(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2012-504403
(P2012-504403A)
(43)公表日　平成24年2月23日(2012.2.23)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C12N 15/09	(2006.01)	C12N	15/00	ZNAA	4B024
C07K 16/28	(2006.01)	C07K	16/28		4B064
C07K 16/46	(2006.01)	C07K	16/46		4B065
C12P 21/08	(2006.01)	C12P	21/08		4C084
C12N 1/15	(2006.01)	C12N	1/15		4C085

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 228 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2011-529563 (P2011-529563)
(86)(22)出願日　平成21年10月1日 (2009.10.1)
(85)翻訳文提出日　平成23年5月31日 (2011.5.31)
(86)国際出願番号　PCT/EP2009/062793
(87)国際公開番号　WO2010/037836
(87)国際公開日　平成22年4月8日 (2010.4.8)
(31)優先権主張番号　61/101,857
(32)優先日　平成20年10月1日 (2008.10.1)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　501088165
マイクロメット　アーゲー
ドイツ連邦共和国　ミュンヒェン　８１４７７　シュタッフェルゼーシュトラーセ２
(74)代理人　230104019
弁護士　大野　聖二
(74)代理人　100106840
弁理士　森田　耕司
(74)代理人　100105991
弁理士　田中　玲子
(74)代理人　100119183
弁理士　松任谷　優子
(74)代理人　100114465
弁理士　北野　健

最終頁に続く

(54)【発明の名称】異種間特異的ＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体

(57)【要約】
本発明は、配列番号２、４、６、および８からなる群に含まれるアミノ酸配列の一部である、ヒト、および非チンパンジー霊長動物のＣＤ３イプシロン鎖のエピトープに結合することが可能な第１の結合ドメインと、前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）に結合することが可能な第２の結合ドメインとを含む二重特異性単鎖抗体分子に関する。本発明はまた、前記二重特異性単鎖抗体分子をコードする核酸のほか、それを作製するためのベクターおよび宿主細胞、ならびにプロセスも提供する。本発明はさらに、前記二重特異性単鎖抗体分子を含む医薬組成物、および前記二重特異性単鎖抗体分子の医療的使用にも関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
配列番号２、４、６、および８からなる群に含まれるアミノ酸配列の一部である、ヒト、および非チンパンジー霊長動物のＣＤ３ε（イプシロン）鎖エピトープに結合することが可能な第１の結合ドメインと、前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）に結合することが可能な第２の結合ドメインとを含む二重特異性単鎖抗体分子。
【請求項２】
前記第１または第２の結合ドメインのうちの少なくとも１つが、ＣＤＲ移植ドメイン、ヒト化ドメイン、またはヒトドメインである、請求項１に記載の二重特異性単鎖抗体分子。
【請求項３】
ヒト、および非チンパンジー霊長動物のＣＤ３ε鎖エピトープに結合することが可能な第１の結合ドメインが、
（ａ）配列番号２７に示されるＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２８に示されるＣＤＲ－Ｌ２、および配列番号２９に示されるＣＤＲ－Ｌ３と；
（ｂ）配列番号１１７に示されるＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１１８に示されるＣＤＲ－Ｌ２、および配列番号１１９に示されるＣＤＲ－Ｌ３と；
（ｃ）配列番号１５３に示されるＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１５４に示されるＣＤＲ－Ｌ２、および配列番号１５５に示されるＣＤＲ－Ｌ３と
から選択されるＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、およびＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬ領域を含む、請求項１または２のいずれか一項に記載の二重特異性単鎖抗体分子。
【請求項４】
ヒト、および非チンパンジー霊長動物のＣＤ３ε鎖エピトープに結合することが可能な第１の結合ドメインが、
（ａ）配列番号１２に示されるＣＤＲ－Ｈ１、配列番号１３に示されるＣＤＲ－Ｈ２、および配列番号１４に示されるＣＤＲ－Ｈ３と；
（ｂ）配列番号３０に示されるＣＤＲ－Ｈ１、配列番号３１に示されるＣＤＲ－Ｈ２、および配列番号３２に示されるＣＤＲ－Ｈ３と；
（ｃ）配列番号４８に示されるＣＤＲ－Ｈ１、配列番号４９に示されるＣＤＲ－Ｈ２、および配列番号５０に示されるＣＤＲ－Ｈ３と；
（ｄ）配列番号６６に示されるＣＤＲ－Ｈ１、配列番号６７に示されるＣＤＲ－Ｈ２、および配列番号６８に示されるＣＤＲ－Ｈ３と；
（ｅ）配列番号８４に示されるＣＤＲ－Ｈ１、配列番号８５に示されるＣＤＲ－Ｈ２、および配列番号８６に示されるＣＤＲ－Ｈ３と；
（ｆ）配列番号１０２に示されるＣＤＲ－Ｈ１、配列番号１０３に示されるＣＤＲ－Ｈ２、および配列番号１０４に示されるＣＤＲ－Ｈ３と；
（ｇ）配列番号１２０に示されるＣＤＲ－Ｈ１、配列番号１２１に示されるＣＤＲ－Ｈ２、および配列番号１２２に示されるＣＤＲ－Ｈ３と；
（ｈ）配列番号１３８に示されるＣＤＲ－Ｈ１、配列番号１３９に示されるＣＤＲ－Ｈ２、および配列番号１４０に示されるＣＤＲ－Ｈ３と；
（ｉ）配列番号１５６に示されるＣＤＲ－Ｈ１、配列番号１５７に示されるＣＤＲ－Ｈ２、および配列番号１５８に示されるＣＤＲ－Ｈ３と；
（ｊ）配列番号１７４に示されるＣＤＲ－Ｈ１、配列番号１７５に示されるＣＤＲ－Ｈ２、および配列番号１７６に示されるＣＤＲ－Ｈ３と
から選択されるＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、およびＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨ領域を含む、請求項１または２のいずれか一項に記載の二重特異性単鎖抗体分子。
【請求項５】
ヒト、および非チンパンジー霊長動物のＣＤ３ε鎖エピトープに結合することが可能な第１の結合ドメインが、配列番号３５、３９、１２５、１２９、１６１、または１６５に示されるＶＬ領域からなる群から選択されるＶＬ領域を含む、請求項１から３のいずれか

一項に記載の二重特異性単鎖抗体分子。
【請求項６】
ヒト、および非チンパンジー霊長動物のＣＤ３ε鎖エピトープに結合することが可能な第１の結合ドメインが、配列番号１５、１９、３３、３７、５１、５５、６９、７３、８７、９１、１０５、１０９、１２３、１２７、１４１、１４５、１５９、１６３、１７７、または１８１に示されるＶＨ領域からなる群から選択されるＶＨ領域を含む、請求項１または２および４のいずれか一項に記載の二重特異性単鎖抗体分子。
【請求項７】
ヒト、および非チンパンジー霊長動物のＣＤ３ε鎖エピトープに結合することが可能な第１の結合ドメインが、
（ａ）配列番号１７または２１に示されるＶＬ領域、および配列番号１５または１９に示されるＶＨ領域と；
（ｂ）配列番号３５または３９に示されるＶＬ領域、および配列番号３３または３７に示されるＶＨ領域と；
（ｃ）配列番号５３または５７に示されるＶＬ領域、および配列番号５１または５５に示されるＶＨ領域と；
（ｄ）配列番号７１または７５に示されるＶＬ領域、および配列番号６９または７３に示されるＶＨ領域と；
（ｅ）配列番号８９または９３に示されるＶＬ領域、および配列番号８７または９１に示されるＶＨ領域と；
（ｆ）配列番号１０７または１１１に示されるＶＬ領域、および配列番号１０５または１０９に示されるＶＨ領域と；
（ｇ）配列番号１２５または１２９に示されるＶＬ領域、および配列番号１２３または１２７に示されるＶＨ領域と；
（ｈ）配列番号１４３または１４７に示されるＶＬ領域、および配列番号１４１または１４５に示されるＶＨ領域と；
（ｉ）配列番号１６１または１６５に示されるＶＬ領域、および配列番号１５９または１６３に示されるＶＨ領域と；
（ｊ）配列番号１７９または１８３に示されるＶＬ領域、および配列番号１７７または１８１に示されるＶＨ領域と
からなる群から選択されるＶＬ領域およびＶＨ領域を含む、請求項１から６のいずれか一項に記載の二重特異性単鎖抗体分子。
【請求項８】
ヒト、および非チンパンジー霊長動物のＣＤ３ε鎖エピトープに結合することが可能な第１の結合ドメインが、配列番号２３、２５、４１、４３、５９、６１、７７、７９、９５、９７、１１３、１１５、１３１、１３３、１４９、１５１、１６７、１６９、１８５、または１８７からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項７に記載の二重特異性単鎖抗体分子。
【請求項９】
第２の結合ドメインが、ヒトＰＳＭＡおよび／または非チンパンジー霊長動物のＰＳＭＡに結合することが可能である、請求項１から８のいずれか一項に記載の二重特異性単鎖抗体分子。
【請求項１０】
ａ）配列番号３９４～３９６のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号３８９～３９１のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
ｂ）配列番号４０８～４１０のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号４０３～４０５のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
ｃ）配列番号４２２～４２４のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号４１７～４１９のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
ｄ）配列番号４３６～４３８のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号４３１～４３３のＣ

