

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7595618号
(P7595618)

(45)発行日 令和6年12月6日(2024.12.6)

(24)登録日 令和6年11月28日(2024.11.28)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 K	16/30 (2006.01)	C 0 7 K	16/30
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 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
請求項の数 27 (全591頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2022-129085(P2022-129085)	(73)特許権者	512006066
(22)出願日	令和4年8月12日(2022.8.12)		カイマブ・リミテッド
(62)分割の表示	特願2019-518160(P2019-518160)の分割		イギリス・C B 2 2・3 A T・ケンブリ ッジ・バブラハム・リサーチ・キャンパ ス・ザ・ベネット・ビルディング・(B 9 3 0)
原出願日	平成29年6月20日(2017.6.20)	(74)代理人	100127926
(65)公開番号	特開2022-166172(P2022-166172 A)		弁理士 結田 純次
(43)公開日	令和4年11月1日(2022.11.1)	(74)代理人	100216105
審査請求日	令和4年9月12日(2022.9.12)		弁理士 守安 智
(31)優先権主張番号	62/352,291	(72)発明者	キャンベル, ジェイミー
(32)優先日	平成28年6月20日(2016.6.20)		イギリス、バブラハム シービー 2 2 3 エーティー、バブラハム リサーチ キヤ ンパス、シー／オー ザ ベネット ビル ディング (ビー 9 3 0)
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		最終頁に続く
(31)優先権主張番号	15/211,504		
(32)優先日	平成28年7月15日(2016.7.15)		
最終頁に続く			
(54)【発明の名称】 抗PD-L1抗体			

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

ヒトプログラム細胞死リガンド1(PD-L1)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片であって、前記抗体又は抗原結合断片が、

IMGT命名システムによる配列番号7又はKabat命名システムによる配列番号10のCDRH1アミノ酸配列、IMGT命名システムによる配列番号8又はKabat命名システムによる配列番号11のCDRH2アミノ酸配列、及びIMGT命名システムによる配列番号9又はKabat命名システムによる配列番号12のCDRH3アミノ酸配列を含む重鎖可変領域；及び

IMGT命名システムによる配列番号17又はKabat命名システムによる配列番号20のCDRL1アミノ酸配列、IMGT命名システムによる配列番号18又はKabat命名システムによる配列番号21のCDRL2アミノ酸配列、及びIMGT命名システムによる配列番号19又はKabat命名システムによる配列番号22のCDRL3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、抗体又は抗原結合断片。

【請求項2】

a) 前記重鎖可変領域が配列番号13と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むか、又は

b) 前記軽鎖可変領域が配列番号23と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むか、又は

c) 前記重鎖可変領域が配列番号13と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変領域が配列番号23と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含むか、

又は

d) 前記重鎖可変領域が配列番号 1 3 のアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変領域が配列番号 2 3 と少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列を含む、
請求項 1 に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項 3】

請求項 1 又は 2 に記載の抗体又は抗原結合断片と、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤又は担体とを含む、ヒトにおける hPD-L1 媒介性疾患又は病的状態を治療又は予防するための医薬組成物。

【請求項 4】

ヒトプログラム細胞死リガンド 1 (PD-L1) に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片であって、前記抗体又は抗原結合断片が重鎖可変 (V_H) ドメイン及び軽鎖可変 (V_L) ドメインを含み、

a) 前記 V_H ドメインが配列番号 1 3 のアミノ酸配列を有し、前記 V_L ドメインが配列番号 2 3 のアミノ酸配列を有するか、又は

b) 前記 V_H ドメインが IMGT 命名システムによる配列番号 7 又は Kabat 命名システムによる配列番号 1 0 の CDRH1 アミノ酸配列、IMGT 命名システムによる配列番号 8 又は Kabat 命名システムによる配列番号 1 1 の CDRH2 アミノ酸配列、及び IMGT 命名システムによる配列番号

9 又は Kabat 命名システムによる配列番号 1 2 の CDRH3 アミノ酸配列を有し、且つ、前記 V_L ドメインが IMGT 命名システムによる配列番号 1 7 又は Kabat 命名システムによる配列番号

2 0 の CDRL1 アミノ酸配列、IMGT 命名システムによる配列番号 1 8 又は Kabat 命名システムによる配列番号 2 1 の CDRL2 アミノ酸配列、及び IMGT 命名システムによる配列番号 1 9 又

は Kabat 命名システムによる配列番号 2 2 の CDRL3 アミノ酸配列を有する、
抗体又は抗原結合断片。

【請求項 5】

ヒトプログラム細胞死リガンド 1 (PD-L1) に特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片であって、前記抗体又は抗原結合断片が重鎖及び軽鎖を含み、

a) 前記重鎖が配列番号 1 5 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖が配列番号 2 5 のアミノ酸配列を有するか、又は

b) 前記重鎖が配列番号 1 6 の核酸配列によってコードされ、前記軽鎖が配列番号 2 6 の核酸配列によってコードされる、

抗体又は抗原結合断片。

【請求項 6】

軽鎖定常領域をさらに含む、請求項 1、2、4 又は 5 のいずれか 1 項に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項 7】

前記軽鎖定常領域がカッパ軽鎖又はラムダ軽鎖である、請求項 6 に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項 8】

前記軽鎖定常領域が、配列番号 2 0 7、配列番号 2 0 9、配列番号 2 1 1、配列番号 2 1 3、配列番号 2 1 5、配列番号 2 1 7、配列番号 2 1 9、配列番号 2 2 1、配列番号 2 2 3、配列番号 2 2 5、配列番号 2 2 7、配列番号 2 2 9、配列番号 2 3 1、配列番号 2 3 3、配列番号 2 3 5、配列番号 2 3 7、配列番号 5 3 6 及び配列番号 5 3 8 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を有する、請求項 6 に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項 9】

重鎖定常領域をさらに含む、請求項 1、2 及び 4～8 のいずれか 1 項に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項 10】

前記重鎖定常領域が、配列番号 193、配列番号 195、配列番号 197、配列番号 199、配列番号 201、配列番号 203、配列番号 205、配列番号 340、配列番号 524、配列番号 526、配列番号 528、配列番号 530、配列番号 532 及び配列番号 534 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を有する、請求項 9 に記載の抗体又は抗原結合断片。
【請求項 11】

前記重鎖定常領域が、エフェクター重鎖定常領域である、請求項 9 に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項 12】

前記エフェクター重鎖定常領域が、IgG4 定常領域又は IgG1 定常領域である、請求項 11 に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項 13】

PD-L1 媒介性の T 細胞の抑制を阻害することができる、請求項 1、2 及び 4～12 のいずれか 1 項に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項 14】

前記ヒト PD-L1 が配列番号 1 又は 2 のものである、請求項 1、2 及び 4～13 のいずれか 1 項に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項 15】

配列番号 13 の V_H アミノ酸配列と、配列番号 23 の V_L アミノ酸配列を含む抗体のヒト PD-L1 への結合について競合する、請求項 1、2 及び 4～14 のいずれか 1 項に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項 16】

前記抗体又は抗原結合断片が、ヒト抗体若しくはその抗原結合断片又はヒト化抗体若しくはその抗原結合断片である、請求項 1、2 及び 4～15 のいずれか 1 項に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項 17】

有効量の請求項 4～16 のいずれか 1 項に記載の抗体又は抗原結合断片と、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤、又は担体とを含む、ヒトにおける hPD-L1 媒介性疾患又は病的状態を治療又は予防するための医薬組成物。

【請求項 18】

請求項 1、2 及び 4～16 のいずれか 1 項に記載の抗体又は抗原結合断片又は請求項 3 又は 17 に記載の医薬組成物を含む、ヒトにおける hPD-L1 媒介性疾患又は病的状態を治療又は予防するためのキット。

【請求項 19】

ヒトにおける hPD-L1 媒介性疾患又は病的状態の治療又は予防に使用するためのラベル又は説明書をさらに含む、請求項 18 に記載のキット。

【請求項 20】

前記ラベル又は説明書が販売承認番号を含む、請求項 19 に記載のキット。

【請求項 21】

免疫チェックポイント阻害剤、免疫刺激剤、ケモカイン受容体アンタゴニスト、標的化キナーゼ阻害剤、血管新生阻害剤、ケモカイン、サイトカイン、二重特異性分子又は細胞ベースの治療剤を更に含む、請求項 18～20 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 22】

前記抗 PD-L1 抗体又は抗原結合断片が、IV デバイス又は注射デバイスに含まれる、請求項 18～21 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 23】

請求項 1、2 及び 4～16 のいずれか 1 項に記載の抗体の重鎖及び軽鎖をコードする核酸。

【請求項 24】

a) V_H ドメインが配列番号 14 と少なくとも 90% 同一である核酸配列によってコードされるか、又は

10

20

30

40

50

b) V_Lドメインが配列番号 24 と少なくとも 90% 同一である核酸配列によってコードされるか、又は

c) V_Hドメインが配列番号 14 と少なくとも 90% 同一である核酸配列によってコードされ、V_Lドメインが配列番号 24 と少なくとも 90% 同一である核酸配列によってコードされるか、又は

d) V_Hドメインが配列番号 14 の核酸配列によってコードされ、V_Lドメインが配列番号 20 の核酸配列によってコードされる、

請求項 23 に記載の核酸。

【請求項 25】

請求項 23 又は 24 に記載の核酸を含む発現ベクター。

【請求項 26】

請求項 23 又は 24 に記載の核酸、又は請求項 25 に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

【請求項 27】

ヒトにおける hPD-L1 媒介性疾患又は病的状態の治療又は予防に使用するための、請求項 1、2 及び 4～16 のいずれか 1 項に記載の抗体又は抗原結合断片又は請求項 3 又は 17 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

抗体およびその抗体を使用する方法が記載される。特に、ヒト PD-L1 抗原に特異的に結合する抗体、および様々な疾患の治療におけるそれらの使用が記載される。

【背景技術】

【0002】

免疫サイトカイン（抗体-サイトカイン融合タンパク質）は、1990年代初期の文献において最初に報告され、リンホトキシン（TNF- α ）またはインターロイキン 2（IL-2）等のサイトカインとの全抗体融合からなっていた。マウスにおける GD2 発現腫瘍モデルの後続の研究は、ch14.18 抗体および ch14.18-IL2 免疫サイトカインの両方が抗腫瘍活性を有したが、遊離 IL-2 と組み合わせたときでさえも免疫サイトカインが抗体よりもはるかに強力であることを示した（Sabzevari H et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994, 91:9626-30、Pancook JD, et al., Cancer Immunol. Immunother., 1996, 42:88-92、Becker JC, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, 93:2702-7を参照されたい）。さらに、免疫サイトカインで処置されたが抗体および IL-2 では処置されていない免疫応答性マウスは、CD8⁺ T細胞に依存する適応免疫応答を発達させ、これはその後の腫瘍負荷を防止した（Becker JC, et al., J. Exp. Med., 1996, 183:2361-6、Becker JC, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, 93:7826-31）。このように、腫瘍微小環境への IL-2 の標的化は、単独で、または遊離サイトカインと一緒に、抗体では不可能である抗腫瘍ワクチン効果を誘導する。関連するヒト化免疫サイトカイン hu 14.18-IL2 は、単独療法として再発性の非巨大神経芽腫における臨床的な概念証明を果たし、他の治療選択のない患者において有意な数の完全奏功を誘導した（Shusterman et al., Journal of Clinical Oncology, 2010, 28(33), 4969-4975）。いくつかの刊行物は、この分子が免疫系のいくつかの成分を活性化させて腫瘍細胞（特に、NK細胞および CD8⁺ T細胞）を殺滅し、その後の腫瘍負荷に抵抗するために T細胞メモリーを発達させる能力について記載している（Yamane et al. 2009; Expert Opin. Invest. Drugs, 18(7):991-1000、Neal et al., 2004, Clin. Cancer Res., 1010, 4839-4847）。

10

20

30

40

50

【0003】

IL-2に基づく免疫サイトカインは著しい副作用を有し得るため、近年は効能を維持しながら毒性を低減させることに努力の焦点が当てられている。一例はセレクトイン（EMD 521873）であり、これは、IL-2R β の結合における重要な残基であるIL-2の20位のトレオニンについてアスパラギン酸の置換を有する（Gillies et al., *Clinical Cancer Research*, 2011, 17(11), 3673-3685）。壊死組織に結合するセレクトインは、第I相試験における、中間IL-2Rを上回る高親和性IL-2Rに対するその選択性、および良好な忍容性にもかかわらず、良好な抗腫瘍活性を有することが示されている（Laurent et al., *Journal of Translational Medicine*, 2013, 11(1), 5. <http://doi.org/10.1186/1479-5876-11-5>）。

10

【0004】

WO2012/178137（Gillies）および関連する雑誌論文（Gillies, *Protein Engineering, Design and Selection*, 2013, 26(10), 561-569）は、腫瘍標的化抗体との軽鎖免疫サイトカイン融合について、およびIL-2R β γ を通じたシグナル伝達を減少させるサイトカインのN末端部分におけるランケーションの導入によるIL-2活性の調節について記載している。IL-2R β γ を特異的に標的とするIL-2融合タンパク質は、野生型（Vasquez-Lombardi et al. *Nat Comm*, 2017, DOI: 10.1038/ncomms15373）と比較して増加した毒性を有することが示されており、これは、IL-2R β γ 結合を減少させることが副作用の点で有益であり得るという概念を支持する。

20

【0005】

適応免疫応答は、T細胞およびB細胞と呼ばれる2つの主要クラスのリンパ球の活性化、選択、およびクローン増殖を含む。抗原に遭遇した後、T細胞は増殖し、抗原特異的エフェクター細胞に分化する一方、B細胞は増殖し、抗体分泌細胞に分化する。T細胞活性化は、T細胞と抗原提示細胞（APC）との間のいくつかのシグナル伝達事象を必要とする多段階プロセスである。T細胞活性化が起こるためには、休止T細胞に2種類のシグナルを送達しなければならない。第1の種類は、抗原特異的T細胞受容体（TCR）によって媒介され、免疫応答に対する特異性を付与する。第2のシグナルである共刺激型シグナルは、応答の大きさを制御し、T細胞上のアクセサリ受容体を介して送達される。

30

【0006】

一次共刺激シグナルは、そのリガンドB7-1またはB7-2の関与の際に、活性化CD28受容体を介して送達される。対照的に、同じB7-1またはB7-2リガンドによる抑制性CTLA-4受容体の関与は、T細胞応答の減弱をもたらす。したがって、CTLA-4シグナルはCD28によって媒介される共刺激に拮抗する。高抗原濃度では、CD28の共刺激は、CTLA-4の阻害効果を無効にする。CD28およびCTLA-4発現の一次的な制御は、自己免疫の発達を保護しながら、活性化シグナルと阻害シグナルとの間のバランスを維持し、有効な免疫応答の発達を確実にする。

40

【0007】

プログラム死1（PD-1）は、CD28ファミリーのメンバーである50~55 kDaのI型膜貫通受容体である。PD-1は、T細胞活性化の制御に関与し、T細胞、B細胞、および骨髄細胞上に発現される。PD-1に対する2つのリガンドであるPDリガンド1（PD-L1）およびリガンド2（PD-L2）が同定されており、これらは共刺激特性を有する。

【0008】

分化のクラスター（CD274）またはB7ホモログ1（B7-H1）としても知られているプログラム細胞死1リガンド1（PD-L1）は、PD-1受容体の活性化または阻害を調節するB7ファミリーのメンバーである。PD-L1のオープンリーディングフ

50

レームは、2つの細胞外Igドメイン（N末端V様ドメインおよびIg C様ドメイン）と、疎水性膜貫通ドメインと、30アミノ酸の細胞質側末端とを含む、290アミノ酸の推定1型膜貫通タンパク質をコードする。30アミノ酸の細胞内（細胞質）ドメインは、明らかなシグナル伝達モチーフを含まないが、タンパク質キナーゼCリン酸化の潜在的部位を有する。

【0009】

PD-L1の完全なアミノ酸配列は、NCBI参照配列NP_054862.1（配列番号1）に見出すことができ、これは、例えば、Dong, H., et al. (1999), 「PD-L1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion」 Nat. 「Med.」 5 (12), 1365-1369を含む多くの雑誌論文に言及する。PD-L1遺伝子は、チンパンジー、アカゲザル、イヌ、ウシ、マウス、ラット、ニワトリ、およびゼブラフィッシュにおいて保存されている。PD-L1のマウス形態は、PD-L1のヒト形態と69%のアミノ酸同一性を有し、また保存構造も共有する。

【0010】

ヒトにおいて、PD-L1は、活性化およびアネルギー性／枯渇T細胞を含むいくつかの免疫細胞型上、ナイーブおよび活性化B細胞上、ならびに骨髄樹状細胞（DC）、単球、およびマスト細胞上に発現される。PD-L1はまた、脾臓、肝臓のクッパー細胞、血管内皮および選択された上皮、例えば気道上皮および尿細管上皮を含む非免疫細胞上で発現され、その発現は炎症エピソード中に増強される。PD-L1発現はまた、乳癌（トリプルネガティブ乳癌および炎症性乳癌を含むがこれらに限定されない）、卵巣癌、子宮頸癌、結腸癌、結腸直腸癌、非小細胞肺癌を含む肺癌、腎細胞癌腫を含む腎癌、胃癌、食道癌、膀胱癌、肝細胞癌、頭頸部の扁平上皮癌（SCCHN）、ならびに脾臓癌、黒色腫、およびブドウ膜黒色腫を含むいくつかの腫瘍上で増加したレベルで見出された。

【0011】

PD-1 / PD-L1シグナル伝達は、T細胞応答を負に制御することによって、免疫系内で重大な非重複機能を果たすと考えられている。この制御は、胸腺におけるT細胞の発生、慢性炎症反応の制御、ならびに末梢寛容および免疫特権の両方の維持に関与する。PD-L1の上方制御は、癌が宿主免疫系を回避することを可能にし得、多くの癌において、PD-L1の発現は、生存率の低下および予後不良に関連付けられる。PD-1 / PD-L1経路を遮断することができる治療用モノクローナル抗体は、癌患者の抗腫瘍免疫応答を増強し得る。公開された臨床データは、臨床応答とPD-L1の腫瘍膜性発現との間の相関関係（Brahmer et al., Journal of Clinical Oncology, 2010, Topalian et al., NEJM, 2012）、および臨床応答の欠如と、膜に局在化したPD-L1タンパク質の欠如との間のより強い相関関係（Brahmer et al., Journal of Clinical Oncology, 2010, Topalian et al., NEJM, 2012）を示している。したがって、腫瘍または腫瘍浸潤白血球におけるPD-L1発現（Herbst RS, et al., 「Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients」, Nature, 2014, Nov 27, 515 (7528): 563-7, doi:10.1038/nature14011）は、免疫療法、例えば抗PD-L1抗体を使用する免疫療法のための患者の選択に使用するための候補分子マーカーである。PD-L1の表面発現に基づく患者の濃縮は、PD-1 / PD-L1経路を標的とする薬物による治療の臨床的成功を有意に高めることができる。腫瘍浸潤CD8⁺ T細胞等の進行中の免疫応答、またはIFN γ 等のサイトカイン活性化の兆候の存在の証拠もまた存在する。

【0012】

PD-L1発現のさらなる証拠および疾患との相関は、多数の進行中の臨床試験から明

10

20

30

40

50

らになるであろう。アテゾリズマブは最も進歩したものであり、第ⅠⅠ相試験からの最近のデータは、転移性尿路上皮癌およびNSCLC、特に腫瘍微小環境におけるPD-L1⁺免疫細胞による治療効果を示す（Fehrenbacher et al., 2016, The Lancet, [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00587-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00587-0)、Rosenberg et al., 2016, The Lancet, [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00561-4](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00561-4)を参照されたい）。1225人のNSCLC患者の第ⅠⅠ相試験の最近の結果は、PD-L1の腫瘍発現にかかわらず、化学療法と比較して、アゼリズマブを服用している患者における生存率の改善を示した（Rittmeyer et al., 2017, The Lancet, 389(10066), 255-265）。

10

【発明の概要】

【0013】

抗体

PD-L1に特異的に結合する抗体およびその抗原結合断片が本明細書に開示される。一実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、表面発現PD-L1に特異的に結合する。

【0014】

第1の構成では、配列番号1によって定義されるhPD-L1に特異的に結合し、hPD-L1への結合について抗体1D05と競合する抗体またはその断片であって、当該抗体または断片が、モチーフX₁GS GX₂Y GX₃X₄FDを含むCDRH3を含むV_Hドメインを含み、式中、X₁、X₂、およびX₃が独立して任意のアミノ酸であり、X₄が存在するかまたは存在しないかのいずれかであり、存在する場合、任意のアミノ酸であり得る、抗体またはその断片が提供される。

20

【0015】

第2の構成では、hPD-L1に特異的に結合し、hPD-L1への結合について抗体1D05と競合する抗体またはその断片であって、当該抗体または断片が、配列番号29もしくは32のCDRH3配列、または6個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号29もしくは32のCDRH3配列を含むV_Hドメインを含む、抗体またはその断片が提供される。

【0016】

第3の構成では、抗体1D05が特異的に結合するエピトープと同一であるエピトープに特異的に結合する、抗体またはその断片が提供される。

30

【0017】

第4の構成では、hPD-L1への結合について抗体1D05と競合する、抗体またはその断片が提供される。

【0018】

第5の構成では、任意の他の構成、実施形態、または概念に記載の抗体またはその断片を含む、二重特異性抗体または融合タンパク質が提供される。

【0019】

第6の構成では、hPD-L1媒介性疾患または病的状態の治療または予防における使用のための、他の任意の構成、実施形態、または概念に記載の抗体または断片が提供される。

40

【0020】

第7の構成では、ヒトにおけるhPD-L1媒介性疾患または病的状態を治療または予防するためにヒトに投与するための医薬品の製造における、任意の他の構成、実施形態、または概念に記載の抗体または断片が提供される。

【0021】

第8の構成では、ヒトにおけるhPD-L1媒介性疾患または病的状態を治療または予防する方法であって、治療有効量の、任意の他の構成、実施形態、または概念に記載の抗体または断片を当該ヒトに投与することを含み、当該hPD-L1媒介性疾患または病的

50

状態が、それにより治療または予防される、方法が提供される。

【0022】

第9の構成では、任意の他の構成、実施形態、または概念に記載の断片の抗体と、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤、または担体と、を含む、医薬組成物が提供される。

【0023】

第10の構成では、任意の他の構成、実施形態、または概念に記載の断片の抗体と、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤、または担体と、を含む、医薬組成物を含むキットが提供される。

【0024】

第11の構成では、患者におけるPD-1/PD-L1相互作用を調節する方法であって、有効量の、任意の他の構成、実施形態、または概念に記載の抗体または断片を当該患者に投与することを含む、方法が提供される。

10

【0025】

第12の構成では、患者におけるPD-L1活性を阻害する方法であって、有効量の、任意の他の構成、実施形態、または概念に記載の抗体または断片を当該患者に投与することを含む、方法が提供される。

【0026】

第13の構成では、動物（例えば、ヒト）における増殖性疾患を治療する方法であって、有効量の、任意の他の構成、実施形態、または概念に記載の抗体または断片を当該患者に投与することを含む、方法が提供される。

20

【0027】

第14の構成では、試料中のPD-L1発現を検出する方法であって、試料を、任意の他の構成、実施形態、または概念に記載の抗体または断片と接触させることを含む、方法が提供される。

【0028】

第15の構成では、生体試料を、任意の他の構成、実施形態、または概念に記載の抗体または断片と接触させて、試料中に存在するPD-L1との複合体を形成することと、生体試料中の複合体の存在、不在、またはレベルを測定することと、を含む、方法が提供される。

【0029】

30

第16の構成では、試料中のPD-L1発現を検出する方法であって、試料を、任意の他の構成、実施形態、または概念に記載の抗体または断片と接触させることを含む、方法が提供される。

【0030】

第17の構成では、生体試料を、任意の他の構成、実施形態、または概念に記載の抗体または断片と接触させて、試料中に存在するPD-L1との複合体を形成することと、生体試料中の複合体の存在、不在、またはレベルを測定することと、を含む、方法が提供される。

【0031】

第18の構成では、PD-L1のための結合パートナーを同定するための方法であって、当該方法は、任意の他の構成、実施形態、または概念に記載の抗体または断片を使用して、PD-L1を含む無傷のタンパク質複合体を免疫沈降することを含む、方法が提供される。

40

【0032】

第19の構成では、変化したPD-L1発現に関連するヒト対象における疾患を診断する方法であって、当該ヒト対象からの生体試料を、他の構成、実施形態、または概念に記載の抗体と接触させて、抗体と試料中に存在するPD-L1との複合体を形成するステップと、複合体の量を検出するステップと、を含む、方法が提供される。

【0033】

第20の構成では、任意の他の構成、実施形態、または概念に記載の抗体または断片の

50

CDRH3をコードする核酸が提供される。

【0034】

第21の構成では、任意の他の構成、実施形態、または概念に記載の抗体または断片のVHドメインおよび／またはVLドメインをコードする核酸が提供される。

【0035】

第22の構成では、任意の他の構成、実施形態、または概念に記載の核酸を含むベクターであって、任意に、当該ベクターはCHOまたはHEK293ベクターであってもよい、ベクターが提供される。

【0036】

第23の構成では、任意の他の構成、実施形態、または概念に記載の核酸、または任意の他の構成、実施形態、または概念に記載のベクターを含む宿主が提供される。

10

【0037】

免疫サイトカイン

第1の構成では、免疫グロブリン重鎖および免疫グロブリン軽鎖を含む免疫サイトカインであって、重鎖が、N末端からC末端方向に、

a) CDRH1、CDRH2、およびCDRH3を含むVHドメインと、

b) 重鎖定常領域と、を含み、

軽鎖が、N末端からC末端方向に、

c) CDRL1、CDRL2、およびCDRL3を含むVLドメインと、

d) 軽鎖定常領域 (CL) と、

20

e) 任意に、リンカー (L) と、

f) IL-2サイトカインと、を含み、

VHドメインおよびVLドメインが、配列番号1によって定義されるhPD-L1に特異的に結合する抗原結合部位によって構成され、hPD-L1への結合について抗体1D05と競合し、

免疫サイトカインが、モチーフX₁GSGX₂YGX₃X₄FDを含むCDRH3を含むVHドメインを含み、式中、X₁、X₂、およびX₃が独立して任意のアミノ酸であり、X₄が存在するかまたは存在しないかのいずれかであり、存在する場合、任意のアミノ酸であり得る、免疫サイトカインが提供される。

【0038】

30

第2の構成では、免疫グロブリン重鎖および免疫グロブリン軽鎖を含む免疫サイトカインであって、重鎖が、N末端からC末端方向に、

a) CDRH1、CDRH2、およびCDRH3を含むVHドメインと、

b) 重鎖定常領域と、を含み、

軽鎖が、N末端からC末端方向に、

c) CDRL1、CDRL2、およびCDRL3を含むVLドメインと、

d) 軽鎖定常領域 (CL) と、

e) 任意に、リンカー (L) と、

f) IL-2サイトカインと、を含み、

VHドメインおよびVLドメインが、hPD-L1に特異的に結合し、hPD-L1への結合について抗体1D05と競合する抗原結合部位によって構成され、当該抗体または断片が、配列番号29もしくは32のCDRH3配列、または6個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号29もしくは32のCDRH3配列を含むVHドメインを含む、抗体またはその断片が提供される。

40

【0039】

第3の構成では、免疫グロブリン重鎖および免疫グロブリン軽鎖を含む免疫サイトカインであって、重鎖が、N末端からC末端方向に、

a) CDRH1、CDRH2、およびCDRH3を含むVHドメインと、

b) 重鎖定常領域と、を含み、

軽鎖が、N末端からC末端方向に、

50

- c) C D R L 1、C D R L 2、および C D R L 3 を含む V_L ドメインと、
- d) 軽鎖定常領域 (C_L) と、
- e) 任意に、リンカー (L) と、
- f) I L - 2 サイトカインと、を含み、

V_H ドメインおよび V_L ドメインが、h P D - L 1 に特異的に結合する抗原結合部位によって構成され、

V_H ドメインが、12～20個のアミノ酸の C D R H 3 を含み、ヒト V_H 遺伝子セグメント、ヒト D 遺伝子セグメント、およびヒト J_H 遺伝子セグメントの組換えに由来し、当該ヒト J_H 遺伝子セグメントが、I G H J 5 (例えば、I G H J 5 * 0 2) である、免疫サイトカインが提供される。

10

【0040】

第4の構成では、免疫グロブリン重鎖および免疫グロブリン軽鎖を含む免疫サイトカインであって、重鎖が、N末端からC末端方向に、

- a) C D R H 1、C D R H 2、および C D R H 3 を含む V_H ドメインと、
- b) 重鎖定常領域と、を含み、

軽鎖が、N末端からC末端方向に、

- c) C D R L 1、C D R L 2、および C D R L 3 を含む V_L ドメインと、
- d) 軽鎖定常領域 (C_L) と、
- e) 任意に、リンカー (L) と、
- f) I L - 2 サイトカインと、を含み、

20

V_H ドメインおよび V_L ドメインが、抗体 1 D 0 5 が特異的に結合するエピトープと同一であるエピトープに特異的に結合する抗原結合部位によって構成されている、免疫サイトカインが提供される。

【0041】

第5の構成では、免疫グロブリン重鎖および免疫グロブリン軽鎖を含む免疫サイトカインであって、重鎖が、N末端からC末端方向に、

- a) C D R H 1、C D R H 2、および C D R H 3 を含む V_H ドメインと、
- b) 重鎖定常領域と、を含み、

軽鎖が、N末端からC末端方向に、

- c) C D R L 1、C D R L 2、および C D R L 3 を含む V_L ドメインと、
- d) 軽鎖定常領域 (C_L) と、
- e) 任意に、リンカー (L) と、
- f) I L - 2 サイトカインと、を含み、

30

V_H ドメインおよび V_L ドメインが、h P D - L 1 への結合について抗体 1 D 0 5 と競合する抗原結合部位によって構成されている、免疫サイトカインが提供される。

【0042】

第6の構成では、h P D - L 1 媒介性疾患または病的状態の治療または予防における使用のための、他の任意の構成、実施形態、または態様に記載の免疫サイトカインが提供される。

【0043】

40

第7の構成では、ヒトにおける h P D - L 1 媒介性疾患または病的状態を治療または予防するためにヒトに投与するための医薬品の製造における、任意の他の構成、実施形態、または態様に記載の免疫サイトカインが提供される。

【0044】

第8の構成では、ヒトにおける h P D - L 1 媒介性疾患または病的状態を治療または予防する方法であって、治療有効量の、任意の他の構成、実施形態、または態様に記載の免疫サイトカインを当該ヒトに投与することを含み、当該 h P D - L 1 媒介性疾患または病的状態が、それにより治療または予防される、方法が提供される。

【0045】

第9の構成では、任意の他の構成、実施形態、または態様に記載の免疫サイトカインと

50

、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤、または担体と、を含む、医薬組成物が提供される。

【0046】

第10の構成では、任意の他の構成、実施形態、または態様に記載の免疫サイトカインと、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤、または担体と、を含む、医薬組成物を含むキットが提供される。

【0047】

第11の構成では、任意の他の構成、実施形態、または態様に記載の免疫サイトカインの重鎖および／または軽鎖をコードする核酸が提供される。

【0048】

第12の構成では、任意の他の構成、実施形態、または態様に記載の免疫サイトカインの重鎖および／または軽鎖をコードする核酸を含むベクターが提供される。

10

【0049】

第13の構成では、任意の他の構成、実施形態、または態様に記載の核酸、または任意の他の構成、実施形態、または態様に記載のベクターを含む宿主が提供される。

【0050】

抗ICOS二重特異性抗体

第1の構成では、ICOS（例えば、ヒトICOS）と別の標的抗原とを結合させる（任意に、それらに対する特異性を有していてもよい）多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体または二重結合抗体）が提供される。

【0051】

第2の構成では、本明細書に記載される多重特異性、二重特異性、または二重結合抗体と、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤、または担体と、を含む組成物が提供される。

20

【0052】

第3の構成では、神経疾患、腫瘍性もしくは非腫瘍性疾患、慢性ウイルス感染症、および悪性腫瘍、例えば黒色腫、メルケル細胞癌、非小細胞肺癌（扁平上皮および非扁平上皮）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸部扁平上皮癌、中皮腫、ウイルス誘導性癌（例えば子宮頸癌および上咽頭癌）、軟部肉腫、血液系腫瘍、例えばホジキンおよび非ホジキン病、およびびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（例えば、黒色腫、メルケル細胞癌、非小細胞肺癌（扁平上皮および非扁平上皮）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸部扁平上皮癌、および中皮腫、または例えばウイルス誘導性癌（例えば子宮頸癌および上咽頭癌）および軟部肉腫）から選択される、疾患または病的状態の治療または予防における使用のための、本明細書に記載される多重特異性、二重特異性、または二重結合抗体が提供される。

30

【0053】

第4の構成では、神経疾患、腫瘍性もしくは非腫瘍性疾患、慢性ウイルス感染症、および悪性腫瘍、例えば黒色腫、メルケル細胞癌、非小細胞肺癌（扁平上皮および非扁平上皮）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸部扁平上皮癌、中皮腫、ウイルス誘導性癌（例えば子宮頸癌および上咽頭癌）、軟部肉腫、血液系腫瘍、例えばホジキンおよび非ホジキン病、およびびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（例えば、黒色腫、メルケル細胞癌、非小細胞肺癌（扁平上皮および非扁平上皮）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸部扁平上皮癌、および中皮腫、または例えばウイルス誘導性癌（例えば子宮頸癌および上咽頭癌）および軟部肉腫）から選択される、ヒトにおける疾患または病的状態の治療または予防のための当該ヒトへの投与のための医薬品の製造における、本明細書に記載される多重特異性、二重特異性、または二重結合抗体の使用が提供される。

40

【0054】

第5の構成では、神経疾患、腫瘍性もしくは非腫瘍性疾患、慢性ウイルス感染症、および悪性腫瘍、例えば黒色腫、メルケル細胞癌、非小細胞肺癌（扁平上皮および非扁平上皮）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸部扁平上皮癌、中皮腫、ウイルス誘導性癌（例えば子宮頸癌および上咽頭癌）、軟部肉腫、血液系腫瘍、例えばホジキンおよび非ホジキン病、およびびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（例えば、黒色腫、メルケル細胞癌、非小細胞肺癌（扁平上皮および非扁平上皮）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸部扁平上皮癌、および中皮腫、また

50

は例えばウイルス誘導性癌（例えば子宮頸癌および上咽頭癌）および軟部肉腫）から選択される、ヒトにおける疾患または病的状態を治療または予防する方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される多重特異性、二重特異性、または二重結合抗体を当該ヒトに投与することを含み、当該疾患または病的状態が、それにより治療または予防される、方法が提供される。

【0055】

第6の構成では、本明細書に記載される多重特異性抗体の重鎖および／または軽鎖をコードする核酸が提供される。

【0056】

第7の構成では、本明細書に記載される多重特異性抗体の重鎖および／または軽鎖をコードする核酸を含むベクターが提供される。

【図面の簡単な説明】

【0057】

【図1】樹状細胞-T細胞混合リンパ球反応における選択された抗体の分析。同種異系の精製されたCD3⁺ T細胞の添加および抗体の滴定の前に、単球をGM-CSFおよびIL-4と共に7日間培養した。IFN γ 産生の分析のために5日目に上清を採取した。1回の実験からのデータを示す。84G09について、1つの複製が失敗したため、濃度当たり単一の点が存在することに留意されたい。

【図2】PD-1受容体を用いたPD-L1の直接中和ELISA。ベンチマーク抗PD-L1抗体およびアイソタイプ対照と比較した、1D05および84G09の中和プロファイル。データは、3つの独立した実験を代表する

【図3】PD-1受容体によるヒトPD-L1 CHO-S FACSの中和。ベンチマーク抗PD-L1抗体およびアイソタイプ対照と比較した、1D05および84G09の中和プロファイル。データは、3つの独立した実験を代表する

【図4】CD80受容体によるヒトPD-L1 CHO FACSの中和。ベンチマーク抗PD-L1抗体およびアイソタイプ対照と比較した、1D05および84G09の中和プロファイル。データは、3つの独立した実験を代表する

【図5】PD-L1に結合するが、PD-L2に結合しない鉛抗体。鉛抗体は、プレートに結合したPD-L1に結合する（図5a）が、PD-L2には結合しない（図5b）。抗PD-L2抗体を対照として使用した。データは、615nmでの時間分解蛍光単位として表される。データは、2つの独立した実験を代表する

【図6】鉛抗体は、樹状細胞-T細胞混合リンパ球反応においてIFN γ 産生を誘導する。未成熟樹状細胞を、抗体の存在下で同種異系CD4⁺ T細胞と共に5日間共培養した。IFN γ をELISAによって上清中で測定した。データは、3つの独立した実験を代表する。B1は、ベンチマーク抗体を指す

【図7】鉛抗体は、樹状細胞上の天然に発現されたPD-L1に結合する。樹状細胞は、GM-CSFおよびIL-4を有する単球前駆体から生成され、鉛抗体（a）1D05および（b）84G09で染色され、アイソタイプ対照は、AlexaFluor647で直接標識された。示されたデータは、4人のドナーを代表する1人のドナーからのデータである

【図8a】PD-1受容体を用いたPD-L1の直接中和ELISA。ベンチマーク抗PD-L1抗体およびアイソタイプ対照と比較した、KM121ヒットの中和プロファイル。データは、3つの独立した実験を代表する

【図8b】PD-1受容体を用いたPD-L1の直接中和ELISA。ベンチマーク抗PD-L1抗体と比較した、KM122鉛候補分子の中和プロファイル。データは、単一の実験からのものである

【図8c】PD-1受容体を用いたPD-L1の直接中和ELISA。ベンチマーク抗PD-L1抗体と比較した、KM122鉛候補分子416E01の中和プロファイル。データは、単一の実験からのものである

【図9a】CD80受容体を用いたPD-L1の直接中和ELISA。ベンチマーク抗P

10

20

30

40

50

D-L1抗体およびアイソタイプ対照と比較した、KM121ヒットの中和プロファイル。データは、3つの独立した実験を代表する

【図9b】CD80受容体を用いたPD-L1の直接中和ELISA。ベンチマーク抗PD-L1抗体と比較した、KM122鉛候補分子の中和プロファイル。データは、単一の実験からのものである

【図9c】CD80受容体を用いたPD-L1の直接中和ELISA。ベンチマーク抗PD-L1抗体と比較した、KM122鉛候補分子416E01の中和プロファイル。データは、単一の実験からのものである

【図10】第1の抗原としてPD-L1、および第2の抗原としてTIGITを用いた、SPRによる二重特異性結合。A) 二重特異性1、B) 二重特異性2、C) 二重特異性3、D) 二重特異性4。各二重特異性構築物の詳細な構築情報については、表6を参照されたい。

10

【図11】第1の抗原としてTIGIT、および第2の抗原としてPD-L1を用いた、SPRによる二重特異性結合。A) 二重特異性1、B) 二重特異性2、C) 二重特異性3、D) 二重特異性4。各二重特異性構築物の詳細な構築情報については、表6を参照されたい。

【図12(a)】遊離IL-2の等モル濃度と比較した、IL-2R $\alpha\beta\gamma$ 発現TF-1細胞の増殖を誘導する免疫サイトカイン構築物の能力。示されたデータは、3つの実験を代表する単一の実験からのものである

【図12(b)】遊離IL-2の等モル濃度と比較した、IL-2R $\beta\gamma$ 発現TF-1細胞の増殖を誘導する免疫サイトカイン構築物の能力。示されたデータは、4つの実験を代表する単一の実験からのものである

20

【図13(a)】中和ELISAで測定した場合、PD-1とPD-L1との間の相互作用を中和する1D05抗体の能力は、IL-2の抗体への融合による影響を受けない。示されたデータは、3つの実験を代表する単一の実験からのものである

【図13(b)】中和ELISAで測定した場合、CD80とPD-L1との間の相互作用を中和する1D05抗体の能力は、IL-2の抗体への融合による影響を受けない。示されたデータは、3つの実験を代表する単一の実験からのものである

【図14】NOD/SCID: Xenograftのインビボ有効性研究についての、平均群および個々の動物の成長曲線

30

【図14(a)】群平均 ($n=8/9$) 腫瘍成長曲線を示し、このグラフでは、動物が腫瘍サイズのために研究から除外された場合、最後の読み取りが残りの研究に用いられる。斜線部分は、最後の読み取りが使用されている領域を示している

【図14(b) - (e)】は、各群の個々の動物の腫瘍成長曲線を示す。(b) A375腫瘍のみ、(c) 6:1の比率でCD4⁺/8⁺ T細胞と同時注射されたA375腫瘍。パネル(d)および(e)について、A375腫瘍細胞は、6:1の比率でCD4⁺/8⁺ T細胞と同時注射された。(d) 10mg/kgでのアイソタイプ対照抗体、および(e) 10mg/kgでの抗PD-L1抗体1D05。投薬は、腫瘍/T細胞移植の1時間後、ならびにグラフ上に点線で示される3、6、8、および10日目に行われた。

【図15】未だに研究中である動物の数を示す、NOD/SCID: Xenograftのインビボ有効性研究のKaplan-Meierプロット。このプロットは、腫瘍細胞単独のA375群 ($n=9$) と比較した、CD4⁺/CD8⁺ T細胞が腫瘍細胞 (T細胞/A375) と同時注入した場合 ($n=9$) の研究時間のわずかな増加を示す。アイソタイプ対照 (T細胞/A375-アイソタイプ ($n=8$)) による治療は、抗体を伴わずに腫瘍細胞と同時注射されたT細胞と比較した場合、生存期間に影響を及ぼさなかった。10mg/kgの抗PD-L1抗体1D05 (T細胞/A375-抗PD-L1) ($n=8$) での治療は、アイソタイプ対照群と比較した場合、研究時間を有意に増加させた。投薬は、T細胞/腫瘍細胞の注射の1時間後、ならびにグラフ上に点線で示される3、6、8、および10日目に行われた。

40

【図16】免疫サイトカインでの投薬に応答したリンパ球の増殖。空腹時血液試料を、治

50

療前（0）、ならびに治療後2、5、および7日目にEDTA処置管に採取した。細胞数をBayer Advia 120によって測定した。結果は、リンパ球数の倍数変化として表される

【図17】免疫サイトカインでの投薬に応答した標準的な血液学的パラメータの分析。空腹時血液試料を、治療前および治療後7日目にEDTA処置管に採取した。ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、および血小板数の分析は、Bayer Advia 120を使用して行った。結果は、投薬後7日目のパラメータにおけるパーセント変化として表される

【図18】免疫サイトカイン分子を投薬したカニクイザルの血漿中のサイトカインレベル。血漿試料を、治療前（PT）および投薬後3日目（D3）に得て、a) TNF- α 、b) IL-8、c) IL-6、d) IFN γ 、e) G-CSF、およびf) IL-2のレベルについてMSDによって分析した。棒が含まれていない場合、サイトカインレベルはアッセイの定量限界以下であった。いずれの時点でも、IL-4、IL-5、およびIL-1 β はいずれの試料においても検出されなかったため、グラフに含まれていない

【図19】免疫サイトカイン分子を投薬したカニクイザルの血漿中の可溶性CD25のレベル。血漿試料を、治療前（PT）および投薬後3日目（D3）に得て、市販のELISAキットを使用して分析した。*は、定量限界（20,000 pg/mL）を超えるレベルを示す

【図20】PBMCサブセットのフローサイトメトリー解析。赤血球溶解および固定の前に、a) T細胞、ならびにb) B細胞、NK細胞、好中球、および単球のマーカーについて全血を染色した。データは、投薬後5日目の細胞数の倍数変化として表される。使用不可能な試料のために、1D05 LC D9-7 ICKのデータが欠落している

【図21】免疫サイトカインの薬物動態（PK）解析。96時間にわたる様々な時点で採取した血液試料から血清を調製した。パネルa) およびb) では、血清を、PD-L1でコーティングしたプレート上でインキュベートし、ビオチン化抗ヒトFc検出抗体およびストレプトアビジン標識ユーロピウムで検出した免疫サイトカインを検出した。パネルc) およびd) では、血清を、PD-L1でコーティングしたプレート上でインキュベートし、ビオチン化抗ヒトIL-2抗体およびストレプトアビジン標識ユーロピウムで検出した免疫サイトカインを検出した。結果は、ng/mLとして表される

【図22a】ヒトIgG1フォーマットの抗PD-L1抗体による単球-T細胞共培養アッセイにおけるIFN γ 産生の誘導。各データ点は、少なくとも3つの独立した実験からの平均倍数誘導 $\pm$ 標準誤差を表す

【図22b】ヒトIgG4（PE）フォーマットの抗PD-L1抗体による単球-T細胞共培養アッセイにおけるIFN γ 産生の誘導。各データ点は、2つの独立した実験からの平均倍数誘導 $\pm$ 標準偏差を表す

【図23（a）】マウスT細胞ハイブリドーマアッセイにおけるIL-2の誘導。上清の回収およびIL-2放出の分析の前に、ヒトPD-L1でトランスフェクトされたLK35.2細胞にオボアルブミンペプチドを添加し、抗PD-L1抗体または対照の存在下でDO-11-10 T細胞ハイブリドーマ細胞と一晚共培養した。各データ点は、3つの独立した実験からの、バックグラウンド補正された平均IL-2放出 $\pm$ 標準偏差を示す

【図23（b）】マウスT細胞ハイブリドーマアッセイにおけるIL-2の誘導。上清の回収およびIL-2放出の分析の前に、ヒトPD-L1でトランスフェクトされたLK35.2細胞にオボアルブミンペプチドを添加し、ICOS/PD-L1二重特異性分子または個々の抗体の存在下でDO-11-10 T細胞ハイブリドーマ細胞と一晚共培養した。各データ点は、3つの独立した実験からの、バックグラウンド補正された平均IL-2放出 $\pm$ 標準偏差を示す

【図24（a）】DC-T細胞MLRアッセイにおけるIFN γ の誘導。単球由来樹状細胞（DC）を大腸菌LPSで活性化し、同種異系CD3⁺ T細胞と1:1の比率で共培養した。5日間の共培養後、IFN γ をDELFIAアッセイによって測定した。データは、単一の実験からのものである

10

20

30

40

50

【図24(b)】DC-T細胞MLRアッセイにおけるIL-2の誘導。単球由来樹状細胞(DC)を大腸菌LPSで活性化し、同種異系CD3⁺T細胞と1:1の比率で共培養した。3日間の共培養後、IL-2をDELFAアッセイによって測定した。データは、単一の実験からのものである

【図25】方法1を使用したPD-L1/TIGIT AlphaScreen(登録商標)結合アッセイにおけるFIT-Ig分子、親単一特異性抗体、および対照抗体の滴定。抗体をPD-L1およびTIGITタンパク質と共に1時間インキュベートした後に、AlphaScreen(登録商標)アクセプタービーズを1時間添加し、続いて蛍光検出の前にAlphaScreen(登録商標)ドナービーズをさらに1時間添加した。A) FIT-Ig分子の滴定、B) 単一特異性抗体の滴定。示されたデータは、唯一の実験の代表である

10

【図26】方法2を使用したPD-L1/TIGIT AlphaScreen(登録商標)結合アッセイにおけるFIT-Ig分子、親単一特異性抗体、および対照抗体の滴定。AlphaScreen(登録商標)ドナーおよびアクセプタービーズを、PD-L1およびTIGITタンパク質でそれぞれ1時間コーティングした後、抗体を1時間添加し、続いて蛍光を検出した。A) FIT-Ig分子の滴定、B) 単一特異性抗体の滴定。示されたデータは、唯一の実験の代表である

【図27】フローサイトメトリーによるPD-L1 / TIGIT細胞動員アッセイにおけるFIT-Ig分子および対照抗体の滴定。CHOヒトPD-L1およびHEKヒトTIGITをそれぞれCellTrace(商標)Far RedおよびCellTrace(商標)Violetで染色し、蛍光検出および二重陽性集団の同定の前に抗体の存在下で共培養した。示されたデータは、唯一の実験の代表である

20

【図28】免疫サイトカインでの投薬に応答したリンパ球の増殖。空腹時血液試料を、治療前(0)、ならびに治療後2、5、および7、10、14、および23日目にEDTA処置管に採取した。細胞数をBayer Advia 120によって測定した。結果は、リンパ球数の倍数変化として表される

【図29】免疫サイトカイン分子を投薬したカニクイザルの血漿中の可溶性CD25のレベル。血漿試料を、治療前(0)、ならびに投薬後3、7、および10日目に得て、市販のELISAキットを使用して分析した。

【図30】免疫サイトカインでの投薬に応答した標準的な血液学的パラメータの分析。空腹時血液試料を、治療前(0)、ならびに治療後2、5、7、10、14、および23日目にEDTA処置管に採取した。A) ヘモグロビン、B) ヘマトクリット、C) 赤血球数、およびD) 血小板数の分析は、Bayer Advia 120を使用して行った。結果は、各時点のパラメータにおける倍数変化として表される

30

【図31】免疫サイトカイン分子を投薬したカニクイザルの血漿中のサイトカインレベル。血漿試料を、治療前(0)、ならびに投薬後1、3、7、10、14、および23日目に得て、a) TNF- α 、b) IL-8、c) IL-6、d) IFN γ 、e) G-CSF、f) IL-2、g) IL-4、およびh) IL-5のレベルについてMSDによって分析した。棒が含まれていない場合、サイトカインレベルはアッセイの定量限界以下であった。IL-1 β はいずれの試料においても検出されなかったため、グラフに含まれていない

40

【図32】免疫サイトカインの薬物動態(PK)解析。96時間にわたる様々な時点で採取した血液試料から血清を調製した。血清を、PD-L1でコーティングしたプレート上でインキュベートし、ビオチン化抗ヒトFc検出抗体およびストレプトアビジン標識ユーロピウムで検出した免疫サイトカインを検出した。結果は、ピーク濃度%として表される

【図33】ICK分子による特異的T細胞サブセットの増殖。全血を染色のための抗体と共にインキュベートした後に、赤血球溶解、固定、およびフローサイトメトリーによる分析を行った。結果は、各時点での(a) CD4⁺T細胞および(b) CD8⁺T細胞の絶対数における倍数変化として表される。

【図34】レポーター細胞アッセイにおける鉛抗体のエフェクター機能。PD-L1抗体の存在下で、NFAF誘導ルシフェラーゼおよびFc γ RIIIaを発現するように操作

50

された Jurkat 細胞と共に PD-L1 発現標的細胞 (ES2) を一晚共培養した。各データ点は、相対発光量 (relative light units) の平均倍数誘導 ± 標準偏差を示す。データは、3つの独立した実験のうちの1つの代表的な実験からのものである

【図35】細胞発現カニクイザル PD-L1 への鉛抗体の結合。抗体を、カニクイザル PD-L1 を発現する CHO 細胞上で滴定し、結合した抗体を抗ヒト IgG Alexa Fluor 647 で検出した。データは、単一の実験からのものである

【図36(a)】PD-1 受容体によるヒト PD-L1 CHO-S FACS の中和。ベンチマーク抗 PD-L1 抗体およびアイソタイプ対照と比較した、鉛抗体の中和プロファイル。2つの独立した実験を表すデータ

【図36(b)】CD80 受容体によるヒト PD-L1 CHO-S FACS の中和。ベンチマーク抗 PD-L1 抗体およびアイソタイプ対照と比較した、鉛抗体の中和プロファイル。2つの独立した実験を表すデータ

【図37】ヒト IgG1 フォーマットの抗 PD-L1 抗体による単球-T細胞共培養アッセイにおける IFN γ 産生の誘導。各データ点は、少なくとも3つの独立した実験からの IFN γ の平均倍数誘導 ± 標準誤差を表す

【発明を実施するための形態】

【0058】

1. 定義

本明細書において別途定義されない限り、科学のおよび技術的用語は、当業者によって一般的に理解される意味を有するものとする。さらに、文脈によって別途要求されない限り、単数形の用語は複数形を含み、複数形の用語は単数形を含むものとする。

【0059】

単数形の用語「a」、「an」、および「the」は、文脈が別途明確に示さない限り、複数の指示対象を含む。同様に、「または」という語は、文脈が別途明確に示さない限り、「および」を含むことが意図される。本明細書に記載されるものと同様または等価である方法および材料が本開示の実践または試験において使用され得るものの、好適な方法および材料が以下に記載される。略語「例えば (e.g.)」は、ラテン語の *exempli gratia* に由来し、本明細書において非限定的な例を示すために使用される。したがって、略語「e.g.」は、「例えば (for example)」という用語と同義である。

【0060】

明細書および特許請求の範囲において、「約」という用語は、例えば、本開示の実施形態を記載する際に使用される組成物中の成分の量、濃度、容積、処理温度、処理時間、収率、流速、圧力、および同様の値、ならびにそれらの範囲を修飾するために使用される。

「約」という用語は、例えば、化合物、組成物、濃縮物、または使用製剤を作製するための典型的な測定および取り扱い手順を通して、これらの手順における偶発的なエラーを通して、製造、供給源、または当該方法を実施するために使用される開始材料または成分中の純度の違い、および同様の直接的な検討事項を通して生じ得る数量の変化を指す。「約」という用語はまた、特定の初期濃度または混合物を有する製剤の老化によって異なる量、および特定の初期濃度または混合物を有する製剤を混合または処理することによって異なる量も包含する。「約」という用語によって修飾されている場合、添付の特許請求の範囲は、これらの量と等価のものを含む。

【0061】

本明細書で使用される場合、「投与する」または「投与」は、粘膜送達、皮内送達、静脈内送達、筋肉内送達、および／または本明細書に記載されるかもしくは当該技術分野で既知である任意の他の方法によって、体外に存在する物質（例えば、本明細書に提供される抗 hPD-L1 抗体）を患者に注射するか、または別様に物理的に送達する行為を指す。疾患またはその症状が治療される場合、物質の投与は、典型的には、疾患またはその症状の発症後に起こる。疾患またはその症状が予防される場合、物質の投与は、典型的には

10

20

30

40

50

、疾患またはその症状の発症前に起こる。

【0062】

「抗体」、「免疫グロブリン」、または「Ig」という用語は、本明細書において交換可能に使用されてもよく、タンパク質、ポリペプチド、ペプチド、炭水化物、ポリヌクレオチド、脂質、または前述のもの組み合わせ等の標的を認識し、免疫グロブリン分子の可変領域内の少なくとも1つの抗原認識部位でそれに特異的に結合する免疫グロブリン分子を意味する。本明細書で使用される場合、「抗体」という用語は、無傷のポリクローナル抗体、無傷のモノクローナル抗体、抗体断片（例えば、Fab、Fab'、F(ab')₂、およびFv断片）、一本鎖Fv（scFv）変異体、二重特異性抗体（二重結合抗体を含む）等の多重特異性抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、抗体の抗原決定部分を含む融合タンパク質、ならびに所望の生物活性を呈する限り、抗原認識部位を含む任意の他の修飾免疫グロブリン分子を包含する。「抗体」という用語はまた、4つのポリペプチド鎖（2つの軽（L）鎖および2つの重（H）鎖）からなる約150kDaの分子量を有するY字形の糖タンパク質も指すことができる。アルファ（α）、デルタ（δ）、イプシロン（ε）、ガンマ（γ）、およびミュー（μ）のギリシャ文字で表される、5種類の哺乳動物Ig重鎖アイソタイプが存在する。重鎖のタイプは、抗体のクラス、すなわち、それぞれIgA、IgD、IgE、IgG、およびIgMを定義する。γおよびαクラスは、定常ドメイン配列および機能の違いに基づき、サブクラス、例えば、IgG1、hIgG2、mIgG2A、mIgG2B、IgG3、IgG4、IgA1、およびIgA2にさらに分けられる。哺乳動物では、λとκの2種類の免疫グロブリン軽鎖が存在する。抗体の「可変領域」または「可変ドメイン」とは、抗体の重鎖または軽鎖のアミノ末端ドメインを指す。重鎖および軽鎖の可変ドメインは、それぞれ「V_H」および「V_L」と表すことができる。これらのドメインは、一般に、抗体の最も可変性の部分であり（同じクラスの他の抗体と比較して）、抗原結合部位を含有する。

【0063】

本明細書に記載される抗体は、オリゴクローナル抗体、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体（全長モノクローナル抗体を含む）、ラクダ化（camelised）抗体、キメラ抗体、CDR移植抗体、多重特異性抗体、二重特異性抗体（二重結合抗体を含む）、触媒抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、完全ヒト抗体、抗イディオタイプ抗体であり得、これらには、可溶性形態もしくは結合形態で標識され得る抗体、ならびにそれらの断片、変異型、または誘導体が、単独かまたは既知の技術によって提供される他のアミノ酸配列と組み合わせるかのいずれかで含まれ得る。抗体は、任意の種由来であってもよい。本明細書に記載される抗体は、裸であってもよく、または他の分子、例えば毒素、放射性同位体等にコンジュゲートされてもよい。

【0064】

「抗原結合ドメイン」、「抗原結合領域」、「抗原結合断片」という用語、および同様の用語は、抗原と相互作用し、抗原に対するその特異性および親和性を結合剤に付与するアミノ酸残基を含む抗体の部分（例えば、相補性決定領域（CDR））を指す。抗原結合領域は、例えば、げっ歯類（例えば、ウサギ、ラット、またはハムスター）およびヒト等の任意の動物種に由来し得る。好ましくは、抗原結合領域は、ヒト起源のものである。

【0065】

本明細書に記載される抗原結合断片には、一本鎖Fv（scFv）、一本鎖抗体、ドメイン抗体、Fv断片、Fab断片、F(ab')断片、F(ab')₂断片、所望の生物活性を呈する抗体断片、ジスルフィド安定化可変領域（dsFv）、二量体可変領域（ダイアボディ）、抗イディオタイプ（抗Id）抗体（例えば、抗体に対する抗Id抗体）、細胞内抗体、直鎖抗体、一本鎖抗体分子、ならびに上記のいずれかの抗体断片およびエピトープ結合断片から形成された多重特異性抗体が含まれ得る。特に、本明細書に記載される抗体および抗体断片には、免疫グロブリン分子、および免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な断片、すなわち抗原結合部位を含有する分子が含まれ得る。酵素パパイニンによる抗体の消化は、抗原結合活性を有さないが結晶化する能力を有する、「Fab」断片としても

知られる2つの同一の抗原結合断片をもたらす。本明細書で使用される場合、「Fab」は、重鎖および軽鎖の各々の1つの定常ドメインおよび1つの可変ドメインを含む抗体の断片をいう。本明細書における「Fc領域」という用語は、免疫グロブリン重鎖のC末端領域を定義し、天然配列Fc領域および可変Fc領域を含む。「Fc断片」とは、ジスルフィドによって共に保持された両方のH鎖のカルボキシ末端部分を指す。抗体のエフェクター機能は、Fc領域中の配列によって決定され、この領域はまた、特定の種類の細胞上に見出されるFc受容体(FcR)によって認識される。酵素ペプシンによる抗体の消化は、抗体分子の2つのアームが結合したままであり、2つの抗原結合部位を含む、F(ab')₂断片をもたらす。F(ab')₂断片は、抗原を架橋する能力を有する。

【0066】

本明細書で使用される場合、「Fv」とは、抗原認識および抗原結合部位の両方を保持する抗体の最小断片を指す。この領域は、密に非共有または共有会合した、1つの重鎖および1つの軽鎖可変ドメインのダイマーからなる。この構成において、各可変ドメインの3つのCDRが相互作用して、V_H-V_L二量体の表面上の抗原結合部位を定義する。集合的に、6つのCDRは、抗体に抗原結合特異性を付与する。しかしながら、単一の可変ドメイン（または抗原に特異的な3つのCDRのみを含むFvの半分）でさえも、結合部位全体よりも低い親和性ではあるものの、抗原を認識し、結合する能力を有する。

【0067】

本明細書で使用される場合、「モノクローナル抗体」という用語は、実質的に均質な抗体の集団から得られた抗体を指し、すなわち、集団を構成する個々の抗体は、少量で存在し得る天然型の変異および／または翻訳後修飾（例えば、異性化、アミド化）の可能性を除いて同一である。モノクローナル抗体は高度に特異的であり、単一の抗原決定基またはエпитープに向けられている。対照的に、ポリクローナル抗体調製物は、典型的に、異なる抗原決定基（またはエпитープ）に向けられた異なる抗体を含む。本明細書で使用される場合、「モノクローナル抗体」という用語は、無傷および全長のモノクローナル抗体の両方、ならびに抗体断片（例えば、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv）、一本鎖(scFv)変異体、抗体部分を含む融合タンパク質、および抗原認識部位を含む任意の他の修飾免疫グロブリン分子を包含する。さらに、「モノクローナル抗体」とは、ハイブリドーマ、ファージ選択、組換え発現、およびトランスジェニック動物を含むがこれらに限定されない任意の数の方法で作成された抗体を指す。

【0068】

本明細書におけるモノクローナル抗体には、重鎖および／または軽鎖の一部が、特定の抗体クラスまたはサブクラスに属する特定の種に由来する抗体中の対応する配列と同一または相同である一方で、残りの鎖（複数可）は、別の抗体クラスまたはサブクラスに属する別の種に由来する抗体中の対応する配列と同一または相同である、「キメラ」抗体（免疫グロブリン）、ならびに所望の生物活性を呈するかかる抗体の断片が含まれ得る。

【0069】

「ヒト化抗体」という用語は、非ヒト免疫グロブリン（ドナー抗体）由来の「超可変領域」が、ヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）における超可変領域由来の残基に取って代わる、キメラ抗体のサブセットを指す。一般に、ヒト化抗体は、少なくとも1つ、典型的には2つの可変領域のうちの実質的に全てを含み、超可変ループのうちの全てまたは実質的に全てが、非ヒト免疫グロブリン配列のものに対応し、フレームワーク領域の全てまたは実質的に全てが、ヒト免疫グロブリン配列のものであるが、ただし、フレームワーク領域は、抗体性能、例えば結合親和性、異性化、免疫原性等を改善する1つ以上の置換を含み得る。

【0070】

「二重特異性抗体」という用語は、2つの標的分子に対する特異性を含む抗体を意味し、DVD-Ig (DiGiammarino et al., 「Design and generation of DVD-Ig (商標) molecules for dual-specific targeting」, Meth. Mo. Biol., 2012

10

20

30

40

50

、889、145-156を参照されたい)、mAb² (WO2008/003103を参照されたい、mAb²型の記載が本明細書に参照により組み込まれる)、FIT-Ig (WO2015/103072、FIT-Ig骨格の記載が本明細書に参照により組み込まれる)、mAb-dAb、ドック・ロック、Fab-アーム交換、SEEDbody、Triomab、LUZ-Y、Fcab、κλ-body、直交Fab、scDiabody-Fc、diabody-Fc、tandem scFv-Fc、Fab-scFv-Fc、Fab-scFv、細胞内抗体、BiTE、ダイアボディ、DART、TandAb、scDiabody、scDiabody-CH3、Diabody-CH3、トリプルボディ (Triple body)、ミニ抗体、ミニボディ、TriBiミニボディ、scFv-CH3 KIH、scFv-CH-CL-scFv、F(ab')₂-scFv、scFv-KIH、Fab-scFv-Fc、4価のHCab、ImmTAC、ノブ・イン・ホール (knobs-in-holes)、共通の軽鎖を有するノブ・イン・ホール、共通の軽鎖および電荷対を有するノブ・イン・ホール、電荷対、共通の軽鎖を有する電荷対、DT-IgG、DutaMab、IgG(H)-scFv、scFv-(H)IgG、IgG(L)-scFv、scFv-(L)IgG、IgG(L,H)-Fv、IgG(H)-V、V(H)-IgG、IgG(L)-V、V(L)-IgG、KIH IgG-scFab、2scFv-IgG、IgG-2scFv、scFv4-Ig、ならびにzybody等のフォーマットが含まれるが、これらに限定されない。二重特異性のフォーマットの概説については、Spiess, C., et al., Mol. Immunol. (2015)を参照されたい。別の実施形態では、二重特異性分子は、別の非Igフォーマット、例えば、T細胞受容体結合ドメイン、免疫グロブリンスーパーファミリードメイン、無顎類可変リンパ球受容体、フィブロネクチンドメイン (例えば、Adnectin (商標))、抗体定常ドメイン (例えば、CH₃ドメイン、例えば、Fcab (商標)のCH₂および/またはCH₃) (当該定常ドメインは、機能的CH₁ドメインではない)、scFv、(scFv)₂、sc-diabody、scFab、CTLA-4から選択される骨格に由来するセンチリン (centyrin) およびエピトープ結合ドメイン (Evibody (商標))、リボカリンドメイン、タンパク質AのZドメイン等のタンパク質A (例えば、Affibody (商標) またはSpA)、Aドメイン (例えば、Avimer (商標) またはMaxibody (商標))、熱ショックタンパク質 (GroEIおよびGroESに由来するエピトープ結合ドメイン等)、トランスフェリン

10

20

30

40

50

【0071】

一実施形態では、二重特異性抗体は、mAb²である。mAb²は、修飾された定常領域に融合した、無傷抗体由来のV_HおよびV_Lドメインを含み、これは、「Fcab」として知られる抗原結合部位を形成するように操作されている。Fcab/mAb²フォーマットの背景にある技術は、WO2008/003103により詳細に記載され、mAb²フォーマットの記載は、本明細書に参照により組み込まれている。

【0072】

一実施形態では、「二重特異性抗体」は、FIT-Igフォーマットを含まない。一実施形態では、「二重特異性抗体」は、mAb²フォーマットを含まない。一実施形態では、「二重特異性抗体」は、FIT-IgフォーマットまたはmAb²フォーマットのいずれも含まない。

【0073】

別の実施形態では、二重特異性抗体は、「二重結合抗体」である。本明細書で使用される場合、「二重結合抗体」とは、両方の抗原結合ドメインがV_H/V_L対によって形成されている二重特異性抗体であり、これには、FIT-Ig (本明細書に参照により組み込

10

20

30

40

50

まれるWO2015/103072を参照されたい)、mAb-dAb、ドック・ロック、Fab-アーム交換、SEEDbody、Triomab、LUZ-Y、Fcab、 κ -body、直交Fab、scDiabody-Fc、diabody-Fc、tandem scFv-Fc、Fab-scFv-Fc、Fab-scFv、細胞内抗体、BiTE、ダイアボディ、DART、TandAb、scDiabody、scDiabody-CH3、Diabody-CH3、トリプルボディ (Triple body)、ミニ抗体、ミニボディ、scFv-CH3 KIH、scFv-CH-CL-scFv、F(ab')₂-scFv、scFv-KIH、Fab-scFv-Fc、4価のHCab、ImmTAC、ノブ・イン・ホール、共通の軽鎖を有するノブ・イン・ホール、共通の軽鎖および電荷対を有するノブ・イン・ホール、電荷対、共通の軽鎖を有する電荷対、DT-IgG、DutaMab、IgG(H)-scFv、scFv-(H)IgG、IgG(L)-scFv、scFv-(L)IgG、IgG(L,H)-Fv、IgG(H)-V、V(H)-IgG、IgG(L)-V、V(L)-IgG、KIH IgG-scFab、2scFv-IgG、IgG-2scFv、ならびにscFv4-Ig等が含まれるが、これらに限定されない。

【0074】

「超可変領域」、「CDR領域」、または「CDR」という用語は、配列が超可変性であり、及び／又は構造的に画定されたループを形成する抗体可変ドメインの領域を指す。一般に、抗体の抗原結合部位は、6つの超可変領域 (V_Hにおいて3つ (CDRH1、CDRH2、CDRH3) およびV_Lにおいて3つ (CDRL1、CDRL2、CDRL3)) を含む。抗体の重鎖および軽鎖のこれらの領域は、抗原結合特異性を抗体に付与する。CDRは、Kabatシステムに従って定義され得る (Kabat, E. A. et al., 1991, 「Sequences of Proteins of Immunological Interest」, 5th edit., NIH Publication no. 91-3242, U. S. Department of Health and Human Servicesを参照されたい)。Chothiaらによって考案されたシステム (Chothia, C. & Lesk, A. M., 1987, 「Canonical structures for the hypervariable regions of immunoglobulins」, J. Mol. Biol., 196, 901-917を参照されたい) およびIMGTシステム (Lefranc, M. P., 1997, 「Unique database numbering system for immunogenetic analysis」, Immunol. Today, 18, 50を参照されたい) 等の他のシステムを使用してCDRを定義してもよい。抗体は、典型的には、3つの重鎖CDRおよび3つの軽鎖CDRを含む。CDR (複数可) という用語は、これらの領域の1つまたはいくつかを示すためにここで使用される。当業者は、命名法の異なるシステムを容易に比較し、特定の配列がCDRとして定義され得るかどうかを判定することができる。

【0075】

「ヒト抗体」は、ヒトによって産生された抗体のものに対応するアミノ酸配列を保有し、及び／又はヒト抗体を作製するための技術のいずれかを使用して作製された抗体であり、非ヒト抗原結合残基を含むヒト化抗体を除外する。「特異的に結合する」という用語は、生物学的分子を含む分子の均質な集団の存在下で標的の存在を決定する、標的と抗体との間の結合等の測定可能および再現可能な相互作用を指す。例えば、標的 (エピトープであり得る) に特異的に結合する抗体は、それが他の標的に結合するよりも大きい親和性、結合力で、より容易に、及び／又はより長くこの標的に結合する抗体である。一実施形態では、例えば、放射免疫測定法 (RIA) によって測定した場合、無関係の標的に対する抗体の結合の程度は、標的に対する抗体の結合の約10%未満である。

【0076】

hPD-L1抗原に特異的に結合する抗体またはその断片は、関連する抗原と交差反応性であり得る。好ましくは、hPD-L1抗原に特異的に結合する抗体またはその断片は

、他の抗原と交差反応しない（しかし、任意に、異なる種、例えばアカゲザルまたはマウスのPD-L1と交差反応し得てもよい）。hPD-L1抗原に特異的に結合する抗体またはその断片は、例えば、免疫アッセイ、BIAcore（商標）、または当該技術分野で既知の他の技術によって同定され得る。抗体またはその断片は、放射免疫測定法（RIA）および酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）等の実験技術を使用して判定した場合、それが任意の交差反応性抗原に対するよりも高い親和性でhPD-L1抗原に結合するときに、PD-L1抗原に特異的に結合する。典型的には、特異的または選択的反応は、少なくとも2倍のバックグラウンドシグナルまたはノイズ、より典型的には10倍超（例えば、15倍超、20倍超、50倍超、または100倍超）のバックグラウンドである。抗体特異性に関する考察については、例えば、Paul, ed., 1989, *Fundamental Immunology Second Edition*, Raven Press, New Yorkの332～336頁を参照されたい。

10

【0077】

「脂肪族アミノ酸」という用語は、アミノ酸R基が非極性および疎水性であることを意味する。疎水性は、炭化水素鎖中のC原子の数が増加するにつれて増加する。グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、およびイソロイシンは、脂肪族アミノ酸である。

【0078】

「芳香族アミノ酸」という用語は、アミノ酸R基が芳香族環系を含有することを意味する。フェニルアラニン、チロシン、およびトリプトファンは、芳香族アミノ酸である。

【0079】

「ヒドロキシル含有アミノ酸」という用語は、アミノ酸R基がヒドロキシル基を含有し、親水性であることを意味する。セリン、システイン、トレオニン、およびメチオニンは、ヒドロキシル含有アミノ酸である。

20

【0080】

「塩基性アミノ酸」という用語は、アミノ酸R基が窒素を含有し、中性pHで塩基性であることを意味する。ヒスチジン、リジン、およびアルギニンは、塩基性アミノ酸である。

【0081】

「環状アミノ酸」という用語は、アミノ酸R基が脂肪族環状構造を有することを意味する。プロリンは、唯一の環状脂肪族アミノ酸である。

【0082】

「酸性アミノ酸」という用語は、アミノ酸R基が極性であり、生理学的pHで負に帯電していることを意味する。アスパラギン酸およびグルタミン酸は、酸性アミノ酸である。

30

【0083】

「アミドアミノ酸」という用語は、アミノ酸R基がアミド基を含有することを意味する。アスパラギンおよびグルタミンは、アミドアミノ酸である。

【0084】

本明細書で使用される場合、「承認番号」および「販売承認番号」とは、特定の医療用製品および／または組成物が機関の管轄エリアにおいて販売および／または発売されてもよいとその機関が判定した際に、規制機関によって発行された番号を指す。本明細書で 사용되는場合、「規制機関」とは、例えば、医療用製品および／または組成物の安全性および有効性の評価、ならびに所与のエリアにおけるかかる製品および／または組成物の発売／販売の制御を担う機関のうちの1つを指す。米国における食品医薬品局（FDA）および欧州における欧州医薬品庁（EMA）は、かかる規制機関のほんの2つの例に過ぎない。他の非限定的な例としては、SDA、MPA、MHPRA、IMA、ANMAT、Hong Kong Department of Health-Drug Office、CDSCO、Medsafe、およびKFDAが挙げられ得る。

40

【0085】

本明細書で使用される場合、「バイオマーカー」という用語は、目的の疾患を有する個体において差次的に発現される遺伝子、例えば、癌を有する個体において差次的に発現される遺伝子を指す。一実施形態では、PD-L1は、腫瘍中のその発現が、患者が特定の

50

種類の治療に応答するかどうか、具体的には、患者がPD-L1を標的とする治療、例えば、抗PD-L1抗体を使用した免疫療法に応答するかどうかを示し得るバイオマーカーである。一実施形態では、PD-L1は、腫瘍中のその発現が、患者が特定の種類の治療に応答するかどうか、具体的には、患者がPD-L1を標的とする治療、例えば、抗PD-L1抗体を使用した免疫療法に応答するかどうかを示し得るバイオマーカーである。別の実施形態では、PD-L1は、遊離であってもよく、膜結合していてもよい。別の実施形態では、PD-L1は、固定されていても固定されていなくてもよい。

【0086】

本明細書で使用される場合、「緩衝液」とは、pHの強い変動を経ることなく、ある特定の量の酸または塩基を吸収することができる化学薬剤を指す。

10

【0087】

本明細書で使用される場合、「担体」という用語は、治療剤と共に投与される、希釈剤、アジュバント（例えば、フロイントアジュバント（完全および不完全））、賦形剤、またはビヒクルを指す。かかる薬学的担体は、滅菌液、例えば、石油、動物、植物、または合成起源のものを含む、水および油、例えばピーナツ油、大豆油、鉱物油、ゴマ油等であり得る。水は、医薬組成物が静脈内投与される場合の好ましい担体である。生理食塩水、ならびにデキストロースおよびグリセロール水溶液も、特に注射液用の液体担体として使用することができる。

【0088】

「化学療法剤」または「化学療法」という用語は、典型的には、腫瘍細胞が成長または増殖する能力を妨げることによって、癌細胞を破壊することを主な目的とする治療剤を指す。多くの異なる種類の化学療法剤が存在し、50種類を超える承認された化学療法剤が利用可能である。化学療法薬は、それらがどのように作用するかに基づいて分類され得る。アルキル化剤は、遺伝子の遺伝物質であるDNAを直接攻撃することによって癌細胞を殺滅する。シクロホスファミドは、アルキル化剤である。代謝拮抗剤は、DNAの産生を妨げ、細胞の成長および増殖を抑制する。代謝拮抗物質の例は、5-フルオロウラシル（5-FU）である。抗腫瘍抗生物質は、土壌中の真菌等の天然物質から作られる。それらは、DNAおよび細胞タンパク質の産生を含む重要な細胞機能を妨げる。ドキソルビシンおよびブレオマイシンは、化学療法剤のこの群に属する。植物アルカロイドは、細胞が正常に分裂することを防ぐ。ビンブラスチンおよびビンクリスチンは、ツルニチニチソウの植物から得られる植物アルカロイドである。ステロイドホルモンは、ホルモンに依存するいくつかの癌の成長を遅らせる。例えば、タモキシフェンは、成長のためにホルモンエストロゲンに依存する乳癌を治療するために使用される。PARP阻害剤等のDNA損傷応答（DDR）阻害剤は、一本鎖または二本鎖切断後のDNA修復機構を遮断する。

20

30

【0089】

化学療法剤の例としては、アドリマイシン、ドキソルビシン、5-フルオロウラシル、シトシンアラビノシド（Ara-C）、シクロホスファミド、チオテパ、タキソテル（ドセタキセル）、ブスルファン、シトキシシン（Cytosine）、タキソール、メトトレキサート、シスプラチン、メルファラン、ビンブラスチン、ブレオマイシン、エトポシド、イホスファミド、マイトマイシンC、ミトキサントロン、ビンクレイスチン（Vincristine）、ビノレルピンカルボプラチン、テニポシド、ダウノマイシン、カルミノマイシン、アミノプテリン、ダクチノマイシン、マイトマイシン、エスペラミシン（米国特許第4,675,187号を参照されたい）、メルファラン、および他の関連するナイトロジェンマスタードが挙げられる。好適な毒素および化学療法剤は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Ed. (MacK Publishing Co. 1995) および Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7th Ed. (MacMillan Publishing Co. 1985) に記載されている。化学療法剤の別の例は、抗体とコンジュゲートされた毒素のクラスであり、ピロロベンゾジアゼピン、マイタンサノイド（maytansanoid）、カ

40

50

リケアマイシン等が含まれるがこれらに限定されない。他の好適な毒素および／または化学療法剤は、当業者に既知である。

【0090】

本明細書で使用される場合、「組成物」という用語は、任意に指定の量であってもよい指定の成分（例えば、本発明の抗体）を含有する生成物、および任意に指定の量であってもよい指定の成分の組み合わせから直接または間接的にもたらされる任意の生成物を包含することが意図される。

【0091】

本明細書中で使用される場合、「含む（comprising）」または「含む（comprises）」という用語は、方法または組成物に不可欠である抗体、断片、使用、組成物、方法、およびそのそれぞれの成分（複数可）に関して使用されるが、不可欠であるかどうかを問わず未指定の要素を含む余地がある。

【0092】

「からなる」という用語は、その実施形態の記載に引用されていない任意の要素を一切含まない、本明細書に記載される抗体、断片、使用、組成物、方法、およびそのそれぞれの成分を指す。

【0093】

本明細書で使用される場合、「から本質的になる」という用語は、所与の実施形態に必要とされる要素を指す。この用語は、その実施形態の基本的で新規または機能的な特徴（複数可）に重大な影響を与えない要素の存在を許容する。

【0094】

本明細書で使用される場合、ポリペプチドの文脈において、「誘導体」という用語は、hPD-L1ポリペプチドのアミノ酸配列を含むポリペプチド、hPD-L1ポリペプチドの断片、またはアミノ酸残基の置換、欠失、もしくは付加の導入によって改変された、hPD-L1ポリペプチドに特異的に結合する抗体を指す。本明細書で使用される場合、「誘導体」という用語はまた、hPD-L1ポリペプチド、hPD-L1ポリペプチドの断片、または例えば、ポリペプチドへの任意の種類の分子の共有結合によって化学修飾された、hPD-L1ポリペプチドに特異的に結合する抗体を指す。例えば、限定することなく、hPD-L1ポリペプチド、hPD-L1ポリペプチドの断片、またはhPD-L1抗体は、例えば、糖鎖付加、アセチル化、ペグ化、リン酸化、アミド化、既知の保護／ブロック基による誘導体化、タンパク質切断、細胞リガンドまたは他のタンパク質への結合等によって化学修飾され得る。誘導体は、結合した分子の種類または位置のいずれかが天然のまたは開始ペプチドまたはポリペプチドとは異なっている様式で修飾される。誘導体は、ペプチドまたはポリペプチド上に天然に存在する1つ以上の化学基の欠失をさらに含む。hPD-L1ポリペプチド、hPD-L1ポリペプチドの断片、またはhPD-L1抗体の誘導体は、特異的の化学切断、アセチル化、製剤化、ツニカマイシンの代謝合成等を含むがこれらに限定されない、当業者に既知の技術を使用した化学修飾によって化学修飾され得る。さらに、hPD-L1ポリペプチド、hPD-L1ポリペプチドの断片、またはhPD-L1抗体の誘導体は、1つ以上の非古典的アミノ酸を含有し得る。ポリペプチド誘導体は、本明細書に記載されるhPD-L1ポリペプチド、hPD-L1ポリペプチドの断片、またはhPD-L1抗体と同様または同一の機能を保有する。

【0095】

本明細書で使用される場合、「エフェクター機能」という用語は、抗体依存性細胞傷害活性（ADCC）、補体依存性細胞傷害活性（CDC）媒介性応答、Fc媒介性食作用または抗体依存性細胞食作用（ADCP）、およびFcRn受容体を介して再循環する抗体のうちの1つ以上を指すように意図される。

【0096】

「有効量」とは、治療効果または予防効果を含む所望の効果を達成するために必要な投与量および期間で有効な量を指す。「治療有効量」とは、特定の障害の測定可能な改善または予防を達成するために必要な最小濃度を指す。本明細書における治療有効量は、患者

10

20

30

40

50

の病期、年齢、性別、および体重、ならびに抗体が個体において所望の応答を引き出す能力等の要因に応じて変動し得る。治療有効量はまた、治療に有益な効果が抗体の毒作用または有害作用に勝るものである。「予防有効量」とは、所望の予防効果を達成するために必要な投与量および期間で有効な量を指す。いくつかの実施形態では、本発明の抗体の有効量は、約0.1 mg/kg（対象の体重1 kg当たりの抗体のmg）～約100 mg/kgである。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される抗体の有効量は、約0.1 mg/kg、約0.5 mg/kg、約1 mg/kg、3 mg/kg、5 mg/kg、約10 mg/kg、約15 mg/kg、約20 mg/kg、約25 mg/kg、約30 mg/kg、約35 mg/kg、約40 mg/kg、約45 mg/kg、約50 mg/kg、約60 mg/kg、約70 mg/kg、約80 mg/kg、約90 mg/kg、または約100 mg/kg（またはこの中の範囲）である。いくつかの実施形態では、本明細書で使用される場合、「有効量」はまた、指定の結果（例えば、細胞のhPD-L1生物活性の阻害）を達成するための、本発明の抗体の量を指す。

【0097】

本発明で使用される場合、「エピトープ」という用語は、抗体の1つ以上の抗原結合領域に結合することができ、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトにおいて抗原性または免疫原性活性を有し、そして免疫応答を引き出すことができる、hPD-L1ポリペプチドまたはhPD-L1ポリペプチド断片等の抗原の表面上の局在化した領域を指す。免疫原性活性を有するエピトープは、動物において抗体応答を引き出すポリペプチドの一部である。抗原性活性を有するエピトープは、当該技術分野で周知の任意の方法によって、例えば本明細書に記載される免疫アッセイによって判定されるように、抗体が特異的に結合するポリペプチドの一部である。抗原性エピトープは、必ずしも免疫原性でなくてもよい。エピトープは、通常、アミノ酸または糖側鎖等の分子の化学的に活性な表面基からなり、特異的な三次元構造特性、ならびに特異的な電荷特性を有する。エピトープに気よするポリペプチドの領域は、ポリペプチドの連続したアミノ酸であってもよく、またはエピトープは、ポリペプチドの2つ以上の連続していない領域から集合してもよい。エピトープは、抗原の三次元表面特徴であってもなくてもよい。ある特定の実施形態では、hPD-L1エピトープは、hPD-L1ポリペプチドの三次元表面特徴である（例えば、三量体形態のhPD-L1ポリペプチドにおいて）。他の実施形態では、hPD-L1エピトープは、hPD-L1ポリペプチドの線状特徴である（例えば、三量体形態または単量体形態のhPD-L1ポリペプチドにおいて）。本明細書に提供される抗体は、単量体（変性）形態のhPD-L1のエピトープ、三量体（天然）形態のhPD-L1のエピトープ、または単量体（変性）形態および三量体（天然）形態の両方のhPD-L1のエピトープに特異的に結合し得る。特定の実施形態では、本明細書に提供される抗体は、三量体形態のhPD-L1のエピトープに特異的に結合するが、単量体形態のhPD-L1には特異的に結合しない。

【0098】

本明細書で使用される場合、「賦形剤」という用語は、一般に、薬物のための希釈剤、ビヒクル、保存剤、結合剤、または安定剤として使用される不活性物質を指し、これには、タンパク質（例えば、血清アルブミン等）、アミノ酸（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、アルギニン、グリシン、ヒスチジン等）、脂肪酸およびリン脂質（例えば、アルキルスルホン酸塩、カプリル酸塩等）、界面活性剤（例えば、SDS、ポリソルベート、非イオン性界面活性剤等）、糖類（例えば、スクロース、マルトース、トレハロース等）、ならびにポリオール（例えば、マンニトール、ソルビトール等）が含まれるが、これらに限定されない。また、本明細書に参照によりその全体が組み込まれている、Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) Mack Publishing Co., Easton, Pa. も参照されたい。

【0099】

本明細書で使用される場合、「固定された」または「固定」という用語は、自己融解または腐敗を防止するために、生物学的組織が防腐される化学プロセスを指す。一般に、固

10

20

30

40

50

定は、組織を化学的化合物、例えばアルコールまたはホルムアルデヒド等のアルデヒドに晒して、進行中の生化学反応を停止させることを含む。いくつかの例では、固定はまた、処置された組織の力学的強度および安定性を増加させることもできる。「固定されていない」という用語は、組織の腐敗を防止するための化学プロセスに供されていない組織を指す。本明細書で使用される場合、「表面発現」とは、タンパク質が細胞膜中に包埋されているかもしくは細胞膜を貫通しているか、または細胞膜中に包埋されているかしくは細胞膜を貫通するタンパク質と結合している（すなわち、膜結合タンパク質）ことを意味する。一実施形態では、表面発現タンパク質は、1つ以上の膜貫通ドメインを含む。別の実施形態では、タンパク質は、別の膜貫通タンパク質との結合を介して間接的に細胞膜の外表面または内表面に結合している（すなわち、表面発現タンパク質は、細胞膜自体を貫通していない）。一般に、細胞膜内に組み込まれたか細胞内で内因的に発現された表面発現タンパク質は、同じタンパク質の組換え生成された遊離形態よりも正しい構造で折り畳む可能性が高い。

【0100】

本明細書で使用される場合、ペプチドまたはポリペプチドの文脈において、「断片」という用語は、全長未満のアミノ酸配列を含むペプチドまたはポリペプチドを指す。かかる断片は、例えば、アミノ末端でのトランケーション、カルボキシ末端でのトランケーション、および／またはアミノ酸配列からの残基（複数可）の内部欠失から生じ得る。断片は、例えば、代替的なRNAスプライシングから、またはインビボプロテアーゼ活性からもたらされる場合がある。ある特定の実施形態では、PD-L1断片は、hPD-L1ポリペプチドまたはhPD-L1ポリペプチドに特異的に結合する抗体のアミノ酸配列の、少なくとも5個の連続したアミノ酸残基、少なくとも10個の連続したアミノ酸残基、少なくとも15個の連続したアミノ酸残基、少なくとも20個の連続したアミノ酸残基、少なくとも25個の連続したアミノ酸残基、少なくとも40個の連続したアミノ酸残基、少なくとも50個の連続したアミノ酸残基、少なくとも60個の個の連続したアミノ酸残基、少なくとも70個の連続したアミノ酸残基、少なくとも80個の連続したアミノ酸残基、少なくとも90個の連続したアミノ酸残基、連続した少なくとも100個のアミノ酸残基、少なくとも125個の連続したアミノ酸残基、少なくとも150個の連続したアミノ酸残基、少なくとも175個の連続したアミノ酸残基、少なくとも200個の連続したアミノ酸残基、または少なくとも250個の連続したアミノ酸残基を含むポリペプチドを含む。特定の実施形態では、hPD-L1ポリペプチドまたはhPD-L1抗原に特異的に結合する抗体の断片は、ポリペプチドまたは抗体の少なくとも1つ、少なくとも2つ、または少なくとも3つの機能を保持する。

【0101】

「遊離」という用語は、緩衝液と組み合わせられた、ポリペプチド、例えばPD-L1、またはその断片および変異型を指し、ポリペプチドは、細胞表面または細胞膜に結合していない。したがって、「遊離」という用語は、表面発現が可能である（すなわち、1つ以上の膜貫通ドメインまたは膜結合ドメインを含む）が、その現在の状態では細胞の表面上に発現されていないか、または細胞の表面上に発現されたタンパク質に結合していない、ポリペプチドを指すことができる。遊離ポリペプチドはまた、遊離の組換えまたは天然または非結合ポリペプチドを指すことができる。ファージ提示の文脈において、遊離抗原は、溶液中で選択され得る（本明細書において「可溶性選択」と称される）か、または表面に吸着され得、例えば、96ウェルプレートの表面に吸着され得る（本明細書において「バイオパニング選択」と称される）。

【0102】

本明細書で使用される場合、「融合タンパク質」という用語は、抗体のアミノ酸配列および異種のポリペプチドまたはタンパク質（すなわち、通常は抗体の一部ではないポリペプチドまたはタンパク質（例えば、非抗hPD-L1抗原抗体））のアミノ酸配列を含むポリペプチドを指す。「融合」という用語は、hPD-L1または抗hPD-L1抗体に関連して使用される場合、ペプチドもしくはポリペプチド、またはその断片、変異型、お

よび／もしくは誘導体の、異種のペプチドまたはポリペプチドとの接合を指す。好ましくは、融合タンパク質は、hPD-L1または抗hPD-L1抗体の生物活性を保持する。ある特定の実施形態では、融合タンパク質は、hPD-L1抗体のVHドメイン、VLドメイン、VH CDR（1つ、2つ、または3つのVH CDR）、および／またはVL CDR（1つ、2つ、または3つのVL CDR）を含み、融合タンパク質は、hPD-L1エピトープに特異的に結合する。

【0103】

「重鎖」という用語は、抗体に関連して使用される場合、重鎖定常ドメインのアミノ酸配列に基づいてアルファ（ α ）、デルタ（ δ ）、イプシロン（ ϵ ）、ガンマ（ γ ）、およびミュー（ μ ）と呼ばれる、5つの異なる種類を指す。これらの異なる種類の重鎖は周知であり、そこから5つのクラスの抗体、IgA、IgD、IgE、IgG、およびIgMがそれぞれ生じ、IgGの4つのサブクラス、すなわち、IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4が含まれる。好ましくは、重鎖は、ヒト重鎖である。ヒト集団において、各免疫グロブリンまたは免疫グロブリンサブクラスの複数の重鎖定常領域対立遺伝子が存在する。これらの対立遺伝子変異型のヌクレオチドおよびアミノ酸配列は、IMGT、ENSEMBL Swiss-Prot、およびUniProt等の公的に利用可能なデータベース上でアクセス可能である。対立遺伝子変異型はまた、様々なゲノム配列決定プロジェクトにおいて同定され得る。一実施形態では、本明細書に開示される抗体および抗体断片は、ヒトIGHG1*01（配列番号340、341、および537）、IGHG1*02（配列番号340、341、および537）、IGHG1*03（配列番号523および524）、IGHG1*04（配列番号525および526）、ならびにIGHG1*05（配列番号340、341、および537）を含むがこれらに限定されないIgG1定常領域対立遺伝子によってコードされる重鎖を含む。一実施形態では、本明細書に開示される抗体および抗体断片は、ヒトIGHG2*01（配列番号527および528）、IGHG2*02（配列番号529および530）、IGHG2*03（配列番号527および528）、IGHG2*04（配列番号531および532）、IGHG2*05（配列番号527および528）、ならびにIGHG2*06（配列番号533および534）を含むがこれらに限定されないIgG2定常領域対立遺伝子によってコードされるタンパク質を含む。一実施形態では、本明細書に開示される抗体および抗体断片は、ヒトIGHG3*01、IGHG3*02、IGHG3*03、IGHG3*04、IGHG3*05、IGHG3*06、IGHG3*07、IGHG3*08、IGHG3*09、IGHG3*10、IGHG3*11、IGHG3*12、IGHG3*13、IGHG3*14、IGHG3*15、IGHG3*16、IGHG3*17、IGHG3*18、およびIGHG3*19を含むがこれらに限定されないIgG3定常領域対立遺伝子によってコードされるタンパク質を含む。一実施形態では、本明細書に開示される抗体および抗体断片は、ヒトIGHG4*01（配列番号192および193）、IGHG4*02（配列番号194および195）、IGHG4*03（配列番号196および197）、ならびにIGHG4*04（配列番号192 & 193）を含むがこれらに限定されないIgG4定常領域対立遺伝子によってコードされるタンパク質を含む。別の例では、重鎖は、欠損したIgGアイソタイプ、例えば、欠損したIgG4である。ある特定の実施形態では、本発明の抗体は、ヒトガンマ4定常領域を含む。別の実施形態では、重鎖定常領域は、Fc- γ 受容体に結合せず、例えば、Leu235Glu変異を含む。別の実施形態では、重鎖定常領域は、安定性を増加させるために、Ser228Pro変異を含む。別の実施形態では、重鎖定常領域は、IgG4-PE（配列番号199である）。別の実施形態では、本明細書に開示される抗体および抗体断片は、マウスIGHG1*01またはIGHG1*02を含むがこれらに限定されないマウスIgG1定常領域対立遺伝子によってコードされた重鎖定常領域を含む。一実施形態では、本明細書に開示される抗体および抗体断片は、マウスIGHG2A*01、IGHG2A*02、IGHG2B*01、IGHG2B*02、IGHG2C*01、IGHG2C*02、またはIGHG2C*03を含むがこれらに限定されないマウスIgG2定常領域対立遺伝子によ

10

20

30

40

50

てコードされた重鎖定常領域を含む。一実施形態では、本明細書に開示される抗体または抗体断片は、マウスIGHG3*01を含むがこれに限定されないマウスIGHG3定常領域対立遺伝子によってコードされたタンパク質を含む。

【0104】

本明細書で使用される場合、「宿主」という用語は、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを指す。

【0105】

本明細書で使用される場合、「宿主細胞」という用語は、核酸分子でトランスフェクトされた特定の対象細胞、およびかかる細胞の子孫または潜在的な子孫を指す。かかる細胞の子孫は、その後の世代で生じ得る変異もしくは環境的影響、または宿主細胞ゲノムへの核酸分子の組み込みに起因して、核酸分子でトランスフェクトされた親細胞と同一ではない場合がある。

【0106】

本明細書で使用される場合、「IL-2 サイトカイン」という用語は、野生型IL-2と同様の活性を有するサイトカイン様分子を指す。それは、高($\alpha\beta\gamma$)親和性のIL-2受容体および／または中親和性($\alpha\beta$)IL-2受容体で活性を有し得る。サイトカインは、1つ以上のアミノ酸欠失、置換、または付加を有する変異型IL-2 サイトカインであり得る。変異型サイトカインは、本明細書において以下により詳細に記載される。

【0107】

本明細書で使用される場合、「免疫調節剤」および免疫調節剤を含むがこれに限定されないその変形は、宿主の免疫系を調節する薬剤を指す。ある特定の実施形態では、免疫調節剤は、免疫抑制剤である。ある特定の他の実施形態では、免疫調節剤は、免疫刺激剤である。本発明によれば、本発明の併用療法において使用される免疫調節剤は、抗hPD-L1抗体または抗原結合断片を含まない。免疫調節剤には、小分子、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、融合タンパク質、抗体、無機分子、模倣剤、および有機分子が含まれるが、これらに限定されない。

【0108】

他の療法剤の投与の文約における「組み合わせて」という用語は、2つ以上の療法剤の使用を指す。「組み合わせて」という用語の使用は、疾患を有する対象に療法剤が投与される順序を制限しない。第1の療法剤は、hPD-L1媒介性疾患を有したか、有するか、またはそれに罹患しやすい対象への第2の療法剤の投与前（例えば、1分、45分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、もしくは12週間）、それと同時に、またはその後（例えば、1分、45分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、または12週間）に投与され得る。任意の追加の療法剤は、他の追加の療法剤と共に任意の順序で投与され得る。ある特定の実施形態では、本発明の抗体は、1つ以上の療法剤（例えば、hPD-L1媒介性疾患を予防、治療、管理、および／または改善するために現在投与されている本発明の抗体ではない療法剤）と組み合わせて投与され得る。本発明の抗体と組み合わせて投与され得る療法剤の非限定的な例としては、鎮痛剤、麻酔剤、抗生物質、もしくは免疫調節剤、または米国薬局方および／もしくは医師用添付文書集に列举される任意の他の薬剤が挙げられる。

【0109】

本明細書で使用される場合、「免疫サイトカイン」という用語は、サイトカイン分子に融合した抗体フォーマットを指す。抗体フォーマットは、本明細書に記載されるもののいずれかであり得、サイトカインは、直接、または抗体フォーマットの重鎖もしくは軽鎖のN末端もしくはC末端へのリンカーもしくは化学的コンジュゲーションを介して融合され得る。

【0110】

10

20

30

40

50

本明細書で使用される場合、「注射デバイス」とは、注射を実施するために設計されているデバイスを指し、注射は、注射デバイスを人物の組織、典型的には非組織に、一時的に流体的に繋ぐステップを含む。注射は、ある量の液体薬物を組織内に投与し、注射デバイスを組織から分離させるかまたは取り外すことをさらに含む。いくつかの実施形態では、注射デバイスは、標的組織が循環系内の血液、例えば、静脈の血管であるときに使用される注射デバイスの種類である、静脈内デバイスまたはＩＶデバイスであり得る。注射装置の一般的であるが非限定的な例は、針および注射器である。

【０１１１】

本明細書で使用される場合、「説明書」とは、物品の直接容器上の文書、印刷物、または図形物、例えば、薬学的活性剤を含有するバイアル上に表示された文書、または目的の組成物を含有するキットに含まれる目的の製品の組成および使用についての詳細の表示を指す。説明書は、投与または実施されることが企図される治療の方法を記載する。

【０１１２】

「単離された」または「精製された」抗体またはタンパク質は、その産生環境の成分（例えば、天然または組換え）から同定、分離、および／または回収されたものである。例えば、抗体またはタンパク質は、抗体が由来する細胞もしくは組織源からの細胞物質もしくは他の汚染タンパク質を実質的に含まないか、または化学的に合成されている場合には化学的前駆体もしくは他の化学物質を実質的に含まない。「細胞物質を実質的に含まない」という表現は、抗体が、単離または組換え生成された細胞の細胞成分とは分離されている、抗体の調製物を含む。したがって、細胞物質を実質的に含まない抗体は、約３０％、２０％、１０％、または５％（乾燥重量による）未満の異種タンパク質（本明細書において「汚染タンパク質」とも呼ばれる）を含む。抗体が組換え生成されている場合、抗体はまた、好ましくは培養培地も実質的に含まず、すなわち、培養培地は、タンパク質調製物の体積の２０％、１０％、または５％未満を占める。抗体が化学合成によって産生される場合、抗体は、好ましくは化学的前駆体または他の化学物質を実質的に含まず、すなわち、抗体は、タンパク質の合成に関与する化学的前駆体または他の化学物質から分離されている。したがって、抗体のかかる調製物は、約３０％、２０％、１０％、５％（乾燥重量による）未満の、目的の抗体以外の化学的前駆体または化合物を有する。好ましい実施形態では、本発明の抗体は、単離または精製されている。

【０１１３】

「Kabat付番」という用語および同様の用語は、当該技術分野で認識されており、抗体の重鎖可変領域またはその抗原結合部分において他のアミノ酸残基よりも可変である（すなわち、超可変）アミノ酸残基を付番するシステムを指す（Kabat et al., (1971) Ann. NY Acad. Sci., 190:382-391およびKabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U. S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242）。重鎖可変領域の場合、超可変領域は、典型的には、CDR1についてアミノ酸３１～３５位、CDR2についてアミノ酸５０～６５位、およびCDR3についてアミノ酸９５～１０２位の範囲である。

【０１１４】

本明細書で使用される場合、「標識」または「標識された」とは、ポリペプチドへの検出可能な部分、例えば、放射標識、蛍光標識、酵素標識、化学発光標識、またはビオチニル基もしくは金の付加を指す。評者性同位体または放射性核種には、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{35}S 、 ^{90}Y 、 ^{99}Tc 、 ^{115}In 、 ^{125}I 、 ^{131}I が含まれ得、蛍光標識には、ローダミン、ランタニド蛍光体、またはFITCが含まれ得、構想標識には、西洋ワサビペルオキシダーゼ、β-ガラクトシダーゼ、ルシフェラーゼ、アルカリフォスファターゼが含まれ得る。さらなる標識には、制限的ではなく例示目的で、グルコース-6-リン酸脱水酵素（「G6PDH」）、アルファ-D-ガラクトシダーゼ、グルコースオキシダーゼ、グルコースアミラーゼ、炭酸脱水酵素、アセチルコリンエステラーゼ、リゾチーム、

リンゴ酸デヒドロゲナーゼ、およびペルオキシダーゼ等の酵素；色素（例えば、シアニン色素、例えば、Cy 5（商標）、Cy 5. 5（商標）、またはCy 7（商標））；フルオレセインおよびその誘導体、蛍光色素、GFP（「緑色蛍光タンパク質」のGFP）、他の蛍光タンパク質（例えば、mCherry、mTomato）、ダンシル、ウンベリフェロン、フィコエリトリン、フィコシアニン、アロフィコシアニン、o-フタルアルデヒド（phthaldehyde）、およびフルオレスカミン等の追加の蛍光標識または蛍光体；ランタニドクリプテートおよびキレート等のフルオロフォア、例えば、ユーロピウム等（パーキンエルマーおよびシスビオ（Cisbio）アッセイ）；イソルミノール、ルミノール、およびジオキセタン等の化学蛍光標識または化学蛍光体；増感剤；補酵素；酵素基質；ラテックスまたは炭素粒子等の粒子；金属ゾル；微結晶；リポソーム；細胞等が含まれ、これらは、色素、触媒、または他の検出可能な基；ビオチン、ジゴキシゲニン、または5-ブロモデオキシウリジン等の分子；例えば、Pseudomonas菌外毒素（PEまたはその細胞毒性断片もしくは変異体）、Diphtheria毒素またはその細胞毒性断片もしくは変異体、ボツリヌス毒素A、B、C、D、E、またはF、リシンまたはその細胞毒性断片、例えば、リシンA、アブリンまたはその細胞毒性断片、サボリンまたはその細胞毒性断片、ヤマゴボウ抗ウイルス毒素またはその細胞毒性断片、およびブリオジン（bryodin）1またはその細胞毒性断片からなる群から選択される毒素部分等の毒素部分でさらに標識され得る。

【0115】

抗体に関連して使用される場合、「軽鎖」という用語は、免疫グロブリン軽鎖を指し、これには、哺乳動物においてラムダ（ λ ）およびカッパ（ κ ）の2種類が存在する。好ましくは、軽鎖は、ヒト軽鎖である。好ましくは、軽鎖定常領域は、ヒト定常領域である。ヒト集団において、複数の軽鎖定常領域対立遺伝子が存在する。これらの対立遺伝子変異型のヌクレオチドおよびアミノ酸配列は、IMGT、ENSEMBL Swiss-Prot、およびUniProt等の公的に利用可能なデータベース上でアクセス可能である。一実施形態では、本明細書に開示される抗体および抗体断片は、IGKC*01（配列番号206および207）、IGKC*02（配列番号208および209）、IGKC*03（配列番号210および211）、IGKC*04（配列番号212および213）、ならびにIGKC*05（配列番号214および215）を含むがこれらに限定されないヒト κ 定常領域対立遺伝子によってコードされるタンパク質を含む。一実施形態では、本明細書に開示される抗体および抗体断片は、IGLC1*01（配列番号216および217）、IGLC1*02（配列番号218、219、および220）、IGLC2*01（配列番号221、222、および538）、IGLC2*02（配列番号224および225）、IGLC2*03（配列番号224および225）、IGLC3*01（配列番号226および227）、IGLC3*02（配列番号22および229）、IGLC3*03（配列番号230および231）、IGLC3*04（配列番号232および233）、IGLC6*01（配列番号234および235）、IGLC7*01（配列番号236および237）、IGLC7*02（配列番号236および237）、IGLC7*03（配列番号535および536）を含むがこれらに限定されないヒト λ 定常領域対立遺伝子によってコードされるタンパク質を含む。別の実施形態では、本明細書に開示される抗体および抗体断片は、IGKC*01、IGKC*03、またはIGKC*03を含むがこれらに限定されないマウス κ 定常領域対立遺伝子によってコードされた軽鎖定常領域を含む。別の実施形態では、本明細書に開示される抗体および抗体断片は、IGLC1*01、IGLC2*01、またはIGLC3*01を含むがこれらに限定されないマウス λ 定常領域対立遺伝子によってコードされた軽鎖定常領域を含む。

【0116】

ペプチド、ポリペプチド、または抗体配列に関連する「アミノ酸配列同一性パーセント（%）」および「相同性」は、最大の配列同一パーセントを達成するために配列を整列させ、必要であればギャップを導入した後に、そしていかなる保存的置換も配列同一性の一部と見なさずに、特定のペプチドまたはポリペプチド配列と同一である、候補配列中のア

10

20

30

40

50

ミノ酸残基の割合として定義される。アミノ酸配列同一性パーセントを判定する目的のための整列は、当該技術分野の範囲内である様々な方法で、例えば、BLAST、BLAST-2、ALIGN、またはMEGALIGN（商標）（DNASTAR）ソフトウェア等の公的に利用可能なコンピュータソフトウェアを使用して達成することができる。一実施形態では、相同性%は、約70%である。一実施形態では、相同性%は、約75%である。一実施形態では、相同性%は、約80%である。一実施形態では、相同性%は、約85%である。一実施形態では、相同性%は、約90%である。一実施形態では、相同性%は、約92%である。一実施形態では、相同性%は、約95%である。一実施形態では、相同性%は、約97%である。一実施形態では、相同性%は、約98%である。一実施形態では、相同性%は、約99%である。一実施形態では、相同性%は、100%である。

10

【0117】

生体物質、例えば核酸分子、ポリペプチド、宿主細胞に関連して使用される場合、「天然型の」または「天然」という用語は、天然に見出され、人間によって操作されていないものを指す。

【0118】

本明細書で使用される場合、「包装」とは、構成要素が分配および／または使用のために適したユニット内にまとめられ、及び／又は抑制される方法を指す。包装には、例えば、滅菌、ラベル付け等を維持するための、箱、袋、注射器、アンプル、バイアル、チューブ、クラムシェル包装、バリア、及び／又は容器が含まれ得る。

【0119】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」という用語は、動物、より具体的にはヒトにおける使用について、連邦政府もしくは州政府の規制機関によって承認されているか、または米国薬局方、欧州薬局方、もしくは他の一般的に認識された薬局方に列挙されていることを意味する。

20

【0120】

本明細書で使用される場合、「ポリヌクレオチド」、「ヌクレオチド」、「核酸」、「核酸分子」という用語、および他の同様の用語は交換可能に使用され、これにはDNA、RNA、mRNA等が含まれる。

【0121】

本明細書で使用される場合、「予防する」、「予防すること」、および「予防」という用語は、本明細書に提供される療法剤または療法剤の組み合わせ（例えば、本発明の抗体等の予防剤または治療剤の組み合わせ）の投与によってもたらされる、hPD-L1媒介性疾患および／またはそれに関連する症状の発症、再発、または蔓延の完全または部分的な阻害を指す。

30

【0122】

「可溶性」という用語は、PD-L1およびその変異型または断片等のポリペプチドを指す。天然形態または膜結合性形態において見出される1つ以上の膜貫通ドメインまたは細胞質ドメインを欠いている、一実施形態では、PD-L1の「可溶性」形態は、膜貫通ドメインおよび細胞質ドメインの両方を欠いている。

【0123】

「対象」または「患者」という用語は、哺乳動物を含むがこれに限定されない任意の動物を指す。本明細書で使用される場合、「哺乳動物」という用語は、それらの子に授乳し、そして生きた子を産むか（真獣類または有胎盤哺乳動物）、産卵するか（後獣類または非胎盤哺乳動物）のいずれかである、任意の脊椎動物を指す。哺乳動物種の例としては、ヒトおよび他の霊長類（チンパンジーおよび他の類人猿およびサル種等の非ヒト霊長類を含む）；ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、およびウマ等の家畜動物；イヌおよびネコ等の飼育哺乳動物；マウス、ラット（コトンラットを含む）、およびモルモット等のげっ歯類を含む実験動物；家禽、野禽、および獵鳥を含む、ニワトリ、シチメンチョウおよび他のキジ類のトリ、カモ、ガチョウ等のトリが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0124】

50

本明細書で使用される場合、「実質的に全て」とは、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または約100%を指す。

【0125】

本明細書で使用される場合、「界面活性剤を実質的に含まない」という用語は、hPD-L1抗原に特異的に結合する抗体の製剤であって、0.0005%未満、0.0003%未満、もしくは0.0001%未満の界面活性剤、および／または0.0005%未満、0.0003%未満、もしくは0.0001%未満の界面活性剤を含有する製剤を指す。

【0126】

本明細書で使用される場合、「塩を実質的に含まない」という用語は、hPD-L1抗原に特異的に結合する抗体の製剤であって、0.0005%未満、0.0003%未満、または0.0001%未満の無機塩を含有する製剤を指す。

【0127】

本明細書で使用される場合、「界面活性剤」という用語は、両親媒性構造を有する有機物質を指し、すなわち、それらは反対の可溶性傾向の基、典型的には油溶性の炭化水素鎖および水溶性のイオン性基で構成されている。界面活性剤は、界面活性部分の家電に応じて、アニオン性、カチオン性、および非イオン性界面活性剤に分類され得る。界面活性剤は、多くの場合、様々な医薬組成物および生物学的物質の調製物のための湿潤剤、乳化剤、可溶化剤、および分散剤として使用される。

【0128】

本明細書で使用される場合、「タグ」という用語は、例えば、hD-L1もしくはPD-L1抗体またはそれらの抗原結合断片をコードするポリペプチドおよび／またはポリヌクレオチドに結合した任意の種類の部分を指す。例えば、hPD-L1、hPD-L1抗体またはそれらの抗原結合断片をコードするポリヌクレオチドは、例えば、検出可能な部分または親和性精製を補助する部分をコードする1つ以上の追加のタグコード化ヌクレオチド配列を含有し得る。翻訳されると、タグおよび抗体は、融合タンパク質の形態であり得る。タグに関する「検出可能な」または「検出」という用語は、可視化され得るか、またはタグの存在が別様に判定および／もしくは測定され得る（例えば、定量化によって）任意のタグを指す。検出可能なタグの非限定的な例は、蛍光タグである。

【0129】

本明細書で使用される場合、「治療剤」という用語は、hPD-L1媒介性疾患および／またはそれに関連する症状の治療、管理、または改善に使用され得る任意の薬剤を指す。ある特定の実施形態では、「治療剤」という用語は、本発明の抗体を指す。ある特定の他の実施形態では、「治療剤」という用語は、本発明の抗体以外の薬剤を指す。好ましくは、治療剤は、hPD-L1媒介性疾患および／またはそれに関連する症状の治療、管理、または改善のために有用であることが知られているか、またはそれらのために使用されてきたか、もしくは現在使用されている薬剤である。特定の実施形態では、治療剤は、完全ヒト抗hPD-L1抗体、例えば、完全ヒト抗hPD-L1モノクローナル抗体である。

【0130】

本明細書で使用される場合、「療法」という用語は、hPD-L1媒介性疾患（例えば、癌）の予防、管理、治療、および／または改善に使用され得る任意のプロトコル、方法、および／または薬剤を指す。ある特定の実施形態では、「療法（複数可）」という用語は、医療関係者等の当業者に知られている、hPD-L1媒介性疾患の予防、管理、治療、および／または改善に有用な生物学的療法、支持療法、および／または他の療法を指す。

【0131】

「治療する」、「治療」、および「治療すること」という用語は、1つ以上の療法剤の投与（本発明の抗体等の1つ以上の予防剤または治療剤の投与を含むがこれに限定されない）によってもたらされる、hPD-L1媒介性疾患（例えば、癌）の進行、重度、および／または期間の低減または改善を指す。特定の実施形態では、かかる用語は、PD-1

10

20

30

40

50

に対するhPD-L1の結合の低減もしくは阻害、CD80に対するhPD-L1の結合の低減もしくは阻害、および／または癌等のhPD-L1媒介性疾患に関連する1つ以上の症状の阻害もしくは低減を指す。特定の実施形態では、かかる用語は、PD-1および／もしくはCD80に対するhPD-L1の結合の低減もしくは阻害、ならびに／または癌等のhPD-L1媒介性疾患に関連する1つ以上の症状の阻害もしくは低減を指す。一例では、細胞は、ヒト細胞である。特定の実施形態では、予防剤は、完全ヒト抗hPD-L1抗体、例えば、完全ヒト抗hPD-L1モノクローナル抗体である。

【0132】

「可変領域」または「可変ドメイン」という用語は、軽鎖および重鎖の部分、典型的には、重鎖におけるアミノ末端側の約120～130個のアミノ酸、および軽鎖における約100～110個のアミノ酸を指し、これらは、抗体間で配列が広く異なり、各特定の抗体のそれらの特定の抗原に対する結合性および特異性において使用される。抗体の可変性は、相補性決定領域(CDR)と呼ばれる領域に集中し、可変ドメイン中のより高度に保存された領域は、フレームワーク領域(FR)と呼ばれる。PD-L1および重鎖のCDRは、抗体と抗原との相互作用を主に担う。本明細書において使用されるアミノ酸位置の付番は、Kabat et al. (1991) Sequences of proteins of immunological interest. (U. S. Department of Health and Human Services, Washington, D. C.) 5th ed. (「Kabat et al.」)にあるように、EU付番に従う。好ましい実施形態では、可変領域は、ヒト可変領域である。

【0133】

細胞生物学および分子生物学における一般用語の定義は、「The Merck Manual of Diagnosis and Therapy」, 19th Edition (Merck Research Laboratories, 2006により出版) (ISBN 0-911910-19-0)、Robert S. Porter et al. (eds.), The Encyclopedia of Molecular Biology (Blackwell Science Ltd., 1994により出版) (ISBN 0-632-02182-9)、Benjamin Lewin, Genes X (Jones & Bartlett Publishing, 2009により出版) (ISBN-10: 0763766321)、Kendrew et al. (Eds.), Molecular Biology and Biotechnology: a Comprehensive Desk Reference (VCH Publishers, Inc., 1995により出版) (ISBN 1-56081-569-8)、およびCurrent Protocols in Protein Sciences 2009, Wiley Intersciences, Coligan et al., eds.に見出すことができる。

【0134】

別途記載されない限り、本発明は、例えば、Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual (4 ed.), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y., USA (2012)、Davis et al., Basic Methods in Molecular Biology, Elsevier Science Publishing, Inc., New York, USA (1995)、またはMethods in Enzymology: Guide to Molecular Cloning Techniques Vol. 152, S. L. Berger and A. R. Kimmel Eds., Academic Press Inc., San Diego, USA (1987)、Current Protocols in Protein Science (CPPS) (John E. Coligan, et al., ed., John Wiley and Sons, Inc.), Current Protocols in Cell Biology (CPCB) (Juan

S. Bonifacino et al. ed., John Wiley and Sons, Inc.), および Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique by R. Ian Freshney, Publisher: Wiley-Liss; 5th edition (2005), Animal Cell Culture Methods (Methods in Cell Biology, Vol. 57, Jennie P. Mather and David Barnes editors, Academic Press, 1st edition, 1998) に記載されるように、標準的な手順を使用して実施され、これらは全てそれらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0135】

他の用語は、本発明の様々な態様の説明の中で本明細書において定義される。

【0136】

2. PD-L1 抗体

多くの腫瘍細胞は、癌に特異的であり、診断用および／または治療用抗体標的として機能し得る表面分子を発現する。バイオマーカーとして有用であり得る腫瘍分子によって発現される細胞表面タンパク質の例としては、タンパク質の B7 ファミリーのメンバー、主要組織適合性複合体分子 (MHC)、サイトカイン、および成長因子受容体、例えば、上皮成長因子 (EGFR) が挙げられる。B7 ファミリーは、免疫応答を制御するためにリンパ球上で受容体に結合する細胞表面タンパク質の免疫グロブリン (Ig) スーパーファミリーのメンバーであるタンパク質の群である。このファミリーは、細胞外 Ig 様ドメイン (免疫グロブリンの可変および定常ドメインに関連する IgV および IgC ドメイン) を特徴とする膜貫通またはグリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) 結合性タンパク質を含む。全てのメンバーは、短い細胞質ドメインを有する。B7 ファミリーには、B7-1、B7-2、PD-L1 (B7-H1)、PD-L2、B7-H2、B7-H3、および B7-H4 の 7 つの既知のメンバーが存在する。

【0137】

PD-L1 の完全なアミノ酸配列は、NCBI 参照配列: NP_054862.1 (配列番号 1) に見出すことができ、これは、例えば、その開示全体が参照により本明細書に組み込まれている Dong, H., et al. (1999), 「PD-L1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion」, Nat. 「Med.」 5 (12), 1365-1369 を含む多くの雑誌論文に言及する。PD-L1 のアミノ酸配列は、PD-L1 特有の 30 アミノ酸長の細胞質ドメインを含み、これは、他の B7 ファミリーメンバーを含め、他の分子とほとんど相同性を示さない。

【0138】

一実施形態では、抗体は、ポリクローナル抗体である。ポリクローナル抗体を生成するための方法は既知であり、例えば、好適な哺乳動物に抗原を接種して、動物の免疫系が注射された抗原に特異的に結合する免疫グロブリン (IgG) を産生することを誘導することを含む。好適な哺乳動物の例としては、例えば、マウス、モルモット、ハムスター、ラット、ウサギ、ヒツジ、またはヤギが挙げられる。その後、ポリクローナル IgG は、典型的には、哺乳動物の血清から精製される。一実施形態では、抗体は、表面発現タンパク質に結合するポリクローナル抗体である。別の実施形態では、抗体は、タンパク質の B7 ファミリーのメンバーに特異的に結合するポリクローナル抗体である。より具体的な実施形態では、抗体は、PD-L1 に特異的に結合するポリクローナル抗体である。別の実施形態では、抗体は、表面発現 PD-L1 に特異的に結合するポリクローナル抗体である。より特定の実施形態では、ポリクローナル抗体またはその抗原結合断片は、ヒト PD-L1 に特異的に結合する。別の実施形態では、抗体は、可溶性 PD-L1 に特異的に結合するポリクローナル抗体である。「可溶性」という用語はまた、1 つ以上の膜貫通ドメインまたは細胞質ドメインを欠く PD-L1 等のタンパク質を指す。一実施形態では、PD-

10

20

30

40

50

L1の「可溶性」形態は、膜貫通ドメインおよび細胞質ドメインの両方を欠いている。一実施形態では、抗体は、「遊離」PD-L1（すなわち、細胞膜または表面と直接または間接的に会合していないPD-L1）に結合するポリクローナル抗体である。

【0139】

別の実施形態では、抗体は、モノクローナル抗体であり得る。モノクローナル抗体を作製する方法は既知であり、例えば、骨髓腫細胞を所望の抗原で免疫化された動物由来の細胞と融合させることを含む。他の実施形態では、モノクローナル抗体は、組換えDNA技術を使用して生成され得る。一実施形態では、抗体は、表面発現タンパク質に特異的に結合するモノクローナル抗体である。一実施形態では、抗体は、完全ヒトモノクローナル抗体である。別の実施形態では、抗体は、タンパク質のB7ファミリーのメンバーに特異的に結合するモノクローナル抗体である。より具体的な実施形態では、抗体は、PD-L1に特異的に結合するモノクローナル抗体である。別の実施形態では、抗体は、表面発現PD-L1に特異的に結合するモノクローナル抗体である。より特定の実施形態では、モノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、ヒトPD-L1に特異的に結合する。別の実施形態では、抗体は、可溶性PD-L1に特異的に結合するモノクローナル抗体である。一実施形態では、抗体は、1つ以上の細胞膜ドメインまたは細胞質ドメインを欠く可溶性PD-L1に特異的に結合するモノクローナル抗体である。一実施形態では、抗体は、細胞膜ドメインおよび細胞質ドメインの両方を欠く可溶性PD-L1に特異的に結合するモノクローナル抗体である。一実施形態では、抗体は、「遊離」PD-L1（すなわち、細胞膜または表面と直接または間接的に会合していないPD-L1）に結合するモノクローナル抗体である。

【0140】

一例では、抗体または断片の結合部位（複数可）は、複数の結合部位（例えば、ライブラリ）から選択される。例えば、複数の結合部位は、複数の4鎖抗体またはその断片、例えば、dAbs、Fab、またはscFvを含むか、またはそれらからなる。スクリーニングのための複数の結合部位を産生するための好適な方法には、ファージディスプレイ（抗体結合部位のファージディスプレイライブラリの生成）、リボソームディスプレイ（抗体結合部位のリボソームディスプレイライブラリの生成）、酵母ディスプレイ（抗体結合部位の酵母ディスプレイライブラリの生成）、またはhPD-L1もしくはhPD-L1エピトープでの非ヒト脊椎動物（例えば月氏動物、例えばマウスまたはラット、例えば、Velocimouse（商標）、Kymouse（商標）、Xenomouse（商標）、Aliva Mouse（商標）、HuMab Mouse（商標）、Omnimouse（商標）、Omni-rat（商標）、またはMeMo Mouse（商標））の免疫化、ならびに抗体産生細胞のレパートリー（例えば、B細胞、血漿細胞、もしくは形質芽球レパートリー）、および／または単離された抗体、断片、もしくは結合部位のレパートリーの単離が含まれる。

【0141】

PD-L1結合能力、特異性、および親和性（ K_d 、 K_{off} 、および／または K_{on} ）は、当該技術分野の任意の定型法によって、例えば、表面プラズモン共鳴（SPR）によって判定することができる。本明細書で使用される場合、「 K_d 」または「 K_D 」という用語は、特定の抗体-抗原相互作用の平衡解離定数を指すことが意図される。かかる結合測定は、当該技術分野で既知の様々な結合アッセイを使用して、例えば、表面プラズモン共鳴（SPR）、例えば、Biacore（商標）によって、またはProtein XPR36（商標）（Bio-Rad（登録商標））を使用して、KinExA（登録商標）（Sapidyne Instruments, Inc）を使用して、またはForteBio Octet（Pall ForteBio Corp.）を使用して行われ得る。

【0142】

一実施形態では、表面プラズモン共鳴（SPR）は、25℃で実施される。別の実施形態において、SPRは、37℃で実施される。

【0143】

10

20

30

40

50

一実施形態では、SPRは、生理学的pH、例えば約pH7またはpH7.6で（例えば、pH7.6のHepes緩衝食塩水（HBS-EPとも呼ばれる））で実施される。

【0144】

一実施形態では、SPRは、生理的塩レベル、例えば150mのNaClで実施される。

【0145】

一実施形態では、SPRは、0.05容積%以下の洗剤レベル、例えば、0.05%のP20（ポリソルベート20、例えば、Tween 20（商標））および3mMのEDTAの存在下で実施される。

【0146】

一例では、SPRは、pH7.6の緩衝液、150mMのNaCl、0.05%の洗剤（例えば、P20）、および3mMのEDTA中、25℃または37℃で実施される。緩衝液は、10mMのHepesを含有し得る。一例では、SPRは、HBS-EP中、25℃または37℃で実施される。HBS-EPは、Teknova Inc.（California、カタログ番号H8022）から入手可能である。

【0147】

一例では、抗体または断片の親和性は、

1. 一級アミン結合等によって、抗マウス（または種が一致した他の関連するヒト、ラット、または非ヒト脊椎動物抗体の定常領域）IgG（例えば、Biacore（商標）BR-1008-38）をバイオセンサチップ（例えば、GLMチップ）に結合させることと、

2. 抗マウスIgG（または他の一致した種の抗体）を試験IgG抗体に曝露して、チップ上で試験抗体を捕捉することと、

3. 0nM（すなわち、緩衝液のみ）と共に、1024nM、256nM、64nM、16nM、4nMでチップの捕捉表面上に試験抗原を通過させることと、

4. 例えば上述のSPR条件（例えば、生理学的緩衝液中25℃）下で表面プラズモン共鳴を使用して、試験抗原に対する試験抗体の結合の親和性を判定することと、によって、SPRを使用して判定される。SPRは、任意のSPR器具を使用して、例えば、Biacore（商標）によって、またはProtein XPR36（商標）（Bio-Rad（登録商標））を使用して実施され得る。

【0148】

捕捉表面の再生は、pH1.7の10mMグリシンを用いて実施され得る。これにより、捕捉された抗体が除去され、表面を別の相互作用に使用することが可能となる。結合データは、標準的な技法を使用して、例えば、Protein XPR36（商標）分析ソフトウェアに固有のモデルを使用して、1:1の固有モデルに適合させることができる。

【0149】

本発明者らは、既存の抗体よりも多くの潜在的有用性および利点を有する、hPD-L1に対する特異性を有するいくつかの抗体を同定した。例えば、本明細書に記載される抗体は、以下の特性のうちの1つ以上を有し得る：

a. PD-L1のリガンドのうちの1つのみを遮断する特異性（例えば、CD80/PD-L1相互作用を遮断するが、PD-1/PD-L1相互作用は遮断しない）

b. 免疫原性/副作用の欠如

c. 可溶性

d. 安定性

e. 製剤化の容易さ

f. 既存の抗PD-L1抗体よりも改善された半減期による、投与頻度および/または投与経路

g. 製造性（例えば、発現、精製の容易さ、アイソフォーム）

【0150】

1D05は、配列番号27（IMGT）または配列番号30（Kabat）のCDRH1アミノ酸配列、配列番号28（IMGT）または配列番号31（Kabat）のCDR

10

20

30

40

50

H2 アミノ酸配列、および配列番号29 (IMGT) または配列番号32 (Kabatt) のCDRH3 アミノ酸配列を含む、配列番号33の重鎖可変領域(V_H) アミノ酸配列を有する。V_Hドメインの重鎖核酸配列は、配列番号34である。1D05は、配列番号37 (IMGT) または配列番号40 (Kabatt) のCDRL1 アミノ酸配列、配列番号38 (IMGT) または配列番号41 (Kabatt) のCDRL2 アミノ酸配列、および配列番号39 (IMGT) または配列番号42 (Kabatt) のCDRL3 アミノ酸配列を含む、配列番号43の軽鎖可変領域(V_L) アミノ酸配列を有する。V_Lドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号44である。V_Hドメインは、本明細書に記載される重鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号340、配列番号524、配列番号526、配列番号528、配列番号530、配列番号532、または配列番号534と組み合わせられ得る。V_Lドメインは、本明細書に記載される軽鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536、および538と組み合わせられ得る。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号35 (重鎖核酸配列配列番号36) である。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号45 (軽鎖核酸配列配列番号46) である。

【0151】

84G09は、配列番号7 (IMGT) または配列番号10 (Kabatt) のCDRH1 アミノ酸配列、配列番号8 (IMGT) または配列番号11 (Kabatt) のCDRH2 アミノ酸配列、および配列番号9 (IMGT) または配列番号12 (Kabatt) のCDRH3 アミノ酸配列を含む、配列番号13の重鎖可変(V_H) 領域アミノ酸配列を有する。V_Hドメインの重鎖核酸配列は、配列番号14である。84G09は、配列番号17 (IMGT) または配列番号20 (Kabatt) のCDRL1 アミノ酸配列、配列番号18 (IMGT) または配列番号21 (Kabatt) のCDRL2 アミノ酸配列、および配列番号19 (IMGT) または配列番号22 (Kabatt) のCDRL3 アミノ酸配列を含む、配列番号23の軽鎖可変領域(V_L) アミノ酸配列を有する。V_Lドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号24である。V_Hドメインは、本明細書に記載される重鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号340、配列番号524、配列番号526、配列番号528、配列番号530、配列番号532、または配列番号534と組み合わせられ得る。V_Lドメインは、本明細書に記載される軽鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536、および538と組み合わせられ得る。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号15 (重鎖核酸配列配列番号16) である。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号25 (軽鎖核酸配列配列番号26) である。

【0152】

1D05 HC変異体1は、配列番号27 (IMGT) または配列番号30 (Kabatt) のCDRH1 アミノ酸配列、配列番号28 (IMGT) または配列番号31 (Kabatt) のCDRH2 アミノ酸配列、および配列番号29 (IMGT) または配列番号32 (Kabatt) のCDRH3 アミノ酸配列を含む、配列番号47の重鎖可変(V_H) 領域アミノ酸配列を有する。1D05 HC変異体1は、配列番号37 (IMGT) または配列番号40 (Kabatt) のCDRL1 アミノ酸配列、配列番号38 (IMGT) または配列番号41 (Kabatt) のCDRL2 アミノ酸配列、および配列番号39 (IMGT) または配列番号42 (Kabatt) のCDRL3 アミノ酸配列を含む、配列番号43の軽鎖可変領域(V_L) アミノ酸配列を有する。V_Lドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号44である。V_Hドメインは、本明細書に記載される重鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号340、配列番号524、配列番号

号526、配列番号528、配列番号530、配列番号532、または配列番号534と組み合わせられ得る。V_Lドメインは、本明細書に記載される軽鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536、および538と組み合わせられ得る。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号45（軽鎖核酸配列配列番号46）である。

【0153】

1D05 HC変異体2は、配列番号27（IMGT）または配列番号30（Kabatt）のCDRH1アミノ酸配列、配列番号28（IMGT）または配列番号31（Kabatt）のCDRH2アミノ酸配列、および配列番号29（IMGT）または配列番号32（Kabatt）のCDRH3アミノ酸配列を含む、配列番号48の重鎖可変（V_H）領域アミノ酸配列を有する。1D05 HC変異体2は、配列番号37（IMGT）または配列番号40（Kabatt）のCDRL1アミノ酸配列、配列番号38（IMGT）または配列番号41（Kabatt）のCDRL2アミノ酸配列、および配列番号39（IMGT）または配列番号42（Kabatt）のCDRL3アミノ酸配列を含む、配列番号43の軽鎖可変領域（V_L）アミノ酸配列を有する。V_Lドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号44である。V_Hドメインは、本明細書に記載される重鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号340、配列番号524、配列番号526、配列番号528、配列番号530、配列番号532、または配列番号534と組み合わせられ得る。V_Lドメインは、本明細書に記載される軽鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536、および538と組み合わせられ得る。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号45（軽鎖核酸配列配列番号46）である。

【0154】

1D05 HC変異体3は、配列番号27（IMGT）または配列番号30（Kabatt）のCDRH1アミノ酸配列、配列番号28（IMGT）または配列番号31（Kabatt）のCDRH2アミノ酸配列、および配列番号29（IMGT）または配列番号32（Kabatt）のCDRH3アミノ酸配列を含む、配列番号49の重鎖可変（V_H）領域アミノ酸配列を有する。1D05 HC変異体3は、配列番号37（IMGT）または配列番号40（Kabatt）のCDRL1アミノ酸配列、配列番号38（IMGT）または配列番号41（Kabatt）のCDRL2アミノ酸配列、および配列番号39（IMGT）または配列番号42（Kabatt）のCDRL3アミノ酸配列を含む、配列番号43の軽鎖可変領域（V_L）アミノ酸配列を有する。V_Lドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号44である。V_Hドメインは、本明細書に記載される重鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号340、配列番号524、配列番号526、配列番号528、配列番号530、配列番号532、または配列番号534と組み合わせられ得る。V_Lドメインは、本明細書に記載される軽鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536、および538と組み合わせられ得る。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号45（軽鎖核酸配列配列番号46）である。

【0155】

1D05 HC変異体4は、配列番号27（IMGT）または配列番号30（Kabatt）のCDRH1アミノ酸配列、配列番号28（IMGT）または配列番号31（Kabatt）のCDRH2アミノ酸配列、および配列番号29（IMGT）または配列番号32（Kabatt）のCDRH3アミノ酸配列を含む、配列番号342の重鎖可変（V_H）領域アミノ酸配列を有する。1D05 HC変異体4は、配列番号37（IMGT）または

配列番号 40 (K a b a t) の C D R L 1 アミノ酸配列、配列番号 38 (I M G T) または配列番号 41 (K a b a t) の C D R L 2 アミノ酸配列、および配列番号 39 (I M G T) または配列番号 42 (K a b a t) の C D R L 3 アミノ酸配列を含む、配列番号 43 の軽鎖可変領域 (V_L) アミノ酸配列を有する。V_Lドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号 44 である。V_Hドメインは、本明細書に記載される重鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号 193、配列番号 195、配列番号 197、配列番号 199、配列番号 201、配列番号 203、配列番号 205、配列番号 340、配列番号 524、配列番号 526、配列番号 528、配列番号 530、配列番号 532、または配列番号 534 と組み合わせられ得る。V_Lドメインは、本明細書に記載される軽鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号 207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536、および 538 と組み合わせられ得る。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号 45 (軽鎖核酸配列配列番号 46) である。

【0156】

1D05 LC 変異体 1 は、配列番号 27 (I M G T) または配列番号 30 (K a b a t) の C D R H 1 アミノ酸配列、配列番号 28 (I M G T) または配列番号 31 (K a b a t) の C D R H 2 アミノ酸配列、および配列番号 29 (I M G T) または配列番号 32 (K a b a t) の C D R H 3 アミノ酸配列を含む、配列番号 33 の重鎖可変 (V_H) 領域アミノ酸配列を有する。V_Hドメインの重鎖核酸配列は、配列番号 34 である。1D05 LC 変異体 1 は、配列番号 37 (I M G T) または配列番号 40 (K a b a t) の C D R L 1 アミノ酸配列、および配列番号 39 (I M G T) または配列番号 42 (K a b a t) の C D R L 3 アミノ酸配列を含む、配列番号 50 の軽鎖可変領域 (V_L) アミノ酸配列を有する。1D05 LC 変異体 1 の C D R L 2 配列は、配列番号 50 の V_L 配列から K a b a t または I M G T システムによって定義される通りである。V_Hドメインは、本明細書に記載される重鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号 193、配列番号 195、配列番号 197、配列番号 199、配列番号 201、配列番号 203、配列番号 205、配列番号 340、配列番号 524、配列番号 526、配列番号 528、配列番号 530、配列番号 532、または配列番号 534 と組み合わせられ得る。V_Lドメインは、本明細書に記載される軽鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号 207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536、および 538 と組み合わせられ得る。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号 35 (重鎖核酸配列配列番号 36) である。

【0157】

1D05 LC 変異体 2 は、配列番号 27 (I M G T) または配列番号 30 (K a b a t) の C D R H 1 アミノ酸配列、配列番号 28 (I M G T) または配列番号 31 (K a b a t) の C D R H 2 アミノ酸配列、および配列番号 29 (I M G T) または配列番号 32 (K a b a t) の C D R H 3 アミノ酸配列を含む、配列番号 33 の重鎖可変 (V_H) 領域アミノ酸配列を有する。V_Hドメインの重鎖核酸配列は、配列番号 34 である。1D05 LC 変異体 2 は、配列番号 37 (I M G T) または配列番号 40 (K a b a t) の C D R L 1 アミノ酸配列、配列番号 38 (I M G T) または配列番号 41 (K a b a t) の C D R L 2 アミノ酸配列、および配列番号 39 (I M G T) または配列番号 42 (K a b a t) の C D R L 3 アミノ酸配列を含む、配列番号 51 の軽鎖可変領域 (V_L) アミノ酸配列を有する。V_Hドメインは、本明細書に記載される重鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号 193、配列番号 195、配列番号 197、配列番号 199、配列番号 201、配列番号 203、配列番号 205、配列番号 340、配列番号 524、配列番号 526、配列番号 528、配列番号 530、配列番号 532、または配列番号 534 と組み合わせられ得る。V_Lドメインは、本明細書に記載される軽鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号 207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536、および 538 と組み合わせられ得る。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号 35 (重鎖核酸配列

配列番号 36) である。

【0158】

1D05 LC変異体3は、配列番号27 (IMGT) または配列番号30 (Kabatt) のCDRH1アミノ酸配列、配列番号28 (IMGT) または配列番号31 (Kabatt) のCDRH2アミノ酸配列、および配列番号29 (IMGT) または配列番号32 (Kabatt) のCDRH3アミノ酸配列を含む、配列番号33の重鎖可変 (V_H) 領域アミノ酸配列を有する。V_Hドメインの重鎖核酸配列は、配列番号34である。1D05 LC変異体3は、配列番号37 (IMGT) または配列番号40 (Kabatt) のCDRL1アミノ酸配列、および配列番号39 (IMGT) または配列番号42 (Kabatt) のCDRL3アミノ酸配列を含む、配列番号298の軽鎖可変領域 (V_L) アミノ酸配列を有する。1D05 LC変異体3のCDRL2配列は、配列番号298のV_L配列からKabattまたはIMGTシステムによって定義される通りである。V_Lドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号44である。V_Hドメインは、本明細書に記載される重鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号340、配列番号524、配列番号526、配列番号528、配列番号530、配列番号532、または配列番号534と組み合わせられ得る。V_Lドメインは、本明細書に記載される軽鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536、および538と組み合わせられ得る。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号35 (重鎖核酸配列配列番号36) である。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号45 (軽鎖核酸配列配列番号46) である。

10

20

【0159】

411B08は、配列番号52 (IMGT) または配列番号55 (Kabatt) のCDRH1アミノ酸配列、配列番号53 (IMGT) または配列番号56 (Kabatt) のCDRH2アミノ酸配列、および配列番号54 (IMGT) または配列番号57 (Kabatt) のCDRH3アミノ酸配列を含む、配列番号58の重鎖可変 (V_H) 領域アミノ酸配列を有する。V_Hドメインの重鎖核酸配列は、配列番号59である。411B08は、配列番号62 (IMGT) または配列番号65 (Kabatt) のCDRL1アミノ酸配列、配列番号63 (IMGT) または配列番号66 (Kabatt) のCDRL2アミノ酸配列、および配列番号64 (IMGT) または配列番号67 (Kabatt) のCDRL3アミノ酸配列を含む、配列番号68の軽鎖可変領域 (V_L) アミノ酸配列を有する。V_Lドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号69である。V_Hドメインは、本明細書に記載される重鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号340、配列番号524、配列番号526、配列番号528、配列番号530、配列番号532、または配列番号534と組み合わせられ得る。V_Lドメインは、本明細書に記載される軽鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536、および538と組み合わせられ得る。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号60 (重鎖核酸配列配列番号61) である。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号70 (軽鎖核酸配列配列番号71) である。

30

40

【0160】

411C04は、配列番号72 (IMGT) または配列番号75 (Kabatt) のCDRH1アミノ酸配列、配列番号73 (IMGT) または配列番号76 (Kabatt) のCDRH2アミノ酸配列、および配列番号74 (IMGT) または配列番号77 (Kabatt) のCDRH3アミノ酸配列を含む、配列番号78の重鎖可変 (V_H) 領域アミノ酸配列を有する。V_Hドメインの重鎖核酸配列は、配列番号79である。411C04は、配列番号82 (IMGT) または配列番号85 (Kabatt) のCDRL1アミノ酸配列、配列番号83 (IMGT) または配列番号86 (Kabatt) のCDRL2アミノ酸配列

50

、および配列番号 84 (IMGT) または配列番号 87 (Kabatt) の CDR L3 アミノ酸配列を含む、配列番号 88 の軽鎖可変領域 (VL) アミノ酸配列を有する。VL ドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号 89 である。VH ドメインは、本明細書に記載される重鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号 193、配列番号 195、配列番号 197、配列番号 199、配列番号 201、配列番号 203、配列番号 205、配列番号 340、配列番号 524、配列番号 526、配列番号 528、配列番号 530、配列番号 532、または配列番号 534 と組み合わせられ得る。VL ドメインは、本明細書に記載される軽鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号 207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536、および 538 と組み合わせられ得る。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号 80 (重鎖核酸配列配列番号 81) である。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号 90 (軽鎖核酸配列配列番号 91) である。

【0161】

411D07 は、配列番号 92 (IMGT) または配列番号 95 (Kabatt) の CDR H1 アミノ酸配列、配列番号 93 (IMGT) または配列番号 96 (Kabatt) の CDR H2 アミノ酸配列、および配列番号 94 (IMGT) または配列番号 97 (Kabatt) の CDR H3 アミノ酸配列を含む、配列番号 98 の重鎖可変 (VH) 領域アミノ酸配列を有する。VH ドメインの重鎖核酸配列は、配列番号 99 である。411D07 は、配列番号 102 (IMGT) または配列番号 105 (Kabatt) の CDR L1 アミノ酸配列、配列番号 103 (IMGT) または配列番号 106 (Kabatt) の CDR L2 アミノ酸配列、および配列番号 104 (IMGT) または配列番号 107 (Kabatt) の CDR L3 アミノ酸配列を含む、配列番号 108 の軽鎖可変領域 (VL) アミノ酸配列を有する。VL ドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号 109 である。VH ドメインは、本明細書に記載される重鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号 193、配列番号 195、配列番号 197、配列番号 199、配列番号 201、配列番号 203、配列番号 205、配列番号 340、配列番号 524、配列番号 526、配列番号 528、配列番号 530、配列番号 532、または配列番号 534 と組み合わせられ得る。VL ドメインは、本明細書に記載される軽鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号 207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536、および 538 と組み合わせられ得る。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号 100 (重鎖核酸配列配列番号 101) である。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号 110 (軽鎖核酸配列配列番号 111) である。

【0162】

385F01 は、配列番号 112 (IMGT) または配列番号 115 (Kabatt) の CDR H1 アミノ酸配列、配列番号 113 (IMGT) または配列番号 116 (Kabatt) の CDR H2 アミノ酸配列、および配列番号 114 (IMGT) または配列番号 117 (Kabatt) の CDR H3 アミノ酸配列を含む、配列番号 118 の重鎖可変 (VH) 領域アミノ酸配列を有する。VH ドメインの重鎖核酸配列は、配列番号 119 である。385F01 は、配列番号 122 (IMGT) または配列番号 125 (Kabatt) の CDR L1 アミノ酸配列、配列番号 123 (IMGT) または配列番号 126 (Kabatt) の CDR L2 アミノ酸配列、および配列番号 124 (IMGT) または配列番号 127 (Kabatt) の CDR L3 アミノ酸配列を含む、配列番号 128 の軽鎖可変領域 (VL) アミノ酸配列を有する。VL ドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号 129 である。VH ドメインは、本明細書に記載される重鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号 193、配列番号 195、配列番号 197、配列番号 199、配列番号 201、配列番号 203、配列番号 205、配列番号 340、配列番号 524、配列番号 526、配列番号 528、配列番号 530、配列番号 532、または配列番号 534 と組み合わせられ得る。VL ドメインは、本明細書に記載される軽鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号 207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536、および 538 と組み

合わされ得る。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号120（重鎖核酸配列配列番号121）である。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号130（軽鎖核酸配列配列番号131）である。

【0163】

386H03は、配列番号152（IMGT）または配列番号155（Kabatt）のCDRH1アミノ酸配列、配列番号153（IMGT）または配列番号156（Kabatt）のCDRH2アミノ酸配列、および配列番号154（IMGT）または配列番号157（Kabatt）のCDRH3アミノ酸配列を含む、配列番号158の重鎖可変（V_H）領域アミノ酸配列を有する。V_Hドメインの重鎖核酸配列は、配列番号159である。386H03は、配列番号162（IMGT）または配列番号165（Kabatt）のCDRL1アミノ酸配列、配列番号163（IMGT）または配列番号166（Kabatt）のCDRL2アミノ酸配列、および配列番号164（IMGT）または配列番号167（Kabatt）のCDRL3アミノ酸配列を含む、配列番号168の軽鎖可変領域（V_L）アミノ酸配列を有する。V_Lドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号169である。V_Hドメインは、本明細書に記載される重鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号340、配列番号524、配列番号526、配列番号528、配列番号530、配列番号532、または配列番号534と組み合わせられ得る。V_Lドメインは、本明細書に記載される軽鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536、および538と組み合わせられ得る。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号160（重鎖核酸配列配列番号161）である。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号170（軽鎖核酸配列配列番号171）である。

【0164】

389A03は、配列番号172（IMGT）または配列番号175（Kabatt）のCDRH1アミノ酸配列、配列番号173（IMGT）または配列番号176（Kabatt）のCDRH2アミノ酸配列、および配列番号174（IMGT）または配列番号177（Kabatt）のCDRH3アミノ酸配列を含む、配列番号178の重鎖可変（V_H）領域アミノ酸配列を有する。V_Hドメインの重鎖核酸配列は、配列番号179である。389A03は、配列番号182（IMGT）または配列番号185（Kabatt）のCDRL1アミノ酸配列、配列番号183（IMGT）または配列番号186（Kabatt）のCDRL2アミノ酸配列、および配列番号184（IMGT）または配列番号187（Kabatt）のCDRL3アミノ酸配列を含む、配列番号188の軽鎖可変領域（V_L）アミノ酸配列を有する。V_Lドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号189である。V_Hドメインは、本明細書に記載される重鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号340、配列番号524、配列番号526、配列番号528、配列番号530、配列番号532、または配列番号534と組み合わせられ得る。V_Lドメインは、本明細書に記載される軽鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536、および538と組み合わせられ得る。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号180（重鎖核酸配列配列番号181）である。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号190（軽鎖核酸配列配列番号191）である。

【0165】

413D08は、配列番号132（IMGT）または配列番号135（Kabatt）のCDRH1アミノ酸配列、配列番号133（IMGT）または配列番号136（Kabatt）のCDRH2アミノ酸配列、および配列番号134（IMGT）または配列番号137（Kabatt）のCDRH3アミノ酸配列を含む、配列番号138の重鎖可変（V_H）

領域アミノ酸配列を有する。V_Hドメインの重鎖核酸配列は、配列番号139である。413D08は、配列番号142 (IMGT) または配列番号145 (Kabatt) のCDRL1アミノ酸配列、配列番号143 (IMGT) または配列番号146 (Kabatt) のCDRL2アミノ酸配列、および配列番号144 (IMGT) または配列番号147 (Kabatt) のCDRL3アミノ酸配列を含む、配列番号148の軽鎖可変領域 (V_L) アミノ酸配列を有する。V_Lドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号149である。V_Hドメインは、本明細書に記載される重鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号340、配列番号524、配列番号526、配列番号528、配列番号530、配列番号532、または配列番号534と組み合わせられ得る。V_Lドメインは、本明細書に記載される軽鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536、および538と組み合わせられ得る。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号140 (重鎖核酸配列配列番号141) である。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号150 (軽鎖核酸配列配列番号151) である。

【0166】

413G05は、配列番号238 (IMGT) または配列番号241 (Kabatt) のCDRH1アミノ酸配列、配列番号239 (IMGT) または配列番号242 (Kabatt) のCDRH2アミノ酸配列、および配列番号240 (IMGT) または配列番号243 (Kabatt) のCDRH3アミノ酸配列を含む、配列番号244の重鎖可変 (V_H) 領域アミノ酸配列を有する。V_Hドメインの重鎖核酸配列は、配列番号245である。413G05は、配列番号248 (IMGT) または配列番号251 (Kabatt) のCDRL1アミノ酸配列、配列番号249 (IMGT) または配列番号252 (Kabatt) のCDRL2アミノ酸配列、および配列番号250 (IMGT) または配列番号253 (Kabatt) のCDRL3アミノ酸配列を含む、配列番号254の軽鎖可変領域 (V_L) アミノ酸配列を有する。V_Lドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号255である。V_Hドメインは、本明細書に記載される重鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号340、配列番号524、配列番号526、配列番号528、配列番号530、配列番号532、または配列番号534と組み合わせられ得る。V_Lドメインは、本明細書に記載される軽鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536、および538と組み合わせられ得る。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号246 (重鎖核酸配列配列番号247) である。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号256 (軽鎖核酸配列配列番号257) である。

【0167】

413F09は、配列番号258 (IMGT) または配列番号261 (Kabatt) のCDRH1アミノ酸配列、配列番号259 (IMGT) または配列番号262 (Kabatt) のCDRH2アミノ酸配列、および配列番号260 (IMGT) または配列番号263 (Kabatt) のCDRH3アミノ酸配列を含む、配列番号264の重鎖可変 (V_H) 領域アミノ酸配列を有する。V_Hドメインの重鎖核酸配列は、配列番号265である。413F09は、配列番号268 (IMGT) または配列番号271 (Kabatt) のCDRL1アミノ酸配列、配列番号269 (IMGT) または配列番号272 (Kabatt) のCDRL2アミノ酸配列、および配列番号270 (IMGT) または配列番号273 (Kabatt) のCDRL3アミノ酸配列を含む、配列番号274の軽鎖可変領域 (V_L) アミノ酸配列を有する。V_Lドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号275である。V_Hドメインは、本明細書に記載される重鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号

203、配列番号205、配列番号340、配列番号524、配列番号526、配列番号528、配列番号530、配列番号532、または配列番号534と組み合わせられ得る。V_Lドメインは、本明細書に記載される軽鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536、および538と組み合わせられ得る。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号266（重鎖核酸配列配列番号267）である。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号276（軽鎖核酸配列配列番号277）である。

【0168】

414B06は、配列番号278（IMGT）または配列番号281（Kabatt）のCDRH1アミノ酸配列、配列番号279（IMGT）または配列番号282（Kabatt）のCDRH2アミノ酸配列、および配列番号280（IMGT）または配列番号283（Kabatt）のCDRH3アミノ酸配列を含む、配列番号284の重鎖可変（V_H）領域アミノ酸配列を有する。V_Hドメインの重鎖核酸配列は、配列番号285である。414B06は、配列番号288（IMGT）または配列番号291（Kabatt）のCDRL1アミノ酸配列、配列番号289（IMGT）または配列番号292（Kabatt）のCDRL2アミノ酸配列、および配列番号290（IMGT）または配列番号293（Kabatt）のCDRL3アミノ酸配列を含む、配列番号294の軽鎖可変領域（V_L）アミノ酸配列を有する。V_Lドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号295である。V_Hドメインは、本明細書に記載される重鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号340、配列番号524、配列番号526、配列番号528、配列番号530、配列番号532、または配列番号534と組み合わせられ得る。V_Lドメインは、本明細書に記載される軽鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536、および538と組み合わせられ得る。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号286（重鎖核酸配列配列番号287）である。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号296（軽鎖核酸配列配列番号297）である。

【0169】

416E01は、配列番号343（IMGT）または配列番号346（Kabatt）のCDRH1アミノ酸配列、配列番号344（IMGT）または配列番号347（Kabatt）のCDRH2アミノ酸配列、および配列番号345（IMGT）または配列番号348（Kabatt）のCDRH3アミノ酸配列を含む、配列番号349の重鎖可変領域（V_H）アミノ酸配列を有する。V_Hドメインの重鎖核酸配列は、配列番号350である。416E01は、配列番号353（IMGT）または配列番号356（Kabatt）のCDRL1アミノ酸配列、配列番号354（IMGT）または配列番号357（Kabatt）のCDRL2アミノ酸配列、および配列番号355（IMGT）または配列番号358（Kabatt）のCDRL3アミノ酸配列を含む、配列番号359の軽鎖可変領域（V_L）アミノ酸配列を有する。V_Lドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号360である。V_Hドメインは、本明細書に記載される重鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号340、配列番号524、配列番号526、配列番号528、配列番号530、配列番号532、または配列番号534と組み合わせられ得る。V_Lドメインは、本明細書に記載される軽鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536、および538と組み合わせられ得る。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号351（重鎖核酸配列配列番号352）である。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号361（軽鎖核酸配列配列番号362）である。

10

20

30

40

50

【0170】

本発明の抗体は、以下の概念、態様、文、構成、および実施形態に関して記載される。別途記載されない限り、全ての概念、実施形態、文、構成、および態様は、他の概念、態様、文、構成、または実施形態と組み合わせることができるものとして読まれるべきである。

【0171】

概念1. 配列番号1によって定義されるhPD-L1に特異的に結合し、hPD-L1への結合について抗体1D05と競合する抗体またはその断片であって、当該抗体または断片が、モチーフ $X_1GSGX_2YGX_3X_4FD$ を含むCDRH3を含む V_H ドメインを含み、式中、 X_1 、 X_2 、および X_3 が独立して任意のアミノ酸であり、 X_4 が存在するかまたは存在しないかのいずれかであり、存在する場合、任意のアミノ酸であり得る、抗体またはその断片。

【0172】

これらの概念において、抗体または断片は、二重特異性抗体を含んでもよく、または含まなくてもよい。一実施形態では、これらの概念において、抗体または断片は、二重特異性抗体を含む。一実施形態では、二重特異性抗体は、FIT-Igフォーマットを含まない。一実施形態では、二重特異性抗体は、mAb²フォーマットを含まない。一実施形態では、二重特異性抗体は、FIT-IgフォーマットまたはmAb²フォーマットのいずれも含まない。一実施形態では、これらの概念における抗体または断片は、二重特異性抗体を含むが、FIT-Igフォーマットを有する二重特異性抗体を含まない。一実施形態では、これらの概念における抗体または断片は、二重特異性抗体を含むが、mAb²フォーマットを有する二重特異性抗体を含まない。一実施形態では、これらの概念における抗体または断片は、二重特異性抗体を含むが、FIT-IgフォーマットまたはmAb²フォーマットを有する二重特異性抗体を含まない。別の実施形態では、これらの概念において、抗体または断片は、二重結合抗体を含む。

【0173】

好ましくは、hPD-L1抗原に特異的に結合する抗体またはその断片は、他の抗原と交差反応しない（しかし、任意に、異なる種、例えばアカゲザル、カニクイザル、またはマウスのPD-L1と交差反応し得てもよい）。hPD-L1抗原に特異的に結合する抗体またはその断片は、例えば、免疫アッセイ、BIAcore（商標）、または当該技術分野で既知の他の技術によって同定され得る。抗体またはその断片は、放射免疫測定法（RIA）および酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）等の実験技術を使用して判定した場合、それが任意の交差反応性抗原に対するよりも高い親和性でhPD-L1抗原に結合するときに、hPD-L1抗原に特異的に結合する。典型的には、特異的または選択的反応は、少なくとも2倍のバックグラウンドシグナルまたはノイズ、より典型的には10倍超のバックグラウンドである。抗体特異性に関する考察については、例えば、Paul, ed., 1989, Fundamental Immunology Second Edition, Raven Press, New Yorkの332~336頁を参照されたい。

【0174】

一実施形態では、抗体または断片は、ヒト抗体である。一実施形態では、抗体または断片は、ヒト抗体または断片である。一実施形態では、抗体または断片は、完全ヒト抗体または断片である。一実施形態では、抗体または断片は、完全ヒトモノクローナル抗体または断片である。

【0175】

概念1a: 配列番号1によって定義されるhPD-L1に特異的に結合し、hPD-L1への結合について抗体411B08と競合する抗体またはその断片であって、当該抗体または断片が、モチーフ $ARX_1RX_2X_3SDX_4X_5D$ を含むCDRH3を含む V_H ドメインを含み、式中、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、および X_5 が独立して任意のアミノ酸である、抗体またはその断片もまた提供される。

【0176】

概念1b：配列番号1によって定義されるhPD-L1に特異的に結合し、hPD-L1への結合について抗体411B08と競合する抗体またはその断片であって、当該抗体または断片が、モチーフX₁RDGSGSYを含むCDRH3を含むV_Hドメインを含み、式中、X₁が任意のアミノ酸である、抗体またはその断片もまた提供される。

【0177】

本明細書における概念または態様に提供されるように、抗PD-L1抗体または免疫サイトカインは、表面プラズモン共鳴によって判定された50nM未満、40nM未満、30nM未満のK_Dを有するPD-L1、例えばヒトPD-L1に結合し得る。別の実施形態では、抗PD-L1抗体または免疫サイトカインは、表面プラズモン共鳴によって判定された20nM未満、15nM未満、10nM未満のK_Dを有するPD-L1、例えばヒトPD-L1に結合し得る。抗PD-L1または免疫サイトカインは、表面プラズモン共鳴によって判定された8nM未満、5nM未満、4nM未満、3nM未満、2nM、または1nM未満K_Dを有するPD-L1、例えばヒトPD-L1に結合し得る。K_Dは、0.9nM以下、0.8nM以下、0.7nM以下、0.6nM以下、0.5nM以下、0.4nM以下、0.3nM以下、0.2nM以下、または0.1nM以下であり得る。

10

【0178】

別の実施形態では、K_Dは、0.01~1nMの範囲内、または0.05~2nMの範囲内、または0.05~1nMの範囲内である。K_Dは、hPD-L1、cyanoPD-L1、および／またはマウスPD-L1に関するものであり得る。

20

【0179】

別の実施形態では、本明細書に記載される抗PD-L1抗体は、約0.5~10μM、例えば、約1~8μMまたは約1~7μMのK_{ON}速度（例えば、25℃または37℃でSPRによって測定される）を有する。別の実施形態では、K_{ON}速度は、約1~5μM、例えば、約1μM、約1.5μM、約2μM、約2.5μM、または約3μMである。別の実施形態では、K_{ON}速度は、約3.5μM、約4μM、約4.5、約5μM、または約5.5μMである。

【0180】

別の実施形態では、本明細書に記載の抗PD-L1抗体は、約0.01~100mM、例えば約0.1~50mMまたは約0.5~50mMのK_{OFF}速度（例えば25℃または37℃でSPRによって測定）を有する。別の実施形態では、K_{OFF}速度は、約0.5~10mMまたは約0.5~10mM、例えば、約1mM、約2mM、約3mM、約4mM、または約5mMである。別の実施形態では、K_{OFF}速度は、約0.6mM、約0.7mM、約0.8mM、または約0.9mMである。

30

【0181】

別の実施形態では、本明細書における概念および態様に記載される抗PD-L1抗体（および免疫サイトカイン）は、他の抗PD-L1抗体および免疫サイトカインよりも改善された一過性発現レベルを提供する。したがって、一実施形態では、抗PD-L1抗体（または免疫サイトカイン）は、約100μg/mL、または約100~350μg/mLの範囲内の発現レベルで、HEK293細胞、例えば、HEK293T細胞中で発現される。別の実施形態では、発現レベルは、約350μg/mLを超える。

40

【0182】

別の実施形態では、抗PD-L1抗体（または免疫サイトカイン）は、約100μg/mL、または約100~350μg/mLの範囲内の発現レベルで、CHO細胞、例えば、Exp i-CHO細胞中で発現される。別の実施形態では、発現レベルは、約350μg/mLを超える。

【0183】

別の実施形態では、抗PD-L1抗体（または免疫サイトカイン）は、約100μg/mL、または約100~350μg/mLの範囲内の発現レベルで、CHO細胞、例えば、Exp i-CHO細胞またはCHO-E7 EBNA細胞中で発現される。別の実施形

50

態では、発現レベルは、約 $350\mu\text{g}/\text{mL}$ を超える。1D05として本明細書に記載され、CHO-E7 EBNA細胞中、2Lの容積でヒトIgG1（配列番号340としてフォーマット化された抗体は、約 $115\mu\text{g}/\text{mL}$ の発現レベルを有する。416E01として本明細書に記載され、CHO-E7 EBNA細胞中、2Lの容積でヒトIgG1（配列番号340）としてフォーマット化された抗体は、約 $160\mu\text{g}/\text{mL}$ の発現レベルを有する。1414B06として本明細書に記載され、CHO-E7 EBNA細胞中、2Lの容積でヒトIgG1（配列番号340）としてフォーマット化された抗体は、約 $783\mu\text{g}/\text{mL}$ の発現レベルを有する。413G05として本明細書に記載され、CHO-E7 EBNA細胞中、2Lの容積でヒトIgG1（配列番号340）としてフォーマット化された抗体は、約 $383\mu\text{g}/\text{mL}$ の発現レベルを有する。

10

【0184】

これらの発現系のいずれにおいても、発現は、約 $0.5\text{mL}\sim 3\text{mL}$ 、例えば約 $0.5\text{mL}\sim 2\text{mL}$ の程度で実施される。これらの発現系のいずれにおいても、抗PD-L1抗体（または免疫サイトカイン）は、pTT5ベクターから発現され得る。これらの発現系のいずれにおいても、抗PD-L1抗体（または免疫サイトカイン）は、脂質トランスフェクション試薬と併せて発現され得、任意に、CHO細胞、例えばExp-CHO細胞中で発現されてもよい。これらの発現系のいずれにおいても、抗PD-L1抗体（または免疫サイトカイン）は、PEITransフェクション試薬と併せて発現され得、任意に、CHO細胞、例えばCHO-E7 EBNA細胞中で発現されてもよい。これらの発現系のいずれにおいても、抗PD-L1抗体（または免疫サイトカイン）は、ヘルパープラスミド（例えば、AKTヘルパープラスミド）と併せて発現され得、任意に、CHO細胞、例えばCHO-E7 EBNA細胞中で発現されてもよい。

20

【0185】

これらの発現系のいずれにおいても、発現レベルは、約 $100\mu\text{g}/\text{mL}\sim 1500\mu\text{g}/\text{mL}$ 、例えば、約 $100\mu\text{g}/\text{mL}\sim 1000\mu\text{g}/\text{mL}$ 、または約 $200\mu\text{g}/\text{mL}\sim 1000\mu\text{g}/\text{mL}$ 、または約 $350\mu\text{g}/\text{mL}\sim 1000\mu\text{g}/\text{mL}$ である。これらの発現系のいずれにおいても、発現の下限は、約 $100\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 $200\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 $300\mu\text{g}/\text{mL}$ 、または約 $400\mu\text{g}/\text{mL}$ であり得る。別の実施形態では、発現の下限は、約 $500\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 $600\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 $700\mu\text{g}/\text{mL}$ 、または約 $800\mu\text{g}/\text{mL}$ であり得る。これらの発現系のいずれにおいても、発現の上限は、約 $2000\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 $1800\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 $1600\mu\text{g}/\text{mL}$ 、または約 $1500\mu\text{g}/\text{mL}$ であり得る。別の実施形態では、発現の上限は、約 $1250\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 $1000\mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 $900\mu\text{g}/\text{mL}$ 、または約 $800\mu\text{g}/\text{mL}$ であり得る。

