またはポリ-D（-）-3-ヒドロキシ酪酸を含むことができる。持続放出組成物は、リポソームも含むことができ、リポソームは、当技術分野において公知のいくつかの方法のいずれかにより製造することができる。

【0216】

in vivoでの投与に使用されることになる医薬組成物は、概して、無菌でなければならない。これは、滅菌濾過膜による濾過によって果たすことができる。組成物を凍結乾燥させる場合、この方法を使用する滅菌を凍結乾燥および再構成の前に行ってもよく、または後に行ってもよい。非経口投与用の組成物は、凍結乾燥形態で、または溶液中で保管することができる。加えて、非経口組成物は一般に、滅菌取り出し口を有する容器、例えば、静脈内注射用の溶液バッグ、または皮下注射針によって穴を開けることができるストッパーを有するバイアルに入れられる。

10

20

30

40

50

【0217】

医薬組成物を製剤化してしまえば、溶液、懸濁液、ゲル、エマルジョン、固体として、または脱水もしくは凍結乾燥された粉末として、滅菌バイアル内に保管することができる。そのような製剤を、すぐに使用できる形態で保管することができ、または投与前に再構成を必要とする（例えば、凍結乾燥された）形態で保管することもできる。

【0218】

本開示は、単一用量投与単位を生成するためのキットも包含する。これらのキットは、各々が、乾燥されたタンパク質を有する第1の容器と水性製剤を有する第2の容器の両方を含有することができる。充填済みの1室および多室シリンジ（例えば、液剤用シリンジおよびリオシリンジ（*lyosyringe*））を含有するキットも、本開示の範囲内に含まれる。

10

【0219】

治療に用いられることになる結合タンパク質医薬組成物の有効量は、例えば、治療の内容および目的に依存することになる。したがって、処置のための適切な投薬レベルが、送達される分子、結合タンパク質が使用されることになる適応症、投与経路、ならびに患者のサイズ（体重、体表、または臓器サイズ）および状態（年齢および総体的な健康）の一部は依存して変わることになることは、当業者には理解されるであろう。したがって、臨床医は、最適な治療効果が得られるように投薬の用量を設定し、投薬経路を変更することができる。

【0220】

20

投薬頻度は、使用されることになる製剤中の結合タンパク質の薬物動態パラメータに依存することになる。概して、臨床医は、所望の効果を達成する投薬量に到達するまで組成物を投与することになる。したがって、組成物は、単一用量として投与されることもあり、ある期間にわたって2用量またはそれ以上（これらは、同量の所望の分子を含有してもよく、またはしなくてもよい）として投与されることもあり、または埋め込みデバイスもしくはカテーテルにより持続注入として投与されることもある。適切な投薬量のさらなる精密化は、当業者により常例的に行われ、彼らにより常例的に遂行される職務の範囲内である。適切な投薬量は、適切な用量反応データの使用により確認することができる。

【0221】

医薬組成物の投与経路は、公知の方法と一致し、例えば、経口的にであるか；静脈内、腹腔内、脳内（実質内）、側脳室内、筋肉内、眼内、動脈内、門脈内もしくは病巣内経路による注射によるか；持続放出システムによるか；または埋め込みデバイスによる。所望される場合、組成物をボラス注入により投与することができ、または注入によりもしくは埋め込みデバイスにより継続的に投与することができる。

30

【0222】

所望の分子が吸着または封入された膜、スポンジまたは他の適切な材料の埋め込みにより、組成物を局所投与することもできる。埋め込みデバイスを使用する場合、デバイスを任意の適する組織もしくは臓器に埋め込むことができ、所望の分子の送達は、拡散によることもあり、時限放出ボラスによることもあり、または連続投与によることもある。

【0223】

40

医薬組成物は、HIV感染症を予防および／または処置するために使用することができる。医薬組成物は、単独療法として使用することができ、または標準的抗レトロウイルス療法と併用することができる。

【0224】

一部の実施形態では、本開示は、患者におけるHIV感染症を予防および／または処置する方法に関する。一部の実施形態では、方法は、本明細書に記載の少なくとも1つの結合タンパク質の治療有効量を患者に投与する工程を含む。一部の実施形態では、少なくとも1つの結合タンパク質は、抗レトロウイルス療法（例えば、抗HIV療法）と併用で投与される。一部の実施形態では、少なくとも1つの結合タンパク質は、抗レトロウイルス療法の前に投与される。一部の実施形態では、少なくとも1つの結合タンパク質は、抗レ

50

トロウイルス療法と同時に投与される。一部の実施形態では、少なくとも1つの結合タンパク質は、抗レトロウイルス療法の後に投与される。一部の実施形態では、少なくとも1つの結合タンパク質は、当技術分野において公知の任意の標準的抗レトロウイルス療法と併用投与される。一部の実施形態では、少なくとも1つの結合タンパク質の投与は、1つまたはそれ以上のHIVビリオンの中和をもたらす。一部の実施形態では、少なくとも1つの結合タンパク質の投与は、患者における1つまたはそれ以上の潜伏および／または慢性HIV感染細胞の排除をもたらす。一部の実施形態では、少なくとも1つの結合タンパク質の投与は、1つまたはそれ以上のHIVビリオンの中和をもたらす、患者における1つまたはそれ以上の潜伏および／または慢性HIV感染細胞の排除をもたらす。一部の実施形態では、患者はヒトである。

10

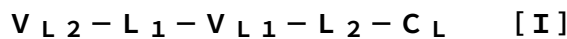
【0225】

本開示を限定するものではないが、本開示の多数の実施形態を、説明のために下に記載する。

【0226】

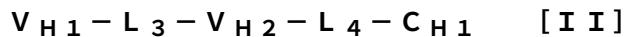
項目1：1つまたはそれ以上のHIV標的タンパク質に特異的に結合する3つの抗原結合部位を形成する4本のポリペプチド鎖を含む結合タンパク質であって、

第1のポリペプチド鎖は、式：



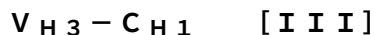
により表される構造を含み、

第2のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

第3のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

第4のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

式中：

V_{L1} は、第1の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L2} は、第2の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L3} は、第3の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{H1} は、第1の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H2} は、第2の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H3} は、第3の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

C_L は、免疫グロブリン軽鎖定常ドメインであり；

C_{H1} は、免疫グロブリン C_{H1} 重鎖定常ドメインであり；

L_1 、 L_2 、 L_3 および L_4 は、アミノ酸リンカーであり；

ここで、式Iのポリペプチドおよび式IIのポリペプチドは、交差軽鎖－重鎖対を形成する、前記結合タンパク質。

20

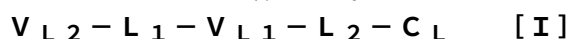
30

40

【0227】

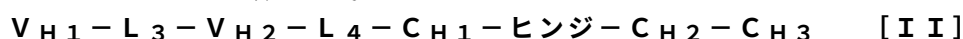
項目2：1つまたはそれ以上のHIV標的タンパク質に特異的に結合する3つの抗原結合部位を形成する4本のポリペプチド鎖を含む結合タンパク質であって、

第1のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

第2のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

第3のポリペプチド鎖は、式：

50

$V_{H3}-C_{H1}$ —ヒンジ— $C_{H2}-C_{H3}$ [I I I]

により表される構造を含み、

第4のポリペプチド鎖は、式：

$V_{L3}-C_L$ [I V]

により表される構造を含み、

式中：

V_{L1} は、第1の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L2} は、第2の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L3} は、第3の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{H1} は、第1の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H2} は、第2の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H3} は、第3の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

C_L は、免疫グロブリン軽鎖定常ドメインであり；

C_{H1} は、免疫グロブリン C_{H1} 重鎖定常ドメインであり；

C_{H2} は、免疫グロブリン C_{H2} 重鎖定常ドメインであり；

C_{H3} は、免疫グロブリン C_{H3} 重鎖定常ドメインであり；

ヒンジは、 C_{H1} ドメインと C_{H2} ドメインを接続する免疫グロブリンヒンジ領域であり；

L_1 、 L_2 、 L_3 および L_4 は、アミノ酸リンカーであり；

ここで、式Iのポリペプチドおよび式IIのポリペプチドは、交差軽鎖—重鎖対を形成する、前記結合タンパク質。

【0228】

項目3：1つまたはそれ以上のHIV標的タンパク質は、糖タンパク質120、糖タンパク質41および糖タンパク質60からなる群から選択される、項目1または項目2に記載の結合タンパク質。

【0229】

項目4：三重特異性であり、単一HIV標的タンパク質上の3つの異なるエピトープに特異的に結合することができる、項目1または項目2に記載の結合タンパク質。

【0230】

項目5：三重特異性であり、第1のHIV標的タンパク質上の2つの異なるエピトープおよび第2のHIV標的タンパク質上の1つのエピトープに特異的に結合することができ、該第1および第2のHIV標的タンパク質は異なるものである、項目1または項目2に記載の結合タンパク質。

【0231】

項目6：三重特異性であり、3つの異なる抗原標的に特異的に結合することができる、項目1または項目2に記載の結合タンパク質。

【0232】

項目7：1つまたはそれ以上のHIV標的タンパク質の機能を阻害することができる、項目1または項目2に記載の結合タンパク質。

【0233】

項目8： V_{L1} は、 $CDR-L1$ 、 $CDR-L2$ 、および $CDR-L3$ を含み、該 $CDR-L1$ 、 $CDR-L2$ 、および $CDR-L3$ は、

配列番号：266、267、および268に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：269、270、および271に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：500、501、および274に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：275、276、および277に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：281、282、および283に記載の配列をそれぞれ；または

配列番号：278、279、および280に記載の配列をそれぞれ

含む、項目1～7のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0234】

項目9：V_{L1}は、配列番号：512、513、514、515、516、517、518、519、520、および521からなる群から選択される配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む、項目1～7のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0235】

項目10：V_{L1}は、配列番号：512、513、514、515、516、517、518、519、520、および521からなる群から選択される配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、項目1～9のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0236】

項目11：V_{L2}は、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み、該CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3は、

配列番号：266、267、および268に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：269、270、および271に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：500、501、および274に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：275、276、および277に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：281、282、および283に記載の配列をそれぞれ；または

配列番号：278、279、および280に記載の配列をそれぞれ

含む、項目1～10のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0237】

項目12：V_{L2}は、配列番号：512、513、514、515、516、517、518、519、520、および521からなる群から選択される配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む、項目1～10のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0238】

項目13：V_{L2}は、配列番号：512、513、514、515、516、517、518、519、520、および521からなる群から選択される配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、項目1～12のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0239】

項目14：V_{L3}は、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み、該CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3は、

配列番号：266、267、および268に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：269、270、および271に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：500、501、および274に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：275、276、および277に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：281、282、および283に記載の配列をそれぞれ；または

配列番号：278、279、および280に記載の配列をそれぞれ

含む、項目1～13のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0240】

項目15：V_{L3}は、配列番号：512、513、514、515、516、517、518、519、520、および521からなる群から選択される配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む、項目1～13のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0241】

項目16：V_{L3}は、配列番号：512、513、514、515、516、517、518、519、520、および521からなる群から選択される配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、項目1～15のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0242】

項目17：V_{H1}は、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、該CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3は、

配列番号：248、497、および250に記載の配列をそれぞれ；

10

20

30

40

50

配列番号：251、252、および253に記載の配列をそれぞれ；
配列番号：254、255、および256に記載の配列をそれぞれ；
配列番号：254、255、および498に記載の配列をそれぞれ；
配列番号：257、258、および259に記載の配列をそれぞれ；
配列番号：263、264、および265に記載の配列をそれぞれ；または
配列番号：499、261、および262に記載の配列をそれぞれ
含む、項目1～16のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0243】

項目18：V_{H1}は、配列番号：502、503、504、505、506、507、
および508からなる群から選択される配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、C
DR-H2、およびCDR-H3を含む、項目1～16のいずれか1項目に記載の結合タ
ンパク質。

10

【0244】

項目19：V_{H1}は、配列番号：502、503、504、505、506、507、
および508からなる群から選択される配列を含む重鎖可変ドメインを含む、項目1～1
8のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0245】

項目20：V_{H2}は、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、該C
DR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3は、

20

配列番号：248、497、および250に記載の配列をそれぞれ；
配列番号：251、252、および253に記載の配列をそれぞれ；
配列番号：254、255、および256に記載の配列をそれぞれ；
配列番号：254、255、および498に記載の配列をそれぞれ；
配列番号：257、258、および259に記載の配列をそれぞれ；
配列番号：263、264、および265に記載の配列をそれぞれ；または
配列番号：499、261、および262に記載の配列をそれぞれ
含む、項目1～19のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0246】

項目21：V_{H2}は、配列番号：502、503、504、505、506、507、
および508からなる群から選択される配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、C
DR-H2、およびCDR-H3を含む、項目1～19のいずれか1項目に記載の結合タ
ンパク質。

30

【0247】

項目22：V_{H2}は、配列番号：502、503、504、505、506、507、
および508からなる群から選択される配列を含む重鎖可変ドメインを含む、項目1～2
1のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0248】

項目23：V_{H3}は、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、該C
DR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3は、

40

配列番号：248、497、および250に記載の配列をそれぞれ；
配列番号：251、252、および253に記載の配列をそれぞれ；
配列番号：254、255、および256に記載の配列をそれぞれ；
配列番号：254、255、および498に記載の配列をそれぞれ；
配列番号：257、258、および259に記載の配列をそれぞれ；
配列番号：263、264、および265に記載の配列をそれぞれ；または
配列番号：499、261、および262に記載の配列をそれぞれ
含む、項目1～22のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0249】

項目24：V_{H3}は、配列番号：502、503、504、505、506、507、
および508からなる群から選択される配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、C

50

DR-H2、およびCDR-H3を含む、項目1～22のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0250】

項目25：V_{H3}は、配列番号：502、503、504、505、506、507、および508からなる群から選択される配列を含む重鎖可変ドメインを含む、項目1～24のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0251】

項目26：V_{L1}は、配列番号：500の配列を含むCDR-L1、配列番号：501の配列を含むCDR-L2、および配列番号：274の配列を含むCDR-L3を含み；

V_{L2}は、配列番号：275の配列を含むCDR-L1、配列番号：276の配列を含むCDR-L2、および配列番号：277の配列を含むCDR-L3を含み；

V_{L3}は、配列番号：266の配列を含むCDR-L1、配列番号：267の配列を含むCDR-L2、および配列番号：268の配列を含むCDR-L3を含み；

V_{H1}は、配列番号：254の配列を含むCDR-H1、配列番号：255の配列を含むCDR-H2、および配列番号：256の配列を含むCDR-H3を含み；

V_{H2}は、配列番号：257の配列を含むCDR-H1、配列番号：258の配列を含むCDR-H2、および配列番号：259の配列を含むCDR-H3を含み；

V_{H3}は、配列番号：248の配列を含むCDR-H1、配列番号：497の配列を含むCDR-H2、および配列番号：250の配列を含むCDR-H3を含む、

項目1～25のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0252】

項目27：V_{L1}は、配列番号：518の軽鎖可変ドメイン配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；

V_{L2}は、配列番号：519の軽鎖可変ドメイン配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；

V_{L3}は、配列番号：512の軽鎖可変ドメイン配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み；

V_{H1}は、配列番号：504の重鎖可変ドメイン配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み；

V_{H2}は、配列番号：506の重鎖可変ドメイン配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み；

V_{H3}は、配列番号：502の重鎖可変ドメイン配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む、

項目1～25のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0253】

項目28：V_{L1}は、配列番号：518の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；

V_{L2}は、配列番号：519の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；

V_{L3}は、配列番号：512の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；

V_{H1}は、配列番号：504の配列を含む重鎖可変ドメインを含み；

V_{H2}は、配列番号：506の配列を含む重鎖可変ドメインを含み；

V_{H3}は、配列番号：502の配列を含む重鎖可変ドメインを含む、

項目1～27のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0254】

項目29：V_{L1}は、配列番号：500の配列を含むCDR-L1、配列番号：501の配列を含むCDR-L2、および配列番号：274の配列を含むCDR-L3を含み；

V_{L2}は、配列番号：275の配列を含むCDR-L1、配列番号：276の配列を含むCDR-L2、および配列番号：277の配列を含むCDR-L3を含み；

V_{L3}は、配列番号：269の配列を含むCDR-L1、配列番号：270の配列を含むCDR-L2、および配列番号：271の配列を含むCDR-L3を含み；

V_{H1}は、配列番号：254の配列を含むCDR-H1、配列番号：255の配列を含

む C D R-H 2、および配列番号：256の配列を含む C D R-H 3を含み；

V_{H2}は、配列番号：257の配列を含む C D R-H 1、配列番号：258の配列を含む C D R-H 2、および配列番号：259の配列を含む C D R-H 3を含み；

V_{H3}は、配列番号：251の配列を含む C D R-H 1、配列番号：252の配列を含む C D R-H 2、および配列番号：253の配列を含む C D R-H 3を含む、

項目1～25のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0255】

項目30：V_{L1}は、配列番号：518の軽鎖可変ドメイン配列を含む軽鎖可変ドメインの C D R-L 1、C D R-L 2、および C D R-L 3を含み；

V_{L2}は、配列番号：519の軽鎖可変ドメイン配列を含む軽鎖可変ドメインの C D R-L 1、C D R-L 2、および C D R-L 3を含み；

V_{L3}は、配列番号：513の軽鎖可変ドメイン配列を含む軽鎖可変ドメインの C D R-L 1、C D R-L 2、および C D R-L 3を含み；

V_{H1}は、配列番号：504の重鎖可変ドメイン配列を含む重鎖可変ドメインの C D R-H 1、C D R-H 2、および C D R-H 3を含み；

V_{H2}は、配列番号：506の重鎖可変ドメイン配列を含む重鎖可変ドメインの C D R-H 1、C D R-H 2、および C D R-H 3を含み；

V_{H3}は、配列番号：503の重鎖可変ドメイン配列を含む重鎖可変ドメインの C D R-H 1、C D R-H 2、および C D R-H 3を含む、

項目1～25のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0256】

項目31：V_{L1}は、配列番号：518の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；

V_{L2}は、配列番号：519の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；

V_{L3}は、配列番号：513の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；

V_{H1}は、配列番号：504の配列を含む重鎖可変ドメインを含み；

V_{H2}は、配列番号：506の配列を含む重鎖可変ドメインを含み；

V_{H3}は、配列番号：503の配列を含む重鎖可変ドメインを含む、

項目1～25および29～30のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0257】

項目32：V_{L1}は、配列番号：275の配列を含む C D R-L 1、配列番号：276の配列を含む C D R-L 2、および配列番号：277の配列を含む C D R-L 3を含み；

V_{L2}は、配列番号：500の配列を含む C D R-L 1、配列番号：501の配列を含む C D R-L 2、および配列番号：274の配列を含む C D R-L 3を含み；

V_{L3}は、配列番号：269の配列を含む C D R-L 1、配列番号：270の配列を含む C D R-L 2、および配列番号：271の配列を含む C D R-L 3を含み；

V_{H1}は、配列番号：257の配列を含む C D R-H 1、配列番号：258の配列を含む C D R-H 2、および配列番号：259の配列を含む C D R-H 3を含み；

V_{H2}は、配列番号：254の配列を含む C D R-H 1、配列番号：255の配列を含む C D R-H 2、および配列番号：256の配列を含む C D R-H 3を含み；

V_{H3}は、配列番号：251の配列を含む C D R-H 1、配列番号：252の配列を含む C D R-H 2、および配列番号：253の配列を含む C D R-H 3を含む、

項目1～25のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0258】

項目33：V_{L1}は、配列番号：519の軽鎖可変ドメイン配列を含む軽鎖可変ドメインの C D R-L 1、C D R-L 2、および C D R-L 3を含み；

V_{L2}は、配列番号：518の軽鎖可変ドメイン配列を含む軽鎖可変ドメインの C D R-L 1、C D R-L 2、および C D R-L 3を含み；

V_{L3}は、配列番号：513の軽鎖可変ドメイン配列を含む軽鎖可変ドメインの C D R-L 1、C D R-L 2、および C D R-L 3を含み；

V_{H1}は、配列番号：506の重鎖可変ドメイン配列を含む重鎖可変ドメインの C D R

－H₁、C D R－H₂、およびC D R－H₃を含み；

V_{H2}は、配列番号：504の重鎖可変ドメイン配列を含む重鎖可変ドメインのC D R

－H₁、C D R－H₂、およびC D R－H₃を含み；

V_{H3}は、配列番号：503の重鎖可変ドメイン配列を含む重鎖可変ドメインのC D R

－H₁、C D R－H₂、およびC D R－H₃を含む、

項目1～25のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0259】

項目34：V_{L1}は、配列番号：519の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；

V_{L2}は、配列番号：518の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；

V_{L3}は、配列番号：513の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；

V_{H1}は、配列番号：506の配列を含む重鎖可変ドメインを含み；

V_{H2}は、配列番号：504の配列を含む重鎖可変ドメインを含み；

V_{H3}は、配列番号：503の配列を含む重鎖可変ドメインを含む、

項目1～25および32～33のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0260】

項目35：第2のポリペプチド鎖は、C_{H1}に連結されたF_c領域をさらに含み、該F_c領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびにC_{H2}およびC_{H3}免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含む、項目1に記載の結合タンパク質。

【0261】

項目36：第3のポリペプチド鎖は、C_{H1}に連結されたF_c領域をさらに含み、該F_c領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびにC_{H2}およびC_{H3}免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含む、項目1に記載の結合タンパク質。

【0262】

項目37：第2のポリペプチド鎖は、C_{H1}に連結された第1のF_c領域をさらに含み、該第1のF_c領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびにC_{H2}およびC_{H3}免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、該第1のF_c領域は、E UインデックスによるヒトIgG1の354および366位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、S354CおよびT366Wであり；

第3のポリペプチド鎖は、C_{H1}に連結された第2のF_c領域をさらに含み、該第2のF_c領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびにC_{H2}およびC_{H3}免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、該第2のF_c領域は、E UインデックスによるヒトIgG1の349、366、368、および407位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、Y349C、T366S、L368A、およびY407Vである、

項目1に記載の結合タンパク質。

【0263】

項目38：第2のポリペプチド鎖は、C_{H1}に連結された第1のF_c領域をさらに含み、該第1のF_c領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびにC_{H2}およびC_{H3}免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、該第1のF_c領域は、E UインデックスによるヒトIgG1の349、366、368、および407位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、Y349C、T366S、L368A、およびY407Vであり；

第3のポリペプチド鎖は、C_{H1}に連結された第2のF_c領域をさらに含み、該第2のF_c領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびにC_{H2}およびC_{H3}免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、該第2のF_c領域は、E UインデックスによるヒトIgG1の354および366位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、S354CおよびT366Wである、

項目1に記載の結合タンパク質。

【0264】

項目39：第2のポリペプチド鎖は、C_{H1}に連結された第1のF_c領域をさらに含み、該第1のF_c領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびにC_{H2}およびC_{H3}免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、

第3のポリペプチド鎖は、 C_{H1} に連結された第2のFc領域をさらに含み、該第2のFc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み；

該第1および第2のFc領域は、EUインデックスによるヒトIgG1の428および434位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、M428LおよびN434Sである、

項目1、37，および38のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0265】

項目40：第2のポリペプチド鎖の C_{H3} ドメインは、EUインデックスによるヒトIgG1の354および366位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、S354CおよびT366Wであり；

10

第3のポリペプチド鎖の C_{H3} ドメインは、EUインデックスによるヒトIgG1の349、366、368、および407位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、Y349C、T366S、L368A、およびY407Vである、

項目2に記載の結合タンパク質。

【0266】

項目41：第2のポリペプチド鎖の C_{H3} ドメインは、EUインデックスによるヒトIgG1の349、366、368、および407位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、Y349C、T366S、L368A、およびY407Vであり；

第3のポリペプチド鎖の C_{H3} ドメインは、EUインデックスによるヒトIgG1の354および366位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、S354CおよびT366Wである、

20

項目2に記載の結合タンパク質。

【0267】

項目42：第2および第3のポリペプチド鎖の C_{H3} ドメインはどちらも、EUインデックスによるヒトIgG1の428および434位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、M428LおよびN434Sである、項目2、40、および41のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0268】

項目43： L_1 、 L_2 、 L_3 、または L_4 のうちの少なくとも1つは、独立して、長さが0アミノ酸である、項目1または項目2に記載の結合タンパク質。

30

【0269】

項目44： L_1 、 L_2 、 L_3 、または L_4 は、各々独立して、長さが少なくとも1アミノ酸である、項目1または項目2に記載の結合タンパク質。

【0270】

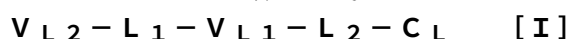
項目45： L_1 は、Asp-Lys-Thr-His-Thr（配列番号：525）を含む、項目1～44のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0271】

項目46：3つの抗原結合部位を形成する4本のポリペプチド鎖を含む結合タンパク質であって、

40

第1のポリペプチド鎖は、式：



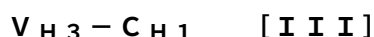
により表される構造を含み、

第2のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

第3のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

第4のポリペプチド鎖は、式：

50

$V_{L3}-C_L$ [I V]

により表される構造を含み、

式中：

V_{L1} は、第1の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L2} は、第2の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L3} は、第3の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{H1} は、第1の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H2} は、第2の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H3} は、第3の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

C_L は、免疫グロブリン軽鎖定常ドメインであり；

C_{H1} は、免疫グロブリン C_{H1} 重鎖定常ドメインであり；

L_1 、 L_2 、 L_3 および L_4 は、アミノ酸リンカーであり；

ここで、式Iのポリペプチドおよび式IIのポリペプチドは、交差軽鎖－重鎖対を形成し；

ここで：

(a) V_{L1} 、 V_{L2} および V_{L3} は、各々独立して、配列番号：2、4、10、12、18、20、26、28、34、36、42、44、50、52、58、60、66、68、74、76、82、84、90、92、98、100、106、108、114、116、122、124、130、132、138、140、146、148、154、156、162、164、170、172、178、180、186、188、194、196、202、204、210、212、218、220、226、228、233、235、241、243のいずれか1つに記載のアミノ酸配列に由来する可変ドメインであるか；または

(b) V_{L1} 、 V_{L2} および V_{L3} は、各々独立して、配列番号：266～283のいずれか1つに記載のアミノ酸配列を含む可変ドメインの軽鎖相補性決定領域を含み；

ここで：

(a) V_{H1} 、 V_{H2} および V_{H3} は、各々独立して、配列番号：1、3、9、11、17、10、25、27、33、35、41、43、49、51、57、59、65、67、73、75、81、83、89、91、97、99、105、107、113、115、121、123、129、131、137、139、145、147、153、155、161、163、169、171、177、179、185、187、193、195、201、203、209、211、217、219、225、227、232、234、240、242のいずれか1つに記載のアミノ酸配列に由来する可変ドメインであるか；または

(b) V_{H1} 、 V_{H2} および V_{H3} は、各々独立して、配列番号：248～265のいずれか1つに記載のアミノ酸配列を含む可変ドメインの重鎖相補性決定領域を含む、前記結合タンパク質。

【0272】

項目47：3つの抗原結合部位を形成する4本のポリペプチド鎖を含む結合タンパク質であって、

第1のポリペプチド鎖は、式：

$V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L$ [I]

により表される構造を含み、

第2のポリペプチド鎖は、式：

$V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1}$ －ヒンジ－ $C_{H2}-C_{H3}$ [II]

により表される構造を含み、

第3のポリペプチド鎖は、式：

$V_{H3}-C_{H1}$ －ヒンジ－ $C_{H2}-C_{H3}$ [III]

により表される構造を含み、

第4のポリペプチド鎖は、式：

10

20

30

40

50

$V_{L3}-C_L$ [IV]

により表される構造を含み、

式中：

V_{L1} は、第1の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L2} は、第2の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L3} は、第3の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{H1} は、第1の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H2} は、第2の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H3} は、第3の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

C_L は、免疫グロブリン軽鎖定常ドメインであり；

C_{H1} は、免疫グロブリン C_{H1} 重鎖定常ドメインであり；

C_{H2} は、免疫グロブリン C_{H2} 重鎖定常ドメインであり；

C_{H3} は、免疫グロブリン C_{H3} 重鎖定常ドメインであり；

ヒンジは、 C_{H1} ドメインと C_{H2} ドメインを接続する免疫グロブリンヒンジ領域であり；

L_1 、 L_2 、 L_3 および L_4 は、アミノ酸リンカーであり；

ここで、式Iのポリペプチドおよび式IIのポリペプチドは、交差軽鎖－重鎖対を形成し；

ここで：

(a) V_{L1} 、 V_{L2} および V_{L3} は、各々独立して、配列番号：2、4、10、12、18、20、26、28、34、36、42、44、50、52、58、60、66、68、74、76、82、84、90、92、98、100、106、108、114、116、122、124、130、132、138、140、146、148、154、156、162、164、170、172、178、180、186、188、194、196、202、204、210、212、218、220、226、228、233、235、241、243のいずれか1つに記載のアミノ酸配列に由来する可変ドメインであるか；または

(b) V_{L1} 、 V_{L2} および V_{L3} は、各々独立して、配列番号：266～283のいずれか1つに記載のアミノ酸配列を含む可変ドメインの軽鎖相補性決定領域を含み；

ここで：

(a) V_{H1} 、 V_{H2} および V_{H3} は、各々独立して、配列番号：1、3、9、11、17、10、25、27、33、35、41、43、49、51、57、59、65、67、73、75、81、83、89、91、97、99、105、107、113、115、121、123、129、131、137、139、145、147、153、155、161、163、169、171、177、179、185、187、193、195、201、203、209、211、217、219、225、227、232、234、240、242のいずれか1つに記載のアミノ酸配列に由来する可変ドメインであるか；または

(b) V_{H1} 、 V_{H2} および V_{H3} は、各々独立して、配列番号：248～265のいずれか1つに記載のアミノ酸配列を含む可変ドメインの重鎖相補性決定領域を含む、前記結合タンパク質。

【0273】

項目48：第2のポリペプチド鎖は、 C_{H1} に連結されたFc領域をさらに含み、該Fc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含む、項目46に記載の結合タンパク質。

【0274】

項目49：第3のポリペプチド鎖は、 C_{H1} に連結されたFc領域をさらに含み、該Fc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含む、項目46に記載の結合タンパク質。

【0275】

項目50：第2のポリペプチド鎖は、 C_{H1} に連結された第1のFc領域をさらに含み、該第1のFc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、該第1のFc領域は、EUインデックスによるヒトIgG1の354および366位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、S354CおよびT366Wであり；

第3のポリペプチド鎖は、 C_{H1} に連結された第2のFc領域をさらに含み、該第2のFc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、該第2のFc領域は、EUインデックスによるヒトIgG1の349、366、368、および407位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、Y349C、T366S、L368A、およびY407Vである、
項目46に記載の結合タンパク質。

10

【0276】

項目51：第2のポリペプチド鎖は、 C_{H1} に連結された第1のFc領域をさらに含み、該第1のFc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、該第1のFc領域は、EUインデックスによるヒトIgG1の349、366、368、および407位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、Y349C、T366S、L368A、およびY407Vであり；

第3のポリペプチド鎖は、 C_{H1} に連結された第2のFc領域をさらに含み、該第2のFc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、該第2のFc領域は、EUインデックスによるヒトIgG1の354および366位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、S354CおよびT366Wである、

20

項目46に記載の結合タンパク質。

【0277】

項目52：第2のポリペプチド鎖は、 C_{H1} に連結された第1のFc領域をさらに含み、該第1のFc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、

第3のポリペプチド鎖は、 C_{H1} に連結された第2のFc領域をさらに含み、該第2のFc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み；

30

該第1および第2のFc領域は、EUインデックスによるヒトIgG1の428および434位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、M428LおよびN434Sである、

項目46、50、および51のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0278】

項目53：第2のポリペプチド鎖の C_{H3} ドメインは、EUインデックスによるヒトIgG1の354および366位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、S354CおよびT366Wであり；

第3のポリペプチド鎖の C_{H3} ドメインは、EUインデックスによるヒトIgG1の349、366、368、および407位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、Y349C、T366S、L368A、およびY407Vである、

40

項目47に記載の結合タンパク質。

【0279】

項目54：第2のポリペプチド鎖の C_{H3} ドメインは、EUインデックスによるヒトIgG1の349、366、368、および407位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、Y349C、T366S、L368A、およびY407Vであり；

第3のポリペプチド鎖の C_{H3} ドメインは、EUインデックスによるヒトIgG1の354および366位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、S354CおよびT366Wである、

項目47に記載の結合タンパク質。

50

【0280】

項目55：第2および第3のポリペプチド鎖のC_{H3}ドメインはどちらも、EUIンデックスによるヒトIgG1の428および434位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、M428LおよびN434Sである、項目47、53、および54のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0281】

項目56：L₁、L₂、L₃、またはL₄のうちの少なくとも1つは、独立して、長さが0アミノ酸である、項目46または項目47に記載の結合タンパク質。

【0282】

項目57：L₁、L₂、L₃、またはL₄は、各々独立して、長さが少なくとも1アミノ酸である、項目46または項目47に記載の結合タンパク質。

10

【0283】

項目58：L₁は、Asp-Lys-Thr-His-Thr（配列番号：525）を含む、項目46～57のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0284】

項目59：第1のポリペプチド鎖、第2のポリペプチド鎖、第3のポリペプチド鎖および第4のポリペプチド鎖を含む結合タンパク質であって：

(a) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：4のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：4のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

第2のポリペプチド鎖は、配列番号：3のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：3のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

20

第3のポリペプチド鎖は、配列番号：1のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：1のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

第4のポリペプチド鎖は、配列番号：2のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：2のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

(b) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：12のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：12のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

第2のポリペプチド鎖は、配列番号：11のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：11のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

第3のポリペプチド鎖は、配列番号：9のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：9のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

30

第4のポリペプチド鎖は、配列番号：10のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：10のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

(c) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：20のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：20のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

第2のポリペプチド鎖は、配列番号：19のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：19のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

第3のポリペプチド鎖は、配列番号：17のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：17のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

第4のポリペプチド鎖は、配列番号：18のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：18のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

40

(d) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：28のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：28のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

第2のポリペプチド鎖は、配列番号：27のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：27のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

第3のポリペプチド鎖は、配列番号：25のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：25のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

第4のポリペプチド鎖は、配列番号：26のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：26のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

(e) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：36のアミノ酸配列を含むか、または配列

50

50

(d d) 第 1 のポリペプチド鎖は、配列番号：235 のアミノ酸配列を含むか、または

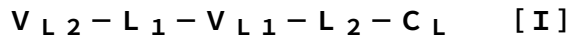
50

配列番号：235のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；
 第2のポリペプチド鎖は、配列番号：234のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：234のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；
 第3のポリペプチド鎖は、配列番号：232のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：232のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；
 第4のポリペプチド鎖は、配列番号：233のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：233のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；または
 (e e) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：243のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：243のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；
 第2のポリペプチド鎖は、配列番号：242のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：242のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；
 第3のポリペプチド鎖は、配列番号：240のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：240のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；
 第4のポリペプチド鎖は、配列番号：241のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：241のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む、
 前記結合タンパク質。

【0285】

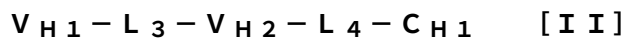
項目60：1つまたはそれ以上のHIV標的タンパク質および1つまたはそれ以上のT細胞標的タンパク質に特異的に結合する3つの抗原結合部位を形成する4本のポリペプチド鎖を含む結合タンパク質であって、

第1のポリペプチド鎖は、式：



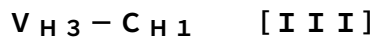
により表される構造を含み；

第2のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み；

第3のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み；

第4のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み；

式中、

V_{L1} は、第1の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L2} は、第2の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L3} は、第3の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{H1} は、第1の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H2} は、第2の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H3} は、第3の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

C_L は、免疫グロブリン軽鎖定常ドメインであり；

C_{H1} は、免疫グロブリン C_{H1} 重鎖定常ドメインであり；

L_1 、 L_2 、 L_3 および L_4 は、アミノ酸リンカーであり；

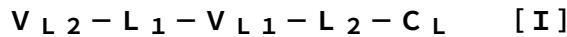
ここで、式Iのポリペプチドおよび式IIのポリペプチドは、交差軽鎖-重鎖対を形成する、

前記結合タンパク質。

【0286】

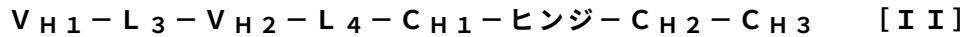
項目61：1つまたはそれ以上のHIV標的タンパク質および1つまたはそれ以上のT細胞標的タンパク質に特異的に結合する3つの抗原結合部位を形成する4本のポリペプチド鎖を含む結合タンパク質であって、

第1のポリペプチド鎖は、式：



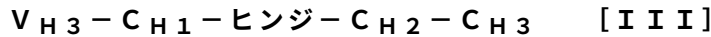
により表される構造を含み；

第2のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み；

第3のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み；

第4のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み；

式中、

V_{L1} は、第1の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L2} は、第2の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L3} は、第3の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{H1} は、第1の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H2} は、第2の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H3} は、第3の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

C_L は、免疫グロブリン軽鎖定常ドメインであり；

C_{H1} は、免疫グロブリン C_{H1} 重鎖定常ドメインであり；

C_{H2} は、免疫グロブリン C_{H2} 重鎖定常ドメインであり；

C_{H3} は、免疫グロブリン C_{H3} 重鎖定常ドメインであり；

ヒンジは、 C_{H1} ドメインと C_{H2} ドメインを接続する免疫グロブリンヒンジ領域であり；

L_1 、 L_2 、 L_3 および L_4 は、アミノ酸リンカーであり；

ここで、式Iのポリペプチドおよび式IIのポリペプチドは、交差軽鎖－重鎖対を形成する、

前記結合タンパク質。

【0287】

項目62：1つまたはそれ以上のHIV標的タンパク質は、糖タンパク質120、糖タンパク質41および糖タンパク質160からなる群から選択される、項目60または項目61に記載の結合タンパク質。

【0288】

項目63：1つまたはそれ以上のT細胞標的タンパク質は、CD3またはCD28である、項目60または項目61に記載の結合タンパク質。

【0289】

項目64：三重特異性であり、HIV標的タンパク質および単一T細胞標的タンパク質上の2つの異なるエピトープに特異的に結合することができる、項目60または項目61に記載の結合タンパク質。

【0290】

項目65：三重特異性であり、HIV標的タンパク質および2つの異なるT細胞標的タンパク質に特異的に結合することができる、項目60または項目61に記載の結合タンパク質。

【0291】

項目66：三重特異性であり、T細胞標的タンパク質および単一HIV標的タンパク質上の2つの異なるエピトープに特異的に結合することができる、項目60または項目61に記載の結合タンパク質。

【0292】

項目67：三重特異性であり、T細胞標的タンパク質および2つの異なるHIV標的タンパク質に特異的に結合することができる、項目60または項目61に記載の結合タンパ

10

20

30

40

50

ク質。

【0293】

項目68：第1および第2のポリペプチド鎖は、2つのT細胞標的タンパク質を特異的に標的にする2つの抗原結合部位を形成し、第3および第4のポリペプチド鎖は、HIV標的タンパク質に特異的に結合する抗原結合部位を形成する、項目60または項目61に記載の結合タンパク質。

【0294】

項目69：V_{L1}は、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み、該CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3は、

配列番号：266、267、および268に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：269、270、および271に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：500、501、および274に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：275、276、および277に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：281、282、および283に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：278、279、および280に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：488、489、および490に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：491、492、および493に記載の配列をそれぞれ；または

配列番号：494、495、および496に記載の配列をそれぞれ

含む、項目60～68のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0295】

項目70：V_{L1}は、配列番号：512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523、および524からなる群から選択される配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む、項目60～68のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0296】

項目71：V_{L1}は、配列番号：512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523、および524からなる群から選択される配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、項目60～70のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0297】

項目72：V_{L2}は、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み、該CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3は、

配列番号：266、267、および268に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：269、270、および271に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：500、501、および274に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：275、276、および277に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：281、282、および283に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：278、279、および280に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：488、489、および490に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：491、492、および493に記載の配列をそれぞれ；または

配列番号：494、495、および496に記載の配列をそれぞれ

含む、項目60～71のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0298】

項目73：V_{L2}は、配列番号：512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523、および524からなる群から選択される配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む、項目60～71のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0299】

項目74：V_{L2}は、配列番号：512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523、および524からなる群から選択さ

れる配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、項目60～73のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0300】

項目75：V_{L3}は、CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含み、該CDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3は、

配列番号：266、267、および268に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：269、270、および271に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：500、501、および274に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：275、276、および277に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：281、282、および283に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：278、279、および280に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：488、489、および490に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：491、492、および493に記載の配列をそれぞれ；または

配列番号：494、495、および496に記載の配列をそれぞれ

含む、項目60～74のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0301】

項目76：V_{L3}は、配列番号：512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523、および524からなる群から選択される配列を含む軽鎖可変ドメインのCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3を含む、項目60～74のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0302】

項目77：V_{L3}は、配列番号：512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523、および524からなる群から選択される配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、項目60～76のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0303】

項目78：V_{H1}は、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、該CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3は、

配列番号：248、497、および250に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：251、252、および253に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：254、255、および256に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：254、255、および498に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：257、258、および259に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：263、264、および265に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：499、261、および262に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：479、480、および481に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：482、483、および484に記載の配列をそれぞれ；または

配列番号：485、486、および487に記載の配列をそれぞれ

含む、項目60～77のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0304】

項目79：V_{H1}は、配列番号：502、503、504、505、506、507、508、509、510、および511からなる群から選択される配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む、項目60～77のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0305】

項目80：V_{H1}は、配列番号：502、503、504、505、506、507、508、509、510、および511からなる群から選択される配列を含む重鎖可変ドメインを含む、項目60～79のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0306】

項目81：V_{H2}は、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、該C

10

20

30

40

50

DR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3は、

配列番号：248、497、および250に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：251、252、および253に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：254、255、および256に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：254、255、および498に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：257、258、および259に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：263、264、および265に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：499、261、および262に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：479、480、および481に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：482、483、および484に記載の配列をそれぞれ；または

配列番号：485、486、および487に記載の配列をそれぞれ

含む、項目60～80のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0307】

項目82：V_{H2}は、配列番号：502、503、504、505、506、507、508、509、510、および511からなる群から選択される配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む、項目60～80のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0308】

項目83：V_{H2}は、配列番号：502、503、504、505、506、507、508、509、510、および511からなる群から選択される配列を含む重鎖可変ドメインを含む、項目60～82のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0309】

項目84：V_{H3}は、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含み、該CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3は、

配列番号：248、497、および250に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：251、252、および253に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：254、255、および256に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：254、255、および498に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：257、258、および259に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：263、264、および265に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：499、261、および262に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：479、480、および481に記載の配列をそれぞれ；

配列番号：482、483、および484に記載の配列をそれぞれ；または

配列番号：485、486、および487に記載の配列をそれぞれ

含む、項目60～83のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0310】

項目85：V_{H3}は、配列番号：502、503、504、505、506、507、508、509、510、および511からなる群から選択される配列を含む重鎖可変ドメインのCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3を含む、項目60～83のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0311】

項目86：V_{H3}は、配列番号：502、503、504、505、506、507、508、509、510、および511からなる群から選択される配列を含む重鎖可変ドメインを含む、項目60～85のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0312】

項目87：V_{L1}は、配列番号：488の配列を含むCDR-L1、配列番号：489の配列を含むCDR-L2、および配列番号：490の配列を含むCDR-L3を含み；

V_{L2}は、配列番号：494の配列を含むCDR-L1、配列番号：495の配列を含むCDR-L2、および配列番号：496の配列を含むCDR-L3を含み；

V_{L3}は、配列番号：269の配列を含むCDR-L1、配列番号：270の配列を含

10

20

30

40

50

む C D R - L 2、および配列番号：271の配列を含む C D R - L 3を含み；

V_{H1}は、配列番号：479の配列を含む C D R - H 1、配列番号：480の配列を含む C D R - H 2、および配列番号：481の配列を含む C D R - H 3を含み；

V_{H2}は、配列番号：485の配列を含む C D R - H 1、配列番号：486の配列を含む C D R - H 2、および配列番号：487の配列を含む C D R - H 3を含み；

V_{H3}は、配列番号：251の配列を含む C D R - H 1、配列番号：252の配列を含む C D R - H 2、および配列番号：253の配列を含む C D R - H 3を含む、

項目60～86のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0313】

項目88：V_{L1}は、配列番号：522の軽鎖可変ドメイン配列を含む軽鎖可変ドメインの C D R - L 1、C D R - L 2、および C D R - L 3を含み；

V_{L2}は、配列番号：524の軽鎖可変ドメイン配列を含む軽鎖可変ドメインの C D R - L 1、C D R - L 2、および C D R - L 3を含み；

V_{L3}は、配列番号：513の軽鎖可変ドメイン配列を含む軽鎖可変ドメインの C D R - L 1、C D R - L 2、および C D R - L 3を含み；

V_{H1}は、配列番号：509の重鎖可変ドメイン配列を含む重鎖可変ドメインの C D R - H 1、C D R - H 2、および C D R - H 3を含み；

V_{H2}は、配列番号：511の重鎖可変ドメイン配列を含む重鎖可変ドメインの C D R - H 1、C D R - H 2、および C D R - H 3を含み；

V_{H3}は、配列番号：503の重鎖可変ドメイン配列を含む重鎖可変ドメインの C D R - H 1、C D R - H 2、および C D R - H 3を含む、

項目60～86のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0314】

項目89：V_{L1}は、配列番号：522の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；

V_{L2}は、配列番号：524の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；

V_{L3}は、配列番号：513の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；

V_{H1}は、配列番号：509の配列を含む重鎖可変ドメインを含み；

V_{H2}は、配列番号：511の配列を含む重鎖可変ドメインを含み；

V_{H3}は、配列番号：503の配列を含む重鎖可変ドメインを含む、

項目60～88のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0315】

項目90：V_{L1}は、配列番号：494の配列を含む C D R - L 1、配列番号：495の配列を含む C D R - L 2、および配列番号：496の配列を含む C D R - L 3を含み；

V_{L2}は、配列番号：488の配列を含む C D R - L 1、配列番号：489の配列を含む C D R - L 2、および配列番号：490の配列を含む C D R - L 3を含み；

V_{L3}は、配列番号：269の配列を含む C D R - L 1、配列番号：270の配列を含む C D R - L 2、および配列番号：271の配列を含む C D R - L 3を含み；

V_{H1}は、配列番号：485の配列を含む C D R - H 1、配列番号：486の配列を含む C D R - H 2、および配列番号：487の配列を含む C D R - H 3を含み；

V_{H2}は、配列番号：479の配列を含む C D R - H 1、配列番号：480の配列を含む C D R - H 2、および配列番号：481の配列を含む C D R - H 3を含み；

V_{H3}は、配列番号：251の配列を含む C D R - H 1、配列番号：252の配列を含む C D R - H 2、および配列番号：253の配列を含む C D R - H 3を含む、

項目60～86のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0316】

項目91：V_{L1}は、配列番号：524の軽鎖可変ドメイン配列を含む軽鎖可変ドメインの C D R - L 1、C D R - L 2、および C D R - L 3を含み；

V_{L2}は、配列番号：522の軽鎖可変ドメイン配列を含む軽鎖可変ドメインの C D R - L 1、C D R - L 2、および C D R - L 3を含み；

V_{L3}は、配列番号：513の軽鎖可変ドメイン配列を含む軽鎖可変ドメインの C D R

10

20

30

40

50

－L 1、CDR－L 2、およびCDR－L 3を含み；

V_{H1}は、配列番号：511の重鎖可変ドメイン配列を含む重鎖可変ドメインのCDR－H 1、CDR－H 2、およびCDR－H 3を含み；

V_{H2}は、配列番号：509の重鎖可変ドメイン配列を含む重鎖可変ドメインのCDR－H 1、CDR－H 2、およびCDR－H 3を含み；

V_{H3}は、配列番号：503の重鎖可変ドメイン配列を含む重鎖可変ドメインのCDR－H 1、CDR－H 2、およびCDR－H 3を含む、

項目60～86のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0317】

項目92：V_{L1}は、配列番号：524の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；

V_{L2}は、配列番号：522の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；

V_{L3}は、配列番号：513の配列を含む軽鎖可変ドメインを含み；

V_{H1}は、配列番号：511の配列を含む重鎖可変ドメインを含み；

V_{H2}は、配列番号：509の配列を含む重鎖可変ドメインを含み；

V_{H3}は、配列番号：503の配列を含む重鎖可変ドメインを含む、

項目60～86および90～91のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0318】

項目93：第2のポリペプチド鎖は、C_{H1}に連結されたFc領域をさらに含み、該Fc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびにC_{H2}およびC_{H3}免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含む、項目60に記載の結合タンパク質。

【0319】

項目94：第3のポリペプチド鎖は、C_{H1}に連結されたFc領域をさらに含み、該Fc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびにC_{H2}およびC_{H3}免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含む、項目60に記載の結合タンパク質。

【0320】

項目95：第2のポリペプチド鎖は、C_{H1}に連結された第1のFc領域をさらに含み、該第1のFc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびにC_{H2}およびC_{H3}免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、該第1のFc領域は、EUインデックスによるヒトIgG1の354および366位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、S354CおよびT366Wであり；

第3のポリペプチド鎖は、C_{H1}に連結された第2のFc領域をさらに含み、該第2のFc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびにC_{H2}およびC_{H3}免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、該第2のFc領域は、EUインデックスによるヒトIgG1の349、366、368、および407位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、Y349C、T366S、L368A、およびY407Vである、

項目60に記載の結合タンパク質。

【0321】

項目96：第2のポリペプチド鎖は、C_{H1}に連結された第1のFc領域をさらに含み、該第1のFc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびにC_{H2}およびC_{H3}免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、該第1のFc領域は、EUインデックスによるヒトIgG1の349、366、368、および407位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、Y349C、T366S、L368A、およびY407Vであり；

第3のポリペプチド鎖は、C_{H1}に連結された第2のFc領域をさらに含み、該第2のFc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびにC_{H2}およびC_{H3}免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、該第2のFc領域は、EUインデックスによるヒトIgG1の354および366位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、S354CおよびT366Wである、

項目60に記載の結合タンパク質。

【0322】

項目97：第2のポリペプチド鎖は、C_{H1}に連結された第1のFc領域をさらに含み

、該第1のFc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびにC_H2およびC_H3免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、

第3のポリペプチド鎖は、C_H1に連結された第2のFc領域をさらに含み、該第2のFc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびにC_H2およびC_H3免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み；

該第1および第2のFc領域は、EUインデックスによるヒトIgG1の428および434位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、M428LおよびN434Sである、

項目60、95、および96のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0323】

項目98：第2のポリペプチド鎖のC_H3ドメインは、EUインデックスによるヒトIgG1の354および366位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、S354CおよびT366Wであり；

第3のポリペプチド鎖のC_H3ドメインは、EUインデックスによるヒトIgG1の349、366、368、および407位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、Y349C、T366S、L368A、およびY407Vである、

項目61に記載の結合タンパク質。

【0324】

項目99：第2のポリペプチド鎖のC_H3ドメインは、EUインデックスによるヒトIgG1の349、366、368、および407位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、Y349C、T366S、L368A、およびY407Vであり；

第3のポリペプチド鎖のC_H3ドメインは、EUインデックスによるヒトIgG1の354および366位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、S354CおよびT366Wである、

項目61に記載の結合タンパク質。

【0325】

項目100：第2および第3のポリペプチド鎖のC_H3ドメインはどちらも、EUインデックスによるヒトIgG1の428および434位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、M428LおよびN434Sである、項目61、98、および99のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0326】

項目101：L₁、L₂、L₃、またはL₄のうちの少なくとも1つは、独立して、長さが0アミノ酸である、項目60または項目61に記載の結合タンパク質。

【0327】

項目102：L₁、L₂、L₃、またはL₄は、各々独立して、長さが少なくとも1アミノ酸である、項目60または項目61に記載の結合タンパク質。

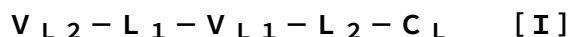
【0328】

項目103：L₁は、Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro（配列番号：299）である、項目60～102のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0329】

項目104：3つの抗原結合部位を形成する4本のポリペプチド鎖を含む結合タンパク質であって、

第1のポリペプチド鎖は、式：



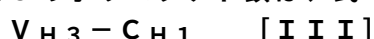
により表される構造を含み、

第2のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

第3のポリペプチド鎖は、式：



10

20

30

40

50

により表される構造を含み、

第4のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

式中：

V_{L1} は、第1の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L2} は、第2の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L3} は、第3の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{H1} は、第1の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H2} は、第2の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H3} は、第3の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

C_L は、免疫グロブリン軽鎖定常ドメインであり；

C_{H1} は、免疫グロブリン C_{H1} 重鎖定常ドメインであり；

L_1 、 L_2 、 L_3 および L_4 は、アミノ酸リンカーであり；

ここで、式Iのポリペプチドおよび式IIのポリペプチドは、交差軽鎖－重鎖対を形成し；

ここで：

(a) V_{L1} 、 V_{L2} および V_{L3} は、各々独立して、配列番号：303、305、31

1、313、319、321、327、329、335、337、343、345、35

1、353、359、361、367、369、375、377、383、385、39

1、393、399、401、407、409、415、417、423、425、43

1、433、439、441、447、449、455、457、463、465、47

1、473のいずれか1つに記載のアミノ酸配列に由来する可変ドメインであるか；または

(b) V_{L1} 、 V_{L2} および V_{L3} は、各々独立して、配列番号：266～271、27

5～277、488～496のいずれか1つに記載のアミノ酸配列を含む可変ドメインの

軽鎖相補性決定領域を含み；

ここで：

(a) V_{H1} 、 V_{H2} および V_{H3} は、各々独立して、配列番号：302、304、31

0、312、318、320、326、328、334、336、342、344、35

0、352、358、360、366、368、374、376、382、384、39

0、392、398、400、406、408、414、416、422、424、43

0、432、438、440、446、448、454、456、462、464、47

0、472のいずれか1つに記載のアミノ酸配列に由来する可変ドメインであるか；または

(b) V_{H1} 、 V_{H2} および V_{H3} は、各々独立して、配列番号：248～253、25

7～259、479～487のいずれか1つに記載のアミノ酸配列を含む可変ドメインの

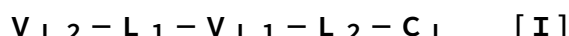
重鎖相補性決定領域を含む、

前記結合タンパク質。

【0330】

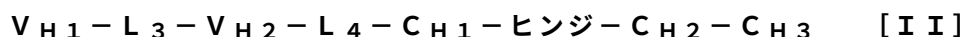
項目105：3つの抗原結合部位を形成する4本のポリペプチド鎖を含む結合タンパク質であって、

第1のポリペプチド鎖は、式：



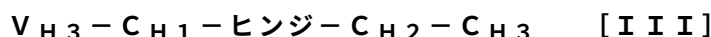
により表される構造を含み、

第2のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

第3のポリペプチド鎖は、式：



により表される構造を含み、

第4のポリペプチド鎖は、式：

10

20

30

40

50

$$V_{L3}-C_L \quad [IV]$$

により表される構造を含み、

式中：

V_{L1} は、第 1 の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L2} は、第 2 の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{L3} は、第 3 の免疫グロブリン軽鎖可変ドメインであり；

V_{H1} は、第 1 の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H2} は、第 2 の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

V_{H3} は、第 3 の免疫グロブリン重鎖可変ドメインであり；

C_L は、免疫グロブリン軽鎖定常ドメインであり；

C_{H1} は、免疫グロブリン C_{H1} 重鎖定常ドメインであり；

C_{H2} は、免疫グロブリン C_{H2} 重鎖定常ドメインであり；

C_{H3} は、免疫グロブリン C_{H3} 重鎖定常ドメインであり；

ヒンジは、 C_{H1} ドメインと C_{H2} ドメインを接続する免疫グロブリンヒンジ領域であり；

L_1 、 L_2 、 L_3 および L_4 は、アミノ酸リンカーであり；

ここで、式 I のポリペプチドおよび式 II のポリペプチドは、交差軽鎖－重鎖対を形成し；

ここで：

(a) V_{L1} 、 V_{L2} および V_{L3} は、各々独立して、配列番号：303、305、311、313、319、321、327、329、335、337、343、345、351、353、359、361、367、369、375、377、383、385、391、393、399、401、407、409、415、417、423、425、431、433、439、441、447、449、455、457、463、465、471、473 のいずれか 1 つに記載のアミノ酸配列に由来する可変ドメインであるか；または

(b) V_{L1} 、 V_{L2} および V_{L3} は、各々独立して、配列番号：266～271、275～277、488～496 のいずれか 1 つに記載のアミノ酸配列を含む可変ドメインの軽鎖相補性決定領域を含み；

ここで：

(a) V_{H1} 、 V_{H2} および V_{H3} は、各々独立して、配列番号：302、304、310、312、318、320、326、328、334、336、342、344、350、352、358、360、366、368、374、376、382、384、390、392、398、400、406、408、414、416、422、424、430、432、438、440、446、448、454、456、462、464、470、472 のいずれか 1 つに記載のアミノ酸配列に由来する可変ドメインであるか；または

(b) V_{H1} 、 V_{H2} および V_{H3} は、各々独立して、配列番号：248～253、257～259、479～487 のいずれか 1 つに記載のアミノ酸配列を含む可変ドメインの重鎖相補性決定領域を含む、

前記結合タンパク質。

【0331】

項目 106：第 2 のポリペプチド鎖は、 C_{H1} に連結された Fc 領域をさらに含み、該 Fc 領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常領域を含む、項目 104 に記載の結合タンパク質。

【0332】

項目 107：第 3 のポリペプチド鎖は、 C_{H1} に連結された Fc 領域をさらに含み、該 Fc 領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含む、項目 104 に記載の結合タンパク質。

【0333】

項目 108：第 2 のポリペプチド鎖は、 C_{H1} に連結された第 1 の Fc 領域をさらに含み、該第 1 の Fc 領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびに C_{H2} および C_{H3} 免疫グ

10

20

30

40

50

ロブリン重鎖定常ドメインを含み、該第1のFc領域は、EUインデックスによるヒトIgG1の354および366位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、S354CおよびT366Wであり；

第3のポリペプチド鎖は、CH₁に連結された第2のFc領域をさらに含み、該第2のFc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびにCH₂およびCH₃免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、該第2のFc領域は、EUインデックスによるヒトIgG1の349、366、368、および407位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、Y349C、T366S、L368A、およびY407Vである、
項目104に記載の結合タンパク質。

【0334】

項目109：第2のポリペプチド鎖は、CH₁に連結された第1のFc領域をさらに含み、該第1のFc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびにCH₂およびCH₃免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、該第1のFc領域は、EUインデックスによるヒトIgG1の349、366、368、および407位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、Y349C、T366S、L368A、およびY407Vであり；

第3のポリペプチド鎖は、CH₁に連結された第2のFc領域をさらに含み、該第2のFc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびにCH₂およびCH₃免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、該第2のFc領域は、EUインデックスによるヒトIgG1の354および366位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、S354CおよびT366Wである、

項目104に記載の結合タンパク質。

【0335】

項目110：第2のポリペプチド鎖は、CH₁に連結された第1のFc領域をさらに含み、該第1のFc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびにCH₂およびCH₃免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み、

第3のポリペプチド鎖は、CH₁に連結された第2のFc領域をさらに含み、該第2のFc領域は、免疫グロブリンヒンジ領域ならびにCH₂およびCH₃免疫グロブリン重鎖定常ドメインを含み；

該第1および第2のFc領域は、EUインデックスによるヒトIgG1の428および434位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、M428LおよびN434Sである、

項目104、108、および109のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0336】

項目111：第2のポリペプチド鎖のCH₃ドメインは、EUインデックスによるヒトIgG1の354および366位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、S354CおよびT366Wであり；

第3のポリペプチド鎖のCH₃ドメインは、EUインデックスによるヒトIgG1の349、366、368、および407位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、Y349C、T366S、L368A、およびY407Vである、

項目105に記載の結合タンパク質。

【0337】

項目112：第2のポリペプチド鎖のCH₃ドメインは、EUインデックスによるヒトIgG1の349、366、368、および407位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、Y349C、T366S、L368A、およびY407Vであり；

第3のポリペプチド鎖のCH₃ドメインは、EUインデックスによるヒトIgG1の354および366位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、S354CおよびT366Wである、

項目105に記載の結合タンパク質。

【0338】

項目113：第2および第3のポリペプチド鎖のCH₃ドメインはどちらも、EUイン

10

20

30

40

50

デックスによるヒトIgG1の428および434位に対応する位置にアミノ酸置換を含み、該アミノ酸置換は、M428LおよびN434Sである、項目105、111、および112のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0339】

項目114：L₁、L₂、L₃、またはL₄のうちの少なくとも1つは、独立して、長さが0アミノ酸である、項目104または項目105に記載の結合タンパク質。

【0340】

項目115：L₁、L₂、L₃、またはL₄は、各々独立して、長さが少なくとも1アミノ酸である、項目104または項目105に記載の結合タンパク質。

【0341】

項目116：L₁は、Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro（配列番号：299）である、項目104～115のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0342】

項目117：第1のポリペプチド鎖、第2のポリペプチド鎖、第3のポリペプチド鎖および第4のポリペプチド鎖を含む結合タンパク質であって：

（a）第1のポリペプチド鎖は、配列番号：305のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：305のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

第2のポリペプチド鎖は、配列番号：304のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：304のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

第3のポリペプチド鎖は、配列番号：302のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：302のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

第4のポリペプチド鎖は、配列番号：303のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：303のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

（b）第1のポリペプチド鎖は、配列番号：313のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：313のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

第2のポリペプチド鎖は、配列番号：312のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：312のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

第3のポリペプチド鎖は、配列番号：310のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：310のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

第4のポリペプチド鎖は、配列番号：311のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：311のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

（c）第1のポリペプチド鎖は、配列番号：321のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：321のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

第2のポリペプチド鎖は、配列番号：320のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：320のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

第3のポリペプチド鎖は、配列番号：318のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：318のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

第4のポリペプチド鎖は、配列番号：319のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：319のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

（d）第1のポリペプチド鎖は、配列番号：329のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：329のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

第2のポリペプチド鎖は、配列番号：328のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：328のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

第3のポリペプチド鎖は、配列番号：326のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：326のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

第4のポリペプチド鎖は、配列番号：327のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：327のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

（e）第1のポリペプチド鎖は、配列番号：337のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：337のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

第2のポリペプチド鎖は、配列番号：336のアミノ酸配列を含むか、または配

10

20

30

40

50

50

50

列番号：431のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

(s) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：441のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：441のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第2のポリペプチド鎖は、配列番号：440のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：440のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第3のポリペプチド鎖は、配列番号：438のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：438のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第4のポリペプチド鎖は、配列番号：439のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：439のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

(t) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：449のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：449のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第2のポリペプチド鎖は、配列番号：448のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：448のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第3のポリペプチド鎖は、配列番号：446のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：446のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第4のポリペプチド鎖は、配列番号：447のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：447のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

(u) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：457のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：457のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第2のポリペプチド鎖は、配列番号：456のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：456のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第3のポリペプチド鎖は、配列番号：454のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：454のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第4のポリペプチド鎖は、配列番号：455のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：455のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；

(v) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：465のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：465のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第2のポリペプチド鎖は、配列番号：464のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：464のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第3のポリペプチド鎖は、配列番号：462のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：462のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第4のポリペプチド鎖は、配列番号：463のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：463のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む；または

(w) 第1のポリペプチド鎖は、配列番号：473のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：473のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第2のポリペプチド鎖は、配列番号：472のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：472のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第3のポリペプチド鎖は、配列番号：470のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：470のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含み；

第4のポリペプチド鎖は、配列番号：471のアミノ酸配列を含むか、または配列番号：471のアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む、

前記結合タンパク質。

【0343】

項目118：項目1～117のいずれか1項目に記載の結合タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸分子。

【0344】

項目119：項目118に記載の核酸分子を含む発現ベクター。

【0345】

項目120：項目118に記載の核酸分子を含む、単離された宿主細胞。

【0346】

10

20

30

40

50

項目 1 2 1 : 項目 1 1 9 に記載の発現ベクターを含む、単離された宿主細胞。

【 0 3 4 7 】

項目 1 2 2 : 哺乳動物細胞または昆虫細胞である、項目 1 2 0 または項目 1 2 1 に記載の単離された宿主細胞。

【 0 3 4 8 】

項目 1 2 3 : 項目 1 ~ 1 1 7 のいずれか 1 項目に記載の結合タンパク質の第 1、第 2、第 3、および第 4 のポリペプチド鎖をコードする 1 つまたはそれ以上のベクターを含むベクター系。

【 0 3 4 9 】

項目 1 2 4 : 結合タンパク質の第 1 のポリペプチド鎖をコードする第 1 のベクターと、結合タンパク質の第 2 のポリペプチド鎖をコードする第 2 のベクターと、結合タンパク質の第 3 のポリペプチド鎖をコードする第 3 のベクターと、結合タンパク質の第 4 のポリペプチド鎖をコードする第 4 のベクターとを含む、項目 1 2 3 に記載のベクター系。

【 0 3 5 0 】

項目 1 2 5 : 結合タンパク質の第 1 および第 2 のポリペプチド鎖をコードする第 1 のベクターと、結合タンパク質の第 3 および第 4 のポリペプチド鎖をコードする第 2 のベクターとを含む、項目 1 2 3 に記載のベクター系。

【 0 3 5 1 】

項目 1 2 6 : 1 つまたはそれ以上のベクターは、発現ベクターである、項目 1 2 3 ~ 1 2 5 のいずれか 1 項目に記載のベクター系。

【 0 3 5 2 】

項目 1 2 7 : 項目 1 2 3 ~ 1 2 6 のいずれか 1 項目に記載のベクター系を含む、単離された宿主細胞。

【 0 3 5 3 】

項目 1 2 8 : 哺乳動物細胞または昆虫細胞である、項目 1 2 7 に記載の単離された宿主細胞。

【 0 3 5 4 】

項目 1 2 9 : 結合タンパク質を産生する方法であって :

a) 項目 1 2 0 ~ 1 2 2 および項目 1 2 7 ~ 1 2 8 のいずれか 1 項目に記載の宿主細胞を、該宿主細胞が該結合タンパク質を発現するような条件下で培養する工程 ; および

b) 該結合タンパク質を該宿主細胞から単離する工程を含む前記方法。

【 0 3 5 5 】

項目 1 3 0 : 患者における H I V 感染症を予防および / または処置する方法であって、項目 1 ~ 1 1 7 のいずれか 1 項目に記載の少なくとも 1 つの結合タンパク質の治療有効量を該患者に投与する工程を含む前記方法。

【 0 3 5 6 】

項目 1 3 1 : 結合タンパク質は、標準的抗レトロウイルス療法と併用投与される、項目 1 3 0 に記載の方法。

【 0 3 5 7 】

項目 1 3 2 : 少なくとも 1 つの結合タンパク質の投与は、1 つまたはそれ以上の H I V ビリオンの中和をもたらす、項目 1 3 0 または項目 1 3 1 に記載の方法。

【 0 3 5 8 】

項目 1 3 3 : 少なくとも 1 つの結合タンパク質の投与は、患者における 1 つまたはそれ以上の潜伏および / または慢性 H I V 感染細胞の排除をもたらす、項目 1 3 0 ~ 1 3 2 のいずれか 1 項目に記載の方法。

【 0 3 5 9 】

項目 1 3 4 : 患者はヒトである、項目 1 3 0 ~ 1 3 3 のいずれか 1 項目に記載の方法。

【 0 3 6 0 】

項目 1 3 5 : 患者における H I V 感染症の予防または処置のための、項目 1 ~ 1 1 7 の

10

20

30

40

50

いずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0361】

項目136：標準的抗レトロウイルス療法と併用投与される、項目135に記載の結合タンパク質。

【0362】

項目137：患者における1つまたはそれ以上のHIVビリオンの中和を引き起こす、項目135または項目136に記載の結合タンパク質。

【0363】

項目138：患者における1つまたはそれ以上の潜伏および／または慢性HIV感染細胞の排除を引き起こす、項目135～137のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【0364】

項目139：患者はヒトである、項目135～138のいずれか1項目に記載の結合タンパク質。

【実施例】

【0365】

下記の実施例は、本開示の特定の実施形態およびそれらの様々な使用の説明に役立つものである。これらの実施例は単に説明のために示すものであり、いかなる点においても本発明の範囲を制限するものと見なすべきではない。

【実施例1】

【0366】

HIV-1 Env糖タンパク質を標的にする三重特異性結合タンパク質の産生

HIV-1エンベロープ糖タンパク質(Env/gp160)は、ウイルス粒子の表面に位置し、非共有結合で連結された膜貫通gp41とgp120の3つの複合体を含むホモ三量体で構成されている。Envは、HIVの主受容体(CD4)および共受容体(CCR5またはCXCR4)へのgp120の結合により標的細胞へのウイルス侵入、続いて、gp41の立体構造変化による助長されるウイルス／細胞膜融合の誘導を可能にし、その結果、ウイルスカプシドの侵入およびウイルスゲノムの宿主細胞への送達が起こる。加えて、Envは、感染細胞の表面で発現される。

【0367】

Envは、HIV-1ビリオン上の中和抗体の唯一の標的としての役割を果たす。ウイルスEnvへの中和抗体の結合は、ウイルスの付着／侵入を阻害する。さらに、HIV-1に感染したEnv発現細胞への中和抗体の結合は、抗体依存性細胞介在性細胞傷害(ADCC)および補体依存性細胞傷害(CDC)によるそれらの破壊につながり、その結果、潜伏ウイルス保有宿主が低減される。したがって、Envを標的にする中和抗体は、魅力的な抗ウイルス療法開発分野である。しかし、HIV-1ウイルスの高い配列多様性および変異率のため、Envを標的にする中和抗体の開発は困難を伴うと判明した。所与のHIV-1株には所与の中和抗体のエピトープがない尤度が高いか、または所与のHIV-1株は、変異を進化させて前記抗体に対して耐性になっている尤度が高いからである。HIV-1を標的にする新規中和抗体を開発する場合、ウイルス株のブレイクスルーを軽減するための戦略を開発しなければならない。ここに記載の研究は、HIV Env糖タンパク質上の3つの異なるエピトープに特異的に結合する3つの抗原結合部位を形成する4本のポリペプチドを含む新規三重特異性結合タンパク質の開発、およびHIV-1を中和する際のこれらの新規三重特異性結合タンパク質の使用を探究するものである。

【0368】

方法

結合タンパク質の産生および精製

三重特異性結合タンパク質を発現するベクターを、設計した重鎖および軽鎖遺伝子を哺乳動物発現ベクターに挿入することにより構築した。対応する重鎖および軽鎖対合が自発的に起こり、Fc領域に工学的に作製したノブ・イン・ホール変異によりヘテロ二量体形成が促進された。

10

20

30

40

50

【0369】

結合タンパク質をExpi293細胞において4つの発現プラスミドの共トランスフェクションにより産生した(Life Technologies、Expi293(商標) Expression System Kit、カタログ番号A14635)。2工程精製スキームを使用して結合タンパク質を精製した。まず、結合タンパク質をプロテインAアフィニティークロマトグラフィー樹脂に捕捉し、洗浄し、次いでグリシン中、pH3.0で溶離した。次いで、溶離したタンパク質をPBSで透析し、濃縮し、濾過した。濾過した抗体を、Superdex 200 SECカラムを使用してさらに精製して、単量体結合タンパク質を得た。

【0370】

結合タンパク質の親和性測定

抗HIV三重特異性結合タンパク質の結合親和性を、Biacore3000計器(GE Healthcare)を使用して表面プラズモン共鳴(SPR)により測定した。使用したアッセイ用緩衝液は、HBS-EP(GE Healthcare)であった。

【0371】

Biacore計器を使用して表面プラズモン共鳴(SPR)分析により、上述のタンパク質についてのHIV-1タンパク質gp41上のMPER結合部位に対する親和性を、次のように測定した：結合タンパク質を、まず、抗ヒトFc抗体と結合したCM5チップに捕捉し、その後、それに様々な濃度(100nM~6.25nM)のMPER結合ペプチド(アセチル-RRRNEQEELLELDKWSLWNWFDITNWLWYIRRR-Ttds-Lys-(ビオチン)-NH₂) (配列番号：284)を毎分30μLで流し、Biacore3000を用いる25℃で240秒間の会合および300秒間の解離の測定により結合を検出した。泳動用緩衝液はもちろん、HBS-EP緩衝液も試料希釈に使用した。3M MgCl₂を用いて30μL毎分でチップの再生を行った。データ分析にはBIAevaluationソフトウェアv.4.1(GE Healthcare)を使用した。物質移動を伴う1:1ラングミュアモデルを使用してデータのグローバルフィッティングを行った。ソフトウェアベースの曲線フィッティング後、MPER結合ペプチドの各濃度での結合および解離速度を算出し、それを使用して各結合タンパク質についての結合親和性を得た。

【0372】

HIV-1タンパク質gp120上のCD4BS結合部位に対する上述のタンパク質の親和性をSPRにより次のように測定した：組換えHIV-1 gp120(Thr27-Arg498)タンパク質(HIV-1/クレードB/C(CN54)、ARCO Biosystems(カタログ番号GP4-V15227))をCM5チップに捕捉し、その後、それに様々な濃度(100nM~6.25nM)の結合タンパク質を流し、Biacore3000を用いる25℃で240秒間の会合および300秒間の解離の測定により結合を検出した。泳動用緩衝液はもちろん、HBS-EP緩衝液も試料希釈に使用した。3M MgCl₂を用いて30μL毎分でチップの再生を行った。データ分析にはBIAevaluationソフトウェアv.4.1(GE Healthcare)を使用した。物質移動を伴う1:1ラングミュアモデルを使用してデータのグローバルフィッティングを行った。ソフトウェアベースの曲線フィッティング後、結合タンパク質の各濃度での結合および解離速度を算出し、それを使用して各結合タンパク質についての結合親和性を得た。

【0373】

立体構造安定性および凝集アッセイ

三重特異性結合タンパク質の立体構造安定性を、融点T_mおよび凝集開始温度(T_{agg})を決定することにより評価した。

【0374】

融点T_mの測定は、示差走査蛍光定量法(DSF)により行った。試料を白色セミスカート96ウェルプレート(BIORAD)においてD-PBS緩衝液(Invitrogen

10

20

30

40

50

en) で希釈して、D-PBS中のSYPRO-Orange染色剤 (Invitrogen、DMSO中の5000Xストック) の4×濃度溶液を含む0.2 μg/μLの最終濃度にした。すべての測定は、MyiQ2リアルタイムPCR計器 (BIORAD) を使用して2回ずつ行った。融解曲線の負の一次導関数曲線 ($-d(RFU)/dT$) をiQ5ソフトウェアv2.1 (BIORAD) で生成した。次いで、 T_m 決定およびグラフ表示のためにデータをExcelにエクスポートした。

【0375】

融点 T_m および凝集開始温度 (T_{agg}) を、Unit計器 (Unchained Labs) を使用して静的光散乱 (SLS) によっても測定した。各試料9 μLを未希釈でマルチキュベットアレイに投入した。次いで、試料を0.3 °C/分の加熱速度で20 °Cから95 °Cに加熱した。トリプトファン蛍光スペクトルの重心平均 (BCM) を使用して、タンパク質融解曲線を測定し、 T_m 値を決定した。266 nm静的光散乱 (SLS) シグナルを使用して、凝集曲線を測定し、 T_{agg} 値を決定した。Unit分析ソフトウェアv2.1を使用してデータ分析を行った。

【0376】

結果

HIV-1に対する中和抗体効力を向上させ、その上、それに付随して、高い配列多様性および/またはウイルス変異に起因するウイルスブレイクスルーの尤度を制限する、新規戦略を開発した。この戦略は、HIV Env糖タンパク質上の3つの異なるエピトープに特異的に結合する3つの抗原結合部位を形成する4本のポリペプチドを含む三重特異性結合タンパク質 (図1) の生成を含む。各抗原結合部位は、Env糖タンパク質上の別個のエピトープを標的にする異なるHIV-1中和抗体からの V_H および V_L ドメインを含んだ。三重特異性結合タンパク質は、2つの別個の抗原結合部位を形成する交差配向を有する二重可変ドメイン (CODV Igフォーマットと呼ぶ) を有する第1のポリペプチド対と、第3の抗原結合部位を形成する単一可変ドメインを各ペプチドが有する第2のポリペプチド対とを含有した (図1Aおよび1B)。

【0377】

第1のポリペプチド対 (これらのペプチドは、二重可変ドメインを有した) は、構造 V_{L2} -リンカー- V_{L1} -リンカー-免疫グロブリン軽鎖定常ドメインを有する第1のポリペプチドと、構造 V_{H1} -リンカー- V_{H2} -リンカー-免疫グロブリン C_{H1} 、ヒンジ、 C_{H2} および C_{H3} 重鎖定常ドメインを有する第2のポリペプチドを含み、その結果、2つの別個の抗原結合部位： V_{H1} - V_{L1} および V_{H2} - V_{L2} を形成する交差配向を有するポリペプチド対となった (図1Cおよび1D、軽鎖および重鎖Bを参照されたい)。第2のポリペプチド対 (これらのペプチドは、各々、単一可変ドメインを有した) は、構造 V_{H3} -免疫グロブリン C_{H1} 、ヒンジ、 C_{H2} および C_{H3} 重鎖定常ドメインを有する第1のポリペプチドと、構造 V_{L3} -免疫グロブリン軽鎖定常ドメインを有する第2のポリペプチドとを含み、その結果、第3の抗原結合部位： V_{H3} - V_{L3} を形成するポリペプチド対となった (図1Cおよび1D、軽鎖および重鎖Aを参照されたい)。加えて、LS変異を含むように三重特異性結合タンパク質を構築した。さらに、重鎖のヘテロ二量体化を助長するために1つの結合タンパク質中の一方の C_{H3} ドメインがノブ変異を含み、他方の C_{H3} ドメインがホール変異を含むように、三重特異性結合タンパク質を構築した (図1)。