ＤＲ　Ｌ１～３と；
　ｅ）配列番号４４５～４４７のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号４５０～４５２のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
　ｆ）配列番号４６４～４６６のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号４５９～４６１のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
　ｇ）配列番号４７８～４８０のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号４７３～４７５のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
　ｈ）配列番号４９２～４９４のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号４８７～４８９のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
　ｉ）配列番号５０６～５０８のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号５０１～５０３のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
　ｊ）配列番号５２０～５２２のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号５１５～５１７のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
　ｋ）配列番号５３４～５３６のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号５２９～５３１のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
　ｌ）配列番号５４８～５５０のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号５４３～５４５のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
　ｍ）配列番号５６２～５６４のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号５５７～５５９のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
　ｎ）配列番号５７６～５７８のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号５７１～５７３のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
　ｏ）配列番号５９０～５９２のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号５８５～５８７のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
　ｐ）配列番号６０４～６０６のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号５９９～６０１のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
　ｑ）配列番号６１８～６２０のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号６１３～６１５のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
　ｒ）配列番号６３２～６３４のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号６２７～６２９のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
　ｓ）配列番号６４６～６４８のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号６４１～６４３のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
　ｔ）配列番号６６０～６６２のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号６５５～６５７のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
　ｕ）配列番号６７４～６７６のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号６６９～６７１のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
　ｖ）配列番号６８８～６９０のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号６８３～６８５のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
　ｗ）配列番号７０２～７０４のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号６９７～６９９のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
　ｘ）配列番号７１６～７１８のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号７１１～７１３のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
　ｙ）配列番号７２９～７３１のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号７２４～７２６のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
　ｚ）配列番号７８８～７９０のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号７９３～７９５のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
　ａａ）配列番号８０６～８０８のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号８１１～８１３のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
　ａｂ）配列番号８５２～８５４のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号８５７～８５９のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
　ａｃ）配列番号８３８～８４０のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号８４３～８４５の

ＣＤＲ　Ｌ１～３と；
　ａｄ）配列番号８２４～８２６のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号８２９～８３１のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
　ａｅ）配列番号７７４～７７６のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号７７９～７８１のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
　ａｆ）配列番号６８８～６９０のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号６８３～６８５のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
　ａｇ）配列番号８７０～８７２のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号８７５～８７７のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
　ａｈ）配列番号８８８～８９０のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号８９３～８９５のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
　ａｉ）配列番号９２４～９２６のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号９２９～９３１のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
　ａｊ）配列番号１０１９～１０２１のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号１０２５～１０２７のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
　ａｋ）配列番号１００６～１００８のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号１０１１～１０１３のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
　ａｌ）配列番号９０６～９０８のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号９１１～９１３のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
　ａｍ）配列番号９９２～９９４のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号９９７～９９９のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
　ａｎ）配列番号９４２～９４４のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号９４７～９４９のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
　ａｏ）配列番号９６０～９６２のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号９６５～９６７のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
　ａｐ）配列番号９７８～９８０のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号９８３～９８５のＣＤＲ　Ｌ１～３と
から選択される配列群を、第２の結合ドメイン内におけるＣＤＲ　Ｈ１、ＣＤＲ　Ｈ２、ＣＤＲ　Ｈ３、ＣＤＲ　Ｌ１、ＣＤＲ　Ｌ２、およびＣＤＲ　Ｌ３として含む、請求項９に記載の二重特異性単鎖抗体分子。

【請求項１１】
　結合ドメインが、ＶＨ　ＰＳＭＡ－ＶＬ　ＰＳＭＡ－ＶＨ　ＣＤ３－ＶＬ　ＣＤ３、またはＶＬ　ＰＳＭＡ－ＶＨ　ＰＳＭＡ－ＶＨ　ＣＤ３－ＶＬ　ＣＤ３の順序に並られる、請求項１０に記載の二重特異性単鎖抗体分子。

【請求項１２】
　（ａ）配列番号３９９、４１３、４２７、４４１、４５５、４６９、４８３、４９７、５１１、５２５、５３９、５５３、５６７、５８１、５９５、６０９、６２３、６３７、６５１、６６５、６７９、６９３、７０７、７２１、７３４、７９９、８１７、８６３、８４９、８３５、７８５、８９９、９３５、１０１７、１０３１、９１７、１００３、９５３、９７１または９８９のうちのいずれかに示されるアミノ酸配列と；
（ｂ）配列番号４００、４１４、４２８、４４２、４５６、４７０、４８４、４９８、５１２、５２６、５４０、５５４、５６８、５８２、５９６、６１０、６２４、６３８、６５２、６６６、６８０、６９４、７０８、７３６、７３５、８００、８１８、８６４、８５０、８３６、７８６、８８２、９００、９３６、１０１８、１０３２、９１８、１００４、９５４、９７２、９９０、８０４、８２２、８６８、８８６、９０４、９４０、９２２、９５８または９７６のうちのいずれかに示される核酸配列によりコードされるアミノ酸配列と；
（ｃ）（ａ）または（ｂ）のアミノ酸配列に対して、少なくとも９０％同一であり、より好ましくは少なくとも９５％同一であり、最も好ましくは少なくとも９６％同一であるアミノ酸配列と

から選択される配列を含む、請求項１１に記載の二重特異性単鎖抗体分子。
【請求項１３】
請求項１から１２のいずれか一項に記載の二重特異性単鎖抗体分子をコードする核酸配列。
【請求項１４】
請求項１３に記載の核酸配列を含むベクター。
【請求項１５】
請求項１３に記載の核酸配列に作動的に連結された調節配列をさらに含む、請求項１４に記載のベクター。
【請求項１６】
発現ベクターである、請求項１５に記載のベクター。
【請求項１７】
請求項１４から１６のいずれかに記載のベクターにより形質転換されるか、またはこれをトランスフェクトした宿主。
【請求項１８】
請求項１から１２のいずれかに記載の二重特異性単鎖抗体分子を作製するためのプロセスであって、請求項１７に記載の宿主を、請求項１から１２のいずれかに記載の二重特異性単鎖抗体分子を発現させる条件下で培養するステップと、生成されたポリペプチドを前記培養物から回収するステップとを含むプロセス。
【請求項１９】
請求項１から１２のいずれか一項に記載の二重特異性単鎖抗体分子、または請求項１８に記載のプロセスにより作製される二重特異性単鎖抗体分子を含む医薬組成物。
【請求項２０】
癌を予防、治療、または改善するのに用いられる、請求項１９に記載の医薬組成物。
【請求項２１】
請求項１から１２のいずれか一項に記載の二重特異性単鎖抗体分子、または請求項１８に記載のプロセスにより作製される二重特異性単鎖抗体分子であって、癌を予防、治療、または改善するのに用いられる二重特異性単鎖抗体分子。
【請求項２２】
前記癌（ｃａｎｃｅｒ）が、固形腫瘍、好ましくは癌腫（ａ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）または前立腺癌である、請求項２０に記載の医薬組成物、または請求項２１に記載の二重特異性単鎖抗体分子。
【請求項２３】
担体、安定化剤、および／または賦形剤による適切な製剤を場合によってさらに含む、請求項１９、２０、もしくは２２に記載の医薬組成物、または請求項２１、もしくは２２に記載の二重特異性単鎖抗体分子。
【請求項２４】
さらなる薬物との組合せ投与に適する、請求項１９、２０、２２、もしくは２３に記載の医薬組成物、または請求項２１、２２、もしくは２３に記載の二重特異性単鎖抗体分子。
【請求項２５】
前記薬物が、非タンパク質性化合物またはタンパク質性化合物である、請求項２４に記載の医薬組成物または二重特異性単鎖抗体分子。
【請求項２６】
前記タンパク質性化合物または非タンパク質性化合物が、請求項２１、２２、もしくは２３に記載の二重特異性単鎖抗体分子、または請求項１９もしくは２０に記載の医薬組成物と同時に投与されるか、または同時には投与されない、請求項２５に記載の医薬組成物または二重特異性単鎖抗体分子。
【請求項２７】
疾患を予防、治療、または改善する医薬組成物を調製するための、請求項１から１２の