30

【0186】

別の実施形態では、発現系は、Lonza発現系、例えばLonza X-Ceed（登録商標）である。Lonza発現系において、発現は、約 $30\text{mL}\sim 2\text{L}$ 、例えば $50\text{mL}\sim 1\text{L}$ または $1\text{L}\sim 2\text{L}$ の程度で実施され得る。Lonza発現系において、抗PD-L1抗体（または免疫サイトカイン）は、電気穿孔と併せて、そして任意に、いかなるヘルパープラスミドも伴わずに発現され得てもよい。Lonza発現系において、抗PD-L1抗体（または免疫サイトカイン）は、約 $1\text{g}/\text{L}$ 、または約 $900\text{mg}/\text{L}$ 、または約 $800\text{mg}/\text{L}$ 、または約 $700\text{mg}/\text{L}$ のレベルで発現され得る。別の実施形態では、Lonza発現系において、抗PD-L1抗体（または免疫サイトカイン）は、約 $600\text{mg}/\text{L}$ 、または約 $500\text{mg}/\text{L}$ 、または約 $400\text{mg}/\text{L}$ のレベルで発現され得る。Lonza発現系において、抗PD-L1抗体（または免疫サイトカイン）は、約 $400\text{mg}/\text{L}\sim 2\text{g}/\text{L}$ 、例えば、約 $500\text{mg}/\text{L}\sim 1.5\text{g}/\text{L}$ 、または約 $500\text{mg}/\text{L}\sim 1\text{g}/\text{L}$ のレベルで発現され得る。別の実施形態では、発現レベルは、 $1\text{g}/\text{L}$ を超える。別の実施形態では、本概念に記載される抗PD-L1抗体は、本明細書において以下の態様1にさらに記載されるように、他の抗PD-L1抗体よりも改善された半減期を提供する。

40

【0187】

50

概念 2. X_1 が、ヒドロキシル含有アミノ酸であり、任意に T であってもよい、概念 1 に記載の抗体または断片。

【0188】

一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、セリンである。一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、システインである。一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、トレオニンである。一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、メチオニンである。一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、セリンまたはシステインである。一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、セリンまたはトレオニンである。一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、セリンまたはメチオニンである。一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、システインまたはトレオニンである。一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、システインまたはメチオニンである。一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、トレオニンまたはメチオニンである。

10

【0189】

一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、セリン、システイン、トレオニン、およびメチオニンから選択される。

【0190】

概念 2 a. X_1 が、脂肪族アミノ酸またはアミドアミノ酸である、概念 1 a に記載の抗体または断片。

【0191】

一実施形態では、 X_1 は、アスパラギン (N) およびバリン (V) から選択される。一実施形態では、 X_1 は、バリンである。一実施形態では、 X_1 は、アスパラギンである。

20

【0192】

概念 2 b. X_1 が、脂肪族アミノ酸である、概念 1 b に記載の抗体または断片。

【0193】

一実施形態では、 X_1 は、アラニン (A) またはバリン (V) から選択される。一実施形態では、 X_1 は、バリンである。一実施形態では、 X_1 は、アラニンである。

【0194】

概念 3. X_2 が、塩基性アミノ酸であり、任意に K であってもよい、概念 1 または概念 2 に記載の抗体または断片。

【0195】

一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、ヒスチジンである。一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、リジンである。一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、アルギニンである。一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、ヒスチジンまたはリジンである。一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、ヒスチジンまたはアルギニンである。一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、リジンまたはアルギニンである。

30

【0196】

一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、ヒスチジン、リジン、およびアルギニンから選択される。

【0197】

概念 3 a. X_2 が、脂肪族アミノ酸またはアミドアミノ酸である、概念 1 a または概念 2 a に記載の抗体または断片。

40

【0198】

一実施形態では、 X_2 は、ロイシン (L)、イソロイシン (I)、バリン (V)、アスパラギン (N)、およびグルタミン (Q) から選択される。一実施形態では、 X_2 は、ロイシン (L)、イソロイシン (I)、およびバリン (V) から選択される。一実施形態では、 X_2 は、アスパラギン (N) およびグルタミン (Q) から選択される。一実施形態では、 X_2 は、ロイシン (L) およびグルタミン (Q) から選択される。一実施形態では、 X_2 は、ロイシン (L) である。一実施形態では、 X_2 は、グルタミン (Q) である。

【0199】

50

概念 4. X_2 が、ヒドロキシル含有アミノ酸、任意選択で S または T である、概念 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の抗体または断片。

【0200】

一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、セリンである。一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、システインである。一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、トレオニンである。一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、メチオニンである。一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、セリンまたはシステインである。一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、セリンまたはトレオニンである。一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、セリンまたはメチオニンである。一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、システインまたはトレオニンである。一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、システインまたはメチオニンである。一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、トレオニンまたはメチオニンである。

10

【0201】

一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、セリン、システイン、トレオニン、およびメチオニンから選択される。

【0202】

概念 4 a. X_3 が、芳香族アミノ酸である、概念 1 a、2 a、または 3 a のいずれか一項に記載の抗体または断片。

【0203】

一実施形態では、 X_3 は、フェニルアラニン (F)、チロシン (Y)、およびトリプトファン (W) から選択される。一実施形態では、 X_3 は、チロシン (Y) およびトリプトファン (W) から選択される。一実施形態では、 X_3 は、チロシン (Y) である。一実施形態では、 X_3 は、トリプトファン (W) である。

20

【0204】

概念 5. X_3 が、芳香族アミノ酸であり、任意に W であってもよい、概念 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の抗体または断片。

【0205】

一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、フェニルアラニンである。一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、チロシンである。一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、トリプトファンである。一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、フェニルアラニンまたはチロシンである。一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、フェニルアラニンまたはトリプトファンである。一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、チロシンまたはトリプトファンである。

30

【0206】

一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、フェニルアラニン、チロシン、およびトリプトファンから選択される。

【0207】

概念 5 a. X_4 が、芳香族アミノ酸である、概念 1 a、2 a、3 a、または 4 a のいずれか一項に記載の抗体または断片。

【0208】

一実施形態では、 X_4 は、フェニルアラニン (F)、チロシン (Y)、およびトリプトファン (W) から選択される。一実施形態では、 X_4 は、チロシン (Y) およびフェニルアラニン (F) から選択される。一実施形態では、 X_4 は、チロシン (Y) である。一実施形態では、 X_4 は、フェニルアラニン (F) である。

40

【0209】

概念 6. X_4 が、存在しない、概念 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の抗体または断片。

【0210】

概念 6 a. X_5 が、脂肪族アミノ酸またはヒドロキシル含有アミノ酸である、概念 1 a、2 a、3 a、4 a、または 5 a に記載の抗体または断片。

【0211】

50

一実施形態では、X₅は、ロイシン（L）、イソロイシン（I）、バリン（V）、セリン（S）、システイン（C）、およびトレオニン（T）から選択される。一実施形態では、X₅は、ロイシン（L）、イソロイシン（I）、およびバリン（V）から選択される。一実施形態では、X₅は、セリン（S）、システイン（C）、およびトレオニン（T）から選択される。一実施形態では、X₅は、ロイシン（L）およびセリン（S）から選択される。一実施形態では、X₅は、セリン（S）である。一実施形態では、X₅は、ロイシン（L）である。

【0212】

概念7．X₄が、存在する、概念1～5のいずれか一項に記載の抗体または断片。

【0213】

概念8．X₄が、脂肪族アミノ酸であり、任意にGであってもよい、概念7に記載の抗体または断片。

【0214】

一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、およびイソロイシンから選択される。

【0215】

一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、グリシンおよびアラニンから選択される。一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、グリシンおよびバリンから選択される。一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、グリシンおよびロイシンから選択される。一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、グリシンおよびイソロイシンから選択される。一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、アラニンおよびバリンから選択される。一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、アラニンおよびロイシンから選択される。一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、アラニンおよびイソロイシンから選択される。一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、バリンおよびロイシンから選択される。一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、バリンおよびイソロイシンから選択される。一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、ロイシンおよびイソロイシンから選択される。

【0216】

一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、およびイソロイシンのそれぞれのうちの3つから選択される。一実施形態では、ヒドロキシル含有アミノ酸は、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、およびイソロイシンのそれぞれのうちの4つから選択される。

【0217】

概念9．hPD-L1に特異的に結合し、hPD-L1への結合について抗体1D05と競合し、配列番号29もしくは32のCDRH3配列、または6個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号29もしくは32のCDRH3配列を含むV_Hドメインを含む、任意に概念1～8のいずれか一項に記載の抗体またはその断片であってもよい、抗体またはその断片。

【0218】

概念9a：hPD-L1に特異的に結合し、hPD-L1への結合について抗体84G09と競合し、配列番号9もしくは12のCDRH3配列、または6個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号9もしくは12のCDRH3配列を含むV_Hドメインを含む、任意に概念1～8のいずれか一項に記載の抗体またはその断片であってもよい、抗体またはその断片。

【0219】

概念9b：hPD-L1に特異的に結合し、hPD-L1への結合について抗体411B08と競合し、配列番号54もしくは57のCDRH3配列、または6個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号54もしくは57のCDRH3配列を含むV_Hドメインを含む、任意に概念1～8のいずれか一項に記載の抗体またはその断片であってもよい、抗体またはその断片。

【0220】

概念9c：hPD-L1に特異的に結合し、hPD-L1への結合について抗体411C04と競合し、配列番号74もしくは77のCDRH3配列、または6個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号74もしくは77のCDRH3配列を含むV_Hドメインを含む、任意に概念1～8のいずれか一項に記載の抗体またはその断片であってもよい、抗体またはその断片。

【0221】

概念9d：hPD-L1に特異的に結合し、hPD-L1への結合について抗体411D07と競合し、配列番号94もしくは97のCDRH3配列、または3個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号94もしくは97のCDRH3配列を含むV_Hドメインを含む、任意に概念1～8のいずれか一項に記載の抗体またはその断片であってもよい、抗体またはその断片。

10

【0222】

概念9e：hPD-L1に特異的に結合し、hPD-L1への結合について抗体385F01と競合し、配列番号114もしくは117のCDRH3配列、または6個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号114もしくは117のCDRH3配列を含むV_Hドメインを含む、任意に概念1～8のいずれか一項に記載の抗体またはその断片であってもよい、抗体またはその断片。

【0223】

概念9f：hPD-L1に特異的に結合し、hPD-L1への結合について抗体386H03と競合し、配列番号144もしくは147のCDRH3配列、または3個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号144もしくは147のCDRH3配列を含むV_Hドメインを含む、任意に概念1～8のいずれか一項に記載の抗体またはその断片であってもよい、抗体またはその断片。

20

【0224】

概念9g：hPD-L1に特異的に結合し、hPD-L1への結合について抗体389A03と競合し、配列番号174もしくは177のCDRH3配列、または6個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号174もしくは177のCDRH3配列を含むV_Hドメインを含む、任意に概念1～8のいずれか一項に記載の抗体またはその断片であってもよい、抗体またはその断片。

30

【0225】

概念9h：hPD-L1に特異的に結合し、hPD-L1への結合について抗体413D08と競合し、配列番号134もしくは137のCDRH3配列、または5個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号134もしくは137のCDRH3配列を含むV_Hドメインを含む、任意に概念1～8のいずれか一項に記載の抗体またはその断片であってもよい、抗体またはその断片。

【0226】

概念9i：hPD-L1に特異的に結合し、hPD-L1への結合について抗体413G05と競合し、配列番号240もしくは243のCDRH3配列、または6個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号240もしくは243のCDRH3配列を含むV_Hドメインを含む、任意に概念1～8のいずれか一項に記載の抗体またはその断片であってもよい、抗体またはその断片。

40

【0227】

概念9j：hPD-L1に特異的に結合し、hPD-L1への結合について抗体413F09と競合し、配列番号260もしくは263のCDRH3配列、または6個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号260もしくは263のCDRH3配列を含むV_Hドメインを含む、任意に概念1～8のいずれか一項に記載の抗体またはその断片であってもよい、抗体またはその断片。

【0228】

概念9k：hPD-L1に特異的に結合し、hPD-L1への結合について抗体414

50

B06と競合し、配列番号280もしくは283のCDRH3配列、または6個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号280もしくは283のCDRH3配列を含むV_Hドメインを含む、任意に概念1～8のいずれか一項に記載の抗体またはその断片であってもよい、抗体またはその断片。

【0229】

概念9l：hPD-L1に特異的に結合し、hPD-L1への結合について抗体416E01と競合し、配列番号345もしくは348のCDRH3配列、または6個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号345もしくは348のCDRH3配列を含むV_Hドメインを含む、任意に概念1～8のいずれか一項に記載の抗体またはその断片であってもよい、抗体またはその断片。

【0230】

概念9、9a～l、17、17a～l、18、18a～l、19、19a～l、22、22a～l、23、23a～l、24、および24a～lの全てにおいて、一実施形態では、CDRは、1つのアミノ酸置換を含み、これは保存的アミノ酸置換であり得る。概念9、9a～l、17、17a～l、18、18a～l、19、19a～l、22、22a～l、23、23a～l、24、および24a～lの全てにおいて、一実施形態では、CDRは、2つのアミノ酸置換を含み、これは保存的アミノ酸置換であり得る。概念9、9a～l、17、17a～l、18、18a～l、19、19a～l、22、22a、22b、22d、22f、22g、24、および24a～lの全てにおいて、一実施形態では、CDRは、3つのアミノ酸置換を含み、これは保存的アミノ酸置換であり得る。概念9、9a～c、9e、9g～l、17、17a～c、17e、17g～l、19、19a、22、22d、22f、22g、24、および24a～lの全てにおいて、一実施形態では、CDRは、4つのアミノ酸置換を含み、これは保存的アミノ酸置換であり得る。概念9、9a～c、9e、9g～l、17、17a～c、17e、17g～l、22d、22f、および22gの全てにおいて、一実施形態では、CDRは、5つのアミノ酸置換を含み、これは保存的アミノ酸置換であり得る。概念9、9a～c、9e、9g、9i～l、17、17a～c、17e、17g、および17i～lの全てにおいて、一実施形態では、CDRは、6つのアミノ酸置換を含み、これは保存的アミノ酸置換であり得る。

【0231】

アミノ酸置換には、アミノ酸が異なる天然型アミノ酸残基で置き換えられる改変が含まれる。かかる置換は、「保存的」として分類され得、この場合、ポリペプチド中に含有されるアミノ酸残基は、極性、側鎖官能性、またはサイズのいずれかについて類似の特徴を有する別の天然型アミノ酸で置き換えられる。かかる保存的置換は、当該技術分野で周知である。本発明によって包含される置換はまた、「非保存的」であってもよく、この場合、ペプチド中に存在するアミノ酸残基が、異なる群由来の天然型アミノ酸等の異なる特性を有するアミノ酸で置換される（例えば、家電または疎水性のアミノ酸をアラニンで置換する）か、または代替的には、天然型アミノ酸が特殊なアミノ酸で置換される。

【0232】

一実施形態では、保存的アミノ酸置換は、本明細書に記載される通りである。例えば、置換は、FによるYの置換、SまたはKによるTの置換、AによるPの置換、DまたはQによるEの置換、DまたはGによるNの置換、KによるRの置換、NまたはAによるGの置換、SまたはKによるTの置換、NまたはEによるDの置換、LまたはVによるIの置換、YによるFの置換、TまたはAによるSの置換、KによるRの置換、NまたはAによるGの置換、RによるKの置換、S、K、またはPによるAの置換であり得る。別の実施形態では、保存的アミノ酸置換は、YがFによって置換され、TがAまたはSによって置換され、IがLまたはVによって置換され、WがYによって置換され、MがLによって置換され、NがDによって置換され、GがAによって置換され、TがAまたはSによって置換され、DがNによって置換され、IがLまたはVによって置換され、FがYまたはLによって置換され、SがAまたはTによって置換され、AがS、G、T、またはVによって置換されるものであり得る。

【0233】

概念10. hPD-L1に特異的に結合し、12～20個のアミノ酸のCDRH3を含むV_Hドメインを含み、ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD遺伝子セグメント、およびヒトJ_H遺伝子セグメントの組換えに由来し、ヒトJ_H遺伝子セグメントが、IGHJ5（例えば、IGHJ5*02）である、抗体または断片。

【0234】

一実施形態では、CDRH3は、14～17個のアミノ酸であり、ヒトJ_H遺伝子セグメントは、IGHJ5（例えば、IGHJ5*02）である。

【0235】

概念10a hPD-L1に特異的に結合し、8～16個のアミノ酸のCDRH3を含むV_Hドメインを含み、ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD遺伝子セグメント、およびヒトJ_H遺伝子セグメントの組換えに由来し、ヒトJ_H遺伝子セグメントが、IGHJ4（例えば、IGHJ4*02）、IGHJ5（例えば、IGHJ5*02）、およびIGHJ6（例えば、IGHJ6*02）から選択される、抗体または断片。

10

【0236】

別の実施形態では、ヒトJ_H遺伝子セグメントは、IGHJ6（例えば、IGHJ6*02）である。別の実施形態では、CDRH3は、10～17個のアミノ酸であり、ヒトJ_H遺伝子セグメントは、IGHJ6（例えば、IGHJ6*02）である。

【0237】

別の実施形態では、ヒトJ_H遺伝子セグメントは、IGHJ4（例えば、IGHJ4*02）である。別の実施形態では、CDRH3は、7～17個のアミノ酸であり、ヒトJ_H遺伝子セグメントは、IGHJ4（例えば、IGHJ4*02）である。

20

【0238】

任意に、概念10または10aの抗体は、結合親和性、K_{on}およびK_{off}速度、発現レベル、半減期等を含む、概念1～9の特性のいずれかを有してもよい。

【0239】

概念11. ヒトV_H遺伝子セグメントが、IGHV3（例えば、IGHV3-9*01等のIGHV3-9）である、概念10または10aに記載の抗体または断片。

【0240】

概念11a ヒトV_H遺伝子セグメントが、IGHV3（例えば、IGHV3-9*01等のIGHV3-9、もしくは例えば、IGHV3-7*01等のIGHV3-7、もしくは例えば、IGHV3-33*01等のIGHV3-33、もしくは例えば、IGHV3-11*01等のIGHV3-11、もしくは例えば、IGHV3-23*04等のIGHV3-23）またはIGHV4（例えば、IGHV4-4*02等のIGHV4-4、もしくは例えば、IGHV4-39*01等のIGHV4-39）から選択される、概念10または10aに記載の抗体または断片もまた提供される。

30

【0241】

一実施形態では、ヒトV_H遺伝子セグメントは、IGHV3（例えば、IGHV3-7*01等のIGHV3-7）である。一実施形態では、ヒトV_H遺伝子セグメントは、IGHV3（例えば、IGHV3-33*01等のIGHV3-33）である。一実施形態では、ヒトV_H遺伝子セグメントは、IGHV3（例えば、IGHV3-11*01等のIGHV3-11）である。一実施形態では、ヒトV_H遺伝子セグメントは、IGHV3（例えば、IGHV3-23*04等のIGHV3-23）である。

40

【0242】

一実施形態では、ヒトV_H遺伝子セグメントは、IGHV4（例えば、例えば、IGHV4-4*02等のIGHV4-4）である。一実施形態では、ヒトV_H遺伝子セグメントは、IGHV4（例えば、IGHV4-39*01等のIGHV4-39）である。

【0243】

概念11b ヒトD遺伝子セグメントが、IGHD1（例えば、IGHD1-20*01等のIGHD1-20）、IGHD3（例えば、IGHD3-10*01等のIGHD

50

3-10)、IGHD4 (例えば、IGHD4-11*01等のIGHD4-11)、IGHD5 (例えば、IGHD5-18*01等のIGHD5-7)、およびIGHD6 (例えば、IGHD6-13*01等のIGHD6-13) から選択される、概念10、10a、11、または11aに記載の抗体または断片もまた提供される。

【0244】

一実施形態では、ヒトD遺伝子セグメントは、IGHD1 (例えば、IGHD1-20*01等のIGHD1-20) である。一実施形態では、ヒトD遺伝子セグメントは、IGHD3 (例えば、IGHD3-10*01等のIGHD3-10) である。一実施形態では、ヒトD遺伝子セグメントは、IGHD4 (例えば、IGHD4-11*01等のIGHD4-11) である。一実施形態では、ヒトD遺伝子セグメントは、IGHD5 (例えば、IGHD5-19*01等のIGHD5-18) である。一実施形態では、ヒトD遺伝子セグメントは、IGHD6 (例えば、IGHD6-13*01等のIGHD6-13) である。

【0245】

概念10、11、および11aのいずれにおいても、V_H、D_H、およびJ_H遺伝子セグメントは、本明細書において以下の表5中の抗体の組み合わせで記載される通りである。一実施形態では、抗体の重鎖は、IGHV3 (例えば、IGHV3-7*01等のIGHV3-7)、IGHD4 (例えば、IGHD4-11*01等のIGHD4-11)、およびIGHJ4 (例えば、IGHJ4*02) の組み合わせに由来する。一実施形態では、抗体の重鎖は、IGHV4 (例えば、IGHV4-4*02等のIGHV4-4)、IGHD3 (例えば、IGHD3-10*01等のIGHD3-10)、およびIGHJ4 (例えば、IGHJ4*02) の組み合わせに由来する。一実施形態では、抗体の重鎖は、IGHV4 (例えば、IGHV4-39*01等のIGHV4-39)、IGHD6 (例えば、IGHD6-13*01等のIGHD6-13)、およびIGHJ1 (例えば、IGHJ1*01) の組み合わせに由来する。一実施形態では、抗体の重鎖は、IGHV3 (例えば、IGHV3-33*01等のIGHV3-33)、IGHD5 (例えば、IGHD5-18*01等のIGHD5-18)、およびIGHJ6 (例えば、IGHJ6*02) の組み合わせに由来する。一実施形態では、抗体の重鎖は、IGHV3 (例えば、IGHV3-11*01等のIGHV3-11)、IGHD1 (例えば、IGHD1-20*01等のIGHD1-20)、およびIGHJ6 (例えば、IGHJ6*02) の組み合わせに由来する。一実施形態では、抗体の重鎖は、IGHV3 (例えば、IGHV3-23*04等のIGHV3-23)、IGHD5 (例えば、IGHD5-18*01等のIGHD5-18)、およびIGHJ4 (例えば、IGHJ4*02) の組み合わせに由来する。一実施形態では、抗体の重鎖は、IGHV3 (例えば、IGHV3-7*01等のIGHV3-7)、IGHD5 (例えば、IGHD5-24*01等のIGHD5-24)、およびIGHJ4 (例えば、IGHJ4*02) の組み合わせに由来する。一実施形態では、抗体の重鎖は、IGHV3 (例えば、IGHV3-23*04等のIGHV3-23)、IGHD6 (例えば、IGHD6-13*01等のIGHD6-13)、およびIGHJ4 (例えば、IGHJ4*02) の組み合わせに由来する。

【0246】

概念12. 当該抗体または断片が、ヒトV_κ遺伝子セグメントおよびJ_κ遺伝子セグメントの組換えに由来するV_Lドメインを含み、ヒトV_κ遺伝子セグメントが、IGKV1D (例えば、IGKV1D-39*01等のIGKV1D-39) である、概念10、10a、11、11a、または11bに記載の抗体または断片。

【0247】

概念12a ヒトV_κ遺伝子セグメントが、IGKV1 (例えば、IGKV1-17*01等のIGKV1-17、または例えば、IGKV1-9*d01等のIGKV1-9、または例えば、IGKV1D-12*02等のIGKV1D-12、または例えば、IGKV1D-39*01等のIGKV1D-39) およびIGKV4 (例えば、IGKV4-1*01等のIGKV4-1) から選択される、概念10、10a、11、11a、

10

20

30

40

50

または11bのいずれかに記載の抗体または断片もまた提供される。

【0248】

一実施形態では、ヒトV_κ遺伝子セグメントは、IG_κV1（例えば、IG_κV1-17*01等のIG_κV1-17）である。一実施形態では、ヒトV_κ遺伝子セグメントは、IG_κV1（例えば、IG_κV1-9*d01等のIG_κV1-9）である。一実施形態では、ヒトV_κ遺伝子セグメントは、IG_κV1（例えば、IG_κV1D-12*02等のIG_κV1D-12）である。一実施形態では、ヒトV_κ遺伝子セグメントは、IG_κV1（例えば、IG_κV1D-39*01等のIG_κV1D-39）である。

【0249】

一実施形態では、ヒトV_κ遺伝子セグメントは、IG_κV1 IG_κV4（例えば、IG_κV4-1*01等のIG_κV4-1）である。

【0250】

概念12b ヒトJ_κ遺伝子セグメントが、IG_κJ1（例えば、IG_κJ1*01）、IG_κJ2（例えば、IG_κJ2*04）、IG_κJ3（例えば、IG_κJ3*01）、IG_κJ4（例えば、IG_κJ4*01）、またはIG_κJ5（例えば、IG_κJ5*01）から選択される、概念10、10a、11、または11aに記載の抗体または断片もまた提供される。

【0251】

一実施形態では、ヒトJ_κ遺伝子セグメントは、IG_κJ1（例えば、IG_κJ1*01）である。一実施形態では、ヒトJ_κ遺伝子セグメントは、IG_κJ2（例えば、IG_κJ2*04）である。一実施形態では、ヒトJ_κ遺伝子セグメントは、IG_κJ3（例えば、IG_κJ3*01）である。一実施形態では、ヒトJ_κ遺伝子セグメントは、IG_κJ4（例えば、IG_κJ4*01）である。一実施形態では、ヒトJ_κ遺伝子セグメントは、IG_κJ5（例えば、IG_κJ5*01）である。

【0252】

概念12および12aのいずれにおいても、V_κおよびJ_κ遺伝子セグメントは、本明細書において以下の表5中の抗体の組み合わせで記載される通りである。一実施形態では、抗体の軽鎖は、IGKV1D（例えば、IGKV1D-12*02等のIGKV1D-12）およびIGKJ3（例えば、IGKJ3*01）の組み合わせに由来する。一実施形態では、抗体の軽鎖は、IGKV4（例えば、IGKV14-1*01等のIGKV4-1）およびIGKJ2（例えば、IGKJ2*04）の組み合わせに由来する。一実施形態では、抗体の軽鎖は、IGKV1（例えば、IGKV1-17*01等のIGKV1-17）およびIGKJ1（例えば、IGKJ1*01）の組み合わせに由来する。一実施形態では、抗体の軽鎖は、IGKV1D（例えば、IGKV1D-12*02等のIGKV1D-12）およびIGKJ4（例えば、IGKJ4*01）の組み合わせに由来する。一実施形態では、抗体の軽鎖は、IGKV1（例えば、IGKV1-9*d01等のIGKV1-9）およびIGKJ5（例えば、IGKJ5*01）の組み合わせに由来する。一実施形態では、抗体の軽鎖は、IGKV1D（例えば、IGKV1D-12*02等のIGKV1D-12）およびIGKJ5（例えば、IGKJ5*01）の組み合わせに由来する。

【0253】

概念13．抗体1D05が特異的に結合するエピトープと同一であるエピトープに特異的に結合する、抗体またはその断片。

【0254】

概念13a．抗体84G09が特異的に結合するエピトープと同一であるエピトープに特異的に結合する、抗体またはその断片。

【0255】

概念13b．抗体411B08が特異的に結合するエピトープと同一であるエピトープに特異的に結合する、抗体またはその断片。

【0256】

10

20

30

40

50

概念 13 c. 抗体 411C04 が特異的に結合するエピトープと同一であるエピトープに特異的に結合する、抗体またはその断片。

【0257】

概念 13 d. 抗体 411D07 が特異的に結合するエピトープと同一であるエピトープに特異的に結合する、抗体またはその断片。

【0258】

概念 13 e. 抗体 385F01 が特異的に結合するエピトープと同一であるエピトープに特異的に結合する、抗体またはその断片。

【0259】

概念 13 f. 抗体 386H03 が特異的に結合するエピトープと同一であるエピトープに特異的に結合する、抗体またはその断片。

10

【0260】

概念 13 g. 抗体 389A03 が特異的に結合するエピトープと同一であるエピトープに特異的に結合する、抗体またはその断片。

【0261】

概念 13 h. 抗体 413D08 が特異的に結合するエピトープと同一であるエピトープに特異的に結合する、抗体またはその断片。

【0262】

概念 13 i. 抗体 413G05 が特異的に結合するエピトープと同一であるエピトープに特異的に結合する、抗体またはその断片。

20

【0263】

概念 13 j. 抗体 413F09 が特異的に結合するエピトープと同一であるエピトープに特異的に結合する、抗体またはその断片。

【0264】

概念 13 k. 抗体 414B06 が特異的に結合するエピトープと同一であるエピトープに特異的に結合する、抗体またはその断片。

【0265】

概念 13 l. 抗体 416E01 が特異的に結合するエピトープと同一であるエピトープに特異的に結合する、抗体またはその断片。

【0266】

30

これらの概念に記載される抗体は、本明細書における上記の配列を有する。

【0267】

一実施形態では、概念 13、13 a～13 l における抗体が結合するエピトープと実質的に同様であるエピトープに特異的に結合する抗体が提供される。

【0268】

抗体と抗原との相互作用に關与する接触アミノ酸残基は、当該技術分野で既知の様々な方法によって判定され得る。

【0269】

一実施形態では、抗原配列のアミノ酸の連続的置換（抗原のコード配列の DNA を変異させるために標準的な分子生物学技術を使用する）、この場合、アラニン（別名、アラニンスキャン）またはまたは別の無関係のアミノ酸による hPD-L1 の置換は、その変異により抗体が目的の抗原を認識する能力を低減させるかまたは取り除かれることになる残基を提供し得る。結合は、限定されるものではないが、SPR、HTRF、ELISA（本明細書の他の箇所に記載されている）等の標準的な技術を使用して評価され得る。抗原配列アミノ酸の側鎖の電化を変える（例えば、リシンをグルタミン酸に変える）、極性および非極性残基を交換する（例えば、セリンをロイシンに変える）等のように、結合の途絶を高めるために他の置換を行ってもよい。アラニンスキャンまたは他のアミノ置換法は、組換え型可溶性抗原を用いて、または標的が細胞膜標的である場合には、変異したバージョンの一過性もしくは安定性発現を使用して細胞上に直接的に実施することができる。

40

【0270】

50

一実施形態では、抗体と抗原との間の接触残基を判定する（すなわち、抗体が結合するエピトープを判定する）ために、タンパク質結晶構造解析が使用され得、結晶構造解析は、抗体－抗原相互作用に関与する接触残基の直接視覚化を可能にする。標準的なX線結晶構造解析と並んで、抗体とHIVカプシドタンパク質との間の接触残基を判定するために低温電子顕微鏡法が使用されてきた（Lee, Jeong Hyun, et al. 「Antibodies to a conformational epitope on gp41 neutralize HIV-1 by destabilizing the Env spike.」, Nature communications, 6, (2015)を参照されたい）。

【0271】

一実施形態では、抗体が直鎖状エピトープを認識した場合、抗原配列に基づいて短鎖ペプチドが産生され得、これらのペプチドに対する抗体の結合は、これらに限定されないが、SPR、HTRF、ELISA（これらは本明細書の他の箇所に記載されている）等の標準的な技術を使用して評価され得る。エピトープのさらなる調査は、結合を示す任意のペプチド上でアラニンスクランを実施することによって提供され得る。直鎖状ペプチドの代わりに、骨格上へのペプチドの化学結合を使用するPepscan技術（<http://www.pepscan.com/>）を使用して配座スクランが実施され得、これは、CD20標的化抗体上の不連続のエピトープを判定するために使用されている（Niederfellner, Gerhard, et al. 「Epitope characterization and crystal structure of GA101 provide insights into the molecular basis for type I/II distinction of CD20 antibodies.」, Blood, 118. 2, (2011), 358-367.）。

【0272】

一実施形態では、結合エピトープを同定するために、限定タンパク質消化および質量分光光度測定が使用され得る。抗体－抗原複合体は、これに限定されないが、トリプシン等のプロテアーゼによって消化される。消化された複合体ペプチドを抗体単独および抗原単独の消化質量分光光度測定を比較して、特定のエピトープが複合体形成によって保護されているかどうかを判定する。相互作用に関与する個々のアミノ酸残基を絞るために、アミノ酸置換を伴うさらなる作用である競合結合が用いられ得る（例えば、Suckau, Detlev, et al. 「Molecular epitope identification by limited proteolysis of an immobilized antigen-antibody complex and mass spectrometric peptide mapping.」, Proceedings of the National Academy of Sciences, 87. 24, (1990), 9848-9852を参照されたい）。

【0273】

したがって、一実施形態では、エピトープの接触残基は、無関係のアミノ酸スクラン（例えば、アラニンスクラン）を用いて同定される。別の実施形態では、無関係のアミノ酸スクラン（例えば、アラニンスクラン）は、SPR、HTRF、ELISA、X線結晶構造解析、低温電子顕微鏡法、および限定タンパク質消化と質量分析法との組み合わせから選択される技術を使用して実施される。一実施形態では、無関係のアミノ酸スクラン（例えば、アラニンスクラン）は、HTRFを使用して実施される。一実施形態では、無関係のアミノ酸スクラン（例えば、アラニンスクラン）は、ELISAを使用して実施される。

【0274】

アラニンスクランがELISAまたはHTRFのいずれかを用いて実施されるとき、シグナルの低減が少なくとも25%である場合に、アミノ酸残基はエピトープに寄与するものとして同定される。一実施形態では、シグナルの低減は、少なくとも30%である。一実施形態では、シグナルの減少は、少なくとも35%である。一実施形態では、シグナルの減少は、少なくとも40%である。一実施形態では、シグナルの減少は、少なくとも4

10

20

30

40

50

5 %である。一実施形態では、シグナルの減少は、少なくとも50 %である。一実施形態では、シグナルの減少は、少なくとも55 %である。一実施形態では、シグナルの減少は、少なくとも60 %である。一実施形態では、シグナルの減少は、少なくとも70 %である。一実施形態では、シグナルの減少は、少なくとも75 %である。一実施形態では、シグナルの減少は、少なくとも80 %である。一実施形態では、シグナルの減少は、少なくとも85 %である。一実施形態では、シグナルの減少は、少なくとも90 %である。

【0275】

アラニンスキャンがSPRを用いて実施されるとき、親和性の少なくとも10倍の低減が存在する場合に、アミノ酸残基はエピトープに寄与するものとして同定される。一実施形態では、親和性の低減は、少なくとも15倍である。一実施形態では、親和性の低減は、少なくとも20倍である。一実施形態では、親和性の低減は、少なくとも30倍である。一実施形態では、親和性の低減は、少なくとも40倍である。一実施形態では、親和性の低減は、少なくとも50倍である。一実施形態では、親和性の低減は、少なくとも100倍である。

【0276】

したがって、一実施形態では、エピトープの接触残基は、X線結晶構造解析によって同定される。したがって、一実施形態では、エピトープの接触残基は、低温電子顕微鏡法によって同定される。したがって、一実施形態では、エピトープの接触残基は、限定タンパク質消化と質量分析法との組み合わせによって同定される。

【0277】

概念14. エピトープが、無関係のアミノ酸スキャンまたはX線結晶構造解析によって同定される、概念13に記載の抗体または断片。

【0278】

概念15. エピトープの接触残基が、SPRによって判定される、無関係のアミノ酸スキャン、例えばアラニンスキャンにおける親和性の少なくとも10倍の低減によって定義される、概念14に記載の抗体または断片。

【0279】

一実施形態では、親和性の減少は、少なくとも15倍である。一実施形態では、親和性の低減は、少なくとも20倍である。一実施形態では、親和性の低減は、少なくとも30倍である。一実施形態では、親和性の低減は、少なくとも40倍である。一実施形態では、親和性の低減は、少なくとも50倍である。一実施形態では、親和性の低減は、少なくとも100倍である。

【0280】

SPRは、上記のように実施され得る。

【0281】

概念16. hPD-L1への結合について抗体1D05と競合する、抗体またはその断片。

【0282】

競合は、表面プラズモン共鳴（SPR）によって判定され得、かかる技術は、当業者には容易に明らかである。SPRは、Biacore（商標）、Proteon（商標）、または別の標準的なSPR技術を使用して実施され得る。かかる競合は、例えば、hPD-L1の同一のまたは重複したエピトープに結合する抗体または断片に起因し得る。一実施形態では、競合は、ELISAによって判定され得、かかる技術は、当業者には容易に明らかである。一実施形態では、競合は、均一性時間分解蛍光法（HTRF）によって判定され得、かかる技術は、当業者には容易に明らかである。一実施形態では、競合は、蛍光標識細胞分取（FACS）によって判定され得、かかる技術は、当業者には容易に明らかである。一実施形態では、競合は、Fortebio Octet（登録商標）バイオレイヤーインターフェロメトリー（BLI）によって判定され得、かかる技術は、当業者には容易に明らかである。

【0283】

一実施形態では、抗体または断片は、細胞表面発現 h P D - L 1 への結合について h P D - 1（またはその融合タンパク質）と競合する（例えば、用量依存的様式で）。一実施形態では、抗体または断片は、可溶性 h P D L - 1 への結合について h P D - 1（またはその融合タンパク質）と競合する（例えば、用量依存的様式で）。

【0284】

一実施形態では、抗体または断片は、h P D - L 1 等の細胞表面発現 P D - L 1 への P D - 1 および／または C D 8 0 の結合を部分的または完全に阻害する。別の実施形態では、抗体または断片は、可溶性 h P D - L 1 への h P D - 1 および／または C D 8 0 の結合を部分的または完全に阻害する。いくつかの実施形態では、抗体または断片は、細胞表面発現 P D - 1 を有する細胞からの I F N γ 、C D 2 5、および I L - 2 の分泌を部分的または完全に増加させる。一実施形態では、抗体または断片は、可溶性 h P D - L 1 への C D 8 0 の結合を部分的または完全に阻害するが、細胞表面発現 P D - L 1 への P D - 1 の結合の検出可能な阻害を一切示さない。一実施形態では、抗体または断片は、可溶性 h P D - L 1 への C D 8 0 の結合を部分的または完全に阻害するが、可溶性 P D - L 1 への P D - 1 の結合の検出可能な阻害を一切示さない。

【0285】

本明細書で使用される場合、「阻害する」、「阻害」、「阻害すること」等は、本明細書で使用される場合、アンタゴニスト（例えば、抗体またはその断片）が、リガンド（例えば、P D - L 1）への受容体（例えば、C D 8 0 または P D - 1）の結合を部分的または完全に妨げるエピトープに結合する能力を指す。アンタゴニストが結合するエピトープが、リガンドの結合部位を完全に遮断すると、リガンド結合は完全に妨げられ（これは、重複エピトープの場合には物理的遮断、またはアンタゴニストがその固有のエピトープへのリガンド結合を妨げる程大きい場合には立体遮断であり得る）、リガンドは、循環から除去されない。したがって、循環するリガンドの濃度が増加したように見える場合がある。アンタゴニストが結合するエピトープがリガンドの結合部位を部分的に遮断する場合、リガンドは、結合することができる場合があるが、弱く結合するのみである（部分的阻害の場合）か、または天然結合相互作用とは異なる配向で結合する。この場合、リガンドのうちのいくつかは、循環から除去され得るが、リガンド結合部位が完全に遊離し、結合に利用可能である場合ほど多くは除去されない。したがって、阻害とは、リガンドと受容体との物理的相互作用を指す。阻害は、H T R F によって測定することができ、これは、本明細書における他の箇所、および M a t h i s（1995）C l i n i c a l C h e m i s t r y 41（9），1391-1397においてより詳細に記載される。阻害はまた、受容体が細胞上で発現されるフローサイトメトリー、または受容体がプレートに吸着される E L I S A によって測定され得る。

【0286】

概念 16 a . h P D - L 1 への結合について抗体 8 4 G 0 9 と競合する、抗体またはその断片。

【0287】

概念 16 b . h P D - L 1 への結合について抗体 4 1 1 B 0 8 と競合する、抗体またはその断片。

【0288】

概念 16 c . h P D - L 1 への結合について抗体 4 1 1 C 0 4 と競合する、抗体またはその断片。

【0289】

概念 16 d . h P D - L 1 への結合について抗体 4 1 1 D 0 7 と競合する、抗体またはその断片。

【0290】

概念 16 e . h P D - L 1 への結合について抗体 3 8 5 F 0 1 と競合する、抗体またはその断片。

【0291】

概念 16 f. h P D - L 1 への結合について抗体 3 8 6 H 0 3 と競合する、抗体またはその断片。

【 0 2 9 2 】

概念 16 g. h P D - L 1 への結合について抗体 3 8 9 A 0 3 と競合する、抗体またはその断片。

【 0 2 9 3 】

概念 16 h. h P D - L 1 への結合について抗体 4 1 3 D 0 8 と競合する、抗体またはその断片。

【 0 2 9 4 】

概念 16 i. h P D - L 1 への結合について抗体 4 1 3 G 0 5 と競合する、抗体またはその断片。

10

【 0 2 9 5 】

概念 16 j. h P D - L 1 への結合について抗体 4 1 3 F 0 9 と競合する、抗体またはその断片。

【 0 2 9 6 】

概念 16 k. h P D - L 1 への結合について抗体 4 1 4 B 0 6 と競合する、抗体またはその断片。

【 0 2 9 7 】

概念 16 l. h P D - L 1 への結合について抗体 4 1 6 E 0 1 と競合する、抗体またはその断片。

20

【 0 2 9 8 】

抗体は、本明細書において上記の配列を有する。

【 0 2 9 9 】

概念 17. V_H ドメインが、配列番号 29 もしくは 32 の C D R H 3 配列、または 6 個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号 29 もしくは 32 の C D R H 3 配列を含む、概念 10 ~ 16 のいずれか一項に記載の抗体または断片。

【 0 3 0 0 】

概念 17 a : V_H ドメインが、配列番号 9 もしくは 12 の C D R H 3 配列、または 6 個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号 9 もしくは 12 の C D R H 3 配列を含む、概念 10 ~ 16 のいずれか一項（但し、概念 13 に従属する場合には概念 13 a に従属し、概念 16 に従属する場合には概念 16 a に従属する）に記載の抗体またはその断片。

30

【 0 3 0 1 】

概念 17 b : V_H ドメインが、配列番号 54 もしくは 57 の C D R H 3 配列、または 6 個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号 54 もしくは 57 の C D R H 3 配列を含む、概念 10 ~ 16 のいずれか一項（但し、概念 13 に従属する場合には概念 13 b に従属し、概念 16 に従属する場合には概念 16 b に従属する）に記載の抗体またはその断片。

【 0 3 0 2 】

概念 17 c : V_H ドメインが、配列番号 74 もしくは 77 の C D R H 3 配列、または 6 個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号 74 もしくは 77 の C D R H 3 配列を含む、概念 10 ~ 16 のいずれか一項（但し、概念 13 に従属する場合には概念 13 c に従属し、概念 16 に従属する場合には概念 16 c に従属する）に記載の抗体またはその断片。

40

【 0 3 0 3 】

概念 17 d : V_H ドメインが、配列番号 94 もしくは 97 の C D R H 3 配列、または 3 個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号 94 もしくは 97 の C D R H 3 配列を含む、概念 10 ~ 16 のいずれか一項（但し、概念 13 に従属する場合には概念 13 d に従属し、概念 16 に従属する場合には概念 16 d に従属する）に記載の抗体またはその断片。

【 0 3 0 4 】

概念 17 e : V_H ドメインが、配列番号 114 もしくは 117 の C D R H 3 配列、または 6 個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号 114 もしくは 117 の C D R H 3 配列を含む、概念 10 ~ 16 のいずれか一項（但し、概念 13 に従属する場合には概念 13 e に

50

従属し、概念 16 に従属する場合には概念 16 e に従属する) に記載の抗体またはその断片。

【0305】

概念 17 f : V_Hドメインが、配列番号 144 もしくは 147 の CDRH3 配列、または 3 個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号 144 もしくは 147 の CDRH3 配列を含む、概念 10 ~ 16 のいずれか一項 (但し、概念 13 に従属する場合には概念 13 f に従属し、概念 16 に従属する場合には概念 16 f に従属する) に記載の抗体またはその断片。

【0306】

概念 17 g : V_Hドメインが、配列番号 174 もしくは 177 の CDRH3 配列、または 6 個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号 174 もしくは 177 の CDRH3 配列を含む、概念 10 ~ 16 のいずれか一項 (但し、概念 13 に従属する場合には概念 13 g に従属し、概念 16 に従属する場合には概念 16 g に従属する) に記載の抗体またはその断片。

10

【0307】

概念 17 h : V_Hドメインが、配列番号 134 もしくは 137 の CDRH3 配列、または 5 個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号 134 もしくは 137 の CDRH3 配列を含む、概念 10 ~ 16 のいずれか一項 (但し、概念 13 に従属する場合には概念 13 h に従属し、概念 16 に従属する場合には概念 16 h に従属する) に記載の抗体またはその断片。

20

【0308】

概念 17 i : V_Hドメインが、配列番号 240 もしくは 243 の CDRH3 配列、または 6 個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号 240 もしくは 243 の CDRH3 配列を含む、概念 10 ~ 16 のいずれか一項 (但し、概念 13 に従属する場合には概念 13 i に従属し、概念 16 に従属する場合には概念 16 i に従属する) に記載の抗体またはその断片。

【0309】

概念 17 j : V_Hドメインが、配列番号 260 もしくは 263 の CDRH3 配列、または 6 個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号 260 もしくは 263 の CDRH3 配列を含む、概念 10 ~ 16 のいずれか一項 (但し、概念 13 に従属する場合には概念 13 j に従属し、概念 16 に従属する場合には概念 16 j に従属する) に記載の抗体またはその断片。

30

【0310】

概念 17 k : V_Hドメインが、配列番号 280 もしくは 283 の CDRH3 配列、または 6 個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号 280 もしくは 283 の CDRH3 配列を含む、概念 10 ~ 16 のいずれか一項 (但し、概念 13 に従属する場合には概念 13 k に従属し、概念 16 に従属する場合には概念 16 k に従属する) に記載の抗体またはその断片。

【0311】

概念 17 l : V_Hドメインが、配列番号 345 もしくは 348 の CDRH3 配列、または 6 個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号 345 もしくは 348 の CDRH3 配列を含む、概念 10 ~ 16 のいずれか一項 (但し、概念 13 に従属する場合には概念 13 l に従属し、概念 16 に従属する場合には概念 16 l に従属する) に記載の抗体またはその断片。

40

【0312】

概念 18 . V_Hドメインが、配列番号 27 もしくは 30 の CDRH1 配列、または 3、2、もしくは 1 個のアミノ酸置換を含有する配列番号 27 もしくは 30 の CDRH1 配列を含む、概念 1 ~ 17 のいずれかに記載の抗体または断片。

【0313】

概念 18 a : V_Hドメインが、配列番号 7 もしくは 10 の CDRH1 配列、または 3、

50

2、または1個のアミノ酸置換（複数可）を含む配列番号7もしくは10のCDRH1配列を含む、概念1～17のいずれか一項（但し、概念9に従属する場合には概念9aに従属し、概念13に従属する場合には概念13aに従属し、概念16に従属する場合には概念16aに従属し、概念17に従属する場合には概念17aに従属する）に記載の抗体またはその断片。

【0314】

概念18b：V_Hドメインが、配列番号52もしくは55のCDRH1配列、または3、2、または1個のアミノ酸置換（複数可）を含む配列番号52もしくは55のCDRH1配列を含む、概念1～17のいずれか一項（但し、概念9に従属する場合には概念9bに従属し、概念13に従属する場合には概念13bに従属し、概念16に従属する場合には概念16bに従属し、概念17に従属する場合には概念17bに従属する）に記載の抗体またはその断片。

10

【0315】

概念18c：V_Hドメインが、配列番号72もしくは75のCDRH1配列、または3、2、または1個のアミノ酸置換（複数可）を含む配列番号72もしくは75のCDRH1配列を含む、概念1～17のいずれか一項（但し、概念9に従属する場合には概念9cに従属し、概念13に従属する場合には概念13cに従属し、概念16に従属する場合には概念16cに従属し、概念17に従属する場合には概念17cに従属する）に記載の抗体またはその断片。

【0316】

概念18d：V_Hドメインが、配列番号92もしくは95のCDRH1配列、または3、2、または1個のアミノ酸置換（複数可）を含む配列番号92もしくは95のCDRH1配列を含む、概念1～17のいずれか一項（但し、概念9に従属する場合には概念9dに従属し、概念13に従属する場合には概念13dに従属し、概念16に従属する場合には概念16dに従属し、概念17に従属する場合には概念17dに従属する）に記載の抗体またはその断片。

20

【0317】

概念18e：V_Hドメインが、配列番号112もしくは115のCDRH1配列、または3、2、または1個のアミノ酸置換（複数可）を含む配列番号112もしくは115のCDRH1配列を含む、概念1～17のいずれか一項（但し、概念9に従属する場合には概念9eに従属し、概念13に従属する場合には概念13eに従属し、概念16に従属する場合には概念16eに従属し、概念17に従属する場合には概念17eに従属する）に記載の抗体またはその断片。

30

【0318】

概念18f：V_Hドメインが、配列番号142もしくは145のCDRH1配列、または3、2、または1個のアミノ酸置換（複数可）を含む配列番号142もしくは145のCDRH1配列を含む、概念1～17のいずれか一項（但し、概念9に従属する場合には概念9fに従属し、概念13に従属する場合には概念13fに従属し、概念16に従属する場合には概念16fに従属し、概念17に従属する場合には概念17fに従属する）に記載の抗体またはその断片。

40

【0319】

概念18g：V_Hドメインが、配列番号172もしくは175のCDRH1配列、または3、2、または1個のアミノ酸置換（複数可）を含む配列番号172もしくは175のCDRH1配列を含む、概念1～17のいずれか一項（但し、概念9に従属する場合には概念9gに従属し、概念13に従属する場合には概念13gに従属し、概念16に従属する場合には概念16gに従属し、概念17に従属する場合には概念17gに従属する）に記載の抗体またはその断片。

【0320】

概念18h：V_Hドメインが、配列番号132もしくは135のCDRH1配列、または3、2、または1個のアミノ酸置換（複数可）を含む配列番号132もしくは135の

50

C D R H 1 配列を含む、概念 1 ～ 1 7 のいずれか一項（但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 h に従属し、概念 1 3 に従属する場合には概念 1 3 h に従属し、概念 1 6 に従属する場合には概念 1 6 h に従属し、概念 1 7 に従属する場合には概念 1 7 h に従属する）に記載の抗体またはその断片。

【 0 3 2 1 】

概念 1 8 i : V_H ドメインが、配列番号 2 3 8 もしくは 2 4 1 の C D R H 1 配列、または 3、2、または 1 個のアミノ酸置換（複数可）を含む配列番号 2 3 8 もしくは 2 4 1 の C D R H 1 配列を含む、概念 1 ～ 1 7 のいずれか一項（但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 i に従属し、概念 1 3 に従属する場合には概念 1 3 i に従属し、概念 1 6 に従属する場合には概念 1 6 i に従属し、概念 1 7 に従属する場合には概念 1 7 i に従属する）に記載の抗体またはその断片。

10

【 0 3 2 2 】

概念 1 8 j : V_H ドメインが、配列番号 2 5 8 もしくは 2 6 1 の C D R H 1 配列、または 3、2、または 1 個のアミノ酸置換（複数可）を含む配列番号 2 5 8 もしくは 2 6 1 の C D R H 1 配列を含む、概念 1 ～ 1 7 のいずれか一項（但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 j に従属し、概念 1 3 に従属する場合には概念 1 3 j に従属し、概念 1 6 に従属する場合には概念 1 6 j に従属し、概念 1 7 に従属する場合には概念 1 7 j に従属する）に記載の抗体またはその断片。

【 0 3 2 3 】

概念 1 8 k : V_H ドメインが、配列番号 2 7 8 もしくは 2 8 1 の C D R H 1 配列、または 3、2、または 1 個のアミノ酸置換（複数可）を含む配列番号 2 7 8 もしくは 2 8 1 の C D R H 1 配列を含む、概念 1 ～ 1 7 のいずれか一項（但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 k に従属し、概念 1 3 に従属する場合には概念 1 3 k に従属し、概念 1 6 に従属する場合には概念 1 6 k に従属し、概念 1 7 に従属する場合には概念 1 7 k に従属する）に記載の抗体またはその断片。

20

【 0 3 2 4 】

概念 1 8 l : V_H ドメインが、配列番号 3 4 3 もしくは 3 4 6 の C D R H 1 配列、または 3、2、または 1 個のアミノ酸置換（複数可）を含む配列番号 3 4 3 もしくは 3 4 6 の C D R H 1 配列を含む、概念 1 ～ 1 7 のいずれか一項（但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 l に従属し、概念 1 3 に従属する場合には概念 1 3 l に従属し、概念 1 6 に従属する場合には概念 1 6 l に従属し、概念 1 7 に従属する場合には概念 1 7 l に従属する）に記載の抗体またはその断片。

30

【 0 3 2 5 】

概念 1 9 . V_H ドメインが、配列番号 2 8 もしくは 3 1 の C D R H 2 配列、または 4 個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号 2 8 もしくは 3 1 の C D R H 2 配列を含む、概念 1 ～ 1 8 のいずれかに記載の抗体または断片。

【 0 3 2 6 】

概念 1 9 a : V_H ドメインが、配列番号 8 もしくは 1 1 の C D R H 2 配列、または 4 個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号 8 もしくは 1 1 の C D R H 2 配列を含む、概念 1 ～ 1 8 のいずれか一項（但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 a に従属し、概念 1 3 に従属する場合には概念 1 3 a に従属し、概念 1 6 に従属する場合には概念 1 6 a に従属し、概念 1 7 に従属する場合には概念 1 7 a に従属し、概念 1 8 に従属する場合には概念 1 8 a に従属する）に記載の抗体またはその断片。

40

【 0 3 2 7 】

概念 1 9 b : V_H ドメインが、配列番号 5 3 もしくは 5 6 の C D R H 2 配列、または 3、2、または 1 個のアミノ酸置換（複数可）を含む配列番号 5 3 もしくは 5 6 の C D R H 2 配列を含む、概念 1 ～ 1 8 のいずれか一項（但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 b に従属し、概念 1 3 に従属する場合には概念 1 3 b に従属し、概念 1 6 に従属する場合には概念 1 6 b に従属し、概念 1 7 に従属する場合には概念 1 7 b に従属し、概念 1 8 に従属する場合には概念 1 8 b に従属する）に記載の抗体またはその断片。

50

【0328】

概念19c：V_Hドメインが、配列番号73もしくは76のCDRH2配列、または3、2、または1個のアミノ酸置換（複数可）を含む配列番号73もしくは76のCDRH2配列を含む、概念1～18のいずれか一項（但し、概念9に従属する場合には概念9cに従属し、概念13に従属する場合には概念13cに従属し、概念16に従属する場合には概念16cに従属し、概念17に従属する場合には概念17cに従属し、概念18に従属する場合には概念18cに従属する）に記載の抗体またはその断片。

【0329】

概念19d：V_Hドメインが、配列番号93もしくは96のCDRH2配列、または3、2、または1個のアミノ酸置換（複数可）を含む配列番号93もしくは96のCDRH2配列を含む、概念1～18のいずれか一項（但し、概念9に従属する場合には概念9dに従属し、概念13に従属する場合には概念13dに従属し、概念16に従属する場合には概念16dに従属し、概念17に従属する場合には概念17dに従属し、概念18に従属する場合には概念18dに従属する）に記載の抗体またはその断片。

10

【0330】

概念19e：V_Hドメインが、配列番号113もしくは116のCDRH2配列、または3、2、または1個のアミノ酸置換（複数可）を含む配列番号113もしくは116のCDRH2配列を含む、概念1～18のいずれか一項（但し、概念9に従属する場合には概念9eに従属し、概念13に従属する場合には概念13eに従属し、概念16に従属する場合には概念16eに従属し、概念17に従属する場合には概念17eに従属し、概念18に従属する場合には概念18eに従属する）に記載の抗体またはその断片。

20

【0331】

概念19f：V_Hドメインが、配列番号143もしくは146のCDRH2配列、または3、2、または1個のアミノ酸置換（複数可）を含む配列番号143もしくは146のCDRH2配列を含む、概念1～18のいずれか一項（但し、概念9に従属する場合には概念9fに従属し、概念13に従属する場合には概念13fに従属し、概念16に従属する場合には概念16fに従属し、概念17に従属する場合には概念17fに従属し、概念18に従属する場合には概念18fに従属する）に記載の抗体またはその断片。

【0332】

概念19g：V_Hドメインが、配列番号173もしくは176のCDRH2配列、または3、2、または1個のアミノ酸置換（複数可）を含む配列番号173もしくは176のCDRH2配列を含む、概念1～18のいずれか一項（但し、概念9に従属する場合には概念9gに従属し、概念13に従属する場合には概念13gに従属し、概念16に従属する場合には概念16gに従属し、概念17に従属する場合には概念17gに従属し、概念18に従属する場合には概念18gに従属する）に記載の抗体またはその断片。

30

【0333】

概念19h：V_Hドメインが、配列番号133もしくは136のCDRH2配列、または3、2、または1個のアミノ酸置換（複数可）を含む配列番号133もしくは136のCDRH2配列を含む、概念1～18のいずれか一項（但し、概念9に従属する場合には概念9hに従属し、概念13に従属する場合には概念13hに従属し、概念16に従属する場合には概念16hに従属し、概念17に従属する場合には概念17hに従属し、概念18に従属する場合には概念18hに従属する）に記載の抗体またはその断片。

40

【0334】

概念19i：V_Hドメインが、配列番号239もしくは242のCDRH2配列、または3、2、または1個のアミノ酸置換（複数可）を含む配列番号239もしくは242のCDRH2配列を含む、概念1～18のいずれか一項（但し、概念9に従属する場合には概念9iに従属し、概念13に従属する場合には概念13iに従属し、概念16に従属する場合には概念16iに従属し、概念17に従属する場合には概念17iに従属し、概念18に従属する場合には概念18iに従属する）に記載の抗体またはその断片。

【0335】

50

概念 19 j : V_Hドメインが、配列番号 259 もしくは 262 の CDRH2 配列、または 3、2、または 1 個のアミノ酸置換（複数可）を含む配列番号 259 もしくは 262 の CDRH2 配列を含む、概念 1～18 のいずれか一項（但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 j に従属し、概念 13 に従属する場合には概念 13 j に従属し、概念 16 に従属する場合には概念 16 j に従属し、概念 17 に従属する場合には概念 17 j に従属し、概念 18 に従属する場合には概念 18 j に従属する）に記載の抗体またはその断片。

【0336】

概念 19 k : V_Hドメインが、配列番号 279 もしくは 282 の CDRH2 配列、または 3、2、または 1 個のアミノ酸置換（複数可）を含む配列番号 279 もしくは 282 の CDRH2 配列を含む、概念 1～18 のいずれか一項（但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 k に従属し、概念 13 に従属する場合には概念 13 k に従属し、概念 16 に従属する場合には概念 16 k に従属し、概念 17 に従属する場合には概念 17 k に従属し、概念 18 に従属する場合には概念 18 k に従属する）に記載の抗体またはその断片。

10

【0337】

概念 19 l : V_Hドメインが、配列番号 344 もしくは 347 の CDRH2 配列、または 3、2、または 1 個のアミノ酸置換（複数可）を含む配列番号 344 もしくは 347 の CDRH2 配列を含む、概念 1～18 のいずれか一項（但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 l に従属し、概念 13 に従属する場合には概念 13 l に従属し、概念 16 に従属する場合には概念 16 l に従属し、概念 17 に従属する場合には概念 17 l に従属し、概念 18 に従属する場合には概念 18 l に従属する）に記載の抗体またはその断片。

20

【0338】

概念 20 : V_Hドメインが、配列番号 33 のアミノ酸配列、または配列番号 33 と少なくとも 80%（例えば、少なくとも 85% または少なくとも 90%）同一である重鎖可変ドメインアミノ酸配列を含む、概念 1～19 のいずれかに記載の抗体または断片。

【0339】

概念 20 a : V_Hドメインが、配列番号 13 のアミノ酸配列、または配列番号 13 と少なくとも 80%（例えば、少なくとも 85% または少なくとも 90%）同一である重鎖可変ドメインアミノ酸配列を含む、概念 1～19 のいずれか一項（但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 a に従属し、概念 13 に従属する場合には概念 13 a に従属し、概念 16 に従属する場合には概念 16 a に従属し、概念 17 に従属する場合には概念 17 a に従属し、概念 18 に従属する場合には概念 18 a に従属し、概念 19 に従属する場合には概念 19 a に従属する）に記載の抗体またはその断片。

30

【0340】

概念 20 b : V_Hドメインが、配列番号 58 のアミノ酸配列、または配列番号 58 と少なくとも 80%（例えば、少なくとも 85% または少なくとも 90%）同一である重鎖可変ドメインアミノ酸配列を含む、概念 1～19 のいずれか一項（但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 b に従属し、概念 13 に従属する場合には概念 13 b に従属し、概念 16 に従属する場合には概念 16 b に従属し、概念 17 に従属する場合には概念 17 b に従属し、概念 18 に従属する場合には概念 18 b に従属し、概念 19 に従属する場合には概念 19 b に従属する）に記載の抗体またはその断片。

40

【0341】

概念 20 c : V_Hドメインが、配列番号 78 のアミノ酸配列、または配列番号 78 と少なくとも 80%（例えば、少なくとも 85% または少なくとも 90%）同一である重鎖可変ドメインアミノ酸配列を含む、概念 1～19 のいずれか一項（但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 c に従属し、概念 13 に従属する場合には概念 13 c に従属し、概念 16 に従属する場合には概念 16 c に従属し、概念 17 に従属する場合には概念 17 c に従属し、概念 18 に従属する場合には概念 18 c に従属し、概念 19 に従属する場合には概念 19 c に従属する）に記載の抗体またはその断片。

【0342】

概念 20 d : V_Hドメインが、配列番号 98 のアミノ酸配列、または配列番号 98 と少

50

なくとも80%（例えば、少なくとも85%または少なくとも90%）同一である重鎖可変ドメインアミノ酸配列を含む、概念1～19のいずれか一項（但し、概念9に従属する場合には概念9dに従属し、概念13に従属する場合には概念13dに従属し、概念16に従属する場合には概念16dに従属し、概念17に従属する場合には概念17dに従属し、概念18に従属する場合には概念18dに従属し、概念19に従属する場合には概念19dに従属する）に記載の抗体またはその断片。

【0343】

概念20e：V_Hドメインが、配列番号118のアミノ酸配列、または配列番号118と少なくとも80%（例えば、少なくとも85%または少なくとも90%）同一である重鎖可変ドメインアミノ酸配列を含む、概念1～19のいずれか一項（但し、概念9に従属する場合には概念9eに従属し、概念13に従属する場合には概念13eに従属し、概念16に従属する場合には概念16eに従属し、概念17に従属する場合には概念17eに従属し、概念18に従属する場合には概念18eに従属し、概念19に従属する場合には概念19eに従属する）に記載の抗体またはその断片。

10

【0344】

概念20f：V_Hドメインが、配列番号158のアミノ酸配列、または配列番号158と少なくとも80%（例えば、少なくとも85%または少なくとも90%）同一である重鎖可変ドメインアミノ酸配列を含む、概念1～19のいずれか一項（但し、概念9に従属する場合には概念9fに従属し、概念13に従属する場合には概念13fに従属し、概念16に従属する場合には概念16fに従属し、概念17に従属する場合には概念17fに従属し、概念18に従属する場合には概念18fに従属し、概念19に従属する場合には概念19fに従属する）に記載の抗体またはその断片。

20

【0345】

概念20g：V_Hドメインが、配列番号178のアミノ酸配列、または配列番号178と少なくとも80%（例えば、少なくとも85%または少なくとも90%）同一である重鎖可変ドメインアミノ酸配列を含む、概念1～19のいずれか一項（但し、概念9に従属する場合には概念9gに従属し、概念13に従属する場合には概念13gに従属し、概念16に従属する場合には概念16gに従属し、概念17に従属する場合には概念17gに従属し、概念18に従属する場合には概念18gに従属し、概念19に従属する場合には概念19gに従属する）に記載の抗体またはその断片。

30

【0346】

概念20h：V_Hドメインが、配列番号138のアミノ酸配列、または配列番号138と少なくとも80%（例えば、少なくとも85%または少なくとも90%）同一である重鎖可変ドメインアミノ酸配列を含む、概念1～19のいずれか一項（但し、概念9に従属する場合には概念9hに従属し、概念13に従属する場合には概念13hに従属し、概念16に従属する場合には概念16hに従属し、概念17に従属する場合には概念17hに従属し、概念18に従属する場合には概念18hに従属し、概念19に従属する場合には概念19hに従属する）に記載の抗体またはその断片。

【0347】

概念20i：V_Hドメインが、配列番号244のアミノ酸配列、または配列番号244と少なくとも80%（例えば、少なくとも85%または少なくとも90%）同一である重鎖可変ドメインアミノ酸配列を含む、概念1～19のいずれか一項（但し、概念9に従属する場合には概念9iに従属し、概念13に従属する場合には概念13iに従属し、概念16に従属する場合には概念16iに従属し、概念17に従属する場合には概念17iに従属し、概念18に従属する場合には概念18iに従属し、概念19に従属する場合には概念19iに従属する）に記載の抗体またはその断片。

40

【0348】

概念20j：V_Hドメインが、配列番号264のアミノ酸配列、または配列番号264と少なくとも80%（例えば、少なくとも85%または少なくとも90%）同一である重鎖可変ドメインアミノ酸配列を含む、概念1～19のいずれか一項（但し、概念9に従属

50

する場合に概念 9 j に従属し、概念 1 3 に従属する場合には概念 1 3 j に従属し、概念 1 6 に従属する場合には概念 1 6 j に従属し、概念 1 7 に従属する場合には概念 1 7 j に従属し、概念 1 8 に従属する場合には概念 1 8 j に従属し、概念 1 9 に従属する場合には概念 1 9 j に従属する) に記載の抗体またはその断片。

【0349】

概念 20 k : V_H ドメインが、配列番号 284 のアミノ酸配列、または配列番号 284 と少なくとも 80 % (例えば、少なくとも 85 % または少なくとも 90 %) 同一である重鎖可変ドメインアミノ酸配列を含む、概念 1 ~ 19 のいずれか一項 (但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 k に従属し、概念 1 3 に従属する場合には概念 1 3 k に従属し、概念 1 6 に従属する場合には概念 1 6 k に従属し、概念 1 7 に従属する場合には概念 1 7 k に従属し、概念 1 8 に従属する場合には概念 1 8 k に従属し、概念 1 9 に従属する場合には概念 1 9 k に従属する) に記載の抗体またはその断片。

10

【0350】

概念 20 l : V_H ドメインが、配列番号 349 のアミノ酸配列、または配列番号 349 と少なくとも 80 % (例えば、少なくとも 85 % または少なくとも 90 %) 同一である重鎖可変ドメインアミノ酸配列を含む、概念 1 ~ 19 のいずれか一項 (但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 l に従属し、概念 1 3 に従属する場合には概念 1 3 l に従属し、概念 1 6 に従属する場合には概念 1 6 l に従属し、概念 1 7 に従属する場合には概念 1 7 l に従属し、概念 1 8 に従属する場合には概念 1 8 l に従属し、概念 1 9 に従属する場合には概念 1 9 l に従属する) に記載の抗体またはその断片。

20

【0351】

一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも 70 % 同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも 75 % 同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも 95 % 同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも 96 % 同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも 97 % 同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも 98 % 同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも 99 % 同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも 99.5 % 同一である。

【0352】

概念 21 . V_H ドメインの第 1 および第 2 のコピーを含む、概念 1 ~ 20 のいずれかに記載の抗体または断片。

30

【0353】

概念 22 . 配列番号 37 もしくは 40 の CDR L 1 配列、または 3 個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号 37 もしくは 40 の CDR L 1 配列を含む V_L ドメインを含む、概念 1 ~ 21 のいずれかに記載の抗体または断片。

【0354】

概念 22 a : 配列番号 17 もしくは 20 の CDR L 1 配列、または 3 個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号 17 もしくは 20 の CDR L 1 配列を含む V_L ドメインを含む、概念 1 ~ 21 のいずれか一項 (但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 a に従属し、概念 1 3 に従属する場合には概念 1 3 a に従属し、概念 1 6 に従属する場合には概念 1 6 a に従属し、概念 1 7 に従属する場合には概念 1 7 a に従属し、概念 1 8 に従属する場合には概念 1 8 a に従属し、概念 1 9 に従属する場合には概念 1 9 a に従属し、概念 20 に従属する場合には概念 20 a に従属する) に記載の抗体またはその断片。

40

【0355】

概念 22 b : 配列番号 62 もしくは 65 の CDR L 1 配列、または 3 個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号 62 もしくは 65 の CDR L 1 配列を含む V_L ドメインを含む、概念 1 ~ 21 のいずれか一項 (但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 b に従属し、概念 1 3 に従属する場合には概念 1 3 b に従属し、概念 1 6 に従属する場合には概念 1 6 b に従属し、概念 1 7 に従属する場合には概念 1 7 b に従属し、概念 1 8 に従属する場合には

50

概念 18 b に従属し、概念 19 に従属する場合には概念 19 b に従属し、概念 20 に従属する場合には概念 20 b に従属する) に記載の抗体またはその断片。

【0356】

概念 22 c : 配列番号 82 もしくは 85 の C D R L 1 配列、または 2 もしくは 1 個のアミノ酸置換 (複数可) を含む配列番号 82 もしくは 85 の C D R L 1 配列を含む V_L ドメインを含む、概念 1 ~ 21 のいずれか一項 (但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 c に従属し、概念 13 に従属する場合には概念 13 c に従属し、概念 16 に従属する場合には概念 16 c に従属し、概念 17 に従属する場合には概念 17 c に従属し、概念 18 に従属する場合には概念 18 c に従属し、概念 19 に従属する場合には概念 19 c に従属し、概念 20 に従属する場合には概念 20 c に従属する) に記載の抗体またはその断片。

10

【0357】

概念 22 d : 配列番号 102 もしくは 105 の C D R L 1 配列、または 5 個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号 102 もしくは 105 の C D R L 1 配列を含む V_L ドメインを含む、概念 1 ~ 21 のいずれか一項 (但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 d に従属し、概念 13 に従属する場合には概念 13 d に従属し、概念 16 に従属する場合には概念 16 d に従属し、概念 17 に従属する場合には概念 17 d に従属し、概念 18 に従属する場合には概念 18 d に従属し、概念 19 に従属する場合には概念 19 d に従属し、概念 20 に従属する場合には概念 20 d に従属する) に記載の抗体またはその断片。

【0358】

概念 22 e : 配列番号 122 もしくは 125 の C D R L 1 配列、または 2 もしくは 1 個のアミノ酸置換 (複数可) を含む配列番号 122 もしくは 125 の C D R L 1 配列を含む V_L ドメインを含む、概念 1 ~ 21 のいずれか一項 (但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 e に従属し、概念 13 に従属する場合には概念 13 e に従属し、概念 16 に従属する場合には概念 16 e に従属し、概念 17 に従属する場合には概念 17 e に従属し、概念 18 に従属する場合には概念 18 e に従属し、概念 19 に従属する場合には概念 19 e に従属し、概念 20 に従属する場合には概念 20 e に従属する) に記載の抗体またはその断片。

20

【0359】

概念 22 f : 配列番号 162 もしくは 165 の C D R L 1 配列、または 5 個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号 162 もしくは 165 の C D R L 1 配列を含む V_L ドメインを含む、概念 1 ~ 21 のいずれか一項 (但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 f に従属し、概念 13 に従属する場合には概念 13 f に従属し、概念 16 に従属する場合には概念 16 f に従属し、概念 17 に従属する場合には概念 17 f に従属し、概念 18 に従属する場合には概念 18 f に従属し、概念 19 に従属する場合には概念 19 f に従属し、概念 20 に従属する場合には概念 20 f に従属する) に記載の抗体またはその断片。

30

【0360】

概念 22 g : 配列番号 182 もしくは 185 の C D R L 1 配列、または 5 個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号 182 もしくは 185 の C D R L 1 配列を含む V_L ドメインを含む、概念 1 ~ 21 のいずれか一項 (但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 g に従属し、概念 13 に従属する場合には概念 13 g に従属し、概念 16 に従属する場合には概念 16 g に従属し、概念 17 に従属する場合には概念 17 g に従属し、概念 18 に従属する場合には概念 18 g に従属し、概念 19 に従属する場合には概念 19 g に従属し、概念 20 に従属する場合には概念 20 g に従属する) に記載の抗体またはその断片。

40

【0361】

概念 22 h : 配列番号 142 もしくは 145 の C D R L 1 配列、または 2 もしくは 1 個のアミノ酸置換 (複数可) を含む配列番号 142 もしくは 145 の C D R L 1 配列を含む V_L ドメインを含む、概念 1 ~ 21 のいずれか一項 (但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 h に従属し、概念 13 に従属する場合には概念 13 h に従属し、概念 16 に従属する場合には概念 16 h に従属し、概念 17 に従属する場合には概念 17 h に従属し、概念 18 に従属する場合には概念 18 h に従属し、概念 19 に従属する場合には概念 19 h に従属し、概念 20 に従属する場合には概念 20 h に従属する) に記載の抗体またはその断片。

50

【0362】

概念22i：配列番号248もしくは251のCDRL1配列、または2もしくは1個のアミノ酸置換（複数可）を含む配列番号248もしくは251のCDRL1配列を含むV_Lドメインを含む、概念1～21のいずれか一項（但し、概念9に従属する場合には概念9iに従属し、概念13に従属する場合には概念13iに従属し、概念16に従属する場合には概念16iに従属し、概念17に従属する場合には概念17iに従属し、概念18に従属する場合には概念18iに従属し、概念19に従属する場合には概念19iに従属し、概念20に従属する場合には概念20iに従属する）に記載の抗体またはその断片。

【0363】

概念22j：配列番号268もしくは271のCDRL1配列、または2もしくは1個のアミノ酸置換（複数可）を含む配列番号268もしくは271のCDRL1配列を含むV_Lドメインを含む、概念1～21のいずれか一項（但し、概念9に従属する場合には概念9jに従属し、概念13に従属する場合には概念13jに従属し、概念16に従属する場合には概念16jに従属し、概念17に従属する場合には概念17jに従属し、概念18に従属する場合には概念18jに従属し、概念19に従属する場合には概念19jに従属し、概念20に従属する場合には概念20jに従属する）に記載の抗体またはその断片。

【0364】

概念22k：配列番号288もしくは291のCDRL1配列、または2もしくは1個のアミノ酸置換（複数可）を含む配列番号288もしくは291のCDRL1配列を含むV_Lドメインを含む、概念1～21のいずれか一項（但し、概念9に従属する場合には概念9kに従属し、概念13に従属する場合には概念13kに従属し、概念16に従属する場合には概念16kに従属し、概念17に従属する場合には概念17kに従属し、概念18に従属する場合には概念18kに従属し、概念19に従属する場合には概念19kに従属し、概念20に従属する場合には概念20kに従属する）に記載の抗体またはその断片。

【0365】

概念22l：配列番号353もしくは356のCDRL1配列、または2もしくは1個のアミノ酸置換（複数可）を含む配列番号353もしくは356のCDRL1配列を含むV_Lドメインを含む、概念1～21のいずれか一項（但し、概念9に従属する場合には概念9lに従属し、概念13に従属する場合には概念13lに従属し、概念16に従属する場合には概念16lに従属し、概念17に従属する場合には概念17lに従属し、概念18に従属する場合には概念18lに従属し、概念19に従属する場合には概念19lに従属し、概念20に従属する場合には概念20lに従属する）に記載の抗体またはその断片。

【0366】

概念23．配列番号38もしくは41のCDRL2配列、または2もしくは1個のアミノ酸置換（複数可）を含む配列番号38もしくは41のCDRL2配列、例えば配列番号50のCDRL2配列を含むV_Lドメインまたは当該V_Lドメインを含む、概念1～22に記載の抗体または断片。

【0367】

概念23a：配列番号18もしくは21のCDRL2配列、または2もしくは1個のアミノ酸置換（複数可）を含む配列番号18もしくは21のCDRL2配列を含むV_Lドメインまたは当該V_Lドメインを含む、概念1～22のいずれか一項（但し、概念9に従属する場合には概念9aに従属し、概念13に従属する場合には概念13aに従属し、概念16に従属する場合には概念16aに従属し、概念17に従属する場合には概念17aに従属し、概念18に従属する場合には概念18aに従属し、概念19に従属する場合には概念19aに従属し、概念20に従属する場合には概念20aに従属し、概念22に従属する場合には概念22aに従属する）に記載の抗体またはその断片。

【0368】

概念23b：配列番号63もしくは66のCDRL2配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号63もしくは66のCDRL2配列を含むV_Lドメインまたは当該V_Lドメインを含む、概念1～22のいずれか一項（但し、概念9に従属する場合には概念9

10

20

30

40

50

bに従属し、概念13に従属する場合には概念13bに従属し、概念16に従属する場合には概念16bに従属し、概念17に従属する場合には概念17bに従属し、概念18に従属する場合には概念18bに従属し、概念19に従属する場合には概念19bに従属し、概念20に従属する場合には概念20bに従属し、概念22に従属する場合には概念22bに従属する)に記載の抗体またはその断片。

【0369】

概念23c：配列番号83もしくは86のCDRL2配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号83もしくは86のCDRL2配列を含むV_Lドメインまたは当該V_Lドメインを含む、概念1～22のいずれか一項（但し、概念9に従属する場合には概念9cに従属し、概念13に従属する場合には概念13cに従属し、概念16に従属する場合には概念16cに従属し、概念17に従属する場合には概念17cに従属し、概念18に従属する場合には概念18cに従属し、概念19に従属する場合には概念19cに従属し、概念20に従属する場合には概念20cに従属し、概念22に従属する場合には概念22cに従属する)に記載の抗体またはその断片。

10

【0370】

概念23d：配列番号103もしくは106のCDRL2配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号103もしくは106のCDRL2配列を含むV_Lドメインまたは当該V_Lドメインを含む、概念1～22のいずれか一項（但し、概念9に従属する場合には概念9dに従属し、概念13に従属する場合には概念13dに従属し、概念16に従属する場合には概念16dに従属し、概念17に従属する場合には概念17dに従属し、概念18に従属する場合には概念18dに従属し、概念19に従属する場合には概念19dに従属し、概念20に従属する場合には概念20dに従属し、概念22に従属する場合には概念22dに従属する)に記載の抗体またはその断片。

20

【0371】

概念23e：配列番号123もしくは126のCDRL2配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号123もしくは126のCDRL2配列を含むV_Lドメインまたは当該V_Lドメインを含む、概念1～22のいずれか一項（但し、概念9に従属する場合には概念9eに従属し、概念13に従属する場合には概念13eに従属し、概念16に従属する場合には概念16eに従属し、概念17に従属する場合には概念17eに従属し、概念18に従属する場合には概念18eに従属し、概念19に従属する場合には概念19eに従属し、概念20に従属する場合には概念20eに従属し、概念22に従属する場合には概念22eに従属する)に記載の抗体またはその断片。

30

【0372】

概念23f：配列番号153もしくは156のCDRL2配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号153もしくは156のCDRL2配列を含むV_Lドメインまたは当該V_Lドメインを含む、概念1～22のいずれか一項（但し、概念9に従属する場合には概念9fに従属し、概念13に従属する場合には概念13fに従属し、概念16に従属する場合には概念16fに従属し、概念17に従属する場合には概念17fに従属し、概念18に従属する場合には概念18fに従属し、概念19に従属する場合には概念19fに従属し、概念20に従属する場合には概念20fに従属し、概念22に従属する場合には概念22fに従属する)に記載の抗体またはその断片。

40

【0373】

概念23g：配列番号183もしくは186のCDRL2配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号183もしくは186のCDRL2配列を含むV_Lドメインまたは当該V_Lドメインを含む、概念1～22のいずれか一項（但し、概念9に従属する場合には概念9gに従属し、概念13に従属する場合には概念13gに従属し、概念16に従属する場合には概念16gに従属し、概念17に従属する場合には概念17gに従属し、概念18に従属する場合には概念18gに従属し、概念19に従属する場合には概念19gに従属し、概念20に従属する場合には概念20gに従属し、概念22に従属する場合には概念22gに従属する)に記載の抗体またはその断片。

50

【0374】

概念23h：配列番号143もしくは146のCDRL2配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号143もしくは146のCDRL2配列を含むV_Lドメインまたは当該V_Lドメインを含む、概念1～22のいずれか一項（但し、概念9に従属する場合には概念9hに従属し、概念13に従属する場合には概念13hに従属し、概念16に従属する場合には概念16hに従属し、概念17に従属する場合には概念17hに従属し、概念18に従属する場合には概念18hに従属し、概念19に従属する場合には概念19hに従属し、概念20に従属する場合には概念20hに従属し、概念22に従属する場合には概念22hに従属する）に記載の抗体またはその断片。

【0375】

概念23i：配列番号249もしくは252のCDRL2配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号249もしくは252のCDRL2配列を含むV_Lドメインまたは当該V_Lドメインを含む、概念1～22のいずれか一項（但し、概念9に従属する場合には概念9iに従属し、概念13に従属する場合には概念13iに従属し、概念16に従属する場合には概念16iに従属し、概念17に従属する場合には概念17iに従属し、概念18に従属する場合には概念18iに従属し、概念19に従属する場合には概念19iに従属し、概念20に従属する場合には概念20iに従属し、概念22に従属する場合には概念22iに従属する）に記載の抗体またはその断片。

【0376】

概念23j：配列番号269もしくは272のCDRL2配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号269もしくは272のCDRL2配列を含むV_Lドメインまたは当該V_Lドメインを含む、概念1～22のいずれか一項（但し、概念9に従属する場合には概念9jに従属し、概念13に従属する場合には概念13jに従属し、概念16に従属する場合には概念16jに従属し、概念17に従属する場合には概念17jに従属し、概念18に従属する場合には概念18jに従属し、概念19に従属する場合には概念19jに従属し、概念20に従属する場合には概念20jに従属し、概念22に従属する場合には概念22jに従属する）に記載の抗体またはその断片。

【0377】

概念23k：配列番号289もしくは292のCDRL2配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号289もしくは292のCDRL2配列を含むV_Lドメインまたは当該V_Lドメインを含む、概念1～22のいずれか一項（但し、概念9に従属する場合には概念9kに従属し、概念13に従属する場合には概念13kに従属し、概念16に従属する場合には概念16kに従属し、概念17に従属する場合には概念17kに従属し、概念18に従属する場合には概念18kに従属し、概念19に従属する場合には概念19kに従属し、概念20に従属する場合には概念20kに従属し、概念22に従属する場合には概念22kに従属する）に記載の抗体またはその断片。

【0378】

概念23l：配列番号354もしくは357のCDRL2配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号354もしくは357のCDRL2配列を含むV_Lドメインまたは当該V_Lドメインを含む、概念1～22のいずれか一項（但し、概念9に従属する場合には概念9lに従属し、概念13に従属する場合には概念13lに従属し、概念16に従属する場合には概念16lに従属し、概念17に従属する場合には概念17lに従属し、概念18に従属する場合には概念18lに従属し、概念19に従属する場合には概念19lに従属し、概念20に従属する場合には概念20lに従属し、概念22に従属する場合には概念22lに従属する）に記載の抗体またはその断片。

【0379】

概念24：配列番号39もしくは42のCDRL3配列、または4個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号39もしくは42のCDRL3配列を含むV_Lドメインまたは当該V_Lドメインを含む、概念1～23のいずれかに記載の抗体または断片。

【0380】

概念 24 a：配列番号 19 もしくは 22 の C D R L 3 配列、または 4 個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号 19 もしくは 22 の C D R L 3 配列を含む V_L ドメインまたは当該 V_L ドメインを含む、概念 1～23 のいずれか一項（但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 a に従属し、概念 13 に従属する場合には概念 13 a に従属し、概念 16 に従属する場合には概念 16 a に従属し、概念 17 に従属する場合には概念 17 a に従属し、概念 18 に従属する場合には概念 18 a に従属し、概念 19 に従属する場合には概念 19 a に従属し、概念 20 に従属する場合には概念 20 a に従属し、概念 22 に従属する場合には概念 22 a に従属し、概念 23 に従属する場合には概念 23 a に従属する）に記載の抗体またはその断片。

【0381】

概念 24 b：配列番号 64 もしくは 67 の C D R L 3 配列、または 4 個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号 64 もしくは 67 の C D R L 3 配列を含む V_L ドメインまたは当該 V_L ドメインを含む、概念 1～23 のいずれか一項（但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 b に従属し、概念 13 に従属する場合には概念 13 b に従属し、概念 16 に従属する場合には概念 16 b に従属し、概念 17 に従属する場合には概念 17 b に従属し、概念 18 に従属する場合には概念 18 b に従属し、概念 19 に従属する場合には概念 19 b に従属し、概念 20 に従属する場合には概念 20 b に従属し、概念 22 に従属する場合には概念 22 b に従属し、概念 23 に従属する場合には概念 23 b に従属する）に記載の抗体またはその断片。

【0382】

概念 24 c：配列番号 84 もしくは 87 の C D R L 3 配列、または 4 個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号 84 もしくは 87 の C D R L 3 配列を含む V_L ドメインまたは当該 V_L ドメインを含む、概念 1～23 のいずれか一項（但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 c に従属し、概念 13 に従属する場合には概念 13 c に従属し、概念 16 に従属する場合には概念 16 c に従属し、概念 17 に従属する場合には概念 17 c に従属し、概念 18 に従属する場合には概念 18 c に従属し、概念 19 に従属する場合には概念 19 c に従属し、概念 20 に従属する場合には概念 20 c に従属し、概念 22 に従属する場合には概念 22 c に従属し、概念 23 に従属する場合には概念 23 c に従属する）に記載の抗体またはその断片。

【0383】

概念 24 d：配列番号 104 もしくは 107 の C D R L 3 配列、または 4 個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号 104 もしくは 107 の C D R L 3 配列を含む V_L ドメインまたは当該 V_L ドメインを含む、概念 1～23 のいずれか一項（但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 d に従属し、概念 13 に従属する場合には概念 13 d に従属し、概念 16 に従属する場合には概念 16 d に従属し、概念 17 に従属する場合には概念 17 d に従属し、概念 18 に従属する場合には概念 18 d に従属し、概念 19 に従属する場合には概念 19 d に従属し、概念 20 に従属する場合には概念 20 d に従属し、概念 22 に従属する場合には概念 22 d に従属し、概念 23 に従属する場合には概念 23 d に従属する）に記載の抗体またはその断片。

【0384】

概念 24 e：配列番号 124 もしくは 127 の C D R L 3 配列、または 4 個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号 124 もしくは 127 の C D R L 3 配列を含む V_L ドメインまたは当該 V_L ドメインを含む、概念 1～23 のいずれか一項（但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 e に従属し、概念 13 に従属する場合には概念 13 e に従属し、概念 16 に従属する場合には概念 16 e に従属し、概念 17 に従属する場合には概念 17 e に従属し、概念 18 に従属する場合には概念 18 e に従属し、概念 19 に従属する場合には概念 19 e に従属し、概念 20 に従属する場合には概念 20 e に従属し、概念 22 に従属する場合には概念 22 e に従属し、概念 23 に従属する場合には概念 23 e に従属する）に記載の抗体またはその断片。

【0385】

概念 2 4 f：配列番号 1 6 4 もしくは 1 6 7 の C D R L 3 配列、または 4 個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号 1 6 4 もしくは 1 6 7 の C D R L 3 配列を含む V_L ドメインまたは当該 V_L ドメインを含む、概念 1～2 3 のいずれか一項（但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 f に従属し、概念 1 3 に従属する場合には概念 1 3 f に従属し、概念 1 6 に従属する場合には概念 1 6 f に従属し、概念 1 7 に従属する場合には概念 1 7 f に従属し、概念 1 8 に従属する場合には概念 1 8 f に従属し、概念 1 9 に従属する場合には概念 1 9 f に従属し、概念 2 0 に従属する場合には概念 2 0 f に従属し、概念 2 2 に従属する場合には概念 2 2 f に従属し、概念 2 3 に従属する場合には概念 2 3 f に従属する）に記載の抗体またはその断片。

【0 3 8 6】

10

概念 2 4 g：配列番号 1 8 4 もしくは 1 8 7 の C D R L 3 配列、または 4 個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号 1 8 4 もしくは 1 8 7 の C D R L 3 配列を含む V_L ドメインまたは当該 V_L ドメインを含む、概念 1～2 3 のいずれか一項（但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 g に従属し、概念 1 3 に従属する場合には概念 1 3 g に従属し、概念 1 6 に従属する場合には概念 1 6 g に従属し、概念 1 7 に従属する場合には概念 1 7 g に従属し、概念 1 8 に従属する場合には概念 1 8 g に従属し、概念 1 9 に従属する場合には概念 1 9 g に従属し、概念 2 0 に従属する場合には概念 2 0 g に従属し、概念 2 2 に従属する場合には概念 2 2 g に従属し、概念 2 3 に従属する場合には概念 2 3 g に従属する）に記載の抗体またはその断片。

【0 3 8 7】

20

概念 2 4 h：配列番号 1 4 4 もしくは 1 4 7 の C D R L 3 配列、または 4 個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号 1 4 4 もしくは 1 4 7 の C D R L 3 配列を含む V_L ドメインまたは当該 V_L ドメインを含む、概念 1～2 3 のいずれか一項（但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 h に従属し、概念 1 3 に従属する場合には概念 1 3 h に従属し、概念 1 6 に従属する場合には概念 1 6 h に従属し、概念 1 7 に従属する場合には概念 1 7 h に従属し、概念 1 8 に従属する場合には概念 1 8 h に従属し、概念 1 9 に従属する場合には概念 1 9 h に従属し、概念 2 0 に従属する場合には概念 2 0 h に従属し、概念 2 2 に従属する場合には概念 2 2 h に従属し、概念 2 3 に従属する場合には概念 2 3 h に従属する）に記載の抗体またはその断片。

【0 3 8 8】

30

概念 2 4 i：配列番号 2 5 0 もしくは 2 5 3 の C D R L 3 配列、または 4 個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号 2 5 0 もしくは 2 5 3 の C D R L 3 配列を含む V_L ドメインまたは当該 V_L ドメインを含む、概念 1～2 3 のいずれか一項（但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 i に従属し、概念 1 3 に従属する場合には概念 1 3 i に従属し、概念 1 6 に従属する場合には概念 1 6 i に従属し、概念 1 7 に従属する場合には概念 1 7 i に従属し、概念 1 8 に従属する場合には概念 1 8 i に従属し、概念 1 9 に従属する場合には概念 1 9 i に従属し、概念 2 0 に従属する場合には概念 2 0 i に従属し、概念 2 2 に従属する場合には概念 2 2 i に従属し、概念 2 3 に従属する場合には概念 2 3 i に従属する）に記載の抗体またはその断片。

【0 3 8 9】

40

概念 2 4 j：配列番号 2 7 0 もしくは 2 7 3 の C D R L 3 配列、または 4 個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号 2 7 0 もしくは 2 7 3 の C D R L 3 配列を含む V_L ドメインまたは当該 V_L ドメインを含む、概念 1～2 3 のいずれか一項（但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 j に従属し、概念 1 3 に従属する場合には概念 1 3 j に従属し、概念 1 6 に従属する場合には概念 1 6 j に従属し、概念 1 7 に従属する場合には概念 1 7 j に従属し、概念 1 8 に従属する場合には概念 1 8 j に従属し、概念 1 9 に従属する場合には概念 1 9 j に従属し、概念 2 0 に従属する場合には概念 2 0 j に従属し、概念 2 2 に従属する場合には概念 2 2 j に従属し、概念 2 3 に従属する場合には概念 2 3 j に従属する）に記載の抗体またはその断片。

【0 3 9 0】

50

概念 24 k：配列番号 290 もしくは 293 の C D R L 3 配列、または 4 個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号 290 もしくは 293 の C D R L 3 配列を含む V_L ドメインまたは当該 V_L ドメインを含む、概念 1～23 のいずれか一項（但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 k に従属し、概念 13 に従属する場合には概念 13 k に従属し、概念 16 に従属する場合には概念 16 k に従属し、概念 17 に従属する場合には概念 17 k に従属し、概念 18 に従属する場合には概念 18 k に従属し、概念 19 に従属する場合には概念 19 k に従属し、概念 20 に従属する場合には概念 20 k に従属し、概念 22 に従属する場合には概念 22 k に従属し、概念 23 に従属する場合には概念 23 k に従属する）に記載の抗体またはその断片。

【0391】

概念 24 l：配列番号 355 もしくは 358 の C D R L 3 配列、または 4 個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号 355 もしくは 358 の C D R L 3 配列を含む V_L ドメインまたは当該 V_L ドメインを含む、概念 1～23 のいずれか一項（但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 l に従属し、概念 13 に従属する場合には概念 13 l に従属し、概念 16 に従属する場合には概念 16 l に従属し、概念 17 に従属する場合には概念 17 l に従属し、概念 18 に従属する場合には概念 18 l に従属し、概念 19 に従属する場合には概念 19 l に従属し、概念 20 に従属する場合には概念 20 l に従属し、概念 22 に従属する場合には概念 22 l に従属し、概念 23 に従属する場合には概念 23 l に従属する）に記載の抗体またはその断片。

【0392】

概念 25：配列番号 43 のアミノ酸配列、または配列番号 43 と少なくとも 80%（例えば、少なくとも 85% または少なくとも 90%）同一である軽鎖可変ドメインアミノ酸配列（例えば、配列番号 50、51、または 298 の軽鎖配列中の V_L ドメイン配列）を含む V_L ドメインまたは当該 V_L ドメインを含む、概念 1～24 のいずれかに記載の抗体または断片。

【0393】

概念 25 a：V_L ドメインが、配列番号 23 のアミノ酸配列、または配列番号 23 と少なくとも 80%（例えば、少なくとも 85% または少なくとも 90%）同一である軽鎖可変ドメインアミノ酸配列を含む、概念 1～24 のいずれか一項（但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 a に従属し、概念 13 に従属する場合には概念 13 a に従属し、概念 16 に従属する場合には概念 16 a に従属し、概念 17 に従属する場合には概念 17 a に従属し、概念 18 に従属する場合には概念 18 a に従属し、概念 19 に従属する場合には概念 19 a に従属し、概念 20 に従属する場合には概念 20 a に従属し、概念 22 に従属する場合には概念 22 a に従属し、概念 23 に従属する場合には概念 23 a に従属し、概念 24 に従属する場合には概念 24 a に従属する）に記載の抗体またはその断片。

【0394】

概念 25 b：V_L ドメインが、配列番号 68 のアミノ酸配列、または配列番号 68 と少なくとも 80%（例えば、少なくとも 85% または少なくとも 90%）同一である軽鎖可変ドメインアミノ酸配列を含む、概念 1～24 のいずれか一項（但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 b に従属し、概念 13 に従属する場合には概念 13 b に従属し、概念 16 に従属する場合には概念 16 b に従属し、概念 17 に従属する場合には概念 17 b に従属し、概念 18 に従属する場合には概念 18 b に従属し、概念 19 に従属する場合には概念 19 b に従属し、概念 20 に従属する場合には概念 20 b に従属し、概念 22 に従属する場合には概念 22 a に従属し、概念 23 に従属する場合には概念 23 b に従属し、概念 24 に従属する場合には概念 24 b に従属する）に記載の抗体またはその断片。

【0395】

概念 25 c：V_L ドメインが、配列番号 88 のアミノ酸配列、または配列番号 88 と少なくとも 80%（例えば、少なくとも 85% または少なくとも 90%）同一である軽鎖可変ドメインアミノ酸配列を含む、概念 1～24 のいずれか一項（但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 c に従属し、概念 13 に従属する場合には概念 13 c に従属し、概念 16

10

20

30

40

50

に従属する場合には概念 16 c に従属し、概念 17 に従属する場合には概念 17 c に従属し、概念 18 に従属する場合には概念 18 c に従属し、概念 19 に従属する場合には概念 19 c に従属し、概念 20 に従属する場合には概念 20 c に従属し、概念 22 に従属する場合には概念 22 c に従属し、概念 23 に従属する場合には概念 23 c に従属し、概念 24 に従属する場合には概念 24 c に従属する) に記載の抗体またはその断片。

【0396】

概念 25 d : V_Lドメインが、配列番号 108 のアミノ酸配列、または配列番号 108 と少なくとも 80% (例えば、少なくとも 85% または少なくとも 90%) 同一である軽鎖可変ドメインアミノ酸配列を含む、概念 1~24 のいずれか一項 (但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 d に従属し、概念 13 に従属する場合には概念 13 d に従属し、概念 16 に従属する場合には概念 16 d に従属し、概念 17 に従属する場合には概念 17 d に従属し、概念 18 に従属する場合には概念 18 d に従属し、概念 19 に従属する場合には概念 19 d に従属し、概念 20 に従属する場合には概念 20 d に従属し、概念 22 に従属する場合には概念 22 d に従属し、概念 23 に従属する場合には概念 23 d に従属し、概念 24 に従属する場合には概念 24 d に従属する) に記載の抗体またはその断片。

10

【0397】

概念 25 e : V_Lドメインが、配列番号 128 のアミノ酸配列、または配列番号 128 と少なくとも 80% (例えば、少なくとも 85% または少なくとも 90%) 同一である軽鎖可変ドメインアミノ酸配列を含む、概念 1~24 のいずれか一項 (但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 e に従属し、概念 13 に従属する場合には概念 13 e に従属し、概念 16 に従属する場合には概念 16 e に従属し、概念 17 に従属する場合には概念 17 e に従属し、概念 18 に従属する場合には概念 18 e に従属し、概念 19 に従属する場合には概念 19 e に従属し、概念 20 に従属する場合には概念 20 e に従属し、概念 22 に従属する場合には概念 22 e に従属し、概念 23 に従属する場合には概念 23 e に従属し、概念 24 に従属する場合には概念 24 e に従属する) に記載の抗体またはその断片。

20

【0398】

概念 25 f : V_Lドメインが、配列番号 168 のアミノ酸配列、または配列番号 168 と少なくとも 80% (例えば、少なくとも 85% または少なくとも 90%) 同一である軽鎖可変ドメインアミノ酸配列を含む、概念 1~24 のいずれか一項 (但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 f に従属し、概念 13 に従属する場合には概念 13 f に従属し、概念 16 に従属する場合には概念 16 f に従属し、概念 17 に従属する場合には概念 17 f に従属し、概念 18 に従属する場合には概念 18 f に従属し、概念 19 に従属する場合には概念 19 f に従属し、概念 20 に従属する場合には概念 20 f に従属し、概念 22 に従属する場合には概念 22 f に従属し、概念 23 に従属する場合には概念 23 f に従属し、概念 24 に従属する場合には概念 24 f に従属する) に記載の抗体またはその断片。

30

【0399】

概念 25 g : V_Lドメインが、配列番号 188 のアミノ酸配列、または配列番号 188 と少なくとも 80% (例えば、少なくとも 85% または少なくとも 90%) 同一である軽鎖可変ドメインアミノ酸配列を含む、概念 1~24 のいずれか一項 (但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 g に従属し、概念 13 に従属する場合には概念 13 g に従属し、概念 16 に従属する場合には概念 16 g に従属し、概念 17 に従属する場合には概念 17 g に従属し、概念 18 に従属する場合には概念 18 g に従属し、概念 19 に従属する場合には概念 19 g に従属し、概念 20 に従属する場合には概念 20 g に従属し、概念 22 に従属する場合には概念 22 g に従属し、概念 23 に従属する場合には概念 23 g に従属し、概念 24 に従属する場合には概念 24 g に従属する) に記載の抗体またはその断片。

40

【0400】

概念 25 h : V_Lドメインが、配列番号 148 のアミノ酸配列、または配列番号 148 と少なくとも 80% (例えば、少なくとも 90% または少なくとも 90%) 同一である軽鎖可変ドメインアミノ酸配列を含む、概念 1~24 のいずれか一項 (但し、概念 9 に従属する場合には概念 9 h に従属し、概念 13 に従属する場合には概念 13 h に従属し、概念

50

16に從属する場合には概念16hに從属し、概念17に從属する場合には概念17hに從属し、概念18に從属する場合には概念18hに從属し、概念19に從属する場合には概念19hに從属し、概念20に從属する場合には概念20hに從属し、概念22に從属する場合には概念22hに從属し、概念23に從属する場合には概念23hに從属し、概念24に從属する場合には概念24hに從属する）に記載の抗体またはその断片。

【0401】

概念25i：V_Lドメインが、配列番号254のアミノ酸配列、または配列番号254と少なくとも80%（例えば、少なくとも85%または少なくとも90%）同一である輕鎖可変ドメインアミノ酸配列を含む、概念1～24のいずれか一項（但し、概念9に從属する場合には概念9iに從属し、概念13に從属する場合には概念13iに從属し、概念16に從属する場合には概念16iに從属し、概念17に從属する場合には概念17iに從属し、概念18に從属する場合には概念18iに從属し、概念19に從属する場合には概念19iに從属し、概念20に從属する場合には概念20iに從属し、概念22に從属する場合には概念22iに從属し、概念23に從属する場合には概念23iに從属し、概念24に從属する場合には概念24iに從属する）に記載の抗体またはその断片。

10

【0402】

概念25j：V_Lドメインが、配列番号274のアミノ酸配列、または配列番号274と少なくとも80%（例えば、少なくとも85%または少なくとも90%）同一である輕鎖可変ドメインアミノ酸配列を含む、概念1～24のいずれか一項（但し、概念9に從属する場合には概念9jに從属し、概念13に從属する場合には概念13jに從属し、概念16に從属する場合には概念16jに從属し、概念17に從属する場合には概念17jに從属し、概念18に從属する場合には概念18jに從属し、概念19に從属する場合には概念19jに從属し、概念20に從属する場合には概念20jに從属し、概念22に從属する場合には概念22jに從属し、概念23に從属する場合には概念23jに從属し、概念24に從属する場合には概念24jに從属する）に記載の抗体またはその断片。

20

【0403】

概念25k：V_Lドメインが、配列番号294のアミノ酸配列、または配列番号294と少なくとも80%（例えば、少なくとも85%または少なくとも90%）同一である輕鎖可変ドメインアミノ酸配列を含む、概念1～24のいずれか一項（但し、概念9に從属する場合には概念9kに從属し、概念13に從属する場合には概念13kに從属し、概念16に從属する場合には概念16kに從属し、概念17に從属する場合には概念17kに從属し、概念18に從属する場合には概念18kに從属し、概念19に從属する場合には概念19kに從属し、概念20に從属する場合には概念20kに從属し、概念22に從属する場合には概念22kに從属し、概念23に從属する場合には概念23kに從属し、概念24に從属する場合には概念24kに從属する）に記載の抗体またはその断片。

30

【0404】

概念25l：V_Lドメインが、配列番号359のアミノ酸配列、または配列番号359と少なくとも80%（例えば、少なくとも85%または少なくとも90%）同一である輕鎖可変ドメインアミノ酸配列を含む、概念1～24のいずれか一項（但し、概念9に從属する場合には概念9lに從属し、概念13に從属する場合には概念13lに從属し、概念16に從属する場合には概念16lに從属し、概念17に從属する場合には概念17lに從属し、概念18に從属する場合には概念18lに從属し、概念19に從属する場合には概念19lに從属し、概念20に從属する場合には概念20lに從属し、概念22に從属する場合には概念22lに從属し、概念23に從属する場合には概念23lに從属し、概念24に從属する場合には概念24lに從属する）に記載の抗体またはその断片。

40

【0405】

一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも70%同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも75%同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも95%同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも96%同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は

50

、指定の配列と少なくとも97%同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも98%同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも99%同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも99.5%同一である。

【0406】

概念26. V_Lドメインまたは当該V_Lドメインの第1および第2のコピーを含む、概念12~21のいずれか一項に記載の抗体または断片。

【0407】

概念27. 配列番号2によって定義されるようにカニクイザルPD-L1に特異的に結合する、概念1~26のいずれかに記載の抗体または断片。

【0408】

一実施形態では、抗体または断片は、1 nM未満（例えば、1 nM~0.01 pM、または1 nM~0.1 pM、または1 nM~1 pM）の親和性でカニクイザルPD-L1に結合する。一実施形態では、抗体または断片は、10 nM未満（例えば、10 nM~0.01 pM、または10 nM~0.1 pM、または10 nM~1 pM）の親和性でカニクイザルPD-L1に結合する。一実施形態では、抗体または断片は、0.1 nM未満（例えば、0.1 nM~0.01 pM、または0.1 nM~0.1 pM、または0.1 nM~1 pM）の親和性でカニクイザルPD-L1に結合する。一実施形態では、抗体または断片は、0.01 nM未満（例えば、0.01 nM~0.01 pMまたは0.01 nM~0.1 pM）の親和性でカニクイザルPD-L1に結合する。

【0409】

一実施形態では、抗体または断片は、hPD-L1に対する親和性の2倍以内の親和性でカニクイザルPD-L1に結合する。一実施形態では、抗体または断片は、hPD-L1に対する親和性の4倍以内の親和性でカニクイザルPD-L1に結合する。一実施形態では、抗体または断片は、hPD-L1に対する親和性の5倍以内の親和性でカニクイザルPD-L1に結合する。一実施形態では、抗体または断片は、hPD-L1に対する親和性の6倍以内の親和性でカニクイザルPD-L1に結合する。一実施形態では、抗体または断片は、hPD-L1に対する親和性の8倍以内の親和性でカニクイザルPD-L1に結合する。一実施形態では、抗体または断片は、hPD-L1に対する親和性の10倍以内の親和性でカニクイザルPD-L1に結合する。

【0410】

一実施形態では、抗体または断片は、カニクイザルPD-L1に検出可能に結合しない。一実施形態では、抗体または断片は、ネズミPD-L1に検出可能に結合しない。

【0411】

一実施形態では、抗体または断片は、1 nM未満（例えば、1 nM~0.01 pM、または1 nM~0.1 pM、または1 nM~1 pM）の親和性でマウスPD-L1に結合する。一実施形態では、抗体または断片は、10 nM未満（例えば、10 nM~0.01 pM、または10 nM~0.1 pM、または10 nM~1 pM）の親和性でマウスPD-L1に結合する。一実施形態では、抗体または断片は、0.1 nM未満（例えば、0.1 nM~0.01 pM、または0.1 nM~0.1 pM、または0.1 nM~1 pM）の親和性でマウスPD-L1に結合する。一実施形態では、抗体または断片は、0.01 nM未満（例えば、0.01 nM~0.01 pMまたは0.01 nM~0.1 pM）の親和性でマウスPD-L1に結合する。

【0412】

概念28. 抗体または断片が、カップ軽鎖を含む、概念1~27に記載の抗体または断片。

【0413】

カップ軽鎖定常領域アミノ酸およびヌクレオチド配列は、配列番号206および215に見出され得る。

【0414】

一実施形態では、軽鎖は、ラムダ軽鎖であり得る。ラムダ軽鎖定常領域アミノ酸およびヌクレオチド配列は、配列番号 216～237、ならびに配列番号 535、配列番号 536、および配列番号 538に見出され得る。

【0415】

概念 29. アミノ酸置換が、保存的アミノ酸置換であり、任意に、当該保存的置換は、

- 1) アラニン (A)、セリン (S)、トレオニン (T)、
- 2) アスパラギン酸 (D)、グルタミン酸 (E)、
- 3) アスパラギン (N)、グルタミン (Q)、
- 4) アルギニン (R)、リシン (K)、
- 5) イソロイシン (I)、ロイシン (L)、メチオニン (M)、バリン (V)、および
- 6) フェニルアラニン (F)、チロシン (Y)、トリプトファン (W) から選択される 6 つの群 (各群は、互いについて保存的置換であるアミノ酸を含有する) のうちの 1 つからのものであってもよい、概念 9～28 のいずれか一項に記載の抗体または断片。

保存的置換は、概念 9 で上記した通りであり得る。

【0416】

概念 30. 抗体または断片が、定常領域、例えばヒト定常領域、例えばエフェクターヌルヒト定常領域、例えば IgG4 定常領域または IgG1 定常領域を含み、任意に、定常領域が IgG4-PE (配列番号 199)、または配列番号 205 で規定される欠損した IgG1 であってもよい、概念 1～29 のいずれかに記載の抗体または断片。

【0417】

他の実施形態では、抗体または断片は、本明細書において上記に定義されたアイソタイプまたは定常領域のいずれかである。一実施形態では、定常領域は、野生型ヒト IgG1 (配列番号 340) である。例えば、定常領域は、任意に ADC C および / または CDC 活性を有するエフェクター可能化 IgG1 定常領域であってもよい。一実施形態では、定常領域は、ADC C および / または CDC および / または ADC P の増強のために操作されている。別の実施形態では、定常領域は、エフェクター機能の増強のために操作されている。

【0418】

IgG4 定常領域は、IgG4 定常領域アミノ酸配列のいずれかであってもよく、または配列番号 192～203 の核酸配列のいずれかによってコードされてもよい。重鎖定常領域は、Leu235Glu 変異および Ser228Pro 変異の両方を含む IgG4 であり得る。この「IgG4-PE」重鎖定常領域 (配列番号 198、配列番号 199、200、および 201 によってコードされる) は、エフェクターヌルである。

【0419】

代替的なエフェクターヌルヒト定常領域は、L235A および / または G237A 変異を含む IgG1*01 対立遺伝子 (例えば、LAGA、配列番号 204、配列番号 205 によってコードされる) である、欠損した IgG1 である。一実施形態では、本明細書に開示される抗体または抗体断片は、IgG1 重鎖定常領域を含み、配列は、235 位および / または 237 位 (EU インデックス付番) でアラニンを含有する。

【0420】

抗体依存性細胞食作用 (ADCP) 機構は、Gul et al., 「Antibody-Dependent Phagocytosis of Tumor Cells by Macrophages: A Potent Effector Mechanism of Monoclonal Antibody Therapy of Cancer», Cancer Res., 75 (23), December 1, 2015 において考察されている。

【0421】

効能、有効性 Fc 媒介効果の効力は、様々な確立された技術によって Fc ドメインを操作することによって増強され得る。かかる方法は、ある特定の Fc 受容体に対する親和性を増加させ、それにより、活性化増強の潜在的な多様なプロファイルを作成する。これは

10

20

30

40

50

、1つまたはいくつかのアミノ酸残基の修飾によって達成され得る（例えば、L a z a r e t a l . , 2 0 0 6 , P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U . S . A . , M a r 1 4 ; 1 0 3 (1 1) : 4 0 0 5 - 1 0 に記載される通りである；その中に開示される修飾は、参照により本明細書に組み込まれる）。A s n 2 9 7 上に特定の変異または改変した糖鎖付加（例えば、N 2 9 7 Q、E U インデックス付番）を含有する I g G 1 定常領域は、F c 受容体に対する結合を増強することが示されている。一実施形態では、かかる変異は、ヒト I g G 1 定常領域について 2 3 9、3 3 2、および 3 3 0（または、他の I g G アイソタイプにおける同等の位置）から選択される残基のうちの 1 つ以上である。一実施形態では、抗体または断片は、N 2 9 7 Q、S 2 3 9 D、I 3 3 2 E、および A 3 3 0 L（E U インデックス付番）から独立して選択される 1 つ以上の変異を有するヒト I g G 1 定常領域を含む。

10

【0422】

別の実施形態では、F c 受容体に対する親和性の増加は、例えば、フコシル化不足または脱フコシル化変異型を生成することによって、F c ドメインの天然糖鎖付加プロファイルを変更することによって達成される（N a t s u m e e t a l . , 2 0 0 9 , D r u g D e s . D e v e l . T h e r . , 3 : 7 - 1 6 または Z h o u Q . , B i o t e c h n o l . B i o e n g . , 2 0 0 8 , F e b 1 5 , 9 9 (3) : 6 5 2 - 6 5 に記載される通り、それらの中に記載される修飾は、参照により本明細書に組み込まれる）。非フコシル化抗体は、フコース残基を含まない F c の複合型 N-グリカンのトリーマンノシルコア構造を有する。F c N-グリカンからのコアフコース残基を欠くこれらの糖鎖を操作された抗体は、F c γ R I I I a 結合能力の増強のためにフコシル化された等価物よりも強い A D C C を呈し得る。例えば、A D C C を増加させるために、F c - γ R I I I への結合を増加させるようにヒンジ領域中の残基を改変することができる（例えば、S h i e l d s e t a l . , 2 0 0 1 , J . B i o l . C h e m . , M a r 2 ; 2 7 6 (9) : 6 5 9 1 - 6 0 4 を参照されたい；その中に記載される修飾は、参照により本明細書に組み込まれる）。したがって、一実施形態では、抗体または断片は、野生型ヒト I g G 重鎖定常領域の変異型であるヒト I g G 重鎖定常領域を含み、変異型ヒト I g G 重鎖定常領域は、野生型ヒト I g G 重鎖定常領域がヒト F c γ 受容体に結合するよりも高い親和性で、F c γ R I I B および F c γ R I I A からなる群から選択されるヒト F c γ 受容体に結合する。一実施形態では、抗体または断片は、野生型ヒト I g G 重鎖定常領域の変異型であるヒト I g G 重鎖定常領域を含み、変異型ヒト I g G 重鎖定常領域は、野生型ヒト I g G 重鎖定常領域がヒト F c γ R I I B に結合するよりも高い親和性でヒト F c γ R I I B に結合する。一実施形態では、変異型ヒト I g G 重鎖定常領域は、変異型ヒト I g G 1、変異型ヒト I g G 2、または変異型ヒト I g G 4 重鎖定常領域である。一実施形態では、変異型ヒト I g G 重鎖定常領域は、G 2 3 6 D、P 2 3 8 D、S 2 3 9 D、S 2 6 7 E、L 3 2 8 F、および L 3 2 8 E（E U インデックス付番システム）から選択される 1 つ以上のアミノ酸変異を含む。別の実施形態では、変異型ヒト I g G 重鎖定常領域は、S 2 6 7 E および L 3 2 8 F；P 2 3 8 D および L 3 2 8 E；P 2 3 8 D、ならびに E 2 3 3 D、G 2 3 7 D、H 2 6 8 D、P 2 7 1 G、および A 3 3 0 R からなる群から選択される 1 つ以上の置換；P 2 3 8 D、E 2 3 3 D、G 2 3 7 D、H 2 6 8 D、P 2 7 1 G、および A 3 3 0 R；G 2 3 6 D および S 2 6 7 E；S 2 3 9 D および S 2 6 7 E；V 2 6 2 E、S 2 6 7 E、および L 3 2 8 F；ならびに V 2 6 4 E、S 2 6 7 E、および L 3 2 8 F（E U インデックス付番システム）からなる群から選択されるアミノ酸変異のセットを含む。別の実施形態では、変異型ヒト I g G 重鎖定常領域は、ヒト F c γ R I I I A、ヒト F c γ R I I A またはヒト F c γ R I に対する I g G の親和性を低減する 1 つ以上のアミノ酸変異をさらに含む。一実施形態では、F c γ R I I B は、マクロファージ、単球、B 細胞、樹状細胞、内皮細胞、および活性化 T 細胞からなる群から選択される細胞上で発現される。一実施形態では、変異型ヒト I g G 重鎖定常領域は、以下のアミノ酸変異、G 2 3 6 A、S 2 3 9 D、F 2 4 3 L、T 2 5 6 A、K 2 9 0 A、R 2 9 2 P、S 2 9 8 A、Y 3 0 0 L、V 3 0 5 I、A 3 3 0 L、I 3 3 2 E、E 3 3 3 A、K 3 3 4 A、A 3 3

20

30

40

50

9 T、および P 3 9 6 L (E U インデックス付番システム) のうちの 1 つ以上を含む。一実施形態では、変異型 ヒト I g G 重鎖定常領域は、S 2 3 9 D ; T 2 5 6 A ; K 2 9 0 A ; S 2 9 8 A ; I 3 3 2 E ; E 3 3 3 A ; K 3 3 4 A ; A 3 3 9 T ; S 2 3 9 D および I 3 3 2 E ; S 2 3 9 D、A 3 3 0 L、および I 3 3 2 E ; S 2 9 8 A、E 3 3 3 A、および K 3 3 4 A ; G 2 3 6 A、S 2 3 9 D、および I 3 3 2 E ; ならびに F 2 4 3 L、R 2 9 2 P、Y 3 0 0 L、V 3 0 5 I、および P 3 9 6 L (E U インデックス付番システム) からなる群から選択されるアミノ酸変異のセットを含む。一実施形態では、変異型 ヒト I g G 重鎖定常領域は、S 2 3 9 D、A 3 3 0 L、または I 3 3 2 E アミノ酸変異 (E U インデックス付番システム) を含む。一実施形態では、変異型 ヒト I g G 重鎖定常領域は、S 2 3 9 D および I 3 3 2 E アミノ酸変異 (E U インデックス付番システム) を含む。一実施形態では、変異型 ヒト I g G 重鎖定常領域は、S 2 3 9 D および I 3 3 2 E アミノ酸変異 (E U インデックス付番システム) を含む変異型 ヒト I g G 1 重鎖定常領域である。一実施形態では、抗体または断片は、フコシル化されていない F c 領域を含む。別の実施形態では、抗体またはその断片は、脱フコシル化されている。別の実施形態では、抗体または断片は、フコシル化が不足している。

【0423】

別の実施形態では、本明細書に開示される抗体および断片は、F c R n への結合を増強させる三重変異 (M 2 5 2 Y / S 2 5 4 T / T 2 5 6 E) を含み得る。表 2 における変異影響 F c R n 結合の考察について、D a l l e t a l . , I m m u n o l 2 0 0 2 ; 1 6 9 : 5 1 7 1 - 5 1 8 0 を参照されたい (その中に記載される変異は、参照により本明細書に組み込まれる)。

【0424】

同様に、C D C の増強は、古典的な補体活性化カスケードの第 1 の構成要素である C 1 q に対する親和性を増加させるアミノ酸変化によって達成され得る (I d u s o g i e e t a l . , J . I m m u n o l . , 2 0 0 1 , 1 6 6 : 2 5 7 1 - 2 5 7 5 を参照されたい ; 記載される修飾は、参照により本明細書に組み込まれる)。別のアプローチは、C 1 q に対する I g G 3 のより高い親和性を活用する、ヒト I g G 1 およびヒト I g G 3 セグメントから作製されたキメラ F c ドメインを作製することである (N a t s u m e e t a l . , 2 0 0 8 , C a n c e r R e s . , 6 8 : 3 8 6 3 - 3 8 7 2 ; 修飾は、参照により本明細書に組み込まれる)。別の実施形態では、本明細書に開示される抗体または抗体断片は、C 1 q 結合および / または低減もしくは焼失した C D C 活性を改変するために、残基 3 2 9、3 3 1、および / または 3 2 2 において変異したアミノ酸を含み得る。別の実施形態では、本明細書に開示される抗体または抗体断片は、残基 2 3 1 および 2 3 9 において修飾を有し、それにより抗体が補体を修復する能力を改変するためにアミノ酸が置き換えられている、F c 領域を含有し得る。一実施形態では、抗体または断片は、E 3 4 5 K、E 4 3 0 G、R 3 4 4 D、および D 3 5 6 R から選択される 1 つ以上の変異、とりわけ、R 3 4 4 D および D 3 5 6 R を含む二重変異 (E U インデックス付番システム) を含む定常領域を有する。

【0425】

抗体は、1 つ以上の型の F c 受容体に結合するが、細胞エフェクター機能を誘導しない、すなわち、A D C C、C D C、または A D C P 活性を媒介しない、重鎖定常領域を有し得る。かかる定常領域は、A D C C、C D C、または A D C P 活性の誘導を担う特定の F c 受容体 (複数可) に結合することができない場合がある。抗体は、F c γ 受容体に結合しない重鎖定常領域を有し得る。したがって、一実施形態では、定常領域は、L e u 2 3 5 G l u 変異 (E U インデックス付番システム) を含み得る。

【0426】

別の実施形態では、本明細書に開示される抗体および断片は、血清半減期を増加または減少させるように修飾される。一実施形態では、以下の変異、T 2 5 2 L、T 2 5 4 S、または T 2 5 6 F のうちの 1 つ以上が、抗体の生物学的半減期を増加させるために導入される。生物学的半減期はまた、I g G の F c 領域の C H 2 ドメインの 2 つのループから取

10

20

30

40

50

られたサルベージ受容体結合エピトープを含有するように、重鎖定常領域C_H1ドメインまたはC_L領域を改変することによって増加させることもでき、これは米国特許第5,869,046号および同第6,121,022号に記載される通りであり、その中に記載される修飾は、参照により本明細書に組み込まれる。別の実施形態では、本発明の抗体または抗原結合断片のFcヒンジ領域は、抗体または断片の生物学的半減期を減少させるように変異されている。抗体または断片が、天然FcヒンジドメインのSpA結合と比べて損なわれたStaphylococcalタンパク質A(SpA)結合を有するように、1つ以上のアミノ酸変異がFcヒンジ断片のCH₂-CH₃ドメイン界面領域内に導入される。血清半減期を増加させる他の方法は、当業者に既知である。したがって、一実施形態では、抗体または断片は、PEG化されている。別の実施形態では、抗体または断片は、アルブミン結合ドメイン、例えば、アルブミン結合単ドメイン抗体(dAb)に融合されている。別の実施形態では、抗体または断片は、PAS化(すなわち、大きい流体力学的容積を有する無電荷のランダムコイル構造を形成するPAS(XL-タンパク質GmbH)で構成されたポリペプチド配列の遺伝子的融合)されている。別の実施形態では、抗体または断片は、XTEN化(登録商標)/rPEG化(すなわち、正確ではない反復ペプチド配列(Amunix, Versartis)の治療用ペプチドへの遺伝子的融合)されている。別の実施形態では、抗体または断片は、ELP化(すなわち、ELP反復配列(Phase Bio)への遺伝子的融合)されている。半減期を延長させるこれらの様々な融合は、Strohl, BioDrugs(2015)29:215-239により詳細に記載され、例えば、表2および6におけるその融合は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0427】

抗体は、安定性を増加させる修飾された定常領域を有し得る。したがって、一実施形態では、重鎖定常領域は、Ser228Pro変異を含む。別の実施形態では、本明細書に開示される抗体および断片は、システイン残基の数を改変するように修飾された重鎖ヒンジ領域を含む。この修飾は、軽鎖および重鎖の集合を容易にするため、または抗体の安定性を増加もしくは減少させるために使用され得る。

【0428】

概念31. 定常領域が、マウス定常領域である、概念30に記載の抗体または断片。

【0429】

別の実施形態では、定常領域は、任意の非ヒト哺乳動物起源、例えば、ラット、マウス、ハムスター、モルモット、イヌ、ネコ、ウマ、ニワトリ、ラマ、ヒトコブラクダ等のものであってもよい。一実施形態では、定常領域は、ラット定常領域である。別の実施形態では、定常領域は、ラマ定常領域である。マウス定常領域は、本明細書において上記のアイソタイプまたは対立遺伝子のいずれかであり得る。

【0430】

概念32. 定常領域が、CDCおよび/またはADCC活性を有する、概念30または概念31に記載の抗体または断片。

【0431】

概念33.

a) V_Hドメインが配列番号33のアミノ酸配列を含み、V_Lドメインが配列番号43のアミノ酸配列を含み、

b) V_Hドメインが配列番号33と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、V_Lドメインが配列番号43と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、

c) V_Hドメインが配列番号47のV_Hドメインのアミノ酸配列を含み、V_Lドメインが配列番号43のアミノ酸配列を含み、

d) V_Hドメインが配列番号48のV_Hドメインのアミノ酸配列を含み、V_Lドメインが配列番号43のアミノ酸配列を含み、

e) V_Hドメインが配列番号49のV_Hドメインのアミノ酸配列を含み、V_Lドメインが配列番号43のアミノ酸配列を含み、

dd) V_Hドメインが配列番号158のアミノ酸配列を含み、V_Lドメインが配列番号168のアミノ酸配列を含み、

- e e) V_H ドメインが配列番号158と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、 V_L ドメインが配列番号168と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、
- f f) V_H ドメインが配列番号178のアミノ酸配列を含み、 V_L ドメインが配列番号188のアミノ酸配列を含み、
- g g) V_H ドメインが配列番号178と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、 V_L ドメインが配列番号188と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、
- h h) V_H ドメインが配列番号138のアミノ酸配列を含み、 V_L ドメインが配列番号148のアミノ酸配列を含み、
- i i) V_H ドメインが配列番号138と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、 V_L ドメインが配列番号148と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、
- j j) V_H ドメインが配列番号244のアミノ酸配列を含み、 V_L ドメインが配列番号254のアミノ酸配列を含み、
- k k) V_H ドメインが配列番号244と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、 V_L ドメインが配列番号254と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、
- l l) V_H ドメインが配列番号264のアミノ酸配列を含み、 V_L ドメインが配列番号274のアミノ酸配列を含み、
- m m) V_H ドメインが配列番号264と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、 V_L ドメインが配列番号274と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、
- n n) V_H ドメインが配列番号284のアミノ酸配列を含み、 V_L ドメインが配列番号294のアミノ酸配列を含み、
- o o) V_H ドメインが配列番号284と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、 V_L ドメインが配列番号294と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、
- p p) V_H ドメインが配列番号349のアミノ酸配列を含み、 V_L ドメインが配列番号359のアミノ酸配列を含み、
- q q) V_H ドメインが配列番号349と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、 V_L ドメインが配列番号359と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含む、概念1～32のいずれか一項に記載の抗体。

【0432】

一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも70%同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも75%同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも95%同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも96%同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも97%同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも98%同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも99%同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも99.5%同一である。

【0433】

概念34. 抗体が、重鎖および軽鎖を含み、

- a) 重鎖アミノ酸配列が配列番号35のアミノ酸配列を含み、軽鎖アミノ酸配列が配列番号45のアミノ酸配列を含み、
- b) 重鎖アミノ酸配列が配列番号35と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、軽鎖アミノ酸配列が配列番号45と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、
- c) 重鎖アミノ酸配列が配列番号47のアミノ酸配列を含み、軽鎖アミノ酸配列が配列番号45のアミノ酸配列を含み、
- d) 重鎖アミノ酸配列が配列番号48のアミノ酸配列を含み、軽鎖アミノ酸配列が配列番号45のアミノ酸配列を含み、
- e) 重鎖アミノ酸配列が配列番号49のアミノ酸配列を含み、軽鎖アミノ酸配列が配列番号45のアミノ酸配列を含み、
- f) 重鎖アミノ酸配列が配列番号342のアミノ酸配列を含み、軽鎖アミノ酸配列が配列番号45のアミノ酸配列を含み、

- 50

e e) 重鎖アミノ酸配列が配列番号 160 と少なくとも 85% 同一であるアミノ酸配列を含み、軽鎖アミノ酸配列が配列番号 170 と少なくとも 85% 同一であるアミノ酸配列を含み、

f f) 重鎖アミノ酸配列が配列番号 180 のアミノ酸配列を含み、軽鎖アミノ酸配列が配列番号 190 のアミノ酸配列を含み、

g g) 重鎖アミノ酸配列が配列番号 180 と少なくとも 85% 同一であるアミノ酸配列を含み、軽鎖アミノ酸配列が配列番号 190 と少なくとも 85% 同一であるアミノ酸配列を含み、

h h) 重鎖アミノ酸配列が配列番号 140 のアミノ酸配列を含み、軽鎖アミノ酸配列が配列番号 150 のアミノ酸配列を含み、

i i) 重鎖アミノ酸配列が配列番号 140 と少なくとも 85% 同一であるアミノ酸配列を含み、軽鎖アミノ酸配列が配列番号 150 と少なくとも 85% 同一であるアミノ酸配列を含み、

j j) 重鎖アミノ酸配列が配列番号 246 のアミノ酸配列を含み、軽鎖アミノ酸配列が配列番号 256 のアミノ酸配列を含み、

k k) 重鎖アミノ酸配列が配列番号 246 と少なくとも 85% 同一であるアミノ酸配列を含み、軽鎖アミノ酸配列が配列番号 256 と少なくとも 85% 同一であるアミノ酸配列を含み、

l l) 重鎖アミノ酸配列が配列番号 266 のアミノ酸配列を含み、軽鎖アミノ酸配列が配列番号 276 のアミノ酸配列を含み、

m m) 重鎖アミノ酸配列が配列番号 266 と少なくとも 85% 同一であるアミノ酸配列を含み、軽鎖アミノ酸配列が配列番号 276 と少なくとも 85% 同一であるアミノ酸配列を含み、

n n) 重鎖アミノ酸配列が配列番号 286 のアミノ酸配列を含み、軽鎖アミノ酸配列が配列番号 296 のアミノ酸配列を含み、

o o) 重鎖アミノ酸配列が配列番号 286 と少なくとも 85% 同一であるアミノ酸配列を含み、軽鎖アミノ酸配列が配列番号 296 と少なくとも 85% 同一であるアミノ酸配列を含み、

p p) 重鎖アミノ酸配列が配列番号 351 のアミノ酸配列を含み、軽鎖アミノ酸配列が配列番号 361 のアミノ酸配列を含み、

q q) 重鎖アミノ酸配列が配列番号 351 と少なくとも 85% 同一であるアミノ酸配列を含み、軽鎖アミノ酸配列が配列番号 361 と少なくとも 85% 同一であるアミノ酸配列を含む、概念 1～33 のいずれか一項に記載の抗体。

【0434】

一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも 70% 同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも 75% 同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも 95% 同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも 96% 同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも 97% 同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも 98% 同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも 99% 同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも 99.5% 同一である。

【0435】

概念 35. hPD-L1 への結合について抗体 1D05 と競合し、任意に、hPD-L1 への結合についての競合は、SPR を使用して実施されてもよい、概念 1～34 のいずれかに記載の抗体または断片。

【0436】

SPR は、上記のように、または概念 16 に記載されるように実施され得る。

【0437】

概念 36. 抗体または断片が、PD-L1 媒介性の T 細胞抑制を阻害することができ、

10

20

30

40

50

任意に、直接CD3／CD28刺激、超抗原刺激のいずれかによって同時刺激を提供するか、またはT細胞応答を誘導することができる細胞との共インキュベーションによって同時刺激を提供するアッセイにおける、IFN γ 、IL-2、CD25、またはT細胞の増殖のうちの1つ以上の増加によってT細胞の抑制が測定されてもよい、概念1～35のいずれかに記載の抗体または断片。

【0438】

測定は、任意の好適な技術を用いて実施され得る。例えば、ELISA、HTRF、BRDU取り込み（増殖）、電気化学発光（ECL）、またはフローサイトメトリー（例えば、FACS）を用いて測定を行うことができる。これらの技術は、当業者に周知であり、本明細書において他の箇所に記載されている。一実施形態では、アッセイは、フローサイトメトリーである。一実施形態では、アッセイは、ELISAである。一実施形態では、アッセイは、HTRFである。

【0439】

一実施形態において、T細胞の抑制は、IFN γ の増加によって測定される。一実施形態において、T細胞の抑制は、IL-2の増加によって測定される。一実施形態において、T細胞の抑制は、CD25の増加によって測定される。一実施形態において、T細胞の抑制は、IFN γ およびIL-2の増加によって測定される。一実施形態において、T細胞の抑制は、IFN γ およびCD25の増加によって測定される。一実施形態において、T細胞の抑制は、CD25およびIL-2の増加によって測定される。一実施形態において、T細胞の抑制は、IFN γ 、IL-2、およびCD25の増加によって測定される。

【0440】

一実施形態では、同時刺激は、直接CD3／CD28刺激によって提供される。

【0441】

一実施形態では、同時刺激は、staphylococcalエンテロトキシンB（SEB）等のスーパー抗原によって提供される。

【0442】

一実施形態では、アッセイは、T細胞応答を誘導することができる細胞との共インキュベーションによって同時刺激を提供する。かかる細胞は、抗原提示細胞（APC）、例えば、単球、B細胞、または樹状細胞であり得る。一実施形態では、アッセイは、APCとの共インキュベーションによって同時刺激を提供する。一実施形態では、アッセイは、単球との共インキュベーションによって同時刺激を提供する。一実施形態において、アッセイは、B細胞との共インキュベーションによって共刺激を提供する。一実施形態において、アッセイは、樹状細胞との共インキュベーションによって共刺激を提供する。

【0443】

概念37．概念1～36のいずれかに記載の抗体またはその断片を含む、二重特異性抗体または融合タンパク質。

【0444】

概念37a．概念1～36のいずれかに記載の抗体またはその断片を含む、二重結合抗体または融合タンパク質。

【0445】

二重結合抗体は、上記の意味を有する。

【0446】

概念38．二重特異性フォーマットが、DVD-Ig、mAb²、FIT-Ig、mAb-dAb、ドック・ロック（dock and lock）、SEEDbody、scDiabody-Fc、diabody-Fc、tandem scFv-Fc、Fab-scFv-Fc、Fab-scFv、細胞内抗体、BiTE、ダイアボディ、DART、TandAb、scDiabody、scDiabody-CH₃、Diabody-CH₃、ミニボディ、ノブ・イン・ホール、共通の軽鎖を有するノブ・イン・ホール、共通の軽鎖および電荷対を有するノブ・イン・ホール、電荷対、共通の軽鎖を有する電荷対、特にmAb²、ノブ・イン・ホール、共通の軽鎖を有するノブ・イン・ホール、共通の軽

鎖および電荷対を有するノブ・イン・ホール、およびF I T-I g から、例えばm A b² およびF I T-I g から選択される、概念37に記載の二重特異性抗体。

【0447】

一実施形態では、二重特異性フォーマットは、D V D-I g、m A b²、F I T-I g、m A b-d A b、ドック・ロック、F a b-アーム交換、S E E D b o d y、T r i o m a b、L U Z-Y、F c a b、κλ-b o d y、直交F a b、s c D i a b o d y-F c、d i a b o d y-F c、t a n d e m s c F v-F c、F a b-s c F v-F c、F a b-s c F v、細胞内抗体、B i T E、ダイアボディ、D A R T、T a n d A b、s c D i a b o d y、s c D i a b o d y-CH3、D i a b o d y-CH3、トリプルボディ (T r i p l e b o d y)、ミニ抗体、ミニボディ、T r i B i ミニボディ、s c F v-CH3 K I H、s c F v-CH-CL-s c F v、F (a b')²-s c F v、s c F v-K I H、F a b-s c F v-F c、4価のH C a b、I m m T A C、ノブ・イン・ホール、共通の軽鎖を有するノブ・イン・ホール、共通の軽鎖および電荷対を有するノブ・イン・ホール、電荷対、共通の軽鎖を有する電荷対、D T-I g G、D u t a M a b、I g G (H)-s c F v、s c F v-(H) I g G、I g G (L)-s c F v、s c F v-(L) I g G、I g G (L, H)-F v、I g G (H)-V、V (H)-I g G、I g G (L)-V、V (L)-I g G、K I H I g G-s c F a b、2 s c F v-I g G、I g G-2 s c F v、s c F v 4-I g、ならびにz y b o d yから選択される。

【0448】

一実施形態では、二重特異性フォーマットは、D V D-I g、F I T-I g、m A b-d A b、ドック・ロック、F a b-アーム交換、S E E D b o d y、T r i o m a b、L U Z-Y、F c a b、κλ-b o d y、直交F a b、s c D i a b o d y-F c、d i a b o d y-F c、t a n d e m s c F v-F c、F a b-s c F v-F c、F a b-s c F v、細胞内抗体、B i T E、ダイアボディ、D A R T、T a n d A b、s c D i a b o d y、s c D i a b o d y-CH3、D i a b o d y-CH3、トリプルボディ、ミニ抗体、ミニボディ、T r i B i ミニボディ、s c F v-CH3 K I H、s c F v-CH-CL-s c F v、F (a b')²-s c F v、s c F v-K I H、F a b-s c F v-F c、4価のH C a b、I m m T A C、ノブ・イン・ホール、共通の軽鎖を有するノブ・イン・ホール、共通の軽鎖および電荷対を有するノブ・イン・ホール、電荷対、共通の軽鎖を有する電荷対、D T-I g G、D u t a M a b、I g G (H)-s c F v、s c F v-(H) I g G、I g G (L)-s c F v、s c F v-(L) I g G、I g G (L, H)-F v、I g G (H)-V、V (H)-I g G、I g G (L)-V、V (L)-I g G、K I H I g G-s c F a b、2 s c F v-I g G、I g G-2 s c F v、s c F v 4-I g、ならびにz y b o d y、例えば、D V D-I g、F I T-I g、m A b-d A b、ドック・ロック、S E E D b o d y、s c D i a b o d y-F c、d i a b o d y-F c、t a n d e m s c F v-F c、F a b-s c F v-F c、F a b-s c F v、細胞内抗体、B i T E、ダイアボディ、D A R T、T a n d A b、s c D i a b o d y、s c D i a b o d y-CH3、D i a b o d y-CH3、ミニボディ、ノブ・イン・ホール、共通の軽鎖を有するノブ・イン・ホール、共通の軽鎖および電荷対を有するノブ・イン・ホール、電荷対、共通の軽鎖を有する電荷対、とりわけ、ノブ・イン・ホール、共通の軽鎖を有するノブ・イン・ホール、共通の軽鎖および電荷対を有するノブ・イン・ホール、ならびにF I T-I g から、例えばF I T-I g から選択される。

【0449】

一実施形態では、二重特異性フォーマットは、D V D-I g、m A b²、m A b-d A b、ドック・ロック、F a b-アーム交換、S E E D b o d y、T r i o m a b、L U Z-Y、F c a b、κλ-b o d y、直交F a b、s c D i a b o d y-F c、d i a b o d y-F c、t a n d e m s c F v-F c、F a b-s c F v-F c、F a b-s c F v、細胞内抗体、B i T E、ダイアボディ、D A R T、T a n d A b、s c D i a b o d y、s c D i a b o d y-CH3、D i a b o d y-CH3、トリプルボディ、ミニ抗体、ミニボディ、T r i B i ミニボディ、s c F v-CH3 K I H、s c F v-CH-C

L-scFv、F(ab')₂-scFv、scFv-KIH、Fab-scFv-Fc、4価のHCab、ImmTAC、ノブ・イン・ホール、共通の軽鎖を有するノブ・イン・ホール、共通の軽鎖および電荷対を有するノブ・イン・ホール、電荷対、共通の軽鎖を有する電荷対、DT-IgG、DutaMab、IgG(H)-scFv、scFv-(H)IgG、IgG(L)-scFv、scFv-(L)IgG、IgG(L,H)-Fv、IgG(H)-V、V(H)-IgG、IgG(L)-V、V(L)-IgG、KIH IgG-scFab、2scFv-IgG、IgG-2scFv、scFv₄-Ig、ならびにzybody、例えば、DVD-Ig、mAb²、mAb-dAb、ドック・ロック、SEEDbody、scDiabody-Fc、diabody-Fc、tandem scFv-Fc、Fab-scFv-Fc、Fab-scFv、細胞内抗体、BiTE、ダイアボディ、DART、TandAb、scDiabody、scDiabody-CH₃、Diabody-CH₃、ミニボディ、ノブ・イン・ホール、共通の軽鎖を有するノブ・イン・ホール、共通の軽鎖および電荷対を有するノブ・イン・ホール、電荷対、共通の軽鎖を有する電荷対、とりわけ、mAb²、ノブ・イン・ホール、共通の軽鎖および電荷対を有するノブ・イン・ホール、ならびに共通の軽鎖を有するノブ・イン・ホールから、例えばmAb²から選択される。

【0450】

一実施形態では、二重特異性フォーマットは、DVD-Ig、mAb-dAb、ドック・ロック、Fab-アーム交換、SEEDbody、Triomab、LUZ-Y、Fcab、κλ-body、直交Fab、scDiabody-Fc、diabody-Fc、tandem scFv-Fc、Fab-scFv-Fc、Fab-scFv、細胞内抗体、BiTE、ダイアボディ、DART、TandAb、scDiabody、scDiabody-CH₃、Diabody-CH₃、トリプルボディ、ミニ抗体、ミニボディ、TriBiミニボディ、scFv-CH₃ KIH、scFv-CH-CL-scFv、F(ab')₂-scFv、scFv-KIH、Fab-scFv-Fc、4価のHCab、ImmTAC、ノブ・イン・ホール、共通の軽鎖を有するノブ・イン・ホール、共通の軽鎖および電荷対を有するノブ・イン・ホール、電荷対、共通の軽鎖を有する電荷対、DT-IgG、DutaMab、IgG(H)-scFv、scFv-(H)IgG、IgG(L)-scFv、scFv-(L)IgG、IgG(L,H)-Fv、IgG(H)-V、V(H)-IgG、IgG(L)-V、V(L)-IgG、KIH IgG-scFab、2scFv-IgG、IgG-2scFv、scFv₄-Ig、ならびにzybody、例えば、DVD-Ig、mAb-dAb、ドック・ロック、SEEDbody、scDiabody-Fc、diabody-Fc、tandem scFv-Fc、Fab-scFv-Fc、Fab-scFv、細胞内抗体、BiTE、ダイアボディ、DART、TandAb、scDiabody、scDiabody-CH₃、Diabody-CH₃、ミニボディ、ノブ・イン・ホール、共通の軽鎖を有するノブ・イン・ホール、共通の軽鎖および電荷対を有するノブ・イン・ホール、電荷対、共通の軽鎖を有する電荷対、とりわけ、ノブ・イン・ホール、共通の軽鎖および電荷対を有するノブ・イン・ホール、ならびに共通の軽鎖を有するノブ・イン・ホールから選択される。

【0451】

概念39. 二重特異性抗体が、hPD-L1と、免疫チェックポイント阻害剤（例えば、PD-1、CTLA-4、TIGIT、TIM-3、LAG3、およびVISTA、例えば、TIGIT、TIM-3、およびLAG-3）、免疫調節剤（例えば、BTLA、hHVEM、CSF1R、CCR4、CD39、CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRPα、CXCL9、CXCL10、CXCL11、およびCD155、例えば、GARP、SIRPα、CXCR4、BTLA、hVEM、およびCSF1R）、免疫賦活剤（例えば、CD137、GITR、OX40、CD40、CXCR3（例えば、アゴニスティック抗CXCR3抗体）、CD27、CD3、ICOS（例えば、アゴニスティック抗ICOS抗体）、例えば、ICOS、CD137、GITR、およびOX40）から選択される別の標的抗原と、に特異的に結合

10

20

30

40

50

する、概念 37 または概念 38 に記載の二重特異性抗体。

【0452】

概念 39 a. 二重特異性抗体が、CDR のうちの 1 つ以上（例えば、CDRH3 および CDRL3）または本明細書の以下の態様 1 a に記載される抗体のいずれかの可変領域配列を含む V_H 、 V_L 、または V_H および V_L の対を有する hPD-L1 と、免疫チェックポイント阻害剤（例えば、PD-1、CTLA-4、TIGIT、TIM-3、LAG3、および VISTA、例えば、TIGIT、TIM-3、および LAG-3）、免疫調節剤（例えば、BTLA、hHVEM、CSF1R、CCR4、CD39、CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRP α 、CXCL9、CXCL10、CXCL11、および CD155、例えば、GARP、SIRP α 、CXCR4、BTLA、hVEM、および CSF1R）、免疫賦活剤（例えば、CD137、GITR、OX40、CD40、CXCR3（例えば、アゴニスティック抗 CXCR3 抗体）、CD27、CD3、ICOS（例えば、アゴニスティック抗 ICOS 抗体）、例えば、ICOS、CD137、GITR、および OX40）から選択される別の標的抗原と、に結合する、二重特異性抗体。

10

【0453】

概念 39 b. 二重特異性抗体が、hPD-L1 と、免疫チェックポイント阻害剤（例えば、PD-1、CTLA-4、TIGIT、TIM-3、LAG3、および VISTA、例えば、TIGIT、TIM-3、および LAG-3）、免疫調節剤（例えば、BTLA、hHVEM、CSF1R、CCR4、CD39、CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRP α 、CXCL9、CXCL10、および CD155、例えば、GARP、SIRP α 、CXCR4、BTLA、hVEM、および CSF1R）、免疫賦活剤（例えば、CD137、GITR、OX40、CD40、CXCR3（例えば、アゴニスティック抗 CXCR3 抗体）、CD3、ICOS（例えば、アゴニスティック抗 ICOS 抗体）、例えば、ICOS、CD137、GITR、および OX40）から選択される別の標的抗原と、に特異的に結合する、概念 37 または概念 38 に記載の二重特異性抗体。

20

【0454】

一実施形態では、別の標的抗原は、PD-1、CTLA-4、TIGIT、TIM-3、LAG-3、および VISTA、例えば、TIGIT、CTLA-4、TIM-3、および LAG-3 等の免疫チェックポイント阻害剤である。一実施形態では、別の標的抗原は、BTLA、hHVEM、CSF1R、CCR4、CD39、CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRP α 、CXCL9、CXCL10、CXCL11、および CD155、または BTLA、hHVEM、CSF1R、CCR4、CD39、CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRP α 、CXCL9、CXCL10、および CD155、例えば、GARP、SIRP α 、CXCR4、BTLA、hVEM、および CSF1R 等の免疫調節剤である。一実施形態では、別の標的抗原は、CD137、GITR、OX40、CD40、CXCR3（例えば、アゴニスティック抗 CXCR3 抗体）、CD27、CD3、および ICOS（例えば、アゴニスティック抗 ICOS 抗体）、または CD137、GITR、OX40、CD40、CXCR3（例えば、アゴニスティック抗 CXCR3 抗体）、CD3 および ICOS（例えば、アゴニスティック抗 ICOS 抗体）、例えば、ICOS、CD137、GITR、および OX40）等の免疫賦活剤である。一実施形態では、別の標的抗原は、CTLA-4 である。一実施形態では、別の標的抗原は、TIGIT である。一実施形態では、別の標的抗原は、TIM-3 である。一実施形態では、別の標的抗原は、LAG-3 である。一実施形態では、別の標的抗原は、GITR である。一実施形態では、別の標的抗原は、VISTA である。一実施形態では、別の標的抗原は、CD137 である。一実施形態では、別の標的抗原は、SIRP α である。一実施形態では、別の標的抗原は、CXCL10 である。一実施形態では、別の標的抗原は、CD155 である。一実施形態では、別の標的抗原は、CD40 である。

30

40

50

【0455】

別の実施形態では、二重特異性抗体は、PD-1である別の標的抗原に結合し、PD-1への結合は、本明細書の以下の態様1Aに記載されるようなCDR配列（例えば、CDRH3および／もしくはCDRL3）または可変領域配列を含む配列のいずれかを有する抗原結合ドメイン（例えば、V_H、V_L、またはV_HおよびV_Lの対）によって提供される。

【0456】

別の実施形態では、二重特異性抗体は、CTLA4である別の標的抗原に結合し、CTLA4への結合は、本明細書の以下の態様1Aに記載されるようなCDR配列（例えば、CDRH3および／もしくはCDRL3）または可変領域配列を含む配列のいずれかを有する抗原結合ドメイン（例えば、V_H、V_L、またはV_HおよびV_Lの対）によって提供される。

10

【0457】

別の実施形態では、二重特異性抗体は、TIGITである別の標的抗原に結合し、TIGITへの結合は、本明細書の以下の態様1Aに記載されるようなCDR配列（例えば、CDRH3および／もしくはCDRL3）または可変領域配列を含む配列のいずれかを有する抗原結合ドメイン（例えば、V_H、V_L、またはV_HおよびV_Lの対）によって提供される。

【0458】

別の実施形態では、二重特異性抗体は、TIM-3である別の標的抗原に結合し、TIM-3への結合は、本明細書の以下の態様1Aに記載されるようなCDR配列（例えば、CDRH3および／もしくはCDRL3）または可変領域配列を含む配列のいずれかを有する抗原結合ドメイン（例えば、V_H、V_L、またはV_HおよびV_Lの対）によって提供される。

20

【0459】

別の実施形態では、二重特異性抗体は、LAG3である別の標的抗原に結合し、LAG3への結合は、本明細書の以下の態様1Aに記載されるようなCDR配列（例えば、CDRH3および／もしくはCDRL3）または可変領域配列を含む配列のいずれかを有する抗原結合ドメイン（例えば、V_H、V_L、またはV_HおよびV_Lの対）によって提供される。

30

【0460】

別の実施形態では、二重特異性抗体は、VISTAである別の標的抗原に結合し、VISTAへの結合は、本明細書の以下の態様1Aに記載されるようなCDR配列（例えば、CDRH3および／もしくはCDRL3）または可変領域配列を含む配列のいずれかを有する抗原結合ドメイン（例えば、V_H、V_L、またはV_HおよびV_Lの対）によって提供される。

【0461】

別の実施形態では、二重特異性抗体は、BTLAである別の標的抗原に結合し、BTLAへの結合は、本明細書の以下の態様1Aに記載されるようなCDR配列（例えば、CDRH3および／もしくはCDRL3）または可変領域配列を含む配列のいずれかを有する抗原結合ドメイン（例えば、V_H、V_L、またはV_HおよびV_Lの対）によって提供される。

40

【0462】

別の実施形態では、二重特異性抗体は、hHVEMである別の標的抗原に結合し、hHVEMへの結合は、本明細書の以下の態様1Aに記載されるようなCDR配列（例えば、CDRH3および／もしくはCDRL3）または可変領域配列を含む配列のいずれかを有する抗原結合ドメイン（例えば、V_H、V_L、またはV_HおよびV_Lの対）によって提供される。

【0463】

別の実施形態では、二重特異性抗体は、CSF1Rである別の標的抗原に結合し、CS

50

F1Rへの結合は、本明細書の以下の態様1Aに記載されるようなCDR配列（例えば、CDRH3および／もしくはCDRL3）または可変領域配列を含む配列のいずれかを有する抗原結合ドメイン（例えば、V_H、V_L、またはV_HおよびV_Lの対）によって提供される。

【0464】

別の実施形態では、二重特異性抗体は、CCR4である別の標的抗原に結合し、CCR4への結合は、本明細書の以下の態様1Aに記載されるようなCDR配列（例えば、CDRH3および／もしくはCDRL3）または可変領域配列を含む配列のいずれかを有する抗原結合ドメイン（例えば、V_H、V_L、またはV_HおよびV_Lの対）によって提供される。

10

【0465】

別の実施形態では、二重特異性抗体は、CD39である別の標的抗原に結合し、CD39への結合は、本明細書の以下の態様1Aに記載されるようなCDR配列（例えば、CDRH3および／もしくはCDRL3）または可変領域配列を含む配列のいずれかを有する抗原結合ドメイン（例えば、V_H、V_L、またはV_HおよびV_Lの対）によって提供される。

【0466】

別の実施形態では、二重特異性抗体は、CD40である別の標的抗原に結合し、CD40への結合は、本明細書の以下の態様1Aに記載されるようなCDR配列（例えば、CDRH3および／もしくはCDRL3）または可変領域配列を含む配列のいずれかを有する抗原結合ドメイン（例えば、V_H、V_L、またはV_HおよびV_Lの対）によって提供される。

20

【0467】

別の実施形態では、二重特異性抗体は、CD73である別の標的抗原に結合し、CD73への結合は、本明細書の以下の態様1Aに記載されるようなCDR配列（例えば、CDRH3および／もしくはCDRL3）または可変領域配列を含む配列のいずれかを有する抗原結合ドメイン（例えば、V_H、V_L、またはV_HおよびV_Lの対）によって提供される。

【0468】

別の実施形態では、二重特異性抗体は、CD96である別の標的抗原に結合し、CD96への結合は、本明細書の以下の態様1Aに記載されるようなCDR配列（例えば、CDRH3および／もしくはCDRL3）または可変領域配列を含む配列のいずれかを有する抗原結合ドメイン（例えば、V_H、V_L、またはV_HおよびV_Lの対）によって提供される。

30

【0469】

別の実施形態では、二重特異性抗体は、CXCR2である別の標的抗原に結合し、CXCR2への結合は、本明細書の以下の態様1Aに記載されるようなCDR配列（例えば、CDRH3および／もしくはCDRL3）または可変領域配列を含む配列のいずれかを有する抗原結合ドメイン（例えば、V_H、V_L、またはV_HおよびV_Lの対）によって提供される。

40

【0470】

別の実施形態では、二重特異性抗体は、CXCR4である別の標的抗原に結合し、CXCR4への結合は、本明細書の以下の態様1Aに記載されるようなCDR配列（例えば、CDRH3および／もしくはCDRL3）または可変領域配列を含む配列のいずれかを有する抗原結合ドメイン（例えば、V_H、V_L、またはV_HおよびV_Lの対）によって提供される。

【0471】

別の実施形態では、二重特異性抗体は、CD200である別の標的抗原に結合し、CD200への結合は、本明細書の以下の態様1Aに記載されるようなCDR配列（例えば、CDRH3および／もしくはCDRL3）または可変領域配列を含む配列のいずれかを有

50

する抗原結合ドメイン（例えば、 V_H 、 V_L 、または V_H および V_L の対）によって提供される。

【0472】

別の実施形態では、二重特異性抗体は、GARPである別の標的抗原に結合し、GARPへの結合は、本明細書の以下の態様1Aに記載されるようなCDR配列（例えば、CDRH3および／もしくはCDRL3）または可変領域配列を含む配列のいずれかを有する抗原結合ドメイン（例えば、 V_H 、 V_L 、または V_H および V_L の対）によって提供される。

【0473】

別の実施形態では、二重特異性抗体は、SIRP α である別の標的抗原に結合し、SIRP α への結合は、本明細書の以下の態様1Aに記載されるようなCDR配列（例えば、CDRH3および／もしくはCDRL3）または可変領域配列を含む配列のいずれかを有する抗原結合ドメイン（例えば、 V_H 、 V_L 、または V_H および V_L の対）によって提供される。

【0474】

別の実施形態では、二重特異性抗体は、CXCL9である別の標的抗原に結合し、CXCL9への結合は、本明細書の以下の態様1Aに記載されるようなCDR配列（例えば、CDRH3および／もしくはCDRL3）または可変領域配列を含む配列のいずれかを有する抗原結合ドメイン（例えば、 V_H 、 V_L 、または V_H および V_L の対）によって提供される。

【0475】

別の実施形態では、二重特異性抗体は、CXCL10である別の標的抗原に結合し、CXCL10への結合は、本明細書の以下の態様1Aに記載されるようなCDR配列（例えば、CDRH3および／もしくはCDRL3）または可変領域配列を含む配列のいずれかを有する抗原結合ドメイン（例えば、 V_H 、 V_L 、または V_H および V_L の対）によって提供される。

【0476】

別の実施形態では、二重特異性抗体は、CXCL11である別の標的抗原に結合し、CXCL11への結合は、本明細書の以下の態様1Aに記載されるようなCDR配列（例えば、CDRH3および／もしくはCDRL3）または可変領域配列を含む配列のいずれかを有する抗原結合ドメイン（例えば、 V_H 、 V_L 、または V_H および V_L の対）によって提供される。

【0477】

別の実施形態では、二重特異性抗体は、CD155である別の標的抗原に結合し、CD155への結合は、本明細書の以下の態様1Aに記載されるようなCDR配列（例えば、CDRH3および／もしくはCDRL3）または可変領域配列を含む配列のいずれかを有する抗原結合ドメイン（例えば、 V_H 、 V_L 、または V_H および V_L の対）によって提供される。

【0478】

別の実施形態では、二重特異性抗体は、CD137である別の標的抗原に結合し、CD137への結合は、本明細書の以下の態様1Aに記載されるようなCDR配列（例えば、CDRH3および／もしくはCDRL3）または可変領域配列を含む配列のいずれかを有する抗原結合ドメイン（例えば、 V_H 、 V_L 、または V_H および V_L の対）によって提供される。

【0479】

別の実施形態では、二重特異性抗体は、GITRである別の標的抗原に結合し、GITRへの結合は、本明細書の以下の態様1Aに記載されるようなCDR配列（例えば、CDRH3および／もしくはCDRL3）または可変領域配列を含む配列のいずれかを有する抗原結合ドメイン（例えば、 V_H 、 V_L 、または V_H および V_L の対）によって提供される。

10

20

30

40

50

【0480】

別の実施形態では、二重特異性抗体は、OX40である別の標的抗原に結合し、OX40への結合は、本明細書の以下の態様1Aに記載されるようなCDR配列（例えば、CDRH3および／もしくはCDRL3）または可変領域配列を含む配列のいずれかを有する抗原結合ドメイン（例えば、V_H、V_L、またはV_HおよびV_Lの対）によって提供される。

【0481】

別の実施形態では、二重特異性抗体は、CD40である別の標的抗原に結合し、CD40への結合は、本明細書の以下の態様1Aに記載されるようなCDR配列（例えば、CDRH3および／もしくはCDRL3）または可変領域配列を含む配列のいずれかを有する抗原結合ドメイン（例えば、V_H、V_L、またはV_HおよびV_Lの対）によって提供される。

10

【0482】

別の実施形態では、二重特異性抗体は、CXCR3である別の標的抗原に結合し、CXCR3への結合は、本明細書の以下の態様1Aに記載されるようなCDR配列（例えば、CDRH3および／もしくはCDRL3）または可変領域配列を含む配列のいずれかを有する抗原結合ドメイン（例えば、V_H、V_L、またはV_HおよびV_Lの対）によって提供される。

【0483】

別の実施形態では、二重特異性抗体は、CD27である別の標的抗原に結合し、CD27への結合は、本明細書の以下の態様1Aに記載されるようなCDR配列（例えば、CDRH3および／もしくはCDRL3）または可変領域配列を含む配列のいずれかを有する抗原結合ドメイン（例えば、V_H、V_L、またはV_HおよびV_Lの対）によって提供される。

20

【0484】

別の実施形態では、二重特異性抗体は、CD3である別の標的抗原に結合し、CD3への結合は、本明細書の以下の態様1Aに記載されるようなCDR配列（例えば、CDRH3および／もしくはCDRL3）または可変領域配列を含む配列のいずれかを有する抗原結合ドメイン（例えば、V_H、V_L、またはV_HおよびV_Lの対）によって提供される。

【0485】

別の実施形態では、二重特異性抗体は、ICOSである別の標的抗原に結合し、ICOSへの結合は、本明細書の以下の構成5および構成5aに記載されるようなCDR配列（例えば、CDRH3および／もしくはCDRL3）または可変領域配列を含む配列のいずれかを有する抗原結合ドメイン（例えば、V_H、V_L、またはV_HおよびV_Lの対）、ならびに文1～102および文1a～21aに記載される抗ICOS抗体のいずれかによって提供される。

30

【0486】

一実施形態では、二重特異性抗体は、hPD-L1に結合する完全抗体（例えば、V_LおよびC_Lを含む軽鎖と、V_H、CH₁、CH₂、およびCH₃を含む重鎖とを含む抗体）（任意に、抗体は、概念1～40のいずれか1つに定義される構造を有するか、または抗体は、本明細書の以下の態様1aに定義されるCDRおよび可変領域を含む配列を有してもよい）と、GITRに結合するFab（任意に、GITR Fabは、本明細書の以下の態様1aに定義されるCDRおよび可変領域を含む配列を有してもよい）とを含むFIT-Igフォーマットを有する。一実施形態では、二重特異性抗体は、GITRに結合する完全抗体（例えば、V_LおよびC_Lを含む軽鎖と、V_H、CH₁、CH₂、およびCH₃を含む重鎖とを含む抗体）（任意に、GITR抗体は、本明細書の以下の態様1aに定義されるCDRおよび可変領域を含む配列を有してもよい）と、hPD-L1に結合するFab（任意に、抗体は、態様1～40のいずれか1つに定義される構造を有するか、または抗体は、本明細書の以下の態様1aに定義されるCDRおよび可変領域を含む配列を有してもよい）と、を含むFIT-Igフォーマットを有する。一実施形態では、FIT-

40

50

I g は、エフェクター可能化されている（例えば、概念 30～32 のいずれかに記載される通り）。別の実施形態では、F I T-I g は、エフェクター可能化されていない（例えば、I g G 4 フォーマットであるか、または概念 30～31 のいずれかに記載される通りである）。