【0378】

三価結合タンパク質設計の上記手法を使用して、3つの三重特異性結合タンパク質 (結合タンパク質2、3および24) を生成した。これらの三重特異性結合タンパク質は、HIV-1 Env糖タンパク質上の3つの別個のエピトープを標的にする次の抗体から単離した V_H および V_L ドメインを三重特異性結合タンパク質フレームワーク上にグラフトすることにより作出した：MPER Ab (gp41上のMPERエピトープを標的にする)、CD4BS Ab「b」 (gp120上のCD4結合部位を標的にする)、およびV1/V2指向性Ab「a」 (gp120上のV1/V2ドメインを標的にする)。結合タンパク質2は、第1のポリペプチド対 (これらのポリペプチドは、2つの抗原結合部位

10

20

30

40

50

を形成した)が、H I V - 1 E n v糖タンパク質エピトープM P E RおよびV 1 / V 2を標的にし、第2のポリペプチド対(これらのポリペプチドは、単一抗原部位を形成した)が、H I V - 1 E n v糖タンパク質エピトープC D 4 B Sを標的にするように、構築した(結合タンパク質2 = M P E R × V 1 / V 2 / C D 4 B S)。結合タンパク質3は、第1のポリペプチド対(これらのポリペプチドは、2つの抗原結合部位を形成した)が、H I V - 1 E n v糖タンパク質エピトープV 1 / V 2およびM P E Rを標的にし、第2のポリペプチド対(これらのポリペプチドは、単一抗原部位を形成した)が、H I V - 1 E n v糖タンパク質エピトープC D 4 B Sを標的にするように、構築した(結合タンパク質3 = V 1 / V 2 × M P E R / C D 4 B S)。結合タンパク質2 4は、第1のポリペプチド対(これらのポリペプチドは、2つの抗原結合部位を形成した)が、H I V - 1 E n v糖タンパク質エピトープV 1 / V 2およびC D 4 B Sを標的にし、第2のポリペプチド対(これらのポリペプチドは、単一抗原結合部位を形成した)が、H I V - 1 E n v糖タンパク質エピトープM P E Rを標的にするように、構築した(結合タンパク質2 4 = V 1 / V 2 × C D 4 B S / M P E R)。3つの三重特異性結合タンパク質、およびそれらの親抗体を、プロテインA親和性樹脂(図2 Aおよび3 A)、続いてサイズ排除クロマトグラフィー(図2 Bおよび3 B)で精製して、さらなる特性解明に適する単量体タンパク質を得た。3つすべての三重特異性結合タンパク質は、安定しており、高頻度で単量体を形成した。

【0379】

異なるH I V - 1 E n vタンパク質エピトープ(3つではなく)2つを標的にする結合タンパク質の開発の可能性を試験するために、三重特異性結合タンパク質の作出に使用したのと同じ親抗体からの2つの異なるV_HおよびV_Lドメインを使用して、上記C O D V I gフォーマット(W O 2 0 1 2 / 1 3 5 3 4 5を参照されたい)に基づいて二重特異性結合タンパク質を設計した。しかし、これらの特異的可変ドメインを有する二重特異性結合タンパク質は、単量体ほど十分に精製しなかったが、対応する三重特異性結合タンパク質と比較して凝集形成の有意な増加を示した(図4 Aおよび4 B)。

【0380】

次に、精製した三重特異性タンパク質(およびそれらの親抗体)についてのp g 4 1およびg p 1 2 0上のH I V - 1 E n v糖タンパク質エピトープに対する結合親和性を測定した。まず、M P E R結合エピトープを使用してB i a c o r eアッセイによりg p 4 1に対する結合親和性を、3つの三重特異性結合タンパク質、および親M P E R抗体について測定した(図5)。M P E R抗体についての結合親和性を18.7 nMであると算定した。驚くべきことに、3つの三重特異性結合タンパク質すべては、M P E R結合ペプチドに対して親抗体が有するより高い親和性を有し(表3)、結合タンパク質2はM P E R抗体よりおよそ3.1倍高い親和性を有した(それぞれ、6.05 nM対18.7 nM)。

【0381】

【表1】

表3:MPER結合ペプチドについての親和性測定値

抗体	分析物	ka (1/Ms)	kd (1/s)	Rmax (RU)	KA (1/M)	KD (M)	カイ2	MW MPER (kDa)
MPER Ab	Gp41-MPER JPT	5.85E+04	1.09E-03	47.5	5.35E+07	1.87E-08	0.55	5.25
結合タンパク質2	Gp41-MPER JPT	1.15E+05	6.97E-04	29.0	1.65E+08	6.05E-09	0.27	2.29
結合タンパク質3	Gp41-MPER JPT	4.67E+04	7.79E-04	38.5	6.00E+07	1.67E-08	0.41	5.14
結合タンパク質24	Gp41-MPER JPT	6.28E+04	8.06E-04	35.5	7.80E+07	1.28E-08	0.48	5.24

【0382】

同様に、gp120上のCD4結合部位に対する結合親和性をBiacoreアッセイにより3つの三重特異性結合タンパク質、および親CD4BS抗体について測定した（図6）。3つの三重特異性結合タンパク質すべては、親抗体と比較したとき、CD4結合部位に対して同様の親和性を有した（表4）。

【0383】

【表2】

表4:CD4BS結合部位についての親和性測定値

抗体	ka (1/Ms)	kd (1/s)	Rmax (RU)	KD (M)	カイ2
CD4BS Ab "b"	2.79E+05	2.32E-04	31.4	8.30E-10	1.17
結合タンパク質2	2.31E+05	2.41E-04	34.0	1.04E-09	0.74
結合タンパク質3	7.58E+04	2.75E-04	38.2	3.63E-09	0.19
結合タンパク質24	1.46E+05	2.52E-04	41.6	1.73E-09	0.38

10

【0384】

このように、三重特異性結合タンパク質は、HIV-1 Env糖タンパク質上の被験標的エピトープの両方に結合することができた（表5）。さらに、3つすべての三重特異性結合タンパク質は、それらの親抗体の親和性とほぼ同等の親和性で、またはそれらの親抗体の親和性を超える親和性で、標的エピトープに結合した。V1/V2指向性Ab「a」の結合親和性、ならびに3つの三重特異性結合タンパク質2、3および24中のV1/V2指向性Ab「a」結合部位の結合親和性は、Biacore分析により決定することができなかった。これには、入手できない特異的gp120タンパク質抗原が必要であったからであった。

20

【0385】

【表3】

表5:被験結合タンパク質の結合能力の要約

試料	gp120 に対する結合?	gp41 に対する結合?
MPER Ab	無	有
CD4BS Ab "b"	有	無
V1/V2 指向性 Ab 「a」	無	無
結合タンパク質2	有	有
結合タンパク質3	有	有
結合タンパク質24	有	有

30

【0386】

三重特異性結合タンパク質および親抗体について生物物理学的特性を試験した（表6）。被験タンパク質のすべては、同様の安定性および限定された凝集体形成傾向を有した。

40

【0387】

50

【表 4】

表6:結合タンパク質の立体構造安定性/凝集

試料	DSF T _m (°C)	固有 AA Fluo T _m (°C)	266nm での SLS T _{agg} (°C)
MPER Ab	69/75	68	71
CD4BS Ab “b”	69	66	68
V1/V2 指向性 Ab 「a」	69	64	67
結合タンパク質 2	60/70	54	58
結合タンパク質 3	57/70	55	56
結合タンパク質 24	56/71	53	54

10

【0388】

これらの実験は、HIV-1 Env 糖タンパク質上の3つの別個のエピトープを標的にする安定した単量体三重特異性結合タンパク質を構築することができ、効率的に精製することができることを示した。さらに、三重特異性結合タンパク質は、それらの標的エピトープに結合するそれらの能力を保持し、それらの親抗体と比べて同様のまたは向上した親和性を有した。最後に、三重特異性結合タンパク質は、適する生物物理学的特性を有し、対応する二重特異性結合タンパク質より有意に低い凝集を示した。

【実施例 2】

20

【0389】

結合タンパク質の特性説明

適切な生物物理学的特性および結合能力を有する3つの三重特異性結合タンパク質（実施例 1 に記載の通り）の開発に成功したことから、21のさらなる三重特異性結合タンパク質を開発し、試験した。ここに記載の実験は、HIV-1 を *in vitro* で中和する24の三重特異性結合タンパク質の能力、および多数のこれらの三重特異性結合タンパク質の *in vivo* での薬物動態特性を探究するものであった。

【0390】

Env シュードタイプウイルスを用いる1ラウンドの感染後、HIV-1 Tat 調節ホタルルシフェラーゼ (Luc) レポーター遺伝子発現の低下の関数として中和を測定する TZM-bl アッセイを使用して、中和アッセイを行った。このアッセイは、Marcella Sarzotti-Kelsoe ら、J. Immunological Methods、409:131~146 (2014) に記載の通りに行った。様々な抗体の中和結果を表 8~10 に示す。

30

【0391】

方法

Env シュードタイプウイルスの産生

Env シュードタイプウイルスのアッセイ用ストックを、293T/17細胞において次の2つのプラスミドでの共トランスフェクションにより産生した：Env 発現プラスミド、および Env を除く全 HIV-1 ゲノムを発現するプラスミド。これらのプラスミドの共トランスフェクションは、標的細胞に Tat 遺伝子を送達することができる感染性シュードウイルス粒子を産生するが、これらのシュードウイルスでの感染自体は、感染性ウイルス子孫を産生することができなかった。

40

【0392】

ウイルス中和アッセイ

TZM-bl 細胞（別名 JC53BL-13 細胞）を使用する HIV 感染の中和を以前に記載された通りに行った（Marcella Sarzotti-Kelsoe ら、J. Immunological Methods、409:131~146 (2014)）。簡単に言うと、Env シュードタイプ HIV-1 ビリオンを使用する1ラウンドの感染を TZM-bl 細胞（CXCR-4 陽性ヒール細胞クローン）において行った。CD4

50

およびCCR5を発現し、HIV末端反復配列制御下のホタルルシフェラーゼおよび大腸菌β-ガラクトシダーゼの統合レポーター遺伝子を含有するように、TZM-bl細胞を工学的に操作した。レポーター遺伝子発現を1サイクル感染直後にウイルスTatタンパク質（シュードタイプウイルスにより供給される）によりトランスで誘導した。ルシフェラーゼ活性を相対発光単位（RLU）として定量した。ルシフェラーゼ活性は、最初の接種材料中に存在した感染性ウイルス粒子の数に広い値範囲にわたって正比例した。様々な濃度の上述の結合タンパク質の投与後にTat調節ホタルルシフェラーゼ（Luc）レポーター遺伝子発現減少の関数として中和を測定した。中和力価は、RLUが、バックグラウンドRLUの減算後、ウイルス対照ウェルと比較して80%低下した時点での、タンパク質希釈度として同定した。高い処理能力のためにアッセイを96ウェルプレートで行い、研究全体にわたっての均一性のために十分に特性が解明された参照株を用いる。

10

【0393】

薬物動態（PK）測定

体重3～6kgの雌インドアカゲザルを体重に従って無作為に群（1群当りアカゲザル2匹）に割り当て、上述の濃度の結合タンパク質をそれらに静脈内注射した。0日目の注射前、ならびに注射の30分、6時間、1日、2日、4日、7日、14日、21日および28日後に、動物から血液を採取した。採取した血液からの血漿において、RSC3ベースのELISAアッセイを使用して、各結合タンパク質の血清濃度を定量した。

【0394】

結果

3つの別個のHIV-1 Env糖タンパク質エピトープを標的にする21のさらなる三重特異性結合タンパク質を実施例1に記載の通りに生成し、精製した。これら21のさらなる三重特異性結合タンパク質（結合タンパク質1および4～23）は、HIV-1 Env糖タンパク質上の別個のエピトープを標的にする次の抗体から単離したV_HおよびV_Lドメインを三重特異性結合タンパク質フレームワーク上にグラフトすることにより作出した：抗MPER抗体MPER Ab「a」およびMPER Ab「b」（gp41上のMPERエピトープを標的にする）、抗CD4BS抗体CD4BS Ab「a」およびCD4BS Ab「b」（gp120上のCD4結合部位を標的にする）、抗V1/V2抗体V1/V2指向性Ab「a」およびV1/V2指向性Ab「b」（gp120上のV1/V2ドメインを標的にする）、ならびに抗V3抗体V3指向性Ab（gp120上のV3ループを標的にする）（表7）。

20

30

【0395】

40

50

【表 5】

表7:三重特異性結合タンパク質のエピトープ結合部位組成

結合タンパク質:	エピトープ結合部位:
1	MPER×V1/V2 指向性/CD4BS
2	MPER×V1/V2 指向性/CD4BS
3	V1/V2 指向性×MPER/CD4BS
4	MPER×V1/V2 指向性/CD4BS
5	MPER×V3 指向性/CD4BS
6	V1/V2 指向性×MPER/CD4BS
7	V3 指向性×V1/V2 指向性/CD4BS
8	MPER×V1/V2 指向性/CD4BS
9	MPER×V1/V2 指向性/CD4BS
10	V1/V2 指向性×MPER/CD4BS
11	MPER×V1/V2 指向性/CD4BS
12	MPER×V3 指向性/CD4BS
13	MPER×V3 指向性/V1/V2 指向性
14	V1/V2 指向性×MPER/CD4BS
15	MPER×V3 指向性/V1/V2 指向性
16	MPER×V3 指向性/CD4BS
17	V1/V2 指向性×V3 指向性/CD4BS
18	V3 指向性×MPER/CD4BS
19	V3 指向性×V1/V2 指向性/MPER
20	V3 指向性×V1/V2 指向性/CD4BS
21	MPER×CD4BS/V1/V2 指向性
22	CD4BS×MPER/V1/V2 指向性
23	CD4BS×V1/V2 指向性/MPER
24	V1/V2 指向性×CD4BS/MPER

【0396】

様々な濃度の三重特異性結合タンパク質のうちの5つ（およびそれらの親抗体）についての208の異なるHIV-1 Envシュードタイプウイルスのパネルに対するウイルス中和能力を試験した（表8）。TZM-bilシフェラーゼレポーター遺伝子アッセイを使用して、シュードタイプHIV-1分離株の結合タンパク質媒介中和を測定した。各結合タンパク質についての阻害用量を、感染後の発光の80%低下を引き起こす希釈度（IC₈₀）として、各シュードタイプウイルスについて算出した。驚くべきことに、被験三重特異性結合タンパク質の各々について算出したIC₈₀幾何平均は、親抗体より低かった。これは、これらの三重特異性結合タンパク質が、それらの親中和抗体よりシュードタイプHIV-1を中和する点で強力であったことを示唆する。

【0397】

10

20

30

40

50

【表 6】

表8: ウイルス中和アッセイからのIC₈₀測定値

	結合タンパク質:						親抗体:				
	15	1	2	19	20	3	MPER Ab	V1/V2 指向性 Ab 「a」	V3 指 向性 Ab	CD4BS Ab “b”	CD4BS Ab “a”
ウイルス数	208	208	208	208	208	208	208	208	208	208	208
中和されたウイ ルスの総数:											
IC ₈₀ < 50 µg/mL	190	202	206	198	206	206	203	151	113	202	183
IC ₈₀ < 10 µg/mL	180	199	206	180	206	206	193	149	109	200	175
IC ₈₀ < 1.0 µg/mL	166	169	191	145	188	186	61	133	98	184	108
IC ₈₀ < 0.1 µg/mL	122	109	136	80	144	123	10	99	72	79	10
IC ₈₀ < 0.01 µg/mL	74	7	70	22	54	47	5	24	26	6	0
中和されたウイ ルスの%:											
IC ₈₀ < 50 µg/mL	91	97	99	95	99	99	98	73	54	97	88
IC ₈₀ < 10 µg/mL	87	96	99	87	99	99	93	72	52	96	84
IC ₈₀ < 1.0 µg/mL	80	81	92	70	90	89	29	64	47	88	52
IC ₈₀ < 0.1 µg/mL	59	52	65	38	69	59	5	48	35	38	5
IC ₈₀ < 0.01 µg/mL	36	3	34	11	26	23	2	12	13	3	0
IC ₈₀ 中央値	0.033	0.088	0.026	0.164	0.029	0.045	1.69	0.037	0.054	0.149	0.780
幾何平均	0.033	0.135	0.028	0.199	0.034	0.051	1.34	0.063	0.057	0.144	0.814

【 0 3 9 8 】

次に、様々な濃度の三重特異性結合タンパク質（およびそれらの親抗体）のより大きいパネルについての、10の異なるHIV-1クレードを代表する20のシュードタイプウイルスに対するウイルス中和能力を試験した（表9）。三重特異性結合タンパク質は、これら20のウイルスによる感染に対して頑強な防護を提供した（表10）。

【 0 3 9 9 】

10

20

30

40

50

【表 7】

表9: ウイルス中和アッセイに使用した20種の代表ウイルス

ウイルス	クレード
KER2008.12.SG3	A
620345.c1.SG3	AE
DJ263.8.SG3	AG
T266-60.SG3	AG
T278-50.SG3	AG
BL01.DG.SG3	B
BR07.DG.SG3	B
CNE57.SG3	B
H086.8.SG3	B
QH0692.42.SG3	B
SS1196.01.SG3	B
CNE21.SG3	BC
6471.V1.C16.SG3	C
CAP210.E8.SG3	C
DU156.12.SG3	C
DU422.01.SG3	C
TV1.29.SG3	C
ZM106.9.SG3	C
3817.v2.c59.SG3	CD
X2088.c9.SG3	G

【 0 4 0 0 】

【表 8】

表 10:20 種の代表ウイルスのウイルス中和アッセイからの IC₈₀ 測定値

	ウイルス数	中和されたウイルスの総数		中和されたウイルスの%		IC ₈₀ 中央値	幾何平均
		IC ₈₀ <50 µg/mL	IC ₈₀ <1 µg/mL	IC ₈₀ <50 µg/mL	IC ₈₀ <1 µg/mL		
結合タンパク質 4	20	17	11	85	55	0.474	0.398
結合タンパク質 5	20	14	11	70	55	0.199	0.324
結合タンパク質 6	20	16	9	80	45	0.453	0.449
結合タンパク質 7	20	16	9	80	45	0.523	0.312
結合タンパク質 8	20	17	12	85	60	0.578	0.488
結合タンパク質 9	20	14	9	70	45	0.836	0.531
結合タンパク質 10	20	16	12	80	60	0.222	0.173
結合タンパク質 11	20	18	15	90	75	0.310	0.181
結合タンパク質 12	20	17	12	85	60	0.526	0.566
結合タンパク質 13	20	19	12	95	60	0.202	0.189
結合タンパク質 14	20	17	15	85	75	0.208	0.088
結合タンパク質 15	20	17	10	85	50	0.345	0.378
結合タンパク質 16	20	18	11	90	55	0.228	0.314
結合タンパク質 17	20	17	12	85	60	0.086	0.180
結合タンパク質 18	20	15	10	75	50	0.536	0.501
結合タンパク質 19	20	18	11	90	55	0.563	0.538
結合タンパク質 20	20	18	14	90	70	0.224	0.229
結合タンパク質 21	20	15	9	75	45	0.627	0.501
結合タンパク質 2	20	18	13	90	65	0.375	0.222
結合タンパク質 22	20	13	8	65	40	0.856	0.634
結合タンパク質 23	20	17	6	85	30	1.930	1.129
結合タンパク質 3	20	18	12	90	60	0.469	0.287
結合タンパク質 24	20	16	7	80	35	2.130	1.054
MPER Ab “a”	20	16	8	80	40	1.007	0.981
MPER Ab “b”	20	16	16	80	80	0.071	0.024
CD4BS Ab “b”	20	15	9	75	45	0.181	0.399
V1/V2 指向性 Ab 「a」	20	11	9	55	45	0.060	0.094
V3 指向性 Ab	20	12	10	60	50	0.183	0.136
CD4BS Ab “a”	20	10	1	50	5	1.530	1.811
V1/V2 指向性 Ab 「b」	20	9	9	45	45	0.051	0.039

【0401】

最後に、三重特異性結合タンパク質および親抗体のサブセットについての薬物動態（PK）をアカゲザルにおいて試験した。簡単に言うと、タンパク質 10 または 20 mg / kg を雌アカゲザルに静脈内注射し、注射前に採取した血液試料からの血漿を用いて、および注射後（42 日まで）の多数の時点で採取した血液試料からの血漿を用いて、ELISA アッセイを行った（図 7）。三重特異性結合タンパク質のすべてを IV 投与の少なくとも 14 日後に検出することができ、結合タンパク質 1 は、注射の少なくとも 35 日後に依然として検出可能であった。これは、結合タンパク質が *in vivo* で安定していたことを示す。

【0402】

考え合わせると、このデータは、HIV-1 Env 糖タンパク質上の 3 つの別個のエピトープを標的にする広域中和性三重特異性結合タンパク質を構築することができたことを示唆した。これらの結合タンパク質は、親中和抗体と比較して同様のまたは増加した力

価／はるかに向上した中和能力（広域性）を示した。さらに、これらの三重特異性結合タンパク質は、*in vivo*で良好な耐容性を示すように見えた。理論によって拘束されることを望むものではないが、HIV上の複数のエピトープを標的にする広域中和性三重特異性結合タンパク質の開発は、単一特異性または二重特異性抗体と比べて向上した抗ウイルス療法を可能にすることができる。HIVウイルス粒子は、単一特異性または二重特異性中和抗体上のそれぞれ単一または二重抗原結合部位より、中和性三重特異性結合タンパク質上の3つすべての抗原結合部位に耐性を示す可能性が低いからである。

【実施例3】

【0403】

T細胞エンゲージャーの特性解明

上で述べたように、Envは、HIV感染細胞の表面で発現される。このため、Envは、感染細胞を同定するための、ならびに潜伏ウイルス保有宿主の低減をもたらす抗体依存性細胞介在性細胞傷害（ADCC）および補体依存性細胞傷害（CDC）を誘導するための、抗体標的として作用することができる。ここに記載の研究は、3つの異なる抗原（HIV-1 Env糖タンパク質、CD3およびCD28）を標的にする3つの抗原結合部位を含有する新規三重特異性結合タンパク質（「T細胞エンゲージャー」と名付けた）の開発を探究するものである。これらの新規タンパク質は、中和抗体からの抗原結合部位を含むばかりでなく、エフェクターT細胞に結合して、それらを感染標的細胞のすぐ近くに持って行き、かくてHIV感染細胞溶解を誘導する能力も有する。

【0404】

方法

T細胞エンゲージャーの結合特性

ホースラディッシュペルオキシダーゼ標識抗Fabプローブを使用して、ELISAアッセイによりT細胞エンゲージャーの結合特性を測定して、gp120のCD3、CD28または表面再構成安定化コア3（RSC3）タンパク質でコーティングされたELISAプレートの表面へのT細胞エンゲージャー結合を検出した。Cambridge Biologics、MA、USAからのヒトCD3ge-hIgG4（KIH）（カタログ番号：03-01-0051）；Cambridge Biologics、MA、USAからのヒトCD28-hIgG4（カタログ番号：03-01-0303）。

【0405】

T細胞活性化アッセイ

CD4およびCD8 T細胞活性化を次のように測定した：磁気ビーズ（Miltenyi Biotec）を使用して、ナイーブドナー（NIH血液バンク）から得たバフィーコートから抹消血単核細胞（PBMC）を濃縮した。これらの細胞を、漸増濃度（0.01～1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）の結合タンパク質とブレフェルジンAの存在下で14～16時間、未感染またはHIV-1感染CEM細胞とともに共培養した。次いで、細胞をT細胞マーカー（CD3、CD4およびCD8）ならびに活性化マーカー（CD25およびCD69）の表面発現について染色し、その後、蛍光標識抗体（BD Biosciences、eBiosciences、Biolegend）を使用してサイトカイン（IFN- γ 、TNF- α 、およびIL-2）について細胞内染色した。LSRIIFローサイトメーターに試料を流し、Flowjoソフトウェア（Tree star）でデータを分析することにより、各サイトカインまたは活性化マーカーを発現するCD4およびCD8 T細胞の数を決定した。

【0406】

CD3ダウンレギュレーション

T細胞エンゲージャーによるT細胞活性化後のCD3ダウンレギュレーションを非競合マウス抗ヒトCD3抗体での活性化PBMCの染色により測定し、フローサイトメトリーを使用して定量した。

【0407】

細胞傷害性アッセイ

10

20

30

40

50

CEM-BaL、ACH2、およびJ1.1細胞に対するT細胞エンゲージャーの細胞傷害性をフローサイトメトリーにより次のようにモニターした：潜伏ウイルス株（ACH2、J1.1、OM10）をNIH AIDS Reagent Programから得た。TNF- α （10 ng/mL）の存在または非存在下で14～16時間、これらの細胞の培養することにより、これらの細胞の活性化を行った。アロフィコシアニン標識抗HIV Env抗体（2G12）を使用してフローサイトメトリーにより細胞表面HIVエンベロープ糖タンパク質の発現を判定することによって、活性化を測定した。CEM-IIIb、ACH2、J1.1およびOM10細胞を膜染色剤PKH-26（Sigma）で標識し、細胞傷害性アッセイにおいて標的細胞として使用した。これらの標識標的細胞をエフェクター細胞としての濃縮ヒトT細胞とともに10：1のE：T比で14～16時間、漸増量の結合タンパク質の存在下で共培養した。生／死細胞マーカー（Life technologies）での染色、そしてLSRIIFローサイトメーターに試料を流すことによる標識標的細胞集団中の死細胞数の測定、その後のFlowjoソフトウェア（TreeStar）を使用する分析により、標的細胞における細胞溶解度を決定した。

【0408】

結果

T細胞表面タンパク質とHIV-1上の中和エピトープの両方を標的にする抗原結合部位を有するT細胞エンゲージャーを開発する可能性を探った。2つの異なるT細胞表面受容体（CD3およびCD28）を標的にする2つの抗原結合部位と、HIV-1 Env糖タンパク質を標的にする第3の抗原結合部位とを含有する、T細胞エンゲージャーを構築した（図8Aおよび8B）。加えて、LS変異を含むようにT細胞エンゲージャーを構築した。さらに、重鎖のヘテロ二量体化を助長するために1つの結合タンパク質中の一方のC_H3ドメインがノブ変異を含み、他方のC_H3ドメインがホール変異を含むように、T細胞エンゲージャーを構築した（図8Aおよび8B）。

【0409】

この手法を使用して、T細胞表面タンパク質とHIV-1 Env糖タンパク質（結合タンパク質32とCD3×CD28／CD4BS「b」Ab）の両方を標的にする2つのT細胞エンゲージャーを構築した。これら2つのT細胞エンゲージャーは、T細胞表面タンパク質CD3およびCD28を標的にする親抗体ならびに抗HIV-1抗体CD4BS Ab「b」（gp120のCD4結合部位を標的にする）から単離したV_HおよびV_Lドメインを三重特異性結合タンパク質フレームワーク上にグラフトすることにより作出した。結合タンパク質32は、第1のポリペプチド対（これらのポリペプチドは、2つの抗原結合部位を形成した）が、T細胞表面受容体CD28およびCD3を標的にし、第2のポリペプチド対（これらのポリペプチドは、単一抗原結合部位を形成した）が、HIV-1抗原CD4BSを標的にするように、構築した（結合タンパク質32＝CD28×CD3／CD4BS）。CD3×CD28／CD4BS「b」Ab三重特異性結合タンパク質は、第1のポリペプチド対（これらのポリペプチドは、2つの抗原結合部位を形成した）が、T細胞表面受容体CD3およびCD28を標的にし、第2のポリペプチド対（これらのポリペプチドは、単一抗原結合部位を形成した）が、HIV-1抗原CD4BSを標的にするように、構築した（表11）。

【0410】

10

20

30

40

50

【表 9】

表 11:T 細胞エンゲージャーのフォーマット

フォーマット	構築物の名称	アーム 1 抗原	アーム 2 抗原	アーム 3 抗原
T 細胞エンゲージャー、 三重特異性	CD3 x CD28 / CD4BS Ab “b”	CD4BS	CD3	CD28
T 細胞エンゲージャー、 三重特異性	結合タンパク質 32	CD4BS	CD28	CD3
単一特異性	CD4BS IgG4	CD4BS	CD4BS	-

10

【0 4 1 1】

2つのT細胞エンゲージャーの、それらの3つの標的抗原の各々に結合する能力を、ELISAアッセイにより試験した。T細胞エンゲージャーは、T細胞エンゲージャーの二重特異性アームにおけるいずれかの配向のCD3およびCD28抗原結合部位（すなわち、CD3×CD28／CD4BS Ab「b」についてはCD3×CD28、または結合タンパク質32についてはCD28×CD3）を用いて、CD3 T細胞表面タンパク質とCD28 T細胞表面タンパク質の両方に結合することができた。両方のT細胞エンゲージャーは、（V1、V2およびV3可変領域を欠くgp120変異体であるHIV-1 RSC3タンパク質を使用して測定して）gp120にも結合することができた（図9）。

20

【0 4 1 2】

次に、T細胞活性に対する効果を両方のT細胞エンゲージャーについて試験した。単球とT細胞エンゲージャーのインキュベーションは、T細胞エンゲージャーが頑強なCD8⁺T細胞活性化を誘導することを明示した（図10）。同様に、T細胞エンゲージャーは、単独でのPBMCに関して、またはHIV-1感染T細胞株CEM-NK_r細胞もしくはCEM-BaL細胞のいずれかとともにインキュベートしたPBMCに関して、有意なCD4⁺T細胞活性化を誘導することができた（図11）。加えて、両方のT細胞エンゲージャーは、活性化T細胞上のCD3の細胞表面発現を低下させた（図12）。

【0 4 1 3】

最後に、HIV感染細胞の溶解を誘導するT細胞エンゲージャーの能力を試験した。T細胞エンゲージャー（ならびにCD3およびHIV抗原を標的にする陽性および陰性対照二重特異性結合タンパク質）をHIV-1感染T細胞株CEM-BaL細胞とともにインキュベートした。感染細胞とT細胞エンゲージャーのインキュベーションは、広範な濃度にわたって頑強な細胞溶解を誘導した（図13A）。同様に、これらのT細胞エンゲージャーのインキュベーションは、潜伏感染T細胞株ACH2細胞（図13B）、およびJ1.1細胞（図13C）の溶解を誘導した。驚くべきことに、T細胞エンゲージャーは、二重特異性結合タンパク質と比較したとき、慢性および潜伏HIV感染細胞株に対して匹敵するまたはそれより良好な細胞傷害活性を示した。

30

【0 4 1 4】

考え合わせると、本明細書に記載の新規T細胞エンゲージャーは、HIV感染細胞上のHIV-1 Env糖タンパク質gp120上のそれらの標的抗原に結合する、ならびに細胞表面に露出しているT細胞タンパク質CD3およびCD28とに結合する、それらの親抗体からの能力を保持した。T細胞エンゲージャーは、頑強なCD4⁺およびCD8⁺T細胞活性化を誘導し、CD3表面発現を減少させた。最後に、これらのT細胞エンゲージャーは、HIV-1感染T細胞の有意な溶解を誘導した。理論によって拘束されることを望むものではないが、これらのT細胞エンゲージャーは、HIV／AIDS患者においてT細胞エンゲージメントにより潜伏ウイルス保有宿主を低減／排除することによる、抗ウイルス療法の新規戦略を提供することができる。

40

【0 4 1 5】

本開示は、様々な実施形態を含むが、当然のことながら、変形形態および修飾形態が当

50

業者の心に浮かぶであろう。したがって、添付の特許請求の範囲は、本開示の範囲に入るそのような等価の変形形態すべてを包含することを意図したものである。加えて、本明細書で使用されている節の見出しは、単に構成のためのものであり、記載の主題を限定すると見なすべきでない。

【0416】

本明細書に記載の各実施形態は、相反する明確な指示がない限り、任意の他の単数の実施形態または複数の実施形態と組み合わせることができる。詳細には、好ましいまたは有利であると示されている任意の特徴または実施形態は、相反する明確な指示がない限り、好ましいまたは有利であると示されている任意の他の単数の特徴もしくは複数の特徴または単数の実施形態もしくは複数の実施形態と組み合わせることができる。

10

【0417】

本願において引用したすべての参考文献は、参照により本明細書に明確に組み入れられている。

【0418】

配列

20

30

40

50

【表 10】

表 1: 結合タンパク質 1～53 についての重鎖および軽鎖配列番号ならびにそれらの結合タンパク質が指向される標的抗原

結合タンパク質	配列番号	標的
1	4, 3, 1, 2	MPER×V1/V2 指向性/CD4BS
2	12, 11, 9, 10	MPER×V1/V2 指向性/CD4BS
3	20, 19, 17, 18	V1/V2 指向性×MPER/CD4BS
4	28, 27, 25, 26	MPER×V1/V2 指向性/CD4BS
5	36, 35, 33, 34	MPER×V3 指向性/CD4BS
6	44, 43, 41, 42	V1/V2 指向性×MPER/CD4BS
7	52, 51, 49, 50	V3 指向性×V1/V2 指向性/CD4BS
8	60, 59, 57, 58	MPER×V1/V2 指向性/CD4BS
9	68, 67, 65, 66	MPER×V1/V2 指向性/CD4BS
10	76, 75, 73, 74	V1/V2 指向性×MPER/CD4BS
11	84, 83, 81, 82	MPER×V1/V2 指向性/CD4BS
12	92, 91, 89, 90	MPER×V3 指向性/CD4BS
13	100, 99, 97, 98	MPER×V3 指向性/V1/V2 指向性
14	108, 107, 105, 106	V1/V2 指向性×MPER/CD4BS
15	116, 115, 113, 114	MPER×V3 指向性/V1/V2 指向性
16	124, 123, 121, 122	MPER×V3 指向性/CD4BS
17	132, 131, 129, 130	V1/V2 指向性×V3 指向性/CD4BS
18	140, 139, 137, 138	V3 指向性×MPER/CD4BS
19	148, 147, 145, 146	V3 指向性×V1/V2 指向性/MPER
20	156, 155, 153, 154	V3 指向性×V1/V2 指向性/CD4BS
21	164, 163, 161, 162	MPER×CD4BS/V1/V2 指向性
22	172, 171, 169, 170	CD4BS×MPER/V1/V2 指向性
23	180, 179, 177, 178	CD4BS×V1/V2 指向性/MPER
24	188, 187, 185, 186	V1/V2 指向性×CD4BS/MPER
25	196, 195, 193, 194	MPER×V1/V2 指向性/CD4BS
26	204, 203, 201, 202	MPER×V1/V2 指向性/CD4BS
27	212, 211, 209, 210	MPER×V1/V2 指向性/CD4BS
28	220, 219, 217, 218	MPER×V1/V2 指向性/CD4BS
29	228, 227, 225, 226	MPER×V1/V2 指向性/CD4BS
30	235, 234, 232, 233	MPER×V1/V2 指向性/CD4BS
31	243, 242, 240, 241	MPER×V1/V2 指向性/CD4BS
32	305, 304, 302, 303	CD28 x CD3 / CD4BS
33	313, 312, 310, 311	CD28 x CD3 / CD4BS
34	321, 320, 318, 319	CD28×CD3/V1/V2 指向性
35	329, 328, 326, 327	CD28×CD3/V1/V2 指向性
36	337, 336, 334, 335	CD28 x CD3 / CD4BS
37	345, 344, 342, 343	CD28 x CD3 / CD4BS
38	353, 352, 350, 351	CD4BS x CD3 / CD28
39	361, 360, 358, 359	CD4BS x CD3 / CD28
40	369, 368, 366, 367	CD3 x CD4BS / CD28
41	377, 376, 374, 375	CD3 x CD4BS / CD28
42	385, 384, 382, 383	CD4BS x CD3 / CD28

【0419】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

43	393, 392, 390, 391	CD4BS x CD3 / CD28
44	401, 400, 398, 399	CD3 x CD4BS / CD28
45	409, 408, 406, 407	CD3 x CD4BS / CD28
46	417, 416, 414, 415	V1/V2 指向性 x CD3/CD28
47	425, 424, 422, 423	V1/V2 指向性 x CD3/CD28
48	433, 432, 430, 431	CD3 x V1/V2 指向性/CD28
49	441, 440, 438, 439	CD3 x V1/V2 指向性/CD28
50	449, 448, 446, 447	V1/V2 指向性 x CD3/CD28
51	457, 456, 454, 455	V1/V2 指向性 x CD3/CD28
52	465, 464, 462, 463	CD3 x V1/V2 指向性/CD28
53	473, 472, 470, 471	CD3 x V1/V2 指向性/CD28

10

【 0 4 2 0 】

20

30

40

50

【表 1 2】

表 2:結合タンパク質の重鎖および軽鎖配列。CDR 配列を太字にし、イタリック体で表記する。

結合タンパク質 1 アミノ酸配列		
重鎖 A	Qvqlvqsggqmkkpgesmriscrasgyefid <i>ctln</i> wirlapgkrpew mgw <i>lkprggavnyarplqgr</i> vtmtrdvysdaflelrsltdtavycf trg <i>kncdynwdfeh</i> wgrgtpvivssastkgpsvfplapsskstsggtaa <i>l</i> gcivkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpav <i>lqssg</i> lyslssvvtvpss <i>slgtq</i> tyicnvnhkpsntkvd <i>kkvepkscdkthtcppcpapellggpsv</i> flfppkpkdtlmsirtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhna ktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekti <i>skakgqprepqvctlppsrde</i> ltnqvs <i>lscavkgfypsdiavewesn</i> <i>gqpennyk</i> ttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvlhealh shytqkslsisp <i>g</i>	配列番号 1
軽鎖 A	Eivltqspgtlslspgetaiis <i>crtsqygs</i> lawyqrrpgqaprlviys <i>gst</i> <i>raag</i> ipdrfsgsrwgpdynltisnlesgdfgyyc <i>qqyeff</i> gqgktkvq dik <i>rtvaapsvfifppsdeqlksgtasv</i> cll <i>nnfy</i> preakvqkw <i>vdna</i> <i>lqsgnsqesvteqds</i> kdstysls <i>stltskadyek</i> khkvyacevthqglss pvtksfnr <i>g</i> ec	配列番号 2
重鎖 B	Evrlvesggglvkpggsrlscsas <i>gfd</i> fnawmtwvrppgkglew vgr <i>itgpg</i> egwsvdaesvkgfritsrdntkntlylemnnvrtdtgyyf cart <i>gkyydfwsgyppeeyf</i> qdwgqgtlvivssdkthtqvhltsqgpe vrkpgtsvkvsckapgnltktydlhwrvspgqglqwmgwishegd kkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgdtavyy <i>cakgskhrlrd</i> <i>yalydddgalnwavdv</i> yls <i>nl</i> efwgqgtavtvssdkthtastkgpsvf plapsskstsggtaalgcivkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpav <i>lq</i> s sglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvd <i>kkvepkscdkthtc</i> ppcpapellggpsvflfppkpkdtlmsirtpevtcvvvdvshedpevkf nwyvdgvevhna <i>ktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykck</i> vsnkalpapiektiskakgqprepqvylpprde <i>ltnqvs</i> lwcivkg fypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqq gnvfscsvlhealhshytqkslsisp <i>g</i>	配列番号 3
軽鎖 B	Dfvltqsphtslsvtpgesasisckss <i>hsl</i> ihgdrnnylawyvkpgrsp qlliyl <i>assrasgvpdrfsgsgsd</i> kdfstkisrvetedvgtyy <i>cmqgres</i> <i>pwt</i> fgqgktvdikdktht aseltqdpavsvalkqvtit <i>cr</i> gds <i>lrshyas</i> wyqkkpgqapvllfyg <i>knnrps</i> gipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeaddy <i>cssrdksgsrlsv</i> fgggtklvldkthtrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvcll <i>nnfy</i> pre akvqkwvdnalqsgnsqesvteqds <i>kdstyslsstltskadyek</i> khkvy acevthqglsspvtksfnr <i>g</i> ec	配列番号 4
結合タンパク質 1 ヌクレオチド配列		
重鎖 A	caggtgcagctgggtgcagctctggcggccagatgaagaaacccggcgag agcatgcggatcagctgcagagccagcggctacgagttcatcgactgca ccctgaactggatcagactggccctggcaagcggcctgagtgatggg atggctgaagcctagaggcggagccgtgaactacgccagacctctgcag ggcagagtgaccatgacccgggacgtgtacagcgataccgccttctctg aactgcggagcctgaccgtggatgataccgccgtgtacttctgcacccgg ggcaagaactgcactacaactgggacttcgagcactggggcagaggc accctgtgatcgtgtcaagcgcgtcgaccaagggcccccagcgtgtccc	配列番号 5

【0 4 2 1】

10

20

30

40

【表 1 3】

	tctggcccttagcagcaagagcacatctggcggaaacagccgcttgggc tgccctcgtgaaggactactttcccagcccgtagccgtgtcctggaattct ggcgccctgaccagcggcgtgcacacctttccagctgtgtcgtcagtcacag cggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagctctctgg gcaccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagcccagcaacaccaa gggtggacaagaagggtggaaccaagagctgcgacaagaccacacctg tccccctgtcctgccccgaactgtgtggaggcccttccgtgttcctgttc ccccaaagcccaaggacacctgatgatcagccggacccccgaagtga cctgcgtgggtggatgtgtcccacgaggacctgaagtgaagttaatt ggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacccaagaccaagccaagag aggaaacagtacaacagcacctaccgggtgtgtccgtgtgacctgtgtg caccaggactggctgaacggcaagagtacaagtgaaggtgtccaaca aggccctgcctgccccatcgagaaaacctcagcaaggccaaggggcc agccccgcgaacccaggtgtgcacactgccccaaagcaggggacgagc tgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaggcttctaccct ccgatatcgccgtggatgggagagcaacggccagcccagagaacaact acaagaccacccccctgtgtgtgacagcagggctcattcttctgtgtgt ccaagtgtacagtggaagaagtcgggtggcagcaggccaaggtgttcag ctgtccctgtgtgcacgaggccctgcacagccactacaccagaagtcc ctgagcctgagccccggc	
軽鎖 A	Gagatcgtgtgacacagagccctggcacccctgagcctgtctccaggcg agacagccatcatcagctgccggacaagccagtagggcagcctggcctg gtatcagcagaggcctggacaggccccagactcgtgatctacagcggc agcacagagccgccggaatccccgatagattcagcggctccagatggg gcctgactacaacctgacctacagcaacctggaaagcggcgacttcgg cgtgtactactgccagcagtagtcttccggccagggcaccaaggtgc agggtgacatcaagcgtacgggtggccgctccagcgtgttcattctcca cctagcgacgagcagctgaagtccggcacagccctgtgtgtgtcctgt gaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggagggtggacaac gccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacag caaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggcc gactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgaccaccagggc ctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	配列番号 6
重鎖 B	gagggttagactgggtgagtcaggagggggccttgtgaagcccgggtgggt ctctccgctgagctgttctgcctccggcttttgatttgataacgcctggat gacctgggtcaggcagcctccaggtaaaggactggagtgggtgggaag aatcacaggtccaggcgaggcgtgtgtccgtggactacgcggaatctgtta aaggcggtttacaatctcaagggaataaccaagaataacctgtatttgg agatgaacaacgtgagaactgaagacaccggatattacttctgtgccaga acaggcaatactacgacttctgttccggctatccccctggcgagggaatat ttcaagactggggtcagggaacctgtttatcgtgtctccgacaaaacc cataccaggtgcacctgacacagagcggaccggaagtgcggaagcct ggcacctctgtgaagggtgtcctgcaaggccctggcaacacctgaaaac ctacgacctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacaggactgcagtgg atgggtgtgatcagccacgaggcgcgacaagaaagtgtcgtggaacggt tcaaggccaaagtaccatcgactgggacagaagcaccacacccgcta cctgcagctgagcggcctgacctgtggcgatacccccgtgtactactgcg ccaaggcgagcaagcaccggctgagagactacgcccgtacgacgatg acggcgccctgaactgggcccgtggatgtggactacctgagcaacctgga attctggggccaggggcacagccgtgacctgtcatctgataagaccaca ccgcttccaccaaggggccatcggtcttccccctggcacccctctccaag agcacctctgggggcacagcggccctgggtgcctgtgtcaaggactact tccccgaaccggtgacgggtgtcgtggaactcaggcggccctgaccagcgg cgtgcacaccttccggctgtctacagtcctcaggactctactccctcag cagcgtgtgacctgacctccagcagcttgggcacccagacctacatct	配列番号 7

【0 4 2 2】

10

20

30

40

50

【表 1 4】

	gcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagtga gccccaaatcttgtgacaaaactcacacatgccaccgtgccagcacctg aactcctgggggaccgtcagcttctcttcccccaaaaccaaggac acccctgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgt gagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtatgttgacggcgtgg aggtgcataatgccaagacaaagccgaggagcagtagacaacagca cgtaccgtgtggtcagcgtctcaccgtctcaccaggactggctgaat ggcaaggagtagaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccca tcgagaaaaccatctccaaagcgaagggcagcccgagaaccacaggt gtacaccctgccccatgcccggatgagctgaccaagaatcaagtcagc ctgtggtgctggtaaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagt ggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctccgt gtggtgactccgacggctcttctctactcaaaactaccgtggacaa gagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgctgcatgagg ctctgcacagccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
軽鎖 B	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcg agagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcga ccggaacaactacctggcttggtacgtgcagaagcccgagatcccc cagctgctgatctacctggccagcagcagagccagcgctgcccata gattttctggcagcggcagcgacaaggacttaccctgaagatcagccgg gtggaaccgaggacgtgggcacactactgtatgcagggcagagaga gccccctggaccitggccagggcaccaaggtggacatcaaggacaaaac ccataccgcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggactga agcagactgtgactattacttgcaggcgactcactgcggagccactac gcttcttggtatcagaagaaccggccagcactgtgctgctgttctac ggaagaacaatagccatctggcatccccgaccgcttttctggcagtgc atcagggaaccgagccagctctgaccattaccggcgccaggctgaggac gaagccgattactattgcagctccgggataagagcggctccagactgag cgtgttcggaggaggaaactaaactgaccgtctctgataagaccataccc gtacgggtggccgctcccagcgtgttcattctccacctagcgacgagcag ctgaagtcgggcacagcctctgctgtgctgctgaacaacttaccccc cgcgaggccaaagtgcagtggaggtggacaacgcctgcagagcggc aacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccactac agcctgagcagcaccctgacactgagcaagccgactacgagaagcac aagggtgtacgctgcgaagtgaccaccaggggcctgtctagccccgtga ccaagagcttcaaccggggcgagtg	配列番号 8
結合タンパク質 2 アミノ酸配列		
重鎖 A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytfahilfwfrqapgrglewv gwikpqygavnfgggfrdrvlttrdvreiaymdirglkpdtdavyyc rdrsygdsswaldawgqgttvvvsaaatkgpsvfplapsskstsggtaa lgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlgssgylsylvvtpss slgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtccppcpapellggpsv flfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhna ktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekti skakggprepqvctlppsrdeitknqvslscavkgfypsdiavewesn gqpennyktppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvlhealh shytqkslsisp	配列番号 9
軽鎖 A	yihvtqspsslsvsigdrvtnocqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapklihh tssvedgvpsrfsgsfhtsfntlsdlqaddiatyycqlqffgrgsrlhi krtvaapsvfi fppsdeqlksgtasvvcll n nfybreakvqwkvdnalq sgnsqesvteqdsdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspv tksfnrgec	配列番号 10
重鎖 B	Evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppg	配列番号 11

【0 4 2 3】

10

20

30

40

50

【表 15】

	kglewvgritgpggwsdyaesvkgrftisrdntkntlylem nnvrtedtggyfcartgkydfwsgyppeeyfqdwgqgtlvi vssdkthtqvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgnltktydlh wvrsvpqqlqwmgwishegdkkiviverfkakvtidwdrst ntaylqlsgltsgdtavvyacagkskhrlrdyalydddgalnwav dvdylsnlefwgqgtavtvssdkthtastkgpsvflapssksts ggtaalgclvkdyfepvtvswngaltsgvhtfpavlqssgly slssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkth tcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmsirtpevtcvvvdvsh edpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlh qdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepvytlpp crdeltknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttp vldsdsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvlhealthshytqksl slspg	
軽鎖 B	dfvltqspshsvtpgesasisckssshlihdrrnylawvyqkprspq llylassrasgvpdrfsgsgsdktlksirvetedvgtyymqgresp wtfgqgtkvdkthtaseltqdpavsvalkqvtitcrdsirshyas wyqkkpgqapvllfygknnrpsgipdrfsgsasgnrasltitgaade adyccsrdrksgrlsvfvgggtkltdkthtrtaapsvfifppsdeqlk sgtasvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstysl sstltlskadyekkhkyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 12
結合タンパク質 2 スクレオチド配列		
重鎖 A	agagcccacgtggtgcagtctggcaccgcatgaagaaccaggcgct ctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggtacaccticaccgcccacatc ctgttctggttccggcaggccccctggcagaggactggaatgggtgggatg gatcaagccccagtatggcgccgtgaacttcggcgaggcttccgggat agagtgcacctgacccgggacgtgtaccgcgagatgcctacatggaca tccggggcctgaagcccgatgacacccgctgtactactgcgccagaga cagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttggggccaggg cacaaccgtgggtgtgtctgcccctctacaaggggcccgagcgtgtcc ctctggcccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgctggg ctgcctcgtgaaggactacttcccagcccgtagcgtgtcctggaattc tggcgccctgaccagcggtgcacaccttccagctgtgtcgtcagtcga cgggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtcccagcagctctctg ggcaccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagcccagcaacacca agggtggacaagaaggtggaaccaagagctgcgacaagaccacacct gtccccctgtcctgccccgaactgctgggaggcccttccgtgttctgtt cccccaagcccaaggacacctgatgatcagccggacccccgaagt acctgcgtggtggtggtgtgtcccacgaggacctgaagtgaagtcaa ttggfacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaaga gaggaaacagtacaacagacctaccgggtggtgtcctgtcgtaccgtgt gcaccaggactggctgaacggcaagagtacaagtgaaggtgtccaac aaggccctgctgccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggc cagccccgcgaacccaggtgtgcacactgcccccaagcaggagcagag ctgaccaagaaccagggtgtccctgagctgtccgtgaaaggcttctaccc ctccgatatcggcgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaaca ctacaagaccacccccctgtgtggacagcgacggctcattcttctggt gtccaagctgacagtggacaagtcccggtggcagcagggcaacgtgttc agctgtcctgctgcacgaggccctgcacagccactacaccagaagt ccctgagcctgagccccggc	配列番号 13
軽鎖 A	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggcga cagagtaccatcaactccagacctctcaggcggtgggcagcgacctg cactggtatcagcacaagcctggcagagcccccaagctgctgatccacc	配列番号 14

【0424】

10

20

30

40

50

【表 16】

	acacaagcagcgtggaagatggcgtgcccagcagatttccggcagcgg cttccacaccagcttcaacctgacctacagcgtatgcaggccgacgaca ttgccacctactattgtcagggtgctgcagttcttcggcagaggcagcagac tgcacatcaagcgtacgggtggcgcgtcccagcgtgttcatcttccaccta gcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaac aacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaagggtggacaacgccc tgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaag gactccacctacagcctgagcagcacctgacactgagcaaggccgact acgagaagcacaagggtgtacgcctgcgaagtgaccaccagggcctgtc tagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtggt	
重鎖 B	gagggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggtgggt ctctccgctgagctgttctgcctccggcttggatttcgataacgcctggat gacctgggtcaggcagccaccaggttaagggaactggagtggtgggaag aatcacaggtccaggcgagggtggtccgtggactacgcgaatctgtta aaggcggtttacaatctcaagggacaataccaagaataccttgtatttgg agatgaacaacgtgagaactgaagacaccggatattacttctgtgccaga acaggcaatactacgacttctgttccggctatccccctggcgagggaatat tttaagactggggtcagggaacccctgttatcgtgtcctccgacaaaacc cataccagggtgcacctgacacagagcggaccggaagtgcggaagcct ggcacctctgtgaagggtgcctgcaaggccctggcaacaccctgaaaac ctacgacctgcactgggtgctgcagcgttgcaggacagggaactgcagtg atgggtggtatcagccacgaggcgacaagaagtgtatcgtggaacggt tcaaggccaaagtaccatcagctgggacagaagcaccaacaccgccta cctgcagctgagcggcctgaccttggcgataaccgcccgtgtactactgc ccaaggcgagcaagcaccggctgagagactacgccctgtacgacgatg acggcgccctgaactgggcccgtggtgtggactacctgagcaacctgga attctggggccagggcacagccgtgaccgtgtcatctgataagaccaca ccgcttccaccaaggggccatcgggtcttccccctggcacctctccaag agcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctgggtcaaggactact tccccgaaccgggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcgg cgtgcacaccttccggctgtctacagtcctcaggacttactccctcag cagcgtggtgacccgtgcctccagcagcttgggcaccagacctatctct gcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaagggtggacaagaagtga gccccaatcttgtgacaaaactcacatgcccaccgtgccagcacctg aactcctggggggaccgtcagttcttcttccccccaaaacccaaggac acctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtgggtgggtgacgt gagccacgaagacctgaggtcaagttaactgggtatgttgacggcgtgg agggtgataatgccaagacaagccgcgggaggagcagtacaacagca cgtaccgtgtggtcagcgtctctaccgtctgcaccaggactgggtgaat ggcaaggagtacaagtgaagggtctccaacaaagccctcccagcccca tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagcccgagaaacacaggt gtacacccctgccccatgcccggatgagctgaccaagaatcaagtacg ctgtggtgctgtgtaaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagt ggagagcaatgggcagccggagaaactacaagaccacgcctccgt gctggactccgacggctccttcttctctactcaaaactaccgtggacaa gagcagggtggcagcagggaacgtcttctcatgctccgtgtgcatgagg ctctgcacagccactacacgcagaagagccttccctgtctccgggt	配列番号 15
軽鎖 B	gacttcgtgctgaccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcg agagcggcagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcg ccggaacaactacctggcttggtacgtgcagaagccccggcagatcccc cagctgtgatctacctggccagcagcagagccagcggcgtgcccgata gattttctggcagcggcagcgacaaggacttaccctgaagatcagccgg gtggaaaccgaggacgtgggcacctaactgtatgcagggcagagaga gccccgtgaccttggccagggcaccaagggtggacatcaaggacaaaac ccataccgatccgaactgactcaggacccctgcccgtctctgtggcactga agcagactgtgactattacttgcggaggcgactactgcggagccactac	配列番号 16

【0425】

10

20

30

40

50

【表 17】

	gcttcctgggtatcagaagaaacccggccaggcacctgtgctgctgttctac ggaaagaacaataggccatctggcatccccgaccgctttctggcagtg atcagggaaccgagccagctgaccattaccggcgccaggctgaggac gaagccgattactattgcagctccgggataagagcggtccagactgag cgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtctctgataagaccataccc gtacgggtggccgctccagcgtgttcattctccacctagcgacgagcag ctgaagtccggcagcagcctctgtcgtgtgctgctgaacaacttctacccc cgaggaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgcccgcagagcggc aacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctac agcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcac aaggtgtacgctgcgaagtgaccaccaggcgctgtctagccccgtga ccaagagctcaaccggggcgaggt	
結合タンパク質 3 アミノ酸配列		
重鎖 A	rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgyftahilfwfrqapgrglewvg wikpqygavnfgggfrdrvlttrdyreiaymdirglkpdtdavyycar drsygdsswaldawgqgttvvsaastkgpsvfplapsskstsggtaal gclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpss lgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtccppapellggpsvf lfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshdepvkfnwyvdgvevhnak tkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapietis kakgqprepqvctlpssrdeltknqvsiscavkgfypsdiawesng qpennyktpvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvlhealhs hytqkslslspg	配列番号 17
軽鎖 A	yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqvgdsdlhwyqhkpgrapklilh tssvedgvpsrfsgsgfhtsfntisdlqaddiatyycqlqffgrgsrhi krtvaapsvfifppsdeqlksgtasvcllnnfypreakvqwkvdnalq sgnsqesvteqdsdystylstltiskadyekkhkyacevthqglsspv tksfnrgec	配列番号 18
重鎖 B	Qvhltsqsgpevrkpgtsvkvsckapgnltktydlhwrvsvpg qqlqwmgwishgedkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsg ltsgdtaavyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvylsl efwgqgtavtvssdkthtevrivesggglvkpggsrlscsasgf dfdnavmtwvrqppgkglewvgritgpegwsvdyaesvk grftisrdntkntlylemnnvrtdtgyyfcartgkydfwsgy ppgeeyfqdwgqgtlvivssdkthtastkgpsvfplapsskst ggtaalgcclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssgly slssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkth tccppapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsh edpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlh qdwlngkeykckvsnkalpapietiskakgqprepvytlpp crdeltknqvsllwclvkgfypsdiawesngqpennyktpv vldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvlhealshytqksl slspg	配列番号 19
軽鎖 B	aseltqdpavsvalkqvtitcrgdslrshyaswyqkpgqapvllfygk nnrpsgipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeayycsrdksgrlsvfg ggtkltvldkthtdfvltqspshsvtpgesasisckssshlihdrrnyla wyvqkpgrspqliylasrasgvpdrfsgsgsdktlksirvetedvg tyycmqgrespwtfgggtkvdkdkthtrvaapsvfifppsdeqlksg tasvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdsdystylss tltiskadyekkhkyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 20
結合タンパク質 3 スクレオチド配列		

10

20

30

40

【0426】

【表 18】

重鎖 A	agagcccacctgggtgagctctggcaccgcatgaagaaccaggcgccct ctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggtacaccttcaccgcccacatc ctgttctggttccggcagggccctggcagaggactggaatgggtgggatg gatcaagccccagtatggcgccgtgaacttcggcgaggcttccgggat agagtgaacctgacctgggacgtgtaccgcgagatccctacatggaca tccggggcctgaagcccgatgacaccgctgtactactgcgcagaga cagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttggggccaggg cacaaccgtgggtgtctgcccctctacaaaggccccagcgtgttcc ctctggcccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgcccgtggg ctgcctcgtgaaggactacttcccgagccgtgaccgtgtcctggaattc tggcgccctgaccagcggtgcacacctttccagctgtgtcgcagtcca ggcgccctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgccagcagctctctg ggcaccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagcccagcaaacaca aggtggacaagaaggtggaaccaagagctgcgacaagaccacacct gtccccctgtcctgccccgaactgtcggaggcccttccgtgttccgtt cccccaagcccagggacacctgatgatcagccggacccccgaagt acctgctggtggtggatgtgtccacgaggacctgaagtgaagtcaa ttgttacgtggacggcgtggaagtgcacaacccaagaccaagccaaga gaggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgtgaccgtgt gcaccaggactggctgaacggcaagagtagaagtgcagggtgtccaac aaggccctgctgccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggc cagccccgcgaaccccaggtgtgcacactgcccccaagcaggggacgag ctgaccaagaaccagggtgtccctgagctgtccgtgaaaggcttctacc ctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccagcccagagaaca ctacaagaccacccccctgtgtggacagcgacggctcattcttctggt gtccaagctgacagtggacaagtcccggtggcagcagggcaacgtgttc agctgtcctgtgtgcagaggccctgcacagccactacaccagaagt ccctgagcctgagccccggc	配列番号 21
軽鎖 A	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggcga cagagtgaacctaaactgccagacctctcaggcggtgggcagcgacctg cactggtatcagcacaagcctggcagagcccccaagctgtgtatccacc acacaagcagcgtggagatggcgtgcccagcagatttccggcagcgg cttccacaccagcttcaacctgacctcagcgtatcgcaggccgacgaca ttgccacctactattgtcaggtgtgtcagttcttccggcagaggcagcagac tgcacatcaagcgtacgggtggccgctccagcgtgttcatcttcccacta gcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgctgtgaac aacttctacccccgcgaggccaagtgcagtggaagggtggacaacgcc tgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaag gactccacctacagcctgagcagcacccctgacactgagcaaggccgact acgagaagcacaaggtgtacgctgcgaagtgacccaccaggggcctgtc tagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	配列番号 22
重鎖 B	caggtgcacctgacacagagcggaccggaagtgcggaagcctg gcacctctgtgaagggtgtcctgcaaggccctggcaacacctg aaaacctacgacctgacctgggtgcgcagcgtgccaggacagg gactgcagtggatgggctggatcagccacgaggggcgacaagaa agtgatcgtggaaacggttcaaggccaaagtgacctcgactggg acagaagcaccacaccgctacctgcagctgagcggcctgac ctctggcgataccgctgtactactgcgccaagggcagcaagc accggctgagagactacgcctgtacgacgatgacggcgccctg aactggggcctggatgtggactacctgagcaacctggaattctgg ggccaggggcacagccgtgaccgtgtcatctgacaaaaccatac cgagggttagactgggtggagtcaggaggggggcttgtgaagccc gggtgggtctctccgctgagctgttctgcctccggcttgatttga taacgcctggatgacctgggtcaggcagcctccaggtaaggagac	配列番号 23

【0427】

10

20

30

40

50

【表 19】

	tggagtgggtgggaagaatcacagggtccaggcgagggtggtc cgtggactacgcggaatctgttaaaggcggtttacaatctcaag ggacaataccaagaataccttgtatttgagatgaacaacgtgag aactgaagacaccggatattacttctgtgccagaacaggcaata ctacgacttctggtccggctatccccctggcgagggaatatttcaa gactgggggtcagggaacccttgtatcgtgtcctccgataagacc cacaccgcttccaccaagggcccatcgggttccccctggcacc tctccaagagcacctctggtggggcacagcgccctgggtgcct ggtaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaact caggcgccctgaccagcggtgcacaccttcccggtgtccta cagtctcaggacttactccctcagcagcgtggtgaccgtgccc tcagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcac aagccagcaacaccaagggtggacaagaaagttagcccaaat cttgtgacaaaactcacacatgccaccgtgccagcacctgaac tcttggggggaccgtcagtcttcttcccccaaaaccaagg acacctcatgatctccggacccctgaggtcacatgctgtgtg tggacgtgagccacgaagacctgaggtaagttcaactggtat gttgacggcgtggagggtgcataatgccaagacaaagccgagg aggagcagtacaacagcacgtaccgtgtgtcagcgtctcacc gtctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaac ggcttccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatct ccaaagccaaagggcagccccgagaaccacagggttacacct gccccatgccggatgagctgaccaagaatcaagtcagcctgt gggtccctggtaaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag gggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgc ctcccggtgtggactccgacggctccttcttctactcaaaactc accgtggacaagagcaggtggcagcagggaacgtcttctcatg ctccgtgtgcatgaggctctgcacagccactacacgcagaaga gcctctccctgtctccgggt	
軽鎖 B	gcattccgaactgactcaggaccctgcctgtctgtggcactgaagcagac tgtgactattacttgcgaggcgactcactgcggagccactacgcttctg gtatcagaagaaccggccagggcacctgtgtgtgttctacggaaaga acaataggccatctggcatccccgaccgcttttctggcagtgatcaggga accgagccagctcgtaccattaccggcgccagggtgaggacgaagccg attactattgcagctccgggataagagcggtccagactgagcgtgttcg gaggaggaaactaaactgaccgtctcgcacaaaaccataccgacttctg ctgaccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagcgcc agcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccggaaca actacctggcttgggtacgtgcagaagccccggcagatccccccagctgtg atctacctggccagcagcagagccagcggtgcccgatagattttctgg cagcggcagcgcacaaggacttcacctgaagatcagccgggtggaaac cgaggacgtgggcacctactactgtatgcagggcagagagagccctgg accttggccagggcaccaaggtggacatcaaggataagaccataccc gtacgggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcag ctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtcctgtgaacaacttctacccc cgagaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgcccctgcagagcggc aacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctac agcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcac aaggtgtacgcctgcgaagtgaaccaccagggcctgtctagccccgtga ccaagagcttcaaccggggcgagtgt	配列番号 24
結合タンパク質 4 アミノ酸配列		

【0428】

10

20

30

40

50

【表 20】

重鎖 A	qvqlvqsggqmkkpgesmriscrasgyefidctlnwirlapgkrpew mgwlkprggavnyarplqgrvtmtrdvysdtaflelrsltvddtavyc trgkncdynwdfehwgrgtpvivssastkgpsvfplapsskstsggtaa lgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavqlssgylsslsvvtvpss slgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtppcpapellggps vflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhn aktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekt iskakgqprepqvctlpssrdeltknqvsiscavkgfypsdiavewesn gqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmheal hnhytqkslsisp	配列番号 25
軽鎖 A	Eivltqspgtlslspgetaiisertsqygslawyqqrpgqaprlviysgstr aagipdrfsgsrwgdynltisnlesgdfgyycqyeffgggtkvqv dikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvcllnnfypreakvqwkvdna lqsgnsqesvteqdsdstyslssltliskadyekhkvyacevthqglss pvtksfnrgec	配列番号 26
重鎖 B	evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdnawmtwvrppg kglewvgritgpgegswvdaesvkgrftisrdntkntlylem nnvrtedtgyyfcartgkydfwwgyppgeeyfqdwgggtl vivssdkthtqvhltsqgpevrkpgtsvkvsckapgnltkydl hwvrsvpqglqwmgwishegdkkvi verfkakvtidwdrs tntaylqlsgltsgdtavyyca kgskhrlrdyalydddgalnwa vdvdylnlefwgqgtavtvssdkthtastkgpsvfplapssks tsggtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavqlssgl yslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdk htcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvs hedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvl hqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvyl ppcrdeltknqvsclvkfypsdiavewesngqpennyktt ppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhyt qkslsisp	配列番号 27
軽鎖 B	dfvltqsphtsvtpgesasisckssshlihgdrnylawyvkprsp qllilylassrasgvprdfsgsgsdktlklisrvetedvgtyymqgres pwtfqggtkvdkdkthtaseltqdpavsvalkqtvtitcrdslrshyas wyqkkpgqapvllfygknnrpsgipdrfsgsasgnrslitgaqaede adyycssrdksgrslsvfgggtklvldkthrtvaapsvfifppsdeqlk sgtasvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdsdstysl sstltliskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 28
結合タンパク質 4 スクレオチド配列		
重鎖 A	cagggtgcagctgggtgcagctctggcgccagatgaagaaacccggcgag agcatgcggatcagctgcagagccagcggtacaggttcacgcactgca ccctgaactggatcagactggccctggcaagcgccctgagtggtggg atggctgaagcctagaggcgagccgtgaactacgccagacctctgcag ggcagagtaccatgacccgggacgtgtacagcgataccgcttctctgg aactgcggagcctgaccgtggatgataccgctgtacttctgcacccgg ggcaagaactgcgactacaactgggacttcgagcactggggcagaggc accctgtgatcgtgtcaagcgctcgaccaaggggcccgagcgtgttccc tctggccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgctgggc tgccctgtgaaggactacttcccagccggtgaccgtgtcctggaattct ggcgccctgaccagcggtgcacaccttccagctgtgtgcagtcacag cggcctgtacagcctgagcagcgtgtgacagtcccagcagctctctgg gcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagcccagcaacaccaa gggtggacaagaagggtgaaccaagagctgcgacaagaccacacctg tccccctgtcctgccccgaactgctgggaggcccttccgtgttctgttc	配列番号 29

【0429】

10

20

30

40

50

【表 2 1】

	ccccaaagcccaaggacacccctgatgatcagccggacccccgaagtga cctgcgtgggtggatgtgtcccacgaggacccctgaagtgaagtcaatt gggtacgtggacggcgtggaagtgcacacgccaagaccaagccaagag aggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgctcgtgctgaccgtgctg caccaggactggctgaacggcaagagtacaagtgaagggtgtccaaca aggccctgctgccccatcgagaaaacccatcagcaaggccaagggcc agccccgcgaacccccagggtgtgcacactgcccccaagcaggagcagc tgaccaagaaccagggtgtccctgagctgtgctgaaaggcttctaccct ccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaact acaagaccacccccctgtgtggacagcgacggctcattcttctgtgt ccaagctgacagtggacaagtcccggtggcagcaggccaacgtgttcag ctgctccgtgatgcagaggccctgcacaaccactacaccagaagtccc tgagcctgagccccggc	
軽鎖 A	Gagatcgtgctgacacagagccctggcaccctgagcctgtctccaggcg agacagccatcatcagctgccggacaagccagtagcggcagcctggcctg gtatcagcagaggcctggacaggccccagactcgtgatctacagcggc agcacaaagagcccggaatccccgatagattcagcggctccagatggg gccccgtactacaacctgaccatcagcaacctggaagcggcgactcgg cgtgtactactgccagcagtagcttcttcggccaggcgaccaagggtgc agggtgacatcaagcgtacgggtggccgctccagcgtgttcatcttcca cctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtcctgct gaacaacttctacccccgcgaggccaagtgcagtggagggtggacaac gccccgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacag caaggactccacctacagcctgagcagcacctgacactgagcaaggcc gactacgagaagcacaagggtgtacgctgcgaagtgacccaccagggc ctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	配列番号 30
重鎖 B	gaggttagactgggtgagtcaggaggggggcctgtgaagcccggtgggt ctctccgctgagctgttctgcctccggcttggatttcgataacgcctggt gacctgggtcaggcagcctccaggttaagggactggagtgggtgggaag aatcacagggtccaggcgagggtggtcgtgactacgcggaatctgtta aaggggcgtttacaatctcaagggacaataccaagaatacctgttattgg agatgaacaacgtgagaactgaagacaccggatattacttctgtgccaga acaggcaaatactacgacttctggtgggctatccccctggcgaggaata tttcaagactgggtcagggaacccctgttatcgtgtcctccgacaaaacc cataccagggtgcacctgacacagagcggaccggaagtgcggaagcct ggcacctctgtgaagggtgtcctgcaaggccctggcaacacccctgaaac ctacgacctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacagggactgcagtgg atgggctggatcagccacgaggggcgacaagaagtgtcgtggaacggt tcaaggccaaagtgacctcagctgggacagaagcacaacaccgccta cctgcagctgagcggcctgacctgtggcgataccgctgtactactgcg ccaaggggcagcaagcaccggctgagagactacgcctgtacgacgatg acggcgccctgaactgggcccgtggatgtggactacctgagcaacctgga attctggggccagggcacagccgtgaccgtgtcatctgataagaccaca ccgcttccaccaaggggccatcggttcttccccctggcaccctcctcaag agcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactact tccccgaaccgggtgacgggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcg cgtgcacaccttccggctgtctacagtcctcaggactctactccctcag cagcgtgggtgacctgccccccagcagcttgggcacccagacctacatct gcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagtga gccccaaatcttgtgacaaaactcacatgcccaccgtgccagcactg aactcctggggggaccgtcagttctcttccccccaaaacccaaggac accctcatgatctccggacccctgaggtcacatgcgtgggtggacgt gagccacgaagaccctgaggtcaagtcaactggtatgttgacggcgtgg agggtgcataatgccaagacaaagccggggaggagcagtagacaacagca cgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat	配列番号 31

【0 4 3 0】

10

20

30

40

50

【表 2 2】

	ggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccca tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagcccccagaaaccacaggt gtacacctgccccatgccgggatgagctgaccaagaatcaagtcagc ctgtgggtcctggtaaaaggcttctatccagcgacatcgccgtggagt ggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctccgt gtctgactccgacggctcttcttcttactcaaaactacccgtggaaa gagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctcgtgctcatgagg ctctgcacagccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
軽鎖 B	gacttcgtgtgaccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcg agagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcga ccggaacaactacctggcttggtacgtgcagaagcccgagatcccc cagctgtgatctacgtggccagcagcagagccagcggcgtgccccgata gattttctggcagcggcagcgacaaggacttcacctgaagatcagccgg gtggaaccgagggacgtgggcacctactactgtatgcagggcagagaga gccccctggacctttggccagggcaccaggtggacatcaaggacaaaac ccataccgcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggcactga agcagactgtgactattacttggcaggcgactactgcggagccactac gcttctgtgtatcagaagaacccggccagggcacctgtgtgtgttctac ggaaagaacaataggccatctggcatccccgaccgcttttctggcagtgc atcagggaaccgagccagctgtgaccattaccggcgcccgaggtgaggac gaagccgattactattgcagctcccggaataagagcggctccagactgag cgtgttcggaggaggaaactaaactgaccgtctcgtgataagaccataccc gtacggtggccgctcccagcgtgtcatcttcccactagcgcagcagcag ctgaagtcggccacagcctctgtctgtgtcctgtgaacaacttctacccc cgcgaggccaaagtgcagtggaggtggacaacgcctgcagagcggc aacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctac agcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcac aagggtgtacgcctgcgaagtgaccaccagggcctgtctagccccgtga ccaagagcttcaaccggggcgagtg	配列番号 32
結合タンパク質 5 アミノ酸配列		
重鎖 A	Qvqlvqsggqmkpkesmriscrasgyefidctlnwirlapgkrpew mgwlkprggavnyarplqgrvmttrdvydstaflelrlstvdtdavyfct rgkncdynwdfewgrgtpvivssastkgpsvfplapsskstsggtaal gclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpsss lgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtppcpapellggpsvf lfppkpkdtlmsrtpevtcvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnak tkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektis kakgqprepqvctlpssrdeltknqvsiscavkgfypsdiavewesng qpennykttpvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhcalh nhytqkslsisp	配列番号 33
軽鎖 A	Eivltqspgtlslspgetaiiscrtsqygslawyqqrpgqaprlviysgstr aagipdrfsgsrwgpdyntisnlesgdfgyyccqyeffgqgkvqvd ikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvcllnnfypreakvqwkvdnal qsgnsqesvteqdsdstylsstltskadyekhkvyacevthqglssp vtskfnrgec	配列番号 34
重鎖 B	Evrlvesggglvkgpgslrlscsasgfdfdnawmtwvrppg kglewvgritgpggwsvdyaesvkgfrtisrdntkntlylem nnvrtedtggyfcartgkydfwwgyppgeeyfqdwgqgtlv ivssdkthtqmqldesgpglvkpsetlsltsvsgasisdsyws wirrspgkglewigyvhksgdtnyspslksrvnlsltdsknqvs lslvaataadsgkyycarlhgrriygivafnewftyfyndvbwg ngtqvvtvssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgcclvk yfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpsssl	配列番号 35

【0 4 3 1】

10

20

30

40

50

【表 2 3】

	gtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtppcpapellg gpsvflfpkpdkdtlmisrtpevtcvvdvshedpevkfnwy vdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeyk ckvsnkalpapietiskakgqprepvytlppcrdeltnqvs lwclvkgyfypsdiavewesngqpennyktppvldsdsffly skltvdksrwqqgnvfscsvmhlealnhytqkslspsg	
軽鎖 B	Sdisvapgetariscgekslgsravqwyqhragqapsliynnqdrpsg iperfsgspdspfgttatltitsveagdeadyychiwdsrvtkwvfggg ttltvldkthtaseltqdpavsvalkqvtitcrgdslrshyaswyqkkpg qapvllfygknnrpsgipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeaddyccsr dksgsrsvfvgggtklvldkthtrivaapsvfifppsdeqlksgtasvvcl lnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskad yekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 36
結合タンパク質 5 ヌクレオチド配列		
重鎖 A	Cagggtgcagctgggtgcagctctggcggccagatgaagaacccggcgag agcatgcggatcagctgcagagccagcggtacgagttcatcgactgca ccctgaactggatcagactggccctggcaagcggcctgagtgatggg atggctgaagcctagagcgaggcggcctgaactacgccagacctctgcag ggcagagtgcacatgacccgggacgtgtacagcgataccgcttctgg aactgcggagcctgaccgtggatgataccgctgtactctgcacccgg ggcaagaactgcgactacaactgggacttcgagcactggggcagaggc acccctgtgatcgtgtcaagc gcgtcgaccaagggcccagcgtgttcccttggcccttagcagcaaga gcacatctggcggaacagccgcccgggctgcctcgtgaaggactatt cccgagcccgtagccgtgtcctggaattctggcggcctgaccagcgcggt gcacacctttccagctgtgctgcagtcagcgcgctgtacagcctgagca cgctcgtgacagtgcacagcagctcttgggcacccagacctacatctgc aacgtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaa cccagagctgcgacaagaccacacctgtccccctgtcctgccccga actgctgggagggcccttccgtgttccctgttcccccaagcccaaggaca ccctgatgatcagccggaccccggaagtgcctgcgtgggtggatgtg tcccacgaggaccctgaagtgaagtcaattggtacgtggacggcgtgga agtgacacacgccaagaccaagccaagagagggaacagtacaacagcac ctaccgggtggtgtccgtgtgacgtgtgcaccaggactggctgaacg gcaagaggtacaagtgcgaaggtgtccaacaagccctgctgccccat cgagaaaaccatcagcaaggccaaggggccagccccggaacccaggt gtgcacactgcccccaagcaggagcagctgaccaagaaccagggtgtc cctgagctgtgccgtgaaaggcttctacccctccgatatcgccgtggaatg ggagagcaacggccagcccagagaacaactacaagaccacccccctgt gctggacagcgacggctcattcttctggttccaagctgacagtggaca agtcccggtggcagcagggaacgtgttcagctgctccgtgatgcacga ggccctgcacaaccactacaccagagaagtccctgagcctgagccccggc	配列番号 37
軽鎖 A	Gagatcgtgctgacacagagccctggcaccctgagcctgtctccaggcg agacagccatcatcagctgcccagacaagccagtagcgagcctggcctg gtatcagcagaggcctggacagggccccagactcgtgatctacagggc agcacaagagcggcgggaatccccgatagattcagcggtccagatggg gccctgactacaacctgacctcagcaacctggaaagcggcgacttcgg cgtgtactactgccagcagtaggttcttcggccaggggcaccagggtgc agggtggacatcaagcgtacgggtggccgtcccagcgtgttcatttcca cctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgct gaacaacttctaccccccgaggccaaagtgcagtggagggtggacaac gccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacag caaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggcc gactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgaccaccaggggc	配列番号 38