いずれか一項に記載の二重特異性単鎖抗体分子、または請求項１８にしたがって作製される二重特異性単鎖抗体分子の使用。
【請求項２８】
それを必要とする対象において疾患を予防、治療、または改善する方法であって、有効量の、請求項１９または２０に記載の医薬組成物を投与するステップを含む方法。
【請求項２９】
前記疾患が癌である、請求項２８に記載の方法、または請求項２７に記載の使用。
【請求項３０】
前記癌（ｃａｎｃｅｒ）が、固形腫瘍、好ましくは癌腫（ａ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）または前立腺癌である、請求項２９に記載の方法または使用。
【請求項３１】
前記医薬組成物が、さらなる薬物と組み合わせて投与される、請求項２８から３０のいずれかに記載の方法、または請求項２７、２９、もしくは３０に記載の使用。
【請求項３２】
前記薬物が、非タンパク質性化合物またはタンパク質性化合物である、請求項３１に記載の方法または使用。
【請求項３３】
前記タンパク質性化合物または非タンパク質性化合物が、請求項１９または２０に記載の医薬組成物と同時に投与されるか、または同時には投与されない、請求項３２に記載の方法または使用。
【請求項３４】
前記対象がヒトである、請求項２８から３３のいずれか一項に記載の方法、または請求項２７、２９、もしくは３３に記載の使用。
【請求項３５】
請求項１から１２のいずれか一項に記載の二重特異性単鎖抗体分子、請求項１３に記載の核酸分子、請求項１４から１６のいずれかに記載のベクター、または請求項１７に記載の宿主を含むキット。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、配列番号２、４、６、および８からなる群に含まれるアミノ酸配列の一部である、ヒト、および非チンパンジー霊長動物のＣＤ３イプシロン鎖のエピトープに結合することが可能な第１の結合ドメインと、前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）に結合することが可能な第２の結合ドメインとを含む二重特異性単鎖抗体分子に関する。本発明はまた、前記二重特異性単鎖抗体分子をコードする核酸のほか、それを作製するためのベクターおよび宿主細胞、ならびにプロセスも提供する。本発明はさらに、前記二重特異性単鎖抗体分子を含む医薬組成物、および前記二重特異性単鎖抗体分子の医療的使用にも関する。
【背景技術】
【０００２】
Ｔ細胞による認識は、ペプチドを取り込んだペプチド：ＭＨＣ（ｐＭＨＣ）分子と相互作用する、クローン型によりアルファ：ベータおよびガンマ：デルタに区分されたＴ細胞受容体（ＴｃＲ）を介する（ＤａｖｉｓおよびＢｊｏｒｋｍａｎ、Ｎａｔｕｒｅ　３３４（１９８８）、３９５～４０２）。抗原特異的なＴｃＲ鎖は、シグナル伝達ドメインを保有しないが、その代わりに、保存的なマルチサブユニットからなるシグナル伝達装置であるＣＤ３と結合している（Ｃａｌｌ、Ｃｅｌｌ　１１１（２００２）、９６７～９７９；Ａｌａｒｃｏｎ、Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｒｅｖ．１９１（２００３）、３８～４６；Ｍａｌｉｓｓｅｎ、Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｒｅｖ．１９１（２００３）、７～２７）。ＴｃＲによるリガンド結合が、どのような機構により、このシグナル伝達装置へと直接的に伝達されるのかは、依然として、Ｔ細胞生物学における根本的な問題である（Ａｌａｒｃｏｎ、前出；Ｄａｖｉｓ、Ｃｅｌｌ　１１０（２００２）２８５～２８７）。持続的なＴ細胞反応が、

共受容体の係合、ＴｃＲのオリゴマー化、また、免疫学的シナプスにおいて、ＴｃＲ－ｐＭＨＣ複合体が、より高次元的な形で配置されることを伴うことは明らかであると考えられる（Ｄａｖｉｓおよびｖａｎ　ｄｅｒ　Ｍｅｒｗｅ、Ｃｕｒｒ．Ｂｉｏｌ．１１（２００１）、Ｒ２８９～Ｒ２９１；Ｄａｖｉｓ、Ｎａｔ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．４（２００３）、２１７～２２４）。しかし、これらのイベントの不在下にあるごく初期においてもＴｃＲによるシグナル伝達は生じ、これは、リガンドに誘導される、ＣＤ３イプシロンの立体構造変化を伴いうる（Ａｌａｒｃｏｎ、前出；Ｄａｖｉｓ（２００２）、前出；Ｇｉｌ、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７６（２００１）、１１１７４～１１１７９；Ｇｉｌ、Ｃｅｌｌ　１０９（２００２）、９０１～９１２）。このシグナル伝達複合体のイプシロンサブユニット、ガンマサブユニット、デルタサブユニット、ゼータサブユニットは、互いに会合し合って、ＣＤ３イプシロン：ガンマヘテロ二量体、ＣＤ３イプシロン：デルタヘテロ二量体、およびＣＤ３ゼータ：ゼータホモ二量体を形成する（Ｃａｌｌ、前出）。ＣＤ３分子は、アルファ：ベータＴｃＲが細胞表面において適正な形で発現し、また、Ｔ細胞が正常な形で発生するのに重要であることが、様々な研究により示されている（Ｂｅｒｋｈｏｕｔ、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６３（１９８８）、８５２８～８５３６；Ｗａｎｇ、Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１８８（１９９８）、１３７５～１３８０；Ｋａｐｐｅｓ、Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．７（１９９５）、４４１～４４７）。マウスＣＤ３イプシロン：ガンマヘテロ二量体の外部ドメイン断片の溶液構造は、このイプシロン：ガンマサブユニットがいずれも、互いに相互作用し合って、隣り合わせのまれな二量体の立体構造を形成する、Ｃ２セットのＩｇドメインであることを示した（Ｓｕｎ、Ｃｅｌｌ　１０５（２００１）、９１３～９２３）。システインに富むストークも、ＣＤ３の二量体化を駆動するのに重要な役割を果たすと考えられる（Ｓｕ、前出；Ｂｏｒｒｏｔｏ、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７３（１９９８）、１２８０７～１２８１６）が、これらのタンパク質がＴｃＲベータと会合するには、ＣＤ３イプシロンおよびＣＤ３ガンマの細胞外ドメインによる相互作用で十分である（Ｍａｎｏｌｉｏｓ、Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２４（１９９４）、８４～９２；ＭａｎｏｌｉｏｓおよびＬｉ、Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｃｅｌｌ　Ｂｉｏｌ．７３（１９９５）、５３２～５３６）。異論の余地はあるが、ＴｃＲの主要な化学量論的組成は、１つのアルファ：ベータＴｃＲ、１つのＣＤ３イプシロン：ガンマヘテロ二量体、１つのＣＤ３イプシロン：デルタヘテロ二量体、および１つのＣＤ３ゼータ：ゼータホモ二量体を含む可能性が極めて高い（Ｃａｌｌ、前出）。免疫反応におけるヒトＣＤ３イプシロン：ガンマヘテロ二量体の中心的な役割を踏まえ、治療用抗体であるＯＫＴ３に結合させたこの複合体の結晶構造が、近年になって明らかにされた（Ｋｊｅｒ－Ｎｉｅｌｓｅｎ、ＰＮＡＳ　１０１（２００４）、７６７５～７６８０）。

【０００３】

ＴｃＲシグナル伝達を標的とすることによりＴ細胞の免疫作用を調節する治療戦略は数多く、特に、抗ヒトＣＤ３モノクローナル抗体（ｍＡｂ）は、免疫抑制レジームにおいて臨床的に広く用いられている。ヒトにおける使用について初めて承認されたｍＡｂは、ＣＤ３特異性マウスｍＡｂであるＯＫＴ３であり（Ｓｇｒｏ、Ｔｏｘｉｃｏｌｏｇｙ　１０５（１９９５）、２３～２９）、これは、移植（Ｃｈａｔｅｎｏｕｄ、Ｃｌｉｎ．Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔ　７（１９９３）、４２２～４３０；Ｃｈａｔｅｎｏｕｄ、Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．３（２００３）、１２３～１３２；Ｋｕｍａｒ、Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔ．Ｐｒｏｃ．３０（１９９８）、１３５１～１３５２）、１型糖尿病（Ｃｈａｔｅｎｏｕｄ（２００３）、前出）、および乾癬（Ｕｔｓｅｔ、Ｊ．Ｒｈｅｕｍａｔｏｌ．２９（２００２）、１９０７～１９１３）における免疫抑制剤として臨床的に広く用いられている。さらに、抗ＣＤ３　ｍＡｂは、部分的なＴ細胞シグナル伝達およびクローンアネルギーも誘導しうる（Ｓｍｉｔｈ、Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１８５（１９９７）、１４１３～１４２２）。文献において、ＯＫＴ３は、強力なＴ細胞マイトジェンとして（Ｖａｎ　Ｗａｕｖｅ、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１２４（１９８０）、２７０８～１８）のほか、強力なＴ細胞殺滅剤として（Ｗｏｎｇ、Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔａｔｉｏｎ　５０（１９９０）、６８３～９）も説明されている。ＯＫＴ３は、これらの活性の両方を時間依存的な形で示