【0487】

一実施形態では、二重特異性抗体は、h P D-L 1 に結合する完全抗体（例えば、V_L および C_L を含む軽鎖と、V_H、C H₁、C H₂、および C H₃ を含む重鎖とを含む抗体）（任意に、抗体は、態様 1～40 のいずれか 1 つに定義される構造を有するか、または抗体は、本明細書の以下の態様 1 a に定義される C D R および可変領域を含む配列を有してもよい）と、I C O S に結合する F a b（例えば、アゴニスト活性により結合し、任意に、I C O S F a b は、本明細書の以下の構成 5、または構成 5 a、または文 1～102、または文 1 a～21 a に定義される C D R および可変領域を含む配列を有してもよい）と、を含む F I T-I g フォーマットを有する。一実施形態では、I C O S F a b は、文 1～102 または文 1 a～21 a において本明細書に記載される I C O S 抗体のいずれかの配列を有する）一実施形態では、二重特異性抗体は、I C O S に結合する完全抗体（例えば、V_L および C_L を含む軽鎖と、V_H、C H₁、C H₂、および C H₃ を含む重鎖とを含む抗体）（例えば、アゴニスト活性により結合するか、または任意に、I C O S 抗体は、本明細書の以下の構成 5、または構成 5 a、または文 1～102、または文 1 a～21 a に定義される C D R および可変領域を含む配列を有してもよい）と、I C O S に結合する F a b（任意に、I C O S F a b は、本明細書の以下の構成 5、または構成 5 a、または文 1～102、または文 1 a～21 a に定義される C D R および可変領域を含む配列を有してもよい）と、h P D-L 1 に結合する F a b（任意に、抗体は、概念 1～40 のいずれか 1 つに定義される構造を有するか、または抗体は、本明細書の以下の態様 1 A に定義される C D R および可変領域を含む配列を有してもよい）と、を含む F I T-I g フォーマットを有する。一実施形態では、F I T-I g は、エフェクター可能化されている（例えば、概念 30～32 のいずれかに記載されるように）。別の実施形態では、F I T-I g は、エフェクター可能化されていない（例えば、I g G 4 フォーマットであるか、または概念 30 もしくは 31 のいずれかに記載される通りである）。

【0488】

一実施形態では、二重特異性抗体は、h P D-L 1 に結合する完全抗体（例えば、V_L および C_L を含む軽鎖と、V_H、C H₁、C H₂、および C H₃ を含む重鎖とを含む抗体）（任意に、抗体は、概念 1～40 のいずれか 1 つに定義される構造を有するか、または抗体は、本明細書の以下の態様 1 a に定義される C D R および可変領域を含む配列を有してもよい）と、T I M-3 に結合する F a b（任意に、T I M-3 F a b は、本明細書の以下の態様 1 a に定義される C D R および可変領域を含む配列を有してもよい）と、を含む F I T-I g フォーマットを有する。一実施形態では、二重特異性抗体は、T I M-3 に結合する完全抗体（例えば、V_L および C_L を含む軽鎖と、V_H、C H₁、C H₂、および C H₃ を含む重鎖とを含む抗体）（任意に、T I M-3 抗体は、本明細書の以下の態様 1 a に定義される C D R および可変領域を含む配列を有してもよい）と、h P D-L 1 に結合する F a b（任意に、抗体は、態様 1～40 のいずれか 1 つに定義される構造を有するか、または抗体は、本明細書の以下の態様 1 a に定義される C D R および可変領域を含む配列を有してもよい）と、を含む F I T-I g フォーマットを有する。一実施形態では、F I T-I g は、エフェクター可能化されている（例えば、概念 30～32 のいずれかに記載されるように）。別の実施形態では、F I T-I g は、エフェクター可能化されていない（例えば、I g G 4 フォーマットであるか、または概念 30 または 31 のいずれかに記載される通りである）。

【0489】

一実施形態では、二重特異性抗体は、h P D-L 1 に結合する完全抗体（例えば、V_L および C_L を含む軽鎖と、V_H、C H₁、C H₂、および C H₃ を含む重鎖とを含む抗体）（任意に、抗体は、概念 1～40 のいずれか 1 つに定義される構造を有するか、または抗

体は、本明細書の以下の態様 1 a に定義される C D R および可変領域を含む配列を有してもよい) と、C D 1 3 7 に結合する F a b (任意に、C D 1 3 7 F a b は、本明細書の以下の態様 1 a に定義される C D R および可変領域を含む配列を有してもよい) と、を含む F I T - I g フォーマットを有する。一実施形態では、二重特異性抗体は、C D 1 3 7 に結合する完全抗体 (例えば、V_L および C_L を含む軽鎖と、V_H、C H₁、C H₂、および C H₃ を含む重鎖とを含む抗体) (任意に、C D 1 3 7 抗体は、本明細書の以下の態様 1 a に定義される C D R および可変領域を含む配列を有してもよい) と、h P D - L 1 に結合する F a b (任意に、抗体は、態様 1 ~ 4 0 のいずれか 1 つに定義される構造を有するか、または抗体は、本明細書の以下の態様 1 a に定義される C D R および可変領域を含む配列を有してもよい) と、を含む F I T - I g フォーマットを有する。一実施形態では、F I T - I g は、エフェクター可能化されている (例えば、概念 3 0 ~ 3 2 のいずれかに記載されるように)。別の実施形態では、F I T - I g は、エフェクター可能化されていない (例えば、I g G 4 フォーマットであるか、または概念 3 0 または 3 1 のいずれかに記載される通りである)。

【0490】

一実施形態では、二重特異性抗体は、h P D - L 1 に結合する完全抗体 (例えば、V_L および C_L を含む軽鎖と、V_H、C H₁、C H₂、および C H₃ を含む重鎖とを含む抗体) (任意に、抗体は、概念 1 ~ 4 0 のいずれか 1 つに定義される構造を有するか、または抗体は、本明細書の以下の態様 1 a に定義される C D R および可変領域を含む配列を有してもよい) と、C D 3 に結合する F a b (任意に、C D 3 F a b は、本明細書の以下の態様 1 a に定義される C D R および可変領域を含む配列を有してもよい) と、を含む F I T - I g フォーマットを有する。一実施形態では、二重特異性抗体は、C D 3 に結合する完全抗体 (例えば、V_L および C_L を含む軽鎖と、V_H、C H₁、C H₂、および C H₃ を含む重鎖とを含む抗体) (任意に、C D 3 抗体は、本明細書の以下の態様 1 a に定義される C D R および可変領域を含む配列を有してもよい) と、h P D - L 1 に結合する F a b (任意に、抗体は、態様 1 ~ 4 0 のいずれか 1 つに定義される構造を有するか、または抗体は、本明細書の以下の態様 1 a に定義される C D R および可変領域を含む配列を有してもよい) と、を含む F I T - I g フォーマットを有する。一実施形態では、F I T - I g は、エフェクター可能化されている (例えば、概念 3 0 ~ 3 2 のいずれかに記載されるように)。別の実施形態では、F I T - I g は、エフェクター可能化されていない (例えば、I g G 4 フォーマットであるか、または概念 3 0 または 3 1 のいずれかに記載される通りである)。

【0491】

上に列挙された標的のいずれか (ならびに態様 1 A により詳細に記載される F a b および/または完全抗体) は、F I T - I g 構造に適用され得る。

【0492】

概念 4 0 . 別の標的抗原が、T I G I T または L A G 3 である、概念 3 9 に記載の二重特異性抗体。

【0493】

概念 3 7 ~ 4 0 のいずれにおいても、抗体またはその断片が 8 4 G 0 9 の重鎖および軽鎖可変領域配列を有する場合、二重特異性抗体は、F c a b が L A G 3 に対する結合親和性を有する m A b² フォーマットを含まないものとして解釈されるものとする。

【0494】

一実施形態では、二重特異性抗体は、h P D - L 1 に結合する完全抗体 (例えば、V_L および C_L を含む軽鎖と、V_H、C H₁、C H₂、および C H₃ を含む重鎖とを含む抗体) (任意に、抗体は、概念 1 ~ 4 0 のいずれか 1 つに定義される構造を有するか、または抗体は、本明細書の以下の態様 1 a に定義される C D R および可変領域を含む配列を有してもよい) と、T I G I T に結合する F a b (任意に、T I G I T F a b は、本明細書の以下の態様 1 a に定義される C D R および可変領域を含む配列を有してもよい) と、を含む F I T - I g フォーマットを有する。一実施形態では、二重特異性抗体は、T I G I T

に結合する完全抗体（例えば、 V_L および C_L を含む軽鎖と、 V_H 、 CH_1 、 CH_2 、および CH_3 を含む重鎖とを含む抗体）（任意に、 $TIGIT$ 抗体は、本明細書の以下の態様1aに定義されるCDRおよび可変領域を含む配列を有してもよい）と、 $hPD-L1$ に結合するFab（任意に、抗体は、概念1～40のいずれか1つに定義される構造を有するか、または抗体は、本明細書の以下の態様1aに定義されるCDRおよび可変領域を含む配列を有してもよい）と、を含むFIT-Igフォーマットを有する。一実施形態では、FIT-Igは、エフェクター可能化されている（例えば、概念30～32のいずれかに記載されるように）。別の実施形態では、FIT-Igは、エフェクター可能化されていない（例えば、IgG4フォーマットであるか、または概念30または31のいずれかに記載される通りである）。

【0495】

一実施形態では、二重特異性抗体は、 $hPD-L1$ に結合する完全抗体（例えば、 V_L および C_L を含む軽鎖と、 V_H 、 CH_1 、 CH_2 、および CH_3 を含む重鎖とを含む抗体）（任意に、抗体は、概念1～40のいずれか1つに定義される構造を有するか、または抗体は、本明細書の以下の態様1aに定義されるCDRおよび可変領域を含む配列を有してもよい）と、LAG3に結合するFab（任意に、LAG3 Fabは、本明細書の以下の態様1aに定義されるCDRおよび可変領域を含む配列を有してもよい）と、を含むFIT-Igフォーマットを有する。一実施形態では、二重特異性抗体は、LAG3に結合する完全抗体（例えば、 V_L および C_L を含む軽鎖と、 V_H 、 CH_1 、 CH_2 、および CH_3 を含む重鎖とを含む抗体）（任意に、LAG3抗体は、本明細書の以下の態様1aに定義されるCDRおよび可変領域を含む配列を有してもよい）と、 $hPD-L1$ に結合するFab（任意に、抗体は、態様1～40のいずれか1つに定義される構造を有するか、または抗体は、本明細書の以下の態様1aに定義されるCDRおよび可変領域を含む配列を有してもよい）と、を含むFIT-Igフォーマットを有する。一実施形態では、FIT-Igは、エフェクター可能化されている（例えば、概念30～32のいずれかに記載されるように）。別の実施形態では、FIT-Igは、エフェクター可能化されていない（例えば、IgG4フォーマットであるか、または概念30または31のいずれかに記載される通りである）。

【0496】

概念41．例えば、腫瘍性もしくは非腫瘍性疾患、慢性ウイルス感染症、および悪性腫瘍、例えば黒色腫、メルケル細胞癌、非小細胞肺癌（扁平上皮および非扁平上皮）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸部扁平上皮癌、中皮腫、ウイルス誘導性癌（例えば子宮頸癌および上咽頭癌）、軟部肉腫、血液系腫瘍、例えばホジキンおよび非ホジキン病、およびびまん性大細胞型B細胞リンパ腫から選択される、 $hPD-L1$ 媒介性疾患または病的状態の治療または予防における使用のための、概念1～40のいずれかに記載の抗体または断片。（例えば、黒色腫、メルケル細胞癌、非小細胞肺癌（扁平上皮および非扁平上皮）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸部扁平上皮癌、および中皮腫、または例えばウイルス誘導性癌（例えば子宮頸癌および上咽頭癌）および軟部肉腫）。

【0497】

概念42．例えば、腫瘍性もしくは非腫瘍性疾患、慢性ウイルス感染症、および悪性腫瘍、例えば黒色腫、メルケル細胞癌、非小細胞肺癌（扁平上皮および非扁平上皮）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸部扁平上皮癌、中皮腫、ウイルス誘導性癌（例えば子宮頸癌および上咽頭癌）、軟部肉腫、血液系腫瘍、例えばホジキンおよび非ホジキン病、およびびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（例えば、黒色腫、メルケル細胞癌、非小細胞肺癌（扁平上皮および非扁平上皮）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸部扁平上皮癌、および中皮腫、または例えばウイルス誘導性癌（例えば子宮頸癌および上咽頭癌）および軟部肉腫）から選択される、ヒトにおける $hPD-L1$ 媒介性疾患または病的状態の治療または予防のためのヒトへの投与のための医薬品の製造における、概念1～40のいずれか一項に記載の抗体または断片の使用。

【0498】

概念 43. ヒトにおける、例えば、腫瘍性もしくは非腫瘍性疾患、慢性ウイルス感染症、および悪性腫瘍、例えば黒色腫、メルケル細胞癌、非小細胞肺癌（扁平上皮および非扁平上皮）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸部扁平上皮癌、中皮腫、ウイルス誘導性癌（例えば子宮頸癌および上咽頭癌）、軟部肉腫、血液系腫瘍、例えばホジキンおよび非ホジキン病、およびびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（例えば、黒色腫、メルケル細胞癌、非小細胞肺癌（扁平上皮および非扁平上皮）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸部扁平上皮癌、および中皮腫、または例えばウイルス誘導性癌（例えば子宮頸癌および上咽頭癌）および軟部肉腫）から選択される、h P D - L 1 媒介性疾患または病的状態を治療または予防する方法であって、治療有効量の概念 1 ~ 40 のいずれか一項に記載の抗体または断片をヒトに投与することを含み、h P D - L 1 媒介性疾患または病的状態が、それにより治療または予防される、方法。

10

【0499】

概念 41 ~ 43 のいずれにおいても、h P D - L 1 媒介性疾患は、本明細書に記載されるもののいずれかであり得る。一実施形態では、概念 41 ~ 43 のいずれにおいても、h P D - L 1 媒介性疾患は、子宮頸癌および上咽頭癌、例えば、HPV 感染によって引き起こされた子宮頸癌等のウイルス誘導性癌である。一実施形態では、概念 41 ~ 43 のいずれにおいても、h P D - L 1 媒介性疾患は、慢性ウイルス感染症である。一実施形態では、概念 41 ~ 43 のいずれにおいても、h P D - L 1 媒介性疾患は、腫瘍性疾患である。一実施形態では、概念 41 ~ 43 のいずれにおいても、h P D - L 1 媒介性疾患は、非腫瘍性疾患である。一実施形態では、概念 41 ~ 43 のいずれにおいても、h P D - L 1 媒介性疾患は、悪性腫瘍である。一実施形態では、概念 41 ~ 43 のいずれにおいても、h P D - L 1 媒介性疾患は、黒色腫、メルケル細胞癌、非小細胞肺癌（扁平上皮および非扁平上皮）、腎細胞癌、暴行癌、頭頸部扁平上皮癌、中皮腫等の、P D - L 1 療法に対して応答性であることが知られている癌である。一実施形態では、概念 41 ~ 43 のいずれにおいても、h P D - L 1 媒介性疾患は、軟部肉腫である癌である。

20

【0500】

概念 44. h P D - L 1 媒介性疾患または病的状態が癌である、概念 41 に記載の抗体もしくは断片、概念 42 に記載の使用、または概念 43 に記載の方法。

【0501】

概念 44 a. h P D - L 1 媒介性疾患または病的状態が、神経変性疾患、障害、または病的状態であり、任意に、当該神経変性疾患、障害、または病的状態は、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、ハンチントン病、一次性進行型多発性硬化症、二次性進行型多発性硬化症、大脳皮質基底核変性症、レット症候群、加齢黄斑変性および網膜色素変性症、網膜変性障害、前部虚血性視神経症、緑内障、ブドウ膜炎、うつ病、外傷関連ストレスまたは心的外傷後ストレス障害、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症、軽度認知障害、後皮質萎縮、原発性進行性失語および進行性核上性麻痺または加齢認知症から選択され、特に、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、およびハンチントン病から選択され、例えば、アルツハイマー病から選択される、概念 41 に記載の抗体もしくは断片、概念 42 に記載の使用、または概念 43 に記載の方法。

30

【0502】

概念 44 a において、治療有効量の抗体または断片は、P D - L 1、例えば h P D - L 1 に特異的に結合する抗原結合部位を含み得る。

40

【0503】

一実施形態では、抗原結合部位は、P D - L 1、例えば h P D - L 1 に特異的に結合する。一実施形態では、P D - L 1 抗原結合部位は、アテゾリズマブ (R o c h e)、アベルマブ (M e r c k)、B M S - 9 3 6 5 5 9 / M D X - 1 1 0 5 (B M S)、デュルバルマブ / M e d i 4 7 3 6 (M e d i m m u n e)、K N - 0 3 5、C A - 1 7 0、F A Z - 0 5 3 M 7 8 2 4、A B B V - 3 6 8、L Y - 3 3 0 0 0 5 4、G N S - 1 4 8 0、Y W 2 4 3. 5 5. S 7 0、R E G N 3 5 0 4、および W O 2 0 1 7 / 0 3 4 9 1 6、W O 2 0 1 7 / 0 2 0 2 9 1、W O 2 0 1 7 / 0 2 0 8 5 8、W O 2 0 1 7 / 0 2 0 8 0

50

1、WO2016/111645、WO2016/197367、WO2016/061142、WO2016/149201、WO2016/000619、WO2016/160792、WO2016/022630、WO2016/007235、WO2015/179654、WO2015/173267、WO2015/181342、WO2015/109124、WO2015/112805、WO2015/061668、WO2014/159562、WO2014/165082、WO2014/100079、WO2014/055897、WO2013/181634、WO2013/173223、WO2013/079174、WO2012/145493、WO2011/066389、WO2010/077634、WO2010/036959、WO2010/089411、またはWO2007/005874に開示されるPD-L1抗体（これらの抗体および配列は、参照により本明細書に組み込まれる）のいずれかから選択される抗PD-L1抗体のいずれか1つからのCDRH1、CDRH2、CDR3、CDRL1、CDRL2、およびCDRL3、またはV_H、もしくはV_L、もしくはV_HおよびV_L領域を含む。

10

【0504】

概念44aの別の実施形態では、PD-L1抗原結合部位は、本明細書に開示される抗PD-L1抗体から選択される抗PD-L1抗体のいずれか1つ、具体的には、概念16a～16lに開示される抗PD-L1抗体クローン、およびより具体的には、抗PD-L1抗体クローン84G09からの、CDRH1、CDRH2、CDR3、CDRL1、CDRL2、およびCDRL3、またはV_H、もしくはV_L、もしくはV_HおよびV_L領域を含む。

20

【0505】

概念44aの別の実施形態では、PD-L1抗原結合部位は、抗PD-L1抗体クローン84G09からのCDRH1、CDRH2、CDR3、CDRL1、CDRL2、およびCDRL3、またはV_H、もしくはV_L、もしくはV_HおよびV_L領域を含み、hPD-L1媒介性疾患または病的状態は、アルツハイマー病である。

【0506】

概念45. 癌が、黒色腫、メルケル細胞癌、非小細胞肺癌（扁平上皮および非扁平上皮）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸部扁平上皮癌、および中皮腫から選択されるか、またはウイルス誘導性癌（例えば子宮頸癌および上咽頭癌）および軟部肉腫から選択される、概念44に記載の抗体もしくは断片、使用、または方法。

30

【0507】

概念46. さらに療法をヒトに施術すること、例えば治療剤をヒトに投与することをさらに含み、任意に、さらなる治療剤は、

a. 他の免疫チェックポイント阻害剤（例えば、抗TIM-3抗体、抗CTLA-4抗体、抗TIGIT抗体、およびLAG-3抗体）、

b. 免疫刺激剤（例えば、抗OX40抗体、抗GITR抗体、抗CD137抗体、抗ICOS抗体、および抗CD40抗体）、

c. ケモカイン受容体アンタゴニスト（例えば、CXCR4、CCR4、およびCXCR2）、

40

d. 標的化キナーゼ阻害剤（例えば、CSF-1RもしくはVEGFR阻害剤）、

e. 血管新生阻害剤（例えば、抗VEGF-Aもしくはデルタ様リガンド4）、

f. 免疫刺激ペプチドもしくはケモカイン（例えば、CXCL9もしくはCXCL10）、

g. サイトカイン（例えば、IL-15およびIL-21）、

h. CD3に対して少なくとも1つの特異性を有する二重特異性T細胞エンゲージャー(engager) (BiTE)（例えば、CD3/CD19 BiTE）、

i. 他の二重特異性分子（例えば、腫瘍関連抗原を標的とするIL-15含有分子、例えば、EGFR、Her-2、New York Esophageal Cancer-1 (NY-ESO-1)、GD2、EpCAM、もしくは黒色腫関連抗原-3 (MAGE

50

ー A 3) などの上皮成長因子受容体)、

j. 腫瘍溶解性ウイルス (例えば、HSVウイルス (任意選択で GMCSF を分泌する)、ニューカッスル病ウイルス、およびワクシニアウイルス)、

k. 腫瘍関連抗原 (例えば、New York Esophageal Cancer-1 [NY-ESO-1]、黒色腫瘍関連抗原-3 (MAGE-3)) によるワクチン接種、

l. 細胞療法 (例えば、抗 CD19、抗 EpCam、もしくは抗メソテリンを発現するキメラ抗原受容体 T 細胞 (CAR-T) 等)、

m. NK G2D もしくは CD16a 等の、活性化 MK 受容体に対する特異性を有する二重特異性 NK 細胞エンゲージャー、ならびに

n. 腫瘍特異的 T 細胞または LAK 細胞の養子移入、からなる群から独立して選択されてもよいし、

または任意に、さらなる療法が、化学療法、放射線療法、および腫瘍の外科的切除であってもよい、概念 41~45 のいずれか一項に記載の抗体もしくは断片、使用、または方法。

【0508】

放射線療法は、患部組織に直接、または全身のいずれかに送達される、単回線量または分割線量であり得る。

【0509】

化学療法剤は、本明細書において上記のいずれか、特に、免疫原性細胞死を誘導する薬剤、例えば、オキサリプラチン等の白金療法であり得る。一実施形態では、化学療法では、治療される癌のための標準治療細胞毒性化学療法である。

【0510】

この態様では、二重特異性分子には、「二重特異性抗体」および抗体融合タンパク質が含まれ、概念 37~40 に記載されるフォーマットおよび分子が含まれる。

【0511】

抗体は、構成 5、5a に記載されるか、または態様 1a に詳述される配列または抗体のいずれかであり得る。

【0512】

この概念のさらなる治療剤は、任意の方法によって送達され得、これらの方法は、当業者に周知である。例えば、さらなる治療剤は、経口的、全身的、または (腫瘍環境へ) 局所的に送達され得る一実施形態では、さらなる治療剤は、経口的に送達される。一実施形態では、さらなる治療剤は、全身的に送達される (例えば、静脈内)。一実施形態では、さらなる治療剤は、腫瘍環境へ局所的に送達される。

【0513】

組成および投与経路は、本明細書において以下により詳細に記載される。

【0514】

概念 47. さらなる治療剤が、抗 hPD-L1 抗体または断片と連続的または同時に投与される、概念 46 に記載の抗体もしくは断片、使用、または方法。

【0515】

概念 48. 概念 1~40 のいずれか一項に記載の断片の抗体と、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤、または担体と、を含み、任意に、

a) 他の免疫チェックポイント阻害剤 (例えば、抗 TIM-3 抗体、抗 CTLA-4 抗体、抗 TIGIT 抗体、および抗 LAG-3 抗体)、

b) 免疫刺激剤 (例えば、抗 OX40 抗体、抗 GITR 抗体、抗 CD137 抗体、抗 ICOS 抗体、および抗 CD40 抗体)、

c) ケモカイン受容体アンタゴニスト (例えば、CXCR4、CCR4、および CXCR2)、

d) 標的化キナーゼ阻害剤 (例えば、CSF-1R もしくは VEGFR 阻害剤)、

e) 血管新生阻害剤 (例えば、抗 VEGF-A もしくはデルタ様リガンド 4)、

f) 免疫刺激ペプチドもしくはケモカイン (例えば、CXCL9 もしくは CXCL10)、

10

20

30

40

50

- g) サイトカイン（例えば、IL-15およびIL-21）、
- h) CD3に対して少なくとも1つの特異性を有する二重特異性T細胞エンゲージャー（BiTE）（例えば、CD3/CD19 BiTE）、
- i) 他の二重特異性分子（例えば、腫瘍関連抗原を標的とするIL-15含有分子、例えば、EGFR、Her-2、New York Esophageal Cancer-1（NY-ESO-1）、GD2、EpCAM、もしくは黒色腫関連抗原-3（MAGE-A3）などの上皮成長因子受容体）、
- j) 腫瘍溶解性ウイルス（例えば、HSVウイルス（任意選択でGMCSFを分泌する）、ニューカッスル病ウイルス、およびワクシニアウイルス）、
- k) 腫瘍関連抗原（例えば、New York Esophageal Cancer-1 [NY-ESO-1]、黒色腫関連抗原-3（MAGE-3））によるワクチン接種、
- l) 細胞療法（例えば、抗CD19、抗EpCam、もしくは抗メソテリンを発現するキメラ抗原受容体T細胞（CAR-T）等）、
- m) NKG2DもしくはCD16a等の、活性化MK受容体に対する特異性を有する二重特異性NK細胞エンゲージャー、ならびに
- n) 腫瘍特異的T細胞またはLAK細胞の養子移入、からなる群から独立して選択されるさらなる治療剤をさらに含んでもよい、医薬組成物。

【0516】

薬学的製剤は、当業者に周知である。一実施形態では、抗体または断片は、静脈内に投与される。一実施形態では、抗体または断片は、皮下投与される。

【0517】

位置れでは、本明細書に開示される抗体または断片は、医療用容器、例えば、バイアル、注射器、IV容器、または注射デバイス（例えば、眼内もしくは硝子体内注射デバイス）内に収容される。一例では、抗体または断片は、インビトロであり、例えば、滅菌容器中にある。

【0518】

一実施形態では、組成物は、ヒトへの静脈内投与のために適合された医薬組成物として常法に従って製剤化される。典型的には、静脈内投与のための組成物は、滅菌等張水性緩衝液中の溶液である。必要に応じて、組成物はまた、注射部位の痛みを和らげるために、可溶化剤および局所麻酔、例えば、リグノカムネ（lignocaine）を含んでもよい。しかしながら、かかる組成物は、静脈内以外の経路によって投与されてもよい。

【0519】

一般に、組成物の成分は、例えば、活性剤の量を示すアンプルまたはサシェ等の密封容器中の乾燥した凍結乾燥粉末または無水濃縮物として、別々に、または単位剤形中で一緒に混合されて供給される。組成物が注入によって投与される場合、組成物は、滅菌された医薬品グレードの水または生理食塩水を収容した注入ボトルで分注され得る。組成物が注射によって投与される場合、投与前に成分が混合され得るように、注射用の滅菌水または生理食塩水のアンプルが提供され得る。

【0520】

この態様では、二重特異性分子には、「二重特異性抗体」および抗体融合タンパク質が含まれ、概念37～40に記載されるフォーマットおよび分子が含まれる。

【0521】

この概念のさらなる治療剤は、任意の方法によって送達され得、これらの方法は、当業者に周知である。例えば、さらなる治療剤は、経口、全身、または局所的に（腫瘍環境へ）送達され得る一実施形態では、さらなる治療剤は、経口で送達される。一実施形態では、さらなる治療剤は、全身に送達される（例えば、静脈内）。一実施形態では、さらなる治療剤は、局所的に送達される。

【0522】

抗体は、構成5、5aに記載されるか、または態様1aに詳述される配列のいずれかを有し得るか、またはそれらの抗体のいずれかであり得る。

10

20

30

40

50

【0523】

概念49．組成物が、例えば、腫瘍性もしくは非腫瘍性疾患、慢性ウイルス感染症、および悪性腫瘍、例えば黒色腫、メルケル細胞癌、非小細胞肺癌（扁平上皮および非扁平上皮）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸部扁平上皮癌、中皮腫、ウイルス誘導性癌（例えば子宮頸癌および上咽頭癌）、軟部肉腫、血液系腫瘍、例えばホジキンおよび非ホジキン病、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫から選択されるhPD-L1媒介性病的状态または疾患を治療および／または予防するためのものである、概念48に記載の医薬組成物、または概念48に記載の医薬組成物を含むキット。

【0524】

概念50．ヒトにおける疾患または病的状態を治療および／もしくは予防に使用するためのラベルもしくは説明書と組み合わせた概念48もしくは概念49に記載の医薬組成物、またはそれを含む概念49に記載のキットであって、任意に、ラベルまたは説明書は販売承認番号（例えば、FDAまたはEMA承認番号）を含んでもよく、任意に、キットは抗体または断片を含むIVまたは注射用デバイスを含んでもよい、概念48もしくは概念49に記載の医薬組成物、または概念49に記載のキット。

10

【0525】

概念51．患者におけるPD-1／PD-L1相互作用を調節する方法であって、有効量の概念1～40のいずれか一項に記載の抗体または断片を患者に投与することを含む、方法。

【0526】

別の実施形態では、患者におけるCD80／PD-L1相互作用を調節する方法であって、有効量の概念1～40のいずれか一項に記載の抗体または断片を当該患者に投与することを含む、方法が提供される。別の実施形態では、抗体または断片は、CD80／PD-L1相互作用を調節するが、PD-1／PD-L1相互作用を調節しない。別の実施形態では、抗体または断片は、CD80／PD-L1相互作用を遮断するが、PD-1／PD-L1相互作用を遮断しない。別の実施形態では、抗体または断片は、CD80／PD-L1相互作用を阻害するが、PD-1／PD-L1相互作用を阻害しない。

20

【0527】

概念52．患者におけるPD-L1活性を阻害する方法であって、有効量の概念1～40のいずれか一項に記載の抗体または断片を当該患者に投与することを含む、方法。

30

【0528】

一実施形態では、抗体または断片は、PD-L1に対するPD-1の結合を遮断または阻害する。一実施形態では、抗体または断片は、PD-L1に対するCD80の結合を遮断または阻害する。

【0529】

概念53．動物（例えば、ヒト）における増殖性疾患を治療する方法であって、有効量の概念1～40のいずれか一項に記載の抗体または断片を当該患者に投与することを含む、方法。

【0530】

増殖性疾患は、本明細書の他の箇所に記載されるいずれかであり得る。

40

【0531】

概念54．試料中のPD-L1発現を検出する方法であって、試料を、概念1～40のいずれか一項に記載の抗体または断片と接触させることを含む、方法。

【0532】

概念55．生体試料を、概念1～40のいずれか一項に記載の抗体または断片と接触させて、試料中に存在するPD-L1との複合体を形成することと、生体試料中の複合体の存在、不在、またはレベルを測定することと、を含む、方法。

【0533】

概念56．PD-L1発現の存在、不在、および／またはレベルが治療前に検出され、高レベルの表面発現PD-L1は、治療の成功を示す、概念55に記載の方法。

50

【0534】

概念57. PD-L1発現の存在、不在、および／またはレベルが、初期応答バイオマーカーとして治療中に検出される、概念55に記載の方法。

【0535】

概念58. PD-L1発現の存在、不在、および／またはレベルが、治療が成功したかどうか、治療を継続すべきかどうか、および／または治療を変更すべきかどうかのうちの1つ以上の判定を助けるために、治療中または治療後に検出される、概念55または概念57に記載の方法。

【0536】

概念59. 療法が、任意に概念1～40のいずれか一項に記載されるものであってもよい、抗PD-L1抗体での治療を含む、概念55～58のいずれか一項に記載の方法。

【0537】

概念60. 療法の有効性を監視するための方法であって、療法前、療法中、および療法後の患者における表面発現PD-L1の発現を検出することを含み、表面発現PD-L1の発現を検出するために、概念1～40のいずれか一項に記載の抗体または断片が使用される、方法。

【0538】

概念61. 表面発現PD-L1の発現が、インビボで検出される、概念60に記載の方法。

【0539】

概念62. 表面発現PD-L1の発現が、インビトロで組織試料中で検出される、概念60に記載の方法。

【0540】

概念63. PD-L1のための結合パートナーを同定するための方法であって、概念1～40のいずれか一項に記載の抗体または断片を使用して、PD-L1を含む無傷のタンパク質複合体を免疫沈降することを含む、方法。

【0541】

概念64. 変化したPD-L1発現に関連するヒト対象における疾患を診断する方法であって、当該ヒト対象からの生体試料を、概念1～40のいずれか一項に記載の抗体と接触させて、抗体と試料中に存在するPD-L1との複合体を形成するステップと、複合体の量を検出するステップと、を含む、方法。

【0542】

概念65. 概念1～40のいずれか一項に記載の抗体または断片のCDRH3をコードする核酸。

【0543】

概念65a. 概念1～40のいずれか一項に記載の抗体または断片のCDRH2をコードする核酸もまた提供される。

【0544】

概念65b. 概念1～40のいずれか一項に記載の抗体または断片のCDRH1をコードする核酸もまた提供される。

【0545】

概念65c. 概念1～40のいずれか一項に記載の抗体または断片のCDRL1をコードする核酸もまた提供される。

【0546】

概念65d. 概念1～40のいずれか一項に記載の抗体または断片のCDRL2をコードする核酸もまた提供される。

【0547】

概念65e. 概念1～40のいずれか一項に記載の抗体または断片のCDRL3をコードする核酸もまた提供される。

【0548】

10

20

30

40

50

一実施形態では、核酸は、単離および精製された核酸である。

【0549】

概念66．概念1～40のいずれか一項に記載の抗体または断片のV_Hドメインおよび／またはV_Lドメインをコードする核酸。

【0550】

本発明のV_HおよびV_Lドメイン核酸配列は、配列表に提供される。一実施形態では、核酸配列は、指定の配列と少なくとも70%同一である。一実施形態では、核酸配列は、指定の配列と少なくとも75%同一である。一実施形態では、核酸配列は、指定の配列と少なくとも95%同一である。一実施形態では、核酸配列は、指定の配列と少なくとも96%同一である。一実施形態では、核酸配列は、指定の配列と少なくとも97%同一である。一実施形態では、核酸配列は、指定の配列と少なくとも98%同一である。一実施形態では、核酸配列は、指定の配列と少なくとも99%同一である。一実施形態では、核酸配列は、指定の配列と少なくとも99.5%同一である。

10

【0551】

概念67．配列番号36および／または配列番号46と少なくとも80%同一であるヌクレオチド配列を含む、概念66に記載の核酸。

【0552】

概念67a．配列番号16および／または配列番号26と少なくとも80%同一であるヌクレオチド配列を含む、概念66に記載の核酸。

【0553】

概念67b．配列番号61および／または配列番号71と少なくとも80%同一であるヌクレオチド配列を含む、概念66に記載の核酸。

20

【0554】

概念67c．配列番号81および／または配列番号91と少なくとも80%同一であるヌクレオチド配列を含む、概念66に記載の核酸。

【0555】

概念67d．配列番号101および／または配列番号111と少なくとも80%同一であるヌクレオチド配列を含む、概念66に記載の核酸。

【0556】

概念67e．配列番号121および／または配列番号131と少なくとも80%同一であるヌクレオチド配列を含む、概念66に記載の核酸。

30

【0557】

概念67f．配列番号161および／または配列番号171と少なくとも80%同一であるヌクレオチド配列を含む、概念66に記載の核酸。

【0558】

概念67g．配列番号181および／または配列番号191と少なくとも80%同一であるヌクレオチド配列を含む、概念66に記載の核酸。

【0559】

概念67h．配列番号141および／または配列番号151と少なくとも80%同一であるヌクレオチド配列を含む、概念66に記載の核酸。

40

【0560】

概念67i．配列番号247および／または配列番号257と少なくとも80%同一であるヌクレオチド配列を含む、概念66に記載の核酸。

【0561】

概念67j．配列番号267および／または配列番号277と少なくとも80%同一であるヌクレオチド配列を含む、概念66に記載の核酸。

【0562】

概念67k．配列番号287および／または配列番号297と少なくとも80%同一であるヌクレオチド配列を含む、概念66に記載の核酸。

【0563】

50

概念 671. 配列番号 352 および／または配列番号 362 と少なくとも 80% 同一であるヌクレオチド配列を含む、概念 66 に記載の核酸。

【0564】

一実施形態では、核酸配列は、指定の配列と少なくとも 70% 同一である。一実施形態では、核酸配列は、指定の配列と少なくとも 75% 同一である。一実施形態では、核酸配列は、指定の配列と少なくとも 95% 同一である。一実施形態では、核酸配列は、指定の配列と少なくとも 96% 同一である。一実施形態では、核酸配列は、指定の配列と少なくとも 97% 同一である。一実施形態では、核酸配列は、指定の配列と少なくとも 98% 同一である。一実施形態では、核酸配列は、指定の配列と少なくとも 99% 同一である。一実施形態では、核酸配列は、指定の配列と少なくとも 99.5% 同一である。

10

【0565】

概念 68. 概念 1～40 のいずれか一項に記載の抗体の重鎖または軽鎖をコードする核酸。

【0566】

概念 69. 概念 65～68 のいずれか一項に記載の核酸を含むベクターであって、任意に、ベクターは CHO または HEK293 ベクターであってもよい、ベクター。

【0567】

概念 70. 概念 65～68 のいずれか一項に記載の核酸または概念 69 に記載のベクターを含む、宿主。

【0568】

20

3. 免疫サイトカイン

本発明者らは、重鎖または軽鎖の N 末端または C 末端のいずれか（例えば、重鎖または軽鎖、特に軽鎖の C 末端）に融合した PD-L1 等の、免疫チェックポイント阻害剤に結合する抗体を含む免疫サイトカインに記載している免疫サイトカインは、IL-2 またはその変異型（N 末端において 1～10 個のアミノ酸欠失を有する変異型を含む）であり得るサイトカイン分子を含む。本明細書の上記の抗体は、本明細書の上記の免疫サイトカインのいずれにおいても使用され得る。

【0569】

理論に拘束されることなく、本発明の免疫サイトカインは、以下の有利な特性のうちの 1 つ以上を提供し得る：

30

- 相乗的活性（サイトカインと組み合わせた抗体 Fab 部分の治療活性による）
- 腫瘍標的化の改善
- CDC、ADCC、および／または ADCP 等のエフェクター機能を保持する能力
- オフターゲット効果の低減
- 毒性の低下（例えば、遊離サイトカイン、または免疫サイトカインの重鎖に融合したときのサイトカインと比較して）
- 免疫原性の低減
- 重鎖融合等価物と比較した軽鎖サイトカイン融合物の半減期の改善に特に起因する、投与量／投薬頻度の低下
- PD-L1 のリガンドのうちの 1 つのみを遮断する特異性（例えば、CD80／PD-L1 相互作用を遮断するが、PD-1／PD-L1 相互作用は遮断しない）
- 可溶性
- 安定性
- 製剤化の容易さ
- 投薬頻度および／または投与経路
- 製造性（例えば、発現、精製の容易さ、アイソフォーム）

40

【0570】

1D05 ICK は、配列番号 299 の重鎖アミノ酸配列および配列番号 300 の軽鎖アミノ酸配列を含む。軽鎖は、重鎖において全長の野生型ヒト IL-2 サイトカインに融合した、本明細書の上記の抗体 1D05 の CDR および VL 配列を含む VL ドメインを含

50

む。それは、リンカーペプチドを含有しない。重鎖は、欠損した I g G 定常領域（配列番号 205）に融合した、本明細書の上記の抗体 1 D 0 5 の C D R および V_H 配列を含む V_H ドメインを含む。

【0571】

1 D 0 5 D 5-9 I C K は、配列番号 205 のアミノ酸配列を有する欠損した I g G 1 定常領域に融合した、配列番号 33 の V_H 領域アミノ酸配列（本明細書の上記の 1 D 0 5 の C D R を含む）を含む重鎖を含む。軽鎖は、C 末端において、h I L-2（配列番号 324）のアミノ酸 21~133 に直接融合している I L-2 D 5-9（配列番号 303）に直接融合した、配列番号 43 の V_L アミノ酸配列（本明細書の上記の 1 D 0 5 の C D R を含む）を含む。

10

【0572】

1 D 0 5 D 1-9 I C K は、配列番号 205 のアミノ酸配列を有する欠損した I g G 1 定常領域に融合した、配列番号 33 の V_H 領域アミノ酸配列（本明細書の上記の 1 D 0 5 の C D R を含む）を含む重鎖を含む。軽鎖は、C 末端において、h I L-2（配列番号 324）のアミノ酸 21~133 に直接融合している I L-2 D 1-9（配列番号 304）に直接融合した、配列番号 43 の V_L アミノ酸配列（本明細書の上記の 1 D 0 5 の C D R を含む）を含む。

【0573】

1 D 0 5 D 5-7 I C K は、配列番号 205 のアミノ酸配列を有する欠損した I g G 1 定常領域に融合した、配列番号 33 の V_H 領域アミノ酸配列（本明細書の上記の 1 D 0 5 の C D R を含む）を含む重鎖を含む。軽鎖は、C 末端において、h I L-2（配列番号 324）のアミノ酸 21~133 に直接融合している I L-2 D 5-7（配列番号 305）に直接融合した、配列番号 43 の V_L アミノ酸配列（本明細書の上記の 1 D 0 5 の C D R を含む）を含む。

20

【0574】

1 D 0 5 D 1 I C K は、配列番号 205 のアミノ酸配列を有する欠損した I g G 1 定常領域に融合した、配列番号 33 の V_H 領域アミノ酸配列（本明細書の上記の 1 D 0 5 の C D R を含む）を含む重鎖を含む。軽鎖は、C 末端において、h I L-2（配列番号 324）のアミノ酸 21~133 に直接融合している I L-2 D 1（配列番号 306）に直接融合した、配列番号 43 の V_L アミノ酸配列（本明細書の上記の 1 D 0 5 の C D R を含む）を含む。

30

【0575】

1 D 0 5 D 1-2 I C K は、配列番号 205 のアミノ酸配列を有する欠損した I g G 1 定常領域に融合した、配列番号 33 の V_H 領域アミノ酸配列（本明細書の上記の 1 D 0 5 の C D R を含む）を含む重鎖を含む。軽鎖は、C 末端において、h I L-2（配列番号 324）のアミノ酸 21~133 に直接融合している I L-2 D 1-2（配列番号 307）に直接融合した、配列番号 43 の V_L アミノ酸配列（本明細書の上記の 1 D 0 5 の C D R を含む）を含む。

【0576】

1 D 0 5 D 1-3 I C K は、配列番号 205 のアミノ酸配列を有する欠損した I g G 1 定常領域に融合した、配列番号 33 の V_H 領域アミノ酸配列（本明細書の上記の 1 D 0 5 の C D R を含む）を含む重鎖を含む。軽鎖は、C 末端において、h I L-2（配列番号 324）のアミノ酸 21~133 に直接融合している I L-2 D 1-3（配列番号 308）に直接融合した、配列番号 43 の V_L アミノ酸配列（本明細書の上記の 1 D 0 5 の C D R を含む）を含む。

40

【0577】

1 D 0 5 D 1-4 I C K は、配列番号 205 のアミノ酸配列を有する欠損した I g G 1 定常領域に融合した、配列番号 33 の V_H 領域アミノ酸配列（本明細書の上記の 1 D 0 5 の C D R を含む）を含む重鎖を含む。軽鎖は、C 末端において、h I L-2（配列番号 324）のアミノ酸 21~133 に直接融合している I L-2 D 1-4（配列番号 30

50

9) に直接融合した、配列番号 43 の V_L アミノ酸配列 (本明細書の上記の 1D05 の CDR を含む) を含む。

【0578】

1D05 D1-5 ICK は、配列番号 205 のアミノ酸配列を有する欠損した IgG 1 定常領域に融合した、配列番号 33 の V_H 領域アミノ酸配列 (本明細書の上記の 1D05 の CDR を含む) を含む重鎖を含む。軽鎖は、C 末端において、hIL-2 (配列番号 324) のアミノ酸 21~133 に直接融合している IL-2 D1-5 (配列番号 310) に直接融合した、配列番号 43 の V_L アミノ酸配列 (本明細書の上記の 1D05 の CDR を含む) を含む。

【0579】

1D05 D1-6 ICK は、配列番号 205 のアミノ酸配列を有する欠損した IgG 1 定常領域に融合した、配列番号 33 の V_H 領域アミノ酸配列 (本明細書の上記の 1D05 の CDR を含む) を含む重鎖を含む。軽鎖は、C 末端において、hIL-2 (配列番号 324) のアミノ酸 21~133 に直接融合している IL-2 D1-6 (配列番号 311) に直接融合した、配列番号 43 の V_L アミノ酸配列 (本明細書の上記の 1D05 の CDR を含む) を含む。

【0580】

1D05 D1-7 ICK は、配列番号 205 のアミノ酸配列を有する欠損した IgG 1 定常領域に融合した、配列番号 33 の V_H 領域アミノ酸配列 (本明細書の上記の 1D05 の CDR を含む) を含む重鎖を含む。軽鎖は、C 末端において、hIL-2 (配列番号 324) のアミノ酸 21~133 に直接融合している IL-2 D1-7 (配列番号 312) に直接融合した、配列番号 43 の V_L アミノ酸配列 (本明細書の上記の 1D05 の CDR を含む) を含む。

【0581】

1D05 D1-8 ICK は、配列番号 205 のアミノ酸配列を有する欠損した IgG 1 定常領域に融合した、配列番号 33 の V_H 領域アミノ酸配列 (本明細書の上記の 1D05 の CDR を含む) を含む重鎖を含む。軽鎖は、C 末端において、hIL-2 (配列番号 324) のアミノ酸 21~133 に直接融合している IL-2 D1-8 (配列番号 313) に直接融合した、配列番号 43 の V_L アミノ酸配列 (本明細書の上記の 1D05 の CDR を含む) を含む。

【0582】

1D05 D9 ICK は、配列番号 205 のアミノ酸配列を有する欠損した IgG 1 定常領域に融合した、配列番号 33 の V_H 領域アミノ酸配列 (本明細書の上記の 1D05 の CDR を含む) を含む重鎖を含む。軽鎖は、C 末端において、hIL-2 (配列番号 324) のアミノ酸 21~133 に直接融合している IL-2 D9 (配列番号 314) に直接融合した、配列番号 43 の V_L アミノ酸配列 (本明細書の上記の 1D05 の CDR を含む) を含む。

【0583】

1D05 D9-8 ICK は、配列番号 205 のアミノ酸配列を有する欠損した IgG 1 定常領域に融合した、配列番号 33 の V_H 領域アミノ酸配列 (本明細書の上記の 1D05 の CDR を含む) を含む重鎖を含む。軽鎖は、C 末端において、hIL-2 (配列番号 324) のアミノ酸 21~133 に直接融合している IL-2 D9-8 (配列番号 315) に直接融合した、配列番号 43 の V_L アミノ酸配列 (本明細書の上記の 1D05 の CDR を含む) を含む。

【0584】

1D05 D9-7 ICK は、配列番号 205 のアミノ酸配列を有する欠損した IgG 1 定常領域に融合した、配列番号 33 の V_H 領域アミノ酸配列 (本明細書の上記の 1D05 の CDR を含む) を含む重鎖を含む。軽鎖は、C 末端において、hIL-2 (配列番号 324) のアミノ酸 21~133 に直接融合している IL-2 D9-7 (配列番号 316) に直接融合した、配列番号 43 の V_L アミノ酸配列 (本明細書の上記の 1D05 の C

10

20

30

40

50

D Rを含む)を含む。

【0585】

1 D 0 5 D 9-6 I C Kは、配列番号205のアミノ酸配列を有する欠損したI g G 1定常領域に融合した、配列番号33のV_H領域アミノ酸配列(本明細書の上記の1 D 0 5のC D Rを含む)を含む重鎖を含む。軽鎖は、C末端において、h I L-2(配列番号324)のアミノ酸21~133に直接融合しているI L-2 D 9-6(配列番号317)に直接融合した、配列番号43のV_Lアミノ酸配列(本明細書の上記の1 D 0 5のC D Rを含む)を含む。

【0586】

1 D 0 5 D 9-4 I C Kは、配列番号205のアミノ酸配列を有する欠損したI g G 1定常領域に融合した、配列番号33のV_H領域アミノ酸配列(本明細書の上記の1 D 0 5のC D Rを含む)を含む重鎖を含む。軽鎖は、C末端において、h I L-2(配列番号324)のアミノ酸21~133に直接融合しているI L-2 D 9-4(配列番号318)に直接融合した、配列番号43のV_Lアミノ酸配列(本明細書の上記の1 D 0 5のC D Rを含む)を含む。

【0587】

1 D 0 5 D 9-3 I C Kは、配列番号205のアミノ酸配列を有する欠損したI g G 1定常領域に融合した、配列番号33のV_H領域アミノ酸配列(本明細書の上記の1 D 0 5のC D Rを含む)を含む重鎖を含む。軽鎖は、C末端において、h I L-2(配列番号324)のアミノ酸21~133に直接融合しているI L-2 D 9-3(配列番号319)に直接融合した、配列番号43のV_Lアミノ酸配列(本明細書の上記の1 D 0 5のC D Rを含む)を含む。

【0588】

1 D 0 5 D 9-2 I C Kは、配列番号205のアミノ酸配列を有する欠損したI g G 1定常領域に融合した、配列番号33のV_H領域アミノ酸配列(本明細書の上記の1 D 0 5のC D Rを含む)を含む重鎖を含む。軽鎖は、C末端において、h I L-2(配列番号324)のアミノ酸21~133に直接融合しているI L-2 D 9-2(配列番号320)に直接融合した、配列番号43のV_Lアミノ酸配列(本明細書の上記の1 D 0 5のC D Rを含む)を含む。

【0589】

1 D 0 5 D 2-6 I C Kは、配列番号205のアミノ酸配列を有する欠損したI g G 1定常領域に融合した、配列番号33のV_H領域アミノ酸配列(本明細書の上記の1 D 0 5のC D Rを含む)を含む重鎖を含む。軽鎖は、C末端において、h I L-2(配列番号324)のアミノ酸21~133に直接融合しているI L-2 D 2-6(配列番号321)に直接融合した、配列番号43のV_Lアミノ酸配列(本明細書の上記の1 D 0 5のC D Rを含む)を含む。

【0590】

1 D 0 5 D 3-7 I C Kは、配列番号205のアミノ酸配列を有する欠損したI g G 1定常領域に融合した、配列番号33のV_H領域アミノ酸配列(本明細書の上記の1 D 0 5のC D Rを含む)を含む重鎖を含む。軽鎖は、C末端において、h I L-2(配列番号324)のアミノ酸21~133に直接融合しているI L-2 D 3-7(配列番号322)に直接融合した、配列番号43のV_Lアミノ酸配列(本明細書の上記の1 D 0 5のC D Rを含む)を含む。

【0591】

1 D 0 5 D 4-8 I C Kは、配列番号205のアミノ酸配列を有する欠損したI g G 1定常領域に融合した、配列番号33のV_H領域アミノ酸配列(本明細書の上記の1 D 0 5のC D Rを含む)を含む重鎖を含む。軽鎖は、C末端において、h I L-2(配列番号324)のアミノ酸21~133に直接融合しているI L-2 D 4-8(配列番号323)に直接融合した、配列番号43のV_Lアミノ酸配列(本明細書の上記の1 D 0 5のC D Rを含む)を含む。

10

20

30

40

50

【0592】

上記のICK構築物のいずれにおいても、IL-2結合部分は、変異型IL-2、特に、R38A変異（配列番号517として記載される変異型IL-2のアミノ酸21～133に記載される）またはR38Q変異（配列番号518として記載される変異型IL-2のアミノ酸21～133に記載される）を有するIL-2であり得る。

【0593】

上記のICK構築物のいずれにおいても、1D05抗体のV_H領域は、変異1D05-重鎖変異体1（配列番号47）、変異1D05-重鎖変異体2（配列番号48）、変異1D05-重鎖変異体3（配列番号49）、または変異1D05-重鎖変異体4（配列番号342）のV_H領域と交換され得る1D05の好ましい変異重鎖V_H領域は、変異1D05-重鎖変異体4（配列番号342）である。

10

【0594】

したがって、ある特定のICK構築物には、以下が含まれる。

配列番号205のアミノ酸配列を有する欠損したIgG1定常領域に融合した、配列番号342のV_H領域アミノ酸配列（本明細書に記載される変異1D05-重鎖変異体4のCDRを含む）を含む重鎖を含む、変異1D05-重鎖変異体4 D5-9 ICK。軽鎖は、C末端において、hIL-2（配列番号324）のアミノ酸21～133に直接融合しているIL-2 D5-9（配列番号303）に直接融合した、配列番号43のV_Lアミノ酸配列（本明細書の上記の1D05のCDRを含む）を含む。

20

【0595】

配列番号205のアミノ酸配列を有する欠損したIgG1定常領域に融合した、配列番号342のV_H領域アミノ酸配列（本明細書に記載される変異1D05-重鎖変異体4のCDRを含む）を含む重鎖を含む、変異1D05-重鎖変異体4 D1-9 ICK。軽鎖は、C末端において、hIL-2（配列番号324）のアミノ酸21～133に直接融合しているIL-2 D1-9（配列番号304）に直接融合した、配列番号43のV_Lアミノ酸配列（本明細書の上記の1D05のCDRを含む）を含む。

【0596】

配列番号205のアミノ酸配列を有する欠損したIgG1定常領域に融合した、配列番号342のV_H領域アミノ酸配列（本明細書に記載される変異1D05-重鎖変異体4のCDRを含む）を含む重鎖を含む、変異1D05-重鎖変異体4 D1-8 ICK。軽鎖は、C末端において、hIL-2（配列番号324）のアミノ酸21～133に直接融合しているIL-2 D1-8（配列番号313）に直接融合した、配列番号43のV_Lアミノ酸配列（本明細書の上記の1D05のCDRを含む）を含む。

30

【0597】

配列番号205のアミノ酸配列を有する欠損したIgG1定常領域に融合した、配列番号342のV_H領域アミノ酸配列（本明細書に記載される変異1D05-重鎖変異体4のCDRを含む）を含む重鎖を含む、変異1D05-重鎖変異体4 D9-7 ICK。軽鎖は、C末端において、hIL-2（配列番号324）のアミノ酸21～133に直接融合しているIL-2 D9-7（配列番号316）に直接融合した、配列番号43のV_Lアミノ酸配列（本明細書の上記の1D05のCDRを含む）を含む。

40

【0598】

配列番号205のアミノ酸配列を有する欠損したIgG1定常領域に融合した、配列番号342のV_H領域アミノ酸配列（本明細書に記載される変異1D05-重鎖変異体4のCDRを含む）を含む重鎖を含む、変異1D05-重鎖変異体4 D9-2 ICK。軽鎖は、C末端において、hIL-2（配列番号324）のアミノ酸21～133に直接融合しているIL-2 D9-2（配列番号320）に直接融合した、配列番号43のV_Lアミノ酸配列（本明細書の上記の1D05のCDRを含む）を含む。

【0599】

上記のICK構築物のいずれにおいても、1D05抗体のV_L領域は、変異1D05-軽鎖変異体1（配列番号50）、変異1D05-軽鎖変異体2（配列番号51）、または

50

変異 1 D 0 5－軽鎖変異体 3（配列番号 2 9 8）の V_L 領域と交換され得る。

【0 6 0 0】

上記の I C K 構築物のいずれにおいても、1 D 0 5 抗体の V_H および V_L 領域の両方は、本明細書に記載される他の抗体、すなわち、8 4 G 0 9、4 1 1 B 0 8、4 1 1 C 0 4、4 1 1 D 0 7、3 8 5 F 0 1、4 1 3 D 0 8、3 8 6 H 0 3、3 8 9 A 0 3、4 1 3 G 0 5、4 1 3 F 0 9、4 1 4 B 0 6 のいずれかの V_H および V_L 領域の両方と交換され得る。

【0 6 0 1】

上記の I C K 構築物のいずれにおいても、配列番号 2 0 5 の重鎖定常領域は、配列番号 1 9 3、1 9 5、1 9 7、1 9 9、2 0 3、2 0 5、3 4 0、5 2 4、5 2 6、5 2 8、5 3 0、5 3 2、または 5 3 4 の重鎖定常領域のいずれかと交換され得る。

【0 6 0 2】

目ね基サイトカインは、以下の文または態様に記載され得る。別途明白でない限り、本明細書の上記の概念のいずれかの特徴は、以下の態様のいずれかについて準用する。

【0 6 0 3】

態様 1. 免疫グロブリン重鎖および免疫グロブリン軽鎖を含む免疫サイトカインであって、重鎖が、N 末端から C 末端方向に、

- a) C D R H 1、C D R H 2、および C D R H 3 を含む V_H ドメインと、
- b) 重鎖定常領域と、を含み、
- 軽鎖が、N 末端から C 末端方向に、
- c) C D R L 1、C D R L 2、および C D R L 3 を含む V_L ドメインと、
- d) 軽鎖定常領域 (C_L) と、
- e) 任意に、リンカー (L) と、
- f) I L-2 サイトカインと、を含み、

V_H ドメインおよび V_L ドメインが、配列番号 1 によって定義される h P D-L 1 に特異的に結合する抗原結合部位によって構成され、h P D-L 1 への結合について抗体 1 D 0 5 と競合し、

免疫サイトカインが、モチーフ X₁ G S G X₂ Y G X₃ X₄ F D を含む C D R H 3 を含む V_H ドメインを含み、式中、X₁、X₂、および X₃ が独立して任意のアミノ酸であり、X₄ が存在するかまたは存在しないかのいずれかであり、存在する場合、任意のアミノ酸であり得る、免疫サイトカイン。

【0 6 0 4】

本明細書に記載される態様において、C D R 配列は、K a b a t 法、I M G T 法、または C h o t h i a 法を使用する等、当業者に既知の任意の方法に従って判定され得、これらは各々、本明細書により詳細に記載される。一実施形態では、C D R 領域は、ヒト C D R 領域である。

【0 6 0 5】

C D R 領域に加えて、V_H および／または V_L ドメインは、F W 1、F W 2、および F W 3 等のフレームワーク領域をさらに含み得る。V_H および／または V_L ドメインは、本明細書に記載される任意の起源のものであってもよく、例えば、完全ヒト、ヒト化、マウス、またはラクダであってよい。一実施形態では、V_H および／または V_L ドメインは、ヒト V_H および／または V_L ドメインである。C D R は、非ヒト起源（例えば、マウス起源）のものであってもよく、ヒトフレームワーク領域上に移植されてもよく。別の実施形態では、C D R は、合成である。

【0 6 0 6】

別の実施形態では、V_H 領域は、抗体可変ドメイン（例えば、V_L もしくは V_H、抗体単一可変ドメイン（ドメイン抗体もしくは d A b）、ラクダ V_HH 抗体単一可変ドメイン、サメ免疫グロブリン単一可変ドメイン (N A R V)、N a n o b o d y（商標）、またはラクダ化 V_H 単一可変ドメイン）、T 細胞受容体結合ドメイン、免疫グロブリンスーパーファミリドメイン、無顎類可変リンパ球受容体、フィブロネクチンドメイン（例えば、

10

20

30

40

50

Adnectin (商標)、抗体定常ドメイン (例えば、CH₃ドメイン、例えば、Fcab (商標) のCH₂および／またはCH₃) (当該定常ドメインは、機能的CH₁ドメインではない)、scFv、(scFv)₂、sc-diabody、scFab、CTLA-4から選択される骨格に由来するセンチリン (centyrin) およびエプトープ結合ドメイン (Evi body (商標))、リポカリンドメイン、タンパク質AのZドメイン等のタンパク質A (例えば、Affibody (商標) またはSpA)、Aドメイン (例えば、Avimer (商標) またはMaxibody (商標))、熱ショックタンパク質 (GroEIおよびGroESに由来するエプトープ結合ドメイン等)、トランスフェリンドメイン (例えば、トランスボディ)、アンキリンリピートタンパク質 (例えば、DARPin (商標))、ペプチドアプタマー、C型レクチンドメイン (例えば、Tetranelectin (商標))、ヒトγ-クリスタリンまたはヒトユビキチン (アフィリン)、PDZドメイン、サソリ毒、ならびにヒトプロテアーゼ阻害剤のクーニッツ型ドメインからなる群から選択され得る。

【0607】

定常領域は、CH₁、CH₂、CH₃、およびCH₄から選択される少なくとも2つの重鎖定常領域を含む。一実施形態では、定常領域は、CH₁ドメインおよびCH₂ドメインを含む (またはそれらからなる)。一実施形態では、定常領域は、CH₁ドメイン、ヒンジ領域、およびCH₂ドメインを含む (またはそれらからなる)。一実施形態では、定常領域は、CH₁ドメインおよびCH₃ドメイン、ならびに任意選択のヒンジ領域を含む (またはそれらからなる)。一実施形態では、定常領域は、CH₁ドメインおよびCH₄ドメイン、ならびに任意選択のヒンジ領域を含む (またはそれらからなる)。一実施形態では、定常領域は、CH₁ドメイン、CH₂ドメイン、およびCH₃ドメイン、ならびに任意選択のヒンジ領域を含む (またはそれらからなる)。一実施形態では、定常領域は、CH₁ドメイン、CH₂ドメイン、およびCH₄ドメイン、ならびに任意選択のヒンジ領域を含む (またはそれらからなる)。一実施形態では、定常領域は、CH₁ドメイン、CH₃ドメイン、およびCH₄ドメイン、ならびに任意選択のヒンジ領域を含む (またはそれらからなる)。一実施形態では、定常領域は、完全定常領域を含む (またはそれらからなる)。

【0608】

定常領域は、本明細書に記載される任意のアイソタイプ、例えば、IgA、IgD、IgE、IgG、およびIgMのものであり得る。一実施形態では、定常領域は、本明細書に記載される任意の起源のものであってもよく、例えば、ヒト、マウス、またはラクダであってよい。一実施形態では、定常領域は、(完全) ヒト定常領域である。一実施形態では、定常領域は、ヒトIgG定常領域である。一実施形態では、定常領域は、(完全) ヒトIgG1定常領域である。一実施形態では、定常領域は、エフェクターヌル (完全) ヒトIgG1定常領域である。一実施形態では、定常領域は、CDCおよび／またはADCCおよび／またはADCP活性を有する。一実施形態では、定常領域は、CDCおよび／またはADCCおよび／またはADCP活性を増強するように操作されている。定常領域は、本明細書の上記の概念30～32に記載される定常領域のいずれかであり得る。

【0609】

軽鎖定常領域は、カッパまたはラムダ軽鎖定常領域であり得る。軽鎖定常領域は、本明細書の上記の概念28に記載される通りであり得る。

【0610】

IL-2 サイトカインは、中親和性IL-2受容体 (αβ) および高親和性IL-2受容体 (αβγ) の一方または両方にIL-2活性を付与するサイトカイン分子である。IL-2 サイトカインは、変異型IL-2 サイトカインを含む。IL-2 サイトカインは、ヒト起源のもの、または非ヒト起源、例えば、霊長類 (例えば、アカゲザルまたはカニクイザル)、げっ歯類 (例えば、マウス、ラット、およびモルモット)、家畜動物 (例えば、ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、ウマ、ニワトリ、シチメンチョウ、カモ、およびガチョウ)、ならびに飼育哺乳動物 (例えば、イヌおよびネコ) を含むがこれらに限定されない非ヒト哺乳動物のものであってもよい。一実施形態では、IL-2 サイトカインは、ヒトI

10

20

30

40

50

Ｌ－２サイトカインである。

【０６１１】

本明細書で使用される場合、「変異型ＩＬ－２サイトカイン」とは、ＩＬ－２サイトカイン中の他の箇所における最大で５個のアミノ酸置換、欠失、または付加と組み合わせて、Ｎ末端配列から最大で１０個のアミノ酸が欠失しているサイトカインである。一実施形態では、変異型ＩＬ－２サイトカインは、ＩＬ－２サイトカイン中の他の箇所における最大で５個（例えば、１、２、３、４、または５個）のアミノ酸置換と組み合わせて、Ｎ末端配列（例えば、目的の野生型ＩＬ－２配列の最初の２０個、または最初の１５個、または最初の１０個のアミノ酸の中で）からの最大で１０個（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個）のアミノ酸欠失を含む（またはそれらからなる）。一実施形態では、変異型ＩＬ－２サイトカインは、ＩＬ－２サイトカイン中の他の箇所における最大で５個（例えば、１、２、３、４、または５個）のアミノ酸置換と組み合わせて、Ｎ末端配列（例えば、目的の野生型ＩＬ－２配列の最初の１５個のアミノ酸の中で）からの最大で１０個（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個）のアミノ酸欠失を含む（またはそれらからなる）。一実施形態では、変異型ＩＬ－２サイトカインは、ＩＬ－２サイトカイン中の他の箇所における最大で４個（例えば、１、２、３、または４個）のアミノ酸置換と組み合わせて、Ｎ末端配列（例えば、目的の野生型ＩＬ－２配列の最初の２０個、または最初の１５個、または最初の１０個のアミノ酸の中で）からの最大で１０個（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個）のアミノ酸欠失を含む（またはそれらからなる）。一実施形態では、変異型ＩＬ－２サイトカインは、ＩＬ－２サイトカイン中の他の箇所における最大で３個（例えば、１、２、または３個）のアミノ酸置換と組み合わせて、Ｎ末端配列（例えば、目的の野生型ＩＬ－２配列の最初の２０個、または最初の１５個、または最初の１０個のアミノ酸の中で）からの最大で１０個（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個）のアミノ酸欠失を含む（またはそれらからなる）。一実施形態では、変異型ＩＬ－２サイトカインは、ＩＬ－２サイトカイン中の他の箇所における最大で２個（例えば、１または２個）のアミノ酸置換と組み合わせて、Ｎ末端配列（例えば、目的の野生型ＩＬ－２配列の最初の２０個、または最初の１５個、または最初の１０個のアミノ酸の中で）からの最大で１０個（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個）のアミノ酸欠失を含む（またはそれらからなる）。一実施形態では、変異型ＩＬ－２サイトカインは、ＩＬ－２サイトカイン中の他の箇所における１個のアミノ酸置換と組み合わせて、Ｎ末端配列（例えば、目的の野生型ＩＬ－２配列の最初の２０個、または最初の１５個、または最初の１０個のアミノ酸の中で）からの最大で１０個（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個）のアミノ酸欠失を含む（またはそれらからなる）。

【０６１２】

一実施形態では、変異型ＩＬ－２サイトカインは、ＩＬ－２サイトカイン中の他の箇所における最大で４個（例えば、１、２、３、または４個）のアミノ酸置換と組み合わせて、Ｎ末端配列（例えば、目的の野生型ＩＬ－２配列の最初の２０個、または最初の１５個、または最初の１０個のアミノ酸の中で）からの最大で９個（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、または９個）のアミノ酸欠失を含む（またはそれらからなる）。一実施形態では、変異型ＩＬ－２サイトカインは、ＩＬ－２サイトカイン中の他の箇所における最大で３個（例えば、１、２、または３個）のアミノ酸置換と組み合わせて、Ｎ末端配列（例えば、目的の野生型ＩＬ－２配列の最初の２０個、または最初の１５個、または最初の１０個のアミノ酸の中で）からの最大で９個（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、または９個）のアミノ酸欠失を含む（またはそれらからなる）。一実施形態では、変

変異型 I L - 2 サイトカインは、I L - 2 サイトカイン中の他の箇所における 1 個のアミノ酸置換と組み合わせて、N 末端配列（例えば、目的の野生型 I L - 2 配列の最初の 20 個、または最初の 15 個、または最初の 10 個のアミノ酸の中で）からの最大で 4 個（例えば、1、2、3、または 4 個）のアミノ酸欠失を含む（またはそれらからなる）。

【0618】

一実施形態では、変異型 I L - 2 サイトカインは、I L - 2 サイトカイン中の他の箇所における最大で 4 個（例えば、1、2、3、または 4 個）のアミノ酸置換と組み合わせて、N 末端配列（例えば、目的の野生型 I L - 2 配列の最初の 20 個、または最初の 15 個、または最初の 10 個のアミノ酸の中で）からの最大で 3 個（例えば、1、2、または 3 個）のアミノ酸欠失を含む（またはそれらからなる）。一実施形態では、変異型 I L - 2 サイトカインは、I L - 2 サイトカイン中の他の箇所における最大で 3 個（例えば、1、2、または 3 個）のアミノ酸置換と組み合わせて、N 末端配列（例えば、目的の野生型 I L - 2 配列の最初の 20 個、または最初の 15 個、または最初の 10 個のアミノ酸の中で）からの最大で 3 個（例えば、1、2、または 3 個）のアミノ酸欠失を含む（またはそれらからなる）。一実施形態では、変異型 I L - 2 サイトカインは、I L - 2 サイトカイン中の他の箇所における最大で 2 個（例えば、1 または 2 個）のアミノ酸置換と組み合わせて、N 末端配列（例えば、目的の野生型 I L - 2 配列の最初の 20 個、または最初の 15 個、または最初の 10 個のアミノ酸の中で）からの最大で 3 個（例えば、1、2、または 3 個）のアミノ酸欠失を含む（またはそれらからなる）。一実施形態では、変異型 I L - 2 サイトカインは、I L - 2 サイトカイン中の他の箇所における 1 個のアミノ酸置換と組み合わせて、N 末端配列（例えば、目的の野生型 I L - 2 配列の最初の 20 個、または最初の 15 個、または最初の 10 個のアミノ酸の中で）からの最大で 3 個（例えば、1、2、または 3 個）のアミノ酸欠失を含む（またはそれらからなる）。

【0619】

一実施形態では、変異型 I L - 2 サイトカインは、I L - 2 サイトカイン中の他の箇所における最大で 4 個（例えば、1、2、3、または 4 個）のアミノ酸置換と組み合わせて、N 末端配列（例えば、目的の野生型 I L - 2 配列の最初の 20 個、または最初の 15 個、または最初の 10 個のアミノ酸の中で）からの 1 または 2 個のアミノ酸欠失を含む（またはそれらからなる）。一実施形態では、変異型 I L - 2 サイトカインは、I L - 2 サイトカイン中の他の箇所における最大で 3 個（例えば、1、2、または 3 個）のアミノ酸置換と組み合わせて、N 末端配列（例えば、目的の野生型 I L - 2 配列の最初の 20 個、または最初の 15 個、または最初の 10 個のアミノ酸の中で）からの 1 または 2 個のアミノ酸欠失を含む（またはそれらからなる）。一実施形態では、変異型 I L - 2 サイトカインは、I L - 2 サイトカイン中の他の箇所における最大で 2 個（例えば、1 または 2 個）のアミノ酸置換と組み合わせて、N 末端配列（例えば、目的の野生型 I L - 2 配列の最初の 20 個、または最初の 15 個、または最初の 10 個のアミノ酸の中で）からの 1 または 2 個のアミノ酸欠失を含む（またはそれらからなる）。一実施形態では、変異型 I L - 2 サイトカインは、I L - 2 サイトカイン中の他の箇所における 1 個のアミノ酸置換と組み合わせて、N 末端配列（例えば、目的の野生型 I L - 2 配列の最初の 20 個、または最初の 15 個、または最初の 10 個のアミノ酸の中で）からの 1 または 2 個のアミノ酸欠失を含む（またはそれらからなる）。

【0620】

I L - 2 サイトカイン中の他の箇所における置換は、本明細書の以下の態様 44 にさらに定義される。

【0621】

特定の I L - 2 サイトカインおよび変異型 I L - 2 サイトカインは、本明細書の以下の態様 40 ~ 45 にさらに定義される。

【0622】

ヒト I L - 2 の α 鎖のアミノ酸配列は、配列番号 327 に提供される。ヒト I L - 2 の β 鎖のアミノ酸配列は、配列番号 328 に提供される。ヒト I L - 2 の γ 鎖のアミノ酸配

10

20

30

40

50

列は、配列番号 239 に提供される。

【0623】

本明細書の態様または概念のいずれにおいても、免疫サイトカインまたは抗 PDL1 抗体もしくは断片は、少なくとも 4 時間、5 時間、6 時間、7 時間、または 8 時間の半減期を有し得る。別の実施形態では、本明細書に提供される免疫サイトカインまたは抗 PDL1 抗体もしくは断片の半減期は、少なくとも 9 時間、または少なくとも 10 時間、または少なくとも 11 時間、または少なくとも 12 時間である。別の実施形態では、本明細書に提供される免疫サイトカインまたは抗 PDL1 抗体もしくは断片の半減期は、少なくとも 13 時間、または少なくとも 14 時間、または少なくとも 15 時間、または少なくとも 16 時間である。別の実施形態では、本明細書に提供される免疫サイトカインまたは抗 PDL1 抗体もしくは断片の半減期は、少なくとも 17 時間、または少なくとも 18 時間、または少なくとも 19 時間、または少なくとも 20 時間である。別の実施形態では、本明細書に提供される免疫サイトカインまたは抗 PDL1 抗体もしくは断片の半減期は、少なくとも 21 時間、または少なくとも 22 時間、または少なくとも 23 時間、または少なくとも 24 時間である。別の実施形態では、本明細書に提供される免疫サイトカインまたは抗 PDL1 抗体もしくは断片の半減期は、少なくとも 25 時間、または少なくとも 26 時間、または少なくとも 27 時間、または少なくとも 30 時間である。別の実施形態では、本明細書に提供される免疫サイトカインまたは抗 PDL1 抗体もしくは断片の半減期は、少なくとも 32 時間、または少なくとも 34 時間、または少なくとも 36 時間、または少なくとも 40 時間である。一実施形態では、半減期は、マウスモデル（例えば、ヒト PDL1 ノックインマウス、例えば、本明細書の以下の実施例 22 に記載される通り、またはヒト T 細胞を異種移植した免疫無防備マウス）において判定される。別の実施形態では、半減期は、カニクイザルにおける単回用量研究で判定される（例えば、本明細書の以下の実施例 18 または実施例 23 に記載される通り）。別の実施形態では、半減期は、カニクイザルにおける拡張単回用量研究で判定される（例えば、本明細書の以下の実施例 19 または実施例 26 に記載される通り）。

【0624】

態様 1a. 免疫グロブリン重鎖および免疫グロブリン軽鎖を含む免疫サイトカインであって、重鎖が、N 末端から C 末端方向に、

- a) CDRH1、CDRH2、および CDRH3 を含む V_H ドメインと、
- b) 重鎖定常領域と、を含み、

軽鎖が、N 末端から C 末端方向に、

- c) CDRL1、CDRL2、および CDRL3 を含む V_L ドメインと、
- d) 軽鎖定常領域 (C_L) と、
- e) 任意に、リンカー (L) と、
- f) IL-2 サイトカインと、を含み、

V_H ドメインおよび V_L ドメインが、免疫チェックポイント阻害剤（例えば、PD-1、CTLA-4、TIGIT、TIM-3、LAG-3、および VISTA、例えば、TIGIT、TIM-3、および LAG-3）、免疫調節剤（例えば、BTLA、hHVE M、CSF1R、CCR4、CD39、CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRPα、CXCL9、CXCL10、CXCL11、および CD155、例えば、GARP、SIRPα、CXCR4、BTLA、hHVE M、および CSF1R）、ならびに免疫賦活剤（例えば、CD137、GITR、OX40、CD40、CXCR3（例えば、CXCR3 に対するアゴニスティック活性）、CD27、CD3、および ICOS（例えば、ICOS に対するアゴニスティック活性）、例えば、ICOS、CD137、GITR、および OX40）から選択される抗原に特異的に結合する抗原結合部位によって構成されている、免疫サイトカイン。

【0625】

別の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤（例えば、PD-1、CTLA-4、TIGIT、TIM-3、LAG-3、および VISTA、例えば、TIGIT、TIM

－3、およびLAG－3）、免疫調節剤（例えば、BTLA、hHVEM、CSF1R、CCR4、CD39、CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRPα、CXCL9、CXCL10、およびCD155、例えば、GARP、SIRPα、CXCR4、BTLA、hHVEM、およびCSF1R）、ならびに免疫賦活剤（例えば、CD137、GITR、OX40、CD40、CXCR3（例えば、CXCR3に対するアゴニスティック活性）、CD3、およびICOS（例えば、ICOSに対するアゴニスティック活性）、例えば、ICOS、CD137、GITR、およびOX40）から選択される抗原に特異的に結合する抗原結合部位。

【0626】

態様1の実施形態はいずれも、態様1aについて準用する。態様2～54の特徴または実施形態はいずれも、態様1aについて準用する。抗体の特徴または概念1～70の他の実施形態もしくは特徴はいずれも、態様1aについて準用する。

【0627】

一実施形態では、抗原結合部位は、PD-L1、例えばhPD-L1に特異的に結合する。一実施形態では、PD-L1抗原結合部位は、アテゾリズマブ／MPDL3280A（Roche）、アベルマブ／MSB0010718C（Merck）、BMS-936559／MDX-1105（BMS）、デュルバルマブ／Medi4736（Medimmune）、KN-035、CA-170、FAZ-053 M7824、ABBV-368、LY-3300054、GNS-1480、YW243.55.S70、REGN3504、およびWO2017／034916、WO2017／020291、WO2017／020858、WO2017／020801、WO2016／111645、WO2016／050721、WO2016／197367、WO2016／061142、WO2016／149201、WO2016／000619、WO2016／160792、WO2016／022630、WO2016／007235、WO2015／179654、WO2015／173267、WO2015／181342、WO2015／109124、WO2015／195163、WO2015／112805、WO2015／061668、WO2014／159562、WO2014／165082、WO2014／100079、WO2014／055897、WO2013／181634、WO2013／173223、WO2013／079174、WO2012／145493、WO2011／066389、WO2010／077634、WO2010／036959、WO2010／089411、またはWO2007／005874に開示されるPD-L1抗体（これらの抗体および配列は、参照により本明細書に組み込まれる）のいずれかから選択される抗PD-L1抗体のいずれか1つからのCDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、およびCDRL3、またはV_H、もしくはV_L、もしくはV_HおよびV_L領域を含む。

【0628】

一実施形態では、抗原結合部位は、ICOS、例えばhICOSに特異的に結合する。一実施形態では、抗原結合部位は、ICOS、例えばhICOSに特異的に結合し、ICOS、例えばhICOSに対するアゴニストである。一実施形態では、抗原結合部位は、ICOS、例えばhICOSに特異的に結合し、ICOS、例えばhICOSに対するアンタゴニストである。一実施形態では、ICOS抗原結合部位は、本明細書の以下の構成5および構成5aに記載される抗ICOS抗体のうちのいずれか1つ、ならびに文1～102および文1a～21aに記載される抗ICOS抗体のいずれかからのCDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、およびCDRL3、またはV_H、もしくはV_L、もしくはV_HおよびV_L領域を含む。

【0629】

以下の実施形態のいずれにおいても、特定の抗原結合部位は、ヒト標的に特異的に結合する。一実施形態では、抗原結合部位は、免疫チェックポイント阻害剤に特異的に結合する。一実施形態では、抗原結合部位は、PD-1、CTLA-4、TIGIT、TIM-3、LAG-3、およびVISTAから選択される免疫チェックポイント阻害剤に特異的

10

20

30

40

50

に結合する。一実施形態では、抗原結合部位は、TIGIT、CTLA-4、TIM-3、およびLAG-3から選択される免疫チェックポイント阻害剤に特異的に結合する。

【0630】

一実施形態では、抗原結合部位は、PD-1、例えばヒトPD-1に特異的に結合する。一実施形態では、PD-1抗原結合部位は、ペンブロリズマブ（Keytruda（登録商標）／MK-3475）、ニボルマブ（Opdivo（登録商標）／BMS-936558／MDX-1106）、MEDI-0680／AMP514、PDR001、ランブロリズマブ、BMS-936558、REGN2810、BGB-A317、BGB-108、PDR-001、SHR-1210、JS-001、JNJ-63723283、AGEN-2034、PF-06801591、ゲノリムズマブ（genolimzumab）、MGA-012、IBI-308、BCD-100、TSR-042 ANA011、AUNP-12、KD033、MCLA-134、mDX400、muDX400、STI-A1110、AB011、244C8、388D4、XCE853、もしくはピディリズマブ／CT-011、またはWO2015／112800およびUS2015／0203579（表1～3中の抗体を含む）、US9,394,365、US5,897,862、およびUS7,488,802、WO2017／087599（抗体SSI-361およびSHB-617を含む）、WO2017／079112、WO2017／071625（寄託C2015132、ハイブリドーマLT004、および抗体6F5／6F5（Re）、6F5H1 L1および6F5 H2 L2を含む）、WO2017／058859（PD1AB-1～PD1AB-6を含む）、WO2017／058115（67D9、c67D9、およびhu67D9を含む）、WO2017／055547（12819.15384、12748.15381、12748.16124、12865.15377、12892.15378、12796.15376、12777.15382、12760.15375、および13112.15380を含む）、WO2017／040790（AGEN2033w、AGEN2034w、AGEN2046w、AGEN2047w、AGEN2001w、およびAGEN2002wを含む）、WO2017／025051およびWO2017／024515（1.7.3 hAb、1.49.9 hAb、1.103.11 hAb、1.103.11-v2 hAb、1.139.15 hAb、および1.153.7 hAbを含む）、WO2017／025016およびWO2017／024465（抗体A～抗体Iを含む）、WO2017／020858およびWO2017／020291（1.4.1、1.14.4、1.20.15、および1.46.11を含む）、WO2017／019896、およびWO2015／112900、およびUS2015／0210769（BAP049-hum01～BAP049-hum16およびBAP049-Clone-A～BAP049-Clone-Eを含む）、WO2017／019846（PD-1 mAb 1～PD-1 mAb 15を含む）、WO2017／016497（MHC723、MHC724、MHC725、MHC728、MHC729、m136-M13、m136-M19、m245-M3、m245-M5、およびm136-M14を含む）、WO2016／201051（抗体EH12.2H7、抗体hPD-1 mAb 2、抗体hPD-1 mAb 7、抗体hPD-1 mAb 9、抗体hPD-1 mAb 15、または表1から選択される抗PD-1抗体を含む）、WO2016／197497（DFPD1-1～DFPD1-13を含む）、WO2016／197367（2.74.15および2.74.15.hAb4～2.74.15.hAb8を含む）、WO2016／196173（表5および図1～5中の抗体を含む）、WO2016／127179（R3A1、R3A2、R4B3、およびR3D6を含む）、WO2016／077397（実施例9の表1に記載される抗体を含む）、WO2016／106159（実施例2の表3中のマウス抗体、および実施例3の表7、8、および9中のヒト化抗体を含む）、WO2016／092419（C1、C2、C3、EH12.1、mAb7-G4、mAb15-G4、mAb-AAA、mAb15-AAAを含む）、WO2016／068801（クローンA3およびその変異型、ならびに図1～4に記載される他の抗体を含む）、WO2016／014688（10D1、4C

10

20

30

40

50

10、7D3、13F1、15H5、14A6、22A5、6E1、5A8、7A4、および7A4D、ならびに実施例9／10のヒト化抗体を含む)、WO2016／015685 (10F8、BA08-1、BA-08-2、および15H6を含む)、WO2015／091911およびWO2015／091910 (実施例2、3、および4中の抗イヌPD-1抗体を含む)、WO2015／091914 (表3中の抗イヌPD-1抗体を含む)、WO2015／085847 (mAb005、H005-1～H005-4を含む)、WO2015／058573 (cAB7を含む)、WO2015／036394 (LOPD180を含む)、WO2015／035606 (実施例2の表1、実施例7の表14、15、および16、ならびに実施例11の表20、21、および22の抗体を含む)、WO2014／194302 (GA2、RG1B3、RG1H10、RG2A7、RG2H10、SH-A4、RG4A6、GA1、GB1、GB6、GH1、A2、C7、H7、SH-A4、SH-A9、RG1H11、およびRG6Bを含む)、WO2014／179664 (9A2、10B11、6E9、APE1922、APE1923、APE1924、APE1950、APE1963、およびAPE2058を含む)、WO2014／206107 (クローン1、10、11、55、64、38、39、41、および48を含む)、WO2012／135408 (h409A11、h409A16、およびh409A17を含む)、WO2012／145493 (抗体1E3、1E8、1H3、およびh1H3 Var 1～h1H3 Var 14を含む)、WO2011／110621 (抗体949および図1～11に開示される修飾バージョンを含む)、WO2011／110604 (抗体948および図3～11に開示される修飾バージョンを含む)、WO2010／089411 (CNCM寄託番号1-4122、1-4080、または1-4081を含む)、WO2010／036959 (実施例1の表1中の抗体を含む)、WO2010／029435およびWO2010／029434 (クローン2、10、および19を含む)、WO2008／156712 (hPD-1.08A、hPD-1.09A、h409A11、h409A16、およびh409A17、ならびに実施例2、表H、実施例4、および表IVに記載される抗体を含む)、WO2006／121168 (クローン17D8、4H1、5C4、4A11、7D3、5F4、および2D3を含む)、WO2004／004771またはWO2004／056875 (PD1-17、PD1-28、PD1-33、PD1-35、PD1-F2、および表1に記載されるAbを含む)に記載される抗PD-1抗体のいずれか1つからのCDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、およびCDRL3、またはV_H、もしくはV_L、もしくはV_HおよびV_L領域を含み、抗PD-1抗体の配列および特徴は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0631】

一実施形態では、抗原結合部位は、CTLA-4、例えば、hCTLA-4に特異的に結合する。一実施形態では、CTLA-4抗原結合部位は、イピリムマブ(MDX-010、CAS番号477202-00-9)、トレメリムマブ(チシリムマブ/CP-675,206)、抗体クローン2F1、クローン1F4(Abnova Corporation)、クローン9H10(EMD Millipore)、クローンBNU3(GeneTex)、クローン1E2、クローンAS32(Lifespan Biosciences)、クローンA3.4H2.H12(Acris Antibodies)、クローン060(Sino Biological)、クローンBU5G3(Creative Diagnostics)、クローンMIH8(MBL International)、クローンA3.6B10.G1、もしくはクローンL3D10(BioLegend)、またはWO2017／087588(図2に開示されるISV)、WO2017／084078(クローンC2、C4、C10、C11、C12、およびC13、ならびに図4～7)、WO2016／196237(AGEN1884w、AGEN2041w、図19A、19B、および表1～6中の配列を含む)、WO2016／130986およびWO2016／130898(E8、F7、および表4に記載されるAbを含む)、WO2016／015675(ハイブリドーマLT001、ならびに抗体8D2、8D2H

10

20

30

40

50

1 L 1、8 D 2 H 2 L 2、8 D 2 H 3 L 3、8 D 2 H 2 L 1 5、および 8 D 2 H 2 L 1 7
を含む)、WO 2 0 1 2 / 1 2 0 1 2 5 (3 B 1 0、8 H 5、および実施例 1、2、3、
および 5 において同定される A b を含む)、WO 2 0 1 0 / 0 9 7 5 9 7 (J M W - 3 B
3、ならびに開示される変異型および断片を含む)、WO 2 0 0 9 / 1 0 0 1 4 0 (1 0
D 1、1 H 5、3 A 4、6 C 1 0、および図 1 ~ 6 に記載される抗体を含む)、WO 2 0
0 7 / 0 0 8 4 6 3 および WO 2 0 0 6 / 1 0 1 6 9 2 および WO 2 0 0 6 / 1 0 1 6 9
1 および WO 2 0 0 6 / 0 4 8 7 4 9 および WO 2 0 0 5 / 0 9 2 3 8 (4 . 1 . 1、4
. 8 . 1、4 . 1 0 . 2、4 . 1 3 . 1、4 . 1 4 . 3、6 . 1 . 1、1 1 . 2 . 1、1
1 . 6 . 1、1 1 . 7 . 1、1 2 . 3 . 1 . 1、1 2 . 9 . 1 . 1、および 1 0 D 1 を含
む)、WO 2 0 0 6 / 0 9 6 4 9 1 (A T C C 寄託番号 1 1 . 2 . 1 1 1 . 2 . 1 . 4
P T A - 5 1 6 9 および 4 . 1 . 1 4 . 1 . 1 . 1 P T A - 5 1 6 6 を含む)、WO 2
0 0 6 / 0 6 6 5 6 8 (T G N 2 1 2 2 . C、T G N 2 4 2 2 . C、4 . 8 H 1 0 H 5、
および 4 . 3 F 6 B 5、ならびに表 3 ~ 1 4 に記載される抗体を含む)、WO 2 0 0 6 /
0 2 9 2 1 9 (L 3 D 1 0、L 1 B 1 1、K 4 G 4、K M 1 0、および Y L 2 を含む)、
WO 2 0 0 4 / 0 2 9 0 6 9 (A T C C 寄託番号 P T A - 4 5 3 7 を含む)、WO 0 1 /
5 4 7 3 2 (抗体 2 5、2 6、2 7、2 9、3 3、3 4、3 5、3 6、および 3 8 を含む
)、WO 0 1 / 1 4 4 2 4 (3 A 4、9 A 5、2 E 2、2 E 7、4 B 6、4 E 1 0、5 C
4、5 G 1、1 1 E 8、および 1 1 G 1、ならびに実施例 3 および 4 および表 3 において
同定される抗体を含む)、ならびに WO 0 0 / 3 7 5 0 4 (3 . 1 . 1、4 . 1 . 1、4
. 8 . 1、4 . 1 0 . 2、4 . 1 3 . 1、4 . 1 4 . 3、6 . 1 . 1、1 1 . 2 . 1、1
1 . 6 . 1、1 1 . 7 . 1、1 2 . 3 . 1 . 1、および 1 2 . 9 . 1 . 1 を含む) に記載
される抗 C T L A - 4 抗体のいずれか 1 つからの C D R H 1、C D R H 2、C D R H 3、
C D R L 1、C D R L 2、および C D R L 3、または V_H、もしくは V_L、もしくは V_H お
よび V_L 領域を含み、抗 C T L A - 4 抗体の配列および特徴は、参照により本明細書に組
み込まれる。

【0632】

一実施形態では、抗原結合部位は、T I G I T、例えば、ヒト T I G I T に特異的に結
合する。一実施形態では、T I G I T 抗原結合部位は、R G - 6 0 5 8 (M T I G - 7 1
9 2 A)、または WO 2 0 1 7 / 0 5 3 7 4 8 (1 A 4、1 D 3、4 A 3、1 0 A 7、4
. 1 D 3、Q 1 E、h 1 0 A 7、K 4 G 3、4 . 1 D 3、ならびに実施例 1 および 2 に開
示される他の抗体を含む)、WO 2 0 1 7 / 0 3 7 7 0 7 (V S I G 9 # 1 および 2 5 8
- c s l # 4 を含む)、WO 2 0 1 7 / 0 3 0 8 2 3 (1 4 D 7、2 6 B 1 0、および実
施例 3 中のヒト化バージョンを含む)、WO 2 0 1 6 / 1 9 1 6 4 3 (3 1 3 R 1 1、3
1 3 R 1 2、3 1 3 R 1 4、3 1 3 R 1 9、3 1 3 R 2 0、A T C C P T A - 1 2 2 1
8 0、および A T C C P T A - 1 2 2 1 8 1 を含む)、WO 2 0 1 6 / 1 0 6 3 0 2 (
1 4 B 2、1 3 E 6、6 F 9、1 1 G 1 1、1 0 C 9、1 6 F 6、1 1 C 9、2 7 A 9、
1 0 D 7、2 0 G 6、2 4 E 8、2 4 G 1、2 7 F 1、1 5 A 6、4 E 4、1 3 D 1、9
B 1 1、1 0 B 8、2 2 G 2、1 9 H 2、8 C 8、1 7 G 4、2 5 E 7、2 6 D 8、およ
び 1 6 A 8 を含む)、WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 (1 4 A 6、2 8 H 5、または 3 1 C
6、および実施例 6 からのヒト化バージョンを含む)、および WO 2 0 0 9 / 1 2 6 6 8
8 (U S 2 0 1 3 / 0 2 5 1 7 2 0、1 0 A 7 および 1 F 4 を含む) に記載される抗 T I
G I T 抗体のいずれか 1 つからの C D R H 1、C D R H 2、C D R H 3、C D R L 1、C
D R L 2、および C D R L 3、または V_H、もしくは V_L、もしくは V_H および V_L 領域を
含み、抗 T I G I T 抗体の配列および特徴は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0633】

一実施形態では、抗原結合部位は T I M - 3、例えばヒト T I M - 3 に特異的に結合す
る。一実施形態では、T I M - 3 抗原結合部位は、F 3 8 - 2 E 2 (B i o L e g e n d
)、クローン 2 E 2 (M e r c k M i l l i p o r e)、クローン 6 B 6 E 2、クロー
ン 0 2 4 (S i n o B i o l o g i c a l)、クローン 3 4 4 8 0 1 (R & D S y s t e m s)、クローン E - 1 8、クローン H - 1 9 1 (S a n t a C r u z B i o t e c

10

20

30

40

50

hnology)、もしくはクローン13A224(United States Biological)、TSR-022(Tesaro)から、またはWO2017/079115(表30~38に列挙される抗TIM3抗体を含む)、WO2017/055404(PD1TIM3-0389、PD1TIM3-0168、PD1TIM3-0166、TIM3-0038、TIM3-0018、TIM3-0028、TIM3-0438を含む-表C)、WO2017/031242(表10)、WO2016/179194(mAb F38-2E2および2E2を含む、図1b中の抗体を含む)、WO2016/171722(344823、ならびにハイブリドーマ7D11、10G12、11G8、8B.2C12、および25F.1D6からの抗体を含む)、WO2016/161270(APE5137およびAPE5121を含む)、WO2016/111947(mAb5、mAb13、mAb15、mAb17、mAb21、mAb22、mAb26、mAb27、mAb48、mAb58、およびmAb91を含む)、WO2016/071448(TIM3-0016、TIM3-0018、TIM3-0021、TIM3-0022、TIM3-0026、TIM3-0028、TIM3-0030、TIM3-0033、TIM3-0038、TIM3-0433、TIM3-0434、TIM3-0438、およびTIM3-0443を含む)、WO2016/068802(1B9、1H9、1H10、2C7、2F4、2G6、1D9、1F4、および2C8を含む-図1、2、および3)、WO2016/068803(A3、B10、G6、G7、G9、A11、およびA11__glを含む-図1、2、および3)、WO2015/117002(ABTIM3、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum12、ABTIM-hum01、ABTIM-hum04、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum11、および表9に列挙される抗体を含む)、WO2015/048312(5D12を含む)、WO2014/022332(2C12を含む)、WO2013/006490(表1中の抗体を含む)、WO2011/155607(512、644、4545、4177、8213、344823、および34823を含む)、WO2003/063792(抗体8B.2C12および25F.1D6を含む)、WO2017/019897(ABTIM3、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum22、およびABTIM3-hum23を含む、表1~4に開示される抗体分子を含む)、WO2016/079050およびWO2016/079050(Tim3__0022、Tim3__0016、Tim3__0018、Tim3__00122、Tim3__0022、Tim3__0021、Tim3__0028、Tim3__0026、Tim3__0033、Tim3__0038、Tim3__0030、1.7.E10、F38-2EL、および27-12E12表1~4に開示される抗体分子を含む)に記載される抗TIM-3抗体のいずれか1つからのCDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、およびCDRL3、またはV_H、もしくはV_L、もしくはV_HおよびV_L領域を含み、抗TIM-3抗体の配列および特徴は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0634】

一実施形態では、抗原結合部位は、LAG-3、例えば、ヒトLAG-3に特異的に結合する。一実施形態では、LAG-3抗原結合部位は、抗体クローン17B4(Enzo Life Sciences)、もしくはクローン333210(R&D Systems)、もしくはクローン14L676(United States Biological)、もしくはC9B7W(PharMingen)、もしくは11E、もしくはIMO321、もしくはmAb C9B7W(BioXcell)から、またはWO95/30750、WO2004/078928、WO2008/132601(IMP731 Lag-3 Ab、IMP321、A9H12 Lag-3 mAb、および31G11を含む)、WO2010/019570(25F7、26H10、25E3、8B7、11F2、および17E5を含む)、WO2014/140180(H5L7、H5L7BW、I

MP731、ならびに表3および表7中の抗体を含む)、WO2014/179664 (APE03109を含む)、WO2014/008218 (Lag3.1、Lag3.5、Lag3.6、Lag3.7、およびLag3.8を含む)、WO2015/042246、WO2015/116539 (BMS-986016を含む)、WO2015/138920 (BAP050-hum01~BAP050-hum20、huBAP050 (Ser)、BAP050-hum01-Ser~BAP050-hum20-Ser、BAP050-Clone-F、BAP050-Clone-G、BAP050-Clone-H、BAP050-Clone-I、BAP050-Clone-J、BAP050、およびBAP050-chiを含む)、WO2015/198312、WO2016/028672 (Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、およびAb9を含む)、WO2016/126858、WO2016/200782 (LAG-3 mAb1~LAG-3 mAb6を含む)、WO2017/015560 (L32D10、L3E3、L3C5、L35D4、L35G6、L33H11、L32A9、L32A4、L3A1、および表3に列挙される抗体を含む)、WO2017/062888 (mAb1、H4H15477P、H4H15483P、H4H15484P、H4H15491、H4H17823P、H4H17826P2、H4H17828P2、H4sH15460P、H4sH15462P、H4sH15463P、H4sH15464P、H4sH15466P、H4sH15467P、H4sH15470P、H4sH15475P、H4sH15479P、H4sH15480P、H4sH15482P、H4sH15488P、H4sH15496P2、H4sH15498P2、H4sH15505P2、H4sH15518P2、H4sH15523P2、H4sH15530P2、H4sH15555P2、H4sH15558P2、H4sH15567P2、およびH4H17819Pを含む)、WO2017/019894、WO2017/037203 (8E2、13E2、34F4、17B4、およびIMP761を含む)、WO2017/087589 (11B09を含む)、もしくはWO2017/087901に記載される抗LAG-3抗体のいずれか1つからのCDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、およびCDRL3、またはV_H、もしくはV_L、もしくはV_HおよびV_L領域を含み、抗LAG-3抗体の配列および特徴は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0635】

一実施形態では、抗原結合部位は、VISTA、例えば、ヒトVISTAに特異的に結合する。一実施形態では、VISTA抗原結合部位は、WO2016/207717およびWO2015/097536 (VSTB50、VSTB53、VSTB60、VSTB95、VSTB112、VSTB116、VSTB174、VSTB175、VSTB149、VSTB140、ならびに表1A および実施例7および8における抗体を含む)、ならびにWO2014/190356 (クローン2D3および18C3を含む)に記載される抗VISTA抗体のいずれか1つからのCDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、およびCDRL3、またはV_H、もしくはV_L、もしくはV_HおよびV_L領域を含み、抗VISTA抗体の配列および特徴は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0636】

一実施形態では、抗原結合部位は、免疫チェックポイント調節剤に特異的に結合する。一実施形態では、抗原結合部位は、BTLA、hHVEM、CSF1R、CCR4、CD39、CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRPα、CXCL9、CXCL10、CXCL11、およびCD155から、またはBTLA、hHVEM、CSF1R、CCR4、CD39、CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRPα、CXCL9、CXCL10、およびCD155から選択される免疫調節剤に特異的に結合する。一実施形態では、抗原結合部位は、GARP、SIRPα、CXCR4、BTLA、hVEM、およびCSF1Rから選択される免疫調節剤に特異的に結合する。

【0637】

一実施形態において、抗原結合部位は、GARP、例えば、ヒトGARPに特異的に結合する。一実施形態では、抗原結合部位は、G14D9、Plato-1、272、G6、50 G10、もしくは7B11から、またはWO2007/113301およびWO2015/015003 (MHGARP8、LHG-10、LHG-10-D、LHG-10.3-D、LHG-10.4-D、LHG-10.5-D、LHG-10.6-D、LHG-10.3、LHG-10.4、LHG-10.5、LHG-10.6、27E10、MHGARP1、MHGARP2、MHGARP3、MHGARP4、MHGARP5、MHGARP6、MHGARP7、およびMHGARP9を含む)、WO2017/051888 (110F、105F、c151D、c198D、h198D、h151D、h151D-H1L1、およびh198D-H3L4を含む) に記載される抗GARP抗体のいずれか1つからのCDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、およびCDRL3、またはV_H、もしくはV_L、もしくはV_HおよびV_L領域を含み、抗GARP抗体の配列および特徴は、参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0638】

一実施形態では、抗原結合部位は、SIRPα、例えば、ヒトSIRPαに特異的に結合する。一実施形態では、抗原結合部位は、ED9 (ThermoFisher) もしくは602411 (Novus Biologicals) から、またはWO97/48723、WO00/24869 (10C4を含む)、WO00/66159 (ED9およびED17を含む)、WO01/40307、WO02/092784 (SE5A5、SE7C2、およびSE12C3を含む)、WO2004/108923 (SE12C3および2F34を含む)、WO2009/046541 (P84を含む)、WO2011/076781、WO2012/172521、WO2012/040207 (SE5A5およびマウスP84を含む)、WO2013/056352 (29-AM4-5、Ab AM4-5、AM5-1、AM5-3、AM5-5、AM5-6、SIRPα-AM3-35、AM4-1、SIRP29-AM3-35、SIRP29-AM4-5、SIRP29-AM4-1、29-AM2-2、29-AM4-4、29-AM4-1、29-AM4-5、29-AM3-35、およびSIRP29-AM3-63を含む)、WO2016/063233、WO2016/205042 (P362を含む)、もしくはWO2015/138600 (KWAR23を含む) に記載される抗SIRPα抗体のいずれか1つからのCDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、およびCDRL3、またはV_H、もしくはV_L、もしくはV_HおよびV_L領域を含み、抗SIRPα抗体の配列および特徴は、参照により本明細書に組み込まれる。

20

30

【0639】

一実施形態では、抗原結合部位は、CXCR4、例えば、ヒトCXCR4に特異的に結合する。一実施形態では、抗原結合部位は、ウロクプルマブ (ulocuplumab) /BMS-936564、クローン44717.111もしくはPF-06747143、またはWO97/49424 (MAB12G5を含む)、WO99/50461、WO01/42308、WO03/066830およびWO2003/066830 (Ab124およびAb125を含む)、WO2004/059285 (ALX40-4Cを含む)、WO2006/089141 (mAb 2N、6R、18、19、20、33、および48を含む)、WO2007/005605、WO2008/142303 (MAB170、MAB171、MAB173、およびMAB172を含む)、WO2008/060367およびWO2013/071068およびWO2015/015401 (BMS-936564/MDX-1338を含む)、WO2009/140124 (抗体I、II、III、IV、およびVを含む)、WO2009/117706 (701、708、716、717、718、および4G10を含む)、WO2011/161266 (4CXCR100、4CXCR103、4CXCR104、4CXCR101、4CXCR238D2、および4CXCR238D4を含む)、WO2011/098762 (C-9P21 (表1)、B-1M22 (表2)、C1124 (表3)、D-1K21 (表4)、

40

50

および9N10(表5)を含む)、WO2012/175576、WO2013/013025(2A4、6C7、4C1、7C8、5C9、および5E1を含む)、WO2013/017566(Mab 427aB1および515H7を含む)、WO2013/017562(1-3859 Mabおよび515H7を含む)、WO2015/069874(配列番号25および29に対応する抗体を含む)、WO2015/015401(12A11、6B6、3G10、m3G10、hlgG1、m3G10、hlgG4、h3G10、A57、hlgG1、h3G10、A57、A58A、hlgG1、h3G10、1.91、A58A、hlgG1、h3G10、1.91、A58B、hlgG1、およびh3G10、2.37、2.72、hlgG1)、WO2016/156570(281F12、281A6、および281D4)、WO2016/109872(表1、2、9、および12に列挙される抗体、M3-114-6H、AM4-272-6H、AM3-523-6H、AM4-272、AM3-114、AM3-523、AM4-746、およびAM4-1121を含む)、WO2017/071625、WO2012/175576、WO2010/125162およびWO2012/055980およびWO2011/121040およびWO2010/037831(c414H5(414H5)、c515H7(515H7)、および301aE5を含む)、WO2009/138519(ALX40-4C、238D2、238D4、237B5抗体、ならびに表1、表1.1、表A-I、表B-1.1およびB-5に列挙される配列を含む)、WO2011/042398(238D2および238D4を含む)、WO2011/083140(表C-2、C-3、C-4、およびC-5、図2に開示されるもの、ならびにALX-0651、15H3、10E12、10G10、238B6、10E9、281E10、10A10、14A2、および15A1を含む)、もしくはWO2011/083141に記載される抗CXCR4抗体のいずれか1つからのCDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、およびCDRL3、またはV_H、もしくはV_L、もしくはV_HおよびV_L領域を含み、抗CXCR4抗体の配列および特徴は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0640】

一実施形態では、抗原結合部位は、BTLA、例えば、hBTLAに特異的に結合する。一実施形態では、BTLA抗原結合部位は、抗体クローン1B7、クローン2G8、クローン4C5(Abnova Corporation)、クローン4B8(antibodies-online)、クローンMIH26(Thermo Scientific Pierce Antibodies)、クローンUMAB61(Origene Technologies)、クローン330104(R&D Systems)、クローン1B4(Lifespan Biosciences)、クローン440205、クローン5E7(Creative Diagnostics)、またはWO2016/176583(クローン6F4を含む)、WO2011/014438(8D5、8A3、20H4、21H6、15C5、19A7、および4C7を含む)、WO2010/106051(CNCM寄託番号1-4123を含む)、ならびにWO2008/076560(実施例に2に詳述される1B4、E4H9、3C2、3C2a、6A5、11E2、E8D9、10H6、および4C9を含む)に記載される抗BTLA抗体のいずれか1つからのCDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、およびCDRL3、またはV_H、もしくはV_L、もしくはV_HおよびV_L領域を含み、抗BTLA抗体の配列および特徴は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0641】

一実施形態では、抗原結合部位は、hVEM、例えばヒトhVEMに特異的に結合する。一実施形態では、HVEM抗原結合部位は、WO2008/083169(LBH1を含む)に記載される抗HVEM抗体のいずれか1つからのCDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、およびCDRL3、またはV_H、もしくはV_L、もしくはV_HおよびV_L領域を含み、抗HVEM抗体の配列および特徴は、参照により本明細書に組み込まれる。

10

20

30

40

50

【0642】

一実施形態では、抗原結合部位は、CSF1Rに特異的に結合する。一実施形態では、CSF1R抗原結合部位は、WO2009/026303（1.2、1.109、2.360、および1.2.SM、ならびに図1および2中の抗体を含む）、WO2009/112245（CXIIIG6を含む）、WO2011/070024（Mab 2F11、2E10、2H7、および1G10、ならびにそれらの誘導体を含む）、WO2011/107553（7H5、2G10/DSM ACC2922を含む）、WO2011/123381（抗体1および抗体2を含む）、WO2011/131407（7G5.3B6/DSM ACC2921を含む）、WO2011/140249（0301、0302、および0311、それらの誘導体、ならびに表2、3、および5中の抗体を含む）、WO2013/169264およびWO2014/036357およびWO2016/106180およびWO2016/168149（huAb1～huAb16を含む）、WO2012/110360およびWO2013/057281（CXIIIG6、H19K12、H27K5、およびH27K15、ならびに表1および2のヒト化抗体を含む）、WO2013/087699（9D11.2E8および10H2.2F12を含む）、WO2014/072441（H27K15を含む）、WO2014/173814およびWO2013/132044（Mab 2F11、Mab 2E10、Mab 2H7、Mab 1G10、およびsc2-4A5、ならびに表3および3b中の抗体を含む）、WO2015/028455およびWO2015/028454（Ab535、Ab969、および誘導体、例えばAb969.g2を含む）、WO2015/036511およびWO2016/207312（2F11、2E10、および実施例33に記載される誘導体を含む）、ならびにWO2017/049038（ALM-423および表2に列挙される抗体を含む）に記載される抗CSF1R抗体のいずれか1つからのCDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、およびCDRL3、またはV_H、もしくはV_L、もしくはV_HおよびV_L領域を含み、抗CSF1R抗体の配列および特徴は、参照により本明細書に組み込まれる。

10

20

【0643】

一実施形態では、抗原結合部位はCD39、例えば、ヒトCD39に特異的に結合する。一実施形態では、CD39抗原結合部位は、BY40、BY12、BA54g（BioLegend）、BU61（Santa Cruz Biotech）、A1（Ebiosciences）、AC2（Immunotech）、22A9（Abcam）、24DMS1から、またはWO96/32471、WO00/04041、WO01/10205（CD39L4を含む）、WO2009/09547（CNCM-I-3889/BY40を含む）、WO2014/169255、WO2012/085132（抗体VY12、BY40、およびBA54gを含む）、WO2016/073845（R29-5-13A、R29-5-71A、R29-5-165C、およびR29-9-8Bを含む）、WO2017/089334（1-391、1-392、およびハイブリドーマI-3889およびCNCM I-41171から産生された抗体を含む）、ならびにWO2009/095478に記載される抗CD39抗体のいずれか1つからのCDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、およびCDRL3、またはV_H、もしくはV_L、もしくはV_HおよびV_L領域を含み、抗CD39抗体の配列および特徴は、参照により本明細書に組み込まれる。

30

40

【0644】

一実施形態では、抗原結合部位は、CD40、例えばヒトCD40に特異的に結合する。一実施形態では、CD40抗原結合部位は、BMS3h-56-269、CP-870、893、ダセツズマブ、SEA-CD40、ADC-1013、RO7009789、およびChi Lob 7/4から、またはWO2017/059243、WO2017/059196、WO2017/040932、WO2017/040566、WO2017/004016、WO2017/004006、WO2016/196314、WO2016/028810、WO2016/023960、WO2016/023875、W

50

O2015/134988、WO2015/091853、WO2014/070934、WO2014/065403、WO2014/065402、WO2014/04298、WO2013/164789、WO2013/034904、WO2012/149356、WO2012/145673、WO2012/125569、WO2012/111762、WO2012/075111、WO2012/065950、WO2012/041635、WO2011/123489、WO2010/123012、WO2010/104761、WO2010/121231、WO2009/062125、WO2010/104747、WO2010/104748、WO2010/104749、WO2010/024676、WO2009/094391、WO2009/062054、WO2008/091954、WO2007/130493、WO2007/129895、WO2007/124299、WO2007/053767、WO2007/053661、WO2006/128103、WO2006/073443、WO2005/063981、WO2005/063289 (US2012/0263732)、WO2005/044855、WO2005/044306、WO2005/044294、WO2005/044307、WO2005/044304、WO2005/044854、WO2005/044305、WO03/040170 (US7, 563, 442B、US7, 618, 633B、US7, 338, 660B、US7, 288, 251B、US7, 626, 012B、US8, 388, 971B、US2013/0024956)、WO03/029296、WO02/088186、WO01/83755、WO02/28905、WO02/28480、WO02/28481、WO02/28904、WO01/37870、WO01/16180、WO00/75348 WO99/61057、WO99/42075、WO97/31025、WO95/17202、およびWO95/09653に記載される抗CD40抗体のいずれか1つからのCDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、およびCDRL3、またはV_H、もしくはV_L、もしくはV_HおよびV_L領域を含み、抗CD40抗体の配列および特徴は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0645】

一実施形態では、抗原結合部位は、CD73、例えばヒトCD73に特異的に結合する。一実施形態では、CD73抗原結合部位は、1E9 (Santa Cruz Biotechnology)、AD2、7G2、4G4から、またはWO2017/064043 (7H10、12F9、15D7、4B11、11D9、および9D2を含む)、WO2016/081748 (4C3、7A11、6E11、5F8、4C3、11F11、11A6、CD73.4-1、CD73.4-2、CD73.3、11F11-1、11F11-2、11F11、4C3-1、4C3-2、4C3-3、4D4、10D2-1、10D2-2、11A6、24H2、5F8-1、5F8-2、および5F8-3を含む)、WO2016/131950 (11E1、8C7、3C12、および6E1を含む)、WO2016/075176 (MEDI9447、クローン10.3、およびクローン2C5を含む) およびWO2016/075099 (CD730004、CD730008、CD7300011、CD730021、CD730042、CD730046、CD730047、CD730068、およびCD730069を含む)、WO2016/055609 (11E1、6E1、3C12、および8C7を含む) に記載される抗CD73抗体のいずれか1つからのCDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、およびCDRL3、またはV_H、もしくはV_L、もしくはV_HおよびV_L領域を含み、抗CD73抗体の配列および特徴は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0646】

一実施形態では、抗原結合部位はCD96、例えばヒトCD96に特異的に結合する。一実施形態では、CD96抗原結合部位は、6A6、もしくはNK92.39 (E bioscience)、1C8、3H8、MAA6359の、またはWO2008/073316、WO2009/007124、WO2013/184912、WO2014/089169、WO2014/149310 (抗体3.3を含む)、WO2015/024

10

20

30

40

50

060、もしくはWO2015/024042、WO2015/024060 (mAb 3.3を含む)に記載される抗CD96抗体のいずれか1つからのCDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、およびCDRL3、またはV_H、もしくはV_L、もしくはV_HおよびV_L領域を含み、抗CD96抗体の配列および特徴は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0647】

一実施形態では、抗原結合部位は、CXCR2、例えばヒトCXCR2に特異的に結合する。一実施形態では、CXCR2抗原結合部位は、WO2015/169811 (HY29およびHY29GLを含む)、WO2014/170317 (CX2-Mab #1～#19を含む)、WO2012/062713、WO2013/168108 (163D2-127D1、163E3-127D1、163E3-54B12、163D2-54B12、2B2-163E3、2B2-163D2、97A9-2B2、97A9-54B12、127D1-163D2、127D1-163E3、2B2-97A9、54B12-163D2、54B12-163E3、163D2-2B2、163E3-2B2、127D1-97A9、54B12-97A9、97A9-127D1、およびそれらの誘導体を含む)、WO2009/117706 (48311.211、5E8/CXCR2、クローン19、およびそれらの誘導体を含む)、WO2009/120186 (RII115、48311、およびそれらの誘導体を含む)、ならびにWO2002/26249に記載される抗CXCR2抗体のいずれか1つからのCDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、およびCDRL3、またはV_H、もしくはV_L、もしくはV_HおよびV_L領域を含み、抗CXCR2抗体の配列および特徴は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0648】

一実施形態では、抗原結合部位はCD200、例えばヒトCD200に特異的に結合する。一実施形態では、CD200抗原結合部位は、DX-109、サマリズマブ/ALXN-6000、TTI-200.7、またはWO99/24565 (M3B5、ならびに実施例4および5における抗体を含む)、WO02/11762 (3B6および実施例における抗体を含む)、WO2004/060295 (US2004/0213783)、WO2004/078938 (scFv-9を含む)、WO2006/020266 (US8,840,885B2、CG1R3A10、cG2aR3A10、cG2aR3B7、dGLR3A5、dGLR3B5、およびdGLR3B10、ならびに図9A～9C、図21A、および21Bに記載される抗体を含む)、WO2007/084321 (US8,709,415B2、ALXN5200、hB7VH3VL2、C2aB7G1、C2aB7G2/G4、V3V2-G1、およびV3V2-G2/G4を含む)、WO2009/014745 (OX90mG2a (図10)、OX90NE、およびOX90NE-AGを含む)、ならびにWO2011/100538およびUS2013/0189258 (抗体1および抗体2を含む)に記載される抗CD200抗体のいずれか1つからのCDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、およびCDRL3、またはV_H、もしくはV_L、もしくはV_HおよびV_L領域を含み、抗CD200抗体の配列および特徴は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0649】

一実施形態では、抗原結合部位は、CCR4、例えばヒトCCR4に特異的に結合する。一実施形態では、CCR4抗原結合部位は、モガムリズマブ、KM3060 (Niwa et al., 2004, Cancer Research 64, 2127-2133を参照されたい)、およびKW-0761 (Ishida et al., Annals of Oncology 2008, vol 19, supplement 4, 513を参照されたい)から、またはWO2016/178779およびWO2016/057488 (mAb2-3、1-44、1-49、2-1、および2-2を含む)、WO2015/179236 (KW-0761を含む)、WO2013/166500 (mAb1567、c1567、h1567、mAb 1-4および2-3、ならびに実施例6および1

3における抗体を含む)、WO2012/076883(抗体208、306、308、406、501、503、601、603、および803を含む—表1~9)、WO2010/142952(17G、9E、11F、9E10、9E10J、および9E1Dを含む—表1~16を参照されたい)、WO2009/086514(mAb1567および実施例14におけるヒト化mAbを含む)、WO2005/035582(DG44/CCR4抗体およびMs705/CCR4抗体(FERM BP-8467)を含む)、WO2005/053741およびWO01/64754(US6, 989, 145B、US7, 666, 418B、US8, 197, 814B、US8, 632, 996B、KM2160(FERM BP-10090)、KM2760(FERM寄託BP-7054)を含む)、WO2003/018635(KM2160、KM8759(FERM BP-8129)、およびKM8760(FERM BP-8130)を含む、WO00/42074(US6, 488, 930B、US7, 138, 117B、2B10、10E4、1G1、およびATCC受託番号HB-12624およびHB-12625として寄託された抗体を含む)、ならびにWO00/41724(US6, 881, 406B、US6, 245, 332B、1G1およびATCC受託番号HB-12624下で寄託された抗体を含む)に記載される抗CCR4抗体のいずれか1つからのCDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、およびCDRL3、またはV_H、もしくはV_L、もしくはV_HおよびV_L領域を含み、抗CCR4抗体の配列および特徴は、参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0650】

20

一実施形態において、抗原結合部位は、CXCL9、例えばヒトCXCL9に特異的に結合する。一実施形態では、CXCL9抗原結合部位は、mAb 392-100またはAF392(R&D Systems)からのCDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、およびCDRL3、またはV_H、もしくはV_L、もしくはV_HおよびV_L領域を含む。

【0651】

一実施形態において、抗原結合部位は、CXCL10、例えばヒトCXCL10に特異的に結合する。一実施形態では、CXCL10抗原結合部位は、mAb266(R&D Systems)の、またはWO017/8708(CR.G(IP-10)(IgG1)(PharMingen)およびIP-10(IgG)(A.Luster)を含む、WO02/15932、WO03/006045、WO2004/082714、WO2004/045525、WO2004/045526、WO2004/101511(表1中の抗体、ならびにAIP12、HuAIP12、MuAIP12、AIP13、HuAIP13、MuAIP13、AIP6、AIP8、AIP14、AIP18、AIP21、AIP22、AIP5、およびAIP17)、WO2005/060457(AIP5、AIP6、AIP8、AIP10、AIP12、AIP13、AIP14、AIP17、AIP18、AIP21、AIP22、AIP32、およびAIP36を含む)、WO2005/011605、WO2005/023201、WO2005/058815(1D4、1E1、2G1、3C4、6A5、6A8、6B10、7C10、8F6、10A12、および10A12S13C4を含む)、WO2005/084708、WO2006/039819、WO2006/118085、WO2008/047486、WO2008/044824(抗体#124、#31、#28、#43、および#137を含む)、WO2008/106200、WO2009/023566、WO2012/149320(MSX-1100および6A5を含む)、WO2014/003742(実施例14の抗体を含む)、WO2013/170735、WO2014/189306、WO2015/063187に記載される抗CXCL10抗体のいずれか1つからのCDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、およびCDRL3、またはV_H、もしくはV_L、もしくはV_HおよびV_L領域を含み、抗CXCL10抗体の配列および特徴は、参照により本明細書に組み込まれる。

30

40

【0652】

50

一実施形態では、抗原結合部位は、CD155、例えばヒトCD155に特異的に結合する。一実施形態では、CD155抗原結合部位は、クローンSKII.4 (BioLegend) からのCDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、およびCDRL3、またはV_H、もしくはV_L、もしくはV_HおよびV_L領域を含む。

【0653】

一実施形態では、抗原結合部位は、免疫賦活剤に特異的に結合する。一実施形態では、抗原結合部位は、CD137、GITR、OX40、CD40、CXCR3 (例えば、CXCR3に対するアゴニスト活性)、CD3、およびICOS (例えば、ICOSに対するアゴニスト活性) から選択される免疫活性化因子に特異的に結合する。一実施形態では、抗原結合部位は、ICOS、CD137、GITR、およびOX40免疫賦活剤に特異的に結合する。

【0654】

一実施形態では、抗原結合部位は、CD137、例えばhCD137に特異的に結合する。一実施形態では、CD137抗原結合部位は、ウレルマブ、BMS-663513、PF-05082566 (Pfizer)、1D8および3E1、4B4 (BioLegend 309809)、H4-1BB-M127 (BD Pharmingen 552532)、BBK.2 (Thermo Fisher MS621PABX)、145501 (Leinco Technologies B591)、ATCC番号HB-11248として寄託された細胞株によって産生された抗体 (米国特許第6974863号)、もしくはXmAb-5592から、またはWO2017/04945、WO2016/134358、WO2015/179236、WO2012/177788、WO2012/145183、WO2012/032433、WO2009/135019、WO2005/035584、米国特許第6974863号、WO2004/055513、およびWO2004/010947に記載される抗CD137抗体のいずれか1つからのCDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、およびCDRL3、またはV_H、もしくはV_L、もしくはV_HおよびV_L領域を含み、抗CD137抗体の配列および特徴は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0655】

一実施形態では、抗原結合部位は、GITR、例えばhGITRに特異的に結合する。一実施形態では、GITR抗原結合部位は、MK4166、TRX518、TRX385、MAB689 (R&D Systems)、YGITR765 (Novus Biologicals)、もしくは1D8 (Novus Biologicals)、またはWO2015/187835 (28F3、3C3-1、3C3-2、2G6、8A6、9G7-1、9G7-2、14E3、19H8-1、19H8-2、19D3、18E10、および6G10を含む)、WO2015/184099 (1042-7、32-15、1039-45、1333-21、231-1039-45、231-32-15、Hum231#1、Hum231#2、m6C8、pab1964~pab1973、pab1975~pab1977、pab1979~pab1981、pab1983、pab2159、pab2160、pab2161、ならびに表1および2中の抗体を含む)、WO2015/031667 (表1中のAb1~Ab59)、WO2015/026684 (配列番号1~66のCDR配列を有する抗体を含む)、WO2013/039954 (2155、1718、1649、1362、954、827、698、706、ならびに表1および3に列挙される抗体を含む)、WO2011/051726 (17頁に列挙されるCDR a~fを含有する抗体を含む)、WO2011/028683 (抗体36E5、61F6、61G6、3D6、6H6、1D8、17F10、35D8、49A1、9E5、31H6、ならびにハイブリドーマPTA-9889、PTA-9890、PTA-9891、PTA-9892、PTA-9893、PTA-10286、PTA-10287、PTA-10288、PTA-10289、PTA-10290、およびPTA-10291からの抗体Rを含有する抗体を含む)、WO2009/009116 (抗体2F8を含む)、WO2007/133822 (表1に列挙される抗体を含む)、WO2

10

20

30

40

50

006/105021 (6C8、2F8、HuN6C8-AgLy、HuQ6C8-GLy、およびHuQ6C8-AgLyを含む)、WO2006/050172およびWO2004/084942 (DTA-1を含む)、WO03/006058 (抗GITR/TNFRSF18#AF524を含む)、WO2016/054638 (mAb #1-81、#3-167、#5-139、#7-192、#10-116、#11-126、#12-46、#13-169、#14-182、#15-68、および#17-60を含む)、WO2016/196792 (6G10、28F3、19D3、18E10、3C3、2G6、8A6、9G7、14E3、および19H8を含む)、WO2017/087678 (28F3、19D3、18E10、3C3-1、3C3-2、2G6、8A6、9G7-1、9G7-2、14E3、19H8-1、19H8-2、および6G10を含む)に記載される抗GITR抗体のいずれか1つからのCDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、およびCDRL3、またはV_H、もしくはV_L、もしくはV_HおよびV_L領域を含み、抗GITR抗体の配列および特徴は、参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0656】

一実施形態では、抗原結合部位は、OX40、例えばhOX40に特異的に結合する。
一実施形態では、OX40抗原結合部位は、GSK3174998、L106 BD (Pharmingen製品#340420)、ACT35 (Santa Cruz Biotechnology、カタログ#20073)、MOXR0916、MEDI-0562、9B12 (Weinberg、A. D., et al., J Immunother 29, 575-585 (2006))、Morris et al., Mol Immunol. May 2007; 44 (12): 3112-3121に記載されるヒト化抗OX40 Abから、またはWO2017/077085 (SAP9、SAP28.2、SAP15.3、SAP29-50、SAP25-29、およびSAP29-23、ならびに実施例4および5に記載されるヒト化バージョンを含む)、WO2017/063162 (O3、O19、O21、および実施例5-表2における親和性成熟バージョンを含む、21#H28H33、21#H65、21#H96、21#VHnew-L80、21#H96-L80を含む)、WO2017/050729 (SP197を含む)、WO2017/021912およびWO2017/021910 (抗体106-222、OX86、ならびにず6および7に記載される抗体を含む)、WO2016/200836およびWO2016/200835 (MOXR0916/1A7. gr1 IgG1を含む)、WO2016/196228 (3F4、14B6-1、14B6-2、23H3、18E9、8B11、20B3、20C1、6E1-1、6E1-2、14A2、14A2-1、14A2-2、L106、OX40.1、OX40.5、OX40.8、OX40.6、ならびにOX40.16およびOX40.21を含む-図1~10)、WO2016/179517 (11D4、pab1949、pab1949-1、pab2044、pab2193-1を含む、表1~4)、WO2016/057667 (9B12およびOX40mAb24を含む)、WO2015/153513 (3C8、1D2、1A7、および配列表に記載されるそれらの変異型を含む、A1A7. gr1および3C8. gr. 5、ならびに図1に記載される抗体を含む)、WO2014/148895 (ACT35、12H3、12H3 (図25)、ならびにヒト化バージョンVL1H1、VL1VH2、VL1VH3、VL2H1、VL2VH2、およびVL2VH3 (図43および44)、および20E5 (図24)を含む)、WO2013/068563 (A26 [図2]を含む)、WO2013/038191 (ACT35、12H3、および12H3を含む)、WO2013/028231 (119-122、119-43-1、106-222、および表1中の抗体を含む)、WO2013/008171 (2F8、1D4、およびVH6/VL9を含むそれらの誘導体、ならびに図4および5および表6および7中の抗体を含む)、WO2012/027328 (119-122、119-43-1、Hu106、およびHu106-222を含む)、WO2010/096418 (A26を含む)、WO2008/106116 (表1および2中の抗体、ならびにA10 (inc A10A-F

20

30

40

50

)、B 6 6 (図 1 4)、B 2、B 2 4、B 3 6、B 3 7、および B 3 9 を含む)、ならびに WO 2 0 0 7 / 0 6 2 2 4 5 (1 1 2 V 8 (A T C C 番号 P T A - 7 2 1 9)、1 1 2 Y 5 5 (A T C C 番号 P T A - 7 2 2 0)、1 1 2 Y 1 3 1 (A T C C 番号 P T A - 7 2 1 8)、1 1 2 F 3 2 (A T C C 番号 P T A - 7 2 1 7)、および 1 1 2 Z 5 (A T C C 番号 P T A - 7 2 1 6) に記載される抗 O X 4 0 抗体のいずれか 1 つからの C D R H 1、C D R H 2、C D R H 3、C D R L 1、C D R L 2、および C D R L 3、または V_H、もしくは V_L、もしくは V_H および V_L 領域を含み、抗 O X 4 0 抗体の配列および特徴は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0 6 5 7】

一実施形態では、抗原結合部位は、C X C R 3、例えば C X C R 3 に特異的に結合する。一実施形態では、C X C R 3 抗原結合部位は、G S K 3 1 7 4 9 9 8、または WO 2 0 1 6 / 2 0 0 8 3 6、WO 2 0 1 6 / 2 0 0 8 3 5、WO 2 0 1 6 / 1 9 6 2 2 8、WO 2 0 1 6 / 1 7 9 5 1 7、WO 2 0 1 6 / 0 5 7 6 6 7、WO 2 0 1 5 / 1 5 3 5 1 3、WO 2 0 1 4 / 1 4 8 8 9 5、WO 2 0 1 3 / 0 6 8 5 6 3、WO 2 0 1 3 / 0 3 8 1 9 1、WO 2 0 1 3 / 0 2 8 2 3 1、WO 2 0 1 3 / 0 0 8 1 7 1、WO 2 0 1 2 / 0 2 7 3 2 8、WO 2 0 1 0 / 0 9 6 4 1 8、WO 2 0 1 1 / 0 7 3 1 8 0、WO 2 0 0 8 / 1 0 6 1 1 6、および WO 2 0 0 7 / 0 6 2 2 4 5 に記載される抗 C X C R 3 抗体のいずれか 1 つからの C D R H 1、C D R H 2、C D R H 3、C D R L 1、C D R L 2、および C D R L 3、または V_H、もしくは V_L、もしくは V_H および V_L 領域を含み、抗 C X C R 3 抗体の配列および特徴は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0 6 5 8】

一実施形態では、抗原結合部位は、C D 2 7、例えば h C D 2 7 に特異的に結合する。一実施形態では、C D 2 7 抗原結合部位は、WO 2 0 1 6 / 1 4 5 0 8 5 (1 F 5 を含む)、WO 2 0 1 5 / 0 1 6 7 1 8 (h C D 2 7、1 5 および 1 F 5 を含む)、WO 2 0 1 4 / 1 4 0 3 7 4 (2 F 2、5 F 2 4、5 F 3 2、1 0 F 1 3、1 0 F 3 1、1 1 F 2 6、1 0 5 2 ~ 0 1 5、F 2 A 4 B 2、ならびに h z 5 F 2 4 V H + V 5 Q、h z 5 F 2 4 V L + K 4 5 Q を含むそれらの誘導体を含む)、WO 2 0 1 3 / 1 3 8 5 8 6 (C 2 1 7 7、C 2 1 8 6、C 2 1 9 1、および C 2 1 9 2、ならびに実施例 8 ~ 1 2 および表 7 ~ 4 2 における誘導体を含む)、WO 2 0 1 2 / 0 0 4 3 6 7 (h C D 2 7、1 5 / A T C C 番号 P T A - 1 1 0 0 8 を含む)、WO 2 0 1 1 / 1 3 0 4 3 4 (1 G 5、1 H 8、3 H 1 2、3 H 8、2 G 9、1 F 5、3 A 1 0、2 C 2、m s 1 A 4、m s 9 F 4、および m s M - T 2 7 1 を含む)、WO 2 0 1 1 / 0 8 1 1 6 4 および WO 2 0 1 0 / 0 0 1 9 0 8 (K M 4 0 2 7、K M 4 0 2 8、K M 4 0 2 6、K M 4 0 3 0、K M 4 0 3 2、およびそれらの誘導体を含む)、WO 2 0 0 8 / 0 5 1 4 2 4 (L G 3 A 1 0 および A T 1 2 4 - 1 を含む) に記載される抗 C D 2 7 抗体のいずれか 1 つからの C D R H 1、C D R H 2、C D R H 3、C D R L 1、C D R L 2、および C D R L 3、または V_H、もしくは V_L、もしくは V_H および V_L 領域を含み、抗 C D 2 7 抗体の配列および特徴は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0 6 5 9】

一実施形態では、抗原結合部位は、C D 3、例えば h C D 3 に特異的に結合する。一実施形態では、C D 3 抗原結合部位は、O K T 3 抗体、オテリキシズマブ、テプリズマブ、もしくは ビジリズマブ から、または WO 2 0 1 7 / 0 1 0 8 7 4、WO 2 0 1 7 / 0 0 9 4 4 2、WO 2 0 1 6 / 2 0 4 9 6 6、WO 2 0 1 6 / 1 8 0 7 2 1、WO 2 0 1 6 / 1 7 9 0 0 3、WO 2 0 1 6 / 1 1 6 6 2 6、WO 2 0 1 6 / 0 1 4 9 7 4、WO 2 0 1 5 / 1 0 4 3 4 6、WO 2 0 1 5 / 0 9 5 3 9 2、WO 2 0 1 5 / 0 0 1 0 8 5、WO 2 0 1 4 / 0 4 7 2 3 1、WO 2 0 1 3 / 1 8 8 6 9 3、WO 2 0 1 3 / 1 8 6 6 1 3、WO 2 0 1 3 / 1 5 8 8 5 6、WO 2 0 1 2 / 1 7 3 8 1 9、WO 2 0 1 2 / 1 6 2 0 6 7、WO 2 0 0 5 / 1 1 8 6 3 5、WO 2 0 0 4 / 1 0 8 1 5 8、WO 2 0 0 4 / 0 5 2 3 9 7、WO 2 0 0 4 / 0 2 4 7 7 1、WO 0 1 / 5 1 6 4 4、WO 0 0 / 0 5 2 6 8、WO 9 7 / 4 4 3 6 2、WO 9 3 / 1 9 1 9 6、WO 9 2 / 0 6 1 9 3、および WO 9 1 / 0

9968に記載される抗CD3抗体のいずれか1つからのCDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、およびCDRL3、またはV_H、もしくはV_L、もしくはV_HおよびV_L領域を含み、抗CD3抗体の配列および特徴は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0660】

態様1b．免疫グロブリン重鎖および免疫グロブリン軽鎖を含む免疫サイトカインであって、重鎖が、N末端からC末端方向に、

- a) CDRH1、CDRH2、およびCDRH3を含むV_Hドメインと、
- b) 重鎖定常領域と、
- c) 任意に、リンカー（L）と、
- d) IL-2サイトカインと、を含み、

軽鎖が、N末端からC末端方向に、

- e) CDRL1、CDRL2、およびCDRL3を含むV_Lドメインと、
- f) 軽鎖定常領域（C_L）と、を含み、

V_HドメインおよびV_Lドメインが、免疫チェックポイント阻害剤（例えば、PD-1、CTLA-4、TIGIT、TIM-3、LAG-3、およびVISTA、例えば、TIGIT、TIM-3、およびLAG-3）、免疫調節剤（例えば、BTLA、hHVEM、CSF1R、CCR4、CD39、CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRPα、CXCL9、CXCL10、およびCD155、例えば、GARP、SIRPα、CXCR4、BTLA、hVEM、およびCSF1R）、ならびに免疫賦活剤（例えば、CD137、GITR、OX40、CD40、CXCR3（例えば、アゴニスティック抗CXCR3抗体）、CD27、CD3、およびICOS（例えば、アゴニスティック抗ICOS抗体）、例えば、ICOS、CD137、GITR、およびOX40）から選択される抗原に特異的に結合する抗原結合部位によって構成されている、免疫サイトカイン。

【0661】

別の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤（例えば、PD-1、CTLA-4、TIGIT、TIM-3、LAG-3、およびVISTA、例えば、TIGIT、TIM-3、およびLAG-3）、免疫調節剤（例えば、BTLA、hHVEM、CSF1R、CCR4、CD39、CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRPα、CXCL9、CXCL10、およびCD155、例えば、GARP、SIRPα、CXCR4、BTLA、hVEM、およびCSF1R）、ならびに免疫賦活剤（例えば、CD137、GITR、OX40、CD40、CXCR3（例えば、アゴニスティック抗CXCR3抗体）、CD3、およびICOS（例えば、アゴニスティック抗ICOS抗体）、例えば、ICOS、CD137、GITR、およびOX40）から選択される抗原に特異的に結合する抗原結合部位。

【0662】

態様1および／または態様1aの実施形態はいずれも、態様1bについて準用する。態様2～54の特徴または実施形態はいずれも、態様1bについて準用する。抗体の特徴または概念1～70の他の実施形態もしくは特徴はいずれも、態様1bについて準用する。

【0663】

一実施形態では、抗原結合部位は、態様1aに記載される抗原のいずれかに特異的に結合する。

【0664】

一実施形態では、抗原結合部位は、配列番号1によって定義されるhPD-L1に特異的に結合し、当該hPD-L1への結合について抗体1D05と競合し、免疫サイトカインは、モチーフX₁GS GX₂YG X₃X₄FDを含むCDRH3を含むV_Hドメインを含み、式中、X₁、X₂、およびX₃が独立して任意のアミノ酸であり、X₄が存在するかまたは存在しないかのいずれかであり、存在する場合、任意のアミノ酸であり得る。

【0665】

態様 1 または 1 a のいずれにおいても、部分 f) の言い回しは、「f) 例えば、IL-7、IL-15、IL-21、IL-12、GM-CSF、TNF α 、TGF β 、CXCL9、CXCL10、およびインターフェロン- α から選択されるサイトカイン」と読み取られるように置き換えられてもよい。1 b において、部分 d) の言い回しは、「d) 例えば、IL-7、IL-15、IL-21、IL-12、GM-CSF、TNF α 、TGF β 、CXCL9、CXCL10、およびインターフェロン- α から選択されるサイトカイン」と読み取られるように置き換えられてもよい。したがって、本明細書に開示される免疫サイトカインは、IL-2 サイトカイン活性を有するサイトカイン以外のサイトカインを含み得る。一実施形態では、サイトカインは、IL-7 (配列番号 330) である。一実施形態では、サイトカインは、IL-15 (配列番号 331) である。一実施形態では、サイトカインは、IL-21 (配列番号 332) である。一実施形態では、サイトカインは、 α 鎖 (配列番号 336) および β 鎖 (配列番号 337) を含む IL-12 である。一実施形態では、サイトカインは、GM-CSF (配列番号 333) である。一実施形態では、サイトカインは、TNF α (配列番号 335) である。一実施形態では、サイトカインは、TGF β である。一実施形態では、サイトカインは、CXCL9 (配列番号 338) である。一実施形態では、サイトカインは、CXCL10 (配列番号 339) である。一実施形態では、サイトカインは、インターフェロン- α (配列番号 334) である。

【0666】

別の実施形態では、サイトカインは、免疫刺激性サイトカインである。別の実施形態では、サイトカインは、T 細胞刺激性サイトカインである。

【0667】

態様 2. X_1 が、ヒドロキシル含有アミノ酸、任意選択で T である、態様 1 に記載の免疫サイトカイン。

【0668】

態様 3. X_2 が、塩基性アミノ酸、任意選択で K である、態様 1 または態様 2 に記載の免疫サイトカイン。

【0669】

態様 4. X_2 が、ヒドロキシル含有アミノ酸、任意選択で S または T である、態様 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の免疫サイトカイン。

【0670】

態様 5. X_3 が、芳香族アミノ酸、任意選択で W である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の免疫サイトカイン。

【0671】

態様 6. X_4 が、存在しない、態様 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の免疫サイトカイン。

【0672】

態様 7. X_4 が、存在する、態様 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の免疫サイトカイン。

【0673】

態様 8. X_4 が、脂肪族アミノ酸、任意選択で G である、態様 7 に記載の免疫サイトカイン。

【0674】

態様 2 ~ 7 の特徴は、本明細書の上記の概念 2 ~ 7 のいずれかに定義される通りであり得る。

【0675】

態様 9. 免疫グロブリン重鎖および免疫グロブリン軽鎖を含む免疫サイトカインであって、重鎖が、N 末端から C 末端方向に、

a) CDRH1、CDRH2、および CDRH3 を含む V_H ドメインと、

b) 重鎖定常領域と、を含み、

軽鎖が、N 末端から C 末端方向に、

c) CDRL1、CDRL2、および CDRL3 を含む V_L ドメインと、

d) 軽鎖定常領域 (C_L) と、

10

20

30

40

50

- e) 任意選択で、リンカー (L) と、
- f) IL-2 サイトカインと、を含み、

V_HドメインおよびV_Lドメインが、hPD-L1に特異的に結合し、hPD-L1への結合について抗体1D05と競合する抗原結合部位によって構成され、当該抗体または断片が、配列番号29もしくは32のCDRH3配列、または6個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号29もしくは32のCDRH3配列を含むV_Hドメインを含み、任意選択で、免疫サイトカインは、態様2～8のいずれか一項に記載されるものである、免疫サイトカイン。

【0676】

この態様では、概念9および9a～l、ならびに概念9の実施形態のいずれかに記載されるCDRH3の特徴がいずれも準用される。

【0677】

態様10. 免疫グロブリン重鎖および免疫グロブリン軽鎖を含む免疫サイトカインであって、重鎖が、N末端からC末端方向に、

- a) CDRH1、CDRH2、およびCDRH3を含むV_Hドメインと、
- b) 重鎖定常領域と、を含み、

軽鎖が、N末端からC末端方向に、

- c) CDRL1、CDRL2、およびCDRL3を含むV_Lドメインと、
- d) 軽鎖定常領域 (CL) と、
- e) 任意選択で、リンカー (L) と、
- f) IL-2 サイトカインと、を含み、

V_HドメインおよびV_Lドメインが、hPD-L1に特異的に結合する抗原結合部位によって構成され、

V_Hドメインが、12～20個のアミノ酸のCDRH3を含み、ヒトV_H遺伝子セグメント、ヒトD遺伝子セグメント、およびヒトJ_H遺伝子セグメントの組換えに由来し、当該ヒトJ_H遺伝子セグメントが、IGHJ5 (例えば、IGHJ5*02) である、免疫サイトカイン。

【0678】

この態様では、概念10および10aに記載されるCDRH3の特徴がいずれも準用される。

【0679】

態様11. ヒトV_H遺伝子セグメントが、IGHV3 (例えば、IGHV3-9*01等のIGHV3-9) である、態様10に記載の免疫サイトカイン。

【0680】

この態様では、概念11、11a、および11bに記載される遺伝子セグメントの特徴がいずれも準用される。

【0681】

態様12. 抗体または断片が、ヒトV_K遺伝子セグメントおよびJ_K遺伝子セグメントの組換えに由来するV_Lドメインを含み、ヒトV_K遺伝子セグメントが、IGKV1D (例えば、IGKV1D-39*01等のIGKV1D-39) である、態様10または態様11に記載の免疫サイトカイン。

【0682】

この態様では、概念12、12a、および12bに記載される遺伝子セグメントの特徴がいずれも準用される。

【0683】

態様13. 免疫グロブリン重鎖および免疫グロブリン軽鎖を含む免疫サイトカインであって、重鎖が、N末端からC末端方向に、

- a) CDRH1、CDRH2、およびCDRH3を含むV_Hドメインと、
- b) 重鎖定常領域と、を含み、

軽鎖が、N末端からC末端方向に、

10

20

30

40

50

- c) C D R L 1、C D R L 2、および C D R L 3 を含む V_L ドメインと、
- d) 軽鎖定常領域 (C_L) と、
- e) 任意選択で、リンカー (L) と、
- f) I L - 2 サイトカインと、を含み、

V_H ドメインおよび V_L ドメインが、抗体 1 D 0 5 が特異的に結合するエピトープと同一であるエピトープに特異的に結合する抗原結合部位によって構成されている、免疫サイトカインが提供される。

【0684】

この態様では、概念 13 および 13 a ~ 13 l のいずれかに記載されるエピトープ、アッセイ、および他の実施形態の特徴がいずれも準用される。

【0685】

態様 14 . エピトープが、無関係のアミノ酸スキャンまたは X 線結晶構造解析によって同定される、態様 13 に記載の免疫サイトカイン。

【0686】

態様 15 . エピトープの接触残基が、S P R によって判定される、無関係のアミノ酸スキャン、例えばアラニンスキャンにおける親和性の少なくとも 10 倍の低減によって定義される、態様 14 に記載の免疫サイトカイン。

【0687】

この態様では、概念 15 の特徴がいずれも準用される。

【0688】

態様 16 . 免疫グロブリン重鎖および免疫グロブリン軽鎖を含む免疫サイトカインであって、重鎖が、N 末端から C 末端方向に、

- a) C D R H 1、C D R H 2、および C D R H 3 を含む V_H ドメインと、
 - b) 重鎖定常領域と、を含み、
- 軽鎖が、N 末端から C 末端方向に、
- c) C D R L 1、C D R L 2、および C D R L 3 を含む V_L ドメインと、
 - d) 軽鎖定常領域 (C_L) と、
 - e) 任意選択で、リンカー (L) と、
 - f) I L - 2 サイトカインと、を含み、

V_H ドメインおよび V_L ドメインが、h P D - L 1 への結合について抗体 1 D 0 5 と競合する抗原結合部位によって構成されている、免疫サイトカイン。

【0689】

この態様では、概念 16 a ~ 16 l の抗体もしくは概念 16 に記載される競合アッセイおよび他の実施形態のいずれかの特徴、または概念 35 の特徴がいずれも準用される。

【0690】

態様 17 . V_H ドメインが、配列番号 29 もしくは 32 の C D R H 3 配列、または 6 個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号 29 もしくは 32 の C D R H 3 配列を含む、態様 10 ~ 16 のいずれか一項に記載の免疫サイトカイン。

【0691】

この態様では、概念 17 a ~ 17 l の抗体の特徴がいずれも準用される。

【0692】

態様 18 . V_H ドメインが、配列番号 27 もしくは 30 の C D R H 1 配列、または 3、2、もしくは 1 個のアミノ酸置換を含有する配列番号 27 もしくは 30 の C D R H 1 配列を含む、態様 1 ~ 17 のいずれかに記載の免疫サイトカイン。

【0693】

この態様では、概念 18 a ~ 18 l の抗体の特徴がいずれも準用される。

【0694】

態様 19 . V_H ドメインが、配列番号 28 もしくは 31 の C D R H 2 配列、または 4 個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号 28 もしくは 31 の C D R H 2 配列を含む、態様 1 ~ 18 のいずれかに記載の免疫サイトカイン。

10

20

30

40

50

【0695】

この態様では、概念19a～19lの抗体の特徴がいずれも準用される。

【0696】

態様20．V_Hドメインが、配列番号33のアミノ酸配列、または配列番号33と少なくとも80%（例えば、少なくとも85%または少なくとも90%）同一である重鎖可変ドメインアミノ酸配列を含む（例えば、配列番号47～49の重鎖配列のいずれかのV_Hドメイン配列）、態様1～19のいずれかに記載の免疫サイトカイン。

【0697】

この態様では、概念20a～20lの抗体または概念20の実施形態のいずれかの特徴がいずれも準用される。

【0698】

態様21．重鎖の第1および第2のコピーを含む、態様1～20のいずれかに記載の免疫サイトカイン。

【0699】

態様22．配列番号37もしくは40のCDRL1配列、または3個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号37もしくは40のCDRL1配列を含むV_Lドメインを含む、態様1～21のいずれかに記載の免疫サイトカイン。

【0700】

この態様では、概念22a～22lの抗体の特徴がいずれも準用される。

【0701】

態様23．配列番号38もしくは41のCDRL2配列、または2もしくは1個のアミノ酸置換（複数可）を含む配列番号38もしくは41のCDRL2配列、例えば配列番号50のCDRL2配列を含むV_Lドメインを含む、態様1～22に記載の免疫サイトカイン。

【0702】

この態様では、概念23a～23lの抗体の特徴がいずれも準用される。

【0703】

態様24．配列番号39もしくは42のCDRL3配列、または4個以下のアミノ酸置換を含有する配列番号39もしくは42のCDRL3配列を含むV_Lドメインを含む、態様1～23のいずれかに記載の免疫サイトカイン。

【0704】

この態様では、概念24a～24lの抗体の特徴がいずれも準用される。

【0705】

態様25．配列番号43のアミノ酸配列、または配列番号43と少なくとも80%（例えば、少なくとも85%または少なくとも90%）同一である軽鎖可変ドメインアミノ酸配列（例えば、配列番号50または51の軽鎖配列中のV_Lドメイン配列）を含むV_Lドメインを含む、態様1～24のいずれかに記載の免疫サイトカイン。

【0706】

この態様では、概念25a～25lの抗体または概念25の実施形態のいずれかの特徴がいずれも準用される。

【0707】

態様26．軽鎖の第1および第2のコピーを含む、態様1～25のいずれかに記載の免疫サイトカイン。

【0708】

態様27．配列番号2によって定義されるようにカニクイザルPD-L1に特異的に結合する、態様1～26のいずれかに記載の免疫サイトカイン。

【0709】

この態様では、概念27の実施形態がいずれも準用される。

【0710】

態様28．抗体または断片が、カッパ軽鎖を含む、態様1～27に記載の免疫サイトカ

10

20

30

40

50

イン。

【0711】

この態様では、概念28の実施形態がいずれも準用される。

【0712】

態様29. アミノ酸置換が、保存的アミノ酸置換であり、任意選択で、当該保存的置換が、

- 1) アラニン (A)、セリン (S)、トレオニン (T)、
 - 2) アスパラギン酸 (D)、グルタミン酸 (E)、
 - 3) アスパラギン (N)、グルタミン (Q)、
 - 4) アルギニン (R)、リシン (K)、
 - 5) イソロイシン (I)、ロイシン (L)、メチオニン (M)、バリン (V)、および
 - 6) フェニルアラニン (F)、チロシン (Y)、トリプトファン (W) から選択される
- 6つの群 (各群は、互いについて保存的置換であるアミノ酸を含有する) のうちの1つからのものである、態様9～28のいずれか一項に免疫サイトカイン。

【0713】

この態様では、概念9の実施形態がいずれも準用される。

【0714】

態様30. 抗体または断片が、定常領域、例えば、IgG1定常領域を含み、任意選択で、定常領域が、配列番号205において定義される欠損したIgG1である、態様1～29のいずれかに記載の免疫サイトカイン。

【0715】

この態様では、概念30、31、または32の特徴または実施形態がいずれも準用される。

【0716】

態様31.

A) V_Hドメインが配列番号33のアミノ酸配列を含み、V_Lドメインが配列番号43のアミノ酸配列を含み、

B) V_Hドメインが配列番号33と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、V_Lドメインが配列番号43と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、

C) V_Hドメインが配列番号47のV_Hドメインのアミノ酸配列を含み、V_Lドメインが配列番号43のアミノ酸配列を含み、

D) V_Hドメインが配列番号48のV_Hドメインのアミノ酸配列を含み、V_Lドメインが配列番号43のアミノ酸配列を含み、

E) V_Hドメインが配列番号49のV_Hドメインのアミノ酸配列を含み、V_Lドメインが配列番号43のアミノ酸配列を含み、

F) V_Hドメインが配列番号33のアミノ酸配列を含み、V_Lドメインが配列番号50のV_Lドメインのアミノ酸配列を含み、

G) V_Hドメインが配列番号47のV_Hドメインのアミノ酸配列を含み、V_Lドメインが配列番号50のV_Lドメインのアミノ酸配列を含み、

H) V_Hドメインが配列番号48のV_Hドメインのアミノ酸配列を含み、V_Lドメインが配列番号50のV_Lドメインのアミノ酸配列を含み、

I) V_Hドメインが配列番号49のV_Hドメインのアミノ酸配列を含み、V_Lドメインが配列番号50のV_Lドメインのアミノ酸配列を含み、

J) V_Hドメインが配列番号33のアミノ酸配列を含み、V_Lドメインが配列番号51のV_Lドメインのアミノ酸配列を含み、

K) V_Hドメインが配列番号47のV_Hドメインのアミノ酸配列を含み、V_Lドメインが配列番号51のV_Lドメインのアミノ酸配列を含み、

L) V_Hドメインが配列番号48のV_Hドメインのアミノ酸配列を含み、V_Lドメインが配列番号51のV_Lドメインのアミノ酸配列を含み、

M) V_Hドメインが配列番号49のV_Hドメインのアミノ酸配列を含み、V_Lドメインが

10

20

30

40

50

L_L) V_Hドメインが配列番号264のアミノ酸配列を含み、V_Lドメインが配列番号

50

274のアミノ酸配列を含み、

MM) V_Hドメインが配列番号138と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、V_Lドメインが配列番号148と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、

NN) V_Hドメインが配列番号349のアミノ酸配列を含み、V_Lドメインが配列番号359のアミノ酸配列を含み、

OO) V_Hドメインが配列番号349と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、V_Lドメインが配列番号359と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含む、
態様1~30のいずれか一項に記載の免疫サイトカイン。

【0717】

一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも70%同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも75%同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも95%同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも96%同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも97%同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも98%同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも99%同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも99.5%同一である。

【0718】

態様32.