【0 4 3 2】

10

20

30

40

50

【表 2 4】

	ctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
重鎖 B	gaggttagactggtggagtcaggagggggcttgaagcccggtgggt ctctccgcctgagctgttctgcctccgcttgaattcgataacgcctggat gacctgggtcaggcagcctccaggtaagggaactggagtgggtgggaag aatcacagggtccaggcggagggtggtccgtggactacgcggaatctgtta aaggcggtttacaatctcaagggaataaccaagaatacctgtatttgg agatgaacaacgtgagaactgaagacaccggataattacttctgtgccaga acaggcaaatactacgacttctgtggggctatccccctggcgaggaata tttcaagactgggtcagggaacccctgttatcgtgtcctccgacaaaacc cataccagatgcagctgcaggagagcgccctggactcgtgaagccca gcgagaccctgagcctgacatgcagcgtgagcggcgccagcatcagcg acagctactggagctggatcaggaggagccctggcaaggccctggagt ggatcggctacgtgcacaagagcggcgacaccaactacagccctccct gaagtcagggtgaacctgtccctggacaccagcaagaaccagggtgagc ctgtccctgggtggctccacagctgtgacagcggcaagtactactgtgc caggaccctgcacggcaggaggtatcagggcatcgtggccttaacgag tggttcacctacttctacatggacgtgtggggcaacggcaccagggtgac cgtgagctccgataagaccacaccgcttccaccaaggggcccatcggctc tccccctggcaccctcctcaagagcacctctgggggcacagcggccct gggctgcctgggtcaaggactacttccccgaaccggtgacgggtgtcgtgga actcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacag tcctcaggacttactcctcagcagcgtgggtgaccgtgcccctccagcag ctggggcaccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaaca ccaagggtggacaagaaagttgagcccaatctgtgacaaaactcacaca tggccaccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcagtttctc ctccccccaaaaccgaaggacacctcatgatctcccgacccttgagg tcacatgcgtggtggtgagcgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttc aactggtatgttgacggcgtggagggtgcataatgccaagacaagccgc gggaggagcagtaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgt cctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaagggtctcc acaaaagccctcccagccccatcgagaaaaccttccaaagccaaag ggcagccccgagaaccacagggtgtacacctgccccatgcgggatg agctgaccaagaatcaagtcagcctgtggtgctggttaaaggccttctac ccagcgacatgcctggtgagtgaggagcaatgggcagccggagaaca actacaagaccacgcctccgtgtgtgactccgacggctccttcttctct actcaaaactcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggggaacgtct ctcatgtcctcgtgatgcatgaggtctgcacaaccactacacgcagaaga gcctcicctgtctccgggt	配列番号 39
軽鎖 B	tccgacatcagcgtggccccggagagacagccaggatctctgcggcg agaagagcctgggaagcagggtgtgtcagtggtaccaacacaggggcg gacaggctcccagcctgatctatcaacaaccaggacaggcccagcgg catccttgagagggttcagcgggaagccccgacagcccttcggaaccaca gccaccctgacctacacaagcgtggaagccggcgacgagggcggactac tactgccacatctgggacagcagggtgccaccaagtgggtgtttggcgg cggcaccaccctgaccgtgtgtgacaaaaccataaccgcatccgaactg actcaggaccctgcccgtctctgtggcactgaagcagactgtgactattact gccgaggcgactcactgcggagccactacgcttctgtgtatcagaagaa acccgggcaggcacctgtgtgtgttctacggaagaacaataggccat ctggcatccccgaccgttttctggcagtgcatcagggaaccgagccagt ctgaccattaccggcggcaggctgaggacgaagccgattactattgcag ctcccggtgataagagcggctccagactgagcgtgttcggaggaggaaact aaactgaccgtcctcgataagaccataaccgtacgggtggccgtcctccag cgtgttcatcttccacctaagcagcagcagctgaagtccggcacagcct ctgtcgtgtgcctgtgaacaacttctacccccgagggccaaagtgcagt ggaaagggtggacaacgcctgtcagagcggcaacagccaggaaagcgtg	配列番号 40

【0 4 3 3】

10

20

30

40

50

【表 2 5】

	accgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctg acactgagcaaggccgactacgagcaagcacaaggtgtacgctgcgaa gtgaccaccaggcgctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggg gcgaggt	
結合タンパク質 6 アミノ酸配列		
重鎖 A	Qvqlvqsggqmkpgesmriscrasgyefidctlnwirlapgrpew mgwikprggavnyarplqgrvtmtrdvysdtaflelrsltvddtavfct rgkncdynwdfehwgrgtpvivssastkgpsvflapsskstsggtaal gclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpss lgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtccppcpapellggpsvf lfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshdepvkfnwyvdgvevhnak tkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalspapietis kakgqprepqvctlpssrdeltknqvsiscavkgfypsdiavewesng qpennyktpplvdsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealh nhytqkslsisp	配列番号 41
軽鎖 A	Eivltqspgtlslspgetaiiscrtsqygslawyqrrpgqaprliysgstr aagipdrfsgsrwgpdynltisnlesgdfgyycqyeffggktkvqvd ikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcclnnfypreakvqwkvdnal qsgnsqesvteqdskdstyslsltskadyekkhkyacevthqglssp vtsfnrgec	配列番号 42
重鎖 B	Qvhltsqsgpevrkpgtsvkvscapgnltkydlhwrvsvpg qglqwmgwishegdkkiverfkakvtidwdrstntaylqlsg ltsgdtavvyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylnl efwgqgtavtvssdkthtevrivesggglvkpggsrlscsasgf dfdnamtwvrqppgkglewvgritgpegwsvdyaesvk grftisrdntkntlylemnnvrtdtgyyfcartgkydfwwgy ppgeeyfqdwgqgtlvivssdkthtastkgpsvflapsskst ggtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssgly slssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkth tccppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsh edpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlh qdwlngkeykckvsnkalspapietiskakgqprepqvyltp crdeltknqvsllwclvkgfypsdiavewesngqpennyktp vldsdsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytq kslsisp	配列番号 43
軽鎖 B	Aseltqpavsvalkqvtitcrdslrshyaswyqkpgqapvllfyg knnrpsgipdrfsgsasgnrasltitgaqaeadyycsrdksgrlsvf gggtklitvldkthtdfvtqspshsvtpgesasiscksshlihgdrnyl awyyvqkprspqlliylasrasgvpdrfsgsgsdktlksrvetdv gtyycmqgrespwtfqggtkvdkdkthrtvaapsvfifppsdeqlk sgtasvvcclnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstysl stltlskadyekkhkyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 44
結合タンパク質 6 ヌクレオチド配列		
重鎖 A	cagggtgcagctggcagctctggcgccagatgaagaaaccggcgag agcatgcggatcagctgcagagccagcggtacgagttcatcgactgca ccctgaactggatcagactggcccctggcaagcggcctgagtgatggg atggctgaagcctagagcgcgagccgtgaactacgccagacctctcgag ggcagagtgaccatgaccgggacgtgtacagcgataccgcttctgg aactcgggagcctgaccgtggatgataccgctgtacttctgcaccgg ggcaagaactgcgactacaactgggacttcgagcactggggcagaggc accctgtgatcgtgtcaagcgctgcaccaaggccccagcgtgttccc	配列番号 45

【0 4 3 4】

10

20

30

40

50

【 0 4 3 5 】

	tctggcccttagcagcaagagcacatctggcggaacagccgacctgggc tgcctcgtgaaggactacitcccgagcccgtagccgtgtcctggaattct ggcgccctgaccagcggcgtagcacaccttccagctgtgtgacagtcag cggcctgtacagcctgagcagcgctgtgacagtgtcccagcagctctctg gcaccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagcccagcaacaccaag ggtggacaagaagggtggaaaccaagagctgcgacaagaccacacccgt tccccctgtcctgtccccgaactgtgtggaggcccttccgtgttctgttc ccccaaagcccaaggacacctgtgatgacagccggacccccgaagtga cctgcgtgggtgggtgatgtgtcccacgaggacctgaagtgaagttaatt ggtacgtggagcggcggtggaagtgcacaacgccaagaccaaggaagag aggaaacagtacaacagcacctaccgggtgtgtgtccgtgtcagcgtgtgc caccaggactggctgaacggcaagagatacaagtgcgaagggtgtccaaca aggccctgtcctgtccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaaggggcc agccccgcgaaccccaggtgtgtcacactgtccccaaagcagggagcagc tgaccaagaaccagggtgtccctgagctgtgtccgtgaaggcttctacccct ccgatatcgccgtgggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaaact acaagaccacccccctgtgtgtgtggcagcgacggctcatttcttgggt ccaagctgacagtggacaagtccccgtgtggcagcagggcaacgtgttcag ctgtccgtgtatgcacgaggccctgtcacacaaccactacaccagaagtccc tgagcctgagccccggc	
軽鎖 A	gagatcgtgtgacacagagccctggcaccctgagcctgtctccaggcg agacagccatcatcagctgtccggacaagccagtacggcagcctggcctg gtatcagcagaggcctggacaggccccagactcgtgatctacagcggc agcacaaagagccgcccgaatccccgatagattcagcggctccagatggg gccccgtactaacaactgaccatcagcaacctggaaagcggcgacttcgg cgtgtactactgccagcagtagcttcttcggccaggcgaccaaggtgtc agggtgacatcaaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttccca cctagcgacgagcagctgaagtcggcacagcctctgtcgtgtgcctgtc gaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaac gccccgtcagagcggaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacag caaggactccacctacagcctgagcagcacccctgacactgagcaaggcc ctactcgagaagcacaaggtgtacgttcagcctgcgaagtgaccacagggc ctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	配列番号 46
重鎖 B	cagggtcacctgacacagagcggaccccaagtgcggaagcctggcacc tctgtgaagggtgtcctgcgaagccccctggcaacacctgaaaacctacga cctgtcactgggtgtgcagcgtgtccaggacagggactgcagtggatggg ctggctacgcccagggggcgacaagaagtgtatcgtggaacggtgtcaag gccaaagtgcacatcgactgggacgaagcacaacaccgcctactctgc agctgagcggcctgacctctggcgataccgcccgtgtactactgcgccaa ggcagcaagcaccggctgagagactacgccctgtacgacgatgacggc gccccgaactgggcccgtggatgtggactacctgagcaacctggaattctg gggccaggggcacagccgtgacctgtcatctgacaaaaccataccgag gttagactgtgtggagtacgagggggcctgtgtgaagccgggtgggtctc ccgctgagctgttctgcctccggcttatttcgataacgcctggatgacc tgggtcaggcagcctccaggtaagggaactggagtggttggaagaatca cagggtccaggcgagggtgggtccgttgactacgcggaatctgttaaagg gcgggttacatctcaagggacaataccaagaataacctgtatttgagatg aacaactgtgagaactggaagacaccggatattacttctgtgcgaagaacg caaatactacgacttctgtgtgggcttaccccccggcgagggaattttcaa gactggggtcagggaacctgttatcgtgtctccgataagaccacacc gcttcaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagag cacctctgggggcacagcggccctgggctgcttggtaaggactacttcc ccgaaccgggtgacgggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggtc gcacaccttccccgtgtcctacagctccacgactctactccctcagcag	配列番号 47

【表 27】

	cggtggtagccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgca acgtgaatcacaaagcccgagcaacaccaaggtggacaagaaagttagcc caaattctgtgacaaaactcacacatgccaccgtgccagcacctgaact cctggggggaccgtcagcttctcttcccccaaaaccaaggacaccc tcatgtctcccgaccctgaggtcacatgctgtgtgtggacgtgagc cacgaagaccctgaggtcaagtcaactggtatgttgacggcgtggaggt gcataatgccaagacaaagccgaggagagcagtagaacagcacgta ccgtgtgtgtagcgtctcaccgtcctgcaccaggactggtgaatggca aggagtacaagtgcagggtctccaacaagccctccagccccatcga gaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtac accctgccccatgccgggatgagctgaccaagaatcaagtcagcctgtg gtgctgtgtaaaaggcttctatccagcgacatcgctgtgagtgaggaga gcaatgggagccggagaaactacaagaccacgctccgtgctgg actcagcaggtctcttctcttactaaaactcaccgtggacaagagca ggtggcagcaggggaacgtctctcatgctcgtgtagcatgaggtctg cacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
軽鎖 B	Gcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggcactgaa gcagactgtgactattacttgcgaggcgactcactgcggagcca ctacgttctctggtatcagaagaaacccggccaggcacctgtgct gctgttctacggaaagaacaataggccatctggcatccccgacc gcttttctggcagtgcatcagggaaccgagccagctctgaccatta ccggcggccaggtgaggacgaagccgattactattgcagctcc cgggataagagcggctccagactgagcgtgttcggaggaggaa ctaaactgaccgtcctcgacaaaaccataccgacttctgtctga ccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagcgc cagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgacc ggaacaactacctggcttggtacgtgcagaagcccggcagatcc cccagctgctgatctacctggccagcagcagagccagcggcgt gcccgatagatttctggcagcggcagcgaaggaacttaccct gaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacactactac tgtatgcagggcagagagagccctggaccttggccagggcac caaggtggacatcaaggataagaccataccgtacgggtggccg ctccagcgtgttcatcttccacctagcagcagcagctgaagt ccggcacagcctctgtcgtgtgctgtgaacaacttctacccc gcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagag cggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaagga ctccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccg actacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgaccacca gggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagt gt	配列番号 48
結合タンパク質 7 アミノ酸配列		
重鎖 A	Qvqlvqsggqmkkpgesmriscrasgyefidctlnwirlapgkrepw mgwlkprggavnyarplqgrvtmtrdvysdaflelrsltvddtavfct rgkncdynwdfewgrgtpvivssastkgpsvfplapsskstsggtaal gclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpss lgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtppcpapellggsfvf lfppkpkdtlmsirtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnak tkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektis kakgqprepqvctlpssrdeltknqvsiscavkgfypsdiavewesng qpennyktpvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealh nhytqkslsisp	配列番号 49

【0436】

10

20

30

40

50

【表 28】

軽鎖 A	Eivltqspgtlslspgetaiisrctsqygslawyqrpqgqaprlviysgstr aagipdrfsgsrwgpdyntisnlesgdfgyycqqyeffgqgktkvqd ikrtvaapsvfifppsdeqlksgrtasvvcllnnfypreakvqwkvdnal qsgnsqesvteqdskdstyslssltltskadyekhkvyacevthqglssp vtskfnrgec	配列番号 50
重鎖 B	qmqlqesgpglvkpssetlscsvsgasidsywswirrspgkg lewigyvvhksgdtnyspslksrvnlsltdsknqvslslvaataad sgkyycartlhgrriygivafnewftyfymdvwngtqvvtvss dkthtQvhltsqsgpevrkpgtsvkvsckapgnltktydlhwvr svpgqglqwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntay lqlsgltsgdtavyyacgskhrlrdyalydddgalnwavdvd ylsnlefwgqgtavtvssdkthtastkgpsvfplapsskstsggt aalglclvkdyppevtvswngaltsgvhtfpavlqssglyslss vvtvpssslgtqtyicvnhkpsntkvdckvepkscdkthtcp pcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshed pevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqd wlngkeykckvsnkalpapiektiskakgpprepqvyltppcr deltnqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennyktppvl dsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhcalnhnhtqksl slspg	配列番号 51
軽鎖 B	Dfvltqspghslsvtpgesasisckssshlihgdrnnylawyvqkprsp qlliylasrasgvprdfsgsgsdktlksirvetedvgyycmqgres pwtfgqgktkvdkdthtsdisvapgetariscgekslgsravqwyqhr agqapsliiynndrpsgiperfsgspdspfgttatltitsveagdeady chiwdsrvptkwvfgggtlvtldkthrtvaapsvfifppsdeqlksgrta svvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsslt lskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 52
結合タンパク質 7 スクレオチド配列		
重鎖 A	cagggtgcagctggtgcagctctggcggccagatgaagaacccggcgag agcatgcggatcagctgcagagccagcggtacaggttcacgactgca ccctgaactggatcagactggccctggcaagcggtcagtgatggg atggctgaagcctagagcgaggcgtgaactacgacagacctctgcag ggcagagtacacatgacccgggacgtgtacagcgataccgcttctg aactgcggagcctgacgtggatgataccgctgtactctgcacccgg ggcaagaactgcgactacaactgggacttcgagcactggggcagaggc accctgtgatctgtcaagcgctgcgacaaaggccccagcgtgtccc tctggccccctagcagcaagagcacatctggcggaaacagccgctggg tgctctgtgaaggactacttcccgagcccggtgacgtgtctggaattct ggcgccctgaccagcggtgcacaccttccagctgtgctgcagtcag cgccctgtacagcctgagcagcgtctgacagtgccagcagctctctg gcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagccagcaacaccaa gggtggacaagaagggtggaacccaagagctgcgacaagaccacacctg tccccctgtctgccccgaactgctgggaggcccttccgtgttctgttc ccccaaagcccaaggacacctgatgatcagccggacccccgaagtga cctgcgtggtggtggtggtgtccacagaggacctgaagtgaagttcaatt ggtacgtggagcggtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagag aggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgacctgtctg caccaggactggctgaacggcaaaagagtacaagtgaagggtgtccaaca aggccctgcctgccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaaggggcc agccccgcgaacccaggtgtgcacactgccccaaagcaggagcagc tgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgctgaaaggcttctaccct cgtatgcgggtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaact acaagaccacccccctgtgctggacagcgacggctcattcttctggtgt ccaagctgacagtggaagaagtcgggtggcagcaggccaacgtgttcag	配列番号 53

【0437】

10

20

30

40

50

【表 29】

	ctgtccgtgatgcagaggccctgcacaaccactacaccagaagtccc tgagcctgagccccggc	
軽鎖 A	gagatcgtgctgacacagagccctggcaccctgagcctgttccaggcg agacagccatcatcagctgccggacaagccagctacggcagcctggcctg gtatcagcagaggcctggacaggccccagactcgtgatctacagcggc agcacaagagccgccggaatccccgatagattcagcggctccagatggg gcccctgactacaacctgaccatcagcaacctggaagcggcgacttcgg cgtgtactactgccagcagctacgagttcttcggccaggcgaccaaggtgc agggtggacatcaagcgtacgggtggccgctcccagcgtgttcatcttcca cctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtcctgct gaacaacttctacccccgagggccaaagtgcagtggaggtggacaac gcccctgcagagcggcgaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacag caaggactccacctacagcctgagcagcacctgacactgagcaaggcc gactacgagaagcacaaggtgtacgctgcgaagtgacccaccagggc ctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	配列番号 54
重鎖 B	cagatgcagctgcaggagagcggccctggactcgtgaagcccagcgag accctgagcctgacatgcagcgtgagcggcgccagcatcagcgacagct actggagctggatcaggaggagccctggcaaggcctggagtggatcg gtactgtgcacaagagcggcgacaccaactacagccccctcctgaagtc cagggtgaacctgtccctggacaccagcaagaaccagggtgagcctgtcc ctgggtgctgccacagctgtgacagcggcaagtactactgtgccaggac cctgcacggcaggaggtatctacggcatcgtggccttcaacagtggttca cctacttctacatggagctgtggggcaacggcaccagggtgaccgtgagc tccgaaaaaccataccagggtgcactgacacagagcggaccggaag tgcgggaagcctggcacctctgtgaaggtgtcctgcaaggccctggcaac accctgaaaaacctacgacctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacagg gactgcagtggtgggtggatcagccacgaggcgacaagaagtgat cgtggaaaggttcaaggccaaagtgaacctgactgggacagaagcacc aacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcgataccgccgt gtactactgcgccaaggcgacgaagcaccggctgagagactacgccctg tacgacgatgacggcgccctgaactggcgctggatgtggactacctga gcaacctggaattctggggccagggcacagccgtgacctgtcatctgat aagaccacaccgcttccaccaaggggccatcggcttccccctggcacc ctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgacctggtc aaggactacttccccgaaccgggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccct gaccagcggcgtgcacaccttccggcgtgtcctacagtcctcaggactct actcctcagcagcgtggtgacctgcccctccagcagcttgggacccca gacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggac aagaaagttagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgccaccgtg cccagcacctgaactcctggggggaccgtcagttctcttcccccaaaa acccaaggacacctcatgatctccggaccctgaggctacatgcgtgg tggtggagctgagccacgaagacctgagggtcaagtcaactggatgtt gacggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccggggaggagcag tacaacagcacgtaccgtgtgtcagcgtcctcaccgtcctgaccaggga ctggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcc cagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggcgagccccgag aaccacaggtgtacacctgccccatgccgggatgagctgaccaagaa tcaagtgcagcctgtgtgctgtgtaaaaggcttctatcccagcgacatgc cgtggagtgggagagcaatggggcagccggagaaactacaagaccac gcctccgtgtggtgactccgacggctccttcttctactcaaaactcacc gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgtccgtgat gcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagacccctcctctgtctc cgggt	配列番号 55
軽鎖 B	Gacttcgtgctgaccagagccctcacagcctgagcgtgacacc	配列番号 56

【0438】

10

20

30

40

50

【表 30】

	tggcgagagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctg atccacggcgaccggaacaactacctggcttggtacgtgcagaa gcccggcagatccccagctgctgatctacctggccagcagca gagccagcggtgcccgatagattttctggcagcgccagcgac aaggacttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgt gggcacctactactgtatgcagggcagagagagccccctggacct ttggccagggcaccaaggtggacatcaaggacaaaaccatacc tccgacatcagcgtggccccggagagacagccaggatctcctg cggcgagaagagcctgggaagcagggctgtgcagtggtagcaa cacaggggccggacaggctcccagcctgatcatctacaacaacca ggacaggggcccagcgccatccctgagagggttcagcggaagcccc gacagcccccttcggaaccacagccaccctgaccatcacaagcgt ggaagccggcgacgaggccgactactactgccacatctgggac agcagggtgcccaccaagtgggtgtttggcgggcgaccaccct gaccgtgctggataagaccatacccgtagcgtggcgctccca gcgtgttcattctccacctagcagcagcagctgaagtcgggca cagcctctgtcgtgtgcctgtgaacaactctacccccgcgagg ccaaagtgcagtggagggtggacaacgccctgcagagcgggcaa cagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccac ctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacg agaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgaccaccagggcct gtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtg	
結合タンパク質 8 アミノ酸配列		
重鎖 A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwrqapgrglewv gwikpqygavnfgggfrdvtltdrvyreiaymdirglkpdtdavyyc ardrsygdsswaldawgqgttvvsaastkgpsvfplapsskstsggta algclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvps ssltgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtccppcpapellgpps vflfppkpkdtlmsirtpcvtdvshdpevkfnwyvdgvevhn aktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiet iskakgpprepqvctlpssrdeltknqvsiscavkgfypsdiavewesn gpennykttppvldsdsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvlhealh shytqkslsisp	配列番号 57
軽鎖 A	Yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapkllh htssvedgvpsrfsfgsfhtsfntisdlqaddiatyycqvlqffgrgsrlh ikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcinnfybreakvqwkvdnal qsgnsqesvteqskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglssp vtxsfnrgec	配列番号 58
重鎖 B	Evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrpppg kglewvgritgpggswsvdyaesvkgftrtisrdntkntlylem nnvrtedtggyfcartgkydfwwgyppgeeyfqdwgqgtl vivssdkthtqvqlvesgggvvqpgtslrlscaasqfrfdgygm hwvraqpgkglewvasishdgikkyhaekvwgrftisrdnsk ntlylqmnslrpedtalycakdlredeceewwsdydfgkql pcaksrvgglvgiadnwgqgtmtvsvssdkthtastkgpsvfpla psskstsggtaalglvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpav lqssglyslssvvtvpsllgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvep kscdkthtccppcpapellgpps vflfppkpkdtlmsirtpcvtd vvvdvshdpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrv vsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapietiskakgppre pqvytlppcrdeltknqvsllwclvkgfypsdiavewesngqpe	配列番号 59

【0439】

10

20

30

40

50

【表 3 1】

	nnykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhea lhnhytqkslspsg	
軽鎖 B	Qsvltqppsvsaaaggkvitiscsgntsnignnfsvwyqrrpgrapqli yetdkrpsgipdrfsasksgtsgltaitglqtgdeadyycatwaaslsar vfgtgtkivldkthtaseltqdpavsvalkqvtvitcrgdsrshyaswy qkkgpqpavllfygknnrpsgipdrfsgsasgnrasltitgaqaead yycssrdksgsrlsvfgggtklvldkthtrvaapsvfifpsdeqlksg tasvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqskdstyslss tltskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 60
結合タンパク質 8 スクレオチド配列		
重鎖 A	agagcccacctgggtgcagtctggcacgcgcatgaagaaaccaggcgcc ctgtgctgggtgtcctgtcagacaagcggtacaccttcaccgcccacatc ctgttctgggttcggcagggccctggcagaggactggaatgggtgggat ggatcaagcccagtatggcgccgtgaacttcggcgagggttccggga tagagtgaacctgacccgggacgtgtaccgcgagatcgccatcatggac atccggggcctgaagcccgatgacaccgctgtactactgcgccagag acagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttggggccagg gcacaaccgtgggtgtgtctgcgcctctacaaaggccccagcgtgttc cctctggcccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgcctgg gctgcctcgtgaaggactacttcccagcccgtgacctgtcctggaatt ctggcgccctgaccagggcggtgcacaccttccagctgtgtgcagtc agcgccctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgccagcagctctc tgggcacccagacctaactctgcaacgtgaaccacaagcccagcaaac caagggtggacaagaagggtggaacccaagagctgcgacaagaccacac ctgtcccccttctcctgccccgaactgctgggaggcccttccgtgtcct gttcccccaagcccaaggacacctgatgatcagccggacccccgaa gtgacctgcgtgggtgggtggtgtgtccacagaggacctgaagtgaagt caattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgcaagaccaagcc aagagaggaaacagtacaacagcacctaccgggtgtgttccgtgtgacc gtgtgcaccaggactggctgaacggcaagagtacaagtgaaggtgt ccaacaaggccctgcctgcccccatcgagaaaaccatcagcaaggcca agggccagccccgcgaaccccagggtgtgcacactgcccccaagcagg gacgagctgaccaagaaccagggtgtccctgagctgtgcccgtgaaaggct tctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccagccga gaacaactacaagaccacccccctgtgtggacagcgacggctcattct tccgtgtgtccaagctgacagtggacaagtcccggtggcagcagggcaa cgtgttcagctgtcctgtgtgacagaggccctgcacaaccactacacc agaagtcctgagcctgagccccggcaag	配列番号 61
軽鎖 A	Tacatccacgtgaccagagccccagcagcctgtccgtgtccat cggcgacagagtaccatcaactgccagacctctcagggcgtg ggcagcgacctgcactggtatcagcacaagcctggcagagccc ccaagctgctgatccaccacacaagcagcgtggaagatggcgt gcccagcagatttccggcagcggcttccacaccagcttaacct gacctcagcgtatctgcaggccgacgacattgccacctactattg tcagggtgtgcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatca agcgtacgggtggcgcctcccagcgtgttcattctccacctagcg acgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctg aacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaagggtgg acaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccg agcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcacct gacactgagcaaggccgactacgagaagcacaagggtgtacgcc tgcgaaagtgaccaccaggggcctgtctagccccgtgaccaaga	配列番号 62

【 0 4 4 0 】

10

20

30

40

50

【表 3 2】

	gcttcaaccggggcgagtgt	
重鎖 B	gaggttagactgggtggagtcaggaggggggtgtgaagcccggtgggt ctctccgctgagctgttctgcctccggcttggattcgataacgcctggat gacctgggtcaggcagcctccaggtaaggagctggagtgggtgggaag aatcacagggtccaggcagggtgtgctggactacgcggaatctgtta aaggcggtttacaatctcaagggacaataccaagaatcctgtatttgg agatgaacaactgagaactgaagacaccggatattacttctgtgccaga acaggcaatactacgacttctgtggggctatccccctggcgagggaata ttttaagactgggtcagggaacccctgttatcgtgtccctcgacaaaac ccataccagggtgcagttgggtggagtcgtggggaggcgtgtgtccagcct ggagcgtccctgagactctcctgtgcagcctctcaattcagggttggatgggt atggcatgcactgggtccgcccaggccccaggcaaggggcgtggagtggg tggcatctatcacatgatggaattaaaaagtatcacgcagaaaaagtgt gggggcgttccacatctccagagacaattccaagaacacactgtatcta caaatgaacagcctgcgacctgaggacacggctcttactactgtgcgaa agatttgcgagaagacgaatgtgaagagtgggtcggtattattacgattt tgggaacaactccctgtgcgaagtacgcggcggtgtgtgggaattg ctgataactggggccaagggacaatggtcacctgtcttccagataagacc cacaccgcttccaccaagggccatcggtcttccccctggcacccctctc caagagcacctctgggggcacagcgccctgggctgcttggtaaggga ctacttccccgaaccgggtgacgggtgtgtggaactcaggcgccctgacca gcggcgtgacacacttcccggtgtctctacagtcctcaggactctactcc ctccagcagcgtgtgtgacctgccccccagcagcttgggcacccagacct acatctgcacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaa agttgagcccaaatctgtgacaaaactcacacatgccaccgtgcccag cactgaactcctggggggaccgtcagcttctcttccccccaaaacc aaggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtgtgtgt ggacgtgagccacgaagaccctgaggtaagtcaactggatgtgtgacg gcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggaggagcagtaca acagcacgtaccgtgtgtgtagcgtctcaccgtctgacaccaggactgg ctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctccag cccccatcgagaaaaccatctccaagccaaaggcgagccccgagaac cacagggttacaccctgccccatgcccggatgagctgaccaagaatca agtcagcctgtgtgtgctgtgtaaaaggcttctatcccagcgacatcgccg tggagtgggagagcaatgggcagccggagacaactacaagaccacgc ctccccgtctggactccgacggctcttcttcttactcaaaactcacgt ggacaagagcaggtggcagcaggggaacgttcttctatgctcgtgtatg catgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctcctgtctcc ggggt	配列番号 63
軽鎖 B	Cagtctgtgtgacgcagccgcccctcagtgtctgcggccccagg acagaagggtaccatctcctgtctgtgaaacacctccaacattgg caataattttgtgtcctgggtatcaacagcggcccgagagcccc ccaactcctcatttatgaaactgacaagcgaccctcagggttccct gaccgattctctgttccaagtctggtagctcaggcacccctggcc atcaccgggctgcagactggggacgagggcgattattactgcgc cacatgggctgccagcctgagttccgcgctgtcttcggaactg ggaccaagggtcatcgtcctggacaaaaccataccgcatccgaa ctgactcaggaccctgcccgtctgtgtggcactgaagcagactgtg actattacttgcggaggcgactcactgcggagccactacgcttcc tggatcagaagaaccggccaggcacctgtgtgtgtgttctac ggaaagaacaataggccatctggcatccccgaccgcttttctggc agtgcacaggggaaccgagccagtctgaccattaccggcgccca ggctgaggacgaagccgattactattgcagctccgggataaga gcggctccagactgagcgtgttcggaggagggaactaaactgacc	配列番号 64

【0 4 4 1】

10

20

30

40

50

【表 3 3】

	gtcctcgataagaccataaccgtagcgggtggccgctcccagcgt gttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacag cctctgtcgtgtgctgctgaacaacttctacccccgcgaggcca aagtgcagtgggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaaca gccaggaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacct acagcctgagcagcacctgacactgagcaaggccgactacga gaagcacaaggtgtacgctgcgaagtgaccaccagggcctg tctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
結合タンパク質 9 アミノ酸配列		
重鎖 A	Qvqlvqsggqmkpgesmriscrasgyefidctlnwirlapgkrpew mgwlkprggavnyarplqgrvtmtrdvysdtaflelrsltdtavyc trgkncdynwdfehwgrtpvivssastkgpsvflapsskstsggtaa lgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvps slgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtppcpapellggpsv flfppkpkdtlmsirtpvtevvvdvshedpevkfnwyvdgvevhna ktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiecti skakgqprepqvctlpssrdeltknqvsiscavkgfypsdiavewesn gqpennyktppvldsdsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmheal hnhytqkslslspg	配列番号 65
軽鎖 A	Eivltqspgtlslspgetaiisertsqygslawyqqrpgqaprlviysgstr aagipdrfsgsrwgpdyntisnlesgdfgyycqyefgqgtkvqd ikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvclinnfypreakvqwkvdnal qsgnsqesvteqskdstylsstltlskadyekkhvyacevthqglssp vtsfnrgec	配列番号 66
重鎖 B	Evrlvesggglvkpggsrlscsasgfdnawmtwvrpppg kglewvgritgpegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylem nnvrtedtggyfcartgkydfwwgypgeeyfqdwgqgtl vivssdkthtqqlvesgggvvqpgtslrlscaasqfrfdgygm hwvrqapgglewvasishdgikkyhaekvwgrftisrdnsk ntlylqmnsrlpedtalyycaakdlredeceewwsdydfgkql pcaksrsgglvgiadnwqggtmvtvssdkthtastkgpsvfla psskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpav lqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvep kscdkthtppcpapellggpsvflfppkpkdtlmsirtpvte vvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaaktkpreeqynstyrv svltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiectiskakgqpre pqvytlppcrdeltknqvsclwclvkgfypsdiavewesngqpe nnyktppvldsdsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhea lhnhytqkslslspg	配列番号 67
軽鎖 B	qsvltqppsvsaapgqkvtiscsgntsnignnfsvwyqqrpgrapqli yetdkrpsgipdrfsasksgtsgtlaltglqtgdeadycatwaaslsar vfgtgtkvivldkthtaseltqdpavsvalkqvtitcrgdslrshyaswy qkkgpqpavllfygknnrpsgipdrfsgsasgnrasltitgaqaedead yyccsrksgsrlsvfgggtklvtldkthtrtaapsvfifppsdeqlksg tasvclinnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqskdstylsst ltlskadyekkhvyacevthqglsspvtsfnrgec	配列番号 68
結合タンパク質 9 スクレオチド配列		
重鎖 A	caggtgcagctggtgcagctcggcgccagatgaagaaacccggcgag agcatgcggatcagctgcagagccagcggtctacgagttcatcgactgca	配列番号 69

【0 4 4 2】

10

20

30

40

50

【表 3 4】

	ccctgaactggatcagactggccctggcaagcggcctgagtgatggg atggctgaagcctagaggcggagccgtgaactacgccagacctcgcag ggcagagtaccatgacccgggacgtgtacagcgataccgccttcctgg aactgcggagcctgaccgtggatgataccgctgtactctgcacccgg ggcaagaactgcactacaactgggacttcgagcactggggcagaggc accctgtgatcgtgtcaagcgcgtcgaccaaggccccagcgtgtccc tctggccctagcagcaagagcacatctggcggaaacagccctggggc tgccctgtgaaggactatttcccagcccgtgacctgtcctggaattct ggcgccctgaccagcggcgtgcacacctttccagctgtctgcagtcag cggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtggccagcagctctgg gcacccagacctacatctgaacgtgaaccacaagcccagcaacacaa gggtggacaagaagggtggaacccaagagctgcgacaagaccacacctg tccccctgtcctgccccgaactgctgggaggcccttccgtgttctgttc ccccaaagcccaaggacacctgatgatcagccggacccccgaagtg acctgcgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt ttgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt gaggaaacagtacaacagcacctaccgggtgtgtgtgtgtgtgtgtgt gcaccagagctggctgaacggcgaagagtacaagtgaaggtgttcaac aaggccctgctgccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaaggggc cagccccgcgaacccaggtgtgcacactgcccccaagcaggagcag ctgaccaagaaccaggtgtcctgagctgtgctgtgaaaggcttctaccc ctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccagcccagagaaca ctacaagaccacccccctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt gtccaagctgacagtggacaagtcccggtggcagcagggaacgtgttc agctgtctcgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt ccctgagcctgagccccggc	
軽鎖 A	gagatcgtgtgtgacacagagccctggcacctgagcctgttccaggcg agacagccatcatcagctgccggacaagccagtacggcagcctggcctg gtatcagcagaggcctggacagggccccagactcgtgtatctacagggc agcacagaagagccggcgaatccccgatagattcagcggctccagatggg gcctgtactacaacctgacctacgcaacctggaaagcggcgacttcgg cgtgtactactgccagcagctacagttcttcggccagggcaccaagggtg agggtggacatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcca cctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgctgtgt gaacaatttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaagggtggacaac gccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacag caaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggcc gactacgagaagcacaaagggtgtacgcctgcgaagtgaccaccaggggc ctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgaggtgt	配列番号 70
重鎖 B	gagggttagactgggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggtgggt ctctccgctgagctgttctgcctccggcttgcatttcgataacgcctggat gacctgggtcaggcagcctccaggttaagggactggagtgggtgggaag aatcacaggtccaggcgagggtgtgtccgtggactacgggaatctgtta aaggcggtttacaatctcaagggaacaataccaagaatacctgtatttgg agatgaacaacgtgagaactgaagacaccggatattacttctgtgccaga acaggcaataactacgacttctgtgtgggctatccccctggcgagggaata ttttcaagactgggtcagggaacctgttatcgtgtcctccgacaaaacc cataccagggtgcagttgggtggagtctgggggaggcgtgtgtccagcctg ggacgtccctgagacttctcgtgtcagccttcaattcagggttgcaggtta tggcatgactgggtccggcaggccccaggcaaggggctggagtgggt ggcatctatcacatgatggaattaaaaagtatcacgcagaaaaagtgtg gggcccgttcaccatctccagagacaattccaagaacacactgtatctaca aatgaacagcctgcgacctgaggacacggctctctactactgtgcgaaag atttgcgagaagacgaatgtgaagagtgggtgggtcggtattattacgatttgg	配列番号 71

【0 4 4 3】

10

20

30

40

50

【表 3 5】

	gaacaactcccttgcgcaagtcacgcgcgcttggttgaattgctg ataactggggccaagggaacatggtcacgctctctcagataagaccac accgcttcaccaaggggcccatcggtcttccccctggcaccctcctcaa gagcacctctgggggcacagcgccctgggctgcctggtcaaggactac tccccgaaccgggtgacgggtgctggaactcaggcgccctgaccagcg gctgtcacaccttcccggtgctctacagtcctcaggactctactcctca gcagcggtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcaccagacctacat ctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaagggtggacaagaaagt gagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatcccaccgtgccagcacc tgaactcctgggggacgctcagctcttctcttcccccaaacccaagg acacctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgctggtggtggac gtgagccacgaagaccctgaggtcaagtcaactggtatgttgacggcg ggagggtgcataatgccaagacaaagccggcgaggagcagtaaacag cacgtaccgtgtgtgacgctcctcaccgtctcagcaggagactggtga atggcaaggagtacaagtcaaggtctccaacaaagccctccagcccc catcgagaaaaccatctccaagccaaaggcgagccccgagaaccaca ggtgtacacctgccccatgccgggatgagctgaccaagaatcaagtca gcctgtggtgacctgtaaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag tgggagagcaatgggcagccggagagaacataagaccacgcctccc gtgtcgactccgacggctccttcttctctactcaaaactcaccgtggac aagagcaggtggcgagcaggggacgtcttctcatgctccgtgatgcatga ggctctgcacaaccactacagcagaagagccttccctgctcgggt cagctgtgtgctgacgcagccgcccctcagtgctgcgccccaggacaga aggtcacctatctcctgctgtgaaacacctccaacattggcaataatttgt gtcctggatatcaacagcgccccggcagagcccccaactcctcattatg aaactgacaagcgacctcagggattcctgaccgattctctgcttcaaagt ctgtgtacgtcagcgacctggccatcaccgggctgcagactggggacga ggccgattattactgcgccacatgggctgccagcctgagttccgcgcgtg tcttcggaactgggaccaaggtcatcgtcctg gacaaaaccataccgcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgt ggcactgaagcagactgtgactattacttgcggaggcgactcactcgga gccactacgcttctggtatcagaagaaaccggccaggcactgtgctg ctgttctacggaaagaacaataggccatctggcatccccaccgctttct ggcagtgcatcagggaaccgagccagtgaccattaccggcgcccagg ctgaggacgaagccgattactattgacgtccccgggataagagcggtcc agactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtctctgataagac ccatacccgtaggtggcgctcccagcggttcatcttccacctagcga cgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgctgctgaacaact tctacccccgcaggccaaagtgcagtggaagggtggacaacgcctgca gagcgggaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggact ccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacga gaagcacaaaggtgtacgctcgcgaagtgaccaccaggcgctgtctagc ccggtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
軽鎖 B	cagctgtgtgctgacgcagccgcccctcagtgctgcgccccaggacaga aggtcacctatctcctgctgtgaaacacctccaacattggcaataatttgt gtcctggatatcaacagcgccccggcagagcccccaactcctcattatg aaactgacaagcgacctcagggattcctgaccgattctctgcttcaaagt ctgtgtacgtcagcgacctggccatcaccgggctgcagactggggacga ggccgattattactgcgccacatgggctgccagcctgagttccgcgcgtg tcttcggaactgggaccaaggtcatcgtcctg gacaaaaccataccgcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgt ggcactgaagcagactgtgactattacttgcggaggcgactcactcgga gccactacgcttctggtatcagaagaaaccggccaggcactgtgctg ctgttctacggaaagaacaataggccatctggcatccccaccgctttct ggcagtgcatcagggaaccgagccagtgaccattaccggcgcccagg ctgaggacgaagccgattactattgacgtccccgggataagagcggtcc agactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtctctgataagac ccatacccgtaggtggcgctcccagcggttcatcttccacctagcga cgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgctgctgaacaact tctacccccgcaggccaaagtgcagtggaagggtggacaacgcctgca gagcgggaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggact ccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacga gaagcacaaaggtgtacgctcgcgaagtgaccaccaggcgctgtctagc ccggtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	配列番号 72
結合タンパク質 10 アミノ酸配列		
重鎖 A	Qvqlvqsggqmkkpgesmriscrasgyefidctlnwirlapgkrpew mgwlkprggavnyarplqgrvtmtrdvysdtaflelrsltvddtavyc trgkncdynwdfehwrgtpvivssastkgpsvfplapsskstsggtaa lgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavliqssglyslssvvtvpss slgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtppcpapellggpsv flfppkpkdtlmsrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhna ktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekti skakgqprepqvctlppsrdeitknqvsiscavkgfypsdiavewesn gpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmheal hnhytqkslsisp	配列番号 73

【0 4 4 4】

10

20

30

40

50

【表 3 6】

軽鎖 A	Eivltqspgtlslspgetaiiscrtsqyglawyqrrpgqaprliivysgstr aagipdrfsgsrwgpdyntisnlesgdfgvyyccqyeffgqgktqvvd ikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnal qsgnsqesvteqdsksdystlslstliskadyekkhvyacevthqglssp vtksfnrgec	配列番号 74
重鎖 B	qvqlvesgggvvqpgtlrlscaasqfrfdgygmhvwvrqapg kglewvasishdgikkyhaekvwgrftisrdnsntlylqmns lrpedtalyycaakdlredeceewwsdydfgkqlpcaksrggl vgiadnwggqtmvtvssdkthtevrivesggglvkpggsrls csasgfdfdnawmtwvrppgkglewvgritgpgegwsvdy aesvkggrftisrdntkntlylemnnvrtedtgyyfcartgkydyf wwgyppgeeyfqdwggqglvivssdkthtastkgspsvfplap ssktsggtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavl qssglyslssvvtvpssslgtqyicnvnhkpsntkvdkkvepk scdkthtppcpapellggpsvflfppkpkdtlmsrtpevtcv vvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvv svltvlhqdwlngkeyckvsnkalpapietkiskakgqprep qvvtlppcrdeltknqvsllwclvkgyfypsdiavewesngqpen nykttppvldsdsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmheal hnhytqkslslspg	配列番号 75
軽鎖 B	aseltqdpavsvalkqvtitcrgdsrlrshyaswyqkkpgqapvllfygk nnrpsqipdrfsgsasgnrasltitgaqaeadyycssrdksgrlsvfg ggkltvldkthtqsvltqppsvsaaqgkvitiscsgntsnignnfvsy qqrprapqlliyetdkrpsqipdrfsasksgtsgtlaitqltgdeady catwaaslsarvfgtgvivldkthtrivaapsvfifppsdeqlksgtas vvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdsksdystlslstl skadyekkhvyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 76
結合タンパク質 10 スクレオチド配列		
重鎖 A	cagggtgcagctgggtgcagctctggcggccagatgaagaaacccggcgag agcatgcggatcagctgcagagccagcggtacgagttcatcgactgca ccctgaactggatcagactggccctggcaagcgccctgagtgatggg atggctgaagcctagaggcggagccgtgaactacgccagacctctgcag ggcagagtgacctgacccgggacgtgtacagcgataccgacctctgg aacfgcggagcctgaccgtggatgataccgacctgtactctgcaccgg ggcaagaactgcgactacaactgggacttcgagcactggggcagagc acccctgtgatcgtgtcaagcgctcgaccaaggggcccagcgtgtccc tctggcccttagcagcaagagcacatctggcggaaacagccgacctggg ctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtagccgtgtcctggaattc tggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttccagctgtgctgcagtc cagcgctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgccagcagctctct gggcacccagacctacatctgaacgtgaaccacaagccagcaaac caaggtggacaagaagtggaaccaagagctgcgacaagaccacac ctgtccccctgtcctgccccgaactgctgggaggcccttccgtgtcct gttcccccaagcccaaggacacctgatgatcagccggacccccgaa gtgacctgcgtgggtggatgtgtccacgaggacctgaagtgaagt caattgtgtacgtggacggcgtggaagtgcacaacccaagaccaagcc aagagaggaacagtacaacagcacctaccgggtgtgtcctgtgctgacc gtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgaaggtgt ccaacaaggccctgcctgccccatcgagaaaacctagcaaggcca agggccagccccgcgaacccaggtgtgcacactgcccccaagcagg gacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgctgaaaggct tctaccttccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccagccga gaacaactacaagaccacccccctgtgtggacagcgacggctcattct	配列番号 77

【0 4 4 5】

10

20

30

40

50

【 0 4 4 6 】

	tccttggtgtccaagctgacagtggacagaagctccgggtggcagcagggcgaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgagggccctgcacaaccactacaccagaagtccttgagcctgagccccggc	
軽鎖 A	gagatcgtgctgacacagagccctggcaccctgagcctgtctccaggcgagacagccatcatcagctgccggacaagccagctacggcagcctggcctggtatcagcagagggcctggacagggccccagactcgtgatctacagggcagcacaaagagccgcccgaatccccgatagattcagcggctccagatggggccctgactacaacctgacctacgacaacctggaaaagcggcgacttcgcgtgtactactgccagcagctacgagttcttcggccagggcaccaaggctgcaggtggacatcaagcgtacgggtggccgctcccagcgtgttcactctccacctgacgagcagctgaaagtccggcacagcctctgtctgtgctgtctgaacaactctacccccgcgaggccaaaagtgcagtgaagggtggacaacgcccctgcagagcggcaacagccaggaaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaagggtgtacgcctgcgaagtgacccaccaggccctgtctagccccgtgaccaagagctcaaccggggcgagtg	配列番号 78
重鎖 B	cagggtgcagttggtggagtctgggggaggcggtggtccagcctgggacgtccctgagactctctgtgcagcctctcaattcaggtttgatggttatggcatgcactgggtccgcccaggccccaggcaaggggctggagtggggtggcatctatcatcatgatggaattaaaaagtatcacgcagaaaaagtgtggggccgcttcaccatctccagagacaattccaagaacacactgtatctacaagaatgaacagcctgcgacctgaggacacggctctctactactgtcgaagagattgcgagaagacgaatgtgaagagtggtggtcggaattattacgattttgggaaacaactcccttgcgcaaggtcacgcggcggtggttggaattgctgataactggggccaaagggacaatggtcacggctctctcagacaaaaccataccgaggttagactggtggagtcaggagggggctgtgaagccccggtgggtctctccgctgagctgttctgctccggcttggatttcgataacgcctggatgacctgggtcaggcagcctccaggtaaggggactggagtggttgggaagaatcacagggtccaggcgagggtggtccgtggactacgcggaatctgttaaagggcgggtttacaatctcaaggggacaataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaactgaagacccggatattactctgtgcccagaacaggcaatactacgacttctggtccggctatccccctggcgagggaattttcaagactggggtcagggaaccctgttatcgtgtcctccgataagaccacaccgcttccaccaaggggcccatcggtcttccccctggcacccctctccaagacacctctgggggcacagcggccctgggctgcctgggtcaaggacatacttccccgaaccgggtgacggtgtcgttggaactcaggcgccctgaccagcggcggtgcacaccttccccggtgtcctctacagctcctcaggactcctctcagcagcgtggtgacctgcccctcagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaagggtggacaagaaagttagcccaactctgtgacaaaactcacacatgccaccgtgccagcaccitgaactcttggggggaccgtcagttcttcttccccccaaaaccgaaggacacctcatgatctccccgggacccctgagggtcacatgcgtgtggtggagcgtgagccacgaagaccttgagggtcaagtcaactggatgttgacggcgtggaggtgcataatgccaaagcaaaagccgcgggaggagcagtcacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctaccgtctgcaccaggactggtctgaattggcaaggagtacaagtgaagggttccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctcaaaggccaaagggcagccccgagaacacagggtgtacacctgccccctgcgggtagcgtgacgaagaatcaagtacgcctgtggtgcctggtaaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggaggtgggagagcaatgggcagccggagaaacaactacaagaccacgctccccgtgctggactccgaggtctcttcttactctaaaactcacggtggacaagagcaggtggcagcagggaacgtcttctcatgctccgtgatgcagagctctgcacaaacctacacgcagaaagccctcctcctctccgctcc	配列番号 79

【表 3 8】

軽鎖 B	ggggt gcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggcactgaa gcagactgtgactattacttgcgaggcgactcactgcggagcc actacgcttctctgtatcagaagaacccggccaggcacctgtg ctgctgttctacggaaagaacaataggccatctggcatccccgac cgcttttctggcagtgcatcagggaaccgagccagtctgaccatt accggcgcccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctc ccgggataagagcggtccagactgagcgtgttcggaggaggga actaaactgaccgtctctgacaaaaccataacc cagtctgtgtgacgcagccgcccctcagtgtctgcggccccagg acagaaggtcaccatctctgtcttgaaacacctccaacattgg caataattttgtgtctgtgtatcaacagcgccccggcagagcccc ccaactctcatttatgaaactgacaagcgaccctcagggtattcct gaccgattctctgctccaagtctggtacgtcaggcacccctggcc atcaccgggctgcagactggggacgaggccgattattactgcgc cacatgggctgccagcctgagttccgcgctgtcttcggaactg ggaccaaggtcatcgtctg gataagaccataaccgtagcgggtgccgctcccagcgtgttcac tccccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgt cgtgtgctgtgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgc agtggagggtggacaacgcccctgcagagcggaacagccagg aaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcct gagcagcacccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcac aaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccc cgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtggt	配列番号 80
結合タンパク質 11 アミノ酸配列		
重鎖 A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrglewv gwikpqygavnfgggfrdrvlttrdvreiaymdirglkpddtavvyc ardrsygdsswaldawgqgttvvsaastkgpsvfplapsskstsggta algclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvps sslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtppcpapellggps vflfppkpkdtlmsrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhn aktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekt iskagqpprepqvctlpssrdeltknqvslscavkgfypsdiavewesn gqpennyktpplvdsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmheal hnhytqkslsisp	配列番号 81
軽鎖 A	yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpggrapklilh tssvedgvpsrfsfgsfhtsfntisdlqaddiatyycqvlqffgrgsrlhi krtvaapsvfifppsdeqlksgtasvcllnnfypreakvqwkvdnalq sgnsqesvteqdskdstyslssltskadyekkhkvyacevthqglsspv tksfnrgec	配列番号 82
重鎖 B	evrlvesggglvkgpgslrlscsasgfdndawmtwvrqppg kglewvgritgpggswsvdaesvkgrftisrdntkntlylem nnvrtedtggyfcartgkydfwwgyppgeeyfqdwgqgtl vivssdkthtqvhltsqgpevrkpgtsvkvscapgnltktydl hwvrsvpqglqwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrs tntaylqlsgltsgdtavvycakgskhrlrdyalydddgalnwa vdvdylsnlefwwggtavtvssdkthtastkgpsvfplapssks tsggtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssgl ysissvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdk	配列番号 83

【0 4 4 7】

10

20

30

40

50

【表 3 9】

	htcpccpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvs hedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvl hqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepvytl ppcrdeltnqvsllwclvkgfypsdiavewesngqpennyktt ppvldsdgsfflyskltvdkswqqgnvfscsvmhealhnhyt qkslsisp	
軽鎖 B	dfvltqspshsvtpgesasiscksshlihgdrnnylawyvqkgrsp qlliylasrsasgvpdfrfsgsgskdftlkisrvetedvgtyyemqgres pwtfgqgktvdikdktthaseltqdpavsvalkqvtitcrdslrshyas wyqkkpgqapvllfygknnrpsgipdrfsgsasgnrasltitgaqaede adyycsrdksgrslsvfgggktlvtldkthrtvaapsvfifppsdeqlk sgtasvvcllnnfybreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstysl sstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 84
結合タンパク質 11 ヌクレオチド配列		
重鎖 A	agagccacctgggtgcagtctggcaccgcatgaagaaaccaggcgccct ctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggtacacctcaccgcccacatc ctgttctgtgtccggcaggccccctggcagaggactggaatgggtgggatg gatcaagccccagtatggcgccgtgaacttcggcgaggcttcgggat agagtgcacctgacccgggacgtgtaccgagatcgctacatggaca tccggggcctgaagccccgatgacaccgcccgtgtactactgcgccagaga cagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttggggccaggg cacaaccgtgggtgtctgccgctctacaaaggccccagcgtgttcc ctctggccccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccccctggg ctgctctgtgaaggactacttcccagccccgtgacctgtcttgaattc tggcgccctgaccagcgcggtgcacaccttccagctgtgtcgtcagttca gcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagctctctg ggcaccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagcccagcaacacca aggtggacaagaaggtggaaccaagagctgcgacaagaccacacct gtccccctgtcctgccccgaactgctgggaggccccctccgtgttctgtt cccccaagccccagacacctgatgatcagccggacccccgaagt gacctgcgtgggtgggtgatgtgtccacgaggacctgaagtgaagtca attgtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaag agaggaaacagtacaacagcacctaccgggtgggttccgtgtgacctg ctgcaccaggactggctgaacggcaagagtacaagtgaaggtgtcca acaaggccccctgctgccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagg ggcagccccgcgaacccaggtgtgcacactgccccaaagcaggggacg agctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgcccgtgaaaggcttctac ccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccagcccagagaa aactacaagaccacccccctgtgtgtgacagcgacggctcatttctct gggtgtccaagctgacagtggaagtcctccgggtggcagcagggcaacgtg ttcagctgtccctgatgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaa gtccctgagcctgagccccggaag	配列番号 85
軽鎖 A	tacatccacgtgaccagagccccagcagcctgtccgtgtccatc ggcgacagagtgaacctcaactccagacctctcagggcgtgg gcagcgacctgcaactggtatcagcacaagcctggcagagcccc caagctgtgatccaccacacaagcagcgtggaagatggcgtgc ccagcagattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctga ccatcagcgtatgcaggccgacgacattgccacctactattgtc aggtgctgcagttcttggcagaggcagcagactgcacatcaag cgtacgggtggccgctcccagcgtgttcattcttcccacctagcgac gagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaa	配列番号 86

【0 4 4 8】

10

20

30

40

50

【表 40】

	caacttctacccccgcgagggccaaagtgcagtgggaaggtggaca acgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagc aggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgac actgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgc gaagtgaccaccaggccctgtctagccccgtgaccaagagctt caaccggggcgagtgt	
重鎖 B	gagggttagactgggtgagtcaggagggggccttgaagcccggtgggt ctctccgcctgagctgttctgcctccggccttgaattcgataacgcctggat gacctgggtcaggcagcctccaggtaagggaactggagtgggtgggaag aatcacaggtccaggcgagggtgggtccgtggactacgcggaatctgtta aaggcggtttacaatctcaagggacaataccaagaatacctgtatttgg agatgaacaacgtgagaactgaagacaccggatattacttctgtccaga acaggcaatactacgacttctgggtgggtatccccctggcgaggaaata tttcaagactgggtcagggaaccctgttatcgtgtcctccgacaaaacc cataccagggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcct ggcacctctgtgaaggtgtctgcaaggccccctggcaacacctgaaaac ctacgacctgcaactgggtgctgcagcgtgacaggacagggaactgcagtgg atgggtggtatcagccagggcgacaaagaaagtatcgtggaacggt tcaaggccaaagtaccatcgactgggacagaagcacaacaccgccta cctgcagctgagcggcctgacctctggcgataccgctgtactactgcg ccaaggcgagcaagcaccggctgagagactacccccgtacgacgatg acggcgccctgaactggcgctggatgtggactacctgagcaacctgga attctggggccagggcacagccgtgacctgtcatctgataagaccaca ccgcttcaccaaggggccatcggtcttccccctggcacccctctccaag agcacctctgggggcacagcgccctgggtgcctggtaaggactact tccccgaaccgggtgacggtgtcgtggaaactcaggcgccctgaccagcg cgtgcacaccttccggctgtctacagtctcaggactctactccctcag cagcgtgggtgacctgccccccagcagcttgggcacccagacctacatct gcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaagggtgacaaagaaagtga gccccaatcttgtgacaaaactcacacatgccaccgtgccagcacctg aactctgggggaccgtcagttctctcttcccccaaaacccaaggac acctctatgatactccggaccctgaggtaacatcggtgtgtgtgacgt gagccacgaagacctgaggtaagttcaactggtatgttgacggcggtgg agggtgcataatgccaagacaaagcccgaggagagcagtaaacagca cgtaccgtgtgtgacgtctcaccgtcctgaccaggactgggtgaat ggcaaggagtacaagtgaagggtctccaacaaagccctcccagccccca tcgagaaaaccatctccaagccaaaggcgagccccgagaaccacagg tgtacacctgccccatgccggatgagctgaccaagaatcaagtacgc ctgtgtgtcctggtaaaaggcttctatcccagcgacatgccgtggagtg ggagagcaatgggcagccggagaaactacaagaccacgcctcccgt gtcggactccgacggctccttctctactcaaaactaccgtggacaa gagcaggtggcagcagggaacgtcttctcagtcctcgtgatgcatgag gcctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	配列番号 87
軽鎖 B	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacc tggcgagagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctg atccacggcgaccggaacaactacctggcttggtacgtgcagaa gccccggcagatccccccagctgctgatctacctggccagcagca gagccagcggcggtgcccgatagatttctggcagcggcgagcagc aaggacttcacctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacg tgggcacctactactgtatgcagggcagagagagccccctggacc tttggccagggcaccgaagggtggacatcaaggacaaaaccatac cgcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggcactgaa gcagactgtgactattacttgcgaggcgactcactgcggagcca	配列番号 88

【0449】

10

20

30

40

50

【表 4 1】

	ctacgcttcctgggtatcagaagaacccggccaggcacctgtgct gctgtttctacggaaagaacaataggccatctggcatccccgacc gcttttctggcagtgcatcagggaaccgagccagcttgaccatta ccggcgcccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctcc cgggataagagcggctccagactgagcgtgttcggaggaggaa ctaaactgaccgtcctcgataagaccatacccgtagcgtggccg ctcccagcgtgttcattctccacctagcgcagcagcagctgaagt ccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctaccccc gcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgcctgcaga gcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaagg actccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggcc gactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgaccacc agggcctgtctagccccgtgaccaagagctcaaccggggcga gtgt	
結合タンパク質 12 アミノ酸配列		
重鎖 A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrglewv gwikpqygavnfgggfrdrvlttrdvreiaymdirglkpddtavyy ardrsygdsswaldawgqgttvvsaastkgpsvfplapsskstsggta algcivkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavqlssglyslssvvtvps ssltqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtccppcapellggps vflfppkpkdtlmsrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhn aktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekt iskakgpprepqvctlpssrdeltknqvsclavkgfypsdiavewesn gqpennyktpvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhcal hnhytqkslsisp	配列番号 89
軽鎖 A	yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqvgsgdlhwyqhkpgrapkllhh tssvedgvpsrfsfgfhtsnltisdlqaddiatyycqvlqffgrgsrlhi krtvaapsvfifppsdeqlksgtasvcllnfybreakvqwkvdnalq sgnsqesvteqdsksdystlsstltlskadyekkhvyacevthqglsspv tksfnrgec	配列番号 90
重鎖 B	evrlvesggglvkpgslrlscsasgfdfnawmtwvrpppg kglewvgritgpegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylem nnvrtedtggyfcartgkydfwwgyppgeeyfqdwgqgtl vivssdkthtqmqlqesgpglvkpsetlsltsvsgasisdsyw swirrspgkglewigyvhksgdtnyspslksrvnlsldtsknqv slslvaataadsgkyycartlhgrriygivafnewftyfyndvw ngtqvtvssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgcivk dyfpepvtvswngaltsgvhtfpavqlssglyslssvvtvpss lgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtccppcapell ggpsvflfppkpkdtlmsrtpevtcvvvdvshedpevkfnw yvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkey kckvsnkalpapiektiskakgpprepqvvtlppcrdeltknqv slwclvkgfypsdiavewesngqpennyktpvldsdgsffl yskltvdksrwqqgnvfscsvmhcalhnhytqkslsisp	配列番号 91
軽鎖 B	sdisvapgetariscgekslgsravqwyqhragqapsliiynndrpsgi perfsgspdpfgttatltitsveagdeadyychiwdsrvtkwvfgggt tlvtldkthtaseltqdpavsvalkvtvtitrgdslrshyaswyqkpgq apvllfygknnrpsgipdrfsgsasgnrasltitgaqaeadyycssrd ksgsrlsvfgggtklvtldkthtrtaapsvfifppsdeqlksgtasvcll nnfybreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdsksdystlsstltlskad yekkhvyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 92

【 0 4 5 0 】

10

20

30

40

50

【表 4 2】

結合タンパク質 12 ヌクレオチド配列		
重鎖 A	agagcccacctgggtgcagctctggcaccgcatgaagaaaccaggcgcct ctgtgctgggtgtctctgtcagacaagcggctacacctcaccgcccacatc ctgttctgttccggcagggccctggcagaggactggaatgggtgggatg gatcaagccccagtatggcgccgtgaacttcggcgaggcttccgggat agagtgacctgacccgggacgtgtaccgcgagatgcctacatggaca tccggggcctgaagcccgatgacaccgctgtactactgcgcagaga cagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttggggccaggg cacaaccgtgggtgtctgccgctctacaaagggccccagcgtgttcc ctctggcccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgcccctggg ctgctctgtgaaggactacttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattc tggcgccctgaccagggcgtgcacacctttccagctgtgtcgcagtcca ggggctgtacagcctgagcagcgtctgacagtggccagcagctctctg ggacccagacatctatctgcaacgtgaaccacaagcccagcaacacca aggtggacaagaaggtggaaccaagagctgacagaagaccacacct gtccccctgtctctgccccgaactgtggaggcccttccgtgttccgtt cccccaaagcccaaggacacctgaltgaltcagccggacccccgaagt gacctgcgtgggtggatgtgtccacgaggaccctgaagtgaagtcca attgtgtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaag agaggacagtaaacagcacctaccgggtgggtgtccgtgctgacctgt ctgcaccaggactggctgaacggcaagagtaacagtgcaaggtgtcca acaaagccctgctgcccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagg gccagccccgcgaacccaggtgtgcacactgcccccaagcaggagacg agctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgcccgtgaaggcttctac cctccgatctgcccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaac aactacaagaccacccccctgtgtgtggacagcagggctcatttctct ggtgtccaagctgacagtggacaagtcccggtggcagcagggcaacgtg ttcagctgtcctgtgatgcagaggccctgcacaaccactacaccagaa gtccctgagcctgagccccggcaag	配列番号 93
軽鎖 A	tacatccacgtgaccagagccccagcagcctgtccgtgtccatc ggcgacagagtaccatcaactgccagacctctcaggcgctgg gcagcgacctgcactggatcagcacaagcctggcagagcccc caagctgtgatccaccacacaagcagcgtggaagatggcgctgc ccagcagattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctga ccatcagcgtatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtc aggtgctgcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaag cgtacgggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgac gagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgctgtctgaa caacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtgggaagggtggaca acgcccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagc aggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcacctgac actgagcaaggccgactacgagaagcacaagggtgtacgcctgc gaagtgaccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagctt caaccggggcgagtgt	配列番号 94
重鎖 B	gaggttagactggtggagtgcaggagggggctgtgaagcccggtgggt ctctccgctgagctgttctgctccgcttggatttcgataacgcctggat gacctgggtcaggcagcctccaggtgaaggactggagtgggtgggaag aatcacaggtccaggcgagggtgtccgtggactacgcggaatctgtta aaggcggtttacaatctcaagggaataaccaagaatacctgtatttgg agatgaacaacgtgagaactgaagacaccggatattactctgtgccaga acaggcaatactacgacttctgtggggctatccccctggcgagggaata tttcaagactgggtcagggaaccttgttatcgtgtcctccgacaaaacc cataccagatgcagctgcaggagagcggccctggactcgtgaagccca	配列番号 95

【0 4 5 1】

10

20

30

40

【表 4 3】

	gcgagacctgagcctgacatgcagcgtgagcggcgccagcatcagcg acagctacttgagctggatcaggaggagccctggcaaggccctggagt ggatcggctacgtgcacaagagcggcgacaccaactacagccctccct gaagtcagggtgaacctgtccctggacaccagcaagaaccagggtgagc ctgtccctggtggctggcacagctgtgacagcggcaagtactactgtgc caggacctgcacggcaggaggatctacggcatcgtggcctcaacgag tggttcacctacttctacatggacgtgtggggcaacggcaccagggtgac cgtgagctccgataagacccacaccgcttccaccaaggggccatcgggtt tccccctggcacccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccct gggctgctggtcaaggactacttccccgaaccgggtgacgggtgtctgga actcaggcgccctgaccagcggcggtgcacaccttccggctgtcctacag tccctcaggacttactcctcagcagcgtgggtgacctgacctcagcag cttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaaca ccaagggtggacaagaaagttgagccaaatcttggacaaaactcacaca tgccacccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcagtttct cttcccccaaaaaccaaggacacctcatgatctccggacccttgagg tcacatgcgtggtggtggacgtgagccagaaagacctgaggtcaagttc aactgggtatgttgacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgc gggaggagcagtaaacagcacgtaccgtgtgtcagcgtcctcaccgt cctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaagggtctcc aacaagccctcccagccccatcgagaaaacctctcacaagccaaag ggcagccccgagaaccacagggtgtacaccttggccccatgccgggatg agctgaccaagaatcaagtcagcctgtggtgctgtgtaaaaggcttctatc ccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaaca actacaagaccacgccctcctgtgtgactccgacggctccttctctct actcaaaactcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggaacgtctt ctcatgtctcgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga gcctctccctgtctccgggt	
軽鎖 B	tccgacatcagcgtggccccggagagacagccaggatctcctg cggcgagaagagcctgggaagcagggtgtgtcagtggtacca cacagggccggacagggtcccagcctgatcatctacaacaacca ggacagggcccagcggcatccctgagagggtcagcggaagcccc gacagcccttcggaaaccacagccacctgacctacacaagcgt ggaagccggcgacgaggccgactactactgccacatctgggac agcagggtgcccaccaagtgggtgtttggcgggcgaccacctt gaccgtgtggacaaaaccataccgcatccgaactgactcagg acctgcccgtctgtgtgactgaagcagactgtgactattacttg ccgaggcgactcactcggagccactacgttctctggtatcaga agaaacccggccaggcacctgtgtgtgttctacggaaagaac aataggccatctggcatccccgaccgttttctggcagtgcatca gggaaccgagccagtctgaccattaccggcgccaggctgagg acgaagccgattactattgcagctcccggtataagagcggctcc agactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtctcga taagaccatacccgtagcgtggcgctcccagcgtgttactctt ccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtct gtgctgtgaacaacttctacccccgcaggccaaagtgcagt ggaagggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaa gcgtgaccgagcaggacagcaaggactccactacagcctgag cagcacctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaag gtgtacgcctgcgaagtgaccaccaggggcctgtctagccccgt gaccaagagcttcaaccggggcgagtg	配列番号 96
結合タンパク質 13 アミノ酸配列		

【0 4 5 2】

10

20

30

40

50

【表 4 4】

重鎖 A	qvhltsqgpevrkpgtsvkvsckapgnltkydlhwvrsvpqgqlqw mgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsglsgdtavyyc akgskhrlrdyalyddgalnwavdvylsnlefwgqgtavtvssast <u>kgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdypfepvtvswngaltsgvht</u> <u>fpavllqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepk</u> <u>scdkthtccppcpapellggpsvflfppkpkdtlmsrtpevtcvvvdvs</u> <u>hedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwl</u> <u>ngkeyckvsnkalpapiektiskakgqprepqvctlpssrdeltknqv</u> <u>slscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdsfflvskltv</u> <u>dksrwqqgnvfscsvmhleahhnytqkslslspg</u>	配列番号 97
軽鎖 A	dfvltqspshlsvtppgesasisckssshlihgdrnnylawvyvqkprsp qlliylassaragvprdfsgsgsdktliskisrvetedvgtyycmqgres pwtfgqgtkvdkrtvaapsvfiappdeqlksgtasvvcllnnfyrea kvqwkvdnalqsgnsqesvteqdsdystlslskadyekkhvy acevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 98
重鎖 B	evrlvesggglvkpggsrlrscsasgfdndawmtwvrqppg kglewvgritgpegwsvdyaesvkgftrsdntkntlylem nnvrtedtggyfcartgkydfwwgyppgeeyfqdwgqgtl vivssdkthtqmqqlqesgpglvkpsetlsltcsvsgasisdsyw swirrspgkglewigyvhksgdtnyspslksrvnsltdtsknq vslslvaataadsgkyycartlhgrriygivafnewftyfymdv wngtqvvtvssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgcl vkdypfepvtvswngaltsgvhtfpavllqssglyslssvvtvp ssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtccppcpap ellggpsvflfppkpkdtlmsrtpevtcvvvdvshedpevkf nwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngk eykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvylppcrdeltkn qvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsds fflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhleahhnytqkslslspg	配列番号 99
軽鎖 B	sdisvapgetariscgekslgsravqwyqhragqapsliiynndrpsg iperfsgspdpfgttatltitsveagdeadyychiwdsvrptkwvfagg ttltvldkthtaseltqdpavsvalktvtitcrdgsrlshyaswykqkpg qapvllfygknnrpsgipdrfsgsasgnrasltitgaqaeadyycssr dksgrlsrvfagggtklvldkthtrtaapsvfiappdeqlksgtasvv llnnfyreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdsdystlslska dyekkhvyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 100
結合タンパク質 13 スクレオチド配列		
重鎖 A	cagggtgcacctgacacagagcggaaccgaagtgcggaagcctggcacc tctgtgaaggtgtctctgcaaggccccctggcaacacctgaaaacctacga cctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacaggactgcagtggatggg ctggatcagccacgagggcgacaagaagtgtatcgtggaacgggtcaag gccccaaagtaccatcgactgggacagaagcaccacaccgcctacctgc agctgagcggcctgacctctggcgataccgccgtgtactactgcgcca ggcgacgaagcaccggctgagagactacgccctgtacgacgatgacgg cgccctgaactgggccgtggatgtggactacctgagcaacctggaattct ggggccaggggcacagccgtgacctgtcatctgcttcgaccaaggggcc cagcgtgtccctctggcccctagcagcaagagcacatctggcggaaca gccgccctgggctgctcgtgaaggactacttcccagcccgtagcctg gtcctggaattctggcgccctgaccagcggtgcacacctttccagctg tgctgcagtcacggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgc cagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaag cccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaaccaagagctgcgac aagacccacacctgtccccctgtcctgccccgaactgctggaggggcc	配列番号 101

【0 4 5 3】

10

20

30

40

50

【表 4 5】

	ttccgtgttctgttccccaaagcccaaggacacccctgatgatcagccg gacccccgaagtgcctgcgtgggtggatgtgtcccacaggaccct gaagtgaagttaattgtgtacgtggacggcgtggagtgacacgcca agaccaagccaagagaggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgt ccgtgtgaccgtgtgcaccaggactggctgaacggcaagagtacaa gtgcaagggtgtccaacaaggccctgcctgccccatcgagaaaaccatc agcaaggccaaggccagccccgcgaacccagggtgtgcacactgccc ccaagcaggacgagctgaccaagaaccagggtgtccctgagctgtgcc gtgaaaggcttctaccctccgatatcgccgtggatgggagagcaacg ggcagcccagagaacaactacaagaccacccccctgtgtggacagcg acggctcatttctctgtgtccaagctgacagtggacaagtcccggtgg cagcaggccaacgtgttcagctgtccgtgatgcagaggccctgcaca accactacaccagaagtccttgagcctgagccccggcaag	
軽鎖 A	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcg agagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcg accggaacaactacctggcttggtacgtgcagaagcccgagatcccc ccagctgtgatctacctggccagcagcagcagcagcggtgcccgtat agattttctggcagcggcagcgacaaggacttcacccctgaagatcagccg ggtggaaaccgaggacgtgggcacctaactgtatgcaggcgagaga gagccccctggaccttggccaggcgaccaaggtggacatcaagcgtacg gtggccgctcccagcgtgttcattctccacctagcagcagcagctgaa gtccggcacagcctctgtgtgtgctgtgacaacttctacccccgcg aggccaaagtgcagtggaaaggaggacaacgcctgcagagcggcaaca gccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcc tgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaagg gtacgcctgcgaagtgaccaccaggccctgtctagccccgtgaccaa gagctcaaccggggcgagtgt	配列番号 102
重鎖 B	gagggtagactggtggagtcaggaggggggcttgaagcccggtgggt ctctccgcctgagctgttctgcctccgcttatttcgataacgcctggat gacctgggtcaggcagcctccaggttaagggaactggagtgggtgggaag aatcacagggtccaggcgagggtggtccgtggactacgcggaatctgtta aaggcggtttacaatctcaagggaacaataccaagaataccttgtatttgg agatgaacaacgtgagaactgaagacaccgataattacttctgtgccaga acaggcaatactacgacttctggtggggtatccccctggcgagggaata ttttcaagactggggtcagggaaccctgttatctgttctccgacaaaac ccataccagatgcagctgcaggagagcggccctggactcgtgaagcc cagcgagaccctgagcctgacatgcagcgtgagcggcgccagcatcag cgacagctactggagctggatcaggaggagccctggcaaggcgctgga gtggatcggctacgtgcacaagagcggcgacaccaactacagccccctcc ctgaagtccagggtgaacctgtccctggacaccagcaagaaccagggtga gcctgtccctgggtggctgccacagctgtgacagcggcaagtactactgt gccaggaccctgcacggcaggaggtatcagggcatcgtggccttcaacg agtgttccactacttctacatggacgtgtggggcaacggcaccagggtg accgtgagctccgataagaccacaccgcttccaccaaggggccatcgg tcttccccctggcaccctctccaagagcacctctgggggcacagcggc cctggggtcctgggtcaaggactacttccccgaaccggtgacgggtgtcgt ggaactcaggcggcctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcct acagtctcaggacttactcctcagcagcgtggtagcctgtccctcca gcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccag caacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactc acacatgccaccgtgccagcacctgaactcctggggggaccgtcagt cttctcttcccccaaaacccaaggacacctcatgatctcccgacc ctgaggtcacatgcgtgggtgggtgacgtgagccacgaagaccctgaggt caagttcaactggtatgttgacggcgtggagggtgcataatgccaagacaa	配列番号 103