す；初期にＴ細胞を活性化させ、サイトカインを放出させた後で、さらに投与すると、その後、ＯＫＴ３は、既知のすべてのＴ細胞機能を遮断する。ＯＫＴ３が、同種移植組織の拒絶を軽減するか、またはこれをさらに消失させるための治療レジメンにおいても、免疫抑制剤としてこのように広く適用されているのは、このように、後期においてＴ細胞機能を遮断するためである。

【０００４】

ＯＫＴ３が同種移植組織の拒絶を可逆化するのは、急性拒絶において主要な役割を果たす、すべてのＴ細胞機能を遮断することによる可能性がきわめて高い。ＯＫＴ３は、Ｔ細胞（ＴＣＲ）の抗原認識構造と関連し、また、シグナル伝達に不可欠な、ヒトＴ細胞膜内のＣＤ３複合体と反応し、この機能を遮断する。ＴＣＲ／ＣＤ３のどのサブユニットにＯＫＴ３が結合するかは、複数の研究の主題となっている。一部の証拠は、ＴＣＲ／ＣＤ３複合体のイプシロンサブユニットに対するＯＫＴ３の特異性を指摘している（Ｔｕｎｎａｃｌｉｆｆｅ、Ｉｎｔ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１（１９８９）、５４６～５０；Ｋｊｅｒ－Ｎｉｅｌｓｅｎ、ＰＮＡＳ　１０１（２００４）、７６７５～７６８０）が、さらなる証拠は、ＯＫＴ３がＴＣＲ／ＣＤ３複合体に結合するには、この複合体の他のサブユニットの存在が必要であることを示している（Ｓａｌｍｅｒｏｎ、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４７（１９９１）、３０４７～５２）。

【０００５】

ＣＤ３分子に特異的な他のよく知られる抗体は、Ｔｕｎｎａｃｌｉｆｆｅ、Ｉｎｔ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１（１９８９）、５４６～５０で列挙されている。上記で示した通り、このようなＣＤ３特異性抗体は、リンパ球の生成（Ｖｏｎ　Ｗｕｓｓｏｗ、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１２７（１９８１）、１１９７；Ｐａｌａｃｉｏｕｓ、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１２８（１９８２）、３３７）、リンパ球の増殖（Ｖａｎ　Ｗａｕｖｅ、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１２４（１９８０）、２７０８～１８）、また、サプレッサーＴ細胞の誘導（Ｋｕｎｉｃｋａ、「Ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｅ　Ｔｙｐｉｎｇ　ＩＩ」、１（１９８６）、２２３）など、各種のＴ細胞反応を誘導することが可能である。すなわち、実験条件に応じて、ＣＤ３特異性モノクローナル抗体は、細胞傷害作用を阻害する場合もあり、これを誘導する場合もある（Ｌｅｅｗｅｎｂｅｒｇ、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１３４（１９８５）、３７７０；Ｐｈｉｌｌｉｐｓ、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１３６（１９８６）１５７９；Ｐｌａｔｓｏｕｃａｓ、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　７８（１９８１）、４５００；Ｉｔｏｈ、Ｃｅｌｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１０８（１９８７）、２８３～９６；Ｍｅｎｔｚｅｒ、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１３５（１９８５）、３４；Ｌａｎｄｅｇｒｅｎ、Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１５５（１９８２）、１５７９；Ｃｈｏｉ（２００１）、Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．３１、９４～１０６；Ｘｕ（２０００）、Ｃｅｌｌ　Ｉｍｍｕｎｏｌ．２００、１６～２６；Ｋｉｍｂａｌｌ（１９９５）、Ｔｒａｎｓｐｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．３、２１２～２２１）。

【０００６】

当技術分野で説明されるＣＤ３抗体の多くは、ＣＤ３複合体のうちのＣＤ３イプシロンサブユニットを認識することが報告されているが、実際のところ、これらのうちの大半は立体構造エピトープに結合し、したがって、ＴＣＲの天然環境にあるＣＤ３イプシロンだけを認識する。立体構造エピトープは、一次配列では分離されているが、ポリペプチドが、天然のタンパク質／抗原へと折り畳まれると、この分子の表面上において一体化する、２つ以上の不連続のアミノ酸残基の存在を特徴とする（Ｓｅｌａ（１９６９）、Ｓｃｉｅｎｃｅ　１６６、１３６５；およびＬａｖｅｒ、（１９９０）、Ｃｅｌｌ　６１、５５３～６）。当技術分野において説明される、ＣＤ３イプシロン抗体が結合する立体構造エピトープは、２つの群に分類することができる。主要な群において、前記エピトープは、例えば、ＣＤ３イプシロン鎖およびＣＤ３ガンマ鎖、またはＣＤ３イプシロン鎖およびＣＤ３デルタ鎖の、２つのＣＤ３サブユニットにより形成されている。例えば、最も広く用いられているＣＤ３イプシロンモノクローナル抗体であるＯＫＴ３、ＷＴ３１、ＵＣＨＴ１、７Ｄ６、およびＬｅｕ－４は、ＣＤ３イプシロン鎖だけをトランスフェクトした細胞に

は結合しないことが複数の研究で分かっている。しかし、ＣＤ３イプシロンにＣＤ３ガンマまたはＣＤ３デルタを加えた組合せを２重にトランスフェクトした細胞を、これらの抗体は染色した（Ｔｕｎｎａｃｌｉｆｆｅ、前出；Ｌａｗ、Ｉｎｔ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４（２００２）、３８９～４００；Ｓａｌｍｅｒｏｎ、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４７（１９９１）、３０４７～５２；Ｃｏｕｌｉｅ、Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２１（１９９１）、１７０３～９）。第２のより小さな群において、立体構造エピトープは、ＣＤ３イプシロンサブユニット自体の内部において形成されている。例えば、この群のメンバーは、変性ＣＤ３イプシロンに対して作製されているｍＡｂである、ＡＰＡ　１／１である（Ｒｉｓｕｅｎｏ、Ｂｌｏｏｄ　１０６（２００５）、６０１～８）。まとめると、当技術分野で説明されるＣＤ３イプシロン抗体のうちの大半は、ＣＤ３の２つ以上のサブユニット上に位置する立体構造エピトープを認識する。これにより、これらのエピトープの３次元構造を形成する不連続のアミノ酸残基は、ＣＤ３イプシロンサブユニット自体の上に位置する場合もあり、ＣＤ３イプシロンサブユニットと、ＣＤ３ガンマまたはＣＤ３デルタなど、他のＣＤ３サブユニットとの上に位置する場合もある。

【０００７】

ＣＤ３抗体に関する別の問題は、多くのＣＤ３抗体が、種特異的であると分かっていることである。抗ＣＤ３モノクローナル抗体は（他の任意のモノクローナル抗体について一般に成り立つように）、それらの標的分子に対する高度に特異的な認識により機能する。ＣＤ３抗体は、それらの標的であるＣＤ３分子上における単一の部位またはエピトープだけを認識する。例えば、ＣＤ３複合体に特異的なモノクローナル抗体で最も広く用いられ、また、最もよく特徴づけられているのは、ＯＫＴ－３である。この抗体は、チンパンジーのＣＤ３とは反応するが、マカクザルなど他の霊長動物のＣＤ３相同体、またはイヌＣＤ３とは反応しない（Ｓａｎｄｕｓｋｙら、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｐｒｉｍａｔｏｌ．１５（１９８６）、４４１～４５１）。同様に、ＷＯ２００５／１１８６３５またはＷＯ２００７／０３３２３０は、ヒトＣＤ３イプシロンとは反応するが、マウス、ラット、ウサギ、または、アカゲザル、カニクイザル、もしくはヒヒなど、非チンパンジー霊長動物のＣＤ３イプシロンとは反応しない、ヒトＣＤ３イプシロンモノクローナル抗体について説明している。抗ＣＤ３モノクローナル抗体であるＵＣＨＴ－１もまた、チンパンジーに由来するＣＤ３とは反応するが、マカクザルに由来するＣＤ３とは反応しない（本発明者らによるデータ）。他方、マカクザル抗原は認識するが、それらのヒト対応物は認識しないモノクローナル抗体の例も見られる。この群の一例は、マカクザルに由来するＣＤ３を指向するモノクローナル抗体であるＦＮ－１８である（Ｕｄａら、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｐｒｉｍａｔｏｌ．３０（２００１）、１４１～１４７）。興味深いことに、ＣＤ３抗原はマカクザル内でも多型であるため、カニクイザルのうち約１２％に由来する末梢リンパ球は、抗アカゲザルＣＤ３モノクローナル抗体（ＦＮ－１８）との反応性を欠くことが分かっている。Ｕｄａらは、ＦＮ－１８抗体と反応しないカニクイザルのＣＤ３配列中では、２つのアミノ酸が、ＦＮ－１８抗体と反応する動物に由来するＣＤ３と比較して置換されていることについて説明した（Ｕｄａら、Ｊ　Ｍｅｄ　Ｐｒｉｍａｔｏｌ．３２（２００３）、１０５～１０；Ｕｄａら、Ｊ　Ｍｅｄ　Ｐｒｉｍａｔｏｌ．３３（２００４）、３４～７）。