A) V_Hおよび定常領域が、配列番号299のアミノ酸配列を含み、V_LおよびC_Lが、配列番号45のアミノ酸配列を含み、

B) V_Hおよび定常領域が、配列番号299と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、V_LおよびC_Lが、配列番号45と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、

C) V_Hおよび定常領域が、配列番号47のアミノ酸配列を含み、V_LおよびC_Lが、配列番号45のアミノ酸配列を含み、

D) V_Hおよび定常領域が、配列番号48のアミノ酸配列を含み、V_LおよびC_Lが、配列番号45のアミノ酸配列を含み、

E) V_Hおよび定常領域が、配列番号49のアミノ酸配列を含み、V_LおよびC_Lが、配列番号45のアミノ酸配列を含み、

F) V_Hおよび定常領域が、配列番号342のアミノ酸配列を含み、V_LおよびC_Lが、配列番号45のアミノ酸配列を含み、

G) V_Hおよび定常領域が、配列番号238のアミノ酸配列を含み、V_LおよびC_Lが、配列番号50のアミノ酸配列を含み、

H) V_Hおよび定常領域が、配列番号47のアミノ酸配列を含み、V_LおよびC_Lが、配列番号50のアミノ酸配列を含み、

I) V_Hおよび定常領域が、配列番号48のアミノ酸配列を含み、V_LおよびC_Lが、配列番号50のアミノ酸配列を含み、

J) V_Hおよび定常領域が、配列番号49のアミノ酸配列を含み、V_LおよびC_Lが、配列番号50のアミノ酸配列を含み、

K) V_Hおよび定常領域が、配列番号342のアミノ酸配列を含み、V_LおよびC_Lが、配列番号50のアミノ酸配列を含み、

L) V_Hおよび定常領域が、配列番号299のアミノ酸配列を含み、V_LおよびC_Lが、配列番号50のアミノ酸配列を含み、

M) V_Hおよび定常領域が、配列番号47のアミノ酸配列を含み、V_LおよびC_Lが、配列番号51のアミノ酸配列を含み、

N) V_Hおよび定常領域が、配列番号48のアミノ酸配列を含み、V_LおよびC_Lが、配列番号51のアミノ酸配列を含み、

O) V_Hおよび定常領域が、配列番号49のアミノ酸配列を含み、V_LおよびC_Lが、配列番号51のアミノ酸配列を含み、

10

20

30

40

50

P) V_Hおよび定常領域が、配列番号342のアミノ酸配列を含み、V_LおよびC_Lが、配列番号51のアミノ酸配列を含み、

Q) V_Hおよび定常領域が、配列番号299のアミノ酸配列を含み、V_LおよびC_Lが、配列番号298のアミノ酸配列を含み、

R) V_Hおよび定常領域が、配列番号47のアミノ酸配列を含み、V_LおよびC_Lが、配列番号298のアミノ酸配列を含み、

S) V_Hおよび定常領域が、配列番号48のアミノ酸配列を含み、V_LおよびC_Lが、配列番号298のアミノ酸配列を含み、

T) V_Hおよび定常領域が、配列番号49のアミノ酸配列を含み、V_LおよびC_Lが、配列番号298のアミノ酸配列を含み、

U) V_Hおよび定常領域が、配列番号342のアミノ酸配列を含み、V_LおよびC_Lが、配列番号298のアミノ酸配列を含み、

V) V_Hおよび定常領域が、配列番号60のアミノ酸配列を含み、V_LおよびC_Lが、配列番号70のアミノ酸配列を含み、

W) V_Hおよび定常領域が、配列番号60と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、V_LおよびC_Lが、配列番号70と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、

X) V_Hおよび定常領域が、配列番号80のアミノ酸配列を含み、V_LおよびC_Lが、配列番号90のアミノ酸配列を含み、

Y) V_Hおよび定常領域が、配列番号80と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、V_LおよびC_Lが、配列番号90と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、

Z) V_Hおよび定常領域が、配列番号100のアミノ酸配列を含み、V_LおよびC_Lが、配列番号110のアミノ酸配列を含み、

AA) V_Hおよび定常領域が、配列番号100と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、V_LおよびC_Lが、配列番号110と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、

BB) V_Hおよび定常領域が、配列番号120のアミノ酸配列を含み、V_LおよびC_Lが、配列番号130のアミノ酸配列を含み、

CC) V_Hおよび定常領域が、配列番号120と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、V_LおよびC_Lが、配列番号130と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、

DD) V_Hおよび定常領域が、配列番号160のアミノ酸配列を含み、V_LおよびC_Lが、配列番号170のアミノ酸配列を含み、

EE) V_Hおよび定常領域が、配列番号160と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、V_LおよびC_Lが、配列番号170と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、

FF) V_Hおよび定常領域が、配列番号180のアミノ酸配列を含み、V_LおよびC_Lが、配列番号190のアミノ酸配列を含み、

GG) V_Hおよび定常領域が、配列番号180と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、V_LおよびC_Lが、配列番号190と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、

HH) V_Hおよび定常領域が、配列番号140のアミノ酸配列を含み、V_LおよびC_Lが、配列番号150のアミノ酸配列を含み、

II) V_Hおよび定常領域が、配列番号140と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、V_LおよびC_Lが、配列番号150と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、

JJ) V_Hおよび定常領域が、配列番号246のアミノ酸配列を含み、V_LおよびC_Lが、配列番号256のアミノ酸配列を含み、

KK) V_Hおよび定常領域が、配列番号246と少なくとも85%同一であるアミノ酸

10

20

30

40

50

配列を含み、 V_L および C_L が、配列番号256と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、

LL) V_H および定常領域が、配列番号266のアミノ酸配列を含み、 V_L および C_L が、配列番号276のアミノ酸配列を含み、

MM) V_H および定常領域が、配列番号266と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、 V_L および C_L が、配列番号276と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、

NN) V_H および定常領域が、配列番号286のアミノ酸配列を含み、 V_L および C_L が、配列番号296のアミノ酸配列を含み、

OO) V_H および定常領域が、配列番号286と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、 V_L および C_L が、配列番号296と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、

PP) V_H および定常領域が、配列番号15のアミノ酸配列を含み、 V_L および C_L が、配列番号25のアミノ酸配列を含み、

QQ) V_H および定常領域が、配列番号15と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、 V_L および C_L が、配列番号25と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、

RR) V_H および定常領域が、配列番号351のアミノ酸配列を含み、 V_L および C_L が、配列番号361のアミノ酸配列を含み、

SS) V_H および定常領域が、配列番号351と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、 V_L および C_L が、配列番号361と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含む、態様1~31のいずれか一項に記載の免疫サイトカイン。

【0719】

一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも70%同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも75%同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも95%同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも96%同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも97%同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも98%同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも99%同一である。一実施形態では、アミノ酸配列は、指定の配列と少なくとも99.5%同一である。

【0720】

態様33. 抗原結合部位が、PD-L1に特異的に結合し、IL-2サイトカインが、高親和性($\alpha\beta\gamma$) IL-2受容体(IL-2R)に結合する、態様1~32のいずれかに記載の免疫サイトカイン。

【0721】

一実施形態では、抗原結合部位は、IL-2サイトカインが $\alpha\beta\gamma$ IL-2Rに結合すると同時にPD-L1に結合する。一実施形態では、抗原結合部位は、IL-2サイトカインが $\alpha\beta\gamma$ IL-2Rに結合すると連続してPD-L1に結合する。一実施形態では、IL-2サイトカインはさらに、中間体($\beta\gamma$) IL-2Rに結合する。

【0722】

態様34. 免疫サイトカインが、T細胞のPD-L1媒介性抑制を阻害することができる、態様1~33のいずれかに記載の免疫サイトカイン。

【0723】

一実施形態では、免疫サイトカインは、T細胞のPD-L1媒介性抑制を阻害する。一実施形態では、免疫サイトカインは、インビトロアッセイにおいてT細胞のPD-L1媒介性抑制を阻害する。別の実施形態では、抗原結合部位は、概念51または52の特徴または実施形態のいずれかを有する。

【0724】

別の実施形態では、抗原結合部位は、PD-L1に対するPD-1の結合を遮断または

10

20

30

40

50

阻害する。一実施形態では、抗原結合部位は、P D - L 1 に対する C D 8 0 の結合を遮断または阻害する。

【0725】

態様35. 免疫サイトカインが、I L - 2 R 媒介性 T 細胞活性化を増加させることができる、態様1～34のいずれかに記載の免疫サイトカイン。

【0726】

一実施形態では、免疫サイトカインは、I L - 2 R 媒介性 T 細胞活性化を増加させる。一実施形態では、免疫サイトカインは、インビトロアッセイにおける I L - 2 R 媒介性 T 細胞活性化を増加させる。

【0727】

態様36. T細胞の抑制または I L - 2 R 媒介性 T 細胞活性化の増加が、直接 C D 3 / C D 2 8 刺激、超抗原刺激のいずれかによって同時刺激を提供するか、または T 細胞応答を誘導することができる細胞との共インキュベーションによって同時刺激を提供するアッセイにおける、I F N γ 、I L - 2、C D 2 5、または T 細胞の増殖のうちの1つ以上の増加によって測定される、態様34または態様35に記載の免疫サイトカイン。

【0728】

測定は、任意の好適な技術を用いて実施され得る。例えば、E L I S A、H T R F、B R D U 取り込み（増殖）、電気化学発光（E C L）、またはフローサイトメトリー（例えば、F A C S）を用いて測定を行うことができる。これらの技術は、当業者に周知であり、本明細書において他の箇所に記載されている。一実施形態では、アッセイは、フローサイトメトリーである。一実施形態では、アッセイは、E L I S A である。一実施形態では、アッセイは、H T R F である。

【0729】

この態様において、態様36が態様34に従属する場合に、態様36の特徴または実施形態がいずれも準用される。

【0730】

態様36が態様35に従属する場合に、一実施形態では、I L - 2 R 媒介性 T 細胞活性化の増加は、I F N γ および C D 2 5 のうちの一方または両方の増加によって測定される。

【0731】

態様36が態様35に従属する場合、一実施形態では、同時刺激は、直接 C D 3 / C D 2 8 刺激によって提供される。

【0732】

態様36が態様35に従属する場合、一実施形態では、同時刺激は、s t a p h y l o c o c c a l エンテロトキシン B（S E B）等のスーパー抗原によって提供される。

【0733】

態様36が態様35に従属する場合、一実施形態では、アッセイは、T細胞応答を誘導することができる細胞との共インキュベーションによって同時刺激を提供する。かかる細胞は、抗原提示細胞（A P C）、例えば、単球、B細胞、または樹状細胞であり得る。一実施形態では、アッセイは、A P C との共インキュベーションによって同時刺激を提供する。一実施形態では、アッセイは、単球との共インキュベーションによる同時刺激を提供する。一実施形態において、アッセイは、B細胞との共インキュベーションによって共刺激を提供する。一実施形態において、アッセイは、樹状細胞との共インキュベーションによって共刺激を提供する。

【0734】

態様37. リンカー（L）を含まない、態様1～36のいずれかに記載の免疫サイトカイン、または d）の C_L が、f）の サイトカインに直接融合している、請求項1～36のいずれかに記載の免疫サイトカイン。

【0735】

一実施形態では、軽鎖または重鎖の C_L は、サイトカインに直接融合している。

【0736】

態様 1 b の一実施形態では、b) の C_L は、d) の サイトカイン に直接融合している。

【0737】

態様 38. リンカーが、1～20 アミノ酸長のペプチドリンカーである、態様 1～37 のいずれか一項に記載の免疫サイトカイン。

【0738】

一実施形態では、リンカーは、1～15 アミノ酸長のペプチドリンカーである。一実施形態では、リンカーは、1～10 アミノ酸長のペプチドリンカーである。一実施形態では、リンカーは、1～5 アミノ酸長のペプチドリンカーである。

【0739】

一実施形態では、リンカーは、化学リンカーであってもよい。組換え融合タンパク質の場合、リンカーは、異なる免疫サイトカイン部分のためのコード領域間でのフレーム中に位置する核酸配列によってコードされる。合成タンパク質の場合、リンカーペプチドは、合成中に導入される。

【0740】

リンカーは、当業者に周知である。例えば、Denardo et al., 1998, Clin. Cancer Res., 4 (10): 2483-90、Peterson et al., 1999, Bioconj. Chem. 10 (4): 553-7、および Zimmerman et al., 1999, Nucl. Med. Biol., 26 (8): 943-50 中の記載を参照されたい（その中に記載される修飾は、参照により本明細書に組み込まれる）。

【0741】

態様 39. リンカーペプチドが、ポリ-G または (G₄S)_x から選択され、式中、X が、1、2、3、または 4 である、態様 38 に記載の免疫サイトカイン。

【0742】

他の実施形態では、リンカーは、STG、GSTG、RS、TVAAPS、GGGGS、GSTVAAPS、TVAAPSGS、または GSTVAAPSGS から選択され得る。別の実施形態では、リンカーは、Gln-Arg-Val-Asp（イヌのカッパ定常領域の N 末端に由来する）である。別の実施形態では、リンカーは、GNGT または YGNGT である。

【0743】

態様 40. IL-2 サイトカインが、ヒト IL-2 (hIL-2) またはその変異型である、態様 1～39 のいずれかに記載の免疫サイトカイン。

【0744】

IL-2 変異型は、態様 1 に記載される通りである。

【0745】

本明細書に記載される非 IL-2 サイトカイン（態様 1 に記載される非 IL-2 サイトカイン、例えば、IL-7、IL-15、IL-21、IL-12、GM-CSF、TNF α 、CXCL9、CXCL10、およびインターフェロン- α から選択されるものを含む）のいずれかであり得る変異型サイトカインもまた提供される。変異型 IL-2 サイトカインの定義は、例えば、態様 1 において IL-2 について記載される N 末端欠失のいずれかを含む、本明細書に記載される他のサイトカイン（免疫刺激性サイトカインおよび T 細胞刺激性サイトカインを含む）について準用される。

【0746】

態様 41. hIL-2 が、配列番号 301 のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる、態様 40 に記載の免疫サイトカイン。

【0747】

態様 42. hIL-2 が、N 末端における修飾、任意選択で 1～10 個のアミノ酸の欠失を含む IL-2 を含む、態様 40 に記載の免疫サイトカイン。

【0748】

本態様で使用される場合、本明細書に記載されるサイトカイン（態様 1 に記載される非

10

20

30

40

50

IL-2 サイトカイン、例えば、IL-7、IL-15、IL-21、IL-12、GM-CSF、TNF α 、CXCL9、CXCL10、およびインターフェロン- α から選択されるものを含む)のいずれかのN末端における修飾は、1つ以上(例えば、1~10、例えば、1~5)のアミノ酸置換、欠失、または付加を指す。

【0749】

一実施形態では、修飾は、サイトカインのN末端における1つ以上(例えば、1~10、例えば、1~5)のアミノ酸置換である。置換は、例えば、概念9、概念29、または態様29において定義されるような保存的置換であり得る。一実施形態では、修飾は、欠失である。別の実施形態では、修飾は、N末端欠失、例えば、概念9および態様1に記載される欠失のいずれかである。一実施形態では、修飾(例えば、1~10個のアミノ酸の欠失)は、サイトカイン、例えば、IL-2 サイトカインの最後の50個のアミノ酸の中である。一実施形態では、修飾(例えば、1~10個のアミノ酸の欠失)は、サイトカイン、例えば、IL-2 サイトカインの最後の30個のアミノ酸の中である。一実施形態では、修飾(例えば、1~10個のアミノ酸の欠失)は、サイトカイン、例えば、IL-2 サイトカインの最後の25個のアミノ酸の中である。一実施形態では、修飾(例えば、1~10個のアミノ酸の欠失)は、サイトカイン、例えば、IL-2 サイトカインの最後の20個のアミノ酸の中である。一実施形態では、修飾(例えば、1~10個のアミノ酸の欠失)は、サイトカイン、例えば、IL-2 サイトカインの最後の15個のアミノ酸の中である。一実施形態では、修飾(例えば、1~10個のアミノ酸の欠失)は、サイトカイン、例えば、IL-2 サイトカインの最後の10個のアミノ酸の中である。

【0750】

一実施形態では、修飾は、サイトカインのN末端の最後の10個のアミノ酸の中からの1~9個のアミノ酸の欠失、例えば、サイトカインのN末端の最後の1~9個のアミノ酸欠失である。一実施形態では、修飾は、サイトカインのN末端の最後の10個のアミノ酸の中からの1~8個のアミノ酸の欠失、例えば、サイトカインのN末端の最後の1~8個のアミノ酸欠失である。一実施形態では、修飾は、サイトカインのN末端の最後の10個のアミノ酸の中からの1~7個のアミノ酸の欠失、例えば、サイトカインのN末端の最後の1~7個のアミノ酸欠失である。一実施形態では、修飾は、サイトカインのN末端の最後の10個のアミノ酸の中からの1~6個のアミノ酸の欠失、例えば、サイトカインのN末端の最後の1~6個のアミノ酸欠失である。一実施形態では、修飾は、サイトカインのN末端の最後の10個のアミノ酸の中からの1~5個のアミノ酸の欠失、例えば、サイトカインのN末端の最後の1~5個のアミノ酸欠失である。一実施形態では、修飾は、サイトカインのN末端の最後の10個のアミノ酸の中からの1~4個のアミノ酸の欠失、例えば、サイトカインのN末端の最後の1~4個のアミノ酸欠失である。一実施形態では、修飾は、サイトカインのN末端の最後の10個のアミノ酸の中からの1~3個のアミノ酸の欠失、例えば、サイトカインのN末端の最後の1~3個のアミノ酸欠失である。一実施形態では、修飾は、サイトカインのN末端の最後の10個のアミノ酸の中からの1または2個のアミノ酸の欠失、例えば、サイトカインのN末端の最後の1または2個のアミノ酸欠失である。一実施形態では、修飾は、サイトカインのN末端の最後の10個のアミノ酸の中からの1個のアミノ酸の欠失、例えば、サイトカインのN末端の最後の1個のアミノ酸欠失である。特定の実施形態では、サイトカインは、IL-2 サイトカイン、例えば、ヒトIL-2 サイトカインである。

【0751】

一実施形態では、欠失は、サイトカイン、例えば、IL-2 サイトカイン、例えば、ヒトIL-2 サイトカインのN末端から9個目のアミノ酸のものである。一実施形態では、欠失は、サイトカイン、例えば、IL-2 サイトカイン、例えば、ヒトIL-2 サイトカインのN末端から8および9個目のアミノ酸のものである。一実施形態では、欠失は、サイトカイン、例えば、IL-2 サイトカイン、例えば、ヒトIL-2 サイトカインのN末端から7、8、および9個目のアミノ酸のものである。一実施形態では、欠失は、サイトカイン、例えば、IL-2 サイトカイン、例えば、ヒトIL-2 サイトカインのN末端か

ら6～9個目のアミノ酸のものである。一実施形態では、欠失は、サイトカイン、例えば、IL-2 サイトカイン、例えば、ヒトIL-2 サイトカインのN末端から4～9個目のアミノ酸のものである。一実施形態では、欠失は、サイトカイン、例えば、IL-2 サイトカイン、例えば、ヒトIL-2 サイトカインのN末端から3～9個目のアミノ酸のものである。一実施形態では、欠失は、サイトカイン、例えば、IL-2 サイトカイン、例えば、ヒトIL-2 サイトカインのN末端から2～9個目のアミノ酸のものである。一実施形態では、欠失は、サイトカイン、例えば、IL-2 サイトカイン、例えば、ヒトIL-2 サイトカインのN末端から2～6個目のアミノ酸のものである。一実施形態では、欠失は、サイトカイン、例えば、IL-2 サイトカイン、例えば、ヒトIL-2 サイトカインのN末端から3～7個目のアミノ酸のものである。一実施形態では、欠失は、サイトカイン、例えば、IL-2 サイトカイン、例えば、ヒトIL-2 サイトカインのN末端から4～8個目のアミノ酸のものである。本明細書の上記の態様1に記載される欠失はいずれも、本態様の非IL-2 サイトカインについて準用され得る。

10

【0752】

態様42a. 態様42の態様または特徴のいずれかのN末端修飾を含む、変異型hIL-2。態様42aの一実施形態では、変異型hIL-2は、精製された変異型hIL-2である。態様42aの別の実施形態では、変異型hIL-2は、単離および精製された変異型hIL-2である。

【0753】

態様42b. 態様42の態様または特徴のいずれかのN末端修飾を含む、IL-7、IL-15、IL-21、IL-12、GM-CSF、TNF α 、CXCL9、CXCL10、およびインターフェロン α から選択される、変異型サイトカイン。態様42aの一実施形態では、変異型サイトカインは、精製された変異型サイトカインである。態様42aの別の実施形態では、変異型サイトカインは、単離および精製された変異型サイトカインである。

20

【0754】

態様43. hIL-2が、配列番号303～323から選択されるN末端配列を含む変異型IL-2を含む、態様40または態様42に記載の免疫サイトカイン。

【0755】

態様43a. 配列番号303～323から選択されるN末端配列を含む、変異型hIL-2。

30

【0756】

態様43aの一実施形態では、変異型hIL-2は、精製された変異型hIL-2である。態様43aの別の実施形態では、変異型hIL-2は、単離および精製された変異型hIL-2である。一実施形態では、変異型hIL-2は、配列番号324、517、および518から選択されるIL-2配列に直接融合した、配列番号303～323から選択されるN末端配列を含む（またはそれからなる）。

【0757】

態様44. hIL-2変異型が、

- 1) D20（例えば、D20T）、
- 2) R38（例えば、R38W、R38A、またはR38Q）、
- 3) F42（例えば、F42AまたはF42K）、
- 4) Y45（例えば、Y45A）、
- 5) E62（例えば、E62A）、
- 6) N88（例えば、N88R）、
- 7) C125（例えば、C125S）、
- 8) Q126（例えば、Q126W）、または

40

9) R38およびF42（例えば、R38WおよびF42KもしくはR38AおよびF42A）、から独立して選択される1つ以上（例えば、1～5、例えば、1または2）の変異を含み、

50

残基の付番は、ヒト野生型 I L - 2 配列、配列番号 3 0 1 を参照して定義される、態様 4 0、4 2、または 4 3 のいずれか一項に記載の免疫サイトカイン。

【0758】

態様 4 4 a . h I L - 2 変異型が、

- 1) D 2 0 (例えば、D 2 0 T)、
- 2) R 3 8 (例えば、R 3 8 W、R 3 8 A、または R 3 8 Q)、
- 3) F 4 2 (例えば、F 4 2 A または F 4 2 K)、
- 4) Y 4 5 (例えば、Y 4 5 A)、
- 5) E 6 2 (例えば、E 6 2 A)、
- 6) N 8 8 (例えば、N 8 8 R)、
- 7) C 1 2 5 (例えば、C 1 2 5 S)、
- 8) Q 1 2 6 (例えば、Q 1 2 6 W)、または

9) R 3 8 および F 4 2 (例えば、R 3 8 W および F 4 2 K もしくは R 3 8 A および F 4 2 A)、から独立して選択される 1 つ以上 (例えば、1 ~ 5、例えば、1 または 2) の変異を含み、

残基の付番は、ヒト野生型 I L - 2 配列、配列番号 3 0 1 を参照して定義される、態様 4 2 a または 4 3 a のいずれか一項に記載の免疫サイトカイン。

【0759】

一実施形態では、変異型 h I L - 2 は、R 3 8 (例えば、R 3 8 W、R 3 8 A、または R 3 8 Q、例えば、R 3 8 A) 変異を含む (またはそれからなる)。一実施形態では、変異型 h I L - 2 は、F 4 2 (例えば、F 4 2 A または F 4 2 K、例えば、F 4 2 A) 変異を含む (またはそれからなる)。一実施形態では、変異型 h I L - 2 は、Y 4 5 (例えば、Y 4 5 A) 変異を含む (またはそれからなる)。一実施形態では、変異型 h I L - 2 は、E 6 2 (例えば、E 6 2 A) 変異を含む (またはそれからなる)。

【0760】

一実施形態では、変異型 h I L - 2 は、R 3 8 (例えば、R 3 8 W、R 3 8 A、または R 3 8 Q、例えば、R 3 8 A) 変異、および F 4 2 (例えば、F 4 2 A または F 4 2 K、例えば、F 4 2 A) 変異を含む (またはそれらからなる)。一実施形態では、変異型 h I L - 2 は、R 3 8 (例えば、R 3 8 W、R 3 8 A、または R 3 8 Q、例えば、R 3 8 A) 変異、および Y 4 5 (例えば、Y 4 5 A) 変異を含む (またはそれらからなる)。一実施形態では、変異型 h I L - 2 は、R 3 8 (例えば、R 3 8 W、R 3 8 A、または R 3 8 Q、例えば、R 3 8 A) 変異、および E 6 2 (例えば、E 6 2 A) を含む (またはそれらからなる)。一実施形態では、変異型 h I L - 2 は、Y 4 5 (例えば、Y 4 5 A) 変異および E 6 2 (例えば、E 6 2 A) を含む (またはそれらからなる)。一実施形態では、変異型 h I L - 2 は、F 4 2 (例えば、F 4 2 A または F 4 2 K、例えば、F 4 2 A) 変異、および E 6 2 (例えば、E 6 2 A) 変異を含む (またはそれらからなる)。一実施形態では、変異型 h I L - 2 は、F 4 2 (例えば、F 4 2 A または F 4 2 K、例えば、F 4 2 A) 変異、および Y 4 5 (例えば、Y 4 5 A) 変異を含む (またはそれらからなる)。

【0761】

一実施形態では、変異型 h I L - 2 は、R 3 8 (例えば、R 3 8 W、R 3 8 A、または R 3 8 Q、例えば、R 3 8 A) 変異、F 4 2 (例えば、F 4 2 A または F 4 2 K、例えば、F 4 2 A) 変異、および Y 4 5 (例えば、Y 4 5 A) 変異を含む (またはそれらからなる)。一実施形態では、変異型 h I L - 2 は、R 3 8 (例えば、R 3 8 W、R 3 8 A、または R 3 8 Q、例えば、R 3 8 A) 変異、F 4 2 (例えば、F 4 2 A または F 4 2 K、例えば、F 4 2 A) 変異、および E 6 2 (例えば、E 6 2 A) 変異を含む (またはそれらからなる)。一実施形態では、変異型 h I L - 2 は、R 3 8 (例えば、R 3 8 W、R 3 8 A、または R 3 8 Q、例えば、R 3 8 A) 変異、Y 4 5 (例えば、Y 4 5 A) 変異、および E 6 2 (例えば、E 6 2 A) 変異を含む (またはそれらからなる)。

【0762】

一実施形態では、変異型 h I L - 2 は、R 3 8 (例えば、R 3 8 W、R 3 8 A、または

R 3 8 Q、例えば、R 3 8 A) 変異、F 4 2 (例えば、F 4 2 A または F 4 2 K、例えば、F 4 2 A) 変異、Y 4 5 (例えば、Y 4 5 A) 変異、および E 6 2 (例えば、E 6 2 A) 変異を含む (またはそれらからなる)。一実施形態では、変異型 h I L - 2 は、R 3 8 A、F 4 2 A、Y 4 5 A、および E 6 2 A 変異を含む (またはそれらからなる)。

【0763】

他の h I L - 2 変異は、当業者に既知である。一実施形態では、h I L - 2 変異は、W O 2 0 1 2 / 0 6 2 2 2 8 (請求項 2 ~ 7 を参照されたい、参照により本明細書に組み込まれる) に記載されるものである。一実施形態では、h I L - 2 変異は、W O 1 9 9 9 / 6 0 1 2 8 (請求項 6、7、8、10、11、および 12 を参照されたい、参照により本明細書に組み込まれる) に記載されるものである。一実施形態では、h I L - 2 変異は、W O 1 9 9 3 / 2 0 8 4 9 (請求項 4 および 5 を参照されたい、参照により本明細書に組み込まれる) に記載されるものである。一実施形態では、h I L - 2 変異は、W O 2 0 0 3 / 0 1 5 6 9 7 (請求項 7 および 10 を参照されたい、参照により本明細書に組み込まれる) に記載されるものである。一実施形態では、h I L - 2 変異は、W O 2 0 0 5 / 0 0 7 1 2 1 (請求項 9 ~ 14 を参照されたい、参照により本明細書に組み込まれる) に記載されるものである。一実施形態では、h I L - 2 変異は、W O 2 0 0 5 / 0 8 6 7 9 8 (請求項 5 ~ 10 を参照されたい、参照により本明細書に組み込まれる) に記載されるものである。一実施形態では、h I L - 2 変異は、W O 2 0 0 5 / 0 8 6 7 5 1 (請求項 5 ~ 9 を参照されたい、参照により本明細書に組み込まれる) に記載されるものである。一実施形態では、h I L - 2 変異は、W O 2 0 0 9 / 0 6 1 8 5 3 (請求項 5 を参照されたい、参照により本明細書に組み込まれる) に記載されるものである。一実施形態では、h I L - 2 変異は、W O 2 0 1 2 / 0 8 8 4 4 6 (請求項 3 ~ 8 および 11 ~ 13 を参照されたい、参照により本明細書に組み込まれる) に記載されるものである。一実施形態では、h I L - 2 変異は、W O 2 0 1 2 / 1 0 7 4 1 7 (請求項 2、4、6、および 9 を参照されたい、参照により本明細書に組み込まれる) に記載されるものである。一実施形態では、h I L - 1 変異は、W O 2 0 1 2 / 1 1 9 0 9 3 (請求項 1 ~ 7 を参照されたい、参照により本明細書に組み込まれる) に記載されるものである。一実施形態では、h I L - 3 変異は、W O 2 0 1 5 / 1 6 4 8 1 5 (請求項 3 ~ 19 を参照されたい、参照により本明細書に組み込まれる) に記載されるものである。

【0764】

これらの態様では、残基付番が、ヒト野生型 I L - 2 配列を参照して定義される場合、例えば、サイトカインの N 末端からの単一のアミノ酸欠失があり、請求項が N 8 8 アミノ酸変異を記載する場合には、単一のアミノ酸欠失を有する変異型 I L - 2 について、N は事実上、87 位におけるものであることになる。サイトカインの N 末端から 3 個のアミノ酸が欠失しており、変異が F 4 2 A である場合、変異される位置は事実上、変異型配列中の F 3 9 であることになる。

【0765】

態様 45. h I L - 2 が、配列番号 324 のアミノ酸配列に融合した、配列番号 242 ~ 262 から選択される N 末端配列からなる変異型 I L - 2 を含む、態様 40 に記載の免疫サイトカイン。

【0766】

一実施形態では、変異型 h I L - 2 は、配列番号 324、517、および 518 から選択されるアミノ酸配列に融合した、配列番号 303 ~ 323 から選択される N 末端配列を含む (またはそれらからなる)。

【0767】

一実施形態では、免疫サイトカインは、1 D 0 5 D 1 - 9 I C K である。一実施形態では、免疫サイトカインは、1 D 0 5 D 1 - 9 である。一実施形態では、免疫サイトカインは、1 D 0 5 D 9 - 2 I C K である。一実施形態では、免疫サイトカインは、1 D 0 5 D 9 - 7 I C K である。

【0768】

態様45a. 配列番号324のアミノ酸配列に融合した、配列番号303～323から選択されるN末端配列を含む、変異型hIL-2。

【0769】

態様45aの一実施形態では、変異型hIL-2は、精製された変異型hIL-2である。態様44aの別の実施形態では、変異型hIL-2は、単離および精製された変異型hIL-2である。

【0770】

態様46. IL-2 サイトカインが、遊離IL-2よりも小さい効力で、例えば、細胞増殖アッセイにおいて測定した場合、例えば、20 pM超、50 pM超、または100 pM超のEC₅₀で、高親和性(αβγ) IL-2 受容体に結合する、態様1～45のいずれかに記載の免疫サイトカイン。

10

【0771】

遊離IL-2は、細胞増殖アッセイにおいてαβγ(高親和性)受容体に対して約10 pMの効力を有する。本明細書で使用される場合、EC₅₀は、IL2Rの最大限の活性化の50%をもたらすための有効濃度を指す。EC₅₀が高くなるほど、物質の効力は低くなり、したがって、1 pMのEC₅₀を有する物質は、1 nMのEC₅₀を有する物質よりも強力である。α鎖、β鎖、およびγ鎖の配列は、それぞれ配列番号327、328、および329に提供される。

【0772】

一実施形態では、IL-2 サイトカインは、5 pM～20 pMの範囲のEC₅₀を有する。一実施形態では、EC₅₀は、5 pM～1 nMの範囲内である。一実施形態では、EC₅₀は、5 pM～750 pM、5 pM～500 pM、5 pM～250 pM、または5 pM～100 pM、例えば、5 pM～50 pMの範囲内である。

20

【0773】

一実施形態では、EC₅₀は、10 pM～1 nMの範囲内である。一実施形態では、EC₅₀は、10 pM～750 pM、10 pM～500 pM、10 pM～250 pM、または10 pM～100 pM、例えば、10 pM～50 pMまたは10 pM～30 pMの範囲内である。

【0774】

一実施形態では、EC₅₀は、20 pM～1 nMの範囲内である。一実施形態では、EC₅₀は、20 pM～750 pM、20 pM～500 pM、20 pM～250 pM、または20 pM～100 pM、例えば、20 pM～50 pMの範囲内である。

30

【0775】

別の実施形態では、IL-2 サイトカインは、50 pM～1 nMの範囲のEC₅₀を有する。一実施形態では、EC₅₀は、50 pM～750 pM、50 pM～500 pM、50 pM～250 pM、または50 pM～100 pM、例えば、50 pM～75 pMの範囲内である。別の実施形態では、IL-2 サイトカインは、100 pM～1 nMの範囲のEC₅₀を有する。一実施形態では、EC₅₀は、100 pM～800 pM、100 pM～700 pM、100 pM～600 pM、または100 pM～500 pM、例えば、100 pM～400 pMの範囲内である。別の実施形態では、IL-2 サイトカインは、100 pM～300 pMの範囲のEC₅₀を有する。別の実施形態では、IL-2 サイトカインは、100 pM～200 pMの範囲のEC₅₀を有する。

40

【0776】

別の実施形態では、EC₅₀は、5 pM超である。別の実施形態では、EC₅₀は、10 pM超である。別の実施形態では、EC₅₀は、20 pM超である。別の実施形態では、EC₅₀は、30 pM超、40 pM超、50 pM超、60 pM超、または70 pM超である。別の実施形態では、EC₅₀は、100 pM超、125 pM超、150 pM超、175 pM超、または200 pM超である。別の実施形態では、EC₅₀は、250 pM超、300 pM超、350 pM超、400 pM超である。別の実施形態では、EC₅₀は、500 pM超、600 pM超、700 pM超、または800 pM超である。

50

【0777】

一実施形態では、 EC_{50} は、5 nM未満である。一実施形態では、 EC_{50} は、1 nM未満である。一実施形態では、 EC_{50} は、800 pM未満である。一実施形態では、 EC_{50} は、700 pM未満である。一実施形態では、 EC_{50} は、600 pM未満である。一実施形態では、 EC_{50} は、500 pM未満である。一実施形態では、 EC_{50} は、400 pM未満である。一実施形態では、 EC_{50} は、300 pM未満である。一実施形態では、 EC_{50} は、200 pM未満である。一実施形態では、 EC_{50} は、100 pM未満である。一実施形態では、 EC_{50} は、50 pM未満である。

【0778】

$\alpha\beta\gamma$ IL-2Rに対する免疫サイトカインの効力は、細胞増殖アッセイにおいて測定され得、これは当業者には周知であり、本明細書の以下の実施例においてさらに詳述される（実施例13および図12を参照されたい）。

10

【0779】

態様47. IL-2 サイトカインが、遊離IL-2よりも小さい効力で、例えば、細胞増殖アッセイにおいて測定した場合、例えば、1 nM超、5 nM超、または10 nM超の EC_{50} で、中親和性（ $\beta\gamma$ ）IL-2受容体に結合する、態様1～46のいずれかに記載の免疫サイトカイン。

【0780】

遊離IL-2は、細胞増殖アッセイにおいて $\beta\gamma$ （中親和性）受容体に対して約100 pMの効力を有する。本明細書で使用される場合、 EC_{50} は、IL-2Rの最大限の活性化の50%をもたらすための有効濃度を指す。 EC_{50} が高くなるほど、物質の効力は低くなり、したがって、1 pMの EC_{50} を有する物質は、1 nMの EC_{50} を有する物質よりも強力である。 α 鎖、 β 鎖、および γ 鎖の配列は、それぞれ配列番号327、328、および329に提供される。

20

【0781】

一実施形態では、 EC_{50} は、1～100 nMの範囲内である。一実施形態では、 EC_{50} は、10 nM～100 nMの範囲内である。一実施形態では、 EC_{50} は、20 nM～100 nMの範囲内である。別の実施形態では、IL-2 サイトカインは、30 nM～100 nM、40 nM～100 nM、50 nM～100 nMの範囲の EC_{50} を有する。一実施形態では、 EC_{50} は、50 nM～100 nM、60 nM～100 nM、70 nM～100 nMの範囲内である。

30

【0782】

一実施形態では、 EC_{50} は、1～50 nMの範囲内である。一実施形態では、 EC_{50} は、10 nM～50 nMの範囲内である。一実施形態では、 EC_{50} は、20 nM～50 nMの範囲内である。別の実施形態では、IL-2 サイトカインは、30 nM～50 nMまたは40 nM～50 nMの範囲の EC_{50} を有する。

【0783】

一実施形態では、 EC_{50} は、1～10 nMの範囲内である。一実施形態では、 EC_{50} は、1～20 nMの範囲内である。一実施形態では、 EC_{50} は、1～30 nMの範囲内である。一実施形態では、 EC_{50} は、1 nM～9 nMの範囲内である。一実施形態では、 EC_{50} は、1 nM～8 nMの範囲内である。別の実施形態では、IL-2 サイトカインは、1 nM～7 nM、1 nM～6 nM、または1 nM～5 nMの範囲の EC_{50} を有する。

40

【0784】

別の実施形態では、 EC_{50} は、0.5 nM超、0.6 nM超、0.7 nM超、0.8 nM超、または0.9 nM超である。別の実施形態では、 EC_{50} は、1 nM超、1.2 nM超、1.5 nM超、1.75 nM超、または2 nM超である。別の実施形態では、 EC_{50} は、2.5 nM超、3 nM超、3.5 nM超、4 nM超である。別の実施形態では、 EC_{50} は、5 nM超、6 nM超、7 nM超、または8 nM超である。別の実施形態では、 EC_{50} は、1 nM超である。

50

【0785】

一実施形態では、 EC_{50} は、10 nM未満である。一実施形態では、 EC_{50} は、20 nM未満である。一実施形態では、 EC_{50} は、30 nM未満である。一実施形態では、 EC_{50} は、40 nM未満である。一実施形態では、 EC_{50} は、50 nM未満である。

【0786】

一実施形態では、 EC_{50} は、100 nM未満である。一実施形態では、 EC_{50} は、200 nM未満である。一実施形態では、 EC_{50} は、300 nM未満である。

【0787】

別の実施形態では、 EC_{50} は、75 nM未満または50 nM未満である。

【0788】

一実施形態では、IL-2は、細胞増殖アッセイにおいて $\beta\gamma$ IL-2Rに対する検出可能な効力を示さない。

【0789】

$\beta\gamma$ IL-2Rに対する免疫サイトカインの効力は、細胞増殖アッセイにおいて測定され得、これは当業者には周知であり、本明細書の以下の実施例においてさらに詳述される（実施例13および図12を参照されたい）。

【0790】

態様48. IL-2が、中親和性($\beta\gamma$) IL-2受容体よりも高親和性($\alpha\beta\gamma$) IL-2受容体に優先的に結合する、態様1～47のいずれかに記載の免疫サイトカイン。

【0791】

態様49. 高親和性($\alpha\beta\gamma$) IL-2受容体に対するIL-2の効力：中親和性($\beta\gamma$) IL-2受容体に対するIL-2の効力の比が、少なくとも2：1である、態様48に記載の免疫サイトカイン。

【0792】

一実施形態では、この比は、少なくとも3：1である。一実施形態では、この比は、少なくとも4：1である。一実施形態では、この比は、少なくとも5：1である。一実施形態では、この比は、少なくとも7.5：1である。一実施形態では、この比は、少なくとも10：1である。一実施形態では、この比は、少なくとも12.5：1である。一実施形態では、この比は、少なくとも15：1である。一実施形態では、この比は、少なくとも17.5：1である。一実施形態では、この比は、少なくとも20：1である。

【0793】

別の実施形態では、この比は、少なくとも50：1である。別の実施形態では、この比は、少なくとも75：1である。別の実施形態では、この比は、少なくとも100：1である。別の実施形態では、この比は、少なくとも250：1である。別の実施形態では、この比は、少なくとも500：1である。別の実施形態では、この比は、少なくとも750：1である。別の実施形態では、この比は、少なくとも1000：1である。

【0794】

別の実施形態では、この比は、少なくとも1250：1である。別の実施形態では、この比は、少なくとも1500：1である。別の実施形態では、この比は、少なくとも1750：1である。別の実施形態では、この比は、少なくとも2000：1である。

【0795】

態様50. 抗原結合部位が、500 pM未満（例えば、300 pM未満または200 pM未満）の親和性でhPD-L1に結合し、任意選択で、免疫サイトカインが、少なくとも2：1の、高親和性($\alpha\beta\gamma$)受容体に対するIL-2サイトカインの効力：hPD-L1に対する抗PD-L1抗原結合部位の親和性の比を提供する、態様1～49のいずれかに記載の免疫サイトカイン。

【0796】

一実施形態では、抗原結合部位は、200 pM未満の親和性でhPD-L1に結合する。一実施形態では、抗原結合部位は、100 pM未満または50 pM未満の親和性でhPD-L1に結合する。

10

20

30

40

50

【0797】

一実施形態では、抗原結合部位は、50 pM～500 pM、または75 pM～500 pM、または100 pM～500 pM、または200 pM～500 pMの親和性でhPD-L1に結合する。

【0798】

一実施形態では、抗原結合部位は、50 pM～400 pM、または50 pM～300 pM、または50 pM～200 pM、または50 pM～100 pMの親和性でhPD-L1に結合する。

【0799】

一実施形態では、抗原結合部位は、100 pM～500 pM、または100 pM～400 pM、または100 pM～300 pMの親和性でhPD-L1に結合する。

10

【0800】

一実施形態では、高親和性(αβγ)受容体に対するIL-2サイトカインの効力:hPD-L1に対する抗PD-L1抗原結合部位の親和性の比は、少なくとも3:1である。一実施形態では、高親和性(αβγ)受容体に対するIL-2サイトカインの効力:hPD-L1に対する抗PD-L1抗原結合部位の親和性の比は、少なくとも4:1である。一実施形態では、高親和性(αβγ)受容体に対するIL-2サイトカインの効力:hPD-L1に対する抗PD-L1抗原結合部位の親和性の比は、少なくとも5:1である。一実施形態では、高親和性(αβγ)受容体に対するIL-2サイトカインの効力:hPD-L1に対する抗PD-L1抗原結合部位の親和性の比は、少なくとも7:1である。一実施形態では、高親和性(αβγ)受容体に対するIL-2サイトカインの効力:hPD-L1に対する抗PD-L1抗原結合部位の親和性の比は、少なくとも10:1である。

20

【0801】

概念1～40における抗PD-L1抗体の半減期、K_{ON}速度、K_{OFF}速度、または結合特性がいずれも、本明細書に開示される免疫サイトカインについて準用される。

【0802】

態様50a. 抗原結合部位は、500 nM未満(例えば、100 nM未満、10 nM未満、または1 nM未満)の親和性でmPD-L1(配列番号325)に結合する、態様1～50のいずれかに記載の免疫サイトカイン。

30

【0803】

一実施形態では、抗原結合部位は、1 nM～500 nM、または1 nM～250 nM、または1 nM～100 nM、または1 nM～50 nMの親和性でhPD-L1に結合する。

【0804】

一実施形態では、抗原結合部位は、10 nM～500 nM、または10 nM～250 nM、または10 nM～100 nM、または1 nM～50 nM、とりわけ、10 nM～100 nMの親和性でhPD-L1に結合する。

【0805】

一実施形態では、抗原結合部位は、100 nM～500 nM、または100 nM～400 nM、または100 nM～300 nM、または100 nM～200 nMの親和性でhPD-L1に結合する。

40

【0806】

hPD-L1またはmPD-L1に対する抗原結合部位の親和性は、当業者に周知である任意の技術によって測定され得る。一実施形態では、親和性は、SPRを使用して測定され、その詳細は上記に提供される。

【0807】

態様51. 例えば、腫瘍性もしくは非腫瘍性疾患、慢性ウイルス感染症、および悪性腫瘍、例えば黒色腫、乳癌、卵巣癌、メルケル細胞癌、非小細胞肺癌(扁平上皮および非扁平上皮)、腎細胞癌、膀胱癌、結腸直腸癌(MSIまたはマイクロサテライト不安定性を

50

伴わない)、頭頸部扁平上皮癌、中皮腫、ウイルス誘導性癌(例えば子宮頸癌および上咽頭癌)、軟部肉腫、血液系腫瘍、例えばホジキンおよび非ホジキン病、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(例えば、黒色腫、乳癌、卵巣癌、メルケル細胞癌、非小細胞肺癌(扁平上皮および非扁平上皮)、腎細胞癌、膀胱癌、結腸直腸癌(MSIまたはマイクロサテライト不安定性を伴わない)、頭頸部扁平上皮癌、および中皮腫、または例えばウイルス誘導性癌(例えば子宮頸癌および上咽頭癌)および軟部肉腫)から選択される、hPD-L1媒介性疾患または病的状態の治療または予防における使用のための、態様1~50aのいずれかに記載の免疫サイトカイン。

【0808】

態様52. ヒトにおけるhPD-L1媒介性疾患または病的状態を治療または予防するためのヒトへの投与のための医薬品の製造における、態様1~50のいずれか一項に記載の免疫サイトカインの使用であって、例えば、当該hPD-L1媒介性疾患または病的状態が、腫瘍性もしくは非腫瘍性疾患、慢性ウイルス感染症、および悪性腫瘍、例えば黒色腫、乳癌、卵巣癌、メルケル細胞癌、非小細胞肺癌(扁平上皮および非扁平上皮)、腎細胞癌、膀胱癌、結腸直腸癌(MSIまたはマイクロサテライト不安定性を伴わない)、頭頸部扁平上皮癌、中皮腫、ウイルス誘導性癌(例えば子宮頸癌および上咽頭癌)、軟部肉腫、血液系腫瘍、例えばホジキンおよび非ホジキン病、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(例えば、黒色腫、乳癌、卵巣癌、メルケル細胞癌、非小細胞肺癌(扁平上皮および非扁平上皮)、腎細胞癌、膀胱癌、結腸直腸癌(MSIまたはマイクロサテライト不安定性を伴わない)、頭頸部扁平上皮癌、および中皮腫、または例えばウイルス誘導性癌(例えば子宮頸癌および上咽頭癌)および軟部肉腫)から選択される、使用。

【0809】

態様53. ヒトにおける、例えば、腫瘍性もしくは非腫瘍性疾患、慢性ウイルス感染症、および悪性腫瘍、例えば黒色腫、乳癌、卵巣癌、メルケル細胞癌、非小細胞肺癌(扁平上皮および非扁平上皮)、腎細胞癌、膀胱癌、結腸直腸癌(MSIまたはマイクロサテライト不安定性を伴わない)、頭頸部扁平上皮癌、中皮腫、ウイルス誘導性癌(例えば子宮頸癌および上咽頭癌)、軟部肉腫、血液系腫瘍、例えばホジキンおよび非ホジキン病、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(例えば、黒色腫、乳癌、卵巣癌、メルケル細胞癌、非小細胞肺癌(扁平上皮および非扁平上皮)、腎細胞癌、膀胱癌、結腸直腸癌(MSIまたはマイクロサテライト不安定性を伴わない)、頭頸部扁平上皮癌、および中皮腫、または例えばウイルス誘導性癌(例えば子宮頸癌および上咽頭癌)および軟部肉腫)から選択される、hPD-L1媒介性疾患または病的状態を治療または予防する方法であって、治療有効量の概念1~50のいずれか一項に記載の免疫サイトカインをヒトに投与することを含み、hPD-L1媒介性疾患または病的状態が、それにより治療または予防される、方法。

【0810】

態様51~53のいずれにおいても、hPD-L1媒介性疾患は、本明細書に記載されるもののいずれかであり得る。一実施形態では、態様51~53のいずれにおいても、hPD-L1媒介性疾患は、子宮頸癌および上咽頭癌、例えば、HPV感染によって引き起こされた子宮頸癌等のウイルス誘導性癌である。一実施形態では、態様51~53のいずれにおいても、hPD-L1媒介性疾患は、慢性ウイルス感染症である。一実施形態では、態様51~53のいずれにおいても、hPD-L1媒介性疾患は、腫瘍性疾患である。一実施形態では、態様51~53のいずれにおいても、hPD-L1媒介性疾患は、非腫瘍性疾患である。一実施形態では、態様51~53のいずれにおいても、hPD-L1媒介性疾患は、悪性腫瘍である。一実施形態では、態様51~53のいずれにおいても、hPD-L1媒介性疾患は、黒色腫、メルケル細胞癌、非小細胞肺癌(扁平上皮および非扁平上皮)、腎細胞癌、移行癌、頭頸部扁平上皮癌、中皮腫等の、PD-L1療法に対して応答性であることが知られている癌である。一実施形態では、態様51~53のいずれにおいても、hPD-L1媒介性疾患は、軟部肉腫である癌である。一実施形態では、態様51~53のいずれにおいても、hPD-L1媒介性疾患は、神経変性疾患、障害、または病的状態であり、任意選択で、当該神経変性疾患、障害、または病的状態が、アルツハ

10

20

30

40

50

イマー病、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、ハンチントン病、一次性進行型多発性硬化症、二次性進行型多発性硬化症、大脳皮質基底核変性症、レット症候群、加齢黄斑変性および網膜色素変性症から選択される網膜変性障害、前部虚血性視神経症、緑内障、ブドウ膜炎、うつ病、外傷関連ストレスまたは心的外傷後ストレス障害、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症、軽度認知障害、後皮質萎縮、原発性進行性失語および進行性核上性麻痺または加齢認知症、特に、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、およびハンチントン病から選択され、例えば、アルツハイマー病から選択される。

【0811】

態様54. hPD-L1 媒介性疾患または病的状態が、癌である、態様51に記載の免疫サイトカイン、態様52に記載の使用、または態様53に記載の方法。

10

【0812】

態様55. 癌が、黒色腫、メルケル細胞癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、非ホジキンリンパ腫、マイクロサテライト不安定性を伴う結腸直腸癌、または乳癌、卵巣癌、結腸直腸癌（MSIもしくはマイクロサテライト不安定性を伴わない）から選択される癌、特に、黒色腫および腎細胞癌である、態様54に記載の免疫サイトカイン、使用、または方法。

【0813】

一実施形態では、癌は、黒色腫および腎細胞癌等の、IL-2療法およびPD-L1療法の両方に応答性であることが知られている癌である。

【0814】

一実施形態では、癌は、マイクロサテライト不安定性（MSI）を伴う結腸直腸癌である。一実施形態では、癌は、乳癌である。一実施形態では、癌は、卵巣癌である。

20

【0815】

態様56. さらなる療法、例えば治療剤をヒトに投与することをさらに含み、任意選択で、さらなる治療剤が、

A) 他の免疫チェックポイント阻害剤（例えば、抗TIM-3抗体、抗CTLA-4抗体、抗TIGIT抗体、およびLAG-3抗体）、

B) 免疫刺激剤（例えば、抗OX40抗体、抗GITR抗体、抗CD137抗体、抗ICOS抗体、および抗CD40抗体）、

C) ケモカイン受容体アンタゴニスト（例えば、CXCR4、CCR4、およびCXCR2）、

30

D) 標的化キナーゼ阻害剤（例えば、CSF-1RもしくはVEGFR阻害剤）、

E) 血管新生阻害剤（例えば、抗VEGF-Aもしくはデルタ様リガンド4）、

F) 免疫刺激ペプチドもしくはケモカイン（例えば、CXCL9もしくはCXCL10）、

G) サイトカイン（例えば、IL-15およびIL-21）、

H) CD3に対して少なくとも1つの特異性を有する二重特異性T細胞エンゲージャー（BiTE）（例えば、CD3/CD19 BiTE）、

I) 他の二重特異性分子（例えば、腫瘍関連抗原を標的とするIL-15含有分子、例えば、EGFR、Her-2、New York Esophageal Cancer-1（NY-ESO-1）、GD2、EpCAM、もしくは黒色腫関連抗原-3（MAGE-A3）などの上皮成長因子受容体）、

40

J) 腫瘍溶解性ウイルス（例えば、HSVウイルス（任意選択でGMCSFを分泌する）、ニューカッスル病ウイルス、およびワクシニアウイルス）、

K) 腫瘍関連抗原（例えば、New York Esophageal Cancer-1 [NY-ESO-1]、黒色腫関連抗原-3（MAGE-3））によるワクチン接種、

L) 細胞療法（例えば、抗CD19、抗EpCam、もしくは抗メソテリンを発現するキメラ抗原受容体T細胞（CAR-T）等）、

M) NKG2DもしくはCD16a等の、活性化MK受容体に対する特異性を有する二重特異性NK細胞エンゲージャー、ならびに

n) 腫瘍特異的T細胞またはLAK細胞の養子移入、からなる群から独立して選択され

50

るか、

または任意選択で、さらなる療法が、化学療法、放射線療法、および腫瘍の外科的切除である、態様 51～55 のいずれか一項に記載の免疫サイトカイン、使用、または方法。

【0816】

放射線療法は、患部組織に直接、または全身のいずれかに送達される、単回線量または分割線量であり得る。

【0817】

この態様では、概念 46 の特徴および実施形態がいずれも準用される。

【0818】

この態様では、二重特異性分子には、「二重特異性抗体」および抗体融合タンパク質が含まれ、概念 37～40 に記載されるフォーマットおよび分子が含まれる。

【0819】

抗体は、構成 5、5a に記載されるか、または態様 1a に詳述される配列または抗体のいずれかであり得る。

【0820】

態様 57、態様 1～50 のいずれか一項に記載の免疫サイトカインと、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤、または担体と、を含み、任意選択で、

A) 他の免疫チェックポイント阻害剤（例えば、抗 TIM-3 抗体、抗 CTLA-4 抗体、抗 TIGIT 抗体、および抗 LAG-3 抗体）、

B) 免疫刺激剤（例えば、抗 OX40 抗体、抗 GITR 抗体、抗 CD137 抗体、抗 ICOS 抗体、および抗 CD40 抗体）、

C) ケモカイン受容体アンタゴニスト（例えば、CXCR4、CCR4、および CXCR2）、

D) 標的化キナーゼ阻害剤（例えば、CSF-1R もしくは VEGFR 阻害剤）、

E) 血管新生阻害剤（例えば、抗 VEGF-A もしくはデルタ様リガンド 4）、

F) 免疫刺激ペプチドもしくはケモカイン（例えば、CXCL9 もしくは CXCL10）、

G) サイトカイン（例えば、IL-15 および IL-21）、

H) CD3 に対して少なくとも 1 つの特異性を有する二重特異性 T 細胞エンゲージャー (BiTE)（例えば、CD3/CD19 BiTE）、

I) 他の二重特異性分子（例えば、腫瘍関連抗原を標的とする IL-15 含有分子、例えば、EGFR、Her-2、New York Esophageal Cancer-1 (NY-ESO-1)、GD2、EpCAM、もしくは黒色腫関連抗原-3 (MAGE-A3) などの上皮成長因子受容体）、

J) 腫瘍溶解性ウイルス（例えば、HSV ウイルス（任意選択で GM-CSF を分泌する）、ニューカッスル病ウイルス、およびワクシニアウイルス）、

K) 腫瘍関連抗原（例えば、New York Esophageal Cancer-1 [NY-ESO-1]、黒色腫関連抗原-3 (MAGE-3)）によるワクチン接種、

L) 細胞療法（例えば、抗 CD19、抗 EpCam、もしくは抗メソテリンを発現するキメラ抗原受容体 T 細胞 (CAR-T) 等）、

M) NKG2D もしくは CD16a 等の、活性化 MK 受容体に対する特異性を有する二重特異性 NK 細胞エンゲージャー、ならびに

N) 腫瘍特異的 T 細胞または LAK 細胞の養子移入、からなる群から独立して選択されるさらなる治療剤をさらに含む、医薬組成物。

【0821】

一実施形態では、さらなる治療剤は、免疫サイトカインと連続的または同時に投与される。

【0822】

この態様では、概念 48 の特徴および実施形態がいずれも準用される。

【0823】

10

20

30

40

50

この態様では、二重特異性分子には、「二重特異性抗体」および抗体融合タンパク質が含まれ、概念 37～40 に記載されるフォーマットおよび分子が含まれる。

【0824】

抗体は、構成 5、5a に記載されるか、または態様 1a に詳述される配列または抗体のいずれかであり得る。

【0825】

態様 58．態様 57 に記載の医薬組成物、または態様 57 に記載の医薬組成物を含むキットであって、当該組成物が、例えば、腫瘍性もしくは非腫瘍性疾患、慢性ウイルス感染症、および悪性腫瘍、例えば黒色腫、乳癌、卵巣癌、メルケル細胞癌、非小細胞肺癌（扁平上皮および非扁平上皮）、腎細胞癌、膀胱癌、結腸直腸癌（MSI またはマイクロサテライト不安定性を伴わない）、頭頸部扁平上皮癌、中皮腫、ウイルス誘導性癌（例えば子宮頸癌および上咽頭癌）、軟部肉腫、血液系腫瘍、例えばホジキンおよび非ホジキン病、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（例えば、黒色腫、乳癌、卵巣癌、メルケル細胞癌、非小細胞肺癌（扁平上皮および非扁平上皮）、腎細胞癌、膀胱癌、結腸直腸癌（MSI またはマイクロサテライト不安定性を伴わない）、頭頸部扁平上皮癌、および中皮腫、または例えばウイルス誘導性癌（例えば子宮頸癌および上咽頭癌）および軟部肉腫）から選択される、hPD-L1 媒介性疾患または病的状態を治療または予防するためのものである、医薬組成物またはキット。

【0826】

態様 59．ヒトにおける疾患または病的状態を治療および／もしくは予防に使用するためのラベルもしくは説明書と組み合わせた態様 57 もしくは態様 58 に記載の医薬組成物、またはそれを含む態様 58 に記載のキットであって、任意選択で、ラベルまたは説明書が、販売承認番号（例えば、FDA または EMA 承認番号）を含み、任意選択で、キットが、免疫サイトカインを含む IV または注射デバイスを含む、態様 57 もしくは態様 58 に記載の医薬組成物、または態様 58 に記載のキット。

【0827】

態様 60．動物（例えば、ヒト）における増殖性疾患を治療する方法であって、有効量の態様 1～50 のいずれか一項に記載の免疫サイトカインを当該患者に投与することを含む、方法。

【0828】

増殖性疾患は、本明細書の他の箇所に記載されるいずれかであり得る。

【0829】

態様 61．態様 1～50 のいずれか一項に記載の免疫サイトカインの重鎖および／または軽鎖をコードする核酸。

【0830】

一実施形態では、核酸は、態様 1～50 のいずれか一項に記載の免疫サイトカインの軽鎖をコードする。

【0831】

態様 62．態様 61 に記載の核酸を含むベクターであって、任意選択で、ベクターが、CHO または HEK293 ベクターである、ベクター。

【0832】

態様 63．態様 61 に記載の核酸または態様 62 に記載のベクターを含む宿主。

【0833】

4．ICOS 抗体

ICOS 抗体が本明細書に提供される。ICOS 抗体は、英国特許出願第 1620414.1 号（2016 年 12 月 1 日出願）に記載されるもののいずれかであり得、その中に開示される抗 ICOS 抗体の配列は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0834】

STIM001 は、配列番号 363 の CDRH1 アミノ酸配列、配列番号 364 の CDRH2 アミノ酸配列、および配列番号 365 の CDRH3 アミノ酸配列を含む、配列番号

10

20

30

40

50

366の重鎖可変領域（V_H）アミノ酸配列を有する。V_Hドメインの重鎖核酸配列は、配列番号367である。STIM001は、配列番号370のCDRL1アミノ酸配列、配列番号371のCDRL2アミノ酸配列、および配列番号372のCDRL3アミノ酸配列を含む、配列番号373の軽鎖可変領域（V_L）アミノ酸配列を有する。V_Lドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号374である。V_Hドメインは、本明細書に記載される重鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号340、配列番号524、配列番号526、配列番号528、配列番号530、配列番号532、または配列番号534と組み合わせられ得る。V_Lドメインは、本明細書に記載される軽鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536、および538と組み合わせられ得る。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号368（重鎖核酸配列配列番号369）である。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号375（軽鎖核酸配列配列番号376）である。

【0835】

STIM002は、配列番号377のCDRH1アミノ酸配列、配列番号378のCDRH2アミノ酸配列、および配列番号379のCDRH3アミノ酸配列を含む、配列番号380の重鎖可変領域（V_H）アミノ酸配列を有する。V_Hドメインの重鎖核酸配列は、配列番号381である。STIM002は、配列番号384のCDRL1アミノ酸配列、配列番号385のCDRL2アミノ酸配列、および配列番号386のCDRL3アミノ酸配列を含む、配列番号387の軽鎖可変領域（V_L）アミノ酸配列を有する。V_Lドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号388または配列番号519である。V_Hドメインは、本明細書に記載される重鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号340、配列番号524、配列番号526、配列番号528、配列番号530、配列番号532、または配列番号534と組み合わせられ得る。V_Lドメインは、本明細書に記載される軽鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536、および538と組み合わせられ得る。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号382（重鎖核酸配列配列番号383）である。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号389（軽鎖核酸配列配列番号390または配列番号520）である。

【0836】

STIM002-Bは、配列番号391のCDRH1アミノ酸配列、配列番号392のCDRH2アミノ酸配列、および配列番号393のCDRH3アミノ酸配列を含む、配列番号394の重鎖可変領域（V_H）アミノ酸配列を有する。V_Hドメインの重鎖核酸配列は、配列番号395である。STIM002-Bは、配列番号398のCDRL1アミノ酸配列、配列番号399のCDRL2アミノ酸配列、および配列番号400のCDRL3アミノ酸配列を含む、配列番号401の軽鎖可変領域（V_L）アミノ酸配列を有する。V_Lドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号402である。V_Hドメインは、本明細書に記載される重鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号340、配列番号524、配列番号526、配列番号528、配列番号530、配列番号532、または配列番号534と組み合わせられ得る。V_Lドメインは、本明細書に記載される軽鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536、および538と組み合わせられ得る。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号396（重鎖核酸配列配列番号397）である。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号403（軽鎖核酸配列配列番号404）である。

【0837】

STIM003は、配列番号405のCDRH1アミノ酸配列、配列番号406のCDRH2アミノ酸配列、および配列番号407のCDRH3アミノ酸配列を含む、配列番号408の重鎖可変領域（V_H）アミノ酸配列を有する。V_Hドメインの重鎖核酸配列は、配列番号409または配列番号521である。STIM003は、配列番号412のCDRL1アミノ酸配列、配列番号413のCDRL2アミノ酸配列、および配列番号414のCDRL3アミノ酸配列を含む、配列番号415の軽鎖可変領域（V_L）アミノ酸配列を有する。V_Lドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号4416である。V_Hドメインは、本明細書に記載される重鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号340、配列番号524、配列番号526、配列番号528、配列番号530、配列番号532、または配列番号534と組み合わせられ得る。V_Lドメインは、本明細書に記載される軽鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536、および538と組み合わせられ得る。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号410（重鎖核酸配列配列番号411または配列番号522）である。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号417（軽鎖核酸配列配列番号418）である。

【0838】

STIM004は、配列番号419のCDRH1アミノ酸配列、配列番号420のCDRH2アミノ酸配列、および配列番号421のCDRH3アミノ酸配列を含む、配列番号422の重鎖可変領域（V_H）アミノ酸配列を有する。V_Hドメインの重鎖核酸配列は、配列番号423である。STIM004は、配列番号426のCDRL1アミノ酸配列、配列番号427のCDRL2アミノ酸配列、および配列番号428のCDRL3アミノ酸配列を含む、配列番号429の軽鎖可変領域（V_L）アミノ酸配列を有する。V_Lドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号430または配列番号431である。V_Hドメインは、本明細書に記載される重鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号340、配列番号524、配列番号526、配列番号528、配列番号530、配列番号532、または配列番号534と組み合わせられ得る。V_Lドメインは、本明細書に記載される軽鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536、および538と組み合わせられ得る。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号424（重鎖核酸配列配列番号425）である。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号432（軽鎖核酸配列配列番号433または配列番号434）である。

【0839】

STIM005は、配列番号435のCDRH1アミノ酸配列、配列番号436のCDRH2アミノ酸配列、および配列番号437のCDRH3アミノ酸配列を含む、配列番号438の重鎖可変領域（V_H）アミノ酸配列を有する。V_Hドメインの重鎖核酸配列は、配列番号439である。STIM005は、配列番号442のCDRL1アミノ酸配列、配列番号443のCDRL2アミノ酸配列、および配列番号444のCDRL3アミノ酸配列を含む、配列番号445の軽鎖可変領域（V_L）アミノ酸配列を有する。V_Lドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号446である。V_Hドメインは、本明細書に記載される重鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号340、配列番号524、配列番号526、配列番号528、配列番号530、配列番号532、または配列番号534と組み合わせられ得る。V_Lドメインは、本明細書に記載される軽鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536、および538と組み合わせられ得る。全長重鎖アミノ酸配

列は、配列番号 440（重鎖核酸配列配列番号 441）である。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号 447（軽鎖核酸配列配列番号 448）である。

【0840】

STIM006は、配列番号 449のCDRH1アミノ酸配列、配列番号 450のCDRH2アミノ酸配列、および配列番号 451のCDRH3アミノ酸配列を含む、配列番号 452の重鎖可変領域（V_H）アミノ酸配列を有する。V_Hドメインの重鎖核酸配列は、配列番号 453である。STIM006は、配列番号 456のCDRL1アミノ酸配列、配列番号 457のCDRL2アミノ酸配列、および配列番号 458のCDRL3アミノ酸配列を含む、配列番号 459の軽鎖可変領域（V_L）アミノ酸配列を有する。V_Lドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号 460である。V_Hドメインは、本明細書に記載される重鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号 193、配列番号 195、配列番号 197、配列番号 199、配列番号 201、配列番号 203、配列番号 205、配列番号 340、配列番号 524、配列番号 526、配列番号 528、配列番号 530、配列番号 532、または配列番号 534と組み合わせられ得る。V_Lドメインは、本明細書に記載される軽鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号 207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536、および538と組み合わせられ得る。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号 454（重鎖核酸配列配列番号 455）である。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号 461（軽鎖核酸配列配列番号 462）である。

【0841】

STIM007は、配列番号 463のCDRH1アミノ酸配列、配列番号 464のCDRH2アミノ酸配列、および配列番号 465のCDRH3アミノ酸配列を含む、配列番号 466の重鎖可変領域（V_H）アミノ酸配列を有する。V_Hドメインの重鎖核酸配列は、配列番号 467である。STIM007は、配列番号 470のCDRL1アミノ酸配列、配列番号 471のCDRL2アミノ酸配列、および配列番号 472のCDRL3アミノ酸配列を含む、配列番号 473の軽鎖可変領域（V_L）アミノ酸配列を有する。V_Lドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号 474である。V_Hドメインは、本明細書に記載される重鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号 193、配列番号 195、配列番号 197、配列番号 199、配列番号 201、配列番号 203、配列番号 205、配列番号 340、配列番号 524、配列番号 526、配列番号 528、配列番号 530、配列番号 532、または配列番号 534と組み合わせられ得る。V_Lドメインは、本明細書に記載される軽鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号 207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536、および538と組み合わせられ得る。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号 468（重鎖核酸配列配列番号 469）である。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号 475（軽鎖核酸配列配列番号 476）である。

【0842】

STIM008は、配列番号 477のCDRH1アミノ酸配列、配列番号 478のCDRH2アミノ酸配列、および配列番号 479のCDRH3アミノ酸配列を含む、配列番号 480の重鎖可変領域（V_H）アミノ酸配列を有する。V_Hドメインの重鎖核酸配列は、配列番号 481である。STIM008は、配列番号 484のCDRL1アミノ酸配列、配列番号 485のCDRL2アミノ酸配列、および配列番号 486のCDRL3アミノ酸配列を含む、配列番号 487の軽鎖可変領域（V_L）アミノ酸配列を有する。V_Lドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号 488である。V_Hドメインは、本明細書に記載される重鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号 193、配列番号 195、配列番号 197、配列番号 199、配列番号 201、配列番号 203、配列番号 205、配列番号 340、配列番号 524、配列番号 526、配列番号 528、配列番号 530、配列番号 532、または配列番号 534と組み合わせられ得る。V_Lドメインは、本明細書に記載される軽鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号 207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、2

33、235、237、536、および538と組み合わせられ得る。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号482（重鎖核酸配列配列番号483）である。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号489（軽鎖核酸配列配列番号490）である。

【0843】

STIM009は、配列番号491のCDRH1アミノ酸配列、配列番号492のCDRH2アミノ酸配列、および配列番号493のCDRH3アミノ酸配列を含む、配列番号494の重鎖可変領域（V_H）アミノ酸配列を有する。V_Hドメインの重鎖核酸配列は、配列番号495である。STIM009は、配列番号498のCDRL1アミノ酸配列、配列番号499のCDRL2アミノ酸配列、および配列番号500のCDRL3アミノ酸配列を含む、配列番号501の軽鎖可変領域（V_L）アミノ酸配列を有する。V_Lドメインの軽鎖核酸配列は、配列番号502である。V_Hドメインは、本明細書に記載される重鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号193、配列番号195、配列番号197、配列番号199、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号340、配列番号524、配列番号526、配列番号528、配列番号530、配列番号532、または配列番号534と組み合わせられ得る。V_Lドメインは、本明細書に記載される軽鎖定常領域配列のうちのいずれか、例えば、配列番号207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536、および538と組み合わせられ得る。全長重鎖アミノ酸配列は、配列番号496（重鎖核酸配列配列番号497）である。全長軽鎖アミノ酸配列は、配列番号503（軽鎖核酸配列配列番号504）である。

【0844】

抗体STIM001-009は、英国特許出願第1620414.1号（2016年12月1日出願）により詳細に記載されており、その内容は、参照により本明細書に組み込まれる。ICOS抗体はまた、以下の番号付けされた文に記載される通りであり得る。文1. ヒトおよび／またはマウスICOSの細胞外ドメインに結合する単離された抗体であって、

相補性決定領域（CDR）、HCDR1、HCDR2、およびHCDR3を含む抗体V_Hドメインと、

相補性決定領域LCDR1、LCDR2、およびLCDR3を含む抗体V_Lドメインと、を含み、

HCDR1が、STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008、もしくはSTIM009のHCDR1であるか、または1、2、3、4、もしくは5個のアミノ酸改変を有するそのHCDR1を含み、

HCDR2が、STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008、もしくはSTIM009のHCDR2であるか、または1、2、3、4、もしくは5個のアミノ酸改変を有するそのHCDR2を含み、／または

HCDR3が、STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008、もしくはSTIM009のHCDR3であるか、または1、2、3、4、もしくは5個のアミノ酸改変を有するそのHCDR3を含む、単離された抗体。

【0845】

文2. 抗体重鎖CDRが、STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008、もしくはSTIM009のものであるか、または1、2、3、4、もしくは5個のアミノ酸改変を有するSTIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008、もしくはSTIM009重鎖CDRを含む、文1に記載の抗体。

【0846】

文3．抗体 V_H ドメインが、STIM003の重鎖CDRを有する、文2に記載の抗体。
【0847】

文4．ヒトおよび／またはマウスICOSの細胞外ドメインに結合する単離された抗体であって、

相補性決定領域HCDR1、HCDR2、およびHCDR3を含む抗体 V_H ドメインと、
相補性決定領域LCDR1、LCDR2、およびLCDR3を含む抗体 V_L ドメインと、
を含み、

LCDR1が、STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008、もしくはSTIM009のLCDR1であるか、または1、2、3、4、もしくは5個のアミノ酸改変を有するそのLCDR1を含み、

LCDR2が、STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008、もしくはSTIM009のLCDR2であるか、または1、2、3、4、もしくは5個のアミノ酸改変を有するそのLCDR2を含み、／または

LCDR3が、STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008、もしくはSTIM009のLCDR3であるか、または1、2、3、4、もしくは5個のアミノ酸改変を有するそのLCDR3を含む、単離された抗体。

【0848】

文5．抗体軽鎖CDRが、STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008、もしくはSTIM009のものであるか、または1、2、3、4、もしくは5個のアミノ酸改変を有するSTIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008、もしくはSTIM009軽鎖CDRを含む、文1～4のいずれかに記載の抗体。

【0849】

文6．抗体 V_L ドメインが、STIM003の軽鎖CDRを有する、文5に記載の抗体。

【0850】

文7．ヒト生殖細胞系遺伝子セグメント配列の V_H および／または V_L ドメインフレームワーク領域を含む、文1～6のいずれかに記載の抗体。

【0851】

文8．

(i) ヒト重鎖V遺伝子セグメント、ヒト重鎖D遺伝子セグメント、およびヒト重鎖J遺伝子セグメントの組換えに由来する V_H ドメインであって、

Vセグメントが、IGHV1-18（例えば、V1-18*01）、IGHV3-20（例えば、V3-20*d01）、IGHV3-11（例えば、V3-11*01）、もしくはIGHV2-5（例えば、V2-5*10）であり、

D遺伝子セグメントが、IGHD6-19（例えば、IGHD6-19*01）、IGHD3-10（例えば、IGHD3-10*01）、もしくはIGHD3-9（例えば、IGHD3-9*01）であり、及び／又は

J遺伝子セグメントが、IGHJ6（例えば、IGHJ6*02）、IGHJ4（例えば、IGHJ4*02）、もしくはIGHJ3（例えば、IGHJ3*02）である、 V_H ドメイン、あるいは

(ii) フレームワーク領域FR1、FR2、FR3、およびFR4を含む V_H ドメインであって、

FR1が、任意選択で、1、2、3、4、もしくは5個のアミノ酸改変を有するヒト生殖細胞系V遺伝子セグメントIGHV1-18（例えば、V1-18*01）、IGHV3-20（例えば、V3-20*d01）、IGHV3-11（例えば、V3-11*

10

20

30

40

50

01)、もしくはIGVH2-5(例えば、V2-5*10)と整列し、

FR2が、任意選択で、1、2、3、4、もしくは5個のアミノ酸改変を有するヒト生殖細胞系V遺伝子セグメントIGHV1-18(例えば、V1-18*01)、IGHVH3-20(例えば、V3-20*d01)、IGHVH3-11(例えば、V3-11*01)、もしくはIGVH2-5(例えば、V2-5*10)と整列し、

FR3が、任意選択で、1、2、3、4、もしくは5個のアミノ酸改変を有するヒト生殖細胞系V遺伝子セグメントIGHV1-18(例えば、V1-18*01)、IGHVH3-20(例えば、V3-20*d01)、IGHVH3-11(例えば、V3-11*01)、もしくはIGVH2-5(例えば、V2-5*10)と整列し、及び／又は

FR4が、任意選択で、1、2、3、4、もしくは5個のアミノ酸改変を有するヒト生殖細胞系V遺伝子セグメントIGJH6(例えば、JH6*02)、IGJH4(例えば、JH4*02)、もしくはIGJH3(例えば、JH3*02)と整列する、V_Hドメインを含む、文1~7のいずれかに記載の抗体。

【0852】

文9.

(i) ヒト軽鎖V遺伝子セグメントおよびヒト軽鎖J遺伝子セグメントの組換えに由来する抗体V_Lドメインであって、

Vセグメントが、IGKV2-28(例えば、IGKV2-28*01)、IGKV3-20(例えば、IGKV3-20*01)、IGKV1D-39(例えば、IGKV1D-39*01)、もしくはIGKV3-11(例えば、IGKV3-11*01)であり、及び／又は

J遺伝子セグメントが、IGKJ4(例えば、IGKJ4*01)、IGKJ2(例えば、IGKJ2*04)、IGLJ3(例えば、IGKJ3*01)、もしくはIGKJ1(例えば、IGKJ1*01)である、抗体V_Lドメイン、あるいは

(ii) フレームワーク領域FR1、FR2、FR3、およびFR4を含む抗体V_Lドメインであって、

FR1が、任意選択で、1、2、3、4、もしくは5個のアミノ酸改変を有するヒト生殖細胞系V遺伝子セグメントIGKV2-28(例えば、IGKV2-28*01)、IGKV3-20(例えば、IGKV3-20*01)、IGKV1D-39(例えば、IGKV1D-39*01)、もしくはIGKV3-11(例えば、IGKV3-11*01)と整列し、

FR2が、任意選択で、1、2、3、4、もしくは5個のアミノ酸改変を有するヒト生殖細胞系V遺伝子セグメントIGKV2-28(例えば、IGKV2-28*01)、IGKV3-20(例えば、IGKV3-20*01)、IGKV1D-39(例えば、IGKV1D-39*01)、もしくはIGKV3-11(例えば、IGKV3-11*01)と整列し、

FR3が、任意選択で、1、2、3、4、もしくは5個のアミノ酸改変を有するヒト生殖細胞系V遺伝子セグメントIGKV2-28(例えば、IGKV2-28*01)、IGKV3-20(例えば、IGKV3-20*01)、IGKV1D-39(例えば、IGKV1D-39*01)、もしくはIGKV3-11(例えば、IGKV3-11*01)と整列し、及び／又は

FR4が、任意選択で、1、2、3、4、もしくは5個のアミノ酸改変を有するヒト生殖細胞系V遺伝子セグメントIGKJ4(例えば、IGKJ4*01)、IGKJ2(例えば、IGKJ2*04)、IGKJ3(例えば、IGKJ3*01)、もしくはIGKJ1(例えば、IGKJ1*01)と整列する、抗体V_Lドメインを含む、文1~8のいずれかに記載の抗体。

【0853】

文10. STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008、もしくはSTIM009のV_Hドメインであるか、またはSTIM001、STIM002

10

20

30

40

50

、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008、もしくはSTIM009の抗体VHドメイン配列と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を有する、抗体VHドメインを含む、文1～9のいずれかに記載の抗体。

【0854】

文11. STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008、もしくはSTIM009のVLドメインであるか、またはSTIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008、もしくはSTIM009の抗体VLドメイン配列と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を有する、抗体VLドメインを含む、文1～10のいずれかに記載の抗体。

10

【0855】

文12.

STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008、もしくはSTIM009のVHドメインから選択されるか、またはSTIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008、もしくはSTIM009の抗体VHドメイン配列と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を有する、抗体VHドメインと、

20

当該選択された抗体のVLドメインであるか、または当該選択された抗体の抗体VLドメインと少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を有する、抗体VLドメインと、を含む、文11に記載の抗体。

【0856】

文13. STIM003 VHドメインおよびSTIM003 VLドメインを含む、文12に記載の抗体。

【0857】

文14. 抗体定常領域を含む、文1～13のいずれかに記載の抗体。

【0858】

文15. 定常領域が、ヒト重鎖および／または軽鎖定常領域を含む、文14に記載の抗体。

30

【0859】

文16. 定常領域が、Fcエフェクター陽性である、文14または文15に記載の抗体。

【0860】

文17. 天然ヒトFc領域と比較して増強したADCC、ADCP、および／またはCDC機能を有するFc領域を含む、文16に記載の抗体。

【0861】

文18. 抗体が、IgG1である、文14～17のいずれかに記載の抗体。

【0862】

文19. 抗体が、フコシル化されていない、文17または文18に記載の抗体。

40

【0863】

文20. 細胞傷害性薬物またはプロドラッグとコンジュゲートされている、文1～19のいずれかに記載の抗体。

【0864】

文21. 多重特異性抗体である、文1～20のいずれかに記載の抗体。

【0865】

文22. ヒトICOSへの結合についてSTIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008、またはSTIM009の重鎖および軽鎖相補性決定領域を含むヒトIgG1抗体と競合する、単離された抗体。

50

【0866】

文23．表面プラズモン共鳴によって判定した場合、50 nM未満の親和性（KD）でヒトおよびマウスICOSの細胞外ドメインに結合する、単離された抗体。

【0867】

文24．抗体が、表面プラズモン共鳴によって判定した場合、5 nM未満の親和性（KD）でヒトおよびマウスICOSの細胞外ドメインに結合する、文23に記載の抗体。

【0868】

文25．ヒトICOSの細胞外ドメインに結合するKDが、マウスICOSの細胞外ドメインに結合するKDの10倍以内である、文23または文24に記載の抗体。

【0869】

文26．文1～25のいずれかに記載の単離された抗体と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、組成物。

【0870】

文27．文1～25のいずれかに記載の抗体をコードする単離された核酸と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、組成物。

【0871】

文28．患者において制御性T細胞を枯渇させ、及び／又はエフェクターT細胞応答を増加させる方法であって、文26に記載の組成物を患者に投与することを含む、方法。

【0872】

文29．患者において制御性T細胞を枯渇させ、及び／又はエフェクターT細胞応答を増加させることによって療法を受けることができる疾患または病的状態を治療する方法であって、文26に記載の組成物を患者に投与することを含む、方法。

【0873】

文30．療法によるヒトの身体の治療方法における使用のための、文26に記載の組成物。

【0874】

文31．患者における制御性T細胞の枯渇および／またはエフェクターT細胞応答の増加における使用のための、文30に記載の使用のための組成物。

【0875】

文32．患者における制御性T細胞の枯渇および／またはエフェクターT細胞応答の増加による療法を受けることができる疾患または病的状態の治療における使用のための、文30に記載の使用のための組成物。

【0876】

文33．疾患が、癌または固形腫瘍である、文29に記載の方法、または文32に記載の使用のための組成物。

【0877】

文34．当該方法が、抗体および別の療法剤を患者に投与することを含む、文29～33のいずれかに記載の方法、または使用のための組成物。

【0878】

文35．療法剤が、抗PD-L1抗体である、文34に記載の方法、または使用のための組成物。

【0879】

文36．抗ICOS抗体および抗PD-L1抗体が、ADCC、ADCP、および／またはCDCを各々媒介することができる、文35に記載の方法、または使用のための組成物。

【0880】

文37．抗ICOS抗体が、ヒトIgG1抗体であり、抗PD-L1抗体が、ヒトIgG1抗体である、文35に記載の方法、または使用のための組成物。

【0881】

文38．他の療法剤が、IL-2である、文34に記載の方法、または使用のための組成物。

10

20

30

40

50

【0882】

文39．当該方法が、他の療法剤を投与した後に抗ICOS抗体を投与することを含む、文34～38のいずれかに記載の方法、または使用のための組成物。

【0883】

文40．

抗ICOS抗体が、プロドラッグとコンジュゲートされ、

当該方法または使用が、

抗ICOS抗体を患者に投与することと、

標的組織部位でプロドラッグを選択的に活性化させることと、を含む、文28～39のいずれかに記載の方法、または使用のための組成物。

10

【0884】

文41．患者が、固形腫瘍を有し、当該方法が、腫瘍においてプロドラッグを選択的に活性化させることを含む、文40に記載の方法、または使用のための組成物。

【0885】

文42．光活性化によってプロドラッグを選択的に活性化させることを含む、文40または文41に記載の方法、または使用のための組成物。

【0886】

文43．癌を治療する方法における使用のための、抗ICOSヒトIgG1抗体と抗PD-L1ヒトIgG1抗体との組み合わせ。

【0887】

文44．抗ICOS抗体および抗PD-L1抗体が、投与のために別々の組成物で提供される、文43に記載の組み合わせ。

20

【0888】

文45．ヒトIgG1定常領域が、添付の配列表に示される野生型アミノ酸配列を有する、文37に記載の使用のための方法もしくは組成物、または文43もしくは文44に記載の組み合わせ。

【0889】

文46．患者におけるICOS陽性制御性T細胞の急上昇を低減または逆転させる方法における使用のための抗ICOS抗体であって、当該急上昇が、別の療法剤での患者の治療から生じる、抗ICOS抗体。

30

【0890】

文47．患者を治療する方法であって、当該方法が、患者におけるICOS陽性制御性T細胞の急上昇を低減または逆転させることを含み、当該急上昇が、別の療法剤での患者の治療から生じる、方法。

【0891】

文48．患者を治療する方法における使用のための抗ICOS抗体であって、当該方法が、抗ICOS抗体を、別の療法剤での治療後に増加したレベルICOS陽性制御性T細胞を有する患者に投与することを含む、抗ICOS抗体。

【0892】

文49．患者を治療する方法であって、抗ICOS抗体を、別の療法剤での治療後に増加したレベルのICOS陽性制御性T細胞を有する患者に投与することを含む、方法。

40

【0893】

文50．当該方法は、療法剤を患者に投与することと、当該患者が当該薬剤での治療後に増加したレベルのICOS陽性制御性T細胞を有すると判定することと、抗ICOS抗体を患者に投与して制御性T細胞のレベルを低減させることと、を含む、文46もしくは文48に記載の使用のための抗ICOS抗体、または文47もしくは文49に記載の方法。

【0894】

文51．療法剤が、IL-2または免疫調節抗体（例えば、抗PD-L-1、抗PD-1、または抗CTLA-4）である、文46～50のいずれかに使用または方法のための抗ICOS抗体。

50

【0895】

文52．当該方法が、腫瘍、例えば、転移性黒色腫等の黒色腫を治療することを含む、文46～51のいずれかに記載の使用のための抗ICOS抗体または方法。

【0896】

文53．患者における癌を、患者に自身の癌細胞に対するインビボのワクチン接種を行うことによって治療する方法における使用のための抗ICOS抗体であって、当該方法が、抗原特異的エフェクターT細胞に対する抗原の提示をもたらす、癌細胞の免疫学的細胞死を引き起こす療法によって患者を治療することと、

抗ICOS抗体を患者に投与することであって、抗ICOS抗体が、抗原特異的エフェクターT細胞応答を増強する、投与することと、を含む、抗ICOS抗体。

10

【0897】

文54．患者における癌を、患者に自身の癌細胞に対するインビボのワクチン接種を行うことによって治療する方法であって、当該方法が、

抗原特異的エフェクターT細胞に対する抗原の提示をもたらす、癌細胞の免疫学的細胞死を引き起こす療法によって患者を治療することと、

抗ICOS抗体を患者に投与することであって、抗ICOS抗体が、抗原特異的エフェクターT細胞応答を増強する、投与することと、を含む、方法。

【0898】

文55．患者における癌を、患者に自身の癌細胞に対するインビボのワクチン接種を行うことによって治療する方法であって、当該方法が、抗ICOS抗体を患者に投与することを含み、

20

患者が、抗原特異的エフェクターT細胞に対する抗原の提示をもたらす、癌細胞の免疫学的細胞死を引き起こす療法によって以前に治療されている患者であり、

抗ICOS抗体が、抗原特異的エフェクターT細胞応答を増強する、方法。

【0899】

文56．免疫学的細胞死を引き起こす療法が、癌細胞の放射線照射、化学療法剤の投与、および／または腫瘍関連抗原に対する抗体の投与である、文53～55のいずれかに記載の使用のための抗ICOS抗体または方法。

【0900】

文57．化学療法剤が、オキサリプラチンである、文56に記載の使用のための抗ICOS抗体または方法。

30

【0901】

文58．腫瘍関連抗原が、HER2またはCD20である、文56に記載の使用のための抗ICOS抗体または方法。

【0902】

文59．当該方法が、抗体およびワクチン組成物を患者に投与することを含む、患者にワクチン接種する方法における使用のための抗ICOS抗体。

【0903】

文60．抗ICOS抗体およびワクチン組成物を患者に投与することを含む、患者にワクチン接種する方法。

40

【0904】

文61．ワクチン組成物が、B型肝炎、マラリア、またはHIVに対するワクチンである、文59に記載の使用のための抗ICOS抗体、または文60に記載の方法。

【0905】

文62．癌が、ICOSリガンドおよび／またはFOXP3の発現について陽性であると特徴付けられるか、または特徴付けられている、患者の癌を治療する方法における使用のための抗ICOS抗体。

【0906】

文63．癌が、ICOSリガンドおよび／またはFOXP3の発現について陽性であると特徴付けられるか、または特徴付けられており、当該方法が、抗ICOS抗体を患者に

50

投与することを含む、患者の癌を治療する方法。

【0907】

文64．当該方法が、

患者からの試料を試験して、癌が、ICOSリガンドおよび／またはFOXP3を発現することを判定することと、

患者を抗ICOS抗体による治療のために選択することと、

抗ICOS抗体を患者に投与することと、を含む、文62に記載の使用のための抗ICOS抗体、または文63に記載の方法。

【0908】

文65．当該方法が、抗ICOS抗体を、癌がICOSリガンドおよび／またはFOXP3の発現について陽性であることを示した試験試料の患者に投与することを含む、文62に記載の使用のための抗ICOS抗体、または文63に記載の方法。

【0909】

文66．試料が、固形腫瘍の生検試料である、文64または文65に記載の使用のための抗ICOS抗体または方法。

【0910】

文67．癌が、免疫腫瘍学的薬物、例えば、抗CTLA-4抗体、抗PD1抗体、抗PD-L1抗体、抗CD137抗体、または抗GITR抗体での治療に対して難治性であると特徴付けられるか、または特徴付けられている、患者の癌を治療する方法における使用のための抗ICOS抗体。

【0911】

文68．患者の癌を治療する方法であって、癌が、免疫腫瘍学的薬物、例えば、抗CTLA-4抗体、抗PD1抗体、抗PD-L1抗体、抗CD137抗体、または抗GITR抗体での治療に対して難治性であると特徴付けられるか、または特徴付けられており、当該方法が、抗ICOS抗体を患者に投与することを含む、方法。

【0912】

文69．当該方法が、

患者を免疫腫瘍学的薬物で治療することと、

癌がその薬物に応答しないことを判定することと、

患者を抗ICOS抗体による治療のために選択することと、

抗ICOS抗体を患者に投与することと、を含む、文67に記載の使用のための抗ICOS抗体、または文68に記載の方法。

【0913】

文70．当該方法が、抗ICOS抗体を、癌が免疫腫瘍学的薬物での前治療に応答しなかった患者に投与することを含む、文67に記載の使用のための抗ICOS抗体、または文68に記載の方法。

【0914】

文71．癌が、ICOSリガンドを発現する能力を獲得した細胞に由来する腫瘍である、文62～70のいずれかに記載の使用のための抗ICOS抗体または方法。

【0915】

文72．癌が、黒色腫である、文71に記載の使用のための抗ICOS抗体または方法。

【0916】

文73．癌が、Bリンパ球（例えば、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫等のB細胞リンパ腫）またはTリンパ球等の抗原提示細胞に由来する、文62～70のいずれかに記載の使用のための抗ICOS抗体または方法。

【0917】

文74．癌が、抗CD20抗体による治療に耐性である、文62～70のいずれかに記載の使用のための抗ICOS抗体または方法。

【0918】

文75．癌が、B細胞リンパ腫である、文74に記載の使用のための抗ICOS抗体ま

10

20

30

40

50

たは方法。

【0919】

文76．抗CD20抗体が、リツキシマブである、文75に記載の使用のための抗ICOS抗体または方法。

【0920】

文77．当該方法が、抗CD20抗体で患者を治療することと、
癌が抗CD20抗体に応答しないことを判定することと、
患者からの試料を試験して、癌が、ICOSリガンドを発現することを判定することと、
患者を抗ICOS抗体による治療のために選択することと、
抗ICOS抗体を患者に投与することと、を含む、文74～76のいずれかに記載の使用のための抗ICOS抗体または方法。

10

【0921】

文78．当該方法が、抗ICOS抗体を、癌が抗CD20抗体での前治療に応答しなかった患者に投与することを含む、文74～76のいずれかに記載の使用のための抗ICOS抗体または方法。

【0922】

文79．癌が、固形腫瘍である、文52～78のいずれかに記載の使用のための抗ICOS抗体または方法。

【0923】

文80．癌が、血液学的液体腫瘍である、文52～78のいずれかに記載の使用のための抗ICOS抗体または方法。

20

【0924】

文81．腫瘍が、制御性T細胞に富む、文79または80に記載の使用のための抗ICOS抗体または方法。

【0925】

文82．抗ICOS抗体が、文1～25のいずれかに記載される通りであるか、または文26に記載される組成物中に提供される、文43～81のいずれかに記載の使用のための抗ICOS抗体または方法。

【0926】

文83．ヒト可変領域遺伝子セグメントをコードするヒトまたはヒト化免疫グロブリン遺伝子座を含むゲノムを有するトランスジェニック非ヒト哺乳動物であって、当該哺乳動物が、ICOSを発現しない、トランスジェニック非ヒト哺乳動物。

30

【0927】

文84．ヒトおよび非ヒトICOSの細胞外ドメインに結合する抗体を産生する方法であって、

(a) 文83に記載の哺乳動物をヒトICOS抗原で免疫付与することと、
(b) 哺乳動物によって生成された抗体を単離することと、
(c) ヒトICOSおよび非ヒトICOSに結合する能力について抗体を試験することと、

(d) ヒトおよび非ヒトICOSの両方に結合する1つ以上の抗体を選択することと、
を含む、方法。

40

【0928】

文85．哺乳動物を、ヒトICOSを発現する細胞で免疫付与することを含む、文84に記載の方法。

【0929】

文86．

(c) 表面プラズモン共鳴を使用してヒトICOSおよび非ヒトICOSに結合する能力について抗体を試験し、結合親和性を判定することと、

(d) ヒトICOSに対する結合のKDが50nM未満であり、非ヒトICOSに対する結合のKDが500nM未満である1つ以上の抗体を選択することと、を含む、文84

50

または文 85 に記載の方法。

【0930】

文 87.

(d) ヒトICOS に対する結合のKD が10 nM未満であり、非ヒトICOS に対する結合のKD が100 nM未満である1つ以上の抗体を選択することと、を含む、文 86 に記載の方法。

【0931】

文 88.

(c) 表面プラズモン共鳴を使用してヒトICOS および非ヒトICOS に結合する能力について抗体を試験し、結合親和性を判定することと、

(d) ヒトICOS に対する結合のKD が、非ヒトICOS に対する結合のKD の10 倍以内である1つ以上の抗体を選択することと、を含む、文 84～87 のいずれかに記載の方法。

【0932】

文 89.

(d) ヒトICOS に対する結合のKD が、非ヒトICOS に対する結合のKD の5 倍以内である1つ以上の抗体を選択することと、を含む、文 88 に記載の方法。

【0933】

文 90. 哺乳動物と同じ種からの非ヒトICOS に結合する能力について抗体を試験することを含む、文 84～89 のいずれかに記載の方法。

【0934】

文 91. 哺乳動物とは異なる種からの非ヒトICOS に結合する能力について抗体を試験することを含む、文 84～90 のいずれかに記載の方法。

【0935】

文 92. 哺乳動物が、マウスまたはラットである、文 84～91 のいずれかに記載の方法。

【0936】

文 93. 非ヒトICOS が、マウスICOS またはラットICOS である、文 84～92 のいずれかに記載の方法。

【0937】

文 94. ヒトまたはヒト化免疫グロブリン遺伝子座が、内因性定常領域の上流にヒト可変領域遺伝子セグメントを含む、文 84～93 のいずれかに記載の方法。

【0938】

文 95.

(a) 文 83 に記載の哺乳動物をヒトICOS 抗原で免疫付与することであって、当該哺乳動物が、マウスである、免疫付与することと、

(b) マウスによって生成された抗体を単離することと、

(c) ヒトICOS およびマウスICOS に結合する能力について抗体を試験することと、

(d) ヒトおよびマウスICOS の両方に結合する1つ以上の抗体を選択することと、を含む、文 94 に記載の方法。

【0939】

文 96. 抗体重鎖可変ドメインおよび／または抗体軽鎖可変ドメインをコードする核酸を単離することを含む、文 84～95 のいずれかに記載の方法。

【0940】

文 97. 哺乳動物が、ヒト可変領域遺伝子セグメントおよび内因性定常領域の組換えによって抗体を生成する、文 84～96 のいずれかに記載の方法。

【0941】

文 98. 重鎖および／または軽鎖可変ドメインをコードする核酸を、ヒト重鎖定常領域および／またはヒト軽鎖定常領域とそれぞれコンジュゲートすることを含む、文 96 または文 97 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【0942】

文99．核酸を宿主細胞に導入することを含む、文96～98のいずれかに記載の方法。

【0943】

文100．抗体、または抗体重鎖および／もしくは軽鎖可変ドメインの発現のための条件下で宿主細胞を培養することを含む、文99に記載の方法。

【0944】

文101．文84～100のいずれかに記載の方法によって産生された、抗体、または抗体重鎖および／もしくは軽鎖可変ドメイン。

【0945】

文102．任意選択で、ICOSアゴニスト抗体を選択するために、ICOSに結合する抗体を選択する方法であって、アッセイが、

試験ウェル中で基質に固定化（結合または接着）された抗体のアレイを提供することと、

試験ウェルに、ICOS発現細胞（例えば、活性化初代T細胞またはMJ細胞）を添加することと、

細胞の形態を観察することと、

ウェル内での、丸い形状から基質に対して平坦化された形状への形状変化を検出することであって、形状変化は、抗体が、ICOSに結合する抗体、任意選択でICOSアゴニスト抗体であることを示す、検出することと、

試験ウェルから抗体を選択することと、

選択された抗体のCDRをコードする核酸を発現することと、

抗体を、1つ以上の追加の成分を含む組成物中に製剤化することと、を含む、方法。

【0946】

抗ICOS抗体を説明する代替的な文がいかに記載される。

文1a．ヒトICOS（hICOS）（配列番号508、507、および／または506）に特異的に結合し、

a）当該hICOSへの結合について抗体STIM001と競合し、抗体または断片が、配列番号365のCDRH3配列、または3、2、もしくは1個のアミノ酸置換（複数可）を含む配列番号365のCDRH3配列を含むV_Hドメインを含み、

b）当該hICOSへの結合について抗体STIM002と競合し、抗体または断片が、配列番号379のCDRH3配列、または3、2、もしくは1個のアミノ酸置換（複数可）を含む配列番号379のCDRH3配列を含むV_Hドメインを含み、

c）当該hICOSへの結合について抗体STIM002-Bと競合し、抗体または断片が、配列番号393のCDRH3配列、または3、2、もしくは1個のアミノ酸置換（複数可）を含む配列番号393のCDRH3配列を含むV_Hドメインを含み、

d）当該hICOSへの結合について抗体STIM003と競合し、抗体または断片が、配列番号407のCDRH3配列、または3、2、もしくは1個のアミノ酸置換（複数可）を含む配列番号407のCDRH3配列を含むV_Hドメインを含み、

e）当該hICOSへの結合について抗体STIM004と競合し、抗体または断片が、配列番号421のCDRH3配列、または3、2、もしくは1個のアミノ酸置換（複数可）を含む配列番号421のCDRH3配列を含むV_Hドメインを含み、

f）当該hICOSへの結合について抗体STIM005と競合し、抗体または断片が、配列番号437のCDRH3配列、または3、2、もしくは1個のアミノ酸置換（複数可）を含む配列番号437のCDRH3配列を含むV_Hドメインを含み、

g）当該hICOSへの結合について抗体STIM006と競合し、抗体または断片が、配列番号451のCDRH3配列、または3、2、もしくは1個のアミノ酸置換（複数可）を含む配列番号451のCDRH3配列を含むV_Hドメインを含み、

h）当該hICOSへの結合について抗体STIM007と競合し、抗体または断片が、配列番号465のCDRH3配列、または3、2、もしくは1個のアミノ酸置換（複数可）を含む配列番号465のCDRH3配列を含むV_Hドメインを含み、

i）当該hICOSへの結合について抗体STIM008と競合し、抗体または断片が

10

20

30

40

50

、配列番号479のCDRH3配列、または3、2、もしくは1個のアミノ酸置換（複数可）を含む配列番号479のCDRH3配列を含むV_Hドメインを含むか、または

j) 当該hICOSへの結合について抗体STIM009と競合し、抗体または断片が、配列番号493のCDRH3配列、または3、2、もしくは1個のアミノ酸置換（複数可）を含む配列番号493のCDRH3配列を含むV_Hドメインを含む、抗体またはその断片。

【0947】

文2a. V_Hドメインが、

a) 配列番号363のCDRH1配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号363のCDRH1配列、

b) 配列番号377のCDRH1配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号377のCDRH1配列、

c) 配列番号391のCDRH1配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号391のCDRH1配列、

d) 配列番号405のCDRH1配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号405のCDRH1配列、

e) 配列番号419のCDRH1配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号419のCDRH1配列、

f) 配列番号435のCDRH1配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号435のCDRH1配列、

g) 配列番号449のCDRH1配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号449のCDRH1配列、

h) 配列番号463のCDRH1配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号463のCDRH1配列、または

i) 配列番号477のCDRH1配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号477のCDRH1配列、

j) 配列番号491のCDRH1配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号491のCDRH1配列、を含む、文1aに記載の抗体またはその断片。

【0948】

文3a. V_Hドメインが、

a) 配列番号364のCDRH2配列、または2もしくは1個のアミノ酸置換を含有する配列番号364のCDRH2配列、

b) 配列番号378のCDRH2配列、または2もしくは1個のアミノ酸置換を含有する配列番号378のCDRH2配列、

c) 配列番号392のCDRH2配列、または2もしくは1個のアミノ酸置換を含有する配列番号392のCDRH2配列、

d) 配列番号406のCDRH2配列、または2もしくは1個のアミノ酸置換を含有する配列番号406のCDRH2配列、

e) 配列番号420のCDRH2配列、または2もしくは1個のアミノ酸置換を含有する配列番号420のCDRH2配列、

f) 配列番号436のCDRH2配列、または2もしくは1個のアミノ酸置換を含有する配列番号436のCDRH2配列、

g) 配列番号450のCDRH2配列、または2もしくは1個のアミノ酸置換を含有する配列番号450のCDRH2配列、

h) 配列番号464のCDRH2配列、または2もしくは1個のアミノ酸置換を含有する配列番号464のCDRH2配列、

i) 配列番号478のCDRH2配列、または2もしくは1個のアミノ酸置換を含有する配列番号478のCDRH2配列、または

j) 配列番号492のCDRH2配列、または2もしくは1個のアミノ酸置換を含有する配列番号492のCDRH2配列を含む、文1aまたは文2aに記載の抗体またはその

10

20

30

40

50

断片。

【0949】

文4a. V_Hドメインが、

- a) 配列番号366のアミノ酸配列、もしくは配列番号366と少なくとも98%同一である重鎖可変ドメインアミノ酸配列、
- b) 配列番号380のアミノ酸配列、もしくは配列番号380と少なくとも98%同一である重鎖可変ドメインアミノ酸配列、
- c) 配列番号394のアミノ酸配列、もしくは配列番号394と少なくとも98%同一である重鎖可変ドメインアミノ酸配列、
- d) 配列番号408のアミノ酸配列、もしくは配列番号408と少なくとも98%同一である重鎖可変ドメインアミノ酸配列、
- e) 配列番号422のアミノ酸配列、もしくは配列番号422と少なくとも98%同一である重鎖可変ドメインアミノ酸配列、
- f) 配列番号438のアミノ酸配列、もしくは配列番号438と少なくとも98%同一である重鎖可変ドメインアミノ酸配列、
- g) 配列番号452のアミノ酸配列、もしくは配列番号452と少なくとも98%同一である重鎖可変ドメインアミノ酸配列、
- h) 配列番号466のアミノ酸配列、もしくは配列番号466と少なくとも98%同一である重鎖可変ドメインアミノ酸配列、
- i) 配列番号480のアミノ酸配列、もしくは配列番号480と少なくとも98%同一である重鎖可変ドメインアミノ酸配列、または
- j) 配列番号494のアミノ酸配列、もしくは配列番号494と少なくとも98%同一である重鎖可変ドメインアミノ酸配列を含む、文1a～3aのいずれか一項に記載の抗体またはその断片。

【0950】

文5a. V_Hドメインの第1および第2のコピーを含む、文1a～4aのいずれかに記載の抗体または断片。

【0951】

文6a.

- a) 配列番号370のCDRL1配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号370のCDRL1配列、
- b) 配列番号384のCDRL1配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号384のCDRL1配列、
- c) 配列番号398のCDRL1配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号398のCDRL1配列、
- d) 配列番号412のCDRL1配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号412のCDRL1配列、
- e) 配列番号426のCDRL1配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号426のCDRL1配列、
- f) 配列番号442のCDRL1配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号442のCDRL1配列、
- g) 配列番号456のCDRL1配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号456のCDRL1配列、
- h) 配列番号470のCDRL1配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号470のCDRL1配列、または
- i) 配列番号484のCDRL1配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号484のCDRL1配列、
- j) 配列番号498のCDRL1配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号498のCDRL1配列、を含むV_Lドメインを含む、文1a～5aのいずれか一項に記載の抗体またはその断片。

10

20

30

40

50

【0952】

文7a.

- a) 配列番号371のCDRL2配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号371のCDRL2配列、
- b) 配列番号385のCDRL2配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号385のCDRL2配列、
- c) 配列番号399のCDRL2配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号399のCDRL2配列、
- d) 配列番号413のCDRL2配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号413のCDRL2配列、
- e) 配列番号427のCDRL2配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号427のCDRL2配列、
- f) 配列番号443のCDRL2配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号443のCDRL2配列、
- g) 配列番号457のCDRL2配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号457のCDRL2配列、
- h) 配列番号471のCDRL2配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号471のCDRL2配列、
- i) 配列番号485のCDRL2配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号485のCDRL2配列、または
- j) 配列番号499のCDRL2配列、または1個のアミノ酸置換を含有する配列番号499のCDRL2配列、を含むVLドメインまたは当該VLドメインを含む、文1a～文6aのいずれか一項に記載の抗体またはその断片。

10

20

【0953】

文8a.

- a) 配列番号372のCDRL3配列、または2もしくは1個のアミノ酸置換を含有する配列番号372のCDRL3配列、
- b) 配列番号386のCDRL3配列、または2もしくは1個のアミノ酸置換を含有する配列番号386のCDRL3配列、
- c) 配列番号400のCDRL3配列、または2もしくは1個のアミノ酸置換を含有する配列番号400のCDRL3配列、
- d) 配列番号414のCDRL3配列、または2もしくは1個のアミノ酸置換を含有する配列番号414のCDRL3配列、
- e) 配列番号428のCDRL3配列、または2もしくは1個のアミノ酸置換を含有する配列番号428のCDRL3配列、
- f) 配列番号444のCDRL3配列、または2もしくは1個のアミノ酸置換を含有する配列番号444のCDRL3配列、
- g) 配列番号458のCDRL3配列、または2もしくは1個のアミノ酸置換を含有する配列番号458のCDRL3配列、
- h) 配列番号472のCDRL3配列、または2もしくは1個のアミノ酸置換を含有する配列番号472のCDRL3配列、
- i) 配列番号486のCDRL3配列、または2もしくは1個のアミノ酸置換を含有する配列番号486のCDRL3配列、または
- j) 配列番号500のCDRL3配列、または2もしくは1個のアミノ酸置換を含有する配列番号500のCDRL3配列、を含むVLドメインまたは当該VLドメインを含む、文1a～文7aのいずれか一項に記載の抗体またはその断片。

30

40

【0954】

文9a. VLドメインまたは当該VLドメインを含み、VLドメインが、

- a) 配列番号373のアミノ酸配列、または配列番号373のアミノ酸配列と少なくとも98%同一である軽鎖可変ドメインアミノ酸配列、

50

- b) 配列番号 387 のアミノ酸配列、または配列番号 387 のアミノ酸配列と少なくとも 98% 同一である軽鎖可変ドメインアミノ酸配列、
- c) 配列番号 401 のアミノ酸配列、または配列番号 401 のアミノ酸配列と少なくとも 98% 同一である軽鎖可変ドメインアミノ酸配列、
- d) 配列番号 415 のアミノ酸配列、または配列番号 415 のアミノ酸配列と少なくとも 98% 同一である軽鎖可変ドメインアミノ酸配列、
- e) 配列番号 429 のアミノ酸配列、または配列番号 429 のアミノ酸配列と少なくとも 98% 同一である軽鎖可変ドメインアミノ酸配列、
- f) 配列番号 445 のアミノ酸配列、または配列番号 445 のアミノ酸配列と少なくとも 98% 同一である軽鎖可変ドメインアミノ酸配列、
- g) 配列番号 459 のアミノ酸配列、または配列番号 459 のアミノ酸配列と少なくとも 98% 同一である軽鎖可変ドメインアミノ酸配列、
- h) 配列番号 473 のアミノ酸配列、または配列番号 473 のアミノ酸配列と少なくとも 98% 同一である軽鎖可変ドメインアミノ酸配列、
- i) 配列番号 487 のアミノ酸配列、または配列番号 487 のアミノ酸配列と少なくとも 98% 同一である軽鎖可変ドメインアミノ酸配列、または
- j) 配列番号 501 のアミノ酸配列、または配列番号 501 のアミノ酸配列と少なくとも 98% 同一である軽鎖可変ドメインアミノ酸配列を含む、文 1a～8a のいずれか一項に記載の抗体またはその断片。

10

【0955】

20

文 10a. VL ドメインまたは当該 VL ドメインの第 1 および第 2 のコピーを含む、文 6a～9a のいずれか一項に記載の抗体または断片。

【0956】

文 11. アミノ酸置換が、保存的アミノ酸置換であり、任意選択で、当該保存的置換が、

- 1) アラニン (A)、セリン (S)、トレオニン (T)、
- 2) アスパラギン酸 (D)、グルタミン酸 (E)、
- 3) アスパラギン (N)、グルタミン (Q)、
- 4) アルギニン (R)、リシン (K)、
- 5) イソロイシン (I)、ロイシン (L)、メチオニン (M)、バリン (V)、および
- 6) フェニルアラニン (F)、チロシン (Y)、トリプトファン (W) から選択される

6 つの群 (各群は、互いについて保存的置換であるアミノ酸を含有する) のうちの 1 つからのものである、文 1a～10a のいずれか一項に抗体またはその断片。

30

【0957】

文 12a.

- a) 抗体 STIM001 が特異的に結合するエピトープと同一であり、
- b) 抗体 STIM002 が特異的に結合するエピトープと同一であり、
- c) 抗体 STIM002-B が特異的に結合するエピトープと同一であり、
- d) 抗体 STIM003 が特異的に結合するエピトープと同一であり、
- e) 抗体 STIM004 が特異的に結合するエピトープと同一であり、
- f) 抗体 STIM005 が特異的に結合するエピトープと同一であり、
- g) 抗体 STIM006 が特異的に結合するエピトープと同一であり、
- h) 抗体 STIM007 が特異的に結合するエピトープと同一であり、
- i) 抗体 STIM008 が特異的に結合するエピトープと同一であり、または
- j) 抗体 STIM009 が特異的に結合するエピトープと同一である、エピトープに特異的に結合する、抗体またはその断片。

40

【0958】

文 13a. エピトープが、無関係のアミノ酸スキャンまたは X 線結晶構造解析によって同定される、文 12a に記載の抗体または断片。

【0959】

文 14a. エピトープの接触残基が、SPR によって判定される、無関係のアミノ酸ス

50

キャン、例えばアラニンスキャンにおける親和性の少なくとも10倍の低減によって定義される、文13aに記載の抗体または断片。

【0960】

文15a.

- a) hICOSへの結合について抗体STIM001と競合し、
- b) hICOSへの結合について抗体STIM002と競合し、
- c) hICOSへの結合について抗体STIM002-Bと競合し、
- d) hICOSへの結合について抗体STIM003と競合し、
- e) hICOSへの結合について抗体STIM004と競合し、
- f) hICOSへの結合について抗体STIM005と競合し、
- g) hICOSへの結合について抗体STIM006と競合し、
- h) hICOSへの結合について抗体STIM007と競合し、
- i) hICOSへの結合について抗体STIM008と競合し、または
- j) hICOSへの結合について抗体STIM009と競合する、抗体またはその断片。

10

【0961】

文16a. カニクイザルICOS（配列番号513、配列番号513、もしくは配列番号514）および／またはマウスICOS（配列番号510、配列番号511、もしくは配列番号512）に特異的に結合する、文1a～15aのいずれかに記載の抗体または断片。

【0962】

20

文17a. hICOSアイソフォームもしくは天然変異型、マウスICOSアイソフォームもしくは天然変異型、および／またはカニクイザルICOSアイソフォームもしくは天然変異型に特異的に結合する、文1a～16aのいずれかに記載の抗体または断片。

【0963】

文18a. hICOSアイソフォームが、配列番号509によって定義されるアミノ酸配列を含む、文17aに記載の抗体または断片。

【0964】

文19a. 抗体または断片が、定常領域、例えばヒト定常領域、例えばエフェクターヌルヒト定常領域、例えばIgG4定常領域またはIgG1定常領域を含み、任意選択で、定常領域が、IgG4-PE（配列番号199）、または欠損したIgG1（配列番号205）である、文1a～18aのいずれかに記載の抗体または断片。

30

【0965】

文20a. 定常領域が、マウス定常領域である、文19aに記載の抗体または断片。

【0966】

文21a. 定常領域が、CDCおよび／またはADCC活性を有する、文19aまたは文20aに記載の抗体または断片。

【0967】

5. 抗ICOS二重特異性抗体

上述のように、本明細書に提供されるPD-L1抗体は、概念37～40において本明細書の上記に開示されるように、多重特異性（例えば、二重特異性）抗体としてフォーマット化され得る。その中に開示される一実施形態では、本明細書に開示されるPD-L1抗体は、PD-L1（例えば、ヒトPD-L1）およびICOS（例えば、ヒトICOS等のICOSに対するアゴニスト）の両方に対して特異性を有する二重特異性抗体中でフォーマット化され得る。

40

【0968】

したがって、PD-L1（例えば、ヒトPD-L1）およびICOS（例えば、ヒトICOS）に対して特異性を有する多重特異性（例えば、二重特異性抗体または二重結合抗体）が提供される。一実施形態では、多重特異性（例えば、二重特異性または二重結合）抗体は、ICOS（例えば、ヒトICOS）に対するアゴニスト活性を有する。

【0969】

50

様々なICOS含有多重特異性抗体は、以下の構成で記載される。

構成1. ICOS（例えば、ヒトICOS）と別の標的抗原とを結合させる（任意に、それらに対する特異性を有していてもよい）多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体または二重結合抗体）。

【0970】

一実施形態では、ICOS（例えば、ヒトICOS）および別の標的抗原に結合する二重特異性抗体または二重結合抗体が提供される。一実施形態では、ICOS（例えば、ヒトICOS）および別の標的抗原に対する特異性を有する二重特異性抗体または二重結合抗体が提供される。一実施形態では、ICOS（例えば、ヒトICOS）および別の標的抗原に結合する二重特異性抗体または二重結合抗体であって、二重特異性抗体フォーマットが、mAb²である、二重特異性抗体または二重結合抗体が提供される。一実施形態では、ICOS（例えば、ヒトICOS）および別の標的抗原に結合する二重特異性抗体または二重結合抗体であって、二重特異性抗体フォーマットが、mAb²であり、別の標的抗原に対する結合が、修飾された定常領域（すなわち、Fcab）によって提供される、二重特異性抗体または二重結合抗体が提供される。一実施形態では、ICOS（例えば、ヒトICOS）、およびPD-L1（例えば、ヒトPD-L1）である別の標的抗原に結合する二重特異性抗体または二重結合抗体であって、二重特異性抗体フォーマットが、mAb²であり、ICOSに対する結合が、修飾された定常領域（すなわち、Fcab）によって提供される、二重特異性抗体または二重結合抗体が提供される。一実施形態では、ICOS（例えば、ヒトICOS）、およびPD-L1（例えば、ヒトPD-L1）である別の標的抗原に結合する二重特異性抗体または二重結合抗体であって、二重特異性抗体フォーマットが、mAb²であり、PD-L1に対する結合が、概念1〜70に記載される抗体のいずれかによって、または以下の構成5もしくは5aに記載されるPD-L1抗体のいずれかによって提供される、二重特異性抗体または二重結合抗体が提供される。一実施形態では、ICOS（例えば、ヒトICOS）、およびPD-L1（例えば、ヒトPD-L1）である別の標的抗原に結合する二重特異性抗体または二重結合抗体であって、二重特異性抗体フォーマットが、mAb²であり、PD-L1に対する結合が、修飾された定常領域（すなわち、Fcab）によって提供される、二重特異性抗体または二重結合抗体が提供される。一実施形態では、ICOS（例えば、ヒトICOS）、およびPD-L1（例えば、ヒトPD-L1）である別の標的抗原に結合する二重特異性抗体または二重結合抗体であって、二重特異性抗体フォーマットが、mAb²であり、PD-L1に対する結合が、修飾された定常領域（すなわち、Fcab）によって提供され、ICOSに対する結合が、文1〜102に記載される抗体のいずれかによって提供される、二重特異性抗体または二重結合抗体が提供される。

【0971】

一実施形態では、多重特異性（例えば、二重特異性または二重結合）抗体は、ICOS（例えば、ヒトICOS）に対するアゴニスト活性を有する。別の標的抗原は、概念39に指定される標的抗原のいずれかであり得る。一実施形態では、別の標的抗原は、PD-1、PD-L1、CTLA-4、TIGIT、TIM-3、LAG-3、およびVISTA、例えば、PD-L1、TIGIT、CTLA-4、TIM-3、およびLAG-3等の免疫チェックポイント阻害剤である。一実施形態では、別の標的抗原は、BTLA、hHVEM、CSF1R、CCR4、CD39、CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRPα、CXCL9、CXCL10、およびCD155、例えば、GARP、SIRPα、CXCR4、BTLA、hHVEM、およびCSF1R等の免疫調節剤である。一実施形態では、別の標的抗原は、CD137、GITR、OX40、CD40、CXCR3（例えば、アゴニスティック抗CXCR3抗体）、CD27、およびCD3、またはCD137、GITR、OX40、CD40、CXCR3（例えば、アゴニスティック抗CXCR3抗体）、およびCD3、例えば、CD137、GITR、およびOX40）等の免疫賦活剤である。一実施形態では、別の標的抗

10

20

30

40

50

原は、PD-L1である。一実施形態では、別の標的抗原は、CTLA-4である。一実施形態では、別の標的抗原は、TIGITである。一実施形態では、別の標的抗原は、TIM-3である。一実施形態では、別の標的抗原は、LAG-3である。一実施形態では、別の標的抗原は、GITRである。一実施形態では、別の標的抗原は、VISTAである。一実施形態では、別の標的抗原は、CD137である。一実施形態では、別の標的抗原は、SIRPαである。一実施形態では、別の標的抗原は、CXCL10である。一実施形態では、別の標的抗原は、CD155である。一実施形態では、別の標的抗原は、CD40である。これらの別の標的抗原に対する抗体は、本明細書の上記の態様1aに記載されるもののいずれかであり得る。

【0972】

多重特異性、二重特異性、または二重結合抗体のフォーマットは、本明細書に開示されるフォーマット、例えば、概念37～40に記載されるフォーマットのいずれかであり得る。特に、ICOSに対する結合および／または特異性は、非免疫グロブリンフォーマット、例えば、T細胞受容体結合ドメイン、免疫グロブリンスーパーファミリドメイン、無顎類可変リンパ球受容体、フィブロネクチンドメイン（例えば、Adnectin（商標））、抗体定常ドメイン（例えば、CH3ドメイン、例えば、Fcab（商標）のCH2および／またはCH3）（当該定常ドメインは、機能的CH1ドメインではない）、scFv、(scFv)₂、sc-diabody、scFab、CTLA-4から選択される骨格に由来するセンチリン（centyrin）およびエピトープ結合ドメイン（Evibody（商標））、リボカリンドメイン、タンパク質AのZドメイン等のタンパク質A（例えば、Affibody（商標）またはSpA）、Aドメイン（例えば、Avimer（商標）またはMaxibody（商標））、熱ショックタンパク質（GroEIおよびGroESに由来するエピトープ結合ドメイン等）、トランスフェリンドメイン（例えば、トランスボディ）、アンキリンリピートタンパク質（例えば、DARPin（商標））、ペプチドアプタマー、C型レクチンドメイン（例えば、Tetranectin（商標））、ヒトγクリスタリンまたはヒトユビキチン（アフィリン）、PDZドメイン、サソリ毒、ならびにヒトプロテアーゼ阻害剤のクーニッツ型ドメインによって提供され得る。別の標的抗原に対する結合および／または特異性は、免疫グロブリン由来の抗原結合タンパク質によって提供され得る。

【0973】

「特異的に結合する」は、本明細書の上記に提供される意味を有する。結合定数、例えば、K_Dは、本明細書の他の箇所に記載されるように判定され得、目的の特定のK_Dは、以下の構成2、および本明細書の上記の概念1に記載される（PD-L1結合について指定されているものの、K_Dの値は、抗ICOS結合にも同等に適用され得る）。

【0974】

構成2．ICOSが、ヒトICOSである、構成1に記載の多重特異性抗体。

【0975】

ヒトICOSの配列は、配列番号506、507、および508に提供される。一実施形態では、多重特異性抗体は、野生型ヒトICOSに対して特異的である。別の実施形態では、多重特異性抗体は、hICOSのアイソフォームまたは天然変異型、例えば、配列番号509のアイソフォームに対して交差反応性である。他のアイソフォームおよび天然変異型は、当業者に周知である。別の実施形態では、多重特異性抗体は、野生型hICOSよりもアイソフォームまたは天然変異型（例えば、配列番号509のアミノ酸配列を有するICOSアイソフォーム）に対して特異的である。

【0976】

抗体、例えば、多重特異性、二重特異性、または二重結合抗体の種交差反応性の程度を定量化する1つの方法は、異なる抗原と比較した、抗原へのその親和性の倍数変化（例えば、マウスICOSに対するヒトICOSへの親和性の倍数変化、またはhICOSのアイソフォームに対する野生型hICOSへの親和性の倍数変化）としてである。親和性は、K_Dとして定量化され得、これは、SPR（任意選択で、本明細書の他の箇所に記載さ

10

20

30

40

50

れるFabフォーマットの抗体を用いる)によって判定される抗体-抗原反応の平衡解離定数を指す。種またはアイソフォーム交差反応性抗ICOS抗体は、30倍以下、25倍以下、20倍以下、15倍以下、10倍以下、または5倍以下の、ヒトおよびマウスICOSへの結合の倍数変化を有し得る。言い換えると、hICOSの細胞外ドメインへの結合の K_D は、マウスICOSの細胞外ドメインへの結合の K_D の30倍、25倍、20倍、15倍、10倍、または5倍以内であり得る。抗体はまた、両方の種の抗原への結合の K_D が、閾値を満たす場合、例えば、hICOSへの結合の K_D およびマウスICOSへの結合の K_D がいずれも10mM以下、好ましくは5mM以下、より好ましくは1mM以下である場合に、交差反応性であると思なされ得る。 K_D は、10nM以下、5nM以下、2nM以下、または1nM以下であり得る。 K_D は、0.9nM以下、0.8nM以下、0.7nM以下、0.6nM以下、0.5nM以下、0.4nM以下、0.3nM以下、0.2nM以下、または0.1nM以下であり得る。

【0977】

hICOSおよびマウスICOS、またはWT hICOSおよびhICOSのアイソフォームの結合の交差反応性の代替的な尺度は、例えば、HTRFアッセイ(本明細書の他の箇所に記載される)における、ICOS受容体へのICOSリガンドの結合を中和させる抗体の能力である。種交差反応性抗体の例は、本明細書に提供され、これにはSTIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM005、およびSTIM006が含まれ、これらの各々は、HTRFアッセイにおいて、hICOSへのヒトB7-H2(ICOSリガンド)の結合を中和させ、マウスICOSへのマウスB7-H2の結合を結合を中和させることが確認された。これらの抗体またはそれらの変異型はいずれも、ヒトおよびマウスICOSに対する抗体交差反応性が所望される場合に選択され得る。種交差反応性抗ICOS抗体は、HTRFアッセイによって判定される、マウスICOS受容体へのマウスICOSを阻害するためのIC50の25倍、20倍、15倍、10倍、または5倍以下の、ヒトICOS受容体へのhICOSの結合を阻害するためのIC50を有し得る。抗体はまた、ヒトICOS受容体へのhICOSの結合を阻害するためのIC50およびマウスICOS受容体へのマウスICOSの結合を阻害するためのIC50がいずれも、1mM以下、好ましくは0.5mM以下、例えば、30nM以下、20nM以下、10nM以下である場合に、交差反応性であると思なされ得る。IC50は、5nM以下、4nM以下、3nM以下、または2nM以下であり得る。場合によっては、IC50は、少なくとも0.1nM、少なくとも0.5nM、または少なくとも1nMである。

【0978】

親和性はまた、本明細書の上記の概略27に開示される通りであり得る。

【0979】

構成3. CDRH1、CDRH2、およびCDRH3を含むV_Hドメインを含み、当該V_Hドメインが、hICOSに結合する(任意に、それに対する特異性を有していてもよい)を含む、構成2に記載の多重特異性抗体。

【0980】

一実施形態では、多重特異性抗体は、hICOSに結合する少なくとも1つのV_Hドメインを含む。例えば、多重特異性抗体は、hICOSに結合する(任意に、それに対する特異性を有していてもよい)V_H領域のみを含む、一本鎖Fv(scFv)、一本鎖抗体、単ドメイン抗体、またはドメイン抗体を含み得る。

【0981】

構成4. CDRL1、CDRL2、およびCDRL3を含むV_Lドメインを含み、当該V_Lドメインが、hICOSに結合する(任意に、それに対する特異性を有していてもよい)を含む、構成2または構成3に記載の多重特異性抗体。

【0982】

一実施形態では、多重特異性抗体は、hICOSに結合する少なくとも1つのV_Lドメインを含む。例えば、多重特異性抗体は、hICOSに結合する(任意に、それに対する

10

20

30

40

50

特異性を有していてもよい) V_L 領域のみを含む、一本鎖 F_v ($s c F_v$)、一本鎖抗体、単ドメイン抗体、またはドメイン抗体を含み得る。

【0983】

別の実施形態では、多重特異性抗体は、無傷もしくは全長抗体、 $F a b$ 断片、 $F a b'$ 断片、 $F(a b')$ ₂断片、または F_v 断片を含むがこれらに限定されない V_H および V_L ドメインの対を含む。

【0984】

構成5. V_H および/または V_L ドメインが、

a. 抗体7F12、37A10、35A9、36E10、16G10、37A10S713、37A10S714、37A10S715、37A10S716、37A10S717、37A10S718、16G10S71、16G10S72、16G10S73、16G10S83、35A9S79、35A9S710、35A9S89、もしくはWO2016/154177およびUS2016/0304610に記載される任意の他の抗体、

10

b. 抗体422.2、H2L5、もしくはWO2016/120789およびUS2016/0215059に記載される任意の他の抗体、

c. 抗体314-8、ハイブリドーマCNCM I-4180から産生された抗体、もしくはWO2014/033327およびUS2015/0239978に記載される任意の他の抗体、

d. 抗体Icos145-1、ハイブリドーマCNCM I-4179によって産生された抗体、もしくはWO2012/131004、US9,376,493、およびUS2016/0264666に記載される任意の他の抗体、

20

e. 抗体136、「136」、もしくはWO2010/056804に記載される任意の他の抗体、

f. 抗体MIC-944、9F3、もしくはWO99/15553、US7,259,247、US7,132,099、US7,125,551、US7,306,800、US7,722,872、WO05/103086、US8,318,905、およびUS8,916,155に記載される任意の他の抗体、

g. 任意のJMAB抗体、例えば、JMAB-124、JMAB-126、JMAB-127、JMAB-128、JMAB-135、JMAB-136、JMAB-137、JMAB-138、JMAB-139、JMAB-140、JMAB-141のいずれか、例えば、JMAB136、もしくはWO98/3821、US7,932,358B2、US2002/156242、US7,030,225、US7,045,615、US7,279,560、US7,226,909、US7,196,175、US7,932,358、US8,389,690、WO02/070010、US7,438,905、US7,438,905、WO01/87981、US6,803,039、US7,166,283、US7,988,965、WO01/15732、US7,465,445、およびUS7,998,478に記載される任意の他の抗体、

30

h. 抗体17G9、もしくはWO2014/08911に記載される任意の他の抗体、

i. WO2012/174338に記載される任意の抗体、

40

j. US2016/0145344に記載される任意の抗体、

k. WO2011/020024、US2016/002336、US2016/024211、およびUS8,840,889に記載される任意の抗体、

l. US8,497,244に記載される任意の抗体、

m. GSK3359609として知られる抗体、

n. JTX-2011として知られる抗体、または

o. 抗体クローンISA-3 (eBioscience)、クローンSP98 (Novus Biologicals)、クローン1G1、クローン3G4 (Abnova Corporation)、クローン669222 (R&D Systems)、クローンTQ09 (Creative Diagnostics)、もしくはクローンC398。

50

4A (BioLegend)、のV_Hおよび／またはV_Lドメインである、構成3または4に記載の多重特異性抗体。

【0985】

構成5a.

a. 抗体7F12、37A10、35A9、36E10、16G10、37A10S713、37A10S714、37A10S715、37A10S716、37A10S717、37A10S718、16G10S71、16G10S72、16G10S73、16G10S83、35A9S79、35A9S710、35A9S89、もしくはWO2016/154177およびUS2016/0304610に記載される任意の他の抗体、

10

b. 抗体422.2、H2L5、もしくはWO2016/120789およびUS2016/0215059に記載される任意の他の抗体、

c. 抗体314-8、ハイブリドーマCNCM I-4180から産生された抗体、もしくはWO2014/033327およびUS2015/0239978に記載される任意の他の抗体、

d. 抗体Icos145-1、ハイブリドーマCNCM I-4179によって産生された抗体、もしくはWO2012/131004、US9,376,493、およびUS2016/0264666に記載される任意の他の抗体、

e. 抗体136、「136」、もしくはWO2010/056804に記載される任意の他の抗体、

20

f. 抗体MIC-944、9F3、もしくはWO99/15553、US7,259,247、US7,132,099、US7,125,551、US7,306,800、US7,722,872、WO05/103086、US8,318,905、およびUS8,916,155に記載される任意の他の抗体、

g. 任意のJMAB抗体、例えば、JMAB-124、JMAB-126、JMAB-127、JMAB-128、JMAB-135、JMAB-136、JMAB-137、JMAB-138、JMAB-139、JMAB-140、JMAB-141のいずれか、例えば、JMAB136、もしくはWO98/3821、US7,932,358B2、US2002/156242、US7,030,225、US7,045,615、US7,279,560、US7,226,909、US7,196,175、US7,932,358、US8,389,690、WO02/070010、US7,438,905、US7,438,905、WO01/87981、US6,803,039、US7,166,283、US7,988,965、WO01/15732、US7,465,445、およびUS7,998,478に記載される任意の他の抗体、

30

h. 抗体17G9、もしくはWO2014/08911に記載される任意の他の抗体、

i. WO2012/174338に記載される任意の他の抗体、

j. US2016/0145344に記載される任意の他の抗体、

k. WO2011/020024、US2016/002336、US2016/024211、およびUS8,840,889に記載される任意の抗体、

l. US8,497,244に記載される任意の抗体、

40

m. GSK3359609として知られる抗体、

n. JTX-2011として知られる抗体、または

o. 抗体クローンISA-3 (eBioscience)、クローンSP98 (Novus Biologicals)、クローン1G1、クローン3G4 (Abnova Corporation)、クローン669222 (R&D Systems)、クローンTQ09 (Creative Diagnostics)、もしくはクローンC398.4A (BioLegend)、のCDRH1、CDRH2、CDR3、CDRL1、CDRL2、およびCDRL3、またはV_H、もしくはV_L、もしくはV_HおよびV_L領域を含む、構成1～5のいずれか一項に記載の多重特異性抗体。

【0986】

50

構成 6. V_H および／または V_L ドメインが、文 1～102 または文 1a～21a に記載の V_H および／または V_L ドメインのいずれかである、構成 3 または 4 に記載の多重特異性抗体。

【0987】

一実施形態では、抗 ICOS の V_H および／または V_L は、英国特許出願第 1620414.1 号（2016 年 12 月 1 日出願）に記載される通りであり、その内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0988】

構成 7. ICOS に対するアゴニスト活性を有する、構成 1～6 のいずれかに記載の多重特異性抗体。

【0989】

アゴニズムは、架橋剤を含むかまたはそれを排除して可溶性形態（例えば、免疫グロブリンフォーマットまたは 2 つの空間的に離間した抗原結合部位、例えば、2 つの V_H - V_L 対）の抗体を使用して、または繋がれた抗原結合部位のアレイを提供するために固体表面に結合した抗体（例えば、多重特異性抗体）を使用して、インビトロ T 細胞活性化アッセイにおいて試験され得る。アゴニズムアッセイは、MJ 細胞（ATCC CRL-8294）等の h ICOS 陽性 T リンパ球細胞株をかかえるアッセイにおける活性化のための標的 T 細胞として使用し得る。試験抗体について T 細胞活性化の 1 つ以上の尺度を判定することができ、参照分子または陰性対照と比較して、試験抗体（例えば、多重特異性抗体）によってもたらされた T 細胞活性化に、参照分子または対照と比較した統計学的に有意な（ $p < 0.05$ ）差異が存在するかどうかを判定することができる。T 細胞活性化の 1 つの好適な尺度は、サイトカイン、例えば、 $IFN\gamma$ 、 $TNF\alpha$ 、または IL-2 の産生である。当業者は、適宜、好適な対照を含め、試験抗体と対照との間のアッセイ条件を標準化するであろう。好適な陰性対照は、ICOS に結合しない同じフォーマットの抗体（例えば、アイソタイプ対照）、例えば、アッセイ系に存在しない抗原について特異的である抗体（例えば、多重特異性抗体）である。アッセイのダイナミックレンジ内で同起源のアイソタイプ対照と比較して試験対象について認められる有意差は、そのアッセイにおいて、抗体が、ICOS 受容体のアゴニストとして作用することを示す。

【0990】

アゴニスト抗体は、T 細胞活性化アッセイにおいて試験された場合に、
対照抗体と比較して、 $IFN\gamma$ 産生の誘導について有意に低い EC_{50} を有し、
対照抗体と比較して、有意に高い最大 $IFN\gamma$ 産生を誘導し、
 $ICOSL-Fc$ と比較して、 $IFN\gamma$ 産生の誘導について有意に低い EC_{50} を有し、
 $ICOSL-Fc$ と比較して、有意に高い最大 $IFN\gamma$ 産生を誘導し、
参照抗体 C398.4A と比較して、 $IFN\gamma$ 産生の誘導について有意に低い EC_{50} を有し、及び／又は

参照抗体 C398.4A と比較して、有意に高い最大 $IFN\gamma$ 産生を誘導するものとして定義され得る。

【0991】

有意に低いまたは有意に高い値は、例えば、参照または対照値と比較して、最大で 0.5 倍異なる、最大で 0.75 倍異なる、最大で 2 倍異なる、最大で 3 倍異なる、最大で 4 倍異なる、または最大で 5 倍異なることであり得る。

【0992】

したがって、一例では、ビーズ結合フォーマットの抗体を使用する MJ 細胞活性化アッセイにおいて、本明細書に提供される抗体（例えば、多重特異性抗体）は、 $IFN\gamma$ の誘導について、対照と比較して有意に低い、例えば少なくとも 2 倍低い EC_{50} を有する。

【0993】

ビーズ結合アッセイは、ビーズの表面に結合した抗体（例えば、多重特異性抗体）（および、対照または参照実験について、対照抗体、参照抗体、または $ICOSL-Fc$ ）を使用する。磁気ビーズを使用してもよく、様々な種類、例えば、トシル活性化 DYNAB

10

20

30

40

50

EADS M-450 (DYNAL Inc, 5 Delaware Drive, Lake Success, N. Y. 11042 Prod No. 140.03, 140.04) が市販されている。ビーズは、一般に、炭酸緩衝液 (pH 9.6、0.2 M) 中にコーティング材を溶解することによって、または当該技術分野で既知の他の方法によって、コーティングされてもよい (コーティング方法は、当業者に周知である)。ビーズの使用は、ビーズ表面に結合したタンパク質の量を良好な程度の精度で判定することを好都合に可能にする。標準的な Fc タンパク質定量化方法は、ビーズ上に結合したタンパク質の定量化のために使用され得る。アッセイのダイナミックレンジ内の妥当な標準に関して、任意の好適な方法が使用され得る。DELFLIA、ELISA、または他の方法を使用することができる。

10

【0994】

抗体のアゴニズム活性はまた、初代ヒト T リンパ球においてエキスピボで測定することもできる。かかる T 細胞中で IFN γ の発現を誘導する抗体 (例えば、多重特異性抗体) の能力は、ICOS アゴニズムを示す。好ましくは、抗体は、T 細胞活性化アッセイにおいて、対照抗体と比較して、5 μ g/mL の IFN γ の有意な ($p < 0.05$) 誘導を示す。抗 ICOS 抗体は、かかるアッセイにおいて、ICOS-L または C398.4 よりも大きい程度まで T 細胞活性化を刺激し得る。したがって、抗体は、T 細胞活性化アッセイにおいて、対照または参照抗体と比較して、5 μ g/mL の有意に ($p < 0.05$) 大きい IFN γ の誘導を示し得る。TNF α または IL-2 誘導は、代替的なアッセイ読み出し値として測定され得る。

20

【0995】

抗 ICOS 抗体のアゴニズムは、例えば、腫瘍微小環境等の病理部位において、T_Eff 細胞のために、インビボで T_{Reg} および T_Eff 細胞の集団のバランスを変えるその能力に貢献し得る。本明細書の他の箇所に考察されるように、活性化された ICOS 陽性エフェクター T 細胞による腫瘍細胞殺滅を増強する抗体の能力が判定され得る。

【0996】

構成 8. マウス ICOS および / または カニクイザル ICOS に結合する (任意に、それに対する特異性を有していてもよい)、構成 1 ~ 7 のいずれかに記載の多重特異性抗体。

【0997】

本明細書に記載される多重特異性抗体は、交差反応性であり得、例えば、マウス ICOS およびヒト ICOS の細胞外ドメインに結合し得る。多重特異性抗体は、カニクイザル等の霊長類の ICOS を含む、他の非ヒト ICOS に結合し得る。ヒトにおける治療用の使用が意図される抗 ICOS 多重特異性抗体は、ヒト ICOS に結合しなければならない一方、他の種の ICOS への結合は、ヒトの臨床的文脈において直接的な治療的な関連性を有しない。しかしながら、根底にある理論にかかわらず、交差反応性抗体は、価値の高いものであり、前臨床および臨床研究のための治療用分子として優れた候補である。交差反応性は、本明細書の上記の構成 2 に記載されるように判定され得る。

30

【0998】

構成 9. 二重特異性抗体である、構成 1 ~ 8 のいずれかに記載の多重特異性抗体。

【0999】

二重特異性抗体は、本明細書の上記の意味のいずれかを有する。

40

【1000】

構成 10. 二重特異性抗体フォーマットが、DVD-Ig、mAb²、FIT-Ig、mAb-dAb、ドック・ロック、SEEDbody、scDiabody-Fc、diabody-Fc、tandem scFv-Fc、Fab-scFv-Fc、Fab-scFv、細胞内抗体、BiTE、ダイアボディ、DART、TandAb、scDiabody、scDiabody-CH₃、Diabody-CH₃、ミニボディ、ノブ・イン・ホール、共通の軽鎖を有するノブ・イン・ホール、共通の軽鎖および電荷対を有するノブ・イン・ホール、電荷対、共通の軽鎖を有する電荷対、特に mAb²、ノブ・イン・ホール、共通の軽鎖を有するノブ・イン・ホール、共通の軽鎖および電荷対を有するノ

50

ブ・イン・ホール、および F I T - I g から、例えば m A b ² および F I T - I g から選択される、構成 9 に記載の二重特異性抗体。

【1001】

一実施形態では、二重特異性抗体フォーマットは、本明細書の上記の概念 37 ~ 40 に記載される通りであるか、または定義の節に記載される通りである。一実施形態では、二重特異性抗体フォーマットは、m A b ² であり、I C O S 結合は、二重特異性抗体の F c a b 部分によって提供される。別の実施形態では、二重特異性抗体フォーマットは、m A b ² であり、I C O S 結合は、二重特異性抗体の F a b 部分によって提供される。

【1002】

別の実施形態では、二重特異性抗体は、m A b ² 二重特異性抗体ではない。

10

【1003】

構成 11. 二重結合抗体である、構成 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の多重特異性抗体。

【1004】

二重結合抗体は、本明細書の上記の意味のいずれかを有する。

【1005】

構成 12. 別の標的抗原が、免疫チェックポイント阻害剤、免疫調節剤、および免疫賦活剤から選択される、構成 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の多重特異性、二重特異性、または二重結合抗体。

【1006】

構成 13. 別の標的抗原が、P D - 1、P D - L 1、C T L A - 4、T I G I T、T I M - 3、L A G - 3、V I S T A、B T L A、H V E M、C S F 1 R、C C R 4、C D 3 9、C D 4 0、C D 7 3、C D 9 6、C X C R 2、C X C R 4、C D 2 0 0、G A R P、S I R P α、C X C L 9、C X C L 1 0、C D 1 5 5、C D 1 3 7、G I T R、O X 4 0、C X C R 3、C D 2 7、および C D 3 から選択される、構成 12 に記載の多重特異性、二重特異性、または二重結合抗体。

20

【1007】

構成 13 a. 別の標的抗原が、P D - 1、P D - L 1、C T L A - 4、T I G I T、T I M - 3、L A G - 3、V I S T A、B T L A、H V E M、C S F 1 R、C C R 4、C D 3 9、C D 4 0、C D 7 3、C D 9 6、C X C R 2、C X C R 4、C D 2 0 0、G A R P、S I R P α、C X C L 9、C X C L 1 0、C D 1 5 5、C D 1 3 7、G I T R、O X 4 0、C X C R 3、および C D 3 から選択される、構成 12 に記載の多重特異性、二重特異性、または二重結合抗体。

30

【1008】

一実施形態では、別の標的抗原に結合する抗原結合部位は、本明細書の上記の態様 1 a により詳細に記載される、構成 13 に列挙される標的に対する抗体のいずれか 1 つからの C D R H 1、C D R H 2、C D R 3、C D R L 1、C D R L 2、および C D R L 3 によって提供される。

【1009】

構成 14. 別の標的抗原が、P D - L 1、T I G I T、T I M - 3、L A G - 3、G A R P、S I R P α、C X C R 4、B T L A、H V E M、C S F 1 R、アゴニスティック抗 C X C R 3 抗体)、C D 1 3 7、G I T R、および O X 4 0 から選択される、構成 13 に記載の多重特異性、二重特異性、または二重結合抗体。

40

【1010】

構成 15. 別の標的抗原が、P D - L 1 (例えば、ヒト P D - L 1) である、構成 14 に記載の多重特異性、二重特異性、または二重結合抗体。

【1011】

構成 16. P D - L 1 の結合 (および任意選択で、それに対する特異性) が、概念 1 ~ 70 に記載の抗体または断片のいずれかによって提供される、構成 15 に記載の多重特異性、二重特異性、または二重結合抗体。

【1012】

50

構成 17. CDRH1、CDRH2、および CDRH3 を含む V_H を含み、当該 V_H ドメインが、ヒト PD-L1 に対する特異性を有する、構成 15 または構成 16 に記載の多重特異性、二重特異性、または二重結合抗体。

【1013】

構成 18. CDRL1、CDRL2、および CDRL3 を含む V_L を含み、当該 V_L ドメインが、ヒト PD-L1 に対する特異性を有する、構成 15～17 のいずれか一項に記載の多重特異性、二重特異性、または二重結合抗体。

【1014】

構成 19. V_H および／または V_L ドメインが、アテゾリズマブ (Roche)、アベルマブ (Merck)、BMS-936559 (BMS)、デュルバルマブ (Medimmune) から、または WO2016/061142、WO2016/022630、WO2016/007235、WO2015/173267、WO2015/181342、WO2015/109124、WO2015/112805、WO2015/061668、WO2014/159562、WO2014/165082、WO2014/100079、WO2014/055897、WO2013/181634、WO2013/173223、WO2013/079174、WO2012/145493、WO2011/066389、WO2010/077634、WO2010/036959、もしくは WO2007/005874 に開示される PD-L1 抗体からの V_H および／または V_L ドメインのいずれかである、構成 17 または構成 18 に記載の多重特異性、二重特異性、または二重結合抗体。

【1015】

構成 20. V_H および／または V_L ドメインが、概念 1～70 に記載される V_H および／または V_L ドメインのいずれかである、構成 17 または構成 18 に記載の多重特異性、二重特異性、または二重結合抗体。

【1016】

構成 21. マウス PD-L1 および／または カニクイザル PD-L1 に結合する（任意に、それに対する特異性を有していてもよい）、構成 15～20 のいずれか一項に記載の多重特異性、二重特異性、または二重結合抗体。

【1017】

交差反応性は、構成 2 または概念 27 について、本明細書の上記の通りであり得る。

【1018】

構成 22. 構成 1～21 のいずれかに記載の多重特異性、二重特異性、または二重結合抗体と、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤、または担体と、を含み、任意選択で、

a) 他の免疫チェックポイント阻害剤（例えば、抗 TIM-3 抗体、抗 PD-1 抗体、抗 CTLA-4 抗体、抗 TIGIT 抗体、および抗 LAG-3 抗体）、

b) 免疫刺激剤（例えば、抗 OX40 抗体、抗 GITR 抗体、抗 CD137 抗体、抗 ICOS 抗体、および抗 CD40 抗体）、

c) ケモカイン受容体アンタゴニスト（例えば、CXCR4、CCR4、および CXCR2）、

d) 標的化キナーゼ阻害剤（例えば、CSF-1R もしくは VEGFR 阻害剤）、

e) 血管新生阻害剤（例えば、抗 VEGF-A もしくはデルタ様リガンド 4）、

f) 免疫刺激ペプチドもしくはケモカイン（例えば、CXCL9 もしくは CXCL10）、

g) サイトカイン（例えば、IL-15 および IL-21）、

h) CD3 に対して少なくとも 1 つの特異性を有する二重特異性 T 細胞エンゲージャー (BiTE)（例えば、CD3/CD19 BiTE）、

i) 他の二重特異性分子（例えば、腫瘍関連抗原を標的とする IL-15 含有分子、例えば、EGFR、Her-2、New York Esophageal Cancer-1 (NY-ESO-1)、GD2、EpCAM、もしくは黒色腫関連抗原-3 (MAGE-A3)）、

10

20

30

40

50

j) 腫瘍溶解性ウイルス（例えば、HSVウイルス（任意選択でGMCSFを分泌する）、ニューカッスル病ウイルス、およびワクシニアウイルス）、

k) 腫瘍関連抗原（例えば、New York Esophageal Cancer-1 [NY-ESO-1]、黒色腫関連抗原-3 (MAGE-3)）によるワクチン接種、

l) 細胞療法（例えば、抗CD19、抗EpCam、もしくは抗メソテリンを発現するキメラ抗原受容体T細胞 (CAR-T) 等）、

m) NK G2DもしくはCD16a等の、活性化MK受容体に対する特異性を有する二重特異性NK細胞エンゲージャー、ならびに

n) 腫瘍特異的T細胞またはLAK細胞の養子移入、からなる群から独立して選択されるさらなる治療剤をさらに含む、組成物。

【1019】

抗体は、構成5に記載されるか、または態様1aに詳述される配列または抗体のいずれかであり得る。この構成の他の特徴は、概念49に記載される通りであり得る。

【1020】

構成22a. 組成物が、腫瘍性もしくは非腫瘍性疾患、慢性ウイルス感染症、および悪性腫瘍、例えば黒色腫、メルケル細胞癌、非小細胞肺癌（扁平上皮および非扁平上皮）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸部扁平上皮癌、中皮腫、ウイルス誘導性癌（例えば子宮頸癌および上咽頭癌）、軟部肉腫、血液系腫瘍、例えばホジキンおよび非ホジキン病、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫から選択される病的状態または疾患を治療および／または予防するためのものである、構成22に記載の医薬組成物、または構成22に記載の医薬組成物を含むキット。

【1021】

構成22b. ヒトにおける疾患または病的状態を治療および／もしくは予防に使用するためのラベルもしくは説明書と組み合わせた態様57もしくは態様58に記載の医薬組成物、またはそれを含む態様58に記載のキットであって、任意選択で、ラベルまたは説明書が、販売承認番号（例えば、FDAまたはEMA承認番号）を含み、任意選択で、キットが、多重特異性、二重特異性、または二重結合抗体を含むIVまたは注射デバイスを含む、構成22または構成22aに記載の医薬組成物、または構成22aに記載のキット。

【1022】

構成23. 神経疾患、腫瘍性もしくは非腫瘍性疾患、慢性ウイルス感染症、および悪性腫瘍、例えば黒色腫、メルケル細胞癌、非小細胞肺癌（扁平上皮および非扁平上皮）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸部扁平上皮癌、中皮腫、ウイルス誘導性癌（例えば子宮頸癌および上咽頭癌）、軟部肉腫、血液系腫瘍、例えばホジキンおよび非ホジキン病、およびびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（例えば、黒色腫、メルケル細胞癌、非小細胞肺癌（扁平上皮および非扁平上皮）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸部扁平上皮癌、および中皮腫、または例えばウイルス誘導性癌（例えば子宮頸癌および上咽頭癌）および軟部肉腫）から選択される、疾患または病的状態の治療または予防における使用のための、構成1～21のいずれか一項に記載の多重特異性、二重特異性、または二重結合抗体。

【1023】

構成24. 神経疾患、腫瘍性もしくは非腫瘍性疾患、慢性ウイルス感染症、および悪性腫瘍、例えば黒色腫、メルケル細胞癌、非小細胞肺癌（扁平上皮および非扁平上皮）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸部扁平上皮癌、中皮腫、ウイルス誘導性癌（例えば子宮頸癌および上咽頭癌）、軟部肉腫、血液系腫瘍、例えばホジキンおよび非ホジキン病、およびびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（例えば、黒色腫、メルケル細胞癌、非小細胞肺癌（扁平上皮および非扁平上皮）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸部扁平上皮癌、および中皮腫、または例えばウイルス誘導性癌（例えば子宮頸癌および上咽頭癌）および軟部肉腫）から選択される、ヒトにおける疾患または病的状態の治療または予防のための当該ヒトへの投与のための医薬品の製造における、構成1～21のいずれか一項に記載の多重特異性、二重特異性、または二重結合抗体の使用。

【1024】

10

20

30

40

50

構成 25. 神経疾患、腫瘍性もしくは非腫瘍性疾患、慢性ウイルス感染症、および悪性腫瘍、例えば黒色腫、メルケル細胞癌、非小細胞肺癌（扁平上皮および非扁平上皮）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸部扁平上皮癌、中皮腫、ウイルス誘導性癌（例えば子宮頸癌および上咽頭癌）、軟部肉腫、血液系腫瘍、例えばホジキンおよび非ホジキン病、およびびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（例えば、黒色腫、メルケル細胞癌、非小細胞肺癌（扁平上皮および非扁平上皮）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸部扁平上皮癌、および中皮腫、または例えばウイルス誘導性癌（例えば子宮頸癌および上咽頭癌）および軟部肉腫）から選択される、ヒトにおける疾患または病的状態を治療または予防する方法であって、治療有効量の、構成 1～21 のいずれか一項に記載の多重特異性、二重特異性、または二重結合抗体を当該ヒトに投与することを含み、当該疾患または病的状態が、それにより治療または予防される、方法。

10

【1025】

これらの構成において提供される多重特異性、二重特異性、または二重結合抗体によって治療または予防され得る疾患および病的状態は、例えば、概念 41～45、態様 51～55、または本明細書に記載される文のいずれかにおいて提供される疾患のいずれかであり得る。

【1026】

構成 26. 神経疾患が、神経変性疾患、障害、または病的状態であり、任意選択で、当該神経変性疾患、障害、または病的状態が、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、ハンチントン病、一次性進行型多発性硬化症、二次性進行型多発性硬化症、大脳皮質基底核変性症、レット症候群、加齢黄斑変性および網膜色素変性症から選択される網膜変性障害、前部虚血性視神経症、緑内障、ブドウ膜炎、うつ病、外傷関連ストレスまたは心的外傷後ストレス障害、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症、軽度認知障害、後皮質萎縮、原発性進行性失語および進行性核上性麻痺または加齢認知症、特に、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、およびハンチントン病から選択され、例えば、アルツハイマー病から選択される、構成 23 に記載の多重特異性、二重特異性、もしくは二重結合抗体、構成 24 に記載の使用、または構成 25 に記載の方法。

20

【1027】

構成 27. 癌が、黒色腫、メルケル細胞癌、非小細胞肺癌（扁平上皮および非扁平上皮）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸部扁平上皮癌、および中皮腫から選択されるか、またはウイルス誘導性癌（例えば子宮頸癌および上咽頭癌）および軟部肉腫から選択される、構成 3 に記載の多重特異性、二重特異性、もしくは二重結合抗体、構成 24 に記載の使用、または構成 25 に記載の方法。。

30

【1028】

構成 28. さらに治療法、例えば治療剤をヒトに投与することをさらに含み、任意選択で、さらなる治療剤が、

a. 他の免疫チェックポイント阻害剤（例えば、抗 TIM-3 抗体、抗 PD-1 抗体、抗 CTLA-4 抗体、抗 TIGIT 抗体、および抗 LAG-3 抗体）、

b. 免疫刺激剤（例えば、抗 OX40 抗体、抗 GITR 抗体、抗 CD137 抗体、および抗 CD40 抗体）、

40

c. ケモカイン受容体アンタゴニスト（例えば、CXCR4、CCR4、および CXCR2）、

d. 標的化キナーゼ阻害剤（例えば、CSF-1R もしくは VEGFR 阻害剤）、

e. 血管新生阻害剤（例えば、抗 VEGF-A もしくはデルタ様リガンド 4）、

f. 免疫刺激ペプチドもしくはケモカイン（例えば、CXCL9 もしくは CXCL10）、

g. サイトカイン（例えば、IL-15 および IL-21）、

h. CD3 に対して少なくとも 1 つの特異性を有する二重特異性 T 細胞エンゲージャー (BiTE)（例えば、CD3/CD19 BiTE）、

i. 他の二重特異性分子（例えば、腫瘍関連抗原を標的とする IL-15 含有分子、例

50

例えば、EGFR、Her-2、New York Esophageal Cancer-1 (NY-ESO-1)、GD2、EpCAM、もしくは黒色腫関連抗原-3 (MAGE-A3))、

j. 腫瘍溶解性ウイルス (例えば、HSVウイルス (任意選択でGMCSFを分泌する)、ニューカッスル病ウイルス、およびワクシニアウイルス)、

k. 腫瘍関連抗原 (例えば、New York Esophageal Cancer-1 [NY-ESO-1]、黒色腫関連抗原-3 (MAGE-3)) によるワクチン接種、

l. 細胞療法 (例えば、抗CD19、抗EpCam、もしくは抗メソテリンを発現するキメラ抗原受容体T細胞 (CAR-T) 等)、

m. NKG2DもしくはCD16a等の、活性化MK受容体に対する特異性を有する二重特異性NK細胞エンゲージャー、ならびに

n. 腫瘍特異的T細胞またはLAK細胞の養子移入、からなる群から独立して選択されるか、

または任意選択で、さらなる療法が、化学療法、放射線療法、および腫瘍の外科的切除である、構成23~27のいずれか一項に記載の多重特異性、二重特異性、もしくは二重結合抗体、使用、または方法。

【1029】

放射線療法は、患部組織に直接、または全身のいずれかに送達される、単回線量または分割線量であり得る。

【1030】

この構成では、概念46の特徴および実施形態がいずれも準用される。

【1031】

この態様では、二重特異性分子には、「二重特異性抗体」および抗体融合タンパク質が含まれ、概念37~40に記載される形式および分子が含まれる。

【1032】

構成29. 構成1~21のいずれか一項に記載の多重特異性、二重特異性、または二重結合抗体の重鎖および／または軽鎖をコードする核酸。

【1033】

構成30. 構成29に記載の核酸を含むベクターであって、任意選択で、ベクターが、CHOまたはHEK293ベクターである、ベクター。

【1034】

構成31. 構成29に記載の核酸または構成30に記載のベクターを含む宿主。

【1035】

6. 抗体および免疫サイトカインの使用

文脈から別途明らかなでない限り、抗体または断片の使用は、本発明の免疫サイトカインおよび多重特異性 (例えば、二重特異性または二重結合抗体) について準用される。

【1036】

治療薬

一実施形態では、本明細書に記載されるPD-L1特異的抗体およびその抗原結合断片は、PD-1/PD-L1経路の治療的調節のために使用され得る。一実施形態では、PD-L1特異的抗体またはその断片は、本明細書の任意の概念、態様、または実施形態に記載される通りである。

【1037】

一実施形態では、抗体または抗体結合断片は、PD-L1に特異的に結合し、それによりPD-L1活性を阻害する。別の実施形態では、抗体または抗体結合断片は、PD-L1に特異的に結合し、それによりPD-1に対するPD-L1の結合を阻害する。別の実施形態では、抗体または抗体結合断片は、PD-L1に特異的に結合し、それによりB7-1に対するPD-L1の結合を阻害する。なお別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、PD-L1誘導性T細胞抑制を遮断し、それにより抗腫瘍免疫を増強する。

【1038】

なお別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、リンパ球反応において以下の活性、T細胞増殖、IFN- γ 、CD25、および／またはIL-2の分泌のうちの1つ以上を刺激することができる。

【1039】

一実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、PD-L1に特異的に結合し、PD-L1誘導性細胞増殖、例えば腫瘍細胞増殖を阻害し、及び／又は腫瘍細胞生存を阻害する。別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、PD-L1に特異的に結合し、それにより、腫瘍反応性T細胞を含むがこれに限定されないT細胞のPD-L1媒介性抑制を阻害し、それにより抗腫瘍細胞溶解性T細胞活性を増強する。他の実施形態では、本明細書に記載される抗体またはその抗原結合断片は、腫瘍細胞接着、運動性、浸潤、および細胞転移を阻害し、腫瘍成長を低減させる。他の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、腫瘍および非腫瘍細胞を含む、PD-L1を発現する細胞に結合し、抗体のFc部分との相互作用を用いて、抗体依存性細胞傷害(ADCC)および抗体依存性細胞食作用(ADCP)を含むがこれらに限定されない機構によって標的細胞に対する細胞エフェクター機能を動員することができる。

10

【1040】

なおさらなる実施形態は、治療有効用量の抗体またはその抗原結合断片を動物に投与することによって、哺乳動物における増殖性または浸潤関連疾患を治療する方法を含む。別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、腫瘍性または非腫瘍性疾患、慢性ウイルス感染症、および悪性腫瘍から選択される疾患を患う哺乳動物を治療するための方法において使用され得、当該方法は、治療有効用量の抗体またはその抗原結合断片を哺乳動物に投与することを含む。

20

【1041】

なおさらなる実施形態は、治療有効用量の、本明細書に記載される抗体またはその抗原結合断片を動物に投与することによって、哺乳動物における免疫機能低下の疾患を治療する方法を含む。ヒトにおける例示的な免疫機能低下には、アルツハイマー病等の神経障害の疾患が含まれる。

【1042】

免疫応答、とりわけIFN γ 依存性全身性免疫応答が、神経炎症性の構成要素を共有するアルツハイマー病および他のCNSの病理学について有益であり得ることがさらに提唱されている。WO2015/136541(参照により本明細書に組み込まれる)は、抗PD-1抗体を使用したアルツハイマー病の治療を提唱している(また、Baruch K. et al., PD-1 immune checkpoint blockade reduces pathology and improves memory in mouse models of Alzheimer's disease, Nature Medicine, 2016, 22(2):137-137も参照されたい)。

30

【1043】

したがって、一実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、PD-L1に特異的に結合し、PD-1/PD-L1免疫チェックポイント経路によって免疫系にかけられた抑制を解除することによって、個体における全身性免疫抑制のレベルを低減させる。一態様では、PD-1/PD-L1阻害性免疫チェックポイント経路遮断は、全身適合性免疫活性の抑制からの一次的な解除をもたらす、これは、IFN- γ 産生細胞によるIFN- γ 分泌の上昇によって主に顕在化される、末梢における免疫応答の一次的な増大をもたらす。IFN- γ 活性の増加は、脳の脈絡叢が、選択的な白血球移動、ならびに損傷したCNS内へのT細胞および単球の浸潤、神経変性病理および神経炎症の部位への免疫細胞のホーミングを行うことを可能にさせ得、毒性薬剤のクリアランス、神経のレスキュー、再生、および修復のために、より毒性が低く、より許容的になるように環境を調節し得る。

40

【1044】

したがって、PD-L1媒介性疾患または病的状態は、神経変性疾患、障害、または病的状態である。一実施形態では、神経変性疾患、障害、または病的状態は、アルツハイマ

50

一病である。別の実施形態では、神経変性疾患、障害、または病的状態は、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、ハンチントン病、一次性進行型多発性硬化症、二次性進行型多発性硬化症、大脳皮質基底核変性症、レット症候群、加齢黄斑変性および網膜色素変性症から選択される網膜変性障害、前部虚血性視神経症、緑内障、ブドウ膜炎、うつ病、外傷関連ストレスまたは心的外傷後ストレス障害、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症、軽度認知障害、後皮質萎縮、原発性進行性失語および進行性核上性麻痺または加齢認知症選択される。別の実施形態では、神経変性疾患、障害、または病的状態は、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、およびハンチントン病から選択される。

【1045】

本明細書に記載される抗PD-L1抗体は、任意選択で、1つ以上の他の免疫チェックポイント阻害剤（例えば、抗TIM-3抗体、抗CTLA-4抗体、抗TIGIT抗体、およびLAG-3抗体）または1つ以上の他の免疫刺激剤（例えば、本明細書において態様1aに具体的に記載されるものを含む、抗OX40抗体、抗GITR抗体、抗CD137抗体、抗ICOS抗体、および抗CD40抗体）と組み合わせて、アルツハイマー病または他の神経変性疾患の治療において使用され得る。他の組み合わせのパートには、WO2015/136541の請求項10に列挙される活性薬剤のいずれかが含まれ得、これは、参照により本明細書に組み込まれる。

【1046】

本明細書に記載されるPD-L1抗体（少なくとも概念1〜40のいずれかに記載される抗体および態様1aに記載されるPD-L1抗体を含む）はいずれも、上記の神経変性疾患、障害、または病的状態の治療のために使用され得る。

【1047】

ヒトにおける例示的な癌には、メルケル細胞癌、乳癌、前立腺癌、基底細胞癌、胆道癌、膀胱癌、骨癌、脳およびCNSの癌（例えば、神経膠芽腫）、子宮頸癌、絨毛癌、結腸および直腸の癌、結合組織の癌、消化器系の癌；子宮内膜癌、食道癌；眼癌；頭頸部癌；上咽頭癌；胃癌（gastric cancer）；上皮内腫瘍；腎臓癌；咽頭癌；白血病；肝臓癌；肺癌（例えば、小細胞および非小細胞）；DLBCLを含むがこれに限定されない、ホジキンおよび非ホジキンリンパ腫を含むリンパ腫；慢性リンパ球性白血病、黒色腫；ブドウ膜黒色腫、骨髄腫、神経芽腫、口腔癌（例えば、唇、舌、口、および咽頭）；卵巣癌；脾臓癌、網膜芽細胞腫；横紋筋肉腫；直腸癌、腎癌（腎細胞癌種（RCC））、呼吸器系の癌；肉腫、皮膚癌、；胃癌（stomach cancer）、精巣癌、甲状腺癌；子宮癌、泌尿器系の癌、ならびに他の癌種および肉腫が含まれる。ウイルス誘導性癌のさらなる例としては、上咽頭癌、ある特定の種類のNHL（例えば、限定されないが、EBV+ CNSリンパ腫、DLBCL、およびBL、ホジキンリンパ腫（EBV誘導性と考えられる）、HPV関連子宮頸癌および頭頸部扁平上皮癌）；HBV幹細胞癌が挙げらえる。

【1048】

ヒトにおける例示的な慢性感染症には、HIV、B型肝炎ウイルス（HBV）、およびC型肝炎ウイルス（HCV）が含まれる。

【1049】

本明細書に記載される抗体または抗原結合断片で治療することができる増殖性または浸潤関連疾患には、腫瘍性疾患、およびかかる腫瘍性疾患と関連する転移、例えば、黒色腫、ブドウ膜黒色腫、皮膚癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、唾液腺、神経膠腫、肝細胞（肝臓）癌、胆嚢癌、甲状腺腫瘍、骨癌、胃（gastric）（胃（stomach））癌、前立腺癌、乳癌（トリプルネガティブ乳癌を含む）、卵巣癌、子宮頸癌、子宮癌、外陰部癌、子宮内膜癌、精巣癌、膀胱癌、肺癌、膠芽腫、向上せん癌、子宮内膜癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、脾臓癌、食道癌、脳／CNSの癌、神経細胞の癌、頭頸部癌（頭頸部扁平上皮癌（SCCHN）を含むがこれに限定されない）、中皮腫、肉腫、胆道（cholangiocarcinoma胆管癌）、小腸の腺癌、小児性悪性腫瘍、類表皮癌、

10

20

30

40

50

肉腫、側膜／腹膜の癌、ならびに急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、および多発性骨髄腫を含む白血病が含まれる。治療可能な慢性ウイルス感染症には、ヒトにおけるHIV、B型肝炎ウイルス(HBV)、およびC型肝炎ウイルス(HCV)、サルにおけるサル免疫不全ウイルス(SIV)、ならびにマウスにおけるリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス(LCMV)が含まれる。

【1050】

抗体またはその抗原結合断片は、単独で、または他の抗体もしくは化学療法薬、放射線療法、もしくは治療用ワクチンと組み合わせて投与され得る。一実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、抗体またはその抗原結合断片が細胞傷害性薬剤または細胞増殖抑制剤等の薬物部分と結合している、抗体-薬物コンジュゲートとして投与される。コンジュゲートされていない薬物の投与は、許容できないレベルの毒性をもたらし得る一方で、癌の治療における細胞傷害性薬剤または細胞増殖抑制剤の局所送達のための抗体-薬物コンジュゲートの使用は、腫瘍への薬物部分の標的化送達を可能にする。抗体薬物コンジュゲート中の薬物には、ダウノマイシン、ドキソルビン、メトトレキサート、およびビンデシンが含まれ得るが、これらに限定されない。毒素もまた抗体-毒素コンジュゲートに使用され得、これには、ジフテリア毒素等の細菌毒素、リシン等の植物毒素、ゲルダナマイシン等の小分子毒素が含まれる。毒素は、チューブリン結合、DNA結合、またはトポイソメラーゼを含む機構によってそれらの細胞傷害性または細胞増殖抑制効果をもたらし得る。

【1051】

検出

別の実施形態では、抗体または抗原結合断片を使用して、試料中の表面発現されたPD-L1発現の存在、不在、および／またはレベルを検出することができる。PD-L1表面発現は、インビボおよび／またはインビトロで検出され得、PD-L1の発現および／または過剰発現を伴う疾患または病的状態の診断の補助において有用である。

【1052】

インビトロ診断

別の実施形態では、PD-L1特異的抗体またはその抗原結合断片は、患者からの生体試料の発現および局在化の評価のために使用され得る。一実施形態では、生体試料は、組織試料であり、PD-L1発現は、フローサイトメトリー、新鮮な組織におけるIHC、FFPE組織におけるIHC、および／または凍結した組織におけるIHC等の既知の方法を使用して検出される。他の実施形態では、生体試料は、血液、血漿、または血清である。

【1053】

一実施形態では、本明細書に記載される抗体または抗体断片は、検出可能な部分、例えば、放射標識、蛍光標識、酵素標識、化学発光標識、またはビオチニル基で標識されている。評者性同位体または放射性核種には、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{35}S 、 ^{90}Y 、 ^{99}Tc 、 ^{115}In 、 ^{125}I 、 ^{131}I が含まれ得、蛍光標識には、ローダミン、ランタニド蛍光体、またはFITCが含まれ得、構想標識には、西洋ワサビペルオキシダーゼ、 β -ガラクトシダーゼ、ルシフェラーゼ、アルカリフォスファターゼが含まれ得る。さらなる標識には、制限的ではなく例示目的で、グルコース-6-リン酸脱水酵素(「G6PDH」)、アルファー-D-ガラクトシダーゼ、グルコースオキシダーゼ、グルコースアミラーゼ、炭酸脱水酵素、アセチルコリンエステラーゼ、リゾチーム、リンゴ酸デヒドロゲナーゼ、およびペルオキシダーゼ等の酵素；色素；フルオレセインおよびその誘導体、蛍光色素、GFP(「緑色蛍光タンパク質」のGFP)、ダンシル、ウンベリフェロン、フィコエリトリン、フィコシアニン、アロフィコシアニン、o-フタルアルデヒド(phthaldehyde)、およびフルオレスカミン等の追加の蛍光標識または蛍光体；ランタニドクリプテートおよびキレート等のフルオロフォア、例えば、ユーロピウム等(パーキンエルマーおよびシスビオ(Cisbio)アッセイ)；イソルミノール、ルミノール、およびジオキセタン等の化学蛍光標識または化学蛍光体；増感剤；補酵素；酵素基質；ラテック

スまたは炭素粒子等の粒子；金属ゾル；微結晶；リポソーム；細胞等が含まれ、これらは、色素、触媒、または他の検出可能な基；ビオチン、ジゴキシゲニン、または5-ブロモデオキシウリジン等の分子；例えば、*Pseudomonas* 菌外毒素（PEまたはその細胞毒性断片もしくは変異体）、*Diphtheria* 毒素またはその細胞毒性断片もしくは変異体、ボツリヌス毒素A、B、C、D、E、またはF、リシンまたはその細胞毒性断片、例えば、リシンA、アブリンまたはその細胞毒性断片、サポリンまたはその細胞毒性断片、ヤマゴボウ抗ウイルス毒素またはその細胞毒性断片、およびブリオジン（bryodin）1またはその細胞毒性断片からなる群から選択される毒素部分等の毒素部分でさらに標識され得る。

【1054】

インビボ診断

一実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、患者に投与され得、抗体または抗原結合断片は、標識とコンジュゲートされている。患者における標識の存在が測定または観察され得、比較的多い量の標識は、疾患の高リスクを示し得、比較的小さい量の標識は、疾患の低リスクを示し得る。一実施形態では、標識は、造影剤、同位体タグ、または緑色蛍光タンパク質等の蛍光マーカーであり得る。

【1055】

一実施形態では、抗体または抗原結合断片は、他の治療剤、例えば、化学療法剤またはPD-L1に特異的に結合する他の抗体の使用を伴う療法を監視するために使用される。一実施形態では、抗体は、治療用PD-L1抗体と競合しない。

【1056】

患者選択のガイド

一実施形態では、PD-L1発現の検出を使用して、患者選択をガイドすることができる。一実施形態では、抗体またはその抗原結合断片を使用して、WO2011/066389、表題「Targeted Binding Agents Against B7-H1」（その抗体および配列は、参照により本明細書に組み込まれる）に開示される抗PD-L1抗体を含むがこれに限定されない、抗PD-L1抗体での治療用抗体のための患者選択を補助することができる。別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片を使用して、抗PD-L1、抗CTLA4、抗OX40、抗PD-1、ワクチン等の免疫療法での治療のための患者選択を補助することができる。場合によって、高レベルのPD-L1は、療法の成功を示し得、より低いレベルは、成功の可能性の低減を示し得る。スプライス変異型および／またはタンパク質プロセッシングの優先的発現は、固有の混合プロファイルを生じ得、これは、治療に対する患者の応答に影響を及ぼし得るか、または後の治療を変化させ得る。これらのプロファイルは、患者を同定し、治療を受けるか、治療を受け続けるべきか、または代替的な治療を受けるべき患者のサブセットを定義することを補助し得る。別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、PD-L1アイソフォームの検出のために使用され得る。患者試料には、例えば、血液、血漿、血清、痰、唾液、尿、CSF、涙液、吐き出された外来性粒子試料、細胞上清、細胞もしくは組織可溶化物、または組織試料が含まれ得る。