10

20

30

40

【0 4 5 4】

【表 4 6】

	agccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcct caccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaag gtctccaacaagccctcccagccccatcgagaaaccatctccaaag ccaaaggggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatgcc gggatgagctgaccaagaatcaagtcagcctgtgtgctgtgtaaaagg cttctatcccagcgacatcgccgtggagtgaggagcaatgggcagccg gagaacaactacaagaccacgctcccgtgtggtactccgacggctcct cttctctactcaaaactaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg aacgtcttctcatgctcgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacg cagaagagcctctccctgtctccgggt	
軽鎖 B	tccgacatcagcgtggccccggagagacagccaggatctcct gcggcgagaagagcctgggaagcagggctgtgcagtgtgtacc aacacaggggccggacaggctcccagcctgatcatctacaacaac caggacaggcccagcggcatccctgagaggttcagcgggaagcc ccgacagcccccttcggaaccacagccaccctgaccatcacaag cgtggaagccggcgacgaggccgactactactgccacatctgg gacagcaggggtgcccaccaagtgggtgttggcggcgccacca ccctgaccgtgctggacaaaaccataccgcatccgaactgact caggaccctgccgtctctgtggcactgaagcagactgtgactatt actlccgagggcactcactgcggagccactacgcttctgtgtat cagaagaaacccggccaggcacctgtgtgtgtcttacggaaa gaacaataggccatctggcatccccgaccgcttttctggcagtgc atcagggaaccgagccagctctgaccattaccggcgccaggct gagcaggaagccgattactattgcagctcccgggataagagcgg ctccagactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtcc tcgataagaccatacccgtagcgtggcgcctcccagcgtgttca tcttcccacctagcgacgagcagctgaagtcggcacagcctct gtcgtgtgctgtgaacaacttctacccccgcgaggccaaagt gcagtgggaaggtggacaacgcctgcagagcggcaacagcca ggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacag cctgagcagcacccctgacactgagcaaggccgactacgagaag cacaaggtgtacgcctgcgaagtgaccaccaggggcctgtctag ccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgaggtgt	配列番号 104
結合タンパク質 14 アミノ酸配列		
重鎖 A	Rahlvqsgtamkkpgasrvscqtsgyftahilfwfrqapgrglewv gwikpqygavnfgggfrdrvlttrdvreiaymdirglkpdtdavyyc ardrsygdsswaldawgqgttvvsaastkgpsvfplapsskstsggta algclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvps ssltgtqyicvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtppcpapellggps vflfppkpkdtilmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhn aktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwingkeyckvsnkalpapie tiskakgqprepqvctlpssrdeltknqvsiscavkgfypsdiavewes ngqpennyktppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhea lhnhytqkslsisp	配列番号 105
軽鎖 A	yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqvgssdlhwyqhkpgrapkllh htssvedgvpsrfsfgsfhtsnltisdlqaddiatyycqlqffgrsrh ikrtvaapsvfifppsdeqiksgtasvcllnnfybreakvqwkvdnal qsgnsqesvteqdsdstylsstltlskadyekkhkvyacevthqglssp vtksfnrgec	配列番号 106
重鎖 B	Qvhltqsgpevrkpgtsvkvscapgnltktydlhwrvsvpg qglqwmgwishegdkkriverfkakvtidwdrstntaylqls	配列番号 107

【0 4 5 5】

10

20

30

40

50

【表 4 7】

	gltsdgtavyyacagkskhrlrdyalydddgalnwavdvylsn lefwgqgtavtvssdkthtevrivesggglvkpggsrlscsasg fdfdnawmtwvrqppgkglewvgritgpggswsvdyaesv kgrftisrdntkntlylemnnvrtdtggyfcartgkydfww gyppgeeyfqdwgqgtlvivssdkthtastkgpsvfpapssk stsggtaalgcldkdyfpepvtvswnsaltsgvhtfpavlqss glylssvvtpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscd kthtppcpapellggpsvlfppkpkdtlmisrtpevtcvvvd vshdpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvlt vlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepvy tlppcrdeltnqvslwclvkgfypsdiavewesngqpenny kttpvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhn hytqkslsisp	
軽鎖 B	aseltqdpavsvalkqtvtitcrgdslrshyaswyqkpgqapvllfyg knrrpsgipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeaddyccsrksgsrsv fgggtkltvldkthtdfvltsphslsvtpgesasisckssshlihgdrnn ylawyvqkpgprspqliylasrasgvprfsgsgsdkdftlkisrvete dvgtyycmqgrespwtfqggtkvdkdkthtrtvaapsvfifppsdeql ksgtasvvcllnnfyreakvqkwvdnalqsgnsqesvteqskdsty slsstitlskadyekhkvacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 108
結合タンパク質 14 スクレオチド配列		
重鎖 A	agagcccacctgggtcagtcctggcaccgcatgaagaaccaggcgct ctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggctacacctcaccgcccacatc ctgttctgggttcggcaggccctggcagaggactggaatgggtgggat ggatcaagccccagtatggcgccgtgaacttcggcgaggcttcggga tagagtgtaccctgaccgggacgtgtaccgcgagatgcctacatggac atccggggcctgaagcccgatgacaccgctgtactactgcgccagag acagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttggggccagg gcacaaccgtgggtgtctgccctctacaaggggcccagcgtgttc cctctggccccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgctgg gctgcctcgtgaaggactacttcccgagcccgtagcctgtcctggaatt ctggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttccagctgtctgcagtcc agcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgcacagcagctctc tgggcacccagacctacatctgaacgtgaaccacaagcccagcaaac caagggtggacaagaagggtggaaccaagagctgcgacaagaccacac ctgtccccctgtcctgccccgaactgctgggaggcccttcctgttct gttcccccaaaagcccaaggacacctgatgatcagccggacccccgaa gtgacctgcgtgggtggatgtgtcccacaggaccctgaagtgaagt caattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcc aagagagggaacagtacaacagcacctaccgggtgtgtccgtgtgacc gtgtgcaccaggactggctgaacggcgaagagtacaagtgaagggt ccaacaaggccctgcctgccccatcgagaaaaccatcagcaaggcca agggccagccccgcgaacccaggtgtgcacactgcccccaagcagg gacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtccgtgaaggct tctacccctccgatatcgggtggaatgggagagcaacggccagccga gaacaactacaagaccacccccctgtgtggacagcgacggctcattct tctggtgtccaagctgacagtggacaagtcccggtggcagcagggcaa cgtgttcagctgtcctgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacc agaagtccctgagcctgagccccggaag	配列番号 109
軽鎖 A	tacatccacgtgaccagagccccagcagcctgtccgtgtccat cggcgacagagtgacctcaactgccagacctctcaggggcgtg ggcagcgacctgcactggatatcagcacaagcctggcagagccc	配列番号 110

【0 4 5 6】

10

20

30

40

50

【表 48】

	ccaagctgctgatccaccacacaagcagcgtggaagatggcgt gcccagcagattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacct gacctcagcagatctgcaggccgacgacattgccacctactattg tcagggtgctgagttcttcggcagaggcagcagactgcacatca agcgtacgggtggccgctcccagcgtgttcatttcccacctagcg acgagcagctgaagtcggcagcagcctctgtcgtgtgcctgtg aacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtgaaggtgg acaacgcccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccg agcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccct gacactgagcaaggccgactacgagaagcacaagggtgtacgcc tgcaagtgaaccaccaggggcctgtctagccccgtgaccaaga gcttcaaccggggcgagtgt	
重鎖 B	cagggtgcacctgacacagagcggaccggaagtgcggaagcctggcacc tctgtgaaggtgtcctgcaaggccctggcaacacctgaaaacctacga cctgcactgggtgcgacgctgtccaggacagggactgcagtggatggg ctggtacagccacgagggcgacaagaaagtgtcgtggaacgggtcaag gccaagtgaacctcagctgggacagaagcacaacaccgacctacgtc agctgagcggcctgacctgtggcgataccgccgtgtactactgcgcaa gggacagcaagcaccggctgagagactacgccctgtacgacgatgacgg cgccctgaactggcgctggatgtggactacctgagcaacctggaattct ggggccagggcacagccgtgaccgtgtcatctgacaaaaccataccga gggttagactgggtgagtcaggaggggggcttgtgaagccgggtgggtct ctccgctgagctgttctgctccggcttggatttcgataacgctggatga cctgggtcaggcagcctccaggttaagggactggagtgggtgggaagaa tcacaggtccaggcgagggtgtgctggactacgcggaaatctgttaaa gggcccgtttacaatctcaagggacaataccaagaatacttgtattggag atgaacaacgtgagaactgaagacaccggatattacttctgtgccagaac aggcaataactacgacttctgggtgggctatccccctggcgaggaaatatt tcaagactgggtcagggaaccttgttatcgtgtcctccgataagacca caccgcttccaccaaggggcccatcggtcttccccctggcaccctcctcca agagcacctctgggggcacagcggccctgggctgctgtgtaaggact acttccccgaaccgggtgacgggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccag cgcggtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactcct cagcagcgtgggtgacctgtccctccagcagcttgggcacccagacctac atctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaag ttgagcccaaatctgtgacaaaactcacacatgccaccgtgccagca cctgaactcctggggggacogtcagtcttcttccccccaaaaaccaa ggacacccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgctgtgtgtgg acgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggatgttgacggc gtggaggtgcataatgccaagacaagccgcgggaggagcagtacaac agcacgtaccgtgtgtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggct gaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc cccatcgagaaaaccatctcaaagccaaagggcagccccgagaacca cagggttacaccctgccccatgcccggatgagctgaccaagaatcaag tcagcctgtgtgctgtgtaaaaggcttctatcccagcgacatgccgtg gagtgaggagagcaatgggcagccggagacaactacaagaccacgcct cccgtgtgactccgacggctccttcttctactcaaaactcaccgtg gacaagagcaggtggcagcagggaacgtcttctcatgctccgtgatgc atgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctcctgtctccg gggt	配列番号 111
軽鎖 B	gcatccgaactgactcaggacctgcccgtctctgtggcactgaa gcagactgtgactattacttgcggaggcgactcactgcggagcc actacgcttctgtatcagaagaacccggccaggcacctgtg ctgctgttctacggaaagaacaataggccatctggcatccccgac	配列番号 112

【0457】

10

20

30

40

50

【表 4 9】

	cgcttttctggcagtgcatcaggggaaccgagccagcttgaccatt accggcgcccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctc ccgggataagagcggctccagactgagcgtgttcggaggagga actaaactgaccgtcctcgacaaaaccataccgacttcgtgctg accagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagcg ccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcga ccggaacaactacctggcttggtacgtgcagaagcccggcagat ccccccagctgctgatctacctggccagcagcagagccagcgg cgtgcccgatagattttctggcagcggcagcagacaaggacttca ccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcaccta ctactgtatgcagggcagagagagcccctggacctttggccagg gcaccaaggtggacatcaaggataagaccatacccgtagcgtg gccgtctccagcgtgttcattctccacctagcagcagcagctg aagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctac cccccgaggccaaagtgcagtggagggtggacaacgccctgc agagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagca aggactccacctacagcctgagcagcacctgacactgagcaa ggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacc caccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggg gcgagtggt	
結合タンパク質 15 アミノ酸配列		
重鎖 A	qvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgnltktydlhwvrvpgqlqw mgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgdtavyy akgskhrlrlydydddgalnwavdvdylnlefwgqgtavtvssast kgpsvflapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtf pavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicvnhkpsntkvdkkvepks cdkthtppcpapellggpsvflfppkpkdtlmsrtpevtcvvvdvsh edpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwl ngkeyckvsnkalpapietiskakgqprepqvctlpssrdeltknqvs lscavkgfypsdiavewesngqpennyktpvldsdgsfflvskltvd ksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsisp	配列番号 113
軽鎖 A	dfvltqspshlsvtpgesasisckssshlihgdrnnylawyvqkprspq liyllassrasgvpdrfsgsgsdktlksrvetedvgttycmqgresp wtfgqgtkvdkrtvaapsvfi fppsdeqlksgtasvvcllnnfypreak vqwkvdnalqsgnsqesvteqdsdstylsstltskadyekhkvyac evthqglsspvtksfnrgec	配列番号 114
重鎖 B	Evrlvesggglvkpggsrlscsasgfdfdnawmtwvrpppg kglewvgritgpggswsvdaesvkgrftisrdntkntlylem nnvrtdetgyyfcartgkydfwsgyppeeyfqdwgqgtlvi vssdkthtqmqlqesgpglvkpsetlsltcsvsgasisdsyws irrspgkglewigyvhksgdtnyspslksrvnlsldtsknqvsl lvaataadsgkyycartlhgrriygivafnewftyfymdvwgn gtqvtvssdkthtastkgpsvflapsskstsggtaalgclvkdy fpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslg tqtyicvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtppcpapellgg psvflfppkpkdtlmsrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyv dgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwingkeykc kvsnkcalpapietiskakgqprepvytlpperdeltknqvsl wclvkgfypsdiavewesngqpennyktpvldsdgsffly skltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsisp	配列番号 115

【0 4 5 8】

10

20

30

40

50

【表 50】

軽鎖 B	sdisvapgetariscgekslgsravqwyqhragqapsliiynndrpsgi perfspsdpspfgttatltitsveagdeadyychiwdsrvtkwvfgggt tlvtldkthtaseltqdpavsvalkqvtitcrdgsrshyaswyqkpggq apvllfygknnrpsgipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeaddyccssrd ksgsrslsvfgggtklvtldkthtrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvcell nnfyreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskad yekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 116
結合タンパク質 15 スクレオチド配列		
重鎖 A	cagggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggcacc tctgtgaaggtgtcctgcaaggccctggcaacaccctgaaaacctacga cctgcactgggtgctgcagcgtgccaggacaggactgcagtggtggg ctggtatcagccacgagggcgacaagaaagtatcgtggaacggttcaag gccaagtgaccatcgactgggacagaagcaccacaccgcctacgtgc agctgagcggcctgacctctggcgataccgctgtactactgcgccaag ggcagcaagcaccggctgagagactacgccctgtacgacgatgacggc gccctgaactgggcccgtggatgtggactacctgagcaacctggattctg ggggcaggggcacagccgtgaccgtgtcatctgtcttgaccaaggggccc agcgtgttccctctggccctagcagcaagagcacatctggcggaacag ccgcccgtgggctgctctgtgaaggactacttcccagagcccgtgaccgtg tcttggaaattctggcgccctgaccagcggcgtgcacacctttccagctgtg ctgcagtcagcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgccca gcagctctctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagccc agcaacaccaaggtggacaagaaggtggaaccaagagctgcgacaag accacacactgtccccctgtcctgccccgaactgctgggaggcccttcc gtgttctgttcccccaagcccaaggacacctgatgatcagccggac ccccgaagtgcactgcgtggtggtggtatgtgtccacagaggacctgaa gtgaagttaattgtgtacgtggacggcgtggagtgcaaacgccaaga ccaagccaagagaggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgt gtgacccgtgtgacaccaggactggctgaacggcaagagtacaagtgc aaggtgtccaacaaggccctgcccccatcgagaaaaccatcagca aggcccaaggccagccccgcgaacccaggtgtgcacactgccccaa gcaggagcagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaa aggcttctacccctccgatacgcctggaatgggagagcaacggccag cccgagaacaactacaagaccacccccctgtgctggacagcgacggct cattcttctggtgtccaagtgcagagtggacaagtccgggtggcagcag ggcaacgtgttcagctgtcctggtgatgcagaggccctgcacaaccacta caccagaagtccctgagcctgagccccggcaag	配列番号 117
軽鎖 A	gacttcgtgtgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcg agagcggcagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccagggcga ccggaacaactacctggcttggtacgtgcagaagcccggcagatcccc cagctgctgatctacctggccagcagcagagccagcggcgtgcccata gattttctggcagcggcagcgaagggacttaccctgaagatcagccgg gtggaaccgaggacgtgggcacctactactgtatgcagggcagagaga gccccgtgaccttggccagggcaccaaggtggacatcaagcgtacggt ggcgcgtcccagcgtgttcatttcccacctagcgcagcagcagctgaagt ccggcacagcctctgtcgtgtgcctgtgaacaacttctacccccgcgag gccaagtgagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagc caggaaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctg agcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtg tacgcttgcgaagtgaccaccaggccctgtctagccccgtgaccaaga gcttcaaccggggcgagtg	配列番号 118
重鎖 B	gaggttagactggtggagtcaggagggggcttgtgaagcccgggtgggt cttccgcctgagctgttctgctccggcttggatttcgataacgcctggat gacctgggtcaggcagcctccaggtaaggagactggagtggtgggaag	配列番号 119

【0459】

10

20

30

40

50

【表 5 1】

	aatcacagggtccaggcgagggtggtccgtggactacgcggaatctgtta aaggggcgggtttacaatctcaagggacaataccaagaatacctgtatttgg agatgaacaacgtgagaactgaagacaccggatattacttctgtgccaga acaggcaaaactactacgacttctggtccggctatccccctggcgaggaatat ttcaagactggggtcagggaaccctgttatcgtgtcctccgacaaaacc cataccagatgcagctgcaggagagcgccctggactcgtgaagccca gcgagaccctgagcctgacatgcagcgtgagcggcgccagcatcagcg acagctactggagctggatcaggaggagccctggcaaggcgctggagt ggatcggctacgtgcacaagagcgggcgaaccaactacagccctccct gaagtcagggtgaacctgtccctggacaccagcaagaaccagggtgagc ctgtccctgggtggctgccacagctgctgacagcggaagtactactgtgc caggaccctgcacggcaggaggtatctacggcatcgtggccttaacgag tgggttcactacttctacatggacgtgtggggcaacggcaccaggtgac cgtgagctccgataagaccacaccgctccaccaaggggcccatcggtct tccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcgccct gggctgcctggtcaaggactacttcccgaaccggtagcgggtgtcgtgga actcaggcgccctgaccagcggtgcacaccttccggctgtcctacag tctcaggacttactcctcagcagcgtggtgacctgacctccagcag cttgggcaccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccagcaaca ccaaggtggacaagaagttagcccaaatctgtgacaaaactcacaca tgccccaccgtgccagcacctgaactcctggggggaccgtcagtcttct cttcccccaaaaccaaggacacctcatgatctccggacctctgagg tcacatgcgtgggtgggtgacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttc aactggtatgttgacggcgtggaggtgcataatgccaagacaagccgc gggaggagcagtaacacagcacgtaccgtgtgtcagcgtcctcaccgt cctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctcc aacaaggccctcccagccccatcgagaaaaccttccaagccaaag ggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatgccgggatg agctgaccaagaatcaagtcagcctgtggtgctgtgtaaaggcttctatc ccagcgacatcgccgtggagtggagagcaatgggcagccggagaaca actacaagaccacgctcccggtgtgactccgacggctccttcttctct actcaaaactcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtctt ctcatgtccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga gcctctccctgtctccgggt	
軽鎖 B	tccgacatcagcgtggccccggagagacagccaggatctcctg cggcgagaagagcctgggaagcagggctgtgagtggtacca cacaggggccggacaggctcccagcctgatcatctacaacaacca ggacaggccccagcggcatccctgagaggttcagcgggaagcccc gacagccccctcgggaaccacagccacctgacctacacaagcgt ggaagccggcgacgaggccgactactactgccacatctgggac agcaggggtgccaccaagtgggtgtttggcgcgccaccacctt gacctgtgtggacaaaaccataccgcacccgaactgactcagg acctgtccgtctctgtggcactgaagcagactgtgactattacttg ccgagggcactcactcggagccactacgcttctgtgtatcaga agaaacccggccaggcacctgtgtgtgttctacggaaagaac aataggccatctggcatccccgaccgttttctggcagtgcatca gggaaccgagccagcttgaccattaccggcgccagggctgagg acgaagccgattactattgcagctcccggggataagagcggctcc agactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgacctcctcga taagaccatacccgtaggtggcgctcccagcgtgttcatcttc ccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgt gtgcctgtgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagt ggaagggtggacaacgccttcagagcggaacagccaggaaa	配列番号 120

【0 4 6 0】

10

20

30

40

50

【表 5 2】

	gcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgag cagcacctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaag gtgtacgcctgcgaagtgaccaccaggcctgtctagccccgt gaccaagagcttcaaccggggcgagtg	
結合タンパク質 16 アミノ酸配列		
重鎖 A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvcqtsgytfahilfwfrqapgrglewv gwikpqygavnfgggfrdrvlttrdvryeiaymdirglkpdtdavyy ardrsygdsswaldawgqgttvvsaastkgpsvfplapsskstsgga algclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvps ssltgtqtyicvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggps vflfppkpkdtlmsirtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhn aktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeyckvsnkalpapiekt iskakgqprepqvctlppsrdeltknqvsiscavkgfypsdiavewesn gqpennyktppvldsdsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmheal hnhytqkslsisp	配列番号 121
軽鎖 A	yihvtqspsslsvisgdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapkllhh tssvedgvpsrfsfgsghfntisldiqaddiatyycqlqffgrgsrlhi krtvaapsvfippsdeqlksgtasvcllnnfypreakvqwkvdnalq sgnsqesvteqdsdstylsstltlskadyekhkvyacevthqglsspv tksfnrgec	配列番号 122
重鎖 B	Evrlvesggglvkpggsrlscsasgfdfdnawmtwvrpppg kglewvgritgpegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylem nnvrtedtgyyfcartgkydfwsgypgeeyfqdwgqgtlvi vssdkthtqmqlesgpglvkpsetlsltcsvsgasisdsyws irrspgkglewigyvkhsgdtnyspslksrvnslsdtsknqvs lvaataadsgkyycartlhgrriygivafnewftyfyndvwn gtqvtvssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdy fpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvps tqtyicvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellgg psvflfppkpkdtlmsirtpevtcvvvdvshedpevkfnwyv dgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeyck kvsnkcalpapiektiskakgqprepvytlppcrdeltknqvs wclvkgfypsdiavewesngqpennyktppvldsdsfflys kltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsisp	配列番号 123
軽鎖 B	sdisvapgetariscgekslgsravqwyqhragqapsliynnqdrpsgi perfsgspdspfgttatltitsveagdeadyychiwdsvptkwvfgggt tlvtldkthtaseltqdpavsvalkqvtitcrdgsrlshyaswyqkkgg apvllfygknnrpsgipdrfsgsasgnrasltitgaqadeadyycssrd kgsrlsvfgggtklvtldkthtrvaapsvfifppsdeqlksgtasvcll nnfyreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdsdstylsstltlskad yekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 124
結合タンパク質 16 スクレオチド配列		
重鎖 A	agagcccacctgggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggcgct ctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggtacaccttcaccgccacatc ctgttctgttccggcaggccccctggcagaggactggaatgggtgggatg gatcaagccccagatggcgccgtgaacttcggcgaggcttcgggat agagtgacctgaccgggacgtgtaccgcgagatcgctacatggaca tcgggggctgaagccgatgacaccgctgtactactgcgagaga cagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttggggccaggg cacaaccgtgggtgtctgcgcctctacaaaggccccagcgtgttcc ctctggccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgctggg ctgcctcgtgaaggactacttcccgagcccgtagccgtgtcctggaattc	配列番号 125

【0 4 6 1】

10

20

30

40

50

【 0 4 6 2 】

	tggcgccctgaccagcggcgtgacacaccttccagctgtgctgcagctcca gcggcctgtacagcctgagcagcgtctgtacagtgcccagcagctctctg ggcaccagacctaatacttgcacgtgaaccacaagcccagcaacacca aggttggaacaagaagtggaacccaagagctgcgaacaagcccacacct gtccccctgtcctgtccccgaactgtgtggaggcccttccgtgttctgtt cccccaaaagcccaaggacacctgtgtatcagccggaccoccgaaagt acctgcgttggttggtggtgtgtccacgaggacctgaagtgaagticaa ttggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaaga gaggaaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgtgacccgtgt gcaccagactggctgaacggcaagagtacaagtgaagggtgtccaac aaggccctgcctgcccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaaggcg cagccccgcgaaccccagggtgtgcacactgcccccaagcaggagcag ctgaccaagaaccagggtgtccctgagctgtgtccgtgaaaggcttctacc ctccgataatgccgttggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaa ctacaagaccacccccctgtgtgtgacagcgacggctcatttctctgt gtccaagctgacagtggacaagtcccggtggcagcaggccaacgtgttc agctgtccgtgtatgcacgagccctgcacaaccatacaccagaagt ccctgagcctgagccccggcaag	
怪鎖 A	tacatccacgtgaccagagccccagcagcctgtccgtgtccatc ggcgacagagtgaccatcaactgccagacctctcagggcggtgg gcagcgacctgcactggtatcagcacaagcctggcagagcccc caagctgctgatccaccacacaagcagcgtggaagatggcggtgc ccagcagattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctga ccatcagcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtc aggtgctgcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaag cgtacgggtggccgctcccagcgtgttcatcttccacctagcgac gcagcagctgaagctccggcagcagccctctgtcgtgtgcctgtgaa caacttctacccccgcgaggccaagtgagtggaaggtggaca acgcccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagc aggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgac actgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgccttgc gaagtgaccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagctt caaccggggcgagtggt	配列番号 126
重鎖 B	gagggttagactggtggagtcaggaggggggccttgtgaagccgggtgggt ctctccgcctgagctgttctgcctccggccttggatttcgataacgcctggat gacctgggtcaggcagcctccaggtaaggagctggagtggttggaag aatcacagggtccaggcgaggcgtgtgttcgtggactacgcggaatctgtta aagggcgggtttacaatctcaagggaataaccaagaataacctgtatttgg agatgaacaacgtgagaactgaagacccggatattacttctgtgcaga acaggcaaatactacgacttctgtgtccggctatccccctggcgaggaaat ttcaagactgggggtcagggaaccttggattatctgtctccgacaaaac ctaccacagatgcagctgcaggagagcggccctggactcgtgaagccca gcgagacccctgagcctgacatgcagcgtgagcggcgccagcatcagcg acagctacttgagctggatcaggaggagccctggcaaggcgctggagt ggatcggctacgtgcacaagagcggcgacaccaactacagcccctccct gaagtcagggtgaacctgtccctggacaccagcaagaaccagggtgagc ctgtccctggttggtccacagctgtgtacagcggcaagtactactgtgc caggaccctgcacggcaggaggtactacggcatcgtggccttcaacgag tggttcacctacttctacatggacgtgtgtgggcaacggcaccagggtgac cgtgagctccgataagaccacacccgttccaccaaggggcccatcggtct tccccctggcacccctcctcaaagagcacctctgtggggcacagcggccct gggtgcctggtgtaaggactacttccccgaaccgggtgacgggtgtcgtgga actcagcgccctgaccagcggcgtgtgcacaccttccccggctgtctacag	配列番号 127

【表 5 4】

	tctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcag cttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacagcccagcaaca ccaaggtggacaagaagttagcccaatcttgacaaaactcacaca tgcccacgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagcttctct cttcccccaaaaccaaggacacctcatgatctccggaccctgagg tcacatgctggtggtggtgacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttc aactggtatgttgacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgc gggaggagcagtagaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgt cctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctcc aacaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctcaaagccaaag ggcagcccccagagaaccacaggtgtacacctgccccatgccgggatg agctgaccaagaatcaagtcagcctgtggtgcttgtaaaggcttctatc ccagcgacatgccgtggagtgaggagcaatgggcagccggagaaca actacaagaccacgcttccgtgctggactccgacggctccttcttctct actcaaaactcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtctt ctcatgctcgtgatgcatgaggtctgcacaaccactacacgcagaaga gcctctccctgtctccgggt	
軽鎖 B	tccgacatcagcgtggccccggagagacagccaggatctcctg cggcgagaagagcctgggaagcagggctgtgagtggtaccaa cacagggccggacaggtctccagcctgatcatctacaacaacca ggacagggcccagcggcatccctgagaggtcagcggaagcccc gacagcccttcggaaccacagccacctgacctacacaagcgt ggaagccggcgacgaggccgactactactgccacatctgggac agcaggggtgccaccaagtgggtgttggcgggcgaccaccct gaccgtgctggacaaaaccataccgcataccgaactgactcagg acctgcccgtctctgtggcactgaagcagactgtgactattacttg ccgaggcgactcactgaggacactacgcttctctggtatcaga agaaacccggccaggcacctgtgctgtgttctacggaagaac aataggccatctggcatccccgaccgcttttctggcagtgcata gggaaccgagccagctctgaccattaccggcgcccaggctgagg acgaagccgattactattgcagctcccgggataagagcggctcc agactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtcctcga taagaccatacccgtagcgtggcgctcccagcgtgttcatcttc ccacctagcgacgagcagctgaagtcgggcacagcctctgtcgt gtgctgtgtaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagt ggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaa gcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgag cagcacctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaag gtgtacgcctgcgaagtgaccaccagggcctgtctagccccgt gaccaagagcttcaaccggggcgagtggt	配列番号 128
結合タンパク質 17 アミノ酸配列		
重鎖 A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgyftahilfwfrqapgrglewv gwipkpygavnfgggfrdrvltlrdvyreiaymdirglkpddtavyc ardrsygdsswaldawgqgttvvsaastkgpsvfplapsskstsggta algcivkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavllqssglyslssvvtvps ssltgtqyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtppcpapellggs vflfppkpkdtlmsrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhn aktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkapipekt iskakgpprepqvctlppsrdeitknqvsiscavkgfypsdiavewesn gpennnykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmheal hnhytqkslsisp	配列番号 129

【0 4 6 3】

10

20

30

40

50

【表 5 5】

軽鎖 A	yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapklihh tssvedgvpsrfsfsgfhtsfnltsidlqaddiatyycqvlqffgrgsrlhi krtvaapsvfi fppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalq sgnsqesvteqdskdstyslsstltskadyekkhkvyacevthqglsspv tksfnrgec	配列番号 130
重鎖 B	qvhltsqsgpevrkpgtsvkvscapgnltktydlhwrvsvpgg glqwmgishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgl tsgdtaavyycakgskhrldyalysddgalnwavdvdylnle fwgqgtavtvssdkthtqmqlqesgpglvkpsetlsitcsvsga sisdsywswirrspgkglewigyvvhksgdtnyspslksrvnlsl dtsknqvsllvaataadsgkyycartlhgrriygivafnewfty fymdvwngngtqvtvssdkthtastkgpsvfplapsskstsggt aalglvkdypfpvsvwnsgaltsgvhtfpavqlssgylslss vvtvpssslgtqyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtep pcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshed pevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqd wlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepvytlpper deltknqvsllwclvkgfypsdiavewesngqpennyktppvl dsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqksl slspg	配列番号 131
軽鎖 B	sdisvapgetariscgekslgsravqwyqhragqapsliiynndrpsgi perfsgspdspfgttatltitsveagdeadyychiwdsrvtkwvfgggt tlvtldkthtdfvltsqshslsvtpgesasiscssshlihgdrnnylaw vqkpgrspqlliylasrasgvprdfsgsgsdktlksisrvetdvgtty cmqgrespwtfgqgtkvdkdkthtrtaapsvfi fppsdeqlksgtas vvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstl skadyekkhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 132
結合タンパク質 17 スクレオチド配列		
重鎖 A	agagcccacctggtgcagtcgtggcaccgcatgaagaaaccaggcgccct ctgtgcgggtgtctctgcagacaagcggtacaccttcaccgcccacatc ctgttctggttccggcagggcccctggcagaggactggaatgggtgggatg gatcaagccccagtatggcgccgtgaacttcggcgaggcctccgggat agagtgacctgacccgggacgtgtaccgcgagatgcctacatggaca tccggggcctgaagcccgatgacaccgcccgtgtactactgcgccagaga cagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttggggccaggg cacaaccgtggtggtgtctgcccctctacaaggggcccagcgtgttcc ctctggccccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgcccctggg ctgcctctgaaggactacttcccgagcccgtgaccgtgtctggaattc tggcgcccctgaccagcgccgtgcacaccttccagctgtgctgcagtcca ggggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgcacagcagctctctg ggcaccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagcccagcaacacca agggtggacaagaagggtggaaccaagagctgcgacaagaccacacct gtccccctgtctctgccccgaactgctgggaggccctccgtgttctgtt ccccccaaagcccaaggacacctgatgatcagccggacccccgaagt acctgctggtggtggtggtgtgtcccacgaggacctgaagtgaagtcaa ttggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaaga gaggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgt gcaccaggactggctgaacggcaagagtacaagtgaaggtgtccaac aaggccctgctgccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggc cagccccgcgaaccccagggtgtcacactgcccccaagcagggacgag ctgaccaagaaccagggtgtccctgagctgtgcccgtgaaggcttctaccc ctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccagcccagagaacaa ctacaagaccacccccctgtgtgacagcagcaggtcattcttctggt gtccaagctgacagtggacaagtcccggtggcagcagggcaacgtgttc	配列番号 133

【0 4 6 4】

10

20

30

40

50

【表 5 6】

	agctgtccgtgatgcacgagggccctgcacaaccactacaccagaagt ccctgagcctgagccccggcaag	
軽鎖 A	tacatccacgtgaccagagccccagcagcctgtccgtgtccatc ggcgacagagtacacatcaactgccagacctcagggcggtgg gcagcgacctgactggatcagcacaagcctggcagagcccc caagctgtgatccaccacacaagcagcgtggaagatggcgtgc ccagcagattttccggcagcggcttccacaccagcttaacctga ccatcagcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtc agggtgctcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaag cgtacggtggccgctcccagcgtgttatcttcccacctagcgac gagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtccctgtgaa caacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggagggtggaca acgcccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagc aggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgac actgagcaaggccgactacgagaagcacaagggtgtacgcctgc gaagtgaccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagctt caaccggggcgagtgt	配列番号 134
重鎖 B	cagggtcacctgacacagagcggaccggaagtgcggaagcctggcacc tctgtgaagggtgtcctgcaaggccccctggcaacacctgaaaactacga cctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacagggactgcagtggatggg ctggatcagccacgagggcgacaagaagtatcgtggaacggttcaag gccaaagtacacatcgactgggacagaagcaccacacgcctacctgc agctgagcggcctgacctctggcgataccgctgtactactgcgccaag ggcagcaagcaccggctgagagactacgcccgtgacgacgtacggc ccctgaactggcggcgtggtgtgactacctgagcaacctggaaattctg gggcccagggcacagccgtgaccgtgtatctgacaaaaccataccag atgcagctgcaggagagcggccctggactcgtgaagcccagcgagacc ctgagcctgacatgcagcgtgagcggcgccagcatcagcgacagctact ggagctggatcaggaggagccctggcaaggcgctggagtggatcggt acgtgcacaagagcggcgacaccaactacagccccctcctgaagtccag ggtgaacctgttccctggacaccagcaagaaccagggtgagcctgtccctg gtggctgccacagctgtgacagcggcaagtactactgtgccaggaccct gcacggcaggaggtatctacggcatcgtggccttcaacgagtgttccct acttctacatggacgtgtggggcaacggcaccagggtgaccgtgagctcc gataagaccacaccgcttcaccaaggggccatcggttcttccccctggc accctctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctg gtcaaggactacttcccgaaaccgggtgacgggtgtcgtggaactcaggcgc cctgaccagcggcgtgcacaccttcccgctgtctctacagtcctcaggac tctactcctcagcagcgtggtagcgtgccctccagcagcttgggcacc cagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtgg acaagaaagttagcccaaatcttgtgacaaaactcacatgccaccg tgccagcacctgaactcctgggggacgggtcagttcttcttccccca aaaccaaggacacctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgt gggtggtagcgtgagccacgaagaccctgaggtaagtcaactggtatg ttgacggcgtggagggtgcataatgccaagacaaagccggggaggagc agtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccag gactggctgaatggcaaggagtacaagtgaagggttccaacaagccc tccagccccatcgagaaaaccatctccaagccaaagggcagccccg agaaccacaggtgtacacctgccccatgcccggatgagctgaccaag aatcaagtacgctgtggtgcctggtaaaaggcttctatcccagcgacatc gccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagacaactacaagacc acgcctcccgtgtgactccgacggctccttcttcttactactaaaactca ccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgttctctatgctccgt	配列番号 135

【0 4 6 5】

10

20

30

40

50

【表 5 7】

	gatgcatgaggtctgcacaaaccactacacgcagaagagcctctcctgt ctccgggt	
軽鎖 B	tccgacatcagcgtggccccggagagacagccaggtatctctg cggcgagaagagcctgggaagcagggctgtgacgttggtacaa cacagggccggacaggtccagcctgatcatctacaacaacca ggacagggcccagcggcatccctgagaggttcagcggaaagccc gacagcccccttcggaaccacagccacctgaccatcacaaagct ggaagccggcgacgagggcgactactactgccacatctgggac agcaggggtgcccaccaagtgggtgtttggcggcgaccacct gaccgtgctggacaaaaccataccgacttctgtgctgaccaga gccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagcggcagcat cagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccggaac aactacctggcttggtacgtgcagaagccccggcagatccccca gctgctgatctacctggccagcagcagagccagcggcgtgcc gatagatttctggcagcggcagcagacaaggacttcacctgaag atcagccgggtggaaccgaggacgtgggcacctactactgtat gcagggcagagagagcccctggaccttggccagggcaccaag gtggacatcaaggataagaccatacccgtagcgtggcgctcc cagcgtgttcatcttccacctagcagcagcagctgaagtccgg cacagcctctgtcgtgtgctgtgaacaacttaccctccgga ggccaaagtgcagtggaggtggacaacgccctgcagagcggc aacagccaggaaagcgtgaccgagcagcagcaaggactcc acctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgacta cgagaagcacaaaggtgtacgctgcgaagtgaccaccagggc ctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	配列番号 136
結合タンパク質 18 アミノ酸配列		
重鎖 A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgyftahilfwfrqapgrglewv gwikipqygavnfgggfrdrvlttrdvryeiaymdirglkpdtdavyyc ardrsygdsswaldawgqgttvvsaastkgpsvfplapsskstsggta algclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvps sslgctqyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtccppapellggs vflfpkpkdltmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhn aktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeyckvsnkalpapiekt iskakgqprepqvctlprrdeltnqvslscavkgfypsdiavewesn gqpennykttppvltdsgsfllvskltvdksrwqqgnvfscsvmheal hnhytqkslsisp	配列番号 137
軽鎖 A	yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapkllhh tssvedgvpsrfsfgsfhtsnltisdlqaddiatyycqlqffgrgsrlhi krtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfyreakvqwkvdnalq sgnsqesvteqdsdstyslssltliskadyekkhkvyacevthqglsspv tksfnrgec	配列番号 138
重鎖 B	qmqlqesgpglvkpssetlsltsvsgasisdsywswirrspgk lewigyvhksgdtnyspslksrvnsltdsknqvslslaataad sgkyycartlhgrriygivafnewftyfyndvwngtqvtvss dkthtevrivesggglvkpggslrlscasgfdfdnawmtwvr qppgkglewvgritpgegwsdyaesvkgrftisrdntkntl ylemnnvrtedtgyyfcartgkydfwsgyppgeeyfqdwg qgtlvivssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkd yfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpsssl gtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtccppapellg	配列番号 139

【0 4 6 6】

10

20

30

40

50

【表 58】

	gpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwy vdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeyk ckvsnkalpapiektiskakgqprepvytlppcrdeltnqvs lwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdsffly skltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsisp	
軽鎖 B	aseltqdpavsvalkqtvtitcrdslrshyaswyqkpgqapvllfygk nnrpsgidrfsgsasgnrasltitgaqaedeaddyccsrksgsrlsvfg ggtkltvldkhtsdsvapgetariscgekslgsravqwyqhraggaps liiynndrpsgiperfsgspdspfgttatltitsveagdeadyychiws rvptkwvfgggttlvldkhttrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvcll nnfyfpreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskad yekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 140
結合タンパク質 18 スクレオチド配列		
重鎖 A	agagcccacctgggtgcagtcctggcaccgcatgaagaaaccaggcgct ctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcaccgcccacatc ctgttctgggttcggcaggccccctggcagaggactggaatgggtgggatg gatcaagccccagtatggcggcgtgaacttcggcggaggcttcgggat agagtgaccctgaccgggacgtgtaccgcgagatcgctacatggaca tcgggggctgaagcccgatgacaccgctgtactactgcgcagaga cagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttggggccaggg cacaaccgtgggtgtgtctgcgcctctacaaggccccagcgtgttc ctctggcccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgctggg ctgcctcgtgaaggactacttcccagccccgtgacctgtcttgaattc tggcgccctgaccagcggtgcacaccttccagctgtgtctgcagcca ggcgccctgtacagcctgagcagcgtctgtacagtcccagcagctctctg ggcaccagacactacatctgcaacgtgaaccacaagccagcaacacca aggtggacaagaaggtggaaccaagagctgcgacaagaccacacct gtccccctgtcttgcctggcgaactgtggaggcccttccgtgttctgtt cccccaagcccaaggacacctgatgatcagccggacccccgaagt acctgcgtgtgtgtggtgtgttccacagaggacctgaagtgaagtcaa ttggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgcaagaccaagccaaga gaggaaacagtacaacagcacctaccgggtgtgtctgtgtgacctgtct gcaccaggactggctgaacggcaagagtacaagtcaaggtgtccaac aaggccctgcctgccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggc cagccccgcgaacccaggtgtgcacactgcccccaagcaggagcag ctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtccgtgaaggcttctaccc ctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaa ctacaagaccacccccctgtgtggacagcagggctcatttctctggt gtccaagctgacagtggacaagtccgggtggcagcagggcaacgtgttc agctgtcctgtgatgcagaggccctgcacaaccactacaccagaagt ccctgagcctgagccccggcaag	配列番号 141
軽鎖 A	tacatccacgtgaccagagccccagcagcctgtccgtgtccatc ggcgacagagtgaacctcaactgccagacctctcagggcgtgg gcagcgacctgcactggtatcagcacaagcctggcagagcccc caagctgctgatccaccacacaagcagcgtggaagtggcgtgc ccagcagatttccggcagcggcttccacaccagcttaacctga ccatcagcatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtc aggtgtcgtcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaag cgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttccacctagcgac gagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgtgaa caacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggagggtggaca acgcccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagc	配列番号 142

【0467】

10

20

30

40

50

【表 5 9】

	aggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcacccctgac actgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgc gaagtgacccaccaggggcctgtctagccccgtgaccaagagctt caaccggggcgagtggt	
重鎖 B	cagatgcagctgcaggagagcgccctggactcgtgaagcccagcgag accctgagcctgacatgcagcgtgagcgccgagcagcagcagct actggagctggatcaggaggagccctggcaaggccctggagtgatcg gtactgtgcacaagagcgccgacaccaactacagccccctcctgaagtc cagggtgaacctgtccctggacaccagcaagaaccagggtgagcctgtcc ctgggtggctgccacagctgctgacagcgccaagtactactgtgccaggac cctgcacggcaggaggtatctacggcatcgtggcctcaacagtggttca tctacttctacatggacgtgtggggcaacggcaccagggtgaccgtgagc tccgacaaaaccataccaggttagactggtggagtcaggaggggggc ttgtgaagcccggtgggtctctccgctgagctgttctcctccggcttga tttcgataacgctggatgacctgggtcaggcagcctccaggttaaggac tggagtggtgggaagaatcacaggtccaggcgagggtggtcctgg actacgggaatctgttaaggcggtttacaatcaagggaacaatacca agaataccttgtatttgagatgaacaacgtgagaactgaagacaccggt attactctgtgccagaacaggcaaatactacgacttctgggtccgctatcc ccctggcgagggaatatttcaagactggggcagggaaccctgttatcgt gtctccgataagaccacaccgctccaccaagggccatcggtcttcc ccctggcaccctcctccaagagcactctgggggcacagcgccctggg ctgcttggtcaaggactactccccgaaccggtagcgtgtctggaact caggcgccctgaccagcggtgcacaccttccggctgtctacagtcc tcaggactctactccctcagcagcgtgtgacgtgccccccagcagcttg ggcaccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaaacacca aggtggacaagaaagttgagccaaatctgtgacaaaactcacatgc ccaccgtgccagcaccctgaactcctggggggaccgtcagttctcttctc ccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtca catcgctggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaa ctggatgtgtgacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccggg gaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtgtcagcgtcctcaccgtct gcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaac aaagccctccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggc agccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatgcccgggatgagct gaccaagaatcaagtacgctgtgtgctggttaaaaggcttctatcccag cgacatcgccgtggagtgaggagcaatgggcagccgggagaacaacta caagaccacgctccgtgtgactccgacggctcttcttctctactc aaaactcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctca tgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcct ctccctgtctccgggt	配列番号 143
軽鎖 B	gcacccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggcactgaag cagactgtgactattacttgcggaggcgactactgcggagccac tacgcttctggtatcagaagaacccggccaggcaccgtgtgtg ctgtttacggaaagaacaataggccatctggcatccccgaccgc ttttctggcagtgcatcagggaaccgagccagcttgaccattacc ggcgcccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctcccg ggataagagcggctccagactgagcgtgttcggaggaggaacta aactgaccgtcctcgacaaaaccatacctccgacatcagcgtgg ccccggagagacagccaggtatcctgcggcgagaagagcct gggaagcagggctgtgagtggtaccaacacagggccggaca ggctcccagcctgatcatclacaacaaccaggacaggcccagcg gcacccctgagaggttcagcggaagccccgacagccccttcgga	配列番号 144

【0 4 6 8】

10

20

30

40

50

【表 60】

	accacagccaccctgaccatcacaaagcgtggaagccggcgacg aggccgactactactgccacatctgggacagcagggtgcccacc aagtgggtgtttggcggcgccaccaccctgaccgtgctggataa gaccatacccgtagcgtggccgctcccagcgtgtcatctccc acctagcgacgagcagctgaagtcggcacagcctctgtcgtgt gcctgtgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtgg aagggtggacaacgcctgcagagcggcaacagccaggaaagc gtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagca gcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggt gtacgcctgcgaagtgaccaccagggcctgtctagccccgtga ccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
結合タンパク質 19 アミノ酸配列		
重鎖 A	evrlvesggglvkpggsrlscsasgfdnawmtwvrppkglew vgritpggswsvdaesvkgrftisrdntkntlylemnrvtedtgyy fcartgkydfwsgyppeeyfqdwgqgtlvivssastkgpsvfplap sskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssgly slssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcpc papellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvdvshedpevkfnw vydgvvhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvs nkalspapietiskakgqprepqvctlpssrdeltknqvsiscavkgfyp sdiavewesngqpennyktpvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnv fscsvmhealhnhytqkslslspg	配列番号 145
軽鎖 A	aseltqdpavsvalkqtvtitcrdslrshyaswyqkkgqapvllfygk nnrpsgipdrfsgsasgnrasltitgaqaeadyccsrksgsrlsvfg ggtkitvlsqpkapsvltfppsseelqankatlvcslsfypgavtvaw kadsspvkagvettptskqsnkyaassyisltpeqwkshrsyscqvth egstvektvaptecs	配列番号 146
重鎖 B	qmqqlqesgpglvkpsetlsitcsvsgasisdsywswirrspgk lewigyvhksgdtnyspslksrvnlsldtsknqvsllvaataad sgkyycartlhgrriygivafnewftyfymdvwngtqvtvss dkthtQvhltsqsgpevrkpgtsvkvsckapgnltktydlhwvr svpgqglqwmngwishegdkkviverfkakvtidwdrstntay lqlsgltsgdtavyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvd ylsnlefwgqgtavtvssdkthtastkgpsvfplapsskstsggt aalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglyslss vvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcpc pcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvdvshed pevkfnwyvdgvvhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqd wlngkeykckvsnkalspapietiskakgqprepqvyltppcr deltknqvsllwclvkgfypsdiavewesngqpennyktpvld dsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqksl slspg	配列番号 147
軽鎖 B	dfvltqspshslsvtpgesasiscksshlihgdrnnylawyvqkprspq lliylasrasgvpdrfsgsgsdktlksrvetedvgtyycmqgresp wtfgqgtkvdkdkthtsdisvapgetariscgekslgsravwyqhra gqapsliiynqdrpsgiperfsgspdpfgttatltitsveagdeadyyc hiwdsrvptkwvfgggtltvldkthrtvaapsvfifppsdeqlksgtas vvcilnnfybreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsltl skadyekkhvyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 148
結合タンパク質 19 スクレオチド配列		

【0469】

10

20

30

40

50

【 0 4 7 0 】

重鎖 A	gaggttagactggtggagtcaggagggggccttgtagagcccggtgggt ctctccgcctgagctgttctgctcggccttgatttcgataacgcctggat gacctgggtcaggcgagcctccaggtaaggagctggagtggtgggaag aatcacagggtccaggcgagggttggtccgtggactacgcggaaatctgta aagggcggtttacaatctcaagggaacaataccaagaatacctgtatttg agatgaacaacgttgagaactgaagacaccggataattactctgtgcccga acaggcaatactacgactcttggtccggctatccccctggcgagggaatat tttcaagactgggtcagggaacccttggtatctgtctccgcgtcgacc aaggggccccagcgtgttccctctggccccctagcagcaagagcacatctg cggaacacagccgccttgggctgcctctgtgaaggactactttcccgagcc cgtgaccgtgtcttggaattctggcgccctgaccagcgcgctgcacacct ttccagctgtgtcgtcagtcaccagcgccctgtacagcctgagcagcgtctg acagtgccagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaa ccacaagcccgagcaacaccaagggtggacaagaagggtggaacccaagag ctgcgacaagaccacacctgtccccctgttctgccccgaactgctgg gaggcccttccgtgttctgttccccccaaggacacctgtatg atcagccggacccccgaagtgacctgctgtggtggatgtgtctccacg aggacctgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcac aacgccaagaccaagccaagagagggaacagtacaacagcactaccgg gtggtgtccgtgtctgacctgtctgcaccaggactggcgtgaacggcaaa agtacaagtgcagggtgtccaacaaggccctgcccccatcgagaa aaccatcagcaaggccaaggcgccccgcgaacccaggtgtgtgcac actgcccccaagcagggacgagctgaccaagaaccagggtgtccctgag ctgtgccgtgaaaggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgggaga gcaacggccagcccagaaacaactacaagaccacccccctgtgtctgga cagcgacggctcattcttctgtgtccaagctgacagtggacaagtccc gggtggcagcaggggcaacgtgttcagctgtctcgtgatgcagaggccct gcacaaccctacaccagaagtccttgagcctgagccccggcaag	配列番号 149
軽鎖 A	gcatccgaactgactcaggacctgcccgtctctgtggcactgaag cagactgtgactattacttgccgaggcgactcactgcggaagccac tacgcttctgtgtatcagaagaaacccggccaggcacctgtgtctg ctgttctacggaaagaacaataggccatctggcatccccgaccgc tttcttggcagtgcatacagggaaccggagccagcttgaccattacc ggcgcccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctccc ggataagagcggtccagactgagcgtgttcggaggaggaacta aactgaccgtcctcagtcagcccaaggctgccccctcggtcactc tgttcccgcctcaggtgaggagcttcaagccaacaaggccaca ctgggtgtgtctcataagtgacttctacccgggagccgtgacagtg ggcgtggaaggcagatagcagccccctcaaggcgggagctgag accaccacaccctccaaacaagcaacaacaagtacgcggcca gcagctacctgagcctgacgcctgagcagtggaagtccacaga agctacagctgccagggtcacgcatgaaggggagcaccgtggaga agacagtggccccctacagaatgttca	配列番号 150
重鎖 B	cagatgcagctgcaggagagcgggccctggactcgtgaagcccagcgag accctgagcctgacatgcagcgtgagcgggcccgacatcagcgacagct actggagctggatcaggaggagcccttgccaaggcgctggagtggatgc gctactgtcacaaagagcggcgacaccaactacagccctccctgaagtc cagggtgaacctgtccctggacaccagcaagaaccagggtgagcctgtcc ctgggtggtgccacagctgctgacagcgccaagtactactgtgccaggac cctgcacggcaggaggatctacggcatcgtggccttcaacgagtggttca cctacttctacatggacgtgtggggcaacggcaccacagggtgacctgagc tccgacaaaaccataccagggtgacactgacacagagcggaccgggaag tgcggaagcctggcaccctctgtgaaggtgtctcggcaaggccccctggcaac	配列番号 151

【表 6 2】

	accctgaaaacctacgacctgcactgggtgcgagcgtgccaggacagg gactgcagtggatgggtggatcagccacgaggcgacaagaaagtgat cgtggaacgggttaaggccaaagtaccatcgactgggacagaagcacc aacaccgctacctgcagctgagcggcctgacctctggcgataccgccgt gtactactgcgccaaggcgagcaagcaccggctgagagactacccctg tacgacgatgacggcgccctgaactgggctggatgtggactacctga gcaacctggaattctggggccaggcgacagccgtgaccgtgtcatctgat aagaccacaccgcttccaccaagggcccatcggtcttccccctggcacc ctctccaagagcacctctgggggcacagcgccctgggtgcctggtc aaggactacttccccgaaccgggtgacgggtctgtggaactcaggcgccct gaccagcggtgcacaccttccgggtgtctacagtctcaggactct actccctcagcagcgtggtagcctgcccctcagcagcttgggacacca gacctacatctgaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaagggtggac aagaagtgtgagcccaaatctgtgacaaaactcacacatgccaccgtg cccagcacctgaactcctggggggaccgtcagctcttcttcccccaaa acccaaggacaccctcatgatctccggaccctgagggtcacatgcgtgg tggtggacgtgagccacgaagaccctgagggtcaagtcaactggtatgtt gacggcgtggagggtgcataatgccaagacaaagccgaggaggagcag tacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtctgcaccagga ctggctgaatggcaaggagtacaagtgaagggttccaacaaagccctcc cagccccatcgagaaaacctctccaaagccaaaggcgagcccgag aaccacaggtgtacacctgccccatgccgggtgagctgaccaagaa tcaagtacgctgtggtgctgtgtaaaaggcttctatccacgacatcgc cgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccac gcctcccgctgtgactccgacggctccttcttcttactcaaaactacc gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgtccgtgat gcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctcctgtctc cgggt	
軽鎖 B	gacttctgtctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacc tggcgagagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctg atccacggcgaccggaacaactacctggcttggtagctgcagaa gcccggcagatccccccagctgctgatctacctggccagcagca gagccagcggcgtgcccgatagatttctggcagcggcagcgcac aaggacttcacctgaagatcagccgggtggaaccgaggacgt gggcacctactactgtatgcaggggcagagagagccctggacct ttggccaggggaccaagggtggacatcaaggacaaaaccataacc tccgacatcagcgtggcccccgagagacagccaggatctcctg cggcgagaagagcctgggaagcagggtgtgcagtggtagccaa cacaggggccgagcaggtctccagcctgatcatctacaacaacca ggacaggcccagcggcatccctgagagggtcagcgggaagcccc gacagccccttcggaaccacagccacctgacctacacaagcgt ggaagccggcgacgaggccgactactactgccacatctgggac agcaggggtgcccaccaagtgggtgtttggcggcgccaccacct gaccgtgctggataagaccatacccgtagcgtggcgctccca gcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggca cagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctaccccccgagg ccaaagtgcagtggagggtggacaacgccctgcagagcggcaa cagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccac ctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacg agaagcacaaaggtgtacgcctgcgaagtgaccaccagggcct gtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgaggtgt	配列番号 152
結合タンパク質 20 アミノ酸配列		

【0 4 7 1】

10

20

30

40

50

【表 6 3】

重鎖 A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytfahilfwfrqapgrglewv gwikpqygavnfgggfrdrvlttrdvryreiaymdirglkpddtavyc ardrsygdsswaldawgqgttvvsaastkgsfvflapsskstsggta algcclvkdyfepvtvswngaltsgvhtfpavlqssgylsylvtpvps sslgqtqyicvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggps vflfppkpkdtlmsrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhn aktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekt iskakgpprepqvctlppsrdeltknqvsiscavkgfypsdiavewesn gqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmheal hnhytqkslslspg	配列番号 153
軽鎖 A	yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapkllhh tssvedgvpsrfsfgsgfhtsfntlsdlqaddiatyycqlqffgrgsrlhi krtvaapsvfifppsdeqlksgtasvcllnnfypreakvqwkvdnalq sgnsqesvteqdskdstyslssltskadyekkhkvyacevthqglsspv tksfnrgec	配列番号 154
重鎖 B	qmqlqesgpglvkpsetlsltcsvsgasisdsywswirrspgk lewigyvkhsgdtnyspslksrvnlsltdsknqvslslvaataad sgkyycartlhgrriygivafnewftyfydmvwngtqvtvss dkthtQvhltsqgpevrkpgtskvscapngntlkydlhwvr svpgqglqwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntay lqlsgltsgdtavyyacagkskhrlrdyalydddgalnwavdvd ylsnlefwwggtavtvssdkthtastkgsfvflapsskstsggt aalgcclvkdyfepvtvswngaltsgvhtfpavlqssgylsylvtpvps sslgqtqyicvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggps vflfppkpkdtlmsrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhn aktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekt iskakgpprepqvctlppsrdeltknqvsiscavkgfypsdiavewesn gqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmheal hnhytqkslslspg	配列番号 155
軽鎖 B	dfvltqspshlsvtppgesasiscksshslhgdrrnylawyvkpgrspq llylassrasgvpdrfsgsgsdktlksirvetedvgytycmqgresp wtfgggtkvdikdthtsdisvapgetarisogekslgsravqwyqhra gqaptsliiynqdrpsgiperfsgspdspfgttaltitsveagdeadyyc hiwdsrvptkwvfgggtlvtldkthtrtvaapsvfifppsdeqlksgtas vcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsslts skadyekkhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 156
結合タンパク質 20 スクレオチド配列		
重鎖 A	agagcccacctgggtgcagtcctggcaccgcatgaagaaccaggcgccct ctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggtacaccttcaccgcccacatc ctgttctggttccggcaggccccctggcagaggactggaatgggtgggatg gatcaagccccagtgatggcgccgtgaacttcggcgaggcttccgggat agagtaccctgacccgggacgtgtaccgcgagatcgctacatggaca tccggggcctgaagcccgatgacaccgcccgtgtactactgcgcagaga cagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttggggccagg cacaaccgtgggtgtctgcgcctctacaaggccccagcgtgttcc ctctggccccctagcagcaagagcacatctggcggaacagcccctggg ctgcctctgaaggactacttcccagcccgtgaccgtgtcctggaattc tggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttccagctgtgtcagtcga gcggcctgtacagcctgagcagcgtgtgacagtgcacagcagctctct gggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagcccagcaacacc aaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgcgacaagaccacacc tgtccccctgtcctgccccgaactgctgggaggcccttcctgttctgt	配列番号 157

【0 4 7 2】

10

20

30

40

50

【表 6 4】

	tcccccaagcccaaggacacccctgatgatcagccggacccccgaagt gacctgcgtgggtggatgtgtccacgagggacctgaagtgaagtcca attggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaaagaccaag agaggaaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgtgacctg ctgcaccaggactggctgaacggcgaagagtacaagtgaagggtgtcca acaaggccctgcctgccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagg gccagccccgcgaacccagggtgtgcacactgccccaaagcagggacg agctgaccaagaaccagggtgtccctgagctgtgacctgaaaggcttctac ccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccagcccagaaac aactacaagaccacccccctgtgtgacagcgacggctcatttctct ggtgtccaagctgacagtggacaagtccgggtggcagcaggggcaacgtg ttcagctgctccgtgatgcacgagggccctgcacaaccactacaccagaa gtccctgagcctgagccccggcaag	
軽鎖 A	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatc ggcgacagagtgaacctcaactgccagacctctcagggcgtgg gcagcgacctgcactggtatcagcacaagcctggcagagcccc caagctgtgatccaccacacaagcagcgtggaagtggcgtgc ccagcagattttcggcagcggcttccacaccagcttcaacctga ccatcagcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtc aggtgtgcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaag cgtacgggtggcgtctccagcgtgttcttccacctagcgac gagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgctgtgtaa caacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaagggtggaca acgcccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagc aggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcacccctgac actgagcaaggccgactacgagaagcacaagggtgtacgcctgc gaagtgaccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagctt caaccggggcgagtg	配列番号 158
重鎖 B	cagatgcagctgcaggagagcggccctggactcgtgaagcccagcag acctgagcctgacatgcagcgtgagcggcgccagcatcagcgacagct actggagctggatcaggaggagccctggcaaggccctggagtggatcg gtacgtgcacaagagcggcgacaccaactacagccccctcctgaagtc caggggtgaacctgtccctggacaccagcaagaaccagggtgacctgtcc ctggtggctgccacagctgtgacagcggcaagtactactgtgccagga cctgtcacggcaggaggatctacgcatcgtggccttaacgagtggttc acctacttctacatggacgtgtggggcaacggcaccaggtgacctga gctccgacaaaaccataccagggtgcacctgacacagagcggacccg aagtgcggaagcctggcacctctgtgaagggtgtcctgcaaggccccctgg caacaccctgaaaacctacgacctgcactgggtgcgcagcgtgccagga cagggactgcagtggtggctggatcagccacgaggcgacaaagaaa gtgatcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggacagaa gcaccaaacaccgctacctgcagctgagcggcctgacctgtggcgatac cgccgtgtactactgcgcaagggcagcaagcaccggctgagagactac gccctgtacgacgatcggcgccctgaactgggcgtggatgtggact acctgagcaacctggaattctggggccagggcacagccgtgacctgtc atctgataagaccacaccgcttccaccaaggggccatcggtcttccccct ggcacccctctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggtgc ctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcagg cgccctgaccagcggcgtgcacaccttccggctgtctacagtctcag gacttactccctcagcagcgtggtgacctgccccccagcagcttgggc acccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccagcaacaccaagg tggacaagaaagttgagcccaaatctgtgacaaaactcacacatgccca ccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcagttcttcttcccc	配列番号 159

【0 4 7 3】

10

20

30

40

50

【表 6 5】

	ccaaaaccaaggacaccctcatgatctccggaccctgaggtcacatg cgtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagtcaactggt atgttgacggcggtggaggtgcataatccaagacaaagccgaggga gcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcacc aggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagc cctccagccccatcgagaaaaccatctccaagccaaagggcagccc cgagaaccacaggtgtacacctgccccatgccgggatgagctgacca agaatcaagtacgctgtggtgctgtaaaagccttctatcccagcgac atcgccgtggagtgaggagcaatgggcagccggagaacaactacaag accacgcctcccgctgctggactccgacggctccttcttctactcaaaa ctcacgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgct ccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctcc ctgtctccgggt	
軽鎖 B	gacttcgtgctgaccagagccctcacagcctgagcgtgacacc tggcgagagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctg atccacggcgaccggaacaactacctggcttggtacgtgcagaa gccccgcagatccccccagctgctgatctacctggccagcagca gagccagcggcggtgccgatagatcttctggcagcggcagcgac aaggacttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacg ttggcacttactactgtatgcagggcagagagagccctggacc tttggccagggcaccaagggtggacatcaaggacaaaaccatac ctccgacatcagcgtggccccggagagacagccaggatctcct gcggcgagaagagcctgggaagcagggctgtgcagtgtgtacca acacagggccggacaggtcccagcctgatcatctacaacaacc aggacagggcccagcggcatccctgagaggttcagcgggaagccc cgacagcccccttcggaaccacagccaccctgaccatcacaagc gtggaagccggcgacgagggcactactactgccacatctggg acagcaggggtgccaccaagtgggtgtttggcggcgccaccac cctgaccgtgctggataagaccatacccgtagcgtggccgctc ccagcgtgtcatcttccacctagcgcagcagcagctgaagtccg gcacagcctctgtcgtgtgctgctgaacaacttctacccccgcg aggccaaagtgcagtgggaaggtggacaacgccctgcagagcg gcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggact ccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccga ctacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgaccaccag ggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtg t	配列番号 160
結合タンパク質 21 アミノ酸配列		
重鎖 A	qvhltsqspvkrpghtsvkvsckapgnltktydlhwvrsvpqqlqw mgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgdtavyy akgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylnlefwggtavtvssast kgpsvflapsskstsggtaalglvkdypfpvtvswngaltsgvhtf pavlqssgylslssvvtvpssslgtqtyicvnhkpsntkvdkkvepks cdkthtppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsh edpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwn gkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvctlppsrdeltnqvs lscavkgfypsdiavewesngqpennyktpvldsdgsfflvskltvd ksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsisp	配列番号 161
軽鎖 A	dfvltqsphslsvtpgesasiscksshlihgdrnnylawyvqkgrspq lliylasrasgvpdrfsgsgskdfllkisirvetedvgtyycmqgresp wtfgqgkvdikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfybreak	配列番号 162

【0 4 7 4】

10

20

30

40

50

【表 6 6】

	vqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekkhkvyac evthqglsspvtksfnrgec	
重鎖 B	Evrlvesggglvlpkpgslrlscsasgfdfdnawmtwvrpppg kglewvgritgpgegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylem nnvrtedtggyfcartgkydfwsgyppeeyfqdwgqgtlvi vssdktht rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrg lewvgwikpqqygavnfgggfrdrvlttrdvyreiaymdirglk pddtavyyccardrsygdsswaldawgqgttvvvsadkthtast kgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdypvptvswngalt sgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsnt kvdkkvepkscdkthtccppcpapellggpsvflfppkpkdtlm isrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpree qynstyrvvsvltvlhqdwlngkeyckvsnkalpapiektis kakgqprepqvylppcrdeltnqvslwclvkgfypsdiave wesngqpennyktppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvf scsvmhealhnhytqkslsisp	配列番号 163
軽鎖 B	yihvtqspsslsvsigdrvntincqtsqvgvsgdlhwyqhkpgrapkllih tssvedgvpsrfsqsgfhtsfntlsdlqaddiatyycqvlqffgrsrlhi kdkthtaseltqdpavsvalkqvtitcrqdsrshyaswyqkpgqap vllfygknnrpsgipdrfsgsasgnrasltitgaqadeadyccsrds gsrlsvfvgggtklvldkthtrvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcclnn fypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadye khkvyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 164
結合タンパク質 21 スクレオチド配列		
重鎖 A	cagggtgcacctgacacagagcggaccggaagtgcggaagcctggcacc tctgtgaaggtgtcctgcaaggccctggcaacaccctgaaaacctacga cctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacagggactgcagtggatggg ctggatcagccacgagggcgacaagaagtgtatcgtggaacgggtcaag gcacaagtgaccatcgactgggacagaagcaccacaccgctacctgc agctgagcggcctgacctctggcgataccgcccgtgtactactgcgccaag ggcagcaagcaccggctgagagactacgcccgtgtacgacgatgacggc gcctgaactgggcccgtggatgtggactacctgagcaacctggaattctg gggccaggggcacagccgtgacctgtcatctgtcttcgaccaaggcccc agcgtgtccctctggcccctagcagcaagagcacatctggcggaacag ccgcccctgggctgcctcgtgaaggactacttcccagcccgtgacctg tcttggattctggcgcccctgaccagcggcgtgcacacctttccagctgtg ctgcagtccagcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgcaca gcagctctctgggcaccagacctacatctgcaactgaaccacaagccc agcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgcgacaag accacacacctgtccccctgtcctgccccgaactgctgggaggcccttc gtgttctctgtccccccaaagcccaaggacacctgatgatcagcggac ccccgaagtacctgctgggtggatgtgtccacagaggacctgaa gtgaagtcaattggtacgtggagcgtggaagtgcacaacgccaaga ccaagccaagagaggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgt gctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaagagtacaagtgc aagggtgtccaacaaggccctgcctgccccatcgagaaaaccatcagca aggccaaggggcagccccgcgaacccagggtgtgcacactgccccaa gcaggggacgagctgaccaagaaccagggtgtccctgagctgtgccgtgaa aggcttctaccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccag cccgagaacaactacaagaccacccccctgtgtggacagcgacggct cattcttctggtgtccaagctgacagtggacaagtcccgggtggcagcag ggcaacgtgttcagctgtccgtgatgcacaggccctgcacaaccacta	配列番号 165

【0 4 7 5】

10

20

30

40

50

【表 6 7】

	caccagaagtccctgagcctgagccccggcaag	
軽鎖 A	gacttctgtctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcg agagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcga ccggacaactacctggcttggtacgtgcagaagcccgagatcccc cagctgtctgtatctacctggccagcagcagccagcggtgcccata gattttctggcagcgccagcagacaaggacttcacctgaagatcagccgg gtggaaaccgagggacgtgggcacctactactgtatgagggcagagaga gccccggacctttggccagggcaccaagggtggacatcaagcgtacgg ggccgctccagcgtgttcctctccacctagcagcagcagcgtgaagt ccggcacagcctctgtctgtgtgctgtgaacaacttctacccccgcgag gccaaagtgcagtggagggtggacaacccctgcagagcggaacagc caggaagcgtgaccgagcagggacagcaaggactccacctacagcctg agcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaagggtg tacgctgcgaagtaccaccagggcctgtctagccccgtgaccaaga gcttaaccggggcgaggt	配列番号 166
重鎖 B	gaggttagactggtggagtcaggagggggcctgtgaagcccggtgggt ctctccgctgagctgttctgcctccggcttggatttcgataacgcctggat gacctgggtcaggcagcctccaggttaagggactggagtgggtgggaag aatcacaggtccagcgagggtgtgctggactacgcggaatctgtta aaggcggtttacaatctcaagggaataaccaagaatacctgtatttgg agatgaacaacgtgagaactgaagacaccggatattacttctgtccaga acaggcaaatactacgacttctgttccggctatccccctggcgaggaaat tttaagactgggtcagggaacccctgttatcgtgtctccgacaaaacc cataccagagcccactgtgtcagctgtggcaccggcctgaagaaccag gcgctctgtgctgggtgtcctgtcagacaagcggtacaccttcaccg cacatctgttctgtgttccggcagggccctggcagaggactggaatgggt gggatggatcaagcccagtatggcgccgtgaacttcggcgagggttc cggtatagagtaccctgacccgggacgtgtaccgcgagatcgctaca tgacatccggggcctgaagcccgatgacaccgctgtactactgcgc cagagacagaagctacggcgacagcagctgggtctgtgatcttggggc cagggcacaaaccgtgggtgtgtgtcgcgataagaccacaccgctccac caaggggccatcgtcttccccctggcaccctctccaagagcacctctg ggggcacagcggccctgggtgcctgtgcaaggactacttccccgaacc ggtagcggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggtgcacacc ttccggctgtctacagctcctcaggactctactcctcagcagcgtgtg accgtgccctccagcagcttgggcaccagacctacatctgcaacgtgaa tcacaagcccagcaacaccaagggtggacaagaagttagcccaatctt gtgacaaaactcacacatgccaccgtgccagcacctgaactcctggg gggaccgtcagcttctcttcccccaaaacccaaggacacctcatgat ctcccgacccctgaggtacatgcgtgtgtgtgacgtgagccacgaa gacctgaggtcaagttaactggtatgttgacggcgtggaggtgcataat gccaagacaaagccgaggaggagcagtaaacagcacgtaccgtgtg gtcagcgtcctcaccgtcctgcaccagactggctgaatggcaaggagta caagtgcaggtctccaacaaagccctccagccccatcgagaaaacc atctcaaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgc ccccatgccgggatgagctgaccaagaatcaagtcagcctgtgtgtcctg gtaaaaggcttctatccagcgacatgccgtggagtgggagagcaatg ggcagccgggagacaactacaagaccacgcctccgtgtgactccga cggctccttctctctactcaaaactaccgtggacaagagcaggtggca gcaggggaacgtcttctatgtctcgtgatgcatgaggtctgcacaacc actacacgcagaagagcctctcctgtctccgggt	配列番号 167
軽鎖 B	tacatccagtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggcga cagagtaccatcaactgccagacctcagggcggtggcagcgacctg cactggtatcagcacaagcctggcagagcccccaagctgctgatccacc	配列番号 168

【0 4 7 6】

10

20

30

40

50

【表 6 8】

	acacaagcagcgtggaagatggcgtgccagcagattttccggcagcgg cttccacaccagcttcaacctgaccatcagcagatcgcaggccgacgaca ttgccacactactattgtcaggtgctgcagttcttcggcagaggcagcagac tgcacatcaaggacaaaaccataccgcatccgaactgactcaggaccct gccgtctctgtggcactgaagcagactgtgactattacttccgaggcgac tacttgcggagccactacgcttctgttatcagaagaaaccggccaggc acctgtgctgctgttctacggaaagaacaataggccatctggcatcccca ccgcttttctggcagtgcatcagggaaccgagccagcttgaccattaccg ggcggccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctcccgggataa gagcggctccagactgagcgtgttcggaggaggaaactaaactgaccgtc ctcgataagaccatacccgtagcgtggccgctccagcgtgttcattctc ccacctagcagcagcagctgaagtcggcacagcctctgtctgtgcct gctgaacaacttctaccccgaggccaaagtgcagtggagggtggac aacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcagga cagcaaggactccactacagcctgagcagcacctgacactgagcaag gccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgaccaccag ggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtg	
結合タンパク質 22 アミノ酸配列		
重鎖 A	qvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgnltktydlhwrvsvpgqlqw mgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgdtavyy akgskhrlrlydyddgalnwavdvylsnlefwggtavtvssast kpsvflapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtf pavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepks cdkthtppcpapellggpsvflfppkpkdtlmsrtpevtcvvvdvsh edpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwl ngkeykckvsnkalpapietiskakgqprepqvctlpssrdeltknqvs lscavkgfypsdiawesngqpennyktpvldsdgsfflvskltvd ksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsisp	配列番号 169
軽鎖 A	dfvltqspshlsvtppgesasisckssshlihgdrnnylawyvqkprspq llylassrasgvpdfrfsgsgskdftlkisrvetedvgtyycmqgresp wtfgqgtkvdkrtvaapsvffppsqdeqlksgtasvcllnnfypreak vqwkvdnalqsgnsqesvteqdsdstylsstltlskadyekhkvyac evthqglsspvtksfnrgec	配列番号 170
重鎖 B	rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrg lewvgwikpqygavnfgggfrdrvltlrdvyreiaymdirglk pddtavyyccardrsygdsswaldawgqgttvvvsadkthtevr lvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkgle wvgritgpegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnvr tedtgyyfcartgkydfwsgyppgeeyfqdwgqgtlvivssd kthtastkpgsvflapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvs wngaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnv nhkpsntkvdkkvepkcdkthtppcpapellggpsvflfpp kpkdtlmsrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhn aktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalp apietiskakgqprepqvtylppcrdeltknqvsllwclvkgfy psdiawesngqpennyktpvldsdgsf	配列番号 171
軽鎖 B	aseltqdpavsvalkqtvtitcrgdslrshyaswyqkpgqapvllfygk nnrpsgipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeadyycsrdksgrlsvfg ggtkltvl dktht Yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkgpgrapkllih htssvedgvpsrfsgsgfhtsfntisdlqaddiatyycqvlqffgrgsrlh ik	配列番号 172

【 0 4 7 7 】

10

20

30

40

50

【表 6 9】

	dkthtrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcilnnfypreakvqwkvd nalqsgnsqesvteqdsdstylsstltliskadyekhkvyacevthqgl sspvtksfnrgec	
結合タンパク質 22 スクレオチド配列		
重鎖 A	cagggtgacacctgacacagagcggaacccgaagtgcggaagcctggcacc tctgtgaaggtgtcctgcaaggccctggcaacacctgaaaacctacga cctgcaactgggtgcgcagcgtgccagacagggactgcagtggaatggg ctggatcagccacgagggcgacaagaagtgcgtggaacgggtcaag gccaaagtaccatcgactgggacagaagcaccacacccctacctgc agctgagcgccctgacctggtgcgataccgcccgtgtactactgcgccaag ggcagcaagcaccggctgagagactacgccctgtacgacgatgacggc gccctgaactgggcccgtggatgtggactacctgagcaacctggaattctg ggggcaggggcacagccgtgaccgtgtcatctgtctcgaccaaggggccc agcgtgttccctctggccctagcagcaagagcacatctggcggaacag ccgccctgggctgcctctgtgaaggactactttccgagcccgtgaccgtg tctggaattctggcgccctgaccagcggtgcacacctttccagctgtg ctgcagtccagcgccctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgccca gcagctctctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagccc agcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgcgacaag accacacacctgtcccccctgtcctgccccgaactgctgggagggcccttc glttccctgttcccccaagcccaaggacacctgatgatcagccggac ccccgaagtgcctgctggtgggtggatgtgtccacgaggacctgaa gtgaagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaaga ccaagccaagagaggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgt gctgaccgtgtctgaccaggaactggctgaacggcaagagtacaagtgc aaggtgtccaacaaggccctgctgccccatcgagaaaacctacgca aggccaaggggcagccccgcgaaccccaggtgtgcacactgccccaa gcaggggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaa aggcttctacccctccgatacgcctgtggaatgggagagcaacggccag cccgagaacaactacaagaccacccccctgtgctggacagcgacggct cattcttccctggtgtccaagctgacagtggacaagtcccgtgtggcagcag ggcaacgtgttcagctgctcgtgatgcacgagggccctgcacaaccacta caccagaagtccctgagcctgagccccggcaag	配列番号 173
軽鎖 A	gaattcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcg agagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcga ccggaaacaactacctggcttggtacgtgcagaagcccggcagatcccc cagctgtgatctacctggccagcagcagagccagcggtgcccata gattttctggcagcggcagcgacaaggacttcacctgaagatcagccgg gtggaaaccgaggacgtgggcacctactactgtatgcagggcagagaga gcccctggacctttggccagggcaccgaaggtggacatcaagcgtacgg ggccgctcccagcgtgttcatttccacctaagcagcagcagctgaagt ccggcacagccctctgtgtgtgctgtgaacaacttctacccccgcgag gccaagtgagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggaacagc caggaagcgtgaccgagcaggaagcaggactccacctacagcctg agcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtg tacgcctgcgaagtgaccaccagggcctgtctagccccgtgaccaaga gcttcaaccggggcgagtgt	配列番号 174
重鎖 B	agagcccacctgggtcagctctggcaccgcatgaagaaccaggcgccct ctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggtacaccttcacggccacatc ctgttctggttccggcagggccctggcagaggactggaatgggtgggatg gatcaagccccagtatggcgccgtgaacttcggcgaggcttccgggat agagtaccctgacccgggacgtgtaccgagagatcgctacatggaca tccggggcctgaagcccgatgacaccgcccgtgtactactgcgccagaga	配列番号 175