【０００８】

ＣＤ３モノクローナル抗体（およびこれらの断片）だけでなく、モノクローナル抗体一般においても固有の識別能、すなわち、種特異性は、それらを、ヒト疾患を治療するための治療剤として開発する上でも重大な障害である。市販承認を得るために、任意の新規の候補薬は、厳格な試験を通過しなければならない。この試験は、前臨床相および臨床相に区分される：後者（周知の臨床第Ｉ相、第ＩＩ相、および第ＩＩＩ相へとさらに区分される）が、ヒト患者において実施されるのに対し、前者は動物において実施される。前臨床試験の目的は、候補薬物が所望の活性を有することを示し、また、これが最も重要なことだが、その安全を示すことである。前臨床試験により、候補薬物が、動物において安全であり、また、有効性を持ちうることが確立された場合に限り、この候補薬物は、各規制機関により、ヒトにおける臨床試験についての承認を受ける。以下の３つの方法、（ｉ）関

連種、すなわち、候補薬物がそのオーソログ抗原を認識する種を対象とすること、（ｉｉ）ヒト抗原を含有するトランスジェニック動物を対象とすること、また、（ｉｉｉ）動物に存在するオーソログ抗原に結合しうる、候補薬物のサロゲートを用いることにより、候補薬物を動物における安全性について調べることができる。トランスジェニック動物の限界は、この技法が、典型的に、げっ歯動物に限定されるということである。げっ歯動物とヒトとでは、生理学的特性の差違が著明であり、安全性についての結果をヒトへと容易に外挿することはできない。候補薬物のサロゲートの限界は、実際の候補薬物と比較して材料組成が異なり、また、用いられる動物も、多くの場合、上記で論じた限界を有するげっ歯動物であるということである。したがって、げっ歯動物において作製された前臨床データは、候補薬物に関する予測力が限定されている。安全性試験に最適の手法は、関連種、好ましくは下等霊長動物の使用である。当技術分野で説明される、ヒトにおける治療的介入に適するモノクローナル抗体は、現時点において、関連種が高等霊長動物、特に、チンパンジーであるという限界を有する。チンパンジーは、存続の危機にある種であると考えられており、このような動物を、それらがヒト様の性質を有する理由で薬物の安全性試験に用いることは、欧州において禁止されており、他の地域でも厳しく制限されている。ＣＤ３はまた、細胞傷害性Ｔ細胞を病理学的細胞へと再指向させ、その結果として、各内臓から疾患細胞を枯渇させる目的で、二重特異性単鎖抗体の標的としても用いられて成功を収めている（ＷＯ９９／５４４４０；ＷＯ０４／１０６３８０）。例えば、近年、Ｂａｒｇｏｕら（Ｓｃｉｅｎｃｅ　３２１（２００８）、９７４～７）は、ヒト患者におけるすべての細胞傷害性Ｔ細胞に係合して、癌細胞を溶解させる可能性を有する、ブリナツモマブと称するＣＤ１９×ＣＤ３二重特異性抗体構築物の臨床活性について報告している。非ホジキンリンパ腫患者において、１日につき１平方メートル当たり０．００５ミリグラムの低用量で、血中の標的細胞が消失した。腫瘍の部分退縮および完全退縮が初めて観察されたのは０．０１５ミリグラムの用量レベルであり、０．０６ミリグラムの用量レベルで治療された７例の患者すべてが、腫瘍の退縮を経験した。ブリナツモマブはまた、骨髄および肝臓からも腫瘍細胞を消失させた。この研究は、血液細胞に由来する癌を治療する場合に、二重特異性単鎖抗体フォーマットが有する治療的効力についての臨床的概念実証を確立したが、他の種類の癌の治療についても、成功概念が依然として必要である。

【０００９】

２００８年において、米国では、推定１８６，３２０人の男性が新たに前立腺癌と診断され、約２８，６６０人の男性が同疾患により死亡する。癌の死亡率について知りうる最新の報告は、２００４年において、米国人男性における前立腺癌による総死亡率が、１００，０００人当たり２５人であったことを示す。１９８０年代後半において、前立腺特異性抗原（ＰＳＡ）検査の広範な採用により、前立腺癌の管理は大きく改善された。この検査では、前立腺癌を有する患者において上昇することが多い、血中のＰＳＡタンパク質量が測定される。１９８６年に米国食品医薬品局は、ＰＳＡ検査を、前立腺癌を有する患者のモニタリングに用いることを承認し、さらに１９９４年には、この疾患についてのスクリーニング検査として用いることも承認した。米国においてＰＳＡ検査が広範にわたって実装されたことにより、今日では、全前立腺癌のうちの約９０％が、初期段階で診断され、その結果、診断後の生存が延長されている。しかし、ＰＳＡスクリーニングにより、実際に生命が救助されるかどうかを判定するには、ＮＣＩを依頼者として進行中の２つの臨床試験である、「前立腺、肺、結腸直腸、および卵巣（ＰＬＣＯ）についてのスクリーニング試験」、ならびに「欧州前立腺癌スクリーニング試験（ＥＲＳＰＣ）」の結果が必要とされる。過去２５年間にわたって進行中の臨床試験では、前立腺癌を予防するのに、どの天然化合物および合成化合物が有効であるかが探索されてきた。例えば、約１９，０００人の健常男性が登録された「前立腺癌予防試験（ＰＣＰＴ）」では、前立腺の非癌性肥大である、良性前立腺過形成（ＢＰＨ）の治療について承認された薬物であるフィナステリドにより、前立腺癌の発生危険性が２５パーセント低下することが判明した。別の試験である、「セレニウムおよびビタミンＥによる癌予防試験（ＳＥＬＥＣＴ）」では、セレニウムおよびビタミンＥを毎日補給することにより、健常男性における前立腺癌の発生率

が低下しうるかどうかを判定する目的で、３５，０００人超の男性について調べつつある。現在のところ、他の前立腺癌予防試験では、マルチビタミン、ビタミンＣおよびＤ、大豆、緑茶、また、トマト中に見出される天然化合物であるリコペンの潜在的保護能について評価しつつある。２００５年に報告された一研究は、解析された前立腺癌のうちの６０～８０パーセントにおいて、特定の遺伝子が融合していることを示した。この研究は、前立腺癌における、ランダムでない遺伝子再配列についての最初の観察を表わす。最終的には、この遺伝子変化をバイオマーカーとして用いて、この疾患の診断、またおそらくは、治療における一助とすることができる。他の研究は、第８染色体の特定の領域における遺伝子変化により、男性の前立腺癌を発生させる危険性が増大しうることを示した。これらの遺伝子変異は、白人男性において発生する前立腺癌のうちの約２５パーセントの原因となる。これらは、前立腺癌を発生させる危険性を増大させ、また、研究者らがこの疾患の遺伝子的原因をよりよく理解する一助となりうることが検証された、最初の遺伝子変異体である。また、患者の血中を循環するタンパク質をどのように用いれば、前立腺癌および他の癌の診断を改善しうるかについて検討する研究も進行中である。２００５年に研究者らは、前立腺癌に反応して、患者の免疫系により生成される特異的なタンパク質群を同定した。ある種の自己抗体であるこれらのタンパク質により、９０パーセントを超える正確さで、血液標本中における前立腺癌細胞の存在を検出することができた。最終的に、これらおよび他の血液タンパク質をＰＳＡと組み合わせて用いれば、単独のＰＳＡ検査で得られる偽陽性結果の数を減らし、したがって、偽陽性のＰＳＡ検査結果により毎年実施される多数の不要な前立腺生検を低減することができる。