【1057】

一実施形態では、抗体またはその抗原結合断片を使用して、ベースライン、すなわち治療前のPD-L1発現の存在、不在、および／またはレベルを特定することができる。

【1058】

別の実施形態では、PD-L1特異的抗体またはその抗原結合断片は、PD-L1を標的としない療法での治療を示すための排除マーカーとして使用され得る。別の実施形態では、PD-L1特異的抗体またはその抗原結合断片は、平均余命のための予後診断マーカーとして使用され得る。とりわけ、腫瘍上のPD-L1発現は、予後不良に関連し、腫瘍型内での過去のデータに基づいて平均余命を推測することができる。

【1059】

タンパク質の検出のための方法は既知であり、これには例えば、IHC、フローサイト

10

20

30

40

50

メトリー、ウェスタンブロットティング、および質量分析法、免疫沈降法、アプタマー、免疫PCR、ならびにタンパク質アレイが含まれる。

【1060】

療法のガイド

抗体を使用して、療法をガイドすることができる。例えば、抗体またはその抗原結合断片を使用して、治療中または治療後にPD-L1発現の存在、不在、および／またはレベルを特定することができる。一実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、患者管理、薬物承認、および償還において補助するための初期応答バイオマーカーとして使用され得る。別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片を使用して、療法のガイドを補助するためにPD-L1発現の存在、不在、および／またはレベルを特定することができる。例えば、PD-L1発現は、治療が有効であるかどうか、したがって、治療が継続されるべきかどうか、または用量が調節（増加または減少）されるべきかどうか、および併用レジメンが変更されるべきかどうかの判定を補助することができる。例えば、一実施形態では、PD-L1特異的抗体またはその抗原結合断片は、投与量設定（PK/PD）のために、PD-L1療法で治療された患者における細胞上のPD-L1の受容体占有を判定するために使用され得る。とりわけ、受容体占有は、標的関与または標的網羅範囲の尺度として使用され得る。生物学的または臨床的応答を引き出すために必要な標的関与の量または時間の推測は、患者が十分に投薬されているかどうかを判定するために使用され得る。とりわけ、抗体は、用量、曝露、受容体占有、薬力学的応答、および臨床的有用性の間の関係の評価を補助するために使用され得る。

【1061】

治療の有効性の監視

別の実施形態では、PD-L1特異的抗体またはその抗原結合断片は、治療の経過が有効であるかどうか、および治療が継続されるべきかどうかの評価を補助するために、患者の監視に使用され得る。例えば、一実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、患者がPD-L1を標的とする療法的治療を受ける前に発現を検出するために使用され得る。別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、療法中、または療法的抗PD-L1治療を受けた後に発現を検出するために使用され得る。別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、療法の経過が有効であるかどうか、および継続されるべきかまたは中断されるべきかの判定を補助するために、初期応答マーカーとして使用され得る。一実施形態では、PD-L1の発現は、洗い出し後に検出され、「洗い出し」という用語は、その後、投与された薬物が身体から除去される時間を指す。とりわけ、PD-L1の発現は、患者が検出抗体と競合する抗PD-L1療法で治療された場合に、洗い出しの後に検出され得る。しかしながら、患者が、抗CTLA-4または抗PD-1等の抗PD-L1抗体と競合しない抗体で治療された場合、検出は、洗い出しを待つことなく実施されてもよい。別の実施形態では、検出抗体は、PD-L1に結合するが、PD-L1に結合する治療用抗体と競合しない場合がある。この状況では、洗い出しは必要ない場合がある。洗い出し期間は、多くの要因によって変動し得るが、一般に、直近の化学療法または免疫療法での治療から、少なくとも約1、2、3、4、5、または6週間、および最大で約1、2、3、4、5、または6カ月の期間である。抗体またはその抗原結合断片を使用して、生検試料または循環腫瘍細胞（CTC）上のPD-L1の発現を判定することができる。

【1062】

一実施形態では、標識された抗体またはその抗原結合断片を使用して、治療前、治療中、および治療後の腫瘍ステータスの非侵襲的評価を可能にするために末梢相関を特定することができる。

【1063】

タンパク質の検出のための方法は既知であり、これには例えば、IHC、フローサイトメトリー、ウェスタンブロットティング、および質量分析法、免疫沈降法、アプタマー、免疫PCR、ならびにタンパク質アレイが含まれる。

【1064】

P D - L 1 のタンパク質結合パートナーの同定

別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、タンパク質「プルダウン」の文脈において、P D - L 1 タンパク質種のタンパク質結合パートナーの検査のための捕捉試薬または検出試薬として使用され得る。タンパク質「プルダウン」とは、無傷タンパク質複合体、例えば、抗体、ならびに任意のタンパク質またはそれに結合したリガンドの免疫沈降を指し、免疫共沈降（C o - I P）としても知られる。C o - I P は、タンパク質のより大きい複合体のメンバーであると考えられている既知のタンパク質を標的とする抗体を選択することによって機能する。抗体を用いて既知のメンバーを標的化することによって、タンパク質複合体全体を溶液外に引き出し、それにより複合体の未知のメンバーを同定することが可能となり得る。P D - 1 軸対 C T L A - 4 等を通して免疫認識の制御の完全な理解は、完全には理解されていない。このように、抗体および抗原結合断片は、特定の両方または免疫療法残飯に応答する患者の傾向を判定し得る、アクセサリタンパク質と因子との間の相互作用の知識を改善することができる。

【1065】

7. 医薬組成物

文脈から別途明らかなでない限り、抗体または断片の組成物は、本発明の免疫サイトカインおよび多重特異性（例えば、二重特異性または二重結合抗体）について準用される。

【1066】

一実施形態では、有効量の抗体または抗原結合断片と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物が提供される。治療用に用いられる抗体の有効量は、例えば、治療目的、投与経路、および患者の状態に依拠することになる。一実施形態では、組成物は、他の賦形剤または安定化剤を含む。

【1067】

薬学的に許容される担体は既知であり、用いられる投薬量および濃度で、それに曝される細胞または哺乳動物に対して無毒である担体、賦形剤、または安定化剤が含まれる。しばしば、生理学的に許容される担体は、p H 緩衝水溶液である。生理学的に許容される担体の例としては、リン酸、クエン酸、および他の有機酸等の緩衝液；アスコルビン酸を含む抗酸化剤；低分子量（約10個未満の残基）ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、もしくは免疫グロブリン等のタンパク質；ポリビニルピロリドン等の親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニン、もしくはリジン等のアミノ酸；単糖類、二糖類、およびグルコース、マンノース、もしくはデキストリンを含む他の炭水化物；エチレンジアミン四酢酸（E D T A）等のキレート剤；マンニトールもしくはソルビトール等の糖アルコール；ナトリウム等の塩形成対イオン；ならびに／またはT W E E N（商標）ポリエチレングリコール（P E G）、およびP L U R O N I C S（商標）等の非イオン性界面活性剤が挙げられる。

【1068】

抗体または抗原結合断片は、例えば、液体または粉末エアゾール（凍結乾燥した）として、静脈内に、または鼻、肺を通して投与され得る。組成物はまた、非経口的または皮下に投与されてもよい。全身に投与される場合、組成物は、滅菌され、パイロジェンを含まず、p H、等張性、および安定性を鑑みた生理学的に許容される溶液中になければならない。これらの条件は、当業者に既知である。

【1069】

予防剤もしくは治療剤（例えば、本明細書に開示される抗体）、または医薬組成物を投与する方法には、非経口投与（例えば、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、および皮下）、硬膜外、ならびに粘膜（例えば、鼻腔内および経口経路）が含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、予防剤もしくは治療剤（例えば、本明細書に開示される抗体）、または医薬組成物は、鼻腔内、筋肉内、静脈内、または皮下に投与される。予防剤もしくは治療剤、または医薬組成物は、任意の好都合な経路によって、例えば、注入またはボーラス注射によって、上皮内層または粘膜皮膚内層（例えば、口腔粘膜、鼻腔内粘膜、直腸および腸管粘膜等）からの吸収によって投与されてもよく、他の生物学的に活性な

10

20

30

40

50

薬剤と共に投与されてもよい。投与は、全身または局所であり得る。各用量は、同一の投与経路によって投与されてもされなくてもよい。一実施形態では、本明細書に開示される抗PD-L1抗体または断片は、本明細書に開示される、同じまたは異なる抗PD-L1抗体または断片の他の用量と同時または連続的に、複数の投与経路を介して投与され得る。

【1070】

様々な送達系が既知であり、予防剤または治療剤（例えば、本明細書に開示される抗体または断片）を投与するために使用され得、これには、リポソーム中のカプセル化、微小粒子、マイクロカプセル、抗体を発現することができる組換え細胞、受容体媒介性エンドサイトーシス（例えば、Wu and Wu, J. Biol. Chem. 262: 4429-4432 (1987) を参照されたい）、レトロウイルスまたは他のベクターの一部としての核酸の構築等が含まれるが、これらに限定されない。さらに、例えば、吸入器またはネブライザーの使用およびエアゾール化剤での製剤化によって肺内投与もまた用いられ得る。例えば、米国特許第6,019,968号、同第5,985,320号、同第5,985,309号、同第5,934,272号、同第5,874,064号、同第5,855,913号、同第5,290,540号、および同第4,880,078号、ならびにPCT公開第WO92/19244号、同第WO97/32572号、同第WO97/44013号、同第WO98/31346号、および同第WO99/66903号を参照されたい（各々、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる）。

【1071】

特定の実施形態では、本明細書に記載される予防剤もしくは治療剤、または医薬組成物を、治療を必要とする領域に局所的に投与することが望ましい場合がある。これは、例えば、局所注入、局所投与（例えば、鼻腔内スプレーによる）、注射、または移植によって達成され得、当該移植は、シアラストック（sialastic）膜等の膜または繊維を含む、多孔材料、非多孔材料、またはゲル状材料のものである。抗PD-L1抗体または断片を投与する場合、抗体が吸収されない材料を使用するように注意を払う必要がある。

【1072】

8. キットおよび製品

文脈から別途明らかな限り、抗体または断片のキットおよび製品は、本発明の免疫サイトカインおよび多重特異性（例えば、二重特異性または二重結合抗体）について準用される。

【1073】

一実施形態では、本発明は、生体試料においてPD-L1を検出するためのキットを提供する。キットを使用して、PD-L1関連疾患についてスクリーニングすることができる。一実施形態では、キットは、抗体または抗原結合断片と、抗体または抗原結合断片が試料中でPD-L1に結合しているかどうかを判定するための手段とを含む。一実施形態では、抗体または抗原結合断片は、標識されている。別の実施形態では、抗体または抗原結合断片は、未標識の一次抗体であり、キットは、一次抗体を検出するための手段を含む。一実施形態では、検出するための手段は、抗免疫グロブリン抗体である、標識された二次抗体を含む。抗体は、例えば、蛍光色素、酵素、放射性核種、および放射線不透過性材料を含む、任意の好適なマーカーで標識され得る。好適な抗体および抗原結合断片は、上に詳細に記載される。

【1074】

一実施形態では、PD-L1を検出するためのキットが提供され、当該キットは、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片を含む。一実施形態では、キットはまた、説明書と、PD-L1を検出するための1つ以上の試薬とを含み得る。一実施形態では、キットは、IHCのためのホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）組織試料を調製するための説明書および／またはIHCのための1つ以上の試薬と共に、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片を含む。一実施形態では、キットは、一次抗体として本明細書に記載される抗体または抗原結合断片と、それに特異的に結合する二次抗体とを含む。一実施形態では、キットは、本明細書に記載される標識された抗原または抗原結合断片を含み、

標識は、フルオレセインもしくはローダミン等の蛍光標識、または西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）もしくはアルカリホスファターゼ（AP）等の酵素レポーターを含む。一実施形態では、キットは、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）等の緩衝液中、少なくとも約1%で最大で約5%、または約2%～3%、または約2%の冷水魚皮ゼラチンタンパク質（CWF）を含む遮断試薬を含む。一実施形態では、キットは、少なくとも1、2、5、または10mM、および最大で10、15、または20mMの濃度で、約5.5～9のpHまたは約6のpHで、クエン酸緩衝液、例えばクエン酸ナトリウム等の、抗原回収のための緩衝液を含む。

【1075】

別の実施形態では、PD-L1の発現を伴う疾患を治療するためのキットが提供され、当該キットは、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片と、抗体または抗原結合断片を、治療を必要とする対象に投与するための説明書とを含む。本明細書に開示される医薬組成物の成分のうちの1つ以上、例えば本明細書に提供される1つ以上の抗PD-L1抗体または断片を充填した1つ以上の容器を含む薬学的または診断用パックまたはキットもまた提供される。任意選択で、かかる容器（複数可）には、薬学的または生物学的製品の製造、使用、または販売を規制する政府機関によって指定された形式の通知が関連付けられてもよく、この通知は、ヒトの投与のための製造、使用、または販売の期間による認可、例えば、承認番号を表す。

【1076】

別の実施形態では、その中に、本明細書に記載される抗体または抗原結合断片を含有する組成物、および組成物がPD-L1の発現または過剰発現を特徴とする疾患を治療するために使用され得ることを示す添付文書またはラベルが提供される容器を含む製品。一実施形態では、PD-L1媒介性病的状態または疾患を治療および／または予防するためのキットが提供され、キットは、任意選択でヒトにおける当該疾患または病的状態を治療および／または予防するための使用のためのラベルまたは説明書と組み合わせて、任意の実施形態または実施形態（および任意選択で、本明細書の他の箇所に記載されるさらなる治療剤）の組み合わせで本明細書に開示される抗体または断片を含み、任意選択でラベルまたは説明書は、販売承認番号（例えば、FDAまたはEMA承認番号）を含み、任意選択でキットは、抗体または断片を含むIVまたは注射デバイスを含む。別の実施形態では、キットは、容器またはIVバッグ内に収容された抗体またはその抗原結合断片を含む。別の実施形態では、容器またはIVバッグは、滅菌容器または滅菌IVバッグである。別の実施形態では、抗体または抗原結合断片は、したがって、（滅菌）容器内に収容されたか、または（滅菌）IVバッグ内に収容された医薬組成物に製剤化される。さらなる実施形態では、キットは、使用のための説明書をさらに含む。

【実施例】

【1077】

実施例1－抗原調製、免疫付与手順、およびハイブリドーマ生成

以下の実施例は、KyMouse（商標）系を使用する、抗ヒトPD-L1モノクローナル抗体のパネルの生成および同定の詳細な説明を提供する。（例えば、WO2011/004192、WO2011/158009、およびWO2013/061098を参照されたい）。この目的で、多数のヒト免疫グロブリン遺伝子を含有する遺伝子組換えマウスに、マウス胎仔線維芽細胞（MEF）細胞上に提示された、可溶性組換えヒトPD-L1または表面発現されたヒトPD-L1で免疫付与した。従来の腹腔内注射および複数の部位での拘束免疫付与（RIMMS）レジメンを含む様々な免疫付与レジメンを設定し、数週間にわたって動物をブーストした（以下の詳細な方法を参照されたい）。各レジメンの終わりに、脾臓、および場合によってはリンパ節等の二次リンパ組織を除去した。組織を単一細胞懸濁液に調製し、SP2/0細胞と融合させて、安定したハイブリドーマ細胞株を生成した。

【1078】

材料および方法

a) ヒトPD-L1を発現する、安定的にトランスフェクトされたMEFおよびCHO-S細胞の生成:

全長ヒトPD-L1配列(配列番号1、B7-H1としても知られる)を、哺乳動物発現についてコドン最適化し、3'および5' piggyBac特異的末端反復配列に隣接したCMVプロモーター下で発現ベクターにクローニングし、細胞ゲノム内への安定した組み込みを容易にした(「A hyperactive piggyBac transposase for mammalian applications」; Yusa K., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U S A., 108(4):1531-6, 2011 Jan 25を参照されたい)。さらに、発現ベクターは、安定した細胞株生成を容易にするために、ピューロマイシン選択カセットを含有した。製造業者の指示に従ってFreeStyle Maxトランスフェクション試薬(Invitrogen)を使用して、ヒトPD-L1発現プラスミドを、自家由来のマウス胎仔線維芽(MEF)細胞株(この株を生成するために使用した胚は、C57/BL6雌マウスと交配した129S5から得た)およびCHO-S細胞に、piggyBacトランスポザゼをコードするプラスミドと共に同時トランスフェクトした。トランスフェクションの24時間後に、培地にピューロマイシンを補充し、完全培地を3~4日ごとに交換しながら少なくとも2週間成長させて、安定した細胞株を選択した。抗ヒトPD-L1-PEにコンジュゲートされた抗体(eBioscience)を使用してフローサイトメトリーによってhPD-L1の発現を評価した。完全MEF培地は、10%v/vのウシ胎仔血清(Gibco)を補充したダルベッコ変法イーグル培地(Gibco)で構成された。完全CHO-S培地は、8mMのGlutamax(Gibco)で補充したCD-CHO培地(Gibco)で構成された。トランスフェクトされたCHO細胞をスクリーニング目的に使用した(実施例2を参照されたい)。

【1079】

b) マウス免疫付与のためのMEF細胞の調製:

細胞培養培地を除去し、細胞を1×PBSで1回洗浄した。細胞をトリプシンで5分間処理して、組織培養表面から細胞を離した。細胞を回収し、完全MEF培地の添加によってトリプシン中和した。次いで、細胞を10分間、300gで遠心分離させ、25mLの1×PBSで洗浄した。細胞を計数し、1×PBS中、適切な濃度で再懸濁した。

【1080】

c) PD-L1での免疫付与

ヒトカッパ(HK)軽鎖抗体を産生するヒト免疫グロブリン遺伝子を含有する遺伝子組換えKymouse(商標)HK株(Lee et al., Nature Biotechnology, 32, 6-363, 2014)に、ヒト抗PD-L1抗体の生成のための様々な免疫付与レジメンによって免疫付与した。

【1081】

修正皮下免疫付与手順(RIMMS, Kilpatrick et al., 「Rapid development of affinity matured monoclonal antibodies using RIMMS」; Hybridoma. 1997 Aug; 16(4):381-9の後に修正され、本明細書において以下、KM031と称する)を使用して可溶性組換えhPD-L1(R&D Systems, 156-B7、Fcキメラ)で、またはプライム・レスト・ブースト(prime-rest-boost)レジームにおける可溶性組換えhPD-L1を使用することによって、または腹腔内に投与された、可溶性組換えhPD-L1と、hPD-L1を発現する安定してトランスフェクトされたMEF細胞との組み合わせ(本明細書において以下、KM033と称する)によって、のいずれかで、マウスに免疫付与した。全ての免疫付与についてSigma Adjuvant Systemを使用し、安静間隔は通常、2~3週間であった。免疫原としてタンパク質を使用した場合、CpG(Hokkaido System Science)も投与した。ELISAおよびフローサイトメトリーによって特異的抗体の存在について連続血液試料または末端血液試料からの血清を分析し、力価のデータを使

10

20

30

40

50

用して（可能な場合）、ハイブリドーマ融合に使用するマウスを選択した。プライム・レスト・ブースト設定においてMEF-PDL1細胞単独、またはタンパク質単独でのKM042免疫付与であるさらなるレジメンも実施したが、hPDL1への結合が確認された6個の抗体のうち、中和抗体は同定されなかった。

【1082】

d) 組換えタンパク質のクローニングおよび発現

PDL1をコードするDNA配列を合成DNA列として購入し、Exp293およびCHO細胞中の一時的発現のために適切な哺乳動物発現ベクター内にクローニングした。配列表は、利用可能な場合、抗原の配列、および精製／標識のための親和性タグ（太字および下線で示されている）を示す（配列番号3～6を参照されたい）。

【1083】

e) 逆PDL1 ELISAプロトコルによる血清力価の判定

逆PDL1 ELISAプロトコルを使用してマウス血清試料中の力価を判定した。抗マウスIgG捕捉抗体（Southern Biotech）（PBS中で希釈した4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、50 μL /ウェル）を96ウェル低自家蛍光の高タンパク質結合プレート（Costar）に4℃で一晩吸着させた。PBS-Tween（0.1% v/v）で3回洗浄することによって過剰なIgGを除去し、PBS中、室温で1時間、ウェルを1% w/vウシ血清アルブミン（BSA、Sigma）でブロックし、その後、プレートをPBS-Tween（0.1% v/v）で3回洗浄した。試薬希釈剤（0.1% w/vのBSA/PBS）試料を希釈し、マウス血清の段階10倍希釈を調製した。次いで、この滴定の50 μL /ウェルを、ELISAプレートに添加した。免疫付与に起因する活性レベルの変化を判定するために、免疫付与前の各動物からの血清を試薬希釈剤中で1/100に希釈し、50 μL /ウェルをELISAプレートに添加した。インキュベーション後、前と同様にプレートを洗浄して、未結合のタンパク質を除去した。ビオチニル化hPDL1-his（自家生成されたタンパク質、配列番号3、Sulfo-NHS-LC-Biotin（Thermo）を使用して自家標識されている、試薬希釈剤中100 ng/mLで使用される、50 μL /ウェル）をプレートに添加し、室温で1時間インキュベートした。PBS-Tween（0.1% v/v）で洗浄することによって未結合のビオチニル化hPDL1を除去し、試薬希釈剤中で1/10,000に希釈されたストレプトアビジン-HRP（Sigma）の添加によって、残りのビオチニル化hPDL1を検出した。室温で1時間のインキュベーション後に、前述のようにプレートを洗浄し、50 μL のTMB（Sigma）をプレートに添加した。50 μL の1M硫酸（Fluka Analytical）を添加することによって反応を停止した。450 nmでのODをEnvisionプレートリーダー（PerkinElmer）上で測定した。1匹のマウスのみが免疫付与されたため、KM032について滴定を実施しなかった。KM031について、末端血液のみにおいて滴定を実施した。

【1084】

f) CHO-S発現hPDL1を使用したフローサイトメトリーによる血清力価の判定

FACS緩衝液（PBS+1% w/v BSA+0.1% w/v アジ化ナトリウム）中に懸濁させた、hPDL1を発現するCHO-S細胞を、ウェル当たり 10^5 細胞の密度で96ウェル、V字底プレート（Greiner）に分配した。FACS緩衝液中で試料を希釈して、マウス血清の滴定を調製した。次いで、この滴定の25 μL /ウェルを、細胞プレートに添加した。免疫付与に起因する活性レベルの変化を判定するために、免疫付与前の各動物からの血清をFACS緩衝液中で1/100に希釈し、25 μL /ウェルを細胞に添加した。細胞を4℃で1時間インキュベートした。細胞を150 μL のPBSで2回洗浄し、各洗浄ステップ後に遠心分離させて上清を吸引した（300 $\times g$ で3分間遠心分離させた）。抗体結合を検出するために、PEヤギ抗マウスIgG（Jackson ImmunoResearch）を、FACS緩衝液中で1/500に希釈し、50 μL を細胞に添加した。細胞を4℃の暗所で1時間インキュベートし、次いで、上記のように150 μL のPBSで2回洗浄した。細胞を固定するために、100 μL の2% v/v

パラホルムアルデヒドを添加し、細胞を4℃で30分間インキュベートした。次いで、細胞を300×gでの遠心分離によってペレット化し、プレートを100μLのFACS緩衝液中に再懸濁させた。BD FACS Array器具を使用したフローサイトメトリーによってPEシグナル強度（幾何平均）を測定した。滴定は、KM033のみについてこの方法で実施した。

【1085】

g) マウス組織単離および調製

最終ブースト後に、マウスを選別し、免疫付与したマウスから脾臓を切除し、1×PBS中で洗浄し、さらなる処理まで氷上で保存した。1×PBS (Invitrogen) および3%の熱失活したFBS (Invitrogen) を含有する緩衝液中で組織を調製した。45μmのストレーナー (BD Falcon) を通して組織をすり潰し、30mLの3% FBS/PBS緩衝液ですすいだ後に、4℃で10分間、700gで遠心分離させることによって、脾臓細胞を分散させた。赤血球を除去するために、ペレット化した脾臓細胞を4mLの赤血球溶解緩衝液 (Sigma) 中に再懸濁させた。4分間のインキュベーション後、3%のFBS/1×PBS緩衝液の添加によって溶解反応を停止した。細胞集塊を45μmのストレーナーで濾過して除去した。残りの脾臓細胞を、さらなる手順のためにペレット化した。KM031およびKM032について、腋窩、鼠径、および腸間膜リンパ節も除去し、さらなる処理まで氷上で滅菌1×PBS中に置いた。リンパ節を、脾臓細胞とは別々に処理した。リンパ節細胞を上記のように調製したが、赤血球溶解は受けなかった。残りのリンパ節細胞を、さらなる手順のためにペレット化した。

【1086】

h) ハイブリドーマ融合

脾臓およびリンパ節細胞をKM031およびKM032からプールされ、MACS (登録商標) 分離システムを使用して負の選択法に供した。簡潔には、リンパ節を使用した場合、それらの細胞を、赤血球溶解後に対応するマウスからの脾臓細胞と共にプールし、総細胞数を決定した。細胞を、 10^7 細胞当たり100μLの3% FBS/PBS緩衝液中に再懸濁させた後、 10^7 総細胞当たり10μLのPan B細胞ビオチン-抗体カクテル (Cat#130-095-813) および10μLの抗IgD-ビオチン抗体 (Cat#130-096-979) を添加し、4℃で10分間インキュベートした。2mLのFBS/PBS緩衝液を添加し、細胞を700gで10分間遠心沈殿させた。上清を完全に吸引し、100μLの新鮮な緩衝液を添加し、次いで、 10^7 細胞当たり30μLの抗ビオチンマイクロビーズ (Cat#130-047-302) を、7μLの抗マウスIgMマイクロビーズ (Miltenyi Biotec) と共に添加した。細胞を冷蔵庫中で15分間インキュベートした。次いで、細胞/マイクロビーズ混合物を、磁気MACS分離機に配置した、事前に湿らせたLDカラム (Miltenyi Biotec) に適用し、3%のFBS/PBS緩衝液で洗浄した。カラムを通して流れる未標識の細胞を3%のFBS/PBS緩衝液中で回収した。

【1087】

KM033細胞を、MACS (登録商標) 分離システムを使用して正の選択法に供した。赤血球溶解後、 10^7 細胞当たり80μLの3% FBS/PBS緩衝液中に脾臓細胞を再懸濁させた後に、抗マウスIgG1 (Cat#130-047-101) および抗マウスIgG2a+bマイクロビーズ (Cat#130-047-201) を添加し、4℃で15分間インキュベートした。次いで、細胞/マイクロビーズ混合物を、磁気MACS分離機に配置した、事前に湿らせたLSカラム (Miltenyi Biotec) に適用し、3%のFBS/PBS緩衝液で洗浄した。3%のFBS/PBS緩衝液中で、標識したカラム結合画分中のIgG陽性細胞を回収した。

【1088】

濃縮したB細胞をCpG (Hokkaido System Science) で一晩処理し (最終濃度25μM)、翌日に、BSA融合緩衝液 (0.3M D-ソルビトール、0.11mM酢酸カルシウム水和物、0.5mM酢酸マグネシウム四水和物、および0.

1% BSA (v/w)、pH 7.2に調節) 中で1回洗浄した。洗浄した細胞を、200 μ LのBSA融合緩衝液中に再懸濁させ、細胞数を決定した。SP2/0細胞を同じように処理したが、BSA融合緩衝液で1回洗浄する代わりに2回洗浄した。BTX ECM 2001 Electro Cell Manipulator (Harvard Apparatus) を使用して電気融合によって3:1の比でB細胞をSP2/0骨髓腫細胞に融合させた。核融合は、回収培地 (OPI (Sigma)、1 $\times$ L-Glutamax (Gibco)、20% FBS (Gibco、ハイブリドーマについてバッチ試験済み)、および0.05 mMの2-メルカプトエタノールを補充したダルベッコ変法イーグル培地 (高グルコース、フェノールレッド不含)) 中に一晩置いた後、回収培地1部および半固体培地9部 (ClonaCell-HYハイブリドーマ選択培地D、Stemcell Technologies) 中に再懸濁させ、10 cmのペトリ皿に播種した。12日後に可視のコロニーを96ウェルプレートに採取し、スクリーニング前にさらに2~3日間培養した。

【1089】

実施例2 - ハイブリドーマ上清スクリーニング

ハイブリドーマクローンの生成後、連続的な一次および二次スクリーンにおいてハイブリドーマ上清を評価し、ヒトPD-L1への抗体結合および受容体中和活性の基準に基づいて適切なハイブリドーマクローンを選択した。記載されるスクリーニングカスケードにおいて、9317個のハイブリドーマクローンを試験し、120個を一次ヒットとして同定した。その後、二次スクリーニング基準を使用することによって36個のハイブリドーマクローンを確認した (材料および方法、ならびに表1において詳細を参照されたい)。二次スクリーンによって同定したクローンの中で、所望の選択条件によって、4個のクローンが抗体の候補の一部として発明者らによって選択された (実施例3において詳細を参照されたい)。

【1090】

材料および方法

a) 一次スクリーン - 細胞発現ヒトPD-L1への結合

分泌抗体の、CHO-S細胞の表面上に発現されたhPD-L1に結合する能力について、ハイブリドーマ細胞から回収した上清をスクリーニングした。CHO-S hPD-L1結合を判定するために、10%のFBS (Gibco) を補充した80 μ LのF12培地 (Gibco) 中で、組織培養処理した、黒壁の透明底384ウェルプレート (Costar) に1 $\times$ 10⁴/ウェルで細胞をプレーティングし、27 $^{\circ}$ C、5% CO₂で一晩培養した。培養培地を384ウェルアッセイプレートから除去した。2 μ g/mLでハイブリドーマ維持培地 (HMM) 中の少なくとも5 μ Lのハイブリドーマ上清もしくは5 μ LのMIH1、またはHMM中に希釈したアイソタイプIgG1対照抗体 (場合によってはCm7と呼ばれ、Sigma M9269、1 μ g/mLの最終濃度) を各ウェルに添加した。HMMは、1 $\times$ Glutamax (Gibco)、20% v/vのFBS (Gibco)、0.05 mMの β -メルカプトエタノール、1 $\times$ HT補助剤 (Gibco)、および1 $\times$ ペニシリン/ストレプトマイシン (Gibco) を補充したAdvanced DMEM (Gibco) で構成された。500 ng/mLのIRDye 800CW抗マウスAb (LICOR) および0.2 μ MのDRAQ5 (Biostatus) を含有する45 μ LのFACS緩衝液を各ウェルに添加した。DRAQ5は、バックグラウンドウェルには添加しなかった。プレートを4 $^{\circ}$ Cで1時間インキュベートした。上清を吸引し、25 μ Lの4% v/vパラホルムアルデヒドを添加し、プレートを室温で15分間インキュベートした。プレートを100 μ LのPBSで2回洗浄し、次いで、洗浄緩衝液を完全に除去した。Odyssey Infrared Imaging System (LICOR (登録商標)) を使用してプレートをスキャンすることによって蛍光強度を読み取った。LICOR (登録商標) 推奨アルゴリズムに従って、抗マウス結合 (800 nmチャンネル) を、細胞数 (700 nmチャンネル) に対して正規化した。効果パーセントは、以下に詳述されるように計算した (方程式1)。0.2 μ g/mLの最終アッセイ濃

10

20

30

40

50

度で参照抗体を使用して全結合を定義した。0.2 μg/mLの最終アッセイ濃度でマウスIgG1アイソタイプ対照 (Sigma) を使用して非特異的結合を定義した。ヒット選択のための基準は、アッセイシグナルおよびスキニングしたプレートの目視検査に基づいた。

方程式1：一次スクリーン (LICOR) およびHTRFからの効果パーセンテージの計算

800%の応答値 (LICOR) または665/620 nm比 (方程式2を参照されたい) (HTRF) を使用

【数1】

$$\text{効果パーセント} = \frac{(\text{試料ウェル-非特異的結合}) \times 100}{(\text{全結合-非特異的結合})}$$

非特異的結合=アイソタイプ対照マウスIgG1を含有するウェルからの値

全結合=参照抗体を含有するウェルからの値

【1091】

b) 一次スクリーン：組換えPD-L1への結合

CHO-S発現PD-L1への結合のスクリーニングと並行して、分泌抗体の、組換えタンパク質 (自家で産生された) として発現されたhPD-L1に結合する能力について、ハイブリドーマウェルから回収した上清をスクリーニングした。ビオチニル化hPD-L1を使用してHTRF (登録商標) (均一時間分解蛍光法、Cisbio) アッセイフォーマットによって組換えPD-L1への分泌抗体の結合を同定した。10 μLのハイブリドーマ上清を白色の384ウェルの低容量非結合表面ポリスチレンプレート (Greiner) に移した。HTRFアッセイ緩衝液 (PBS (Sigma) + 0.53 M KF (Sigma) + 0.1% w/v BSA (Sigma)) 中に希釈した5 μLの230 nMビオチニル化hPD-L1を、10 μLのハイブリドーマ上清または3.3 nMの使用濃度に希釈した10 μLの参照抗体と共に、室温で1時間、事前にインキュベートした。陰性対照ウェルについて、10 μLのHMMを添加した。ストレプトアビジンD2 (Cisbio)、およびユーロピウムクリプテート (Cisbio) で標識したヤギ抗マウスIgG (Southern Biotech) を、いずれもHTRFアッセイ緩衝液中で1/100に希釈し、5 μLのこの混合物を全てのウェルに添加した。EnVisionプレートリーダー (Perkin Elmer) を使用して620 nmおよび665 nmの発光波長で時間分解蛍光を読み取る前に、プレートを暗所で2時間インキュベートさせた。HTRF (登録商標) アッセイ技術のさらなる詳細は、Mathis (1995) Clinical Chemistry 41 (9), 1391-1397に見出すことができる。

【1092】

各試料について、それぞれ方程式2および方程式1に従って665/620比および効果パーセントを計算することによってデータを分析した。

【数2】

方程式2：665/620比の計算

$$665/620 \text{ 比} = (\text{試料} 665/620 \text{ nm値}) \times 10000$$

【1093】

一般に、ヒット選択のための基準は、10%以上の効果に基づいた。場合によっては、ヒット選択は、20%以上の効果に基づいた。

【1094】

二次スクリーンへの進行は、組換えPD-L1結合ヒットおよびCHO細胞上に発現されたヒトPD-L1への結合からのデータの組み合わせに基づいた。

【1095】

c) 二次スクリーニング：細胞発現組換えヒトPD-L1または天然に発現されたhPD-L1への結合、および結合親和性

一次スクリーン選択基準を使用して選択されたウェルが、発明者らが設定した必要な特徴を有したかどうかを判定するために、いくつかのアッセイを実施した。一次スクリーニングからヒットとして選択したハイブリドーマクローンを、3日間培養し、ハイブリドーマ細胞から回収した上清を試験して、分泌抗体が、場合によってCHO-S発現hPD-L1、または場合によってES2細胞に結合するかどうかを評価した。さらに、組換えhPD-L1 Fcを中和させる能力、CHO-S hPD-L1またはES2細胞への結合もまた評価した。SPRによるヒトPD-L1への抗体の結合もまた試験した。

【1096】

d) 細胞発現hPD-L1への結合、および中和、およびPD-L1へのhPD-L1結合
hPD-L1を発現するCHO-S細胞またはES2細胞のいずれかに結合する能力について、ハイブリドーマ上清の結合を試験した。hPD-L1を発現するCHO-S細胞（自家生成された）、またはhPD-L1を天然に発現するES2細胞（ATCC CRL-1978）をFACS緩衝液中で希釈し、ウェル当たり $0.5 \sim 1 \times 10^5$ 細胞の密度で96ウェルのV字底プレート（Greiner）に分配した。細胞を150 μ LのPBSで洗浄し、300 gで3分間遠心分離させた。上清を吸引し、150 μ LのPBSを添加した。この洗浄ステップを繰り返した。

【1097】

50 μ Lのハイブリドーマ上清または精製したハイブリドーマ材料を洗浄した細胞に添加し、そこに500 ng/mLのヒトPD-L1 Fc（自家、配列番号6）を添加した。参照抗体を2 μ g/mLで培地に添加した。精製した材料を使用した場合、細胞への添加の前に、600 nMの最大濃度から滴定を調製した。上清を使用した場合、未希釈の上清、および3つの段階2倍希釈物を細胞に添加した。細胞を4°Cで30分間インキュベートした。細胞を150 μ LのFACS緩衝液で2回洗浄し、各洗浄ステップ後に300 $\times$ gで3分間遠心分離させて上清を吸引した。

【1098】

抗体および受容体結合を検出するために、FACS緩衝液中で1/500に希釈した50 μ Lのヤギ抗マウスIgG（Jackson ImmunoResearch）およびAPC抗マウスIgG（Jackson ImmunoResearch）を細胞に添加した。細胞を4°Cで15分間、暗所でインキュベートした。細胞を上記のように2回洗浄し、分析のためにFACS緩衝液中で再懸濁させた。BD FACS Array器具を使用したフローサイトメトリーによってPEおよびAPCシグナル強度（幾何平均）を測定した。さらなる計算を伴わずに幾何平均値としてデータをプロットした。

【1099】

e) 表面プラズモン共鳴による親和性の判定

ProteOn XPR36（BioRad）アレイSPRマシンでラベルフリー表面プラズモン共鳴（SPR）分析を実施した。GE Healthcareの抗マウスIgGのアミン結合を使用して、抗マウスIgG捕捉表面をGLCバイオセンサチップ上に作製した。試験抗体をこの表面上に捕捉し、256 nM、64 nM、16 nM、4 nM、および1 nMでヒトPD-L1（自家）を分析物として使用した。HBS-EP（Teknova H8022）を使用してアッセイを25°Cで実施した。結合センサグラムを参照するために緩衝液のみを使用した。ProteOn XPR36分析ソフトウェアに固有の1:1モデルを使用してデータを分析した。場合によっては、ハイブリドーマ上清を抗体源として使用し、他の場合では、分析前にハイブリドーマ上清から抗体を精製した（以下を参照されたい）。場合によっては、タンパク質A/G捕捉表面を使用した。これは、Biorbytのタンパク質A/Gのアミン結合をよしてGLMバイオセンサ上に作製

した。

【1100】

f) ハイブリドーマ上清からの抗体の精製

重力流カラム中のタンパク質G樹脂を最初に水で、次いで50mMの水酸化ナトリウムまたはIgG溶出液（Pierce）で洗浄し、次いで、組織培養グレードPBSで平衡させた。10% v/vの10×組織培養グレードPBSを含有する、浄化されたハイブリドーマ上清を、平衡タンパク質Gカラムに数回適用した。樹脂を組織培養グレードPBSで洗浄して、未結合の材料を除去した。次いで、抗体をIgG溶出液（Pierce）で溶出し、次いで、溶出画分を100mMの最終TRIS（pH8.0）で中和させた。次いで、10kDaカットオフ遠心濾過ユニットにおける遠心分離により<1.5mLまで溶出画分を濃縮した。次いで、組織培養グレードPBSを添加し、試料を再び<1.5mLまで濃縮した。IgGのナノドロップに固有のモル吸光係数を使用してタンパク質濃度をOD₂₈₀で定量化した。最後に、試料をSDS-PAGEで分析して純度を評価した。

10

【表1】

表1－ハイブリドーマクロンスクリーニングの要約

実験ID	スクリーニングされたハイブリドーマの数	選別された一次ヒットの数	確認された二次ヒットの数	リード候補mAbの数
KM031	1872	41	4	0
KM032	115	14	6	1
KM033	7330	66	26	1

20

【1101】

実施例3－抗体候補選択基準

ES2細胞上で天然に発現されたhPD-L1への結合、およびES2細胞への組換えヒトPD-L1結合の中和を、二次スクリーンヒット選択のための基準として使用した。ヒトPD-L1に対する高い親和性および中和能力の組み合わせによって、精製およびさらなる特性評価に進めるためのヒットを判定した。

30

【1102】

候補となった抗体の選択および特性評価の後、順方向プライマーおよび逆方向プライマーの混合物を使用するRT-PCRを使用してそれらの完全ヒト可変ドメインを回収した。抗体をヒトIgG1骨格に再フォーマット化し、CHO-S細胞中の一過性発現系を使用して発現させた。

【1103】

材料および方法

a) ハイブリドーマ細胞からのRNA単離

TRIzol（商標）試薬（Invitrogen）を使用して全RNAをハイブリドーマ細胞から抽出した。単離したRNAの量および質を分光測定で分析した。

40

【1104】

b) RT-PCRによる抗体可変ドメイン回収

選択したクローンを使用して全RNAを調製し、これをRT-PCR反応において使用して、重鎖および軽鎖V領域を回収した。マウスIgG特異的逆方向プライマーおよびヒトIgリーダー配列特異的順方向プライマーのセットを重鎖に使用した。マウスカッパ定常領域特異的逆方向プライマーおよびヒトカッパリーダー配列特異的順方向プライマーのセットをカッパ軽鎖に使用した。アガロースゲル電気泳動によってRT-PCR産物を分

50

離し、予測サイズのDNAがゲル精製され、順方向および逆方向に配列決定される。代替的には、RT-PCR産物をクローニングベクターにサブクローニングし、個々のコロニーのDNAを配列決定のために提出した。

【1105】

実施例4－最終リードパネルの選択

組換え発現された抗体をSPRによって分析して、カニクイザルPD-L1およびヒトPD-L1への結合を確認した。また、樹状細胞-T細胞混合リンパ球反応（MLR）において、IFN γ 産生を増強する能力について抗体を試験した（図1）。一貫した免疫刺激性効果、ならびにヒトおよびカニクイザルPD-L1の両方への結合を有する抗体を最終リードパネルとして選択し、これらは、クローン84G09およびクローン1D05と呼ばれた。図1のデータは、単一の実験からのものである。さらに5回の実験を実施し、同様の結果を示した（84G09は、5回中3回の実験で活性を示し、1D05は、4回中3回の実験で活性を示し、1A01は、3回中1回の実験で活性を示し、8B09は、3回中0回の実験で活性を示した）。1回のさらなる実験は失敗した（陽性対照を含む）。

【1106】

材料および方法

a) ヒト定常領域を有する抗体の分析のための表面プラズモン共鳴

Protein XPR36 (BioRad) アレイSPRマシンでラベルフリー表面プラズモン共鳴（SPR）分析を実施した。アミン結合によって抗ヒトFc抗体（Jackson Labs 09-005-008、109-006-008、および309-006-008）の組み合わせを使用して、抗ヒトIgG捕捉表面をGLCバイオセンサチップ上に作製した。試験抗体をこの表面上に捕捉し、128nM、32nM、8nM、2nM、0.5nM、および0nMでヒトPD-L1-hisおよびカニクイザルPD-L1-FLAG（自家、配列番号5）を分析物として使用した。Protein XPR36分析ソフトウェアに固有の1:1モデルを使用してデータを分析した。

【1107】

b) 樹状細胞-T細胞MLR（混合リンパ球反応）

樹状細胞を単球前駆体から生成した。Ficoll-Paque plus (GE Healthcare) 密度勾配遠心分離を使用して白血球除去系チャンバ（NHSBT）から単離した末梢血単核細胞（PBMC）から単球前駆体を単離した。負の選択磁気分離ビーズ（Miltenyi Biotec）を使用して単球をPBMCから単離した。単球を96ウェルの平底TCプレートに 5×10^4 /ウェルおよび 1×10^4 /ウェルでプレATINGし、サイトカインGM-CSFおよびIL-4（いずれもPeprotech）と共に100ng/mLで7日間、培養培地（10% v/vのFBSおよび2nMのグルタミン（培養培地）を補充したAdvanced RPMI (Gibco) 中で培養した。

【1108】

7日後に、負の選択磁気分離ビーズ（Miltenyi）を使用して同種PBMCからT細胞を精製した。精製後、遠心分離および吸引によって単離緩衝液を除去した。細胞を 1×10^6 細胞/mLで培養培地中に再懸濁させ、DCのみのウェルを除いた全てのウェルに100 μ LのT細胞を添加した。さらに100 μ Lの培養培地をDCのみ、およびT細胞のみのウェルに添加した。抗体の段階3倍希釈物を培養培地中で調製した（最大濃度60nM最終）。10 μ Lの各希釈物を細胞に添加した。

【1109】

細胞を37℃で5日間インキュベートした。この期間の後、製造業者の指示に従い、Duoset ELISA (R&D Systems) によってIFN- γ を測定した。

【1110】

実施例5－鉛抗体の詳細な特性評価

鉛抗体84G09および1D05を、37℃でのSPR、中和アッセイにおける抗体の完全滴定、およびPD-L1に結合するがPD-L2に結合しないことの確認を含む、詳

10

20

30

40

50

細な特性評価に供した。抗体はまた、混合リンパ球反応による分析のためにヒトIgG4 (PE) 定常領域 (配列番号199) で発現された。鉛抗体は、37℃でサブナノモル親和性を保持し、PD-1およびCD80の両方に対するPD-L1結合の強力な中和を示す。抗体は、PD-L2と交差反応せず、樹状細胞上で天然に発現されたPD-L1に結合し、MLRにおけるIFN γ 産生の強力な刺激因子である。

【1111】

a) ヒトPD-L1 / PD-1 中和アッセイ (ELISA)

1 μ g/mLに希釈したPD-1 Fc (自家、配列番号6) を96ウェル低自家蛍光の高タンパク質結合プレート (Costar) に4℃で一晩吸着させた。PBS-Tween (0.1% v/v) で洗浄することによって過剰なタンパク質を除去し、PBS中、室温で1時間、ウェルを1% w/v ウシ血清アルブミン (BSA, Sigma) でブロックし、その後、プレートを前述のように洗浄した。抗体の30 μ L 滴定 (1/3 希釈) を、ELISAアッセイ緩衝液 (PBS+0.1% BSA) 中で希釈した96ウェルの非結合プレートに添加した。50 nMの使用濃度 (25 nM最終アッセイ濃度 [FAC]) の30 μ Lのビオチニル化PD-L1 his (自家、配列番号3) を、30 μ LのELISAアッセイ緩衝液を添加した対照ウェルを除いて、プレートに添加した。プレートを30分間インキュベートした後に、コーティングしたプレートに50 μ Lを移した。コーティングしたプレートを室温で1時間インキュベートした。PBS-Tween (0.1% v/v) で洗浄することによって過剰なタンパク質を除去した。DELFLIAアッセイ緩衝液 (Perkin Elmer) 中で1/1000に希釈した、ストレプトアビジンで標識したユーロピウム (Perkin Elmer) を使用して、PD-L1結合を検出した。プレートをTBS (トリス緩衝生理食塩水) - Tween (0.1% v/v) で洗浄し、50 μ L / ウェルのDELFLIA Enhancement溶液 (Perkin Elmer) をプレートに添加した。Envisionプレートリーダー (Perkin Elmer) 上で、時間分解蛍光を615 nmで測定した。方程式3を使用して特異的結合のパーセンテージを計算した。4パラメータロジスティック方程式 (方程式4) を使用する曲線適合によって、GraphPad Prismソフトウェアを使用してIC₅₀値を判定した。結果は図2に示され、表2に要約される。

【数3】

方程式3 : 受容体結合 (ELISA) のパーセンテージ

615 nmでの蛍光に基づく

$$\text{特異的結合\%} = \frac{\text{試料値} - \text{非特異的結合}}{\text{全結合} - \text{非特異的結合}} \times 100$$

全結合 = ビオチニル化PD-L1 (抗体なし)

非特異的結合 = ビオチニル化PD-L1 なし

【数4】

方程式4 : 4パラメータロジスティック計算

$$Y = \text{下位} + (\text{上位} - \text{下位}) / (1 + 10^{((\text{Log IC}_{50} - X) * \text{Hill Slope}))})$$

X = 濃度の対数

Y = 特異的結合 (方程式3)

上位および下位 = Y (特異的結合) と同じ単位のプラトー

10

20

30

40

50

【1112】

Xと同じ単位のLog IC₅₀。Yは下位で開始し、S字状に上位に進む。特異的結合は、Xが増加するにつれて減少する。

【1113】

c) CHOヒトPD-L1/PD-1またはCD80中和アッセイ（フローサイトメトリー）

トランスフェクトされていない（WTと呼ばれる）かまたはhPD-L1でトランスフェクトされたCHO-Sを、FACS緩衝液中で希釈し、50μL中、ウェル当たり1×10⁵細胞の密度で96ウェルのV字底プレート（Greiner）に分配した。1μM最終アッセイ濃度（FAC）の、FACS緩衝液中の1/2希釈系列からの滴定としてビオチニル化ヒトPD-1-Fc（自家発現、配列番号6）またはCD80-Fc（R&D Systems）を調製した。300nM使用濃度（150nM FAC）から、FACS緩衝液中の1/3希釈系列として抗体滴定を調製した。ビオチニル化PD-1またはCD80をFACS緩衝液中で60nM使用濃度（30nM FAC）まで希釈した。プレートを300×gで3分間遠心分離して上清を吸引した。25μLのリガンドおよび25μLの抗体溶液（または50μLのリガンド滴定）を細胞に添加し、4℃で1時間インキュベートした。細胞を150μLのPBSで洗浄し、300gで3分間遠心分離させた。上清を吸引し、150μLのPBSを添加した。この洗浄ステップを繰り返した。FACS緩衝液中で1/500に希釈した50μLのストレプトアビジン-AlexaFluor 647（Jackson ImmunoResearch）の添加によって、結合したCD80またはPD-1の存在を検出した。細胞を4℃で15分間、暗所でインキュベートした。細胞を上記のように洗浄した。細胞を固定するために、100μLの2% v/vパラホルムアルデヒドを添加し、細胞を4℃で30分間インキュベートし、細胞を300×gで遠心分離させることによってペレット化し、プレートを100μLのFACS緩衝液中で再懸濁させた。BD FACS Array器具を使用したフローサイトメトリーによってAlexaFluor 647シグナル強度（幾何平均）を測定した。結果は図3および4に示され、表2に要約される。

【数5】

方程式5：受容体結合（フローサイトメトリー）のパーセンテージ

幾何平均蛍光に基づく

$$\text{特異的結合\%} = \frac{\text{試料値} - \text{非特異的結合}}{\text{全結合} - \text{非特異的結合}} \times 100$$

全結合＝ビオチニル化PD-1またはCD80のみ（抗体なし）

非特異的結合＝リガンドなしストレプトアビジンAlexaFluor 647のみ

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2：鉛抗体結合、およびPD-1またはCD80に対するPD-L1結合の中和

クローン ID	ヒト PD- L1(37℃で nM)	Cyno PD-L1 (37℃で nM)	受容体中和 (n の平均=3)		
			PD-L1/PD-1 中和(FACS) IC ₅₀ (nM)	PD-L1/CD80 中和(FACS) IC ₅₀ (nM)	PD-L1/PD-1 中和(ELISA) IC ₅₀ (nM)
1D05	0.42 K _{on} =1.85μM K _{off} =0.779mM	0.43 K _{on} =1.89μM K _{off} =0.813mM	2.21	1.18	5.21
84G09	0.43 K _{on} =2.43μM K _{off} =1.05mM	0.52 K _{on} =2.61μM K _{off} =1.35mM	1.82	1.60	7.90
ベンチマ ーク	0.25	4.79	1.85	1.42	14.1

【1114】

d) PD-L1/PD-L2 結合

PD-L1-Fc (R&D Systems) およびPD-L2-Fc (R&D Systems) を 2 μg/mL に希釈し、96 ウェルの高タンパク質結合プレート (Greiner) に 4℃ で一晩、50 μL/ウェルで別々に吸着させた。PBS-Tween (0.1% v/v) で洗浄することによって過剰なタンパク質を除去し、ウェルを 250 μL/ウェルの Pierce Protein Free Blocking Buffer (Thermo, 37572) で 1 時間ブロックし、その後、プレートを前述のように洗浄した。ビオチニル化抗 PD-L1 抗体 (自家) または抗 PD-L2 対照抗体 (R&D Systems) をブロッキング緩衝液中で希釈し、10 μg/mL から 3 倍段階希釈を実施した。100 μL の各抗体希釈物を二連でプレートに添加し、室温で 1 時間インキュベートした後に、上記のように洗浄した。DELTA アッセイ緩衝液 (Perkin Elmer) 中で 1/1000 に希釈した、ストレプトアビジンで標識したユーロピウム (Perkin Elmer) を使用して、抗体結合を検出した。プレートを TBS (トリス緩衝生理食塩水) - Tween (0.1% v/v) で洗浄し、50 μL/ウェルの DELTA Enhancement 溶液 (Perkin Elmer) をプレートに添加した。Envision プレートリーダー (Perkin Elmer) 上で、時間分解蛍光を 615 nm で測定した。結果は図 5 に示される。

【1115】

e) SPR 分析

アッセイを 37℃ で実施したことを除いて、実施例 4 の通りにラベルフリー表面プラズモン共鳴 (SPR) 分析を実施した。さらに、37℃ でアッセイを行う人為的結果に起因して、結合センサグラムの最良の参照は、ヒト PD-L1 と同じ濃度を使用した陰性対照抗体からのセンサグラムを使用することであることが見出された。結果は、表 2 に示される。

【1116】

f) 混合リンパ球反応

増殖した CD4⁺ T 細胞を解凍し、アッセイ日の前に AIM V (著作権) 培地 (Gibco) 中で 37℃、5% CO₂ で一晩静止させた。抗ヒト PD-L1 mAb の段階希釈を AIM 培地中で、4×最終濃度で調製した。50 μL の希釈した mAb を 96 ウェルの U 字底プレートに添加した。50 μL の AIM 培地中の 1×10⁴ 個の未成熟樹状細胞

(iDC)、および100μLのAIM培地中の 1×10^5 個の増殖したCD4⁺ T細胞（製造業者の指示に従ってLife TechnologiesのDynabeads Human T-Activator CD3/CD28 (Invitrogen/Applied Biosystems、Cat No: 11131D) を使用して増殖させた) を、各ウェル中の抗体希釈物に添加した。対照ウェルは、200μLのAIM培地中、CD4⁺ T細胞単独、iDC単独、CD4⁺ T細胞およびiDC (IgGアイソタイプアイソタイプ対照抗体を含むかまたは含まない) を含む。反応プレートを、加湿インキュベーター中で5日間インキュベートした(5%のCO₂中、37℃)。アッセイの終わりに、プレートを遠心沈殿させ(528×gで3分間)、軽いピペッティングによりウェルから100μLの上清を回収した。製造業者の指示に従ってヒトIFNγ Quantikine ELISAキット(R&D Systems) を使用して上清を分析した。結果は図6に示される。

10

【1117】

g) 1D05および84G09の遺伝子セグメント使用の配列決定および特性評価
Source Bioscienceによって抗体を配列決定し、V遺伝子を生殖細胞系配列と比較した。

【表3】

表3ー鉛抗体のV領域使用

抗体クローンID	V 遺伝子	D 遺伝子	J 遺伝子	CDRH3の長さ(aa)	非生殖細胞系CDRH3(aa)	V 遺伝子	J 遺伝子	CDRL3の長さ(aa)	非生殖細胞系CDRL3(aa)
1D05	IGHV3-9*01	IGHD3-10*01	IGHJ5*02	16	6	IGKV1D-39*01	IGKJ5*1	9	0
84G09	IGHV3-9*01	IGHD3-10*01	IGHJ5*02	15	4	IGKV1D-39*01	IGKJ5*1	9	1

20

【1118】

h) 天然に発現されたPD-L1への鉛抗体の結合
84G09および1D05 Alexa Fluor 647で標識し、単球前駆体由来する樹状細胞を染色するために使用した。これは、鉛抗体が、ヒト樹状細胞上に天然に発現されるPD-L1を示す。データは、図7に示される。

【1119】

材料および方法

添加物を含まないRPMI 1640培地中にPBMCを懸濁させ、37℃で2時間、組織培養フラスコに接着させた。非付着細胞を除去し、フラスコをPBSで3回洗浄した。PBSを除去し、100ng/mLのGM-CSFおよびIL-4 (いずれもPeprotech) を含有するRPMI 10% hiFBS (Gibco) と交換した。細胞を37℃で7日間培養し、その後、細胞スクレーパーを使用してフラスコから除去した。

40

【1120】

細胞をFACS緩衝液(PBS 1%w/v BSA 0.1%w/v アジ化ナトリウム) 中で再懸濁させ、 10^5 細胞/ウェルでプレーティングし、FcγRへの抗体結合を防止するためにTruStain FcX (Biolegend) と共に10分間インキュベートした。Alexa Fluor 647 標識抗体を5μg/mLの最終濃度で添加し、4℃で1時間インキュベートした。次いで、FACS緩衝液中で細胞を3回洗浄し、4%のパラホルムアルデヒド(Affymetrix) 中で20分間固定させた。固定後、細胞を以前のように3回洗浄し、フローサイトメトリーによる分析のためにFACS緩衝液

50

中に再懸濁させた。MACSQuantフローサイトメトリー (Miltenyi Biotec) を使用してデータを取得し、FlowJo v10で分析した。

【1121】

実施例6－抗原調製、免疫付与手順、ならびに抗原特異的B細胞選別およびV領域回収
前述のKyMouse (商標) 系を使用してさらなる抗ヒトPD-L1モノクローナル抗体を生成した。遺伝子組換えHKマウスに、マウス胎仔線維芽細胞 (MEF) 細胞上に提示された、可溶性組換えヒトおよびマウスPD-L1、または表面発現されたヒトおよびマウスPD-L1で免疫付与した。逆ELISAによって血清滴定を実施し、最も高い力価を有するマウスを処理用を選択した。各レジームの終わりに、脾臓およびリンパ節を除去した。組織を単一細胞懸濁液に調製し、FACSによって抗原特異的B細胞を選別するために染色した。

10

【1122】

材料および方法

a) マウスの免疫付与

KM032 (本明細書において以降、KM121と記載する) について実施例1に記載したスケジュールに従って、マウスに、可溶性組換えヒトPD-L1、またはヒトおよびマウスPD-L1タンパク質 (自家) の組み合わせで免疫付与した。また、KM033 (本明細書において以降、KM122と記載する) について実施例1に記載したスケジュールに従って、ヒトPD-L1タンパク質、およびヒトまたはマウスPD-L1を発現するMEF細胞で免疫付与した。実施例1に従うが、マウスPD-L1配列をヒトPD-L1配列と交換し、抗マウスPD-L1検出抗体 (eBioscience) を抗ヒトPD-L1検出抗体と交換して、マウスPD-L1を発現するMEF細胞を生成した。

20

【1123】

b) 逆PD-L1 ELISAプロトコルによる血清力価の判定

以下の変更を伴って、実施例1に従い逆PD-L1 ELISAプロトコルを使用してマウス血清試料中の力価を判定した。自家生成されたhPD-L1-hisを、Lightning Linkキット (Innova Biosciences) を使用して自家標識し、試薬希釈剤中1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、50 μL /ウェルで使用した。DELFIAアッセイ緩衝液 (Perkin Elmer) 中で1/1000に希釈した、ストレプトアビジン-ユーロピウム (Perkin Elmer) の添加によって、結合したhPD-L1を検出した。室温で1時間の暗所でのインキュベーション後、TBS (トリス緩衝生理食塩水) - Tween (0.1% v/v) を使用してプレートを洗浄し、50 μL /ウェルのDELFIA Enhancement溶液 (Perkin Elmer) をプレートに添加した。Envisionプレートリーダー (Perkin Elmer) 上で、時間分解蛍光を615 nmで測定した。蛍光データをユーロピウム数としてプロットした。

30

【1124】

c) 抗原特異的B細胞の選別およびV領域の回収

使用した方法は、実質的にPCT出願第WO2015/040401号の実施例に記載される通りであり、これは、参照により本明細書に組み込まれる。簡潔には、KM121およびKM122免疫付与レジームから単離した脾臓細胞およびリンパ節細胞を、目的の細胞 (CD19) の選択のためのマーカーを含有する抗体カクテルで染色し、一方で不要な細胞を最終選別集団から排除した (IgM、IgD、7AAD)。CD19⁺ B細胞を、ヒトPD-L1 (配列番号1) およびマウスPD-L1 (配列番号325、Lightning Linkキットを使用してAlexaFluor647およびAlexaFluor488でそれぞれ自家染色されている) でさらに標識して、特異的抗体を産生するB細胞を検出し、ヒトPD-L1、またはヒトおよびマウスPD-L1の両方に結合する細胞を選択した。これらの細胞をFACSによって融解緩衝液内に単一細胞選別した。RT-PCR、およびさらに2ラウンドのPCRを使用してV領域配列を回収し、次いで、マウスIgG1定常領域に架橋し、HEK293細胞において発現させた。PD-L1結合抗体の存在について、HEK293細胞からの上清をスクリーニングした。この方法

40

50

を、本明細書において以降、BCTと呼ぶ。

【1125】

実施例7－上清スクリーニング

BCT上清をHTRFによってスクリーニングし、選択した一次ヒットを、細胞発現組換えhPD-L1およびPD-1結合の中和について、ならびにヒト、カニクイザル、およびマウスPD-L1組換えタンパク質への結合の親和性について、この実施例に記載されるように、SPRによってさらにスクリーニングした。ヒトに対して、および場合によってはカニクイザルPD-L1に対しても、1nMまたはそれよりも良好な親和性を有するKM121抗体をさらなる特性評価のために進めた。KM122については、ヒトおよびカニクイザルPD-L1の両方に対する高親和性(<1nM)の結合と共に、細胞発現PD-L1に対するPD-1結合を中和させる能力を有する抗体を進めた。抗体は、マウスPD-L1には結合しなかった。

【1126】

a) 一次スクリーン－組換えヒトPD-L1への結合(BCT上清)

分泌抗体の、組換えタンパク質(自家で産生された)として発現されたhPD-L1に結合する能力について、BCT発現から回収した上清をスクリーニングした。FluoProbes(登録商標)647H(Innova Biosciences)で標識したPD-L1(本明細書において、それぞれFluoProbes(登録商標)647Hで標識したヒトPD-L1およびPD-L1について647 hPD-L1または647 mPD-L1と呼ばれる)を使用して、HTRF(登録商標)(均一時間分解蛍光、Cisbio)アッセイフォーマットによって組換えヒトおよびマウスPD-L1に対する分泌抗体の結合を同定した。5μLのBCT上清を白色の384ウェルの低容量非結合表面ポリスチレンプレート(Greiner)に移した。HTRFアッセイ緩衝液中で希釈した5μLの25nM 647 hPD-L1または647 mPD-L1を全てのウェルに添加した。参照抗体をBCT培地(Gibco#A14351-01)中で40nMまで希釈し、5μLをプレートに添加した。陰性対照のウェルについては、BCT培地中で40nMまで希釈した5μLのマウスIgG1(Sigma M9269、場合によってはCM7と呼ばれる)を添加した。HTRFアッセイ緩衝液中で1/2000に希釈したユーロピウムクリプテート(Cisbio)で直接標識した10μLのヤギ抗マウスIgG(Southern Biotech)の添加によってPD-L1に対する分泌抗体の結合を検出した。EnVisionプレートリーダー(Perkin Elmer)を使用して620nmおよび665nmの発光波長で時間分解蛍光を読み取る前に、プレートを暗所で2時間インキュベートさせた。

【1127】

各試料について、それぞれ方程式2および方程式1に従って665/620比および効果パーセントを計算することによってデータを分析した。

【1128】

KM121については、30パーセント以上の効果に基づいて一次ヒットを選択し、一方でKM122については、40パーセント以上の効果に基づいて一次ヒットを選択した。

【1129】

二次スクリーンへの進行は、組換えPD-L1結合からのデータに基づいた。

【1130】

b) 二次スクリーン－細胞発現hPD-L1への結合、およびPD-1へのhPD-L1結合の中和(BCT上清)

hPD-L1を発現するCHO-S細胞に結合する能力について、BCT上清の結合を試験した。hPD-L1を発現するCHO-S細胞(自家生成された)をFACS緩衝液(PBS 1% BSA 0.1% アジ化ナトリウム)中で希釈し、ウェル当たり0.5~1×10⁵細胞の密度で96ウェルのV字底プレート(Greiner)に分配した。細胞を150μLのPBSで洗浄し、300gで3分間遠心分離させた。上清を吸引し、150μLのPBSを添加した。この洗浄ステップを繰り返した。

【1131】

BCT培地中で300 nMまで希釈した、25 μ LのBCT未希釈上清、参照抗体、または対照抗体を、洗浄した細胞に添加した。25 μ Lの30 nMビオチニル化ヒトPD-1（自家）を添加し、細胞を4℃で60分間インキュベートした。150 μ LのFACS緩衝液を添加し、細胞を上記のように洗浄した。ビオチニル化PD-1および抗PD-L1抗体の結合を検出するために、ストレプトアビジン647（Jackson ImmunoResearch）および抗マウスPE（Jackson ImmunoResearch）をFACS緩衝液中で1/500に各々希釈し、50 μ Lのこの混合物を細胞に添加した。細胞を4℃で60分間インキュベートした。細胞を150 μ LのFACS緩衝液で2回洗浄し、各洗浄ステップ後に300 $\times$ gで3分間遠心分離させて上清を吸引した。50 μ Lの4%パラホルムアルデヒドの添加によって細胞を一晩固定した。細胞を上記のように1回洗浄し、分析のためにFACS緩衝液中で再懸濁させた。BD FACS Array器具を使用したフローサイトメトリーによってPEおよびAPCシグナル強度（幾何平均）を測定した。さらなる計算を伴わずに幾何平均値としてデータをプロットした。

10

【1132】

KM121については、ヒトPD-L1への高親和性（<1 nM）結合に基づいて二次ヒットを選択した。KM122については、ヒトおよびカニクイザルPD-L1への同等の高親和性（<1 nM）結合、ならびに細胞発現PD-L1へのPD-1結合を中和させる能力に基づいて二次ヒットを選択した。結果を表4に要約する。

【表4】

20

表4－BCTクローンスクリーンの要約

実験ID	スクリーニングされたBCT上清の数	選別された一次ヒットの数	確認された二次ヒットの数
KM121	984	162	7*
KM122	1312	263	45**

*これらの二次ヒットのうちの3つは一次ヒットに含まれず、SPRおよび中和のみによってスクリーニングした

**1つのヒットは一次スクリーンによって同定されたが、二次スクリーンのために利用可能な材料が不十分であった。再発現後、クローンは、<1 nMの親和性でヒトおよびカニクイザルPD-L1に結合することが示され、進められた。

30

【1133】

c) 表面プラズモン共鳴による結合の分析

Protein XPR36 ArrayシステムでSPR分析を実施した。一級アミン結合によって抗マウスIgG（GE Healthcare BR-1008-38）をGLMチップ上に固定化した。抗体をBCT上清から直接捕捉した。ヒト、マウス、およびカニクイザルPD-L1を分析物として使用し、単一濃度で捕捉抗体上を通過させた。結合センサグラムを0 nM（すなわち、緩衝液単独）注入と二重参照し、Protein分析ソフトウェアに固有の1:1モデルを称してデータを分析した。アッセイを25℃で実施し、HBS-EPを泳動用緩衝液として使用した。

40

【1134】

実施例8－選択した抗体の特性評価

選択したヒットをヒトIgG1定常領域で再発現させ、Source Bioscienceでの配列決定に送った。V領域使用は、表5に列挙される。次いで、ELISAでヒットを分析して、PD-L1/PD-1相互作用およびPD-L1/CD80相互作用を中和させるそれらの能力を判定した。7つ全てのKM121ヒットは、PD-L1/CD80相互作用を中和させたが、4つの抗体は、PD-L1/PD-1を中和させなかつ

50

た。5つ中4つのKM122ヒットは、PD-L1／PD-1およびPD-L1／CD80相互作用の両方を中和させた。結果は、図8および9に示される。PD-1およびCD80相互作用の両方を中和させることを示した抗体を、自己単球-T細胞共培養アッセイにおいてIFN γ を増加させるそれらの能力について、さらにスクリーニングした。

【1135】

材料および方法

a) PD-L1／PD-1およびPD-L1／CD80中和ELISA

2.5 μ g/mLに希釈したCD80 (R&D Systems) またはPD-1 (自家) を96ウェル低自家蛍光の高タンパク質結合プレート (Costar) に4℃で一晩吸着させた。PBS-Tween (0.1% v/v) で洗浄することによって過剰なタンパク質を除去し、PBS中、室温で1時間、ウェルを1% w/v ウシ血清アルブミン (BSA, Sigma) でブロックし、その後、上記のようにPBS-Tweenでプレートを洗浄した。抗体の滴定 (3倍段階希釈) のうちの60 μ Lを、ELISAアッセイ緩衝液 (PBS+0.1% BSA) 中で希釈した96ウェルの非結合プレートに添加した。16 nM使用濃度 (8 nM FAC) の60 μ Lのビオチン標識したPD-L1を、60 μ LのELISAアッセイ緩衝液を添加した対照ウェルを除いて、プレートに添加した。プレートを30分間インキュベートした後に、コーティングしたプレートに50 μ Lを移した。コーティングしたプレートを室温で1時間インキュベートした。PBS-Tween (0.1% v/v) で洗浄することによって過剰なタンパク質を除去した。DELTAアッセイ緩衝液 (Perkin Elmer) 中で1/1000に希釈した、ストレプトアビジンで標識したユーロピウム (Perkin Elmer) を使用して、PD-L1結合を検出した。プレートをTBS (トリス緩衝生理食塩水) -Tween (0.1% v/v) で洗浄し、50 μ L/ウェルのDELTA Enhancement溶液 (Perkin Elmer) をプレートに添加した。Envisionプレートリーダー (Perkin Elmer) 上で、時間分解蛍光を615 nmで測定した。方程式3に定義されるように特異的結合のパーセンテージを計算した。4パラメータロジスティック方程式 (方程式4) を使用する曲線適合によって、GraphPad Prismソフトウェアを使用してIC₅₀値を判定した。結果は、以下の表4aに示される。KM121抗体の値は、3つの独立した実験の平均である。KM122の値は、単一の実験からのものである。NDとは、完全な曲線が生成されなかったため、IC₅₀値が判定されなかったことを示す。

10

20

30

40

50

【表 4 a】

表 4 a : PD-1 および CD80 との PD-L1 相互作用の中和の IC₅₀ 値

レジーム	抗体クローン ID	PD-1 / PD-L1 IC ₅₀ (nM)	CD80 / PD-L1 IC ₅₀ (nM)
KM121	411B08	2.22	1.60
KM121	411C04	2.45	1.93
KM121	411D07	ND	9.06
KM121	385F01	2.25	1.76
KM121	386H03	ND	0.74
KM121	389A03	ND	13.18
KM122	416E01	1.72	0.98
KM122	413G05	2.02	1.10
KM122	414B06	1.84	1.00
KM122	413F09	ND	ND
KM122	413D08	1.20	0.67

【1136】

単球-T細胞共培養アッセイ（実施例9を参照されたい）において活性な選択された鉛抗体を、25および37℃でSPRによって分析した。鉛抗体は、37℃であっても、PD-L1に対するサブナノモル親和性結合を保持した。抗体は、マウスPD-L1に結合しなかった。結果は、表4bに示される。

【1137】

材料および方法

以下の修正を除いて、実施例4の通りにSPR分析を実施した：アッセイのストリンジエンシーを高めるために、37℃および25℃で分析を行った。ヒト、カニクイザル、およびマウスPD-L1（hisタグ付き）を自家生成した（それぞれ、配列番号3、5、および326）。

10

20

30

40

50

【表 4 b】

表 4 b - 選択された鉛抗体の結合親和性

クローン ID	温度	抗原	KD (nM)
413G05	25°C	ヒト	0.024 Kon=2.57μM Koff=62.3μM
414B06	25°C	ヒト	0.172 Kon=4.09μM Koff=0.702mM
416E01	25°C	ヒト	0.193 Kon=2.34μM Koff=45.1mM
413G05	25°C	Cyno	0.015 Kon=2.66μM Koff=38.9mM
414B06	25°C	Cyno	0.192 Kon=3.78μM Koff=0.726mM
416E01	25°C	Cyno	0.411 Kon=2.44μM Koff=1.0mM
413G05	37°C	ヒト	0.050 Kon=4.67μM Koff=0.235mM
414B06	37°C	ヒト	0.778 Kon=5.88μM Koff=4.57mM
416E01	37°C	ヒト	0.511 Kon=4.34μM Koff=2.22mM
413G05	37°C	Cyno	0.046 Kon=4.31μM Koff=0.197mM
414B06	37°C	Cyno	0.794 Kon=5.02μM Koff=3.98mM
416E01	37°C	Cyno	0.998 Kon=4.03μM Koff=4.02mM

【1138】

実施例 9 - 自己共培養アッセイにおける鉛抗 PD-L1 抗体の試験

同じドナーからの、精製した末梢血単および CD45RO⁺メモリー T 細胞の共培養アッセイにおいて、IFN γ 産生への抗 PD-L1 抗体の効果を分析する。簡潔には、磁気分離ビーズ (Miltenyi Biotec) を使用する負の選択によって単球を単離する。CD3⁺ T 細胞についての第 1 ラウンドの負の選択、および CD45RO⁺細胞 (Miltenyi Biotec) についての 1 ラウンドの正の選択によって、CD45RO⁺ T 細胞を単離する。抗 CD3 (UCHT1、eBioscience) の存在下で、RPMI 10% hiFBS 中、1:1 の比で細胞サブセットを共培養して、TCR

刺激、および調査中の抗体を提供した。MSD (Meso Scale Discovery) によるIFN γ の分析のために、4日後に上清を採取した。

【1139】

DELFA (登録商標) Eu-N1ストレプトアビジン検出を使用してR&D systems (商標) Human IFN γ Duo set (登録商標) ELISAでIFN γ 産生を測定したことを除き、記載された通りに実験を実施した。

【1140】

615 nMでの相対蛍光応答に対するIFN γ 標準 (pg/mL) の応答をプロットイングした。方程式4によって定義される4パラメータロジスティック適合を使用して、標準曲線からIFN γ 濃度をpg/mLで内挿した。抗体誘導性IFN γ は、方程式6に定義される応答のバックグラウンドレベルを示すウェルのアッセイシグナルと比較した倍数誘導として表される。各プロットは、個々のドナーについての平均倍数誘導を表し、少なくとも2人の異なるドナーが抗体濃度Log (M) に対して表されている。結果は、図22および37に示される。

【1141】

方程式6

倍数誘導 = アッセイ応答 (pg/mL) / バックグラウンド応答 (pg/mL)

バックグラウンドIFN γ 応答 = 抗体を含まず、抗CD3刺激を含む単球-T細胞共培養を含有するウェルからのIFN γ 濃度 (pg/mL)。

【1142】

ヒトIgG1フォーマットの5つ全ての抗体は、自己単球および抗CD3との共培養の4日後に、T細胞によるIFN γ 産生の特異的な用量依存性の増加を誘導した (図22aおよび22bを参照されたい)。サイトカイン産生の最も高い増加を誘導した2つの抗体は413G05および414B06を、SPRによる反復特性評価のために選択した (実施例8を参照されたい)。ヒトIgG4 (PE) フォーマット (配列番号199) の抗体416E01も、共培養アッセイにおいてIFN γ 産生の特異的な用量依存性の増加を誘導した。この抗体もまた、反復SPR分析のために選択した。

【1143】

実施例4において選択された2つの鉛抗体 (1D05および84G09) および市販のエフェクター可能化ベンチマーク抗体と共に、3つの選択された抗体も分析した。抗体をヒトIgG1としてフォーマット化した。全ての抗体は、このアッセイにおいて用量依存性のIFN γ 産生を誘導した (図37および表22)。

10

20

30

40

50

【表 5】

表 5：抗体鉛の V 遺伝子使用

レジーム	抗体クロー ン ID	V 遺伝子	D 遺伝子	J 遺伝子	CDHR 3 の長さ (a a)	非生殖細胞系 C DRH3 (a a)	V 遺伝子	J 遺伝子	CDRL 3 の長さ (a a)	非生殖細胞系 C DRL3 (a a)
KM121	411B08	IGHV3-7*01	IGHD4-11*01	IGHJ4*02	12	7	IGKV1D-12*02	IGKJ3*01	9	1
KM121	411C04	IGHV3-7*01	IGHD4-11*01	IGHJ4*02	12	6	IGKV1D-12*02	IGKJ3*01	9	1
KM121	411D07	IGHV4-4*02	IGHD3-10*01	IGHJ4*02	8	1	IGKV4-1*01	IGKJ2*04	8	2
KM121	386H03	IGHV4-4*02	IGHD3-10*01	IGHJ4*02	8	2	IGKV4-1*01	IGKJ2*04	8	1
KM121	389A03	IGHV4-39*01	IGHD6-13*01	IGHJ1*01	13	6	IGKV4-1*01	IGKJ1*01	9	1
KM121	385F01	IGHV3-7*01	IGHD4-11*01	IGHJ4*02	12	7	IGKV1D-12*02	IGKJ3*01	9	1
KM122	413D08	IGHV3-33*01	IGHD5-18*01	IGHJ6*02	11	3	IGKV1-17*01	IGKJ1*01	9	1
KM122	413G05	IGHV3-11*01	IGHD1-20*01	IGHJ6*02	16	5	IGKV1D-12*02	IGKJ4*01	9	1
KM122	413F09	IGHV3-23*04	IGHD5-18*01	IGHJ4*02	16	8	IGKV1-9*d01	IGKJ5*01	9	3
KM122	414B06	IGHV3-7*01	IGHD5-24*01	IGHJ4*02	12	6	IGKV1D-12*02	IGKJ3*01	9	0
KM122	416E01	IGHV3-23*04	IGHD6-13*01	IGHJ4*02	14	10	IGKV1D-12*02	IGKJ5*01	9	2

10

20

30

40

50

【表 2 2】

表 2 2－単球－T細胞共培養実験からのデータの要約。

抗体名	平均 E C 5 0 (nM)	平均倍数増加 I F N γ
1 D 0 5	0. 2 1	3. 0 4
8 4 G 0 9	0. 0 8 1	3. 6 0
4 1 3 G 0 5	0. 0 8 2	2. 8 5
4 1 4 B 0 6	0. 0 1 2	3. 3 3
4 1 6 E 0 1	0. 0 6 4	2. 2 3
ベンチマーク 2	0. 0 5 7	2. 3 0

10

【1 1 4 4】

実施例 1 0－PD－L 1 および T I G I T を標的とする二重特異性 F I T－I g 分子

二重特異性 F I T－I g 構築物を、実質的に国際出願第 W O 2 0 1 5 / 1 0 3 0 7 2 号 (E p i M a b B i o t h e r a p e u t i c s 名義、参照により本明細書に組み込まれる) の実施例 1 に記載される通りに構築した。

20

【1 1 4 5】

W O 2 0 1 5 / 1 0 3 0 7 2 の図 1 に記載されるような F I T－I g 構造を有する二重特異性構築物を、一過性トランスフェクション中の全 DNA の、構築物 1 DNA : 5 0 %、構築物 2 : DNA 2 5 % : 構築物 3 DNA 2 5 % ののベクター比で C H O 細胞において発現させた。標準タンパク質 A およびサイズ排除クロマトグラフィーによって、二重特異性抗体を精製した。この際、構築物 1 は、W O 2 0 1 5 / 1 0 3 0 7 2 の図 1 中の V L A－C L－V H B－C H 1－C H 2－C H 3 で構成されたポリペプチド鎖である。構築物 2 は、W O 2 0 1 5 / 1 0 3 0 7 2 の図 1 中の V H A－C H 1 で構成されたポリペプチド鎖であり、構築物 3 は、W O 2 0 1 5 / 1 0 3 0 7 2 の図 1 中の V L B－C L で構成されたポリペプチド鎖である。

30

【1 1 4 6】

S P R 分析を使用して、二重特異性の様々なアームの親和性を判定し、親単一特異性抗体を使用して、二重特異性分子において親和性が改変されたかどうかを判定した。抗原の逐次的結合を使用して、二重特異的構築物が二重特異性の両方のアームに結合することができるかどうかを試験した。

40

50

【表 6】

表 6 ー二重特異性抗体構築物および対照単一特異性抗体

フルネーム	別名	天然可変ドメイン ¹	追加のドメイン ²
1 D 0 5 / 自家抗 T I G I T	二重特異性 1	1 D 0 5 (抗 P D - L 1) *	K y m a b T I G I T
自家抗 T I G I T / 1 D 0 5	二重特異性 2	K y m a b T I G I T	1 D 0 5 (抗 P D - L 1) *
ツール抗 T I G I T / ツール抗 P D - L 1	二重特異性 3	ツール抗 T I G I T	ツール抗 P D - L 1
ツール抗 P D - L 1 / ツール抗 T I G I T	二重特異性 4	ツール抗 P D - L 1	ツール抗 T I G I T
1 D 0 5	抗体 1	自家抗 P D - L 1 *	n a
K y m a b T I G I T	抗体 2	自家抗 T I G I T	n a
ツール P D - L 1	抗体 3	ツール抗 P D - L 1	n a
ツール T I G I T	抗体 4	ツール抗 T I G I T	n a

* 1 D 0 5 は、配列番号 3 3 の V_H配列および配列番号 4 3 の V_L配列、ならびに配列番号 2 0 5 の重鎖定常領域を有する

¹ 「天然可変ドメイン」は、WO 2 0 1 5 / 1 0 3 0 7 2 の図 1 中の V_HB および V_LB によって形成された抗原結合部位に対応する

² 「追加のドメイン」は、WO 2 0 1 5 / 1 0 3 0 7 2 の図 1 中の V_HA および V_LA によって形成された抗原結合部位に対応する

【1 1 4 7】

a) 動態分析

一級アミン結合によって G L C チップ上に固定化された 3 つの抗ヒト F c 抗体 (J a c k s o n L a b s 1 0 9 - 0 0 5 - 0 0 8、1 0 9 - 0 0 6 - 0 0 8、および 3 0 9 - 0 0 6 - 0 0 8) のミックスによって、抗ヒト I g G 捕捉表面を作製した。対照単一特異性抗体または二重特異性抗体構築物をこの表面上に捕捉し、5 1 2 n M、1 2 8 n M、3 2 n M、8 n M、および 2 n M でヒト P D - L 1 または T I G I T を分析物として使用し、結合センサグラムを二重参照するために 0 n M (すなわち、緩衝液単独) を使用した。H B S - E P を泳動用緩衝液として使用し、アッセイを 2 5 ° C で行った。センサグラムを P r o t e O n 分析ソフトウェアに固有の 1 : 1 モデルに適合させた。

【表 7】

表 7－T I G I T 結合

フルネーム	別名	Ka	Kd	KD (nM)
1 D 0 5 / 自家抗 T I G I T	二重特異性 1	2.38E+06	2.65E-03	1.11
自家抗 T I G I T / 1 D 0 5	二重特異性 2	1.12E+06	2.02E-03	1.8
ツール抗 T I G I T / ツール抗 P D - L 1	二重特異性 3	2.10E+06	3.69E-03	1.75
ツール抗 P D - L 1 / ツール抗 T I G I T	二重特異性 4	3.22E+06	2.98E-03	0.93
1 D 0 5	抗体 1	nbs	nbs	nbs
K y m a b T I G I T	抗体 2	1.58E+06	2.27E-03	1.44
ツール P D - L 1	抗体 3	nbs	nbs	nbs
ツール T I G I T	抗体 4	3.16E+06	5.42E-03	1.72

10

【表 8】

表 8－P D - L 1 結合

フルネーム	別名	Ka	Kd	KD (nM)
1 D 0 5 / 自家抗 T I G I T	二重特異性 1	6.03E+05	1.61E-04	0.27
自家抗 T I G I T / 1 D 0 5	二重特異性 2	1.04E+06	2.14E-04	0.21
ツール抗 T I G I T / ツール抗 P D - L 1	二重特異性 3	1.25E+06	1.22E-04	0.1
ツール抗 P D - L 1 / ツール抗 T I G I T	二重特異性 4	7.36E+05	1.57E-04	0.21
1 D 0 5	抗体 1	9.71E+05	3.36E-04	0.35
K y m a b T I G I T	抗体 2	nbs	nbs	nbs
ツール P D - L 1	抗体 3	1.05E+06	2.08E-04	0.2
ツール T I G I T	抗体 4	nbs	nbs	nbs

20

30

【1148】

b) 二重特異性結合

動態分析のために作製したものと同一抗ヒト I g G 捕捉表面を使用して、二重特異性抗体構築物をこの表面上に捕捉し、512 nM、128 nM、32 nM、8 nM、および 2 nM で P D - L 1 または T I G I T を分析物として使用し、結合センサグラムを二重参照するために 0 nM (すなわち、緩衝液単独) を使用した。分析物注入の間に再生なしに、P D - L 1、続いて T I G I T による注入、また T I G I T、続いて P D - L 1 による注入によってアッセイを実施した。二重参照した 512 nM のセンサグラムは、図 10 および 11 に示される。

40

【1149】

c) A l p h a S c r e e n (登録商標) による P D - L 1 および T I G I T への二重特異性 F I T - I g 分子結合

P D - L 1 / T I G I T F I T - I g 分子の二重特異性結合を評価するために A l p h a S c r e e n (登録商標) 結合アッセイが開発された。ストレプトアビジンドナービ

50

ーズおよび抗FLAGアクセプタービーズ（いずれもPerkin Elmer、6760613）でそれぞれ検出されたビオチニル化His-PD-L1（配列番号3）およびHis-FLAG-TIGIT（配列番号539）を使用してアッセイを設定した。抗His抗体（Qiagen 34660）を正の対照として使用した一方、ヒトIgG1（Sigma I5154）および親単一特異性抗体を単独または組み合わせで陰性対照として使用した。

【1150】

2つのプロトコルを作製して、FIT-Ig分子の、別個のストリンジェンシーを有するTIGITおよびPD-L1でコーティングされたビーズの接近を促進する能力を調査した。抗体を、AlphaScreen（登録商標）検出ビーズを添加する前にPD-L1およびTIGITタンパク質と共にインキュベートするか（方法1）、またはそれらのそれぞれのTIGITおよびPD-L1タンパク質で事前にコーティングされた検出ビーズと共にインキュベートした（方法2）。方法2は、二重特異性抗体による細胞動員を模倣するように設計した。

【1151】

i) 方法1

二重特異性抗体、親単一特異性抗体、および対照抗体を、150 nMの緩衝液（PBS pH7.4（Gibco）および0.1% w/v BSA（Sigma））中で調製し、1:3系列、8ポイントに従って希釈した。5 μLの抗体の各段階希釈物を、384ウェルのAlphaLISA（登録商標）アッセイプレート（Perkin Elmer 6005350）において、緩衝液中、50 nMで5 μLのビオチニル化His-PD-L1および5 μLのHis-FLAG-TIGITに混合した。親単一特異性抗体も、組み合わせて試験されるように、300 nMから開始して上記のように調製した。2.5 μLの第1の抗体を、同じ量の第2の抗体に添加し、次いで、5 μLの親単一特異性抗体の各組み合わせを、アッセイプレートにおいて、緩衝液中、50 nMで5 μLのビオチニル化His-PD-L1および5 μLのHis-FLAG-TIGITに混合した。アッセイプレートを室温で1時間インキュベートした後、5 μLの抗FLAGアクセプタービーズを室温でさらに1時間、暗所で0.1 g/L添加した。最後に、5 μLのストレプトアビジンドナービーズをアッセイプレートに0.1 g/Lで2時間30分かけて添加した。680/615 nmの励起/発光波長で、EnVisionプレートリーダー（Perkin Elmer）を使用してアッセイプレートを読み取った。測定した蛍光数（アルファシグナル）を、抗体滴定に対してPrismにおいてプロットした。結果は、図25に示される。FIT-Ig分子の、PD-L1およびTIGIT変結合は、最大で10 nMの抗体の濃度と共に増加する。単一特異性抗体およびアイソタイプ対象について、結合は認められない。

【1152】

ii) 方法2

緩衝液（PBS pH7.4（Gibco 14190169）および0.1% w/v BSA（Sigma））中、0.05 g/Lで調製したストレプトアビジンドナービーズを、25 nMのビオチニル化His-PD-L1（配列番号3）でコーティングし、一方で25 nMのHis-FLAG-TIGIT（配列番号539）を使用して、緩衝液中、0.05 g/Lの抗FLAGアクセプタービーズを標識した。アクセプターおよびドナービーズの両方を暗所において、室温で1時間インキュベートした。

【1153】

二重特異性抗体、親単一特異性抗体、および対照抗体を、単独および組み合わせで300 nMの緩衝液中で調製し、1:3系列、8ポイントに従って希釈した。5 μLの抗体の各段階希釈物を、384ウェルのAlphaLISA（登録商標）アッセイプレート（Perkin Elmer 6005350）において、10 μLの事前にコーティングされたドナービーズおよび10 μLの事前にコーティングされたアクセプタービーズに混合した。暗所においてアッセイプレートを室温で4時間インキュベートし、次いで、方法1に

記載されるように読み取った。測定した蛍光数（アルファシグナル）を、抗体滴定に対してPrismにおいてプロットした。結果は、図26に示される。FIT-Ig分子の、PD-L1およびTIGIT変結合は、最大で20nMの抗体の濃度と共に増加する。単一特異性抗体およびアイソタイプ対象について、結合は認められない。

【1154】

d) フローサイトメトリーによるPD-L1およびTIGITへの二重特異性FIT-Ig分子結合

FIT-Ig分子の、TIGITおよびPD-L1を発現する細胞の動員を促進する能力を評価するために、フローサイトメトリープロトコルが開発された。この目的のために、ヒトPD-L1でトランスフェクトされたCHO細胞を、661nmで最大限に発光するCellTrace（商標）Far Red（Invitrogen C34572）で染色し、ヒトTIGITでトランスフェクトされたHEK細胞を、450nmで最大限に発光するCellTrace（商標）Violet（Invitrogen C34571）で染色した。

【1155】

CHOヒトPD-L1およびHEKヒトTIGIT細胞を採取、計数、洗浄し、PBS（Gibco 14190169）中で、1mL当たり100万個の細胞で再懸濁させた。製造業者の推奨に従って、CellTrace（商標）Far RedおよびCellTrace（商標）Violet染料を1:2000に希釈し、暗所において細胞と共に37℃で20分間インキュベートした。次いで、緩衝液（PBS（Gibco 14190169）、1% BSA（Sigma）0.1%アジ化ナトリウム（Severn Biotech 40-2010-01））を、さらに5分間のインキュベーションステップのために過剰に添加した。細胞を遠心沈殿させ、1mL当たり50万個の細胞で緩衝液中に再懸濁させ、37℃で少なくとも10分間インキュベートした後に、結合プロトコルに進んだ。未染色の細胞を保存し、ゲーティング戦略を設定するために使用した。

【1156】

二重特異性抗体およびヒトIgG1を、150nMの緩衝液中で調製し、1:3系列、8ポイントに従って希釈した。50μLの抗体の各段階希釈物、CellTrace（商標）Far Redで標識した50μLのCHOヒトPD-L1細胞、およびCellTrace（商標）Violetで標識した50μLのHEKヒトTIGITを、96ウェルのV字底PSプレート（Greiner 651901）に添加した。アッセイプレートを軽く攪拌（450rpm）しながら室温で1時間インキュベートした後に、Attune NxTフローサイトメーター（Thermo Fisher）を使用して読み取った。Violetレーザを使用してCellTrace（商標）Violetを励起させ、440/50バンドパスフィルタによってVL1チャンネル中で検出した。Redレーザを使用してCellTrace（商標）Far Redを励起させ、670/14バンドパスフィルタによってRL1チャンネル中で検出した。試料をボルテックスせずに試料採集を行った。FlowJo（登録商標）ソフトウェアでFCSファイルを分析した。前方および側方散乱光のドットプロットに基づいて単一の細胞および電子対をゲーティングした。

【1157】

データ分析は、4つの異なるゲートの同定をもたらした：未染色のCHOヒトPD-L1および未染色のHEKヒトTIGITに対応する二重陰性四分円；単一の染色について陽性である2つの四分円（VL1またはRL1チャンネルにおいて）；ならびにFIT-Ig分子によって動員された、染色されたCHOヒトPD-L1および染色されたHEKヒトTIGITで構成される、二重染色について陽性である四分円（VL1およびRL1チャンネルの両方において）。二重陽性細胞のパーセンテージを、抗体滴定に対してPrismにプロットした。結果は、図27に示される。二重陽性細胞のパーセンテージは、最大で1nMのFIT-Igの濃度と共に増加する。

【1158】

590nmで最大限に発光するR-フィコエリトリン（PE）で標識した単一特異性抗

体を使用して、標的への試験分子の単一特異的結合を染色された細胞上で確認した。PE 標識抗体 1、抗体 2、およびヒト IgG1 を、150 nM の緩衝液中で希釈した。50 μ L の各抗体を、96 ウェルの V 字底 PS プレート (Greiner 651901) 中で、50 μ L の染色された CHO ヒト PD-L1 細胞および 50 μ L の染色された HEK ヒト TIGIT と混合した。室温で 1 時間インキュベートした後に、細胞を 200 μ L / ウェルの PBS で 3 回洗浄し、150 μ L / ウェルの緩衝液中で再懸濁させた。Attune NxT フローサイトメーター (Thermo Fisher) を使用してアッセイプレートを読み取って、蛍光を記録した。上記のように、Cell Trace (商標) Violet および Far Red を検出した。Yellow レーザを使用して PE を励起させ、585 / 16 バンドパスフィルタによって YL1 チャネル中で検出した。YL1 チャネル中の GeoMean 値を使用して、染色された CHO ヒト PD-L1 または染色された HEK ヒト TIGIT への単一特異的結合を判定した。

10

【1159】

実施例 11-抗 PD-L1-IL-2 免疫サイトカイン構築物の生成および発現

野生型 IL-2 (配列番号 301)、または最初の 9 個のアミノ酸における欠失を含有する IL-2 (配列番号 324 に融合した配列番号 303 ~ 323 を参照されたい) を、抗 PD-L1 抗体 1D05 (配列番号 45 を参照されたい) の軽鎖に融合させることによって、免疫サイトカインを生成した。これらを、1D05 重鎖 (配列番号 205) の IgG1 エフェクター欠損変異型と対形成させた。1D05 の重鎖に融合した野生型 IL-2 を対照 (配列番号 302) として使用するために生成し、1D05 の未修飾軽鎖 (配列番号 45) と対形成させた。22 個の免疫サイトカインの発現に成功し、さらに特性評価した。1 個の軽鎖構築物、1D05 D1 は、うまく発現しなかった。

20

【1160】

材料および方法

抗 PD-L1 (抗体 1D05) 免疫サイトカイン (軽鎖への C 末端 IL-2 融合) をコードする DNA 配列を合成 DNA 列として購入し、Golden Gate クローニング戦略を使用して pTT5 発現ベクターにクローニングした。1D05 の重鎖配列は、太字で示される野生型からの変化を含む欠損 IgG1 変異型である定常領域を含む (配列番号 299)。抗体 1D05 の軽鎖は、カップ定常領域 (配列番号 300) の C 末端に融合した全長野生型 IL-2 配列 (下線) を有する。適切なオリゴヌクレオチドプライマーを使用する重複 PCR を使用して、IL-2 の N 末端の変異型を生成した (配列 IL-2 に下線が引かれ、変化する領域が太字で示されている配列番号 300 を参照されたい)。Golden Gate 法を使用して、変異型配列を pTT5 発現ベクターにクローニングした。野生型および変異型構築物を、発現のために Expi293 (商標) 細胞にトランスフェクトした。

30

【1161】

実施例 12-スクリーニングのための IL-2 R トランスフェクタント細胞の生成

高親和性 ($\alpha\beta\gamma$) および中親和性 ($\beta\gamma$) IL-2 受容体上の免疫サイトカイン間で区別するために、IL-2 R トランスフェクタントを生成した。内因性共通 γ 鎖を発現する TF-1 細胞を、 β 、または α および β 受容体サブユニットでトランスフェクトして、IL-2 に対する応答性を付与した。次いで、これらの細胞を使用して、免疫サイトカインに対する増殖応答を分析した (実施例 13 を参照されたい)。

40

【1162】

材料および方法

高親和性 ($\alpha\beta\gamma$) および中親和性 ($\beta\gamma$) IL-2 R を通したシグナル伝達を区別するために、2 つの組換え細胞株を生成した。赤白血病細胞株 TF-1 (European Collection of Authenticated Cell Culture) は、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) またはインターロイキン-3 (IL-3) への完全な増殖依存を示す。生成した第 1 の細胞株を、全長ヒト IL-2 R β (CD122) のみでトランスフェクトした。第 1 の細胞株の中に全長ヒト IL

50

－2 R α (CD 25) をトランスフェクトすることによって第2の細胞株を生成した。

【1163】

トランスフェクトした配列を、哺乳動物発現についてコドン最適化し、3' および5' piggyBac 特異的末端反復配列に隣接したCMVプロモーター下で発現ベクターにクローニングし、細胞ゲノム内への安定した組込みを容易にした(「A hyperactive piggyBac transposase for mammalian applications」; Yusa K., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U S A., 108 (4): 1531-6, 2011 Jan 25を参照されたい)。さらに、各サブユニットの発現ベクターは、安定した細胞株生成を容易にするために、異なる選択カセットを含有した。ピューロマイシン (Sigma) を使用して β サブユニットを選択し、ジェネテシン (Gibco) を使用して α サブユニットを選択した。 β サブユニットを既に発現している細胞の中に α サブユニットをトランスフェクトした。

10

【1164】

製造業者の指示に従いLonza 4-D核酸遺伝子注入トランスフェクションXキットシステムを使用した電気穿孔法によって、発現プラスミドを、piggyBacトランスポザゼをコードするプラスミドと共に、TF1細胞に同時トランスフェクトした。トランスフェクションの24時間後に、培地に適切な選択を補充し、培地を3~4日ごとに交換しながら細胞を少なくとも3週間成長させて、安定した細胞株を選択した。抗ヒトCD122 (IL-2 R β)、APCにコンジュゲートされた抗体 (eBioscience)、および抗ヒトCD25 (IL-2 R α) PEにコンジュゲートされた抗体 (eBioscience) を使用して、フローサイトメトリーによって組換えヒトサブユニットの発現を評価した。内因性共通 γ 鎖の発現を、抗ヒトCD132 (共通 γ 鎖) PEコンジュゲートされた抗体 (eBioscience) で確認した。発現が低かったため、蛍光標識細胞分取 (FACS) でCD122⁺細胞を分取し、選択下でさらに培養した。トランスフェクション後に鎖の均一な発現があり、したがって、これらの細胞は、分取されなかった。

20

【1165】

完全なTF1培地は、RPMI培地1640 (Gibco) およびGM-CSF (2 ng/mL) で構成され、10% v/vの熱不活性化ウシ胎仔血清 (hiFBS, Gibco) で補充した。IL-2に対する応答性を確認したら、トランスフェクトされた細胞株を、RPMI 1640、10% hiFBS、およびジェネテシンを含む($\alpha\beta$) かまたは含まない(β)、5 ng/mLの組換えヒトIL-2 中に維持した。

30

【1166】

実施例13-IL-2 Rを通してシグナル伝達する免疫サイトカイン構築物の能力の評価

IL-2 Rの β サブユニット、または α および β サブユニットの両方でトランスフェクトされたTF1細胞株の増殖を誘導する能力について免疫サイトカインを評価した。細胞を一晩サイトカインに欠乏させ、次いで、各免疫サイトカインの滴定により刺激した。CellTiter-Glo (登録商標) を使用して、3日後に、存在するATPの定量化に基づいて培養中の生細胞の数を判定した。IL-2 R $\beta\gamma$ 上の免疫サイトカインの幅広い活性が存在し、最も大きいIL-2 欠失は、等モル量のIL-2と比較して、増殖の最大の低減を有した。 $\alpha\beta\gamma$ 活性への影響はそれほど明白ではないが、ここでも最大のIL-2 欠失で増殖の最大の低減が見られる。IL-2の最初のいくつかのN末端アミノ酸の欠失は、サイトカイン活性の微調整を可能にする。代表的な実験は、図12(a) および(b) に示される。

40

【1167】

材料および方法

β トランスフェクト細胞株についてはIL-2 (Peprotech) を5 ng/mL 添加し、 $\alpha\beta$ トランスフェクト細胞株についてはIL-2を5 ng/mL、およびジェネテシン (Gibco) を350 μ g/mLで添加して、RPMI+10%ウシ胎仔血清 (

50

培養培地) 中で I L - 2 R トランスフェクト T F 1 細胞を定期的に培養する。免疫サイトカイン構築物の試験の前に、細胞を遠心分離によって採取し、上清を除去するために吸引した。細胞を P B S で洗浄して、サイトカインおよび抗生物質を除去した。補助剤を伴わずに細胞を 10^5 細胞 / m L で新鮮な培養培地中に再懸濁させ、インキュベーターに一晩戻した。

【1168】

細胞を遠心分離によって採取し、上清を除去するために吸引した。完全培地中で細胞を再懸濁させ、 $30 \mu\text{L}$ の細胞溶液をプレート (白壁の組織培養処理 384 ウェルプレート) のウェルに添加して、 1250 細胞 / ウェルの初期細胞濃度を達成した。

【1169】

培養培地中で、I L - 2 リガンドを、 300 ng / mL 最終アッセイ濃度 (F A C) (600 ng / mL 使用) から段階 4 倍希釈物として調製した。免疫サイトカイン構築物を、 $\alpha \beta \gamma$ 細胞株上での試験のために $0.1 \mu\text{g / mL}$ (3 倍希釈) から滴定し、 $\beta \gamma$ 細胞株について $10 \mu\text{g / mL}$ (3 倍希釈) から滴定した。 $30 \mu\text{L}$ の滴定を細胞プレートに添加した。ウェルを制御するために、I L - 2 を含まない培地 $30 \mu\text{L}$ を添加した。蒸発効果を低減させるために、プレートの最も外側の列 / 段に $80 \mu\text{L}$ の培養培地を充填した。次いで、プレートを 37°C 、5 % CO_2 で 3 日間インキュベートした。培養期間の後に、全てのウェルへの $30 \mu\text{L}$ の C e l l T i t r e G l o (P r o m e g a) の添加によって T F - 1 細胞の増殖を評価した。プレートを室温で 10 分間インキュベートし、次いで、超高感度発光フィルタを使用して読み取った。

【数 7】

方程式 7 : T F - 1 増殖アッセイからのバックグラウンドの倍数の計算

$$\text{バックグラウンドの倍数} = \frac{\text{試料 R L U}}{\text{バックグラウンド R L U の平均}}$$

R L U = 相対発光単位

データは、バックグラウンドの倍数として表される。バックグラウンドは、細胞を含有するがサイトカインは含まないウェルとして定義した

【1170】

実施例 14 - P D - L 1 への免疫サイトカインの結合

表面プラズモン共鳴を使用して、P D - L 1 に結合する免疫サイトカイン構築物の能力を確認した。軽鎖上の I L - 2 の存在は、結合に有害な影響を及ぼさない (表 9)。幅広い I L - 2 活性を有する 4 つの構築物がさらなる特性評価のための候補となった。これらは、1 D 0 5 D 1 - 9 I C K、1 D 0 5 D 1 - 8 I C K、1 D 0 5 D 9 - 2 I C K、および 1 D 0 5 D 9 - 7 I C K であった。

10

20

30

40

50

【表 9】

表 9：表面プラズモン共鳴によって測定した場合、PD-L1 への 1D05 結合の親和性は、抗体への IL-2 の融合による影響を受けない。示されるデータは、単一の実験からのものである。

試料名	KD (nM)
1D05	0.171
1D05 HC-IL2	0.240
1D05 LC-IL2	0.207
1D05 IC45 (D5-9)	0.203
1D05 IC46 (D1-9)	0.195
1D05 IC64 (D5-7)	0.214
1D05 D1-2	0.187
1D05 D1-3	0.199
1D05 D1-4	0.186
1D05 D1-5	0.203
1D05 D1-6	0.211
1D05 D1-7	0.178
1D05 D1-8	0.190
1D05 D9	0.205
1D05 D9-8	0.225
1D05 D9-7	0.200
1D05 D9-6	0.211
1D05 D9-4	0.175
1D05 D9-3	0.171
1D05 D9-2	0.189
1D05 D2-6	0.201
1D05 D3-7	0.203
1D05 D4-8	0.208
ベンチマーク	0.099

【1171】

材料および方法

表面プラズモン共鳴による免疫サイトカインの分析

ProteOn XPR36 (BioRad) アレイ SPR マシンでラベルフリー表面プラズモン共鳴 (SPR) 分析を実施した。GE Healthcare の抗ヒト IgG のアミン結合を使用して、抗ヒト IgG 捕捉表面を GLC バイオセンサチップ上に作製した。試験抗体をこの表面上に捕捉し、64 nM、16 nM、4 nM、1 nM、および 0.25 nM でヒト PD-L1 (自家) を分析物として使用した。HBS-EP (Teknova H8022) を使用してアッセイを 25°C で実施した。結合センサグラムを参照するために緩衝液のみを使用した。ProteOn XPR36 分析ソフトウェアに固有の 1:1 モデルを使用してデータを分析した。

【1172】

実施例 15 - PD-L1 および PD-1 / CD80 の相互作用を中和させる免疫サイトカインの能力の評価

抗体への IL-2 分子の融合がその中和能力を妨げないことを確実にするために、候補免疫サイトカインを中和 ELISA で試験した。試験した候補免疫サイトカインは、PD-L1 と PD-1 との間、および PD-L1 と CD80 との間の相互作用を中和させるそれらの能力が、野生型抗体と異ならなかった。結果は、図 13 および表 10 に示される。表の値は、3 つの独立した実験の平均である。

【表 10】

表 10 : 3 つの独立した実験の平均として表される、中和 ELISA データの要約

クローン	PD1-PD-L1 中 和 IC ₅₀ (nM)	CD80-PD-L1 中 和 IC ₅₀ (nM)
1D05	1.41	0.882
1D05 LC-IL-2	0.833	0.505
1D05 IC46 (D1-9)	1.75	1.07
1D05 D1-8	1.16	0.745
1D05 D9-2	1.55	0.947
1D05 D9-7	1.15	0.70
ハイブリッド対照	N/A	N/A

【1173】

材料および方法

a) PD-L1 / PD-1 または PD-L1 / CD80 中和 ELISA

2.5 μg/mL に希釈した CD80 (R&D Systems) または PD-1 (自家) を 96 ウェル低自家蛍光の高タンパク質結合プレート (Costar) に 4°C で一晩吸着させた。PBS-Tween (0.1% v/v) で洗浄することによって過剰なタンパク質を除去し、PBS 中、室温で 1 時間、ウェルを 1% w/v ウシ血清アルブミン (BSA, Sigma) でブロックし、その後、プレートを前述のように洗浄した。抗体の滴定 (100 nM からの 3 倍希釈) のうちの 60 μL を、ELISA アッセイ緩衝液 (PBS + 0.1% BSA) 中で希釈した 96 ウェルの非結合プレートに添加した。16 nM 使用濃度 (8 nM FAC) の 60 μL のビオチニル化 PD-L1 (自家、Lightning Link Biotinylation キットで標識した) を、60 μL の ELISA アッセイ緩衝液を添加した対照ウェルを除いて、プレートに添加した。プレートを 30 分間インキュベートした後に、コーティングしたプレートに 50 μL を移した。

【1174】

コーティングしたプレートを室温で 1 時間インキュベートした。PBS-Tween (0.1% v/v) で洗浄することによって過剰なタンパク質を除去した。DELTA アッセイ緩衝液 (Perkin Elmer) 中で 1/1000 に希釈した、ストレプトアビジンで標識したユーロピウム (Perkin Elmer) を使用して、PD-L1 結合を検出した。プレートを TBS (トリス緩衝生理食塩水) - Tween (0.1% v/v) で洗浄し、50 μL/ウェルの DELTA Enhancement 溶液 (Perkin Elmer) をプレートに添加した。Envision プレートリーダー (Perkin Elmer) 上で、時間分解蛍光を 615 nm で測定した。方程式 3 に定義されるように特異的結合のパーセンテージを計算した。

【1175】

特異的結合パーセンテージ (方程式 3) から、4 パラメータロジスティック方程式 (方

程式 4) を使用する曲線適合によって、GraphPad Prism ソフトウェアを使用して IC_{50} 値を判定した。

【1176】

実施例 16 – 抗 PD-L1 応対の脱免疫化

抗 PD-L1 免疫サイトカインの周辺での有害な免疫学的反応の可能性を低減するために、T 細胞エピトープ分析ソフトバンクによって判定した場合により低い免疫原性の潜在性が予想される一連の 1D05 抗体変異体 (配列番号 47~51) を作製した。変異は、単一、または組み合わせであってもよい。野生型分子と同じ親和性で PD-L1 に結合するそれらの能力について、256 nM でのヒト PD-L1 分析物を加えて、実施例 14 に記載されるように SPR によって変異体を評価した。調査中の変異体は、配列番号 47~51 として含まれ、これらは下線および太字で示されている。V_H フレームワーク変異 (配列番号 47 および 48) は、結合に有害な影響を及ぼさない。CDRH2 (配列番号 50) における V から A への変異は結合に有害な影響を及ぼしたため、代替的な変異を分析する (V から Y、配列番号 298)。結果は、表 11 に示される。

【1177】

実施例 17 – NOD/SCID: 移植 T 細胞モデルにおける抗 PD-L1 抗体による腫瘍成長の阻害

NOD/SCID: 移植 T 細胞モデルにおいて、hIgG1 LAGA (配列番号 205) フォーマットの鉛抗体 1D05 による黒色腫瘍成長の阻害が実証された。IL-2 および IL-7 の存在下で、T 細胞を A375 (黒色腫細胞株) の存在下で 20 日間増殖させた。T 細胞を新鮮な A375 細胞と共に皮下に同時移植し、次いで、抗体を 1 時間後に腹腔内投与した。腫瘍の大きさおよび動物の生存を監視した。抗体 1D05 で治療したマウスの腫瘍は、アイソタイプ対照で治療した動物のものよりも小さかった。1D05 で治療したマウスの生存時間も増加した。

【1178】

材料および方法

Stewart R et al. (Cancer Immunol. Res., 2015 Sep; 3 (9): 1052-62) に概説される方法の改良法を用いて、NOD/SCID マウスにおける T 細胞/移植モデルを使用して有効性研究を実施した。NHSB T から白血球除去系チャンバを得た。PE 標識抗ヒト HLA-A2 (Biolegend、クローン: BB7.2) を使用して未画分血液を染色することによって HLA-A2 陽性ドナーを選択し、次いで、赤血球を溶解し、続いて、4% PFA で固定した後に、Attune フローサイトメーター上で獲得した。

10

20

30

40

50

【表 1 1】

表 1 1 : 鉛 1 D 0 5 抗体への脱免疫化変異

重鎖	軽鎖	K D (n M)
1 D 0 5 - I g G 1 欠損 (L A G A) 配列番号 2 9 9	1 D 0 5 カップ (配列番号 4 5)	0. 2 9
1 D 0 5 V _H におけるVからAの変化 (配列番号 4 7)、I g G 1 欠損 (L A G A、配列番号 2 0 5)	1 D 0 5 カップ (配列番号 4 5)	0. 3 3
1 D 0 5 V _H におけるFからSの変化 (配列番号 4 8)、I g G 1 欠損 (L A G A、配列番号 2 0 5)	1 D 0 5 カップ (配列番号 4 5)	0. 2 3
1 D 0 5 V _H におけるVからA&FからSの変化 (配列番号 3 4 2)、I g G 1 欠損 (L A G A、配列番号 2 0 5)	1 D 0 5 カップ (配列番号 4 5)	0. 2 3
1 D 0 5 - I g G 1 欠損 (L A G A) 配列番号 2 9 9	1 D 0 5 カップ、VからAの変化 (配列番号 5 0)	2. 6 6
1 D 0 5 V _H (配列番号 4 7) におけるVからAの変化、I g G 1 欠損 (L A G A、配列番号 2 0 5)	1 D 0 5 カップ、VからAの変化 (配列番号 5 0)	2. 8
1 D 0 5 V _H におけるFからSの変化 (配列番号 4 8)、I g G 1 欠損 (L A G A、配列番号 2 0 5)	1 D 0 5 カップ、VからAの変化 (配列番号 5 0)	1. 9 4
1 D 0 5 V _H におけるVからA&FからSの変化 (配列番号 3 4 2)、I g G 1 欠損 (L A G A、配列番号 2 0 5)	1 D 0 5 カップ、VからAの変化 (配列番号 5 0)	1. 9 4

10

20

30

F i c o l l 上の密度勾配遠心分離によってP B M Cを単離した。次いで、E a s y S e p ヒトC D 4⁺およびC D 8⁺ T細胞濃縮キット (S t e m c e l l T e c h n o l o g i e s、C a t 1 9 0 5 2 および 1 9 0 5 3) を使用して一次ヒトC D 4⁺およびC D 8⁺ T細胞を単離した。次いで、組換えヒトI L - 2 およびI L - 7 (P e p r o t e c h) の存在下で、C D 4⁺およびC D 8⁺ T細胞を2 0 日間、マイトマイシンC処置 A 3 7 5 細胞の単層 (1 0 日目に、新鮮な A 3 7 5 単層上にT細胞を再プレーティングした) 上で別々に培養した。2 0 日目に、「M r F r o s t y」 (N a l g e n e) 中、- 8 0 ° C の 9 0 % h i F B S / 1 0 % D M S O 中で細胞を凍結し、必要となるまで液体窒素中に保管した。インビボ実験を開始する前日に細胞を解凍し、培養中に配置した。

40

【1 1 7 9】

移植の日に、C D 4⁺およびC D 8⁺ T細胞を計数し、1 : 1 比で一緒に混合した。次いで、C D 4⁺ / C D 8⁺ 混合物を A 3 7 5 腫瘍細胞に添加し、マウスの後部右脇腹に皮下注射した。処置群は、細胞の移植の1 時間後に、抗体またはアイソタイプ対照の第 1 の用量を受けた (全て、1 0 m g / k g で腹腔内に投与した)。動物は、移植後 3、6、8、および 1 0 日目にさらなる用量を受けた。研究の終了まで、二次元で測定するデジタルキャリパを使用して、腫瘍発達を週に 3 回監視した。標準式 (L × W²) / 2 (L は、

50

腫瘍のより大きい直径であり、Wが、腫瘍のより小さい直径である）を使用して、腫瘍体積（ mm^3 ）を推測した。マウスの腫瘍が12mmの平均直径まで発達するか、またはそれらが研究プロトコルに概説された人道的エンドポイントのうちの1つに達するまで、マウスを研究下に置き続けた。人道的エンドポイント生存統計は、Prismを用いるKaplan-Meier法を使用して計算した。このアプローチを使用して、PD-L1治療が生存の改善に関連付けられるかどうかを判定した。

【表12】

表12：処置群

群	動物の数	細胞株
1	9	2×10^6 A375細胞
2	9	1：6比のT細胞：A375細胞（ 2×10^6 A375細胞）
3	8	10mg/kgのアイソタイプ対照hIgG1 1：6比のT細胞：A375細胞（ 2×10^6 A375細胞）
4	8	10mg/kgの抗PD-L1 1D05 hIgG1 LAGA（配列番号205） 1：6比のT細胞：A375細胞（ 2×10^6 A375細胞）

【1180】

アイソタイプ対照による治療は、 $\text{CD}4^+ / 8^+$ T細胞が腫瘍細胞と同時注射された群と比較した場合、腫瘍発達に影響を及ぼさなかった。一方で、抗PD-L1抗体1D05での治療は、アイソタイプ対照と比較した場合、腫瘍発達を遅らせた。これは、図14に示される。

【1181】

腫瘍と共にT細胞を同時注射した全ての群は、腫瘍単独の群と比較した場合、研究時間の増加を示した。アイソタイプ対照での治療は、研究時間に影響を及ぼさなかった一方、抗PD-L1抗体1D05での治療は、アイソタイプ対照群を含む全ての他の群と比較した場合、研究時間を増加させた。結果は、図15に示される。

【1182】

実施例18：カニクイザルにおける免疫サイトカインの単一用量研究

最も関連性のある動物モデルにおける薬力学および薬物動態（PK）パラメータを評価するために、雄カニクイザルは、単一用量の免疫サイトカイン（ICK）を1mg/kgで受けた。毒性の臨床的顕在化について動物を観察し、PK、サイトカインの産生、および白血球サブセットの特性評価の分析のために7日間にわたって血液試料を採取した。研究の存命フェーズ、ならびに血液学、フローサイトメトリー、およびサイトカイン分析をEnvigo UK（研究番号GF13YC）で実施した。薬物動態分析を自家で実施した。

【1183】

材料および方法

少なくとも2歳の雄カニクイザルを研究に使用し、研究の開始の7日前および4日前に体重を記録した。免疫サイトカイン構築物を50mM酢酸ナトリウム（pH5.5）中、1mg/mLで製剤化し、5mL/kg/時での静脈内注入のために生理食塩水中で0.2mg/mLに希釈した。治療前、投与終了の1時間後、および4時間後に血圧および体温を監視した。体調不良の兆候について動物を1日に2回観察した。研究を2相で実施し

、用量レベルおよびPK時点が好適であることを確かめるための1D05 HC IL-2 ICKおよび1D05 LC D9-7 ICKの初期用量、その後、4つのさらなる構築物（表1を参照されたい）と共に1D05 LC D9-7 ICKの投薬を繰り返した。1D05 LC D9-7 ICKの第2相投薬は、構築物の名称の隣の（2）によって示される。

【表13】

表13：処置群および動物数

相	動物	試験項目
1	134	1D05 HC IL-2 ICK
1	135	1D05 LC D9-7 ICK
2	136	1D05 LC IL-2 ICK
2	137	1D05 LC D9-7 ICK (2)
2	138	1D05 LC D9-2 ICK
2	139	1D05 LC D1-8 ICK
2	140	1D05 LC D1-9 ICK

【1184】

血液学的分析のために、空腹時血液試料を、治療前、ならびに治療後2、5、および7日目にEDTA処置管に採取した。敵的な血液学的パラメータをBayer Advia 120によって測定した。結果は、図16および17に示される。

【1185】

サイトカインおよび可溶性CD25の分析のために、空腹時血液試料を、治療前および治療後3日目にEDTA処置管に採取し、2000gでの10分間の遠心分離により血漿を抽出した。多重MSD（サイトカイン）または市販のELISA（可溶性CD25）による分析まで試料を凍結させた。結果は、図18および19に示される。

【1186】

免疫表現型検査のために、血液試料を、治療前および治療後5日目にEDTA処置管に採取した。血液試料を、直接コンジュゲートされたモノクローナル抗体のカクテルで染色し、次いで、赤血球を溶解し、分析前に1%のホルムアルデヒドを含有するリン酸緩衝生理食塩水中での再懸濁によって試料を固定した。結果は、図20に示される。

【1187】

PK分析のために、治療前、注入終了時（EOI）、EOIの2、4、8、16、24、32、40、および48時間、第2相の場合は72時間および96時間に延長）に血液試料を未処置の管に採取し、血液を凝固させ、次いで2000gで10分間の遠心分離によって血清を調製した。Kymabへの輸送のために血清試料をドライアイス上で凍結させた。結果は、図21に示される。

【1188】

血清試料の薬物動態分析

a) 抗PD-L1抗体の検出のためのPKアッセイ

PBS (Sigma、P3813-10PAK) 中で $2\mu\text{g}/\text{mL}$ に希釈した $50\mu\text{L}$ /ウェルのヒトPD-L1 Flag His (配列番号505、自家) を、96ウェルの高タンパク質結合蛍光プレート (Greiner) に 4°C で一晩吸着させた。 $300\mu\text{L}$ /ウェルのPBS-Tween ($0.1\% \text{v}/\text{v}$) で3回洗浄することによって過剰なタンパク質を除去し、PBS中、室温で1時間、ウェルを $1\% \text{w}/\text{v}$ ウシ血清アルブミン (BSA、Sigma) でブロックし、その後、プレートを前述のように洗浄した。プールしたカニクイザル血清 (Seralab、CYNSRM) 中で抗体を $10,000\text{ng}/\text{mL}$ から $9.77\text{ng}/\text{mL}$ に希釈して ($1/2$ 希釈)、ブランクを含む12個の標準を得た。標準、品質対照、および試料を、ELISAアッセイ緩衝液 (PBS + 0.1%

BSA) 中で50分の1MRD (必要最小希釈) に希釈し、コーティングされた96ウェルの高結合プレートに $50\mu\text{L}$ /ウェルで添加した。プレートを室温で1時間インキュベートし、その後、プレートをPBS-Tweenで3回洗浄した。 $50\mu\text{L}$ のビオチニル化ヤギ抗ヒトIgG (Southern Biotech) を $1\mu\text{g}/\text{mL}$ でプレートに添加した。プレートを室温で1時間インキュベートし、その後、プレートをPBS-Tweenで3回洗浄した。DEL FIAアッセイ緩衝液 (Perkin Elmer) 中で $1/1000$ に希釈した、ストレプトアビジンで標識したユーロピウム (Perkin Elmer) を使用して、PD-L1結合を検出した。プレートをTBS (トリス緩衝生理食塩水) - Tween ($0.1\% \text{v}/\text{v}$) で洗浄し、 $50\mu\text{L}$ /ウェルのDEL FIA Enhancement溶液 (Perkin Elmer) をプレートに添加した。Envisionプレートリーダー (Perkin Elmer) 上で、時間分解蛍光を 615nm で測定した。4パラメータロジスティック方程式 (方程式4) を使用して適合された標準曲線から内挿することによって、GraphPad Prismソフトウェアを使用して濃度を判定した。結果は、図21aおよび21bに示される。

【1189】

b) 無傷の免疫サイトカイン (IL-2に融合した抗体) の検出のためのPKアッセイ
PBS (Sigma、P3813-10PAK) 中で $3\mu\text{g}/\text{mL}$ に希釈した $50\mu\text{L}$ /ウェルのヒトPD-L1 Flag His (配列番号505、自家) を、96ウェルの低自己蛍光高タンパク質結合蛍光プレート (Costar) に 4°C で一晩吸着させた。 $300\mu\text{L}$ /ウェルのPBS-Tween ($0.1\% \text{v}/\text{v}$) で3回洗浄することによって過剰なタンパク質を除去し、PBS中、室温で1時間、ウェルを $1\% \text{w}/\text{v}$ ウシ血清アルブミン (BSA、Sigma) でブロックし、その後、プレートをPBS-Tweenで3回洗浄した。プールしたカニクイザル血清 (Seralab、CYNSRM) 中で抗体を $50,000\text{ng}/\text{mL}$ から $617.3\text{ng}/\text{mL}$ に希釈して、ブランクを含む10個の標準を得た。標準、品質対照、および試料を、ELISAアッセイ緩衝液 (PBS + 0.1% BSA) 中で20分の1MRDに希釈し、コーティングされた96ウェルの高結合プレートに $50\mu\text{L}$ /ウェルで添加した。プレートを室温で1時間インキュベートし、その後、プレートをPBS-Tweenで3回洗浄した。 $50\mu\text{L}$ のビオチニル化抗ヒトIgG (Peprotech) を $2\mu\text{g}/\text{mL}$ でプレートに添加した。プレートを室温で1時間インキュベートし、その後、プレートを前述のように洗浄した。DEL FIAアッセイ緩衝液 (Perkin Elmer) 中で $1/1000$ に希釈した、ストレプトアビジンで標識したユーロピウム (Perkin Elmer) を使用して、結合を検出した。プレートをTBS (トリス緩衝生理食塩水) - Tween ($0.1\% \text{v}/\text{v}$) で洗浄し、 $50\mu\text{L}$ /ウェルのDEL FIA Enhancement溶液 (Perkin Elmer) をプレートに添加した。Envisionプレートリーダー (Perkin Elmer) 上で、時間分解蛍光を 615nm で測定した。4パラメータロジスティック方程式を使用して適合された標準曲線から内挿することによって、GraphPad Prismソフトウェアを使用して濃度を判定した。結果は、図21cおよび21dに示される。

【1190】

結果の要約

投薬後に、明白なIL-2媒介性毒性の兆候 (発熱、血管漏出、下痢) は認められなか

った。リンパ球数は、異なる免疫サイトカイン構築物による研究の期間中に増加した。最大のトランケーションを有する構築物は、最も低いレベルのリンパ球増殖を誘導し、1 D 0 5 L C D 1 - 9 I C K または 1 D 0 5 L C D 1 - 8 I C K では 7 日間の間に増殖はほとんど認められなかった一方、1 D 0 5 L C D 9 - 7 I C K および全長 I L - 2 は、顕著な増殖を誘導した。いくつかの構築物において 2 日目に認められたリンパ球減少症は、循環外でのリンパ球の辺縁趨向を示す。5 日目に見られる反跳性リンパ球増加がこれに続く (図 1 6)。

【1191】

免疫サイトカイン構築物の投与は、顕著な貧血を引き起こさなかった (図 1 7)。7 日目に、最も活性な構築物 (1 D 0 5 H C I L - 2 I C K、1 D 0 5 L C I L 2 I C K、および 1 D 0 5 L C D 9 - 7 I C K) においてヘモグロビン、ヘマトクリット、および赤血球レベルの約 2 0 % の減少が認められ、他の構築物において約 1 0 % の低減が認められた。これは、I L - 2 重鎖免疫サイトカインでの研究からの事例証拠と一致する。血小板減少 (血小板数の減少) は認められなかった。

【1192】

I L - 2 は、投薬の 3 日後に激しく増加し、これは、活性 T 細胞による産生を示す。しかしながら、アッセイがヒト I L - 2 に対して交差反応性であり、そのため免疫サイトカインも検出することができる可能性がある。I L - 8 レベルの下方制御の傾向があったものの、投薬後に他のサイトカインのいずれにおいても明白な上方または下方制御はなかった (図 1 8)。T 細胞活性化のバイオマーカーである可溶性 C D 2 5 のレベルは、免疫サイトカインを投薬した 3 日後に激しく増加した (図 1 9)。可溶性 C D 2 5 のレベルは、実施例 1 3 に記載される免疫サイトカインのインビトロ刺激活性と相関した。

【1193】

免疫サイトカインの投薬は、血液中の活性化 T 細胞の数を増加させる (図 2 0)。1 D 0 5 L C I L - 2 I C K を投薬した場合、C D 4 + および C D 8 + 細胞の総数は増加するが、C D 6 9 + (初期活性) および C D 2 5 + (後の活性) サブセットは、治療前のレベルと比較して大きく増加する。トランケートされた構築物では、細胞数の増加はより際立たない。B 細胞、NK 細胞、または好中球数の顕著な変化は認められず、単球数の中程度の増加が認められた。試料の凝固により、1 D 0 5 L C D 9 - 7 I C K を投薬した動物のデータは利用不可能である。

【1194】

軽鎖 (L C) 融合は、重鎖 (H C) 融合よりも長い半減期を有し、これはマウスにおける以前のデータと一致する (Gillies S D, Protein Engineering, Design and Selection, 26:10:561-569, 2013)。1 D 0 5 L C I L - 2 I C K の半減期は約 8 時間であり、トランケートされた I L - 2 構築物の半減期は、約 2 倍長かった (図 2 1 a および 2 1 b)。全長 I L - 2 と比較した、トランケートされた I L - 2 を有する免疫サイトカインの半減期の増加は、I L - 2 受容体への結合の低減を反映し得る。

【1195】

修正したアッセイを使用して、無傷の免疫サイトカイン、すなわち、I L - 2 に融合した抗体を検出した (図 2 1 c および 2 1 d)。この結果は、分子の I L - 2 部分はインビボで融合されたままであり、切断されないことを示す。

【1196】

実施例 1 9 - カニクイザルにおける拡張単一用量研究

リンパ球増加の期間を判定し、T 細胞サブセットのより詳細な分析を取得するために、拡張単一用量研究 (研究番号 H Q 5 2 P V) を実施する。雌のカニクイザルに、実施例 1 8 に従って 1 m g / k g の免疫サイトカインを投与し、少なくとも 1 4 日間にわたって監視する。サイトカインは、1、3、7、1 0、および 1 4 日目、ならびに治療前に分析する。血液学的測定は、2、5、7、1 0、および 1 4 日目、ならびに治療前に実施する。可溶性 C D 2 5 の検出は、3、7、および 1 0 日目、ならびに治療前に実施する。C D 1

27を免疫表現型検査パネルに添加して、制御性T細胞T (CD3⁺ CD4⁺ CD25^{hi} CD127^{lo})の検出を可能にし、1、5、7、10、および14日目、ならびに治療前に分析を実施する。PK分析を前と同じように実施する。処置群は、表14に示される。

【表14】

表14：処置群および動物数

相	動物	試験項目
3	378	1D05 LC IL-2 ICK
3	379	1D05 LC D9-7 ICK
3	380	1D05 LC D9-2 ICK
3	381	1D05 LC D1-8 ICK
3	382	1D05 LC D5-9 ICK

【1197】

投薬後に、明白なIL-2媒介性毒性の兆候（発熱、血管漏出、下痢）は認められなかった。全ての免疫サイトカイン構築物において、リンパ球数は、7日目にピークに達した。最大のトランケーションを有する構築物は、最も低いレベルのリンパ球増殖を誘導し、1D05 LC D1-8 ICKで最も少ない増殖が認められた一方、1D05 LC D9-7 ICKおよび全長IL-2は、最大の増殖を誘導した。いくつかの構築物において2日目に認められたリンパ球減少症は、循環外でのリンパ球の辺縁趨向を示す。反跳性リンパ球増加がこれに続く（図28）。T細胞活性化のバイオマーカーである可溶性CD25のレベルは、免疫サイトカインを投薬した3日後にピークに達した（図29）。可溶性CD25のレベルは、実施例13に記載される免疫サイトカインのインビトロ刺激活性と相関した。

【1198】

免疫サイトカイン構築物の投与は、顕著な貧血を引き起こさなかった（図30）。免疫サイトカイン構築物において、ヘモグロビン、ヘマトクリット、および赤血球レベルの10～20%の低減が認められた。1D05 LC D1-8 ICKを投与された動物において、経過時間全体にわたってヘモグロビンレベルはより低いままであった。2つの最も活性な構築物において5日目に軽度の血小板減少が認められたが、この時点の後にレベルが回復した。IL-2は、投薬の3日後に激しく増加し、これは、活性かT細胞による産生を示す。しかしながら、アッセイがヒトIL-2に対して交差反応性であり、そのためこれらのレベルが免疫サイトカインの存在を反映する可能性がある。投薬後に他のサイトカインのいずれにおいても明白な上方または下方制御はなかった（図31）。

【1199】

実施例18において前に認められたように、1D05 LC IL-2 ICKの半減期は約8時間であり、トランケートされたIL-2構築物の半減期は、トランケーションの大きさと相関した（図32）。最も長いトランケーションを含有する免疫サイトカインであるD1-8は、約24時間の最長の半減期を有した。全長IL-2と比較した、トランケートされたIL-2を有する免疫サイトカインの半減期の増加は、IL-2受容体への結合の低減を反映し得る。

【1200】

CD4⁺およびCD8⁺ T細胞の増殖は、図33に示される。自動化された細胞数について認められるように、増殖の程度は、IL-2トランケーションのサイズとよく関連し、両方のT細胞サブセットの最大の増殖は、1D05 LC ICK D9-7を投与した動物において認められた。

【1201】

実施例20-細胞内因的発現hPD-L1への結合、ならびにPD-1およびCD80へのhPD-L1結合の中和

hPD-L1を内因的に発現するES2細胞に結合する能力、ならびにPD-L1/PD-1相互作用およびPD-L1/CD80相互作用の中和について、鉛抗体を試験する。hPD-L1を内因的に発現するES2細胞(ATCC)をFACS緩衝液(PBS 1% BSA 0.1%アジ化ナトリウム)中で希釈し、ウェル当たり0.5~1×10⁵細胞の密度で3つの96ウェルのV字底プレート(Greiner)に分配する。細胞を150μLのPBSで洗浄し、300gで3分間遠心分離させる。上清を吸引し、150μLのPBSを添加する。この洗浄ステップを繰り返す。

【1202】

プレート1(PD-L1結合)に、FACS緩衝液中で希釈した、25μLの鉛抗体、参照抗体、または対照抗体を、洗浄した細胞に添加する。25μLのFACS緩衝液を添加し、細胞を4℃で60分間インキュベートする。150μLのFACS緩衝液を添加し、細胞を上記のように洗浄する。抗PD-L1抗体結合を検出するために、抗ヒトPE(Jackson ImmunoResearch)をFACS緩衝液中で1/500に希釈し、50μLのこの混合物を細胞に添加する。細胞を4℃で60分間インキュベートする。細胞を150μLのFACS緩衝液で2回洗浄し、各洗浄ステップ後に300×gで3分間遠心分離させて上清を吸引する。50μLの4%パラホルムアルデヒドの添加によって細胞を固定し、4℃で一晩インキュベートする。細胞を上記のように1回洗浄し、分析のためにFACS緩衝液中で再懸濁させる。Beckman Coulter Cytometer器具を使用したフローサイトメトリーによってPEシグナル強度(幾何平均)を測定する。さらなる計算を伴わずに幾何平均値としてデータをプロットする。

【1203】

プレート2(PD-1中和)に、FACS緩衝液中で希釈した、25μLの鉛抗体、参照抗体、または対照抗体を、洗浄した細胞に添加する。25μLのビオチニル化ヒトPD-1(自家、Fcタグ、配列番号6)を添加し、細胞を4℃で60分間インキュベートする。製造業者の指示に従ってLightning Linkコンジュゲーションキット(Innova Biosciences)を使用して、ビオチニル化を自家で実施する。150μLのFACS緩衝液を添加し、細胞を上記のように洗浄する。ビオチニル化PD-1を検出するために、ストレプトアビジン-Alexa Fluor 647(AF647, Jackson ImmunoResearch)をFACS緩衝液中で1/500に希釈し、50μLのこの混合物を細胞に添加する。細胞を4℃で60分間インキュベートする。細胞を150μLのFACS緩衝液で2回洗浄し、各洗浄ステップ後に300×gで3分間遠心分離させて上清を吸引する。細胞を、上記のように分析のために固定、洗浄、および再懸濁させる。フローサイトメトリーによってAPCシグナル強度(幾何平均)を測定する。さらなる計算を伴わずに幾何平均値としてデータをプロットする。

【1204】

プレート3(CD80中和)に、FACS緩衝液中で希釈した、25μLの鉛抗体、参照抗体、または対照抗体を、洗浄した細胞に添加する。25μLのビオチニル化ヒトCD80(Fcタグ、R&D Systems、140-B1)を添加し、細胞を4℃で60分間インキュベートする。全ての他のステップを、プレート2と同様に実施する。

【1205】

代替的には、結合および中和を同時に検出するために、hPD-L1を発現するES2細胞をFACS緩衝液中で希釈し、ウェル当たり0.5~1×10⁵細胞の密度で2つの

96ウェルのV字底プレート（Greiner）に分配する。細胞を150 μ LのPBSで洗浄し、300gで3分間遠心分離させる。上清を吸引し、150 μ LのPBSを添加する。この洗浄ステップを繰り返す。

【1206】

FACS緩衝液中で希釈した、25 μ Lの鉛抗体、参照抗体、または対照抗体を、洗浄した細胞に添加する。25 μ Lのビオチニル化ヒトPD-1（R&D Systems、8986-PD-100、hisタグ）またはCD80（R&D Systems、9050-B1-100、hisタグ）を添加し、細胞を4℃で60分間インキュベートする。150 μ LのFACS緩衝液を添加し、細胞を上記のように洗浄する。ビオチニル化PD-1またはCD80および抗PD-L1抗体の結合を検出するために、ストレプトアビジン-AF647および抗ヒトPEをFACS緩衝液中で1:500に各々希釈し、50 μ Lのこの混合物を細胞に添加する。細胞を4℃で60分間インキュベートする。細胞を150 μ LのFACS緩衝液で2回洗浄し、各洗浄ステップ後に300 $\times$ gで3分間遠心分離させて上清を吸引する。細胞を、上記のように分析のために固定、洗浄、および再懸濁させる。フローサイトメトリーによってPEおよびAPCシグナル強度（幾何平均）を測定する。さらなる計算を伴わずに幾何平均値としてデータをプロットする。代替的には、APC（R&D Systems）にコンジュゲートされた抗hisタグ抗体を使用し、PD-1もしくはCD80を検出してもよく、またはPD-1およびCD80をAF647で直接標識してもよい。

【1207】

実施例21—レポーター細胞バイオアッセイにおける鉛抗PD-L1抗体の試験

生物発光細胞アッセイ（Promega（登録商標））を使用して、細胞上のPD-L1/PD-1相互作用を中和する抗PD-L1抗体の能力を判定する。PD-L1、およびTCR活性化を促進するように設計された細胞表面タンパク質をトランスフェクトしたPD-L1 aAPC/CHO-K1細胞を、PD-1発現Jurkat細胞と共培養した。これらの細胞はまた、NFAT誘導性ルシフェラーゼ応答配列を提示する。PD-L1-PD-L1相互作用をブロックすることができる抗体の存在下での2つの細胞型の共培養は、TCRシグナル伝達およびNFAT媒介性ルシフェラーゼ活性を活性化する。

【1208】

アッセイは、製造業者の推奨に従って実行される。簡潔には、PD-L1 aAPC/CHO-K1細胞を、10%のhiFBSを補充したHams F12培地中で一晩培養する。翌日に、培地を除去し、エフェクターPD-1 Jurkat細胞および抗PD-L1抗体を、1%のhiFBSを補充したRPMI 1640中、37℃で6時間アッセイプレートに添加する。10分間のインキュベーションの後に、発光設定を使用したEnvisionプレートリーダー上で、Bio-Glo（商標）を用いてプレートを読み取る。抗体誘導性ルシフェラーゼ活性は、方程式8によって定義される応答のバックグラウンドレベルを示すウェルのアッセイシグナルと比較した倍数誘導として表される。4パラメータロジスティック適合（方程式4）を使用してEC50値を計算する。

【1209】

【数8】

方程式8

倍率誘導 = 試料ウェル / 基底ルシフェラーゼ応答

基底ルシフェラーゼ応答 = PD-L1 CHO-K1細胞およびPD-1 Jurkat細胞を含有するウェルからの値

【1210】

実施例22—hPD-L1発現マウスにおける鉛抗体の薬物動態研究

抗体当たり8匹のマウスに、ヒトIgG1エフェクター可能化フォーマット（すなわち

、野生型 I g G 1 の定常領域、配列番号 3 4 1 を有する) の鉛抗体を、ヒト P D - L 1 を発現するマウスに 1 0 m g / k g で腹腔内投与する。血液試料を、治療前、ならびに 2、4、8、12、24、48、72、96、192、336、508、および 672 時間目に採取する。血清を調製し、分析まで試料を凍結させる。標準曲線およびブランクを調製するためのビヒクルとして C 5 7 B L / 6 マウスからの血清を使用することを除いて、実施例 18 において抗体の検出について記載される方法に従って試料を分析する。より多い投与量に起因して、必要最小希釈は実施例 18 とは異なる、これは経験的に判定される。

【1211】

実施例 23 - 非ヒト霊長類における鉛抗体の薬物動態研究

抗体当たり 3 匹の動物に、ヒト I g G 1 エフェクター可能化フォーマット (すなわち、野生型 I g G 1 の定常領域、配列番号 3 4 1 を有する) の鉛抗体を、雄力ニクイザルに 1 0 m g / k g で静脈内投与する。血液試料を、治療前、ならびに 2、4、8、12、24、48、72、96、192、336、508、および 672 時間目に採取する。血清を調製し、分析まで試料を凍結させる。実施例 18 において抗体の検出について記載される方法に従って試料を分析する。より多い投与量に起因して、必要最小希釈は実施例 18 とは異なる、これは経験的に判定される。

【1212】

実施例 24 : マウス B 細胞 : T 細胞ハイブリドーマアッセイにおける鉛抗体活性

マウス B 細胞 : T 細胞ハイブリドーマ共培養アッセイにおいて抗体を試験して、I L - 2 の誘導を評価した。1 % のウシ胎仔血清 (G i b c o) で補充した D M E M (G i b c o) 中で調製した 5 0 μ L のヒト P D - L 1 (配列番号 1) トランスフェクト L K 3 5 . 2 マウス B リンパ球ハイブリドーマ細胞 (A T C C) を、1 0 μ M のオボアルブミン₃₂₃₋₃₂₉ペプチド (T h e r m o S c i e n t i f i c) で治療し、96 ウェルの組織培養処理プレート (C o s t a r) に 2 × 1 0⁴ 細胞 / ウェルで分配した。次いで、オボアルブミンペプチド担持細胞を、1 % のウシ胎仔血清で補充した D M E M 中で、9 つの濃度点について 3 0 n M から、抗 P D - L 1 抗体または m A b² (商標) フォーマットの抗 I C O S / P D - L 1 二重特異性抗体の 5 0 μ L の 1 : 3 滴定系列と混合した。

【1213】

37 °C、5 % C O₂ での 1 時間のインキュベーション後、1 % のウシ胎仔血清 (G i b c o) で補充した D M E M (G i b c o) 中で一晩培養した 1 0 0 μ L のマウス T ヘルパーハイブリドーマ細胞株 D O - 1 1 - 1 0 (N a t i o n a l J e w i s h H e a l t h) を、2 × 1 0⁴ 細胞 / ウェルでアッセイプレートに添加した。L K 3 5 . 2 / D O - 1 1 - 1 0 共培養を 37 °C、5 % C O₂ で一晩インキュベートした後、上清を採集して、マウス I L - 2 の産生を評価した。細胞刺激カクテル (e B i o s c i e n c e) の 1 または 0 . 1 × の使用ストック (w o r k i n g s t o c k) をマウス I L - 2 産生についての正の対照として使用した。

【1214】

ストレプトアビジン-ユーロピウムを検出試薬 (D E L F I A (登録商標)) として含むように修正したマウス I L - 2 D u o s e t E L I S A キット (R & D S y s t e m s) を製造業者のプロトコルに従って使用して、マウス I L - 2 定量化を実施した。簡潔には、P B S 中 1 μ g / m L で調製した、提供された捕捉抗体でアッセイプレートを 4 °C で一晩コーティングした。プレートを P B S - T w e e n (0 . 1 % v / v) で 3 回洗浄した後、P B S 中で 2 0 0 μ L の 1 % w / v ウシ血清アルブミン (B S A、S i g m a) を室温で 1 時間添加した。前述のように洗浄ステップを実施した後、5 0 μ L の細胞上清をアッセイプレートに添加した。1 時間のインキュベーション後、P B S 中 0 . 1 % w / v B S A 中で調製した、5 0 μ L の提供された検出抗体を 2 0 0 μ g / m L で添加し、プレートをさらに 1 時間インキュベートした。プレートを上記のように洗浄し、D E L F I A (登録商標) アッセイ緩衝液 (P e r k i n E l m e r) 中でストック溶液から 1 : 5 0 0 に希釈した、5 0 μ L の D E L F I A (登録商標) E u - N 1 ストレプトアビジンを全てのウェルに 1 時間添加した。D E L F I A 洗浄緩衝液 (0 . 5 M T r i s

10

20

30

40

50

HCL (Gibco)、1% Tween v/v (Sigma)) を使用してさらなる洗浄ステップを実施した後、50 μ L の DELFIA (登録商標) Enhancement Solution (Perkin Elmer) を添加した。プレート室温で遮光して5分間インキュベートし、Envisionプレートリーダー (Perkin Elmer) 上で DELFIA (登録商標) 時間分解蛍光の適切な設定を使用して615 nm で読み取った。マウス IL-2 の濃度を、試験試料に伴って実行した標準曲線から内挿した。方程式9を使用して最終プロット値を計算し、50 μ L の培地のみで処理した共培養細胞のアッセイシグナルを使用してバックグラウンドシグナルを計算した。結果は、図23に示される。全ての抗体は、この共培養系において IL-2 の産生を強力に増強する。
【数9】

10

$$\text{方程式9} = \text{マウス IL-2 (pg/mL)} - \text{バックグラウンド}$$

【表15】

表15：マウスT細胞ハイブリドーマアッセイにおけるPD-L1抗体によるIL-2の誘導のEC₅₀値

抗体名	EC ₅₀ (nM)		
	n = 1	n = 2	n = 3
1D05	0.33	0.21	0.21
84G09	0.24	0.14	0.17
413G05	0.29	0.11	0.29
414B06	0.59	0.30	0.18
416E01	0.19	0.15	0.14
ベンチマーク2	0.26	0.13	0.13

20

30

【表16】

表16：マウスT細胞ハイブリドーマアッセイにおけるICOS/PD-L1二重特異性mAb² (商標) 抗体によるIL-2の誘導のEC₅₀値

二重特異性抗体名	EC ₅₀ (nM)		
	n = 1	n = 2	n = 3
ICOS/PD-L1二重特異性1	0.38 6	n/a	0.888
ハイブリッド対照/PD-L1二重特異性	0.24 7	0.31 1	0.162
ICOS/PD-L1二重特異性2	0.33 8	0.21 7	0.229
PD-L1ベンチマーク	0.12 2	0.12 8	0.123

40

【1215】

実施例25－活性化DC-T細胞混合リンパ球反応における鉛抗体の試験

50

Monocyte Isolation KitおよびMACS（商標）磁気分離システム（Miltenyi Biotec）を使用して負の選択法によって凍結保存したPBMCから単球を単離した。10%のhiFBSならびに100 ng/mLのGM-CSFおよびIL-4（いずれもPeprotech）を含有するRPMI 1640培地中で単球を再懸濁させた。非TC処理6ウェルプレート（Greiner）中で細胞を5日間培養して、DCの分化を誘導した後、E. coli O55:B5（Sigma）からの100 ng/mLのリポ多糖を添加して、DCを活性化させた。活性化の24時間後に細胞を採取し、PBSで1回洗浄してLPSを除去し、RPMI 10% hiFBS中、 10^6 /mLで再懸濁させた。上記のようにPan T-Cell Isolation KitおよびMACSシステムを使用して凍結保存したPBMCから同種CD3⁺ T細胞を単離し、RPMI 10% hiFBS中、 2×10^6 /mLで再懸濁させた。選択された抗体の10 nMからの連続希釈（1:3）をRPMI 10% hiFBS中で調製し、50 μ Lを96ウェルの平底TCプレートプレートに三連で添加した。DC（100 μ L）およびT細胞（50 μ L）をプレートに添加し、37℃、5% CO₂で5日間インキュベートした。IL-2の測定のために3日後に、およびIFN γ の測定のために5日後に、上清を除去した。使用まで-20℃で上清を保管した。DELFIA（登録商標）Eu-N1ストレプトアビジン検出を使用して、R&D Systems Human IFN γ and IL-2 Duo set（登録商標）ELISAでサイトカイン産生を測定した。結果は、図24に示される。

【1216】

実施例26：カニクイザルにおける免疫サイトカインの多回用量研究

2つの免疫サイトカイン1D05 D9-7 ICKおよび1D05 D1-8 ICK（実施例14に記載される）の薬理学および毒性をカニクイザルにおける多回用量研究で評価する。雄の幼若サルに、2つの異なるレジメンで1 mg/kg/用量を投与する：レジメン1-0日目および14日目に動物に投与する；レジメン2-0、2、14、および16日目に動物に投与する。群当たり2匹の動物に投与し、28日間監視する。処置群は、表17に示される。

【表17】

表17：多回用量研究のための処置群

処置群	構築物	レジメン	群あたりの動物数
1	1D05 D9-7 ICK	1	2
2	1D05 D9-7 ICK	2	2
3	1D05 D1-8 ICK	1	2
4	1D05 D1-8 ICK	2	2

【1217】

心拍数、体温、呼吸数、および血圧を、投与の1時間後および4時間後に測定する。体重は毎日監視する。サイトカインを、2、5、7、10、14、16、19、21、24、および28日目、ならびに治療前に分析する。血液学的測定は、2、5、7、10、14、16、19、21、24、および28日目、ならびに治療前に実施する。可溶性CD25の検出は、3、7、および10、17、21、24日目、ならびに治療前に実施する。実施例19に記載されるパネルに従い、免疫表現型検査は、7、10、14、24、お

よび28日目、ならびに治療前に実施する。薬物動態（PK）分析のための試料は、各注入における以下の時点で採取する：治療前、注入終了時、8、16、24、32、40、48、72、および96時間。

【1218】

実施例27：同系腫瘍モデルにおける免疫サイトカイン有効性研究

CT-26マウス腫瘍モデルを使用して有効性研究を実施して、代替免疫サイトカイン活性を未修飾抗体と比較し、エフェクター機能の役割を評価する。移植の日に、BALB/cマウスを、 1×10^5 CT-26細胞/動物でマウスの後部右脇腹に皮下注射する。処置群は、腫瘍細胞の移植の6日後に、抗体または関連する対照の第1の用量を受け（全て、 10 mg/kg で腹腔内に投与した）、合わせて2週間にわたって週に3回投与される。研究の終了まで、二次元で測定するデジタルキャリパを使用して、腫瘍発達を週に3回監視する。標準式（ $L \times W^2$ ）/2（Lは、腫瘍のより大きい直径であり、Wが、腫瘍のより小さい直径である）を使用して、腫瘍体積（ mm^3 ）を推測する。マウスの腫瘍が12mmの平均直径まで発達するか、またはそれらが研究プロトコルに概説された1つの人道的エンドポイントに達するまで、マウスを研究下に置き続ける。人道的エンドポイント生存統計は、Prismを用いるKaplan-Meier法を使用して計算する。

【表18】

表18：有効性研究のための処置群

群	動物の数	治療
1	10	10 mg/kg のハイブリッド対照 hu IgG1 _L AGA（定常領域配列番号205）
2	10	10 mg/kg のハイブリッド対照 hu IgG1 _L AGA IL-2
3	10	10 mg/kg の抗PD-L1 hu IgG1 _{LAG} A
4	10	10 mg/kg の抗PD-L1 hu IgG1 _{LAG} A IL-2
5	10	10 mg/kg の抗PD-L1 hu IgG1（定 常領域配列番号340）
6	10	10 mg/kg の抗PD-L1 hu IgG1 I L-2

【1219】

実施例28：T細胞：黒色腫細胞株移植モデルにおける免疫サイトカイン有効性研究

R Stewart et al. に概説される方法の改良法を用いて、NOD/SCIDマウスにおけるT細胞：A375細胞株移植モデルを使用して有効性研究を実施する。簡潔には、PE標識抗ヒトHLA-A2抗体（Biolegend）を使用して全血を染色することによってHLA-A2陽性ドナーを選択し、続いて、赤血球溶解およびフローサイトメトリーによる分析を行った。次いで、EasySepヒトCD4⁺およびCD8⁺T細胞濃縮キット（Stemcell Technologies、Cat 19052/3）を使用して一次ヒトCD4⁺またはCD8⁺T細胞を単離する。次いで、IL-2およびIL-7の存在下で、CD4⁺およびCD8⁺細胞を20日間、マイトマイシンC処置A375細胞の単層上で別々に培養する。10日目に、T細胞をA375の新鮮な支持細胞層上にプレATINGする。20日目に、細胞を凍結保存し、必要となるまで液体窒素中で保管した。移植の前日に、T細胞を解凍し、培地およびサイトカイン中で一晩培養する。移植の日に、CD4⁺およびCD8⁺細胞を計数し、1：1比で一緒に混合する。

次いで、T細胞を新鮮なA375腫瘍細胞と1：6比で混合し、マウスの後部右脇腹に皮下注射する。処置群は、T細胞および腫瘍細胞の移植の1時間後に、抗体、免疫サイトカイン、または関連する対照の用量を受ける（全て、10mg/kgで腹腔内に投与した）。研究の終了まで、二次元で測定するデジタルキャリパを使用して、腫瘍発達を週に3回監視する。標準式 $(L \times W^2) / 2$ （Lは、腫瘍のより大きい直径であり、Wが、腫瘍のより小さい直径である）を使用して、腫瘍体積（mm³）を推測する。マウスの腫瘍が12mmの平均直径まで発達するか、またはそれらが研究プロトコルに概説された1つの人道的エンドポイントに達するまで、マウスを研究下に置き続ける。人道的エンドポイント生存統計は、Prismを用いるKaplan-Meier法を使用して計算する。このアプローチを使用して、どの治療が生存の改善に関連付けられるかを判定する。その後の研究で、異なるIL-2活性を有する免疫サイトカイン構築物を比較する。

【表19】

表19：有効性研究のための処置群

群	動物の数	治療
1	10	2×10^6 A375細胞
2	10	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T細胞：A375細胞
3	10	10mg/kgのハイブリッド対照CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T細胞：A375細胞
4	10	10mg/kgのハイブリッド対照IL-2 CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T細胞：A375細胞
5	10	200,000IUの組換えヒトIL-2 CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T細胞：A375細胞（ 2×10^6 A375細胞）
6	10	10mg/kgの1D05 CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T細胞：A375細胞（ 2×10^6 A375細胞）
7	10	10mg/kgの1D05 LC IL-2 CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T細胞：A375細胞（ 2×10^6 A375細胞）

【1220】

実施例29：エフェクター機能のレポーターアッセイにおける鉛抗体の活性

ADCC Reporter Bioassayを使用して、選択された抗体の抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性を評価した。ヒトPD-L1を内因的に発現するES2細胞（ATCC CRL-1978）を、ADCC可能化抗体の存在下で、濃度依存的な様式でルシフェラーゼを産生するエフェクター細胞（ヒトFcγRIIIa受容体を安定的に発現する、操作されたJurkat細胞-V158、Promega）と共培養した。ルシフェラーゼが発光原基質を発光産物に変換させた際の発光を測定することによって、可溶性ルシフェラーゼ活性を評価する。

【1221】

アッセイの直前に、標的細胞（ES2）を遠心分離させ、RPMI 1640+10% Ultra low IgG FBS（Thermo Fisher Scientific）中で再懸濁させ、30,000細胞/ウェル（10μL/ウェル）で384ウェルの白色底面プレートにプレーティングした。Jurkat NFATルシフェラーゼレポーター（エフェクター）細胞をRPMI 1640+10% Ultra low IgG

FBS中で再懸濁させ、ウェル当たり10,000細胞(10μL/ウェル)で標的細胞に添加した。抗体の11個の3倍連続希釈をRPMI 1640+10% Ultra low IgG FBS中で2.2nMから調製し、標的細胞に添加した(10μL/ウェル)。プレートを37℃、5% CO₂で一晩インキュベートした後、発光原BioGlo基質をウェルの直接添加し(30μL/ウェル)、Envision(Perkin Elmer)プレートリーダー上で発光を定量化した。

【1222】

生データ(Envision読み取り)からの相対発光量(RLU)の値を、以下の方程式を使用して誘導の倍位数に対して正規化した。

【数10】

方程式10：

$$\text{誘導の倍数} = \frac{\text{RLU (誘導)} - \text{RLU (バックグラウンド)}}{\text{RLU (バックグラウンド)}}$$

【1223】

4パラメータロジスティック適合を使用してデータをGraphPad Prismにプロットし、代表的な実験は、図34に示される。結果は、表20に要約される。試験した全ての抗体が発光を誘導し、これは、全てがADCCによる標的細胞の殺滅を誘導する能力を有することを示す。EC₅₀値は概して同様であるものの、416E01は、最も高い最大レベルの発光を誘発する。

【表20】

表20：レポーター細胞アッセイからのデータの要約

抗体名	EC ₅₀ (pM)			最大倍数誘導		
	n = 1	n = 2	n = 3	n = 1	n = 2	n = 3
1D05	24. 14	21. 53	34. 71	13. 70	16. 69	25. 04
84G09	24. 95	15. 30	25. 90	16. 33	22. 21	33. 82
413G05	21. 92	20. 87	27. 52	13. 22	16. 41	23. 45
414B06	19. 08	15. 02	24. 24	10. 94	20. 15	31. 51
416E01	79. 98	10. 58	22. 86	32. 11	33. 76	60. 16
ベンチマーク2	24. 81	10. 56	24. 93	19. 55	31. 88	43. 23

【1224】

実施例30：細胞発現カニクイザルPD-L1への鉛抗体の結合。

カニクイザルPD-L1でトランスフェクトしたCHO-S細胞を、FACS緩衝液(PBS+1%w/v BSA+0.1%w/v アジ化ナトリウム)中で希釈し、ウェル当

たり 1×10^5 細胞の密度で 96 ウェル、V 字底プレート (Greiner) に分配した。133 nM 使用濃度から、FACS 緩衝液中の $1/3$ 希釈系列として抗体滴定を調製した。プレートを $300 \times g$ で 3 分間遠心分離し、上清を吸引した。1 ウェル当たり $50 \mu\text{L}$ の抗体滴定を細胞に添加し、 4°C で 1 時間インキュベートした。細胞を $150 \mu\text{L}$ の PBS で洗浄し、 $300 g$ で 3 分間遠心分離させた。上清を吸引し、1 ウェル当たり $150 \mu\text{L}$ の PBS を添加した。この洗浄ステップを繰り返した。FACS 緩衝液中で $1/500$ に希釈した、1 ウェル当たり $50 \mu\text{L}$ の抗ヒト IgG Alexa Fluor 647 (Jackson ImmunoResearch) の添加によって、結合した抗体の存在を検出した。細胞を 4°C で 1 時間、暗所でインキュベートした。細胞を前述のように洗浄した。細胞を固定するために、1 ウェル当たり $50 \mu\text{L}$ の $4\% v/v$ パラホルムアルデヒドを添加し、細胞を 4°C で 20 分間インキュベートし、細胞を $300 \times g$ で遠心分離させることによってペレット化し、プレートを $75 \mu\text{L}$ の PBS 中で再懸濁させた。Beckman Coulter CytoFLEX 器具を使用したフローサイトメトリーによって幾何平均を測定した。637 nm レーザを使用して Alexa Fluor 647 を励起させ、660/20 バンドパスフィルタによって Red チャネル中で検出した。データは、FlowJo ソフトウェアを使用して分析され、図 35 に示される。全ての抗体は、細胞上に発現されたカニクイザル PD-L1 に結合する。

【1225】

実施例 31: CHO 発現 hPD-L1 への結合、ならびに PD-1 および CD80 への hPD-L1 結合の中和

トランスフェクトされていない (WT と呼ばれる) か、または組換えヒト PD-L1 を発現する hPD-L1 でトランスフェクトされた CHO を、FACS 緩衝液 (PBS 1% BSA 0.1% アジ化ナトリウム) 中で希釈し、ウェル当たり 1×10^5 細胞の密度で 3 つの 96 ウェルの V 字底プレート (Greiner) に分配した。細胞を $150 \mu\text{L}$ の PBS で洗浄し、 $300 g$ で 3 分間遠心分離させる。上清を吸引し、 $150 \mu\text{L}$ の PBS を添加する。この洗浄ステップを繰り返す。

【1226】

プレート 1 (PD-L1 結合) に、150 nM 使用濃度から、FACS 緩衝液中の $1/3$ 希釈系列として、鉛抗体、参照抗体、または対照抗体滴定を調製した。FACS 緩衝液中で希釈した $50 \mu\text{L}$ の抗体を、洗浄した細胞に添加し、 4°C で 60 分間インキュベートする。 $150 \mu\text{L}$ の FACS 緩衝液を添加し、細胞を上記のように洗浄する。抗 PD-L1 抗体結合を検出するために、抗ヒト PE (Jackson ImmunoResearch) を FACS 緩衝液中で $1/500$ に希釈し、 $50 \mu\text{L}$ のこの混合物を細胞に添加する。細胞を 4°C で 60 分間インキュベートする。細胞を $150 \mu\text{L}$ の FACS 緩衝液で 2 回洗浄し、各洗浄ステップ後に $300 \times g$ で 3 分間遠心分離させて上清を吸引する。 $100 \mu\text{L}$ の 4% パラホルムアルデヒドの添加によって細胞を固定し、 4°C で 30 分間。細胞を上記のように 1 回洗浄し、分析のために $100 \mu\text{L}$ の FACS 緩衝液中で再懸濁させる。Beckman Coulter Cytoflex 器具を使用したフローサイトメトリーによって PE シグナル強度 (幾何平均) を測定する。さらなる計算を伴わずに幾何平均値としてデータをプロットする。

【1227】

プレート 2 (PD-1 中和) に、 $1 \mu\text{M}$ 最終アッセイ濃度 (FAC) の、FACS 緩衝液中の $1/2$ 希釈系列からの滴定としてビオチニル化ヒト PD-1-Fc (自家発現、配列番号 6) を調製した。 300 nM 使用濃度 (150 nM FAC) から、FACS 緩衝液中の $1/3$ 希釈系列として、鉛抗体、参照抗体、または対照抗体滴定を調製した。ビオチニル化 PD-1 を FACS 緩衝液中で 60 nM 使用濃度 (30 nM FAC) まで希釈した。 $25 \mu\text{L}$ の PD-1 および $25 \mu\text{L}$ の抗体溶液 (または $50 \mu\text{L}$ の PD1 滴定) を細胞に添加し、 4°C で 1 時間インキュベートした。製造業者の指示に従って Lightnig Link コンジュゲーションキット (Innova Biosciences) を使用して、ビオチニル化を自家で実施する。 $150 \mu\text{L}$ の FACS 緩衝液を添加し、細胞