【 0 4 7 8 】

10

20

30

40

50

【 0 4 7 9 】

40

【表 7 1】

結合タンパク質 23 アミノ酸配列		
重鎖 A	evrlvesggglvdkpggsrlscsasgfdnawmtwvrpppgkglew vgritpggegswdyaesvkgftrtisrdntkntlylemnnvrtedtggy fcartgkydfwsgyppgeeyfqdwgqgtlvivssastkgpsvfplap sskstsggtaalgclvkdypfpvptvswngaltsgvhtfpavlqssgly slssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtccppc papellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnw yvdbgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvs nkalpapiektiskakgqprepqvctlpssrdeltknqvsiscavkgfyp sdiavewesngqpennyktpvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnv fscsvmhealhnhytqkslslspg	配列番号 177
軽鎖 A	Aseltqdpavsvalkvtvitcrgdslrshyaswyqkpgqapvllfyg knnrpsgipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeaddyccssrdksgrlsvf gggktlvtlsqkaapsvltfppsseelqankatlvcldisfygavtva wkadsspvkagvettptskqsnnkyaassylsltpqwkshrsyscq thegstvektvaptcs	配列番号 178
重鎖 B	rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgyftahilfwfrqapgrg lewvgwikpqygavnfgggfrdrvlttrdvreiaymdirglk pddtavyyccardrsygdsswaldawgqgttvvvsadkthtQv hltqsgpevrkpgtsvkvscapgnltktydlhwrvsvpgql qwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsglts gdtavyycaagkskhlrdyalydddgalnwavdvdylnlef wgqgtavtvssdkthtastkgpsvflapsskstsggtaalgclv kdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvps sslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtccppcpape llggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfn wyvdbgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngke ykckvsnkcalpapiektiskakgqprepvytlppcrdeltknq vslwclvkgfypsdiavewesngqpennyktpvldsdgsff lyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspg	配列番号 179
軽鎖 B	dfvltqspshlsvtpgesasisckssshlihgdrnnylawyvqkprsp qlliyllassrasgvpdfrfsgsgsdktlksirvetedvgtyycmqgres pwtfgqgtkvdkdktht yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvsgdlhwyqhkpgrapkllih tssvedgvpsrfsgsgfhtsnltisdlqaddiatyycvqlqffgrgsrlhi kdkthtrtvaapsvfi fppsdeqlksgtasvcllnnfypreakvqwk v dnalqsgnsqesvteqdsdstyslssltltskadyekhkvyacevthqg lsspvtksfnrgec	配列番号 180
結合タンパク質 23 ヌクレオチド配列		
重鎖 A	gaggttagactggtagtcaggagggggcttgtagagcccggtgggt ctctccgcctgagctgttctgctccggcttgatttcgataacgcctggat gacctgggtcaggcagcctccaggttaaggagctggagtggtgggaag aatcacaggtccaggcgaggcctggctccgtggactacgcggaatctgtta aaggcggtttacaatctcaagggaacaataccaagaataccttgatttg agatgaacaacgtgagaactgaagacaccggaatattctgtgtccaga acaggcaatactacgacttctggctccgctatccccctggcgagggaat tttcaagactggggtcagggaaccctgttatcgtgtcctccgcgtcagc aaggggccccagcgtgtccctctggcccctagcagcaagagcacatctg gcggaacagccgcccctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcc cgtgaccgtgtcctggaattctggcgcctgaccagcggcgtgcacacct ttccagctgtgtgcagtcaggcgccctgtacagcctgagcagcgtcgtg	配列番号 181

【0 4 8 0】

【表 7 2】

	acagtgtccagcagctctctgtggcaccagacctacatctgcaacgtgaa ccacaagcccagcaacaccaaggtggacagaaggtggaacccaagag ctgcgacaagacccacacctgtccccctgtctgtccccgaactgtctg gaggcccttccgtgttctgttcccccaagcccaaggacacctgatg atcagccggacccccgaagtgaacctgctgtggtgtggtgtgtccacg aggacctgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcac aacgccaagaccaagccaagagaggaaacagtacaacagcacctaccgg gtgtgttccgtgtgacctgtgtgaccaggactggtgaacggcaaaag agtacaagtgaaggtgtccaacaaggccctgctgtccccatcgagaa aaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgaacccaggtgtgcac actgcccccaagcaggagcagctgaccaagaaccaggtgtccctgag ctgtgtccgtgaaaggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgggaga gcaacggccagcccagagaacaactacaagaccacccccctgtgtgga cagcgacggctcattcttctgtgttccaagctgacagtggacaagtccc gggtggcagcaggccaacgtgttcagctgtccgtgtgtgacagggccct gcacaaccactacaccagaagtccctgagccgtgagccccggcaag	
軽鎖 A	gcattccgaactgactcaggacctgcccgtctctgtggcactgaag cagactgtgactattactgtccgaggcgactcactgaggagccac tacgtcttctgtgtatcagaagaacccggccaggcacctgtgtg ctgtttctacggaaagaacaataggccatctggcatccccgaccgc ttttctggcagtgcacagggaaccgagccagtctgaccattacc ggcgcccaggtgtgaggacgaagccgattactattgcagctcccg ggataagagcggtccagactgagcgtgttcggaggaggaacta aactgaccgtctcagtcagcccaaggctgccccctcggtactc tgttccccgcctcagtgaggagcttcaagccaacaaggccaca ctggtgtgtctcataagtgaacttctacccgggagccgtgacagt gacctggaaggcagatagcagccccgtcaaggcgggagtgagg accaccacacccccaacaagaacacaagaacagtcgaggcca gcagctacctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcccacaga agctacagctgccaggtcacgcatgaaggagcaccgtggaga agacagtgggccctacagaatgttca	配列番号 182
重鎖 B	agagcccacctgtgtgagctgtggcaccgccatgaagaaccaggcgct ctgtgtgggtgtctgtcagacaagggtacaccttaccgcccacatc ctgttctgttccggcaggccctggcagaggactggaatgggtgggatg gatcaagccccagttatggcgccgtgaacttcggcgaggcttccggat agagtgaacctgacccgggacgtgtaccgcgagatcgctacatggaca tccggggcctgaagcccgatgacaccgctgtactactgcccagaga cagaagctacggcgacagcagctgggctcggatgcttggggccagg cacaaccgtgtgtgtctgtccgacaaaaccataccaggtgcaacctga cacagagcggacccgaagtgcgggaagcctggcacctctgtgaagggtc ctgcaaggccctggcaaacacctgaaaacctacgacctgacctgggtg cgccagctgtccaggacaggactgagtgatgggctggatcagccac gaggcgacaagaagtgtatgtgaacgggttcaaggccaagtgaac atcgaactgggacagaagcacaacaccgctacctgacgtgagcgcc tgacctctggcgataaccgctgtactactgcgcaagggcagcaagca ccggctgagagactacgctgtacgacgatgacggcgccctgaactgg gcccgtggatgtggactacctgagcaacctggaattctggggccaggga cagccgtgacctgtgtatctgataagaccacaccgcttccaccaagggc ccatcggtcttccccctggcaccctctccaagagcacctctgggggcac agcggccctgggctgctgtgtcaaggactacttccccgaaccggtgacg gtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggtgcacaccttccgg ctgtctacagctctcaggaacttactccctcagcagcgtgtgtgacctgc cctccagcagcttgggcaccagacctacatctgcaacgtgaatcacaag	配列番号 183

【0 4 8 1】

10

20

30

40

50

【表 7 3】

	cccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaatcttgtgaca aaatcacacatgcccaccgtgcccagcaccitgaactcctggggggacc gtcagttctcttccccccaaaaccaagacacccctcatgatctccg gaccctgaggtcacatgctgggtgggtgagctgagccacgaagacct gaggtcaagttcaactggatgttgacggcgtggaggtgcataatgcaa gacaaagccgcgaggagcagtagacaacagcacgtaccgtgtgtcag cgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt gcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctcc aaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacccctgccccat gcccggatgagctgaccaagaatcaagtcagcctgtgggtgcctggtaaaa ggcttctatcccagcgacatgccgtggagtgaggagcaatgggcagc cggagaacaactacaagaccacgctcccgctgctggactccgacggctc cttcttctctactaaaactcaccgtggacaagagcaggtggcagcagg ggaacgtcttctcatgctcgtgatgcatgaggtctgcacaaccactaca cgagaagagcctctccctgtctccgggt	
軽鎖 B	gacttcgtgctgaccagagccctcacagcctgagcgtgacacc tggcgagagcgcagcatcagctgcaagagcagccactccctg atccacggcgaccggaacaactacctggcttggtacgtgcagaa gcccggcagatccccccagctgctgatctacctggccagcagca gagccagcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgac aaggacttcacctgaagatcagccgggtggaaccgaggacgt gggcacctactactgtatgcagggcagagagagccctggacct ttggccagggcaccaaggtggacatcaaggacaaaaccatacc tacatccacgtgaccagagccccagcagcctgtccgtgtccatc ggcgacagagtgaccatcaactgccagacctctcaggcgctgg gcagcgacctgcactgggtatcagcacaagcctggcagagcccc caagctgctgatccaccacacaagcagcgtggaagatggcgtgc ccagcagattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctga ccatcagcgtatgcagggcgacgacattgccacctactattgtc aggtgctgcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaag gataagacccataccgctacgggtggcgcctcccagcgtgttcac tccccacctagcgacgagcagctgaagtcggcagcagcctctgt cgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgc agtggaaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccagg aaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcct gagcagcacctgacactgagcaaggccgactacgagaagcac aaggtgtacgcctgcgaagtgaccaccagggcctgtctagccc cgtgaccaagagcttcaaccggggcgaggtgt	配列番号 184
結合タンパク質 24 アミノ酸配列		
重鎖 A	evrlvesggglvkpggsrlscsasgfdnawmtwvrppgkglewv gritppegwsvdyaesvkgftrtisrdntkntlylemnnvrtedigyfc artgkydfwsgypgeeyfqdwgqgtlivivssastkgpsvfplapssk stsggtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglysls vvtvpssslgtqyicvnvhkpsntkvdkkvepkscdkthtppcpape llggpsvflfppkpkdtlmsrtpevtcvvdvshedpevkfnwyvdgv evhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpa piektiskakgqprepqvctlpssrdeltnqvslscavkgfypsdiave wesngqpennykttpvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvm healhnhytqkslslspg	配列番号 185
軽鎖 A	aseltqdpavsvalkqvtitcrgdsrlrshyaswyqkkpgqapvllfygk nnrpsgipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeaddyccsrdksgrlsvfg ggtkltvlspkaapsvtlfpssseelqankatlvlclisdfypgavtvawk	配列番号 186

【0 4 8 2】

10

20

30

40

50

【表 7 4】

	adsspvkagvettptsksqsnkyaassyisltpeqwkshrsyscqvttheq stvektvaptecs	
重鎖 B	Qvhltsqsgpevrkpgtsvkvscapgnltkydlhwvrsvpqg glqwmgwishedgkdviverfkakvtidwdrstntaylqlsglt sgdtavyycakgskhrlrlyalydddgalnwavdvdylnlef wgqgtavtvss dkthtrahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqa pgrglewvqwikpqygavnfgggfrdrvlttrdvreiaymdir glkpddtavvyccardrsygdsswaldawgggttvvsadktht astkgpsvflapsskstsggtaalgclvkdypvptvswnsga ltsghvtpavqlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsn tkvdkkvepkscdkthtccppcapellggpsvflfppkpdltm isrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeq ynstyrvsvltvlhqdwingkeyckvsnkalpapiektiska kgqprepqvylppcrdeltnqvslwclvkgfypsdiavewe sngqpennyktpvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscs vmhealhnhytqkslsispq	配列番号 187
軽鎖 B	yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqvgvgsdlhwyqhkpgrapklhht ssvedgvpsrfsqsgfhtsfnltsidlqaddiatyycvqlqffgrgsrlhik dkthtdfvtltsphslsvtpgesasisckssshlihgdrnnylawyvqkp grspqlliylasrasgvprdfsgsgsdkdftlkisrvetedvgtyycmqg respwtfgqgtkvdkdkthtrivaapsvfifppsdeqlksqstasvclln nfypreakvqkvdnalqsgnsqesvteqdsdstyslsstltlskadye khkvyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 188
結合タンパク質 24 スクレオチド配列		
重鎖 A	gaggttagactggtagtcaggaggaggaggctgtgaagcccggtgggt ctctccgctgagctgttctgctccgctgttattcgataacgctggatg acctgggtcaggcagcctccaggtaaggagactggagtggtgggaagaa tcacaggtccaggcaggggctggctcgtggactacgccaatctgttaa ggcggtttacaatcacaaggacacaataccaagaatacctgtatttgaga tgaacaacgtgagaactgaagacaccggatattctgtgccagaacag gcaataactacgacttctggctcggctatccccctggcgaggaatatttca agactgggggtcagggaaccctgttatcgtgtcctccgctgcaccaagg ccccagcgtgttcctctggccctagcagcaagagcacatctggcgga cagccgcccgtggctgcctcgtgaaggactacttcccagagcccgtgacc gtgtcctggaattctggcgccctgaccagcggcgtgcacacctttcagct gtgtcgtcagtcagcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtcc cagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagc ccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaaccaagagctgcgaca agaccacacctgtccccctgtcctgccccgaactgctgggaggccctt ccgtgttctgttcccccaaggcccaaggacacctgatgacagccgga ccccgaagtgaactgcgtgggtgggtggtgtgtccacagaggacctgaa gtgaagtcaattgtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagac caagccaagagaggaaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtg ctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaagagataagtgcaa ggtgtccaacaaggccctgctgcccccatcgagaaaaccatcagcaagg ccaagggccagccccgcgaacccagggtgtgcacactgcccccaagcag ggacgagctgaccaagaaccagggtgtccctgagctgtgcccgtgaaaggct tctacccctccgatacgcctggaatgggagagcaacggccagcccagag aacaactacaagaccacccccctgtgctggacagcgacggctcattcttc ctggtgtccaagctgacagtggacaagtcccgggtggcagcagggcaacgt gttcagctgctccgtgatgcagaggccctgcacaaccactacaccaga agtcctctgagcctgagccccggcaag	配列番号 189

【0 4 8 3】

10

20

30

40

50

【表 7 5】

軽鎖 A	gcatccgaactgactcaggacctgcccgtctctgtggcactgaag cagactgtgactattacttgccgaggcgactcactgcggagccact acgcttcctggatcagaagaaacccgccaggcacctgtgtctgc tgtttacggaaagaacaataggccatctggcatccccgaccgctt ttctggcagtgcatcagggaaccgagccagtctgaccattaccgg cgcccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctcccggg ataagagcggctccagactgagcgtgttcggaggaggaaactaa ctgaccgtcctcagtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgt tccccccctcgagtgaggagcttaagccaacaaggccacactg gtgtgtctcataagtgaacttctaccggggagccgtgacagtggcct ggaaaggcagatagcagccccgtcaaggcgggagtgaggaccac cacaccctccaacaagcaacaacaagtagcgggccagcagct acctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcccacagaagctac agctgccagggtcacgcatgaaggaggcacccgtggagaagacag tggccccctacagaatgttca	配列番号 190
重鎖 B	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggcga cagagtgaacctcaactgccagacctctcagggcggtgggcagcgacctgc actggatcagcacaagcctggcagagcccccaagctgtgatccaccac acaagcagcgtggaagatggcgtgcccagcagattttccggcagcggctt ccacaccagcttcaacctgacctcagcgatctgcaggccgacgacattg ccacctactattgtcaggtgctgcagttcttcggcagaggcagcagactgc acatcaaggacaaaaccataccgacttctgtgctgacccagagccctcac agcctgagcgtgacacctggcgagagcgccagcatcagctgcaagagca ggcactccctgatccacggcgaccgggaacaactacctggcttggtactgtg cagaagccccggcagatccccccagctgctgatctacctggccagcagcag agccagcggcggtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaaggact tcacctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacctactac tgtatgcagggcagagagagccccctggacctttggccagggcaccaaggt ggacatcaaggataagaccatacccgtaggtggccgctcccagcgtgt tcatcttccacclagcgagcagcgtgaagtccggcacagcctctgtcg tgtgctgtgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaag gtggacaacgcctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgag caggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcacctgacactga gcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacca ccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttaaccggggcgaggtgt	配列番号 191
軽鎖 B	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatc ggcgacagagtgaacctcaactgccagacctctcagggcggtggg cagcgacctgcactggatcagcacaagcctggcagagccccca agctgtgatccaccacacaagcagcgtggaagatggcgtgccc agcagattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgacca tcagcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggt gtgacagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaaggaca aaaccataccgacttctgtgctgacccagagccctcacagcctga gcgtgacacctggcgagagcgccagcatcagctgcaagagcag ccactccctgatccacggcgaccgggaacaactacctggcttggtgta cgtgcagaagccccggcagatccccccagctgctgatctacctggc cagcagcagagccagcggcggtgcccgatagattttctggcagcg gcagcgacaaggacttacctgaagatcagccgggtggaaacc gaggacgtgggcacctactactgtatgcagggcagagagagccc ctggacctttggccagggcaccaaggtggacatcaaggataaga cccataccgtagcgtggccgctcccagcgtgttcatcttccacc	配列番号 192

【0 4 8 4】

10

20

30

40

50

【表 7 6】

	tagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcct gctgaacaacttctacccccgcgagggccaaagtgcagtggagg tggacaacgccctgcagagcggaacagccaggaaagcgtgac cgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcacc ctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgc ctgcgaagtgaccaccaggggcctgtctagccccgtgaccaaga gcttcaaccggggcgagtgt	
結合タンパク質 25 アミノ酸配列		
重鎖 A	qvqlvqsggqmkpgesmriscrasgyefidctlnwirlapgkrpewm gwlkprggavnyarplqgrvmttrdvysdaflelrsltdtavfctr kncdynwdfewgrtpvivssastkgpsvfplapsskstsgtaalgcl vkdypfpvptvswngaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtq tyicvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtppcpapellggpsvflfpp kpkdtlmisrtpevtcvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpre eqynstyrvsvltvlhqdwlngkeyckckvsnkalpapietkiskakgq prepqvctlppsrdeitknqvsiscavkgfypsdiavewesngqpenny kttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvlhealthshytqksls lspg	配列番号 193
軽鎖 A	eivltqspgtlslspgetaiiscrtsqygslawyqqrpgqaprlviysgstr aagipdrfsgsrwgpdyntisnlesgdfgyyccqgyeffgqgkvqvdi krtvaapsvfi fppsdeqlksgtasvcllnnfypreakvqwkvdnalqs gnsqesvteqdskdstyslssltliskadyekkhkvyacevthqglsspvtk sfnrgec	配列番号 194
重鎖 B	evrlvesggglvkpggsrlrscasgfdfdnawmtwvrppgk glewvgritpggegwsvdyaesvkgftrtisrdntkntlylemnn vrtedtggyfcartgkyydfwsgypggeeyfqdwgqgtlvivss dkthtqvqlvesgggvvpgtstlrscasqfrfdgygmhvwvrq apgglewvasishdgikkyhaekvwgrftisrdnsntlylq mnslrpedtalyycaakdlredeceewwsdydfgkqlpcaksr gglvgiadnwggqtmvtvssdkthtastkgpsvfplapssksts ggtaalgclvkdypfpvptvswngaltsgvhtfpavlqssglysl ssvvtvpssslgtqtyicvnhkpsntkvdkkvepkscdktht ppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvdvshed pevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdw wlngkeyckckvsnkalpapietkiskakgqprepqvctlppcrd eltknqvsllwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvld sdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvlhealthshytqksls lspg	配列番号 195
軽鎖 B	qsvltqppsvsaaaggkvvtiscsgntsnignnfsvwyqqrpgrapqlli etdkrpsgipdrfsasksgtsgltaitglqtgdeadyycatwaalsarvf gtgtkvivldkthtaseltqdpavsvalkqvtitcrdglrshyaswyqk kpgqapvllfygknnrpsgipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeaddy ssrdksgrslsvfggkltvldkthtrtvaapsvfi fppsdeqlksgtasv vcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslssltlisk adyekkhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 196
結合タンパク質 25 ヌクレオチド配列		
重鎖 A	cagggtgcagctggtgcagctcggcgccagatgaagaaacccggcgaga gcatgcggatcagctgcagagccagcggtacgagttcatcgactgcacc ctgaactggatcagactggccccggcaagcgccctgagtgatgggatg gctgaagcctagaggcgaggagccgtgaactacgccagacctctgcagggc agagtgacctgacccgggacgtgtacagcgataccgccttcctggaact gcggagcctgaccgtggatgataccgcctgtactctgcacccggggca	配列番号 197

【0 4 8 5】

10

20

30

40

50

【 0 4 8 6 】

	agaactgcgactacaactcgggacttcgagcactggggcagaggcacccct gtgatcgtgtcaagcgcgtcgaccaagggcccccagcgtgttccctctggcc cctagcagcaagagcacatcttgcgggaacagccgccctgggctgcctcgt gaaggactactttcccgagcccgtagccgtgtcttggaattctggcgccct gaccagcggcgctgcacacctttccagctgtgctgcagtcaggcggcgtgt gaccctgagcagcgctgtgacagtgccccagcagctctctgggacaccaga cctacatctgcaacgtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaag aagggtggaaaccaagagctgcgacaagaccacacctgtccccctgttct gccccgaactgtgaggagggcccttccgtgttctgttcccccaagccc aaggacacctgatgatcagccggacccccgaagtgaacctgcgtgtgtgt gagtggtgtccacgaggacctgaagtgaattgaattgtagtggacgg cgtggaaagtgcacaacgccaaagaccgaaggaagagaggaaacagtacaac agcacctaccgggtgtgtcgtgtgtagccgtgtgtgaccaggactggct gaacggcaaaagagtacaagtgcgaaggtgtccaacaaggccctgcctggcc ccatcggagaaaaccatcagcaaggccaaggggccagccccgcgaaccca gggtgtgtcacactgtcccccaagcagggacgagctgaccaagaacagggtg tccctgagctgtgccgtgaaggcttctacccctccgatatcgccgtggaa gggagagcaacggccagcccagagaacaactacaagaccacccccctgt gctggacagcgacggctcttcttctgtgtgtccaagctgacagtggacaa gtccccgttggcagcaggggcaacgtgttcagctgtctcgtgtcatgagg ctctgcacagccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
軽鎖 A	Cagatcgtgtgcacagagccctggacccttgagcctgtctccaggcga gacagccatcatcagctgtccgggacaagccagtacggcagccttggcctgg atcagcagaggcctggacaggccccagactcgtgatctacagcggcag cacaagagccgcccgaatccccgatagattcagcggctccagatggggc cctgactacaacctgaccatcagcaacctggaaaggcggcagcttcggcgt gtactactgccagcagtagagttcttcggccagggcaccaaggtgcaggt ggacatacaagcgtacgggtggccctcccccagcgtgttcatcttcccactg cgacgagcagctgaagtcgggcacagcctctgtctgtgtcctgtgaaca acttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggac tccacttacagcctgagcagcacctgacactgagcaaggccgactacga gaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgcaccaccagggcctgtctagcc ccgtgaccaagagcttaaccggggcaggtgt	配列番号 198
重鎖 B	gagggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggtgggtc tctccgcctgagctgttctgcctccggctttgtatttcgataacgcctggatga cctgggtcaggcagcctccaggtaagggactggagtggttgggaagaat ccagggtccaggcagggctgtgtcgttgactacgcggaatctgttaaag ggcggtttacaatctcaagggacgaataccaagaatacctgtatttggagat gaacaacgtgagaactgaagacaccggataattacttctgtgccagaacagg caaatactacgacttctgttccggctatccccctggcgaggaaattttcaa gactgggggtcagggaaccttgttatctgttctccgacaaaaccataacc cagggtcagttggtggagltctgggggaggcgtggctccagcctgggacgtc cttgagactctctgtgcagccctctcaattcaggttgatgggttatggcagtc actgggtccgcccaggccccagggaaggggctggagtggttggcatctata tcacatgatggaaltaaaaagtaicacgcagaaaaagtgtggggccgcttc accatctccagagacaattccaagaacacactgtatctacaaatgaacagc ctgcgacctgaggacacggctcttactactgtgcgaagatttgcgagaa cagcaatgtgaagagtggtgttcggatttactgaatttgggaacaacactcc gttcgcgaagtacgcggcgcttgggttggaattgtgataactggggcc aagggacaatggcacctctctcagataagaccacaccgcttcacca agggcccatcggttcttccccctggcaccctctccaagagcactctgggg gcacagcggcccttgggctgccttggtaaggactactccccgaaccgggtg acggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacacttccc ggctgtctacagtcctcaggaacttacttccctcagcagcgtgtgtgacctg	配列番号 199

【表 7 8】

	gcccctccagcagcttggggcaccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaagttagcccaaatcttgtgaca aaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccg tcagtcttctcttcccccaaaaccaaggacacctcatgatctccgga cccctgaggtcacatgcgtgggtgggacgtgagccacgaagacctgag gtcaagttcaactggtatgttgacggcgtggagggtgcataatgccaagaca aagccgaggaggagcagtagacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtct caccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcagg tctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccttccaagcca aaggggcagccccgagaaccacagggtgacacctgccccatgcccggga tgagctgaccaagaatcaagtcagcctgtgggtgctggtaaaaggcttctat cccagcgacatgcctggtgagtgaggagcaatgggcagccgggagaa aactacaagaccacgctccgtgctggactccgacggctccttctctct actcaaaactcaccgtggacaagagcagggtggcagcagggggaacgtct tcagtctcgtgctgcatgaggctctgcacagccactacacgcagaagagc ctctccctgtctccgggt	
軽鎖 B	cagltctgtgctgacgcagccgcccctcagtgctgtcgggccccagga cagaaggtcaccatctctgctctggaacacctccaacattggca ataatttgtgtcctggatcaacagcggccggcagagccccca actcctcatttatgaaactgacaagcgacctcagggattcctgac cgattctctgctccaagtctggtacgtcaggcaccttggccatcac cgggctgcagactggggacgaggccgattattactgcgccacatg ggctgccagcctgagtccgcgctgtctcggaaactgggacca ggatcatgctcctggacaaaaccataccgcatccgaactgactca ggacctgcccgtctctgtggcactgaagcagactgtgactattact gccgaggcgactcactgcggagccactacgcttcctggtatcaga agaaacccggccaggcacctgtgctgctgttctacggaaagaaca ataggccatctggcatccccgaccgttttctggcagtgcatcagg gaaccgagccagtctgaccattaccggcgcccaggctgaggacg aagccgattactattgcagctcccggtataagagcggtccagac tgagcgtgttcggaggaggaaactaaactgaccgtcctcgataaga ccataccgtagcgttgccgctccagcgtgttcattcttccacc tagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcct gctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtgaaggt ggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgacc gagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcacct gacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcct gcgaagtgaccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagc ttcaaccggggcgagtg	配列番号 200
結合タンパク質 26 アミノ酸配列		
重鎖 A	Rahlvqsgtamkkpgasrvscqts ~~gyt~~ <i>fiahil</i> fwfrqapgrglewvg <i>wikp</i> ~~qyg~~ avnfggfrdrvltlrdivyreiaymdirgkpdttavyyca <i>rsygdsswaldaw</i> gqgttvvsaastkgpsvfplapsskstsgtaalg lvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgt qyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtppcpapellggsfvflfp pkpkdtlmsrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpr eeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapietiskakg qprepvctlpssrdeltknqvsiscavkgfypsdiavewesngqpenn yktppvldsdsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvlhealthshytqksl slspg	配列番号 201
軽鎖 A	yihvtqspsslsvsigdrvtincqts ~~qgvgsd~~ lhwyqhkpgrapklilhht	配列番号

【0 4 8 7】

10

20

30

40

50

【表 7 9】

	ssvedgvpsrfsfsgsfhtsnltisdlqaddiatyycqvlqffgrgsrlhikr tvaapsvfifppsdeqlksqstasvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgn sqesvteqdskdstyslsstltskadyekhkvyacevthqglsspvtksf nrgec	202
重鎖 B	evrlvesggglvlpkpgslrlscsasgfdnawmtwvrpppgk glewvgritgpggegswsvdyaesvkgfrftisrdntkntlylemnn vrtdetgyyfcartgkydfwsgyppgeeyfqdwgqgtlvivss <u>dkthtqvqlvesgggvvpqgtslrlscaasqfrfdgygmhwvwrq</u> <u>apgkglewvasishdgikkyhaekvwgrftisrdnskntlylq</u> <u>mnslrpedtalyycakdldredeceewwsdydfgkqlpcaksr</u> <u>ggivgiadnwqggtmvtvssdkthtastkqpsvfplapssksts</u> <u>ggtaalgcclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglys</u> <u>lssvvtvpssslgtqtyicenvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtc</u> <u>ppcpapellggpsvflfppkpkdltlmisrtpevtcvvvdvshd</u> <u>pevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqd</u> <u>wlngkeykckvsnkalpapietiskakgqprepvytlppcrd</u> <u>eltknqvsllwclvkgfypsdiavewesngqpennyktppvld</u> <u>sdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvlhealhshytqkslsisp</u> g	配列番号 203
軽鎖 B	qsvltqppsvsaaaggkvitiscsgntsniannfvswyqrrpgraplliy etdkrpsgipdrfsasksgtsgtlaltgltqgdeadycatwaaslsarvf gtgtkvivldkhtaseltqdpavsvalkqvtitcrdslrshyaswyqk kpgqapvllfygknnrpsgipdrfsgsasgnrasltitgaadeadyyc ssrdksgsrlsvfgggktlvtldkthtrtvaapsvfifppsdeqlksqstasv vcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltsk adyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 204
結合タンパク質 26 スクレオチド配列		
重鎖 A	agagcccacctgggtcagctctggcaccgcatgaagaaaccaggcgctc tgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggtacaccttcaccgcccacatcct gttctgtgttcggcaggcccctggcagaggactggaatgggtggatgga tcaagccccagtatggcgccgtgaacttcggcgaggcttcgggataga gtgacctgacctgggacgtgtaccgcgagatcgctacatggacatccg gggctgaagcccgatgacaccgctgtactactgcgccagagacaga agctacggcgacagcagctgggctctggatgcttggggccagggcacaa ccgtgtgtgtgtctgcgcctctacaaaggggcccagcgtgttccctctgg ccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgctgggctgcctc gtgaaggactactttcccgagcccgtagccgtgtcctggaattctggcgcc ctgaccagcggtgcacacctttccagctgtgtgcagtcagcgccctg tacagcctgagcagcgtcgtgacagtgcacagcgtctctgggaccca gacctacatctgcaacgtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtggaca agaaggtggaaccaagagctgcgacaagaccacacctgtccctctgt cctgccccgaactgctgggaggcccttcctgttccgtgttcccccaag cccaaggacacctgatgatcagccggacccccgaagtacgtgcgtgtgt gggtggatgtgtccacgaggacctgaagtgaattcaattgttacgtgga cgcggtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagaggaacagta caacagcacctaccgggtgtgttcgtgtgacctgtgtcaccaggact ggctgaacggcaaaagagtacaagtgaagggttccaacaaggccctgcct gccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaaggccagccccgcgaa ccccaggtgtgcacactgcccccaagcaggagcagctgaccaagaacc aggtgtccctgagctgtgcccgtgaaaggcttaccctccgatatcgccgt ggaatgggagagcaacggccagcccgagaactacaagaccacccc ccctgtgtggacagcgacggctcattctcctgtgttccaagctgacagt gacaagtccgggtggcagcagggcaacgtgttcagctgtccgtgtcat gaggctctgcacagccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	配列番号 205

【0 4 8 8】

10

20

30

40

50

【表 80】

軽鎖 A	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgccatcgccga cagagtaccatcaactgccagacctctcagggcggtggcagcgacctgc actgggtatcagcacaaagcctggcagagccccaagctgctgatccaccac acaagcagcgtggaagatggcgtgcccagcagattttccggcagcggtt ccacaccagcttcaacctgacctcagcgatctgagggcgacgacattgc cacctactattgtcaggtgctgcagttcttcggcagaggcagcagactgca catcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcattcttccacctagcga cgagcagctgaagtcggcacagccctctgctgtgtcctgtgtaacaactt ctacccccgcgagggccaaagtgcagtggaaagtggaacacccctgcag agcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactcc acctacagcctgagcagcacctgacactgagcaaggccgactacgaga agcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccaggcgctgtctagcccc gtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	配列番号 206
重鎖 B	gaggttagactgggtggagtcaggaggggggcttgaagcccggtgggtc tctccgctgagctgttctgcctccggccttgatttcgataacgcctggatga cctgggtcaggcagcctccaggtaagggactggagtgggtgggaagaat cacaggtccaggcagggcgtggtcgtggactacgcggaatctgttaaag ggcgggtttacaatctcaagggaataccaagaataccttgtatttggagat gaacaacgtgagaactgaagacaccggatattacttctgtgccagaacagg caaatactacgacttctggtccggctatccccctggcgaggaatatttcaa gactggggtcagggaaccctgttatcgtgtcctccgacaaaaccataacc caggtgcagttgggtgagcttgggggagggcgtggtccagcctgggacgtc cctgagacttctcgtgagcctctcaattcaggttggatgggtatggcatgc actgggtccgccaggccccaggaaggggcgtgagtggtggcatctata tcacatgatggaattaaaaagtatcacgcagaaaaagtgtggggccgcttc accatctccagagacaattccaagaacacactgtatctacaatgaacagc ctgcgacctgaggacacggctctactactgtgcgaagatttgcgagaa gacgaatgtgaagagtgggtggtcggattattacgatttgggaaacaactcc cttgcgcaaagtcacgcggcggtgtggttgggaattgtgataactggggcc aagggaacaatggtcaccgtctcttcagataagaccacacggcttccacca agggcccatcgggtcttccccctggcacccctcctccaagagcaccttgggg gcacagcggccctgggtgctggtcaggactacttcccgaaccgggtg acgggtgtcgtggaactcaggcgcctgaccagcggcgtgcacaccttccc ggctgtctctacagtcctcaggacttacttccctcagcagcgtgtgaccgt gcccctcagcagcttgggcacccagacctacatctgaacgtgaatcaca gcccagcaacaccaaggtggacaagaagttagcccaatcttgtgaca aaactcacacatgccaccgtgccagcacctgaactcctggggggaccg tcagtcttctcttcccccaaaaccaaggacacctcatgatctccgga cccctgaggtcacatgcgtgggtgggtgagcgtgagccacgaagacctgag gtcaagtcaactgggtatgttgacggcgtggagggtgcataatgccaaagaca aagcgcgggaggagcagtaacacgacgtaccgtgtggtcagcgtcct caccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaagg tctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaacctctcaaagcca aagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatgcgggga tgagctgaccaagaatcaagtcagcctgtgtgctgtgtaaaaggcttctat cccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccgggagaa aactacaagaccacgcctccgtgctggactccgacggctccttcttctct actcaaaactcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtctt tcatgtccgtgctgcatgaggtctgcacagccactacacgcagaagagc ctctccctgtctccgggt	配列番号 207
軽鎖 B	cagtcgtgtgctgacgcagccgccctcagtgctgcggccccaggacagaa ggtcaccatctcctgctctggaacacctccaacattggcaataatttgtgt cctgggtatcaacagcgcggcagagcccccaactcctcattatgaaa ctgacaagcgacctcagggaattcctgaccgatttctgtcttcaagtctgg tacgtcaggcaccttggccatcaccgggtgcagactggggacgagggcc gattattactgcggcacatgggtgctgcagcctgagttccgcgctgtcttcg	配列番号 208

【0489】

10

20

30

40

50

【表 8 1】

	gaactgggaccaaggtcatctctggacaaaaccataccgcatccgaa ctgactcaggacccctgcccgtctctgtggcactgaagcagactgtactatta cttgcggaggcgactcactgcggagccactacgttctctggtatcagaaga aaccggccaggcacctgtgctgctgttctacggaaagaacaataggccat ctggcatccccgaccgcttttctggcagtgcacagggaaaccgagccagtc tgaccattaccggcgccagcgtgaggacgaagccgattactattgcagct cccgggataagagcggctccagactgagcgtgttcggaggaggaactaa actgaccgtcctcgataagaccatacccgtaggtggccgctcccagcgt gttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtcggcacagcctctgt cgtgtgcctgctgaacaactctacccccgcaggccaaagtgcagtggaa ggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccga gcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcacctgacactg agcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacc accagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaacggggcgaggtgt	
結合タンパク質 27 アミノ酸配列		
重鎖 A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsy ~~tf~~ ahilfwfrqapgrglewvg ~~wikp~~ qyga ~~vn~~ fgggfrdrvlttrdvreiaymdirglkpdtdavyycard ~~rsygdsswaldaw~~ gqgttvvsaastkgpsvflapsskstsggtaalgc lvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgt qtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtccppcpapellggpsvflfp pkpkdtlmsirtpcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpr eeqynstyrvsvltvlhqdwingkeykckvsnkalspapietkiskag qprepqvclppsrdeitknqvsiscavkgfypsdiavewesngqpenn yktpvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvlhealthshytqksl slspg	配列番号 209
軽鎖 A	yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapkllihht ssvedgvpsrfsfgsfhtsfqltisdlqaddiatyycqlqffgrgsrlhikr tvaapsvfifppsdeqlksgtasvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgn sqesvteqskdstyslsstltliskadyekkhvyacevthqglsspvtksf nrgec	配列番号 210
重鎖 B	Evrlvesggglvkpggsrlscsasgfdfdnawmtwvrppgk glewvgritpggegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnn vrtdetgyyfcartgkydfwsgypggeeyfqdwgqgtlvivss dkthtqvhltsqgpevrkpgtsvkvsckapgnltktydlhwvrs vpgqqlqwmgwishegdkkviverfkakvtidwrstntaylq lsqtsgdtauyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvlys nlefwgqgtavtvssdkthtastkgpsvflapsskstsggtaal clvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtv pssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtccppcpap ellggpsvflfppkpkdtlmsirtpcvvvdvshedpevkfn wyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwingke ykckvsnkalspapietkiskagqprepvytlppcrdeitknq vslwclvkgfypsdiavewesngqpennyktpvldsdgsffl yskltdksrwqqgnvfscsvlhealthshytqkslslspg	配列番号 211
軽鎖 B	dfvltqspshlsvtpgesasiscssshlihgdrnnylawyvqkgrspql liylasrsasgvpdrrfsgsgsdktlksirvetedvgtyycmqgrespwt fgqgtkvdkthtaseltqdpavsvalkqvtitcrgdslrshyaswyq kkpgqapvllfygknnrpsgipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeaddy cssrdksgrslsvfgggtklvldkthtrtvaapsvfifppsdeqlksgtasv vcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqskdstyslsstltlisk adyekkhvyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 212

【0 4 9 0】

10

20

30

40

50

【表 8 2】

結合タンパク質 27ヌクレオチド配列		
重鎖 A	agagccacacgtggtgacgtctggcaccgccatgaagaaaccaggcgccct ctgtgctgggtgtctgtcagacaagcggtacaccttaccgcccacatc ctgttctgggtccggcaggccctggcagaggactggaatgggtgggatg gatcaagccccagtatggcgcctggaacttcggcggaggcttccgggat agagtacacctgacccgggacgtgtaccgcgagatcgctacatggaca tccggggcctgaagcccgatgacaccgctgttactactgctggcagaga cagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttggggccaggg cacaaccgtgggtgtctgtccgctctacaaaggccccagcgtgttc ctctggccctagcagcaagagcacatctggcggaaacagccgctggg ctgctctgtgaaggactacttcccgagcccgtagccgtgtcttggaaatc tggcgccctgaccagcggcgtgcacacctttccagctgtgtcagctcca gctggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtggcagcagctctct gggcaccagacatactgtcaacgtgaaccacaagcccagcaaacacc aagggtggacaagaagggtggaacccaagagctgcgacaagaccacacc tgtcccccctgtctctgccccgaactgctgggaggcccttccgtgtctctgt tcccccaaaagcccaaggacacctgtatgatcagccggacccccgaagt gacctgctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt attggtacgtggagcggcgtggaagtgcacaacgccaaagaccaagccaa gagaggaaacagtacaacagcacctaccgggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt gctgcaccaggactggctgaacggcgaagagtaacagtgaaggtgtgtgt aacaaggccctgctgtccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaag ggccagccccgcgaacccaggtgtgcacactgcccccaagcagggac gagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgctgaaaggcttcta cccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaa caactacaagaccacccccctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt ggtgtccaagctgacagtggacaagtcccggtggcagcagggcaacgt gttcagctgtctcgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt agtccctgagcctgagccccggc	配列番号 213
軽鎖 A	tacatccacgtgaccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggcga cagagtaccatcaactgccagacctctcaggggcgtgggcagcagacctg cactggatcagcacaagcctggcagagcccccaagctgtgtatccacc acacaagcagcgtggaagtgtggcgtgccagcagatttccggcagcgg cttccacaccagcttccagctgacctacgcgatctgcaggccgacgaca ttgccacctactattgtcaggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt tgcacatcaagcgtacggtggcgctccagcgtgttctcttccacctta gcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtgtgtgtgtgtgtgtgt caactctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaagggtggacaacgcc ctgcagagcggcaacagccaggaagcgtgaccgagcaggacagcaa ggactccacctacagcctgagcagcacctgacactgagcaaggccgac tacgagaagcacaaggtgtacgctgcgaagtgaccaccagggcctgt ctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	配列番号 214
重鎖 B	gaggttagactggtgagtcaggagggggccttgtgaagcccggtgggt ctctccgctgagctgttctccctccgctttagtttgataacgcctggat gacctgggtcaggcagcctccaggttaaggagctggagtgggtgggaag aatcacaggtccaggcagggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt aaggcggtttacaatctcaagggaataaccaagaataacctgtatttgg agatgaacaacgtgagaactgaagacaccggatattacttctgtgtccaga acaggcaatactacgacttctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt ttcaagactgggtcagggaaccttgttatctgtgtctccgacaaaacc cataccaggtgtcacctgacacagcggacccgaagtgcgggaagcct ggacacctctgtgaaggtgtctgtcaaggccctggcaacacctgaaaa cctacgacctgactgggtgcgacgctgccaaggacaggagctgacgtg gatggcgtggatcagccacgaggcgacaagaaagtgtatcgtggaacg gttaaggccaaagtaccatcgactgggacagaagcaccacacccgcc tacctgagctgagcggcctgacctgtggcgataccgctgttactactg	配列番号 215

【0 4 9 1】

10

20

30

40

50

【表 8 3】

	cgccaagggcagcaagcaccggctgagagactacgccctgtacgacga tgacggcgccctgaactgggcccgtggatgtggactacctgagcaacctg gaattctggggccagggcacagccgtgaccgtgtcatctgataagacca caccgctccaccaagggcccatcggcttccccctggcaccctctcca agagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtaaggacta cttccccgaaccgggtgacgggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagc ggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtctcagactctactccctc agcagcgtgggtgaccgtgccctccagcagcttgggcaccagacctaca ctgcaactgtaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagt tgagcccaaatctgtgacaaaactcacacatgccaccgtgccagcac ctgaactcctggggggaccgtcagcttctcttccccccaaaaccaag gacacctcatgatctccggaccctgaggtcacatgctgtgtgtgga cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagtcaactggatgttgacggcg tggaggtgcataatgccaagacaaagccggggagggagcagtacaaca gcacgtaccgtgtgtgacgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg aatggcaaggagtacaagtgaagggtctcaaaaagccctccagccc ccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccac aggtgtacacctgccccatgccgggatgagctgaccaagaatcaagt cagcctgtgtgtgcctgtgtaaaaggcttctatcccagcgacatcgctgg agtggggagagcaalgggcagcgggagagaacaactacaagaccagcctc ccgtgtgtgactccgacggctccttctctactcaaaactaccgtgg acaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgtccgtgtgcat gaggctctgcacagccactacacgcagaagagcctctcctgtctcgg gt	
軽鎖 B	gacttcgtgtgaccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcg agagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcg accggaacaactacctggcttggtagctgcagaagcccgccagatcccc ccagctgtctgtatctacgtggccagcagcagagccagcggcgtgcccgat agattttctggcagcggcagcagacaaggacttcacctgaagatcagccg gggtggaaccgaggacgtgggcacctactgtatgcagggcagaga gagccctggaccttggccagggcaccaaggtggacatcaaggacaaa accataccgcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggcact gaagcagactgtgactattacttgcggaggcgactactgcggagccact acgttctctggtatcagaagaacccggccaggcactgtgtgtgttct acggaagaacaataggccatctggcatccccgaccgttcttctggcagt gcattcagggaaccgagccagtctgaccattaccggcgccagcgctgag gacgaagccgattactattgcagctcccggaataagagcggctccagact gagcgtgttctggaggaggaactaaactgaccgtcctcgataagaccata cccgtaggtggccgctccagcgtgttcatcttccacctagcgacgag cagctgaagtccggcacagccctctgtcgtgtgctgtgaacaattctac cccccgaggccaaagtgcagtggaaaggtggacaacccctgcagagc ggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccac ctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaa gcacaaggtgtacgcctgcgaagtgaccaccagggcctgtctagcccc gtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	配列番号 216
結合タンパク質 28 アミノ酸配列		
重鎖 A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqts <i>gyftahil</i> fwfrqapgrglewv <i>gwikpyygavn</i> fggfrdrvltlrdvyreiaymdirglkpddtavvyc <i>ardrsygdsswaldaw</i> gggttvvsaastkgpsvfplapsskstsggta algclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavllqssglyslssvvtvps sslgqtqyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtppcpapellggps vflfppkpkdtlmsirtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhn aktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekt iskakgqprepqvctlppsrdeitknqviscavkgfypsdiavewesn gqpennyktpvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvlhealh shytqkslslspg	配列番号 217

【0 4 9 2】

10

20

30

40

50

【表 8 4】

軽鎖 A	yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqvgvsdlhwyqhkpgrapkllihh tssveegvpsrfsqsgfhtsfnltsidlqaddiatyycqvlqffgrgsrlhi krtvaapsvfifppsdeqlksgtasvcllnnfypreakvqwkvdnalq sgnsqesvteqskdstyslsstltlskadyekkhkvyacevthqglsspv tksfnrgec	配列番号 218
重鎖 B	Evrlvesggglvkpggsrlscsasgfdfdnawmtwvrqppg kglewvgritgpegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylem nnvrtedtgyyfcartgkyydfwsgyppgeeyfqdwgqgtlv ivssdkthtqvhltsqgpevrkpgtsvkvsckapgnltktydlh wvrsvpqgglqwmgishegdkkvi verfkakvtidwdrst ntaylqlsgltsgdtavyycakgskhrlrdyalydddgalnwav dvdylsnlefwwgqgtavtvssdkthtastkgpsvflapssksts ggtaalgcldyfppevtvswngaltsgvhtfpavlqssgly slssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkth tcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvdvsh edpevknwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlh qdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepvytlp pcrdeltknqvsllwclvkgfypsdiavewesngqpennykttp pvl dsdgsfflyskltvdkswqqgnvfscsvl healhshytqk slslspg	配列番号 219
軽鎖 B	dfvltqspshlsvtpgesasisckssshlihgdrnnylawyvqkpgrsp qllilylassrasgvpdrrfsgsgskdftlkisrvetedvgtyymqgres pwtfgqgtkvdkdkthtaseltqdpavsvalkqtvtitergdsrlshyas wyqkkpgqapvllfygknnrpsgipdrfsgsasgnrasltitgaqaede adyycsrdksgsrlsvfgggkltvldkthtrtvaapsvfifppsdeqlk sgtasvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqskdstysl sstltlskadyekkhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 220
結合タンパク質 28 ヌクレオチド配列		
重鎖 A	agagccacacgtggtgcagtctggcaccgcatgaagaaccaggcgccct ctgtgcgggtgtcctgtcagacaaggcgctacacctcaccgcccacatc ctgttctggttcggcagggccctggcagaggactggaatgggtgggat ggatcaagcccccagtagtgccgctgaacttcggcgaggcttcggga tagagtaccctgaccgggacgtgtaccgagatgcctacatggac atccggggcctgaagccgatgacaccgctgtactactgcgcagag acagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttggggccagg gcacaaccgtggtggtgtctgcccctctacaaaggccccagcgtgttc cctctggcccctagcagcaagagcacatctggcggaacagcgcgcctgg gctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaatt ctggcgccctgaccagggcgtgcacaccttccagctgtgtcgtcagtc agcgccctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgcacagcagctctc tgggcaaccagacctacatctgaacgtgaaccacaagccagcaaac caaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgcgacaagaccacac ctgtcccccttgcctgccccgaactgctgggaggcccttcctgttct gttcccccaagcccaaggacacctgatgatcagccggacccccgaa gtgacctgcgtgggtggatgtgtccacgaggacctgaagtgaagtt caattggtagctggacggcgtggaagtgcacaacgcaagaccaagcca agagaggaaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgtgaccg tgctgcaccagactggctgaacggcaagagtacaagtgaaggtgtc caacaaggccctgcctgccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaa gggcccagccccgcaaccccaggtgtgcacactgcccccaagcaggga cgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgcctgaaaggcttct	配列番号 221

【0 4 9 3】

10

20

30

40

50

【表 8 5】

	accctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgaga acaactacaagaccacccccctgtgtcgtgacagcgacggctcattctc ctgggttccaagctgacagtggaagaagtcgggtggcagcagggcaacg tgttcagctgtcctgtgtgcacgaggccctgcacagccactacaccag aagtcctgagcctgagccccggc	
軽鎖 A	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtcctgttccatcggcga cagagtgcacatcaactgccagacctctcagggcgtgggcagcgacctg cactggtatcagcacaagcctggcagagccccaaagctgtgatccacc acacaagcagcgtggaagaaggcgtgccagcagatttccggcagcg gcttccacaccagcttcaacctgacctcagcgatctgcaggccgacgac attgccacctactattgtcaggtgtgtcagttcttcggcagaggcagcaga ctgcacatcaagcgtacgggtggccgtcccagcgtgttcttctccacct agcgacgagcagctgaagtccggcagcagcctctgtcgtgtgctgtga acaacttctacccccgcaggccaaagtgcagtggaaaggtggacaacgc cctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggaacagca aggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccga ctacgagaagcacaaggtgtacgctgcgaagtgacccaccaggccctg tctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	配列番号 222
重鎖 B	gaggttagactgggtggagtcaggagggggcctgtgaagccgggtgggt ctctccgctgagctgttctgcctccggcttggatttcgataacgcctggat gacctgggtcaggcagcctccaggtaaggagactggagtgggtgggaag aatcacagggtccaggcagggtggtcgtggactacgggaatctgtta aaggcggtttacaatctcaaggacaataaccaagaatacctgtatttgg agatgaacaacgtgagaactgaagacaccggatattacttctgtccaga acaggcaatactacgacttctgttccggctatccccctggcgagggaata tttcaagactggggtcagggaacctgttatcgtgtcctccgacaaaac ccataccaggtgcacctgacacagagcggaccggaagtgcgggaagcc tggcacctctgtgaaggtgtcctgcaaggccccctggcaacacctgaaaa cctacgacctgcactgggtgctgcagcgtgccaggacagggtgacgtg gatgggtggatcagccacgaggcgacaagaagatgatcgtggaacg gttcaaggccaaagtgacctcagctgggacagaagcaccacaccgcc tactgtcagctgagcggcctgacctgtggcgataccgccgtgtactagt cgccaagggcagcaagcaccggctgagagactacgacctgtacgacga tgacggcgccctgaactgggcccgtggatgtggactacctgagcaacctg gaattctggggccagggcacagccgtgaccgtgtcatctgataagacc acaccgcttccaccaaggggccatcggtcttccccctggcacctctctc aagagcacctctgggggcacagcgccctgggtgctgtggtcaaggact acttccccgaaccgggtgacgggtgtcgtggaaactcaggcgccctgaccag cggcgtgcacaccttccccgggtgtcctacagtcctcaggactctactcct cagcagcgtggtgacctgtccctccagcagcttgggcacccagacctac atctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaag ttgagcccaaatctgtgacaaaactcacacatgccaccgtgccagca cctgaactcctggggggaccgtcagttcttcttccccccaaaaccaa ggacacctcatgatctccggacccctgaggtcacatgcgtgggtgggtg acgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtatgttgacggc gtggagggtcataatgcaagacaaagccgaggaggagcagtagaac aggacgtaccgtgtgtgacgctcctaccgtcctgcaccaggactggct gaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctccagcc ccatcgagaaaacctctcacaagccaaagggcagccccgagaacca cagggttacacctgccccatgccgggatgagctgaccaagaatcaag tcagcctgtgtgctgtgtaaaaggcttctatccagcgacatcgccgtg gagtgggagagcaatgggcagccggagaaactacaagaccacgcct cccgtgtggactccgacggctccttcttctactcaaaactcacgcgtg gacaagagcagggtggcagcagggggaacgtcttctcatgtctccgtgtgc atgaggctctgcacagccactacacgcagaagagcctctccctgtctccg gggt	配列番号 223

【0 4 9 4】

10

20

30

40

50

【表 8 6】

軽鎖 B	gacttcgtgctgaccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcg agagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcg accggaacaactacctggcttggtacgtgcagaagcccggcgatcccc ccagctgctgactatctacgtggccagcagcagagccagcgccgtgcccgat agattttctggcagcgccagcagacaaggacttcacctgaagatcagccg gggtggaaccgaggacgtgggcacctactgtatgcagggcagaga gagcccttgacctttggccagggcaccagggtggacatcaaggacaaa accataccgcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggcact gaagcagactgtgactattacttggcaggcgactcactgcggagccact acgcttctcgtatcagaagaaccggccagcaccctgtgctgtgttct acggaaagaacaataggccatctggcatccccgaccgctttctggcagt gcattcagggaaccgagccagcttgaccattaccggcgcccaggctgag gacgaagccgattactattgcagctcccgataagagcggtccagact gagcgtgttcggaggaggaactaaactgacctcctcgataagaccata cccgtaggtggccgctcccagcgtgttcacttcccactagcgacgag cagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctac cccccgaggccaaagtgcagtggaagggtggacaacccctgcagagc ggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccac ctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaa gcacaaggtgtacgctgcgaagtgaccaccagggcctgtctagcccc gtgaccaagagcttcaaccggggcgaggtg	配列番号 224
結合タンパク質 29 アミノ酸配列		
重鎖 A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrglewv gwikpygavnfgggfrdrvltlrdvyreiaymdirglkpddtavyc ardrsygdsswaldawgqgttvvsaastkgpsvfplapsskstsggta alglvkdylfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvps sslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtppcpapellggps vflfppkpkdtlmsirtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhn aktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiet iskakgpprepqvctlpssrdeltknqvsiscavkgfypsdiavewesn gqpennykttppvldsdsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvlhealh shytqkslslspg	配列番号 225
軽鎖 A	yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqvgsgdlhwyqhkpgrapklilh htssvedavpsrfsfgsghfhtsnltisdlqaddiatyvcqlqffgrgsrlh ikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfyreakvqwkvdnal qsgnsqesvteqskdstyslsltliskadyekkhvyacevthqglssp vtksfnrgec	配列番号 226
重鎖 B	Evrlvesggglvkpggsrlscsasgfdfdnawmtwvrpppg kglewvgritgpegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlyiem nnvrtdetgyyfcartgkydfwsgyppgeeyfqdwgqgtlv ivssdkthtqvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgnltktydlh wvrvpqqglqwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrst ntaylqlsgltsgdtavvyacagkskhrirdyalyddgalnwav dvdylnlefwgqgtavtvssdkthtastkgpsvfplapsskst ggtaalglvkdylfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssgly slssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkth tppcpapellggpsvflfppkpkdtlmsirtpevtcvvvdvsh edpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlh qdwlngkeykckvsnkalpapietiskakgpprepqvtylp pcrdeltknqvsllwclvkgfypsdiavewesngqpennyktt ppvldsdsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvlhealhshytq kslslspg	配列番号 227

【0 4 9 5】

10

20

30

40

50

【表 8 7】

軽鎖 B	dfvltqspshslsvtpgesasisckssshslhgdrnnylawyvqkprsp qlliylasrasgvprdfsgsgsdkdftikisrvetedvgtyyqmrgres pwtfgggtkvdkdkthtaseltqdpavsvalkqvtitcrgdslrshyas wyqkpgqpvllyfygknnrpsgipdrfsgsasgnrasltitgaqede adyycssrdksgrlsrvfvgggtklvldkthtrtvaapsvfifppsdeqlk sgtasvvcllnnfybreakvqkwvdnalqsgnsqesvteqdskdstysl sstltlskadyekkhvyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 228
結合タンパク質 29 スクレオチド配列		
重鎖 A	agagcccacctgggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggcgccct ctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggtacaccttcaccgcccacatc ctgttctgggttcggcaggccctggcagaggactggaatgggtgggatg gatcaagccccagtatggcggcgtgaacttcggcggaggcttccgggat agagtgaccctgaccgggacgtgtaccgcgagatcgctacatggaca tccggggcctgaagcccgatgacaccggcgtgtactactgcgccagaga cagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttggggccaggg cacaaccgtgggtgtctgcccctctacaagggccaccagcgtgttcc ctctggcccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgcccggg ctgcctctgtgaaggactacttcccgagcccgtagcgtgtctggaattc tggcgccctgaccagcgcgctgcacaccttccagctgtgtcgtcagcca ggcgccctgtacagcctgagcagcgtgtgacagtgcacagcagctctctg ggcaccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagccagcaacacca agggtggacaagaagggtggaacccaagagctgcgacaagaccacacct gtccccctgtcctgccccgaactgtgggaggcccttccgtgttctgtt cccccaagcccaaggacacctgatgatcagccggaccgccgaagt gacctgcgtgggtggatgtgtccacgaggacctgaagtgaagtca attggtagctggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaag agaggaaacagtacaacagcacctaccgggtgggtccgtgtgacgtg ctgcaccaggactggctgaacggcaagagtacaagtgaaggtgtcca acaaggccctgcctgccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagg ggcagccccgcgaacccagggtgtgcacactgcccccaagcaggagacg agctgaccaagaaccagggtgtccctgagctgtccgtgaaaggcttctac ccctccgatatcgccgtggatgggagagcaacggccagcccgagaac aactacaagaccacccccctgtgtggacagcgacggctcatttctct gggtgtccaagctgacagtggacaagtcccggtggcagcagggaacgtg ttcagctgtccgtgtgcacgaggccctgcacagccactacaccagaa gtccctgagcctgagccccggc	配列番号 229
軽鎖 A	tacatccacgtgaccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcgccga cagagtgaccatcaactgcagacctctcaggggcgtggcagcgacctg cactggatcagcacaagcctggcagagcccccaagctgctgatccacc acacaagcagcgtggaagatgccgtgcccagcagatttccggcagcgg cttccacaccagcttcaacctgaccatcagcgatctgcaggccgacgaca ttgccacctactattgtcagggtgtgctgagttcttcggcagaggcagcagac tgcacatcaagcgtacgggtggccgtcccagcgtgttcatttccacct gcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtctgtgcctgtgaac aacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtgggaagggtggacaacgccc tgacagcgggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaag gactccacctacagcctgagcagcacctgacactgagcaaggccgact acgagaagcacaagggtgtacgcctgcgaagtgacccaccaggccgtgtc tagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgaggtgt	配列番号 230
重鎖 B	gagggttagactgggtgagtcaggaggggggctgtgaagcccgggtgggt ctctccgctgagctgttctgcctccggcttgcatttcgataacgcctggat gacctgggtcaggcagcctccaggtgaaggagctggagtgggtgggaag aatcacagggtccaggcgaggcgtgtccgtggactacgcggaatctgtta aaggcggtttacaatctcaagggaacaataccaagaataccttgtatttg agatgaacaacgtgagaactgaagacaccggatattacttctgtgccaga	配列番号 231

【0 4 9 6】

10

20

30

40

50

【表 8 8】

	acaggcaaatactacgacttctgggtccggctatccccctggcgaggaatat tttcaagactgggtcagggaacccctgttatcgtgtcctccgacaaaacc catacccaagtgacacctgacacagagcggaccggaagtgcggaagcct ggcacctctgtgaagggtgtcctgcaaggccctggcaacaccctgaaaac ctacgacctgacactgggtgagcagcgtgccaggacaggactgcagtgg atgggctggtatcagccacgagggcgacaagaaagtgtcgtggaacggt tcaaggccaaagtaccatcgtactgggacagaagcaccacaccgccta cctgcagctgagcggcctgacctctggcgataccgccgtgtactactgcg ccaaggcgagcaagcaccggctgagagactacccctgtacgacgatg acggcgccctgaactgggcccgtggatgtggactacctgagcaactgga attctggggccagggcacagccgtgaccgtgtcatctgataagaccaca ccgtctccaccaagggccatcgggtcttccccctggcaccctcctccaag agcacctctggggcgacagcggccctgggtgctcctgggtcaaggactact tccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcgg cgtgcacaccttcccggtgtcctacagtctcaggactctactccctcag cagcgtggtgacccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctatct gcaactgtgaatcacaagcccagcaacaccaagggtgacaagaaagtga gccccaatctgtgacaaaactcacacatgccaccgtgccagcacctg aactcctggggggaccgtcagttcttcttcccccaaaacccaaggac accctcatgatctccccgaccctgaggtcacatgcgtgggtggtgacgt gagccacgaagaccctgaggtcaagtccaactggtatgttgacggcgtgg aggtgcataatgccaagacaaagccgcccggaggagcagtacaacagca cgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat ggcaaggagtacaagtcaagggtcacaacaaagccctcccagccccca tcgagaaaaccatctcacaagccaaaggcgacccccgagaaccacagg tgtacaccctgcccccatgcccggatgagctgaccaagaatcaagtcagc ctgtggtgctgtgtaaaaggcttctatccagcgacatcgccgtggagt ggagagcaatgggcagccggagaaactacaagaccacgctccctg gctggactccgacggctccttcttcttactcaaaactcaccgtggacaa gagcaggtggcagcagggggaacgttcttctatgctccgtgctgcatgag gctctgcacagccactacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
軽鎖 B	gacttctgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcg agagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcg ccggaacaactacctggctgtgtacgtgcagaagcccgagatcccc cagctgtgtatctacctggccagcagcagagccagcggcgtgcccga gattttctggcagcggcagcagacaaggacttaccctgaagatcagccgg gtggaaaccgagggacgtgggcacactactgtatgcaggcgagagaga gccccctggaccttggccagggcaccaaggtggacatcaaggacaaaac ccataccgcacccaactgactcaggacccctgccgtctctgtggcactga agcagactgtgactattacttgcaggcgactcactgaggagccactac gcttccctggtatcagaagaaacccggccaggcaccctgtgctgtgttac ggaaagaacaataggccatctggcatccccgaccgcttttctggcagtgc atcagggaaccgagccagctctgaccattaccggcgccaggctgaggac gaagccgattactattgcagctcccgggataagagcggctccagactgag cgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtctctcgataagaccataccc gtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccactagcgacgagcag ctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgctgtgaacaacttctacccc cgcgaggccaaagtgcagtggaaaggtggacaacgccctgcagagcggc aacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctac agcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcac aagggttacgcctgcgaagtgaccaccagggcctgttagccccgtga ccaagagctcaaccggggcgagtgt	配列番号 301
結合タンパク質 30 アミノ酸配列		
重鎖 A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqts ~~gytftah~~ ilfwfrqapgrglewv gwikp ~~qygav~~ nfggfrdrvtlrdvyreiaymdirglkpddtavyyca rdrsygdsswaldawgqgttvvsaastkgpsvfplapsskstsggtaa	配列番号 232

【0 4 9 7】

10

20

30

40

50

【表 8 9】

	lgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpss slgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggpsv flfppkpkdtlmsrtpevtcvvvdvshdepvkfnwyvdgvevhna ktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekti skakgqprepqvctlpssrdeltknqvsiscavkgfypsdiavewesn gqpennykttppvldsdsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvlhealh shytqkslslspg	
軽鎖 A	yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapklilh htssveegvpsrfsqsgfhtsfqltisdlqaddiatyycqlqffgrsrh ikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvcllnnfypreakvqwkvdnal qsgnsqesvteqdskdstyslssltliskadyekhkvyacevthqglssp vtsfnrgec	配列番号 233
重鎖 B	Evrlvesggglvkpggsrlscsasgfdnawmtwvrpppg kglewvgritgpegswsdyaesvkgrftisrdntkntlylem nnvrtedtgyyfcartgkydfwsgyppeeyfqdwgqgtlv ivssrdktqvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgnltktydlh wvrsvpqglqwmgwishgedkkviverfkakvtidwdrst ntaylqlsgltsgdtavyycakgskhrlrdyalydddgalnwav dvdylnlefwgqgtavtvssdkthtastkgpsvflapssksts ggtaalglclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssgly slssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkth tcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmsrtpevtcvvvdvsh edpevkfnwyvdgvevhnaatkpreeqynstyrvsvltvlh qdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvtylp pcrdeltknqvsclvkgfypsdiavewesngqpennyktt ppvldsdsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvlhealhshytq kslslspg	配列番号 234
軽鎖 B	dfvltqspshlsvtppgesasisckssshlihgdrnnylawvyqkpgrsp qlliylasrasgvpdrfsgsgskdftlkisrvetedvgtyycmqgres pwtfqggtkvdkthtaseltqdpavsvalkqvtitcrgdlsrshyas wyqkkgqapvllfygknnrpsgipdrfsgsasgnrasltitgaqaede adyycssrdksgrlsvfgggkltvldkthtrtvaapsvfifppsdeqlk sgtasvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstysl ssltliskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 235
結合タンパク質 30 スクレオチド配列		
重鎖 A	agagcccacgtggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggcgccct ctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcacgcccacatc ctgttctggttcggcaggccctggcagaggactggaatgggtgggatg gatcaagccccagtatggcggcgtgaacttcggcggaggcttcgggat agagtgaacctgacccgggacgtgtaccgcgagatcgctacatggaca tcgggggctgaagcccgatgacaccgcccgtgtactactgcgccagaga cagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttggggccaggg cacaaccgtggtggtgtctgccgctctacaaaggccccagcgtgttcc ctctggcccctagcagcaagagcacatctggcggaaacagccgcccctggg ctgcctctgtgaaggactactttccgagcccgtgaccgtgtcctggaattc tggcgccctgaccagcggcgtgcacacctttccagctgtgtgcagtcca ggcgccctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgccagcagctctctg ggcaccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagcccagcaacacca aggtggacaagaagggtggaacccaagagctgcgacaagaccacacct gtccccctgtcctgccccgaactgctgggaggcccttcctgttctctgtt cccccaagcccaaggacacctgatgatcagccggacccccgaagt	配列番号 236

【0 4 9 8】

10

20

30

40

50

【表 90】

	gacctgcgtgggtggatgtgtccacgaggacctgaagtgaagtca attggtacgtggacggcgtggagtgacaaacccaagaccaagcaag agaggaacagtacaacagcacctaccgggtgtgtccgtgtgacctg ctgcaccaggactggctgaacggcgaagagtacaagtgaagggttcca acaaggccctgcctgccccatcgagaaaacatcagcaaggccaagg gccagccccgcgaacccaggtgtgcacactgcccccaagcaggacg agctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgcccgtgaaggcttctac ccctccgatatgccgtggatgggagagcaacggccagcccgagaaac aactacaagaccacccccctgtgtgacagcgacggctcatttctcct gggttccaagctgacagtggaagtcacgggtggcagcagggaacgtg ttcagctgtccgtgtgtgcagaggccctgcacagccactacaccagaa gtccctgagcctgagccccggc	
軽鎖 A	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcgccga cagagtgaccatcaactgccagacctctcaggggcgtggcgagcgacctg cactggtatcagcacaagcctggcagagcccccaagctgtgtatccacc acaaagcagcgtggaaagggcgtgccagcagatttccggcagcg gtttccacaccagcttccagctgacctacagcgtatgcaggccgacgac attgccacctactattgtcaggtgtgtcagttcttccggcagaggcagcaga ctgcacatcaagcgtacgggtggccgtccagcgtgttcatcttccacct agcgacgagcagctgaagtcggcacagcctctgtgtgtgctgtgaa caacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaagggtggacaacgcc ctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaa ggactccacctacagcctgagcagcacctgacactgagcaaggccgac tacgagaagcacaagggttacgcctgcgaagtgacccaccaggccctgt ctagccccgtgaccaagagcttcaacggggcgagtgt	配列番号 237
重鎖 B	gagggttagactgggtggagtgcaggagggggctgtgaagcccggtgggt ctctccgcctgagctgttctgtcccggtttgtatttcgataacgcctggat gacctgggtcaggcagccctccaggtaagggactggagtgggtgggaag aatcacagggtccaggcggaggcgtgtccgtggactacgcggaatctgtta aaggggcgtttacaactcgaagggaataacaaataacctgttatttgg agatgaacaacgtgagaactgaagacaccgataattcttctgtccaga acaggccaataactacgacttctgtccggctatccccctggcgagggaatat tttcaagactgggtcagggaacccctgttatgtgtcttccgacaaaacc cataccagggtgacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcct ggcaccctgtgtgaagggtgtcctgcaaggccccctggcaacacctgaaaac ctacgacctgcaactgggtgcgagcgtgccaggacaggactgcagtgg atggcgtggatcagccacgaggcgacaagaagtgtatgtggaacgtgt tcaaggccaagtaccatcgactgggacagaagcacaacaccgccta cctgcagctgagcggcctgacctgtggcgataccgccgtgtactactgcg ccaagggcagcaagcaccggctgagagactaccccctgtacgacgatg acggcgccctgaactggccgtggatgtggactacctgagcaacctgga attctggggccaggccacagccgtgaccgtgtcatctgataagaccaca ccgcttccaccaagggcccatcgggtcttccccctggcaccctcctccaag agcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctgtgaaggactact tccccgaaccgggtgacgggtgtgtggaactcaggcgccctgaccagcgg cgtgcacaccttcccggtgtctctacagtctcaggactctactccctcag cagcgtgtgtgacctgccccccagcagcttgggcacccagacctacatct gcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaagggtggacaagaagtga gccccaatcttgtgacaaaactcacacatgccaccgtgccagcactg aactcctgggggaccgtcagcttctcttccccccaaaacccaaggac acctctatgtctccggaccctgaggtcacatcggtgtgtgtggacgt gagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtatgttgacggcgtgg aggtgcataatgccaagacaagcccgaggaggagcagtagacaacagca cgtaccgtgtgtgacgtctctaccgtctgtcaccaggactggctgaat ggcaaggagtacaagtgaagggtctcaacaaagccctccagccccca tcgagaaaaccatctccaagccaagggcagccccgagaaccacagg	配列番号 238

10

20

30

40

【0499】

50

【表 9 1】

	tgtacacctgccccatgccgggatgagctgaccaagaatcaagtacgc ctgtggtgctggtaaaaggcttctatccagcgacatcgccgtggagtg ggagagcaatgggcagccggagagaacaactacaagaccacgcctccgt gctggactccgacggctccttctctactcaaaactacccgtggacaa gagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgctgcatgag gctctgcacagccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
軽鎖 B	Gacttcgtgctgaccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcg agagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcga ccggaacaactacctggcttggtagctgcagaagcccgccagatcccc cagctgctgatctacctggccagcagcagagccagcggtgcccata gatttttggcagcgccagcgacaaaggacttaccctgaagatcagccgg gtggaaccgagagcgtgggcacctactactgtatgcagggcagagaga gcccctggaccttggccagggcaccaaggtggacatcaaggacaaaac ccataccgcatccgaactgactcaggacctgcccgtctctgtggcactga agcagactgtgactattacttgcgagggcactcactgcggagccactac gcttccctggtatcagaagaaccggccagggcactgtgctgtgttctac ggaaagaacaataggccatctggcatcccgaccgcttttctggcagtg atcaggaaccgagccagctgacattaccggcgccaggtgaggac gaagccgattactattgacgtcctccgggataagagcggtccagactgag cgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtcctcgataagaccataccc gtacgggtggccgctccagcgtgttcattctccacctagcgacgagcag ctgaagtcggcgacagcctctgtcgtgtgctgtaacaacttctacccc cgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgcctgcagagcggc aacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctac agcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcac aaggtgtacgcctgcgaagtgaccaccagggcctgtctagccccgtga ccaagagcttcaaccggggcgagtg	配列番号 239
結合タンパク質 31 アミノ酸配列		
重鎖 A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgyftahilfwfrqapgrglewv gwipqpygavnfgggfrdrvlttrdvreiaymdirglpddtavyyca rdsygdsswaldawgqgttvvsaastkgpsvfplapsskstsggtaa lgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavqlssglyslssvvtvps slgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkcdkthtppcpapellggpsv flfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshdpevkfnwydvgevhna ktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekti skakgqprepqvctlpssrdeltknqvsiscavkgfypsdiavewesn gqpennykttpvldsdsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvlhealh shytqkslslspg	配列番号 240
軽鎖 A	Yihvtqspsslsvisgdrvtincqtsqvgvsgdlhwyqhkpgrapklh htssvedavpsrfsfsgfhtsfqltisdlqaddiatyycqvlqffgrsrh ikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvcllnnfypreakvqwkvdnal qsgnsqesvteqdsdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglssp vtksfnrgec	配列番号 241
重鎖 B	Evrlvesggglvkpggsrlscsasgfdfdnawmtwvrppg kglewvgritgpggegswsvdyaesvkgrftisrdntkntlylem nnvrtdtgyyfcartgkydfwsgyppgeeyfqdwgqgtlv ivssdkthtqvhltsqsgpevrkpgtsvkvsckapgnltktydlh wvrsvpqglqwmgwishgdgkvviverfkakvtidwdrst ntaylqlsgltsgdtavyycakgskhrlrdyalydddgalnwav dvdylnlefwwgqgtavtvssdkthtastkgpsvfplapssksts ggtaalglvkdylfpepvtvswngaltsgvhtfpavqlssgly slssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkcdkth tcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsh	配列番号 242

【0500】

10

20

30

40

50

【表 9 2】

	edpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlh qdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepvytlp pcrdeltknqvsllwclvkgfypsdiavewesngqpennykttp pvltdsgsflyskltvdksrwqqgnvfscsvlhealhshytqk slslspg	
軽鎖 B	dfvltqspshsvtpgesasiscksshlihgdrnnylawyvqkprsp qlliylassaragvpdrfsgsgsdktlklisrvetedvgtyyqmgregs pwtfgggtkvdikdkthtaseltqdpavsvalkqvtitcrdlsrshyas wyqkpgqpavllfygknnrpsgipdrfsgsasgnrasltitgaqaede adyycssrdksgrlsvfgggtklvldkthtrtvaapsvfifppsdeqlk sgtasvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstysl sstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 243
結合タンパク質 31 スクレオチド配列		
重鎖 A	agagcccacctgggtgcagtctggcaccgcatgaagaaaccaggcgccct ctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcaccgcccacatc ctgttctgttccggcaggccctggcagaggactggaatgggtgggat ggatcaagccccagatggcgccgtgaacttcggcgaggcttcggga tagagtaccctgaccgggacgtgtaccgcgagatcgctacatggac atccggggcctgaagcccgatgacaccgctgtactactgcgccagag acagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttggggccagg gcacaaccgtgggtgtctgcccctctacaaaggccccagcgtgttc cctctggcccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgctgg gctgctctgtgaaggactacttcccgagcccgtagccgtgtcctggaatt ctggcgccctgaccagcggcggtgcacaccttccagctgtgtgcagtc agcggcctgtacagcctgagcagcgtctgtgacagtcccagcagctctc tgggacaccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagcccagcaaac caaggtgggacaagaaggtggaaccaagagctgcgacaagaccacac ctgtccccctgtcctgccccgaactgctgggaggcccttccgtgttct gttcccccaagcccgaagacacctgatgatcagccggacccccgaa gtatcctgcgtgggtgggtgtgtgtccacagaggacctgaagtgaagt caattgtgtacgtggacggcgtggaagtgcacaacccaagaccaagcca agagaggaacagtacaacagcacctaccgggtgtgtcctgtgtgaccg tgctgcaccaggactggctgaacggcaagagtacaagtgaaggtgtc caacaaggccctgcttccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaa gggccaagccccggaacccaggtgtgcacactgcccccaagcaggga cgagctgaccaagaaccaggtgtcctgagctgtgctgaaaggcttct acccctccgatacgcctgggaatgggagagcaacggccagcccagaga acaactacaagaccacccccctgtgtggacagcgacggctcattctc ctgggtgtccaagctgacagtggacaagtcgggtggcagcagggaacg tgttcagctgtcctgtgtgcacgaggccctgcacagccactacaccag aagtcctgagcctgagccccggc	配列番号 244
軽鎖 A	tacatccacgtgaccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggcga cagagtaccatcaactgccagacctctcaggggcgtgggcagcgacctg cactgggtatcagcacaagcctggcagagcccccaagctgtgatccacc acacaagcagcgtggaagatgcctgcccagcagatttccggcagcgg cttccacaccagcttccagctgacctcagcagatctgcaggccgacgaca ttgccacctactattgtcaggtgtgtcagttcttcggcagaggcagcagac tgcacatcaagcgtacgggtggccgtcccagcgtgttcatcttccacct gogacgagcagctgaagtcggcacagcctctgtgtgtcctgtgtgaa caacttctacccccgagggccaaagtgcagtggagggtggacaacgcc ctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaa ggactccacctacagcctgagcagcacctgacactgagcaaggccgac tacgagaagcacaaggtgtacgctgcgaagtgaccaccaggccctgt ctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtg	配列番号 245