【００１０】

ＰＳＡ以外にも、例えば、前立腺上皮６回膜貫通型抗原（ＳＴＥＡＰ）（Ｈｕｂｅｒｔら、ＰＮＡＳ ９６（１９９９）、１４５２３～１４５２８）、前立腺幹細胞抗原（ＰＳＣＡ）（Ｒｅｉｔｅｒら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．９５、１７３５～１７４０、１９９８）、および前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ；ＰＳＭ）（Ｉｓｒａｅｌｉら、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５３（１９９３））を含め、前立腺癌の他の複数のマーカーが同定されている。ＰＳＭＡは、元来、リンパ節における前立腺癌（ＬＮＣａＰ）細胞株から部分的に精製された膜調製物による免疫化に由来するモノクローナル抗体（ＭＡｂ）である７Ｅ１１により規定された（Ｈｏｒｏｓｚｅｗｉｃｚら、Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．７（１９８７）、９２７～３５）。ＰＳＭＡタンパク質をコードする２．６５ｋｂのｃＤＮＡ断片がクローニングされ、その後、染色体１１ｐ１１．２へとマップされた（Ｉｓｒａｅｌｉら、前出；Ｏ’Ｋｅｅｆｅら、Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ａｃｔａ １４４３（１９９８）、１１３～１２７）。ＰＳＭＡについての初期の解析は、前立腺分泌上皮細胞内における広範な発現を裏付けた。免疫組織化学染色は、過形成組織内および良性組織内ではＰＳＭＡの発現が不在～中程度であるのに対し、悪性組織は最大強度で染色されることを示した（Ｈｏｒｏｓｚｅｗｉｃｚら、前出）。その後の精査は、これらの結果を再確認し、ＰＳＭＡの発現を、現在までに検討された事実上すべての前立腺組織における普遍的な特徴として明示している。これらの報告は、ＰＳＭＡの発現が、腫瘍の侵襲性に比例して急上昇することさらに裏付けている（Ｂｕｒｇｅｒら、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ １００（２００２）、２２８～２３７；Ｃｈａｎｇら、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５９（１９９９）、３１９２～９８；Ｃｈａｎｇら、Ｕｒｏｌｏｇｙ ５７（２００１）、１１７９～８３；ＫａｗａｋａｍｉおよびＮａｋａｙａｍａ、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５７（１９９７）、２３２１～２４；Ｌｉｕら、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５７（１９９７）、３６２９～３４；Ｌｏｐｅｓら、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５０（１９９０）、６４２３～２９；Ｓｉｌｖｅｒら、Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．９（２００３）、６３５７～６２；Ｓｗｅａｔら、Ｕｒｏｌｏｇｙ ５２（１９９８）、６３７～４０；Ｔｒｏｙｅｒら、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ ６２（１９９５）、５５２～５５８；Ｗｒｉｇｈｔら、Ｕｒｏｌｏｇｙ ４８（１９９６）、３２６～３３４）。ＰＳＭＡ発現と腫瘍病期との相関に符合して、ＰＳＭＡレベルの上昇は、アンドロゲンに依存しない前立腺癌（ＰＣａ）と関連する。前立腺癌患者に由来する組織試料の解析は、物理的去勢またはア

ンドロゲン遮断療法後において、ＰＳＭＡレベルが上昇することを示している。アンドロゲン除去後において下方調節される前立腺特異抗原の発現と異なり、ＰＳＭＡの発現は、原発性腫瘍および転移性腫瘍のいずれの標本においても著明に上昇する（Ｋａｗａｋａｍｉら、前出；Ｗｒｉｇｈｔら、前出）。アンドロゲンに依存しない腫瘍における発現の上昇と符合して、ＰＳＭＡの転写はまた、ステロイドによって下方調節されることも知られ、テストステロンの投与は、ＰＳＭＡのタンパク質レベルおよびｍＲＮＡレベルの劇的な低下を媒介する（Ｉｓｒａｅｌｉら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．５４（１９９４）、１８０７～１１；Ｗｒｉｇｈｔら、前出）。ＰＳＭＡはまた、続発性前立腺腫瘍および潜在性の転移性疾患においても高度に発現する。免疫組織学的解析は、良性の前立腺組織と比較して、リンパ節、骨、軟組織、および肺に局在化する転移性病変内では、ＰＳＭＡが比較的強くかつ均一に発現することを明らかにした（Ｃｈａｎｇら（２００１）、前出；Ｍｕｒｐｈｙら、Ｃａｎｃｅｒ　７８（１９９６）、８０９～８１８；Ｓｗｅａｔら、前出）。一部の報告はまた、腎近位尿細管のサブセット、腸刷子縁膜のうちの一部の細胞、および結腸陰窩内のまれな細胞を含めた前立腺外組織内では、限定的ながらＰＳＭＡが発現することを示している（Ｃｈａｎｇら（１９９９）；Ｈｏｒｏｓｚｅｗｉｃｚら（１９９４）；Ｉｓｒａｅｌｉら（１９９４）；Ｌｏｐｅｓら、前出；Ｔｒｏｙｅｒら、前出）。しかし、これらの組織内におけるＰＳＭＡのレベルは一般に、前立腺において観察されるレベルより２～３桁低い（Ｓｏｋｏｌｏｆｆら、Ｐｒｏｓｔａｔｅ　４３（２０００）、１５０～１５７）。ＰＳＭＡはまた、検討された大半の固形癌の、腫瘍に関連する新生血管内においても発現するが、正常な血管内皮においては不在である（Ｃｈａｎｇら（１９９９）；Ｌｉｕら、前出；Ｓｉｌｖｅｒら、前出）。血管系内においてＰＳＭＡが発現することの意義は不明であるが、腫瘍関連内皮に対する特異性により、ＰＳＭＡは、悪性腫瘍の多くの形態を治療するための潜在的な標的となっている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１１】

癌の治療法のための新規の標的を同定することに多大の努力が払われているが、癌は、依然として、診断されることが最も多い疾患の１つである。このことに照らすと、癌に対する有効な治療が依然として必要である。

【課題を解決するための手段】

【００１２】

本発明は、配列番号２、４、６、および８からなる群に含まれるアミノ酸配列の一部である、ヒト、および非チンパンジー霊長動物のＣＤ３ε（イプシロン）鎖エピトープに結合することが可能な第１の結合ドメインと、前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）に結合することが可能な第２の結合ドメインとを含む二重特異性単鎖抗体分子を提供する。

【００１３】

当技術分野で説明される、Ｔ細胞に係合する二重特異性単鎖抗体は、悪性疾患の治療に対して大きな治療的可能性を有するが、これらの二重特異性分子の大半は、それらが種特異的であり、ヒト抗原、また、（遺伝子の類似性により）おそらくは、チンパンジーの対応物だけを認識するという点で限定されている。本発明の利点は、ヒト、および非チンパンジー霊長動物に対して異種間特異的な、ＣＤ３イプシロン鎖結合ドメインを含む二重特異性単鎖抗体を提供することである。

【００１４】

本発明では、驚くべきことに（当技術分野で説明される他のすべての既知のＣＤ３イプシロンエピトープと対照的に）、ＣＤ３複合体（また、場合によって、ＥｐＣＡＭまたは免疫グロブリンのＦｃ部分など、異種アミノ酸配列に融合させた）内におけるその天然環境から取り出されたときの、その３次元構造における完全性を維持する、ＣＤ３イプシロン細胞外ドメインのＮ末端におけるアミノ酸残基１～２７のポリペプチド断片が同定された。したがって、本発明は、配列番号２、４、６、および８からなる群に含まれるアミノ酸配列の一部である、ヒト、および少なくとも１つの非チンパンジー霊長動物のＣＤ３イ

プシロン鎖によるＣＤ３イプシロン（このＣＤ３イプシロンは、例えば、その天然環境から取り出され、かつ／またはＴ細胞に含まれる（Ｔ細胞の表面上に存在する））細胞外ドメインのＮ末端におけるアミノ酸残基１～２７のポリペプチド断片エピトープに結合することが可能な第１の結合ドメインと；前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）に結合することが可能な第２の結合ドメインとを含む二重特異性単鎖抗体分子を提供する。好ましい非チンパンジー霊長動物は、本明細書の別の箇所で言及される。コモンマーモセット、ワタボウシタマリン、コモンリスザル、およびカニクイザル（配列番号１０４７もしくは１０４８、またはこれらの両方）から選択される少なくとも１つの（１または複数の）霊長動物（またはそのうちのいずれかもしくはすべて）が、特に好ましい。アカゲザル（Ｒｈｅｓｕｓ　Ｍｏｎｋｅｙ）としても知られるアカゲザル（Ｍａｃａｃａ　ｍｕｌａｔｔａ）もまた、別の好ましい霊長動物として意図される。したがって、本発明の抗体は、ヒトならびにコモンマーモセット、ワタボウシタマリン、コモンリスザル、およびカニクイザル（配列番号１０４７もしくは１０４８、またはこれらの両方）、また、場合によって、アカゲザルのＣＤ３イプシロン細胞外ドメインのＮ末端におけるアミノ酸残基１～２７のポリペプチド断片による、環境に依存しない（ｃｏｎｔｅｘｔ－ｉｎｄｅｐｅｎｄｅｎｔ）エピトープに結合する（結合することが可能である）ことを意図する。本明細書で定義される第１の結合ドメインを含む二重特異性単鎖抗体分子は、別記の実施例（特に、実施例２）においてデザインされるプロトコールに従って得ることもでき（得られ）、作製することもできる。この目的のために、（ａ）ヒトおよび／またはコモンリスザルのＣＤ３イプシロン細胞外ドメインのＮ末端におけるアミノ酸残基１～２７のポリペプチド断片でマウスを免疫化すること；（ｂ）マウス免疫抗体であるｓｃＦｖのライブラリーを作製すること；（ｃ）少なくとも配列番号２、４、６、および８に結合する能力について調べることにより、ＣＤ３イプシロン特異的結合剤を同定することを意図する。