を上記のように洗浄する。ビオチニル化PD-1を検出するために、ストレプトアビジン-Alexa Fluor 647 (AF647、Jackson ImmunoResearch)をFACS緩衝液中で1/500に希釈し、50 µLのこの混合物を細胞に添加する。細胞を4℃で60分間インキュベートする。細胞を150 µLのFACS緩衝液で2回洗浄し、各洗浄ステップ後に300×gで3分間遠心分離させて上清を吸引する。細胞を、上記のように分析のために固定、洗浄、および再懸濁させる。Beckman Coulter Cytoflex器具を使用したフローサイトメトリーによってAPCシグナル強度（幾何平均）を測定する。データを、受容体結合のパーセンテージとしてプロットする。

【1228】

プレート3 (CD80中和)に、1 µM最終アッセイ濃度 (FAC) の、FACS緩衝液中の1/2希釈系列からの滴定としてビオチニル化ヒトCD80 (Fcタグ、R&D Systems、140-B1)を調製した。300 nM使用濃度 (150 nM FAC) から、FACS緩衝液中の1/3希釈系列として、鉛抗体、参照抗体、または対照抗体滴定を調製した。ビオチニル化CD80をFACS緩衝液中で60 nM使用濃度 (30 nM FAC) まで希釈した。25 µLのCD80および25 µLの抗体溶液 (または50 µLのCD80滴定)を細胞に添加し、4℃で1時間インキュベートした。全ての他のステップを、プレート2と同様に実施する。

【数11】

方程式11：受容体結合（フローサイトメトリー）のパーセンテージ
幾何平均蛍光に基づく

$$\text{特異的結合\%} = \frac{\text{試料値} - \text{非特異的結合}}{\text{全結合} - \text{非特異的結合}} \times 100$$

全結合＝ビオチニル化PD-1またはCD80のみ (150 nM FACのハイブリッド対照)

非特異的結合＝PDL1結合なし (150 nM FACのベンチマーク2)

【1229】

結果は、図36および表21に示される。全ての鉛抗体は、PD-1およびCD80の両方とのPDL1の相互作用を中和させる。

【表21】

表21：PD-L1とのPD-1およびCD80の相互作用の中和の要約

抗体名	PD-1 IC ₅₀ (nM)		CD80 IC ₅₀ (nM)	
	n = 1	n = 2	n = 1	n = 2
1D05	1.27	1.46	1.15	1.46
84G09	0.89	1.41	1.11	1.41
413G05	1.07	1.17	1.09	1.17
414B06	0.95	1.22	1.26	1.22
416E01	0.81	0.89	1.04	0.89
ベンチマーク2	1.36	1.46	1.27	1.46

【1230】

実施例 32：初代NK細胞ADCCアッセイにおける鉛抗体のエフェクター機能

ADCC（抗体依存性細胞傷害性）を介して標的細胞を発現するPD-L1を殺滅する抗体の活性を、ヒト初代NK細胞をエフェクターとして、およびES2をPD-L1⁺標的細胞として使用して、DELFIA細胞傷害性アッセイ（Perkin Elmer）によって測定する。

【1231】

この方法は、細胞膜を急速に貫通する蛍光増強リガンド（BATDA）のアセトキシメチルエステルを標的細胞に装填することに基づく。細胞内で、エステル結合は加水分解されて、親水性リガンド（TDA）を形成し、これはもはや膜を通過しない。細胞溶解後、リガンドは放出され、BATDAと共に高度蛍光で安定なキレート（EuTDA）を形成するユーロピウムの添加によって検出され得る。測定されたシグナルは、細胞溶解の程度と直接相関する。

【1232】

ES2細胞を 10^6 /mLでアッセイ培地（RPMI+10%超低IgG FBS、Gibco）中で再懸濁させ、 $5\mu\text{L}/\text{mL}$ のBATDA試薬（Perkin Elmer）を 37°C で30分間装填する。次いで、細胞を50mLのPBS（ $300\times g$ で5分）で3回洗浄し、2mMのプロベネシド（Life technologies）で補充したアッセイ培地中で 8×10^5 /mLで再懸濁させて、細胞からのBATDAの自然放出を低減させた。アッセイ培地中の最終再懸濁の直後のES2細胞からの上清をバックグラウンド対照として使用する。

【1233】

PD-L1抗体およびアイソタイプ対照の7つの連続3倍希釈を、アッセイ培地+2mMのプロベネシド中で、 $4\mu\text{g}/\text{mL}$ （ $4\times$ 最終濃度）から調製する。製造業者の指示に従ってHuman NK Cell Isolation Kit（Miltenyi Biotec）を使用して、NK細胞を新鮮なPBMCから負に単離し、アッセイ培地+2mMプロベネシド中に 4×10^6 /mLで再懸濁させる。50 μL の希釈したAb、50 μL のBATDA担持標的細胞、50 μL のNK細胞、および50 μL のアッセイ培地+2mMプロベネシド（200 μL /ウェルの最終体積）を各ウェルに添加して、5：1のエフェクター：標的比を得る。ES細胞のみ、またはES2細胞+DELFIA溶解緩衝液（Perkin Elmer）を含有するウェルを使用して、自然放出および最大放出をそれぞれ判定する。

【1234】

細胞を 37°C 、5% CO_2 で4時間インキュベートした後、プレートを $500\times g$ で5分間遠心分離させ、50 μL の細胞不含上清をDELFIA微量滴定プレート（Perkin Elmer）に移した。200 μL のDELFIAユーロピウム溶液（Perkin Elmer）を上清に添加し、室温で15分間インキュベートした。次いで、蛍光シグナルをEnVisionプレートリーダー（Perkin Elmer）で定量化した。

【1235】

バックグラウンド数を全ての実験数から減算した。特異的放出は、以下の方程式に従って計算する。

【数12】

方程式12：

$$\text{特異的放出\%} = \frac{(\text{実験放出} - \text{自然放出})}{(\text{最大放出} - \text{自然放出})} \times 100$$

【1236】

参照による組み込み

特許、特許出願、論文、テキストブック等を含む、本明細書に引用される全ての参考文献

10

20

30

40

50

献およびその中で引用される参考文献は、それらが既に組み込まれていない限り、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【1237】

等価物

前述の明細書は、当業者が本発明を実践するために十分であると考えられる。前述の説明および実施例は、本発明のある特定の好ましい実施形態を詳述する。しかしながら、本発明が、多くの方法で実践され得ることが理解され、本発明は、添付の特許請求の範囲およびその任意の等価物に従って解釈されるべきである。

【1238】

本明細書に記載される特定の構成、態様、実施例、節、および実施形態は、本発明の限定としてではなく、例示目的で示されることが理解される。別途文脈から明らかでない限り、本開示のいかなる部分も、本開示の任意の他の部分と組み合わせて読むことができる。

配列表

10

20

30

40

50

【表 2 3】

配列番号:	名称	説明	配列
1	ヒトPD-L1	NCBI番号: NP_054862.1 (ECDが太字で強調され、細胞質ドメインに下線が引かれている)	MRIFAFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLVYVEYGSNMTECKFPVEKQLDLAA LIVYWEMEDKNIIQFVHGEEDLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAALQI TDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRILVDPVTSE HELTQCAEGYPKAEVIVTSSDHQVLSGKTTTNSKREEKLFNVTSTLRIN TTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVPELPLAHPNERTHLVLLGAILCLGVA LTFELRLKGRMDVKKGQDINTNSKKQSDIHLEET
2	カニクイザルPD-L1	NCBI番号: XP_014973154.1 (ECDが太字で強調されている)	MGWSCILFLVATATGVHSMFTVTVPKDLVYVEYGSNMTECKFPVEKQLDL TSLVYWEMEDKNIIQFVHGEEDLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAAL RITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRILVDPVT SEHELTQCAEGYPKAEVIVTSSDHQVLSGKTTTNSKREEKLFNVTSTLR INTTANEIFYCTFRRLDPEENHTAELVPELPLAHPNERT
3	ヒトPD-L1 His	C末端Hisタグを有するPD-L1 ECD	MRIFAFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLVYVEYGSNMTECKFPVEKQLDLAAIYVW EMEDKNIIQFVHGEEDLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYR CMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRILVDPVTSEHELTQCAEGYPKAEVIVTSS DHQVLSGKTTTNSKREEKLFNVTSTLRINTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVPE LPLAHPNERTHHHHH
4	ヒトPD-L1 Fc	C末端Fc融合 (太字) を有するヒト PD-L1 ECD	MRIFAFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLVYVEYGSNMTECKFPVEKQLDLAAIYVW EMEDKNIIQFVHGEEDLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYR CMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRILVDPVTSEHELTQCAEGYPKAEVIVTSS DHQVLSGKTTTNSKREEKLFNVTSTLRINTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVPE LPLAHPNERTIEGREPKSCDKTHICPPCAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTEVTCVWDVSHEDPEVKFNWYDGVGVHNAKTKKAKGQPREPOVYTI VSVLTVLHODWLNGLKGTCKCKVSNKALPAPIEKTTSKAKGQPREPOVYTI LPPSRDELTKNOVSLICLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTTPVLD SDGSFELYSKLTVDKSRWQOGNVFSCSYMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
5	カニクイザルPD-L1 FLAG	N末端FLAGタグを有するカニクイ ザルPD-L1 ECD	MGWSCILFLVATATGVHSMFTVTVPKDLVYVEYGSNMTECKFPVEKQLDLTSLIV YWEMEDKNIIQFVHGEEDLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAALRITDVKLQDAG VYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRILVDPVTSEHELTQCAEGYPKAEVI WTSSDHQVLSGKTTTNSKREEKLFNVTSTLRINTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAE LVPELPLAHPNERTDYKDDDDK

10

20

30

40

50

【表 2 4】

6	ヒトPD-L1Fc	ヒトFc融合としてcDNAに由来するヒトPD-1全長配列	MGWSCILFLVATATG/HSLDSPDRWNPPTSPALLVVTGEDNATFTCSFNTSE SFVLNWRMSPSNQTDKLAAPEDRSQPGQDCRRVTLQPNGRDFHMSVRARR NDSGTYLCAISLAPKAQIKESLRAELRVTERRAEVPHTAHPSPSPRPAQKLENLY FOGIEGRMDPEKSCDKHTPCPCPAPELLGGPSYFLFPKPKDTLMISRI PEVTCVVDVSHEDPEVKENWYVDGVVEVHNAKTKPREEOYNSTYRVVS VLTVLHODWLNGLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNOVSLTCLVKGYFSPDIAVEWESNGOPENNYKTIIPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWOOOGNVFSCSYMHEALHNHYTOKSLSLSP GFTDDYA
7	84G09-CDRH1 (IMGT)	IMGTを使用した84G09のCDRH1のアミノ酸配列	ISWKSNI
8	84G09-CDRH2 (IMGT)	IMGTを使用した84G09のCDRH2のアミノ酸配列	ARDITSGSGYGFDP
9	84G09-CDRH3 (IMGT)	IMGTを使用した84G09のCDRH3のアミノ酸配列	DYAMH
10	84G09-CDRH1 (Kabat)	Kabatを使用した84G09のCDRH1のアミノ酸配列	GISWKSNIIGYADSVKG
11	84G09-CDRH2 (Kabat)	Kabatを使用した84G09のCDRH2のアミノ酸配列	DITSGSGYGFDP
12	84G09-CDRH3 (Kabat)	Kabatを使用した84G09のCDRH3のアミノ酸配列	EVQLVESGGGLVQPGRSRLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQTPGKGLWVSGISWK SNIIGYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARDITGSGSYGWFD PWGQGLTLTVSS
13	84G09-重鎖可変領域	84G09のVHのアミノ酸配列 (生殖細胞系からの変異は太字で示される)	CAGAAAAAGCTTCCGCCACCATGGAGTTTGGCTGAGCTGGATTTCTTTT GGCTATTTTAAAGGTGTCCAGTGTGAAGTACAAATGGTGGAGTCCGGGGGAG GCTTGACAGCTGGCAGTCCCTGAGACTCTCTGTCAGCCTCTGGATTCA CCTTGATGATTATGCCATGCACTGGTCCGACAACTCCAGGAAAGGCTGG AGTGGTCTCAGGTATAAGTTGGAAGAGTAAATATCATAGGCTATGCGGACTCTG TGAAGGCCGATTACCATCTCCAGAGACACGCCAAGAACTCCCTGTATCTGC AAATGAACAGTCTGAGAGCTGAGGACACGGCTTGTATTATTGTCAAGAGATA TAACGGTTTCGGGGAGTTATGGCTGTTTACCCCTGGGGCCAGGAAACCTTG GTACCGTCTCTCAGCAAAACGACACCCCATCTGTCTATCACTGGCCCTG AATCTGCTAAAACTCAGCCTCCG
14	84G09-重鎖可変領域	84G09のVHの核酸配列	EVQLVESGGGLVQPGRSRLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQTPGKGLWVSGISWK SNIIGYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARDITGSGSYGWFD PWGQGLTLTVSS
15	84G09-完全重鎖配列	84G09重鎖のアミノ酸配列 (生殖細胞系からの変異は太字で示される)	EVQLVESGGGLVQPGRSRLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQTPGKGLWVSGISWK SNIIGYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARDITGSGSYGWFD PWGQGLTLTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAAALGCLVKDYFPEPTVSWNSG

10

20

30

40

50

【表 2 5】

			ALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSWTVPPSSSLGKTKYTCNVDHFKPSNTKYDKRVESK YGPCCPCPAPEFEGSPVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSDQEDPEVQFNW YVDGEVHNAKTKPREEQNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTTISKAGQPREQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSMHEALHNHYTQKSLSL GK
16	84G09-完全重鎖配列	84G09重鎖の核酸配列	GAAGTGACGCTGGTGGAACTCTGGCGCGGACTGGTGCAGCCTGGCAGATCCCT GAGACTGCTTGTCCGCTTCCGCTTCACTTCCAGACTACGCTATGCACTG GGTGGACAGACCCCTGGGAAGGCTGGAATGGGTGTCGGCATCTCCTGGA AGTCCAACATCATCGGCTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGTTCCACCATCTCCC GGGACAAAGCAAGAACTCCCTGACGATGAACAGCTGGGGCCGAGG ACACGCCCTGTACTACTGCGCCAGAGACATACCGGCTCCGCTCCTACGGAT GGTTCGATCCTTGGGGCCAGGACCCCTCGTGACCGTGTCTCTGCCAGCACCA AGGGCCCTCTGTGTCCCTCTGGCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGAA CAGCGCTCTGGGCTGCTGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCTGTGACCGTGT CCTGAACTCTGGGCTCTGACAGCGGAGTGACACCTTCCCTGCTGTCTGCTGC AGTCTCCGGCTGTACTCCTCTGCTCGTGACCGTGTCTTCCAGCTCTCT GGGACCCAGACTACATCTGCAAGTGAAACCAAGCCCTCCAAACCAAGGT GGACAAGAAGGTGAACCAAGTCTCTGCGACAAAGACCCACACCTGTCCCTTG TCTGCCCCCTGAACTGCTGGGCGGACTTCCGCTGTCTTCCCCCAAGCC CAAGACACCTGTATGATCTCCGGACCCCGAAGTGACCTGGTGGTGGGA TGTGTCACGAGGACCTGAAGTGAAGTTCAATTGTTACGTGGAGCGCGTGGGA AGTGCAACACGCCAAGACCAAGCTAGAGAGGAACAGTACACTCCACCTACCG GGTGGTCCGTGCTGACCTGTGACACAGGATTGGCTGACGGCAAGAGAT ACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGCCCTGCTGCCCAATCGAAAGACCATCT CCAAGCCAAAGGCCAGCCCGGGAACCCAGGTGTACACTGCCCTCTAGCA GGGACGAGCTGACCAAGAACAGGTGTCCTGACCTGTCTCGTGAAGGCTTCT ACCCCTCCGATATCGCGTGAATGGAGTCCACGGCCAGCTGAGAACAACT ACAAGACCAACCCCTGTGCTGGACTCCGAGGCTCATTTCTCTGTACAGCAA GCTGACAGTGGACAAGTCCCGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCTGCTCGGT GATGCAAGAGGCCCTGCAACACCACTACACCCAGAAAGTCCCTGTCCCTGAGCCC CGGCAAG
17	84G09-CDRL1 (IMGT)	IMGTを使用した84G09のCD RL1のアミノ酸配列	QSISSY
18	84G09-CDRL2 (IMGT)	IMGTを使用した84G09のCD RL2のアミノ酸配列	VAS

10

20

30

40

50

【表 2 6】

19	84G09 - CDR13 (IMGT)	IMGTを使用した84G09のCD R1.3のアミノ酸配列	QQSYSNPIT	
20	84G09 - CDR11 (Kabat)	Kabatを使用した84G09のC DR1.1のアミノ酸配列	RASQSISSYLN	
21	84G09 - CDR12 (Kabat)	Kabatを使用した84G09のC DR1.2のアミノ酸配列	VASSLQS	
22	84G09 - CDR13 (Kabat)	Kabatを使用した84G09のC DR1.3のアミノ酸配列	QQSYSNPIT	
23	84G09 - 軽鎖可変領域	84G09のV _L のアミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKPLIYVASSLQS GVPSSFSGSGGDFLTLSLQPEDFATYQQSYSNPITFGQGRLEIK	
24	84G09 - 軽鎖可変領域	84G09のV _L の核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCCTGCTGTCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTCCCGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTAT CAGCAGAAACAGGAAAGCCCTAAGCCCTGATCTATGTTGCATCCAGTTTG CAAGTGGGTCCATCAAGTTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGACAGATTTCACT CTCACCATCAGCAGTCTGCAACTGGAAGTTTGAACCTTACTACTGTCAACAGA GTTACAGTAA TCCGATCACTTCGGCAAGGACACGACTGGAGATCAAA	
25	84G09 - 完全重鎖軽鎖	84G09 軽鎖のアミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKPLIYVASSLQS GVPSSFSGSGGDFLTLSLQPEDFATYQQSYSNPITFGQGTRLEIKRTVAAP SVTFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
26	84G09 - 完全重鎖軽鎖	84G09 軽鎖の核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCCTGCTGTCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTCCCGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTAT CAGCAGAAACAGGAAAGCCCTAAGCCCTGATCTATGTTGCATCCAGTTTG CAAGTGGGTCCATCAAGTTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGACAGATTTCACT CTCACCATCAGCAGTCTGCAACTGGAAGTTTGAACCTTACTACTGTCAACAGA GTTACAGTAA TCCGATCACTTCGGCAAGGACACGACTGGAGATCAACGTA CGGTGGCCGCTCCCTCGTGTTCATCTTCCACCTTCGACGAGCAGCTGAAGT CCGGCACCGCTTCTGTCGTGTCCTGCTGAACAACTTCTACCCCGGAGGCCA AGGTGTCAGTGAAGTGGACAAACGCTTCAGTCCGCAACTCCAGGAATCCG TGACCGAGCAGGACTCAAGGACAGCACTACTCCTGCTCTCCACCTGACCC TGTCCAAGGCCGACTACGAGAAACAAAGGTGTACGCTCGGAAGTGACCCACC AGGGCCTGTCTAGCCCGCTGACCAAGTCTTTCAACCGGGCGAGTGT	
27	1D05 - CDRH1 (IMGT)	IMGTを使用した1D05のCDR H1のアミノ酸配列	GTFFDDYA	
28	1D05 - CDRH2 (IMGT)	IMGTを使用した1D05のCDR H2のアミノ酸配列	ISWIRGTI	

10

20

30

40

50

【表 27】

29	1D05 - CDRH3 (IMGT)	1D05のアミノ酸配列	AKDMKSGTGYGGWFD
30	1D05 - CDRH1 (Kabat)	Kabatを使用した1D05のCDR H1.1のアミノ酸配列	DYAMH
31	1D05 - CDRH2 (Kabat)	Kabatを使用した1D05のCDR H2.2のアミノ酸配列	GISWRTGIGYADSVKGG
32	1D05 - CDRH3 (Kabat)	Kabatを使用した1D05のCDR H3.3のアミノ酸配列	DMKSGTGYGGWFD
33	1D05 - 重鎖可変領域	1D05のV _H のアミノ酸配列 (生殖細胞系からの変異は太字で示される)	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTDDYAMHWVRQVPGKGLWVSGISWIRTGIGYADSVKGRFTIFRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDMKSGSTYGGWFDTWGGGLTVVSS
34	1D05 - 重鎖可変領域	1D05のV _H の核酸配列	AAGCTTGCCTGACCATGGAGTTGGGCTGAGCTGGATTTCTTTTGGCTATT TAAAGGTGTCCAGTGTGAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGT GCAGCTGGCAGGTCCTGAGACTCTCTGTCAGCTCTGGATTACCTTTGA TGATTAGCATGACTGGTCCGCAAGTTCAGGGAAGGCTTGAATGGG TCTCAGGCAATTAGTTGGATTCTGACTGGCATAGGCTATGCGGACTCTGTGAAGG GCCGATTACCAATTTTCAGAGACACGCAAGAAATCCCTGTATCTGCAATGAA CAGCTGAGAGCTGAGGACAGGCTTGTATTACTGTGCAAAAGATATGAAGGG TTCGGGACTTATGGGGGTGGTTCGACACTGGGGCCAGGAACCTGGTCA CGCTCTCTCAGCCAAACACAGCCCATCGGCTATCCACTGGCCCTGC
35	1D05 - 完全重鎖配列	1D05重鎖のアミノ酸配列	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTDDYAMHWVRQVPGKGLWVSGISWIRTGIGYADSVKGRFTIFRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDMKSGTGYGGWFDTWGGGLTVVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSWTPVSSSLGTTKTYTCNVDHKPSNTKDKRVESKYGPPCPAPFEFGGPSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDSQEDPEVQFNWVVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSIVLHQQDLNKGKEYCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVNHEALHNYTQKSLSLGK
36	1D05 - 完全重鎖配列	1D05重鎖の核酸配列	GAAGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGGGACTGGTGCAGCTTGGCAGATCCCTGAGACTGCTTGTGCGGCTCGGCTTCACTTCAGGACTACGCTATGCACCTGGTGGACAGGTGCCAGGCAAGGCTTGAATGGGTGTCGGGCACTCTTTGGA TCCGACCGGCTACGCTACGCTGTAAGGGCCGCTTCCACCTCTCC GGGACACGCTCAAGAACTCCTGTACTGTCAGATGAACGCTCGGGCCGAGG ACACCGCTCTACTACTGCGCCCAAGGACATGAAGGGCTCGGGCACCTACGGCG GATGGTTCGATACTTGGGGCCAGGGCACCTCGTGACCGTGTCTCTGCGCAGCA

10

20

30

40

50

【表 28】

37	1D05 - CDRL1 (IMGT)	IMGTを使用した1D05のCDR L1のアミノ酸配列	CCAAGGGCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCG GAACAGCCCTCTGGGCTGCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCTGTGACCG TGCTCTGGAATCTGGGCTCTGACGAGGAGTGACACCTTCCCTGCTGTGC TGAGTCTCTGGGCTGTACTCCGTCTCCGTCTCCGTGACCGTCCCTTCCAGCT CTCTGGGCAACAGACTTACATCTGCAAGTGAACCAAGCCCTCCAAACACCAA GGTGACAAGAGGTGAACCAAGTCTCGGACAAGACCAACCTGTCCCCC TTGTCTGCCCTGAATCTGGGCGACCTTCCGTCTCTGTTCCCCCAAA GCCAAGGACACCTGATGATCTCCCGACCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCT GGATGTCTCCAGGAGGACCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCT GGAAGTGACAAGCCCAAGACCAAGCTTAGAGAGGAACATCACTCCACCTA CCGGTGTGTCGTGCTGACCGTGTGCAACAGGCTGCTGCCCTGCCCTGCAACGCAAG AGTACAAGTCAAGGTGTCAACAGGCTGCTGCCCTGCCCTGCAACGCAAG TCTCAAGGCCAAGGGCCAGCCCGGGAACCCAGGTGTACACACTGCCCTTA GCAGGACGAGTGAACCAAGAGTGTCTCTGACCTGTCTGTAAGGCT TCTACCCCTCCGATATGCGGTGGAA TGGAGTCCAAAGGCGGCTGAGAACA ACTACAAGACCAACCCCTGCTGCTGAGTCCGAGGCTCA TTTCTCTGTACAG CAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGTGGGAGGAGGCAACGTGTTCTCTGCTC CGTGTGACGAGGCTGCAACCACTACACCCAGAGTCCCTGTCTCTGCTGAG CCCCGGCAAG
38	1D05 - CDRL2 (IMGT)	IMGTを使用した1D05のCDR L2のアミノ酸配列	QSISSY
39	1D05 - CDRL3 (IMGT)	IMGTを使用した1D05のCDR L3のアミノ酸配列	VAS
40	1D05 - CDRL1 (Kabat)	IMGTを使用した1D05のCDR L3のアミノ酸配列 Kabatを使用した1D05のCD RL1のアミノ酸配列	QQSYSTPIT
41	1D05 - CDRL2 (Kabat)	Kabatを使用した1D05のCD RL2のアミノ酸配列	RASQSISSYLN
42	1D05 - CDRL3 (Kabat)	Kabatを使用した1D05のCD RL3のアミノ酸配列	VASSLQS
43	1D05 - 軽鎖可変領域	1D05のVLのアミノ酸配列 (生殖細胞系からの変異は太字で示される)	QQSYSTPIT
44	1D05 - 軽鎖可変領域	1D05のVLの核酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLYVASSLQS GPSRFGSGSGTDFLTISSLQPEDFATYCCQSYSTPITTFGQGRLEIK AAAGCTGCCGCAACCATGAGGCTCCCTGCTCAGCTTCTGGGGCTCCTGCTACT CTGGCTCCGAGGTGCCAGATGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCT

10

20

30

40

50

【表 2 9】

			GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAACATCACTTGGCGGGGAAAGTCAAGACAT TAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACAGGAAAGCCCTAACTCCT GATCTATGTCATCCAGTTTGAAGTGGGTCCCATCAAGGTTTCAAGTGGCAG TGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACTGAAGATTTT GCAACTTACTACTGTCACAGAGTTACAGTACCCGATCACTTGGGCCAAGGG ACAGTCTGGAGTAAAGTACGATCTGCTGACCAACT
45	1 D 0 5 ー完全重鎖軽鎖	1 D 0 5 軽鎖のアミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTTCSQSISYLNWYQKPKAPKLLIYVASSLQS GVPSRFGSGSGTDFLTITSLQPFDAFYCQSYSTPTTFGQGTREIKRTVAAP SVFIFPPSEDEKLTGASVWCLNNFYPREAKQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSTLTLSKADYVEKHKVACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
46	1 D 0 5 ー完全重鎖軽鎖	1 D 0 5 軽鎖の核酸配列 —————	GACATCCAGATGACCCAGTCCCTCCAGCTGTCTGCTCCGTGGGGGACAGA GTGACCATCACCTGTCGGGCTCCAGTCCATCTCTCTCTACCTGAAGTGGTATC AGCAGAAAGCCCGCAAGGCCCAAGCTGCTGATCTACGTGGCCAGCTCTCTGC AGTCCGGGTGCTCTAGATCTCGGCTCTGCTCTGGCACCAGCTTTACCC TGACCATCAGCTCCCTCGAGCCGAGGACTTCCGACCTACTACTGCCAGCAGT CCTACTCCACCTATCACCTTGGCCAGGACCCGCTGGAATCAACGTA CGTGGCGCTCCCTCGTGTCTATCTCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGT CCGGCAGGCTTCTGCTGTGCTGCTGCTGAACAATCTACCCCGCGAGGCCA AGTGCACTGGAAGTGGACAGCCCTCGAGTCCGCAACTCCAGGAATCCG TGACCGAGCAGGACTCAAGGACGACCTACTCTCTGCTCTCCACCTGACCC TGTCAGGCGGCACTACGAGAGCAAGGTGTAGGCTCGGAAGTGAACCCACC AGGCTCTGCTAGCCCTGACCAAGTCTTTCAACCGGGCGAGTGT
47	変異 1 D 0 5 ーH C 変異体 1	1 g G 1 欠損 (L A G A) 定常領域で 強調された生殖細胞系への、フレーム ワーク領域における V から A の復帰変 異を有する 1 D 0 5 重鎖のアミノ酸配 列	EVQLVESGGGLVQPGSRSLRSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKLEWWSGISWI RTGIGYADSVKGRFTIFRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDMKSGTYYGGW FDTWGQGLTVTVSSASTKGPSVFAPLPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTITKTYTCNVDPKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAP ~~ELAG~~ PSVFLPPPKD ~~TL~~ MISRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTPREEQFNSTYRWWSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTSKAGQPREEQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKS LSLSLGK
48	変異 1 D 0 5 ーH C 変異体 2	1 g G 1 欠損 (L A G A) 定常領域で 強調された生殖細胞系への、フレーム ワーク領域における F から S の復帰変 異を有する 1 D 0 5 重鎖のアミノ酸配 列	EVQLVESGGGLVQPGSRSLRSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKLEWWSGISWI RTGIGYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDMKSGTYYGGW FDTWGQGLTVTVSSASTKGPSVFAPLPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTITKTYTCNVDPKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAP ~~ELAG~~ PSVFLPPPKD ~~TL~~ MISRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTPREEQFNSTYRWWSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP

10

20

30

40

50

【表 3 0】

49	変異 1 D 0 5 - H C 変異体 3	強調された生殖細胞系への、定常領域における E L L G から P V A の復帰変異を有する 1 D 0 5 重鎖のアミノ酸配列	SSIEKTSKAGQPREQVWTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK
50	変異 1 D 0 5 - L C 変異体 1	強調された生殖細胞系への、CDRL2における V から A の復帰変異を有する 1 D 0 5 カッパ軽鎖のアミノ酸配列	EVQLVESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTDDYAMHWVRQVPGKGLEWVSGISWI RTGIGYADSVKGRFTIFRDNAKNSLYLQMNSLAEDTALYYCAKDMKSGSYGGW FDTWGQGLTVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVTSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSWTVPSSSLGKTITCTNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPAP- PVAGPSVFLFPKPKDLMISRTPETVTCVWVDSQEDPEVQFNWVYDGVGVHNAK TKPREEFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK
51	変異 1 D 0 5 - L C 変異体 2	強調された生殖細胞系への、フレームワークにおける L から F の復帰変異を有する 1 D 0 5 カッパ軽鎖のアミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQISSTYLNWYQKPKAPKLLIYAASSLQS GVPFRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQSYSTPITFGQGTREIKRTVAAP SVFIFFPSDEQLKSGTASVCLLNINFPYREAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
52	411B08 - CDRH1 (IMGT)	IMGTを使用した 4 1 1 B 0 8 の C D R H 1 のアミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQISSTYLNWYQKPKAPKLLIYAASSLQS GVPFRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQSYSTPITFGQGTREIKRTVAAP SVFIFFPSDEQLKSGTASVCLLNINFPYREAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
53	411B08 - CDRH2 (IMGT)	IMGTを使用した 4 1 1 B 0 8 の C D R H 2 のアミノ酸配列	GFTSSYW
54	411B08 - CDRH3 (IMGT)	IMGTを使用した 4 1 1 B 0 8 の C D R H 3 のアミノ酸配列	IKEDGSEK
55	411B08 - CDRH1 (Kabat)	Kabatを使用した 4 1 1 B 0 8 の C D R H 1 のアミノ酸配列	ARNRLYSDFLDN
56	411B08 - CDRH2 (Kabat)	Kabatを使用した 4 1 1 B 0 8 の C D R H 2 のアミノ酸配列	SYWMS
57	411B08 - CDRH3 (Kabat)	Kabatを使用した 4 1 1 B 0 8 の C D R H 3 のアミノ酸配列	NIKEDGSEKYVDSVKG
58	4 1 1 B 0 8 - 重鎖可変領域	4 1 1 B 0 8 の V _H のアミノ酸配列	NRLYSDFLDN
			EVQLVESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTSSYWMVSRQAPGKGLIEWANIKED GSEKYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLAEDTSSVYCARNRLYSDFLDNW GGGLTVTSVSS

【表 3 1】

[illegible]

【表 3 2】

				TATCGCGTGGATGGAGTCCACGGCCAGCTGAGAACAACTACAAGACCAC CCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTTCTCTGTACAGCAAGTGCACAGT GGACAAGTCCCGTGGCAGGAGGCAAGTGTTCCTGCTCGTGCATGCCAGGA GGCCTGACACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTGAGCCCGGCAAG
62	411B08 - CDRL1 (IMGT)		IMGTを使用した411B08のC DRL1のアミノ酸配列	QGVSSW
63	411B08 - CDRL2 (IMGT)		IMGTを使用した411B08のC DRL2のアミノ酸配列	GAS
64	411B08 - CDRL3 (IMGT)		IMGTを使用した411B08のC DRL3のアミノ酸配列	QQANSIPFT
65	411B08 - CDRL1 (Kabat)		Kabatを使用した411B08の CDRL1のアミノ酸配列	RASQGVSSWLA
66	411B08 - CDRL2 (Kabat)		Kabatを使用した411B08の CDRL2のアミノ酸配列	GASSLQS
67	411B08 - CDRL3 (Kabat)		Kabatを使用した411B08の CDRL3のアミノ酸配列	QQANSIPFT
68	411B08 - 軽鎖可変領 域		411B08のV _L のアミノ酸配列	DIQMTQSPSSVSASVGDRTVITTCRASQGVSSWLAWYQQKSGKAPKLLYGASSLQ SGVPSRFSGSGTEFILTSSLPEDFATYCCQANSIPFTFGPGTKVDIK
69	411B08 - 軽鎖可変領 域		411B08のV _L の核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCGTGCTGCATCTGTCGGAGACAGA GTCACCATCACTGTTCGGGGAGTCAGGTGTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTAT CAGCAGAAATCAGGAAAGCCCTAAGCTCTGATCTATGGTGCAATCCAGTTTG CAAAGTGGGTCCATCAAGATTCAGCGGAGTGGATCTGGGACAGAGTTCAIT CTACCATCAGCAGCCTGAGCTGAAGATTTTGAACCTTACTATTGTCAACAGG CTAACAGTATCCATTCACCTTTCGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAAAC
70	411B08 - 完全軽鎖配 列		411B08軽鎖のアミノ酸配列	DIQMTQSPSSVSASVGDRTVITTCRASQGVSSWLAWYQQKSGKAPKLLYGASSLQ SGVPSRFSGSGTEFILTSSLPEDFATYCCQANSIPFTFGPGTKVDIKRTVAAP SVFIPTDEQLKSGTASWCLLNFPYPAKVKQWVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHOGLSPVTKSFNRGEC
71	411B08 - 完全軽鎖配 列		411B08軽鎖の核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCGTGCTGCATCTGTCGGAGACAGA GTCACCATCACTGTTCGGGGAGTCAGGTGTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTAT CAGCAGAAATCAGGAAAGCCCTAAGCTCTGATCTATGGTGCAATCCAGTTTG CAAAGTGGGTCCATCAAGATTCAGCGGAGTGGATCTGGGACAGAGTTCAIT CTACCATCAGCAGCCTGAGCTGAAGATTTTGAACCTTACTATTGTCAACAGG CTAACAGTATCCATTCACCTTTCGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAACAGTAC GGTGGCGCTCCCTCGTGTTCATCTCCACCTTCGACGAGAGCTGAAGTC CGGCACCGCTTCTGCTGTCCTGCTGCTGAACAACTTCTACCCCGCGAGGCCAA

10

20

30

40

50

【表 3 3】

				GGTGCAGTGAAGGTGGACAGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCAGGAATCCGT GACCGAGCAGGACTCCAAGCAGCAGCACTACTCCCTGCTCCACCCCTGACCCCT GTCCAAGGGCCGACTACGAGAAAGCACAAGGTAGCGCTGCGAAGTACCCACCA GGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGGGAGTGT
72	411C04 - CDRH1 (IMGT)	IMGTを使用した411C04のC DRH1のアミノ酸配列		GFTFSYW
73	411C04 - CDRH2 (IMGT)	IMGTを使用した411C04のC DRH2のアミノ酸配列		IKEDGSEK
74	411C04 - CDRH3 (IMGT)	IMGTを使用した411C04のC DRH3のアミノ酸配列		ARVRLYSDFLDY
75	411C04 - CDRH1 (Kabat)	Kabatを使用した411C04の CDRH1のアミノ酸配列		SYWMS
76	411C04 - CDRH2 (Kabat)	Kabatを使用した411C04の CDRH2のアミノ酸配列		NIKEDGSEKYVDSLKG
77	411C04 - CDRH3 (Kabat)	Kabatを使用した411C04の CDRH3のアミノ酸配列		VRLYSDFLDY
78	411C04 - 重鎖可変領域	411C04のV _H のアミノ酸配列		EVQLVDSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYVMWSWRQAPGKGLEWVNIKED GSEKYVDSLKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTSVYCARVRLYSDFLDYWG QGTLVTVSS
79	411C04 - 重鎖可変領域	411C04のV _H の核酸配列		GAGGTGAGCTGGTGAGCTCTGGGGGAGGCTTGTCAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGAGCCTCTGGATTACGTTTAGTCTTAGTCTATTGGATGAGTTG GGTCCGCGAGGCTCCAGGAAAGGGGTGGAGTGGTGGCCAACTAAAGAAAG ATGGAAGTGAGAAATCTATGTAGACTCTTTGAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACACGCCCAAGAACTCCTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACAGTCTGTGTTACTGTGCGAGAGTTCGACTCTACAGTGACTCTCTTGGACTA CTGGGCCAGGGAACCTGGTCAACCTCTCCTCAG
80	411C04 - 完全重鎖配列	411C04重鎖のアミノ酸配列		EVQLVDSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYVMWSWRQAPGKGLEWVNIKED GSEKYVDSLKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTSVYCARVRLYSDFLDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPPLAPSKSTSGGTAAAGCLVKDYFPEPTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHCTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVWSVLTQLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGPYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVNHHEALTHYHTQKSLSL PGK

10

20

30

40

50

【表 3 4】

81	411C04 - 完全重鎖配列	411C04 重鎖の核酸配列	GAGGTGACGTGGTGGACTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCTGGGGGGTGCCTGAGACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTACAGCTTTAGTAGCTATTGGATTGAGTTGGTCCGCCAGGCTCAGGAAAGGGGCTGGAGTGGGTGGGCAACATANAAGAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTAGACTCTTTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAAGACACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAATGAACAGCTGAGAGCCGAGGACACGTGTGTATTACTGTGCGAGAGTTCGACTCTACAGTCACTCTTCTTGACTCTGGGCCAGGAACTTGGTCAACGCTCTCAGCAGCAGCAACAGGGCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCTTCCAGCAAGTCCACTCTGGCGGAACAGCGCTCTGGGCTGCTGTGAAGGACTACTCCCGAGCCTGTGACCGGTCTCTGGAACTCTGGGCTGTGACAGGGAGTGCACACCTTCCCTGTGTGTGTGCTGCAGTCTCTCCGGCTGTACTCCCTGTCTCGTGTGACCGTGCCTCCAGCTCTCTGGGCACCCAACCTACATCTGCAACGTGAACCAAGCCCTCCAACACCAAGTGGACAAGAAAGTGAACCAAGTCTGCAAGAACCAACCTGCCCCCTTGTCTTCCCCCAAGCCCAAGGACACTGAACTGATCTCCGGACCTCCGTGTTCTGTCCCCCAAGCCCAAGGACACCTGATGATCTCCGGACCTCCGTGTTCTGTCCCCCAAGTGGTGGATGTGTCCACGAGCCTGAACTGAACTTCAATTTGGTACGTGGACGGCTGGAAGTGCACAAAGTGCACCAAGCTTAGAGAGAACAGTACAACTCCACTACCGGTGGTGTCTGCTGACCGTGTGCACAGGATTTGGCTGAACGCAAGAGTACAAAGTGCACGGTGTCAACCAAGGCCCTGCTGCCCAATCGAAAGACCATCTCAAGGCCAAAGGCGAGCCCGGAAACCCAGGTGTACACTGCCCCCTAGGAGGACGAGCTGACCAAGAACCAAGGTGTCCTGACCTGTCTGTGAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCGTGAAGTGGAGTCAACGCGCAGCCTGAGAACAACCTACAGACCCACCCCTGTGTGACTCCGACGGCTCATTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGGAGGCAACGTGTCTCTGCTGCTGATGCAAGAAGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCGGCAAG
82	411C04 - CDRL1 (IMGT)	IMGTを使用した411C04のCDRL1のアミノ酸配列	QGVSWS
83	411C04 - CDRL2 (IMGT)	IMGTを使用した411C04のCDRL2のアミノ酸配列	GAS
84	411C04 - CDRL3 (IMGT)	IMGTを使用した411C04のCDRL3のアミノ酸配列	QQANSIPFT
85	411C04 - CDRL1 (Kabab)	Kababを使用した411C04のCDRL1のアミノ酸配列	RASQGVSSWLA
86	411C04 - CDRL2 (Kabab)	Kababを使用した411C04のCDRL2のアミノ酸配列	GASSLQS
87	411C04 - CDRL3 (Kabab)	Kababを使用した411C04のCDRL3のアミノ酸配列	QQANSIPFT

【表 3 5】

88	411C04-軽鎖可変領域	411C04のV _L のアミノ酸配列	DIQMTQSPSSVSASVGRVITTCRASQGVSSWLAWYQQKSGKAPKLLYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTEFLISLSQLPEDFATYYCQANSIPFTFGPTKV/DIK
89	411C04-軽鎖可変領域	411C04のV _L の核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCGGTGTCTGCATCTGTCGGAGACAGA GTCACCATCACTGTCTGGGCGAGTCAAGGTGTAGCAGTTGGTTAGCCTGGTAT CAGCAAAATCAGGAAAGCCCTAAGTCTCTGATCTATGGTCCCTCCAGTTTG CAAAGTGGGTCCCATCAAGATTCAGCGGAGTGGATCTGGGACAGAGTTCAIT CTCAGCATCAGCAGCCTGCAAGATTTTGGCAACTTACTATTGTCAACAGG CTAACAGTATCCCATTCATTTTGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAAAAC
90	411C04-完全軽鎖配列	411C04軽鎖のアミノ酸配列	DIQMTQSPSSVSASVGRVITTCRASQGVSSWLAWYQQKSGKAPKLLYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTEFLISLSQLPEDFATYYCQANSIPFTFGPTKV/DIKRTVAAP SVFIFFPDEQLKSGTASWCLLNFFPREAKVQWV/DNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSLTLSKADYEHKHYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
91	411C04-完全軽鎖配列	411C04軽鎖の核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCGGTGTCTGCATCTGTCGGAGACAGA GTCACCATCACTGTCTGGGCGAGTCAAGGTGTAGCAGTTGGTTAGCCTGGTAT CAGCAAAATCAGGAAAGCCCTAAGTCTCTGATCTATGGTCCCTCCAGTTTG CAAAGTGGGTCCCATCAAGATTCAGCGGAGTGGATCTGGGACAGAGTTCAIT CTCAGCATCAGCAGCCTGCAAGATTTTGGCAACTTACTATTGTCAACAGG CTAACAGTATCCCATTCATTTTGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAAAACGTAC GGTGGCGCTCCCTCGGTCTTCATCTTCCACCTTCGACGAGCAGTGAAGTC CGCACCGCTTCTGTCGTGCTGCTGAACAACTTCTACCCCGGAGGCCAA GGTGAGTGGAGGTGGACACGCCCTGACGTCCGGCACTCCAGGAATCCGT GACCGAGCAGGACTCCAGGACAGCAGTCTCCCTGCTCTCCACCTGACCCCT GTCCAAGGCCGACTACGAGAGCAGGAGTGTACGCCCTGCGAAGTGACCCACCA GGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGCGGAGTGT
92	411D07-CDRH1 (IMGT)	IMGTを使用した411D07のCDRH1のアミノ酸配列	GGSTSSDW
93	411D07-CDRH2 (IMGT)	IMGTを使用した411D07のCDRH2のアミノ酸配列	IFHSGRT
94	411D07-CDRH3 (IMGT)	IMGTを使用した411D07のCDRH3のアミノ酸配列	ARDGSGSY
95	411D07-CDRH1 (Kabat)	Kabatを使用した411D07のCDRH1のアミノ酸配列	SSDWVN
96	411D07-CDRH2 (Kabat)	Kabatを使用した411D07のCDRH2のアミノ酸配列	EIFHSGRTNWNPSLKS
97	411D07-CDRH3 (Kabat)	Kabatを使用した411D07のCDRH3のアミノ酸配列	DGSGSY

10

20

30

40

50

【表 3 6】

98	4 1 1 D 0 7 - 重鎖可変鎖域	4 1 1 D 0 7 の V ₁₁ のアミノ酸配列	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTLCVSGGSISSDWWNNWRQPPGKGLWEIGEIFHS GRITNYPNPSLKSRTVTSIDSKNQFSLRLSSVTADTAVYCARDGSSGYWQGTLV TVSS
99	4 1 1 D 0 7 - 重鎖可変鎖域	4 1 1 D 0 7 の V ₁₁ の核酸配列	CAGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGGGACCTT GTCCCTCACCTGCATTGTCTCTGGTGGCTCCATCATCAGTAGTACTGGTGAA TTGGGTCGCCAGCCCGAGGAGGGCTGGAGTGGAGAAATCTTTTC ATAGTGGAGGACCAACTACAACCCGCTCCCTCAAGAGTCGAGTACCATATCAA TAGACAAGTCCAAGAAATCAGTTCTCCCTGAGGCTGAGCTCTGTACCGCCGCGG ACACGCGGTGATTACTGTGCGAGAGATGGTTGCGGGAGTTACTGGGGCCAG GGACCTGGTCAACGCTCTCTCAG
100	4 1 1 D 0 7 - 完全重鎖配列	4 1 1 D 0 7 重鎖のアミノ酸配列	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTLCVSGGSISSDWWNNWRQPPGKGLWEIGEIFHS GRITNYPNPSLKSRTVTSIDSKNQFSLRLSSVTADTAVYCARDGSSGYWQGTLV TVSSASTKPSVFPFLAPSSKSTSGTGAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYCNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLPPKPKDITLMISRTPETCVVDVSHEDPEVKFNWYDGV EVHNAKTPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVWEESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVSMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK
101	4 1 1 D 0 7 - 完全重鎖配列	4 1 1 D 0 7 重鎖の核酸配列	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGGGACCTT GTCCCTCACCTGCATTGTCTCTGGTGGCTCCATCATCAGTAGTACTGGTGAA TTGGGTCGCCAGCCCGAGGAGGGCTGGAGTGGAGAAATCTTTTC ATAGTGGAGGACCAACTACAACCCGCTCCCTCAAGAGTCGAGTACCATATCAA TAGACAAGTCCAAGAAATCAGTTCTCCCTGAGGCTGAGCTCTGTACCGCCGCGG ACACGCGGTGATTACTGTGCGAGAGATGGTTGCGGGAGTTACTGGGGCCAG GGAACCTGGTCAACGCTCTCTCAGCAGCAGCAAGGGCCCTCTGTGTCCCT CTGGCCCTTCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGTGCCTC GTGAAGGACTACTTCCCGAGCCTGTGACCGTGTCTGGAACCTCTGGGCTCTG ACCAGCGAGTGCACACCTTCCCTGTGTGTGAGTCTCTCCGCGCTGTACTCC CTGTCTCCGTGTGACCGTGCCTTCCAGTCTCTGGGACCCAGACCTACATC TGCAACGTGAACCAAGCCCTCCAACCAAGGTGGACAAGAGGTGGAAACCC AAGTCTCTGCGACAAGACCAACACCTGTCCCGCTGTCTGCTCCCTGAACTGCTG GGCGGACCTTCCGTGTCTCTGTTCCCGCAAGCCAGGACACCTGATGATC TCCCGGACCCCGAAGTACCTGCGTGGTGGATGTGTCCACGAGGACCTT GAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGAGCGGTGGAAGTGAACGCCAAGACC AAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACCTACCTACCGGTGGTGTCTGCTGCTGACC GTGCTGCACGAGGATTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTGAAGGTGTCTGACC AAGGCCCTGCCTGCCCTCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCC

10

20

30

40

50

【表 3 7】

				CGGGAACCCAGGTGTACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAAC CAGGTGCCCTGACCTGTCTCGTGAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTG GAATGGAGTCCAAGGGCCAGCCTGAGAACTAGAACACACCCCTCTGTG CTGGACTCCGACGGCTCATTTCTCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCC CGTGGCAGCAGGCAACGTGTCTCTGCTCGGTGATGACAGGCGCCTGAC AACCACTACACCCAGAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAG QSVLYSSNNKNY
102	411D07 - CDRL1 (IMGT)		IMGTを使用した411D07のC DRL1のアミノ酸配列	
103	411D07 - CDRL2 (IMGT)		IMGTを使用した411D07のC DRL2のアミノ酸配列	
104	411D07 - CDRL3 (IMGT)		IMGTを使用した411D07のC DRL3のアミノ酸配列	
105	411D07 - CDRL1 (Kabat)		Kabatを使用した411D07の CDRL1のアミノ酸配列	
106	411D07 - CDRL2 (Kabat)		Kabatを使用した411D07の CDRL2のアミノ酸配列	
107	411D07 - CDRL3 (Kabat)		Kabatを使用した411D07の CDRL3のアミノ酸配列	
108	411D07 - 軽鎖可変領域		411D07のV _L のアミノ酸配列	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKSGQPPKLLIYW ASTRESGVPRFSGSGTDFLTITSSLTQTEDVAVYVYQQYYSNRSFSGGQTKLEIK
109	411D07 - 軽鎖可変領域		411D07のV _L の核酸配列	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTCTCTGGCGGAGAGG GCCACATCAACTGCAAGTCCAGCAGAGTGTATACAGCTCCCAACAATAAGA ATTACTTAGCTTGGTACAGCAAAATCAGGACAGCTCCTAAGTTGCTCATTTA CTGGCATCTACCCGGAAATCCGGGTCCTGACCGATTACAGTGGCAGCGGT CTGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGACGCTGCAGACTGAAGATGTGGCAG TTTATTACTGTACGCAATATTATAGTAAATCGCAGTTTGGCCAGGGGACCAAGCT GGAGATCAAC
110	411D07 - 完全軽鎖配列		411D07 軽鎖のアミノ酸配列	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKSGQPPKLLIYW ASTRESGVPRFSGSGTDFLTITSSLTQTEDVAVYVYQQYYSNRSFSGGQTKLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQSDKSDTYSLSLTLLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
111	411D07 - 完全軽鎖配列		411D07 軽鎖の核酸配列	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTCTCTGGCGGAGAGG GCCACATCAACTGCAAGTCCAGCAGAGTGTATACAGCTCCCAACAATAAGA ATTACTTAGCTTGGTACAGCAAAATCAGGACAGCTCCTAAGTTGCTCATTTA CTGGCATCTACCCGGAAATCCGGGTCCTGACCGATTACAGTGGCAGCGGT CTGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGACGCTGCAGACTGAAGATGTGGCAG

10

20

30

40

50

【表 38】

			TTTATTACTGTAGCAATATTATAGTAA TCGCAGTTTGGCCAGGGGACCAAGCT GGAGATCAAAACGTACGGTGGCGCTCCCTCGGTGTTCACTTCCACCTTCCGA CGAGCAGCTGAAGTCGGCACCGCTTCTGTGCTGCTGCTGAACAACATTCTA CCCCCGAGGCCAAGGTGCAAGTGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCA ACTCCAGGAA TCCGTGACCGAGCAAGACTCAAGGACAGCACTACTCCCTGT CTCCACCTGACCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCAAGGTGTACGCCT GCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCGCTGACCAAGTCTTCAACCCGGG GCGAGTGT
112	385F01 - CDRH1 (IMGT)	IMGTを使用した385F01のC DRH1のアミノ酸配列	GTFFSSYW
113	385F01 - CDRH2 (IMGT)	IMGTを使用した385F01のC DRH2のアミノ酸配列	IKEDGSEK
114	385F01 - CDRH3 (IMGT)	IMGTを使用した385F01のC DRH3のアミノ酸配列	ARNRLYSDFLDN
115	385F01 - CDRH1 (Kabat)	Kabatを使用した385F01の CDRH1のアミノ酸配列	SYWMS
116	385F01 - CDRH2 (Kabat)	Kabatを使用した385F01の CDRH2のアミノ酸配列	NIKEDGSEKYYVDSVKG
117	385F01 - CDRH3 (Kabat)	Kabatを使用した385F01の CDRH3のアミノ酸配列	NRLYSDFLDN
118	385F01 - 重鎖可変領域	385F01のV _H のアミノ酸配列	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYWMWVRQAPGKGLEWVANIKED GSEKYYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTSVYVCARNRLYSDFLDNW GQGTILTVSS
119	385F01 - 重鎖可変領域	385F01のV _H の核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCTGTGAGCCTCTGGATTACGTTTAGTAGCTATTGGATGAGTTG GGTCCGCCAGCTCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGGTGGCCACATCAAGAAG ATGGAAGTGAGAAATACTATGTGACTCTGTGAAGGGCCGATTCCACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAAATGAACAGCTGAGAGCCGAGG ACAGCTGTGTATTACTGTGGAGAAATCGACTCTACAGTGACTTCTCTTGACAA CTGGGGCCAGGGAACCTGGTCAACGCTCTCCTCAG
120	385F01 - 完全重鎖配列	385F01重鎖のアミノ酸配列	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYWMWVRQAPGKGLEWVANIKED GSEKYYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTSVYVCARNRLYSDFLDNW GQGTILTVSSASTKGPSVFLPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSWTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVEPKSC DKHTCTCPCPAPPELLGPPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVWSVLTVLHQDWLNGKEYCKKYSNKKALPAP

10

20

30

40

50

【表 40】

126	385F01 - CDRL2 (Kabat)	Kabatを使用した385F01の CDRL2のアミノ酸配列	GASSLQS	DIQMTQSPSSVSASVSGDRVTITCRASQGVSSWLAWYQQKSGKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTEFII TISSLPQEDFATYCCQANSIPFTFGPTKVDIK
127	385F01 - CDRL3 (Kabat)	Kabatを使用した385F01の CDRL3のアミノ酸配列	QQANSIPFT	
128	385F01 - 軽鎖可変領域	385F01のV _L のアミノ酸配列		GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCGGTGTCTGCATCTGTCGGAGACAGA GTCAACCATCTTGTGGGGAGTCAGGTGTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTAT CAGCAGAAATCAGGAAAGCCCTAAGTCTCTGATCTATGTTGATCCAGTTTG CAAAGTGGGTCCCATCAAGATTCAGCGCAGTGGATCTGGACAGAGTTTCATT CTCACCATCAGCAGCTGCGCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGG CTAACAGTATCCCATTCATTTCCGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAAAAC
130	385F01 - 完全軽鎖配列	385F01軽鎖のアミノ酸配列		DIQMTQSPSSVSASVSGDRVTITCRASQGVSSWLAWYQQKSGKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTEFII TISSLPQEDFATYCCQANSIPFTFGPTKVDIKRTVAAP SVTFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
131	385F01 - 完全軽鎖配列	385F01軽鎖の核酸配列		GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCGGTGTCTGCATCTGTCGGAGACAGA GTCAACCATCTTGTGGGGAGTCAGGTGTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTAT CAGCAGAAATCAGGAAAGCCCTAAGTCTCTGATCTATGTTGATCCAGTTTG CAAAGTGGGTCCCATCAAGATTCAGCGCAGTGGATCTGGACAGAGTTTCATT CTCACCATCAGCAGCTGCGCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGG CTAACAGTATCCCATTCATTTCCGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAAAACGTAC GGTGGCGCTCTCGTGTCTGCTGCTGCTGAACAACTTTCTACCCCGGAGGCCAA GGTGCAGTGGAGGTGGACAAAGCCCTGCAGTCCGCGCACTCCAGGAATCCGT GACCGAGCAGACTCCAAGGACAGCACCTACTCCTGTCTCCACCTGACCCCT GTCCAAGGCCGACTACGAGAAAGCAAGGTGTACGCTGCGAAGTGAACCACTCA GGCCTGTCTAGCCCGTGAACCAAGTCTTCAACCGGGGCGAGTGT
132	413D08 - CDRH1 (IMGT)	IMGTを使用した413D08のC DRH1のアミノ酸配列	GFTFRYVG	
133	413D08 - CDRH2 (IMGT)	IMGTを使用した413D08のC DRH2のアミノ酸配列	IWYDGSNK	
134	413D08 - CDRH3 (IMGT)	IMGTを使用した413D08のC DRH3のアミノ酸配列	ARDMDYFGMDV	
135	413D08 - CDRH1 (Kabat)	Kabatを使用した413D08の CDRH1のアミノ酸配列	IYGMH	

10

20

30

40

50

【表 4 1】

136	413D08 - CDRH2 (Kabat)	Kabatを使用した413D08の CDRH2のアミノ酸配列	VIWYDGSNKYYADSVKG
137	413D08 - CDRH3 (Kabat)	Kabatを使用した413D08の CDRH3のアミノ酸配列	DMDYFGMDV
138	413D08 - 重鎖可変領域	413D08のV _H のアミノ酸配列	QVQLVESGGGVQPGRLRLSCAASGFTFRIYGMHWVRQAPGKGLEWVAIVMYD GSNKYYADSVKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRRAEDTAVYCARDMDYFGMDVW GGGTTVTVSS
139	413D08 - 重鎖可変領域	413D08のV _H の核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCTGTGACGCTGAGTTCACCTCCGTAATTTATGGCATGCACTG GGTCCGCGAGGCTCCAGCAAGGGCTGGAGTGGTGGCAGTTATATGGTATG ATGGAAGTAATAATACTATGCTGACTCGTGAAGGCCGATTACCATCTCCA GAGACAAATCCGACACACGCTGATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCTGTATTACTGTGCGAGAGATATGGACTACTTCGGTATGGACGCTCT GGGCCAAGGACACCGTACCGTCTCTCAG
140	413D08 - 完全重鎖配列	413D08重鎖のアミノ酸配列	QVQLVESGGGVQPGRLRLSCAASGFTFRIYGMHWVRQAPGKGLEWVAIVMYD GSNKYYADSVKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRRAEDTAVYCARDMDYFGMDVW GGGTTVTVSSASTKPSVFLPSSKTSGGTAAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQYICNVNHKPSNTKVDKVEPKSC DKHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDITLISRPEVTWVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVSVLTVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP TEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE INNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKLSL SPKG
141	413D08 - 完全重鎖配列	413D08重鎖の核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCTGTGACGCTGAGTTCACCTCCGTAATTTATGGCATGCACTG GGTCCGCGAGGCTCCAGCAAGGGCTGGAGTGGTGGCAGTTATATGGTATG ATGGAAGTAATAATACTATGCTGACTCGTGAAGGCCGATTACCATCTCCA GAGACAAATCCGACACACGCTGATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCTGTATTACTGTGCGAGAGATATGGACTACTTCGGTATGGACGCTCT GGGCCAAGGACACCGTACCGTCTCAGCCAGCACCAAGGCCCTCTGG TGTTCCTCTGGCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGAAACAGCCGCTCTGG GCTGCTCGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCTGTGACCGTCTCTGGAACCTCTG GCGCTCTGACAGCGGAGTGCACACCTCCCTGCTGTGCTGCTGCTCCGGCC TGACTCCCTGTCTCGTGGTGGAGCGCTTCCAGCTCTCTGGGACCCAGA CCTACATCTGCAACGTGAACCAAGCCCTCCAAACAGAGGTGGACAAAGG TGGAAACCAAGTCTCGGACAAAGACCCACACTGTCCCTCTGCTGCCCCCTGA ACTGCTGGCGGACCTTCCCGTGTCTCTGTTCCCAAGCCCAAGGACACCTCT

10

20

30

40

50

【表 4 5】

165	386H03 - CDR11 (Kabat)	Kabatを使用した386H03の CDRL1のアミノ酸配列	KSSQSVLYSSNNKNLYLA
166	386H03 - CDR12 (Kabat)	Kabatを使用した386H03の CDRL2のアミノ酸配列	WASTRES
167	386H03 - CDR13 (Kabat)	Kabatを使用した386H03の CDRL3のアミノ酸配列	QQYYSTRS
168	386H03 - 軽鎖可変領域	386H03のV _L のアミノ酸配列	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNLYLA ASTRESGVDRFSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYCCQYYSTRSFGQGTGLEIK
169	386H03 - 軽鎖可変領域	386H03のV _L の核酸配列	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTCTCTGGGGGAGAGG GCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCAGAGTGTATACAGCTCCCAACAATAAGA ACTACTAGCTTGGTACGACGAGAAACAGGACAGCTCTTAACCTGCTCATTTA CTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTACAGTGGCAGGGGT CTGGCAGATTTCACCTCTCACCATCAGCAGCTGACGCTGAAGATGTGGCAG TTTATTACTGTGACGCAATATTATAGTACTGCGAGTTTGGCAGGGGACCAAGCT GGAGTCAAAAC
170	386H03 - 完全軽鎖配列	386H03 軽鎖のアミノ酸配列	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNLYLA ASTRESGVDRFSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYCCQYYSTRSFGQGTGLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSITYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
171	386H03 - 完全軽鎖配列	386H03 軽鎖の核酸配列	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTCTCTGGGGGAGAGG GCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCAGAGTGTATACAGCTCCCAACAATAAGA ACTACTAGCTTGGTACGACGAGAAACAGGACAGCTCTTAACCTGCTCATTTA CTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTACAGTGGCAGGGGT CTGGCAGATTTCACCTCTCACCATCAGCAGCTGACGCTGAAGATGTGGCAG TTTATTACTGTGACGCAATATTATAGTACTGCGAGTTTGGCAGGGGACCAAGCT GGAGTCAAAACGTACGGTGGCGCTCCCTGGTGTCTCTCCACCTTCCGA CGAGAGCTGAAGTCCGGCACCGCTTCTGTGTGTGCTGCTGAAACAACCTCTA CCCCCGAGGCAAGGTGAGTGGAGGTGGACAGGCCCTGCGAGTCCGGCA ACTCCAGGAATCCGTGACCGGAGGACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGT CCTCACCTGTACCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAGCAGCAAGGTGTACGCT GCGAAGTGACCCACAGGGGCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCTTTCAACCCGGG GCGAGTGT GGSSSSSY
172	389A03 - CDRH1 (IMGT)	IMGTを使用した389A03のC DRH1のアミノ酸配列	
173	389A03 - CDRH2 (IMGT)	IMGTを使用した389A03のC DRH2のアミノ酸配列	IYSTGYT

10

20

30

40

50

【表 4 6】

174	389A03 - CDRH3 (IMGT)	IMGTを使用した389A03のCDRH3のアミノ酸配列	AISTAAGPEYFHR	ALQESGPGILVKPSETLSLTCTVSGSSSSSYCGWIQPPGKGLDWIGSYSTGYT YNP SLKSRVTISIDTSKNQFSLILTSVTAADTAVYCAISTAAGPEYFHRWGQGT LVT/VSS
175	389A03 - CDRH1 (Kabat)	Kabatを使用した389A03のCDRH1のアミノ酸配列	SSSYCYG	CAGCTGCAGGAGTGGGCCAGGCTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCCTGTCCCTC ACCTGCACCTGCTCTGGTGGCTCATCAGCAGTAGTAGTTATTACTGGGCTGG ATCGCCAGCCCCCTGGGAGGGCTGAGTGGAGTATCTATCTACT GGGTACACCTACTACAACCCGCTCCTCAAGAGTCGAGTACCATTTCCATAGACA CGTCAAGAACCACTTCTCATGCTGATGACTGCTGTGACCGCCGACAGACA CGGCTGTGTTACTGTGGATAAGTACAGCAGCTGGCCCTGAATCTTCCATC GCTGGGCCAGGACCCCTGGTCAACGCTCTCCTG
176	389A03 - CDRH2 (Kabat)	Kabatを使用した389A03のCDRH2のアミノ酸配列	SYSTGYTYNPSLKS	QLQESGPGILVKPSETLSLTCTVSGSSSSSYCGWIQPPGKGLDWIGSYSTGYT YNP SLKSRVTISIDTSKNQFSLILTSVTAADTAVYCAISTAAGPEYFHRWGQGT LVT/VSS
177	389A03 - CDRH3 (Kabat)	Kabatを使用した389A03のCDRH3のアミノ酸配列	STAAGPEYFHR	CAGCTGCAGGAGTGGGCCAGGCTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCCTGTCCCTC ACCTGCACCTGCTCTGGTGGCTCATCAGCAGTAGTAGTTATTACTGGGCTGG ATCGCCAGCCCCCTGGGAGGGCTGAGTGGAGTATCTATCTACT GGGTACACCTACTACAACCCGCTCCTCAAGAGTCGAGTACCATTTCCATAGACA CGTCAAGAACCACTTCTCATGCTGATGACTGCTGTGACCGCCGACAGACA CGGCTGTGTTACTGTGGATAAGTACAGCAGCTGGCCCTGAATCTTCCATC GCTGGGCCAGGACCCCTGGTCAACGCTCTCCTG
178	389A03 - 重鎖可変領域	389A03のV _H のアミノ酸配列		QLQESGPGILVKPSETLSLTCTVSGSSSSSYCGWIQPPGKGLDWIGSYSTGYT YNP SLKSRVTISIDTSKNQFSLILTSVTAADTAVYCAISTAAGPEYFHRWGQGT LVT/VSS
179	389A03 - 重鎖可変領域	389A03のV _H の核酸配列		TFPAVLQSSGLYSLSSWTVPSSSLGTQTYICNVNHPKSNTRKVDKVEPKSCDKTH CPCPAPPELLGSPVFLFPKPKDILMSRTPVTCVVDVSHEDPEVFNWYVDG VEVHNAKTTPREEQYNSTYRW/SVLT/LHQDWLNGKEYCKV/SNKALPAPIEKTLIS KAKQPREPQYVTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
180	389A03 - 完全重鎖配列	389A03重鎖のアミノ酸配列		CAGCTGCAGGAGTGGGCCAGGCTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCCTGTCCCTC ACCTGCACCTGCTCTGGTGGCTCATCAGCAGTAGTAGTTATTACTGGGCTGG ATCGCCAGCCCCCTGGGAGGGCTGAGTGGAGTATCTATCTACT GGGTACACCTACTACAACCCGCTCCTCAAGAGTCGAGTACCATTTCCATAGACA CGTCAAGAACCACTTCTCATGCTGATGACTGCTGTGACCGCCGACAGACA CGGCTGTGTTACTGTGGATAAGTACAGCAGCTGGCCCTGAATCTTCCATC GCTGGGCCAGGACCCCTGGTCAACGCTCTCCTG
181	389A03 - 完全重鎖配列	389A03重鎖の核酸配列		CTGTGTTCCCTCTGGCCCTTCACGCAAGTCACTCTGGCGGAACAGCCGCTC TGGGCTGCCTCTGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCTGTGACCGTCTCTCTGGAAC CTGGCGCTCTGACACGCGGAGTGACACCTTCCCTGCTGTGCTGCTGCTCTCG

10

20

30

40

50

【表 4 8】

190	389A03-完全軽鎖配列	389A03軽鎖の核酸配列	TTTATTCTGCAACAATATTATAGTACTCTCGGACGTTCTGGCCAAGGGACCAA GGTGAGATCAAC DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNKNFLAWYQQKQPQPKLFIYW ASTRGSVPDRISGSGSDFNLITSLQAEADVAVYQOYYSTPRFTGQGTKEI KRTVAAPSFIFPPSDEQLKSTKASVCLINNFYPREAKVQWIKVDNALQSNQSQES VTEQDSKDSYISLSLTILSKADYEKHKYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGCTCTCTGGCGAGAGG GCCACATCAACTGCAAGTCCAGCAGAGTGTTTTATACAGTCTCAACAGTAAAGA ACTCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCGGACAGCCTCTTAAGCTGTTCATTTA CTGGCATCTACCCGGGATCCGGGTCCCTGACCGAATCAGTGGCAGCGGT CTGGACAGATTTCAATCTCACCATCAGCAGCTGCAGGTGAAGATGTGGCAG TTTATTCTGTCAACAATATTATAGTACTCTCGGAGTTCGGCAAGGGACCAA GGTGAGATCAACGTACGGTGGCGCTCCCTCGGTTCATCTCCACCTTC CGACGAGAGTGAAGTCCGCAACGCTTCTGTCGTGTCCTGCTGAACAATTT CTACCCCGGAGCCAAAGTGCAGTGGAAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCGG GCAACTCCAGGAAATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAAGCAGCACCCTCC TGCTCTCACCTGACCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAGCACAAGGTGTACG CTCGGAAGTGAACCAACAGGCGCTGTGTCGCCCTGACCAAGTCTTTCAACC GGGGGAGTGT
191	389A03-完全軽鎖配列	389A03軽鎖の核酸配列	ggtccaccaaggcccaatcgcttccctctgcccctcagagacacccgagagacagccg cccctgggctgctggtcaaggactatctccgaacggtgacggtgctggaactcagcgccctgac cagcggcgctgacaccttcgctgctctacagctcctcaggaactcctcagcagcgtggtgacg tgccctcagcagctggtgacgaagacctaactcgaacgtagatcaagaacgaacacccaagg tgacaagaagagtgagtcgaatggttccrctgcccaltatgcccagcctcagctgagtcagcgtg accatcagcttctgttctccrcaaaaggaacactcctcagctcagcctcagcagcagcgtg ctgtgtgtgtgagcaggaagaccccgaggtcagttcaactgtgtgagtggtgtgtgtgtgtgtgt tgcataatgtccaagacaagccggtgaggtgaggtcagttcaacagcagcagcagcagcagcagc cgtctctgacagcaggtgtgacggaagagtagaacaggtcagcagcagcagcagcagcagcagc ctcctcagcagaacacatctcgaagcaagggcagcccgagagcagcagcagcagcagcagcagc caltccaggtgagatgacacaagaacacaggtcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc acatcgctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt gactcagcggctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctct gtctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctct ggttaa
192	ヒトIGG4重鎖定常領域#1 IGHG4*01 & IGHG4*04	重鎖定常領域ヌクレオチド配列	

【表 4 9】

193			重鎖定常領域アミノ酸配列	ASTKGPSVFLPAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVWTVPSSSLGTKTYTCNVDPKPKNTKDKRVESKYGPCCPCPAPEF LGGPSVFLPAPKPKDITLMISRTPEVTCVWVDSQEDPEVQFNWVVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRWVSVLTWHLQDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSD GSFELYRLTVDKSRWQEGNVFSCSMHEALHNHYTQKSLSLGLK
194	ヒト I g G 4 重鎖定常領域 # 2	IGHG4* 02	重鎖定常領域スクレオチド配列	ggtccaccaggggccatcgttctcccttgccctgctcaggagcacctccgagagcacagccg cctcggtctcgttgacagactacttcccgaaaccggtagcggtgctggaactcaggcgccctgac caggcggtgacaccttccggtctctacagctcctcaggactacttccctcaggcgtggtgaccg tgccctccagcagcttggtgacgaagactacactcgaacgtagatcaacagccgacaacaccagg tggaagaagagtgtagtccaatatgttcccgtagccatcatgctcctcggagaccctgaggtcacgtg accatcagttcttcttcccaaaaccaggagacactctatgacttccggagaccctgaggtcacgtg cgtgtgtgagcgtgagccaggaaagcccgaggttcagttcaactgtgtagtggtggtgaggtg tgcataatgccaaagaagcgcgggagagcagttcaacagcagctacccgtgtgtgtagcgtctca cgtgtgacacagactggtgacggcaaggaaggaagtagcaaggttcccaaaagggctcccg tctctcatgagaaaccatctcaaaagcaaaagggcagcccgagagccacaggtgtacacctgccc ccatccaggagagatgacaaagaaacaggttagctgacctgtgtgtaaaaggtcttaccacgc gacatcgccgtgagtgaggagcaatgggcagcgaggaacactacaagaacacacgtccctgct ggactcgcagcgtcttctctacagcagctaacggtagacaagagcaggtggcagagggga atgtcttctcgtgctgtagtgaggtgctgcaacaccacacgagaagagcctcctcctgctct gggtaaa
195			重鎖定常領域アミノ酸配列	ASTKGPSVFLPAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVWTVPSSSLGTKTYTCNVDPKPKNTKDKRVESKYGPCCPCPAPEF LGGPSVFLPAPKPKDITLMISRTPEVTCVWVDSQEDPEVQFNWVVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRWVSVLTWHLQDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSD GSFELYRLTVDKSRWQEGNVFSCSMHEALHNHYTQKSLSLGLK
196	ヒト I g G 4 重鎖定常領域 # 3	IGHG4* 03	重鎖定常領域スクレオチド配列	ggtccaccaggggccatcgttctcccttgccctgctcaggagcacctccgagagcacagccg cctcggtctcgttgacagactacttcccgaaaccggtagcggtgctggaactcaggcgccctgac caggcggtgacaccttccggtctctacagctcctcaggactacttccctcaggcagcgtggtgaccg tgccctccagcagcttggtgacgaagactacactcgaacgtagatcaacagcccgacaacaccagg tggaagaagagtgtagtccaatatgttcccgtagccatcatgctcctcggagaccctgaggtcacgtg accatcagttcttcttcccaaaaccaggagacactctatgacttccggagaccctgaggtcacgtg cgtgtgtgagcgtgagccaggaaagcccgaggttcagttcaactgtgtagtggtggtgaggtg tgcataatgccaaagaagcgcgggagagcagttcaacagcagctacccgtgtgtgtagcgtctca cgtctctgacacagactggtgacgggaagtagtcaaggtgtagcaggttcccaaaagggctcccg ccttcatcgagaacacatctcaaaagccaaagggtagcccgagagccacaggtgtacacctgcccc

10

20

30

40

50

【表 50】

[illegible]

【表 5 1】

[illegible]

【表 5 2】

[illegible]

【表 5 3】

[illegible]

【表 5 4】

218	ヒトCλ定常領域	IGLC1*02	Cλ軽鎖定常領域ヌクレオチド配列—バージョンA	ggtraggcccaaggccaacccactgtactctgttccgcccctctctgaggagcttccaagccaacaaggccacactagtgtgtctgtatcagtgacttctacccgggagctgtgacagtggtcgtggaagcagatggcagccccgtaaggcgaggagtgagaccaccaacccctccaacagagagcaacaagaagtagcggcgccagcagctactgagctgaccccgagagtggaagtcacagagctacagctgcccaggtacgcacatgaaggagcaccgtggagagacagtgccctacagaatgttca
219			Cλ軽鎖定常領域アミノ酸配列—バージョンAまたはBによってコードされる	GQPKANPTVTLPSPSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNINNYAAASYLSLTPEQWKSHRSYSQCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
220			Cλ軽鎖定常領域ヌクレオチド配列—バージョンB	ggtraggcccaaggccaacccactgtactctgttccgcccctctctgaggagcttccaagccaacaaggccacactagtgtgtctgtatcagtgacttctacccgggagctgtgacagtggtcgtggaagcagatggcagccccgtaaggcgaggagtgagaccaccaacccctccaacagagagcaacaagaagtagcggcgccagcagctactgagctgaccccgagagtggaagtcacagagctacagctgcccaggtacgcacatgaaggagcaccgtggagagacagtgccctacagaatgttca
221	ヒトCλ定常領域	IGLC2*01	Cλ軽鎖定常領域ヌクレオチド配列—バージョンA	ggcagcctaagccgctctcttctgtacccctgttcccccctctctccgaggaactgcagcctaacaaggccacccctgtgtctgtatcagtgacttctacccgggagctgtgacagtggtcgtggaagcagatgctctctgtgaaggcggtgggaacaccacccctccaagcagltccaacaacaatacagcgtctctctacctgtccctgacccctgtgagcagtggaagtcacccggtctacagctgccaagtgaccacagagggctccaccgtggaagaagaccgtgtctctacccagtgctcc
222			Cλ軽鎖定常領域ヌクレオチド配列—バージョンB	ggcagcctaagagctgtcccccagcgtacactgttctctctccctccagcaggagagcttccaacaaggccacccctgtgtctgtatcctccgacttctctacccgggctgtgtgactgtgtggaagcagcgtccagccctgtcaaaagccggtgggagaccacacccctccaagcagctccaacaagaagtagcgtccctccagctatctctctgacccctgtgagcagtggaagtcacccggtctactctctgtcaggtgaccacagagggctccaccgtggaagaagaccgtgtcccccacccagtgctcc
223			Cλ軽鎖定常領域アミノ酸配列—バージョンAまたはBによってコードされる	GQPKANPTVTLPSPSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNINNYAAASYLSLTPEQWKSHRSYSQCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
224	ヒトCλ定常領域	IGLC2*02 & IGLC2*03	Cλ軽鎖定常領域ヌクレオチド配列	ggtraggcccaaggctgcccctctctgtactctgttccgcccctctctgaggagcttccaagccaacaaggccacactgtgtgtctcataagtgacttctacccgggagcctgtgacagtggtcgtggaagcagatgagcagccccgtaaggcgaggagtgagaccaccaacccctccaacaaagcaacaagaagtagcggcgccagcagctactgtgagctgacccgtgagcagtggaagtcacagaagctacagctgcccaggtacgcacatgaaggagcaccgtggagagacagtggtccctacagaatgttca
225			Cλ軽鎖定常領域アミノ酸配列	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNINNYAAASYLSLTPEQWKSHRSYSQCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
226	ヒトCλ定常領域	IGLC3*01	Cλ軽鎖定常領域ヌクレオチド配列	ccccagggtgcccctctgtactctgttccacccctctctgtgaggagcttccaagccaagaagccactgggtgtctcataagtgacttctaccgggagcggtagcagtggtcgtggaagcagatgagcagccccgcgaaggcggggtggagaccaccaacccctccaacaaagcaacaagaagtagcggcgccagctacc

10

20

30

40

50

【表 5 5】

227					tgagcctgagcctgagcagtggaagtcacacaaagctacagctgcagggtacgcagtgaagggaagc accgtggagaagacagttgccccctacggaatgttca
228	ヒトCλ定常領域	IGLC3*02	Cλ軽鎖定常領域アミノ酸配列		PKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSSPVKAGVETTT KQSNINKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
229					ggtaagcccaaggctgccccctctgactctgttccacccctctctgagagcttcaagccaagaagc cacactggtgtctcataagtgacttaccggggcgagctgacagtgccctggaagcagatagcagc ccccgaaggcggggtggagaccacacacccccaacaaagcaacaaaglatcgccgagcagca gtactctgagccctgacgcttgagcagtggaagttccacaaaagctacagctgcagggtacgcagtgaag ggagcaccgtggagaagacagtgccccctacggaatgttca
230	ヒトCλ定常領域	IGLC3*03	Cλ軽鎖定常領域アミノ酸配列		GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSSPVKAGVETTT PSKQSNINKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
231					ggtaagcccaaggctgccccctctgactctgttccacccctctctgagagcttcaagccaagaagc cacactggtgtgtctcataagtgacttaccggggcgagctgacagtgccctggaagcagatagcag ccccgtcaaggcggggtggagaccacacacccccaacaaagcaacaaaglatcgccgagcagc agctactgagccctgacgctgagcagtggaagttccacaaaagctacagctgcagggtacgcagtgaag gggagcaccgtggagaagacagtgccccctacggaatgttca
232	ヒトCλ定常領域	IGLC3*04	Cλ軽鎖定常領域アミノ酸配列		GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSSPVKAGVETTT PSKQSNINKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
233					ggtaagcccaaggctgccccctctgactctgttccacccctctctgagagcttcaagccaagaagc cacactggtgtgtctcataagtgacttaccggggcgagctgacagtgccctggaagcagatagcag ccccgtcaaggcggggtggagaccacacacccccaacaaagcaacaaaglatcgccgagcagc agctactgagccctgacgctgagcagtggaagttccacaaaagctacagctgcagggtacgcagtgaag gggagcaccgtggagaagacagtgccccctacggaatgttca
234	ヒトCλ定常領域	IGLC6*01	Cλ軽鎖定常領域アミノ酸配列		GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSSPVKAGVETTT PSKQSNINKYAASSYLSLTPEQWKSHRYSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
235					ggtaagcccaaggctgccccctctgactctgttccacccctctctgagagcttcaagccaagaagc cacactggtgtgtctcataagtgacttaccggggcgagctgacagtgccctggaagcagatagcag ccccgtcaagcaggggtggagaccacacccccaacaaagcaacaaaglatcgccgagcagc agctactgagccctgacgctgagcagtggaagttccacaaaagctacagctgcagggtacgcagtgaag gggagcaccgtggagaagacagtgccccctgaggaatgttca
236	ヒトCλ定常領域	IGLC7*01 &	Cλ軽鎖定常領域アミノ酸配列		GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSSPVKAGVETTT TPSKQSNINKYAASSYLSLTPEQWKSHRYSYSCQVTHEGSTVEKTVAPAECS
					ggtaagcccaaggctgccccctctgactctgttccacccctctctgagagcttcaagccaagaagc cacactggtgtgtctcataagtgacttaccggggcgagctgacagtgccctggaagcagatagcag ccccgtcaagcaggggtggagaccacacccccaacaaagcaacaaaglatcgccgagcagcagc ccccgtcaagcaggggtggagaccacacccccaacaaagcaacaaaglatcgccgagcagc

10

20

30

40

50

【表 56】

		IgLC7* 02		agclaccctgagcctgacgccgagcagtggaagtcctccacagaagctacagctgccgggtcacgcatga aggagcaccgtgagagagacagtgccctccagaaatgctct
237			Cλ軽鎖定常領域アミノ酸配列	GOPKAAPSVTLFPSPSEELQANKATLVCLVSDFYPGAVTVAKADGSPVKVGVEIT KPSKQSNKNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCRVTHEGSTVEKTVAPAECS
238	413G05 – CDRH1 (IMGT)		IMGTを使用した413G05のC DRH1のアミノ酸配列	GFTSDYY
239	413G05 – CDRH2 (IMGT)		IMGTを使用した413G05のC DRH2のアミノ酸配列	ISTSGSTI
240	413G05 – CDRH3 (IMGT)		IMGTを使用した413G05のC DRH3のアミノ酸配列	ARGITGTNFIHYGLGV
241	413G05 – CDRH1 (Kabat)		Kabatを使用した413G05の CDRH1のアミノ酸配列	DYMS
242	413G05 – CDRH2 (Kabat)		Kabatを使用した413G05の CDRH2のアミノ酸配列	YISTSGSTIYADSVKG
243	413G05 – CDRH3 (Kabat)		Kabatを使用した413G05の CDRH3のアミノ酸配列	GITGTNFIHYGLGV
244	413G05 – 重鎖可変領 域		413G05のV _H のアミノ酸配列	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTSDYMSWIRQVPGKGLEWWSYISTSG STIYADSVKGRFTISRDNANKNSLYQMNSLRRAEDAAVYHCARGITGTNFIHYGLG VWGQGTITVTVSS
245	413G05 – 重鎖可変領 域		413G05のV _H の核酸配列	CAGGTGAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCT GAGACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTG GATCCGCCAGTTCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTACTAG TGGTAGTACCATATACGACAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAG GGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGA CGCGCGGTGTACTGTGGAGAGGTATACTGGAACCTAACTTACCACCTA CGTTTGGGGTCTGGGGCCAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG
246	413G05 – 完全重鎖配 列		413G05 重鎖のアミノ酸配列	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTSDYMSWIRQVPGKGLEWWSYISTSG STIYADSVKGRFTISRDNANKNSLYQMNSLRRAEDAAVYHCARGITGTNFIHYGLG VWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVKKVEP KSCDKHTCPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNKTKPREEQYNSTYRVWSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIETKISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK

10

20

30

40

50

【表 5 7】

247	413G05-完全重鎖配列	413G05重鎖の核酸配列	CAGGTGACGTGGTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGTCCTGAGACTCTCTGTGAGCCCTCTGGATTACCTTTCAGTCTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGTCAGGAGGCTGGAGTGGGTTTATACATTAGTAGTGTAGTACCATATACAGCAGACTCTGTGAAGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACACGCAAGAACTACTGTATCTACAAATGAACAGCCTGAGAGCGAGGACGGCCGTGTACTGTGCGAGAGGTATACTGGAACTAATCTTACCACTACCGTTTGGCGCTGGGGCAAGGACCACCGTCAACGCTCTCTCAGCCAGCACAGGGCCCTCTGTGTCCCTTGGCCCTTCAGCAAGTCCACCTCTGGCGAACAGCCCTCTGGCTCTGTGAAGGACTCTCCCGAGCCTGTGACCGGTCTTGAACCTCTGCGCTGTGACCGGAGTGACACCTTCCCTGCTGTCTGCACTCTCCGGCTGTACTCCCTGTCTCGTGTGACCGTGCTTCCAGCTCTCTGGGACCCAGACTACATCTGCAAGCTGAACCAAGCCCTCCAAACCAAGGTGGACAAGGTGAACCCAAAGTCTGCGACAAGCCACACCTGTCCCTTGCTGCCCTGAATGCTGGGGGACCTTCCGTGTCTCCGCCCAAGCCCAAGGACACCTGATGATCTCCGGACCCCGAAGTGAAGTGGTGGTGATGTCTCCACGAGGACCTGAAAGTGAAGTTCAATTGGTAGCTGGAGCGGTGGAAGTGCAACGCCAAGCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACCTCACCTACCGGTGTCTCGTGTGACCGTCTGACAGGATTTGGCTGAACGGCAAGA GTACAAGTGCAAGGTGCAACAAGGCCCTGCTGCCATCGCCATCGAAAGACCATCTCAAGGCCAAGGCCAGCCCGGGAACCCAGGTGTACACTGCCCTAGCAGGACGAGCTGACCAAGAACAGGTGTCCTGACCTGTCTGTGAAGGCTTTACCCCTCGATATGCGCGTGGAAATGGGAGTCAACGGCCAGCCTGAGAACAATTACAAGACACCCCTGTGTGACTCCGAGCGCTCATTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCGGCAAGGTGTCTCTGCTCCGTGATGACAGGCGCTGCAACCAACTACCCAGAGTCCCTGTCTGCTGAGC
248	413G05-CDRL1 (IMGT)	IMGTを使用した413G05のCDRL1のアミノ酸配列	CCGGCAAG
249	413G05-CDRL2 (IMGT)	IMGTを使用した413G05のCDRL2のアミノ酸配列	QGINSW
250	413G05-CDRL3 (IMGT)	IMGTを使用した413G05のCDRL3のアミノ酸配列	AAS
251	413G05-CDRL1 (Kabat)	Kabatを使用した413G05のCDRL1のアミノ酸配列	QQVNSFPLT
252	413G05-CDRL2 (Kabat)	Kabatを使用した413G05のCDRL2のアミノ酸配列	RASQGINSWLA
			AASTLQS

10

20

30

40

50

【表 5 8】

253	413G05 - CDR13 (Kabat)	Kabatを使用した413G05の CDRL3のアミノ酸配列	QQVNSFPLT	DIQMTQSPSSVSASVDRVTITCRASQGINSLAWYQQKPKAPKLLIYAASLTQS GVPFRFGSGSGADFTLTSSLPEDFATYYCQQVNSFPLTFGGGTKVEIK
254	413G05 - 軽鎖可変領 域	413G05のV _L のアミノ酸配列		GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCGTGCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTACCATCACTTGTGGGGAGTCAAGGTATTAAACAGCTGGTTAGCCTGGTAT CAGCAAAACACAGGAAAGCCCTAAGCTCTGATCTATGCTGCATCCACTTTG CAAAGTGGGTCCCATCAAGTTCAAGGCTCAGCGGAGTGGTCTGGGGCAGATTCACT CTCACCATCAGCAGCTCAGCCTGAAGATTTTGAACCTTACTATTGTCAACAGG TTAACAGTTTCCCGTCACTTTCGGGAGGAGCAAGGTGGAGATCAAAAC
255	413G05 - 軽鎖可変領 域	413G05のV _L の核酸配列		DIQMTQSPSSVSASVDRVTITCRASQGINSLAWYQQKPKAPKLLIYAASLTQS GVPFRFGSGSGADFTLTSSLPEDFATYYCQQVNSFPLTFGGGTKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVCLINNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
256	413G05 - 完全軽鎖配 列	413G05 軽鎖のアミノ酸配列		GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCGTGCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTACCATCACTTGTGGGGAGTCAAGGTATTAAACAGCTGGTTAGCCTGGTAT CAGCAAAACACAGGAAAGCCCTAAGCTCTGATCTATGCTGCATCCACTTTG CAAAGTGGGTCCCATCAAGTTCAAGGCTCAGCGGAGTGGTCTGGGGCAGATTCACT CTCACCATCAGCAGCTCAGCCTGAAGATTTTGAACCTTACTATTGTCAACAGG TTAACAGTTTCCCGTCACTTTCGGGAGGAGCAAGGTGGAGATCAAAACGTA CGGTGGCGCTCCCTCCGTGTTCACTTCCACCTCCGAGGAGCAGCTGAAGT CCGCGACCGCTTCTGTGTGCTGCTGTAACAACTTCTACCCCGCGAGGCCA AGGTGCAGTGGAAAGGTGGAAACAGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCAGGAATCCG TGACCGAGCAGACTCAAGGAGCAGCCTACTCCCTGCTCCCTCCCTGACCC TGTCGAAGCGGAGTACGAGAGCAGCAAGGTGACGCTGCGAAGTGACCCACC AGGCGCTGCTAGCCCGCTGACCAAGTCTTTCAACGGGGGCGAGTGT
257	413G05 - 完全軽鎖配 列	413G05 軽鎖の核酸配列		GFTFSYYA
258	413F09 - CDRH1 (IMGT)	IMGTを使用した413F09のC DRH1のアミノ酸配列		ISGGGGNT
259	413F09 - CDRH2 (IMGT)	IMGTを使用した413F09のC DRH2のアミノ酸配列		AKDRMKQLVRAYFDY
260	413F09 - CDRH3 (IMGT)	IMGTを使用した413F09のC DRH3のアミノ酸配列		YYAMS
261	413F09 - CDRH1 (Kabat)	Kabatを使用した413F09の CDRH1のアミノ酸配列		TTISGGGGNTHYADSVKG
262	413F09 - CDRH2 (Kabat)	Kabatを使用した413F09の CDRH2のアミノ酸配列		

10

20

30

40

50

【表 5 9】

263	413F09 - CDRH3 (Kabat)	Kabatを使用した413F09の CDRH3のアミノ酸配列	DRMKQLVRAYFDY
264	413F09 - 重鎖可変領域	413F09のV _H のアミノ酸配列	EVPLVESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFSYAMSWRQAPGKGLDWVSTISGGG GNTHYADSVKGRFTISRDNKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCAKDRMKQLVRAYF DYWGQGLTVVSS
265	413F09 - 重鎖可変領域	413F09のV _H の核酸配列	GAGGTGCCGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCTGTCAGCTCTGGATTACGTTTAGCTACTATGCCATGAGCTG GGTCGTCAGGCTCCAGGAAGGGCTGGACTGGGTCTCAACTATTAGTGGTG GTGGTGGTAACACACACTACGACACTCCGTGAAGGGCCGATTCACTATATCCA GAGACAAATCCAAGAACACGCTGATCTGCACATGAACAGCCTGAGAGCCGAAG ACAGGCCGTCTATTACTGTGCGAAGGATCGGATGAACAGCTCGTCCGGGCT ACTACTTTGACTACTGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCTCTCAG
266	413F09 - 完全重鎖配列	413F09重鎖のアミノ酸配列	EVPLVESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFSYAMSWRQAPGKGLDWVSTISGGG GNTHYADSVKGRFTISRDNKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCAKDRMKQLVRAYF DYWGQGLTVVSSASTKGPSVFLPSSSLGTQYICNVNHPKSNTKYDKVPEP KSCDKTHITCPAPPELLGGPSVFLFPPPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIETISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
267	413F09 - 完全重鎖配列	413F09重鎖の核酸配列	GAGGTGCCGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCTGTCAGCTCTGGATTACGTTTAGCTACTATGCCATGAGCTG GGTCGTCAGGCTCCAGGAAGGGCTGGACTGGGTCTCAACTATTAGTGGTG GTGGTGGTAACACACACTACGACACTCCGTGAAGGGCCGATTCACTATATCCA GAGACAAATCCAAGAACACGCTGATCTGCACATGAACAGCCTGAGAGCCGAAG ACAGGCCGTCTATTACTGTGCGAAGGATCGGATGAACAGCTCGTCCGGGCT ACTACTTTGACTACTGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCTCTCAGCCAGCA CCAAGGCCCTCTGTGTCCCTCTGGCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCG GAACAGCCGCTCTGGGCTCGTGAAGGACTACTTCCCGAGGCTGTGACCG TGCTCTGGAACCTCTGGGCTCTGACAGGAGTGACACTTCCCTGCTGTGC TGACGTCTCTGGGCTGTACTCGCTGTCTCCGTGTGACCGTGCCTTCCAGCT CTCTGGGACCCAGACTACTGTCAAGTGAACCAAGCCCTCCAACACCAA GGTGGACAAGAGGTGAACCAAGTCTCGCAAGACCAACACCTGTCCCCC TTGTCTGCCCCTGAACCTGTGGCGGACCTTCCGTGTCTCTGTTCCTCCCAA GCCAAGGACACCTGATGATCTCCCGGACCCCGAAGTACCTGCGTGGTGGT GGATGTGTCCACAGGAGCCCTGAAGTGAAGTCAATTGGTACGTGGACGGCGT

10

20

30

40

50

【表 6 1】

278	414B06 - CDRH1 (IMGT)	IMGTを使用した414B06のCDRH1のアミノ酸配列	CAGAAAACGAGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACATCCAGTTTG CAAAGTGGGTCCCATCAAGTTGAGCGCAGTGGATCTGGGACAGAAATTCAC CTCACAATCAGAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGC TTCTACTGACCCGATCACCTTCGGCAAGGACACGACTGGAGATCAAAACGTA CGGTGGCGCTCCCTCCGTGTTCTATCTTCCCACTTCCGACGAGCAGCTGAAGT CCGGCACCGCTTCTGTGTTGCTGCTGAACTTCTACCCCGGAGGCGCA AGGTGAGTGGAGGTGGACAACCCCTGCAGTCCGGCAACTCCAGGAATCCG TGACCGAGCAGGACTCAAGGACAGCAGCTACTCCTCTCTCCACCTGACCC TGTCGAAGGCCGACTACGAGAAGCAAGGTGTACGCTGCGAAGTGACCCACC AGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCTTCAACCGGGGCGAGTGT GFTFSYW
279	414B06 - CDRH2 (IMGT)	IMGTを使用した414B06のCDRH2のアミノ酸配列	IKQDGSEK
280	414B06 - CDRH3 (IMGT)	IMGTを使用した414B06のCDRH3のアミノ酸配列	ARVRQWSDYSDY
281	414B06 - CDRH1 (Kabat)	Kabatを使用した414B06のCDRH1のアミノ酸配列	SYWMN
282	414B06 - CDRH2 (Kabat)	Kabatを使用した414B06のCDRH2のアミノ酸配列	NIKQDGSEKYYVDSVKG
283	414B06 - CDRH3 (Kabat)	Kabatを使用した414B06のCDRH3のアミノ酸配列	VRQWSDYSDY
284	414B06 - 重鎖可変領域	414B06のV _H のアミノ酸配列	EVHLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYMMNWVRQAPGKGLEWVANI KQDGSEKYYVDSVKGRFTVSRDIAKNSLYLQMNISLRRAEDTAVYYCARVRQWSDYSDYWGQGTPTVTVSS
285	414B06 - 重鎖可変領域	414B06のV _H の核酸配列	GAGGTGCACCTGGTGGAGCTCGGGGAGGCTTGGTCCAGCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTAGTAGCTATTGAGTGAACCTG GGTCCGAGGCTCCAGGAAGGGCTGGAGTGGGTGGCAACATTAAGCAAG ATGGAAGTGAGAACTACTATGTGGACTCTGTAAGGGCCGCTTACCCGCTCCA GAGACGCGCAAGAACTACTGTATCTGCAATGAACAGCTGAGAGCCGAGG ACACGGCTGTGATTACTGTGGAGAGTTCGACAAATGGTCCGACTACTCTGACT ACTGGGGCCAGGAAACCCCGTCAACCTCTCTCTCAG
286	414B06 - 完全重鎖配列	414B06重鎖のアミノ酸配列	EVHLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYMMNWVRQAPGKGLEWVANI KQDGSEKYYVDSVKGRFTVSRDIAKNSLYLQMNISLRRAEDTAVYYCARVRQWSDYSDYWGQGTPTVTVSSASTKGPSVFLAPSSKTSGGTAAIGCLVKDYFPEPTVSWNSG ITSGVHTPEPAVLQSSGLYSIVSVTVPSSSLGTOTYCNVNHKPSNKA/DKVKPEK

【表 6 2】

[illegible]

【表 6 3】

291	414B06 - CDRL1 (Kabat)	Kabatを使用した414B06のCDRL1のアミノ酸配列	RASQGISSWLA	GATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCGGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCCACCATCTGTCGGGCGAGTACGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAACACAGGAAAGCCCTAAGCTCTCTATGCTGATCTGATCCAGTTTGCAAAGTGGGTCCCATCAAGGTTCAAGGCGAGTCTGGGACAGATTTCACTCTACCATCAGAGCCTGAGCTGAAGATTTTGAACCTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCATTCATCTTCGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAAAAC
292	414B06 - CDRL2 (Kabat)	Kabatを使用した414B06のCDRL2のアミノ酸配列	AASSLQS	DIQMTQSPSSVSASVGRVITTCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTSSLQPEDFATYYCQANSFPFTFGPGTKVDIK
293	414B06 - CDRL3 (Kabat)	Kabatを使用した414B06のCDRL3のアミノ酸配列	QQANSFPFT	GATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCGGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCCACCATCTGTCGGGCGAGTACGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAACACAGGAAAGCCCTAAGCTCTCTATGCTGATCTGATCCAGTTTGCAAAGTGGGTCCCATCAAGGTTCAAGGCGAGTCTGGGACAGATTTCACTCTACCATCAGAGCCTGAGCTGAAGATTTTGAACCTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCATTCATCTTCGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAAAAC
294	414B06 - 軽鎖可変領域	414B06のV _L のアミノ酸配列		DIQMTQSPSSVSASVGRVITTCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTSSLQPEDFATYYCQANSFPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASWCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYISLSLTLSKADYEHKHYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
295	414B06 - 軽鎖可変領域	414B06のV _L の核酸配列		GATATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCGGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCCACCATCTGTCGGGCGAGTACGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAACACAGGAAAGCCCTAAGCTCTCTATGCTGATCTGATCCAGTTTGCAAAGTGGGTCCCATCAAGGTTCAAGGCGAGTCTGGGACAGATTTCACTCTACCATCAGAGCCTGAGCTGAAGATTTTGAACCTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCATTCATCTTCGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAAAACGATACGGCCGCTCCCTCCGTGTTTCATCTTCCACCTTCGACGAGAGCTGAAGTCCGGCACCGCTTCTGTCGTGCTGCTGAACAACTTCTACCCCGCGAGGCCAAGGTCAGTGGAAGTGGAACGCGCTCGAGTCCGGCACTCCAGGAATCCGTCGACGAGCAGGACTCCAGGACAGCACTACTCCCTGCTCTCCACCTGACCCCTGTCCAAGGGCGACTACGAGAACAGCAAGGTAGGCTGCGAAGTGACCCACCAAGGCTGCTAGCCCGGTGACCAAGTCTTCAACCGGGCGAGTGT
296	414B06 - 完全軽鎖配列	414B06 軽鎖のアミノ酸配列		DIQMTQSPSSVSASVGRVITTCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTSSLQPEDFATYYCQANSFPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASWCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYISLSLTLSKADYEHKHYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
297	414B06 - 完全軽鎖配列	414B06 軽鎖の核酸配列		GATATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCGGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCCACCATCTGTCGGGCGAGTACGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAACACAGGAAAGCCCTAAGCTCTCTATGCTGATCTGATCCAGTTTGCAAAGTGGGTCCCATCAAGGTTCAAGGCGAGTCTGGGACAGATTTCACTCTACCATCAGAGCCTGAGCTGAAGATTTTGAACCTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCATTCATCTTCGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAAAACGATACGGCCGCTCCCTCCGTGTTTCATCTTCCACCTTCGACGAGAGCTGAAGTCCGGCACCGCTTCTGTCGTGCTGCTGAACAACTTCTACCCCGCGAGGCCAAGGTCAGTGGAAGTGGAACGCGCTCGAGTCCGGCACTCCAGGAATCCGTCGACGAGCAGGACTCCAGGACAGCACTACTCCCTGCTCTCCACCTGACCCCTGTCCAAGGGCGACTACGAGAACAGCAAGGTAGGCTGCGAAGTGACCCACCAAGGCTGCTAGCCCGGTGACCAAGTCTTCAACCGGGCGAGTGT
298	変異1D05-LC変異体3	強調されたCDRL2への、VからYの変異を有する1D05カッパ軽鎖のアミノ酸配列		DIQMTQSPSSVSASVGRVITTCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTSSLQPEDFATYYCQNSYTPITFGQGTREIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASWCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYISLSLTLSKADYEHKHYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
299	1D05 - 重鎖欠損1gG1_Fc	1D05のIgG1欠損変異型のアミノ酸配列		EVQLVESGGGLVQPGSRSLRSCAASGFTFDYAMHWVRQVPGKGLEWVSGISWIRTGIGYADSVKGRFTIFRDNAKNSLYLQMNSLRRAEDTALYYCAKDMKSGSYTGW

10

20

30

40

50

【表 6 4】

			FDTWGGQTLTVSSASTKGPVFLPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVWTPVSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVYLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPTEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
300	1D05-略鎖IL-2融 合	野生型ヒトIL-2配列に融合した1 D05軽鎖配列(IL-2アミノ酸に 下線が引かれ、変異される領域は太字 で示される)	DIQMTQSPFSLASVGDRVTITCRASQISISLYNWYQKPKAPKLLIYVASSLQS GVPSRFSGSGSDFTLTSSLPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGTREIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC APTSSTIKKI QLOLEHLILD QMLINGINNYKNPKLTRMLTFKGYMPKKA TELKHLQCLEELKPL EEVLN LAOSKNFHLRPRDLISNINVVLELKGSETTFMCEYADETATIVFEFLNRWITE COSIISITLT
301	ヒトIL-2	UniProt番号:ヒトIL-2の P60568全長アミノ酸配列(シグ ナル配列を除く)	APTSSTIKKI TELKHLILD QMLINGINNYKNPKLTRMLTFKGYMPKKA TELK HLQCLEELKPL EEVLNLAOSKNFHLRPRDLISNINVVLELKGSETTFMCEYADET ATIVFEFLNRWITFCQSIISITLT
302	対照1D05免疫サイトカ インHC C末端融合	N末端で野生型ヒトIL-2配列(対照)に融合した重鎖1D05 IgG1 変異型	EVQLVESGGGLVQPGSRSLRSCAASGFTDDYAMHWVRQVPGKGLEWVSGISWI RTGIGYADSVKGRFTIFRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDMKSGTYGGW FDTWGGQTLTVSSASTKGPVFLPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVWTPVSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVYLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPTEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK APTSSTIKKI TELKHLILD QMLINGINNYKNPKLTRMLTFKGYMP KKA TELKHLQCLEELKPL EEVLNLAOSKNFHLRPRDLISNINVVLELKGSETTFMCE YADETATIVFEFLNRWITFCQSIISITLT
303	IL-2 D5-9	IL-2 IC45 (欠失5~9) N 末端IL-2配列	APTSSTIKKI TELKHLILD
304	IL-2 D1-9	IL-2 IC46 (欠失1~9) N 末端IL-2配列	TELKHLILD
305	IL-2 D5-7	IL-2 IC64 (欠失5~7) N 末端IL-2配列	APTSSTIKKI TELKHLILD

10

20

30

40

50

【表 6 5】

306	IL-2 D1	IL-2 D1 N末端 IL-2 配列	PTSSSTKKTQLQLEHLLD
307	IL-2 D1-2	IL-2 D1-2 N末端 IL-2 配列	TSSSTKKTQLQLEHLLD
308	IL-2 D1-3	IL-2 D1-3 N末端 IL-2 配列	SSSTKKTQLQLEHLLD
309	IL-2 D1-4	IL-2 D1-4 N末端 IL-2 配列	SSTKKTQLQLEHLLD
310	IL-2 D1-5	IL-2 D1-5 N末端 IL-2 配列	STKKTQLQLEHLLD
311	IL-2 D1-6	IL-2 D1-6 N末端 IL-2 配列	TKKTQLQLEHLLD
312	IL-2 D1-7	IL-2 D1-7 N末端 IL-2 配列	KKTQLQLEHLLD
313	IL-2 D1-8	IL-2 D1-8 N末端 IL-2 配列	KTQLQLEHLLD
314	IL-2 D9	IL-2 D9 N末端 IL-2 配列	APTSSTKKTQLQLEHLLD
315	IL-2 D9-8	IL-2 D9-8 N末端 IL-2 配列	APTSSTTQLQLEHLLD
316	IL-2 D9-7	IL-2 D9-7 N末端 IL-2 配列	APTSSTQLQLEHLLD
317	IL-2 D9-6	IL-2 D9-6 N末端 IL-2 配列	APTSSTQLQLEHLLD
318	IL-2 D9-4	IL-2 D9-4 N末端 IL-2 配列	APTTQLQLEHLLD
319	IL-2 D9-3	IL-2 D9-3 N末端 IL-2 配列	APTQLQLEHLLD
320	IL-2 D9-2	IL-2 D9-2 N末端 IL-2 配列	ATQLQLEHLLD
321	IL-2 D2-6	IL-2 D2-6 N末端 IL-2 配列	ATKKTQLQLEHLLD
322	IL-2 D3-7	IL-2 D3-7 N末端 IL-2 配列	APKKTQLQLEHLLD
323	IL-2 D4-8	IL-2 D4-8 N末端 IL-2 配列	APTKTQLQLEHLLD

10

20

30

40

50

【表 6 6】

324	h1L-2のC末端アミノ酸配列	h1L-2のアミノ酸21~133	LQMILGNINYKNPKLTRMLTFKYMPPKATKELKHLQCLEELKPLEEVNLNAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATVEFLNRWJTFQCSIISTLT
325	マウスPDL-1	UniProt 番号: Q9EPP73 (ECDが太字で強調され、細胞質ドメインに下線が引かれている)	MRIFAGIIFTACCHLLRAFTTAPKQLVVEYGSNVTMECRFPVERELDLLALVYWEKEDEQVQFVAGEEDLKPKQHSNFRGRASLPKDQLLKGNAAEQITDVKLQDAGVCCISYGGADYKRTITLKNAPYRKINQRISVDPAATSEHELICQAEYPEAEVWNSDHPVSGKRSVTSRTEGMLLNVTSSLRVNATANDVFYCTFWRSQPGQNHTAELIPELPATHPPPQNRTHWLLGSLLELVVSTVLELRKQVRMLDVEKGVEDTSKNRNDIOFEET
326	マウスPDL-1 ECD His	Hisタグを有するマウスPDL-1細胞外ドメイン	FTTAPKDLVVEYGSNVTMECRFPVERELDLLALVYWEKEDEQVQFVAGEEDLKPKQHSNFRGRASLPKDQLLKGNAAEQITDVKLQDAGVCCISYGGADYKRTITLKNAPYRKINQRISVDPAATSEHELICQAEYPEAEVWNSDHPVSGKRSVTSRTEGMLLNVTSSLRVNATANDVFYCTFWRSQPGQNHTAELIPELPATHPPPQNRTHHHHH
327	ヒトIL-2Rα鎖	ヒトIL-2受容体アルファ鎖	ELCDDPPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSWLNQCQCTSSATRNITTKQVTPQPEEQKERKTTMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWEENATERIYHFVWGQVYQCVQGYRALHGRPAESVCKMTHGKTRWTPQPLICTGEMETSQFPGEEKQAASPEGRPESETSLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQVAVAGCVLLISVLLSGLTWQRORRKSRTI
328	ヒトIL-2Rβ鎖	ヒトIL-2受容体ベータ鎖	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRRWNQTCCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLITVDIVTLRVLCREGRVWRVMAIQDFKPFENLRMAPISLOWHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDTIPWLGHLLVGLSGAFGFTILVLLNCRNTGFWLKKVLCNTPDPSKFFSQLSSEHGGDVQKWLSPPFPSSFSFGGLAPEISPLEVLRDKVTQLLQDDKVPAPASLSSNHSLSCTFNQGYFFHLPDALEIEACQVYFTYDPYSEEDPDEGVAGAPTSSPQLPLSGEDDAYCTFSPRDDLLFSPSLGGSPSPSTAPGGSGAGEERMPPSLQERVPRDWDQPLGPPTPGVLDLVDFQPPPELVREAGEEVPDAGPREGVSPWSPRPQGEFRALNARLPLNTDAYISLQELQGDPTHLV
329	ヒトIL-2Rγ鎖	ヒトIL-2受容体共通ガンマ鎖	LNTTLTPNGNEDTTADFFLTMTDLSLSVSTLPPEVQCFVFNVEYMNCTWNSSSEPOQTNLTLHYWYKNSDNDKVKQCSHYLFESEITSGCQLQKKEIHLVQTFWQLQDPRPRRQATQMLKQLNLPWAPENLTLHLSESQLELNWNINRFLNHLVQYRTDWDHSHWTEQSDYRHKFSLPSVDGQKRYTFRVSRFNPLCGSAQHWSEWSHPHWGNSNTKENPFLFAEAVISVSGMGLISLVCYFWLERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCVTLKPET

10

20

30

40

50

【表 67】

330	IL-7		ヒト IL-7 アミノ酸配列	DCDIEGKDGKQYESVLMVMSIDQLLDSMKEIGSNCLNNEFFKRHICDANKEGMFL FRAARKLRQFLKMNSTGDFDLHLKLVSEGTILLNCTGQVKGKRKPAALGEAQPTKS LEENKSLKEQKLLNDLCLFLLQETKTCWNKILMGTKEH
331	IL-15		ヒト IL-15 アミノ酸配列	GIHVILGCFSGAGPKTEANWVWVSDUKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVT AMKCFLELQVLSLEGDASHDHTVENLILANSSNGNVYESGCKECEELEEKNI KEFLQSFVHIVQMFINTS
332	IL-21		ヒト IL-21 アミノ酸配列	QGQDRHMIRMRLQIDIVDQLKNYVNDLVPELPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQL KSANTGNNERIINVSIIKKLRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYKPKPPKEFLERFK SLQKMIHQHLLSRTHGSEDS
333	GM-CSF		ヒト GM-CSF アミノ酸配列	APARSPSPSTQPWEHVNAIQEARLLNLSRDTAAEMNETVEVISEMFDLQEPCLQ TRLELYKQGLRGSLTKLKGPLTMASHYKQHCPPTPETSCATQIITFESKENLKDF LLVIPDCWEVQVE
334	IFN α		ヒト IFN- α アミノ酸配列	CDLPQNHGILLSRNTLLVLLHQMRRLSPFLCLKDRDRFRPQEMVKGSQLQKAHVMS VLHEMLQQIFSLFHTESSAAWNMTLLDQLHTELHQQLHLETCLLQWGWGESA GAISSPALTLRRYFQGRVYLKEKYSDCAWEVVRMEIMKSLFLSTNMQERLRSKD RDLGS
335	TNF α		ヒト TNF- α アミノ酸配列の細胞外部分	GPQREEFRDLISPLAQAVRSSRTPSDKPVAHWANPQAEGLQWLNRRANAL LANGVELRDNLQVPSGLYLYSQVLFKGQGCPTHWLLTHTSRIAVSYQTKVNL LSAIKSPCQRETPEGAEAKPWYEPYLLGGVFQLEKGDRLSAEINRPDYLDFAESGQV YFGIAL
336	IL-12 α		ヒト IL-12 アミノ酸配列のアルファ鎖	RNLPAVATPDGMPCLHHSQNLRAVSNMLQKARQTLFYPCTSEEDHEDITKDK TSTVEACLPLELTNESCNSRSTSFITNGSCLASRKTSMMLALCLSSYEDLKMYQ VEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNM LAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEDFYKT KIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS
337	IL-12 β		ヒト IL-12 アミノ酸配列のベータ鎖	IWELKDYVVELDWYPDAPGEMVLTCDTPEDGTTWTLDSSEVLGSGKTLTI QVKEFGDAGQYTC HKGEVLSHLLHKKEDGWSTDIILKDQKEPKNTFLRCEA KNYSGRFTCWLLTTISTDLTFSVKSSRSDPQVTCGAATLSAERVGRDNKEYE YSVEQEDSACPAEESLPVEMVDAVHKLKYENYTSFFIRDIKPPPKNLQLKPL KNSRQVEVSWEYEPDWTSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKDRVFTDKTSA TVICR KNASISVRAQDRYSSSWSEWASVPCS
338	CXCL9		ヒト CXCL-9 アミノ酸配列	TPVVRKGRCSISTNQGTIHLQSLKDLKQFAPSCEKIEIATLKNGVQTCCLNPDSA DVKELIKKWEKQVTSQKKQNGKKHKKVKKVRSQRQKKT
339	CXCL10		ヒト CXCL-10 アミノ酸配列	VPLSRVTRCTCISISNQPVNPSLEKLEIIPASQFCPRVEIATMKKKGEKRCINPESK AIKNLLKAVSKERSKRS
340	ヒト WT 正常領域	IGHG1* 01 &	WT ヒト IgG1 アミノ酸配列	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAIGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSWVTPVSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCTCPCP

10

20

30

40

50

【表 6 8】

341		IGHG1* 02 & IGHG1* 05 (IgG1)	WTヒト IgG1 核酸配列	APELLGGPSVLPFPKPKDTLMISRTPETVTVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTRPREEQNYSYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL DSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVWFSCVMHEALHNHYTKQSLSPGK GCAGACCAAGGGCCCTCTGTCTTCCCTCTGGCCCTTCCAGCAAGTCCACC TCTGGCGAAGCAGCGCTCTGGGCTGCCTGTGAAGACTACTTCCCGAGCGCT GTGACCGTGTCTGAACTCTGGCGCTCTGACAGCGAGTGCACACTTCCCT GCTGTCTGCACTCTCGGCTGTACTCCCTGTCTCCGTGTGACCGTGCCT TCCAGCTCTCTGGCACCAGACCTACATCTGCAACGTGAACACCAAGCCCTCCA ACCAAGGTGACAAGGTGGAACTCTGCGACAGAACCCACACCT GTCCCTTGTCTGCCCTGAACTGTGGCGGACCTTCCGTGTCTGTCTCC CCCCAAGCCCAAGGACACCTGTATGATCTCCCGACCCCGAAGTGCACCTGCG TGGTGGTGGATGTCCACGAGACCTGAACTGAAGTCAATTGGTACGTGG ACGGCTGGAAGTGACACAGCCCAAGCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACCT CCACCTACCGGGTGGTCCGTGCTGACCGTGTGTCACCAAGGATTTGGCTGAACG GCAAGAGTACAAGTGCAGGTGTCCAAAGAGGCGCTGCCTGCCCCCATTCGAA AGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCAGCCCGGGAACCCAGGTGTACACACTGC CCCCTAGCAGGACGAGCTGACCAAGAACAGGTGTCCCTGACTGTCTGTGTA AAGGCTTCTACCTCCGATCGCGTGAAGTGGGAGTCAACGCGCAGCCTG AGAACACTACAGACACCCCTGTGCTGGAAGTCCGAGGCTCAATCTTCTCT GTACAGCAAGCTGACAGTGGCAAGTCCCGTGGCAGGAGGCAAGGTGTCTC CTGCTCGTGTGACAGGAGGCTGCAACACCACTACACCCAGAGTCCCTGTC CCTGAGCCCGGCAAGTATGATG EVQLVESGGGLVQPGRSRLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLWVSGISWI RTIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDMKSGSYTGGW FDTWGQGLTVTVSSASTKGPSFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWN SGALTSGVHTPAAVLQSSGLYSLSVWTVPSSSLTKTYYTCNVNDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPAPAPLAGAPSVFLPFPKPKDTLMISRTPETVTVVDVSDQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTRPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTTISKAKGPQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVWFSCVMHEALHNHYTKQSL LSLGGK
342	変異1D05-HC変異体 2		IgG1欠損(LAGA)定常領域で 強調された生殖細胞系への、フレイム ワーク領域におけるVからAおよびF からSの復帰変異を有する1D05重 鎖のアミノ酸配列	EVQLVESGGGLVQPGRSRLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLWVSGISWI RTIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDMKSGSYTGGW FDTWGQGLTVTVSSASTKGPSFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWN SGALTSGVHTPAAVLQSSGLYSLSVWTVPSSSLTKTYYTCNVNDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPAPAPLAGAPSVFLPFPKPKDTLMISRTPETVTVVDVSDQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTRPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTTISKAKGPQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVWFSCVMHEALHNHYTKQSL LSLGGK
343	416E01-CDRH1 (IMGT)		IMGTを使用した416E01のC DRH1のアミノ酸配列	EVQLVESGGGLVQPGRSRLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLWVSGISWI RTIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDMKSGSYTGGW FDTWGQGLTVTVSSASTKGPSFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWN SGALTSGVHTPAAVLQSSGLYSLSVWTVPSSSLTKTYYTCNVNDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPAPAPLAGAPSVFLPFPKPKDTLMISRTPETVTVVDVSDQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTRPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTTISKAKGPQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVWFSCVMHEALHNHYTKQSL LSLGGK

【表 6 9】

344	416E01 - CDRH2 (IMGT)	IMGTを使用した416E01のC DRH2のアミノ酸配列	ISFSGGTT	
345	416E01 - CDRH3 (IMGT)	IMGTを使用した416E01のC DRH3のアミノ酸配列	AKDEAPAGATFFDS	
346	416E01 - CDRH1 (Kabat)	Kabatを使用した416E01の CDRH1のアミノ酸配列	NYAMS	
347	416E01 - CDRH2 (Kabat)	Kabatを使用した416E01の CDRH2のアミノ酸配列	AISFSGGTTYADSVKG	
348	416E01 - CDRH3 (Kabat)	Kabatを使用した416E01の CDRH3のアミノ酸配列	DEAPAGATFFDS	
349	416E01 - 重鎖可変領域	416E01のV _H のアミノ酸配列 (生 殖細胞系からの変異は太字で示される)	EVQLAESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSNYAMSWVRQTPGKGLWWSAISFSG GTTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYHMNSLRADDTAVYYCAK DEAPAGATFFD SWGQGLTVTVSS	
350	416E01 - 重鎖可変領域	416E01のV _H の核酸配列	GAAGTGCAACTGGCGGAGTCTGGGGGAGGCTTGTTACAGCGGGGGGGTCCCT GAGACTCTCTGTGCAGCTCTGGAATTCACCTTTAGCAACTATGCCATGAGTTG GGTCCGCCAGACTCCAGGAAGGGGCTGGAGTGGTCTCAGCTATTAGTTTATG TGGTGGTACTACATACGCTGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAG AGACAAATCCAAGAACAACGCTGATTTCACATGAACAGCTGAGAGCGGATGA CAGCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGATGAGGCACCACTGGCGCAACCTTCTT TGACTCTCTGGGCGCAGGGAACGCTGGTCCCGTCTCTCTCAG	
351	416E01 - 完全重鎖配列	416E01重鎖のアミノ酸配列	EVQLAESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSNYAMSWVRQTPGKGLWWSAISFSG GTTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYHMNSLRADDTAVYYCAKDEAPAGATFFDS WGQGLTVTVSSASTKGPSVFLPCSRSTSESTALGCLVKDYFPEPTVSWNSGA LTSGVHTEPAVLQSSGLYSLSSWVTPSSSLGTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPAPEFEFGGPSVFLPPKPKDLMISRTPEVTCVVDVQEDPEVQFNWY VDGVE/HNAKTKPREEQFNSTYRWSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGPQPREQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENN YKTTTPVLDSDGGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSMHEALHNHYTQKSLSLGLG K	
352	416E01 - 完全重鎖配列	416E01重鎖の核酸配列	GAAGTGCAACTGGCGGAGTCTGGGGGAGGCTTGTTACAGCGGGGGGGTCCCT GAGACTCTCTGTGCAGCTCTGGAATTCACCTTTAGCAACTATGCCATGAGTTG GGTCCGCCAGACTCCAGGAAGGGGCTGGAGTGGTCTCAGCTATTAGTTTATG TGGTGGTACTACATACGCTGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAG AGACAAATCCAAGAACAACGCTGATTTCACATGAACAGCTGAGAGCGGATGA CAGCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGATGAGGCACCACTGGCGCAACCTTCTT	

10

20

30

40

50

【表 70】

353	416E01 - CDRL1 (IMGT)		TGACTCTGGGCGGGAACGCTGGTCAACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGG CCCTTCGGTGTCCCTGGCCCTTGAGGAGGACCTCCGATCCAGAGC TGCCCTGGGCTGTGGTGAAGGACTACTTCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTG GAACAGGGCGCTTGACATCCGGCGTCCACACCTTCTGCGCGTCTGCAGTC CTCGGCTCTACTCCCTGTCTCCGTGGTGACCGTGCTAGCTCCTCCTCGG CACCAAGACCTACACCTGTACGTGGACCAACACCTCCACCAAGGTGGAC AAACGGTGGAGCAAGTACGGCCCTCCCTCTTGTCTGCCCCGAG TTCAAGGGGAGCCAGCGTGTCTCTGTTCCCTCAAGCCCAAGACACCTC ATGATCAGCCGACACCGAGGTACCTGCGTGGTGGTGGATGTGAGCCAGGA GGACCTGAGGTCCAGTTCAACTGGTATGTGGATGGCGTGAGGTGCACACG CCAAGACAAAGCCCCGGGAAGAGCAGTTCACTCCACCTACAGGTGGTCAAG TGCTGACCGTGTGCTCAGGACTGGCTGACCGCAAGCAAGGATCAAGTCAAG GTCAAGTAAAGGACTGCCAGAGCATCGAGAGCAATCCCAAGGTAA GGCAGCCCGGGAACCTCAGGTGTACACCTGCTCCAGCCAGGAGGATG ACCAAGAACAGGTGAGCTGACCTGCTGGTGAAGGATTTCTACCTCCGAC ATCGCGTGGAGTGGAGTCAACGGCCAGCCGAGAACAAATTATAGACCAAC CTCCCGTCTCGACAGCGAGGATCTCTTCTTCTGACTCCAGGCTGACCGTG GATAAGTCCAGGTGGCAGGAAGGCAACGTTCAGCTGCTCGTGTGACCGAG GCCCTGCACAATCACTACACCCAGAGTCCCTGAGCCTGTCCCTGGGAAAG QGIRRW
354	416E01 - CDRL2 (IMGT)		GAS
355	416E01 - CDRL3 (IMGT)		QQANSFPIT
356	416E01 - CDRL1 (Kabat)		RASQGIRRWLA
357	416E01 - CDRL2 (Kabat)		GASSLQS
358	416E01 - CDRL3 (Kabat)		QQANSFPIT
359	416E01 - 軽鎖可変領 域		DIQMTQSPSSVSASVGRVTITCRASQGIRRWLA WYQQKPKAPKLLISGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLITSLQPEDFATYYCQQANSFPITFGQRTLEIK

10

20

30

40

50

【表 7 1】

360	416E01-軽鎖可変領域	416E01のV ₁ の核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCGGTGTGCACTCTGTAGGAGACAGA GTCACATCACTTGTGGCGAGTCAGGGTATTAGGAGGTGGTAGCCTGGTAT CAGCAAAACAGGGAAGCCCTAACTCTCTGATCTCTGTGTCATCCAGTTTG CAAAGTGGGTCCCATCAAGGTTACGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACT CTCATCAATACCACTGTCAGCCTGAAGATTTTGAACCTTACTATTGTCAACAGG CTAACAGTTCCCGATCACCTTCGGCAAGGACACGACTGGAGATCAAAC
361	416E01-完全軽鎖配列	416E01軽鎖のアミノ酸配列	DIQMTQSPSSVSASVGRVTITCRASQGIIRWLAWYQQKPKAPKLISGASLSQS GVPRFSGSGTDFLIITSLQPEDFATYYCQANSPFTFGQGRLEIKRTVAAP SVFIIPSPDEQLKSGTASWCLLNFPYQKWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
362	416E01-完全軽鎖配列	416E01軽鎖の核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCGGTGTGCACTCTGTAGGAGACAGA GTCACATCACTTGTGGCGAGTCAGGGTATTAGGAGGTGGTAGCCTGGTAT CAGCAAAACAGGGAAGCCCTAACTCTCTGATCTCTGTGTCATCCAGTTTG CAAAGTGGGTCCCATCAAGGTTACGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACT CTCATCAATACCACTGTCAGCCTGAAGATTTTGAACCTTACTATTGTCAACAGG CTAACAGTTCCCGATCACCTTCGGCAAGGACACGACTGGAGATCAAACGTA CGGTGGCGCTCCCTCGTGTCTCTCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGT CCGGACCGCTTCTGTGTGTCCTGCTGAACAATTTACCCCGCGAGGCCA AGTGCAGTGGAGGTGGCAAGCCCTGCACTCGGCACTCCAGGAAATCCG TGACCGAGCAGGACTTCAAGGACAGCACCTACTCCCTGCTCCACCCCTGACCC TGTCAAAGGGCGACTACGAGAGCAAGGTGTACGCTGCGAAGTGACCCACC AGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGCGAGTGT GYTFTFG
363	STIM001 - CDRH1	IMGTを使用したSTIM001のCDRH1のアミノ酸配列	ISAYNGDT
364	STIM001 - CDRH2	IMGTを使用したSTIM001のCDRH2のアミノ酸配列	ARSSGHYYYYGMDV
365	STIM001 - CDRH3	IMGTを使用したSTIM001のCDRH3のアミノ酸配列	QVQVQSGAEVKPGASVK/SCKASGYTFSTFGITWVRQAPGQGLEWMGWISAY NGDTNVAQNLQGRVIMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVVYCARSSGHYYYYGM DVGQGTITVTVSS
366	STIM001-重鎖可変領域	STIM001のV _H のアミノ酸配列	CAGGTTCAGGTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTCCTCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTCCACCTTTGGTATCACCTGG GTGCGACAGGGCCCTGGACAAGGGCTTGAATGGATGGGATGATCAGCGCTTA CAATGGTGACAAACTATGCACAGAACTCCAGGGCAGAGTCAATGACAC AGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGA
367	STIM001-重鎖可変領域	STIM001のV _H の核酸配列	

10

20

30

40

50

【表 7 2】

368	STIM001-完全重鎖 配列	STIM001重鎖のアミノ酸配列	CACGCCGTTTATTACTGTGCGAGGACAGTGCCCACTACTACTACGGTAT GGACGTCTGGGCAAGGGACACCGGTACCGTCTCCTCA QVWQSGAEVKPGASVKVSKASGYTFSTGTTWVRQPGQGLEWMGWISAY NGDTNYAQLNQRVIMTTDTSTSTAYMELSLRSDTAVYCARSSGHYYGYM DWGQGTTVTVSSASTKPSVFLPLAPSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPTVSWN SGALTSVHTFPFVAVLQSSGLYSLSWTVPSSSLGTQYICNVNHPKSTKVDKVE PKSCDKHTCPCPAPELLGGPSVFLPPKPKDITLMISRTPEVTGVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNATKPREEQNYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPTEKTSKAKGQPREPQVYVTLPPSRDELTKNQSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMHEALHNHTQ KSLSPGK
369	STIM001-完全重鎖 配列	STIM001重鎖の核酸配列	CAGGTTTCAGGTGGTGAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTCCTCTGGAAGGCTTCTGGTTACACCTTTCCACCTTTGGTATCACCTGG GTGCGACAGCCCTGGACNAAGGCTTGAATGGATGGAGTGCATCAGCGCTTA CAATGGTGACACAACTATGACAGAACTCTCCAGGCGAGTGCATCATGACAC AGACATCCAGGACAGCCTACATGAGCTGAGGAGCTGAGATCTGACGA CAGGCGGTTTATTACTGTGCGAGGAGCAGTGCCCACTACTACTACGGTAT GGACGTCTGGGCAAGGACACGGTCCCTCTCTCAGCAGCAGCAGCAAGGG CCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGAACAGC CGCTCTGGGCTGCTCGTGAAGGACTACTTCCCGAGCTGTGACCGTGTCTCTG GAAGGTTGGAACCAAGTCTTGGACAGAGTGCACCTTCCCTGCTGTGCTGCTG CTCGGCTGTACTCCCTCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG CACCAGCTACATCTGCAACGTGAACAGCCTCCAAAGCCTCCAAAGCCTGCTG AAGAGGTTGAACCAAGTCTTGGACAGAGTGCACCTTCCCTGCTGTGCTGCTG GCCCTGAAGTCTGCGGAGCTTCCGTTCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG GACCCCTGATGATCTCCCGACCCCGAGTGACCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG TCCACGAGGACCTGAAGTGAAGTTCAATTTGGTACGTGGAGCGGTGGAGTG CACAAGCCAGCAAGCCTAGAGAGGAGCAGTACAACTCCACCTACCGGGTG GTGTCGTGTGACCGTGTGACCCAGGATTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAAG TGCAAGGTGTCACAAGGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG GCCAAGGCGCAGCCCGGGAACCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGAC GAGCTGACCAAGAACCAAGTGTCCCTGACCTGTCTCTGTAAGGCTTCTACCCC TCCGATATCGCGTGGAGTGGAGTCCAAAGGCGAGCTGAGAACAACTACAAG ACACCCCTCTGTGCTGAGCTCGAGGCTCAATTTCTCTGTGCTGCTGCTGCTG ACAGTGAACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGCAAGCTGTTCTCTGCTGCTGCTGCTG CAGAGGCGCTGCAACCACTACACCCAGAGTCCCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG AAGTGA

10

20

30

40

50

【表 7 3】

[illegible]

【表 7 4】

[illegible]

【表 7 6】

391	STIM002-B - CDRH1		ctactcctgtctccaccctgaccctgtctcaagcccgactcagagagacacagggtgtagcctcgcgaagtgtagccaccagggcgctgtctagcccgtagccaaagctcttcaaccggggcgagtggt GYTFTSYG
392	STIM002-B - CDRH2	IMGTを使用したSTIM002-BのCDRH1.1のアミノ酸配列	ISAYNGNT
393	STIM002-B - CDRH3	IMGTを使用したSTIM002-BのCDRH1.2のアミノ酸配列	ARSTYFYGSGTLYGMDV
394	STIM002-B - B-重鎖可変領域	IMGTを使用したSTIM002-BのCDRH1.3のアミノ酸配列	QVQLVQSGGVEVKPGASVKVSCKASGYTFTSYGFSWRQAPGQGLEWMGWISAY NGNTNYAQKLQGRVTMTDTSTSTAYMELSLRSDDTAVVYCARSTYFYGSGTLY GMDVWGQGTITVSS
395	STIM002-B - B-重鎖可変領域	STIM002-BのV _H の核酸配列	CAGGTTCACTGGTGCAGTCTGGAGGTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTCTCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAGCTATGGTTTCAGCTG GGTGGACAGGCCCTGGACAAGACTAGAGTGGATGGATGGATGATCAGCGCTT ACAATGGTAACACAAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCA CAGACACATCCACGAGCACAGCTACATGGAGCTGAGGAGCTTGAGATCTGACG ACAGGCCGTGATTTACTGTGGAGATCTACGTATTTCTATGTTCTGGGGACCC TCTACGGTATGGAGCTCTGGGCCAAGGACACCGTCAACCTCTCTCTCA
396	STIM002-B - B-完全重鎖配列	STIM002-B重鎖のアミノ酸配列	QVQLVQSGGVEVKPGASVKVSCKASGYTFTSYGFSWRQAPGQGLEWMGWISAY NGNTNYAQKLQGRVTMTDTSTSTAYMELSLRSDDTAVVYCARSTYFYGSGTLY GMDVWGQGTITVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVTS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKHTHTCPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV/S NIKALPAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSMHEALHNHY TKSLSLSPGK
397	STIM002-B - B-完全重鎖配列	STIM002-B重鎖の核酸配列	CAGGTTCACTGGTGCAGTCTGGAGGTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTCTCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAGCTATGGTTTCAGCTG GGTGGACAGGCCCTGGACAAGACTAGAGTGGATGGATGGATGATCAGCGCTT ACAAATGGTAACACAAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCA CAGACACATCCACGAGCACAGCTACATGGAGCTGAGGAGCTTGAGATCTGACG ACAGGCCGTGATTTACTGTGGAGATCTACGTATTTCTATGTTCTGGGGACCC TCTACGGTATGGAGCTCTGGGCCAAGGACACCGTCAACCTCTCTCTCAACCA GCACCAAGGGCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCTCCAGCAAGTCCACCTCTG GCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCTGTAAGGACTACTTCCCGAGCCTGTGA

10

20

30

40

50

【表 7 7】

			CCGTGCTCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAGCGGAGTGACACCTTCCCTGCTG TGCTGCAGTCTCCGGCTGTACTCCTGTCTCCTGCTGAGCGTGCCTTCCA GCTCTGGGACCCAGAGCTACATCTGCAAGTGGAACCAAGCCCTCCAACAC CAAGTGGACAAGAGGTGAACCCAAAGTCTCGACAAGACCCACACCTGTCC CCCTTGTCTGCCCCCTGAACTGCTGGGGGACCTTCCGTGTTCTGTTCCCCC AAGCCCAAGACACCTGATGATCTCCGGACCCCGGAACTTGGTACGTGGAGG GGTGATGTCTCCAGGAGCCCTGAAGTGAAGTCAATTTGGTACGTGGAGG GCGTGAAGTGACAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCA CCTACCGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACAGGATGGCTGAACGGCA AAGAGTAAAGTGCAAGGTGCAACAAAGGCTGCTGCCCCCATCGAAAGA CCATCTCAAGCCAAAGGCGAGCCCGGGAACCCAGGTGTACACTGCCCC CTAGAGGACGAGTGACCAAGAACAGGTGTCCCTGACCTGTCTGCTGAAAG GCTTCTACCCCTCCGATATCGCGTGGATGGGAGTCCAAAGGCGAGCTGAGA ACAACTACAAGACCCCTGCTGCTGAGTCCGAGGCTCATTTCTCTGTGTA CAGCAAGTGACAGTGGAAGTCCCGTGGCAGGAGGCAAGCTGTTCTCCTG CTCGTGATGACAGGAGGCTGCAACCAACTACACCCAGAGTCCCTGCTCCCT GAGCCCGGCAAGTGATGA QSLHSDGYNC
398	STIM002-B - CDRL1	IMGTを使用したSTIM002-BのCDRL1のアミノ酸配列	
399	STIM002-B - CDRL2	IMGTを使用したSTIM002-BのCDRL2のアミノ酸配列	
400	STIM002-B - CDRL3	IMGTを使用したSTIM002-BのCDRL3のアミノ酸配列	
401	STIM002-B - B - 軽鎖可変領域	STIM002-BのV _L のアミノ酸配列	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLHSDGVNCLDWYLQKPGQSPQLLYLGS TRASGFPDRFSGSGSGTDFTLKSRVEAEDEVGYVYCMQALQTPCSFGQGTKLEIK GATATTGTGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCTCACCCCTGGAGAGCCG GCCTCATCTCTGAGGTCTAGTCAGAGCCCTCTGATAGTGGATGGAATACAAC TGTTGGATTGTTACCTGAGAGCCAGGCGAGTCTCCAGAGTCTCTGATCTAT TTGGTTCTACTCGGGCTCCGGTTCCCTGACAGGTTTCAAGTGGCAGTGGATCA GGCAGATTTTACACTGAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTT TATTACTGCATGCAAGCTTCAAACTCCGTGCAGTTTGGCAGGGGACCAAG CTGGAGATCAAA
402	STIM002-B - B - 軽鎖可変領域	STIM002-BのV _L の核酸配列	
403	STIM002-B - B - 完全軽鎖配列	STIM002-B軽鎖のアミノ酸配列	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLHSDGVNCLDWYLQKPGQSPQLLYLGS TRASGFPDRFSGSGSGTDFTLKSRVEAEDEVGYVYCMQALQTPCSFGQGTKLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVWCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSITYSLSSLTLSKADYEHKHYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

10

20

30

40

50

【表 7 8】

[illegible]

【表 7 9】

[illegible]

【表 80】

				AGGCCACTGGCATCCAGACAGGTTTCAGTGGCGATGGGTCTGGGACAGACTTC ACTCTCCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAAC AGTATGATATGCACCATTCACCTTCGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAAA EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVRSYLAWYQQKRGQAPRLITYGASSRAT GIPDRFSGDSGTDFLTSLRLEPEDFAVYCHQYDMSPFTFGPGTKVDIKRTVAAP SVFIFFPDEQLKSGTASWCLLNFFPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSTLTLSKADYEHKHYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
417	STIM003-完全軽鎖 配列		STIM003軽鎖のアミノ酸配列	
418	STIM003-完全軽鎖 配列		STIM003軽鎖の核酸配列	GAAATTGTGTGAGCGAGTCTCAGGGACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCTCTCTGCAGGGCCAGTGCAGAGTTTAGCAGAAGCTACTTAGCCTGG TACCAGCAGAAACGTGGCAGGCTCCAGGCTCTCATCTATGTGATCCAGC AGGCCACTGGCATCCAGACAGGTTTCAGTGGCGATGGTCTGGGACAGACTTC ACTCTCCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAAC AGTATGATATGTACCATTCACCTTCGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAAAAG tacgtgcccgtcctcgtgttcttccacctccagagcagtgaaagtcgcaccgtctctgtc gtgtcctgtgaacaattctacccccgaggaagcagtgagtgaggaagcagccctgcag tcggcaactccaggaatcgtgaccgagcagactccaagcagacacactcctcctcctcacc tgacctgttccaaagccgactacgagacacaggtgtacgtcgtgagtgacccaccagggcctgt ctagccccgtgaccagcttccaacgggggagtggt GLTFDDYG
419	STIM004-CDRH1		IMGTを使用したSTIM004の CDRH1のアミノ酸配列	
420	STIM004-CDRH2		IMGTを使用したSTIM004の CDRH2のアミノ酸配列	
421	STIM004-CDRH3		IMGTを使用したSTIM004の CDRH3のアミノ酸配列	
422	STIM004-重鎖可変 領域		STIM004のV _H のアミノ酸配列	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGLTFDDYGMISWVRQVPGKLEWWSGINWN GDNITDYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARDYYGGSYYNV PFYWGQGTLVTVSS
423	STIM004-重鎖可変 領域		STIM004のV _H の核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTGGTACGGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCTGTGCAGCCTCTGGACTCACCTTTGATGATTAATGGCATGAGCTG GGTCCGCCAAGTTCAGGGAAGGGCTGGAGTGGGTCTCTGGTATTAATTGGA ATGGTGATAACACAGATTATGCAGACTCTGTAAGGGCCGATTACCATCTCCA GAGACACGCCAAGAACTCCTGTATCTGCAATGAACAGTCTGAGAGCCGAGG ACAGCCCTTGATTACTGTGCGAGGGAATTAATATGTTCTGGGAGTTATTATA ACGTTCTTTTACTACTGGGGCAGGAAACCTGGTCAACCTCTCCTCA EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGLTFDDYGMISWVRQVPGKLEWWSGINWN GDNITDYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARDYYGGSYYNV
424	STIM004-完全重鎖 配列		STIM003重鎖のアミノ酸配列	

10

20

30

40

50

【表 8 1】

			PFYWGQGLTVYSSASTKGPSVFPILAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVAVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKHTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDP EVKFNWYDGVENHNAKTPREEQYNSTYRVSVLTVHQDWLNKEYKCKVSN KALPAIEKTTISKAGQPREQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYT QKLSLSPGK
425	STIM004ー完全重鎖 配列	STIM004重鎖の核酸配列	GAGTGCAGCTGGTGGAGCTCTGGGGGAGGTGTGACGGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCTGTGAGCCTCTGGACTCACCTTTGATGATTATGGCATGAGCTG GGTCGCCAAGTTCAGGAAGGGCTGGAGTGGTCTCTGGTATTAATTGGA ATGGTATAACACAGATTATGACACTCTGTGAAGGGCGATTACCATCTCCA GAGACAAGCCCAAGAACTCCCTGTATCTGCAATGAACAGTCTGAGAGCGGAGG ACACGGCTTGTTATTACTGTGCGAGGATTACTATGTTTCGGGAGTTATTATA ACGTTCTTTTACTACTGGGGCAGGAACTTGTGACCGTCTCTCTCAGCCA GACCAAGGGCCCTCTGTCTCTCTGGCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTG GCGAACAGCCGCTCTGGGCTGCTGTGAAGACTTCTCCCGAGCCTGTGA CCGTGCTGGAACTCTGGGCTCTGACCGGAGTGCACACCTTCCCTGCTG TGCTGCAGTCTCCGGCTGTACTCCCTGTCTCTCGTCTGACCGTGCCTTCCA GCTCTGGGCAACAGACTTACATCTGCAACGTGAACCAAGCCCTCCAACAC CAAGTGGACAAGAGGTGGAACCCCAAGTCTCTGGACAAGACCCACCTGTCC CCCTTGTCTCCCTGAACTGTGGGGGACCTTCCGTCTCTGTCTCTCCCTCC AAGCCCAAGGACACCTGTATCTCCCGACCCCGAAGTGAAGTGCCTGCTGGT GGTGGATGTCTCCAGGACCTGAACTGAAGTGAAGTCAATTGGTACGTGGACG GCGTGAAGTGACAACGCCAAGCAAGCTTAGAGAGGAACAGTACAACCTCA CCTACCGGGTGTGCTGCTGACCGTGTGACCGGATTTGGTGAACGGCA AAGGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAGGCTGCTGCCCCCATCGAAAGA CCATCTCAAGGCCAAGGCCAGCCCGGGAACCCAGGTGTACACACTGCCCTC CTAGCAGGAGCAGCTGACCAAGAACAGGTGTCTGACCTGTCTGTGAAG GCTTACCTCCGATATCGCGTGAATGGGAGTCCAAGGCCAGCCTGAGA ACAATAAGACACCCCTGTCTGCTGACTCCGAGGCTCATTTCTCTGT CAGCAAGCTGACAGTGGCAAGTCCGGTGGCAGGGAACGTGTTCTCTG CTCCGTGATGACGAGGCTGCAACCACTACACCAAGTGCCTGCTGCTCT GAGCCCCGGAAGTATGA
426	STIM004 - CDRL1	IMGTを使用したSTIM004の CDRL1のアミノ酸配列	QSVSSSY
427	STIM004 - CDRL2	IMGTを使用したSTIM004の CDRL2のアミノ酸配列	GAS

10

20

30

40

50

【表 8 2】

428	STIM004 - CDRL3	IMGTを使用したSTIM004のCDRL3のアミノ酸配列	QQYGSF
429	STIM004 - 修正軽鎖可変領域	STIM004の修正V _L のアミノ酸配列	EVLTSQSGTLSPGERATLSRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLYGASSRAT GIPDRFSGSGTDFLTIRRLPEDFAVYCCQYGSPPFGPGTKVDIK
430	STIM004 - 修正軽鎖可変領域	STIM004の修正V _L の核酸配列	GAAATTGTTGACGCGAGTCTCCAGGCACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCTCTCTGAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAGTACTTAGCCTGG TACCAGCAGAAACCTGGCAGGCTCCAGGCTCCTCATATATGGTCATCCAGC AGGGCCTGGCATCCAGACAGTTTCAGTGGCAGTGGTCTGGACAGACTTC ACTCTCACCATCAGAAAGACTGGAGCTGAAGATTTTCAGTGTATTACTGTGAG CAGTATGGTAGTTACCATTTCTGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAAA
431	STIM004 - 軽鎖可変領域	STIM004のV _L の核酸配列	GAAATTGTTGACGCGAGTCTCCAGGCACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCTCTCTGAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAGTACTTAGCCTGG TACCAGCAGAAACCTGGCAGGCTCCAGGCTCCTCATATATGGTCATCCAGC AGGGCCTGGCATCCAGACAGTTTCAGTGGCAGTGGTCTGGACAGACTTC ACTCTCACCATCAGAAAGACTGGAGCTGAAGATTTTCAGTGTATTACTGTGAG CAGTATGGTAGTTACCATTTCACTTCGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAAA
432	STIM004 - 完全修正軽鎖配列	STIM004軽鎖のアミノ酸配列	EVLTSQSGTLSPGERATLSRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLYGASSRAT GIPDRFSGSGTDFLTIRRLPEDFAVYCCQYGSPPFGPGTKVDIKRTVAAPS VFIFPSDEQLKSGTASWCLNINFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEHKHYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
433	STIM004 - 完全修正軽鎖配列	修正STIM004軽鎖の核酸配列	GAAATTGTTGACGCGAGTCTCCAGGCACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCTCTCTGAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAGTACTTAGCCTGG TACCAGCAGAAACCTGGCAGGCTCCAGGCTCCTCATATATGGTCATCCAGC AGGGCCTGGCATCCAGACAGTTTCAGTGGCAGTGGTCTGGACAGACTTC ACTCTCACCATCAGAAAGACTGGAGCTGAAGATTTTCAGTGTATTACTGTGAG CAGTATGGTAGTTACCATTTCTGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAAAcgtg cggggcgctccctcgtgttcatctccacctccgacgagcagctgaagtcgacccgctctgtg tgtctgtgaacaacttctarcccgcgagggcaagggtgagtggaaggtggaacgctctg ccggcaactccaggaaatcgtgacgagcagagctccaaggacagcacctactcctgctccacct gacctgtccaaggcgactacgagaagaaggtgacgtctggaagtgaccaccagggcctgt ctagcccgtagccaagctctttcaaccggcgagtggt
434	STIM004 - 完全軽鎖配列	STIM004軽鎖の核酸配列	GAAATTGTTGACGCGAGTCTCCAGGCACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCTCTCTGAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAGTACTTAGCCTGG TACCAGCAGAAACCTGGCAGGCTCCAGGCTCCTCATATATGGTCATCCAGC AGGGCCTGGCATCCAGACAGTTTCAGTGGCAGTGGTCTGGACAGACTTC ACTCTCACCATCAGAAAGACTGGAGCTGAAGATTTTCAGTGTATTACTGTGAG CAGTATGGTAGTTACCATTTCACTTCGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAAAcgtg cggggcgctccctcgtgttcatctccacctccgacgagcagctgaagtcgacccgctctgtg tgtctgtgaacaacttctarcccgcgagggcaagggtgagtggaaggtggaacgctctg ccggcaactccaggaaatcgtgacgagcagagctccaaggacagcacctactcctgctccacct gacctgtccaaggcgactacgagaagaaggtgacgtctggaagtgaccaccagggcctgt ctagcccgtagccaagctctttcaaccggcgagtggt

10

20

30

40

50

【表 8 3】

435	STIM005 - CDRH1	IMGTを使用したSTIM005のCDRH1のアミノ酸配列	CAGTATGGTAGTTACCACTTACCTTCGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAACggtacggtgcccgtctccgtggtcattccaccttcgacgagcagcagtcgacggtcgtctgtgtgctgdtgaacaactttaccctccgagagccaaaggtgtagtggaagtggaacgcccgtcagtcgcgaactccaggaatccgtgaccgagcagactccaagagacagcactctctctctccaccctgaccctggtccaagcgcgactacgagaagcacaagtgtagcctcgagtgaccaccaagggccgtgtatgccccgtgaccgaagtcttccaacggcgagtggtGTFSYVG
436	STIM005 - CDRH2	IMGTを使用したSTIM005のCDRH2のアミノ酸配列	ISVHNGNT
437	STIM005 - CDRH3	IMGTを使用したSTIM005のCDRH3のアミノ酸配列	ARAGYDILTDFSAFDI
438	STIM005 - 重鎖可変領域	STIM005のV _H のアミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV/SCKASGYTFNYSYGIWVRQAPGQGLEWMGWISVHNGNTNCAQKLQGRVTMTDTSTSTAYMELRSLRDTDDTAVYCARAGYDILTDFSDAFDIWGHGHTMTVTSS
439	STIM005 - 重鎖可変領域	STIM005のV _H の移酸配列	CAGGTTCAGTTGGTCAGCTCGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGTCTCTCGAAGGCTTCTGTTACACCTTTAATAGTTATGGTATCATCTGGTGGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGATGGATCAGCGTTCAATGGTAACACAAACTGTGCACAGAAGCTCCAGAGGTAGAGTCAACATGACCAACAGACATCCAGCAGCACAGCTACATGAGCTGAGGTGAGACTGACGACGACGGCGGTGTTACTGTGCGAGAGCGGGTTACGATATTTTGACTGATTTTCCGATGCTTTTGATATCTGGGGCCACGGGACAAATGGTCACCGTCTCTTCA
440	STIM005 - 完全重鎖配列	STIM005重鎖のアミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV/SCKASGYTFNYSYGIWVRQAPGQGLEWMGWISVHNGNTNCAQKLQGRVTMTDTSTSTAYMELRSLRDTDDTAVYCARAGYDILTDFSDAFDIWGHGHTMTVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSWVTVPSSSLGTQTYICNWVHPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLIHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWEVSNQGPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSWMHEALHNHYTQKSLSPGK
441	STIM005 - 完全重鎖配列	STIM005重鎖の核酸配列	CAGGTTCAAGTTGGTCAGCTCGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCCTCGAAGGCTTCTGTTACACCTTTAATAGTTATGGTATCATCTGGTGGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGATGGATCAGCGTTCAATGGTAACACAAACTGTGCACAGAAGCTCCAGGTAGAGTCAACATGACCAACAGACATCCACGAGCACAGCTACATGGAGCTGAGGAGCTTGAGAACTGAGCACTGAG

【表 8 4】

			ACACGGCCGTGATTACTGTGCGAGAGGGTTACGATATTTTACTGATTTT CCGATGCTTTTGATATCTGGGGCCACGGGACAAATGGTACCGTCTCTTCA GCCAGCAAGGGCCCTCTGTGTTCCCTGGCCCTTCCAGAAAGTCCACC TCTGGGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCCTGTAAGGACTACTTCCCGAGCCT GTACCGTGTCTGGAATCTGGGCTGTGACAGGGAGTGACACCTTCCCT GCTGTGTCAGTCTCGGCTGTACTCCTGTCTGCTGCTGACCGTGGCT TCCAGCTCTCTGGGCAACAGACCTACATCTGCAAGTGAACCAAGCCCTCCA ACCAAGGTGGACAAGAGGTGGAACCAAGTCTGCAACAGACCCACACT GTCCCTTGTCTGCTGCTGAACTGTGGGGGACCTTCCGTGTTCTGTTCC CCCCAAGCCCAAGGACACCTGATGATCTCCCGGACCCCGAAGTGACCTGG TGGTGGTGGATGTCTCCACGAGGACCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGG ACGGGTGGAAGTGCAACAGCCCAAGCAAGCTAGAGAGGAACAGTACAAT CCACTACCGGTGGTGTCCGTGTGACCGTGTGACAGGATGGCTGAACG GCAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAAAGGCTGCTGCCCATCGAAA AGCATCTCCAGGCCAGGGCCAGCCCGGGAACCCAGGTGCTACACACTGC CCCTAGCAGGGACGAGTGACCAAGAACCAAGGTGCTCCTGACCTGTCTCGTA AAGCTTCTACCCCTCCGATATCGCGTGGAAATGGAGTCCAACGGCCAGCTG AGAACAATTACAAGACACCCCTGCTGTGAGTCCGACGGCTCATTTCTCT GTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGTGGCAGAGGGCAACGTGTTCT CTGCTCGTGTGACAGAGGCTGCAACCAACTACACCCAGAAAGTCCCTGTC CCTGAGCCCGCAAGTGATGA
442	STIM005 - CDRL1	IMGTを使用したSTIM005の CDRL1のアミノ酸配列	QNINNF
443	STIM005 - CDRL2	IMGTを使用したSTIM005の CDRL2のアミノ酸配列	AAS
444	STIM005 - CDRL3	IMGTを使用したSTIM005の CDRL3のアミノ酸配列	QQSYGIPW
445	STIM005 - 軽鎖可変 領域	STIM005のV _L のアミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQNNINFLNFWYQQKEGKPKLLYAASSLQR GIPSTFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYICQQSYGIPWVGQGTKVEIK
446	STIM005 - 軽鎖可変 領域	STIM005のV _L の核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCATCTCCTCTGCTGTCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTCCGGGCAAGTCAGAACATAATACTTTTAAATTGGTATC AGCAGAAAGAGGAAAGCCCTAAGCTCTGATCTATGCAGCATCCAGTTTGC AAAGAGGGATACCATCAAGTTTCAGTGGCAGTGGAGTGGGACAGACTTCACTC TCACCATCAGAGTGTCAACCTGAAGATTTTGAACCTTACATCTGTCAACAGAG CTACGGTATCCCGTGGTGGCCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA
447	STIM005 - 完全軽鎖 配列	STIM005 軽鎖のアミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQNNINFLNFWYQQKEGKPKLLYAASSLQR GIPSTFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYICQQSYGIPWVGQGTKVEIK

10

20

30

40

50

【表 8 5】

448	STIM005-完全軽鎖配列	STIM005 軽鎖の核酸配列	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASWCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
449	STIM006-CDRH1	IMGTを使用したSTIM006のCDRH1のアミノ酸配列	GATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCCTGCTCGATCTGTAGGAGACAGAGTCCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAAGACATTAATAACTTTTTAAATTTGGTATCAGCAGAAAGGAAAGGCCCTAAGCTCTGATCATGACAGATCCACAGTTTGCAGAGGATACCATCAACGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTACCATCAGAGTCTGCAACCTGAAGA TTTTGCACCTTACATCTGTCACAGAGCTACGGTATCCCGTGGGTCGGCAAGGGACCAAGTGGAAATCAAAAGTACGAGTgcgctccctcggttcatctccaccttcgacgagcagctgaagtcgagccgacgcttctgtgtgctctgtgaacaactcttaccgccgagcgaaggtgagtggaagtggaagtcgacgctgacgctgcggaactccaggagatcgtgacgagcaggaactcaaggacagcacctactcctgtctccacctgacacctgtccaagcgccgactcgaagacacaaggtgacgctgacgagtgacacacagcagggcctgtctgacgcgtagacaaagtcttcaaccgggacgagtgct
450	STIM006-CDRH2	IMGTを使用したSTIM006のCDRH2のアミノ酸配列	GFTFSDYF
451	STIM006-CDRH3	IMGTを使用したSTIM006のCDRH3のアミノ酸配列	ISSSGSTI
452	STIM006-重鎖可変領域	STIM006のVHのアミノ酸配列	ARDHYDGGSGIPLYYYGLDV
453	STIM006-重鎖可変領域	STIM006のVHの核酸配列	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYFMNWIRQAPKGLWISYISSSGSGSTIYADSVRGRFTISRDNAKYSLYLQMNSLRSEDTAVYVCARDHYDGGSGIPLYYYGLDWVGQGTITVTSV
454	STIM006-完全重鎖配列	STIM006 重鎖のアミノ酸配列	CAGGTGACGCTGGTGAGTCTGGGGAGGCTTGGTCAAGCTTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCTGTGACGCTCTGGATTCACTTCACTTCACTGACTACTTTCATGAGCTGATCCGCCAGCGCCAGGAGGCGTGGAGTGGA TTTTCATACATAGTTCTAGTGTAGTACCATAATACGACAGACTCTGAGGGGCCAGTTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGTACTCACTGTATCTGCAAAATGAACAGCTGAGATCCGAGGACACGGCCGTATTA TCTGTGCGAGAGATCACTACGATGTTTCGGGGATTTATCCCTCTACTACTATTACGGTTTGGACGCTCTGGGGCCAGGGGACCAACGGTCAACCGTCTCTCA

455	STIM006-完全重鎖配列	STIM006重鎖の核酸配列	KALPAIEKTSKAKGQPREQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPNYYKTTTPPVLDSGGSFELYSKLTVDKSRWQQGNVFCSMHEALHNHYT QKSLSLSPGK CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCT GAGACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTTCACCTTCAGTGCATCTTTCATGAGCTG GATCCGCGAGCGGCGAGGAGGGGCTGGAGTGGATTTCATACATAGTTCTAG TGGTAGTACCATATACGACGACTCTGTGAGGGGCCGATTCCACATCCAG GGACAACGCAAGTACTACTGTATCTGCAATGAACGCTGAGATCCGAGGA CAGGGCGTGTATTACTGTGCGAGAGATCACTACGATGTTTGGGGATTATCC CCTCTACTATTACGGTTTGGAGTCTGGGGCAGGGGACACGGTCAACCGT CTCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCTCTGTTCCTCTGGCCCTTCCAGCAA GTCCACCTGCGGAACAGCGCTCTGGGCTGCTGCTGAAGGACTACTTCCC CGACCTGTGACCGTGTCTGGAACTCTGGCGTCTGACGAGGGAGTGCACAC CTTCCCTGTGTGCTGAGTCTCCGGCTGTACTCTCTGCTCTCGTCTGAC CGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCAAA GCCCTCAACACCAAGGTGGACAAGAGGTGGAACCCAAAGTCTCTGCAAGAC CCACACTGTCCCTTGTCTGCCCTGAAGTCTGGGGGACCTTCCGTGTT CTGTTCCTCCCAAAGCAAGGACACCTGATGATCTCCGGACCCCGAAGT GACCTGCGTGGTGGATGTGCCACGAGGACCTGAAAGTGAAGTTCAATTG GTACGTGACGGGTGGAGTGCACACGCCAAGCAAGCCTAGAGAGGAAC AGTAACTCCACTACGGGTGGTGTCTGCTGACCGTCTGACACGAGGATT GGTGAACGGCAAGATACAAGTGAAGTGTCCAACAAAGGCTCGCTGCC CCATGAAAGACCATCTCAAGGCCAAGGGCAGCCCGGGAACCCAGGTGT ACACTGCCCTAGCAGGACGAGTGAACCAAGAACAGTGTCTCTGACCT GTCTGTGAAGGCTTCTACCTCCGATATCGCGTGGAAATGGGAGTCCAAAG GCCAGCTGAGAACAACTACAAGCAACCCCTCTGTCTGAGTCTCGACGGCT CATCTTCTGTACGAACTACAGTGAACAGTCCCGTGGCAGCAGGGCA ACGTGTCTCTGCTCGGTGATGACGAGGCGCTGCAACCACTACACCCAGA AGTCCCTGCTGCTGAGCCCGGCAAGTGATGA
456	STIM006 - CDRL1	IMGTを使用したSTIM006のCDRL1のアミノ酸配列	QSLHNSGNYN
457	STIM006 - CDRL2	IMGTを使用したSTIM006のCDRL2のアミノ酸配列	LGS
458	STIM006 - CDRL3	IMGTを使用したSTIM006のCDRL3のアミノ酸配列	MQALQTPRS
459	STIM006-軽鎖可変領域	STIM006のV _L のアミノ酸配列	IVMTQSPSLPVTPEPASISCRSSQSLHNSGNYNLDYYLQKPGQSPQLLYGSR RASGVDRFSGSGSDTEFLKISRVEAFDGVVYCMOALQTPRSEGGTLEIK