【0501】

10

20

30

40

【表 9 3】

重鎖 B	gaggttagactgggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggtgggt ctctccgcctgagctgttctgcctccggctttgattcgataacccctggat gacctgggtcaggcagcctccaggtaaggagctggagtggtgggaag aatcacagggtccaggcggagggctgtccgtggactacgcggaatctgtta aagggcgggtttacaatctcaagggaataaccaagaataccttgtatttgg agatgaacaacgtgagaactgaagacacccgatattacttctgtgccaga acaggcaatactacgacttctgtccggctatccccctggcgaggaata tttcaagactgggtcagggaacccctgttatcgtgtcctccgacaaaac ccatacccagggtgcacctgacacagagcggaccggaagtgcggaagcc tggcacctctgtgaaggtgtcctgcaaggccctggcaacacccctgaaa cctacgacctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacaggactgcagtg gatgggctggatcagccacgagggcgacaagaagtgtatctgtgaacg gttaaggccaaagtaccatcgcactgggacagaagcaccacacccgccc tacctgcagctgagcggcctgacctgtggcgataccgcccgtgtactactg cgcaaaggcgacgaagcaccggctgagagactacgcccgttacgacga tgacggcgccctgaactggcgctggatgtggactacctgagcaacctg gaattctggggccagggcacagccgtgaccgtgtatctgataagacc acaccgcttccaccaaggggccatcggtcttccccctggcacccctctcc aagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgctgtgtaaggact acttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcggcctgaccag cggcgtgacacaccttccggctgtcctacagtcctcaggactctactccct cagcagcgtggtgacctgcccctccagcagcttgggacccagacctac atctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaag ttgagcccaaatctgtgacaaaactcacacatgccaccgtgcccagca cctgaactctggggggaccgtcagttctcttccccccaaaacccaa ggacacccctcatgatctccggaccctgaggtcacatgcgtgtgtgtgg acgtgagccacgaagacctgaggtcaagtcaactggatgtgtgacggc gtggaggtgcataatgccaagacaagccggcgaggagcagtagacaac agcacgtaccgtgtgtgacgctcctcaccgtcctgcaccaggactggct gaatggcaaggagtacaagtcaaggtctccaacaagccctcccagcc cccatcgagaaaaccatctccaagccaaagggcagccccgagaacca cagggtgtacacctgccccatgccgggatgagctgaccaagaatcaag tcagcctgtgtgtgctggtaaaaggcttctatcccagcgacatgccgtg gagtgggagagcaatgggcagccggagaaactacaagaccacgcct cccgtgtgtgactccgacggctccttcttctactcaaaactcaccgtg gacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgtccgtgtgtgc atgaggctctgcacagccactacacgcagaagagccttccctgtctccg ggt	配列番号 246
軽鎖 B	Gacttcgtgtgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcg agagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcg accggaacaactacctggcttggtagctgcagaagcccggcagatcccc ccagctgctgatctacctggccagcagcagagccagcggcgtgcccgat agattttctggcagcggcagcgacaaggacttaccctgaagatcagccg ggtggaaccgaggacgtgggcacctactactgtatgcagggcagaga gagccccctggaccttggccagggcaccaaggtggacatcaaggacaaa acccataccgcacccgaactgactcaggacctgcccgtctgtgtgact gaagcagactgtgactattacttgcggaggcgactcactgcggagccact acgcttctgtgtatcagaagaacccggccaggcacctgtgtgtgtct acggaaagaacaataggccatctggcatccccgaccgctttctgtgcagt gcatcagggaaccgagccagctgtaccattaccggcgcccaggctgag gacgaagccgattactattgcagctccgggataagagcgggtccagact gagcgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtcctcgataagaccata cccgtacgggtggccgtcccagcgtgttcacatctcccacctagcgagcag cagctgaagtcggcacagccctgtgtgtgtgctgtgaacaacttctac ccccgcgaggccaaagtgcagtggagggtggacaacgcccctgcagagc ggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccac	配列番号 247

【0 5 0 2】

10

20

30

40

50

【表 9 4】

	ctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaa gcacaaggtgtacgcctgcgaagtgaccaccaggccctgtctagcccc gtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
結合タンパク質 32 アミノ酸配列		
重鎖 A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgyftahilfwfrqapgrglewvg wikpqygavnfgggfrdrvtlrdvyreiaymdirglkpddtavyyca drsygdsswaldawgqgttvvsvaastkpgsvfplapcsrstsestaalg clvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpsslg tktytcnvdhkpstkvdkrveskygppcpapeflggpsvflfppk pkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpree qfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeyckvsnkglpssiektiskakgqpr epqvyltppcqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpenny kttpvldsdgsfflyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqksl slslgk	配列番号 302
軽鎖 A	Yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqvgvsgdlhwyqhkpgrapklilh tssvedgvpsrfsqsgfhtsfnltisdldaddiatyycqvlqffgrsrhik rtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcilnnfyreakvqwkvdnalqsg nsqesvteqdskdstyslsltliskadyekhkvyacevthqglsspvtk fnrgec	配列番号 303
重鎖 B	Qvqlvqsgaevvkpgasvkvscasgyftsyihwvrqapg qglewgslypgnvntnyaqkfqrattltdtsistaymelsrls ddtavyyctrshyglwnfdvngkgtttvtvsssqvqlvesggg vvqprsrslscaasgftkawmhwrqapgkqlwvvaqikd ksnsyatyyadsvkgrftisrddskntlylqmnsdraedtavyyc rgvyyalspfdywgqgtltvssrtastkpgsvfplapcsrstses taalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglysls svvtvpsslgtktytcnvdhkpstkvdkrveskygppcppe papeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpev qfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlng keyckvsnkglpssiektiskakgqprepvctlpssqeemtk nqvslscavkgyfypsdiavewesngqpennykttpvldsdgs fflyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	配列番号 304
軽鎖 B	Divmtqtpslsvtpgqpasickssqslvhnantylswylqkpgqsp qsliykvsnrfsqvpdrfsgsgtdftikisrveaedvgvyycgqgtqy pftfgsgtkveikgqkaapdiqmtqspsslsasvgdrvtitcqsqniy vwlwnyqqkpgkapklliykasnlhtgvpsrfsqsgsgtdftltisslqpe diatyycqggqtypyifgqgtkleiktgkpsrtvaapsvfifppsdeqlks gtasvvcilnnfyreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstysls stltiskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 305
結合タンパク質 32 ヌクレオチド配列		
重鎖 A	agagcccacctgggtcagtcctggcaccgcatgaagaaccaggcgccctc gtcggggtgtcctgtcagacaagcggtacaccttcaccgcccacatcctgt tctggttccggcaggccccctggcagaggactggaatgggtgggatggatca agccccagtatggcgccgtgaacttcggcggaggcttccgggatagagtga ccctgacccgggacgtgtaccgcgagatcgctacatggacatccggggc ctgaagccccgatgacaccgctgtactactgcgccagagacagaagctac ggcgacagcagctgggctctggatgcttggggccagggcacaaacctggt ggtgtctgcgcctctacaaaggccccctcggtgttcctctggccccctgc agcagaagcaccagcgaatctacagccgccccctgggctgcctcgtgaagga ctacttccccgagccccgtgacctgtctcctggaactctggcgctctgacaagc ggcggtgcacaccttccagccgtgtcctcagagcagcgccgtgtactctctga gcagcgctcgtgacagtgcacagcagcagcctgggcaccaagacctacacc tgtaactggaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcggtgga atctaagtacggccccctcctgcctccttgcacagccccctgaatttctgggcg	配列番号 306

【0503】

10

20

30

40

50

【表 9 5】

	gacctccgtgttctgttcccccaagcccaaggacacctgatgatcag ccggacccccgaagtgcacctgctgggtgggtgatgtgtccagggaagatcc cgagggtgcagttcaattggttacgtggacggcgtggaagtgcacaacgcaa gaccaagcccagagaggaacagtccaacagcacctaccgggtgggtgtccg tgctgacctgtgtgaccaggactggctgaacggcaagagtacaagtgc aggtgtccaacaaggccctgcccagctccatcgagaaaacctcagcaag gccaagggccagccccgcgagcctcaagtgtatacctgtcccccttgccag gaagagatgaccaagaaccagggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttct acccagcgcacattgctggaatgggagagcaacggccagcccgagaa caactacaagaccacccccctgtgtggacagcgaggtcatttctctg tactcaagctgacctggacaagagccggtggcagggaaggcaacgtgttc agctgtctcgtgatgcacaggccctgcacaaccactacaccagaagtcc ctgtctgtctccctgggcaag	
軽鎖 A	Tacatccacgtgacctagagccccagcagcctgtccgtgtccatcgggcga cagagtgacctcaactgccagacctctcaggggcgtgggcagcgacctgc actgggtatcagcacaagcctggcagagcccccaagctgtgatccaccaca caagcagcgtggaagatggcgtgcccagcagattttccggcagcggttcc acaccagcttcaacctgacctcagcgatctgcaggccgacgacattgcca cctactattgtcaggtgtcgtcagttcttggcagaggcagcagactgcacat caagcgtacgtggcgcctcccagcgtgtcatcttccacctagcgacgag cagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgctgtgaacaacttctacc cccgagaggccaaagtgcagtggaggtggacaacccctgcagagcgg caacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctac agcctgagcagcacccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcaca gggtgtacgctgcgaagtgaccaccaggccctgtctagccccgtgacca gagcttcaaccggggcgagtgt	配列番号 307
重鎖 B	cagggtgcagctgggtgcagcttggcggcagggtcgtgaacctggcgctct gtgaagggtgtctgcaaggccagcggctacacctttaccagctactacatcc actgggtgctgcccagccccctggacaggactggaatggatcgccagcatc taccctggcgaacgtgaacaccaactacgcccagaagtccaggggcagagc cacctgacgtggacaccagcatcagcacccgctacatggaactgagcc ggctgagaagcgacgacaccgctgtactactgcaccgggtcccactacg gctgtgattggaacttcagctgtggggcaagggcaccaccgtgacagtgt ctagcagccagggtgcagctggtggaatctggcggcggagtgtgagcct ggcagaagcctgagactgagctgtgcccagcggccttacccttaccaaag gcctggatgactgggtgcccagggccccctggaagcagctggaatgggt ggcccagatcaaggacaagagcaacagctacgcccactactacgcccgaca gcgtgaaggggccggttcaccatcagccgggacgacagcaagaacacctg tacctgcagatgaacagcctgcggggcggaggacaccgctgtactactgt cggggcgtgtactatgcccctgagcccccttcgattactggggccagggaacc ctcgtgacctgtctagtcggaccgccagcacaaggcccatcggtgttc cctctggccccctgagcagaagcaccagcgaatctacagccgccccctgggc tgccctgtgaaggacttcttccgagcccgtagccgtgtcctggaactctg gcgtctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgtcctcagagcagcg gcctgtactcttgagcagcgtcgtgacagtggccagcagcagcctgggca ccaagacctacacctgtaactgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtg gacaagcgggtggaatctaagtacggccctccctgcccctcttcccagcc cctgaatttctggggcggaccctcgtgttctgttcccccaaggcccaagg acacctgtatgatcagccggacccccgaagtgcctgtggtgggtggtg tgtcccaggaagatcccagggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtgg aagtgcacaacccaagaccaagcccagagagggaacagtccaacagcacc taccgggtggtgtccgtgtgacctgtgtcaccaggactggctgaacggc aaagagtacaagtgaaggtgtccaacaaggccctgcccagctccatcgag aaaacctcagcaaggccaaggccagccccgcgagcctcaagtgtgtac cctgccccctagccaggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgagctg tgccgtgaaaggcttctacccagcgcacattgcccgtggaatgggagagcaa	配列番号 308

【0 5 0 4】

10

20

30

40

50

【表 9 6】

	cgccagcccagagaacaactacaagaccacccccctgtgctggacagcg acggctcattcttctggtgtccaagctgaccgtggacaagagccggtggca ggaaggcaacgtgttcagctgtccgtgatgcacgagccctgcacaacca ctacaccagaagtcctgtctctgtccctgggcaag	
軽鎖 B	gacatcgtgatgaccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggacag cctgccagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtgcacaacaacgc caacacctacctgagctggtatctgcagaagcccgccagagccccagtc cctgatctacaaggtgtccaacagattcagcggcgtgcccagacagattctc ggcagcggctctggcaccgacttcacctgaagatcagccgggtggaagc cgaggacgtggcggtgtactattgtggccaggccaccagttacccctcac ctttggcagcggcaccaaggtggaatcaaggccagcccaaggccgccc ccgacatccagatgaccagagccccagcagcctgtctgcccagcgtgggc gacagagtgaccatcacctgtcaggccagccagaacatctacgtgtggctg aactggtatcagcagaagcccggaaggccccaagctgctgatctacaag gccagcaacctgcacaccggcgtgccagcagatttctggcagcggctcc ggcaccgacttcacctgacaatcagctccctgcagcccaggacattgcc acctactactgccagcagggccagacctaccctacaccttggccagggc accaagctggaaatcaagaccaaggcccccagccgtacggtggccgctcc cagcgtgttcattctccacctagcgcagcagcgtgaagtcggccacagc ctctgtcgtgtgctgctgaacaacttctaccccgccgagggccaaagtgcag tggaagggtggacaacgcctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtga ccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgaca ctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgc ccaccagggcctgtctagccccgtaccaagagcttaaccggggcgagt gt	配列番号 309
結合タンパク質 33 アミノ酸配列		
重鎖 A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgyftahilfwfrqapgrglewvg wikipqygavnfgggfrdvtlrdvyreiaymdirglkpdtdavyycard rsygdsswaldawgqgttvvvsaaatkgpsvfplapcsrstsestaalgcl vkdypfepvptvswngaltsgvhtfpavllqssgylsylvvtpssslgkt ytcnvdhkpstnkvdkrveskygppcpapeflgppsylvfpkpkd tlmisrtpevtcvvvdvsqedpevfqnwyvdgvevhnaktkpreeqfns tyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgpprepqv ytlppqeemtknqslwclvkgfypsdiavewesngqpennyktpvp ldsdsfflyskltvdksrwqegnvfscsvmhhealhnhytqkslsislglk	配列番号 310
軽鎖 A	Yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvsdlhwyqhkprapklhht ssvedgvpsrfsfgsfhtsfntlsdlqaddiatyycqlqffgrgsrlhikrt vaapsvfifppsdeqiksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgns qesvteqdskdstyslsstltskadyekkhvyacevthqglsspvtksfnr gec	配列番号 311
重鎖 B	Qvqlqesgpglvkpsqtlstctvsgfslsdygvhwvrppgkgl ewlgviwagggtynpslksrktiskdtsknqvslklssvtaadta vyycardkgysyyysmdywgqgtvtvsssqvqlvesgggv qpgsrslrscasgftfkawmhvwrqapgkqlwvvaqikdksn syatyyadsvkgrftisrddskntlylqmnsraedtavyycrgvy yalspfdywgqgtltvssrtastkgpsvfplapcsrstsestaalg clvkdypfepvptvswngaltsgvhtfpavllqssgylsylvvtp ssslgktytcnvdhkpstnkvdkrveskygppcpapeflg psvflfppkpkdltmisrtpevtcvvvdvsqedpevfqnwyvdg vevhnaktkpreeqfnstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsn kglpssiektiskakgpprepqvctlpssqeemtknqvsiscavk gfypsdiavewesngqpennyktpvldsdsfflyskltvdks rwqegnvfscsvmhhealhnhytqkslsislglk	配列番号 312

【0 5 0 5】

10

20

30

40

50

【表 9 7】

軽鎖 B	Divmtqtplslsvtpgqpasisckssqslvhnnantylswylkpgqspq sliykvsnrfsqvpdrfsgsgsgtdftikisrveadvgyycgqgtqypft fgsgtkveikgqpkaapdivltqspaslavspgqratitcrasesveyvts lmqwyqqkpgqppkllifaasnvesgvparfsgsgsgtdftlinpvean dvanyycqqsrkvpytfgqgtkleiktgkpsrtvaapsvfifppsdeqlks gtasvvcllnnfybreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdsksdystslsst ltlskadyekkhvyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 313
結合タンパク質 33 スクレオチド配列		
重鎖 A	agagcccacctgggtgcagtcctggcaccgcatgaagaaaccaggcgcctct gtgcgggtgtctctgcagacaagcggctacaccttcaccgcccacatcctgt tctgttccggcaggccctggcagaggactggaatgggtgggatggatca agccccagatggcgcctgaacttcggcggaggcttcgggatagagtga ccctgaccgggacgtgtaccgcgagatgcctacatggacatccggggc ctgaagcccgatgacaccgcccgtgtactactgcgcagagacagaagctac ggcgacagcagctgggtcttgatgcttggggccagggcacaaccgtggt ggtgtctccgctctacaaaggccctcggtgttcccttgcccctgtgc agcagaagcaccagcgaatctacagccgctgggtgctcctgtgaagga ctactttccgagcccgtgacctgtctggaactctggcgtctgacaagc ggcgtgtcacaccttccagccgtgctccagagcagcggcctgtactctga gcagcgtctgacagtgcccagcagcagcctgggcaccaagacctacacc tgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggtgga atctaagtacggccctccctgcccctctggccagcccgtgaatttctggcg gacctccgtgttctgttcccccaagcccaaggacacctgatgatcag ccggacccccgaagtgaactgcgtggtggtggtggtgttccaggaagatcc cgagggtcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaa gaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctaccgggtggtgtccg tgcgtaccgtgtctgaccagagctggctgaacggcgaagagtaacagtga agggtgtccaacaaggccctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaag gccaagggccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgcccccttgccag gaagagatgaccaagaaccagggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggctct accccagcgacattgcccgtggaatgggagagcaacggccagcccagaa caactacaagaccacccccctgtgtgacagcgacggctcatttctcgt tactccaagctgacctggacaagagccggtggcagggaaggcaacgtgttc agctgtcctcgtgatgcagaggccctgcacaaccactacaccagaagtcc ctgtctctgtccctgggcaag	配列番号 314
軽鎖 A	Tacatccacgtgaccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggcga cagagtaccatcaactgccagaccttcaggggcgtgggcagcgacctgc actggtatcagcacaagcctggcagagcccccaagctgctgatccaccaca caagcagcgtggaagatggcgtgcccagcagatttccggcagcggcttcc acaccagcttcaacctgacctacagcgatctgcaggccgacgacattgcca cctactattgtcagggtgtcgtcagttcttcggcagaggcagcagactgcacat caagcgtacgggtggcgcctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgag cagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgctgctgaacaacttctacc cccgcgaggccaaagtgcagtggaaagggtggacaacgccctgcagagcgg caacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctac agcctgagcagcacctgacactgagcaaggccgactacgagaagcaca gggtgtacgcctgcgaagtgaaccaccaggccctgtctagccccgtgacca gagcttcaaccggggcgagtg	配列番号 315
重鎖 B	cagggtcagctgcaggaaatctggccctggcctcgtgaagcctagccagacc ctgagcctgacctgtacctgtccggcttcagcctgagcgactacggcgtgc actgggtgctgcagccacctggaaaaggcctggaatggctggcgtgatct gggctggcggaggcaccaactacaaccccagcctgaagtccagaaagacc atcagcaaggacaccagcaagaaccagggtgtccctgaagctgagcagcgt gacagcccgcgataccgcccgtgtactactgcgcagagacaagggtaca gctactactacagcatggactactggggccagggcaccaccgtgacctgt catcctctcagggtgcagctgggtggaatctggcggcgagtggtgcagcctg	配列番号 316

【0506】

10

20

30

40

【表 9 8】

	gcagaagcctgagactgagctgtgccgccagcggcttcaccttcaccaagg cctggatgcaactgggtgcgccaggccctggaaagcagctggatgggtg gcccagatcaaggacaagagcaacagctacgccacactactacgccgacag cgtgaaggggcgggttcaccatcagccgggacgacagcaagaacacccgtg acctgcagatgaacagcctgcgggcccaggacaccgcccgtgtactactgtc ggggcggtactatgccctgagcccttcgattactggggccagggaacccct cgtgaccgtgtctagtcggaccgcttcgaccaaggggcccatcggtgtccct ctggcccttcgagcagaagcaccagcgaatctacagccgcccctgggctgc ctcgtgaaggactactttcccgagcccgtagcctgtcctggaactctggcg ctctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgtccagagcagcggcc tgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgccagcagcagcctgggaccca agacctacacgtgaacgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtggac aagcgggtggatctaagtacggccctccctgcccctctgcccagccctg aattctggggcgaccctccgtgttctgttcccccaaggccaaggacac cctgatgatcagccggaccccccgaagtgcctgctgggtgggtgtgtc ccagggaagatcccagggtgcagttcaattgtgtgacggcggtggagt gcacaacgccaagaccaagcccagagaggaaacagttaacagcacctacc gggtgggtgtcgtgtgacgtgtgcaccaggactggctgaacggcaag agtacaagtgaaggtgtccaacaaggccctgccagctccatcgagaaaa ccatcagaagccaaggggccagcccgcgagcctcaagtgtgtaccctg ccccttagccagggaagagatgaccaagaaccagggtgtcctgagctgtcc gtgaaggcttctacccagcgacattgccgtggatggagagcaacggc cagcccgagacaactacaagaccacccccctgtgtggacagcgacgg ctattctctgtgttccaagctgaccgtggacaagagccgggtggcaggaa ggcaacgtgttcagctgtcctgtgatgcagaggccctgcacaaccactac accagaagtcctgtctctgtcctgggcaag	
軽鎖 B	gacatcgtgatgaccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggacag cctgccagcatcagctgcaagagcagccagagcctgggtgcacaacaacgc caaacctacctgagctgggtatctgcagaagcccggccagagccccagtc cctgatctacaagggtgtccaacagattcagcggcggtgcccgacagattctc ggcagcggctctggcaccgacttcacccctgaagatcagccgggtggaagc cgaggacgtggcggtgtactatttgccaggggcaccagtagcccttcac ctttggcagcggcaccaggtggaaatcaaggggccagcccaaggccgccc ccgacatcgtgtgacacagagccctgtagcctggcgtgtctcctggaca gagggccaccatcacctgtagagccagcgagagcgtggaatattacgtgac cagcctgatgcagtggtatcagcagaagcccggccagcccccaagctgct gatttctgcggccagcaacgtggaaagcggcggtgccagccagatttccgg cagcggctctggcaccgacttcacccctgacctcaaccccgtggaaagcaa cgacgtggccaactactactgcccagcagagcgggaaggtgccctacacctt tggccaggggcaccaagctggaaatcaagaccaaggggccccagccgtacg gtggccgctcccagcgtgttcatcttccacctagcgacgagcagctgaagt ccggcacagcctctgtcgtgtgctgtgaacaacttctacccccgcgaggc caaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccag gaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagca gcacctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcc tgcgaagtgaccaccaggccctgtctagccccgtgaccaagagcttaac cggggcgaggtg	配列番号 317
結合タンパク質 34 アミノ酸配列		
重鎖 A	Qvhltsqgpevrkpgtsvkvscapgnltktydlhwrvsvpgqlqwm gwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgdtavyycakg skhrlrdyalydddgalnwavdvdylnlefwgqgtavtvssastkqpsv fplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqss glyslssvvtvpssslgtkytctenvdhkpsntkvdkrveskygppcppep apeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyv dgvevhnaktkpreeqfnstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkgl pssiektiskakgqprepvytlppcqeemtknqvslwclvkgyfypsdi	配列番号 318

【0 5 0 7】

10

20

30

40

【表 9 9】

	vewesngqpennykttppvldsdsfflyskltvdksrwqegnvfscsv mhealhnhytqkslsislglk	
軽鎖 A	Dfvltqspshsvtpgesasisckssshlihgdrnnylawvyvqkpgrspql liylassaragvpdrfsgsgsdktlkiisrvetedvgtyycmqgrespwtf gqgtkvdkrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwk vdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvacevthqg lsspvtksfnrgec	配列番号 319
重鎖 B	Qvqlvqsgaevvkpgasvkvscasgyftsyihwvrqapqg glewigsiypgnvntnyaqkfgratltvtdtsistaymelsrlrsd dtavyyctrshyglwdfvvgkggtttvsssqvqlvesgggvv qpgrsrlscaasgftfkawmhwwrqpapgkqlwvvaqikdksn syatyadsvkgrftisrddskntlylqmnsraedtavyycrvy yalspfdywgqgtltvssrtastkgpsvfplapcsrstsestaalg clvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvp ssslgktytcnvdhkpsntkvdrveskygppcpapeflgg psvflfppkpdltmisrtevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdg vevhnaktkpreefnstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsn kglpssiektiskakgqprepqvctippsqeemtknqvslscavk gfypsdiavewesngqpennykttppvldsdsfflyskltvdks rwqegnvfscsvmhealhnhytqkslsislglk	配列番号 320
軽鎖 B	Divmtqtpslsvtpgqpasiscssqslvhnntylswylqkpgqspq sliykvsnrfsqvpdrfsgsgsgtdftlkisrveadvgvyycgqgtqypft fgsgtkveikgqkaapdiqmtqspsslsasvgdrvtitcqaqniyvwln wyqqkpgkapklliykasnlhtgvpstrfsgsgsgtdftltisslpediaty ycqggqtypytfqggtkleiktgpsrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvv cllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlska dyekhkvacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 321
結合タンパク質 34 スクレオチド配列		
重鎖 A	cagggtgacactgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggcacctc tgtgaaggtgtcctgcaaggccctggcaacacctgaaaacctacgacct gcactgggtgcgcagcgtgccaaggacaggactgcagtggatgggctgga tcagccacgagggcgacaagaaagtgatcgtggaacgggtcaaggccaaa gtgaccatcgactgggacagaagcaccacaccgctacctgagctgag cggcctgacctctggcgataccgcccgtgtactactgcgcaaggcgagcaa gcaccggctgagagactacgccctgtacgacgatgacggcgccctgaact gggcccgtggatgtggactacctgagcaacctggaattctggggccagggca cagccgtgaccgtgtcatctgcttggaccaaggccctcgggtgtccctct ggcccttgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgcccctgggctgcct cgtgaaggactactttcccgagcccgtgacgctgctctggaactctggcgct ctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgctccagagcagcggcctg tactctctgagcagcgtctgtacagtgcccagcagcagcctgggcaccaag acctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaagggtggacaa gcgggtggaatctaagtacggccctccctgcccctcctgcccagcccctgaa tttctggcgacccctccgtgttctgttcccccaagcccaaggacacc tgatgatcagccggacccccgaagtgcctgctggtggtggtggtggtggtg aggaagatcccaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaggtgc acaacgccaagaccaagcccagagaggaaacagttcaacagcacctaccgg gtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcgaagag tacaagtgaaggtgtccaacaaggcctgcccagctccatcgagaaaacc atcagcaaggccaaggccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgcc cccttgcaggaagagatgaccaagaaccagggtgcccctgtggtgtctctgt aaaggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagcaacggcca gcccagagaacaactacaagaccacccccctgtgctggacagcagcggt cattcttctgtactccaagctgaccgtgggacaagagccgggtggcaggaag	配列番号 322

【0508】

10

20

30

40

【表 100】

	gcaacgtgttcagctgtccgtgatgcacgagggccctgcacaaccactaca cccagaagtccttctctgtccctgggcaag	
軽鎖 A	gacttcgtgtgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgag agcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccg gaacaactacgtggcttggtacgtgcagaagcccgagatccccagct gctgatctacgtggccagcagcagagccagcggtgcccgatagatttct ggcagcgccagcgacaaggacttcacctgaagatcagccgggtggaac cgaggacgtgggcacctactactgtatgcaggcgagagagccccgtgga cctttggccagggcaccgaaggtggacatcaagcgtacgggtggcgctcca gcgtgttcattctccacctagcgacgagcagctgaagtcggccacagcctc tgtctgtgtcctgtgaacaacttctacccccgagggccaaagtgcagtgg aaggtggacaaccccctgcagagcggaacagccaggaaagcgtgaccg agcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactg agcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgaacca ccaggccctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	配列番号 323
重鎖 B	cagggtgcagctgggtgcagctgtggcgccgaggtcgtgaaacctggcgctct gtgaaggtgtctctgaaggccagcggtctacacctttaccagctactacatcc actgggtgcggcagggccctggacagggactggaaatggatcggcagcatc taccggcgcaactgtgaacaccaactacgcccagaagtccaggggcagagc cacctgaccgtggacaccagcatcagcaccgctacatggaactgagcc ggctgagaagcgacgacaccgctgtactactgcaccgggtccactacg gcctggattggaacttcgacgtgtggggcaaggggcaccaccgtgacagtgt ctagcagccaggtgcagctgggtggaatctggcgccggagtgggtgcagcct ggcagaagcctgagactgagctgtgcccgcagcggttcacctaccacaag gcctggatgcactgggtgcggcagggccctggaaagcagctggaatgggt ggccagatcaaggacaagagcaacagctacgccactactacgccgaca gcgtgaaggccgggttcaccatcagccgggacgacagcaagaacaccctg tacctgcagatgaacagcctgcggggccaggacaccgctgtactactgt cggggcgctgtactatgccctgagcccccttgattactggggccagggaacc ctcgtgaccgtgtctagtcggaccgccagcacaaggggcccatcggtgttc cctctggcccccttcgacgagaagcaccagcgaatctacagccgctgggc tgccctgtgaaggactacttccgagcccgtagccgtgtcctggaaactctg gcgctctgacaagcggtgcacacctttccagccgtgctccagagcagcg gcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgccagcagcagcctgggca ccaagacctacactgtacgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtg gacaagcgggtggaatcaagtacggccctccctgccctccttggccagcc cctgaatttctggcgccgaccctccgtgttctgttcccccaaggcccaagg accacctgatgatcagccggaccgccgaagtgcctgctgtgtgtgtggtg tgtccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcggtgg aagtcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagtccaacagcacc taccgggtggtgtccgtgtgctgaccgtgtgcaccaggactggctgaacggc aaagagtacaagtgaagggttccaacaaggccctgccagctccatcgag aaaaccatcagcaaggccaaggccagccccgcgagcccaagtgtgtac cctgccccctagccaggaagagatgaccaagaaccagggtgtccctgagctg tgccgtgaaggcttctaccccagcgacattgcccgtggaatgggagagcaa cgccagccccgagaacaactacaagaccacccccctgtgctggacagcg acggctcatttctcctgggtgccaaagctgaccgtggacaagagccggtgca ggaaggcaacgtgttcagctgtccgtgatgcagagggccctgcacaacca ctacaccagaagtccctgtctgttcctgggcaag	配列番号 324
軽鎖 B	gacatcgtgatgaccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggacag cctgccagcatcagctgcaagagcagccagagcctgtgacacaacaacgc caacacctacgtgagctgtatctgcagaagccccggccagagccccagtc cctgatctacaaggtgtccaacagattcagcgcggtgcccagacagattcc ggcagcggtctggcaccgacttcacctgaagatcagccgggtggaagc cgaggacgtggcggtgtactattgtggcaggccaccagttacccttcac ctttggcagcgccaccaaggtggaatcaaggccagcccaaggccgccc	配列番号 325

【0509】

10

20

30

40

【表 101】

	ccgacatccagatgacccagagccccagcagcctgtctgccagcgtgggc gacagagtgaccatcacctgtcaggccagccagaacatctacgtgtggctg aactggatcagcagaagcccggcaaggccccaaagctgctgatctacaag gccagcaacctgcacaccggcgtgcccagcagatttctggcagcggctcc ggcaccgacttcacctgacaatcagctccctgcagcccaggacattgcc acctactactgccagcagggccagacctaccctacacctttggccagggc accaagctggaaatcaagaccaaggggccccagccgtacgggtggccgctcc cagcgtgttcatcttcccactagcagcagcagctgaagtccggcacagc ctctgtcgtgtgctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcag tggaaggtggacaacccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtga ccgagcaggacagaaggactccacctacagcctgagcagcacctgaca ctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgc ccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagt gt	
結合タンパク質 35 アミノ酸配列		
重鎖 A	Qvhltsqgpevrkpgtsvkvscapnltktydlhwrvspgglqwm gwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgdtavyycakg skhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgqgtavtvssastkgpsv fplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavllqss glyslssvvtvpssslgtkytcnvdhkpstkvdrveskygppcp apeflggpsvflfppkpkdtlmsrtpevtcvvdvsqedpevqfnwyv dgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkgl psiektiskakgqprepqvylppqeemtknqvlwclvkgyfypsia vewesngqpennyktppvldsdgsfflyskltvdksrwqegnvfscsv mhealhnhytqkslsislglk	配列番号 326
軽鎖 A	Dfvltsqphslsvtpgesasickssshlihgdrnnylawyvkpgrspq liylasrrasgvprdfsgsgskdtlklisrvetedvgtycmqgrespwtf gggtkvdkrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvcllnnfypreakvqwk vdnalqsgnsqesvteqdskdstyslssltskadyekhkvyacevthqg lsspvtksfnrgec	配列番号 327
重鎖 B	Qvqlqesgpglvkpsqtlstctvsgfslsdygvhwvrppgkgl ewlgviwagggtnynpslksrktiskdtsknqvsllkssvtaadta vyyecardkgysyyysmdywgqgtvtvsssqvqlvesggg qpgrslrlscaasgftfkawmhvwvrqapgkqlwvaqikdkns syatyyadsvkgrftisrddskntlylqmnsraedtavyyrgvy yalspfdywgqgtlvtvssrtastkgpsvfplapcsrstsestaalg clvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavllqssglyslssvvtvp ssslgtkytcnvdhkpstkvdrveskygppcpapeflgg psvflfppkpkdtlmsrtpevtcvvdvsqedpevqfnwyvdg vevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsn kglpsiektiskakgqprepqvclppsqeemtknqvlscavk gyfypsdiavewesngqpennyktppvldsdgsfflvskltvdk rwqegnvfscsvmhealhnhytqkslsislglk	配列番号 328
軽鎖 B	Divmtqtlslsvtpgqpasickssslvhnnantylswylkpgqspq sliykvsnrfsqvpdrfsgsgsgtdftlklisrveaedvgvyycgqgtqypft fgsgtkveikgqpkapdivltqspaslavspgqratitcrasesveyyvt lmqwyqqkpgqppklifaasnvesgvparfsgsgsgtdftltnpvean dvanyycqqsrvpytfgqgtkleiktgpsrtvaapsvfifppsdeqlks gtasvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslssl tltskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 329
結合タンパク質 35 スクレオチド配列		
重鎖 A	cagggtgcacctgacacagagcggaccggaagtgcggaagcctggcacctc tgtgaagggtgctcgtcaaggccctggcaacacctgaaaacctacgacct gcactgggtgcgcagcgtgccaggacaggactgcagtgatgggctgga	配列番号 330

10

20

30

40

【0510】

50

【表 1 0 2】

	tcagccacgagggcgacaagaaagtatcgtggaacggttcaaggccaaa gtgaccatcgactgggacagaagcaccacacccctacctgcagctgag cgccctgacctctggcgataccgccgtgtactactgcgcaaggcgagcaa gcaccggctgagagactacgccctgtacgacgatgacggcgccctgaact gggcccgtggatgtggactacctgagcaacctggaattctggggccagggca cagccgtgacctgtcatctgtctcgaccaaggggccctcgggtgtccctct ggccctctgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgcccctgggctgct cgtgaaggactactttcccgagccgtgacctgtctcgtgaactctggcgct ctgacaagcgggcgtgcacacctttccagccgtgtccagagcagcgccctg tactctctgagcagcgtcgtgacagtgtccagcagcagccctgggaccaaag acctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaagggtggacaa gcgggtggaatctaagtacggccctccctgcccctcctgcccagccccgaa ttctggggcgaccctccgtgttccctgttcccccaaggccaaggacacc tgatgatcagccggacccccgaagtgtacctggtgtggtggatgtgtccc agcagagatcccagggtgcagttcaattggtacgtggacggcggtggaagtgc acaacgccaagaccaagcccagagaggaaacagttaacagcacctaccgg gtggtgtccgtgtgacctgtgtgcaccaggactggctgaacggcaaagag tacaagtgaaggtgtccaacaaggccctgcccagctccatcgagaaaacc atcagcaaggccaaggggccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgcc cccttgccaggaaagatgaccaagaaccaggtgtccctgtggtgtctcgtg aaaggcttctaccccagcgacattgcccgtggaatgggagagcaacggcca ggccgagaacaactacaagaccacccccctgtgtgtgacagcgacggct cattcttctgtactcaagctgacctgtgacaagagccgggtggcaggaaag gcaacgtgttgcagctgtcccgtgatgcagaggccctgcacaaccactaca cccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
怪鎖 A	gacttctgtgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgag agcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccg gaacaactacctggcttggtagctgcagaagcccggcagatccccccagct gctgatctacctggccagcagcagagccagcgccgtgcccgatagattttct ggcagcgccgagcgacaaggacttaccctgaagatcagccgggtggaaac cgaggacgtgggcacctactactgtatgcaggggcagagagagcccttga ccttggccagggcaccagggtggacatcaagcgtacgggtggcgctccca gcgtgttcatcttccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctc tgtcgtgtgctgtgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtgg aagggtggacaacccctgcagagcggaacagccaggaaagcgtgaccg agcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactg agcaaggccgactacgagaagcacaagggtgtacgcctgcaagtgaacca ccaggccctgtctagccccgtgaccaagagcttaaccggggcgagtgt	配列番号 331
重鎖 B	cagggtgcagctgcaggaaatctggccctggcctcgtgaagcctagccagacc ctgagcctgacctgtacctgtccggcttcagcctgagcgactacggcgctgc actgggtgcgcccagccacctggaaaaggcctggatggctggggcgtgatct gggctggcgaggacaccaactacaacccagcctgaagtccagaaagacc atcagcaaggacaccagcaagaaccaggtgtccctgaagctgagcagcgt gacagcccgccgatacccggtgtactactgcgccagagacaagggtaca gtactactacagcatggactactggggccagggcaccaccgtgacctgt catcctctcaggtgcagctggtggaatctggcgggcggagtgtgacgctg gcagaagcctgagactgagctgtccgccaagcggttacccttaccaaagg cctggatgcactgggtgcgcccaggccccctggaagcagctggaatgggtg gcccagatcaaggacaagagcaacagctacgccactactacgccgacag cgtgaaggggccggttaccatcagccgggacgacagcaagaacacctgt acctgcagatgaacagcctgcggggccgaggacaccgccgtgtactactgtc ggggcggtgtactatgcctgagcccccttcgattactggggccagggaacct cgtgacctgtctatgcggaccgttcgaccaaggggccatcggtgttccct ctggcccccttcagcagaagcaccagcgaatctacagcccccctgggctgc ctcgtgaaggactactttcccgagcccgtagcctgtcctggaactctggcg ctctgacaagggcggtgcacacctttccagccgtgtccagagcagcgcc	配列番号 332

【0 5 1 1】

10

20

30

40

【表 103】

	tgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgtccagcagcagcctgggcacca agacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtggac aagcgggtggaatctaagtacggccctccctgcccctctgcccagccctg aatttctgggcggaccctccgtgttctgttcccccaagcccaaggacac cctgatgatcagccggacccccgaagtgaactgcgtgggtggatgtgtc ccaggaagatcccagggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagt gcacaacgccaaagaccaagcccagagaggaaacagttcaacagcacctacc gggtgggtgtccgtgctgaccgtgtgaccaggactggctgaacggcaaa agtacaagtgaagggtgtccaacaagggcctgcccagctccatcgagaaaa ccatcagcaaggccaaggggccagccccgcgagcctcaagtgtgtaccctg ccccctagccaggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgcc gtgaaaggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagcaacggc cagcccagagaacaactacaagaccacccccctgtgtgctggacagcgagg ctcattcttctggtgtccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaa ggcaacgtgttcagctgtcctcgtgatgcacgagggccctgcacaaccactac accagaagtcctgtctctgtccctgggcaag	
軽鎖 B	gacatcgtgatgaccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggacag cctgccagcatcagctgaagagcagccagagcctgggtgcacaacaacgc caacacctacctgagctggtatctgcagaagcccggccagagccccagtc cctgatctacaagggtgtccaacagattcagcggcgtgcccagacattctcc ggcagcgggtctgtggcaccgacttcacctgaagatcagccgggtggaagc cgaggacgtgggcgtgtactattgtggccagggcaccagtagcccttcac ctttggcagcggcaccaggtggaatcaaggccagcccaaggccgccc ccgacatcgtgtgacacagagccctgtagcctggcctgtctcctggaca gagggccaccatcacctgttagagccagcagagcgtggaattatcgtgac cagcctgatgcagtggatcagcagaagcccggccagcccccaagctgct gatttctgcccgccagcaacgtggaaagcggcgtgcccagcagatttccgg cagcggctctggcaccgacttcacctgacctcaacccgtggaagccaa cgacgtggccaactactactgcccagcagagccggaagggtgccctacac tttggccagggcaccagctggaatcaagaccaaggccccagccgtacg gtggccgctcccagcgtgttcattctccacctagcagcagcagctgaagt ccggcacagcctctgtcgtgtgctgtgaacaacttctacccccgcgaggc caaagtgcagtggaagggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccag gaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagca gcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaagggtgtacgcc tgcaagtgtgaccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttaac cggggcgaggt	配列番号 333
結合タンパク質 36 アミノ酸配列		
重鎖 A	Qvqlvqsggqmkkpgesmriscrasgyefidctlnwirlapgkrpewm gwlkprggavnyarplqgrvtmtrdvysdaflelrsltvddtavvfctrgk ncdynwdfewgrgtpvivssastkgpsvflapcsrstsestaalgclvk dyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssgylssvvtvpssslgktkt cnvdhkpstkvdkrveskygppcpapeflggpsvflfppkpkdtl mistrpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnsty rvsvltvlhqdwlngkeyckvsnkglpssiektiskakgqprepvyt lppcqeemtknqvsllwclvkgfypsdiavewesngqpennyktppl dsdgsfflyskltvdksrwqegnvfscsvmhcalhnytkslslslgk	配列番号 334
軽鎖 A	Eivltqspgtlslspgetaiisrtsyqyslawyqrrpgqaprlviysgstra agipdrfsgsrwgpdyntlisnlesgdfgyycqqyeffgqgkvqvdik rtvaapsvfifppsdeqlksgtasvcllnnfypreakvqkwvdnalqsg nsqesvteqskdstylstliskadyekhkvyacevthqglsspvtksf nrgec	配列番号 335
重鎖 B	Qvqlvqsgaevvkpgasvkvsckasgytfsyihwvrqapqg glewigsyppgnvntnyaqkfqrattltvdsistaymelsrlrsd dtavyyctrshyglawnfdvwwgkgtvtvsssqvqlvesgggvv	配列番号 336

【0512】

10

20

30

40

50

【表 104】

	qpgrslrlscaasgftfkawmhwrqapgkqlwvvaqikdks nsyatyadsvkgrftisrddskntlylqmnslraedtavyyrcgv yyalspfdywgqgtlvvtssrtastkgpsvflapcsrstsestaal gclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtv pssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygppcpcpapefl ggpsvflfppkpkdtlmsrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyv dgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckv snkglpssiektiskakgpprepqvctlpssqeemtknqvslsca vkgfypsdiavewesngqpennyktppvldsdgsfflvskltvd ksrwqegnfvscsvmhealhnhytqkslsislsgk	
軽鎖 B	Divmtqtplsivtpgqpasisckssqslvhnnantylswylkpgqspq sliykvsnrfsgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyycggtqypft fgsgtkveikgpkapadiqmtqspsslsasvgdrvtitcqasqniyvwl wyqqkpgkapkliykasnltgvpvrsfsgsgsgtdftltisslpediaty ycqggqtypytfqggtkleiktkgpsrtvaapsvfifppsdeqlkshtasv clnnfybreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdsdskstyslssltlska dyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 337
結合タンパク質 36 ヌクレオチド配列		
重鎖 A	cagggtgcagctgggtgcagctctggcgccagatgaagaaacccggcgagag catgcggatcagctgcagagccagcggtacgagttcatcactgcaccct gaactggatcagactggccctggcaagcgccctgagtggtggatggatggct gaagcctagaggcggagccgtgaactacgccagacctctgcagggcaga gtgacctgacccgggacgtgtacagcgataccgcttctctggaactgcgg agcctgaccgtggatgataccgctgtacttctgcacccggggcaagaac tgcgactacaactgggacttcgagcactggggcagaggcaccctgtgatc gtgtcaagcgctcgaccaaggccctcgtgttccctctggcccttgca gcagaagcaccagcgaatctacagccgcccctgggctgcctctgaaggac tactttcccgagcccggtgacctgtcttgaactctggcgctctgacaagcg gcgtgcacaccttccagccgtgtctcagagcagcgccctgtactctctgag cagcgtctgtacagtgcccagcagcagcctgggcaccaagacctacact gtaacgtggaccacaagcccagcaaacaccaagggtggacaagcgggtgga atctaagtacggccctccctgcccctcttgcacccctgaatttctggcg gaccttcggttctcttcccccaagcccaaggacacctgatgatcag ccggacccccgaagtgcctgcgtgggtggatgtgtccaggaagatcc cgagggtcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgcca gaccaagcccagagaggaaacagttcaacagcacctaccgggtggtgtccg tgctgacctgtctgcaccagactggctgaacggcaagagtacaagtga agggtgtcaacaaggccctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaag gccaagggccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgcccccttgccag gaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgtggtgtctctgtaaggcttct accccgagcagattgcccgtggaatgggagagcaacggccagcccagaa caactacaagaccacccccctgtgtggacagcgacggctcatttctctg tactccaagctgacctggacaagagccggtggcaggaaggcaacgtgttc agctgtccgtgtatgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaaagtcc ctgtctctgtccctgggcaag	配列番号 338
軽鎖 A	Gagatcgtgtgacacagagccctggcaccctgagcctgtctccaggcga gacagccatcatcagctgccggacaagccagttacggcagcctggcctggt atcagcagaggcctggacaggccccagactcgtgatctacagcggcagc acaagagccgcccgaatccccgatagattcagcggtccagatggggccc tgactacaacctgacctcagcaacctggaaagcggcgacttcggcgtgta ctactgccagcagtagagttcttggccaggggaccaaggtgcaggtgga catcaagcgtacgggtggccgctccagcgtgttcattctccacctagcgac gagcagctgaagtcggcacagcctctgtcgtgtgcctgtgaacaatttct acccccgcgaggccaaagtgcagtggaagggtggacaacgcctgcagag	配列番号 339

【0513】

10

20

30

40

50

【表 105】

	cggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacc tacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagca caaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccaggccctgtctagccccgtgac caagagcttcaaccggggcgagtgt	
重鎖 B	cagggtgagctgggtgagctgtggcgccgagggtcgtgaaacctggcgccctct gtgaagggtgtcctgcaaggccagcggctacacctttaccagctactacatcc actgggtgtcgccaggccctggacagggtggaatggatcggcagcatc taccgggcaacgtgaacaccaactacgccagaagtccaggggcagagc caccctgaccgtggacaccagcatcagcaccgctacatggaactgagcc ggctgagaagcgacgacaccgctgtactactgcaccgggtccactacg gcctggattggaacttcgactgtggggcaaggccaccacgtgacagtgt ctagcagccagggtgagctgggtggaatctggcgccggagtgggtgagcct ggcagaagcctgagactgagctgtgcccgcagcggttcaccttcaccaag gcctggatgcactgggtgtcgccaggccctggaaagcagctggaatgggt ggcccgatcaaggacaagagcaacagctacgccacctactacgccgaca gcgtgaaggggccggttcacatcagccgggacgacagcaagaacacctg tacctgcagatgaacagcctgtcgggccgaggacaccgctgtactactgt cggggctgtactatgccctgagcccttcgattactggggccagggaacc ctcgtgaccgtgtctagtcggaccggccagcacaaaggggccatcggtgttc cctctggcccttgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgctgggc tgcctcgtgaaggactacttccgagccgtgaccgtgtcctggaaactctg ggcctctgacaagcggtgtcacacctttccagccgtgtccagagcagcg gcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtggccagcagcagcctgggca ccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagccagcaacaccaagggtg gacaagcggttggaatctaagtacggccctccctgcccctcttggccagcc ctggaattctggcgccgaccctccgtgttcctgttcccccaaggcccaagg acacctgatgatcagccggaccgccgaagtgcctgctgtggtggtgatg tgtccaggaagatcccgagggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtgg aagtgcacaacgccaaagaccaagccagagaggaacagttaacagcacc taccgggtgggtgtccgtgtgacccgtgtgacaccaggactgggtgaacggc aaagagtacaagtgaaggtgtccaacaaggccctggccagctccatcgag aaaaccatcagcaaggccaaggccagcccgagcctcaagtgtgtac cctgccccctagccaggaagagatgaccaagaaccagggtgtccctgagctg tgccgtgaaaggcttctacccagcgacattgccgtggaatgggagagcaa cgccagcccgagacaactacaagaccacccccctgtgtgacagcg acggctcattcttctggtgtccaagctgaccgtggacaagagccggtggca ggaaaggcaacgtgttcagctgtccgtgtgacgagggccctgcacaacca ctacaccagaagtcctgtctctgtccctgggcaag	配列番号 340
軽鎖 B	gacatcgtgatgaccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggacag cctggcagcatcagctgcaagagcagccagagcctgggtgcacaacaacgc caacacctacctgagctggtatctgcagaagcccgccagagccccagtc cctgatctacaagggtgtccaacagattcagcgccgtgcccagacagattctcc ggcagcggtctgtggcaccgacttcacctgaagatcagccgggtggaagc cgaggacgtgggctgtactattgtggccaggccacccagtacccttcac ctttggcagcgccaccaaggtggaatcaaggccagcccaaggccgccc ccgacatccagatgaccagagcccgagcagcctgtctgcccagcgtgggc gacagagtaccatcacctgtcaggccagccagaacatctacgtgtggctg aactgggtatcagcagaagcccgcaaggccccaagctgtgtatctacaag ggcagcaacctgcacaccggcgtgcccagcagatttctggcagcggtcc ggcaccgacttcacctgacaatcagctccctgcagcccgaggacattgcc acctactactgcccagcaggccagacctaccctacacctttggccagggc accaagctggaaatcaagaccaaggccccagccgtacggtggcgctcc cagcgtgttctatcttcccactagcgacgagcagctgaagtccggcacagc ctctgtgtgtgctgtgaacaacttctacccccgagggccaaagtgcag tggaagggtggacaacgcccctgcagagcggaacagccaggaaagcgtga ccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgaca	配列番号 341

【0514】

10

20

30

40

【表 106】

	ctgagcaaggccgactacgagaagcacaagggtgtacgcctgcgaagtgc ccaccaggccgtgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagt gt	
結合タンパク質 37 アミノ酸配列		
重鎖 A	Qvqlvqsggqmkpkesmriscrasgyefidctlnwirlapgkrpewm gwlkprggavnyarplqgrvtmtrdvysdtaflelrlstvdtdavyfctrk ncdynwdfehwrgrtpvivssastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvk dyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgktyt cnvdhkpsntkvdkrveskyppcpapeflggpsvflfppkpkdtl misrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnsty rvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgpprepqvyl ppcqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvld sdgsfflyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslsislglk	配列番号 342
軽鎖 A	Eivltqspgtlslspgetaiiscrtsqygslawyqrrpgqaprlviysgstra agipdrfsgsrwgdynltisnlesgdfgvyyccqyeffggqtkvqvdkir tvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfyreakvqwkvdnalqsgn sqesvteqdskdstyslsstltiskadyekkhvyacevthqglsspvtksfn rgec	配列番号 343
重鎖 B	Qvqlqesgpglvkpsqtlstctvsgfslsdygvhwvrppgkgl ewlgiwagggtynpnlksrktiskdtsknqvslkssvtaadta vyycardkgysyyysmdywgqgtvtvsssqvqlvesgggv qpgrslrlscaasgftfkawmhvwrqapgkqlwvaqikdksn syatyyadsvkgrftisrddskntlylqmnsraedtavyycrgvy yalspfdywgqgtlvtvssrtastkgpsvfplapcsrstsestaalg clvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvp ssslgktytcnvdhkpsntkvdkrveskyppcpapeflgg psvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdg vevhnaktkpreeqfnstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsn kglpssiektiskakgpprepqvctlppsqeemtknqvslscavk gfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdks rwqegnvfscsvmhealhnhytqkslsislglk	配列番号 344
軽鎖 B	Divmtqtpslsvtpgqpasickssqslvhnnantylswylqkpgqspq sliykvsnrfsrvpdrfsgsgsgtdftlkisrveadvgvyccqgtqypft fgsgtkveikgqpkpaapdivltqspaslavspgqratiterasesveyvts lmqwyqqkpgqppklifaasnvesgvparfsgsgsgtdftlinpvean dvanyycqqrkvpytfgqgtkleiktkgpsrtvaapsvfifppsdeqlks gtasvvcllnnfyreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsst ltiskadyekkhvyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 345
結合タンパク質 37 スクレオチド配列		
重鎖 A	caggtgcagctgggtgcagtctggcggccagatgaagaaccggcgagag catgcggatcagctgcagagccagcggtacgagttcatcgactgcaccct gaactggatcagactggccctggcaagcggcctgagtggtggatggct gaagcctagaggcggagccgtgaactacgccagacctctgcagggcagag tgaccatgacccgggacgtgtacagcgataccgcttcttggaactgcgga gcctgaccgtggatgatacccccgtgtacttctgcacccggggcaagaact ggactacaactgggacttcgagcactggggcagaggcacccctgtgatcg tgtaagcgcgtcgaccaaggccctcggtgttccctctggcccttgtag cagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaaggacta ctttcccgagcccgtagcgtgtcctggaactctggcgtctgacaagcggc gtgcacacctttccagccgtgtccagagcagcgccctgtactctctgagca gcgtcgtgacagtgcacagcagcgtgggcaccaagacctacacctgta acgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatct aagtacggccctccctgcctccttgccagccctgaattctggcgcgac cctccgtgttctgttcccccaagccaaggacacctgatgatcagccg	配列番号 346

【0515】

10

20

30

40

50

【 0 5 1 6 】

[illegible]

40

【表 108】

	tcattcttctggtgtccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaag gcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacac ccagaagtcctgtctctgtccctgggcaag	
軽鎖 B	gacatcgtgatgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggacag cctgccagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtgcacacaacgc caacacctacctgagctggtatctgcagaagcccgccagagccccagtc cctgatctacaagggtgtccaacagattcagcggcgtgcccagacagattctcc ggcagcggctctggcaccgacttcacctgaagatcagccgggtggaagc cgaggacgtgggcgtgtactattgtggccagggcaccagttaccccttcac ctttggcagcggcaccaggtggaaatcaaggccagcccaaggccgccc ccgacatcgtgctgacacagagccctgctagcctggccgtgtctctggaca gaggggccaccatcacctgtagagccagcagagcgtggaatattacgtgac cagcctgatgcagtgttatcagcagaagcccgccagcccccaagctgct gatttctcccgccagcaacgtggaaagcggcgtgcccagcagatttccgg cagcggctctggcaccgacttcacctgacatcaaccccggtggaagccaa cgacgtggccaaactactctgccagcagagccggaagggtccctacacctt tggccagggcaccagctggaaatcaagaccaaggcccccagccgtacg gtggccgctcccagcgtgttcatcttccacctagcagcagcagctgaagt ccggcacagcctctgtctgtgctgctgaacaacttctacccccgcgaggc caaagtgcagtggaaagggtggacaacgcccctgcagagcggcacaagccag gaaagcgtgaccgagcagcagcagcaaggactccacctacagcctgagcag cacccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcct gcgaagtgaccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaacc ggggcgagtg	配列番号 349
結合タンパク質 38 アミノ酸配列		
重鎖 A	Qvqlvqsgaevvkpgasvkvscasgytftsyyihwvrqapqgglewi gsiypgnvntnyaqkfqrattlvdtisistaymelsrlrddtavyyctrsh yglwdfvfwgkgttvtvssastkgpsvflapcsrstsastaalgclvkd yfpepvtvswngaltsgvhtfpavilqssgylsslsvtvpssslgtktyc nvdhkpsntkvdkrveskygppcpapeflggpsvflfppkpkdtlm isrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyr vsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgpprepqvyl ppqemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennyktpplvd sdgsfflyskltvdksrwqegnvfscsvmhcalhnhytqkslsislglk	配列番号 350
軽鎖 A	Diqmtqspsslsasvdrvtitcasqniyvwlnwyqqkpgkapklliy kasnlhtgvpsrfsrgsgsgtdftlittslqpeditayycqqgqtypyfqqgt kleikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvcllnnfypreakvqwkvdna lqsgnsqesvteqdsksdystltsltskadyekkhkvyacevthqglsspv tksfnrgec	配列番号 351
重鎖 B	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgyftahilfwfrqapgrgl ewvgwikpqqygavnfgggfrdrvtlrdvyreiaymdirglkpd dtavyycardrsygdsswaldawgqgttvvvsasqvqlvesggg vvqpgrslrlscaasgftfkawmhwwrqapgkqlwvaqikd ksnsyatyyadsvkgrftisrddskntlylqmnsdraedtavyycr gvyyspfdywgqgtlvtvssrtastkgpsvflapcsrstsasta algclvkdypfepvtvswngaltsgvhtfpavilqssgylsslsv tvpssslgtktycndvhkpsntkvdkrveskygppcpapef lggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwy vdgvevhnaktkpreeqfnstyrsvsvltvlhqdwlngkeykck vsnkgfypsdiavewesngqpennyktpplvdsdgsfflvskltv dksrwqegnvfscsvmhcalhnhytqkslsislglk	配列番号 352
軽鎖 B	Divmtqtplsivtpgqpasickssqslvhnnantylswylkpgqspq sliykvsnrfsvdpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyycgqgtqypft	配列番号 353

【0517】

10

20

30

40

50

【表 109】

	fgsgtkveikgqpkaapyihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlh wyqhkpgrapkllihhtssvedgvpsrfsfgsgfhtsfnltsdlqaddiaty ycqvlqffgrgsrlhiktkgprsvtaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnn fypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdsksdstyslstltslkadyekh kvyacevthqglsspvtksfnrgec	
結合タンパク質 38 スクレオチド配列		
重鎖 A	cagggtgcagctgggtgcagctctggcgccgaggtcgtgaaacctggcgccctct gtgaagggtgtcctgcaaggccagcggtacacctttaccagctactacatcc actgggtgctgcagggccctggacagggactggaatggatcggcagcatc taccgggcaacgtgaacaccaactacgcccagaagtccagggcagagc caccctgaccgtggacaccagcatcagcaccgcctacatggaactgagccg gctgagaagcgagacaccgctgtgtactactgcaccgggtcccactacgg cctggattggaacttcgacgtgtggggcaaggccaccaccgtgacagtgtct agcgcgtcgaccaaggccctcgtgtgtcccttgcccttgccagcaga agcaccagcgaatctacagccgcccgtgggtgcctcgtgaaggactacttc ccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaaggcgctgc acacctttccagccgtgtcctcagagcagcgccgtgtactctctgagcagct cgtgacagtgtcccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgt ggaccacaagcccagcaacaccaagggtggacaagggtggaatctaagt acggccctccctgcccctccttgcccagccccgaattctggcgggaccctc cgtgttctgttcccccaagcccaaggacacctgatgatcagccggacc cccgaagtgcactgcgtgggtggatgtgtccaggaagatcccgaggtg cagttcaattggtacgtggacggcggtggaagtgcacaacgccaagaccaag cccagagaggaacagttaacagcacctaccgggtggtgtcgtgtgacc gtgtgtcaccaggactggctgaacggcacaagagtacaagtgcagggtgtcc aacaaggcgctgcccagctccatcgagaaaacctacgcaaggccaaggg ccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgccccctgcccaggaagagat gaccaagaaccaggtgtccctgtgggtgtctcgtgaaggccttaccaccagc gacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccagagaacaactaca gaccacccccctgtgtgtggacagcgacggctcattcttctgtactccaag ctgaccgtggacaagagccgggtggcaggaaggcaacgtgtcagctgtctc gtgatgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaagtcctgtctctgt ccctgggcaag	配列番号 354
軽鎖 A	Gacatccagatgaccagagccccagcagcctgtctgccagcgtgggcga cagagtgcacatcacctgtcaggccagccagaacatctacgtgtggctgaa ctggtatcagcagaagcccggaaggcccccagctgctgatctacaaggc cagcaacctgcacaccggcggtgccagcagattttctggcagcggtccgg caccgacttcacctgacaatcagctccctgcagcccaggaacattgccacc tactactgccagcagggccagacctacccctacacctttggccagggcacc aagctggaatcaagcgtacgggtggcgcctccagcgtgtcatcttcccac ctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgtga acaacttctacccccgcgagggccaaggtgcagtgaagggtggacaatgcc tgcagagcgggcaacagccaggaagcgtgaccgagcaggacagcaagga ctccacctacagcctgagcagcaccctgacctgagcaaggccgactacga gaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgaaccaccagggcctgtctagccc cgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	配列番号 355
重鎖 B	agagcccacctgggtgcagctcggcaccgccatgaagaaccaggcgccctc gtgcgggtgtcctgtcagacaagcggtacaccttaccgcccacatcctgt tctggttccggcagggccctggcagaggactggaatgggtggatggatca agccccagtatggcgccgtgaacttcggcgaggcctccgggatagagtga ccctgaccgggacgtgtaccgcgagatgcctacatggacatccggggc ctgaagcccgatgacaccgctgtactactgcgccagagacagaagctac ggcgacagcagctgggctcgtgatgcttggggccaggggcacaacctggt gggtgtctgccttcagggtgcagctgggtggaatctggcgcgagtggtgca gcctggcagaagcctgagactgagctgtgcccagcgcccttaccctcac caaggcctggatgcactgggtgcgccagggccctggaaagcagctggaat	配列番号 356

【0518】

10

20

30

40

50

【表 1 1 0】

	gggtggccagatcaaggacaagagcaacagctacgccacactactacgcc gacagcgtgaaggccggttcacatcagccgggacgacagcaagaaca ccctgtacttcagatgaacagcctgcggggcaggacacccgctgtact actgtcggggcgtgtactatgccctgagcccttcgattactggggccagg aacccctcgtgaccgtgtctagtgcggaccgcttcgaccaaggggccatcgggt ttccctcgtgccccctgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgg gctgcctcgtgaaggactactttcccagcccgtagccgtgtcctggaactct ggcgctctgacaaggcgcgtgcacaccttcagcccgtagctccagagcagc ggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagcctgggc accaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaaggt ggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccctgcctccttgcacagc ccctgaatttctggggcgaccctccgtgttcctgttcccccaagcccaag gacacccctgatgacagccggacccccgaagtgcctgcgtgggtggat gtgtcccaggaagatcccagggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtg gaagctgcacaacccaagaccaagcccagagaggaaacagttcaacagcac ctaccgggtggtgtccgtgtgaccgtgtgcaccaggactggctgaacgg caaagagtacaagtgaagggttccaacaaggccctgcccagctccatcga gaaacccatcagcaaggccaaggccagccccgcgagcctcaagtgtgta ccctgccccctagccaggaagatgaccaagaaccagggtgtccctgagct gtgcctgaaaggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagca acggcagcccgagaaactacaagaccacccccctgtgtgagacagc gacggctcatttctcgtgttccaagctgaccgtggacaagagccgggtggc agggaaggcaacgtgttcagctgtccctgtatgcagaggccctgcacaacc actacaccagaagtccctgtctcgtccctgggcaag	
軽鎖 B	Gacatcgtgatgaccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggaca gcttgcagcatcagctgcaagagcagccagagcctgggtgcacaacaacg ccaacacctacctgagctggtatctgcagaagcccgccagagccccagt ccctgatctacaagggtgtccaacagattcagcggcgtgcccgacagattctc cggcagcggctctggcaccgacttcacctgaagatcagccgggtggaag ccgaggacgtggcggtgtactattgtggccagggcacccagtacccttca ccttggcagcggcaccgaaggtggaaatcaaggccagcccaaggccgcc ccctacatccacgtgaccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggc gacagagtaccatcaactccagacctctcaggcggtgggcagcgacct gcactgggtatcagcacaagcctggcagagcccccaagctgtgtatccacca cacaagcagcgtggaagatggcgtgcccagcagatttccggcagcggctt ccacaccagcttcaacctgacctcagcgatctgcaggccgacgacattgc cacctactattgtcaggtgtcgcagttctcggcagaggcagcagactgcac atcaagaccaaggccccagccgtacgggtggccgtcccagcgtgttcac tccccacctagcgagcagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtcc tgctgaacaacttctaccccccgaggccaaagtgcagtggaaaggtggaca acggcctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacag caaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccg actacgagaagcacaagggtgtacgcctgcgaagtgaccaccaggccctgt ctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgaggt	配列番号 357
結合タンパク質 39 アミノ酸配列		
重鎖 A	Qvqlvqsgaevvkpgasvkvscasgytftsyyihwvrqapggglewi gsiypgnvntnyaqkfqrattltdtsistaymelsrlrddtavyyctrsh yglwdfvvgkgtttvssastkgpsvflapcsrstsestaalgclvkd yfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgktytc nvdhkpstkvdkrveskygppcpapeflggpsvflfppkpkdilm isrtpetvcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyr vvsylvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepvyl ppcqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennyktpvld sdgsfflyskltvdksrwqegnvfscvmhealhnhytqkslsislglk	配列番号 358
軽鎖 A	Diqmtqspsslsasvgdrvtitcasqniyvwlnwyqqkpgkapklliy kasnlhtgvpsrfsrgsgsgtdftltisslpediatyycqqgqtypytfqggt	配列番号 359

10

20

30

40

【0 5 1 9】

【表 1 1 1】

	kleikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdna lqsgnsqesvteqdsksdystylsstltskadyekhhkvyacevthqglsspv tksfnrgec	
重鎖 B	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgyftahilfwfrqapgrgl ewvvgwikpqygavnfgggfrdrvtltdrvyreiaymdirglkpd dtavyyccardrsygdsswaldawgggttvvvsadkthtqvqlve sgggvvpgrslrlscaasgfttkawmhvvrqapgkqlwvva qikdksnsyatyyadsvkgrftisrddskntlylqmnsraedtav yyrcgvyyalspfdywgqgtltvssdkthtastkgpsvfplapc srstsestaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavqlss glyslssvvtvpssslgtkytcnvdhkpstkvdkrveskygpp cppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmsirtpetcvvvdvsqed pevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvsvltvlhqdlw ngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepvcctlppsqeem tknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennyktppvldsds sfflvskltvdkswqegnvfscsvmhhealhnhytqkslslslgk	配列番号 360
軽鎖 B	Divmtqtpslsvtpgqpasickssqslvhnntylswylqkpgqspq sliykvsnrfsqvgpdrfsgsgtdftlkisrveadvgyycqgtqypft fgsgtkveikdkthtyihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyq hkpggrapklilhtssvedgvpsrfsqsgfhtsnltisdlqaddiatyycqv lqffgrgsrlhikdkthtrtaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfyp reakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdsksdystylsstltskadyekhhkvy acevthqglsspsvtksfnrgec	配列番号 361
結合タンパク質 39 スクレオチド配列		
重鎖 A	cagggtgcagctgggtgcagctctggcgccgaggtcgtgaaacctggcgccctct gtgaaggtgtcctgcaaggccagcggtacacctttaccagctactacatcc actgggtgcgcccaggccccctggacagggactggaatggatcggcagcatc taccogggcaacgtgaacaccaactacgcccagaagtccaggcgagagc caccctgaccgtggacaccagcatcagcaccgcctacatggaactgagccg gctgagaagcgagacacccgctgtactactgcacccgggtccactacgg cctggattggaactcgcagctgtggggcaagggcaccaccgtgacagtgtct agcgcgtcgaccaaggggccccctcggtgttccctctggcccccttgacgaga agcaccagcgaatctacagccgccccctgggctgcctcgtgaaggactactttc ccgagccccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggtgc acacctttccagccgtgctccagagcagcgccctgtactctctgagcagcgt cgtgacagtgcacagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgt ggaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcggtggaatctaagt acggccccctcctgcccccttggccagccccctgaatttctggcgaggacctc cgtgttctgttccccccaaagcccaaggacacctgatgatcagccggacc cccgaagtgcacctgcgtggtggtggtgtgttccaggaagatcccagggtg cagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaag cccagagaggaaacagttcaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgacc gtgctgcaccaggactggctgaacggcaagagtagaagtgaagggtgtcc aacaaggcgctgcccagctccatcgagaaaacctacagcaaggccaagg ccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgccccctgcccaggaagagat gaccaagaaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagc gacattgcccgtggaatgggagagcaacggccagcccagagaacaactaca gaccacccccctgtgctggacagcgacggctcattcttctgtactccaag ctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgtctc gtgatgcagagggccccctgcacaaccactacaccagaagtccctgtctctgt ccctgggcaag	配列番号 362
軽鎖 A	gacatccagatgacccagagccccagcagcctgtctccagcgtggcgga cagagtgaccatcacctgtcaggccagccagaacatctacgtgtggctgaa ctgggtatcagcagaagccccggcaaggcccccaagctgctgatctacaaggc	配列番号 363

【0 5 2 0】

10

20

30

40

50

【表 1 1 2】

	cagcaacctgcacaccggcggtgccagcagattttctggcagcggtccgg caccgacttcacctgacaatcagctccctgcagcccaggacattgccacc tactactgccagcaggggccagacctaccctacaccttggccagggcacc aagctggaaatcaagcgtagcggtggccgctccagcggttcatcttccac ctagcgagcagcagctgaagtccggcacagcctctgtctgtgcctgtga acaacttctacccccgcgaggccaagggtcagtggaagggtgacaatgccc tgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaagga ctccacctacagcctgagcagcaccctgacctgagcaaggccgactacga gaagcacaagggtgtacgcctgcgaagtgaccaccaggcgctgttagccc cgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
重鎖 B	agagcccacctggtgcagcttggcaccgcatgaagaaccaggcgctct gtgcgggtgtcctgtcagacaagcggtacaccttcaccgcccacatcctgt tctggttccggcaggccccctggcagaggactggaatgggtggatggaatca agccccagtatggcgccgtgaacttcggcgaggcttccgggtagagtgga ccctgacccgggacgtgtaccgcgagatgcctacatggacatccggggc ctgaagcccgatgacaccgctgtactactcggccagagacagaagctac ggcgacagcagctgggctctggatgcttggggccagggcacaaccgtgt gggtgtctgcgacaaaaccataaccagggtgcagctgggtggaatctggcg cggagtgggtgcagcctggcagaagcctgagactgagctgtgcggccagcg gcttcaccttcaccaaggcctggatgactgggtgcggcaggccctggaa agcagctggaatgggtggccagatcaaggacaagagcaacagctacgcc acctactacgccgacagcgtgaaggcgccgttcacatcagccgggacga cagcaagaacaccctgtacctgcagatgaacagcctgcgggcccaggaca ccgcccgtgtactactgtcggggcggtgtactatgcccgtgagccccctgattac tggggccagggaacccctcgtgaccgtgtctagtataagaccacaccgtt cgaccaaggggcccatcggtgttccctcggcccttgcagcagaagcaca gcgaatctacagccgcccgtggcctgtgaaggactacttcccgagcc cgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcgcggtgcacacctt ccagccgtgtctccagagcagcgccctgtactctctgagcagcgtctgaca gtgcccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggacca caagccagcaacaccaagggtggacaagcggtgggaatctaagtacggcc ctccctgcccctcttgcagccctgaatttctggcggaacctccgtgttc ctgttccccccaaagcccaaggacacctgtatgatcagccggacccccgaa gtgacctgcgtgggtggatgtgtccaggaagatcccagggtgcagttca attgtgtacgtggacggcggtgaagtgcacaacgccaagaccaagccaga gaggaaacagttcaacagcacctaccgggtgtgtccgtgtgaccgtgtg caccaggactggctgaacggcacaagagtacaagtgaagggtgtccaaca gggctgtcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaaggccagc cccgcgagcctcaagtgtgtacctgccccctagccaggaagagatgacca agaaccagggtgtccctgagctgtgcccgtgaaaggcttctacccagcgacat tggcgtggaatgggagagcaacggccagcccagagaacaactacaagacca ccccccctgtgtgacagcgacggctcatttctcctgggtgtccaagctgac cgtggacaagagccggtggcagggaaggcaacgtgttcagctgtcctgtgat gcacgaggccctgcacaaccactacaccagaagtcctgtctctgtccctg ggcaag	配列番号 364
軽鎖 B	gacatcgtgatgaccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggacag cctgccagcatcagctgcaagagcagccagacgtggtgcacaacaacgc caacacctacctgagctggatctgcagaagcccggccagagccccagtc cctgatctacaagggtgtccaacagattcagcggtgtcccagacagattctc ggcagcggtctgtggcaccgacttcacctgaagatcagccgggtggaagc cgaggacgtggcggtgtactattgtggccagggcacccagtaccccttac cttggcagcggcaccgaagggtggaatcaaggacaaaaccatactacat ccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatggcgacagagt gacctcaactgccagacctctcaggcggtggcgagcgacctgcactggta tcagcacaagcctggcagagcccccaagctgtgtatccaccacacaagca gcgtggaaagatggcggtgccagcagatttccggcagcggttccacacca	配列番号 365

【0 5 2 1】

10

20

30

40

50

【表 1 1 3】

	gcttcaacctgaccatcagcgatctgcaggccgacgacattgccacctacta ttgtcaggtgtcgcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaaggat aagaccataaccggtacgggtggccgctccagcggtgtcatcttccaccta gcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgtgaaca acttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaggtggacaacgcctgc agagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactc cacctacagcctgagcagcacctgacactgagcaaggccgactacgaga agcacaagggtgtacgctgcgaagtgaccaccaggcgctgtctagccccg tgaccaagagcttcaaccggggcgagtg	
結合タンパク質 40 アミノ酸配列		
重鎖 A	Qvqlvqsgaevvkpgasvkvscasgytftsyyihwvrqapggglewi gsiypgnvntnyaqkfqrattlvdtstistaymelsrlrsddtavyyctrsh yglfdwnfdvwgkgttvtvssastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvd yfpepvtvswngaltsgvhtfpavqlqssglyslssvvtvpssslgtktytc nvdhkpsntkvdkrveskygppcpapeflggpsvflfppkpkdtlm isrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyr vsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvyl ppcqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennyktppvld sdgsfflyskltdksrwqegnvfscsvmhhealhnhytqkslsislglk	配列番号 366
軽鎖 A	Diqmtqspsslsasvgrvtitcqsqniyvwnwyqqkpgkapkliiy kasnlhtgvpsrfsrgsgtdftltisslqpeditatyyccqgqtypytfqgt kleikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvcllnnfypreakvqwkvdna lqsgnsqesvteqdsdstylsstltlskadyekhkvyacevthqglsspv tksfnrgec	配列番号 367
重鎖 B	Qvqlvesgggvvqpgsrslrscasgftftkawmhvwvrqapgk qllewvaqikdksnyatyadsvkgrftisrddskntlylqmnsi raedtavyyrcgvyyalspfdywgqgtltvsssrhlvqsgtam kkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrglewvlgwikpqy gavnfgggfrdrvtltdvryeiaymdirglkpdtdavyycardrs ygdsswaldawgqgttvvsartastkgpsvfplapcsrstsesta algclvkdifyfpepvtvswngaltsgvhtfpavqlqssglyslssv tvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygppcpape flggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnw yvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvsvltvlhqdwlngkeykc kvsnkglpssiektiskakgqprepqvclppsqeemtknqvsls cavkgfypsdiavewesngqpennyktppvldsdgsfflvsklt vdksrwqegnvfscsvmhhealhnhytqkslsislglk	配列番号 368
軽鎖 B	Yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqvgvsgdlhwyqhkpgkapkliiht ssvedgvpsrfsrgsgfhtsfnltsldlqaddiatyycvqlqffgrgsrlhikg qpkaapdivmtqtpslsvtpgqpasisckssqslvhnnantylswylqk pgqspqliykvsnrfsgvprfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyycgq gtqypftfgsgtkveiktgpsrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvclln nfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdsdstylsstltlskadyek hkvyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 369
結合タンパク質 40 スクレオチド配列		
重鎖 A	caggtgcagctgggtgcagtcctggcgcgaggtcgtgaacctggcgctct gtgaagggtgtcctgcaaggccagcggtacacctttaccagctactacatcc actgggtgcgccaggccctggacaggactggaatggatcggcagcatc taccgggcaacgtgaacaccaactacgccagaaagttccagggcagagc cacctgaccgtggacaccagcatcagcaccgcctacatggaactgagccg gctgagaagcgacgacaccgctgtactactgcaccgggtccactacgg cctggattggaacttcgacgtgtggggcaagggcaccaccgtgacagtgtct agcgcgtcgaccaaggccctcggtgttcctctggcccttgcagcaga agcaccagcgaatctacagccgctgggtgcctcgtgaaggactactttc	配列番号 370