【００１５】

本発明で提供される、環境に依存しないＣＤ３エピトープは、ＣＤ３イプシロンのＮ末端における最初の２７アミノ酸、またはこの２７アミノ酸の連なりによる機能的断片に対応する。ＣＤ３エピトープとの関連において本明細書で用いられる「環境に依存しない」という語句は、本明細書に記載の本発明による結合分子／抗体分子の結合が、抗原決定基またはエピトープの周囲における立体構造、配列、または構造の変化または改変をもたらさないことを意味する。これに対し、従来のＣＤ３結合分子（例えば、ＷＯ９９／５４４４０またはＷＯ０４／１０６３８０で開示される）は、Ｎ末端におけるアミノ酸１～２７による環境に依存しないエピトープに対してＣ末端側のＣＤ３イプシロン鎖上に局在するが、この場合、それが該イプシロン鎖の残りの部分の中に埋め込まれ、該イプシロン鎖がＣＤ３ガンマ鎖またはＣＤ３デルタ鎖とヘテロ二量体化することによりそれが適正な立体構造位置において保持される場合に限って、該分子は適正な立体構造を帯びる。本明細書で記載され、環境に依存しないＣＤ３エピトープに対して作製される（また、これを指向する）ＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖分子の一部としての抗ＣＤ３結合ドメインは、Ｔ細胞の再分布に関して驚くべき臨床的改善をもたらし、また、このため、より好ましい安全性プロファイルをもたらす。理論に拘束されることなしに述べると、該ＣＤ３エピトープは環境に依存せず、ＣＤ３複合体の残りの部分に対してさほどの影響を及ぼすことなく、自律的な自己充足的サブドメインを形成するので、本明細書に記載のＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖分子のＣＤ３結合ドメインが誘導するＣＤ３立体構造のアロステリック変化は、環境に依存するＣＤ３エピトープを認識する従来のＣＤ３結合分子（例えば、ＷＯ９９／５４４４０またはＷＯ０４／１０６３８０に記載の分子など）が誘導する同変化より小さい。

【００１６】

本発明によるＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体のＣＤ３結合ドメインは、環境に依存しないＣＤ３エピトープを認識するが、これは、本発明の前記ＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体による治療の開始期において、Ｔ細胞の再分布（Ｔ細胞の再分布とは、絶対Ｔ細胞カウントが初期に低下するエピソード、およびその後の回復と同じである）がより

低度であるか、またはそれが見られないことと関連する。この結果、環境に依存するＣＤ３エピトープを認識する、当技術分野で知られる従来のＣＤ３結合分子と比較して、本発明のＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体による、より良好な安全性プロファイルがもたらされる。特に、ＣＤ３結合分子による治療の開始期におけるＴ細胞の再分布は、ＣＮＳ有害事象などの有害事象の主要な危険因子であるため、本発明のＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体は、環境に依存するＣＤ３エピトープではなく、環境に依存しないＣＤ３エピトープを認識することにより、当技術分野で知られるＣＤ３結合分子を凌駕する、実質的な安全性の利点を有する。従来のＣＤ３結合分子による治療の開始期におけるＴ細胞の再分布と関連するこのようなＣＮＳ有害事象を有する患者は通常、錯乱および失見当を患い、場合によってはまた、尿失禁も患う。錯乱とは、患者が、その通常レベルの明晰さで思考することができない精神状態の変化である。患者は通常、集中することが困難であり、思考は、ぼやけて不明瞭なだけでなく、著明に緩慢となることが多い。従来のＣＤ３結合分子による治療の開始期におけるＴ細胞の再分布と関連するＣＮＳ有害事象を有する患者はまた、記憶喪失も患う場合がある。錯乱は、人、場所、時間、または日付を認識する能力を喪失させることが多い。錯乱においては、失見当感が一般的であり、意思決定能力が損なわれる。従来のＣＤ３結合分子による治療の開始期におけるＴ細胞の再分布と関連するＣＮＳ有害事象は、言語不明瞭および／または適語発見の困難をさらに含みうる。この障害は、言語の表現および理解、すなわち、読み書きの両方を損ないうる。患者によって、従来のＣＤ３結合分子による治療の開始期におけるＴ細胞の再分布と関連するＣＮＳ有害事象には、尿失禁のほか、回転性眩暈および眩暈も付随しうる。

【００１７】

言及されたＣＤ３イプシロンのＮ末端における２７アミノ酸のポリペプチド断片内における３次元構造の維持を用いて、ｉｎ　ｖｉｔｒｏにおけるＮ末端ＣＤ３イプシロンポリペプチド断片、および同じ結合アフィニティーでｉｎ　ｖｉｖｏのＴ細胞上における天然のＣＤ３複合体（のＣＤ３イプシロンサブユニット）に結合することが可能な、好ましくはヒト結合ドメインを作製することができる。これらのデータは、本明細書に記載のＮ末端断片が、ｉｎ　ｖｉｖｏにおいて通常存在するその構造に類似する３次構造を形成することを強く示す。ＣＤ３イプシロンのＮ末端ポリペプチド断片のアミノ酸１～２７の構造的完全性の重要性についての極めて高感度の試験を実施した。ＣＤ３イプシロンのＮ末端ポリペプチド断片のアミノ酸１～２７のうちの個々のアミノ酸を、アラニンに変化させ（アラニン走査）、わずかな撹乱に対するＣＤ３イプシロンのＮ末端ポリペプチド断片のアミノ酸１～２７の感受性を調べた。本発明のＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体の一部としてのＣＤ３特異性結合ドメインを用いて、ＣＤ３イプシロンのＮ末端ポリペプチド断片のアミノ酸１～２７のアラニン突然変異体に対する結合について調べた（別記の実施例５を参照されたい）。該断片の最Ｎ末端にある最初の５つのアミノ酸残基、また、ＣＤ３イプシロンのＮ末端ポリペプチド断片のアミノ酸１～２７のうちの２３位および２５位にある２つのアミノ酸の個々の変化が、該抗体分子の結合にとって極めて重要であった。残基Ｑ（１位におけるグルタミン）、Ｄ（２位におけるアスパラギン酸）、Ｇ（３位におけるグリシン）、Ｎ（４位におけるアスパラギン）、およびＥ（５位におけるグルタミン酸）を含む第１～５位の領域内にあるアミノ酸をアラニンへと置換したところ、前記断片に対する、本発明の、好ましくはヒトＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体の結合が消失した一方、本発明の、好ましくはヒトＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体のうちの少なくとも一部について、言及された断片のＣ末端における２つのアミノ酸残基であるＴ（２３位におけるトレオニン）およびＩ（２５位におけるイソロイシン）をアラニンへと置換したところ、本発明の、好ましくはヒトＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体に対する結合エネルギーが低下した。

【００１８】

予測外のことに、このようにして単離された、本発明の、好ましくは、ヒトＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体は、ヒトＣＤ３イプシロンＮ末端断片を認識するだけでなく、新世界ザル（マーモセット、コモンマーモセット；ワタボウシタマリン；リスザル）、お

よび旧世界ザル（カニクイザル（Ｃｙｎｏｍｏｌｇｕｓ　Ｍｏｎｋｅｙ）としても知られるカニクイザル（Ｍａｃａｃａ　ｆａｓｃｉｃｕｌａｒｉｓ）；またはアカゲザル（Ｒｈｅｓｕｓ　Ｍｏｎｋｅｙ）としても知られるアカゲザル（Ｍａｃａｃａ　ｍｕｌａｔｔａ））を含めた各種の霊長動物によるＣＤ３イプシロンの対応する相同断片も認識することが判明した。したがって、本発明のＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体による、複数の霊長動物に対する特異性が検出された。以下の配列解析により、ヒトおよび霊長動物は、ＣＤ３イプシロン細胞外ドメインのＮ末端において高度に相同性である配列の連なりを共有することが確認された。

【００１９】

前述のＣＤ３イプシロンのＮ末端断片のアミノ酸配列は、配列番号２（ヒト）、配列番号４（コモンマーモセット）；配列番号６（ワタボウシタマリン）；配列番号８（リスザル）；配列番号１０４７：ＱＤＧＮＥＥＭＧＳＩＴＱＴＰＹＱＶＳＩＳＧＴＴＩＬＴＣ、または配列番号１０４８：ＱＤＧＮＥＥＭＧＳＩＴＱＴＰＹＱＶＳＩＳＧＴＴＶＩＬＴ（カニクイザル（Ｃｙｎｏｍｏｌｇｕｓ　Ｍｏｎｋｅｙ）としても知られるカニクイザル（Ｍａｃａｃａ　ｆａｓｃｉｃｕｌａｒｉｓ））、および配列番号１０４９：ＱＤＧＮＥＥＭＧＳＩＴＱＴＰＹＨＶＳＩＳＧＴＴＶＩＬＴＱＤＧＮＥＥＭＧＳＩＴＱＴＰＹＨＶＳＩＳＧＴＴＶＩＬＴ（アカゲザル（Ｒｈｅｓｕｓ　Ｍｏｎｋｅｙ）としても知られるアカゲザル（Ｍａｃａｃａ　ｍｕｌａｔｔａ））において示される。