50

460	STIM006-軽鎖可変領域	STIM006のV _L の核酸配列	ATTGTGATGACTCAGTCTCACTCTCTACCGTACCCCTGGAGAGCCGGCC TCCATCTCTGCGAGGTCTAGTACAGCTCTCGATAGTAAATGATACAACTATT TGGATTATTACCTGAGAACCCAGGAGTCTCCACAGCTCTGATCTATTGG GTCTTATCGGGCTCCGGGCTCCGAGGTTTCTGAGGTTGAGGATGTTGGGTTTATT CAGATTTTACACTGAAATCAGAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGTTTATT ACTGCATGCAAGCTCTACAACTCTCGAGTCTTGGCAGGGGACACGAGCTGG AGATCAAA
461	STIM006-完全軽鎖配列	STIM006軽鎖のアミノ酸配列	IVMTQPLSLVPTGEPASISCRSSQSLHSNGYNYLDYLLQKPGQSPQLLYLGSY RASGVPRFRSGSGTDFTLKISRVEADVGVYCMQALQTPRSFGQGTTLLEKRT VAAPSVFIPPSDEQLKSGTASVWCLNNFNPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSY ¹ SLSTLTL ² SKADY ³ EKH ⁴ VYACEVTH ⁵ QGL ⁶ SSP ⁷ VTK ⁸ SNR ⁹ GEC
462	STIM006-完全軽鎖配列	STIM006軽鎖の核酸配列	ATTGTGATGACTCAGTCTCACTCTCTACCGTACCCCTGGAGAGCCGGCC TCCATCTCTGCGAGGTCTAGTACAGCTCTCGATAGTAAATGATACAACTATT TGGATTATTACCTGAGAACCCAGGAGTCTCCACAGCTCTGATCTATTGG GTCTTATCGGGCTCCGGGCTCCGAGGTTTCTGAGGTTGAGGATGTTGGGTTTATT CAGATTTTACACTGAAATCAGAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGTTTATT ACTGCATGCAAGCTCTACAACTCTCGAGTCTTGGCAGGGGACACGAGCTGG AGATCAAA ¹ cg ² ta ³ gg ⁴ tg ⁵ gc ⁶ gt ⁷ gc ⁸ ct ⁹ cc ¹⁰ gt ¹¹ ct ¹² cc ¹³ ac ¹⁴ ct ¹⁵ cc ¹⁶ gc ¹⁷ gc ¹⁸ gc ¹⁹ gc ²⁰ gc ²¹ gc ²² gc ²³ gc ²⁴ gc ²⁵ gc ²⁶ gc ²⁷ gc ²⁸ gc ²⁹ gc ³⁰ gc ³¹ gc ³² gc ³³ gc ³⁴ gc ³⁵ gc ³⁶ gc ³⁷ gc ³⁸ gc ³⁹ gc ⁴⁰ gc ⁴¹ gc ⁴² gc ⁴³ gc ⁴⁴ gc ⁴⁵ gc ⁴⁶ gc ⁴⁷ gc ⁴⁸ gc ⁴⁹ gc ⁵⁰ gc ⁵¹ gc ⁵² gc ⁵³ gc ⁵⁴ gc ⁵⁵ gc ⁵⁶ gc ⁵⁷ gc ⁵⁸ gc ⁵⁹ gc ⁶⁰ gc ⁶¹ gc ⁶² gc ⁶³ gc ⁶⁴ gc ⁶⁵ gc ⁶⁶ gc ⁶⁷ gc ⁶⁸ gc ⁶⁹ gc ⁷⁰ gc ⁷¹ gc ⁷² gc ⁷³ gc ⁷⁴ gc ⁷⁵ gc ⁷⁶ gc ⁷⁷ gc ⁷⁸ gc ⁷⁹ gc ⁸⁰ gc ⁸¹ gc ⁸² gc ⁸³ gc ⁸⁴ gc ⁸⁵ gc ⁸⁶ gc ⁸⁷ gc ⁸⁸ gc ⁸⁹ gc ⁹⁰ gc ⁹¹ gc ⁹² gc ⁹³ gc ⁹⁴ gc ⁹⁵ gc ⁹⁶ gc ⁹⁷ gc ⁹⁸ gc ⁹⁹ gc ¹⁰⁰ gc ¹⁰¹ gc ¹⁰² gc ¹⁰³ gc ¹⁰⁴ gc ¹⁰⁵ gc ¹⁰⁶ gc ¹⁰⁷ gc ¹⁰⁸ gc ¹⁰⁹ gc ¹¹⁰ gc ¹¹¹ gc ¹¹² gc ¹¹³ gc ¹¹⁴ gc ¹¹⁵ gc ¹¹⁶ gc ¹¹⁷ gc ¹¹⁸ gc ¹¹⁹ gc ¹²⁰ gc ¹²¹ gc ¹²² gc ¹²³ gc ¹²⁴ gc ¹²⁵ gc ¹²⁶ gc ¹²⁷ gc ¹²⁸ gc ¹²⁹ gc ¹³⁰ gc ¹³¹ gc ¹³² gc ¹³³ gc ¹³⁴ gc ¹³⁵ gc ¹³⁶ gc ¹³⁷ gc ¹³⁸ gc ¹³⁹ gc ¹⁴⁰ gc ¹⁴¹ gc ¹⁴² gc ¹⁴³ gc ¹⁴⁴ gc ¹⁴⁵ gc ¹⁴⁶ gc ¹⁴⁷ gc ¹⁴⁸ gc ¹⁴⁹ gc ¹⁵⁰ gc ¹⁵¹ gc ¹⁵² gc ¹⁵³ gc ¹⁵⁴ gc ¹⁵⁵ gc ¹⁵⁶ gc ¹⁵⁷ gc ¹⁵⁸ gc ¹⁵⁹ gc ¹⁶⁰ gc ¹⁶¹ gc ¹⁶² gc ¹⁶³ gc ¹⁶⁴ gc ¹⁶⁵ gc ¹⁶⁶ gc ¹⁶⁷ gc ¹⁶⁸ gc ¹⁶⁹ gc ¹⁷⁰ gc ¹⁷¹ gc ¹⁷² gc ¹⁷³ gc ¹⁷⁴ gc ¹⁷⁵ gc ¹⁷⁶ gc ¹⁷⁷ gc ¹⁷⁸ gc ¹⁷⁹ gc ¹⁸⁰ gc ¹⁸¹ gc ¹⁸² gc ¹⁸³ gc ¹⁸⁴ gc ¹⁸⁵ gc ¹⁸⁶ gc ¹⁸⁷ gc ¹⁸⁸ gc ¹⁸⁹ gc ¹⁹⁰ gc ¹⁹¹ gc ¹⁹² gc ¹⁹³ gc ¹⁹⁴ gc ¹⁹⁵ gc ¹⁹⁶ gc ¹⁹⁷ gc ¹⁹⁸ gc ¹⁹⁹ gc ²⁰⁰ gc ²⁰¹ gc ²⁰² gc ²⁰³ gc ²⁰⁴ gc ²⁰⁵ gc ²⁰⁶ gc ²⁰⁷ gc ²⁰⁸ gc ²⁰⁹ gc ²¹⁰ gc ²¹¹ gc ²¹² gc ²¹³ gc ²¹⁴ gc ²¹⁵ gc ²¹⁶ gc ²¹⁷ gc ²¹⁸ gc ²¹⁹ gc ²²⁰ gc ²²¹ gc ²²² gc ²²³ gc ²²⁴ gc ²²⁵ gc ²²⁶ gc ²²⁷ gc ²²⁸ gc ²²⁹ gc ²³⁰ gc ²³¹ gc ²³² gc ²³³ gc ²³⁴ gc ²³⁵ gc ²³⁶ gc ²³⁷ gc ²³⁸ gc ²³⁹ gc ²⁴⁰ gc ²⁴¹ gc ²⁴² gc ²⁴³ gc ²⁴⁴ gc ²⁴⁵ gc ²⁴⁶ gc ²⁴⁷ gc ²⁴⁸ gc ²⁴⁹ gc ²⁵⁰ gc ²⁵¹ gc ²⁵² gc ²⁵³ gc ²⁵⁴ gc ²⁵⁵ gc ²⁵⁶ gc ²⁵⁷ gc ²⁵⁸ gc ²⁵⁹ gc ²⁶⁰ gc ²⁶¹ gc ²⁶² gc ²⁶³ gc ²⁶⁴ gc ²⁶⁵ gc ²⁶⁶ gc ²⁶⁷ gc ²⁶⁸ gc ²⁶⁹ gc ²⁷⁰ gc ²⁷¹ gc ²⁷² gc ²⁷³ gc ²⁷⁴ gc ²⁷⁵ gc ²⁷⁶ gc ²⁷⁷ gc ²⁷⁸ gc ²⁷⁹ gc ²⁸⁰ gc ²⁸¹ gc ²⁸² gc ²⁸³ gc ²⁸⁴ gc ²⁸⁵ gc ²⁸⁶ gc ²⁸⁷ gc ²⁸⁸ gc ²⁸⁹ gc ²⁹⁰ gc ²⁹¹ gc ²⁹² gc ²⁹³ gc ²⁹⁴ gc ²⁹⁵ gc ²⁹⁶ gc ²⁹⁷ gc ²⁹⁸ gc ²⁹⁹ gc ³⁰⁰ gc ³⁰¹ gc ³⁰² gc ³⁰³ gc ³⁰⁴ gc ³⁰⁵ gc ³⁰⁶ gc ³⁰⁷ gc ³⁰⁸ gc ³⁰⁹ gc ³¹⁰ gc ³¹¹ gc ³¹² gc ³¹³ gc ³¹⁴ gc ³¹⁵ gc ³¹⁶ gc ³¹⁷ gc ³¹⁸ gc ³¹⁹ gc ³²⁰ gc ³²¹ gc ³²² gc ³²³ gc ³²⁴ gc ³²⁵ gc ³²⁶ gc ³²⁷ gc ³²⁸ gc ³²⁹ gc ³³⁰ gc ³³¹ gc ³³² gc ³³³ gc ³³⁴ gc ³³⁵ gc ³³⁶ gc ³³⁷ gc ³³⁸ gc ³³⁹ gc ³⁴⁰ gc ³⁴¹ gc ³⁴² gc ³⁴³ gc ³⁴⁴ gc ³⁴⁵ gc ³⁴⁶ gc ³⁴⁷ gc ³⁴⁸ gc ³⁴

【表 8 8】

468	STIM007-完全重鎖 配列	STIM007重鎖のアミノ酸配列	GACAGCCACATATTTCTGTACACAGGATATGGTTCGGGAGTTATTACCACT ACGGTATGGACGTCTGGGSCCAAGGACCACGGTCACCGTCTCTCTCA QITLKESPTLVKPTQLTLCTFSGSLTITGVGVWIRPPGKALEWLAVIYWD DDKRYSPSLKSRLTTKDTSKNQWLTMNMDPVDATYFCTHGYGSASYHYGM DWWGQTTVTSSASTKPSVFLPSSKSTSGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTFPVAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQYICNVNHPKSNK/DKRYE PKSCDKHTCPAPPELLGGPSVFLPDKDTLMISRTPETVTVVWVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIETSKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQ KSLSPGK
469	STIM007-完全重鎖 配列	STIM007重鎖の核酸配列	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCTACGGCTGGTGAACCCACACAGACCTC ACGCTGACCTGCACCTTCTCTGGGTCTCACTAGCACTACTGGAGTGGGTG GGCTGGATCGCTCAGCCCCAGGAAGCCCTGGAGTGGCTTGAGTCACTTAT TGGGATGATGATAAGCGCTACAGCCATCTCTGAAGAGCAGACTCACCATCACC AAGGACACCTCCAAACCCAGGTGGTCTTACAATGACCAACATGGACCTGTG GACAGCCACATATTTCTGTACACAGGATATGGTTCGGGAGTTATTACCACT ACGGTATGGACGTCTGGGCCAAGGACACCGTCCACCTCTCTCA GCCAGCACCAAGGCCCTCTGTCTCTCTGGCCCTTCAGCAAGTCCACC TCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGCTGCTCTGTGAAGGACTTCCCCGAGCCT GTACCGTGTCTGGAACTCTGGCGCTCTGACGAGGAGTGACACCTTCCCT GCTGTGTCAGTCTCGGCCCTGACTCCTCTCTCTGCTGTCGACCGTGCCT TCCAGCTCTCTGGGCCACCACTACATCTGCAAGCTGAACCAAGCCCTCA ACCAAGGTGGACAAGAGGTGGAAACCAAGTCTGCGACAGACCCACACT GTCCCTTGTCTGCCCTGAAGTGTGGCGGACCTTCCGTGTTCTGTTC CCCCAAGCCCAAGGACACCTGATGATCTCCCGGACCCCGAAGTACCTGCG TGGTGGTGGATGTCTCCACGAGGACCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGG ACGGGTGGAAAGTGACACAGCCCAAGACCAAGCTAGAGAGGAACAGTACAACT CCACTACCGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACCAAGGATTTGGTGAACG GCAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCCCCATCGAAA AGACCATCTCAAGCCCAAGGCCAGGCCCGGGAACCCAGGTGTACACACTGC CCCCTAGCAGGAGGAGCTGACCAAGAACAGGTGTCTGACCTGTCTGTGA AAGGCTTCTACCTCCGATATCGCCGTGGAAATGGAGTCCACGGCCAGCCTG AGAACAACTACAAGACCAACCCCTGTGTGGACTCCGACGGCTATTCTCTCT GTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGGAGGCAACGTGTCTC CTGCTCCGTGATGACGAGGCCCTGCAACCACTACACCCAGAGTCCCTGTC CCTGAGCCCCGCAAGTATGA

10

20

30

40

50

【表 8 9】

470	STIM007-CDRL1	IMGTを使用したSTIM007のCDRL1のアミノ酸配列	QSVITNY	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVNTYLAHWQKPGQAPRLIYDASNRATGIPARFSGSGTDFLTITISLEPEDFAVYCYQHRSNWPLTFGGGKVEIK
471	STIM007-CDRL2	IMGTを使用したSTIM007のCDRL2のアミノ酸配列	DAS	
472	STIM007-CDRL3	IMGTを使用したSTIM007のCDRL3のアミノ酸配列	QHRSNWPLT	
473	STIM007-軽鎖可変領域	STIM007のV _L のアミノ酸配列		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVNTYLAHWQKPGQAPRLIYDASNRATGIPARFSGSGTDFLTITISLEPEDFAVYCYQHRSNWPLTFGGGKVEIK
474	STIM007-軽鎖可変領域	STIM007のV _L の核酸配列		GAATTTGATTGACACAGTCTCCAGCACCTCTCTTTGCTCCAGGGGAAAGA GCCACCTCTCTCGAGGGCAGTCAGAGTGTACCACTATTAGCTTGGCTGGCAC CAACAGAACTCGCCAGGCTCCAGGCTCTCTATGATGCATCCAAACAGG GCCACTGGCATCCAGCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACT CTCACCATCAGCAGCTAGAGCTGAAGATTTTCAGTTTATTACTGTCAGCAACC GTAGCACTGGCTCTCACTTCGGCGGAGGACCAAGTGGAGATCAAAAC
475	STIM007-完全軽鎖配列	STIM007軽鎖のアミノ酸配列		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVNTYLAHWQKPGQAPRLIYDASNRATGIPARFSGSGTDFLTITISLEPEDFAVYCYQHRSNWPLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIPTDEQLKSGTAVYCLNNFYPREAKVQWYVDNALQSGNSQESVTEQDDSKDSTYLSLTLSKADYEHKVACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
476	STIM007-完全軽鎖配列	STIM007軽鎖の核酸配列		GAATTTGATTGACACAGTCTCCAGCACCTCTTTGCTCCAGGGGAAAGA GCCACCTCTCTCGAGGGCAGTCAGAGTGTACCACTATTAGCTTGGCTGGCAC CAACAGAACTCGCCAGGCTCCAGGCTCTCTATGATGCATCCAAACAGG GCCACTGGCATCCAGCAGGTTTCAGTGGCAGTGGTCTGGGACAGACTTCACT CTCACCATCAGCAGCTAGAGCTGAAGATTTTCAGTTTATTACTGTCAGCAACC GTAGCACTGGCTCTCACTTCGGCGGAGGACCAAGTGGAGATCAAAACgta cggcgccctccctcgtgtcatctccacttcgacgagcagctgaagtcgacccgctctcgtg tgctgtctgaacaacttctacccccgagggcgaaggtgacgtgaaggtgacaaacgctgtcagtc ccggcaactcccgaggaatcgtgaccgagcaggaactcgaagacagcactactcctctcctccact gacctgtccaaggccgacacgacgaaggtgtacgtctgacgagtgacccaccagggcctgtg ctagcccgtagaccaagctcttcaaccgggacgagtgat
477	STIM008-CDRH1	IMGTを使用したSTIM008のCDRH1のアミノ酸配列	GFSLTSGVG	
478	STIM008-CDRH2	IMGTを使用したSTIM008のCDRH2のアミノ酸配列	IYWDDDK	
479	STIM008-CDRH3	IMGTを使用したSTIM008のCDRH3のアミノ酸配列	THGYGSASYHYGMDV	

【表 90】

480	S T I M O O 8 - 重鎖可変領域	S T I M O O 8 の V ₁₁ のアミノ酸配列	QITLKESGPTLVKPTQTLTLCTCTSGFSLSTSGVGVGWIROPKGALEWLAVIYWD DDKRYSPSLKSRLITTKDTSKNQVLTMTNMDPVDATYFCTHGYGSASYHYGM DWMGQGTTVTSS
481	S T I M O O 8 - 重鎖可変領域	S T I M O O 8 の V ₁₁ の核酸配列	CAGTACCTTGAAGGAGTCTGGTCTACGCTGGTGAACCCACACAGACCCCTC ACGCTGACCTGCACCTTCTCTGGGTCTCACTCAGCACTAGTGGAGTGGGTGTG GGCTGGATCCGTAGCCCCAGGAAAGCCCTGGAGTGGCTTGCAGTCAATTAT TGGGATGATAGAGCGCTACAGCCCATCTCTGAAGAGCAGGCTCACCATCACC AAGGACCTCCAAAACAGGTGGTCTTACAAATGACCAACATGGACCCCTGTG GACACGCCACATATTTCTGTACACAGGATATGGTTGGCGAGTTATTACCACT ACGGTATGGACGCTCTGGGGCCAGGGACACGGTCAACCGTCTCTCTCA
482	S T I M O O 8 - 完全重鎖配列	S T I M O O 8 重鎖のアミノ酸配列	QITLKESGPTLVKPTQTLTLCTCTSGFSLSTSGVGVGWIROPKGALEWLAVIYWD DDKRYSPSLKSRLITTKDTSKNQVLTMTNMDPVDATYFCTHGYGSASYHYGM DWMGQGTTVTSSASTKGPSVFLPSSKSTSGTAAALGCLVKDYFPEPTVSWN SGALTSVHTFPVQLQSSGLYSLSWTVPSSSLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKKE PKSCDKHTCPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGPYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVSMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
483	S T I M O O 8 - 完全重鎖配列	S T I M O O 8 重鎖の核酸配列	CAGTACCTTGAAGGAGTCTGGTCTACGCTGGTGAACCCACACAGACCCCTC ACGCTGACCTGCACCTTCTCTGGGTCTCACTCAGCACTAGTGGAGTGGGTGTG GGCTGGATCCGTAGCCCCAGGAAAGCCCTGGAGTGGCTTGCAGTCAATTAT TGGGATGATAGAGCGCTACAGCCCATCTCTGAAGAGCAGGCTCACCATCACC AAGGACCTCCAAAACAGGTGGTCTTACAAATGACCAACATGGACCCCTGTG GACACGCCACATATTTCTGTACACAGGATATGGTTGGCGAGTTATTACCACT ACGGTATGGACGCTCTGGGGCCAGGGACACGGTCAACCGTCTCTCTCAGCCAGCA CCAAGGCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCG GAACAGCGCTCTGGGCTGCTGCTGTAAGGACTACTTCCCGAGCCCTGTGACCG TGCTCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGTGTGC TGCAGTCTCCGGCTGTACTCCCTGCTCTCGCTGACCGCTCCCAACACAA CTCTGGCACCACACCTACATCTGCAACGTGAACCAAGCCCAAGCCCTCCACACAA GGTGGAAGAAGGTGGAACCAAGTCTCTGGGACAAAGACCAACAGTGTCCCTCC TTGTCTGCCCCGAACTGTGGGGGACCTTCCGTGTTCTGTTCCCTCCCAAA GCCAAGGACACCTGTATGATCTCCCGACCCCGGAGTGACCTGCGTGTGTGT GGATGTGTCACAGGACCTCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGT GGAAGTGCAACGCCAAGACCAAGCTTAGAGAGAACAGTACAACTCCACCTA CCGGGTGGTGTCTGCTGCTGACCGTCTGACACCGAGTGGCTGACCGGCAAG

10

20

30

40

50

【表 9 1】

				AGTACAAAGTGAAGGTGTCCAAAGAGGCGCTGCCTGCCCGCATCGAAAGACCA TCTCAAGGCCAAGGGCAGCCCGGGAACCCAGGTGTACACACTGCCCCCTA GCAGGACGAGCTGACCAAGAACAGGTGTCCCTGACCTGTCTGTGAAAGGT TCTACCCCTCCGATATGCCGTGGAA TGGAGTCCAGCGGCGAGCCTGAGAAC ACTACAAGACACCCCGCTGTGCTGACTCCGAGCGCTATTCTCTCTGTACAG CAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTCTCTCTGTC CGTGATGCACGAGGCGCTGCACACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCCTGAG CCCCGGCAAGTGATGA
484	STIM008- CDRL1	IMGTを使用したSTIM008の CDRL1のアミノ酸配列		QSVTNY
485	STIM008- CDRL2	IMGTを使用したSTIM008の CDRL2のアミノ酸配列		DAS
486	STIM008- CDRL3	IMGTを使用したSTIM008の CDRL3のアミノ酸配列		QQRSNWPLT
487	STIM008- 軽鎖可変 領域	STIM008のV _L のアミノ酸配列		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVTNYLAWHQKPGQAPRLITYDASNRAT GIPARFSGSGGTDFLTISLSEPEDFVYVYQQRSNWPLTFGGGKVEIK
488	STIM008- 軽鎖可変 領域	STIM008のV _L の核酸配列		GAAATTGTGTGACACAGTCTCCAGCCCGCTGTCTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCTCTCTGCGGGCCAGTCAGAGTGTACCACTACTAGCCTGGCAC CAACAGAAACCTGGCAGGCTCCAGGCTCTCTATCTATGATGATCCAACAGG GCCACTGGCATCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGTCTGGGACAGACTTCACT CTCACCATCAGCAGCCTAGAGCTGAAGATTTTGAGTTTATTACTGTGTCAGCAGC GTAGCAACTGGCTCTCACTTTTGGCGGAGGACCAAGTGGAGATCAAA
489	STIM008- 完全軽鎖 配列	STIM008 軽鎖のアミノ酸配列		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVTNYLAWHQKPGQAPRLITYDASNRAT GIPARFSGSGGTDFLTISLSEPEDFVYVYQQRSNWPLTFGGGKVEIKRTVAAP SVFIPTDSEQLKSGTASWCLININFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSTLTLSKADYKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
490	STIM008- 完全軽鎖 配列	STIM008 軽鎖の核酸配列		GAAATTGTGTGACACAGTCTCCAGCCCGCTGTCTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCTCTCTGCGGGCCAGTCAGAGTGTACCACTACTAGCCTGGCAC CAACAGAACTGGCAGGCTCCAGGCTCCAGTCTCATCTATGATGATCCAACAGG GCCACTGGCATCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGTCTGGGACAGACTTCACT CTCACCATCAGCAGCCTAGAGCTGAAGATTTTGAGTTTATTACTGTGTCAGCAGC GTAGCAACTGGCTCTCACTTTTGGCGGAGGACCAAGTGGAGATCAAAcgttac ggtagccgtccctcggttccatctccaccttcgacgagcagctgaagtcgagccgctctgctg gtgctgtgacacactctacccccgagggccaggtgcagtggaagtggaacacgccccgagtc cggcaactccagaaatccgtgaccgagcaggtcccaaggacacacactactctctgtctccacctg

10

20

30

40

50

【表 9 2】

				accctgccaggccgactacgagaagcacaaggtgtagcctgcgaagtgaccaccaggccgtgtct agcccggtgacccaagcttcttaacggggcgaggtg
491	STIM009- CDRH1		IMGTを使用したSTIM009の CDRH1のアミノ酸配列	GFTFSDYY
492	STIM009-CDRH2		IMGTを使用したSTIM009の CDRH2のアミノ酸配列	ISSSGSTI
493	STIM009- CDRH3		IMGTを使用したSTIM009の CDRH3のアミノ酸配列	ARDFYDILDSPFYGVGV
494	STIM009-重鎖可変 領域		STIM009のV _H のアミノ酸配列	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSYYMSWIRQAPGKGLEWNSYISSSGS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQINSRLRAEDTAVYYCARDYDILDSPFYFG VDVWGQGTTVTVSS
495	STIM009-重鎖可変 領域		STIM009のV _H の核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCT GAGACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTG GATCCGCCAGGCTCCAGGAAGGGCTGGAGTGGTTCATACATAGTAGTA GTGGTAGTACCATATACGACGACTCTGTGAAGGGCGGATTCACATCTCCA GGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAAATAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGCCGTGATTACTGTGCGAGAGATTTTACGATATTTGACTGATAGTC CGTACTTCTACTACGGTGTGGACGCTCTGGGGCAAGGGACACGGTCAACGCTCT CCTCA
496	STIM009-完全重鎖 配列		STIM009重鎖のアミノ酸配列	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSYYMSWIRQAPGKGLEWNSYISSSGS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQINSRLRAEDTAVYYCARDYDILDSPFYFG VDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFLPAPSSKTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSWTVPPSSSLGTQYICNVNIHKPSNTKVDKK VEPKSCDKHTHTCPCPAPELLGGPSVFLPAPKPDITLMISRTPETVTVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYNSTYRVVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQQGNVFSCVMEALHNHYT QKSLSPGK
497	STIM009-完全重鎖 配列		STIM009重鎖の核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCT GAGACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTG GATCCGCCAGGCTCCAGGAAGGGCTGGAGTGGTTCATACATAGTAGTA GTGGTAGTACCATATACGACGACTCTGTGAAGGGCGGATTCACATCTCCA GGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAAATAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGCCGTGATTACTGTGCGAGAGATTTTACGATATTTGACTGATAGTC CGTACTTCTACTACGGTGTGGACGCTCTGGGGCAAGGGACACGGTCAACGCTCT CCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCCTTCCAGCAAGT

10

20

30

40

50

【表 9 3】

498	STIM009- CDRL1	IMGTを使用したSTIM009のCDRL1のアミノ酸配列	CCACCTCTGGCGAACAGCGCTCTGGGCTCGCTGCTGAAGGACTACTTCCCGGAGCTGTGACCGTCTCTGGAACCTCTGCGGCTCTGACCAAGGAGTGCAACCTTCCCTGCTGCTGACGTCTCCGGCTGTACTCCCTGCTCTCCGCTGACCGTGCTTCCAGCTCTCTGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCAAGCCCTCAACACCAAGGTGACAAGAGGTGAAACCAAGTCTCTGCAACAGACCCAACCTGTCCCTTGTCTGCTCCCTGAACCTGTGGGGGACCTCTCCGTGTTCTGTCCCCCAAGCCCAAGCACCTGATGATCTCCCGACCTCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGTCTCCACGAGGACCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGACGCGGTGGAAGTGCAACAGCCCAAGCAAGCTAGAGAGAACAGTAACTCCACCTACCGGTGCTCGTGTGCTGACCTGTGCTGACCAAGATTGGCTGAACGCAAGAGTACAAGTGAAGGTGCAACAGGCTGCAACAGGCTGCTCCCTCAAGAACCAATCTCAAGGCCAAGGCCAGCCCGGAACCTCAGGTGTACACCTGCCCCTAGCAGGAGCTGACCAAGCAGGCTGCTCTGACCTGTCTGCGTGAAGGCTTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGAGTCCACGGCCAGCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCTGTGCTGAGCTCCGACGGCTCATCTTCTGTACAGCAAGCTGACAGTGAACAAGTCCCGTGGCAGCAGGGCAAGCTGTTCTCTGCTCGTGTGATGACAGGCGCTGCAACCACTACACCCAGAACTCCCTGTCCCTGAGCCCCGCAAGTGATGA
499	STIM009- CDRL2	IMGTを使用したSTIM009のCDRL2のアミノ酸配列	QSLHSNGYNY
500	STIM009- CDRL3	IMGTを使用したSTIM009のCDRL3のアミノ酸配列	LGS
501	STIM009- 軽鎖可変領域	STIM009のアミノ酸配列	MQALQTPRT
502	STIM009- 軽鎖可変領域	STIM009のV _L の核酸配列	DIVMTQSP _L SPVTPGEPASISCRSSQSLHSNGYNYLDWYLQKPGSPQLLYLGS NRASGV _{PD} RFSGSGSDFTLKISRVEAEDVGVYCMQALQTPRTFGQGTKEIK GATATGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCCTCACCCCTGGAGAGCCG GCCTCATCTCTCAGGTCTAGTAGCAGGCTCTGCATAGTAGTGGATACAAT ATTTGGATTGTTACTGCAGAACCCAGGCGAGTCTCCACAGCTCTGATCTATT TGGTCTCTAACTCGGCTCCGGGTCCCTGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCA GGCAGAGATTTTACACTGAAATCAGCAGAGTGAGGCTGAGATGTTGGGTT TATTACTGCATGCAAGCTTACAACTCTCTGGACGCTTCGGCCCAAGGACCAAG GTGGAAATCAAA
503	STIM009- 完全軽鎖配列	STIM009軽鎖のアミノ酸配列	DIVMTQSP _L SPVTPGEPASISCRSSQSLHSNGYNYLDWYLQKPGSPQLLYLGS NRASGV _{PD} RFSGSGSDFTLKISRVEAEDVGVYCMQALQTPRTFGQGTKEIK TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTE FDSKDSYSLSTLTISKADYERKHKVACEVTHOGLSPVTKSFNRGEC

【表 9 4】

504	STIM009-完全胚鎖配列	STIM009 軽鎖の核酸配列		GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCCACCCCTGGAGAGCGG GCCTCATCTCTCGAGGTCTAGTCAGAGCCTCTCGTAGTAATGGATACAACT ATTGGATTGGTACTGCAGAGCCAGGCGAGTCTCCACAGCTCTGATCTATT TGGGTCTTAATCGGCTCCGGGTCCCTGACAGTTCAGTGGCATGGATCA GGCAGATTTTACACTGAAATCAGCAGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTT TATTACTGATCAAGCTCTACAACTCTCTCGAGCTTCGGCCAAAGGACCAAG GTGAAATCAAACgtacggcgctccctctgttctctccacgttcacgttcgacgagcagtgaa gtcggcaccgtctgtcgtgcttgtaacacttaccctccgagcgacgaggtgagtggaag gtgacaagccctgagtcgcaactccaggaatctgacgacgagcaggaactcaagacagcac ctactccctgtctccaccctgtcccaagcgctacgacgagaacgacgaagtgtacgctgcgaa gtgaccacagggcctgtagccggtgacccagcttcaaccggagcgagctat FTVTPKDLVVEYGSNMITECKFVPEKQLDLAALVYWEMEDKNITQVHGEEDUK VQHSSYRQARLLKQSLGNAALQTDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRVTKV NAPYKINQRLVDPVTSEHLETCQAEYKPAEVIWTSDDHQVLSGKTTTTNKR EEKLVNTSTLRINTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVPELPLAHPNERTIEGRD YKDDDKHHHHH EINGSANYEMEFHNGGVQILCKYPDIVQFKMQLLKGGQILCDLTKTKSGNTVSI KSLKFCHSQLSNNSVFFLYNLDHSHANYFCNLSIFDPPFKVLTGGYLHYESQL CCQLKFWLPTGCAAFVWVCLGCLICWLTKKYSSSVSSVHDHPNGEYMFRAVNTAKK SRLTDVTL EINGSANYEMEFHNGGVQILCKYPDIVQFKMQLLKGGQILCDLTKTKSGNTVSI KSLKFCHSQLSNNSVFFLYNLDHSHANYFCNLSIFDPPFKVLTGGYLHYESQL CCQLKF MKSGLWYEFLECLRIKVLIGEINGSANYEMEFHNGGVQILCKYPDIVQFKMQLLK GGQILCDLTKTKSGNTVSIKSLKFCHSQLSNNSVFFLYNLDHSHANYFCNLSIF DPPFKVLTGGYLHYESQLCCQLKFWLPTGCAAFVWVCLGCLICWLTKKYSSSV VHDHPNGEYMFRAVNTAKKSRLTDVTL The sequence of this isoform differs from the canonical sequence in its cytoplasmic domain as follows: 168-199: KYSSVHDHPNGEYMFRAVNTAKKSRLTDVTL EINGSADHRMFHNGGVQISCKYPETVQQLKMLRFREREVLCELTKTKSGNVA IKNPMCLYLHLNNNSVFFLYNLDHSHANYFCNLSIFDPPFKVLTGGYLHYES QLCCQLKVVQVTE EINGSADHRMFHNGGVQISCKYPETVQQLKMLRFREREVLCELTKTKSGNVA IKNPMCLYLHLNNNSVFFLYNLDHSHANYFCNLSIFDPPFKVLTGGYLHYES QLCCQLK
505	ヒトPD-L1 Flagg His (KYPROT286)	FLAGタグ (太字および下線) およ びヒスチジンタグ (太字) を有するK YPROT286のアミノ酸配列		
506	成熟ヒトICOS	ヒトICOSの成熟アミノ酸配列		
507	ヒトICOS細胞外ドメイン	ヒトICOS細胞外ドメインのアミノ 酸配列		
508	シグナルペプチドを有する ヒトICOS	ヒトICOSのアミノ酸配列 (シグナ ルペプチドに下線が引かれている)		
509	ヒトICOSのアイソフォーム (Q9Y6W8-2)	ヒトICOSアイソフォームのアミノ 酸配列		
510	成熟マウスICOS	マウスICOSの成熟アミノ酸配列		
511	マウスICOS細胞外ド メイン	マウスICOSの細胞外ドメインのア ミノ酸配列		

10

20

30

40

50

【表 9 5】

512	シグナルペプチドを有する マウスICOS	マウスICOSのアミノ酸配列（シグナルペプチドに下線が引かれている）	MGWSCTLLFLVATATGVHSEINGSADHRMFSEHNGGVQISKYPETVQQLKMRLLR EREVLCELTKTKGSGNAVSIKNPMLCLYLHNNVSFFLNPNPDSQGSQSYFCSLSIF DPPFEQERNLGGYLHIYESQLCCQLKVVQVTE
513	シグナルペプチドを有する カニクイザルICOS	カニクイザルICOSのアミノ酸配列（シグナルペプチドに下線が引かれている）	MKSGLWYFEL FCLHMKVLTG EINGSANYEM FIFHNGGVQI LOKYPDIVQQ FKMQLKGGQILCDLTKTKGSGNKVSIKSLKFCHSQLSNNSVSFFLYNLD RSHANYFCNLISFDPPFKVTLTGGLHIYESQLCCQLKFWLPIGCATF VWCIFGCLICWLTKKYVSTVHDPNGEYMFMRVNTAKKSRLTGTPP
514	カニクイザルICOS細胞 外ドメイン	カニクイザルICOS細胞外ドメイン のアミノ酸配列	SNGKYSIKSLKFCHSQLSNNSVSFFLYNLD RSHANYFCNLISFDPPFK VTLTGGLHIYESQLCCQLK
515	ヒトICOSリガンド	細胞外ドメインを含むヒトICOSリ ガンドのアミノ酸配列	DTQKEVRAMVGSVDVELSCACPEGSRFDLNDVYVWQTSSEKTVVYHIPQNSSL ENVDSRYNRALMSPAGMLRGDFSLRFNVTPQDEQKFHCLVLSQSLGFQEVLSVE VTLHVAANFSVPWSAPHSPSQDELTFCTCTSINGYPRPNVYWNKTDNSLDDQALQ NDTVFLNMRGLYDVSVLRIRARTPSVNIACCENVLQQLTVGSQTGNDIGERDK ITENPVSTGEKNAATWS
516	ヒトICOSリガンド		MRLGSPGLLFLFSSLRADTQKEVRAMVGSVDVELSCACPEGSRFDLNDVYVWQTS SEKTVVYHIPQNSSLENVDSRYNRALMSPAGMLRGDFSLRFNVTPQDEQKFH CLVLSQSLGFQEVLSVEVTLHVAANFSVPWSAPHSPSQDELTFCTCTSINGYPRPNV YWNKTDNSLDDQALQNDTVFLNMRGLYDVSVLRIRARTPSVNIACCENVLQQL LTVGSQTGNDIGERDKITENPVSTGEKNAATWSILAVLCLLVVAVAGWVCRDRC LQHSYAGAWAVSPETELTGHV
517	h1L-2のC末端アミノ 酸配列	R38W変異（太字および下線）を有 するh1L-2のアミノ酸21～133	LQMLNGINNYKNPKLTAMLTFFKYPMPKATLKLQCLEELKPLEEVNLQAQSKN FHLRPRDLISINNVVLELKGSETTFMCEYADETATTFEFLNRWITFCQSIISTLT
518	h1L-2のC末端アミノ 酸配列	R38Q変異（太字および下線）を有 するh1L-2のアミノ酸21～133	LQMLNGINNYKNPKLTQMLTFKYPMPKATLKLQCLEELKPLEEVNLQAQSKN FHLRPRDLISINNVVLELKGSETTFMCEYADETATTFEFLNRWITFCQSIISTLT
519	STIM002ー修正軽鎖 可変領域	STIM002の修正V _L の核酸配列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCGTCACCCCTGGAGAGCGG GCCTCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCTGCTAGTAGTGATGATACAAAC TATTTGGATTGTTACCTGCAGAACGAGGCGAGTCTCCAGAGTCTCTGATCTAT TTGGTTCTACTCGGGCCTCGGGTTCCCTGACAGGTTGAGTGGCAGTGATCA GGCACAGATTTTACACTGAAATCAGAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTT TATTACTGCATGCAAGCTCTACAACTCCGCTCAGTTTGGCCAGGGGACCAAG CTGGAGATCAAA

10

20

30

40

50

10

20

30

40

【表 9 7】

523	ヒト I g G 1 定常領域	IGHG1*0 3	ヒト重鎖定常領域 (I G H G 1 * 0 3)) スクレオチド配列	CCATCTCAAGGGCAAGGGCCAGGCCCGGGGAACCCAGAGTGATACACACTGCCCC CTAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACAGGCTGCTCCCTGACCTGCTCGTGAAG GCTTACCCCTCCGATATCGCGTGGAATGGAGTCCAAGCCAGCCTGAGA ACAACTACAAGACCCCTGCTGCTGAGACTCGGAGGCTCATTTCTCTGTGA CAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCTG CTCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAAGTCCCTGTGCCCT GAGCCCCGGCAAGTGATGA
				gccttcacaaaggccatcgcttctccctggcaccctctcaagagacccttggggcacagcgg ccctggcctgctgtaaggactacttcccgaaccgggtgctgtaactaggcccttgac cagrgggtgacacacttcccggtgtctacagctctcaggacttactctcagcagcgtgtgacg tgccctcagcagcttgggacccagacdtarctctgcaacgtgaatracaaagccagcaacacagg tggacaagagagtgagcccaatcttggacaaaactacacatgcccacgtgcccagcactgaact ccctgggggacggtcagcttcttcttcccccaaaaccgaagacaccctatgaltctccggacccttg aggctcacatgctgtgtgacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactgtgacgtgacg gctggagtgatgataagcaagacaagccgcgaggagcaglacaaacagcagcagctacgtgtgtgt cagrgtctcaccgtctgacaggtggtgaatgcaagagagatcaagtgcaaggtcttcaacaa agcctctccagcccatgagaaaacatctccaaagcgaagcgaagcagccgagaaacacacaggtgt acacctgccccatccgggagagatgaccaagaaccaggtcagctgacctgctgttcaaaaggtct tctatccagcagatcggtgagtgaggagcaagtgagcagccgaggaacaaactacaaagaccac gcctccgtgctgactccgagcgtcttcttcttctatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggc agcaggggaaacgtcttctctatgtctcgatgcatgaggtctctgcaaacactacacagcagagagct ctcctgtcccggtgaaa
524	ヒト I g G 1 定常領域	IGHG1*0 3	ヒト重鎖定常領域 (I G H G 1 * 0 3)) タンパク質配列	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTIISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
				gccttcacaaaggccatcgcttctccctggcaccctctcaagagacccttggggcacagcgg ccctggcctgctgtaaggactacttcccgaaccgggtgctgtaactaggcccttgac cagrgggtgacacacttcccggtgtctacagctctcaggacttactctcagcagcgtgtgacg tgccctcagcagcttgggacccagacdtarctctgcaacgtgaatracaaagccagcaacacagg tggacaagagagtgagcccaatcttggacaaaactacacatgcccacgtgcccagcactgaact ccctgggggacggtcagcttcttcttcccccaaaaccgaagacaccctatgaltctccggacccttg aggctcacatgctgtgtgacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactgtgacgtgacg gctggagtgatgataagcaagacaagccgcgaggagcaglacaaacagcagcagctacgtgtgtgt cagrgtctcaccgtctgacaggtggtgaatgcaagagagatcaagtgcaaggtcttcaacaa agcctctccagcccatgagaaaacatctccaaagcgaagcgaagcagccgagaaacacacaggtgt acacctgccccatccgggagagatgaccaagaaccaggtcagctgacctgctgttcaaaaggtct tctatccagcagatcggtgagtgaggagcaagtgagcagccgaggaacaaactacaaagaccac gcctccgtgctgactccgagcgtcttcttcttctatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggc agcaggggaaacgtcttctctatgtctcgatgcatgaggtctctgcaaacactacacagcagagagct ctcctgtcccggtgaaa
525	ヒト I g G 1 定常領域	IGHG1*0 4	ヒト重鎖定常領域 (I G H G 1 * 0 4)) スクレオチド配列	gccttcacaaaggccatcgcttctccctggcaccctctcaagagacccttggggcacagcgg ccctggcctgctgtaaggactacttcccgaaccgggtgctgtaactaggcccttgac cagrgggtgacacacttcccggtgtctacagctctcaggacttactctcagcagcgtgtgacg tgccctcagcagcttgggacccagacdtarctctgcaacgtgaatracaaagccagcaacacagg tggacaagagagtgagcccaatcttggacaaaactacacatgcccacgtgcccagcactgaact
				gccttcacaaaggccatcgcttctccctggcaccctctcaagagacccttggggcacagcgg ccctggcctgctgtaaggactacttcccgaaccgggtgctgtaactaggcccttgac cagrgggtgacacacttcccggtgtctacagctctcaggacttactctcagcagcgtgtgacg tgccctcagcagcttgggacccagacdtarctctgcaacgtgaatracaaagccagcaacacagg tggacaagagagtgagcccaatcttggacaaaactacacatgcccacgtgcccagcactgaact

10

20

30

40

50

【表 9 8】

526				ヒト重鎖定常領域 (IGHG1*04) タンパク質配列	ASTKGPVFP LAPSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVMNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSWVTPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCP APELLGGPSVFLPPKPKDTLMISRTPETCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTPREEQYNSTRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVL DSGGSEFLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHLEAHNHHTYQKLSLSLSPGK gcttcacaaaggcccatgcttcttccctggcgccctgctccaggagacacctcgagagacagccg cctgggtctcgtgcaagactatctccgaaccgggtgagcgttctggtgaaactcaggcgtctgtac cagcggtgcaacatctccagctcctcagctcctcagctcctcagctcctcagcagcgtgagccg tgctctcagcaactctggcaccagactcaccagcaactcagctcctcagcagcagcagcaag tgacaagacagttgagcgaactgtgtgtgagtgccaccgtgcccagcaccacctgtgagcagac cgtaagtcttcttctcccaaaacccaaagacaccctcagctcctcggagaccctgagcagtgccg tgggtggagcgtgagcagcagcccgaggttcagttcaactgtagctgagcagcgtgaggtg catactgccaagacaaagccacggagagcagttcaccagcagcttctggtgtgtgtcttacc gtgtgaccaggactgtgacggcaaggagtagaagtgcaaggtcttccaacaaggcctccagc ccccatgagaaaacatctcraaaacaaaggcgagcccgagaaacacaggtgtacacctgcccc cattccgggagagatgaccaagaacaggtcagcgtgacctgtgtgttcaaggcttctaccaccg acatcgctggagtgaggagcaatggcgagccggagagaacaaactacaagacacacttccatgt gactccgacggtctcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtgtgagcaggggaac gttcttctatgtctcgtgtagtgaaggctctgtcacaacacatcagcagagagcgtcttctgtccg ggtaaa
527	ヒトIGHG2定常領域	IGHG2*01 & IGHG2*03 & IGHG2*05		ヒト重鎖定常領域 (IGHG2*01) スクレオチド配列	ASTKGPVFP LAPCSRTSESTAALGLVKDYFPEPVTVMNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSWVTPSSNFGTQTYICNVNHHKPSNTKDKTVKRCCKVECPCPAPP VAGPSVFLPPKPKDTLMISRTPETCVVDVSHEDPEVFNWYVDGVEVHNKATK PREEQNSTFRWVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTIISKTKGQPREP QVYTLPPSRREMTKNQVSLTCLVKGFPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPMLDSD GSEELYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHLEAHNHHTYQKLSLSLSPGK gcttcacaaaggcccatgcttcttccctggcgccctgctccaggagacacctcgagagacagccg cctgggtctcgtgcaagactatctccgaaccgggtgagcgttctggtgaaactcaggcgtctgtac cagcggtgcaacatctccagctcctcagctcctcagctcctcagcagcagcgtgagccg tgctctcagcaactctggcaccagactcaccagcaactcagctcctcagcagcagcagcaag tgacaagacagttgagcgaactgtgtgtgagtgccaccgtgcccagcaccacctgtgagcagac cgtaagtcttcttctcccaaaacccaaagacaccctcagctcctcggagaccctgagcagtgccg tgggtggagcgtgagcagcagcccgaggttcagttcaactgtagctgagcagcgtgaggtg catactgccaagacaaagccacggagagcagttcaccagcagcttctggtgtgtgtcttacc gtgtgaccaggactgtgacggcaaggagtagaagtgcaaggtcttccaacaaggcctccagc ccccatgagaaaacatctcraaaacaaaggcgagcccgagaaacacaggtgtacacctgcccc cattccgggagagatgaccaagaacaggtcagcgtgacctgtgtgttcaaggcttctaccaccg acatcgctggagtgaggagcaatggcgagccggagagaacaaactacaagacacacttccatgt gactccgacggtctcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtgtgagcaggggaac gttcttctatgtctcgtgtagtgaaggctctgtcacaacacatcagcagagagcgtcttctgtccg ggtaaa
528				ヒト重鎖定常領域 (IGHG2*01) タンパク質配列	ASTKGPVFP LAPCSRTSESTAALGLVKDYFPEPVTVMNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSWVTPSSNFGTQTYICNVNHHKPSNTKDKTVKRCCKVECPCPAPP VAGPSVFLPPKPKDTLMISRTPETCVVDVSHEDPEVFNWYVDGVEVHNKATK PREEQNSTFRWVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTIISKTKGQPREP QVYTLPPSRREMTKNQVSLTCLVKGFPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPMLDSD GSEELYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHLEAHNHHTYQKLSLSLSPGK gcttcacaaaggcccatgcttcttccctggcgccctgctccaggagacacctcgagagacagccg cctgggtctcgtgcaagactatctccgaaccgggtgagcgttctggtgaaactcaggcgtctgtac cagcggtgcaacatctccagctcctcagctcctcagctcctcagcagcagcgtgagccg tgctctcagcaactctggcaccagactcaccagcaactcagctcctcagcagcagcagcaag tgacaagacagttgagcgaactgtgtgtgagtgccaccgtgcccagcaccacctgtgagcagac cgtaagtcttcttctcccaaaacccaaagacaccctcagctcctcggagaccctgagcagtgccg tgggtggagcgtgagcagcagcccgaggttcagttcaactgtagctgagcagcgtgaggtg catactgccaagacaaagccacggagagcagttcaccagcagcttctggtgtgtgtcttacc gtgtgaccaggactgtgacggcaaggagtagaagtgcaaggtcttccaacaaggcctccagc ccccatgagaaaacatctcraaaacaaaggcgagcccgagaaacacaggtgtacacctgcccc cattccgggagagatgaccaagaacaggtcagcgtgacctgtgtgttcaaggcttctaccaccg acatcgctggagtgaggagcaatggcgagccggagagaacaaactacaagacacacttccatgt gactccgacggtctcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtgtgagcaggggaac gttcttctatgtctcgtgtagtgaaggctctgtcacaacacatcagcagagagcgtcttctgtccg ggtaaa

20

40

【表 100】

532				ggactcgcgagcgcctcttctctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaa cgctctctatgctcgtgagtgatgagcgtctgcacaaacactacacgcagagaagcctctccctgctctcc ggataaa
	ヒト重鎖定常領域 (IGHG2*04)) タンパク質配列			ASTKGPSVFLPAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSWTPVSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVRKKCCVECPAPPP VAGPSVFLPPPKDITLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWVYDGVVEVHNAKTK PREEQFNSTFRWVSLTVHQDWLNGKEYCKV/SNKG/LPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSD GSFELYSKLTVDKSRWQQGNV/FSCV/MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
533	ヒトIGHG2定常領域	IGHG2*06	ヒト重鎖定常領域 (IGHG2*06)) スクレオチド配列	GCCTCCACCAAGGCCCATCGCTTCTCCCTCGCCCTGCTCCAGGAGCAC TCGAGAGCACAGCGCCCTGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGGAACCG GTACGGTGTCTGGAACTCAGGGCTCTGACAGCGGCTGCACACCTTCCCG GCTGTCTACAGTCTCAGGACTTACTCCTCAGCAGCGTGGTACCGTGCCTC TCCAGCAACTTCGGCACCAGACTACACCTGCAACGTAGATCAACAGCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAATGTTGTGCGAGTGCCACCGT GCCAGCACCACTGTGGCAGGACCGTCACTTCTCTTCTCCCCCAAAACCCAA GGACACCTCATGATCTCCGGACCCCTGAGTACGTCGCTGGTGGTGGACGT GAGCCAGAACCCCGAGGTCCAGTTCACTGGTACGAGCGGCGGTGGAGG TGCAATAATGCCAAGACAAAGCCAGGAGGAGGAGTTCAACAGCACGTTCCGTG TGGTCAGGCTCTCACCGTGTGACAGGAGTGGCTGACGGCAAGGAGTACA AGTGCAAGGTCTCAACAAAGGCTCCAGCCCTCATCACCCCTGCCCAATCTCAA AACCAAGGGCAGCCCGAGAACCAAGGTGTACACCTGCCCCCTCCCGGGA GGAGATGACCAAGAACCAAGTACGCTGACCTGCTGGTCAAGGGTCTTACCC CAGGACATCTCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGAGCGCGGAGAACCAACTCAA GACCACCTCCATGCTGGACTCCGAGGCTCTTCTCTCTACAGCAAGCTC ACCGTGACAAAGAGCGGTGGCAGCAGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGATG CATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAGACCTCTCCCTGTCTCCGGGT AAA
	ヒトIGHG2定常領域	IGHG2*06	ヒト重鎖定常領域 (IGHG2*06)) タンパク質配列	ASTKGPSVFLPAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSWTPVSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVRKKCCVECPAPPP VAGPSVFLPPPKDITLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWVYDGVVEVHNAKTK PREEQFNSTFRWVSLTVHQDWLNGKEYCKV/SNKG/LPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSD GSFELYSKLTVDKSRWQQGNV/FSCV/MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
534				GGTCAGCCCAAGGCTGCCCTCGGTCACTCTGTTCACACCTCTCTCTGAGGAG CTTCAAGCCCAAGGCCACACTGGTGTGTCTGTAAAGTACCTTCAACCCGGA CCCGTGACAGTGGCTTGAAGGAGATGGCAGCCCGCTCAAGTGGGAGTGGA
	ヒトIGHG2定常領域	IGHG2*03	C1軽鎖定常領域 (IGLC7*03)) スクレオチド配列	
535	ヒトIGHG2定常領域	IGHG2*03		

10

20

30

40

50

【表 101】

536				C2 軽鎖定常領域 (IGLC7*03) アミノ酸配列	GACCACCAACCCCTCAAAACAAAGCAACAAGTATGCGGCCAGCAGCTACCT GAGCCTGACGCCGAGCAGTGGAGTCCACAGAAGCTACAGCTGCCGGTCCAC GCATGAAGGAGCAGCAGTGGAGGAGAGTGGCCCTGCAGATGCTCT GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLVDFNPQAVTVAWKADGSPVKVGVETT KPSKQSNKNKYAASSYLSTPEQWKSHRSYSRVTHEGSTVEKTVAPAECS
537	ヒトWT IGG1定 常領域	IGHG1*0 1 & IGHG1*0 5 (19G1)		WTヒトIGG1ヌクレオチド配列# 2	gcttcacaaaggcccatggtttcccttgccacctctcctaagagcacctctggtgggacacg ccctggcctgctgtaaggactatcccgaaacggtgacggtgctggaactcagcgcctctgac cagcggcgtgacacctctccggtgtctacagctctcagactctctcctcagcagcgtgacg tgctctcagcagcttgccacagactatctgcaacgtgacatcaacgcccagcaacacaaagg tggacaagaagtgagcccaaatcttgacaaactcacatgcccacgctgcccagcacctgaact cctgggggacgctcagctctctctcccccacaaacccaaggacacctcctgctcctggaccctg aggtcacatgctggtggagcgtgacgacgacgacccctgaggtcaggtcaactggtacgtgacg gctgaggtgacatgccaagacaagccggtggtgacgacgacgacgacgacgacgacgacgacg cagcgtctcaccgtctgacacgacgacgacgacgacgacgacgacgacgacgacgacgacgacg agcctccacgcccacagagaaacacatctcacaagcacaagcagcagcagcagcagcagcagc acacccctcccccaggtgagctgacacaaagacacgacgacgacgacgacgacgacgacgacg ctatccagcgcacatcgcgtgagtgagagagacgacgacgacgacgacgacgacgacgacgacg cctccgctgctgactcgcgctctctctctcctcagcaagctcaccgtgacagagagcaggtgca gcagggaacgctctctcctgctgctgacgacgacgacgacgacgacgacgacgacgacgacg tcctctctccggglaaa
538	ヒトC2定 常領域	IGLC2*01		C2 軽鎖定常領域アミノ酸配列# 2 ヌクレオチド配列バージョンAおよび Bによってコードされる	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK QSNKNKYAASSYLSTPEQWKSHRSYSRVTHEGSTVEKTVAPTECS
539	ヒトTIGIT-His/ Flag			NCBI受託番号NM_173799 3 UniProt受託番号Q49 5A1-1 発現タンパク質はECDの みに対応する；全長配列によるMet 22~Pro 141注射付きのタン パク質ドメイン；Campathリ ダー（二重線）、細胞外ドメイン（太 字）、リンカー&Flag/Hisタ グ（斜体）	MGWSCILLELVATATGVSMMTGTITETGNISAEKGGSTILQCHLSSTTAQV TQVNWQQDQLLAICNADLQWHISPSFKORVAPGPGGLGLTLQSLTVND TGEYFCITYHTYDPDGTGTGRIFLEVLSSVAEHGARFQIPLEGKDYKDDDDKH HHHHH

【1239】

SEQUENCE LISTING

- <110> Kymab Limited
- <120> Antibodies
- <130> K00030-1 WO
- <150> US62/352,291
- <151> 2016-06-20
- <150> US15/211,504
- <151> 2016-07-15

10

20

30

40

50

<150> GB1613683.0
<151> 2016-08-09
<150> GB1615224.1
<151> 2016-09-07
<150> GB1615335.5
<151> 2016-09-09
<150> US15/354,971
<151> 2016-11-17
<150> GB1620414.1
<151> 2016-12-01
<150> GB1621782.0
<151> 2016-12-20
<150> GB1702338.3
<151> 2017-02-13
<150> GB1702339.1
<151> 2017-02-13
<150> GB1703071.9
<151> 2017-02-24
<150> US15/480,525
<151> 2017-04-06
<160> 539
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 290
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 1

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu
1 5 10 15

Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr
20 25 30

Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu
35 40 45

Asp Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile
50 55 60

Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser
65 70 75 80

Tyr Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn
85 90 95

Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr
100 105 110

Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val
115 120 125

10

20

30

40

50

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val
130 135 140

Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr
145 150 155 160

Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser
165 170 175

Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn
180 185 190

Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr
195 200 205

Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu
210 215 220

Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His
225 230 235 240

Leu Val Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val Ala Leu Thr
245 250 255

Phe Ile Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys Cys
260 265 270

Gly Ile Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu Glu
275 280 285

Glu Thr
290

<210> 2

<211> 241

<212> PRT

<213> Cynomologus

<400> 2

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Met Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val
20 25 30

Glu Tyr Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys
35 40 45

Gln Leu Asp Leu Thr Ser Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys
50 55 60

10

20

30

40

50

Asn Ile Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His
65 70 75 80

Ser Asn Tyr Arg Gln Arg Ala Gln Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu
85 90 95

Gly Asn Ala Ala Leu Arg Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly
100 105 110

Val Tyr Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile
115 120 125

Thr Val Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu
130 135 140

Val Val Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu
145 150 155 160

Gly Tyr Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val
165 170 175

Leu Ser Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu
180 185 190

Leu Asn Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Ala Asn Glu Ile
195 200 205

Phe Tyr Cys Ile Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala
210 215 220

Glu Leu Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala Leu Pro Pro Asn Glu Arg
225 230 235 240

Thr

<210> 3

<211> 245

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 3

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu
1 5 10 15

Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr
20 25 30

Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu
35 40 45

10

20

30

40

50

Asp Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile
50 55 60

Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser
65 70 75 80

Tyr Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn
85 90 95

Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr
100 105 110

10

Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val
115 120 125

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val
130 135 140

Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr
145 150 155 160

20

Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser
165 170 175

Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn
180 185 190

Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr
195 200 205

30

Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu
210 215 220

Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His
225 230 235 240

His His His His His
245

<210> 4

40

<211> 475

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 4

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu
1 5 10 15

Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr
20 25 30

50

Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu
35 40 45

Asp Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile
50 55 60

Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser
65 70 75 80

Tyr Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn
85 90 95

Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr
100 105 110

Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val
115 120 125

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val
130 135 140

Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr
145 150 155 160

Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser
165 170 175

Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn
180 185 190

Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr
195 200 205

Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu
210 215 220

Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr Ile
225 230 235 240

Glu Gly Arg Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
245 250 255

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
260 265 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
275 280 285

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
290 295 300

10

20

30

40

50

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305 310 315 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
325 330 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
340 345 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
355 360 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
370 375 380

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385 390 395 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
405 410 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
420 425 430

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
435 440 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
450 455 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 5

<211> 249

<212> PRT

<213> Cynomologus

<400> 5

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Met Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val
20 25 30

Glu Tyr Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys
35 40 45

Gln Leu Asp Leu Thr Ser Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys
50 55 60

10

20

30

40

50

Asn Ile Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His
65 70 75 80

Ser Asn Tyr Arg Gln Arg Ala Gln Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu
85 90 95

Gly Asn Ala Ala Leu Arg Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly
100 105 110

Val Tyr Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile
115 120 125

Thr Val Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu
130 135 140

Val Val Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu
145 150 155 160

Gly Tyr Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val
165 170 175

Leu Ser Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu
180 185 190

Leu Asn Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Ala Asn Glu Ile
195 200 205

Phe Tyr Cys Ile Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala
210 215 220

Glu Leu Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala Leu Pro Pro Asn Glu Arg
225 230 235 240

Thr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
245

<210> 6

<211> 405

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 6

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr Phe
20 25 30

Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe Thr
35 40 45

10

20

30

40

50

Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg
50 55 60

Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu Asp
65 70 75 80

Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu Pro
85 90 95

Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn Asp
100 105 110

Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln
115 120 125

Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg Ala
130 135 140

Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly Gln
145 150 155 160

Lys Leu Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ile Glu Gly Arg Met Asp Glu
165 170 175

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
180 185 190

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
195 200 205

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
210 215 220

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
225 230 235 240

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
245 250 255

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
260 265 270

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
275 280 285

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
290 295 300

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys

10

20

30

40

50

305 310 315 320
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 325 330 335
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 340 345 350
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 355 360 365
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 370 375 380
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
385 390 395 400
Leu Ser Leu Ser Pro
 405

10

<210> 7
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 7

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 8
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 8

Ile Ser Trp Lys Ser Asn Ile Ile
1 5

<210> 9
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 9

Ala Arg Asp Ile Thr Gly Ser Gly Ser Tyr Gly Trp Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 10
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 10

Asp Tyr Ala Met His

20

30

40

50

1 5

<210> 11
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 11

Gly Ile Ser Trp Lys Ser Asn Ile Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 12
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 12

Asp Ile Thr Gly Ser Gly Ser Tyr Gly Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 13
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 13

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Lys Ser Asn Ile Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ile Thr Gly Ser Gly Ser Tyr Gly Trp Phe Asp Pro Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 14

<211> 508

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 14

caagaaaaag cttgccgcca ccatggagtt tgggctgagc tggattttcc ttttgctat 60
 tttaaaaggt gtccagtgtg aagtacaatt ggtggagtcc gggggaggct tggtagacc 120
 tggcagggtcc ctgagactct cctgtgcagc ctctggattc acctttgatg attatgccat 180
 gcactgggtc cgacaaactc caggggaaggg cctggagtgg gtctcaggta taagttggaa 240
 gagtaatatc ataggctatg cggactctgt gaagggccga ttcacatct ccagagacaa 300
 cgccaagaac tccctgtatc tgcaaatgaa cagtctgaga gctgaggaca cggccttgta 360
 ttattgtgca agagatataa cgggttcggg gagttatggc tggttcgacc cctggggcca 420
 gggaaccctg gtcaccgtct cctcagccaa aacgacaccc ccatctgtct atccactggc 480
 ccctgaatct gctaaaactc agcctccg 508

10

<210> 15

<211> 449

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 15

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

20

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Lys Ser Asn Ile Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

30

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Ile Thr Gly Ser Gly Ser Tyr Gly Trp Phe Asp Pro Trp
 100 105 110

40

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
 130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

50

165 170 175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

10

20

30

40

50

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440 445

Lys

<210> 16

<211> 1356

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 16

gaagtgcagc tgggtggaatc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcagatc cctgagactg 60
 tcttgtgccg cctccggctt caccctcgac gactacgcta tgcactgggt gcgacagacc 120
 cctggcaagg gcctggaatg ggtgtccggc atctcctgga agtccaacat catcggctac 180
 gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240
 ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccctgt actactgcgc cagagacatc 300
 accggctccg gtccttacgg atggttcgat ccttggggcc agggcaccct cgtgaccgtg 360
 tcctctgcca gcaccaaggg cccctctgtg ttccctctgg ccccttccag caagtccacc 420
 tctggcgga aagccgctct gggctgcctc gtgaaggact acttccccga gcctgtgacc 480
 gtgtcctgga actctggcgc tctgaccagc ggagtgcaca ccttccctgc tgtgtgacg 540
 tcctccggcc tgtactccct gtcctccgtc gtgaccgtgc cttccagctc tctgggcacc 600
 cagacctaca tctgcaacgt gaaccacaag cctccaaca ccaaggtgga caagaaggtg 660
 gaaccaagt cctgcgacaa gaccacacc tgtccccctt gtcctgcccc tgaactgctg 720
 ggcgacatt ccgtgttctt gttccccca aagcccaagg acaccctgat gatctcccg 780
 acccccgaag tgacctgcgt ggtggtggat gtgtcccacg aggaccctga agtgaagttc 840
 aattggtacg tggacggcgt ggaagtgcac aacgccaaga ccaagcctag agaggaacag 900
 tacaactcca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgaccgtgc tgcaccagga ttggctgaac 960
 ggcaaagagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaggccctgc ctgccccat cgaaaagacc 1020
 atctccaagg ccaagggcca gcccgggaa cccaggtgt acacactgcc ccctagcagg 1080
 gacgagctga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctcg tgaaaggctt ctaccctcc 1140
 gatatcgccg tggaatggga gtccaacggc cagcctgaga acaactacaa gaccaccccc 1200
 cctgtgctgg actccgacgg ctcatcttc ctgtacagca agctgacagt ggacaagtcc 1260
 cgggtggcagc agggcaacgt gttctcctgc tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1320
 tacaccaga agtccctgtc cctgagcccc ggcaag 1356

<210> 17

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 17

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

1 5

<210> 18

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 18

Val Ala Ser

1

10

20

30

40

50

<210> 19

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 19

Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Ile Thr

1 5

<210> 20

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 20

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 21

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 21

Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 22

Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Ile Thr

1 5

<210> 23

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 23

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile

35 40 45

Tyr Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Ser Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

10

20

30

40

50

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Ile
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 24
<211> 321
<212> DNA
<213> Homo Sapien
<400> 24

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcccct gatctatgtt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
agtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta atccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagatcaa a 321

<210> 25
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 25

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile
 35 40 45

Tyr Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Ser Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Ile
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

10

20

30

40

50

130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 26
 <211> 642
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien
 <400> 26

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagcccct gatctatgtt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 agtttcagtg gcagtggtatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta atccgatcac cttcggccaa 300
 gggacacgac tggagatcaa acgtacgggtg gccgctccct ccgtgttcat cttccacct 360
 tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgtgaa caacttctac 420
 ccccgcgagg ccaagggtgca gtggaagggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480
 gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540
 ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgc ccaccagggc 600
 ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 27
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 27

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
 1 5

<210> 28
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 28

Ile Ser Trp Ile Arg Thr Gly Ile
 1 5

10

20

30

40

50

<210> 29
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 29

Ala Lys Asp Met Lys Gly Ser Gly Thr Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Thr
 1 5 10 15

<210> 30
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 30

Asp Tyr Ala Met His
 1 5

<210> 31
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 31

Gly Ile Ser Trp Ile Arg Thr Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 32
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 32

Asp Met Lys Gly Ser Gly Thr Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Thr
 1 5 10

<210> 33
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 33

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Ile Arg Thr Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

10

20

30

40

50

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Phe Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Met Lys Gly Ser Gly Thr Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Thr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 34

<211> 482

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 34

aagcttgccg ccacatgga gtttgggctg agctggattt tccttttggc tattttaaaa 60
ggtgtccagt gtgaagtgca gctgggtggag tctgggggag gcttggtgca gcctggcagg 120
tccctgagac tctcctgtgc agcctctgga ttcacctttg atgattatgc catgcactgg 180
gtccggcaag ttccaggga gggcctggaa tgggtctcag gcattagttg gattcgtact 240
ggcataggct atgcggactc tgtgaagggc cgattcacca tttcagaga caacgccaaag 300
aattccctgt atctgcaa at gaacagtctg agagctgagg acacggcctt gtattactgt 360
gcaaaagata tgaagggttc ggggacttat ggggggtggt tcgacacctg gggccaggga 420
accctgggtca ccgtctcctc agccaaaaca acagcccat cgggtctatcc actggcccct 480
gc 482

<210> 35

<211> 450

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 35

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Ile Arg Thr Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Phe Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

10

20

30

40

50

Ala Lys Asp Met Lys Gly Ser Gly Thr Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Thr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

10

20

30

40

50

355 360 365
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
 405 410 415
 Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440 445
 Gly Lys
 450

10

20

<210> 36
 <211> 1359
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien
 <400> 36

gaagtgcagc tgggtggaatc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcagatc cctgagactg 60
 tcttgtgccg cctccggctt caccttcgac gactacgcta tgcactgggt gcgacagggt 120
 ccaggcaagg gcctggaatg ggtgtccggc atctcttgga tccggaccgg catcggctac 180
 gccgactctg tgaagggccg gttcaccatc ttccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240
 ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccctgt actactgcgc caaggacatg 300
 aagggctccg gcacctacgg cggatggttc gatacttggg gccagggcac cctcgtgacc 360
 gtgtcctctg ccagcaccaa gggccccctc gtgttcctc tggccccctc cagcaagtcc 420
 acctctggcg gaacagccgc tctgggctgc ctcgtgaagg actacttccc cgagcctgtg 480
 accgtgtcct ggaactctgg cgctctgacc agcggagtgc acaccttccc tgctgtgctg 540
 cagtcctccg gcctgtactc cctgtcctcc gtcgtgaccg tgccttcag ctctctgggc 600
 acccagacct acatctgcaa cgtgaaccac aagccctcca acaccaaggt ggacaagaag 660
 gtggaaccga agtcctgcga caagaccac accgttcccc ctgtcctgc cctgaactg 720
 ctgggcggac ctccgtgtt cctgttcccc ccaaagccca aggacaccct gatgatctcc 780
 cggacccccg aagtgacctg cgtggtggtg gatgtgtccc acgaggacct tgaagtgaag 840
 ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc tagagaggaa 900
 cagtacaact ccacctaccg ggtggtgtcc gtgctgaccg tgctgcacca ggattggctg 960
 aacggcaaag agtacaagtg caagggtgtc aacaaggccc tgcctgcccc catcgaagaa 1020
 accatctcca aggccaaggg ccagccccgg gaaccccagg tgtacacact gccccctagc 1080
 agggacgagc tgaccaagaa ccaggtgtcc ctgacctgtc tcgtgaaagg cttctacccc 1140
 tccgatatcg ccgtggaatg ggagtccaac ggccagcctg agaacaacta caagaccacc 1200
 ccccctgtgc tggactccga cggctcattc ttcctgtaca gcaagctgac agtggacaag 1260
 tcccgggtggc agcagggcaa cgtgttctcc tgctccgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1320
 cactacaccc agaagtcctt gtccttgagc cccggcaag 1359

30

40

<210> 37

50

<211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 37
 Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 1 5

<210> 38
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 38
 Val Ala Ser
 1

10

<210> 39
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 39
 Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr
 1 5

20

<210> 40
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 40
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
 1 5 10

30

<210> 41
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 41
 Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 42
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 42
 Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr
 1 5

40

<210> 43
 <211> 107
 <212> PRT

50

<213> Homo Sapien

<400> 43

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

10

Tyr Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile
85 90 95

20

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 44

<211> 418

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 44

aaagcttgcc gccacatga ggctccctgc tcagcttctg gggctcctgc tactctggct 60
ccgaggtgcc agatgtgaca tccagatgac ccagtcctca tctccctgt ctgcatctgt 120
aggagacaga gtcacatca ctgcccgggc aagtcagagc attagcagct atttaaattg 180
gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa actcctgac tatgttgcat ccagtttgca 240
aagtggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctcactat 300
cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt caacagagtt acagtacccc 360
gatcaccttc ggccaaggga cacgtctgga gatcaaact acggatgctg caccaact 418

30

<210> 45

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 45

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

50

Tyr Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

10

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

20

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

30

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 46

<211> 642

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 46

gacatccaga tgaccagtc cccctccagc ctgtctgctt ccgtgggcga cagagtgacc 60
atcacctgtc gggcctccca gtccatctcc tcctacctga actggtatca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgtg gccagctctc tgcagtccgg cgtgccctct 180
agattctccg gctctggctc tggcaccgac ttaccctga ccatcagctc cctgcagccc 240
gaggacttcg ccactacta ctgccagcag tcctactcca cccctatcac cttcggccag 300
ggcaccgggc tggaaatcaa acgtacgggtg gccgctccct ccgtgttcat cttccacct 360
tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caatttctac 420
ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaagggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480
gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc cacctgacc 540
ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600
ctgtctagcc ccgtgaccaa gtccttcaac cggggcgaggt gt 642

50

<210> 47

<211> 450

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 47

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

10

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Ile Arg Thr Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Phe Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

20

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Asp Met Lys Gly Ser Gly Thr Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Thr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser

130 135 140

30

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

40

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Ala Gly Ala

225 230 235 240

50

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 48

<211> 450

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 48

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

10

20

30

40

50

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Ile Arg Thr Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

10

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Met Lys Gly Ser Gly Thr Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Thr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

20

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

30

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Ala Gly Ala
225 230 235 240

40

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

50

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 49

<211> 448

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 49

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Ile Arg Thr Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

10

20

30

40

50

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Phe Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Met Lys Gly Ser Gly Thr Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Thr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Val Ala Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr

10

20

30

40

50

325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445
<210> 50
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 50
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

10

20

30

40

50

115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210
<210> 51
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 51
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Phe Ile
35 40 45
Tyr Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

10

20

30

40

50

130	135	140	
Lys Val Gln Trp	Lys Val Asp Asn	Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln	
145	150	155	160
Glu Ser Val Thr	Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
	165	170	175
Ser Thr Leu Thr	Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		10
	180	185	190
Ala Cys Glu Val Thr	His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
	195	200	205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
210			
<210>	52		
<211>	8		
<212>	PRT		20
<213>	Homo Sapien		
<400>	52		
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp			
1	5		
<210>	53		
<211>	8		
<212>	PRT		
<213>	Homo Sapien		
<400>	53		30
Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys			
1	5		
<210>	54		
<211>	12		
<212>	PRT		
<213>	Homo Sapien		
<400>	54		
Ala Arg Asn Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Asn			
1	5	10	40
<210>	55		
<211>	5		
<212>	PRT		
<213>	Homo Sapien		
<400>	55		
Ser Tyr Trp Met Ser			
1	5		
<210>	56		50

<211> 17
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 56

Asn Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 57
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 57

Asn Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Asn
1 5 10

<210> 58
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 58

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asn Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ser Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 59
<211> 358
<212> DNA
<213> Homo Sapien

<400> 59

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagt agctattgga tgagttgggt ccgccaggct 120
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtggccaac atcaaagaag atggaagtga gaaatactat 180
 gtcgactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acgtctgtgt attactgtgc gagaaatcga 300
 ctctacagtg acttccttga caactggggc caggggaaccc tggtcaccgt ctctcag 358

<210> 60

<211> 449

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 60

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Asn Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ser Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asn Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Asn Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

10

20

30

40

50

195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 61

10

20

30

40

50

<211> 1347

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 61

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagt agctattgga tgagttgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac atcaaagaag atggaagtga gaaatactat 180
 gtcgactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acgtctgtgt attactgtgc gagaaatcga 300
 ctctacagtg acttccttga caactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctcagcc 360
 agcaccaagg gcccctctgt gttccctctg gccccttcca gcaagtccac ctctggcgga 420
 acagccgctc tgggctgcct cgtgaaggac tacttccccg agcctgtgac cgtgtcctgg 480
 aactctggcg ctctgaccag cggagtgcac accttccctg ctgtgctgca gtctcggc 540
 ctgtactccc tgtcctccgt cgtgaccgtg ccttccagct ctctgggcac ccagacctac 600
 atctgcaacg tgaaccacaa gccctccaac accaagggtg acaagaagg ggaaccaag 660
 tcctgcgaca agaccacac ctgtccccct tgtcctgccc ctgaactgct gggcggaact 720
 tccgtgttcc tgttcccccc aaagcccaag gacacctga tgatctccg gacccccgaa 780
 gtgacctgcg tgggtgggga tgtgtccac gaggacctg aagtgaagtt caattggtag 840
 gtggacggcg tgggaagtga caacgccaa accaagccta gagaggaaca gtacaactcc 900
 acctaccggg tgggtgtcgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 960
 tacaagtga aggtgtccaa caaggccctg cctgccccca tcgaaaagac catctccaag 1020
 gccaaaggcc agccccggga accccagggtg tacacactgc cccctagcag ggacgagctg 1080
 accaagaacc aggtgtccct gacctgtctc gtgaaaggct tctaccctc cgatatcgcc 1140
 gtggaatggg agtccaacgg ccagcctgag aacaactaca agaccacccc cctgtgtg 1200
 gactccgacg gctattctt cctgtacagc aagctgacag tggacaagtc ccggtggcag 1260
 cagggaacg tgttctcctg ctccgtgatg cagaggccc tgcacaacca ctacaccag 1320
 aagtccctgt cctgagccc cggcaag 1347

10

20

<210> 62

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 62

Gln Gly Val Ser Ser Trp

1

5

30

<210> 63

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 63

Gly Ala Ser

1

40

<210> 64

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 64

Gln Gln Ala Asn Ser Ile Pro Phe Thr

50

1	5	
<210>	65	
<211>	11	
<212>	PRT	
<213>	Homo Sapien	
<400>	65	
Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Ser Trp Leu Ala		
1	5	10
<210>	66	
<211>	7	
<212>	PRT	
<213>	Homo Sapien	
<400>	66	
Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser		
1	5	
<210>	67	
<211>	9	20
<212>	PRT	
<213>	Homo Sapien	
<400>	67	
Gln Gln Ala Asn Ser Ile Pro Phe Thr		
1	5	
<210>	68	
<211>	107	
<212>	PRT	
<213>	Homo Sapien	30
<400>	68	
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly		
1	5	10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Ser Trp		
	20	25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		
	35	40 45
Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
	50	55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ile Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
65	70	75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Ile Pro Phe		
	85	90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys		
		50

100	105	
<210> 69		
<211> 322		
<212> DNA		
<213> Homo Sapien		
<400> 69		
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc	60	
atcacttgtc gggcgagtca ggggtgtagc agctggtag cctggtagc gcagaaatca	120	
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180	10
agattcagcg gcagtggatc tgggacagag ttcattctca ccatcagcag cctgcagcct	240	
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagta tccattcac ttctggccct	300	
gggaccaaag tggatatcaa ac	322	
<210> 70		
<211> 214		
<212> PRT		
<213> Homo Sapien		
<400> 70		
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly		20
1 5 10 15		
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Ser Trp		
20 25 30		
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		
35 40 45		
Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		30
50 55 60		
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ile Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
65 70 75 80		
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Ile Pro Phe		
85 90 95		
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala		
100 105 110		
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly		40
115 120 125		
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala		
130 135 140		
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
145 150 155 160		
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		50

165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

10

<210> 71
 <211> 642
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien
 <400> 71
 gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtc ggggtgtagc agctggtag cctggtagc gcagaaatca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatggg gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 agattcagcg gcagtggatc tgggacagag ttcattctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagta tccattcac ttctggccct 300
 gggaccaaag tggatatcaa acgtacgggt gccgctcct ccgtgttcat cttccacct 360
 tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420
 ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaagggt gacaacgccc tgcagtccgg caactccag 480
 gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact cctgtcctc caccctgacc 540
 ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600
 ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcagag gt 642

20

<210> 72
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 72

30

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp
 1 5

<210> 73
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 73

40

Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys
 1 5

<210> 74
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 74

Ala Arg Val Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Tyr

50

1 5 10

<210> 75

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 75

Ser Tyr Trp Met Ser

1 5

10

<210> 76

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 76

Asn Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Leu Lys

1 5 10 15

Gly

20

<210> 77

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 77

Val Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 78

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 78

Glu Val Gln Leu Val Asp Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

30

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

40

Ala Asn Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Leu

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ser Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

50

Ala Arg Val Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 79

<211> 358

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 79

gaggtgcagc tgggtggactc tgggggaggc ttgggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagt agctattgga tgagttgggt cgcagggt 120
ccaggaaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaagaag atggaagtga gaaatactat 180
gtagactctt tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acgtctgtgt attactgtgc gagagttcga 300
ctctacagtg acttcctga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctcag 358

<210> 80

<211> 449

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 80

Glu Val Gln Leu Val Asp Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asn Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Leu
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ser Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

10

20

30

40

50

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

10

20

30

40

50

405	410	415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu		
420	425	430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
435	440	445

Lys

<210> 81
 <211> 1347
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien
 <400> 81

gaggtgcagc tgggtggactc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagt agctattgga tgagttgggt ccgccaggct 120
 ccaggaaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaagaag atggaagtga gaaatactat 180
 gtagactctt tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acgtctgtgt attactgtgc gagagttcga 300
 ctctacagtg acttccttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctcagcc 360
 agcaccaagg gcccctctgt gttccctctg gccccttcca gcaagtccac ctctggcgga 420
 acagccgctc tgggctgcct cgtgaaggac tacttccccg agcctgtgac cgtgtccttg 480
 aactctggcg ctctgaccag cggagtgcac acctccctg ctgtgctgca gtcctccggc 540
 ctgtactccc tgtcctccgt cgtgaccgtg ccttcagct ctctgggcac ccagacctac 600
 atctgcaacg tgaaccacaa gccctccaac accaagggtg acaagaagg ggaacccaag 660
 tcctgcgaca agaccacac ctgtccccct tgtcctgccc ctgaactgct gggcgacac 720
 tccgtgttcc tgttcccccc aaagcccaag gacaccctga tgatctcccg gacccccgaa 780
 gtgacctgcg tgggtgggtgga tgtgtccac gaggaccctg aagtgaagtt caattggtac 840
 gtggacggcg tggaagtgc caacgccaag accaagccta gagaggaaca gtacaactcc 900
 acctaccggg tgggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 960
 tacaagtgc aggtgtccaa caaggccctg cctgccccca tcgaaaagac catctccaag 1020
 gccaagggcc agccccggga accccagggtg tacacactgc cccctagcag ggacgagctg 1080
 accaagaacc aggtgtccct gacctgtctc gtgaaaggct tctaccctc cgatatcgcc 1140
 gtggaatggg agtccaacgg ccagcctgag aacaactaca agaccacccc cctgtgtctg 1200
 gactccgacg gctattctt cctgtacagc aagctgacag tggacaagtc ccggtggcag 1260
 cagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cagaggccc tgcacaacca ctacaccag 1320
 aagtcctgt ccctgagccc cggcaag 1347

<210> 82
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 82

Gln Gly Val Ser Ser Trp
 1 5

<210> 83
 <211> 3
 <212> PRT

<213> Homo Sapien
<400> 83
Gly Ala Ser
1

<210> 84
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 84
Gln Gln Ala Asn Ser Ile Pro Phe Thr
1 5

10

<210> 85
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 85
Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

20

<210> 86
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 86
Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 87
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 87
Gln Gln Ala Asn Ser Ile Pro Phe Thr
1 5

30

<210> 88
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 88
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

50

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ile Leu Ser Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Ile Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 89

<211> 322

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 89

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggggtgtagc agttggtag cctggatatca gcagaaatca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcctccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
agattcagcg gcagtggatc tgggacagag ttcattctca gcatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagta tcccattcac ttctggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa ac 322

<210> 90

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 90

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ile Leu Ser Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Ile Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

10

20

30

40

50

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 91
 <211> 642
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien
 <400> 91

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtc ggggtgtagc agttggtag cctggatatca gcagaaatca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcctccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 agattcagcg gcagtggatc tgggacagag ttcattctca gcatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagta tcccattcac ttctggccct 300
 gggaccaaag tggatatcaa acgtacgggtg gccgctccct ccgtgttcat cttccacct 360
 tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420
 ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaagggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactccag 480
 gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540
 ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgaac ccaccagggc 600
 ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 92
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 92

Gly Gly Ser Ile Ile Ser Ser Asp Trp
 1 5

<210> 93
 <211> 7
 <212> PRT

<213> Homo Sapien
<400> 93
Ile Phe His Ser Gly Arg Thr
1 5

<210> 94
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 94
Ala Arg Asp Gly Ser Gly Ser Tyr
1 5

10

<210> 95
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 95
Ser Ser Asp Trp Trp Asn
1 5

20

<210> 96
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 96
Glu Ile Phe His Ser Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 97
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 97
Asp Gly Ser Gly Ser Tyr
1 5

30

<210> 98
<211> 115
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 98
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

40

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ile Val Ser Gly Gly Ser Ile Ile Ser Ser
20 25 30

Asp Trp Trp Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

50

Ile Gly Glu Ile Phe His Ser Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Ser Gly Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 99

<211> 346

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 99

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggggac cctgtccctc 60
acctgcattg tctctggtgg ctccatcatc agtagtgact ggtggaattg ggtccgccag 120
ccccagga aggggctgga gtggattgga gaaatctttc atagtgggag gaccaactac 180
aaccctccc tcaagagtcg agtcaccata tcaatagaca agtccaagaa tcagttctcc 240
ctgaggctga gctctgtgac cgccgcggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggt 300
tcggggagtt actggggcca gggaaccctg gtcaccgtct cctcag 346

<210> 100

<211> 445

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 100

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ile Val Ser Gly Gly Ser Ile Ile Ser Ser
20 25 30

Asp Trp Trp Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Phe His Ser Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

10

20

30

40

50

Ala Arg Asp Gly Ser Gly Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
195 200 205

Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

10

20

30

40

50

355	360	365
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln		
370	375	380
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly		
385	390	395 400
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln		
405	410	415
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn		
420	425	430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
435	440	445

<210> 101

<211> 1335

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 101

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggggac cctgtccctc	60
acctgcattg tctctggtgg ctccatcatc agtagtgact ggtggaattg ggtccgccag	120
ccccagga aggggctgga gtggattgga gaaatcttc atagtgggag gaccaactac	180
aaccgtccc tcaagagtcg agtcaccata tcaatagaca agtccaagaa tcagttctcc	240
ctgaggctga gctctgtgac cgccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggt	300
tcggggagtt actggggcca gggaaccctg gtcaccgtct ctcagccag caccaagggc	360
ccctctgtgt tccctctggc cccttcagc aagtccacct ctggcggaac agccgctctg	420
ggctgcctcg tgaaggacta cttccccgag cctgtgaccg tgtcctggaa ctctggcgct	480
ctgaccagcg gagtgcacac cttccctgct gtgctgcagt cctccggcct gtactccctg	540
tcctccgtcg tgaccgtgcc ttccagctct ctgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg	600
aaccacaagc cctccaacac caaggtggac aagaaggtgg aaccaagtc ctgcgacaag	660
accacacct gtcccccttg tctgccccct gaactgctgg gcggaccttc cgtgttcctg	720
ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccga ccccggaagt gacctgcgtg	780
gtggtggatg tgtcccacga ggaccctgaa gtgaagtca attggtacgt ggacggcgtg	840
gaagtgcaca acgccaagac caagcctaga gaggaacagt acaactccac ctaccgggtg	900
gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaagagta caagtgaag	960
gtgtccaaca aggcctgcc tgcccccatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag	1020
ccccgggaac ccaggtgta cacactgccc ctagcaggg acgagctgac caagaaccag	1080
gtgtccctga cctgtctcgt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag	1140
tccaacggcc agcctgagaa caactacaag accaccccc ctgtgctgga ctccgacggc	1200
tcattcttcc tgtacagcaa gctgacagtg gacaagtccc ggtggcagca gggcaacgtg	1260
ttctctgtct ccgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acaccagaa gtcctgtcc	1320
ctgagccccg gcaag	1335

<210> 102

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo Sapien

10

20

30

40

50

<400> 102
Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 103
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 103

Trp Ala Ser
1

10

<210> 104
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 104

Gln Gln Tyr Tyr Ser Asn Arg Ser
1 5

20

<210> 105
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 105

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

30

<210> 106
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 106

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 107
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 107

Gln Gln Tyr Tyr Ser Asn Arg Ser
1 5

40

<210> 108
<211> 112
<212> PRT
<213> Homo Sapien

50

<400> 108

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser

20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Thr Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Tyr Ser Asn Arg Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 109

<211> 337

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 109

gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagggtttta tacagctcca acaataagaa ttacttagct 120

tggtaccagc agaatcagg acagcctcct aagttgctca tttactgggc atctaccggg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcagactga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtaat 300

cgcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337

<210> 110

<211> 219

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 110

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser

20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

10

20

30

40

50

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Thr Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Asn Arg Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 111

<211> 657

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 111

gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ttacttagct 120
tggtaccagc agaaatcagg acagcctcct aagttgtctca ttactgggc atctaccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcagactga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtaat 300
cgcatgtttg gccaggggac caagctggag atcaaacgta cgggtggccgc tccctccgtg 360
ttcatcttcc caccttccga cgagcagctg aagtccggca ccgcttctgt cgtgtgcctg 420
ctgaacaact tctacccccg cgaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 480
tccggcaact cccaggaatc cgtgaccgag caggactcca aggacagcac ctactccctg 540
tcttccaccc tgacctgtc caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgctgcgaa 600
gtgaccacc agggcctgtc tagccccgtg accaagtctt tcaaccgggg cgagtgt 657

<210> 112

<211> 8

<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 112
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp
1 5

<210> 113
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 113
Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys
1 5

<210> 114
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 114
Ala Arg Asn Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Asn
1 5 10

<210> 115
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 115
Ser Tyr Trp Met Ser
1 5

<210> 116
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 116
Asn Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 117
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 117
Asn Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Asn
1 5 10

<210> 118
<211> 119

10

20

30

40

50

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 118

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

10

Ala Asn Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ser Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

20

Ala Arg Asn Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Asn Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 119

<211> 358

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 119

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagt agctattgga tgagttgggt ccgccaggct 120
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtggccaac atcaaagaag atggaagtga gaaatactat 180
 gtcgactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcaactgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acgtctgtgt attactgtgc gagaaatcga 300
 ctctacagtg acttccttga caactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctcag 358

30

<210> 120

<211> 449

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 120

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

40

50

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asn Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ser Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

10

Ala Arg Asn Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

20

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

30

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

40

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

50

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 121

<211> 1347

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 121

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagt agctattgga tgagttgggt ccgccaggct 120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtggccaac atcaaagaag atggaagtga gaaatactat 180
gtcgactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acgtctgtgt attactgtgc gagaaatcga 300
ctctacagtg acttccttga caactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctcagcc 360
agcaccaagg gcccctctgt gtccctctg gccccttcca gcaagtccac ctctggcgga 420
acagccgctc tgggctgcct cgtgaaggac tacttccccg agcctgtgac cgtgtcctgg 480
aactctggcg ctctgaccag cggagtgcac accttcctg ctgtgctgca gtcctccggc 540
ctgtactccc tgtcctccgt cgtgaccgtg ccttcagct ctctgggcac ccagacctac 600
atctgcaacg tgaaccacaa gccctccaac accaaggtgg acaagaaggt ggaaccaag 660
tcctgcgaca agaccacac ctgtccccct tgtcctgccc ctgaactgct gggcggaacct 720
tccgtgttcc tgttcccccc aaagcccaag gacaccctga tgatctcccg gacccccgaa 780
gtgacctgcg tgggtgggga tgtgtccac gaggacctg aagtgaagtt caattggtac 840
gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gtacaactcc 900

10

20

30

40

50

acctaccggg tgggtgccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 960
 tacaagtgca aggtgtccaa caaggccctg cctgccccca tcgaaaagac catctccaag 1020
 gccaaagggcc agccccggga accccaggtg tacacactgc cccctagcag ggacgagctg 1080
 accaagaacc aggtgtccct gacctgtctc gtgaaaggct tctaccctc cgatatcgcc 1140
 gtggaatggg agtccaacgg ccagcctgag aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg 1200
 gactccgacg gctcattctt cctgtacagc aagctgacag tggacaagtc ccggtggcag 1260
 cagggcaacg tggtctcctg ctccgtgatg cagcaggccc tgcacaacca ctacaccag 1320
 aagtcctgt ccctgagccc cggcaag 1347

<210> 122

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 122

Gln Gly Val Ser Ser Trp

1 5

<210> 123

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 123

Gly Ala Ser

1

<210> 124

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 124

Gln Gln Ala Asn Ser Ile Pro Phe Thr

1 5

<210> 125

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 125

Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 126

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 126

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 127

10

20

30

40

50

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 127

Gln Gln Ala Asn Ser Ile Pro Phe Thr
 1 5

<210> 128
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 128

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Ser Trp
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ile Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Ile Pro Phe
 85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105

<210> 129
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien
 <400> 129

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtc ggggtgtagc agctggtag cctggtagc gcagaaatca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 agattcagcg gcagtggatc tgggacagag ttcattctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagta tcccatcac ttctggccct 300
 gggaccaaag tggatatcaa ac 322

<210> 130
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 130

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

10

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ile Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Ile Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

20

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

30

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

40

<210> 131

<211> 642

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 131

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca ggggtgtagc agctggtag cctggatatca gcagaaatca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

50

```

agattcagcg gcagtggatc tgggacagag ttcattctca ccatcagcag cctgcagcct    240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagta tcccattcac ttctggccct    300
gggaccaaag tggatatcaa acgtacgggtg gccgctccct ccgtgttcat cttccacct    360
tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac    420
ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaagggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag    480
gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact cctgtcctc caccctgacc    540
ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc    600
ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt                                642

```

<210> 132

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 132

Gly Phe Thr Phe Arg Ile Tyr Gly

1 5

<210> 133

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 133

Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys

1 5

<210> 134

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 134

Ala Arg Asp Met Asp Tyr Phe Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 135

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 135

Ile Tyr Gly Met His

1 5

<210> 136

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 136

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

10

20

30

40

50

<210> 137

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 137

Asp Met Asp Tyr Phe Gly Met Asp Val

1 5

<210> 138

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 138

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ile Tyr

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Asp Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Met Asp Tyr Phe Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 139

<211> 355

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 139

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttccgt atttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180

gctgactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccgacaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatatg 300

gactacttcg gtatggacgt ctggggccaa gggaccacgg tcaccgtctc ctacag 355

10

20

30

40

50

<210> 140

<211> 448

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 140

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ile Tyr

20 25 30

10

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Asp Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

20

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Met Asp Tyr Phe Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

30

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190

40

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr

210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

225 230 235 240

50

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 141

<211> 1344

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 141

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggagggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgtctggatt cacctccgt atttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180
 gctgactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccgacaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatatg 300
 gactacttcg gtatggacgt ctggggccaa gggaccacgg tcaccgtctc ctcagccagc 360

10

20

30

40

50

accaagggcc cctctgtgtt cctcttgcc cttccagca agtccacctc tggcggaaca 420
 gccgctctgg gctgcctcgt gaaggactac tccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 480
 tctggcgctc tgaccagcgg agtgacaccc ttcctgctg tgctgcagtc ctccggcctg 540
 tactccctgt cctccgtcgt gaccgtgcct tccagctctc tgggcaccca gacctacatc 600
 tgcaacgtga accacaagcc ctccaacacc aagggtggaca agaaggtgga acccaagtcc 660
 tgcgacaaga cccacacctg tcccccttgt cctgccccctg aactgctggg cggaccttcc 720
 gtgttctgt tcccccaaa gcccaaggac accctgatga tctcccggaac cccgaagtg 780
 acctgcgtgg tgggtggatgt gtcccacgag gacctgaag tgaagttcaa ttggtacgtg 840
 gacggcggtg aagtgcacaa cgccaagacc aagcctagag aggaacagta caactccacc 900
 taccgggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggatt ggctgaacgg caaagagtac 960
 aagtgcgaagg tgtccaacaa ggccctgcct gccccatcg aaaagaccat ctccaaggcc 1020
 aagggccagc cccgggaacc ccaggtgtac aactgcccc ctagcaggga cgagctgacc 1080
 aagaaccagg tgtccctgac ctgtctcgtg aaaggcttct acccctccga tatcgccgtg 1140
 gaatgggagt ccaacggcca gcctgagaac aactacaaga ccaccccccc tgtgctggac 1200
 tccgacggct cattcttct gtacagcaag ctgacagtgg acaagtccg gtggcagcag 1260
 ggcaacgtgt tctctgctc cgtgatgcac gaggcctgc acaaccacta caccagaag 1320
 tccctgtccc tgagccccgg caag 1344

10

<210> 142

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 142

Gln Gly Ile Arg Asn Asp

1 5

20

<210> 143

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 143

Ala Ala Ser

1

30

<210> 144

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 144

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Arg Thr

1 5

40

<210> 145

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 145

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly

1 5 10

50

<210> 146

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 146

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 147

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 147

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Arg Thr

1 5

<210> 148

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 148

Asp Leu Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp

20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 149

<211> 322

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 149

gacctccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

10

20

30

40

50

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt accctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaatcaa ac 322

<210> 150

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 150

Asp Leu Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly 10
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60 20

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125 30

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175 40

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 50

<210> 151

<211> 642

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 151

```

gacctccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggatatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca      180
agggtcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct      240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt accctcggac gttcggccaa      300
gggaccaagg tggaatcaa acgtacgggtg gccgctccct ccgtgttcat cttcccacct      360
tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gctgtctgaa caacttctac      420
ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaagggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag      480
gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact cctgtcctc caccctgacc      540
ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc      600
ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt                          642

```

10

<210> 152

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 152

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asp Trp

1 5

20

<210> 153

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 153

Ile Phe His Ser Gly Asn Thr

1 5

30

<210> 154

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 154

Val Arg Asp Gly Ser Gly Ser Tyr

1 5

40

<210> 155

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 155

Ser Ser Asp Trp Trp Ser

1 5

50

<210> 156

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 156

Glu Ile Phe His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 157

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 157

Asp Gly Ser Gly Ser Tyr

1 5

<210> 158

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 158

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Asp Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Glu Ile Phe His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Ile Ser

65 70 75 80

Leu Arg Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Arg Asp Gly Ser Gly Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 159

<211> 346

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 159

10

20

30

40

50

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggggac cctgtccctc 60
 acctgcgctg tctctggtgg ctccatcagc agtagtgact ggtggagttg ggtccgccag 120
 cccccaggga aggggctgga gtggattggg gaaatctttc atagtgggaa caccaactac 180
 aaccctgtcc tcaagagtcg agtcaccata tcagtagaca agtccaagaa ccagatctcc 240
 ctgaggctga actctgtgac cgccgcggac acggccgtgt attactgtgt gagagatggt 300
 tcggggagtt actggggcca gggaaccctg gtcaccgtct cctcag 346

<210> 160

<211> 445

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 160

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

Asp Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45

Ile Gly Glu Ile Phe His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Ile Ser
 65 70 75 80

Leu Arg Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Val Arg Asp Gly Ser Gly Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
 115 120 125

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
 130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
 145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
 165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
 180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 195 200 205

10

20

30

40

50

Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 161

<211> 1335

<212> DNA

<213> Homo Sapien

10

20

30

40

50

<400> 161

```

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc ctcggggac cctgtccctc      60
acctgcgtg tctctggtgg ctccatcagc agtagtgact ggtggagttg ggtccgccag      120
ccccagggga aggggctgga gtggattggg gaaatctttc atagtgggaa caccaactac      180
aaccgtccc tcaagagtcg agtcaccata tcagtagaca agtccaagaa ccagatctcc      240
ctgaggctga actctgtgac cgccgcggac acggcctgtg attactgtgt gagagatggt      300
tcgggggagtt actggggcca gggaaccctg gtcaccgtct ctcagccag caccaagggc      360
ccctctgtgt tccctctggc cccttcacgc aagtccacct ctggcggaac agccgctctg      420
ggctgcctcg tgaaggacta cttccccgag cctgtgaccg tgtcctggaa ctctggcgct      480
ctgaccagcg gagtgcacac cttccctgct gtgctgcagt cctccggcct gtactccctg      540
tcctccgtcg tgaccgtgcc ttccagctct ctgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg      600
aaccacaagc cctccaacac caaggtggac aagaagggtg aaccaagtc ctgcgacaag      660
accacacact gtcccccttg tcctgcccct gaactgctgg gcggaccttc cgtgttcctg      720
ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga ccccgaagt gacctgcgtg      780
gtggtggatg tgtccacga ggacctgaa gtgaagttca attggtacgt ggacggcgctg      840
gaagtgcaca acgccaagac caagcctaga gaggaacagt acaactccac ctaccgggtg      900
gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaag      960
gtgtccaaca aggccctgcc tgccccatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag     1020
ccccgggaac ccaggtgta cacactgccc ctagcaggg acgagctgac caagaaccag     1080
gtgtccctga cctgtctcgt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag     1140
tccaacggcc agcctgagaa caactacaag accaccccc ctgtgctgga ctccgacggc     1200
tcattcttcc tgtacagcaa gctgacagtg gacaagtccc ggtggcagca gggcaacgtg     1260
ttctcctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acaccagaa gtccctgtcc     1320
ctgagccccg gcaag                                     1335

```

10

20

<210> 162

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 162

Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
 1 5 10

30

<210> 163

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 163

Trp Ala Ser
 1

40

<210> 164

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 164

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Arg Ser
 1 5

<210> 165

50

<211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 165

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
 1 5 10 15

Ala

<210> 166
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 166

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
 1 5

<210> 167
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 167

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Arg Ser
 1 5

<210> 168
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 168

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
 20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Arg Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

10

20

30

40

50

<210> 169

<211> 337

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 169

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aaactgctca ttactgggc atctaccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtact 300
cgcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337

10

<210> 170

<211> 219

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 170

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

20

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

30

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Arg Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

40

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

50

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

10

<210> 171

<211> 657

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 171

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcca gagggccacc 60
 atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120
 tgggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aaactgctca ttactgggc atctaccgg 180
 gaatccggggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
 atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtact 300
 cgcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaacgta cgggtggccgc tccctccgtg 360
 ttcattctcc caccttccga cgagcagctg aagtccggca ccgcttctgt cgtgtgcctg 420
 ctgaacaact tctacccccg cgaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 480
 tccggcaact cccaggaatc cgtgaccgag caggactcca aggacagcac ctactccctg 540
 tcctccaccc tgaccctgtc caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcttgcgaa 600
 gtgaccacc accggcctgtc tagccccgtg accaagtctt tcaaccgggg cgagtgt 657

20

<210> 172

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 172

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr

1 5 10

30

<210> 173

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 173

Ile Tyr Ser Thr Gly Tyr Thr

1 5

40

<210> 174

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 174

Ala Ile Ser Thr Ala Ala Gly Pro Glu Tyr Phe His Arg

1 5 10

50

<210> 175
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 175
Ser Ser Ser Tyr Tyr Cys Gly
1 5

<210> 176
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 176
Ser Ile Tyr Ser Thr Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 177
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 177
Ser Thr Ala Ala Gly Pro Glu Tyr Phe His Arg
1 5 10

<210> 178
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 178
Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu
1 5 10 15

Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Cys Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Ile
35 40 45

Gly Ser Ile Tyr Ser Thr Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Cys
65 70 75 80

Leu Ile Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ile Ser Thr Ala Ala Gly Pro Glu Tyr Phe His Arg Trp Gly Gln
100 105 110

10

20

30

40

50

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 179

<211> 361

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 179

cagctgcagg agtcgggccc aggcctgggtg aagccttcgg agaccctgtc cctcacctgc 60
actgtctctg gtggctccat cagcagtagt agttattact gcggctggat cgcagagccc 120
cctgggaagg ggctggactg gattgggagt atctattcta ctgggtacac ctactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatttcc atagacacgt ccaagaacca gttctcatgc 240
ctgatactga cctctgtgac cgccgcagac acggctgtgt attactgtgc gataagtaca 300
gcagctggcc ctgaatactt ccatcgctgg ggccagggca ccctgggtcac cgtctcctca 360
g 361

10

<210> 180

<211> 450

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 180

Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu
1 5 10 15

Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Cys Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Ile
35 40 45

30

Gly Ser Ile Tyr Ser Thr Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Cys
65 70 75 80

Leu Ile Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

40

Ala Ile Ser Thr Ala Ala Gly Pro Glu Tyr Phe His Arg Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

50

145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 260 265 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415

10

20

30

40

50

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445

Gly Lys
 450

<210> 181 10

<211> 1350

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 181

cagctgcagg agtcggggccc aggcctgggtg aagccttcgg agaccctgtc cctcacctgc 60
 actgtctctg gtggctccat cagcagtagt agttattact gcggctggat cggccagccc 120
 cctgggaagg ggctggactg gattgggagt atctattcta ctgggtacac ctactacaac 180
 ccgtccctca agagtcgagt caccatttcc atagacacgt ccaagaacca gttctcatgc 240
 ctgatactga cctctgtgac cgccgcagac acggctgtgt attactgtgc gataagtaca 300
 gcagctggcc ctgaatactt ccacgcctgg ggccagggca ccctggtcac cgtctcctca 360 20
 gccagcacca agggccctc tgtgttcct ctggcccctt ccagcaagtc cacctctggc 420
 ggaacagccg ctctgggctg cctcgtgaag gactacttcc ccgagcctgt gaccgtgtcc 480
 tggaaactctg gcgctctgac cagcggagtg cacaccttcc ctgctgtgct gcagtcctcc 540
 ggctgtact ccctgtcctc cgtcgtgacc gtgccttcca gctctctggg caccagacc 600
 tacatctgca acgtgaacca caagccctcc aacaccaagg tggacaagaa ggtggaaccc 660
 aagtcctgcg acaagacca cacctgtccc ccttgtcctg cccctgaact gctgggcgga 720
 ccttcctgtg tctgttccc cccaaagccc aaggacaccc tgatgatctc ccggaccccc 780
 gaagtacact gcgtgggtgt ggatgtgtcc cacgaggacc ctgaagtga gttcaattgg 840
 tacgtggacg gcgtggaagt gcacaacgcc aagaccaagc ctagagagga acagtacaac 900
 tccacctacc ggggtggtgt cgtgctgacc gtgctgcacc aggattggct gaacggcaaa 960 30
 gagtacaagt gcaagggtgt caacaaggcc ctgcctgccc ccacgaaaa gaccatctcc 1020
 aaggccaagg gccagccccg ggaaccccag gtgtacacac tgccccctag cagggacgag 1080
 ctgaccaaga accaggtgtc cctgacctgt ctgctgaaag gcttctaccc ctccgatatc 1140
 gccgtggaat gggagtccaa cggccagcct gagaacaact acaagaccac cccccctgtg 1200
 ctggactccg acggctcatt cttctgttac agcaagctga cagtggacaa gtcccgtgtg 1260
 cagcagggca acgtgttctc ctgctccgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc 1320
 cagaagtccc tgtccctgag ccccggaag 1350

<210> 182

<211> 12 40

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 182

Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Ser Lys Asn Phe
 1 5 10

<210> 183

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo Sapien 50

<400> 183

Trp Ala Ser

1

<210> 184

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 184

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr

1

5

10

<210> 185

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 185

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Ser Lys Asn Phe Leu

1

5

10

15

20

Ala

<210> 186

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 186

Trp Ala Ser Thr Arg Gly Ser

1

5

30

<210> 187

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 187

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr

1

5

<210> 188

<211> 113

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 188

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1

5

10

15

40

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser

20

25

30

Ser Asn Ser Lys Asn Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

50

35 40 45
Pro Pro Lys Leu Phe Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Ile Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Asn Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 189

<211> 340

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 189

gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagggtttta tacagctcca acagtaagaa cttcttagct 120
tggtaccagc agaaaccggg acagcctcct aagctgttca ttactgggc atctaccgg 180
ggatccgggg tccctgaccg aatcagtggc agcgggtctg ggacagattt caatctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttatagtact 300
cctcggacgt tcggccaagg gaccaagggtg gagatcaaac 340

<210> 190

<211> 220

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 190

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Asn Ser Lys Asn Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Phe Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Ile Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Asn Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

10

20

30

40

50

Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220

<210> 191

<211> 660

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 191

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
 atcaactgca agtccagcca gagtgttta tacagctcca acagtaagaa cttcttagct 120
 tgggtaccagc agaaaccggg acagcctcct aagctgttca ttactgggc atctaccgg 180
 ggatccgggg tccctgaccg aatcagtggc agcgggtctg ggacagattt caatctcacc 240
 atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttatagtact 300
 cctcggacgt tcggccaagg gaccaagggtg gagatcaaac gtacgggtggc cgctccctcc 360
 gtgttcatct tcccacctic cgacgagcag ctgaagtccg gcaccgcttc tgcgtgtgc 420
 ctgctgaaca acttctaccc ccgcgaggcc aaggtgcagt ggaagggtgga caacgcctg 480
 cagtccggca actcccagga atccgtgacc gagcaggact ccaaggacag cacctactcc 540
 ctgtcctcca ccctgacct gtccaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgc 600
 gaagtgaccc accagggcct gtctagcccc gtgaccaagt cttcaaccg gggcgagtgt 660

<210> 192

<211> 981

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 192

gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60
 agcacagccg cctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtc 120
 tggaactcag gcgcctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 240
 tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 300
 aaatatggtc ccccatgccc atcatgccc gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc 360
 ttctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 420
 tgcgtgggtg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 480
 ggcggtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 540
 cgtgtgggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 600
 tgcaagggtc ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 660
 gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 720
 aaccagggtc gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 780
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccg tctggactcc 840
 gacggctcct tcttctcta cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg 900
 aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 960
 ctctccctgt ctctgggtaa a 981

<210> 193

<211> 327

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 193

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

10

20

30

40

50

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

10

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

20

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

30

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 194

<211> 981

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 194

gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60
agcacagccg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg 120
tggaactcag gcgcctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180
ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 240
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 300
aaatatggtc ccccggtgcc atcatgcca gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc 360
ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgagggtcacg 420
tgcgtgggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgagggtcc agttcaactg gtacgtggat 480
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 540
cgtgtgggtca gcgtcctcac cgctcgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 600
tgcaaggctc ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 660
gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 720

40

50

aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 780
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 840
 gacggctcct tcttctcta cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg 900
 aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 960
 ctctccctgt ctctgggtaa a 981

<210> 195

<211> 327

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 195

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205

10

20

30

40

50

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270

10

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320

20

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 196

<211> 981

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 196

gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60
 agcacagccg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg 120
 tggaactcag gcgccttgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180
 ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 240
 tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 300
 aaatatggtc ccccatgccc atcatgccc gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc 360
 ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 420
 tgcgtgggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgagggtcc agttcaactg gtacgtggat 480
 ggctgggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 540
 cgtgtgggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 600
 tgcaagggtct ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 660
 gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 720
 aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 780
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 840
 gacggctcct tcttctcta cagcaagctc accgtggaca agagcagggtg gcaggagggg 900
 aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 960
 ctctccctgt ctctgggtaa a 981

30

40

<210> 197

<211> 327

<212> PRT

50

<213> Homo Sapien

<400> 197

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

10

20

30

40

50

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

10

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 198

<211> 981

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 198

20

gcctccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60
agcacggccg cctggggtg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccagt gacgggtgtcg 120
tggaactcag gcgcctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180
ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 240
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 300
aaatatggtc ccccatgccc accatgcccc gcgcctgaat ttgagggggg accatcagtc 360
ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 420
tgcgtgggtg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 480
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 540
cgtgtgggtc gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 600
tgcaagggtc ccaacaaagg cctcccgta tcatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 660
gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 720
aaccagggtc gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 780
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 840
gacggatcct tcttctcta cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg 900
aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 960
ctctccctgt ctctgggtaa a 981

30

<210> 199

<211> 327

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 199

40

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

50

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

10

20

30

40

50

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 200

<211> 981

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 200

gcctccacca agggacctag cgtgttcct ctcgccccct gttccagggtc cacaagcgag 60
 tccaccgctg ccctcggctg tctggtgaaa gactactttc ccgagcccgt gaccgtctcc 120
 tggaatagcg gagccctgac ctccggcgtg cacacatttc ccgcccgtgct gcagagcagc 180
 ggactgtata gcctgagcag cgtggtgacc gtgcccagct ccagcctcgg caccaaaacc 240
 tacacctgca acgtggacca caagccctcc aacaccaagg tggacaagcg ggtggagagc 300
 aagtacggcc ccccttgccc tccttgtcct gcccctgagt tcgagggagg accctccgtg 360
 ttctgtttc ccccaaaacc caaggacacc ctgatgatct cccggacacc cgaggtgacc 420
 tgtgtggtcg tggacgtcag ccaggaggac cccgaggtgc agttcaactg gtatgtggac 480
 ggctgtggagg tgcacaatgc caaaaccaag cccagggagg agcagttcaa ttccacctac 540
 aggggtggtga gcgtgctgac cgtcctgcat caggattggc tgaacggcaa ggagtacaag 600
 tgcaagggtg ccaacaaggg actgcccagc tccatcgaga agaccatcag caaggctaag 660
 ggccagccga gggagcccca ggtgtatacc ctgcctccta gccaggaaga gatgaccaag 720
 aaccaagtgt ccctgacctg cctggtgaag ggattctacc cctccgacat cgccgtggag 780
 tgggagagca atggccagcc cgagaacaac taaaaaaa cccctcccgt gctcgatagc 840
 gacggcagct tctttctcta cagccggctg acagtggaca agagcagggtg gcaggagggc 900
 aacgtgttct cctgttccgt gatgcacgag gccctgcaca atcactacac ccagaagagc 960
 ctctccctgt ccctgggcaa g 981

<210> 201

<211> 981

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 201

gccagcacca agggcccttc cgtgttcccc ctggccccctt gcagcaggag cacctccgaa 60
 tccacagctg ccctgggctg tctggtgaag gactactttc ccgagcccgt gaccgtgagc 120
 tggaacagcg gcgctctgac atccggcgtc cacacatttc ctgccgtcct gcagtcctcc 180
 ggctctact ccctgtcctc cgtggtgacc gtgcctagct cctccctcgg caccaagacc 240
 tacacctgta acgtggacca caaacctcc aacaccaagg tggacaaacg ggtcgagagc 300
 aagtacggcc ctccctgccc tccttgtcct gccccgagt tcgaaggcgg acccagcgtg 360
 ttctgttcc ctctaagcc caaggacacc ctcatgatca gccggacacc cgaggtgacc 420
 tgcgtggtgg tggatgtgag ccaggaggac cctgagggtc agttcaactg gtatgtggat 480
 ggctgtggagg tgcacaacgc caagacaaaag ccccggaag agcagttcaa ctccacctac 540
 aggggtggtca gcgtgctgac cgtgctgcat caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 600
 tgcaagggtc gcaataaggg actgcccagc agcatcgaga agaccatctc caaggctaaa 660
 ggccagcccc gggaacctca ggtgtacacc ctgcctccca gccaggagga gatgaccaag 720
 aaccagggtga gcctgacctg cctggtgaag ggattctacc ctccgacat cgccgtggag 780
 tgggagtcca acggccagcc cgagaacaat tataagacca cccctcccgt cctcgacagc 840
 gacggatcct tctttctgta ctccaggctg accgtggata agtccagggtg gcaggaaggc 900
 aacgtgttca gctgctccgt gatgcacgag gccctgcaca atcactacac ccagaagtcc 960

ctgagcctgt ccctgggaaa g

981

<210> 202

<211> 981

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 202

gcctccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60
 agcacggccg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccagt gacgggtgtcg 120
 tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180 10
 ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 240
 tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 300
 aaatatggtc ccccatgccc accatgccc ggcctccag ttgcgggggg accatcagtc 360
 ttctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgagggtcacg 420
 tgcgtgggtg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 480
 ggctgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 540
 cgtgtgggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 600
 tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgta tcgatcgaga aaacctctc caaagccaaa 660
 gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 720
 aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 780 20
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccggt gctggactcc 840
 gacggatcct tcttctcta cagcaggcta accgtggaca agagcagggtg gcaggagggg 900
 aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 960
 ctctccctgt ctctgggtaa a 981

<210> 203

<211> 327

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 203

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

10

20

30

40

50

Pro Val Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 204

<211> 990

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 204

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60
ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg 120

10

20

30

40

50

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180
 ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240
 tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agtggagccc 300
 aaatcttgtg acaaaaactca cacatgccc aagtgcccag cacctgaact cgcgggggca 360
 ccgtcagtct tctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct 420
 gaggtcacat gcggtgggtt ggacgtgagc cacgaagacc ctgagggtcaa gttcaactgg 480
 tacgtggacg gcggtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcggggagga gcagtacaac 540
 agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600
 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660
 aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggatgag 720
 ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840
 ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gaggcagggtg 900
 cagcagggga acgtcttctc atgtccctg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 205

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 205

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

10

20

30

40

50

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 206

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 206

cgtagcggtagg ccgctccctc cgtgttcac tccccac ttc cgcacgagca gctgaagtcc 60
ggcaccgctt ctgtcgtgtg cctgctgaac aacttctacc cccgcgaggc caaggtgcag 120
tggaaggtgg acaacgccct gcagtcgggc aactcccagg aatccgtgac cgagcaggac 180
tccaaggaca gcacctactc cctgtcctcc accctgaccc tgtccaaggc cgactacgag 240
aagcacaagg tgtacgctg cgaagtgacc caccagggcc tgtctagccc cgtgaccaag 300
tctttcaacc ggggcgagtg t 321

<210> 207

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo Sapien

10

20

30

40

50

<400> 207

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 208

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 208

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaagggtg ataacgccct ccaatcgggt aatcccagg agagtgtcac agagcaggag 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgccgg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg t 321

<210> 209

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 209

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Glu Ser Lys Asp Ser

50 55 60

10

20

30

40

50

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Gly Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 210

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 210

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60
ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120
cggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggag 180
agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240
aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300
agcttcaaca ggggagagtg t 321

<210> 211

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 211

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Arg Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Glu Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 212

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 212

```
cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct      60
ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag      120
tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac      180
agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag      240
aaacacaaac tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag      300
agcttcaaca ggggagagtg t                                     321
```

10

<210> 213

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 213

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

20 25 30

20

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

65 70 75 80

30

Lys His Lys Leu Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 214

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 214

```
cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct      60
ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag      120
tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac      180
agcaaggaca gcacctacag cctcagcaac accctgacgc tgagcaaagc agactacgag      240
aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag      300
agcttcaaca ggggagagtg c                                     321
```

40

<210> 215

<211> 107

50

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 215

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

35 40 45

10

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Asn Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

85 90 95

20

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 216

<211> 312

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 216

cccaaggcca accccacggt cactctgttc ccgccctcct ctgaggagct ccaagccaac 60

30

aaggccacac tagtgtgtct gatcagtgac ttctaccgg gagctgtgac agtggcttgg 120

aaggcagatg gcagccccgt caaggcggga gtggagacga ccaaaccctc caaacagagc 180

aacaacaagt acgcgccag cagctacctg agcctgacgc ccgagcagtg gaagtccac 240

agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa gggagcaccg tggagaagac agtggcccct 300

acagaatgtt ca 312

<210> 217

<211> 104

<212> PRT

<213> Homo Sapien

40

<400> 217

Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu

1 5 10 15

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr

20 25 30

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys

35 40 45

50

Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
50 55 60

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
65 70 75 80

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
85 90 95

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100

10

<210> 218

<211> 318

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 218

ggtcagccca aggccaaccc cactgtcact ctgttcccgc cctcctctga ggagctccaa 60
gccaacaagg ccacactagt gtgtctgac agtgacttct acccgggagc tgtgacagtg 120
gcctggaagg cagatggcag ccccgtaag gcgggagtg agaccaccaa accctccaaa 180
cagagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgcccga gcagtgggaag 240
tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg 300
gcccctacag aatgttca 318

20

<210> 219

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 219

Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

30

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

40

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

50

<210> 220
 <211> 318
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien
 <400> 220

```

ggtcagccca aggccaaccc cactgtcact ctgttcccg cctcctctga ggagctccaa    60
gccaacaagg ccacactagt gtgtctgac agtgacttct acccgggagc tgtgacagtg    120
gcctggaagg cagatggcag ccccgtaag gcgggagtg agaccaccaa accctccaaa    180
cagagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgcccga gcagtggaag    240
tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg    300
gcccctacag aatgttca                                     318
  
```

10

<210> 221
 <211> 318
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien
 <400> 221

```

ggccagccta aggcgctcc ttctgtgacc ctgttcccc catcctccga ggaactgcag    60
gctaacaagg ccaccctcgt gtgcctgac agcgacttct accctggcgc cgtgaccgtg    120
gcctggaagg ctgatagctc tcctgtgaag gccggcgtgg aaaccaccac cccttccaag    180
cagtccaaca acaaatacgc cgcctcctcc tacctgtccc tgaccctga gcagtggaag    240
tcccaccggt cctacagctg ccaagtgacc cacgagggt ccaccgtgga aaagaccgtg    300
gtcctaccg agtgctcc                                     318
  
```

20

<210> 222
 <211> 318
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien
 <400> 222

```

ggccagccta aagctgcccc cagcgtcacc ctgtttcct cctccagcga ggagctccag    60
gccaacaagg ccaccctcgt gtgcctgac tccgacttct atccggcgc tgtgaccgtg    120
gcttggaag ccgactccag ccctgtcaaa gccggcgtgg agaccaccac accctccaag    180
cagtccaaca acaagtacgc cgcctccagc tatctctccc tgaccctga gcagtggaag    240
tcccaccggt cctactcctg tcaggtgacc cacgagggt ccaccgtgga aaagaccgtc    300
gccccaccg agtgctcc                                     318
  
```

30

<210> 223
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 223

40

Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
 1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
 20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro
 35 40 45

50

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

10

<210> 224

<211> 318

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 224

ggtcagccca aggctgcccc ctcggtcact ctgttccgc cctcctctga ggagcttcaa 60
gccaacaagg ccacactggt gtgtctcata agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg 120
gcctggaagg cagatagcag ccccgtaag gcgggagtg agaccaccac accctccaaa 180
caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tatctgagcc tgacgcctga gcagtggaag 240
tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg 300
gcccctacag aatgttca 318

20

<210> 225

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 225

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

30

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

40

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

50

<210> 226
 <211> 312
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien
 <400> 226

```

cccaaggctg cccctcggt cactctgttc ccaccctcct ctgaggagct tcaagccaac      60
aaggccacac tgggtgtgtc cataagtgtg ttctaccggg gagccgtgac agttgcctgg      120
aaggcagata gcagccccgt caaggcgggg gtggagacca ccacaccctc caaacaagc      180
aacaacaagt acgcgccag cagctacctg agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac      240
aaaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa gggagcaccg tggagaagac agttgccct      300
acggaatgtt ca                                     312
  
```

10

<210> 227
 <211> 104
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 227

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu

1 5 10 15

20

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr

20 25 30

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys

35 40 45

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr

50 55 60

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His

65 70 75 80

30

Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys

85 90 95

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

100

<210> 228
 <211> 318
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien
 <400> 228

```

ggtcagccca aggctgcccc ctcggtcact ctgttccac cctcctctga ggagcttcaa      60
gccaacaagg ccacactggg gtgtctcata agtgacttct acccggggccc agtgacagtt      120
gcctggaagg cagatagcag ccccgtaag gcgggggtgg agaccaccac accctccaaa      180
caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgcctga gcagtggaag      240
tcccacaaaa gctacagctg ccaggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg      300
gcccctacgg aatgttca                                     318
  
```

40

50

<210> 229
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 229

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
 1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
 20 25 30

10

Phe Tyr Pro Gly Pro Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
 35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
 50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
 65 70 75 80

20

Ser His Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
 85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 100 105

<210> 230
 <211> 318
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien
 <400> 230

30

ggtcagccca aggctgcccc ctcggtcact ctgttccac cctcctctga ggagcttcaa 60
 gccaacaagg ccacactgggt gtgtctcata agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg 120
 gcctggaagg cagatagcag ccccgtaag gcgggagtg agaccaccac accctccaaa 180
 caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgcctga gcagtggaag 240
 tcccacaaaa gctacagctg ccaggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg 300
 gcccctacag aatgttca 318

<210> 231
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 231

40

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
 1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
 20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro

50

35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

10

<210> 232
<211> 318
<212> DNA
<213> Homo Sapien
<400> 232

ggtcagccca aggctgcccc ctcggtcact ctgttcccg cctcctctga ggagcttcaa 60
gccaacaagg ccacactggg gtgtctcata agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg 120
gcctggaagg cagatagcag ccccgtaag gcgggagtgg agaccaccac accctccaaa 180
caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgcctga gcagtggaag 240
tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg 300
gcccctacag aatgttca 318

20

<210> 233
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 233

30

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

40

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

50

100	105		
<210> 234			
<211> 318			
<212> DNA			
<213> Homo Sapien			
<400> 234			
ggtcagccca aggctgcccc atcggtcact ctgttcccgc cctcctctga ggagcttcaa	60		
gccaacaagg ccacactggt gtgcctgata agtgacttct acccgggagc tgtgaaagt	120		
gcctggaagg cagatggcag ccccgtaac acgggagtgg agaccaccac accctccaaa	180	10	
cagagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgcctga gcagtggaag	240		
tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagt	300		
gcccctgcag aatgttca	318		
<210> 235			
<211> 106			
<212> PRT			
<213> Homo Sapien			
<400> 235			
Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser		20	
1 5 10 15			
Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp			
20 25 30			
Phe Tyr Pro Gly Ala Val Lys Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro			
35 40 45			
Val Asn Thr Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn			
50 55 60		30	
Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys			
65 70 75 80			
Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val			
85 90 95			
Glu Lys Thr Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser			
100 105			
<210> 236			
<211> 318			
<212> DNA			
<213> Homo Sapien			
<400> 236			
ggtcagccca aggctgcccc atcggtcact ctgttcccac cctcctctga ggagcttcaa	60		
gccaacaagg ccacactggt gtgtctcgta agtgacttct acccgggagc cgtgacagt	120		
gcctggaagg cagatggcag ccccgtaac gtgggagtgg agaccaccaa accctccaaa	180		
caaagcaaca acaagtatgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgcccga gcagtggaag	240		
tcccacagaa gctacagctg ccgggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagt	300	50	

gccccctgcag aatgctct

318

<210> 237

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 237

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser

1 5 10 15

10

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Val Ser Asp

20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro

35 40 45

Val Lys Val Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn

50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys

65 70 75 80

20

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Arg Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val

85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser

100 105

<210> 238

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 238

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr

1 5

30

<210> 239

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 239

Ile Ser Thr Ser Gly Ser Thr Ile

1 5

40

<210> 240

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 240

Ala Arg Gly Ile Thr Gly Thr Asn Phe Tyr His Tyr Gly Leu Gly Val

50

1 5 10 15

<210> 241
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 241

Asp Tyr Tyr Met Ser

1 5

10

<210> 242
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 242

Tyr Ile Ser Thr Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

20

<210> 243
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 243

Gly Ile Thr Gly Thr Asn Phe Tyr His Tyr Gly Leu Gly Val

1 5 10

<210> 244
<211> 123
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 244

30

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

40

Ser Tyr Ile Ser Thr Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Ala Ala Val Tyr His Cys

85 90 95

50

Ala Arg Gly Ile Thr Gly Thr Asn Phe Tyr His Tyr Gly Leu Gly Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 245

<211> 370

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 245

cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttgggtcaagc ctggaggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccagggtt 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtacta gtggtagtag catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccaggggaca acgccaagaa ctactgtat 240
ctacaaatga acagcctgag agccgaggac gcggccgtgt atcactgtgc gagaggtata 300
actggaacta acttctacca ctacggtttg ggcgctctggg gccaagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag 370

<210> 246

<211> 453

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 246

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Thr Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Ala Ala Val Tyr His Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ile Thr Gly Thr Asn Phe Tyr His Tyr Gly Leu Gly Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

10

20

30

40

50

130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

10

20

30

40

50

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
 450

10

<210> 247
 <211> 1359
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien
 <400> 247

cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccagggt 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtacta gtggtagtac catatactac 180
 gcagactctg tgaaggggccg attcaccatc tccagggaaca acgccaagaa ctactgtat 240
 ctacaaatga acagcctgag agccgaggac gcggccgtgt atcactgtgc gagaggata 300
 actggaacta acttctacca ctacggtttg ggctctgtgg gccaagggaac cacggtcacc 360
 gtctcctcag ccagcaccaa gggccctct gtgttcctc tggcccttc cagcaagtcc 420
 acctctggcg gaacagccgc tctgggctgc ctcgtgaagg actacttccc cgagcctgtg 480
 accgtgtcct ggaactctgg cgctctgacc agcggagtgc acaccttccc tgctgtgctg 540
 cagtccctcg gcctgtactc cctgtctccc gtcgtgaccg tgccttccag ctctctgggc 600
 acccagacct acatctgcaa cgtgaaccac aagccctcca acaccaaggt ggacaagaag 660
 gtggaaccca agtcctgcca caagaccac acctgtcccc ctgtcctgc cctgaactg 720
 ctgggcggac ctccgtgtt cctgttcccc ccaaagccca aggacaccct gatgatctcc 780
 cggacccccg aagtgaacctg cgtggtggtg gatgtgtccc acgaggacc tgaagtgaag 840
 ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc tagagaggaa 900
 cagtacaact ccacctaccg ggtggtgtcc gtgctgaccg tgctgcacca ggattggctg 960
 aacggcaaag agtacaagtg caaggtgtcc aacaaggccc tgcctgcccc catcgaaaag 1020
 accatctcca aggccaaggg ccagccccgg gaaccccagg tgtacacact gccccctagc 1080
 agggacgagc tgaccaagaa ccagggtgtc ctgacctgtc tcgtgaaagg cttctacccc 1140
 tccgatatcg ccgtggaatg ggagtccaac ggccagcctg agaacaacta caagaccacc 1200
 cccctgtgtc tggactccga cggctcattc ttcctgtaca gcaagctgac agtggacaag 1260
 tcccgggtggc agcagggcaa cgtgttctcc tgctccgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1320
 cactacaccc agaagtcctt gtccctgagc cccggcaag 1359

20

30

40

<210> 248
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 248

Gln Gly Ile Asn Ser Trp
 1 5

<210> 249

50

<211> 3
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 249

Ala Ala Ser
1

<210> 250
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 250

Gln Gln Val Asn Ser Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 251
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 251

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 252
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 252

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 253
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 253

Gln Gln Val Asn Ser Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 254
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 254

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Ser Trp
20 25 30

10

20

30

40

50

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Asn Ser Phe Pro Leu
 85 90 95

10

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 255

<211> 322

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 255

20

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgct gggcgagtca ggggtattaac agctgggttag cctgggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtgggtc tggggcagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gttaacagtt tcccgtcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 256

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 256

30

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Ser Trp
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

40

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Asn Ser Phe Pro Leu
 85 90 95

50

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

10

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

20

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 257

<211> 642

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 257

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtc ggggtattaac agctgggttag cctgggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggggtc tggggcgagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gttaacagtt tcccgctcac ttctggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa acgtacgggtg gccgctccct ccgtgttcat cttccacct 360
 tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420
 ccccgcgagg ccaagggtgca gtggaagggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480
 gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540
 ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgtac ccaccagggc 600
 ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

30

40

<210> 258

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 258

Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr Ala
 1 5

<210> 259

50

<211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 259

Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asn Thr
 1 5

<210> 260
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 260

Ala Lys Asp Arg Met Lys Gln Leu Val Arg Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10 15

<210> 261
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 261

Tyr Tyr Ala Met Ser
 1 5

<210> 262
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 262

Thr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asn Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 263
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 263

Asp Arg Met Lys Gln Leu Val Arg Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 264
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 264

Glu Val Pro Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr

10

20

30

40

50

20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
 35 40 45
 Ser Thr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asn Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu His Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asp Arg Met Lys Gln Leu Val Arg Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

10

20

<210> 265

<211> 370

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 265

gaggtgccgc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacgttagc tactatgcca tgagctgggt ccgtcaggct 120
 ccagggaagg ggctggactg ggtctcaact attagtgggtg gtggtggtaa cacacactac 180
 gcagactccg tgaagggccg attcactata tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcacatga acagcctgag agccgaagac acggccgtct attactgtgc gaaggatcgg 300
 atgaaacagc tcgtccgggc ctactacttt gactactggg gccagggaac cctgggtcacc 360
 gtctcctcag 370

30

<210> 266

<211> 453

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 266

Glu Val Pro Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

40

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
 20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
 35 40 45

Ser Thr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asn Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

50

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu His Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Arg Met Lys Gln Leu Val Arg Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

10

20

30

40

50

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 267

<211> 1359

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 267

gagggtgccgc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagc tactatgcca tgagctgggt ccgtcaggct 120
 ccagggaagg ggctggactg ggtctcaact attagtgggt gtggtggtaa cacacactac 180
 gcagactccg tgaagggccg attcactata tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcacatga acagcctgag agccgaagac acggccgtct attactgtgc gaaggatcgg 300
 atgaaacagc tcgtccgggc ctactacttt gactactggg gccaggggaa cctggtcacc 360
 gtctctcag ccagcaccaa gggccctct gtgttcctc tggcccttc cagcaagtcc 420
 acctctggcg gaacagccgc tctgggctgc ctcgtgaagg actacttccc cgagcctgtg 480
 accgtgtcct ggaactctgg cgctctgacc agcggagtgc acaccttccc tgctgtgctg 540
 cagtcctccg gcctgtactc cctgtcctcc gtcgtgaccg tgccttcag ctctctgggc 600
 acccagacct acatctgcaa cgtgaaccac aagccctcca acaccaaggt ggacaagaag 660
 gtggaaccca agtctgca caagaccac acctgtcccc ctgtcctgc ccctgaactg 720
 ctgggcggac ctccgtgtt cctgttcccc ccaaagccca aggacaccct gatgatctcc 780
 cggacccccg aagtgaactg cgtgggtgtg gatgtgtccc acgaggacc tgaagtgaag 840
 ttcaattggc acgtggacgg cgtggaagt cacaacgcca agaccaagcc tagagaggaa 900
 cagtacaact ccacctaccg ggtgggtgtc gtgctgaccg tgctgcacca ggattggctg 960
 aacggcaaag agtacaagt caaggtgtcc aacaaggccc tgcctgcccc catcgaaaag 1020
 accatctcca aggccaagg ccagccccgg gaaccccagg tgtacacact gccccctagc 1080
 agggacgagc tgaccaagaa ccaggtgtcc ctgacctgtc tcgtgaaagg cttctacccc 1140
 tccgatatcg ccgtggaatg ggagtcacac ggccagcctg agaacaacta caagaccacc 1200

10

20

30

40

50

ccccctgtgc tggactccga cggctcattc ttcctgtaca gcaagctgac agtggacaag 1260
 tcccgggtggc agcagggcaa cgtgttctcc tgctccgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1320
 cactacaccc agaagtcctt gtcctgagc cccggcaag 1359

<210> 268

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 268

Gln Asp Ile Ser Thr Tyr

1 5

10

<210> 269

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 269

Gly Thr Ser

1

20

<210> 270

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 270

Gln Gln Leu His Thr Asp Pro Ile Thr

1 5

<210> 271

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 271

Trp Ala Ser Gln Asp Ile Ser Thr Tyr Leu Gly

1 5 10

30

<210> 272

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 272

Gly Thr Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

40

<210> 273

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 273

Gln Gln Leu His Thr Asp Pro Ile Thr

50

1 5

<210> 274

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 274

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Asp Ile Ser Thr Tyr

20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu His Thr Asp Pro Ile

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 275

<211> 322

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 275

gacatccagt tgaccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgct gggccagtc ggacattagc acttatttag gctggtatca gcaaaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttcatactg acccgatcac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagatcaa ac 322

<210> 276

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 276

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Asp Ile Ser Thr Tyr

20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Gly Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu His Thr Asp Pro Ile
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 277

<211> 642

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 277

gacatccagt tgaccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgct gggccagtc ggacattagc acttatttag gctggtatca gcaaaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttcatactg acccgatcac cttcggccaa 300
 gggacacgac tggagatcaa acgtacgggtg gccgctccct ccgtgttcat cttccacct 360
 tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420
 ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480

10

20

30

40

50

gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact cctgtcctc caccctgacc 540
 ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600
 ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 278

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 278

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp

1 5

10

<210> 279

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 279

Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys

1 5

20

<210> 280

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 280

Ala Arg Val Arg Gln Trp Ser Asp Tyr Ser Asp Tyr

1 5 10

<210> 281

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 281

Ser Tyr Trp Met Asn

1 5

30

<210> 282

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 282

Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

40

Gly

<210> 283

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo Sapien

50

<400> 283

Val Arg Gln Trp Ser Asp Tyr Ser Asp Tyr

1 5 10

<210> 284

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 284

Glu Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

10

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val

50 55 60

20

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Val Arg Gln Trp Ser Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

30

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 285

<211> 358

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 285

gaggtgcacc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt agctattgga tgaactgggt cgcagggt 120

40

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaagcaag atggaagtga gaaatactat 180

gtggactctg tgaagggccg ctccaccgtc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240

ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagttcga 300

caatggtccg actactctga ctactggggc cagggaaccc cggtcaccgt ctccctcag 358

<210> 286

<211> 449

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 286

50

Glu Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Arg Gln Trp Ser Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

10

20

30

40

50

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 287

<211> 1347

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 287

gaggtgcacc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttagt agctattgga tgaactgggt cgcagggt 120
 ccaggaagg ggctggagt ggtggccaac ataaagcaag atggaagtga gaaatactat 180
 gtggactctg tgaagggccg cttcaccgtc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagttcga 300
 caatggtccg actactctga ctactggggc caggaaccc cggtcaccgt ctctcagcc 360
 agcaccaagg gcccctctgt gttccctctg gccccttcca gcaagtccac ctctggcgga 420
 acagccgctc tgggctgcct cgtgaaggac tacttccccg agcctgtgac cgtgtcctgg 480
 aactctggcg ctctgaccag cggagtgcac acctccctg ctgtgctgca gtcctccggc 540

10

20

30

40

50

```

ctgtactccc tgtcctccgt cgtgaccgtg ccttccagct ctctgggcac ccagacctac      600
atctgcaacg tgaaccacaa gccctccaac accaaggtgg acaagaaggt ggaacccaag      660
tcctgcgaca agaccacacac ctgtccccct tgtcctgccc ctgaactgct gggcgacact      720
tccgtgttcc tgttcccccc aaagcccaag gacaccctga tgatctcccg gacccccgaa      780
gtgacctgcg tgggtggtgga tgtgtccac gaggaccctg aagtgaagtt caattggtac      840
gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gtacaactcc      900
acctaccggg tgggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag      960
tacaagtgca aggtgtccaa caaggccctg cctgccccca tcgaaaagac catctccaag     1020
gccaagggcc agccccggga accccagggtg tacacactgc cccctagcag ggacgagctg     1080
accaagaacc aggtgtccct gacctgtctc gtgaaaggct tctaccctc cgatatcgcc     1140
gtggaatggg agtccaacgg ccagcctgag aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg     1200
gactccgacg gctcattctt cctgtacagc aagctgacag tggacaagtc ccggtggcag     1260
cagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cagagggcc tgcacaacca ctacaccag     1320
aagtcctgt ccctgagccc cggcaag                                     1347

```

<210> 288

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 288

Gln Gly Ile Ser Ser Trp

1 5

<210> 289

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 289

Ala Ala Ser

1

<210> 290

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 290

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe Thr

1 5

<210> 291

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 291

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 292

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo Sapien
 <400> 292
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 293
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 293
 Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe Thr
 1 5

<210> 294
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 294
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe
 85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105

<210> 295
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien
 <400> 295
 gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgct gggcgagtca ggggtattagc agctgggttag cctgggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccattcac tttcggcct 300
 gggaccaaag tggatatcaa ac 322

<210> 296

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 296

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 20 25 30

10

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

20

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe
 85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

30

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

40

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 297

<211> 642

50

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 297

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtc ggggtattagc agctgggttag cctgggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccattcac ttctggccct 300
 gggaccaaag tggatatcaa acgtacgggtg gccgctccct ccgtgttcat cttccacct 360
 tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420
 ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaagggtg gacaacgccc tgcagtcgag caactccag 480
 gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540
 ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgc ccaccagggc 600
 ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

10

<210> 298

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 298

20

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

30

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

40

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

50

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

10

<210> 299

<211> 453

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 299

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

20

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Ile Arg Thr Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Phe Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

30

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Met Lys Gly Ser Gly Thr Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Thr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

40

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

50

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

10

20

30

40

50

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 300
<211> 347
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 300

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

10

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

20

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

30

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

40

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr
210 215 220

50

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
225 230 235 240

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe
 245 250 255

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
 260 265 270

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
 275 280 285

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
 290 295 300

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
305 310 315 320

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
 325 330 335

Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
 340 345

<210> 301

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 301

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
 20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
 35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
 50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
 85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
 100 105 110

10

20

30

40

50

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 302

<211> 586

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 302

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Ile Arg Thr Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Phe Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Met Lys Gly Ser Gly Thr Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Thr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

10

20

30

40

50

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln
450 455 460

Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly

10

20

30

40

50

465 470 475 480
Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys
 485 490 495

Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu
 500 505 510

Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser
 515 520 525

10

Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val
 530 535 540

Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr
545 550 555 560

Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr
 565 570 575

20

Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
 580 585

<210> 303
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 303

Ala Pro Thr Ser Thr Gln Leu Gln Leu Glu Leu Leu Leu Asp
1 5 10

30

<210> 304
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 304

Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
1 5 10

<210> 305
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 305

40

Ala Pro Thr Ser Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
1 5 10 15

Asp

<210> 306

50

<211> 19
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 306

Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu
1 5 10 15

Leu Leu Asp

<210> 307
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 307

10

Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu
1 5 10 15

Leu Asp

<210> 308
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 308

20

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
1 5 10 15

Asp

<210> 309
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 309

30

Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
1 5 10 15

<210> 310
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 310

40

Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
1 5 10 15

<210> 311
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 311

50

Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
1 5 10

<210> 312
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 312

Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
1 5 10

10

<210> 313
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 313

Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
1 5 10

<210> 314
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 314

20

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu
1 5 10 15

Leu Leu Asp

<210> 315
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 315

30

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu
1 5 10 15

Leu Asp

<210> 316
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 316

40

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
1 5 10 15

Asp

<210> 317

50

<211> 16
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 317

Ala Pro Thr Ser Ser Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
1 5 10 15

<210> 318
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 318

Ala Pro Thr Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
1 5 10

<210> 319
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 319

Ala Pro Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
1 5 10

<210> 320
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 320

Ala Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
1 5 10

<210> 321
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 321

Ala Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
1 5 10 15

<210> 322
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 322

Ala Pro Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
1 5 10 15

<210> 323
<211> 15
<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 323

Ala Pro Thr Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
1 5 10 15

<210> 324

<211> 113

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 324

Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu
1 5 10 15

Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu
20 25 30

Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu
35 40 45

Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp
50 55 60

Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu
65 70 75 80

Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu
85 90 95

Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu
100 105 110

Thr

<210> 325

<211> 290

<212> PRT

<213> Mus Musculus

<400> 325

Met Arg Ile Phe Ala Gly Ile Ile Phe Thr Ala Cys Cys His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Ala Phe Thr Ile Thr Ala Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr
20 25 30

Gly Ser Asn Val Thr Met Glu Cys Arg Phe Pro Val Glu Arg Glu Leu
35 40 45

Asp Leu Leu Ala Leu Val Val Tyr Trp Glu Lys Glu Asp Glu Gln Val
50 55 60

10

20

30

40

50

Ile Gln Phe Val Ala Gly Glu Glu Asp Leu Lys Pro Gln His Ser Asn
65 70 75 80

Phe Arg Gly Arg Ala Ser Leu Pro Lys Asp Gln Leu Leu Lys Gly Asn
 85 90 95

Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr
 100 105 110

Cys Cys Ile Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Leu
 115 120 125

10

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Arg Lys Ile Asn Gln Arg Ile Ser Val Asp
 130 135 140

Pro Ala Thr Ser Glu His Glu Leu Ile Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro
145 150 155 160

Glu Ala Glu Val Ile Trp Thr Asn Ser Asp His Gln Pro Val Ser Gly
 165 170 175

20

Lys Arg Ser Val Thr Thr Ser Arg Thr Glu Gly Met Leu Leu Asn Val
 180 185 190

Thr Ser Ser Leu Arg Val Asn Ala Thr Ala Asn Asp Val Phe Tyr Cys
 195 200 205

Thr Phe Trp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asn His Thr Ala Glu Leu Ile
 210 215 220

30

Ile Pro Glu Leu Pro Ala Thr His Pro Pro Gln Asn Arg Thr His Trp
225 230 235 240

Val Leu Leu Gly Ser Ile Leu Leu Phe Leu Ile Val Val Ser Thr Val
 245 250 255

Leu Leu Phe Leu Arg Lys Gln Val Arg Met Leu Asp Val Glu Lys Cys
 260 265 270

Gly Val Glu Asp Thr Ser Ser Lys Asn Arg Asn Asp Thr Gln Phe Glu
 275 280 285

40

Glu Thr
290

<210> 326

<211> 226

<212> PRT

<213> Mus Musculus

<400> 326

50

Phe Thr Ile Thr Ala Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly Ser
1 5 10 15

Asn Val Thr Met Glu Cys Arg Phe Pro Val Glu Arg Glu Leu Asp Leu
20 25 30

Leu Ala Leu Val Val Tyr Trp Glu Lys Glu Asp Glu Gln Val Ile Gln
35 40 45

Phe Val Ala Gly Glu Glu Asp Leu Lys Pro Gln His Ser Asn Phe Arg
50 55 60

10

Gly Arg Ala Ser Leu Pro Lys Asp Gln Leu Leu Lys Gly Asn Ala Ala
65 70 75 80

Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Cys Cys
85 90 95

Ile Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Leu Lys Val
100 105 110

20

Asn Ala Pro Tyr Arg Lys Ile Asn Gln Arg Ile Ser Val Asp Pro Ala
115 120 125

Thr Ser Glu His Glu Leu Ile Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro Glu Ala
130 135 140

Glu Val Ile Trp Thr Asn Ser Asp His Gln Pro Val Ser Gly Lys Arg
145 150 155 160

30

Ser Val Thr Thr Ser Arg Thr Glu Gly Met Leu Leu Asn Val Thr Ser
165 170 175

Ser Leu Arg Val Asn Ala Thr Ala Asn Asp Val Phe Tyr Cys Thr Phe
180 185 190

Trp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asn His Thr Ala Glu Leu Ile Ile Pro
195 200 205

Glu Leu Pro Ala Thr His Pro Pro Gln Asn Arg Thr His His His His
210 215 220

40

His His
225

<210> 327

<211> 251

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 327

50

Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys
1 5 10 15

Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg
20 25 30

Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly
35 40 45

Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser
50 55 60

10

Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln
65 70 75 80

Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp
85 90 95

Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn
100 105 110

20

Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr
115 120 125

Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu
130 135 140

Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln
145 150 155 160

30

Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu Glu
165 170 175

Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys
180 185 190

Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala Thr
195 200 205

Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln Val Ala Val Ala Gly
210 215 220

40

Cys Val Phe Leu Leu Ile Ser Val Leu Leu Leu Ser Gly Leu Thr Trp
225 230 235 240

Gln Arg Arg Gln Arg Lys Ser Arg Arg Thr Ile
245 250

<210> 328

<211> 525

50

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 328

Ala Val Asn Gly Thr Ser Gln Phe Thr Cys Phe Tyr Asn Ser Arg Ala
1 5 10 15

Asn Ile Ser Cys Val Trp Ser Gln Asp Gly Ala Leu Gln Asp Thr Ser
20 25 30

Cys Gln Val His Ala Trp Pro Asp Arg Arg Arg Trp Asn Gln Thr Cys
35 40 45

10

Glu Leu Leu Pro Val Ser Gln Ala Ser Trp Ala Cys Asn Leu Ile Leu
50 55 60

Gly Ala Pro Asp Ser Gln Lys Leu Thr Thr Val Asp Ile Val Thr Leu
65 70 75 80

Arg Val Leu Cys Arg Glu Gly Val Arg Trp Arg Val Met Ala Ile Gln
85 90 95

20

Asp Phe Lys Pro Phe Glu Asn Leu Arg Leu Met Ala Pro Ile Ser Leu
100 105 110

Gln Val Val His Val Glu Thr His Arg Cys Asn Ile Ser Trp Glu Ile
115 120 125

Ser Gln Ala Ser His Tyr Phe Glu Arg His Leu Glu Phe Glu Ala Arg
130 135 140

30

Thr Leu Ser Pro Gly His Thr Trp Glu Glu Ala Pro Leu Leu Thr Leu
145 150 155 160

Lys Gln Lys Gln Glu Trp Ile Cys Leu Glu Thr Leu Thr Pro Asp Thr
165 170 175

Gln Tyr Glu Phe Gln Val Arg Val Lys Pro Leu Gln Gly Glu Phe Thr
180 185 190

Thr Trp Ser Pro Trp Ser Gln Pro Leu Ala Phe Arg Thr Lys Pro Ala
195 200 205

40

Ala Leu Gly Lys Asp Thr Ile Pro Trp Leu Gly His Leu Leu Val Gly
210 215 220

Leu Ser Gly Ala Phe Gly Phe Ile Ile Leu Val Tyr Leu Leu Ile Asn
225 230 235 240

Cys Arg Asn Thr Gly Pro Trp Leu Lys Lys Val Leu Lys Cys Asn Thr
245 250 255

50

Pro Asp Pro Ser Lys Phe Phe Ser Gln Leu Ser Ser Glu His Gly Gly
260 265 270

Asp Val Gln Lys Trp Leu Ser Ser Pro Phe Pro Ser Ser Ser Phe Ser
275 280 285

Pro Gly Gly Leu Ala Pro Glu Ile Ser Pro Leu Glu Val Leu Glu Arg
290 295 300

Asp Lys Val Thr Gln Leu Leu Leu Gln Gln Asp Lys Val Pro Glu Pro
305 310 315 320

Ala Ser Leu Ser Ser Asn His Ser Leu Thr Ser Cys Phe Thr Asn Gln
325 330 335

Gly Tyr Phe Phe Phe His Leu Pro Asp Ala Leu Glu Ile Glu Ala Cys
340 345 350

Gln Val Tyr Phe Thr Tyr Asp Pro Tyr Ser Glu Glu Asp Pro Asp Glu
355 360 365

Gly Val Ala Gly Ala Pro Thr Gly Ser Ser Pro Gln Pro Leu Gln Pro
370 375 380

Leu Ser Gly Glu Asp Asp Ala Tyr Cys Thr Phe Pro Ser Arg Asp Asp
385 390 395 400

Leu Leu Leu Phe Ser Pro Ser Leu Leu Gly Gly Pro Ser Pro Pro Ser
405 410 415

Thr Ala Pro Gly Gly Ser Gly Ala Gly Glu Glu Arg Met Pro Pro Ser
420 425 430

Leu Gln Glu Arg Val Pro Arg Asp Trp Asp Pro Gln Pro Leu Gly Pro
435 440 445

Pro Thr Pro Gly Val Pro Asp Leu Val Asp Phe Gln Pro Pro Pro Glu
450 455 460

Leu Val Leu Arg Glu Ala Gly Glu Glu Val Pro Asp Ala Gly Pro Arg
465 470 475 480

Glu Gly Val Ser Phe Pro Trp Ser Arg Pro Pro Gly Gln Gly Glu Phe
485 490 495

Arg Ala Leu Asn Ala Arg Leu Pro Leu Asn Thr Asp Ala Tyr Leu Ser
500 505 510

Leu Gln Glu Leu Gln Gly Gln Asp Pro Thr His Leu Val

10

20

30

40

50

515 520 525

<210> 329
<211> 347
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 329

Leu Asn Thr Thr Ile Leu Thr Pro Asn Gly Asn Glu Asp Thr Thr Ala
1 5 10 15

Asp Phe Phe Leu Thr Thr Met Pro Thr Asp Ser Leu Ser Val Ser Thr
20 25 30

Leu Pro Leu Pro Glu Val Gln Cys Phe Val Phe Asn Val Glu Tyr Met
35 40 45

Asn Cys Thr Trp Asn Ser Ser Ser Glu Pro Gln Pro Thr Asn Leu Thr
50 55 60

Leu His Tyr Trp Tyr Lys Asn Ser Asp Asn Asp Lys Val Gln Lys Cys
65 70 75 80

Ser His Tyr Leu Phe Ser Glu Glu Ile Thr Ser Gly Cys Gln Leu Gln
85 90 95

Lys Lys Glu Ile His Leu Tyr Gln Thr Phe Val Val Gln Leu Gln Asp
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Arg Arg Gln Ala Thr Gln Met Leu Lys Leu Gln Asn
115 120 125

Leu Val Ile Pro Trp Ala Pro Glu Asn Leu Thr Leu His Lys Leu Ser
130 135 140

Glu Ser Gln Leu Glu Leu Asn Trp Asn Asn Arg Phe Leu Asn His Cys
145 150 155 160

Leu Glu His Leu Val Gln Tyr Arg Thr Asp Trp Asp His Ser Trp Thr
165 170 175

Glu Gln Ser Val Asp Tyr Arg His Lys Phe Ser Leu Pro Ser Val Asp
180 185 190

Gly Gln Lys Arg Tyr Thr Phe Arg Val Arg Ser Arg Phe Asn Pro Leu
195 200 205

Cys Gly Ser Ala Gln His Trp Ser Glu Trp Ser His Pro Ile His Trp
210 215 220

Gly Ser Asn Thr Ser Lys Glu Asn Pro Phe Leu Phe Ala Leu Glu Ala

10

20

30

40

50

225 230 235 240
Val Val Ile Ser Val Gly Ser Met Gly Leu Ile Ile Ser Leu Leu Cys
 245 250 255
Val Tyr Phe Trp Leu Glu Arg Thr Met Pro Arg Ile Pro Thr Leu Lys
 260 265 270
Asn Leu Glu Asp Leu Val Thr Glu Tyr His Gly Asn Phe Ser Ala Trp
 275 280 285
Ser Gly Val Ser Lys Gly Leu Ala Glu Ser Leu Gln Pro Asp Tyr Ser
 290 295 300
Glu Arg Leu Cys Leu Val Ser Glu Ile Pro Pro Lys Gly Gly Ala Leu
305 310 315 320
Gly Glu Gly Pro Gly Ala Ser Pro Cys Asn Gln His Ser Pro Tyr Trp
 325 330 335
Ala Pro Pro Cys Tyr Thr Leu Lys Pro Glu Thr
 340 345
〈210〉 330
〈211〉 152
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo Sapien
〈400〉 330
Asp Cys Asp Ile Glu Gly Lys Asp Gly Lys Gln Tyr Glu Ser Val Leu
1 5 10 15
Met Val Ser Ile Asp Gln Leu Leu Asp Ser Met Lys Glu Ile Gly Ser
 20 25 30
Asn Cys Leu Asn Asn Glu Phe Asn Phe Phe Lys Arg His Ile Cys Asp
 35 40 45
Ala Asn Lys Glu Gly Met Phe Leu Phe Arg Ala Ala Arg Lys Leu Arg
 50 55 60
Gln Phe Leu Lys Met Asn Ser Thr Gly Asp Phe Asp Leu His Leu Leu
65 70 75 80
Lys Val Ser Glu Gly Thr Thr Ile Leu Leu Asn Cys Thr Gly Gln Val
 85 90 95
Lys Gly Arg Lys Pro Ala Ala Leu Gly Glu Ala Gln Pro Thr Lys Ser
 100 105 110
Leu Glu Glu Asn Lys Ser Leu Lys Glu Gln Lys Lys Leu Asn Asp Leu

10

20

30

40

50

115 120 125
Cys Phe Leu Lys Arg Leu Leu Gln Glu Ile Lys Thr Cys Trp Asn Lys
130 135 140

Ile Leu Met Gly Thr Lys Glu His
145 150

<210> 331

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 331

Gly Ile His Val Phe Ile Leu Gly Cys Phe Ser Ala Gly Leu Pro Lys
1 5 10 15

Thr Glu Ala Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu
20 25 30

Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser
35 40 45

Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu
50 55 60

Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp
65 70 75 80

Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn
85 90 95

Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu
100 105 110

Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met
115 120 125

Phe Ile Asn Thr Ser
130

<210> 332

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 332

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile
1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu
20 25 30

10

20

30

40

50

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser
35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
50 55 60

Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser
65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser
130

<210> 333
<211> 127
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 333

Ala Pro Ala Arg Ser Pro Ser Pro Ser Thr Gln Pro Trp Glu His Val
1 5 10 15

Asn Ala Ile Gln Glu Ala Arg Arg Leu Leu Asn Leu Ser Arg Asp Thr
20 25 30

Ala Ala Glu Met Asn Glu Thr Val Glu Val Ile Ser Glu Met Phe Asp
35 40 45

Leu Gln Glu Pro Thr Cys Leu Gln Thr Arg Leu Glu Leu Tyr Lys Gln
50 55 60

Gly Leu Arg Gly Ser Leu Thr Lys Leu Lys Gly Pro Leu Thr Met Met
65 70 75 80

Ala Ser His Tyr Lys Gln His Cys Pro Pro Thr Pro Glu Thr Ser Cys
85 90 95

Ala Thr Gln Ile Ile Thr Phe Glu Ser Phe Lys Glu Asn Leu Lys Asp
100 105 110

Phe Leu Leu Val Ile Pro Phe Asp Cys Trp Glu Pro Val Gln Glu
115 120 125

10

20

30

40

50

<210> 334

<211> 171

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 334

Cys Asp Leu Pro Gln Asn His Gly Leu Leu Ser Arg Asn Thr Leu Val

1 5 10 15

Leu Leu His Gln Met Arg Arg Ile Ser Pro Phe Leu Cys Leu Lys Asp

20 25 30

10

Arg Arg Asp Phe Arg Phe Pro Gln Glu Met Val Lys Gly Ser Gln Leu

35 40 45

Gln Lys Ala His Val Met Ser Val Leu His Glu Met Leu Gln Gln Ile

50 55 60

Phe Ser Leu Phe His Thr Glu Arg Ser Ser Ala Ala Trp Asn Met Thr

65 70 75 80

20

Leu Leu Asp Gln Leu His Thr Glu Leu His Gln Gln Leu Gln His Leu

85 90 95

Glu Thr Cys Leu Leu Gln Val Val Gly Glu Gly Glu Ser Ala Gly Ala

100 105 110

Ile Ser Ser Pro Ala Leu Thr Leu Arg Arg Tyr Phe Gln Gly Ile Arg

115 120 125

30

Val Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Asp Cys Ala Trp Glu Val Val

130 135 140

Arg Met Glu Ile Met Lys Ser Leu Phe Leu Ser Thr Asn Met Gln Glu

145 150 155 160

Arg Leu Arg Ser Lys Asp Arg Asp Leu Gly Ser

165 170

<210> 335

<211> 177

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 335

Gly Pro Gln Arg Glu Glu Phe Pro Arg Asp Leu Ser Leu Ile Ser Pro

1 5 10 15

40

Leu Ala Gln Ala Val Arg Ser Ser Ser Arg Thr Pro Ser Asp Lys Pro

20 25 30

50

Val Ala His Val Val Ala Asn Pro Gln Ala Glu Gly Gln Leu Gln Trp
35 40 45

Leu Asn Arg Arg Ala Asn Ala Leu Leu Ala Asn Gly Val Glu Leu Arg
50 55 60

Asp Asn Gln Leu Val Val Pro Ser Glu Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr Ser
65 70 75 80

Gln Val Leu Phe Lys Gly Gln Gly Cys Pro Ser Thr His Val Leu Leu
85 90 95

Thr His Thr Ile Ser Arg Ile Ala Val Ser Tyr Gln Thr Lys Val Asn
100 105 110

Leu Leu Ser Ala Ile Lys Ser Pro Cys Gln Arg Glu Thr Pro Glu Gly
115 120 125

Ala Glu Ala Lys Pro Trp Tyr Glu Pro Ile Tyr Leu Gly Gly Val Phe
130 135 140

Gln Leu Glu Lys Gly Asp Arg Leu Ser Ala Glu Ile Asn Arg Pro Asp
145 150 155 160

Tyr Leu Asp Phe Ala Glu Ser Gly Gln Val Tyr Phe Gly Ile Ile Ala
165 170 175

Leu

<210> 336

<211> 197

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 336

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys
20 25 30

Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp
35 40 45

His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu
50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr
65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

10

20

30

40

50

85 90 95
Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr
100 105 110
Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys
115 120 125
Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu
130 135 140
Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser
145 150 155 160
Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu
165 170 175
Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser
180 185 190
Tyr Leu Asn Ala Ser
195
〈210〉 337
〈211〉 306
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo Sapien
〈400〉 337
Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15
Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30
Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45
Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60
Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80
Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95
Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110
Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

10

20

30

40

50

115 120 125
Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln
130 135 140
Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160
Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175
Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
180 185 190
Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205
Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220
Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240
Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255
Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270
Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285
Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300
Cys Ser
305
〈210〉 338
〈211〉 103
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo Sapien
〈400〉 338
Thr Pro Val Val Arg Lys Gly Arg Cys Ser Cys Ile Ser Thr Asn Gln
1 5 10 15
Gly Thr Ile His Leu Gln Ser Leu Lys Asp Leu Lys Gln Phe Ala Pro
20 25 30
Ser Pro Ser Cys Glu Lys Ile Glu Ile Ile Ala Thr Leu Lys Asn Gly

35 40 45
Val Gln Thr Cys Leu Asn Pro Asp Ser Ala Asp Val Lys Glu Leu Ile
50 55 60
Lys Lys Trp Glu Lys Gln Val Ser Gln Lys Lys Lys Gln Lys Asn Gly
65 70 75 80
Lys Lys His Gln Lys Lys Lys Val Leu Lys Val Arg Lys Ser Gln Arg
85 90 95
Ser Arg Gln Lys Lys Thr Thr
100

10

<210> 339
<211> 77
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 339

Val Pro Leu Ser Arg Thr Val Arg Cys Thr Cys Ile Ser Ile Ser Asn
1 5 10 15

20

Gln Pro Val Asn Pro Arg Ser Leu Glu Lys Leu Glu Ile Ile Pro Ala
20 25 30

Ser Gln Phe Cys Pro Arg Val Glu Ile Ile Ala Thr Met Lys Lys Lys
35 40 45

Gly Glu Lys Arg Cys Leu Asn Pro Glu Ser Lys Ala Ile Lys Asn Leu
50 55 60

30

Leu Lys Ala Val Ser Lys Glu Arg Ser Lys Arg Ser Pro
65 70 75

<210> 340
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 340

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

40

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

50

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

10

20

30

40

50

325

330

<210> 341

<211> 996

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 341

gccagcacca agggccctc tgtgttcct ctggccctt ccagcaagtc cacctctggc 60
 ggaacagccg ctctgggctg cctcgtgaag gactacttcc ccgagcctgt gaccgtgtcc 120
 tggaactctg gcgctctgac cagcggagtg cacaccttcc ctgctgtgct gcagtcctcc 180
 ggctgtact cctgtcctc cgtcgtgacc gtgccttcca gctctctggg caccagacc 240
 tacatctgca acgtgaacca caagccctcc aacaccaagg tggacaagaa ggtggaaccc 300
 aagtcctgcg acaagacca cacctgtccc cctgtcctg cccctgaact gctgggcgga 360
 ccttccgtgt tcctgttccc ccaaagccc aaggacaccc tgatgatctc ccggaccccc 420
 gaagtacct gcgtgggtgt ggatgtgtcc cagaggacc ctgaagtga gttcaattgg 480
 tacgtggacg gcgtggaagt gcacaacgcc aagaccaagc ctagagagga acagtacaac 540
 tccacctacc ggggtgggtg cgtgctgacc gtgctgcacc aggattggct gaacggcaaa 600
 gagtacaagt gcaaggtgtc caacaaggcc ctgcctgccc ccatcgaaaa gaccatctcc 660
 aaggccaagg gccagccccg ggaaccccag gtgtacacac tgccccctag cagggacgag 720
 ctgaccaaga accaggtgtc cctgacctgt ctctgaaag gcttctaccc ctccgatatc 780
 gccgtggaat gggagtccaa cggccagcct gagaacaact acaagaccac cccccctgtg 840
 ctggactccg acggctcatt cttcctgtac agcaagctga cagtggacaa gtcccgttg 900
 cagcagggca acgtgttctc ctgtccgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc 960
 cagaagtccc tgtccctgag ccccggaag tgatga 996

10

20

<210> 342

<211> 450

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 342

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Ile Arg Thr Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asp Met Lys Gly Ser Gly Thr Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Thr
 100 105 110

30

40

50

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Ala Gly Ala
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

10

20

30

40

50

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 343
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 343

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala
1 5

<210> 344
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 344

Ile Ser Phe Ser Gly Gly Thr Thr
1 5

<210> 345
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 345

Ala Lys Asp Glu Ala Pro Ala Gly Ala Thr Phe Phe Asp Ser
1 5 10

<210> 346
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 346

Asn Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 347

10

20

30

40

50

<211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 347

Ala Ile Ser Phe Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 348
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 348