【0 5 2 2】

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

【表 1 1 5】

	ctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacgg caaagagtacaagtgaaggtgtccaacaaggccctgcccagctccatcga gaaaccatcagcaaggccaaggccagccccgcgagcctcaagtgtga ccctgccccctagccaggaagagatgaccaagaaccagggtgtccctgagct gtgacctgaaggcttctacccagcgacattgacctggaatgggagagca acggccagcccagacaactacaagaccacccccctgtgctggacagc gacggctcattctctggtgtccaagctgacctggacaagagccgggtggc aggaaggcaacgtgttcagctgtccgtgatgcacgaggccctgcacaacc actacaccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
軽鎖 B	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcg gcgacagagtaccatcaactgccagacctctcaggggcgtgggca gagacctgcactggtatcagcacaagcctggcagagccccaaagc tgctgatccaccacacaagcagcgtggaagatggcgtgccagca gattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgacctcagc gatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtgtgtga gttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaaggccagcccaa ggccgccccgacatcgtgatgacccagacccccctgagcctgag cgtgacacctggacagcctgccagcatcagctgcaagagcagcca gagcctggtgcacaacaacgccaacacctacctgagctggtatctg cagaagccccggccagagccccagctccctgatctacaagggtgtcc aacagattcagcggcgtgccccgacagattctccggcagcggctctg gcaccgacttcacctgaagatcagccgggtggaagccgaggac gtggcgctgtactattgtggccagggcaccagtagccccctcacctt tggcagcggcaccaagggtggaatcaagaccaaggggccccagcc gtacgggtggccgctccagcgtgttcattctccacctagcgacga gcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgctgtgtaacaac ttctacccccgcgaggccaaagtgcagtgaagggtggacaacgcc ctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggaca gcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagca aggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgaccc accagggcctgtctagccccgtgaccaagagctcaaccggggcg agtgt	配列番号 373
結合タンパク質 41 アミノ酸配列		
重鎖 A	Qvqlvqsgaevvkgpaskvskasgytftsyyihwvrqapggglewi gsiypgnvntnyaqkfqrattlvtdtsistaymelsrlrddtavyyctrsh yglwdfwvkggtvtvssastkgspsvflapcsrstsestaalgclvkd yfpepvtvswngaltsgvhtfpavqlssgylssvvtvpssslgktytc nvdhkpsntkvdkrveskygppcpapeflggpsvflfppkpkdtlm isrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyr vsvlvtlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepvytl ppcqemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennyktppvld sdgsfflyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslsislglk	配列番号 374
軽鎖 A	Diqmtqspsslsasvgrvtitcqasqniyvwlnwyqqkpgkapklliy kasnlhtgvpsrfsrgsgsgtdftlisslqpediatyycqqgqtypytfqgt kleikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvcllnnfypreakvqkvdna lqsgnsqesvteqsdskdstylstltskadyekkhvyacevthqglsspv tksfnrgec	配列番号 375
重鎖 B	qvqlvesgggvvqpgsrslrscasgftfkawmhwwvrqapgkq lewvaqikdknsyatyadsvkgrftisrddskntlylqmnsrlra edtavyycrgvyyspfdywgqgtlvvssdkthtrahlvqsgt amkkpgasvrvscqtsygtfahilfwfrqapgrglewvqwikp qygavnfgggfrdrvltlrdvyreiaymdirglkpddtavyyar	配列番号 376

【0 5 2 4】

10

20

30

40

50

【表 1 1 6】

	drsygdsswaldawgqgttvvvsadkthtastkgpsvflapcsr stsestaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssgl yslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpstkvdrveskygppcp pcpapeflggpsvflfppkpkdtlmsrtpevtcvvvdvsqedpe vqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvsvltvlhqdwlng keykckvsnkglpssiektiskakgqpprepqvctlppsqeemtk nqvslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdsf flvskltvdksrwqegnvfscsvmhleahnhytqkslsislk	
軽鎖 B	Yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkgpgrapkllihht ssvedgvpsrfsfsgfhtsfntisdldqaddiatyycvlfqffgrgsrlhikd kthtdivmtqtplsivtpgqpasiscskssqslvhnnantylswylqkpgq spqsliykvsnrfsfsgvdpdrfsgsgsgtdftlkisrveadvgyycgqgtq ypftfsgstkveikdkthtrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfyp reakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdsdstylssltliskadyekkhv yacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 377
結合タンパク質 41 スクレオチド配列		
重鎖 A	cagggtgcagctggtgcagctctggcgccgaggtcgtgaaacctggcgccctct gtgaagggtgtcctgcaaggccagcggctacacctttaccagctactacatcc actgggtgcccagggccctggacagggactggaatggatcggcagcatc taccgggcaacgtgaacaccaactacgcccagaagtccagggcagagc caccctgaccgtggacaccagcatcagcaccgctacatggaactgagccg gctgagaagcgacgacaccgcccgtgtactactgacccgggtcccactacgg cctgattggaacttcgacgtgtggggcaagggcaccaccgtgacagtgtct agcgcgtcgaccaaggggcccctcggtgttccctctggccccttgccagcaga agcaccagcgaatctacagccgcccgtggctgctcgtgaaggactacttcc ccgagcccggtgaccgtgtcctggaactctggcgctcgaagaaggcggtgc acacctttccagccgtgtccagagcagcgccgtgtactctctgagcagcgt cgtgacagtgcacagcagcagcctgggcaacacgtacacctgtaacgt ggaccacaagccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagt acggcccctccctgcccctctgcccagcccctgaatttctggcggaaccctc ctgtgtcctgttcccccaaggcccaaggacaccctgatgatcagccggacc cccgaagtgcacctgctggtggtggtggtgtgtccaggaagatcccagggtg cagttaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaag ccagagaggaacagttcaacagcacctaccgggtggtgtcctgtgctgacc gtgctgcaccaggtggtgaacggcaagagtacaagtgaagggtgtcc aacaaggccctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggg cagcccccgagcctcaagtgtatccctgccccctgcccaggaagagat gaccaagaaccaggtgtccctgtgtgtctcgtgaaaggcttctaccccagc gacattgcccgtggaatggagagcaacggccagcccagagaacaactacaa gaccacccccctgtgtgacagcagcggctcatttctctgtactccaag ctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgtctc gtgatgcacgagggccctgcacaaccactacaccagaagtcctgtctctgt ccctgggcaag	配列番号 378
軽鎖 A	gacatccagatgaccagagccccagcagcctgtctgccagcgtgggcga cagagtaccatcacctgtcaggccagccagaacatctacgtgtggctgaa ctgggtatcagcagaagcccggaaggcccccaagctgctgatctacaaggc cagcaacctgcacaccggcgtgcccagcagatttctggcagcggctccgg cacogacttaccctgacaatcagctccctgcagcccaggacattgccacc tactactgccagcagggccagacctacccctacaccttggccagggcacc aagctggaaatcaagcgtacgggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccac ctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgctgtga acaacttctacccccgcgagggccaaggtgcagtgggaaggtggacaatgccc tgagagcggcaacagccaggaaagcgtgacogagcaggacagcaagga ctccacctacagcctgagcagcacctgacctgagcaaggccgactacga gaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgaaccaccaggccctgtctagccc	配列番号 379

【0 5 2 5】

10

20

30

40

50

【表 1 1 7】

重鎖 B	cgtgaccaagagcttcaaccgggcgaggtt cagggtgacgtggtggaatctggcggcgagtggtgacgctggcagaag cctgagactgagctgtgcccagcggttcaccttcaccaaggcctggatg cactgggtgcccagggcccttgaaagcagctggaatgggtggccagat caaggacaagagcaacagctacgccacctactacggcagcagctgaagg gccgggttcacatcagccgggacgacagaagaacacctgtacctgcag atgaacagcctgcccggcgaggacaccgctgtactactgtcggggcgt gtactatgccctgagcccttcgattactggggccagggaacctcgtgacc gtgtctagtgaacaaaccataccagagcccacctgggtgcagctggcacc gccatgaagaaaccaggcgctctgtgcccgtgtcctgtcagacaaggcg facaccttcaccgcccacatcctgttctgggtccggcaggccctggcagag gactggaatgggtggatggatcaagccccagtgatggcggcgtgaacttcg gccggaggttccgggatagagtgacctgaccgggacgtgtaccgagag atgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgacacggcgtgtac tactgcgcagagacagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgct tggggccagggcacaaccgtgggtgtgtctccgataagaccacaccgc cagcacaaggggcccatcggtgttccctctggcccttgacgagaagcac cagcgaaatctacagccgctgggtgctcctcgtgaaggactacttcccgag cccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaaggcggtgcacacct ttccagccgtgctccagagcagcgccctgtactctctgagcagcgtgtgac agtgcccaagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggacc acaagcccagcaacaccaagggtggacaagggtggaatctaagtacggc cctccctgccctccttgcagccctgaattctggggcgaccctccgtgtt cctgttcccccaagcccaaggacacctgtatgatcagccggacccccga agtgacctgctgggtggatgtgtccagggaagatccggaggtgcagttc aattggtacgtggacggcggtggagtgcaaacgccaagaccaagccag agaggaaacagtcaacagcacctaccgggtgggtgtcctgtgacgtgtc gcaccaggtggtgaacggcaagagtacaagtcaagggtgtccaaca agggcctgccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaaggccag ccccgcgagcctcaagtgtgtacctgccccctagccagggaagagatgacc aagaaccagggtgtccctgagctgtgcccgtgaaaggcttaccacagcgac attgcccgtgggaatgggagagcaacggcgccagcccgagaacaactacaagac cccccccctgtgtggacagcgacggctcattctcctggtgtccaagctg accgtggacaagagccgggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgtccgt gatgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaagtccctgtctgtgcc ctgggcaag	配列番号 380
軽鎖 B	tacatccacgtgaccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggcgac agagtaccatcaactgccagacctctcaggggcgtgggcagcgacctgcac tggatcagcacaagcctggcagagcccccaagctgtgatccaccacaca agcagcgtgggaagtggcgtgccagcagatttccggcagcggcttcac accagcttcaacctgacctcagcgtatcgcaggccgacgacattgccacct actattgtcagggtgtgcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaa ggacaaaaccataccgacatcgtgatgaccagacccccctgagcctgag cgtgacacctggacagcctgccagcatcagctgcaagagcagccagagcc tgggtgcacaacaacgccaacacctacgtgagctgtatctgcagaagccg gccagagccccagtcctgatctacaaggtgtccaacagattcagcggcg tgcccagcagattctccggcagcggtctgtggcaccgacttaccctgaagat cagccgggtgggaagccgaggacgtggcggtgtactattgtggccagggca cccagtagcccttaccttggcagcggcaccgaaggtggaatcaaggataa gaccatacccgtaggtggcggtccagcgtgttcatcttccacctgac gacgagcagctgaagtcggcagcagcctctgtcgtgtcctgtgaacaact tctacccccgagggcgaagtgagtggaagggtggacaacgcccgtgcag agcggaacagccaggaaagcgtgaccgagcagcagcagcaaggactcca cctacagcctgagcagcacctgacactgagcaaggccgactacgagaag cacaagggtgtacgctgcgaagtgaccaccaggccgtgtctagccccgtg accaagagcttcaaccggggcgaggtt	配列番号 381

【0 5 2 6】

10

20

30

40

50

【表 1 1 8】

結合タンパク質 42 アミノ酸配列		
重鎖 A	Qvqlqesgpglvpksqtlstctvsgfslsdygvhvrpppgklewlgv iwagggtynpnlksrktiskdtsknqvslkssvtaadtavyycardkgy syysmdywgqgttvvssastkgpsvflapcsrstsestaalgclvkd fpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssgylslssvtpssslgtktyten vdhkpsntkvdkrveskygppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmi srtpetvcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyr vsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepvytlp pcqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvlds dgsfflyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslsislglk	配列番号 382
軽鎖 A	Divltqspaslavspgqraticrasesveyvtslmqwyqqkpgqppkl lifaasnvesgvparfsgsgsgtdftltinpeandvanyccqsrkvpytf gqgtkleikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvcllnnfypreakvqwk vdnalqsgnsqesvteqdkdstylsstltlskadyekhkvyacevthqg lsspvtksfnrgec	配列番号 383
重鎖 B	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgyftahilfwfrqapgrgl ewvgwikpygavnfgggfrdrvtltdrvyreiaymdirglkpd dtavyycardrsygdsswaldawgqgttvvvsasqvqlvesggg vvqpgsrslrlscaasgfttkawmhvvrqapgkqlwvvaqikd ksnsyatyyadsvkgrftisrddskntlylqmnsraedtavyycr gvyyalspfdywgqgtlvtvssrtastkgpsvflapcsrstsesta algclvkdypfepvtvswngaltsgvhtfpavlqssgylslssv tvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygppcpapef lggpsvflfppkpkdtlmi srtpetvcvvvdvsqedpevqfnwy vdgvevhnaktkpreeqfnstyrsvsvltvlhqdwlngkeykck vsnkglpssiektiskakgqprepvcctlppsqeemtknqvslsc avkgyfypsdiavewesngqpennykttppvlds dgsfflvskltv dksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslsislglk	配列番号 384
軽鎖 B	Divmtqtpslsvtpgqpasickssqslvhnantylswylkpgqspq sliykvsnrfgvprdfsgsgsgtdftlkisrveadvgvyycggtqypft fgsgtkveikgqpkapayihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqvgdhl wyqhkgpgrapkllihhtssvedgvpsrfsgsgfhtsfntlsldladdiaty ycqvlqffgrgsrlhiktkgprsvaapsvfifppsdeqlksgtasvclln fypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdkdstylsstltlskadyekh kvyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 385
結合タンパク質 42 ヌクレオチド配列		
重鎖 A	cagggtgcagctgcaggaatctggccctggcctcgtgaagcctagccagacc ctgagcctgacctgtacctgtccggcttcagcctgagcgactacggcgtgc actgggtgcgcccagccacctggaaaaggcctggaatggctggcgctgatct gggctggcggaggcaccaactacaacccagcctgaagtcagaaagacc atcagcaaggacaccagcaagaaccagggtgtccctgaagctgagcagcgt gacagccgcccataccgcccgtgtactactgcgcccagagacaagggtaca gctactactacagcatggactactggggccagggcaccaccgtgaccgtgt catccgctgcgaccaaggcccctcggtgttcccttggccccttgcagcag aagcaccagcgaatctacagccgcccctgggctgcctcgtgaaggactactt cccagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcgcgctg cacaccttccagcgtgtccagagcagcggcctgtactctctgagcagcg tcgtgacagtgcccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacg tgaccacaaagcccagcaacaccaagggtggacaagcgggtggaatctaag tacggccctccctgcccctcttggccagcccctgaatttctggcgaccct ccgtgttccctgttcccccaagcccagggacaccctgatgacccggac ccccgaagtgcacctgcgtgtgtggatgtgtccagggaagatcccgaggt gcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacccaagaccaa gcccagagaggaacagttcaacagcacctaccgggtgtgtccgtgctgac	配列番号 386

【0 5 2 7】

10

20

30

40

【表 1 1 9】

	cgctgctgaccaggactggctgaacggcgaagagtacaagtgaagggtgc caacaaggccctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagg gccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgccccctgcccaggaagaga tgaccaagaaccagggtgtccctgtgggtgtctcgtgaaaggcttctacccag cgacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccagagaacaactaca agaccacccccctgtgtctggacagcgacggctcattcttctgtactcaa gctgaccgtggacaagagccgggtggcagggaaggcaacgtgttcagctgct ccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaagtccctgtctct gtccctgggcaag	
軽鎖 A	gacatcgtgctgacacagagccctgtagcctggccgtgtctcctggacag agggccaccatcacctgtagagccagcgagagcgtggaatattacgtgacc agcctgatgcagtggtatcagcagaagcccgccagcccccaagctgct gattttcggcccgagcaacgtggaaagcggcgtgccagccagattttccgg cagcggctctggcaccgacttcacctgacctcaacccgtggaagccaa cgacgtggccaaactactactgcccagagcgggaagggtgccctacacctt tggccaggggcaccagctggaaatcaagcgtacgggtggcgtcccagcg tgttcatcttcccactagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgt cgtgtgctgctgaacaacttctaccccccgaggccaagggtcagtgga gggtggacaatgccctgcagagcggcaacagccagggaagcgtgaccgag caggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacctgag caaggccgactacgagaagcacaagggtgtacgcctgcgaagtgaaccacc aggccctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgaggtgt	配列番号 387
重鎖 B	agagcccacctgggtcagctgtggcaccgccatgaagaaccaggcgccct gtgcgggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcaccgccacatcctgt tctggttccggcaggccccctggcagaggactggaatgggtgggatggatca agccccagtatggcgccgtgaacttcggcggaggcttccgggatagagtga ccctgaccggggagctgtaccgcgagatcgccatagacatcgggggc ctgaagcccgatgacaccgccgtgtactactcgccagagacagaagctac ggcgacagcagctgggctctggatgcttggggccagggcacacccgtgtgt gggtgtcgtcctctcaggtgcagctgggtggaatcggcgggcgagtggtgca gcctggcagaagcctgagactgagctgtgcccagcggcttcaccttac caaggccctggatgcactgggtgcggccaggccctggaaagcagctggaa gggtggcccagatcaaggacaagagcaacagctacgccacctactacgcc gacagcgtgaaggggccggttcacctacagccgggacgacagcaagaaca ccctgtacctgcagatgaacagcctgcggggcggaggacaccgccgtgtact actgtcggggcggtgtactatgccctgagcccccttcgattactggggccagg aacctcctgtgaccgtgtctagtggaccgcttcgaccaaggggccatcggt gttccctctggcccccttgacagcagaagcaccagcgaatctacagccgcc gggctgcctctgtgaaggactacttcccagcccgtgaccgtgtcctggaa tctggcgctctgacaagcggcgtgcacaccttccagccgtgtcctcagagca cgggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtcccagcagcagcctgg gcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaaacaccaag gtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccctgccctccttgccca gccccgtgaatttctggcgaccctccgtgttctgttcccccaagccca aggacaccctgatgatcagccggacccccgaagtacgtgcgtgggtgtg gatgtgtcccaggaagatcccaggtgcagttcaattggtacgtggacggc gtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagagggaacagttaacag cacctaccgggtgtgtcctgtgaccgtgtcgtgaccaggactggctgaa cggcaaaagagtacaagtgaagggtgtccaacaaggccctgcccagctccat cgagaaaaccatcagcaaggccaaggggccagccccgcgagcctcaagtgt gtaccctgccccctagccagggaagagatgaccaagaaccagggtgtccctga gctgtgccgtgaaaggcttctaccccagcgacattgcccgtggaatgggaga gcaacggccagcccagagaacaactacaagaccacccccctgtgtggac agcgacggctcattctcctgggtgtccaagctgaccgtggacaagagccgg ggcaggaaggcaacgtgttcagctgtcctgtatgcacgaggccctgcaca accactacaccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	配列番号 388

10

20

30

40

【0 5 2 8】

【表 1 2 0】

軽鎖 B	gacatcgtgatgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggacag cctgccagcatcagctgcaagagcagccagagcctggcgacacacacgc caacacctacctgagctggtatctgcagaagcccgccagagccccagtc cctgatctacaagggtgtccaacagattcagcggtgcccagacagattctcc ggcagcggctctggcacccgacttaccctgaagatcagccgggtggaagc cgaggacgtggcggtgtactattgtggccagggcaccagtaacctttcac ctttggcagcggcaccaggtggaaatcaaggggcagcccaaggccgccc cctacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcgccg acagagtaccatcaactgccagacctctcagggcggtgggcagcgacctg cactggtatcagcacaagcctggcagagcccccaagctgctgatccaccac acaagcagcgtggaagatggcggtgcccagcagattttcggcagcggcttc cacaccagcttcaacctgaccatcagcgatctgcaggccgacgacattgcc acctactattgtcaggtgtcagttcttcggcagaggcagcagactgcaca taagaccaaggggccccagccgtacgggtggccgctcccagcgtgtcatctt cccacctagcgacgagcagctgaagtcggcagacagcctctgtcgtgtgcct gctgaacaacttctacccccgagggccaaagtgcagtgaagggtggaca acgcccgtcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacag caaggactccacctacagcctgagcagaccctgacactgagcaaggccg actacgagaagcacaagggtgtacgcctgcgaagtgaccaccagggcctg tctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtg	配列番号 389
結合タンパク質 43 アミノ酸配列		
重鎖 A	Qvqlqespglvkpsqtlsltctvsgfslsdygvhwvrppgkglewlgv iwagggtynpnlksrktiskdtsknqvsllssvtaadtavyycardkgy syysmdywgqgtttvtvssastkgpsvflapcsrstsestaalgclvkdy fpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcn vdhkpsntkvdkrveskygppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmi srtpcvtcvvvdvsqdepevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyr vsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepvytlp pcqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennyktpvlds dgsfflyskltvdksrwqegnvfscsvmhhealhnhytqkslsislglk	配列番号 390
軽鎖 A	Divltqspaslavspgqratitcrasesveyyvtlsmqwyqqkpgppkl lifaasnvessvparfsgsgsgtdftltinpevandvanyccqsrkvpft gggtkleikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcclnnfyreakvqwk vdnalqsgnsqesvteqdsdskstyslssltliskadyekkhvyacevthqg lsspvtksfnrgec	配列番号 391
重鎖 B	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytfahilfwfrqapgrgl ewvgwikpqygavnfgggfrdrvtltdrvyriaymdirglkpd dtavyycardrsygdsswaldawgqgttvvvsadkthtqvqlve sgggvvqpgrslrlscaasgfttkawmhvwrqapgkqlewva qikdknsyatyadsvkgrftisrddskntlylqmnsraedtav yyergvyyspfdywgqgtltvtvssdkthtastkgpsvflapc srstsestaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqss glyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygpp cpapeflggpsvflfppkpkdtlmsrtpevtcvvdvsqde pevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvsvltvlhqdw lngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepvcvltlpsqeem tknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennyktpvldsdg sfflvskltvdksrwqegnvfscsvmhhealhnhytqkslsislglk	配列番号 392
軽鎖 B	Divmtqtpslsvtpgqpasiscssqslvhnnantylswylqkpgqspq sliykvsnrfsqvpdrfsgsgsgtdftlkisrveadvgvyycggtqypft fgsgtkveikdkthtyihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqvgdsdlhwy qhkpgrapkllihhtssvedgvpsrfsqsfhtsfnltisdldaddiatyyc qvlqffgrgsrlhikdkthtrvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcclnnfy preakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdsdskstyslssltliskadyekhk	配列番号 393

10

20

30

40

【0 5 2 9】

【表 1 2 1】

	vyacevthqglsspvtksfnrgec	
結合タンパク質 43 スクレオチド配列		
重鎖 A	cagggtgcagctgcaggaatctggccctggcctcgtgaagcctagccagacc ctgagcctgacctgtacctgttccggcttcagcctgagcagctacggcgtgc actgggtgcgcagccacctggaaaaggcctggaatggctgggcgtgatct gggctggcggaggcaccaactacaacccagcctgaagtcagaaagacc atcagcaaggacaccagcaagaaccagggtgtccctgaagctgagcagcgt gacagccgcgataccgctgtactactgcgccagagacaagggtaca gtactactacagcatggactactggggccagggcaccaccgtgaccgtgt catccggtcgaccaaggggccctcgtgttccctctggcccttgcagcag aagcaccagcgaatctacagccgctgggctgcctcgtgaaggactactti cccgagcccgtgaccgtgtcctggaaactctggcgtctgacaagcgcggtg cacacctttccagccgtgctccagagcagcggcctgtactctgagcagcg tcgtgacagtggccagcagcagcctgggccaagacctacacctgtaacg tggaccacaagcccagcaacaccaagggtggacaagcgggtggaatctaag tacggccctccctgcccctccttggccagcccctgaatttctggcgggaccct ccgtgttccctgttcccccaaggcccaaggacaccctgatgatcagccggac ccccgaagtgcacctgctgggtggtggtggtggttccaggaagatccgaggt gcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaa ggccagagagggaacagttcaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgac cgtgtgtcaccaggactggctgaacggcaagagtaacagtcaaggtgtc caacaaggcgctgcccagctccatcgagaaaacctacagcaaggccaagg ggcagccccgcgagcctcaagtgatataccctgcccccttgcaggaagaga tgaccaagaaccagggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctacccag cgacattccgtggaatgggagagcaacggccagcccagagaacaactaca agaccacccccctgtgtgagcagcagcgctcattctctgtactccaa gctgaccgtggacaagagccggtggcagggaaggcaacgtgttcagctgtc ccgtgatgcacgaggccctgcacaaccctacaccagaaagtcctgtctct gtccctgggcaag	配列番号 394
軽鎖 A	gacatcgtgctgacacagagccctgctagcctggcctgtctcctggacag agggccaccatcacctgtagagccagcagagcgtggaatattacgtgacc agcctgatgcagtggatcagcagaagccccggccagcccccaagctgtct gattttgcggccagcaacgtggaagcgcgctgccagccagattttccgg cagcggctctggcaccgacttcacctgacctcaacccctggaagccaa cgacgtggccaactactactgcccagcagagccggaagggtgccctacacctt tggccagggcaccaagctggaatcaagcgtacggtggccgctcccagcg tgttcatcttccacctagcgacgagcagctgaagtcggcacagcctctgt cgtgtgctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaagggtgagtgga gggtggacaatgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgag caggacagcaaggactccacctacgcctgagcagcacctgacctgag caaggccgactacgagaagcacaagggtgtacgcctgcgaagtgaccacc agggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgaggtgt	配列番号 395
重鎖 B	agagcccacctgggtgcagctctggcaccgccatgaagaaaccaggcgctct gtgcgggtgtcctgtcagacaagcggtacaccttaccgcccacatcctgt tctggttccggcaggccccctggcagaggactggaatgggtgggatggatca agccccagtatggcgccgtgaacttcggcgaggcttccgggatagagtga ccctgaccgggacgtgtaccgcgagatcgctacatggacatccggggc ctgaagcccgatgacaccgctgtactactgcgccagagacagaagctac ggcgacagcagctgggctctggatgcttggggccaggggcacaaccgtggt ggtgtctgccgacaaaaccataccagggtgcagctggtggaatctggcgg cggagtgggtgcagcctggcagaagcctgagactgagctgtgccgccagcg gcttccaccttaccgaaggcctggatgactgggtgcgccaggccccctggaa agcagctggaatgggtggccagatcaaggacaagagcaacagctacgcc acctactacggcgacagcgtgaaggcgccggttaccatcagccgggacga cagcaagaacacctgtacctgcagatgaacagcctgcggccgagggaca ccgccgtgtactactgtcggggcggtgtactatgccctgagccccctcgattac	配列番号 396

【0 5 3 0】

10

20

30

40

50

【表 1 2 2】

	tggggccagggaaccctcgtgaccgtgtctagtataagaccacaccgct tcgaccaaggggcccatcggtgttcccttggcccttgacagagaagcacc agcgaatctacagccgcttgggtgcctcgtgaaggactacttcccagc ccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggtgcacacctt tccagccgtgctccagagcagcgccctgtactctctgagcagcgtcgtgac agtggccagcagcagcctgggccaagacctacacctgaacgtggacc acaagccagcaacaccaaggtggacaagcggtggaatctaagtacggc cctccctgccccttggccagccctgaatttctggcgacccctccgtgtt cctgttcccccaagcccaaggacacctgatgatcagccggacccccga agtgacctgctgggtggatgtgtccaggaagatcccagggtgcagtt caattggtacgtggacggcgtgggaagtgcacaacccaagaccaagccca gagaggaaacagttcaacagcacctaccgggtgggtgtccgtgctgaccgtgc tgcaccaggtggtgacggaagagtagaagtgcaaggtgtccaac aaggccctgcccagctccatcgagaaaacctcagcaaggccaaggggcca gccccgcgagcccaagtgtgtaccttggcccttagccaggaagagatgac caagaaccaggtgtccctgagctgtgcccgtgaaaggcttctacccagcga cattgcccgtgggaatggagagcaacggccagcccgagaacaactacaaga ccacccccctgtgctggacagcgacggctcatttctcgtgtccaagct gaccgtggacaagagccgggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgtccg tgatgcacgaggccctgcacaacctacacccagaagtccctgtctgtgc ctggggcaag	
軽鎖 B	gacatcgtgatgaccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggacag cctgccagcatcagctgcaagagcagccagagcctgggtgcacaacaacgc caacacctacctgagctggtatctgcagaagccccggccagagccccagtc cctgatctacaaggtgtccaacagattcagcggtgcccagacagattctcc ggacgaggctctggcaccgacttaccctgaagatcagccgggtggaagc cgaggacgtggcggtgtactattgtggccagggcaccagtagtacccttccac ctttggcagcgccaccaaggtggaaatcaaggacaaaaccatacctacat ccacgtgaccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggcagacagagt gaccatcaactgccagacctctcaggcggtgggcagcgacctgcaactggtgta tcagcacaagcctggcagagcccccaagctgctgatccaccacacaagca gcgtggaagatggcggtgccagcagatttccggcagcggttccacacca gcttcaacctgacctcagcgatctgcaggccgacgacattgccacctacta ttgtcaggtgctgcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaaggat aagaccataccccgtacgggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacct ggcagcagcagctgaagtccggcagacccctctgctgtgctgctgaaca acttctacccccgcaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgcctg cagagcgccaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggact ccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgag aagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgaccaccaggccgtgtctagcccc gtgaccaagagcttcaaccggggcgaggtg	配列番号 397
結合タンパク質 44 アミノ酸配列		
重鎖 A	Qvqlqesgpglvkpsqtlstctvsgfslsdygvhwvrppgkglewlgv iwagggtynpslksrktiskdtsknqvsiklssvtaadtavyyccardkgy syyysmdywgqgtttvtvssastkgsfvfplapcsrstsestaalgclvkdy fpepvtvswngaltsgvhtfpavqlssglyslssvvtvpssslgktyten vdhkpsntkvdkrveskygppeppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmi srtpetvctvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrv vsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepvytlp pcqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennyktppvlds dgsfflyskltvdksrwqegnvfscsvmhhealhnhytqkslsislglk	配列番号 398
軽鎖 A	Divltqspaslavspgqrattcrasesveyyvtslmqwyqqkpgqppkl lifaasnvesgvparfsgsgsgtdftlinpveandvanyycqsrkvpvpyf gqgkcleikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvcllnnfypreakvqwk vdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqg lsspvtksfnrgec	配列番号 399

【0 5 3 1】

10

20

30

40

50

【 0 5 3 2 】

[illegible]

【 0 5 3 3 】

40

【表 1 2 5】

	ggcaccgacttcaccctgaagatcagccggggtggaagccgagga cgtgggctgtactattgtggccagggcacccagtacccttcacct ttggcagcggcaccgaaggtggaatcaagaccaagggccccagc cgtacgggtggcgcctcccagcgtgttcattctccacctagcgacg agcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgctgctgaacaa cttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaggtggacaacgc cctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggac agcaaggactccacctacagcctgagcagcaccttgacactgagc aaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgc ccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccgggg cgagtgt	
結合タンパク質 45 アミノ酸配列		
重鎖 A	Qvqlqesgpglvkpsqtlstctvsgfslsdygvhwvrppgkglewlgv iwaggtgnynpslksrktiskdtsknqvsiklssvtaadvayycardkgy syyysmdywgqgtvtvssastkgpsvflapcsrstsstaalgclvkdy fpepvtvswngaltsgvhtfpavllqssglyslssvtpssslgtktytcn vdhkpsntkvdkrveskygppcpcpapeflggpsvflfppkpkdtlmi srtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrv vsvltvlhqdwlngkeyckvsnkglpssiektiskakgqprepvytlp pcqeemtknqvsllwclvkgfypsdiawesngqpennykttppvlds dgsfflyskltvdkrswqegnvfscsvmhealhnhytqkslsislglk	配列番号 406
軽鎖 A	Divltqspaslavspgqrattitcrasesveyyvtlsmqwyqqkpgppkl lifaasvvesgvparfsgsgsgtdftltinpvandvanyycqsrkvpytf gggtkleikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwk vdnalqsgnsqesvteqdskdstyslssltliskadyekhkvyacevthqg lsspvtksfnrgec	配列番号 407
重鎖 B	qvqlvesgggvvqpgsrslrlscaasgftfkawmhvwrqapgk qllewvaqikdksnsyatyadsvkgrftisrddskntlylqmns raedtavyyrcgvyyalspfdywgqgtlvtvssdkthtrahlvqs gtamkkpgasvrvscqtsqyftahilfwfrqapgrglewvowi kpqygavnfgggfrdrvltlrdvyreiyamdirglkpdtdavyy ardrsygdsswaldawgqgttvvvsadkthtastkgpsvflapc srstsstaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavllqss glyslssvtpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygpp cpcpapeflggpsvflfppkpkdtlmiisrtpevtcvvvdvsqed pevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrsvsvltvlhqdwl ngkeyckvsnkglpssiektiskakgqprepvytlpssqeem tknqvsllscavkgfypsdiawesngqpennykttppvlds dgsfflyskltvdkrswqegnvfscsvmhealhnhytqkslsislglk	配列番号 408
軽鎖 B	Yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwqhkpgapklhht ssvedgvpsrfsqsgsfhtsnltisdlqaddiatyycvllqffgrsrllhikd kthtdivmtqtplslsvtpgqpasisekssqslvhnnantylswylkpgq spqsllykvsnrfsqvpdrfsgsgsgtdftlkisrveadvgvyycggtq ypftfgsgtkveikdthtrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnf preakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslssltliskadyekhk vyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 409
結合タンパク質 45 スクレオチド配列		
重鎖 A	caggtgcagctgcaggaatctggccctggcctcgtgaagcctagccagacc ctgagcctgacctgtacctgtccggcttcagcctgagcagactcggcgtgc actgggtgcgccagccacctggaaaaggcctggaatggctgggcgtgatct gggctggcggaggcaccactacaacccagcctgaagtccagaaagacc atcagcaaggacaccagcaagaaccaggtgtccctgaagctgagcagcgt	配列番号 410

【0 5 3 4】

10

20

30

40

50

【表 1 2 6】

	gacagccgccgataccgctgtactactgcccagagacaagggtaca gctactactacagcatggactactggggccaggggcaccaccgtgaccgtgt catccgctgcgaccaaggccctcgggtgtccctctggcccttgccagcag aagcaccagcgaatctacagccgctgggtgtccctcgtgaaggactacttt cccagcccggtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaaggcggtg cacacctttccagccgtgtccagagcagcgccgtgtactctctgagcagcg tcgtgacagtggccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacg tgaccacaagcccagcaacaccaagggtggacaagcgggtggaatctaag tacggccctccctgcccctccttggccagccctgaatttctggcgccgacct ccgtgttctgttcccccaaggcccaaggacacctgatgatcagccggac ccccgaagtgtacgtggtgtgtgtgtgtccagggaagatcccgaggt gcagtccaattgtgtacgtggacggcggtgaagtgcacaacgccagacca ggccagagaggaacagtccaacagcaccctaccgggtgtgtccgtgtgac cgtgtgcaccaggactggctgaacggcgaagagtacaagtgaagggtgtc caacaaggccctggccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagg ggcagcccgccgagcctcaagtgtataccctgccccctggccaggaagaga tgaccaagaaccagggtgtccctgtgtgtgtgtgaaaggcttaccaccag cgacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaaacaactaca agaccacccccctgtgtcggacagcgacggctatttctctgtactcaa gctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgtc ccgtgatgcagaggccctgcacaaccactacaccagaagtccctgtctct gtccctgggcaag	
軽鎖 A	gacatcgtgtgacacagagccctgtagcctggcgtgtctcctggacag agggccaccatcacctgttagagccagcgagagcgtggaattacgtgacc agcctgatgcagtggtatcagcagaagcccgccagcccccaagctgtc gattttccgcccagcaacgtggaaggcggtgcccagccagattttccgg cagcggtctggcaccgacttaccctgacctcaacccgtggaagccaa cgacgtggccaactactactgcccagcagagccggaagggtgccctacactt tgccagggccaccaagctggaaatcaagcgtacgggtggccgctcccagcg tgtcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgt cgtgtgctgtgaacaacttctacccccgagggccaagggtgcagtggaa ggtggacaatgccctgcagagcggcaacagccaggaaggcgtgaccgag caggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacctgag caaggccgactacgagaagcacaagggtgtacgcctgcgaagtgaccacc agggcctgtctagccccgtgaccaagagcttaaccggggcgaggtgt	配列番号 411
重鎖 B	cagggtgcagctggtggaatctggcggcgagtggtgcagcctggcagaag cctgagactgagctgtgccccagcggcttacccttccaaaggccctggat gcactgggtgcccagggccctggaaagcagctggaaatgggtggccaga taaggacaagagcaacagctacgccacctactacgccgacagcgtgaag ggccgggttcaccatcagccgggacgacagcaagaacacctgtacctgca gatgaacagcctgcccggcgaggacaccgccgtgtactactgtcggggcg tgtactatgcctgagcccccttcgattactggggccagggaaacctcgtgac cgtgtctagtacaaaaccataccagagcccacctgggtgcagcttggcac cgccatgaagaaaccaggcgccctctgtcgggtgtcctgtcagacaagcgg ctacaccttaccgcccacatcctgttctgttccggcaggccctggcaga ggactggaaatgggtggatggatcaagccccagtatggcgccgtgaacttc ggcggaggcttccgggatagagtacctgacccgggacgtgtaccgcga gatgcctacatggacatcggggcctgaagcccgatgacaccgctgtga ctactgcgcagagacagaagctacggcgacagcagctgggctctggatg cttggggccagggcacaaccgtgtgtgtgtctgccgataagaccacaccg ccagcacaaggggccatcgggtgttccctctggcccttgccagcagaagca ccagcgaatctacagccgcccgtggctgctcgtgaaggactactttccga gcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggcggtgcacac ctttccagccgtgtcctcagagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtg acagtgcacagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtgga ccacaagcccagcaacaccaagggtggacaagcgggtggaatctaagtacg	配列番号 412

【0 5 3 5】

10

20

30

40

【表 1 2 7】

	gcctccctgccctccttgcccagccccctgaatttctgggaggaccctccgt gttctgttcccccaagcccaaggacacctgatgatcagccggacccc cgaagtgaacctgcgtgggtggatgtgtcccaggaagatcccagggtgca gttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcc cagagaggaacagttcaacagcacctaccgggtgggtgtccgtgctgacctg gctgcaccaggactggctgaacggcgaagagtacaagtgcagggtgtcca acaaggccctgccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggc cagccccgcgagcctcaagtgtgtaccctgccccctagccaggaagagatg accaagaaccagggtgtccctgagctgtgcccgtgaaaggcttctacccagc gacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactaaa gaccacccccctgtgctggacagcagggctcatttctcctggtgtccaag ctgacctggacaagagccggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgctc cgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaagtcctgtctctg tccctgggcaag	
軽鎖 B	tacatccacgtgaccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggcgac agagtgaacctcaactgccagacctctcagggcgtgggcagcgacctgca ctggtatcagcacaagcctggcagagcccccaagctgtctgatccaccacac aagcagcgttgaagatggcgtgccagcagattttccggcagcggcttcca caccagcttcaacctgaccatcagcgatctgcaggccgacgacattgccac ctactattgtcaggtgtcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatc aaggacaaaaccataccgacatcgtgatgaccagacccccctgagcctg agcgtgacacctggacagcctgccagcatcagctgcaagagcagccagag cctggtgcacaacaacgccaacacctacctgagctggtatctgcagaagcc cgccagagccccagtcctgatctacaagggtgtccaacagattcagcgg cgtgcccagcagatttccggcagcggctctggcaccgacttcacctgaa gatcagccgggtggaagccgaggacgtgggcgtgtactattgtggcagg gcaccagtaaccttcccttggcagcggcaccgaaggtggaatcaagg ataagaccatacccgtaggtggcgcctccagcgtgttcatttcccacct agcgacagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctaac aacttctacccccgcgagggcaagtgagtggaagggtggacaacgcct gcagagcgggcaacagccaggaagcgtgaccgagcaggacagcaagga ctccacctacagcctgagcagacctgacactgagcaaggccgactacga gaagcacaagggtgtacgctgcgaagtgaccaccaggccctgtctagcc cgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtg	配列番号 413
結合タンパク質 46 アミノ酸配列		
重鎖 A	Qvqlvqsgaevvkpgasvkvskasgytftsyyihwvrqapggglewi gsiypgnvntnyaqkfqgratlvtitsistaymelsrlsddtavyyctrsh ygldwnfdvwgkgttvtvssastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkd yfppevtvswngaltsgvhtfpavllqssglyslssvvtvpssslgktytc nvdhkpsntkvdkrveskygppcpccpapeflggpsvflfppkpkdtlm isrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyr vsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepvytl ppcqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennyktpvpvld sdgsfflyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslsislglk	配列番号 414
軽鎖 A	Diqmtqspsslsasvgrvtitcqasqniyvwlwyyqqkpgkapklliy kasnlhtgvpsrfsrgsgtdftlisslqpediatyycqqgqtypytfqgt kleikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvcllnnfypreakvqwkvdna lqsgnsqesvteqskdstylsstltskadyekkhkvyacevthqglsspv tksfnrgec	配列番号 415

【0 5 3 6】

10

20

30

40

50

【表 1 2 8】

重鎖 B	Qvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgnltktydlhwvrsvpqgglqwmgwishedgdkkriverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgdtavyyacagkskhrldyalydddgalnwavdvdylnlefwwqgtavtvsssqvqlvesgggvvqpgrsrlscaasgftfkawmhwwrqapgkqlewwaqikdknsyatyadsvkgrftisrddskntlylqmnsraedtavyyrcrgvyyalspfdywgqgtlvsvsrtastkgpsvflapcsrstsestaalgclvkdyfepvvtvswnsгалtsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmsrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvctlppsqeemtknqvsiscavkgfypsdiavewesngqpennyktppvldsdsfflvskltvdksrwqegnfvscsvmhealhnhytqkslsislglk	配列番号 416
軽鎖 B	Divmtqtplslsvtpgqpasiseckssqslvhnantylswylqkpgqspqsllykvsnrfsyvdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyycggtqypftfgsgtkveikgqpkapdfvltqspshslsvtpgesasiseckssshlihgdrnnylawyvvkpggrspqliylasrasgvdrfsgsgskdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgggtkvdiktgpsrtvaapsvfippsdeqlksgtasvvcilnnfyreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdsdstylsstltlskadyekkhvyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 417
結合タンパク質 46 スクレオチド配列		
重鎖 A	cagggtgcagctgggtgcagctctggcgccgaggtcgtgaaacctggcgccctctgtgaagggttctctgcaaggccagcggtacacctttaccagctactacatccactgggtgctgcccagggccctggacaggactggaatggatcggcagcatctacccggcaacgtgaacaccaactacgcccagaagtccaggggcagagccacctgaccgtggacaccagcatcagcaccgcctacatggaactgagccggctgagaagcgacgacaccgcccgtgtactactgcaccgggtcccactacggcctggattggaacttcgacgtgtggggcaaggccaccaccgtgacagtgtctagcgcgtcgaccaaggcccccctgggtgttccctctggccccctgagcagaagcaccagcgaatctacagccgcccctgggctgctcgtgaaggactactttcccagcccgtgaccgtgtctggaactctggcgctctgacaagcgccgtgcacacctttccagccgtgctccagagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagcctgggacccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaagggtggacaagcggtgggaatctaa gtacggcccccttgcctccttggccagccccgaatttctggcggaaccctccgtgttctgttcccccaagcccaggaacacctgatgatcagccgga cccccgaagtgcctgctgggtgggtggtgttccaggaagatcccagggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagacca agcccagagagggaacagtccaacagcacctaccgggtgtgtcctgtcgtga ccgtgtgcaccaggactggctgaacggcaagagtagaagtgaaggtgt ccaacaaggccctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaag ggccagcccccgagcctcaagtgtatacctgccccctggccaggaagag atgaccaagaaccagggtgtccctgtgtgtcgtgaaaggcttctaccca gcgacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccagagaacaactac aagaccacccccctgtgtggacagcgacggctcattcttctgtactcca agctgaccgtggacaagagccgtggcaggaaggcaacgtgtcagctgc tccgtgatgcagaggccctgcacaaccactacaccagaagtccctgtctc tgtccctgggcaag	配列番号 418
軽鎖 A	gacatccagatgaccagagccccagcagcctgtctgccagcgtggcgca cagagtaccatcacctgtcaggccagccagaacatctacgtgtggctgaa ctgggtatcagcagaagcccggcaaggcccccaagctgtctgtatcacaaggc cagcaacctgcacaccggcgtgcccagcagatttctggcagcggctccgg caccgacttcacctgacaatcagctccctgcagcccaggacattgccac	配列番号 419

【0 5 3 7】

10

20

30

40

50

【表 1 2 9】

	ctactactgccagcagggccagacctacccctacacctttggccagggcac caagctggaatcaagcgtacgggtggcgtcccagcgtgttcatttcca cctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtgtgctgtg aacaacttctacccccgcgagggccaaggtgagtggaaggtggacaatgc cctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaag gactccacctacagcctgagcagcaccctgacctgagcaaggccgactac gagaagcacaaggtgtacgctgcaagtgacccaccaggccctgtctag ccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
重鎖 B	cagggtgcacctgacacagagcggaccggaagtgcggaagcctggcacctc tgtgaagggtgtcctgcaaggccctggcaacacctgaaaacctacgacct gcactgggtgcgcagcgtgccaggacaggactgcagtggtggctggga tcagccacgagggcgacaagaaagtgtatgtggaacgggttcaaggccaaa gtgacctgactgggacagaagcaccacccctacctgagctgag cggcctgacctctggcgataccgcccgtgtactactgcgccaaggcgagcaa gcaccggctgagagactacgcccgtgtacgacgatgacggcgccctgaact gggcccgtggatgtggactacctgagcaacctggaattctggggccagggca cagccgtgaccgtgtcatcttctcaggtgagctgggtggaatctggcgccgg agtgtgtcagcctggcagaagcctgagactgagctgtgccgacagcggtt caccttaccacaggcctggatgactgggtgcgccaggccctggaaagc agctggaatgggtggccagatcaaggacaagagcaacagctacgccacc tactacgcccagcagcgtgaaggccgggttaccatcagccgggacgacag caagaacacctgtacctgcagatgaacagcctgcggcgaggacaccg ccgtgtactactgtcgggctgtactatgccctgagcccttgcattactgg ggccagggaacctctgtgaccgtgtctagtgcggaccgttcgaccaagggc ccatcgggtgttcccttggcccttgcagcagaagcaccagcgaattacag ccgccttgggtgctcctgtgaaggactacttcccagcccgtgaccgtgtc ctggaactctggcgctctgacaagcggcgtgcacaccttccagccgtgtc cagagcagcggcctgtactctgtgagcagcgtgtgacagtggccagcagc agcctgggacccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaa caccacagggtgacaagcgggtggaatctaagtacggccctccctgcctcc ttgccagccccctgaatttctggcgaccctccgtgttctgttcccccaa agcccaaggacacctgatgatcagccggacccccgaagtgcactgcgtg gtgtgtggtgtgtccagggaagatcccagggtgcagttcaattggtacgtg acggcgtggaagtgcacaacccaagaccaagcccagagagggaacagt caacagcacctaccgggtgtgtcctgtgaccgtgtgtgaccaggactg gtgaacggcacaagagtacaagtgcagggtgtccaacaaggccctgccc ctccatctgagaaaaccatcagcaaggccaaggccagccccgcgagcct caagtgtgtaccctgccccctagccagggaagagatgaccaagaaccagggt tccctgagctgtgccgtgaaggcttctaccccagcgacattgccgtggaat gggagagcaacggccagcccagaaactacaagaccacccccctgt gtgtgacagcgacggctcattcttctgtgtccaagtgcaccgtggacaag agccgggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgtatgcacgaggc ctgcacaaccactacaccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	配列番号 420
軽鎖 B	gacatcgtgatgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggacag cctgccagcatcagctgcaagagcagccagagcctgggtgcacaacaacgc caacacctacctgagctggtatctgcagaagcccggccagagccccagtc cctgatctacaagggtgtccaacagattcagcggcgtgcccagacagatttcc ggcagcggctctggcaccgacttaccctgaagatcagccgggtggaagc cgaggacgtggcggtgtactattgtggccaggggcaccagttacccctcac ctttggcagcggcaccaaggtggaaatcaaggggccagcccaaggccgcc ccgacttctgtgtgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcg agagcggcagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgac cggaacaactacctggcttggtagctgcagaagcccggcagatccccag ctgtgatctacctggccagcagcagagccagcggcgtgcccgatagattt ctggcagcggcagcagacaaggacttaccctgaagatcagccgggtgga accgaggacgtgggcacctactactgtatgcaggcgagagagagccctg	配列番号 421

【0 5 3 8】

10

20

30

40

50

【表 130】

	gacctttggccaggccaccaaggtggacatcaagaccaagggcccccagcc gtacgggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagct gaagtcgggcacagcctctgtcgtgtcctgtgaacaacttctacccccgc gaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggaaca gccaggaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacacagcct gagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgt acgcctgcgaagtgaccaccaggccctgtctagccccgtgaccaagagct tcaaccggggcgaggtgt	
結合タンパク質 47 アミノ酸配列		
重鎖 A	Qvqlvqsgaevvkpgasvkvscasgytftsyyihwvrqapqglewi gsiypgnvntnyaqkfqrattlvtdtsistaymelsrlrsddtavyyctrsh yglidwnfdvwgkgtvtvssastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvk yfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgktytc nvdkhpsntkvdkrveskygppcpapeflggpsvflfppkpkdtlm isrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyr vsvlvtlvhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepvytl ppcqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennyktpvpvld sdgsfflyskltvdksrwqegnvfscsvmhcalhnhytqkslsislglk	配列番号 422
軽鎖 A	Diqmtqspsslsasvgdrvtitcasqniyvwlnwyqqkpgkapklliy kasnlhtgvpsrfsrgsgsgtdftlisslqpediatyycqqgqtypfpggt kleikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdna lqsgnsqesvteqdsdstylsstltskadyekhkvyacevthqglsspv tksfnrgec	配列番号 423
重鎖 B	Qvhltsqsgpevrkpgtsvkvscapngntlktydlhwvrsvpqgq lqwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsg dtavyycaqskhrlrdyalydddgalnwavdvdylnlefwwgq gtavtvssdkthtqvqlvesgggvvqgrslrlscaasgftfkaw mhwwrqapgkqlwvvaqikdksnsyatyadsvkgrftisrdd skntlylqmnsraedtavyycrgvyyspfdywgqgtlvtvss dkthastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvsw nsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgktytcnvdkh psntkvdkrveskygppcpapeflggpsvflfppkpkdtlm isrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqf nstyrvsvlvtlvhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakg qprepvcvtlppsqeemtknqvslscavkgfypsdiavewesng qpennyktpvpvldsdgsfflyskltvdksrwqegnvfscsvmh ealhnhytqkslsislglk	配列番号 424
軽鎖 B	Divmtqtpslsvtpgqpasisckssqslvhnnantylswylqkpgqspq sliykvsnrfsqvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyycgqgtqypft fgsgtkveikdkthtdfvltsphslsvtpgesasisckssshlihgdrnnyl awyyvqkprspqlliylasrasqvpdrfsgsgsdktlksrvetedvgt yycmqgrespwftgqgtkvdkthtrtvaapsvfifppsdeqlksgtas vvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdsdstylsstlts kadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 425
結合タンパク質 47 スクレオチド配列		
重鎖 A	caggtgcagctggtgcagctctggcgccgaggtcgtgaaacctggcgctct gtgaaggtgtcctgcaaggccagcggtctacaccttaccagctactacatcc actgggtgcgccaggccctggacagggaactggaatggatcggcagcatc taccgggcaacgtgaacaccaactacgcccagaagtccagggcagagc caccctgaccgtggacaccagcatcagcaccgctacatggaactgagccg gctgagaagcgacgacaccgctgtactactgcacccgggtcccactacgg cctggattggaacttcgacgtgtggggcaagggcaccaccgtgacagtgtct agcgcgctgaccaaggggccctcggtgttcctctggcccttgacagcaga	配列番号 426

【0539】

10

20

30

40

50

【 0 5 4 0 】

	agcaccagcggaatctacagccgcccctgggtgctcctgtaaggactactttccgagcccggtgaccgtgtccttggaactctggcgctgtgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgtctccagagcagcgccctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgtccagcagcagcctgggacccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccgagcaacaccagggtggacaagcgggtggaaatctaaagtacggccctccctgccccctgtgcccagccctgaattctggcgaggaccttcgtgttctgttcccccaagcccaaggacacctgatgatcagccggaccctcgaaagtacgtgctgtggtgtggtgatgtgtccagggaagatcccgagggtgcagtgtcaatttggtacgtggacggcggtggaagtgcacaacgccaagaccaagccagagagggaacagtccaacagcacctaccgggtgggtgtcctgtgtgaccgtgtgcaccaggactgtgctgaacgggcaagagtgacaagtgcagggtgtccaacaaggccctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaaggggccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgtcccccttgccagggaagagatgaccaagaaccagggtgtccctgtgtgtgtctcgtgaaaggcttctaccccagcgacattgccgtgggaatgggagagcaacggccagcccagagaacaatacaagcaccacccccctgtgtcgtgacagcgacgggtcattcttctgtactccaagctgacctgtggacaagagccggtggcgagggaaggcaacgtgttcagctgtctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaagtcctctgtctgtccctggggcaag	
怪鎖 A	gcacatccagatgaccagagccccagcagcctgtctgccagcgtggggcgcagagtaccatcacctgtcaggccagccagacaatctacgtgtgtgctgaaatgtgtatcagcagaagccccggcaaggcccccaagctgtcgtatctacaaggccagcaacctgtcacaccggcggtgcccagcagattttctggcagcggtctccggcaccgacttaccctgacaatcagctccctgcagcccaggagacattgccaccctactactgtccagcagggccagacctaccctacaccttggccaggggcaccaggctggaaatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccactagcgacgagcagctgaagtcgggcacagcctctgtcgtgtgcctgtgtaacaacttctaccccccgcgaggcccaagggtcagtggaaggtggagcaatgccctgcagagcgggaacaacagccagggaagcgtgaccgagcaggacagcaagggaatccacctacagcctgagcagcacctgacctgagcaaggccgactacgaagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgaccaccaggggcctgtctagcccgtgaccaagagcttcaaccggggcgaggtgt	配列番号 427
重鎖 B	cagggtgcacctgacacagagcggaccggaagtgcggaagcctggcacctctgtgaaggtgtctgtcaaggccccctgggaacacctgaaaacctacgacctgcactgggtgtgcgcagcgtgccaggacagggactgcagtggtatgggctggatcagccacgagggcgacaagaaagtgtatcgtggaacgggttcaaggccaaagtaccatcagactgggacagaagcacaacacggcctacctgcagctgagcggctgcacctgtggcgataccggcggtgtactactgcgccaaggcgagcaagcaccggctgagagactacgcctgtacgacgatgacggcgccctgaactggggcgtggatgtggactacctgagcaacctggaaattctggggccaggggcagccgtgaccgtgtcatctgacaaaaaccataccagggtgcagctgtgtggaaatctggggcgaggatgtgtgcagcctggcagaagcctgagactgagctgtgccccagcgggcttacccttaccgaagcctggatgcactgggtgcggcaggccccctggaaaagcagctgggaatgtgggtggccccagatcaaggacaaagcaacagctacgccacctactacgccgacagcgtgaaggggcggttaccatcagccgggacgacagcaagaacacctgtacctgcagatgaacagcctgcgggcccagggacaccgcgtgtactactgtcggggcgtgtactatgcctgagcccccttgattactggggccagggaacctcgtgacctgtctagtataagaccacaccccttcgaccaaggggccactgggtgttcccttggcccccttgcaggaagcaccaggaatctacagccgccccctgggtgctcctgtgaaggactacttcccagccccgtgacctgtccttggaactctggcgctctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgtctccagagcagcgccctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagcctgggacccaagacctacacctgtaacgtgagccacaagcccagcaaaccaagggtggacaagcgggtggaatctaatgtaccaccccttcgccccctgtgcccagccccctgaatttctggggcgagccc	配列番号 428

【 0 5 4 1 】

	tcctgttcttctgttcccccaagcccaaggacacctgatgatcagccgga cccccgaaagtacacctgctggtggttgatgtgtccccaggaagatccccgagg tgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaaagtgcacaacgccaagacca agcccagagaggaacagtccaacagcacctaccgggtggtgtcctgtctga ccgtgtctgcaccaggactggctaacggcaagagtagaagtgaagggtgt ccaacaagggcctgccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaag ggccagccccgcgagcctcaagtgtgtaccctgtccccctagccaggaaga gatgaccaagaaccagggtgtccctgagctgtgcccgtgaaggcttctacccc agcgacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccagagaacaacta caagaccacccccctgtgtgtggacagcgacggctcatttctcctggtgtcc aagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggcaacgtgttcagctg ctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaagtcctgtct ctgtccctgggcaag	
軽鎖 B	gacatcgtgatgaccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggacag cctgccagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtgcacaacaacgc caacacctaccctgagctggtatctgcagaagccccggccagagccccagtc cctgatctacaaggtgttccaacagattcagcggcgtgccgcagagattctcc ggcagcggcctctggcaccgacttcaccctgaagatcagccgggtggaagc cgaggacgtggcggtgtactattgtggccaggggcacccagtacccctcac ctttggcagcggccaccaagggtggaatatcaaggacaaaaccataccgactt cgtgtgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagcg ccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccggaac aactacctggcttggtacgtgcagaagccccggcagatccccccagctgtg atctacctggccagcagcagagccagcggcgtgcccgatagatttctggca gcggcagcgacaaggacttcaccctgaagatcagccgggtggaaccgag gacgtgggcacctactactgtatgcagggcagagagacccctggacctt ggccagggcaccaagggtggacatcaaggataagaccatacccgtagcgt ggcgcgtccccagcgtgttcatttcccacctagcgagcagcgtgaagtc ggcacagcctctgtcgtgtgctgtgaacaacttctacccccgcgaggcca aagtcgagtgaagggtggacaacgccttcagagcggcaacgaccagga aagcgtgacggcagcagcagcaaggactccacctacagcctgagcagca ccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgttacgcctgc gaagtgaccaccaggggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccgg ggcgagtg	配列番号 429
結合タンパク質 48 アミノ酸配列		
重鎖 A	Qvqlvqsgaevvkvpgasvkvscasgytftsyyihwvrqapggglewi gsiypgnvntnyaqkfqrattltdtsistaymelsrlrddtavyyctrsh yglwnfdvwkggtvtvssastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkd yfpeptvswngaltsgvhtfpavliqssglyslssvvtvpssslgtktyc nvdhkpsntkvdkrveskygppcpapeflggpsvflfppkpkdtlm isrtpevtcvvvdvsqedpevfwnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyr vsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgpprepqvyl ppcqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvld sdgsfflyskltvdksrwqegnvfscsvmhcalhnhytqkslsislglk	配列番号 430
軽鎖 A	Diqmtqspsslsasvgdrvtitcqasqniyvwlnwyqqkpgkapklliy kasnlhtgvpsrfsfgsgsgtdftltisslqpeditayycqqgqtypyfqqg kleikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvcllnnfypreakvqkwkdna lqsgnsqesvteqsdskdstyslsstltlskadyekkhvyacevthqglsspy tksfnrgec	配列番号 431

【表 1 3 3】

重鎖 B	Qvqlvesgggvvqpgrslrlscaasgftftkawmhvvrqapgk qlwvvaqikdksnsyatyyadsvkgrftisrddskntlylqmns raedtavyycrgvyyspfdywgqgtlvtvsssqvhltsqgpev rkpgtsvkvsckapgnltktydlhwrsrvpgqglqwmgishe gdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgdavyycakgs khrlrdyalydddgalnwavdvdylnlefwgqgtavtvssrtas tkgpsvflapcsrstsastaalgclvkdypfpvsvwnsgalts gvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkv dkrveskygppcpccpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpev tcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrv vsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgpprepq vctlppsqeemtqnqvsiscavkgfypsdiavewesngqpenn yktppvldsdgsfflvskltvdksrwqegnfvscsvmhealnhh ytqkslslslgk	配列番号 432
軽鎖 B	Dfvltqspshslsvtpgesasisckssshlihgdrnnylawyvqkgrspq liylasrasgvprdfsgsgsdktlksirvetedvgtycmqgrespwtf gagtkvdikgqpkaapdivmtqplslsvtpgqpasickssqslvhnna ntylswylqkpgqspqsllykvsnrfsqvpdrfsgsgsgtdftlksirveae dvgyvycgqgtqypftfsgstkveiktgpsrtvaapsvfifppsdeqlks gtasvcllnnfypreakvqkwvdnlqsgnsqesvteqdskdstyslsst ltlskadyekkhvyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 433
結合タンパク質 48 スクレオチド配列		
重鎖 A	caggtgcagctggtgcagctcgtggcgccgaggtcgtgaaacctggcgccctc gtgaaaggtgtcctgcaaggccagcgctacacctttaccagctactacatcc actgggtgcgccaggccctggacaggactggaatggatcggcagcatc taccgccgcaacgtgaacaccaactacgccagaagtccagggcagagc caccctgaccgtggacaccagcatcagcaccgcctacatggaactgagccg gctgagaagcgacgacaccgcccgtgtactactgacccgggtccactacgg cctggattggaacttcgacgtgtggggcaagggcaccaccgtgacagtgtct agcgcgtcgaccaaggccctcgtgttccctcgtggcccttgccagcaga agcaccagcgaatctacagccgcccgtggctgcctcgtgaaggactacttc ccgagcccgtgaccgtgtcctggaactcgtggcgtctgacaagcgccgtgc acaccttccagccgtgtcctcagagcagcggcctgtactctctgagcagcgt cgtgacagtgtcccagcagcagcctgggcaaccaagacctacacctgtaactg ggaccacaagcccagcaacaccaagggtggacaagcggtggaatctaagt acggccctccctgccctccttggccagccctgaattctggcggaacctc cgtgttctcgttcccccaaggcccaaggacacctgatgatcagccggacc cccgaagtacacctgctgtggtggatgtgtcccaggaagatcccaggtg cagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaag cccagagagggaacagttaacagcacctaccgggtggtgtcctgtgctgacc gtgtgaccaggactggctgaacggcaagagtacaagtgaagggtgtcc aacaaggccctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaaggg ccagccccgagcctcaagtgtataccctgccccctgcccaggaagagat gaccaagaaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctacccagc gacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccagagaacaactaaa gaccacccccctgtgtggacagcagcggtcattcttctgtactccaag ctgaccgtggacaagagccgtggcaggaaggcaacgtgttcagctgtctcc gtgatgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaagtcctgtctctgt ccctgggcaag	配列番号 434
軽鎖 A	gacatccagatgacccagagccccagcagcctgtctgcccagctgggcga cagagtgaccatcacctgtcaggccagccagaacatctacgtgtggtgaa ctggtatcagcagaagcccggcaaggcccccaagctgctgatctacaaggc cagcaacctgcacaccggcgtgcccagcagatttctggcagcggctccgg caccgacttcacctgacaatcagctccctgcagcccaggacattgccacc	配列番号 435

【0 5 4 2】

10

20

30

40

50

【表 1 3 4】

	tactactgccagcagggccagacctacccctacaccttggccagggcacc aagctggaaatcaagcgtacgggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccac ctagcgacgagcagctgaagtcggcagacacccctgtctgtgtgctgtgta acaactttacccccgcgagggccaaggtgcagtggaaggtggacaatgccc tgacagcgccgcaacagccaggaagcgtgaccgagcaggacagcaagga ctccacctacagcctgagcagcacccctgacctgagcaaggccgactacga gaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgaccaccaggccctgtctagccc cgtgaccaagagcttcaaccggggcgaggtgt	
重鎖 B	cagggtgcagctggtggaatctggcggcgagtggtgcagcctggcagaag cctgagactgagctgtgccccagcggcttcaaccttaccacaggccctggatg cactgggtgcggcggccctggaaagcagctggaaatgggtggcccgat caaggacaagagcaacagctacgccacctactacggcagacagcgtgaagg gcccgttaccatcagccgggacacagcaagaacaccctgtacctgcag atgaacagcctgcggggcggagacaccgcccgtgtactactgtcggggcgt gtactatgcccgtgagcccttcgaltactggggccagggaaccctcgtgacc gtgtctagtagccaggtgcacctgacacagagcggaccggaagtgcgga ggcctggcacctctgtgaaggtgtctgcaaggccctggcaacacctgaa aacctacgacctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacagggaactgcagt ggatgggtcgtgatcagccacgagggcgacaagaagtgtatcgtggaacgg ttcaaggccaaagtgacatogactgggacagaagcacaacaccgacctac ctgcagctgagcggcctgacctctggcgataccgcccgtgtactactgcgcca aggcgagcaagcaccggcgtgagagactacgcccgtgtacgacgtacggc gcccgtgaactgggcccgtggatgtggactacctgagcaacctggaattctggg gccaggggcacagccgtgacctgtcatctcggaccgccagcacaaggggc ccatcgggtgttccctctggccccttgcagcagaagcaccagcgaatctacag ccgcccgtggcgtgctcgtgaaggactactttccgagcccgtgacctgtc ctggaaactctggcgtctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgtc cagagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgccagcagc agcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaa caccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccctgccctcc ttgcccagccccgtgaatttctggggcgaccctccgtgttctgttcccccaa agcccaaggacacctgatgatcagccggacccccgaagtgcacctgcgtg gtgtgtgatgtgtccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtgg acggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttc aacagcactaccgggtgtgtccgtgtgacctgtctgaccaggactgg ctgaacggcgaagagtacaagtgaagggttcaacaaggccctgcccag ctccatcgagaaaacctacgcaaggccaaggccagccccgcgagccctc aagtgtgtaccctgccccctagccaggaagagatgaccaagaaccagggtgt ccctgagctgtgcccgtgaaaggcttctacccagcgacattgccgtggaatg ggagagcaacggccagcccagagaacaactacaagaccacccccctgtgc tggacagcgacggctcatttctctgtgttccaagctgacctgtggacaagag ccggtggcagggaaggcaacgtgttcagctgtcctgtgatgcagaggccct gcacaaccactacaccagaagtccctgtctgttccctgggcaag	配列番号 436
軽鎖 B	gacttctgtgtgacctcagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgag agcggccagcatcagctgaagagcagccactccctgatccacggcgaccg gaacaactacctggcttggtacgtgcagaagcccgagatccccccagct gctgatctacctggccagcagcagagccagcggcgtgcccgatagatttct ggcagcggcagcgacaaggacttaccctgaagatcagccgggtggaac cgaggacgtgggcacctactactgtatgcagggcagagagagccctgga cctttggccagggcaccaaggtggacatcaaggccagcccaaggccgccc cccgacatcgtgatgaccagacccccctgagcctgagcgtgacacctgga cagcctgcagcatcagctgcaagagcagccagagcctgtgtgcacaaca cgccaacacctacctgagctggtatctgcagaagcccggccagagcccca gtccctgatctacaaggtgtccaacagattcagcggcgtgcccagacattc tccggcagcggctctggcaccgacttaccctgaagatcagccgggtggaa gcccaggacgtggcggtgtactattgtggccagggcaccagttacccttc	配列番号 437

【0 5 4 3】

10

20

30

40

【表 1 3 5】

	acctttggcagcggcaccaggtggaaatcaagaccaagggccccagccg tacgggtggccgctcccagcgtgttcatttcccacctagcagcagcagctg aagtcgggcacagccctctgtcgtgtgcctgtgaacaacttctacccccgcg aggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacag ccaggaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctga gcagaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtac gcctgcgaagtgaccaccaggccctgtctagcccgtgaccaagagcttc aaccggggcgaggtgt	
結合タンパク質 49 アミノ酸配列		
重鎖 A	Qvqlvqsgaevvkpgasvkvscasgytftsyyihwvrqapqglewi gsiypgnvntnyaqkfqrattltdtsistaymelsrlrddtavyyctrsh yglwnfdvbwgkgtvtvssastkgpsvflapcsrstsestaalgclvkd yfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgktytc nvdhkpstnkvdkrveskygppcpapeflggpsvflfppkpkdtlm isrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyr vsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepvytl ppcqeemtknqvsclwclvkgfypsdiavewesngqpennyktpvpvd sdgsfflyskltvdksrwqegnvfscvmhealhnhytqkslsislglk	配列番号 438
軽鎖 A	Diqmtqspsslsasvgdrvtitcqasqniyvwnwyqqkpgkapklliy kasnlhtgvpsrfsrgsgsgtdftltisslpediatyycqqgqtypyfgqgt kleikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvcllnnfypreakvqkwvna lqsgnsqesvteqdsdstyslssltliskadyekkhkvyacevthqglsspv tksfnrgec	配列番号 439
重鎖 B	Qvqlvesgggvvqgrsrlrscasgftfkawmhwwvrqapgk qlwvvaqikdksnsyatyyadsvkgrftisrddskntlylqmnsi raedtavyycrgvyalspfdywgqgtlvtvssdkthtqvhlts gpevrkpgtsvkvscapgnltktydlhwvrsvpqgqlqwmg wishegdkkriverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgdtavvy cakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylnlefwgqgtavtv ssdkthtastkgpsvflapcsrstsestaalgclvkdypfpvptvs wnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgktytcnvd hkpstnkvdkrveskygppcpapeflggpsvflfppkpkdt lmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpre eqfnstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektisk akgqprepvytlppsqeemtknqvsclwclvkgfypsdiavew esngqpennyktpvpvldsdgsfflvskltvdksrwqegnvfscs vmhealhnhytqkslsislglk	配列番号 440
軽鎖 B	Dfvltsphslsvtpgesasisckssshlihgdrnnylawyvqkgrspql liylasrasgvpdrfsgsgsdktliskirvetedvgtyycmqgrespwtf gggtkvdkdktdivmtqtplslsvtpgqpasisckssqslvhnnantyl swylqkpgqspqsllykvsnrfsqvpdrfsgsgsgtdftliskirveadv vyycgqgtqypftfgsgtkveikdktthrtvaapsvfifppsdeqlksgtas vcllnnfypreakvqkwvnaqlqsgnsqesvteqdsdstyslssltlisk adyekkhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 441
結合タンパク質 49 スクレオチド配列		
重鎖 A	caggtgcagctggcagctctggcgcggaggtcgtgaacactggcgctct gtgaaggtgtcctgaaggccagcggctacacctttaccagctactacatcc actgggtgcgccaggccctggacaggactggaatggatcggcagcagc taccocggcaacgtgaacaccaactacgccagaagtccagggcagagc caccctgaccgtggacaccagcatcagcaccgcctacatggaactgagccg gctgagaagcgacgacaccgccgtgtactactgcaccgggtccactacgg cctggattggaacttcgacgtgtgggcaagggcaccaccgtgacagtgtct agcgcgctgaccaagggccctcggtgttccctctggcccttgacgcaga	配列番号 442

【0 5 4 4】

10

20

30

40

50

【表 1 3 6】

	agcaccagcgaatctacagccgcccctgggctgcctcgtgaaggactactttc ccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaaggcggtgc acacctttccagccgtgctccagagcagcgccctgactctctgagcagcgt cgtgacagtgcccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgt ggaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagt acggccctccctgcccctcctgcccagcccctgaattctggcgaccctc cgtgttctgttcccccaagcccagacacctgatgatcagccggacc cccgaagtgacctgcgtgggtggatgtgtccaggaagatcccaggtg cagttcaattggtacgtggacggcggtggaagtgcacaacgccaagaccaag cccagagagggaacagttaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgacc gtgtgcaccaggaactggctgaacggcaaaagagtacaagtgaaggtgtcc aacaaggccctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagg ccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgccccctggcaggaagagat gaccaagaaccaggtgtccctgtgtgtctcgtgaaggcttctacccagc gacattgcccgtggaatgggagagcaacggccagcccagagaacaactaca gaccacccccctgtgtggacagcgacggctattcttctgtactccaag ctgaccgtggacaagagcgggtggcaggaaggcaacgtgtcagctgtctc gtgtgacagggccctgcacaaccactacaccagaagtcctgtctgtgt ccctgggcaag	
軽鎖 A	gacatccagatgaccagagcccagcagcctgtctgccagcgtgggcca cagagtaccatcacctgtcaggccagccagaacatctacgtgtggctgaa ctgggtatcagcagaagcccggcaaggcccccaagctgctgtatctacaagg cagcaacctgcacacggcggtgcccagcagattttctggcagcggtccgg caccgacttaccctgacaatcagctccctgcagcccaggacattgccacc tactactgcccagagggccagacctacccctacaccttggccagggcacc aagctggaatacaagcgtacgtggcggtcccagcgtgttctatctccac ctagcgacgagcagctgaagtcggcacagcctctgtctgtgtgctgtga acaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaagggtggacaatgcc tgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaagga ctccacctacagcctgagcagcaccctgacctgagcaaggccgactacga gaagcacaaggtgtacgctgcgaagtgaccaccaggcgctgtctagccc cgtgaccaagagcttcaaccgggcgaggtgt	配列番号 443
重鎖 B	caggtgcagctgggtggaatctggcgcgaggtggtgcagcctggcagaag cctgagactgagctgtgcccagcggtctaccttcaacaggcctggatg cactgggtgcccagggccctggaaagcagctggaatgggtggcccagat caaggacaagagcaacagctacgcccactactacggacagcgtgaagg gcccgttcaccatcagccgggacgacagcaagaacacctgtacctgcag atgaacagcctgcccggccgaggacaccgctgtactactgtcgggctg gtactatgcccctgagcccccttgattactggggccagggaacctcgtgacc gtgtctagtgaacaaaccataccaggtgcacctgacacagagcggaccc gaagtgcgggaagcctggcactctgtgaagggtgtcctgcaaggccccctggc aacacctgaaaacctacgacctgcactgggtgcgacgctgccaggaca gggactgcagtgatgggtggtgatcagccagggcgacaagaaagtga tcgtggaaagggttcaaggccaagtgaccatcagctgggacagaagcaca acaccgctacctgcagctgagcggcctgacctgtggcgataccgctgt actactgcgccaagggcagcaagcaccggctgagagactacgcccgtgac gacgatgacggcgcccctgaactgggcccgtggatgtggactacctgagcaac ctggaattctggggccagggcacagcctgacctgtcatctgataagacc cacaccgcccagcacaaaggcccacgtgttccctctggcccccttgacg agaagcaccagcgaatctacagccgcccctgggctgcctcgtgaaggactac tttcccagcccgtgacctgtcttggaactctggcgctctgacaaggcg tgcacacctttcagcgtgtctccagagcagcggtgtactctgtgagcag cgtcgtgacagtggccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaa cgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatcta agtacggccccctgcccctctgcccagccccctgaatttctgggcggaacc ctccgtgttctgttcccccaagcccagacacctgatgatcagccgg	配列番号 444

【0 5 4 5】

10

20

30

40

50

【表 1 3 7】

	acccccgaagtgacctgctggtgggtggatgtgtcccaggaagatcccagag gtgcagttaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagacc aagcccagagaggaacagttaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctg accgtgctgcaccaggactggctgaacggcgaagagtacaagtgaaggt gtccaacaagggtgctcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggcca agggccagccccgcgagcctcaagtgtgtaccctgccccctagccaggaa gagatgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgcccgtgaaaggcttctacc ccagcgacattgcccgtggaatgggagagcaacggccagcccagagaacaa ctacaagaccacccccctgtgctggacagcgacggctcattcttccgtgtg tccaagtgcaccgtggacaagagccggtggcaggaaggcaacgtgttcag ctgctccgtgatgcacgagggccctgcacaaccactacaccagaagtcctt gtctctgtccctgggcaag	
軽鎖 B	gacttcgtgctgacctgagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgag agcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccg gaacaactacctggcttggttacgtgcagaagcccggcagatccccccagct gctgatctacctggccagcagcagagccagcggcgtgcccgatagattttct ggagcggcgagcgacaaggacttcacctgaagatcagccgggtggaaac cgaggacgtgggcacctactactgtatgcagggcagagagagccccctgga cctttggccagggcaccaaggtggacatcaaggacaaaaccataccgaca tegtgtatgacctgagccccctgagcctgagcgtgacacctggacagcctg ccagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtgcacaacaacgccaac acctacctgagctggtatctgcagaagcccggccagagccccagtcctg atctacaaggtgtccaacagattcagcggcgtgcccagcagattctccggca ggggtctggtgaccgacttcacctgaagatcagccgggtggaagccgag gacgtgggcgtgtactattgtggccaggggcaccagctaccccttcaccttg gcagcggcaccaaggtggaaatcaaggataagaccataccctacgggtg gccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccg gcacagcctctgtgctgtgctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaa agtgcagtggaaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaa agcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcac cctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcg aagtgaccaccaggggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggg gcgaggtg	配列番号 445
結合タンパク質 50 アミノ酸配列		
重鎖 A	Qvqlqesgpglvkpsqtlstctvsgfslsdygvhwvrpppgkglewlgv iwagggtnynpslksrktiskdtsknqvslklssvtaadtavyycardkgy syyysmdywgqgtttvtvssastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdy fpepvtvswngaltsgvhtfpavllqssglyslssvvtvpssslgtktycn vdhkpsntkvdkrveskygppcpcpapeflggpsvflfppkpkdtlmi srtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrv vsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgpprepqvytlp pcqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennyktppvlds dgsfflyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslsislglk	配列番号 446
軽鎖 A	Divltqspaslavspgqratitcrasesveyyvtslmqwyqqkpgppkl lifaasnvesgvparsfgsgsgtdftltinpeandvanyycqqsrkvpytf gqgtkleikrtvaapsvfifppsdeqlkshtasvcllnnfypreakvqwk vdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsltltskadyekhkvyacevthqg lsspvtksfnrgec	配列番号 447