Asp Glu Ala Pro Ala Gly Ala Thr Phe Phe Asp Ser
 1 5 10

<210> 349
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 349

Glu Val Gln Leu Ala Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ala Ile Ser Phe Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu His Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Lys Asp Glu Ala Pro Ala Gly Ala Thr Phe Phe Asp Ser Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 350
 <211> 364
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien

10

20

30

40

50

<400> 350

```

gaagtgcaac tggcggagtc tgggggagggc ttggtacagc cggggggggtc cctgagactc      60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc aactatgcca tgagttgggt ccgccagact      120
ccaggaaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtttta gtggtggtac tacatactac      180
gctgactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat      240
ttgcacatga acagcctgag agccgatgac acggccgtat attactgtgc gaaagatgag      300
gcaccagctg gcgcaacctt ctttgactcc tggggccagg gaacgctggt caccgtctcc      360
tcag

```

<210> 351

<211> 448

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 351

```

Glu Val Gln Leu Ala Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1           5           10          15

```

```

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
          20          25          30

```

```

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35          40          45

```

```

Ser Ala Ile Ser Phe Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
          50          55          60

```

```

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65          70          75          80

```

```

Leu His Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85          90          95

```

```

Ala Lys Asp Glu Ala Pro Ala Gly Ala Thr Phe Phe Asp Ser Trp Gly
          100         105         110

```

```

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
          115         120         125

```

```

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
          130         135         140

```

```

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145         150         155         160

```

```

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
          165         170         175

```

```

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
          180         185         190

```

10

20

30

40

50

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

10

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

20

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

30

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

40

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 352

<211> 1344

50

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 352

```

gaagtgaac tggcggagtc tgggggaggc ttggtacagc cggggggggtc cctgagactc      60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc aactatgcc aagattgggt cgcagagact      120
ccaggaaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtttta gtggtgggtac tacatactac      180
gctgactccg tgaaggggcg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat      240
ttgcacatga acagcctgag agccgatgac acggccgtat attactgtgc gaaagatgag      300
gcaccagctg gcgcaacctt ctttgactcc tggggccagg gaacgctggt caccgtctcc      360
tcagccagca ccaaggggccc ttccgtgttc cccctggccc cttgcagcag gagcacctcc      420
gaatccacag ctgccctggg ctgtctgggt aaggactact ttcccgagcc cgtgaccgtg      480
agctggaaca gcggcgctct gacatccggc gtccacacct ttcctgccgt cctgcagtcc      540
tccggcctct actccctgtc ctccgtgggt accgtgccta gtcctcctc cggcaccaag      600
acctacacct gtaacgtgga ccacaaaccc tccaacacca aggtgggaaa acgggtcgag      660
agcaagtacg gccctccctg cctccttgt cctgcccccg agttcgaagg cggacccagc      720
gtgttctgt tccctcctaa gcccaaggac accctcatga tcagccggac acccgagggtg      780
acctgcgtgg tgggtgatgt gagccaggag gaccctgagg tccagttcaa ctggtatgtg      840
gatggcgtgg aggtgcacaa cgccaagaca aagccccggg aagagcagtt caactccacc      900
tacagggtgg tcagcgtgct gaccgtgctg catcaggact ggctgaacgg caaggagtac      960
aagtgaagg tcagcaataa gggactgccc agcagcatcg agaagaccat ctccaaggct     1020
aaaggccagc cccgggaacc tcaggtgtac accctgcctc ccagccagga ggagatgacc     1080
aagaaccagg tgagcctgac ctgcctgggt aagggtattt acccttccga catgccctg      1140
gagtgggagt ccaacggcca gcccgagaac aattataaga ccacccctcc cgtcctcgac      1200
agcgacggat ccttctttct gtactccagg ctgaccgtgg ataagtccag gtggcaggaa      1260
ggcaacgtgt tcagctgctc cgtgatgcac gaggccctgc acaatcacta caccagaag      1320
tccctgagcc tgtccctggg aaag                                     1344

```

10

20

<210> 353

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 353

Gln Gly Ile Arg Arg Trp

1 5

<210> 354

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 354

Gly Ala Ser

1 5

<210> 355

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 355

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile Thr

1 5

30

40

50

<210> 356

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 356

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Arg Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 357

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 357

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 358

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 358

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile Thr

1 5

<210> 359

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 359

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Arg Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Ser Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ile Ile Thr Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

10

20

30

40

50

<210> 360

<211> 322

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 360

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtca ggggtattagg aggtggtag cctgggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaaactcct gatctctggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca tcattaccag tctgcagcct 240
 gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgatcac cttcggccaa 300
 gggacacgac tggagatcaa ac 322

10

<210> 361

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 361

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

20

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Arg Trp
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Ser Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

30

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ile Ile Thr Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

40

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

50

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 362

<211> 642

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 362

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtc ggggtattagg aggtggtag cctggatatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaaactcct gatctctggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca tcattaccag tctgcagcct 240
 gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgatcac ctctggccaa 300
 gggacacgac tggagatcaa acgtacgggtg gccgctccct ccgtgttcat cttccacct 360
 tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420
 ccccgcgagg ccaagggtgca gtggaagggtg gacaacgccc tgcagtcagg caactcccag 480
 gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540
 ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600
 ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 363

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 363

Gly Tyr Thr Phe Ser Thr Phe Gly
 1 5

<210> 364

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 364

Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asp Thr
 1 5

<210> 365

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 365

Ala Arg Ser Ser Gly His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10

10

20

30

40

50

<210> 366

<211> 121

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 366

Gln Val Gln Val Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Thr Phe

20 25 30

10

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Asn Leu

50 55 60

Gln Gly Arg Val Ile Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

20

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Ser Gly His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

30

<210> 367

<211> 363

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 367

cagggtcagg tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggta caccctttcc accttggtgta tcacctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgaatg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtga cacaaactat 180

gcacagaatc tccagggcag agtcatcatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240

atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gaggagcagt 300

ggccactact actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360

tca 363

40

<210> 368

<211> 451

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 368

Gln Val Gln Val Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

50

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Thr Phe
20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Asn Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Ile Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Ser Gly His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

10

20

30

40

50

275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys
 450

<210> 369

<211> 1359

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 369

cagggtcagg tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggtta caccttttcc acctttggta tcacctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgaatg gatgggatgg atcagcgctt acaatgggtga cacaactat 180
 gcacagaatc tccagggcag agtcatcatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccggtt attactgtgc gaggagcagt 300
 ggccactact actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360
 tcagccagca ccaagggccc ctctgtgttc cctctggccc cttccagcaa gtccacctct 420
 ggcggaacag ccgctctggg ctgcctcgtg aaggactact tccccgagcc tgtgaccgtg 480
 tcctggaact ctggcgctct gaccagcgga gtgcacacct tcctgtctgt gctgcagtcc 540
 tccggcctgt actccctgtc ctccgtcgtg accgtgcctt ccagctctct gggcaccag 600

acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc tccaacacca aggtggacaa gaaggtggaa 660
 cccaagtcct gcgacaagac ccacacctgt ccccttgtc ctgcccctga actgctgggc 720
 ggaccttccg tgttcctgtt cccccaaag cccaaggaca ccctgatgat ctcccggacc 780
 cccgaagtga cctgcgtggt ggtggatgtg tccacgagg accctgaagt gaagttcaat 840
 tggtagctgg acggcgtgga agtgcacaac gccaagacca agcctagaga ggaacagtac 900
 aactccacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960
 aaagagtaca agtgcaaggt gtccaacaag gccctgcctg ccccatcga aaagaccatc 1020
 tccaaggcca agggccagcc ccgggaaccc caggtgtaca cactgcccc tagcagggac 1080
 gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgtctcgtga aaggcttcta cccctccgat 1140
 atgcccgtgg aatgggagtc caacggccag cctgagaaca actacaagac cccccccct 1200
 gtgctggact ccgacggctc attcttctg tacagcaagc tgacagtgga caagtccgg 1260
 tggcagcagg gcaacgtgtt ctctgtctcc gtgatgcacg aggccctgca caaccactac 1320
 acccagaagt ccctgtccct gagccccggc aagtgatga 1359

10

<210> 370

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 370

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Glu Tyr Asn Tyr

20

1 5 10

<210> 371

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 371

Leu Gly Ser

1

30

<210> 372

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 372

Met Gln Ser Leu Gln Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 373

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 373

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

40

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Glu Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

50

35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Phe Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Thr Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ser
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

10

<210> 374

<211> 336

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 374

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagta gagcctcctg catagtaatg aatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct tttgggttc taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
accagagtgg aggctgagga tgttggaatt tattactgca tgcaatctct acaaactccg 300
ctcactttcg gcggaggag caaggtggag atcaaa 336

20

<210> 375

<211> 219

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 375

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

30

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Glu Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

40

Pro Gln Leu Leu Ile Phe Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Thr Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ser
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

50

100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205

10

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

20

<210> 376
 <211> 657
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien
 <400> 376

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
 atctctctgca ggtctagtca gagcctcttg catagtaatg aatacaacta tttggattgg 120
 tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct ttttgggttc taatcgggcc 180
 tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 accagagtgg aggctgagga tgttggaatt tattactgca tgcaatctct acaaactccg 300
 ctcactttcg gcggaggggac caagggtggag atcaaacgta cgggtggccgc tccctccgtg 360
 ttcactttcc caccttccga cgagcagctg aagtccggca cgcttctgt cgtgtgcctg 420
 ctgaacaact tctacccccg cgaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 480
 tccggcaact cccaggaatc cgtgaccgag caggactcca aggacagcac ctactccctg 540
 tcctccaccc tgaccctgtc caaggccgac tacgagaagc acaagggtgta cgcctgcgaa 600
 gtgaccacc agggcctgtc tagccccgtg accaagtctt tcaaccgggg cgagtgt 657

30

<210> 377
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 377

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Gly
 1 5

40

<210> 378
 <211> 8

50

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 378

Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr

1 5

<210> 379

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 379

Ala Arg Ser Thr Tyr Phe Tyr Gly Ser Gly Thr Leu Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 380

<211> 124

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 380

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Thr Tyr Phe Tyr Gly Ser Gly Thr Leu Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 381

<211> 372

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 381

10

20

30

40

50

cagggtcaac tgggtgcagtc tggaggtgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc agctatgggt tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag gactagagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180
 gcacagaagc tccagggcag agtcacatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcttgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagatctacg 300
 tatttctatg gttcggggac cctctacggg atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct ca 372

<210> 382

<211> 454

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 382

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ser Thr Tyr Phe Tyr Gly Ser Gly Thr Leu Tyr Gly Met Asp
 100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
 115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
 130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
 145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
 165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
 180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

10

20

30

40

50

195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
 290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
 355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450

10

20

30

40

50

<210> 383
 <211> 1368
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien
 <400> 383

```

caggttcaac tgggtgcagtc tggaggtgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc      60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc agctatgggt tcagctgggt gcgacaggcc      120
cctggacaag gactagagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaactat      180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac      240
atggagctga ggagcttgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagatctacg      300
tatttctatg gttcggggac cctctacggg atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc      360
accgtctcct cagccagcac caagggcccc tctgtgttcc ctctggcccc ttccagcaag      420
tccacctctg gcggaacagc cgctctgggc tgcctcgtga aggactactt ccccgagcct      480
gtgaccgtgt cctggaactc tggcgctctg accagcggag tgcacacctt ccctgctgtg      540
ctgcagtcct cgggcctgta ctccctgtcc tccgtcgtga ccgtgccttc cagctctctg      600
ggcaccacaga cctacatctg caacgtgaac cacaagccct ccaacaccaa ggtggacaag      660
aaggtggaac ccaagtcctg cgacaagacc cacacctgtc ccccttgtcc tgcccctgaa      720
ctgctgggag gacctccgt gttcctgttc ccccaaaagc ccaaggacac cctgatgac      780
tcccggaccc ccgaagtgaac ctgctgggtg gtggatgtgt cccacgagga ccctgaagtg      840
aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag      900
gaacagtaca actccaccta ccgggtgggt tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg      960
ctgaacggca aagagtacaa gtgcaagggt tccaacaagg ccctgcctgc ccccatcgaa     1020
aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc cgggaacccc aggtgtacac actgccccct     1080
agcagggagc agctgaccaa gaaccagggt tccctgacct gtctcgtgaa aggcttctac     1140
ccctccgata tcgccgtgga atgggagtc aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc     1200
acccccctg tgctggactc cgacgggtca ttcttctgt acagcaagct gacagtggac     1260
aagtcccggt ggcagcaggg caacgtgttc tcctgctccg tgatgcacga ggccctgcac     1320
aaccactaca ccagaagtc cctgtccctg agccccggca agtgatga                       1368
  
```

<210> 384
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 384

Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Tyr Asn Tyr
 1 5 10

<210> 385
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 385

Leu Gly Ser
 1

<210> 386
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 386

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Ser

1 5

<210> 387

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 387

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

10

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asp Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Thr Arg Ala Ser Gly Phe Pro

50 55 60

20

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 388

<211> 336

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 388

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca gaggctcctg catagtgatg gatacaactg tttggattgg 120
 tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc tactcgggcc 180
 tccgggttcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaaactcgc 300
 tgcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

40

<210> 389

<211> 219

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 389

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

50

20 25 30

Asp Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Thr Arg Ala Ser Gly Phe Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 390

<211> 657

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 390

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gaggctctg catagtgatg gatacaactg ttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc tactcgggcc 180
tccgggttcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaaaactccg 300
tgcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaacgta cgggtggccgc tccctccgtg 360
ttcatcttcc caccttccga cgagcagctg aagtccggca ccgcttctgt cgtgtgcctg 420

ctgaacaact tctacccccg cgaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 480
tccggcaact cccaggaatc cgtgaccgag caggactcca aggacagcac ctactccctg 540
tcctccaccc tgacctgtc caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgcgaa 600
gtgacccacc agggcctgtc tagccccgtg accaagtctt tcaaccgggg cgagtgt 657

<210> 391

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 391

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Gly

1 5

10

<210> 392

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 392

Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr

1 5

20

<210> 393

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 393

Ala Arg Ser Thr Tyr Phe Tyr Gly Ser Gly Thr Leu Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

30

<210> 394

<211> 124

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 394

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

40

Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

50

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Thr Tyr Phe Tyr Gly Ser Gly Thr Leu Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 395

<211> 372

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 395

caggttcaac tgggtcagtc tggaggtgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggctc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc agctatgggt tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gactagagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcttgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagatctacg 300
tatttctatg gttcggggac cctctacggg atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 396

<211> 454

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 396

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Thr Tyr Phe Tyr Gly Ser Gly Thr Leu Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

10

20

30

40

50

115 120 125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220
Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
355 360 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

10

20

30

40

50

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 435 440 445

10

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 397

<211> 1368

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 397

20

caggttcaac tgggtgcagtc tggagggtgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc agctatgggt tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag gactagagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180
 gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcttgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagatctacg 300
 tatttctatg gttcggggac cctctacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct cagccagcac caagggcccc tctgtgttcc ctctggcccc ttccagcaag 420
 tccacctctg gcggaacagc cgctctgggc tgcctctgta aggactactt ccccgagcct 480
 gtgaccgtgt cctggaactc tggcgctctg accagcggag tgcacacctt ccctgctgtg 540
 ctgcagtcct cgggcctgta ctccctgtcc tccgtctgta ccgtgccttc cagctctctg 600
 ggcaccacaga cctacatctg caacgtgaac cacaagccct ccaacaccaa ggtggacaag 660
 aaggtggaac ccaagtcctg cgacaagacc cacacctgtc ccccttgtcc tgccccctgaa 720
 ctgctggggcg gaccttccgt gttcctgttc cccccaagc ccaaggacac cctgatgatc 780
 tcccggaccc ccgaagtgac ctgcgtgggt gtggatgtgt cccacgagga cctgaagtg 840
 aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag 900
 gaacagtaca actccaccta ccgggtgggt tccgtgtgta ccgtgctgca ccaggattgg 960
 ctgaacggca aagagtacaa gtgcaagggt tccaacaagg ccctgcctgc cccatcgaa 1020
 aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc cgggaacccc aggtgtacac actgccccct 1080
 agcagggacg agctgaccaa gaaccagggt tccctgacct gtctcgtgaa aggtttctac 1140
 ccctccgata tcgccgtgga atgggagtc aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc 1200
 accccccctg tgctggactc cgacgggtca ttcttctgt acagcaagct gacagtggac 1260
 aagtcccggg ggcagcaggg caacgtgttc tctgtctccg tgatgcacga ggccctgcac 1320
 aaccactaca ccagaagtc cctgtccctg agccccggca agtgatga 1368

30

40

<210> 398

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 398

Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Tyr Asn Cys

50

1 5 10

<210> 399
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 399

Leu Gly Ser
1

10

<210> 400
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 400

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Cys Ser
1 5

<210> 401
<211> 112
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 401

20

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asp Gly Tyr Asn Cys Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

30

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Thr Arg Ala Ser Gly Phe Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

40

Leu Gln Thr Pro Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 402
<211> 336
<212> DNA
<213> Homo Sapien
<400> 402

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60

50

atctcctgca ggtctagtca gaggcctcctg catagtgatg gatacaactg ttgggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc tactcggggcc 180
tccgggttcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
tgcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 403

<211> 219

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 403

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asp Gly Tyr Asn Cys Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Thr Arg Ala Ser Gly Phe Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

Leu Gln Thr Pro Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

10

20

30

40

50

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 404

<211> 657

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 404

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtgatg gatacaactg tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc tactcgggcc 180
tccgggttcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
tgcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaacgta cggaggccgc tccctccgtg 360
ttcatcttcc caccttccga cgagcagctg aagtccggca ccgcttctgt cgtgtgcctg 420
ctgaacaact tctacccccg cgaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 480
tccggcaact cccaggaatc cgtgaccgag caggactcca aggacagcac ctactccctg 540
tcctccaccc tgacctgtc caaggccgac tacgagaagc acaagggtga cgctgcgaa 600
gtgaccacc agggcctgtc tagccccgtg accaagtctt tcaaccgggg cgagtgt 657

10

20

<210> 405

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 405

Gly Val Thr Phe Asp Asp Tyr Gly

1 5

<210> 406

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 406

Ile Asn Trp Asn Gly Gly Asp Thr

1 5

<210> 407

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 407

Ala Arg Asp Phe Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr His Val Pro Phe Asp

1 5 10 15

Tyr

<210> 408

<211> 124

<212> PRT

<213> Homo Sapien

30

40

50

<400> 408

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Val Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Asp Thr Asp Tyr Ser Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Phe Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr His Val Pro Phe Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 409

<211> 372

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 409

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggt gtggtacggc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgtag cctctggagt caccttgat gattatggca tgagctgggt ccgccaagct 120

ccaggaagg ggctggartg ggtctctggt attaatgga atggtggcga cacagattat 180

tcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctacaaatga atagtctgag agccgaggac acggccttgt attactgtgc gagggatttc 300

tatggttcgg ggagttatta tcacgttcct ttgactact ggggccaggg aatcctggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 410

<211> 454

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 410

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Val Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

10

20

30

40

50

35 40 45

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Asp Thr Asp Tyr Ser Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Phe Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr His Val Pro Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

10

20

30

40

50

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
355 360 365

10

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

20

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

30

<210> 411

<211> 1368

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 411

gagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggt gtggtacggc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggagt cacctttgat gattatggca tgagctgggt ccgccaagct 120
ccagggaagg ggctggartg ggtctctggt attaatgga atggtggcga cacagattat 180
tcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctacaaatga atagtctgag agccgaggac acggccttgt attactgtgc gagggatttc 300
tatggttcgg ggagttatta tcacgttctt ttgactact ggggccaggg aatcctggtc 360
accgtctcct cagccagcac caagggcccc tctgtgttcc ctctggcccc ttccagcaag 420
tccacctctg gcggaacagc cgctctgggc tgcctcgtga aggactactt ccccgagcct 480
gtgaccgtgt cctggaactc tggcgctctg accagcggag tgcacacctt cctgtctgtg 540
ctgcagtcct ccggcctgta ctccctgtcc tccgtcgtga ccgtgccttc cagctctctg 600
ggcaccaga cctacatctg caacgtgaac cacaagccct ccaacaccaa ggtggacaag 660
aagtggaac ccaagtctg cgacaagacc cacacctgtc cccctgttcc tgccccctgaa 720
ctgctgggag gacctccgt gttcctgttc ccccaaagc ccaaggacac cctgatgatc 780
tcccgagacc ccgaagtgac ctgcgtgggt gtggatgtgt cccacgagga cctgaagtg 840
aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag 900

50

```

gaacagtaca actccaccta ccgggtggtg tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg      960
ctgaacggca aagagtacaa gtgcaagggtg tccaacaagg ccctgcctgc ccccatcgaa      1020
aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc cggaacccc aggtgtacac actgccccct      1080
agcagggacg agctgaccaa gaaccagggtg tccctgacct gtctcgtgaa aggcttctac      1140
ccctccgata tcgccgtgga atgggagtc aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc      1200
acccccctg tgctggactc cgacggctca ttcttctgt acagcaagct gacagtggac      1260
aagtcccggt ggcagcaggg caacgtgttc tcctgctccg tgatgcacga ggccctgcac      1320
aaccactaca cccagaagtc cctgtccctg agccccggca agtgatga                      1368

```

<210> 412

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 412

Gln Ser Val Ser Arg Ser Tyr

1 5

<210> 413

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 413

Gly Ala Ser

1

<210> 414

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 414

His Gln Tyr Asp Met Ser Pro Phe Thr

1 5

<210> 415

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 415

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Ser

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Arg Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

10

20

30

40

50

Gly Asp Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Asp Met Ser Pro
 85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105

<210> 416

10

<211> 324

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 416

gaaattgtgt tgacgcagtc tccagggacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agaagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cgtggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcgatgg gtctgggaca gacttcactc tctccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcac cagtatgata tgtcaccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa 324

20

<210> 417

<211> 215

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 417

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Ser
 20 25 30

30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Arg Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Asp Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

40

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Asp Met Ser Pro
 85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala
 100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
 115 120 125

50

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
 130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 180 185 190

10

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 418

<211> 645

20

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 418

gaaattgtgt tgacgcagtc tccagggacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtgtagc agaagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
 cgtggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
 gacaggttca gtggcgatgg gtctgggaca gacttcactc tctccatcag cagactggag 240
 cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcac cagtatgata tgtcaccatt cactttcggc 300
 cctgggacca aagtggatat caaacgtacg gtggccgctc cctccgtgtt catcttccca 360
 ccttccgacg agcagctgaa gtccggcacc gcttctgtcg tgtgcctgct gaacaacttc 420
 taccctcgcg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagtc cggcaactcc 480
 caggaatccg tgaccgagca ggactccaag gacagcacct actccctgtc ctccaccctg 540
 accctgtcca aggccgacta cgagaagcac aagggtgtacg cctgcgaagt gaccaccag 600
 ggctgtcta gcccgtgac caagtctttc aaccggggcg agtgt 645

30

<210> 419

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 419

40

Gly Leu Thr Phe Asp Asp Tyr Gly
 1 5

<210> 420

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 420

Ile Asn Trp Asn Gly Asp Asn Thr
 1 5

50

<210> 421

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 421

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Asn Val Pro Phe Asp

1 5 10 15

Tyr

10

<210> 422

<211> 124

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 422

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

20

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Asp Asn Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

30

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Asn Val Pro Phe Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

40

<210> 423

<211> 372

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 423

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggt gtggtacggc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggact cacctttgat gattatggca tgagctgggt ccgccaagtt 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctctggt attaattgga atggtgataa cacagattat 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctgcaaataa acagtctgag agccgaggac acggccttgt attactgtgc gagggattac 300

50

tatggttcgg ggagttatta taacgttcct ttgactact ggggccaggg aaccctggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 424

<211> 454

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 424

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15

10

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Asp Asn Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

20

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Asn Val Pro Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

30

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

40

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

50

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

10

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

20

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

30

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

40

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 425

<211> 1368

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 425

50

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggt gtggtacggc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggact cacctttgat gattatggca tgagctgggt cgcgaagtt 120
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtctctggt attaatgga atggtgataa cacagattat 180
 gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccttgt attactgtgc gagggattac 300
 tatggttcgg ggagttatta taacgttcct ttgactact ggggccaggg aaccctggtc 360
 accgtctcct cagccagcac caagggcccc tctgtgttcc ctctggcccc ttccagcaag 420
 tccacctctg gcggaacagc cgctctgggc tgcctcgtga aggactactt ccccgagcct 480
 gtgaccgtgt cctggaactc tggcgctctg accagcggag tgcacacctt ccctgctgtg 540
 ctgcagtcct ccggcctgta ctccctgtcc tccgtcgtga ccgtgccttc cagctctctg 600 10
 ggcacccaga cctacatctg caacgtgaac cacaagcctt ccaacaccaa ggtggacaag 660
 aaggtggaac ccaagtcctg cgacaagacc cacacctgtc ccccttgtcc tgcccctgaa 720
 ctgctgggcg gaccttccgt gttcctgttc ccccaaaagc ccaaggacac cctgatgac 780
 tcccggaccc ccgaagtgaac ctgctgggtg gtggatgtgt cccacgagga ccctgaagtg 840
 aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag 900
 gaacagtaca actccaccta ccgggtgggt tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg 960
 ctgaacggca aagagtacaa gtgcaagggtg tccaacaagg ccctgcctgc ccccatcgaa 1020
 aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc cgggaacccc aggtgtacac actgccccct 1080
 agcagggacg agctgaccaa gaaccagggtg tccctgacct gtctcgtgaa aggcttctac 1140
 ccctccgata tcgccgtgga atgggagtc aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc 1200 20
 accccccctg tgctggactc cgacgggtca ttcttctgt acagcaagct gacagtggac 1260
 aagtcccggt ggcagcaggg caacgtgttc tcctgctccg tgatgcacga ggccctgcac 1320
 aaccactaca ccagaagtc cctgtccctg agccccggca agtcatga 1368

<210> 426

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 426

Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr

1

5

30

<210> 427

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 427

Gly Ala Ser

1

40

<210> 428

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 428

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Phe

1

5

<210> 429

<211> 107

50

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 429

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45

10

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Arg Leu Glu
 65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
 85 90 95

20

Phe Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105

<210> 430

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 430

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagggttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
 cctggccagg ctcccaggct cctcatatat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
 gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag aagactggag 240
 cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gttcaccatt cttcgccct 300
 gggaccaaag tggatatcaa a 321

30

<210> 431

<211> 323

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 431

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagggttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
 cctggccagg ctcccaggct cctcatatat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
 gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag aagactggag 240
 cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gttcaccatt cacttcggcc 300
 ctgggaccaa agtggatatc aaa 323

40

<210> 432

<211> 214

50

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 432

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

10

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

20

Phe Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

30

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

40

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 433

<211> 642

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 433

50

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagggttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
 cctggccagg ctcccaggct cctcatatat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
 gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag aagactggag 240
 cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gttcaccatt cttcgccct 300
 gggaccaaag tggatatcaa acgtacgggtg gccgtccct ccgtgttcat cttccacct 360
 tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420
 ccccgcgagg ccaagggtgca gtggaagggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480
 gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540
 ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgtg ccaccagggc 600
 ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

10

<210> 434
 <211> 644
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien
 <400> 434

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagggttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
 cctggccagg ctcccaggct cctcatatat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
 gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag aagactggag 240
 cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gttcaccatt cacttcggcc 300
 ctgggaccaa agtggatatc aaacgtacgg tggccgctcc ctccgtgttc atcttccac 360
 cttccgacga gcagctgaag tccggcaccg cttctgtcgt gtgcctgctg aacaacttct 420
 acccccgcgga ggccaagggtg cagtgggaagg tggacaacgc cctgcagtcc ggcaactccc 480
 aggaatccgt gaccgagcag gactccaagg acagcaccta ctccctgtcc tccaccctga 540
 ccctgtccaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg acccaccagg 600
 gcctgtctag ccccgtagacc aagtctttca accggggcgga gtgt 644

20

<210> 435
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 435

30

Gly Tyr Thr Phe Asn Ser Tyr Gly
 1 5

<210> 436
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 436

40

Ile Ser Val His Asn Gly Asn Thr
 1 5

<210> 437
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 437

50

Ala Arg Ala Gly Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Phe Ser Asp Ala Phe Asp
 1 5 10 15

Ile

<210> 438

<211> 124

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 438

10

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Asn Ser Tyr
 20 25 30

Gly Ile Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Ser Val His Asn Gly Asn Thr Asn Cys Ala Gln Lys Leu
 50 55 60

20

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Thr Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ala Gly Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Phe Ser Asp Ala Phe Asp
 100 105 110

30

Ile Trp Gly His Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 439

<211> 372

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 439

caggttcagt tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacctttaat agttatggta tcatctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atcagcggtc acaatggtaa cacaactgt 180
 gcacagaagc tccagggtag agtcacatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag aactgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagcgggt 300
 tacgatattt tgactgattt ttccgatgct tttgatattt ggggccacgg gacaatggtc 360
 accgtctctt ca 372

40

<210> 440

<211> 454

<212> PRT

50

<213> Homo Sapien

<400> 440

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

10

Gly Trp Ile Ser Val His Asn Gly Asn Thr Asn Cys Ala Gln Lys Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Thr Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

20

Ala Arg Ala Gly Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Phe Ser Asp Ala Phe Asp
100 105 110

Ile Trp Gly His Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

30

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

40

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

50

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

10

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
355 360 365

20

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

30

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 441

40

<211> 1368

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 441

caggttcagt tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta caccttaat agttatggta tcatctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtc acaatggtaa cacaactgt 180
gcacagaagc tccagggtag agtcacatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag aactgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagcgggt 300
tacgatattt tgactgattt ttccgatgct tttgatattt ggggccacgg gacaatggtc 360

50

accgtctctt cagccagcac caagggcccc tctgtgttcc ctctggcccc ttccagcaag 420
 tccacctctg gcggaacagc cgctctgggc tgcctcgtga aggactactt ccccgagcct 480
 gtgaccgtgt cctggaactc tggcgctctg accagcggag tgcacacctt ccttgcctgtg 540
 ctgcagtcct ccggcctgta ctccctgtcc tccgtcgtga ccgtgccttc cagctctctg 600
 ggcacccaga cctacatctg caacgtgaac cacaagccct ccaacaccaa ggtggacaag 660
 aaggtggaac ccaagtcctg cgacaagacc cacacctgtc ccccttgtcc tgccccctgaa 720
 ctgctgggcg gaccttccgt gttcctgttc cccccaagc ccaaggacac cctgatgatc 780
 tcccggaccc ccgaagtgaac ctgctgtggtg gtggatgtgt cccacgagga cctgaagtg 840
 aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag 900
 gaacagtaca actccaccta ccgggtggtg tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg 960
 ctgaacggca aagagtacaa gtgcaagggtg tccaacaagg ccttgcctgc ccccatcgaa 1020
 aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc cgggaacccc aggtgtacac actgccccct 1080
 agcagggacg agctgaccaa gaaccagggtg tccctgacct gtctcgtgaa aggcttctac 1140
 ccttccgata tcgccgtgga atgggagtc aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc 1200
 accccccctg tgctggactc cgacgggtca ttcttctgt acagcaagct gacagtggac 1260
 aagtcccggg ggcagcaggg caacgtgttc tctgtctccg tgatgcacga ggccctgcac 1320
 aaccactaca ccagaagtc cctgtccctg agccccggca agtgatga 1368

<210> 442

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 442

Gln Asn Ile Asn Asn Phe

1 5

<210> 443

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 443

Ala Ala Ser

1

<210> 444

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 444

Gln Gln Ser Tyr Gly Ile Pro Trp

1 5

<210> 445

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 445

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

10

20

30

40

50

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asn Asn Phe
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Glu Gly Lys Gly Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Arg Gly Ile Pro Ser Thr Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

10

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Ile Cys Gln Gln Ser Tyr Gly Ile Pro Trp
85 90 95

Val Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 446

<211> 318

20

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 446

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaacattaat aactttttaa attggtatca gcagaaagaa 120
gggaaaggcc ctaagctcct gatctatgca gcatccagtt tgcaaagagg gataccatca 180
acgttcagtg gcagtggatc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacat ctgtcaacag agctacggta tcccgtgggt cggccaaggg 300
accaaggtgg aatcaaa 318

30

<210> 447

<211> 213

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 447

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asn Asn Phe
20 25 30

40

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Glu Gly Lys Gly Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Arg Gly Ile Pro Ser Thr Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

50

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Ile Cys Gln Gln Ser Tyr Gly Ile Pro Trp
85 90 95

Val Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

10

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

20

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 448

<211> 639

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 448

30

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaacattaat aactttttaa attggtatca gcagaaagaa 120
gggaaaggcc ctaagctcct gatctatgca gcatccagtt tgcaaagagg gataccatca 180
acgttcagtg gcagtggatc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacat ctgtcaacag agctacggta tcccgtgggt cggccaaggg 300
accaaggtgg aaatcaaacg tacggtggcc gctccctccg tgttcatctt cccaccttcc 360
gacgagcagc tgaagtccgg caccgcttct gtcgtgtgcc tgctgaacaa cttctacccc 420
cgcgaggcca aggtgcagtg gaaggtggac aacgccctgc agtccggcaa ctcccaggaa 480
tccgtgaccg agcaggactc caaggacagc acctactccc tgcctccac cctgaccctg 540
tccaaggccg actacgagaa gcacaagggtg tacgcctgcg aagtgaccca ccagggcctg 600
tctagccccg tgaccaagtc tttcaaccgg ggcgagtgt 639

40

<210> 449

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 449

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Phe

50

1 5

<210> 450

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 450

Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile

1 5

<210> 451

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 451

Ala Arg Asp His Tyr Asp Gly Ser Gly Ile Tyr Pro Leu Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Gly Leu Asp Val

20

<210> 452

<211> 128

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 452

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Phe Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Tyr Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp His Tyr Asp Gly Ser Gly Ile Tyr Pro Leu Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Tyr Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

10

20

30

40

50

<210> 453

<211> 384

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 453

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttgggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactacttca tgagctggat cgcgcaggcg 120
 ccagggaagg ggctggagtg gatttcatac attagttcta gtggtagtag catatactac 180
 gcagactctg tgagggggccg attcaccatc tccagggaaca acgccaagta ctcactgtat 240
 ctgcaaatac acagcctgag atccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatcac 300
 tacgatgggt cggggattta tcccctctac tactattacg gtttggacgt ctggggccag 360
 gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

10

<210> 454

<211> 458

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 454

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15

20

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30

Phe Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

30

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Tyr Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp His Tyr Asp Gly Ser Gly Ile Tyr Pro Leu Tyr Tyr Tyr
 100 105 110

Tyr Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

40

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 130 135 140

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 165 170 175

50

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
195 200 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
210 215 220

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
225 230 235 240

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
245 250 255

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
260 265 270

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
275 280 285

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
290 295 300

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
305 310 315 320

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
325 330 335

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
340 345 350

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
355 360 365

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
370 375 380

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
385 390 395 400

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
405 410 415

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
420 425 430

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

10

20

30

40

50

435	440	445	
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
450	455		
<210>	455		
<211>	1380		
<212>	DNA		
<213>	Homo Sapien		
<400>	455		10
cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc		60	
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactacttca tgagctggat cgcaggcg		120	
ccaggaagg ggctggagtg gatttcatac attagttcta gtggtagtac catatactac		180	
gcagactctg tgagggggccg attcaccatc tccagggaaca acgccaagta ctcactgtat		240	
ctgcaaatac acagcctgag atccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatcac		300	
tacgatggtt cggggattta tcccctctac tactattacg gtttgacgt ctggggccag		360	
gggaccacgg tcaccgtctc ctcagccagc accaagggcc cctctgtgtt ccctctggcc		420	
ccctccagca agtccacctc tggcggaaca gccgctctgg gctgcctcgt gaaggactac		480	
ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac tctggcgctc tgaccagcgg agtgcacacc		540	
ttccctgctg tgctgcagtc ctccggcctg tactccctgt cctccgtcgt gaccgtgcct		600	20
tccagctctc tgggcaccca gacctacatc tgcaacgtga accacaagcc ctccaacacc		660	
aagggtggaca agaagggtgga acccaagtcc tgcgacaaga cccacacctg tccccctgt		720	
cctgccccctg aactgctggg cggaccttcc gtgttctctg tcccccaaa gcccaaggac		780	
accctgatga tctcccggaac ccccgaagtg acctgcgtgg tgggtggatgt gtcccacgag		840	
gacctgaag tgaagttcaa ttggtacgtg gacggcgtgg aagtgcacaa cgccaagacc		900	
aagcctagag aggaacagta caactccacc taccgggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg		960	
caccaggatt ggctgaacgg caaagagtac aagtgcagg tgtccaacaa ggccctgcct		1020	
gcccccatcg aaaagaccat ctccaaggcc aaggggccagc cccgggaacc ccagggtgat		1080	
acactgcccc ctagcaggga cgagctgacc aagaaccagg tgtccctgac ctgtctcgtg		1140	
aaaggcttct acccctccga tatcgccgtg gaatgggagt ccaacggcca gcctgagaac		1200	30
aactacaaga ccaccccccc tgtgctggac tccgacggct cattcttctt gtacagcaag		1260	
ctgacagtgg acaagtcccg gtggcagcag ggcaacgtgt tctcctgctc cgtgatgcac		1320	
gaggccctgc acaaccacta caccagaag tccctgtccc tgagccccgg caagtgatga		1380	
<210>	456		
<211>	11		
<212>	PRT		
<213>	Homo Sapien		
<400>	456		
Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr			40
1	5	10	
<210>	457		
<211>	3		
<212>	PRT		
<213>	Homo Sapien		
<400>	457		
Leu Gly Ser			
1			50

<210> 458

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 458

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Arg Ser

1 5

<210> 459

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 459

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu

1 5 10 15

Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn

20 25 30

Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Tyr Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro

35 40 45

Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser

65 70 75 80

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu

85 90 95

Gln Thr Pro Arg Ser Phe Gly Gln Gly Thr Thr Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 460

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 460

atttgatga ctcaagtctcc actctcccta cccgtcaccc ctggagagcc ggcctccatc 60

tcctgcaggt ctatgcagag cctcctgcat agtaatggat acaactattt ggattattac 120

ctgcagaagc cagggcagtc tccacagctc ctgatctatt tgggttctta tcgggcctcc 180

ggggtccttg acaggttcag tggcagtgga tcaggcacag attttacact gaaaatcagc 240

agagtggagg ctgaggatgt tggggtttat tactgcatgc aagctctaca aactcctcgc 300

agttttggcc aggggaccac gctggagatc aaa 333

<210> 461

<211> 218

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 461

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu

1 5 10 15

Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn

20 25 30

Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Tyr Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro

35 40 45

Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser

65 70 75 80

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu

85 90 95

Gln Thr Pro Arg Ser Phe Gly Gln Gly Thr Thr Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 462

<211> 654

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 462

attgtgatga ctcaagtctcc actctcccta cccgtcaccc ctggagagcc ggcctccatc 60

tcctgcagggt ctagtcagag cctcctgcat agtaatggat acaactattt ggattattac 120

10

20

30

40

50

ctgcagaagc cagggcagtc tccacagctc ctgatctatt tgggttctta tcgggcctcc 180
 ggggtccctg acagggtcag tggcagtgga tcaggcacag attttacact gaaaatcagc 240
 agagtggagg ctgaggatgt tggggtttat tactgcatgc aagctctaca aactcctgc 300
 agttttggcc aggggaccac gctggagatc aaacgtacgg tggccgctcc ctccgtgttc 360
 atcttcccac cttccgacga gcagctgaag tccggcaccg cttctgtcgt gtgcctgctg 420
 aacaacttct acccccgcga ggccaagggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagtcc 480
 ggcaactccc aggaatccgt gaccgagcag gactccaagg acagcaccta ctccctgtcc 540
 tccaccctga cctgttcaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg 600
 acccaccagg gcctgtctag ccccgtgacc aagtctttca accggggcga gtgt 654

10

<210> 463
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 463

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Thr Gly Val Gly

1 5 10

<210> 464
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 464

20

Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys

1 5

<210> 465
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 465

30

Thr His Gly Tyr Gly Ser Ala Ser Tyr Tyr His Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 466
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 466

Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln

1 5 10 15

40

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Thr

20 25 30

Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Ala Val Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser

50 55 60

50

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
85 90 95

Cys Thr His Gly Tyr Gly Ser Ala Ser Tyr Tyr His Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 467

<211> 372

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 467

cagatcacct tgaaggagtc tggctctacg ctgggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctactcagc actactggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcagtcattt attgggatga tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag cagactcacc atcaccaagg acacctcaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catatttctg tacacacgga 300
tatggttcgg cgagttatta ccactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 468

<211> 454

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 468

Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Thr
20 25 30

Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala Val Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
85 90 95

Cys Thr His Gly Tyr Gly Ser Ala Ser Tyr Tyr His Tyr Gly Met Asp

10

20

30

40

50

100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220
Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
355 360 365

10

20

30

40

50

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

10

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 469

<211> 1368

20

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 469

cagatcacct tgaaggagtc tggctctacg ctgggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctactcagc actactggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
cagccccag gaaaggccct ggagtggtt gcagtcattt attgggatga tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag cagactcacc atcaccaagg acacctcaa aaaccaggtg 240
gtccttaciaa tgaccaacat ggacctgtg gacacagcca catatttctg tacacacgga 300
tatggttcgg cgagttatta cactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct cagccagcac caagggcccc tctgtgttcc ctctggcccc ttccagcaag 420
tccacctctg gcggaacagc cgctctgggc tgcctcgtga aggactactt ccccgagcct 480
gtgaccgtgt cctggaactc tggcgctctg accagcggag tgcacacctt cctgtctgtg 540
ctgcagtcct ccggcctgta ctccctgtcc tccgtcgtga ccgtgccttc cagctctctg 600
ggcaccaga cctacatctg caacgtgaac cacaagccct ccaacaccaa ggtggacaag 660
aaggtggaac ccaagtcctg cgacaagacc cacacctgtc cccctgtcc tgcccctgaa 720
ctgctgggcg gacctccgt gttcctgttc ccccaaagc ccaaggacac cctgatgatc 780
tcccggaccc ccgaagtga cctgcgtggg gtggatgtgt cccacgagga cctgaagtg 840
aagtcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag 900
gaacagtaca actccaccta ccgggtggg tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg 960
ctgaacggca aagagtacaa gtgcaagggt tccaacaagg ccctgcctgc ccccatcgaa 1020
aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc cgggaacccc aggtgtacac actgccccct 1080
agcagggacg agctgaccaa gaaccaggtg tccctgacct gtctcgtgaa aggtttctac 1140
ccctccgata tcgccgtgga atgggagtc aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc 1200
acccccctg tgctggactc cgacgggtca ttcttctgt acagcaagct gacagtggac 1260
aagtcccgtt ggcagcaggg caacgtgttc tctgtctccg tgatgcacga ggccctgcac 1320
aaccactaca ccagaagtc cctgtccctg agccccggca agtgatga 1368

30

40

<210> 470

<211> 6

<212> PRT

50

<213> Homo Sapien
<400> 470
Gln Ser Val Thr Asn Tyr
1 5

<210> 471
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 471
Asp Ala Ser
1

10

<210> 472
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 472
Gln His Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

20

<210> 473
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 473
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Asn Tyr
20 25 30

30

Leu Ala Trp His Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

40

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Arg Ser Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 474
<211> 322
<212> DNA

50

<213> Homo Sapien

<400> 474

```

gaaattgtat tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc      60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttacc aactacttag cctggcacca acagaaacct      120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc      180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct      240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcac cgtagcaact ggcctctcac tticggcgga      300
gggaccaagg tggagatcaa ac                                     322

```

<210> 475

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 475

```

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1           5           10          15

```

```

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Asn Tyr
          20          25          30

```

```

Leu Ala Trp His Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
          35          40          45

```

```

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
          50          55          60

```

```

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65          70          75          80

```

```

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Arg Ser Asn Trp Pro Leu
          85          90          95

```

```

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
          100          105          110

```

```

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
          115          120          125

```

```

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
          130          135          140

```

```

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145          150          155          160

```

```

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
          165          170          175

```

```

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
          180          185          190

```

10

20

30

40

50

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 476

<211> 643

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 476

gaaattgtat tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagggttacc aactacttag cctggcacca acagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcac cgtagcaact ggcctctcac ttccggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa accgtacggt ggccgctccc tccgtgttca tcttcccacc 360
 ttccgacgag cagctgaagt ccggcaccgc ttctgtcgtg tgcctgctga acaacttcta 420
 cccccgcgag gccaaagggtc agtggaagggt ggacaacgcc ctgcagtccg gcaactccca 480
 ggaatccgtg accgagcagg actccaagga cagcacctac tccctgtcct ccaccctgac 540
 cctgtccaag gccgactacg agaagcaca ggtgtacgcc tgcgaagtga cccaccaggg 600
 cctgtctagc cccgtgacca agtctttcaa ccggggcgag tgt 643

<210> 477

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 477

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Val Gly

1 5 10

<210> 478

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 478

Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys

1 5

<210> 479

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 479

Thr His Gly Tyr Gly Ser Ala Ser Tyr Tyr His Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 480

<211> 124

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 480

Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45

10

Trp Leu Ala Val Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
85 90 95

20

Cys Thr His Gly Tyr Gly Ser Ala Ser Tyr Tyr His Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 481

<211> 372

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 481

cagatcacct tgaaggagtc tggctctacg ctgggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcagtcattt attgggatga tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctcaa aaaccaggtg 240
gtccttaciaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catatttctg tacacacgga 300
tatggttcgg cgagttatta ccactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

30

<210> 482

<211> 454

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 482

Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

40

50

Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala Val Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
85 90 95

10

Cys Thr His Gly Tyr Gly Ser Ala Ser Tyr Tyr His Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

20

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

30

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

40

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

50

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 483

<211> 1368

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 483

cagatcacct tgaaggagtc tggctctacg ctgggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcagtcattt attgggatga tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctcaa aaaccaggtg 240
gtccttaciaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catatttctg tacacacgga 300
tatggttcgg cgagttatta ccaactacgg atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct cagccagcac caagggcccc tctgtgttcc ctctggcccc ttccagcaag 420
tccacctctg gcggaacagc cgctctgggc tgcctcgtga aggactactt ccccgagcct 480
gtgaccgtgt cctggaactc tggcgctctg accagcggag tgcacacctt ccctgctgtg 540
ctgcagtcct ccggcctgta ctccctgtcc tccgtcgtga ccgtgccttc cagctctctg 600
ggcaccaga cctacatctg caacgtgaac cacaagccct ccaacaccaa ggtggacaag 660
aaggtggaac ccaagtcctg cgacaagacc cacacctgtc ccccttgtcc tgcccctgaa 720
ctgctgggcg gaccttccgt gttcctgttc ccccaaagc ccaaggacac cctgatgac 780
tcccggaccc ccgaagtgaac ctgcgtgggtg gtggatgtgt cccacgagga ccctgaagtg 840

10

20

30

40

50

```

aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag      900
gaacagtaca actccaccta ccgggtgggtg tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg      960
ctgaacggca aagagtacaa gtgcaagggtg tccaacaagg ccctgcctgc ccccatcgaa     1020
aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc cgggaacccc aggtgtacac actgccccct      1080
agcagggacg agctgaccaa gaaccagggtg tccctgacct gtctcgtgaa aggcttctac     1140
ccctccgata tcgccgtgga atgggagtcc aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc      1200
acccccctg tgctggactc cgacgggtca ttcttcctgt acagcaagct gacagtggac      1260
aagtccccgt ggcagcaggg caacgtgttc tctgtctccg tgatgcacga ggccctgcac      1320
aaccactaca cccagaagtc cctgtccctg agccccggca agtgatga                    1368

```

10

```

<210> 484
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 484

```

Gln Ser Val Thr Asn Tyr

1 5

```

<210> 485
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 485

```

Asp Ala Ser

1

```

<210> 486
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 486

```

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr

1 5

```

<210> 487
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 487

```

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Asn Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp His Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

50

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 488

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 488

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagggttacc aactacttag cctggcacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggggc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcctctcac ttctggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 489

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 489

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp His Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

10

20

30

40

50

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 490

<211> 642

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 490

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagggttacc aactacttag cctggcacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcctctcac ttccggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acgtacgggtg gccgctccct ccgtgttcat ctccccacct 360
tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420
ccccgcgagg ccaagggtgca gtggaagggt gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480
gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540
ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgtac ccaccagggc 600
ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 491

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 491

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr
1 5

<210> 492

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 492

Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile

1 5

<210> 493

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 493

Ala Arg Asp Phe Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Ser Pro Tyr Phe Tyr Tyr

1 5 10 15

10

Gly Val Asp Val

20

<210> 494

<211> 127

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 494

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

20

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

30

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Phe Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Ser Pro Tyr Phe Tyr Tyr

100 105 110

Gly Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

40

<210> 495

<211> 381

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 495

cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatatc attagtagta gtggtagtag catatactac 180

50

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctactgtat 240
 ctgcaaatta acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatttt 300
 tacgatattt tgactgatag tccgtacttc tactacggtg tggacgtctg gggccaaggg 360
 accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 496

<211> 457

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 496

10

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

20

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Phe Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Ser Pro Tyr Phe Tyr Tyr
 100 105 110

30

Gly Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala
 115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
 130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
 145 150 155 160

40

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
 165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
 180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
 195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

50

210 215 220
Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
225 230 235 240
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
245 250 255
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
260 265 270
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
275 280 285
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
290 295 300
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
305 310 315 320
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
325 330 335
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
340 345 350
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
355 360 365
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
370 375 380
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
385 390 395 400
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
405 410 415
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
420 425 430
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
435 440 445
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 497
<211> 1377
<212> DNA

10

20

30

40

50

<213> Homo Sapien

<400> 497

```

cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc      60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat cggccaggct      120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtggtagtag catatactac      180
gcagactctg tgaaggggccg attcaccatc tccaggggaca acgccaagaa ctactgtat      240
ctgcaaatta acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatttt      300
tacgatattt tgactgatag tccgtacttc tactacgggtg tggacgtctg gggccaaggg      360
accacgggtca ccgtctcctc agccagcacc aagggcccct ctgtgttccc tctggcccct      420
tccagcaagt ccacctctgg cggaacagcc gctctgggct gcctctgtaa ggactacttc      480
cccgagcctg tgaccgtgtc ctggaactct ggcgtctga ccagcggagt gcacaccttc      540
cctgctgtgc tgcagtcctc cggcctgtac tccctgtcct ccgtcgtgac cgtgccttcc      600
agctctctgg gcacccagac ctacatctgc aacgtgaacc acaagccctc caacaccaag      660
gtggacaaga aggtggaacc caagtcctgc gacaagaccc acacctgtcc cccttgtcct      720
gcccctgaac tgctggggcgg accttccgtg ttctgttcc ccccaaagcc caaggacacc      780
ctgatgatct cccggacccc cgaagtgacc tgcgtgggtg tggatgtgtc ccacgaggac      840
cctgaagtga agttcaattg gtacgtggac ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag      900
cctagagagg aacagtacaa ctccacctac cgggtgggtg ccgtgctgac cgtgctgcac      960
caggattggc tgaacggcaa agagtacaag tgcaagggtg ccaacaaggc cctgcctgcc      1020
cccatcgaaa agaccatctc caaggccaag ggccagcccc gggaaccca ggtgtacaca      1080
ctgcccccta gcaggacga gctgaccaag aaccagggtg ccctgacctg tctcgtgaaa      1140
ggcttctacc cctccgatat cgccgtggaa tgggagtcca acggccagcc tgagaacaac      1200
tacaagacca cccccctgt gctggactcc gacggctcat tcttctgtg cagcaagctg      1260
acagtggaca agtcccgggtg gcagcagggc aacgtgttct cctgctccgt gatgcacgag      1320
gccctgcaca accactacac ccagaagtcc ctgtccctga gccccggcaa gtgatga      1377

```

10

20

<210> 498

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 498

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
 1 5 10

30

<210> 499

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 499

Leu Gly Ser
 1

40

<210> 500

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 500

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Arg Thr
 1 5

50

<210> 501
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 501

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

10

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

20

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95

Leu Gln Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 502
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien
 <400> 502

30

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca gaggctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
 tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
 tccgggggtcc ctgacagggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
 cggacgttcg gccaaaggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 503
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 503

40

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

50

35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 504

<211> 657

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 504

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta ttggattgg 120
 tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
 tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
 cggacgttcg gccaagggac caaggtggaa atcaaacgta cggtggccgc tccctccgtg 360
 ttcattctcc caccttccga cgagcagctg aagtccggca cgcttctgt cgtgtgcctg 420
 ctgaacaact tctacccccg cgaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 480
 tccggcaact cccaggaatc cgtgaccgag caggactcca aggacagcac ctactcctg 540
 tcctccaccc tgaccctgtc caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgctgcgaa 600

gtgacccacc agggcctgtc tagcccccgtg accaagtctt tcaaccgggg cgagtgt 657

<210> 505

<211> 239

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 505

Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly Ser
1 5 10 15

Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu Asp Leu
20 25 30

Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln
35 40 45

Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser Tyr Arg
50 55 60

Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala
65 70 75 80

Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Arg Cys
85 90 95

Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val Lys Val
100 105 110

Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro
115 120 125

Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro Lys
130 135 140

Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly Lys
145 150 155 160

Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val Thr
165 170 175

Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys Thr
180 185 190

Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val Ile
195 200 205

Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr Ile Glu Gly
210 215 220

Arg Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys His His His His His His

10

20

30

40

50

225 230 235

<210> 506
<211> 179
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 506

Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asn Tyr Glu Met Phe Ile Phe His Asn Gly
1 5 10 15

Gly Val Gln Ile Leu Cys Lys Tyr Pro Asp Ile Val Gln Gln Phe Lys
 20 25 30

Met Gln Leu Leu Lys Gly Gly Gln Ile Leu Cys Asp Leu Thr Lys Thr
 35 40 45

Lys Gly Ser Gly Asn Thr Val Ser Ile Lys Ser Leu Lys Phe Cys His
 50 55 60

Ser Gln Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu Tyr Asn Leu Asp
65 70 75 80

His Ser His Ala Asn Tyr Tyr Phe Cys Asn Leu Ser Ile Phe Asp Pro
 85 90 95

Pro Pro Phe Lys Val Thr Leu Thr Gly Gly Tyr Leu His Ile Tyr Glu
 100 105 110

Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys Phe Trp Leu Pro Ile Gly Cys Ala
 115 120 125

Ala Phe Val Val Val Cys Ile Leu Gly Cys Ile Leu Ile Cys Trp Leu
 130 135 140

Thr Lys Lys Lys Tyr Ser Ser Ser Val His Asp Pro Asn Gly Glu Tyr
145 150 155 160

Met Phe Met Arg Ala Val Asn Thr Ala Lys Lys Ser Arg Leu Thr Asp
 165 170 175

Val Thr Leu

<210> 507
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo Sapien
<400> 507

Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asn Tyr Glu Met Phe Ile Phe His Asn Gly
1 5 10 15

10

20

30

40

50

Gly Val Gln Ile Leu Cys Lys Tyr Pro Asp Ile Val Gln Gln Phe Lys
20 25 30

Met Gln Leu Leu Lys Gly Gly Gln Ile Leu Cys Asp Leu Thr Lys Thr
35 40 45

Lys Gly Ser Gly Asn Thr Val Ser Ile Lys Ser Leu Lys Phe Cys His
50 55 60

Ser Gln Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu Tyr Asn Leu Asp
65 70 75 80

10

His Ser His Ala Asn Tyr Tyr Phe Cys Asn Leu Ser Ile Phe Asp Pro
85 90 95

Pro Pro Phe Lys Val Thr Leu Thr Gly Gly Tyr Leu His Ile Tyr Glu
100 105 110

Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys Phe
115 120

20

<210> 508

<211> 199

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 508

Met Lys Ser Gly Leu Trp Tyr Phe Phe Leu Phe Cys Leu Arg Ile Lys
1 5 10 15

Val Leu Thr Gly Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asn Tyr Glu Met Phe Ile
20 25 30

30

Phe His Asn Gly Gly Val Gln Ile Leu Cys Lys Tyr Pro Asp Ile Val
35 40 45

Gln Gln Phe Lys Met Gln Leu Leu Lys Gly Gly Gln Ile Leu Cys Asp
50 55 60

Leu Thr Lys Thr Lys Gly Ser Gly Asn Thr Val Ser Ile Lys Ser Leu
65 70 75 80

40

Lys Phe Cys His Ser Gln Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu
85 90 95

Tyr Asn Leu Asp His Ser His Ala Asn Tyr Tyr Phe Cys Asn Leu Ser
100 105 110

Ile Phe Asp Pro Pro Pro Phe Lys Val Thr Leu Thr Gly Gly Tyr Leu
115 120 125

50

His Ile Tyr Glu Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys Phe Trp Leu Pro
130 135 140

Ile Gly Cys Ala Ala Phe Val Val Val Cys Ile Leu Gly Cys Ile Leu
145 150 155 160

Ile Cys Trp Leu Thr Lys Lys Lys Tyr Ser Ser Ser Val His Asp Pro
165 170 175

Asn Gly Glu Tyr Met Phe Met Arg Ala Val Asn Thr Ala Lys Lys Ser
180 185 190

10

Arg Leu Thr Asp Val Thr Leu
195

<210> 509

<211> 33

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 509

20

Lys Tyr Ser Ser Ser Val His Asp Pro Asn Gly Glu Tyr Met Phe Met
1 5 10 15

Arg Ala Val Asn Thr Ala Lys Lys Ser Arg Leu Thr Asp Val Thr Leu
20 25 30

Met

<210> 510

<211> 128

<212> PRT

<213> Mus Musculus

<400> 510

30

Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asp His Arg Met Phe Ser Phe His Asn Gly
1 5 10 15

Gly Val Gln Ile Ser Cys Lys Tyr Pro Glu Thr Val Gln Gln Leu Lys
20 25 30

Met Arg Leu Phe Arg Glu Arg Glu Val Leu Cys Glu Leu Thr Lys Thr
35 40 45

40

Lys Gly Ser Gly Asn Ala Val Ser Ile Lys Asn Pro Met Leu Cys Leu
50 55 60

Tyr His Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu Asn Asn Pro Asp
65 70 75 80

Ser Ser Gln Gly Ser Tyr Tyr Phe Cys Ser Leu Ser Ile Phe Asp Pro
85 90 95

50

Pro Pro Phe Gln Glu Arg Asn Leu Ser Gly Gly Tyr Leu His Ile Tyr
100 105 110

Glu Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys Ile Val Val Gln Val Thr Glu
115 120 125

<210> 511

<211> 121

<212> PRT

<213> Mus Musculus

<400> 511

Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asp His Arg Met Phe Ser Phe His Asn Gly
1 5 10 15

Gly Val Gln Ile Ser Cys Lys Tyr Pro Glu Thr Val Gln Gln Leu Lys
20 25 30

Met Arg Leu Phe Arg Glu Arg Glu Val Leu Cys Glu Leu Thr Lys Thr
35 40 45

Lys Gly Ser Gly Asn Ala Val Ser Ile Lys Asn Pro Met Leu Cys Leu
50 55 60

Tyr His Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu Asn Asn Pro Asp
65 70 75 80

Ser Ser Gln Gly Ser Tyr Tyr Phe Cys Ser Leu Ser Ile Phe Asp Pro
85 90 95

Pro Pro Phe Gln Glu Arg Asn Leu Ser Gly Gly Tyr Leu His Ile Tyr
100 105 110

Glu Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys
115 120

<210> 512

<211> 147

<212> PRT

<213> Mus Musculus

<400> 512

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asp His Arg Met Phe Ser Phe
20 25 30

His Asn Gly Gly Val Gln Ile Ser Cys Lys Tyr Pro Glu Thr Val Gln
35 40 45

10

20

30

40

50

Gln Leu Lys Met Arg Leu Phe Arg Glu Arg Glu Val Leu Cys Glu Leu
50 55 60

Thr Lys Thr Lys Gly Ser Gly Asn Ala Val Ser Ile Lys Asn Pro Met
65 70 75 80

Leu Cys Leu Tyr His Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu Asn
85 90 95

Asn Pro Asp Ser Ser Gln Gly Ser Tyr Tyr Phe Cys Ser Leu Ser Ile
100 105 110

10

Phe Asp Pro Pro Pro Phe Gln Glu Arg Asn Leu Ser Gly Gly Tyr Leu
115 120 125

His Ile Tyr Glu Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys Ile Val Val Gln
130 135 140

Val Thr Glu
145

20

<210> 513
<211> 199
<212> PRT
<213> Cynomologus
<400> 513

Met Lys Ser Gly Leu Trp Tyr Phe Phe Leu Phe Cys Leu His Met Lys
1 5 10 15

Val Leu Thr Gly Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asn Tyr Glu Met Phe Ile
20 25 30

30

Phe His Asn Gly Gly Val Gln Ile Leu Cys Lys Tyr Pro Asp Ile Val
35 40 45

Gln Gln Phe Lys Met Gln Leu Leu Lys Gly Gly Gln Ile Leu Cys Asp
50 55 60

Leu Thr Lys Thr Lys Gly Ser Gly Asn Lys Val Ser Ile Lys Ser Leu
65 70 75 80

40

Lys Phe Cys His Ser Gln Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu
85 90 95

Tyr Asn Leu Asp Arg Ser His Ala Asn Tyr Tyr Phe Cys Asn Leu Ser
100 105 110

Ile Phe Asp Pro Pro Pro Phe Lys Val Thr Leu Thr Gly Gly Tyr Leu
115 120 125

50

His Ile Tyr Glu Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys Phe Trp Leu Pro
130 135 140

Ile Gly Cys Ala Thr Phe Val Val Val Cys Ile Phe Gly Cys Ile Leu
145 150 155 160

Ile Cys Trp Leu Thr Lys Lys Lys Tyr Ser Ser Thr Val His Asp Pro
165 170 175

Asn Gly Glu Tyr Met Phe Met Arg Ala Val Asn Thr Ala Lys Lys Ser
180 185 190

10

Arg Leu Thr Gly Thr Thr Pro
195

<210> 514

<211> 120

<212> PRT

<213> Cynomologus

<400> 514

20

Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asn Tyr Glu Met Phe Ile Phe His Asn Gly
1 5 10 15

Gly Val Gln Ile Leu Cys Lys Tyr Pro Asp Ile Val Gln Gln Phe Lys
20 25 30

Met Gln Leu Leu Lys Gly Gly Gln Ile Leu Cys Asp Leu Thr Lys Thr
35 40 45

Lys Gly Ser Gly Asn Lys Val Ser Ile Lys Ser Leu Lys Phe Cys His
50 55 60

30

Ser Gln Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu Tyr Asn Leu Asp
65 70 75 80

Arg Ser His Ala Asn Tyr Tyr Phe Cys Asn Leu Ser Ile Phe Asp Pro
85 90 95

Pro Pro Phe Lys Val Thr Leu Thr Gly Gly Tyr Leu His Ile Tyr Glu
100 105 110

40

Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys
115 120

<210> 515

<211> 240

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 515

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu

50

1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
 20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
 35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
 50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
 85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
 100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
 115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
 130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
 165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
 180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
 195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
 210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr Trp Ser
225 230 235 240
〈210〉 516
〈211〉 302
〈212〉 PRT
〈213〉 Homo Sapien
〈400〉 516
Met Arg Leu Gly Ser Pro Gly Leu Leu Phe Leu Leu Phe Ser Ser Leu

10

20

30

40

50

1 5 10 15
Arg Ala Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp
 20 25 30
Val Glu Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn
 35 40 45
Asp Val Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr
 50 55 60
Tyr His Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr
65 70 75 80
Arg Asn Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe
 85 90 95
Ser Leu Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His
 100 105 110
Cys Leu Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val
 115 120 125
Glu Val Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser
 130 135 140
Ala Pro His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser
145 150 155 160
Ile Asn Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp
 165 170 175
Asn Ser Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn
 180 185 190
Met Arg Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr
 195 200 205
Pro Ser Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln
 210 215 220
Asn Leu Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp
225 230 235 240
Lys Ile Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 245 250 255
Trp Ser Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala
 260 265 270

10

20

30

40

50

Ile Gly Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly
275 280 285

Ala Trp Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val
290 295 300

<210> 517

<211> 113

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 517

Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu
1 5 10 15

Thr Ala Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu
20 25 30

Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu
35 40 45

Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp
50 55 60

Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu
65 70 75 80

Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu
85 90 95

Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu
100 105 110

Thr

<210> 518

<211> 113

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 518

Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu
1 5 10 15

Thr Gln Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu
20 25 30

Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu
35 40 45

Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp
50 55 60

10

20

30

40

50

Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu
65 70 75 80

Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu
85 90 95

Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu
100 105 110

Thr

<210> 519
<211> 336
<212> DNA
<213> Homo Sapien
<400> 519

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttgagga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtc gagcctcctg catagtgatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc tactcgggcc 180
tccgggttcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaaaactccg 300
ctcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 520
<211> 657
<212> DNA
<213> Homo Sapien
<400> 520

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttgagga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtc gagcctcctg catagtgatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc tactcgggcc 180
tccgggttcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaaaactccg 300
ctcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaacgta cgggtggccgc tccctccgtg 360
ttcatcttcc caccttccga cgagcagctg aagtccggca ccgcttctgt cgtgtgcctg 420
ctgaacaact tctacccccg cgaggccaag gtgcagtggga aggtggacaa cgccctgcag 480
tccgggaact cccaggaatc cgtgaccgag caggactcca aggacagcac ctactccctg 540
tcttccaccc tgaccctgtc caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgctgcgaa 600
gtgaccacc aggccctgtc tagccccgtg accaagtctt tcaaccgggg cgagtgt 657

<210> 521
<211> 372
<212> DNA
<213> Homo Sapien
<400> 521

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggt gtggtacggc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggagt cacctttgat gattatggca tgagctgggt ccgccaagct 120
ccaggaagg ggctggagt ggtctctggt attaattgga atggtggcga cacagattat 180
tcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

10

20

30

40

50

ctacaaatga atagtctgag agccgaggac acggccttgt attactgtgc gagggatttc 300
 tatggttcgg ggagttatta tcacgttcct ttgactact ggggccaggg aatcctggtc 360
 accgtctcct ca 372

<210> 522

<211> 1368

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 522

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggt gtggtacggc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgtag cctctggagt cacctttgat gattatggca tgagctgggt cgcgaagct 120
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtctctggt attaattgga atggtggcga cacagattat 180
 tcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctacaaatga atagtctgag agccgaggac acggccttgt attactgtgc gagggatttc 300
 tatggttcgg ggagttatta tcacgttcct ttgactact ggggccaggg aatcctggtc 360
 accgtctcct cagccagcac caaggggcccc tctgtgttcc ctctggcccc ttccagcaag 420
 tccacctctg gcggaacagc cgctctgggc tgcctcgtga aggactactt ccccgagcct 480
 gtgaccgtgt cctggaactc tggcgctctg accagcggag tgcacacctt cctgtctgtg 540
 ctgcagtcct ccggcctgta ctccctgtcc tccgtcgtga ccgtgccttc cagctctctg 600
 ggcacccaga cctacatctg caacgtgaac cacaagccct ccaacaccaa ggtggacaag 660
 aaggtggaac ccaagtcctg cgacaagacc cacacctgtc ccccttgtcc tgccccgtga 720
 ctgctgggcg gaccttccgt gttcctgttc ccccaaagc ccaaggacac cctgatgatc 780
 tcccggaccc ccgaagtgaac ctgctgggtg gtggatgtgt cccacgagga cctgaagtg 840
 aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag 900
 gaacagtaca actccaccta ccgggtgggt tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg 960
 ctgaacggca aagagtacaa gtgcaagggtg tccaacaagg ccctgcctgc ccccatcgaa 1020
 aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc cgggaacccc aggtgtacac actgccccct 1080
 agcagggacg agctgaccaa gaaccagggtg tccctgacct gtctcgtgaa aggtttctac 1140
 cctccgata tcgccgtgga atgggagtc aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc 1200
 accccccctg tgctggactc cgacggctca ttcttctgt acagcaagct gacagtggac 1260
 aagtcccgtt ggcagcaggg caacgtgttc tctgtctccg tgatgcacga ggccctgcac 1320
 aaccactaca ccagaagtc cctgtccctg agccccggca agtgatga 1368

<210> 523

<211> 990

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 523

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60
 ggcacagcgg ccttgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtc 120
 tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtctca 180
 ggactctact cctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240
 tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300
 aaatcttgtg aaaaaactca cacatgcccc ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360
 ccgtcagctt tctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctt 420
 gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480
 tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540
 agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600
 gagtacaagt gcaaggcttc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660
 aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840
 ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcagggtg 900
 cagcagggga acgtcttctc atgtccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960
 cagaagagcc tctccctgtc cccgggtaaa 990

<210> 524

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 524

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205

10

20

30

40

50

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

10

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

20

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 525

<211> 990

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 525

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60
ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg 120
tggaactcag gcgcctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtcct acagtcctca 180
ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300
aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccc cgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360
ccgtcagtct tctcttccc cccaaaaccc aaggacacc tcatgatctc ccggaccct 420
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cagcaagacc ctgagggtcaa gttcaactgg 480
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540
agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc gtcttgacc aggactggct gaatggcaag 600
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggatgag 720
ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840
ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900
cagcagggga acatcttctc atgtccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

30

40

<210> 526

<211> 330

<212> PRT

50

<213> Homo Sapien

<400> 526

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

10

20

30

40

50

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

10

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 527

<211> 978

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 527

20

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60
 agcacagccg ccttgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg 120
 tggaaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca 180
 ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 240
 tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 300
 aaatgttgtg tcgagtgtccc accgtgtccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 360
 ctcttcccc caaaaccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 420
 gtgggtgggtg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 480
 gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 540
 gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 600
 aaggtctcca acaaaggcct ccagcccc atcgagaaaa ccatctcaa aaccaaaggg 660
 cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 720
 caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 780
 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 840
 ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcagggaac 900
 gtcttctcat gtcctgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 960
 tccctgtctc cgggtaaa 978

30

<210> 528

<211> 326

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 528

40

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

50

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

10

20

30

40

50

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325

<210> 529

<211> 978

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 529

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60
 agcacagcgg ccttgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg 120
 tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180
 ggactctact cctcagcag cgtgggtgacc gtgacctcca gcaacttcgg caccagacc 240
 tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 300
 aaatgttgtg tcgagtgtccc accgtgtccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 360
 ctcttcccc caaaaccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 420
 gtgggtgggtg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 480
 atggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttcgt 540
 gtggtcagcg tcctcacctg cgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 600
 aaggtctcca acaaaggcct ccagcccc atcgagaaaa ccatctcaa aaccaaaggg 660
 cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 720
 caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 780
 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 840
 ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 900
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacaca gaagagcctc 960
 tccctgtctc cgggtaaa 978

<210> 530

<211> 326

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 530

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Thr Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

10

20

30

40

50

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Met Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 531
<211> 978
<212> DNA

10

20

30

40

50

<213> Homo Sapien

<400> 531

```
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag      60
agcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgtcg    120
tggaactcag gcgctctgac cagcggcggtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca    180
ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc      240
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc      300
aaatgttgtg tcgagtggcc accgtgcccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc      360
ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc      420
gtgggtgggtg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc      480
gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttcctg      540
gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc      600
aaggtctcca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg      660
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac      720
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatcg cgtggagtgg      780
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac      840
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac      900
gtcttctcat gtcctgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc     960
tccctgtctc cgggtaaa                                978
```

10

20

<210> 532

<211> 326

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 532

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1           5           10          15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
          20          25          30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
          35          40          45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
          50          55          60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65          70          75          80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
          85          90          95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
          100         105         110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
          115         120         125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
```

30

40

50

130 135 140
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 145 150 155 160
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 165 170 175
 Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 180 185 190
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 195 200 205
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325

<210> 533

<211> 978

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 533

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60
 agcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg 120
 tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180
 ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 240
 tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 300
 aaatgttgtg tcgagtgcc accgtgccca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 360
 ctcttcccc caaaaccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 420

gtgggtgggtg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 480
 gtggagggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 540
 gtggtcagcg tcctcaccgt cgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 600
 aaggtctcca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 660
 cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 720
 caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatctc cgtggagtgg 780
 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 840
 ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcagggtggc gcagggggaaac 900
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacaca gaagagcctc 960
 tccctgtctc cgggtaaa 978

10

<210> 534
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 534

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

20

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

30

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 115 120 125

40

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

50

180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ser Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 535

<211> 318

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 535

ggtcagccca aggctgcccc ctcggtcact ctgttccac cctcctctga ggagcttcaa 60
gccaacaagg ccacactggg gtgtctcgta agtgacttca acccgggagc cgtgacagtg 120
gcctggaagg cagatggcag ccccgtaag gtgggagtg agaccaccaa accctccaaa 180
caaagcaaca acaagtatgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgcccga gcagtggaag 240
tcccacagaa gctacagctg ccgggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg 300
gcccctgcag aatgctct 318

<210> 536

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 536

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Val Ser Asp

20 25 30
 Phe Asn Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro
 35 40 45
 Val Lys Val Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
 50 55 60
 Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
 65 70 75 80
 Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Arg Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
 85 90 95
 Glu Lys Thr Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 100 105

<210> 537
 <211> 990
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien
 <400> 537

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60
 ggcacagcgg ccttgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg 120
 tggaactcag gcgccttgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180
 ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240
 tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300
 aaatcttgtg acaaaaactca cacatgcccc ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360
 ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctt 420
 gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgagggtcaa gttcaactgg 480
 tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcggggagga gcagtacaac 540
 agcacgtacc ggggtgtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600
 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660
 aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggatgag 720
 ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840
 ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcagggtg 900
 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 538
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 538

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
 1 5 10 15
 Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
 20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 539

<211> 157

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 539

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn Ile Ser
20 25 30

Ala Glu Lys Gly Gly Ser Ile Ile Leu Gln Cys His Leu Ser Ser Thr
35 40 45

Thr Ala Gln Val Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln Gln Asp Gln Leu Leu
50 55 60

Ala Ile Cys Asn Ala Asp Leu Gly Trp His Ile Ser Pro Ser Phe Lys
65 70 75 80

Asp Arg Val Ala Pro Gly Pro Gly Leu Gly Leu Thr Leu Gln Ser Leu
85 90 95

Thr Val Asn Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Ile Tyr His Thr Tyr Pro
100 105 110

Asp Gly Thr Tyr Thr Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu Glu Ser Ser
115 120 125

Val Ala Glu His Gly Ala Arg Phe Gln Ile Pro Ile Glu Gly Arg Asp
130 135 140

Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys His His His His His His
145 150 155

10

20

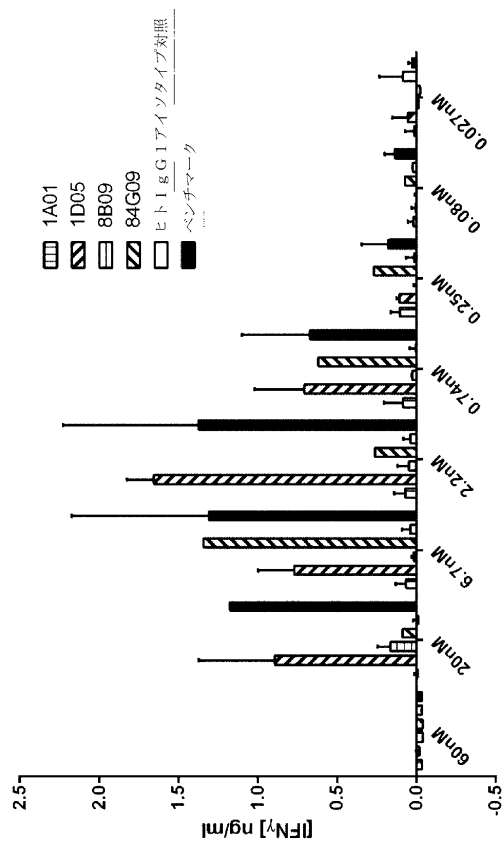
30

40

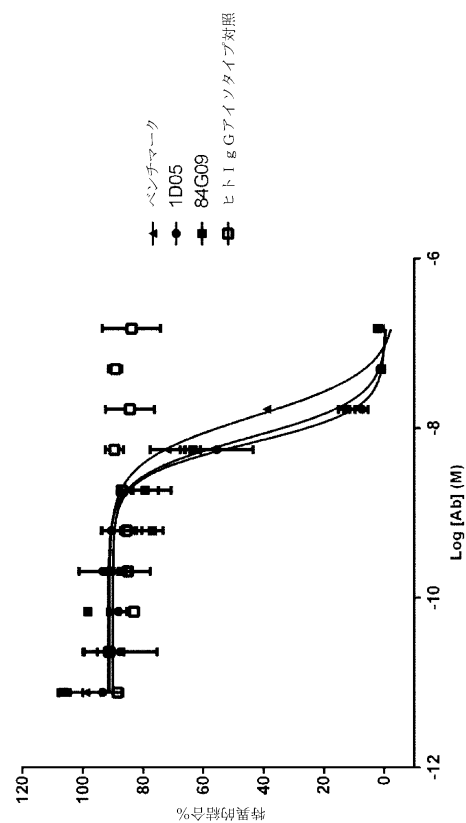
50

【図面】

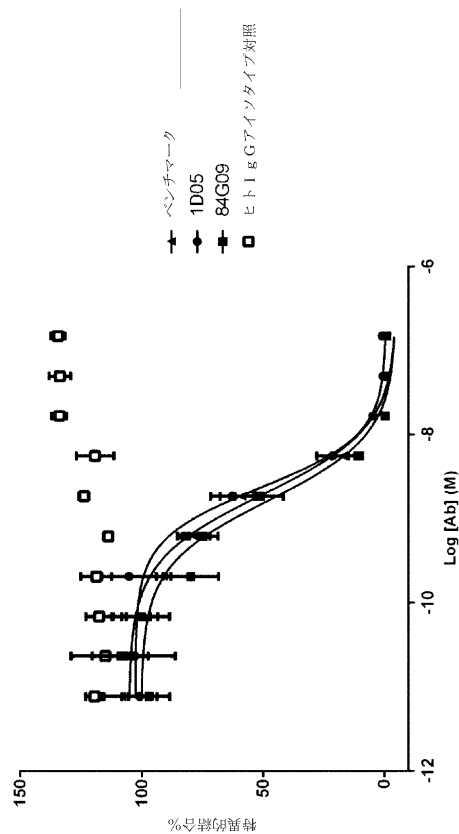
【図 1】



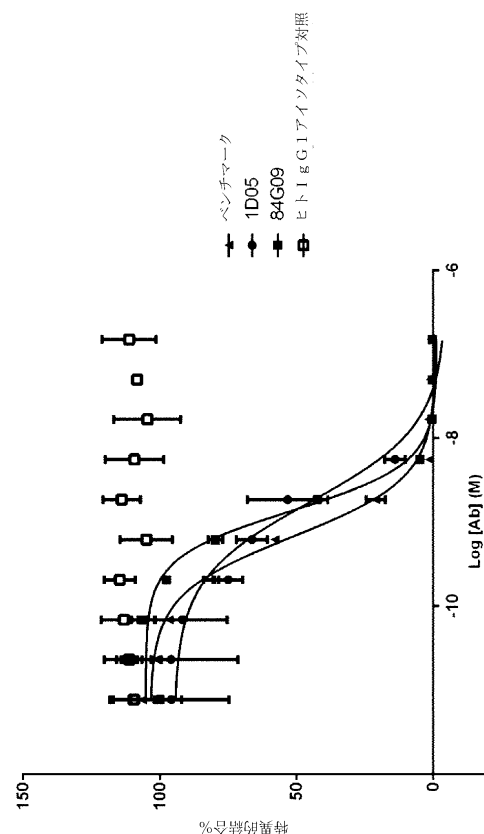
【図 2】



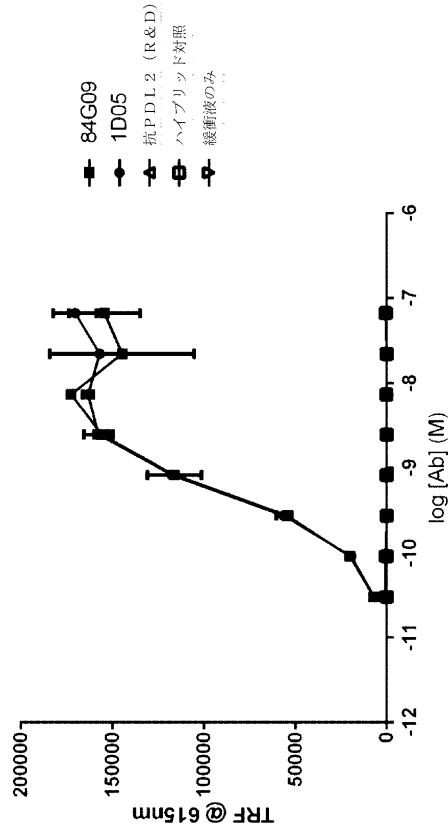
【図 3】



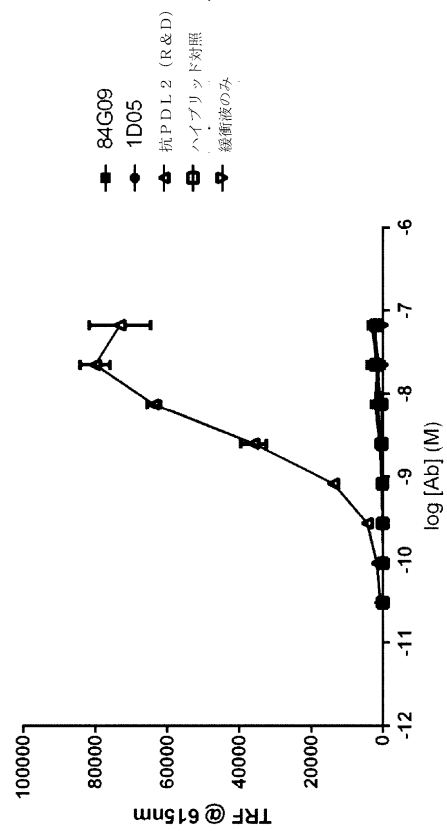
【図 4】



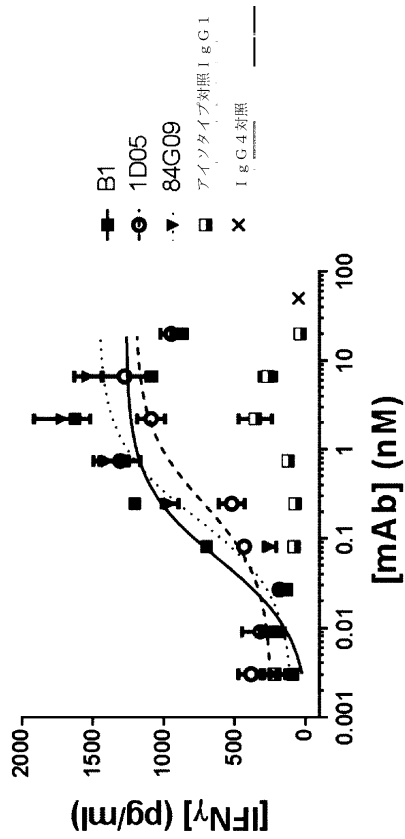
【図 5 a】



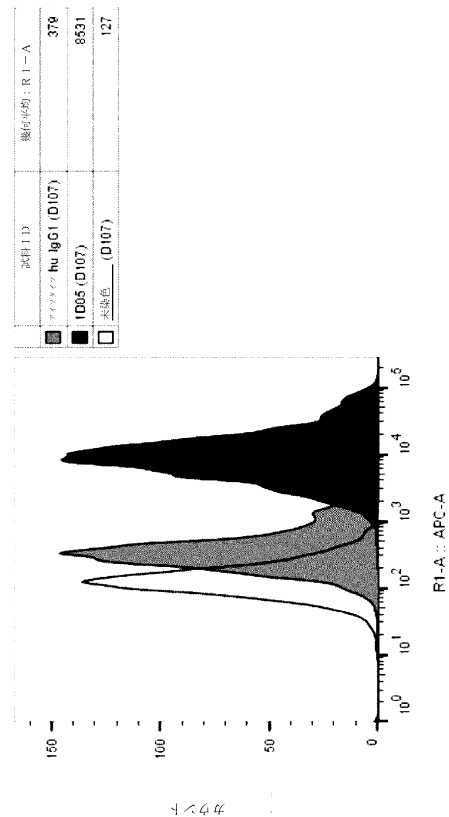
【図 5 b】



【図 6】



【図 7 a】



10

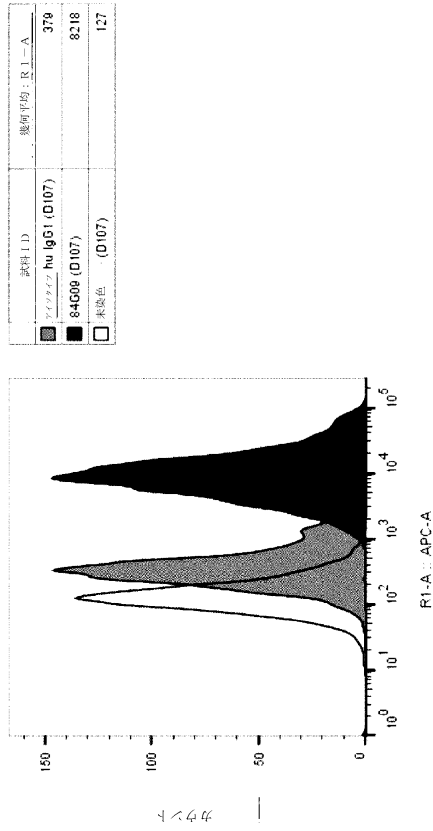
20

30

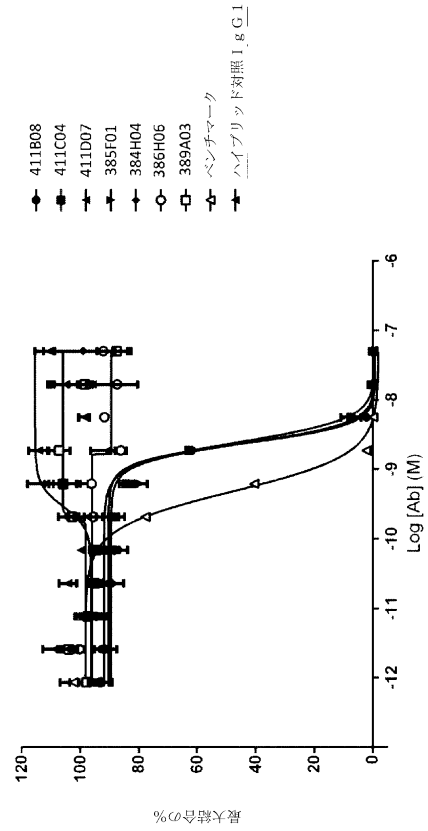
40

50

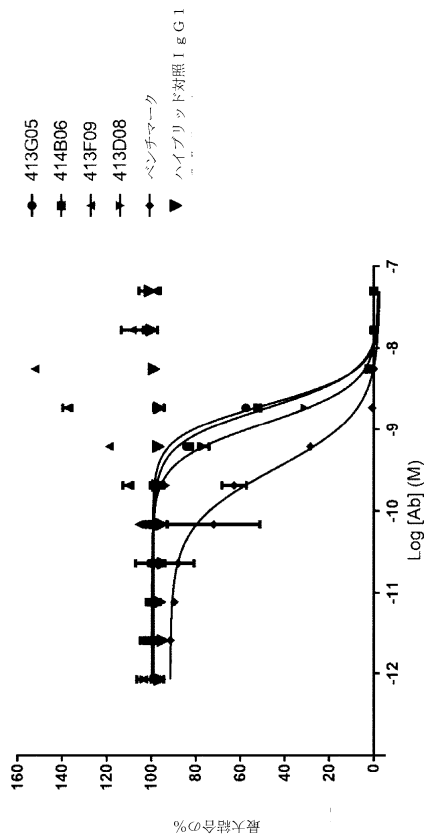
【図 7 b】



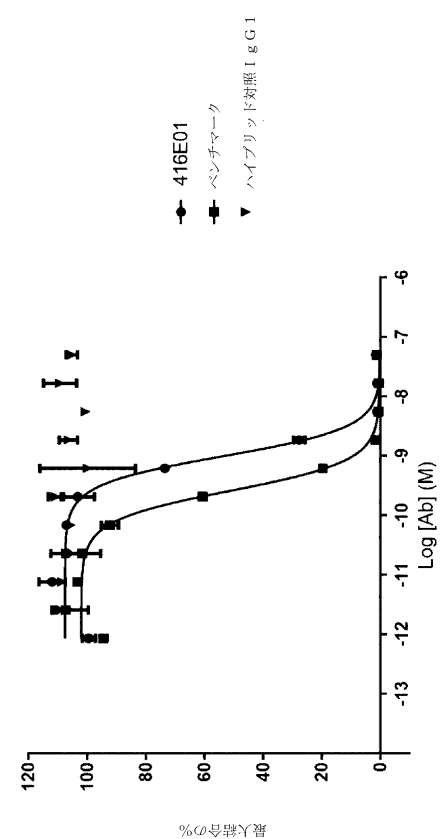
【図 8 a】



【図 8 b】



【図 8 c】



10

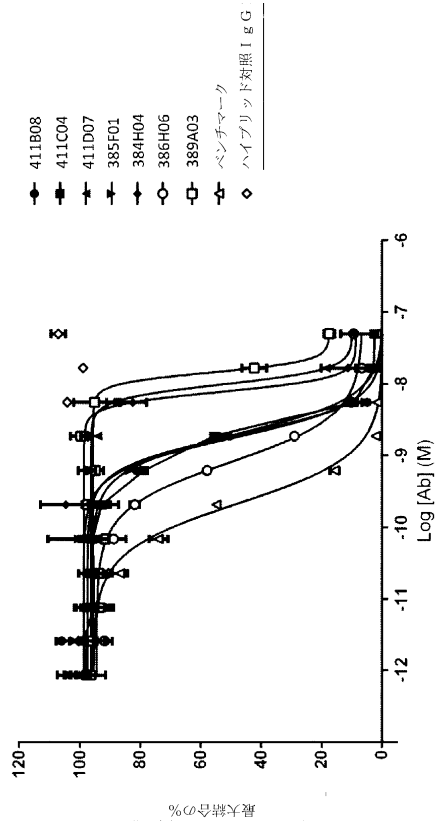
20

30

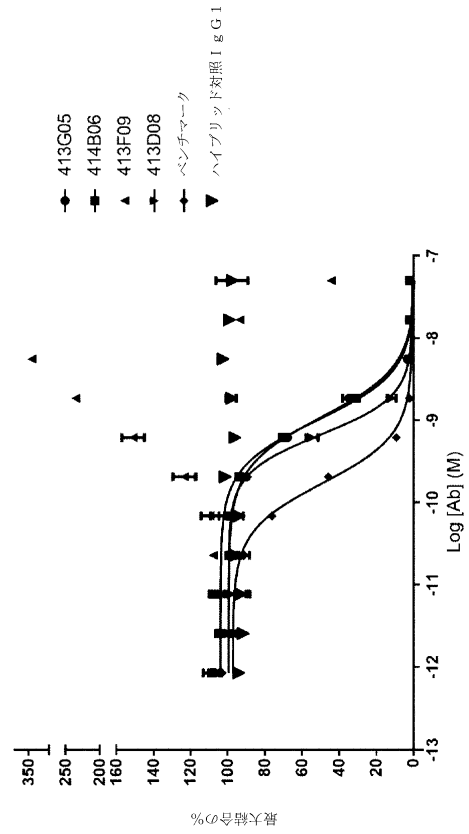
40

50

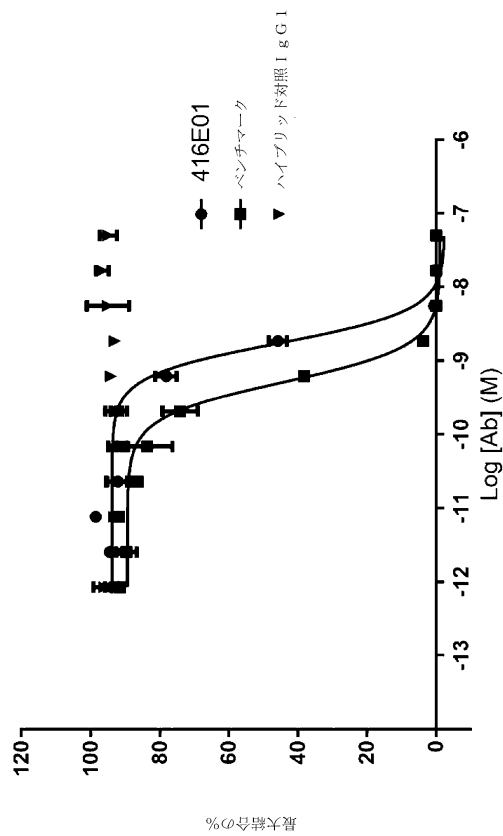
【図 9 a】



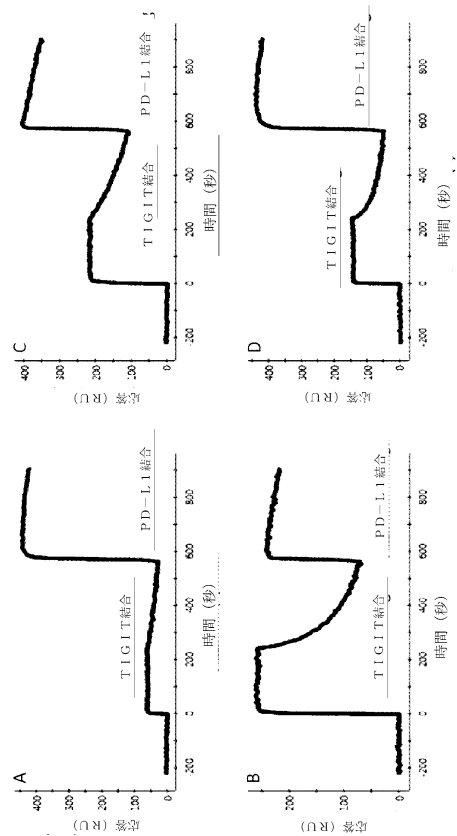
【図 9 b】



【図 9 c】



【図 10】



10

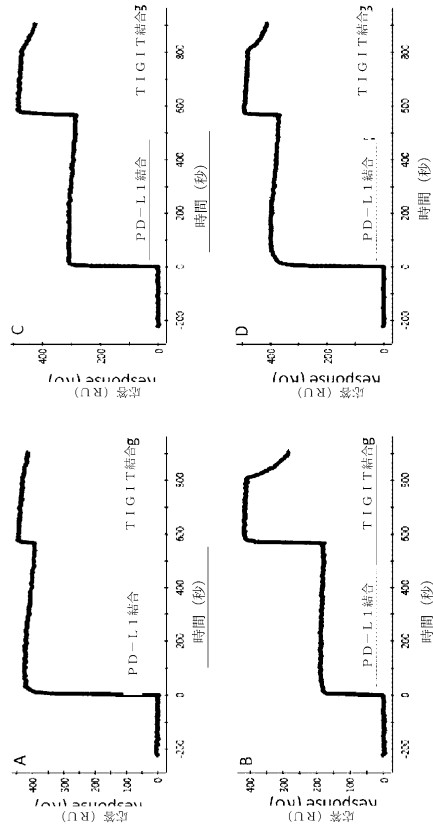
20

30

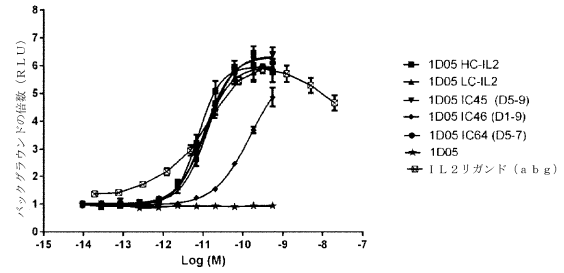
40

50

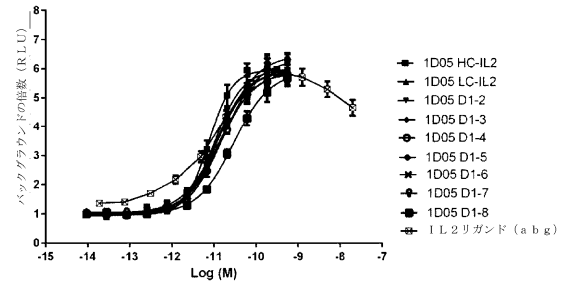
【図 1 1】



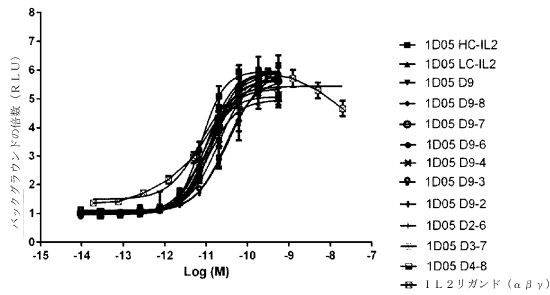
【図 1 2 (a) - 1】



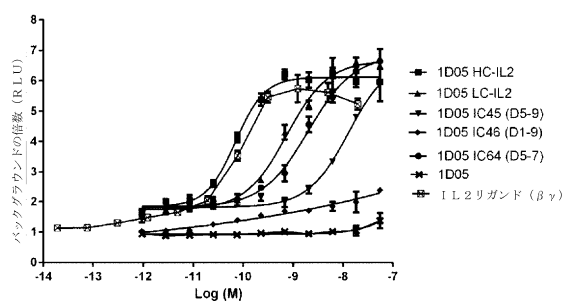
T F 1 α β γ 細胞 (I 1) の増殖に対する
1 D 0 5 - I L 2 構築物の効果



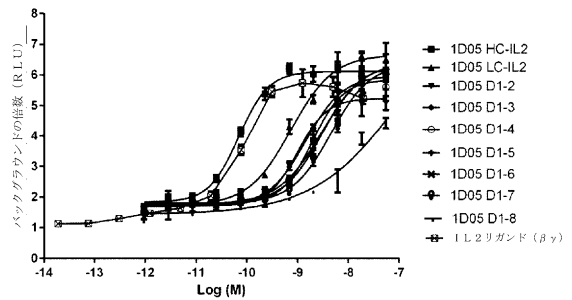
【図 1 2 (a) - 2】



【図 1 2 (b) - 1】



T F 1 β γ 細胞 (I 1) の増殖に対する
1 D 0 5 - I L 2 構築物の効果



10

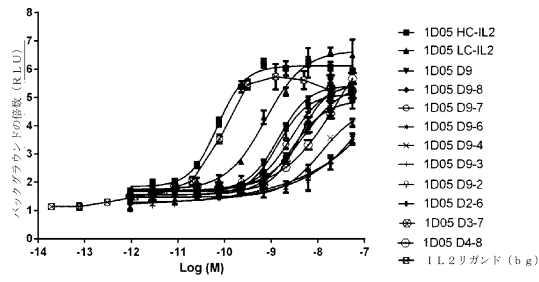
20

30

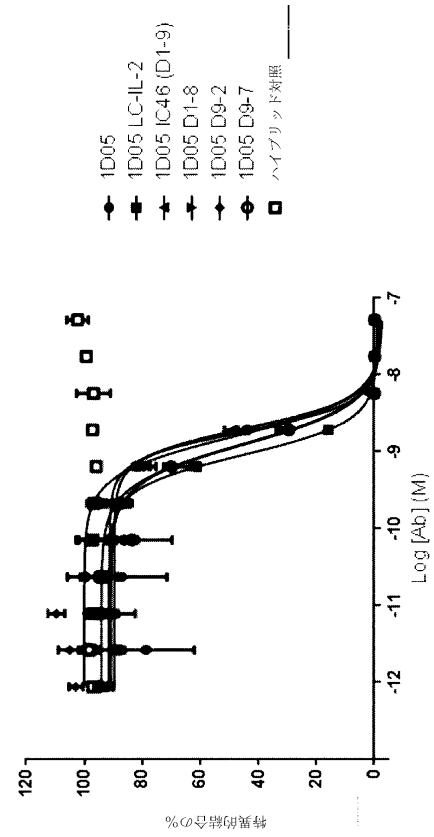
40

50

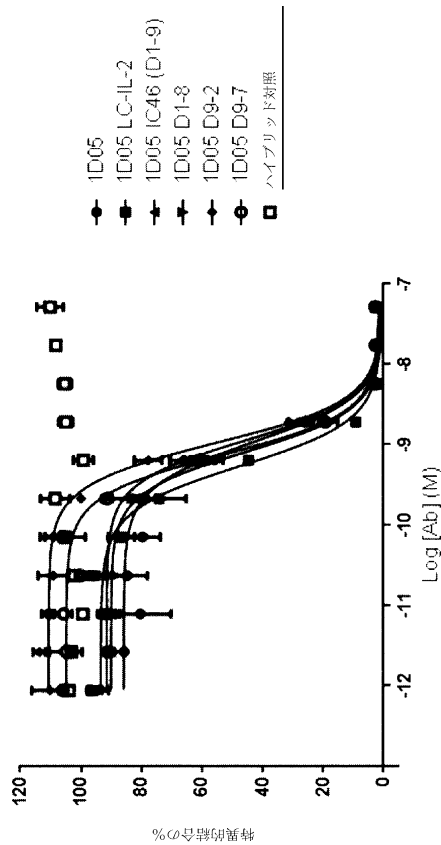
【図 12 (b) - 2】



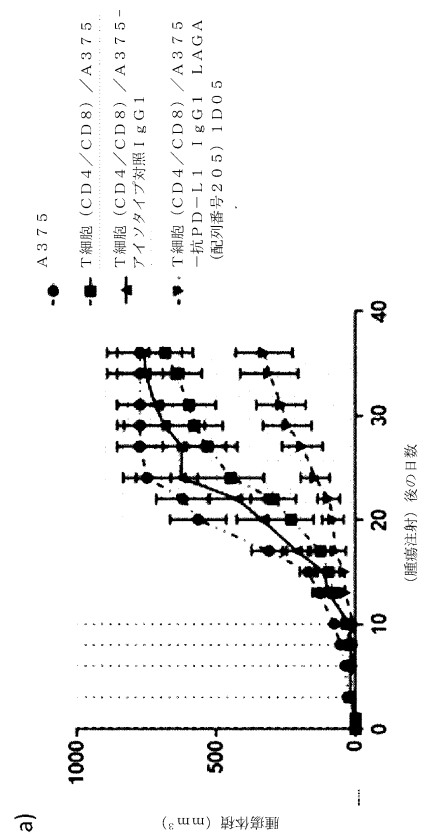
【図 13 (a)】



【図 13 (b)】



【図 14 - 1】



10

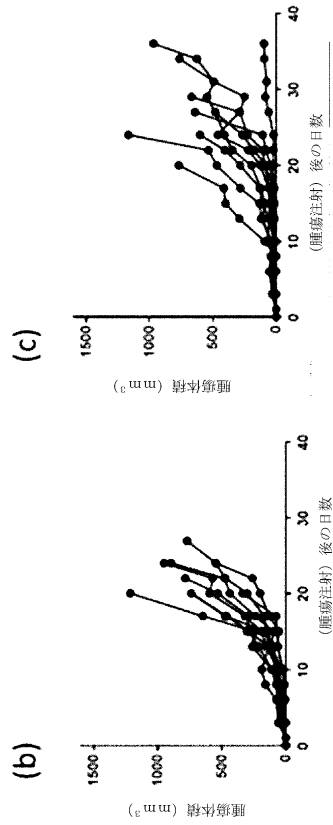
20

30

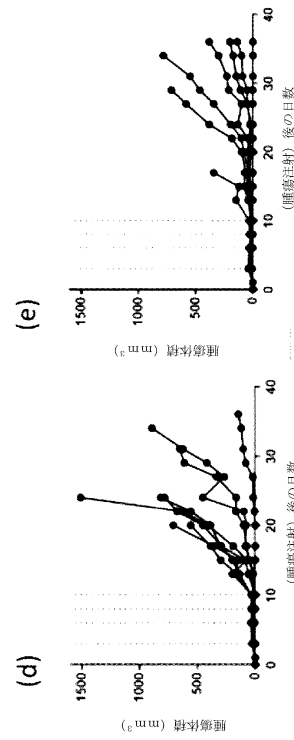
40

50

【図 1 4 - 2】

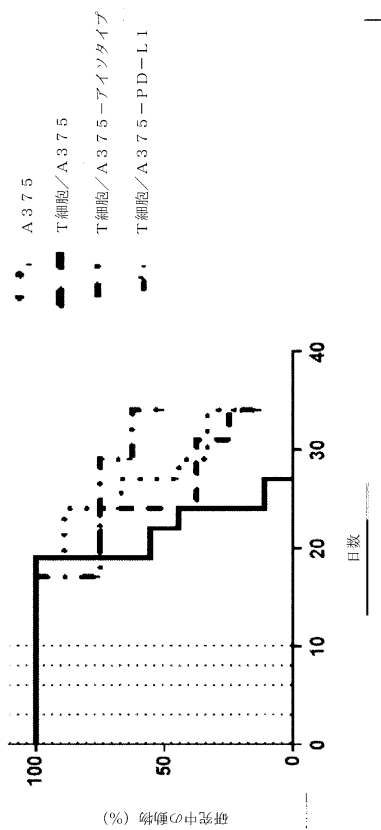


【図 1 4 - 3】

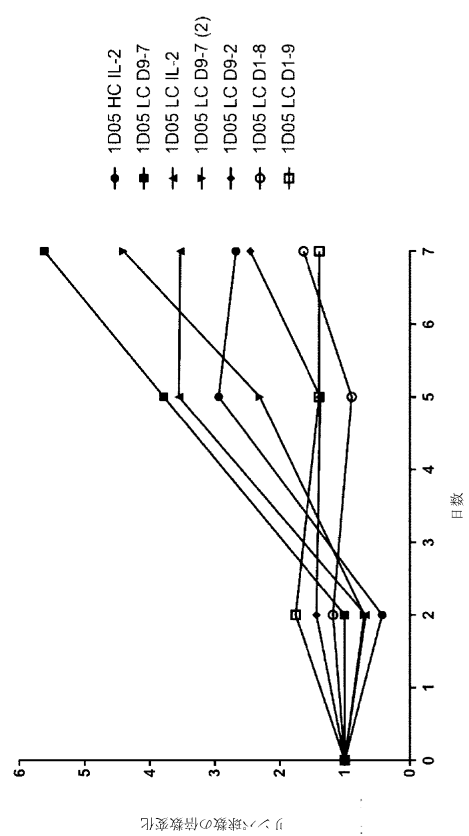


121

【図 1 5】



【図 1 6】



10

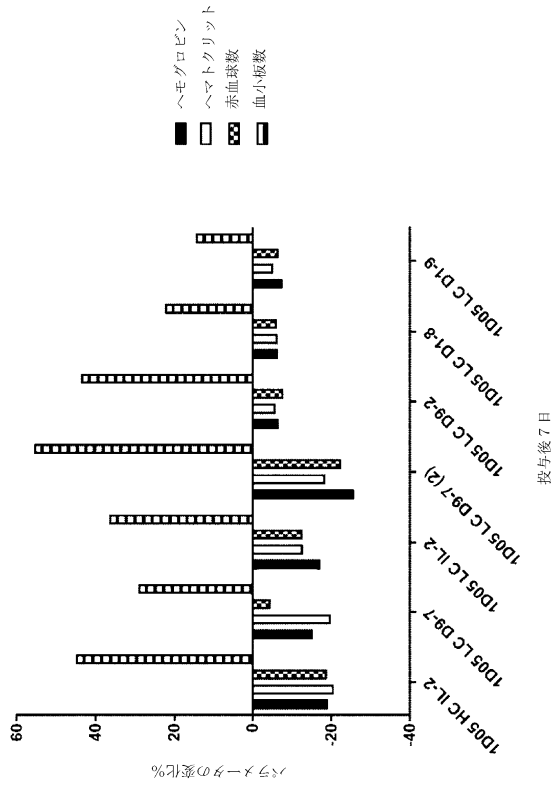
20

30

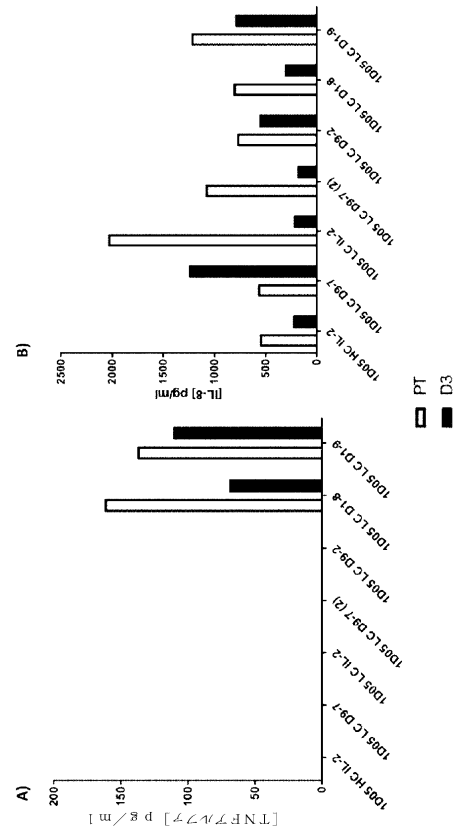
40

50

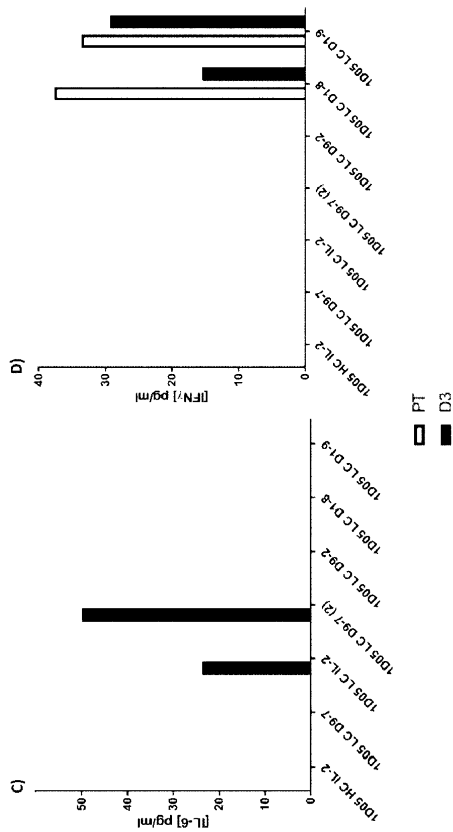
【図 17】



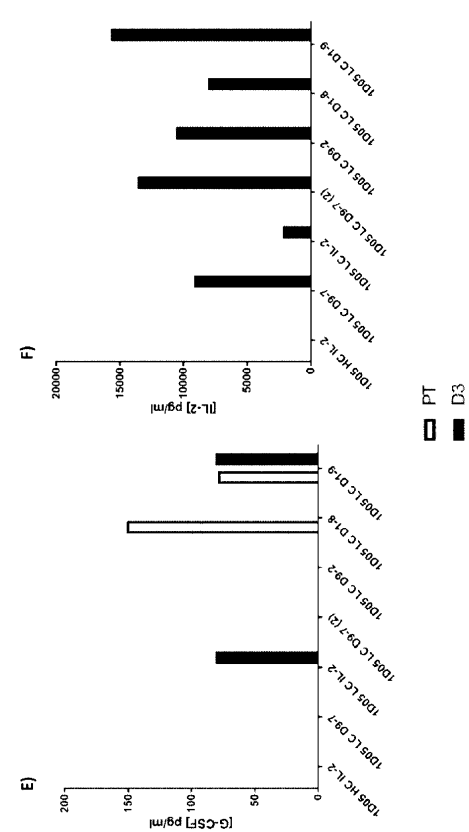
【図 18 - 1】



【図 18 - 2】



【図 18 - 3】



10

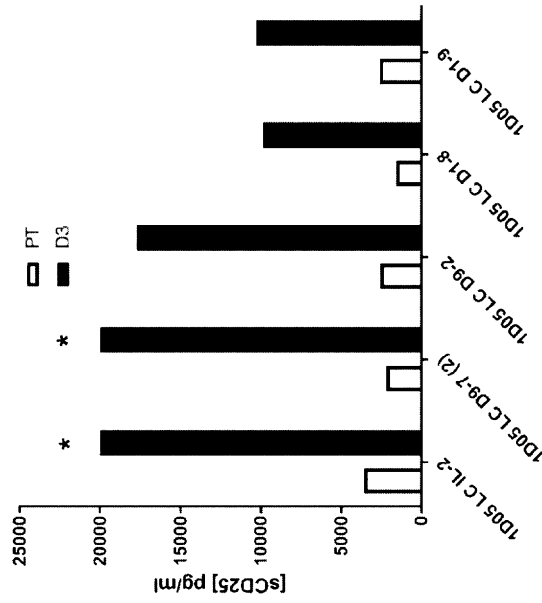
20

30

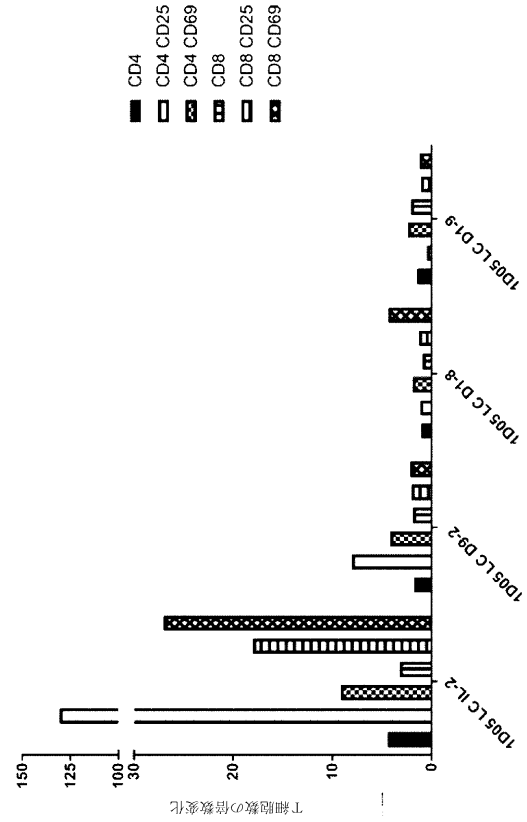
40

50

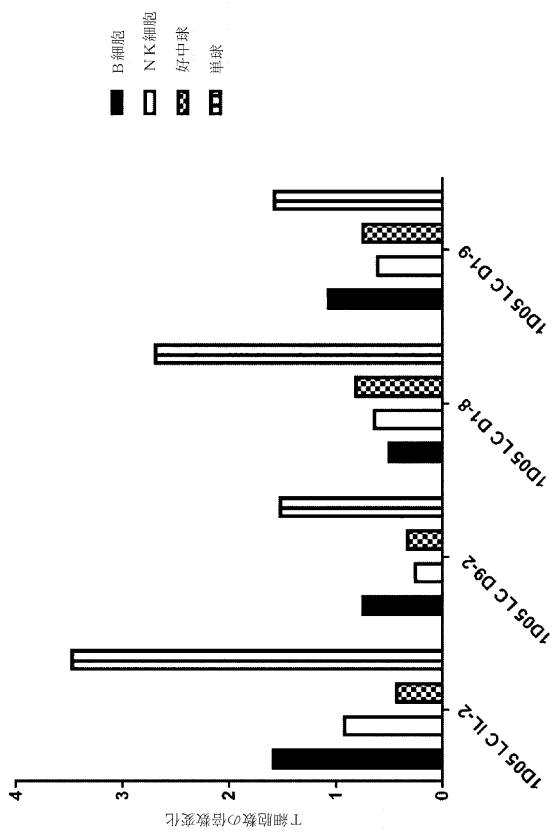
【図 19】



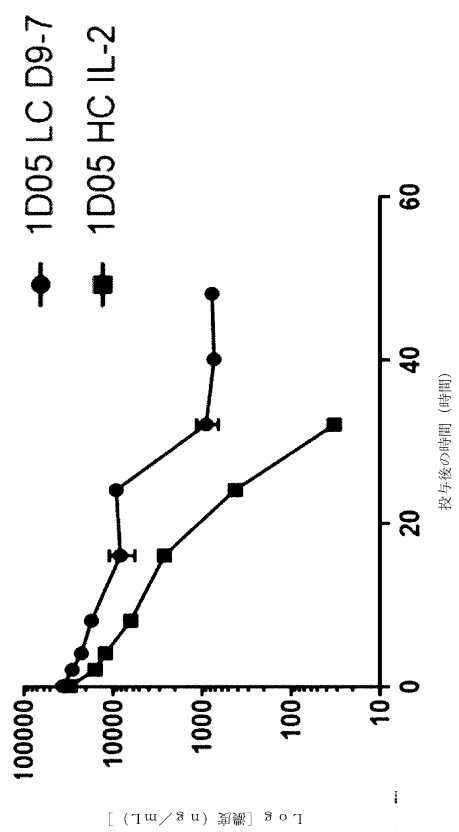
【図 20 a】



【図 20 b】



【図 21 a】



10

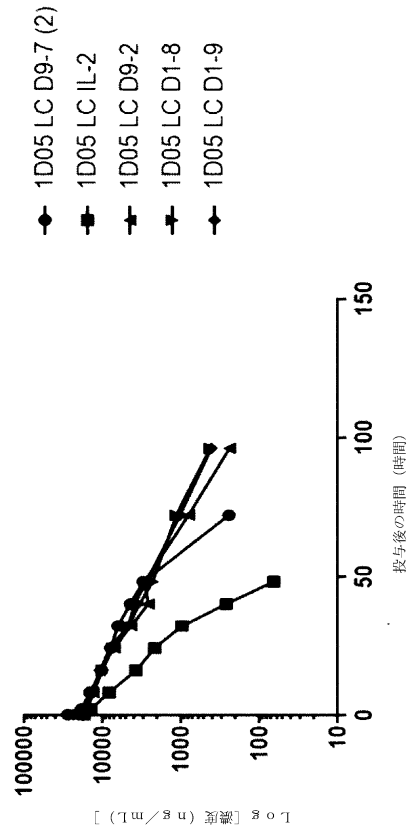
20

30

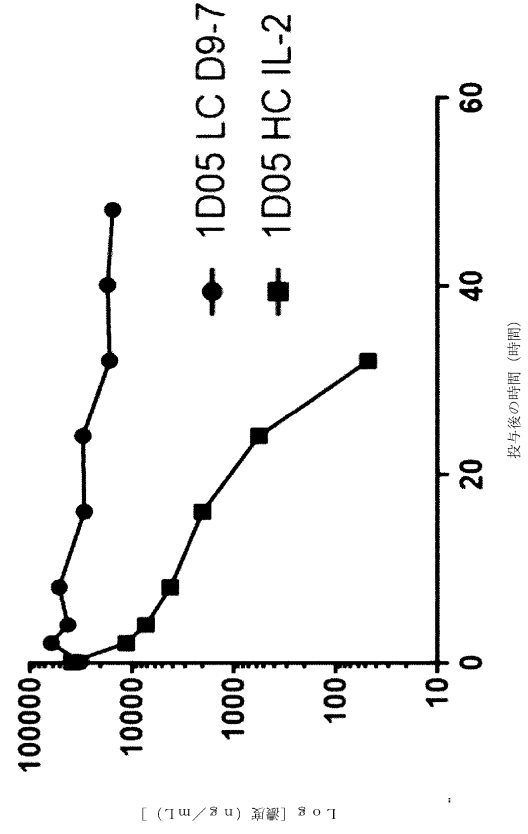
40

50

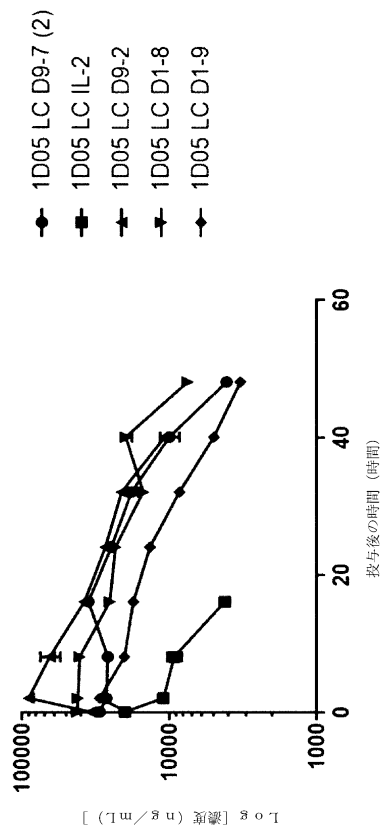
【図 2 1 b】



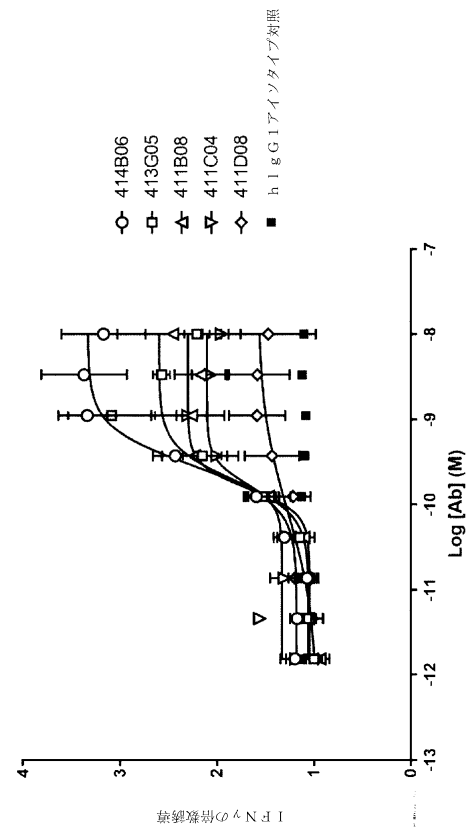
【図 2 1 c】



【図 2 1 d】



【図 2 2 a】



10

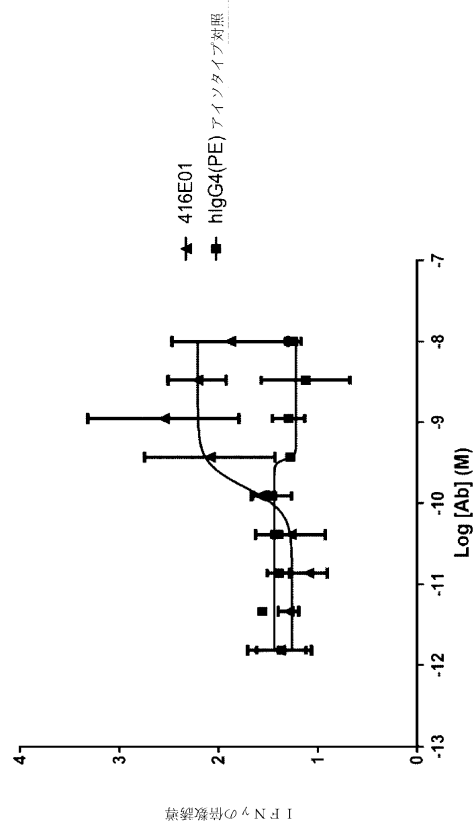
20

30

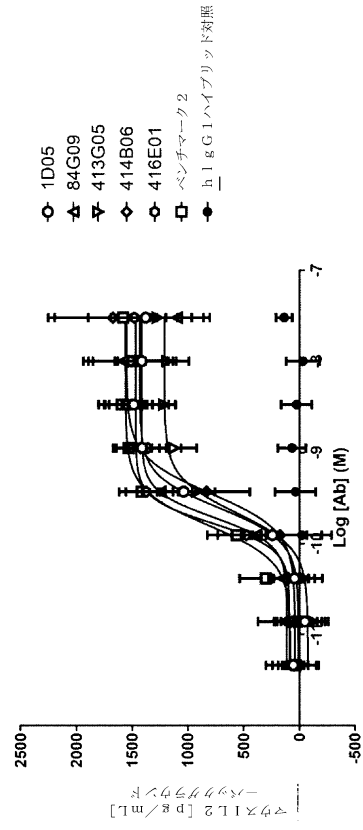
40

50

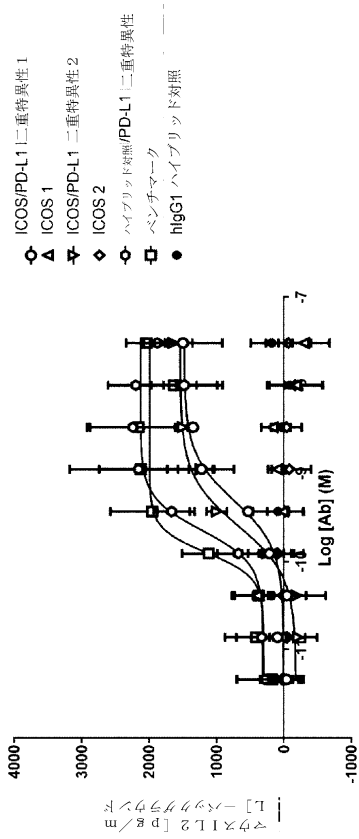
【図 2 2 b】



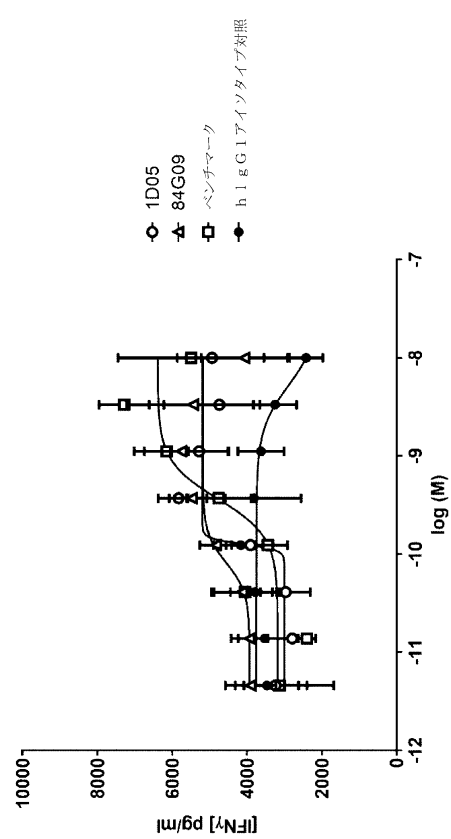
【図 2 3 (a)】



【図 2 3 (b)】



【図 2 4 (a)】



10

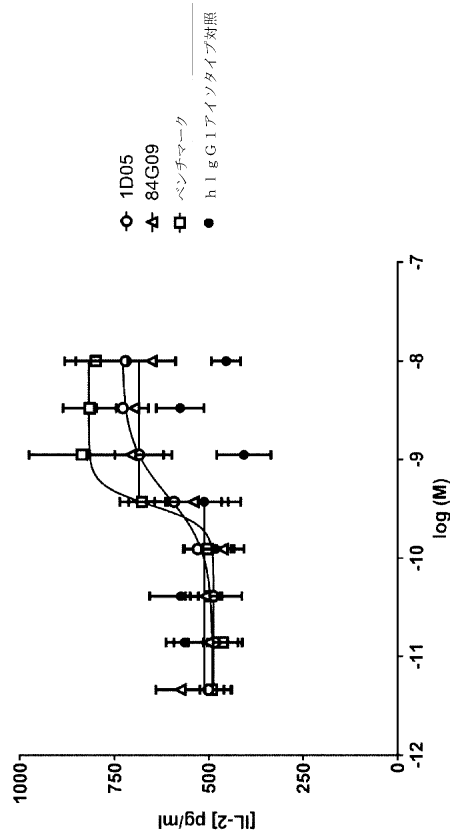
20

30

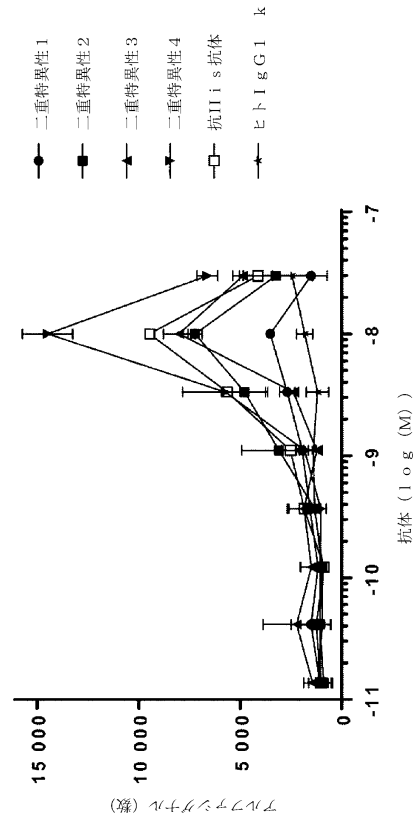
40

50

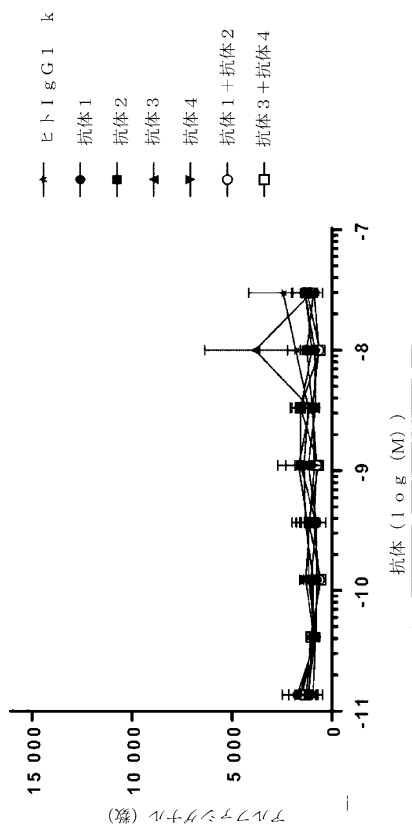
【図 2 4 (b) 】



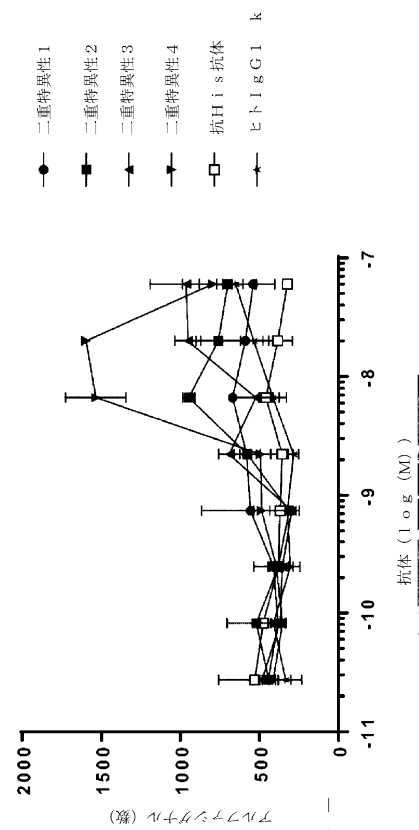
【図 2 5 (a) 】



【図 2 5 (b) 】



【図 2 6 (a) 】



10

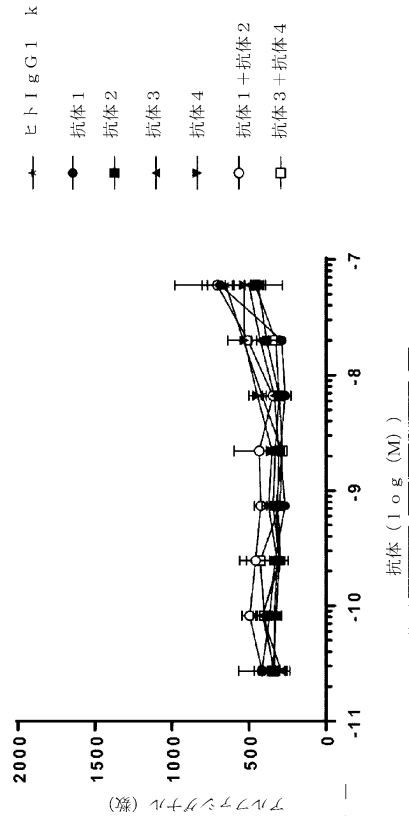
20

30

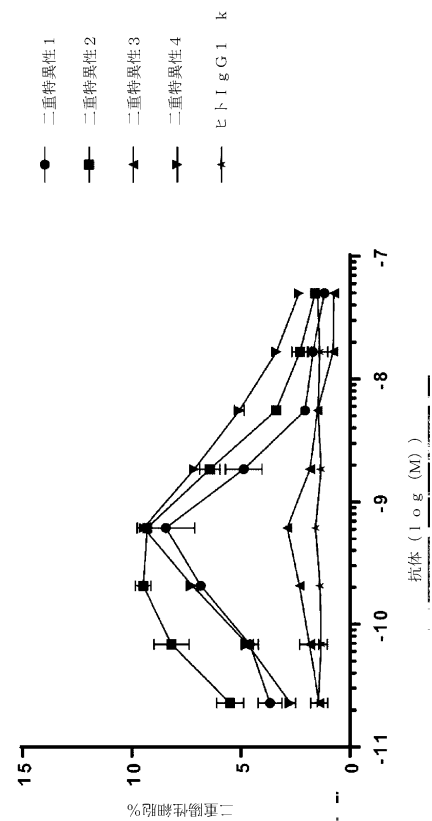
40

50

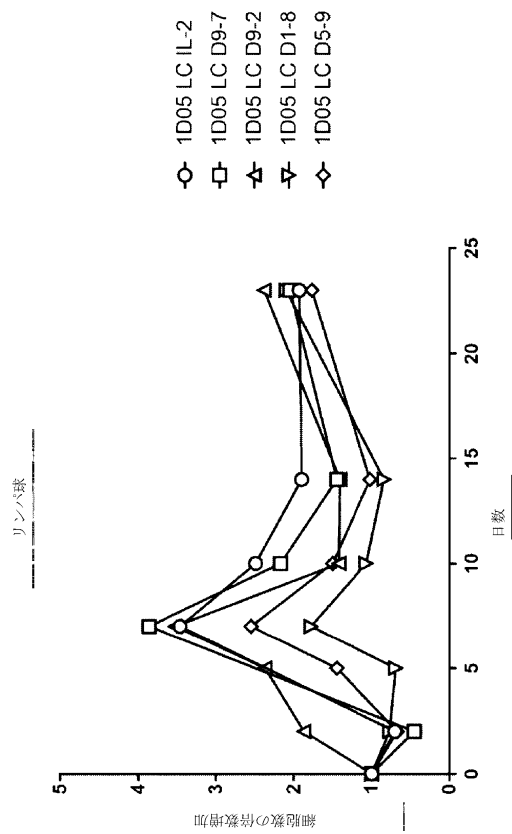
【図 26 (b)】



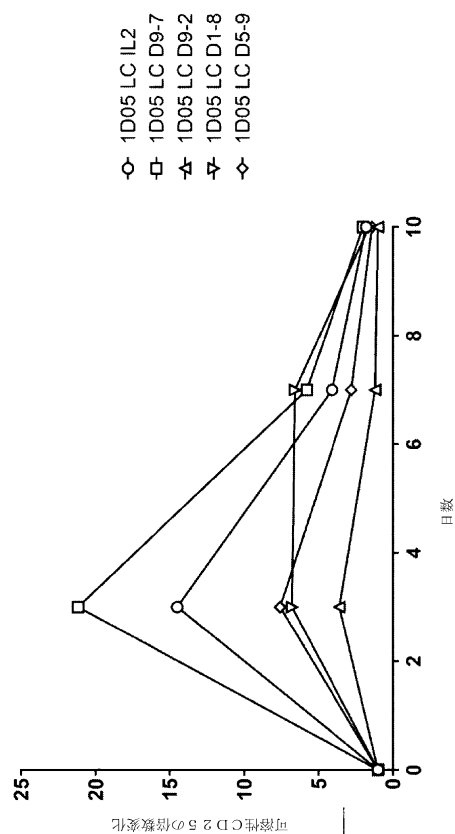
【図 27】



【図 28】



【図 29】



10

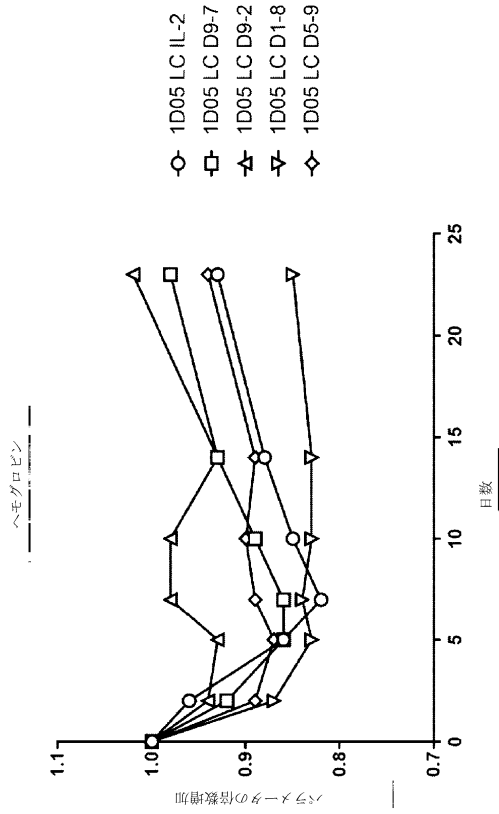
20

30

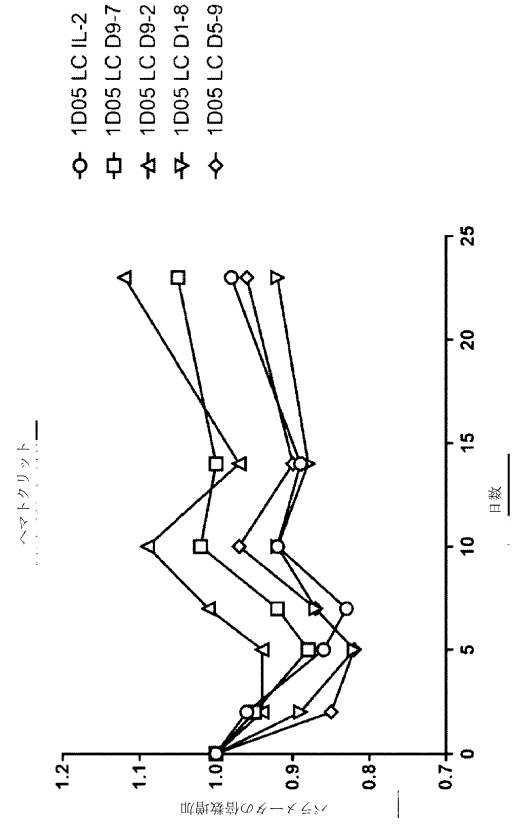
40

50

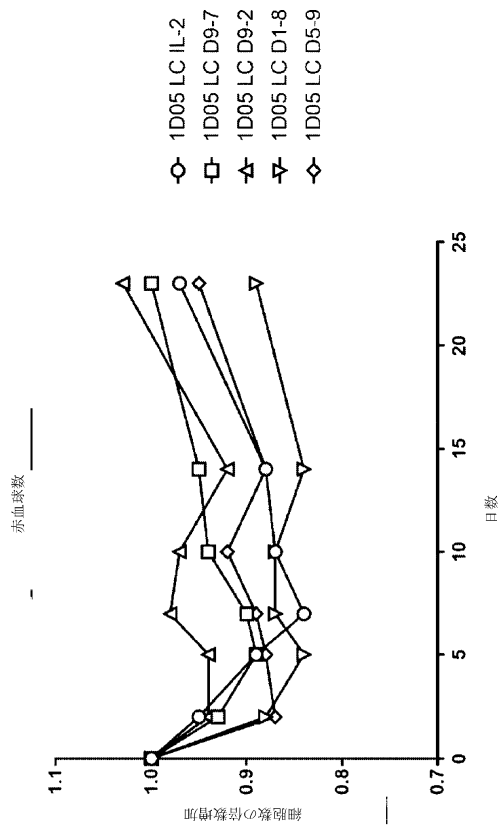
【図 3 0 (a) 】



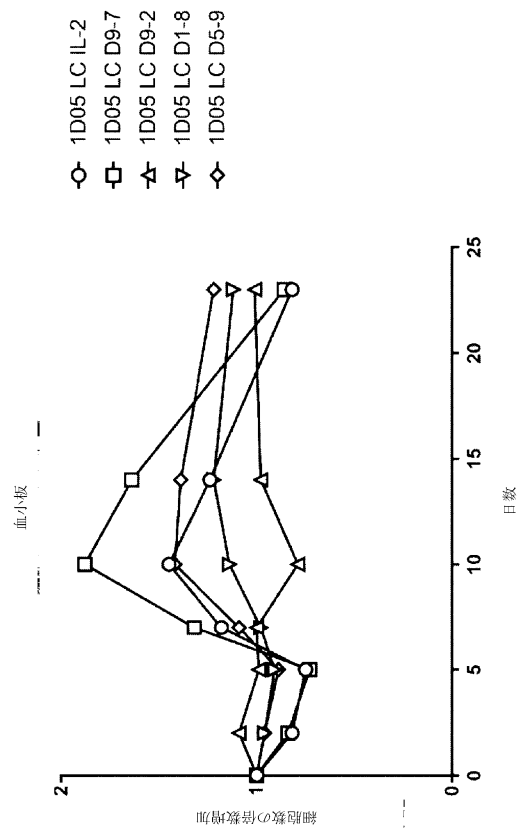
【図 3 0 (b) 】



【図 3 0 (c) 】



【図 3 0 (d) 】



10

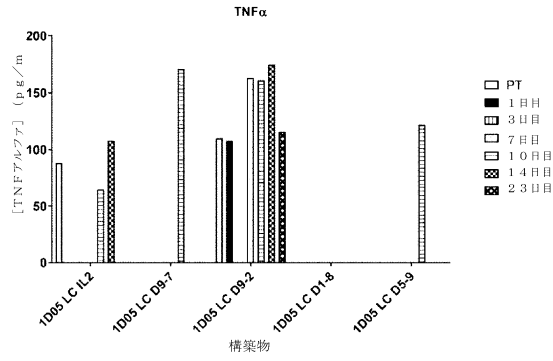
20

30

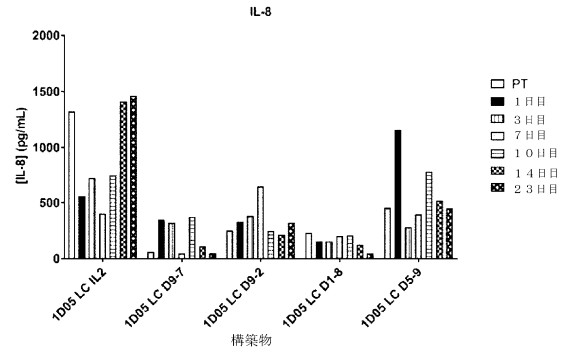
40

50

【図 3 1 (a) 】

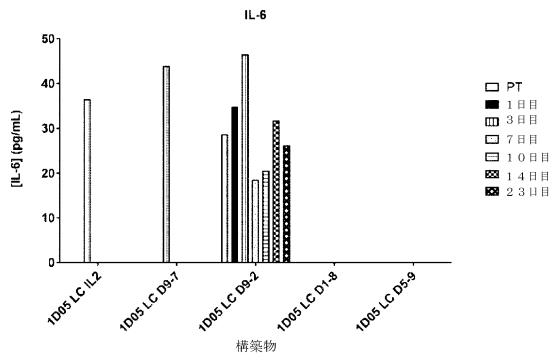


【図 3 1 (b) 】

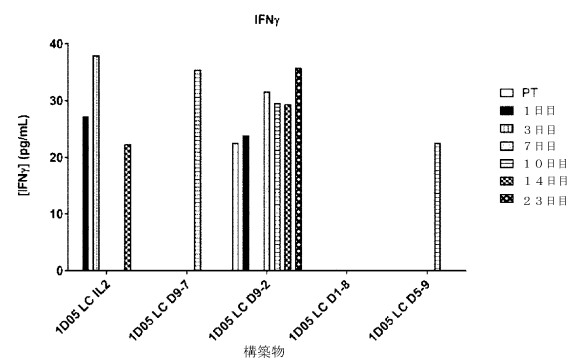


10

【図 3 1 (c) 】

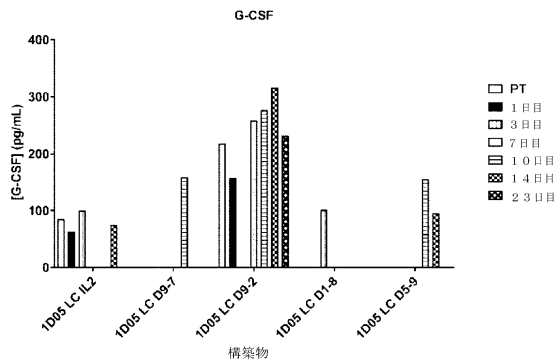


【図 3 1 (d) 】

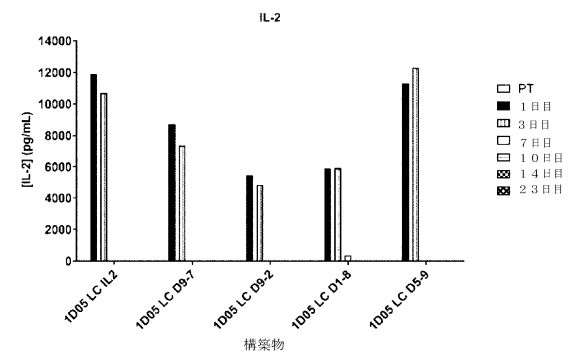


20

【図 3 1 (e) 】



【図 3 1 (f) 】

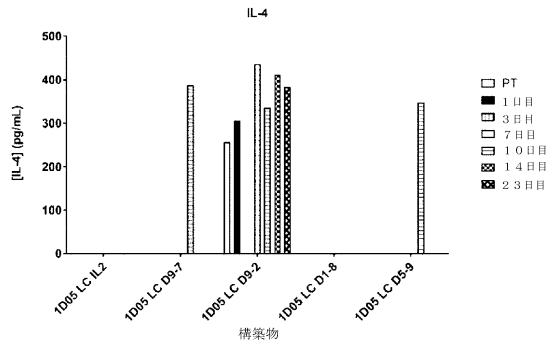


30

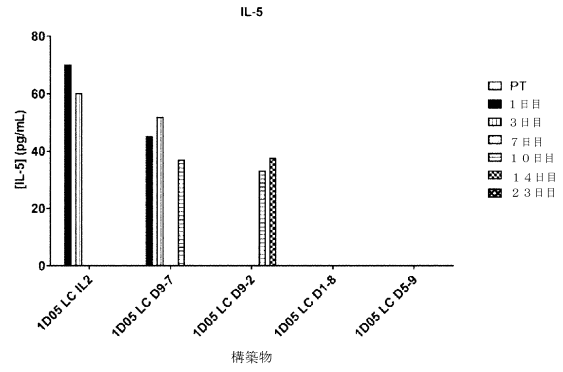
40

50

【図 3 1 (g)】

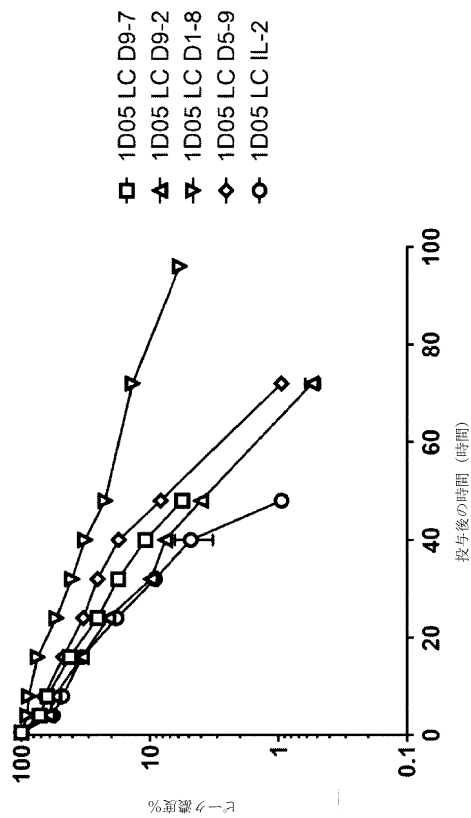


【図 3 1 (h)】

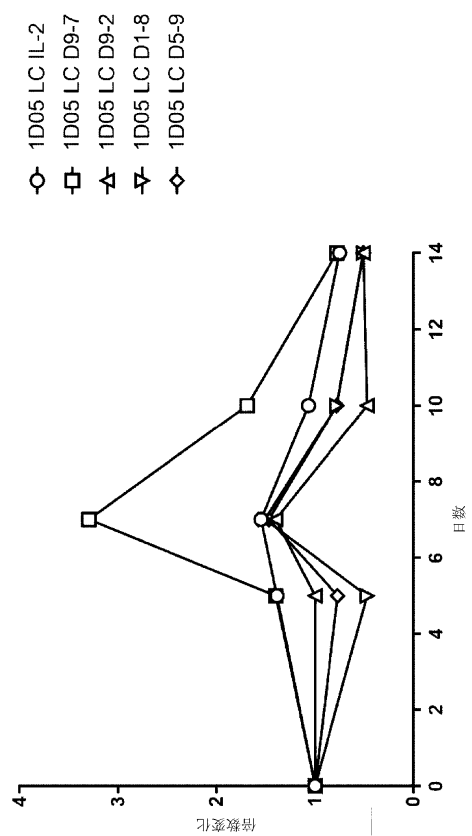


10

【図 3 2】



【図 3 3 (a)】



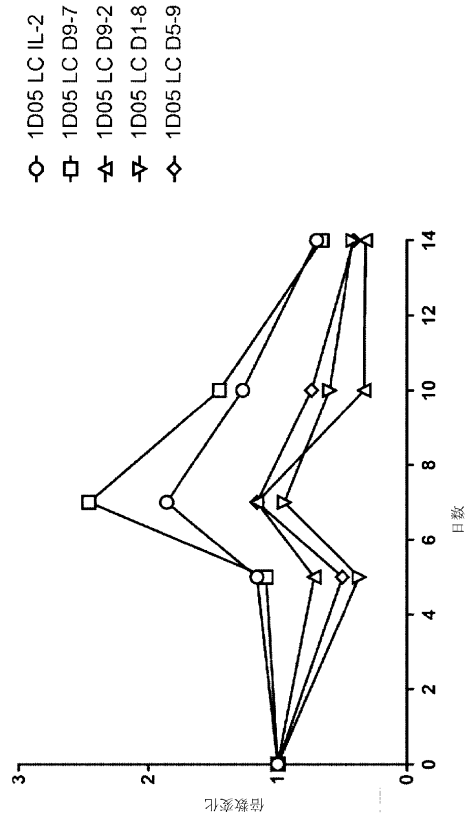
20

30

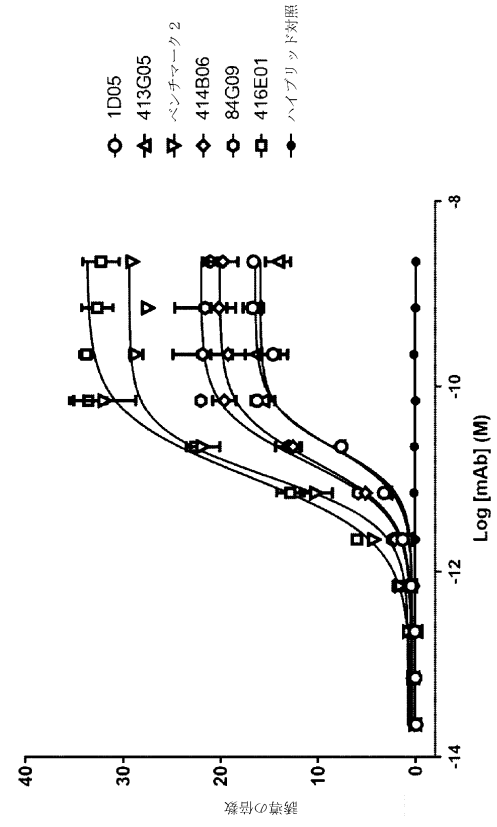
40

50

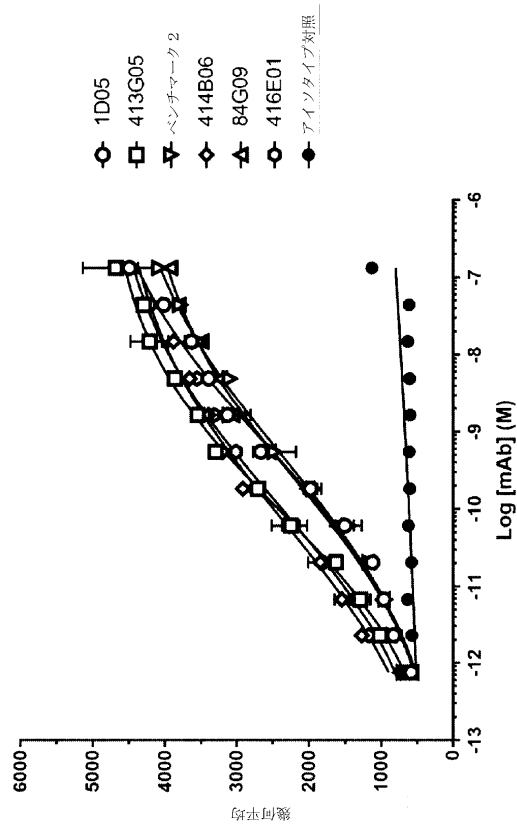
【図 3 3 (b)】



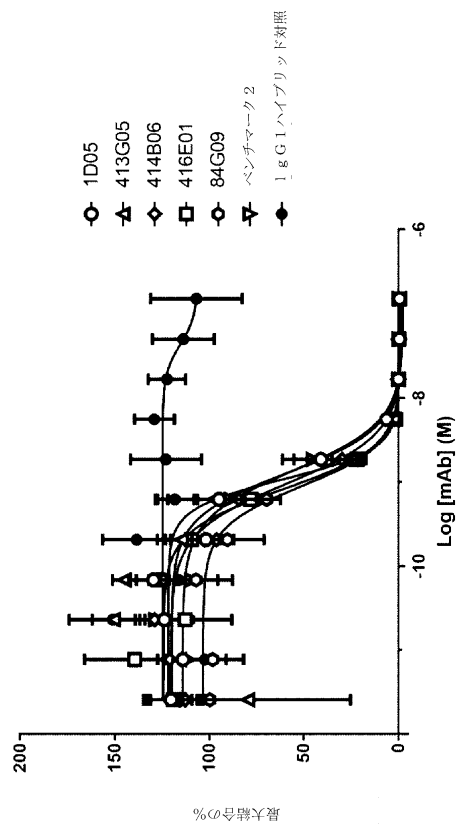
【図 3 4】



【図 3 5】



【図 3 6 (a)】



10

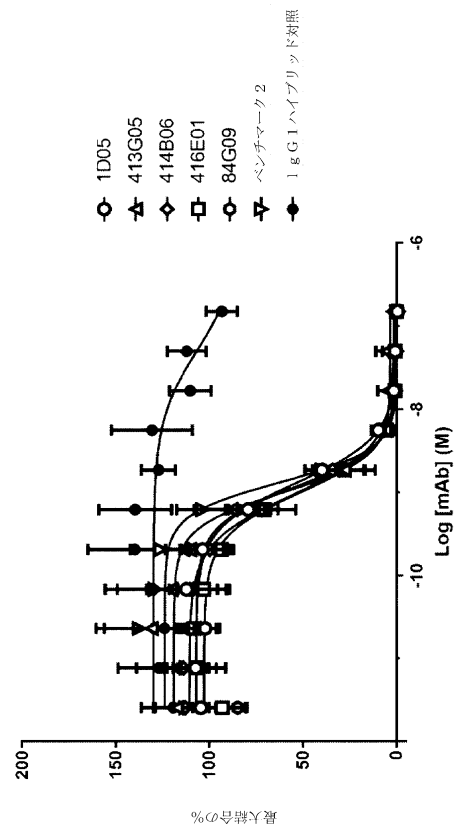
20

30

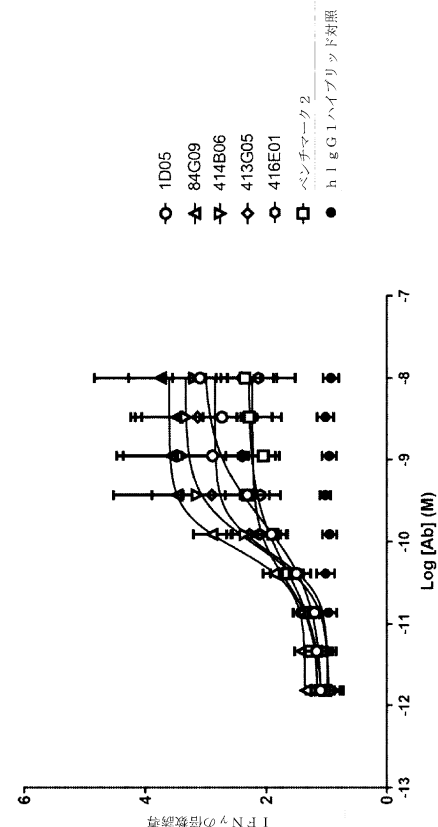
40

50

【図 3 6 (b)】



【図 3 7】



【配列表】

0007595618000001.xml

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 1/21 (2006.01)
C 1 2 N 5/10 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 P 37/04 (2006.01)
A 6 1 P 25/28 (2006.01)
A 6 1 P 21/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/16 (2006.01)
A 6 1 P 25/14 (2006.01)
A 6 1 P 27/02 (2006.01)
A 6 1 P 27/06 (2006.01)
A 6 1 P 25/24 (2006.01)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)
A 6 1 K 38/20 (2006.01)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)
A 6 1 K 35/763 (2015.01)
A 6 1 K 35/768 (2015.01)
A 6 1 K 39/00 (2006.01)
C 1 2 P 21/08 (2006.01)

C 1 2 N 1/21
C 1 2 N 5/10
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 37/04
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 27/06
A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/00
A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 38/20
A 6 1 K 39/395
A 6 1 K 39/395
A 6 1 K 39/395
A 6 1 K 39/395
A 6 1 K 39/395
A 6 1 K 35/763
A 6 1 K 35/768
A 6 1 K 39/00
C 1 2 P 21/08

D
 E
 N
 T
 U

Z

(33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)

(31)優先権主張番号 1613683.0

(32)優先日 平成28年8月9日(2016.8.9)

(33)優先権主張国・地域又は機関
 英国(GB)

(31)優先権主張番号 1615224.1

(32)優先日 平成28年9月7日(2016.9.7)

(33)優先権主張国・地域又は機関
 英国(GB)

(31)優先権主張番号 15/354,971

(32)優先日 平成28年11月17日(2016.11.17)

(33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)

(31)優先権主張番号 1620414.1

(32)優先日 平成28年12月1日(2016.12.1)

(33)優先権主張国・地域又は機関
 英国(GB)

(31)優先権主張番号 1702338.3

(32)優先日 平成29年2月13日(2017.2.13)

(33)優先権主張国・地域又は機関
 英国(GB)

(31)優先権主張番号 1702339.1

(32)優先日 平成29年2月13日(2017.2.13)

(33)優先権主張国・地域又は機関
 英国(GB)

(31)優先権主張番号 1703071.9

(32)優先日 平成29年2月24日(2017.2.24)

(33)優先権主張国・地域又は機関

英国(GB)

(31)優先権主張番号 15/480,525

(32)優先日 平成29年4月6日(2017.4.6)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 1615335.5

(32)優先日 平成28年9月9日(2016.9.9)

(33)優先権主張国・地域又は機関

英国(GB)

(31)優先権主張番号 1621782.0

(32)優先日 平成28年12月20日(2016.12.20)

(33)優先権主張国・地域又は機関

英国(GB)

前置審査

(72)発明者 サンディ, ニコル

イギリス、バブラハム シービー22 3エーティー、バブラハム リサーチ キャンパス、シー／
オーザベネットビルディング(ビー930)

(72)発明者 ヴァン クリンクス, カサンドラ

イギリス、バブラハム シービー22 3エーティー、バブラハム リサーチ キャンパス、シー／
オーザベネットビルディング(ビー930)

(72)発明者 アーキンストール, スティーヴン ジョン

イギリス、バブラハム シービー22 3エーティー、バブラハム リサーチ キャンパス、シー／
オーザベネットビルディング(ビー930)

(72)発明者 ゲルマシェウスキー, フォルカー

イギリス、バブラハム シービー22 3エーティー、バブラハム リサーチ キャンパス、シー／
オーザベネットビルディング(ビー930)

(72)発明者 カービー, イアン

イギリス、バブラハム シービー22 3エーティー、バブラハム リサーチ キャンパス、シー／
オーザベネットビルディング(ビー930)

(72)発明者 コズマック, ミハ

イギリス、バブラハム シービー22 3エーティー、バブラハム リサーチ キャンパス、シー／
オーザベネットビルディング(ビー930)

(72)発明者 ギャラガー, トーマス

イギリス、バブラハム シービー22 3エーティー、バブラハム リサーチ キャンパス、シー／
オーザベネットビルディング(ビー930)

(72)発明者 デアントニオ, セシリア

イギリス、バブラハム シービー22 3エーティー、バブラハム リサーチ キャンパス、シー／
オーザベネットビルディング(ビー930)

(72)発明者 ギリース, スティーヴン, ダグラス

アメリカ合衆国、マサチューセッツ 01741-1044、カーライル、スワンソン レーン 47

審査官 田中 晴絵

(56)参考文献 国際公開第2015/112805 (WO, A1)

Cancer Immunol Res, 2015年, 3(9), p.1052-1062

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C12N 15/00-15/90

C07K 16/00-16/46

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (ST
N)

PubMed