【0 5 4 6】

10

20

30

40

50

【表 1 3 8】

重鎖 B	Qvhltsqgpevrkpgtsvkvsckapgnltktydlhwvrsvpqgq lqwmgwishedgdkkriverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsg dtavvyacagkskhrldyalysdggalnwavdvdylsnlefwwgq gtavtvsssqvqlvesgggvvqpgsrslrscasgfttkawmh vrqapgkqlwvvaqikdksnsyatyadsvkgrftisrddsknti ylqmnsraedtavyycrgvyalspfdywgqgtlvtvssrtast kgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfepvtvswngaltsg vhtfpavilqssglylssvvtvpssslgktytcnvdhkpsntkvd krveskygppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpvt cvvvdvsqedpevfwnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvv svltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqv ctlppsqeemtknqvslscavkgfypsdiavewesngqpenny kttppvldsdgsfflvskltvdksrwqegnfvscsvmhealnhhy tqkslsislsgk	配列番号 448
軽鎖 B	Divmtqtpslsvtpgqpasiskssqslvhnantylswylkpgqspq sliykvsnrfsqvpdrfsgsgsgtdftlkisrveadvgyycggtqypft fgsgtkveikgqpkapdfvltqspshsvtpgesasisksshslihgdrn nylawyvvqkprspqlliylasrsasgvpdrfsgsgsdktfiksrtved vgtyyqmrgrespwftgqgtkvdiktkgpsrtvaapsvfifppsdeqlks gtasvvcllnnfyreakvqkwvndalqsgnsqesvteqskdstylsst ltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 449
結合タンパク質 50 スクレオチド配列		
重鎖 A	caggtgcagctgcaggaatctggccctggccctcgtgaagcctagccagacc ctgagcctgacctgtacctgtccggctcagcctgagcgactacggcgtgc actgggtgcgccagccacctggaaaaggcctggaatggctggcgctgatct gggctggcgaggcaccactacaacccagcctgaagtcagaaagacc atcagcaaggacaccagcaagaaccaggtgtccctgaagctgagcagcgt gacagccgccgataccgccgtgtactactgcgccagagacaagggtaca gtactactacagcatggactactggggccaggccaccacctgaccgtgt catccgcgtcgaccaagggccctcggtgttccctctggcccttgagcag aagcaccagcgaatctacagccgctgggctgcctcgtgaaggactactt cccgagcccgtagcgtgtcctggaaactctggcgctctgacaagcggcgtg cacacctttccagccgtgtcctcagagcagcggcctgtactctgagcagcg tcgtgacagtgcagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacg tggaccacaagccagcaacaccaagggtggacaagcgggtggaatctaag tacggccctccctgcccctcctgcccagcccctgaatttctggcgaccctc cgtgttctgttcccccaaaagcccaaggacacctgatgatcagccggacc ccogaagtacgtcgtggtggtggtgtgtcccaggaagatcccagggtg cagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacccaagaccaag ccagagagggaacagttaacagcaccaccgggtggtgtcctgtgtgacc gtgtgcaccaggactggctgaacggcaagagtaagtgcaaggtgtcc aacaaggccctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagg ccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgcccctgcccaggaagagat gaccaagaaccaggtgtccctgtgtgtcgtgaaaggcttctacccagc gacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaaactaca gaccacccccctgtgtgacagcagcgggtcatttctctgtactccaag ctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgtcc gtgatgcagaggccctgcacaaccactacaccagaagtcctgtctgt ccctgggcaag	配列番号 450
軽鎖 A	gacatcgtgctgacacagagccctgctagcctggccgtgtctcctggacaga gggcccaccatcacctgtagagccagcgagcgtggaatattacgtgacca gcctgatgcagtggtatcagcagaagcccgccagcccccaagctgtga tttccgcccagcaacgtggaaagcggcgtgccagccagatttccggca gcggtcttgccaccgacttcacctgaccatcaacccgtggaagccaacg	配列番号 451

【0 5 4 7】

10

20

30

40

50

【 0 5 4 8 】

	acgttgccaactactactgccagcagagccggaaggtgccctacaccttllg gccagggccaccaagctggaaatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtg ttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtcgggcacagccctctgtcg tgtgctgtgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaagg tggacaatgccctgcagagcgggcaacagccaggaaagcgtgaccagagca ggagcagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacctgagca aggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgaccaccag ggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtggt	
重鎖 B	caggtgacactgacacagagcggaccggaagtgcggaagcctggcacctc tgtgaaggtgtcctgcaaggccctggcaacaccctgaaaacctacgacct gcactgggtgcgagcgtgccaggacagggactgcagttgattgggtggga tcagccacgagggcgacaaagaaagtgtatgtggaacggttcaaggccaaa gtgaccatgcactgggacagaagcaccacaccgcctacctgcagctgag cggcctgacctctggcgataccggcgtgtactactgcgccaagggcagcaa gcaccggctgagagactacgcctgtacgacgatgacggcgccctgaaact ggggcctggatgtggactacctgagcaacctggaaattctggggccagggca cagccgtgaccctgtgtcatcttctcaggtgcagctgggtggaaatctggcgccg agtgtgtcagcctggcagaagcctgagactgagctgtgccgccagcggctt caccttcaccaaggcctggatgcactgggtgcgccagggccctggaaagca gctggaaatgggtggcccagatcaaggacaagagcaacagctacgccacct actacgccgacagcgtgaagggccgggttaccatcagccgggacgacgagc aagaacaccctgtacctgcagatgaacagcctgcgggcccaggagaccgc cgtgtactactgtcggggcggtgtactatgcccgtgagcccccttgattactggg gccagggaaacctcgtgaccgtgtctagtctggaccgcttcgaccaagggcc catcgggtgttccctctggcccccttgacagcagaagcaccagcgaaatctacagc cgccctgggctgcctctgaaggactactttcccgagcccggtgaccgtgtcc tggaaactctggcgctctgacaagcggcgctgcacacctttccagccgtgtctc agagcagcgccctgtactctctcagcagcgtcgtgacagtgcccagcgca gcctgggcaccaagacctacacctgtlaacgtggaccacaagcccagcaac accaaggtggacaagcgggtggaaactaagtacggccctccctgcctcctt gcccagccccgtgaattctggggcggaccctcgtgttctcttccccccaaa gcccaggacacctgatgatcagccggacccccgaagtgaacctgctgtgt gggtggatgtgtcccaggaagatcccaggtgcagttcaattgggtacgtggag ggcgtgggaagtgcacaacgccaagaccaagccagagaggaacagttcaa cagcacctaccgggtgtgttccgtgtgacctgtgtgaccaggactggct gaacggcgaagagtacaagtgcagggtgtccaacagggcctgccagct ccatcgagaaaacctacgcaaggccaaggggccagccccgcgagcctcaa gtgtgtacctgtccccctagccaggaagagatgaccaagaaccaggtgtcc ctgagctgtgtccgtgaaaggcttctaccgccagcacttccgtggaaatggg agagcaacggccagccccgagaacaactacaagaccacccccctgtgtctg gacagcgacggctcattcttctgggtgtccaagtgcacctgggacaagagcc gggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgtctccgtgatgcagaggccctgc acaaccactacaccagaagtcctgtctgtcttctgggcaag	配列番号 452
軽鎖 B	gacatcgtgatgaccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggacag ctccagcatcagctgcagagcagcagcagcctgggtgcacaacaacgc caacacctacctgagctggtatctgcagaagccccggccagagccccagtc cctgatctacaagggtgtccaacagattcagcgcgctgcccgcagagattctc ggcagcggctctggcaccgacttaccctgaagatcagccgggtgggaagc cgaggacgtgggctgttactattgtggccagggcaccagctaccccttca ctttggcagcggcaccagggtggaaatcaaggccagcccaagggccggcc ccgacttctgtctgaccagagccctcagagcctgagcgtgacacctggcg agagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgac cggaacaactacctggcttgtagctgcagaagccccggcagatccccccag ctgtgatctacctggccagcagcagagccagcgcgctgcccgatagatttt ctggcagcggcagcgacaaggacttaccctgaagatcagccgggtggaa accgagagcgtgggacactactactgtatgcagggccagagagagagccctg c	配列番号 453

【表 140】

	gacctttggccagggcaccaaggtggacatcaagaccaaggggccccagcc gtacggtggccgctcccagcgtgttcatttcccacctagcagcagcagct gaagtcgggcacagcctctgtctgtgctgctgaacaacttctacccccgc gaggccaaagtgcagtggagggtggacaacgcctgcagagcggcaaca gccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctg agcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaagggtgta cgctgcgaagtgaccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagctt caaccggggcgagtgt	
結合タンパク質 51 アミノ酸配列		
重鎖 A	Qvqlqesgpglvkpsqtlstctvsgfslsdygvhwvrpppgkglewlgv iwagggtnynpslksrktiskdtsknqvsllssvtaadtavyycardkgy syysmdywgqgtttvssastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdy fpepvtvswngaltsgvhtfpavllqssgylssvvtvpssslgktytcn vdhkpsntkvdkrveskygppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmi srtpetvcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrv vsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepvytlp pcqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvlds dgsfflyskltvdksrwqegnvfscsvmhcalhnhytqkslslslgk	配列番号 454
軽鎖 A	Divltqspaslavspgqratiitcrasesveyyvtlsmqwyqqkpgppkl lifaaanvesgvparsfgsgsgtdftltinpeandvanyycqsrkvpptf ggqtkleikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfyreakvqwk vdnalqsgnsqesvteqdsdstyslssltskadyekhkvyacevthqg lsspvtksfnrgec	配列番号 455
重鎖 B	Qvhltsqgpevrkpgtsvkvsckapngntlktydlhwvrvpvggq lqwmgishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsg dtavyycakgskhrirdyalydddgalnwavdvdylnlefwwgq gtavtvssdkthtqvqlvesgggvvqpgrsrlscaasgftfkaw mhwvrqapgkqlwvvaqikdksnsyatyyadsvkgrftisrdd skntlylqmnsdraedtavyycrgvyyspfdywgqgtlvtvss dkthtastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvsw nsgaltsgvhtfpavllqssgylssvvtvpssslgktytcnvdhk psntkvdkrveskygppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmi isrtpevtcvvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqf nstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakg qprepvcvtlppsqeemtknqvslscavkgyfypsdiavewesng qpennykttppvldsdsfflvskltvdksrwqegnvfscsvmh ealhnhytqkslslslgk	配列番号 456
軽鎖 B	Divmtqtplsivtpgqpasisckssqslvhnnantylswylqkpgqspq sliykvsnrfsqvpdrfsqsgsgtdftlkisrveadvgvyycggtqypft fgsgtkveikdkthtdfvtqspshlsvtppgesasisckssshlihgdrnyl awvyvqkgrspqllilassrasgvpdrfsqsgsdktftlkisrvetdvgt yycmqgrespwtfgqgtkvdkdkthtrtvaapsvfifppsdeqlksgtas vvcllnnfyreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdsdstyslsslts kadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 457
結合タンパク質 51 ヌクレオチド配列		
重鎖 A	caggtgcagctgcaggaatctggccctggcctcgtgaagcctagccagacc ctgagcctgacgtgtaccgtgtccggcttcagcctgagcgactacggcgtgc actgggtgcgcagccaccctggaaaaggcctggaatggctggcgctgatct gggctggcggaggcaccactacaacccagcctgaagtcagaaaagacc atcagcaaggacaccagcaagaaccaggtgtccctgaagctgagcagcgt gacagccgccgataccgccgtgtactactgcgccagagacaaggctaca gctactactacagcatggactactggggccagggcaccaccgtgaccgtgt	配列番号 458

【0549】

10

20

30

40

【表 1 4 1】

	catccgcgtcgaccaaggggccctcggtgttccctctggcccttgcagcag aagcaccagcggaatctacagcccgccctgggctgctcgtgaaggactacttt cccggagcccgtagccgtgtcctggaaactctggcgctctgacaaggcggtg cacacctttccagccgtgtcctcagagcagcgccgtgtactctgtagcagcg tcgtgacagtggccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacg tggaccacaagcccagcaacaccaagggtggacaagcgggtggaatctaag tacggccctccctgccctccttgcagccctgaatttctggcgaggacctc cgtgttctgttcccccaagcccaaggacacctgatgatcagccggacc cccgaagtgcacctgctgggtgggtggtgtgtccaggaagatcccagggtg cagttcaattggtacgtggacggcggtggagtgcaaacgccaagaccaag cccagagagggaacagttaacagcacctaccgggtggtgtccgtgtgacc gtgtgcaccaggactggctgaacggcaagagtacaagtgcagggtgtcc aacaagggtcgtcccagctccatcgagaaaacctcagcaaggccaaggg ccagccccgcgagcctcaagtgtataacctgcccccttgcagggaagagat gaccaagaaccagggtgtccctgtgtgtgtcgtgaaggcttctacccagc gacattgccgtgggaatgggagagcaacggccagcccgagacaactaca gaccacccccctgtgtgtggacagcgagctatttctctgtactccaag ctgacctgtgacaagagccgggtggcagggaaggcaacgtgtcagctgtcc gtgatgcacgaggccctgcacaacctacaccagaagtccctgtctctgt ccctgggcaag	
軽鎖 A	gacatcgtgctgacacagagccctgtagcctggccgtgtctcctggacaga gggcccaccatcactgtagagccagcgagagcgtgggaatattacgtgacca gcctgatgcagtgtgtatcagcagaagcccgccagcccccaagctgtga ttttgccgcccagcaacgtggaagcggcggtgccagccagatttccggca cggtgtctggcaccgacttaccctgacctcaacccgtgggaagccaacg acgtggccaactactactgccagcagagccggaagggtgccctacacctttg gccaggggcaccaagctggaatcaagcgtacgggtggccgctcccagcgtg ttcatcttcccactagcgagcagcagctgaagtccggcacagcctctgtcg tgtgcctgtgaacaacttctacccccgcgaggccaagggtgcagtggagg tggacaatgccctgcagagcggcaacagccaggaagcgtgaccgagca ggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacctgagca aggccgactacgagaagcacaagggttacgcctgcgaagtgcaccaccag ggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	配列番号 459
重鎖 B	cagggtgcacctgacacagagcggaccggaagtgcggaagcctggcacctc tgtgaagggtgtcctgcaaggccctggcaacacctgaaaacctacgacct gcactgggtgctgcagcgtgtccaggacagggactgcagtggatgggtgga tcagccacgagggcgacaagaagtgtatcgtggaacggttcaaggccaaa gtgacctgcactgggacagaagcaccacaccgctacctgcagctgag cggcctgacctctggcgataccgccgtgtactactgcgccaagggcagcaa gcaccggctgagagactacgccctgtacgacgatgacggcgccctgaact gggcccgtggatgtggactacctgagcaacctgggaattctggggccagggca cagccgtgacctgtcatctgacaaaaccataccaggtgcagctgggtgg aatctggcggcgagtggtgcagcctggcagaagcctgagactgagctgtg ccgccagcggcttcaccttaccgaaggcctggatgcactgggtgcgaccagg ccccgtgaaagcagctggaatgggtggccagatcaaggacaagagcaac agctacgccacctactacgccagcagcgtgaaggccggttaccatcagc cgggacgacagcaagaacacctgtacctgcagatgaacagcctgcgggc cgaggacaccgcccgtgtactactgtcggggcgtgtactatgccctgagccc cttcgattactggggccagggaacctcgtgaccgtgtctagtataagacc cacaccgcttcgaccaaggggccatcggtgttccctctggcccttgcagca gaagcaccagcgaatctacagccgcccgtggcgtgctcgtgaaggactact ttcccagcccgtgacctgtcctggaactctggcgctctgacaaggcggt gcacacctttccagcgtgtcctcagagcagcgccgtgtactctgtgagcagc gtcgtgacagtggccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaac gtggaccacaagcccagcaacaccaagggtggacaagcgggtggaatctaa	配列番号 460

【0 5 5 0】

10

20

30

40

【表 1 4 2】

	gtacggccctccctgcccctcctgcccagcccctgaattctctggcgggaccc tccgtgttctgttcccccaagcccaaggacacccctgatgatcagccgga ccccgaagtgcctgctggtggtggatgtgtcccaggaagatcccagg tgacgttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacccaagacca agcccagagaggaacagttcaacagcacctaccgggtggtgtccgtgtga ccgtgtcgcaccaggactggctgaacggcgaagagtacaagtgaaggtgt ccaacaaggccctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaag ggccagccccgcgagcctcaagtgtgtaccctgcccctagccagggaaga gatgaccaagaaccagggtgtccctgagctgtgcccgtgaaaggcttctacccc agcgacattgcccgtggaatgggagagcaacggccagcccagagaacaacta caagaccacccccctgtgtgtggacagcgaggctcatttctctggtgtcc aagctgaccgtggacaagagccggtggcagggaaggcaacgtgttcagctg ctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaagtcctgtct ctgtccctgggcaag	
軽鎖 B	gacatcgtgatgaccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggacag cctgccagcatcagctgaagagcagccagagcctggtgcacaacaacgc caacacctaccctgagctggtatctgcagaagcccggccagagccccagtc cctgatctacaaggtgtccaacagattcagcggcgtgcccagacagattcc ggcagcggctctggcaccgacttcacctgaagatcagccgggtggaagc cgaggacgtggcggtgtactattgtggccagggcacccagtacccctcac ctttggcagcggcaccaaggtggaatcaaggacaaaaccataccgactt cgtgtgaccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagcg ccagcatcagctgaagagcagccactccctgatccacggcgaccggaac aactacctggcttggtacgtgcagaagcccggcagatccccccagctgtg atctacctggccagcagcagagccagcggcgtgcccgatagatttctggca gcggcagcgacaaggacttcacctgaagatcagccgggtggaaccgag gacgtgggcacactactgtatgcagggcagagagagccctggacctt ggccaggggcaccaaggtggacatcaaggataagaccatacccgtaggt ggccgctcccagcgtgttcattctccacctagcgacgagcagctgaagtc ggcacagcctctgtcgtgtgctgtgaacaacttaccctccgagggcca aagtgagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcgaacagccagga aagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagca ccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgc gaagtgaccaccaggccctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccgg ggcgagtgt	配列番号 461
結合タンパク質 52 アミノ酸配列		
重鎖 A	Qvqlqesgpglvkpsqtlstctvsgfslsdygvhwvrppgkglewlgv iwagggtynpnlksrktiskdtsknqvsllkssvtaadtavyyccardkgy syysmdywgqgtttvtssastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdy fpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcn vdhkpsntkvdkrveskygppcppepapeflggpsvflfppkpkdtlmi srtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrv vsvltvlhqdwlngkeykckvsngklpssiektiskakgqprepqvytlp pcqeemtknqvsllwclvkgfypsdiavewesngqpennyktpvlds dgsfflyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslsislk	配列番号 462
軽鎖 A	Divltqspaslavspgqrattitcrasesveyvtslmqwyqqkpgppkl lifaaasvsgvparfsgsgsgtdftltinpvandvanyccqsrkvpvtf gggtkleikrtvaapsvfippsdeqlksgtasvcllnnfypreakvqwk vdnalqsgnsqesvteqdsdstyslssltliskadyekkhkvacevthqg lsspvtksfnrgec	配列番号 463

【0 5 5 1】

10

20

30

40

50

【表 1 4 3】

重鎖 B	Qvqlvesgggvvqpgsrslrlscaasgftfkawmhwwrqapgk qllewvaqikdksnsyatyyadsvkgrftisrddskntlylqmnsi raedtavyycrgvyyspfdywgggtlvtvsssqvhltsqgpev rkpgtsvkvsckapgnltkydlhwvrsvpqglqwmgishe gdckviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgdtavyycakgs khlrladyalddgalnwavdvylsnlefwgqgtavtvssrtas tkgpsvflapcsrstsestaalgclvdyfpepvtvswnsгалts gvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtkytcnvdhkpnsntkv dkrveskygppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpev tcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrv vsvltvlihdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepq vctlppsqeemtknqvslscavkgfypsdiavewesngqpenn yktppvldsdgsfflvskltvdksrwqegnfvscsvmhealnhh ytqkslsislsgk	配列番号 464
軽鎖 B	Dfvltqspshsvtpgesasisckssshlihgdrnnylawyvqkpgrspql liylasrasgvpdrfsgsgsdktlksrvetedvgyycmqgrespwtf ggqgtkvdkgqpkaapdivmtqtplslsvtpgqpasiskssqslvhna ntylswylqkpgqspqsllykvsnrfsvdpdrfsgsgsgtdftlkisrveae dvgyycgqgtqypftfgsgtkveiktggsrtvaapsvfifppsdeqlks gtasvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsst ltlskadyekkhvyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 465
結合タンパク質 52 スクレオチド配列		
重鎖 A	cagggtcagctgcaggaatctggccctggcctcgtgaagcctagccagacc ctgagcctgacctgtacctgtccgctcagcctgagcgactacggcgtgc actgggtgcgcagccacctgaaaaggcctggaatggctggcgctgatct gggctggcgaggacccaactacaacccagcctgaagtcagaaagacc atcagcaaggacaccagcaagaaccaggtgtccctgaagctgagcagcgt gacagccgcccagataccgcccgtgtactactgcgcagagacaagggtaca gctactactacagcatggactactggggccagggcaccaccgtgacctgt catcccgctcgaccaaggccctcgtgttccctcgtgcccctgcagcag aagcaccagcgaatctacagccgcccctgggctgcctcgtgaaggactatt cccagagcccgtgacctgtctctggaactctggcgctctgacaagcggcgtg cacaccttccagccgtgtccagagcagcggcctgtactctctgagcagcg tcgtgacagtgcaccagcagcagcctgggccaagacctacacctgtaacg tggaccacaagcccagcaacaccaagggtgacaagcgggtggaatctaag tacggccctccctgcccctccttgcagcccctgaattctggcgggaccctc cgtgttctgttcccccaagccaaggacacctgatgatcagccggacc cccgaagtacctgcgtggtggtgatgtgtccaggaagatcccagggtg cagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaagccaagaccaag cccagagaggaaacagttcaacagcacctaccgggtggtgtccgtgtgacc gtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgaagggttcc aacaagggctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaaggg ccagcccgcgagcctcaagtgtatccctgccccttgcaggaagagat gaccaagaaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctacccagc gacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccagagaacaactaca gaccacccccctgtgtctggacagcgacggctcattcttctgtactccaag ctgacctggacaagagccgtggcaggaaggcaacgtgttcagctgtctcc gtgatgcacgagccctgcacaaccactacaccagaagtcctgtctctgt ccctgggcaag	配列番号 466
軽鎖 A	gacatcgtgctgacacagagccctgctagcctggcgtgtctcctggacaga gggcccaccatcacctgtagagccagcgagagcgtggaatattacgtgacca gcctgtatgcagtggatcagcagaagcccggccagcccccaagctgctga tttccgcccagcaacgtggaaggcggcgtgccagccagattttccggca gcggtcttgccaccgacttcacctgacctcaaccccgtggaaggccaacg	配列番号 467

【0 5 5 2】

10

20

30

40

50

【表 1 4 4】

	acgtggccaactactactgccagcagagccggaagggtgccttacaccttg gccaggggcaccagctggaaatcaagcgtacgggtggcgcgtccagcgtg ttcatctccaccttagcgcagcagcgtgaagtccggcacagcctctgtcg tgtgcctgtgaacaacttctacccccgcgaggccaagggtgcagtggaaagg tggacaatgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccggagca ggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacctgagca aggccgactacgagaagcacaagggtgtacgcctgcgaagtaccaccag ggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
重鎖 B	cagggtgcagctgggtggaatctggcggcgagtggtgcagcctggcagaag cctgagactgagctgtgcccagcggcttcaccttcaccaaggcctggatg cactgggtgcgcagggccccggaaagcagctggaatgggtggccagat caaggacaagagcaacagctacgccactactacgcgcagcgtgaagg gccgggttaccatcagccgggacgacagcaagaacaccctgtacctgag atgaacagcctgcggggcgaggacaccggcgtgtactactgtcggggcgt gtactatgccctgagcccccttcgattactggggccagggaacccctgtgacc gtgtctagtaccaggtgcacctgacacagagcggaccggaagtgcggaa gcctggcacctctgtgaagggtctctgaaggccccctggcaacacctgaa aacctacgacctgcactgggtgcgcagcgtgcaggacagggaactgcagt ggatgggtggatcagccacgagggcgacaagaaagtgtcgtggaacgg ttcaaggccaaagtaccatcagctgggacagaagcaccacaccgcctac ctgcagctgagcggcctgacctctggcgataccgcgtgtactactgcgcca agggcagcaagcaccggctgagagactacgccctgtacgacgatgacggc gccctgaactggggcgtggatgtggactacctgagcaacctggaattctggg gcaggggcacagccgtgaccgtgtcatctcggaccgcagcacaaggggc ccatcggtgttcctctgccccttgacagcagaagcaccagcgaatctacag ccgccctgggctgcctctgtaaggactactttcccgagcccgtagcgtgtc ctggaaactctggcgctctgacaagcggcggtgcacacctttccagccgtctc cagagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcacagcagc agcctggggcaccagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaa caccaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccctgcctcc ttgccagccccgaatttctggggcgaccctccgtgttctgttcccccaa agcccaaggacaccctgatgatcagccggacccccgaagtacctgcgtg gtgggtggtgtgtccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtgg acggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttc aacagacactaccgggtggtgtccgtgtgctgaccgtgctgcaccaggactgg ctgaacgggcaaagagtacaagtgaagggtgtccaacaaggcgctgcccag ctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaaggggccagccccgcgagcctc aagtgtgtaccctgccccctagccagggaagagatgaccaagaaccaggtgt ccctgagctgtgcccgtgaaaggcttctaccccagcgacattgccgtggaatg ggagagcaacggccagcccagacaactacaagaccacccccctgtgc tggacagcgacggctatttctcctggtgtccaagctgaccgtggacaagag ccggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgtcctgtatgcacgaggccct gcacaaccactacaccagaagtcctgtctctgtccctgggcaag	配列番号 468
軽鎖 B	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgag agcggccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccg gaacaactacctggcttggtacgtgcagaagcccgagatccccacagct gctgatctacctggccagcagcagagccagcggtgcccgatagatttct ggcagcggcgagcagacaaggacttcacctgaagatcagccgggtggaac cgaggacgtgggcacctactactgtatgcagggcagagagagccctggga cctttggccagggcaccaagggtggacatcaaggggcagcccaaggccgccc cccgacatcgtgatgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacctgga cagcctggcagcatcagctgcaagagcagccagagcctgggtgcacaacaa cgccaacacctacctgagctgggtatctgcagaagccgggcccagagcccca gtccctgatctacaagggtgtccaacagattcagcggcggtgcccagacagatc tccggcagcggctctggcaccgacttcacctgaagatcagccgggtggaa gcccagggacgtggcggtgtactattgtggccagggcacccagttaccccttc	配列番号 469

【0 5 5 3】

10

20

30

40

【表 1 4 5】

	acctttggcagcggcaccgaaggtggaatcaagaccaaggggcccgccg tacgggtggccgctcccagcgtgttcattctccacctagcgacgagcagctg aagtcgggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaattctaccccgcg aggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacag ccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctga gcagcacctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaagggtgtac gcctgcgaagtgaccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttc aaccggggcgagtggt	
結合タンパク質 53 アミノ酸配列		
重鎖 A	Qvqlqesgpglvkpsqtlstctvsgfslsdygvhwvrppgkglewlgv iwagggtynpslksrktiskdtsknqvsllssvtaadvayycardkgy syysmdywgqgtvtvssastkgpsvflapcsrstsestaalgclvkdy fpepvtvswngaltsgvhtfpavllqssglyslssvvtvpssslgtktytcn vdhkpntkvdkrveskygppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmi srtpetcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrv vsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvylp pcqeemtknqvsllwclvkgfypsdiavewesngqpennyktpvlds dgsfflyskltvdkswqegnvfscsvmhcalhnhytqkslsislglk	配列番号 470
軽鎖 A	Divltqspaslavspgqratitcrasesveyyvtslmqwyqqkpgppkl lifaasnvsgvparfsgsgsgtdftltinpeandvanyycqsrkvpvtf gggtkleikrtvaapsvfiappdeqlksgtasvcllnnfypreakvqwk vdnalqsgnsqesvteqdsdstylssltliskadyekkhvyacevthqg lsspvtksfnrgec	配列番号 471
重鎖 B	Qvqlvesgggvvqpgsrslrscasgftfkawmhvwvrqapgk qllewvaikdknsyatyadsvkgrftisrddskntlylqmnsi raetavyyrcgvyyalspfdywgqgtlvtvssdkthtqvhlts gpevrkpgtsvkvsckapgnltktydlhwvrsvpgqlqwmg wishegdkkviverfkakvtidwdrstntayllqslgtsdgtavvy cakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylnlefwgqgtavtv ssdkthtastkgpsvflapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvs wnsgaltsgvhtfpavllqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvd hkpntkvdkrveskygppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmi srtpetcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpre eqfnstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektisk akgqprepqvclppsqeemtknqvsllscavkgfypsdiavew esngqpennyktpvldsdsfflyskltvdkswqegnvfscs vmhcalhnhytqkslsislglk	配列番号 472
軽鎖 B	Dfvltsphslsvtpgesasickssshlihgdrnnylawvyvqpgrspql liylasrasgvprdfsgsgsdktftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtf gggtkvdkthtdivmtqtpslsvtpgqpasickssqslvhnnantyl swylqkpgqpqsllykvsnrfsqvpdrfsgsgsgtdftlkisrveadv vyycgqgtqypftfsgtkveikdkthtrtvaapsvfiappdeqlksgtas vcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdsdstylssltlisk adyekkhvyacevthqglsspvtksfnrgec	配列番号 473
結合タンパク質 53 スクレオチド配列		
重鎖 A	caggtgcagctgcaggaatctggccctggcctcgtgaagcctagccagacc ctgagcctgacctgtaccgtgtccggcttcagcctgagcgactacggcgtgc actgggtgcgccagccacctggaaaaggcctggaatggctggcgctgatct gggctggcgggagcaccactacaacccagcctgaagtcagaaagacc atcagcaaggacaccagcaagaaccaggtgtccctgaagctgagcagcgt gacagccgcccataccgctgtactactgcgccagagacaagggctaca gctactactacagcatggactactggggccagggcaccaccgtgaccgtgt catccgctgcaccaaggggccctcggtgtccctctggcccttgacagcag	配列番号 474

【0 5 5 4】

10

20

30

40

50

【表 1 4 6】

	aagcaccagcgaatctacagccgctgggctgcctcgtgaaggactacttt cccagccccgtgacccgtgtcctggaaactctggcgctctgacaagggcggtg cacacctttccagccgtgtcctcagagcagcgccgtgtactctctgagcagcg tcgtgacagtgtccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacg tggaccacaagcccagcaacaccaagggtggacaagcgggtggatctaag tacggccctccctgcccctcctgtcccagccccctgaatttctgggcgggaccctc cgtgttctgttcccccaagcccaaggacacctgatgatcagccgggacc cccgaagtgtacctgcgtgggtgggtggtgtgtcccaggaagatcccagggtg cagttcaattgggtacgtggacggcggtggaggtgcacaacgccaagaccaag cccagagaggaaacagttaacagcacctaccgggtgggtgtccgtgtgacc gtgtgtcaccaggactggctgaacggcgaagagtacaagtgaagggtgtcc aacaaggccctgtcccagctccatcgagaaaacctcagcaaggccaaggg ccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgccccctgtccaggaagagat gaccaagaaccaggtgtccctgtgtgtgtctgtgaaaggcttctacccagc gacattgcctgtggaatgggagagcaacggccagcccagagaacaactaca gaccacccccctgtgtgtgacagcgacggctcatttctctgtactccaag ctgaccgtggacaagagccgggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgtctc gtgtgtgacagggccctgcacaaccactacaccagaagtcctgtctctgt ccctgggcaag	
軽鎖 A	gacatcgtgtgacacagagccctgtagcctggccgtgtctcctggacaga gggccaccatcacctgtagagccagcgagagcgtggaatattacgtgacca gcctgtatgcagtgggtatcagcagaagcccgccagcccccaagctgtgta ttttccgcccagcaacgtggaagcggcggtgccagccagattttccggca gcggctctggcaccgacttaccctgacctcaacccccgtggaagccaacg acgtggccaaactactactgtccagcagagccgggaagggtgcccacaccttg gccagggcaccaagctggaaatcaagcgtacgggtggccgctccagcgtg ttcatcttcccacctagcagcagcagctgaagtccggcacagcctctgtcg tgtgtcctgtgtgaaacttctacccccgcaggccaagggtgagtggaagg tggacaatgccctgcagagcggcaacagccaggaagcgtgaccgagca ggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcacctgacctgagca agcccgactacgagaagcacaaggtgtacgctgcgaagtgaaccaccag ggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgaggtgt	配列番号 475
重鎖 B	cagggtgcagctgggtggaatctggcggcgagtggtgagcctggcagaag cctgagactgagctgtgccgcccagcggcttacccttaccacaggccctggatg cactgggtgtcgccaggccccctggaaagcagctggaatgggtggccagat caaggacaagagcaacagctacgccacctactacgccagagcgtgaagg cccggttaccatcagccgggacgacagcaagaacacctgtacctgcag atgaacagcctgcggggccaggacaccgccgtgtactactgtcggggcgt gtactatgccctgagcccccttgattactggggccagggaacctcgtgacc gtgtctagtgtacaaaaccataccaggtgcacctgacacagagcggacc gaagtgcggaagcctggcacctctgtgaagggtgtcctgcaaggccccgtgc aacacctgaaaacctacgacctgcactgggtgcccagcgtgcccaggaca gggactgcagtggtgggtgtggtatcagccacgagggcgacaagaaagtga tcgtggaacgggttcaaggccaaagtaccatcgactgggacagaagcacca acaccgctacctgcagctgagcggcctgacctgtggcgataccgcccgtgt actactgcgcaaggggcagcaagcaccggctgagagactacgccctgtac gacgatgacggcggcctgaactgggcccgtggatgtggactacctgagcaac ctggaaattctggggccagggcacagccgtgaccgtgtcatctgataagacc cacaccgccagcacaaggggcccatcgggtgttccctctggcccccttgagc agaagcaccagcgaatctacagccgcccctgggctgcctcgtgaaggactac ttcccagccccgtgacctgtctgtgaactctggcgctctgacaagcggcg tgcacacctttccagccgtgtccagagcagcggcctgtactctgtgagcag cgtcgtgacagtgtcccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaa cgtggaccacacaagcccagcaacaccaagggtggacaagcgggtggaatcta agtacggccctcctgtccctcctgtcccagccccctgaatttctgggcccggacc ctccgtgttctgttcccccaagcccaaggacacctgatgatcagccgg	配列番号 476

【0 5 5 5】

10

20

30

40

50

【表 1 4 7】

	acccccgaagtgaacctgctggtggtggatgtgtcccaggaagatcccag gtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagacc aagcccagagaggaacagttcaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctg accgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgaagggt gtccaacaagggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggcca agggccagccccgcgagccctcaagtgtgtaccctgccccctagccaggaa gagatgaccaagaaccagggtgtccctgagctgtgccgtgaaaggcttctacc ccagcgacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccagagaacaa ctacaagaccacccccctgtgtggtgacagcgacggctcatttctcctggtg tccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggcaacgtgttcag ctgctccgtgatgcagaggccctgcacaaccactacaccagaagtccct gtctctgtccctgggcaag	
軽鎖 B	gacttcgtgctgaccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgag agcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccg gaacaactacctggcttggtacgtgcagaagcccggcagatccccccagct gctgatctacctggccagcagcagagccagcggcgtgcccgatagatttct ggcagcggcagcgacaaggacttcacctgaagatcagccgggtggaaac cgaggacgtgggcacctactgtatgcagggcagagagagccctgga ctttggccagggcaccaagggtggacatcaaggacaaaaccataccgaca tcgtgatgaccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggacagcctg ccagcatcagctgcaagagcagccagagcctgggtgcacaacaacgccaac acctacctgagctggtatctgcagaagcccggccagagccccagtccttg atctacaagggtgtccaacagattcagcggcgtgcccagacagattctccggca gcggctctggcacccgacttcacctgaagatcagccgggtggaagccgag gacgtgggcgtgtactattgtggccagggcacccagtagcccttcaccttg gcagcggcaccaagggtggaatcaaggataagaccatacccgtagcgtg gccgctcccagcgtgttcatttcccacctagcgacgagcagctgaagtccg gcacagcctctgtcgtgtgcctgtgaacaacttctacccccgcgaggccaa agtgcagtgggaagggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaa agcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcac cctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaagggtgtacgcctgcg aagtgaccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggg gcgagtgt	配列番号 477

10

20

30

【0 5 5 6】

40

50

【表 1 4 8】

表A: 結合タンパク質のCDR配列

[illegible]

【表 1 4 9】

表 B: 親抗体の CDR 配列

Ab	CDR H1	CDR H2	CDR H3	CDR L1	CDR L2	CDR L3
CD4BS “a”	DTLN (配列番号 248)	LKPRGAVNYA RPLQ (配列番号 497)	GKNCdynwDFEH (配列番号 250)	RTSQYGS LA (配列番号 266)	SGSTRAA (配列番号 267)	QQYEF (配列番号 268)
CD4BS “b”	GYTFTAH I (配列番号 251)	IKPQYGAV (配列番号 252)	DRSYGDSSWALDA (配列番号 253)	QVGSD (配列番号 269)	HTS (配列番号 270)	QVLQF (配列番号 271)
MPER	GFDFDNAW (配列番号 254)	ITPGEGWSV (配列番号 255)	TGKYDFWGYPPGEEYFQD (配列番号 256)	SLRSHY (配列番号 500)	GKN (配列番号 501)	SSRDKSGSRLSV (配列番号 274)
MPER 100W	GFDFDNAW (配列番号 254)	ITPGEGWSV (配列番号 255)	TGKYDFWGYPPGEEYFQ D (配列番号 498)	SLRSHY (配列番号 500)	GKN (配列番号 501)	SSRDKSGSRLSV (配列番号 274)
V1/V2 指 向性「a」	GNTLKT YD (配列番号 257)	ISHEGDKK (配列番号 258)	CAKSKHRLRDYALYDDDG ALNWAVDVDYLSNLEFW (配列番号 259)	HSLIHGDRNNY (配列番号 275)	LAS (配列番号 276)	CMQGRESPTF (配列番号 277)
V1/V2 指 向性「b」	QFRFDGYG (配列番号 263)	ISHDGIKK (配列番号 264)	CAKDLRECECEWWSDDYD FGKQLPCAKSRGGLVGIADN W (配列番号 265)	TSNIGNNF (配列番号 281)	ETD (配列番号 282)	ATWAASLSARV (配列番号 283)
V3 指 向性	GASISDSY (配列番号 499)	VHKSGDT (配列番号 261)	ARTLHGRRYIGIVAFNEWFTY FYMDV (配列番号 262)	SLGSRA (配列番号 278)	NNQ (配列番号 279)	HIWDSRVPTKWV (配列番号 280)
CD28	GYTFTSY Y (配列番号 479)	IYPGNVNT (配列番号 480)	TRSHYGLDWNFDV (配列番号 481)	QNIYVW (配列番号 488)	KAS (配列番号 489)	QQQTYPYT (配列番号 490)
CD28_2	GFSLSDY G (配列番号 482)	IWAGGGT (配列番号 483)	ARDKGYSYYSMD (配列番号 484)	ESVEYYVTSL (配列番号 491)	AAS (配列番号 492)	QQRKVPYT (配列番号 493)
CD3	GFTTKAW (配列番号 485)	IKDKSNS (配列番号 486)	RGVYVALSPFDY (配列番号 487)	QSLVHNNANTY (配列番号 494)	KVS (配列番号 495)	GQTQYP (配列番号 496)

【0 5 5 8】

10

20

30

40

50

【表 1 5 0】

表 C: 親抗体の変換ドメイン配列

Ab 名	V _H	V _L
CD4BS “a”	QVQLVQSGGQMKKPGESMRISCRASGYEFIDCTLNWIRL APGKRPEWMGWLKPRGGAVNARPLQGRVTMTTRDVYS DTAFLELRSLTVDDTAVYFCTRGKNCNDYNWDFEHWGR GTPVIVSS (配列番号 502)	EIVLTQSPGTLSLSPGETAISCRTSOYGSGLAWYQQ RPGQAPRLVIYSGSTRAGIPDRFSGSRWGPDPYNL TISNLESGDFGVYYCQQYEFGGQTKVQVDIK (配列番号 512)
CD4BS “b”	RAHLVQSGTAMKKPGASVRVSCQTSGYTFTAHLFWFR QAPGRGLEWVGWIKPOYGAVNFGGGRDRVTLTRDVY REIAYMDIRGLKPDPTAVYYCARTDRSYGDSWALDAW GQGTIVVSA (配列番号 503)	YIHVTQSPSSLVSIGDRVTINCQTSQGVGSDLHW YQHKPGRAPKLLIHHTSSVEDGVPSRFSGSGFHTS FNLTSIDLQADDIATYYCQVLQFFGGRGSRLLHIK (配列番号 513)
CD4BS “b” (Δ グリカン)	RAHLVQSGTAMKKPGASVRVSCQTSGYTFTAHLFWFR QAPGRGLEWVGWIKPOYGAVNFGGGRDRVTLTRDVY REIAYMDIRGLKPDPTAVYYCARTDRSYGDSWALDAW GQGTIVVSA (配列番号 503)	YIHVTQSPSSLVSIGDRVTINCQTSQGVGSDLHW YQHKPGRAPKLLIHHTSSVEDGVPSRFSGSGFHTS FQLTISDLQADDIATYYCQVLQFFGGRGSRLLHIK (配列番号 514)
CD4BS “b” (Δ 異性体化 D55E)	RAHLVQSGTAMKKPGASVRVSCQTSGYTFTAHLFWFR QAPGRGLEWVGWIKPOYGAVNFGGGRDRVTLTRDVY REIAYMDIRGLKPDPTAVYYCARTDRSYGDSWALDAW GQGTIVVSA (配列番号 503)	YIHVTQSPSSLVSIGDRVTINCQTSQGVGSDLHW YQHKPGRAPKLLIHHTSSVEEGVPSRFSGSGFHTS FNLTSIDLQADDIATYYCQVLQFFGGRGSRLLHIK (配列番号 515)
CD4BS “b” (Δ 異性体化 G56A)	RAHLVQSGTAMKKPGASVRVSCQTSGYTFTAHLFWFR QAPGRGLEWVGWIKPOYGAVNFGGGRDRVTLTRDVY REIAYMDIRGLKPDPTAVYYCARTDRSYGDSWALDAW GQGTIVVSA (配列番号 503)	YIHVTQSPSSLVSIGDRVTINCQTSQGVGSDLHW YQHKPGRAPKLLIHHTSSVEDAVPSRFSGSGFHTS FNLTSIDLQADDIATYYCQVLQFFGGRGSRLLHIK (配列番号 516)
CD4BS “b” (Δ グリカン/ Δ 異性体化 D55E)	RAHLVQSGTAMKKPGASVRVSCQTSGYTFTAHLFWFR QAPGRGLEWVGWIKPOYGAVNFGGGRDRVTLTRDVY REIAYMDIRGLKPDPTAVYYCARTDRSYGDSWALDAW GQGTIVVSA (配列番号 503)	YIHVTQSPSSLVSIGDRVTINCQTSQGVGSDLHW YQHKPGRAPKLLIHHTSSVEEGVPSRFSGSGFHTS FQLTISDLQADDIATYYCQVLQFFGGRGSRLLHIK (配列番号 517)

【0 5 5 9】

10

20

30

40

50

【表 1 5 1】

Ab 名	V _H	V _L
MPER	(配列番号 503) EVRLVESGGGLVKPGSLRLSCSASGFDNDNAWMTWVR QPPGKGLEWVGRITGPEGWSDYAESVKGRFTISRDN KNTLYLEMNNVTRTDTGYFCARTGKYDFWSGYPPGE EYFQDWGQGLVIVSS (配列番号 504)	ASELTQDPAPVSVALKQTVTITCRGDSLRSHYASW YQKKPGQAPVLLFYGKNNRPSGIPDRFSGSASGN RASLTITGAQAEDEADYYCSSRDKSGSRLSVFGG GTKLTVL (配列番号 518)
MPER_100W	EVRLVESGGGLVKPGSLRLSCSASGFDNDNAWMTWVR QPPGKGLEWVGRITGPEGWSDYAESVKGRFTISRDN KNTLYLEMNNVTRTDTGYFCARTGKYDFWGYPPG EYFQDWGQGLVIVSS (配列番号 505)	ASELTQDPAPVSVALKQTVTITCRGDSLRSHYASW YQKKPGQAPVLLFYGKNNRPSGIPDRFSGSASGN RASLTITGAQAEDEADYYCSSRDKSGSRLSVFGG GTKLTVL (配列番号 518)
V1/V2 指向性 「a」	QVHLTQSGPEVRKPGTSVKVSCAPGNTLKYDLHWVR SVPGQLQWMGWISHEGDKKVVVERFAKVTIDWDRST NTAYLQLSGLTSGDTAVYYCAKSGKHLRDYALYDDD GALNWAVDVLYLSNLEFWGQGTAVTVSS (配列番号 506)	DFVLTQSPHSLSVTPGESASISCKSSHSLHGDNRN YLAWYVQKPGRSPQLLIYLASSRASGVPDFRSGS GSDKDFTLKISRVEDVGTYYCMQGRESPTWTFG QGTKVDIK (配列番号 519)
V1/V2 指向性 「b」	QVQLVESGGGVVQPGLTSLRLSCAASQEREDGYGMHWV RQAPGKGLEWVASISHDGKIKYHAEKVVWGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDLREDECEEWVSDY YDFGKQLPCAKSRGGLVGIADNWGQGTMTVTVSS (配列番号 507)	QSVLTQPPSVSAAPGQKVITISCSGNTSNGNNEVS WYQRPGRAPQLLIYETDKRPSGIPDRFSAKSGT SGTLAITGLQTGDEADYYCATWAASLSSARVFGT GTKVIVL (配列番号 520)
V3 指向性	QMQLQESGPGLVKPSSETLSLTCSVSGASISDSYWSWIRRS PGKGLEWIGYVHKSGDTNYSPLKSRVNLSDTSKNQVS LSLVAATAADSGKYYCARILHGRRIYGIVAFNEWFYFY MDVWGNGTQVTVSS (配列番号 508)	SDISVAPGETARISCGEKSLSRAVQWYQHRAGQ APSLIYNQDRPSGIPERFSGSPDPFGTTATLTITS VEAGDEADYYCHIWDSRVPTKWVFGGGTTLTVL (配列番号 521)
CD28	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVCKASGYTFTSYIHWVR QAPGQGLEWIGSIYPGNVNTNYAQKFQGRATLTVDTSIS TAYMELSRRLRSDDTAVYYCTRSHYGLDWNFDVWGKGT TVTVSS (配列番号 509)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVTITCQASQNIYVWLN WYQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGS TDFTLTISLQPEDIAITYCQQGQTYPTFTFGQGTK LEIK (配列番号 522)

【0 5 6 0】

10

20

30

40

【表 1 5 2】

Ab 名	V _H	V _L
CD28_2	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGFSLSDYGVHWRQ PPGKGLEWLGVIWAGGTNYPNPSLKSRKTISKDTSKNQ VSLKLSSTAAADTAVYYCARDKGYSYYSMDYWGQGT TVTVSS (配列番号 510)	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVEYYVTS MQWYQQKPGQPKLLIFAAASNVESGVPARFSGSG SGTDFTLTINPVEANDVANYYCQQSRKVPYTFGQ GTKLEIK (配列番号 523)
CD3	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFTKAWMHVV RQAPGKQLEWVAQIKDKNSYATYYADSVKGRFTISR DSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVVYALSPFDYWG QGTLVTVSS (配列番号 511)	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHNNAN TYLSWYLRQKPGQSPQSLIYKVSNRFSGVDPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGGQTQYPTFTFG SGTKVEIK (配列番号 524)

CDR 配列に下線を引く。

可変ドメイン修飾を太字かつイタリック体表記で示す。

10

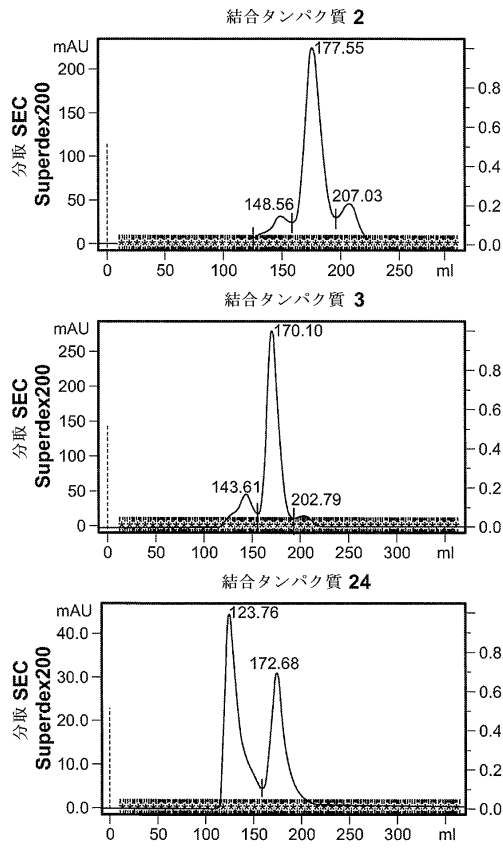
20

30

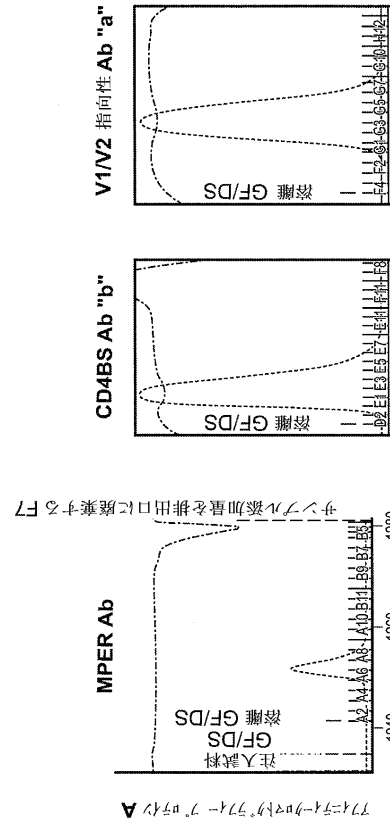
40

50

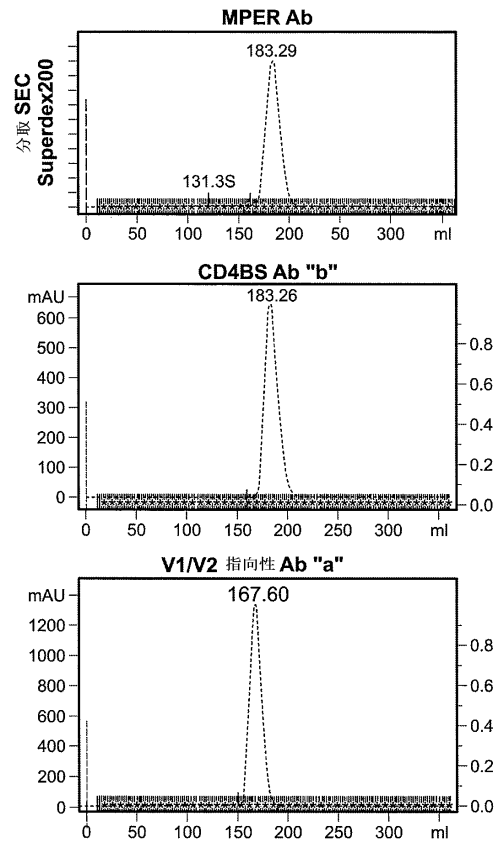
【図 2 B】



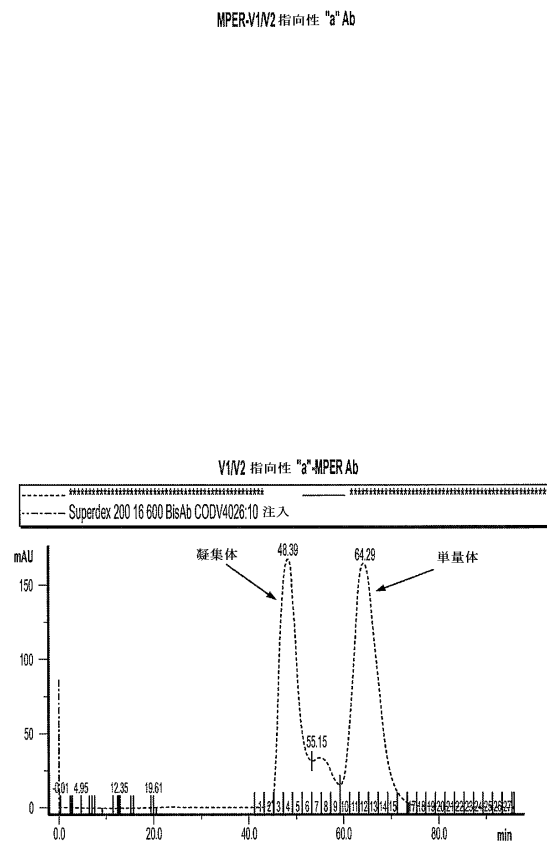
【図 3 A】



【図 3 B】



【図 4 A - 1】



10

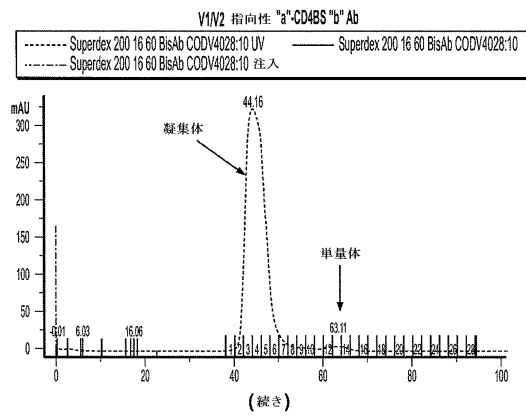
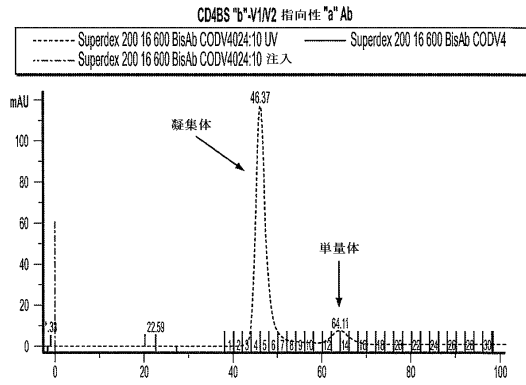
20

30

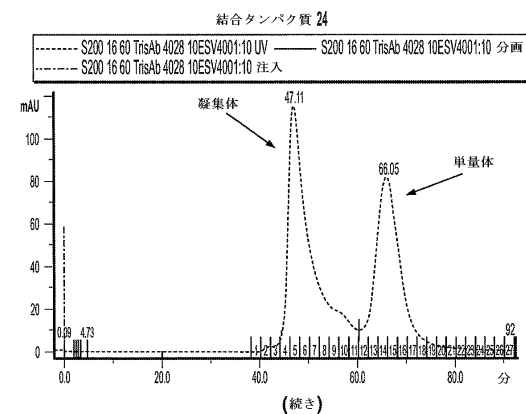
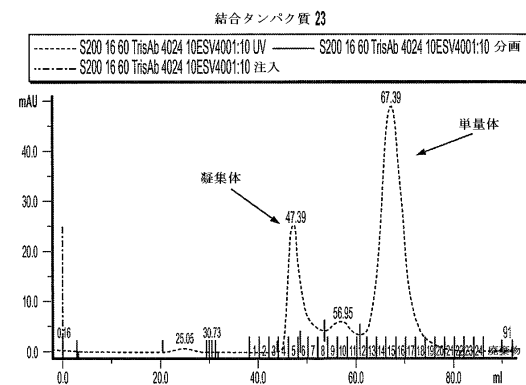
40

50

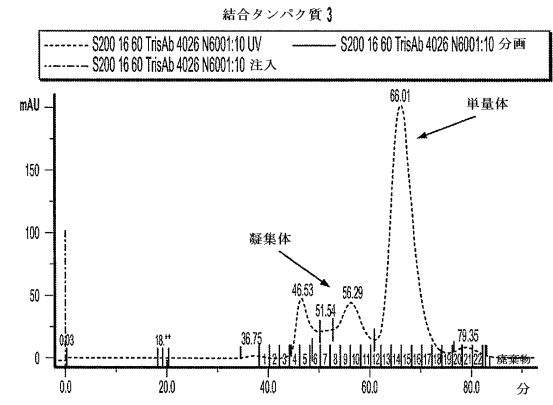
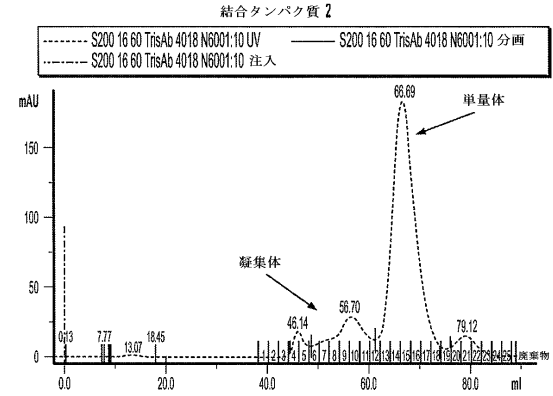
【図 4 A - 2】



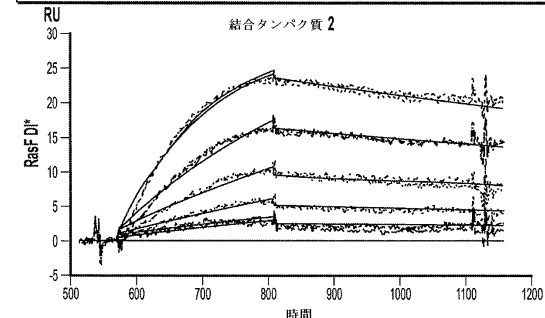
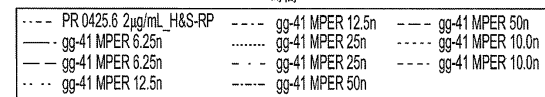
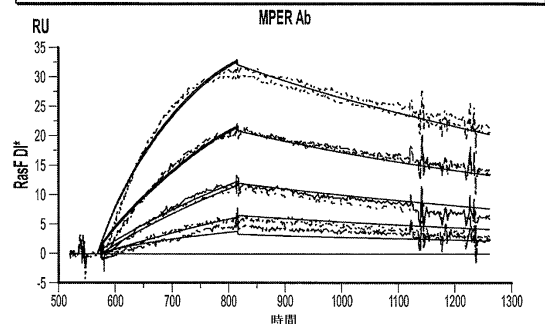
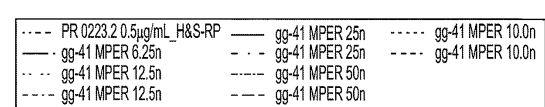
【図 4 B - 2】



【図 4 B - 1】



【図 5 - 1】



10

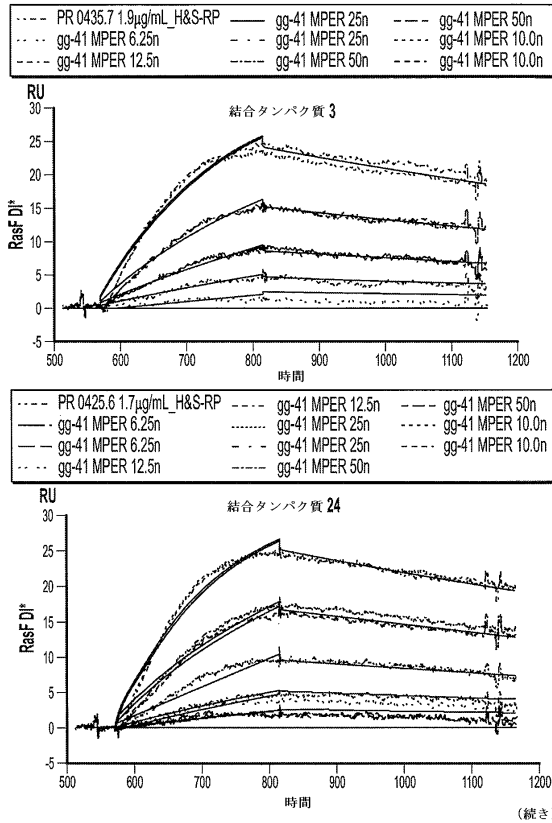
20

30

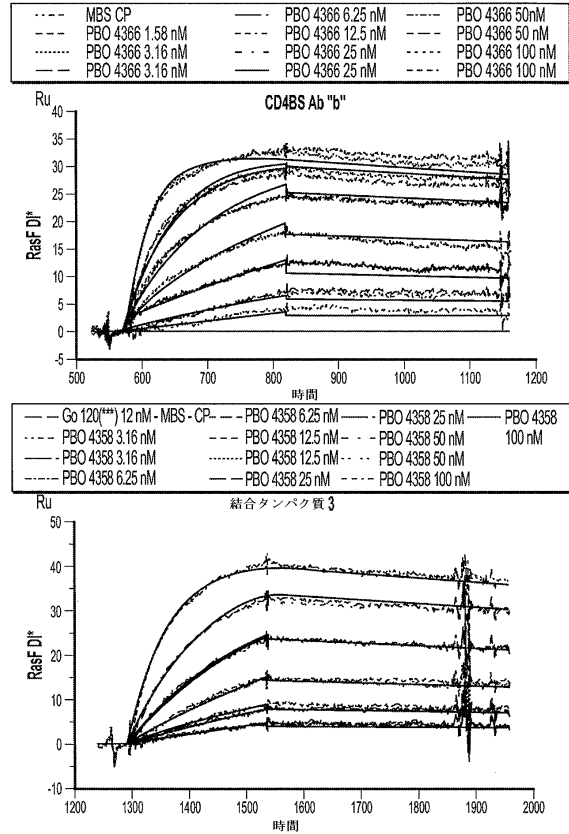
40

50

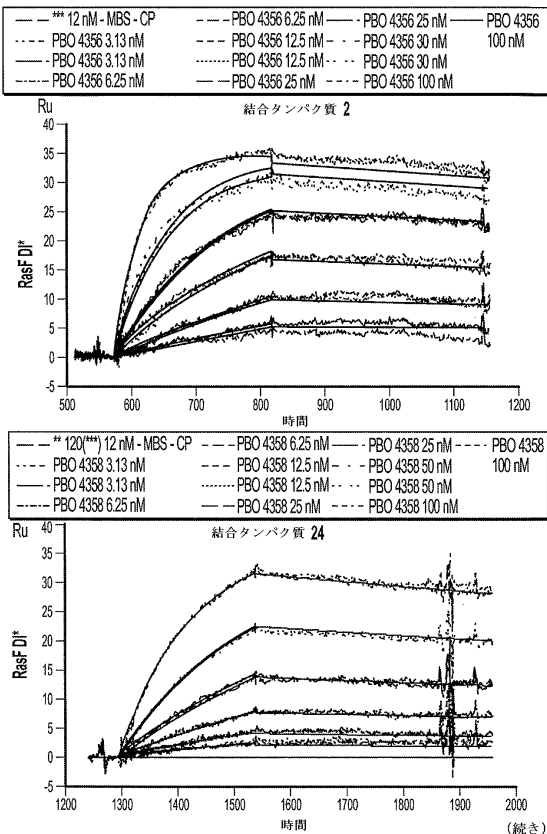
【図 5 - 2】



【図 6 - 1】

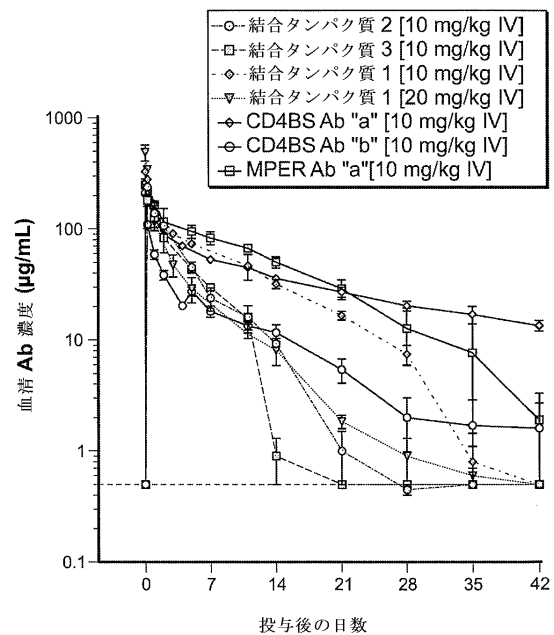


【図 6 - 2】



【図 7】

アカゲザル (n=2) における三重特異性 PK 研究



10

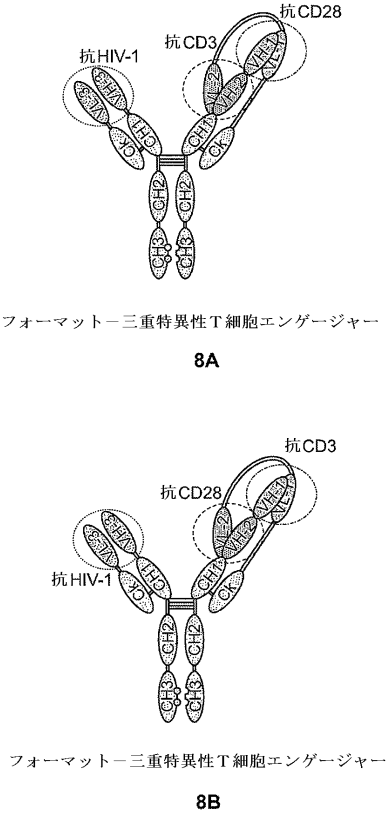
20

30

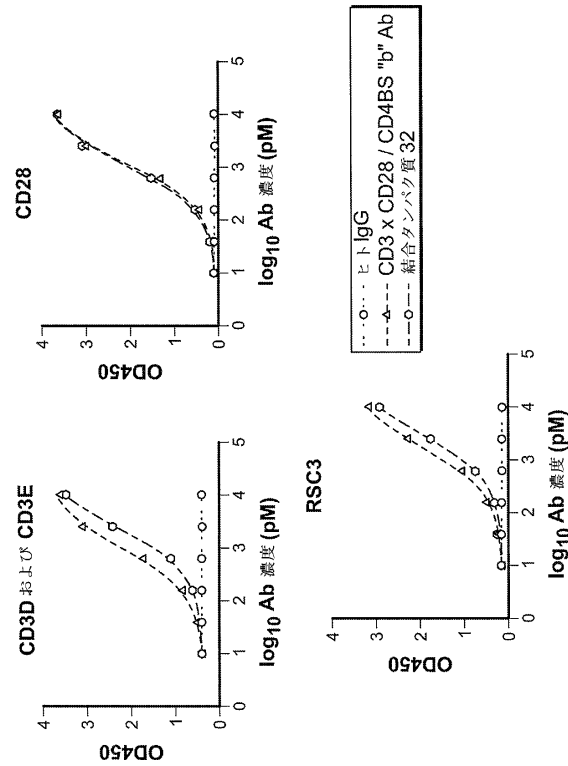
40

50

【図 8】



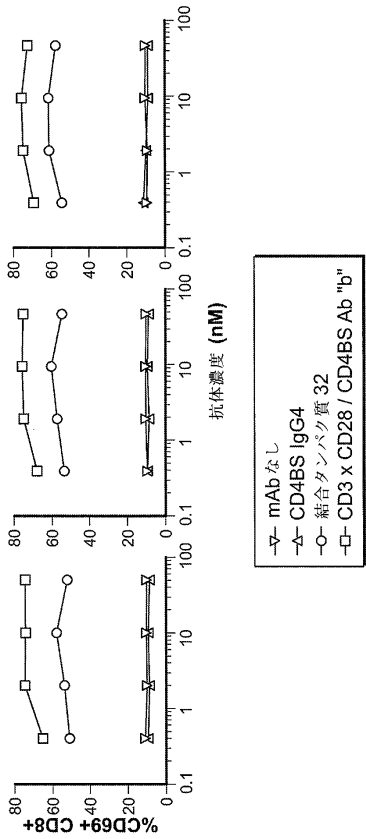
【図 9】



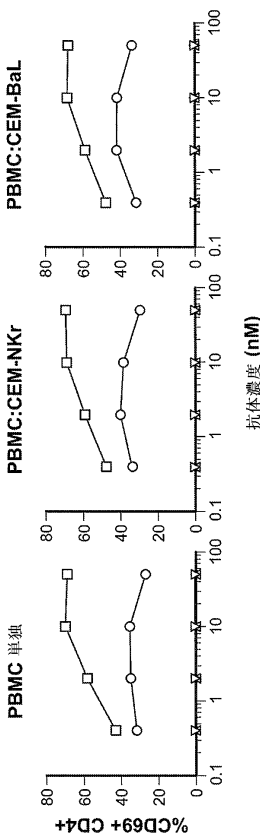
10

20

【図 10】



【図 11】

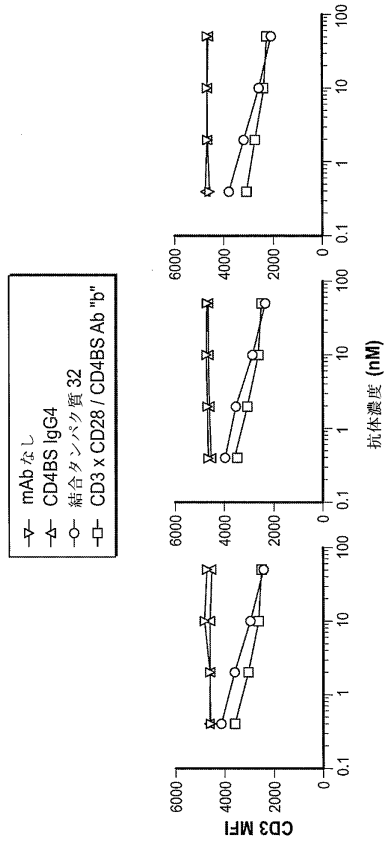


30

40

50

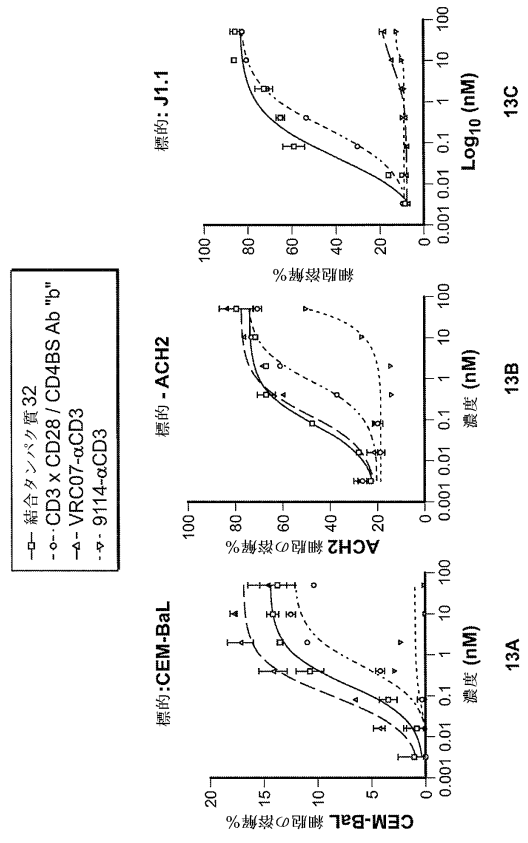
【図 1 2】



【配列表】

0007169190000001.app

【図 1 3】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 1 2 N	5/10 (2006.01)	C 1 2 N	5/10	
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	
C 1 2 N	1/21 (2006.01)	C 1 2 N	1/21	
C 1 2 P	21/08 (2006.01)	C 1 2 P	21/08	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	47/68 (2017.01)	A 6 1 K	39/395	S
A 6 1 P	31/18 (2006.01)	A 6 1 K	47/68	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	31/18	
		A 6 1 P	43/00	1 2 1

(33)優先権主張国・地域又は機関

欧州特許庁(EP)

(31)優先権主張番号 62/331,169

(32)優先日 平成28年5月3日(2016.5.3)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/322,029

(32)優先日 平成28年4月13日(2016.4.13)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

2-3804, ロックビル, エグゼクティブ ブルバード 6011, スイート 325, オフィス オブ テクノロジー トランスファー

(74)代理人 100127926

弁理士 結田 純次

(74)代理人 100140132

弁理士 竹林 則幸

(72)発明者 チーヨン・ヤン

アメリカ合衆国ニュージャージー州08807.ブリッジウォーター.メールコード:55エー505エー.コーポレートドライブ55.サノフィ

(72)発明者 ゲイリー・ジェイ・ナベル

アメリカ合衆国ニュージャージー州08807.ブリッジウォーター.メールコード:55エー505エー.コーポレートドライブ55.サノフィ

(72)発明者 リン・シュ

アメリカ合衆国ニュージャージー州08807.ブリッジウォーター.メールコード:55エー505エー.コーポレートドライブ55.サノフィ

(72)発明者 ロニー・ウェイ

アメリカ合衆国ニュージャージー州08807.ブリッジウォーター.メールコード:55エー505エー.コーポレートドライブ55.サノフィ

(72)発明者 ファーウェイ・チウ

アメリカ合衆国ニュージャージー州08807.ブリッジウォーター.メールコード:55エー505エー.コーポレートドライブ55.サノフィ

(72)発明者 ヨッヘン・ベニンガ

ドイツ連邦共和国65926フランクフルト・アム・マイン.サノフィアベンティス・ドイツュラント・ゲー・エム・ベー・ハー.

(72)発明者 ヨッヘン・クルイプ

ドイツ連邦共和国65926フランクフルト・アム・マイン.サノフィアベンティス・ドイツュラント・ゲー・エム・ベー・ハー

(72)発明者 エアコーレ・ラオ

ドイツ連邦共和国65926フランクフルト・アム・マイン.サノフィアベンティス・ドイツュ

- ラント・ゲー・エム・ベー・ハー
(72)発明者 デルク・ヴルフ・ロイシュナー
ドイツ連邦共和国65926フランクフルト・アム・マイン．サノフィーアベンティス・ドイツ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー
(72)発明者 クリスティアン・バイル
ドイツ連邦共和国65926フランクフルト・アム・マイン．サノフィーアベンティス・ドイツ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー
(72)発明者 クリスティアン・ランゲ
ドイツ連邦共和国65926フランクフルト・アム・マイン．サノフィーアベンティス・ドイツ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー
(72)発明者 マーク・コナーズ
アメリカ合衆国メリーランド州20852．ロックヴィル．スイート325．エグゼクティブ・ブ
ルバード6011．ナショナル・インスティテューツ・オブ・ヘルス
(72)発明者 ジョン・アール・マスコラ
アメリカ合衆国メリーランド州20852．ロックヴィル．スイート325．エグゼクティブ・ブ
ルバード6011．ナショナル・インスティテューツ・オブ・ヘルス
(72)発明者 リチャード・エー・クープ
アメリカ合衆国メリーランド州20852．ロックヴィル．スイート325．エグゼクティブ・ブ
ルバード6011．ナショナル・インスティテューツ・オブ・ヘルス
(72)発明者 ジン・ホアン
アメリカ合衆国メリーランド州20852．ロックヴィル．スイート325．エグゼクティブ・ブ
ルバード6011．ナショナル・インスティテューツ・オブ・ヘルス
(72)発明者 ニコル・エー・ドリアーローズ
アメリカ合衆国メリーランド州20852．ロックヴィル．スイート325．エグゼクティブ・ブ
ルバード6011．ナショナル・インスティテューツ・オブ・ヘルス
(72)発明者 トンキン・チョウ
アメリカ合衆国メリーランド州20852．ロックヴィル．スイート325．エグゼクティブ・ブ
ルバード6011．ナショナル・インスティテューツ・オブ・ヘルス
(72)発明者 ピーター・ディー・クォン
アメリカ合衆国メリーランド州20852．ロックヴィル．スイート325．エグゼクティブ・ブ
ルバード6011．ナショナル・インスティテューツ・オブ・ヘルス
(72)発明者 トウ・ヤン・クォン
アメリカ合衆国メリーランド州20852．ロックヴィル．スイート325．エグゼクティブ・ブ
ルバード6011．ナショナル・インスティテューツ・オブ・ヘルス
(72)発明者 アマレンドラ・ペグー
アメリカ合衆国メリーランド州20852．ロックヴィル．スイート325．エグゼクティブ・ブ
ルバード6011．ナショナル・インスティテューツ・オブ・ヘルス
(72)発明者 マンガイアーカラシ・アソカン
アメリカ合衆国メリーランド州20852．ロックヴィル．スイート325．エグゼクティブ・ブ
ルバード6011．ナショナル・インスティテューツ・オブ・ヘルス
審査官 小田 浩代
(56)参考文献 国際公開第2013／163427 (WO, A1)
(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07K 1／00-19／00
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)
Caplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (ST
N)
UniProt/GeneSeq
PubMed