【００２０】

本発明のＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体の第２の結合ドメインは、前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）に結合する。ＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体の第２の結合ドメインは、ヒトＰＳＭＡ、または非チンパンジー霊長動物のＰＳＭＡに結合することが好ましく；それは、ヒトＰＳＭＡ、および非チンパンジー霊長動物のＰＳＭＡに結合し、したがって、異種間特異的であることがより好ましく；ヒトＰＳＭＡ、およびマカクザルのＰＳＭＡに結合することがさらにより好ましい（したがって、異種間特異的でもある）。マカクザルのＰＳＭＡは、カニクイザルのＰＳＭＡ、および／またはアカゲザルのＰＳＭＡであることが特に好ましい。

【００２１】

しかし、該第２の結合ドメインが、げっ歯動物におけるＰＳＭＡ相同体など、他の種のＰＳＭＡ相同体にも結合しうることが、本発明の範囲から除外されることはない。

【００２２】

前立腺癌は、男性において２番目に多い癌である。２００８年の米国では、１８６，３２０人が新たに前立腺癌と診断され、約２８，６６０人が同疾患により死亡すると推定されている。前立腺癌の危険性は、年齢と強く関連している：５０歳未満の男性で登録された症例は極めて少数であり、症例の４分の３は６５歳を超える男性において発生している。症例の最多数は、７０～７４歳の患者で診断されている。現在のところ、老齢人口の増加率は、総人口の増加率より著明に高い。予測が示す通り、２０２５～２０３０年までに、６０歳を超える人口は、総人口の３．５倍の速さで増加する。老齢者の比率は、次の半世紀には世界全体で２倍を超えると予測され、これは、診断による前立腺癌の発生率のさらなる増大を将来に向けて予測しなければならないことを意味する。ＰＳＭＡの発現およびその上方調節は、前立腺癌の進行病期および転移性疾患に高度に限定されるほか、ＰＳＭＡは、他の多くの異なる種類の充実性腫瘍の腫瘍血管系においても新抗原としての役割を果たすため、抗体ベースの癌治療の魅力的な標的抗原としての資質を有する。以下の実施例で示す通り、本発明のＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体は、ヒト前立腺癌細胞株であるＬＮＣａＰにより例示される、ＰＳＭＡを発現するヒト癌細胞を死滅させるための有利なツールを提供する。加えて、本発明のＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体の細胞傷害活性は、当技術分野で説明される抗体の細胞傷害活性を上回る。本発明のＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体のＣＤ３結合ドメインおよびＰＳＭＡ結合ドメインは、好ましくはいずれも異種間特異的である、すなわち、ヒト抗原および非チンパンジー霊長動物の抗原と反応するので、霊長動物におけるこれらの結合ドメインの安全性プロファイル、活

性プロファイル、および／または薬物動態プロファイルの前臨床評価に用いることができ、また、（同一の形態で）ヒトにおける薬物としても用いることができる。

【００２３】

本発明はまた、ヒトＰＳＭＡと、マカクザルＰＳＭＡ相同体、すなわち、非チンパンジー霊長動物による相同体との両方に結合する第２の結合ドメインを含むＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体も提供して有利である。したがって、好ましい実施形態において、二重特異性単鎖抗体は、ヒト、および非チンパンジー霊長動物のＰＳＭＡに対して異種間特異的な第２の結合ドメインを含む。この場合、同一の二重特異性単鎖抗体分子を、霊長動物におけるこれらの結合ドメインの安全性、活性、および／または薬物動態プロファイルの前臨床評価用に、また、ヒトにおける薬物としての両方に用いることができる。言い換えれば、同じ分子を、前臨床動物研究のほか、ヒトにおける臨床研究にも用いることができる。これにより、種特異的なサロゲート分子と比較して、動物研究の結果が高度に比較可能となり、また、動物研究による予測力が大幅に増大する。本発明のＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体のＣＤ３結合ドメインおよびＰＳＭＡ結合ドメインは共に、異種間特異的である、すなわち、ヒト、および非チンパンジー霊長動物の抗原と反応するので、これを、霊長動物におけるこれらの結合ドメインの安全性、活性、および／または薬物動態プロファイルの前臨床評価用に、また、同一の形態でヒトにおける薬物としての両方に用いることができる。好ましい実施形態において、本発明の抗体の第１の結合ドメインおよび第２の結合ドメインの異種間特異性は同一であることが理解される。

【００２４】

本発明では、同一の分子を、前臨床動物試験のほか、ヒトにおける臨床研究、さらにまた、ヒトにおける治療において用いうる、好ましくはヒトＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体を作製することが可能であることが判明した。これは、ヒトＣＤ３イプシロンおよびＰＳＭＡ（ならびに、遺伝子の類似性により、おそらくは、チンパンジーの対応物）のそれぞれに対する結合に加えて、新世界ザルおよび旧世界ザルを含めた、非チンパンジー霊長動物の前記抗原の相同体にもまた結合する、好ましくはヒトＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体が予測外に同定されたためである。以下の実施例で示される通り、前記本発明の、好ましくはヒトＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体は、癌が含まれるがこれらに限定されない各種の疾患に対する治療剤として用いることができる。ＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体は、癌（ｃａｎｃｅｒ）、好ましくは充実性腫瘍、より好ましくは癌腫（ｃａｒｃｉｎｏｍａｓ）および前立腺癌の治療に特に有利である。上記を考慮すると、系統発生的に遠隔の（ヒトから）種における試験のためのサロゲートＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体を構築する必要は消滅する。結果として、臨床試験のほか、市販承認後、および治療薬投与においてヒトに投与することを意図するのと同様に、前臨床動物試験においても同一の分子を用いることができる。ヒトに対するその後の投与における分子と同じ分子を前臨床動物試験にも用いることができれば、前臨床動物試験において得られたデータをヒトの場合に適用する可能性が限定される危険が、事実上取り除かれるか、または少なくとも大幅に低減される。つまり、ヒトに対して実際に投与される分子と同じ分子を用いて、動物における前臨床安全性データを得ることは、該データをヒトに対して関与性の高いシナリオに適用する可能性を裏付けることに寄与する。これに対し、サロゲート分子を用いる従来の手法では、前記サロゲート分子を、前臨床安全性評価に用いられる動物試験系に分子適応させなければならない。したがって、ヒト治療において実際に用いられる分子が、薬物動態パラメータおよび／または生物学的活性の前臨床試験で用いられるサロゲート分子とは、配列において、また、おそらくは構造においても異なり、前臨床動物試験で得られたデータをヒトの場合に適用する可能性／移し替える可能性が限定されるという結果がもたらされる。サロゲート分子の使用は、完全に新たな構築物の構築、作製、精製、および特徴づけを必要とする。これにより、その分子を得るのに必要な開発費用および時間がかさむことになる。つまり、ヒト治療において用いられる実際の薬物に加えて、サロゲートを別個に開発しなければならず、そのため、２つの分子のための２系統の開発を実施しなければならない。したがって、本明細書で説明される異種間特異性を示す

、本発明の、好ましくはヒトＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体の主要な利点は、ヒトにおける治療剤用に、また、前臨床動物試験において、同一の分子を用いうることである。

【００２５】

本発明の二重特異性単鎖抗体の前記第１または第２の結合ドメインのうちの少なくとも１つは、以下でより詳細に記載される通り、ＣＤＲ移植ドメイン、ヒト化ドメイン、またはヒトドメインであることが好ましい。本発明の二重特異性単鎖抗体の第１および第２の結合ドメインは、ＣＤＲ移植ドメイン、ヒト化ドメイン、またはヒトドメインであることが好ましい。本発明の、好ましくはヒトＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体の場合、ヒト患者に該分子を投与すると、前記結合分子に対する免疫反応の発生が可能な範囲で最大限に除去される。

【００２６】

本発明の、好ましくはヒトＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体の別の主要な利点は、各種の霊長動物における前臨床試験にそれを適用する可能性である。動物における候補薬物の挙動は、理想的には、ヒトに対する投与におけるこの候補薬物の予測される挙動を示すべきである。したがって、結果として、このような前臨床試験から得られるデータは一般に、ヒトの場合に対する高度な予測力を有するべきである。しかし、近年におけるＴＧＮ１４１２（ＣＤ２８モノクローナル抗体）についての第Ｉ相臨床試験による痛ましい結果から学ばれる通り、候補薬物は、霊長動物種において、ヒトにおける作用とは異なる形で作用する場合がある：カニクイザルにより実施された前記抗体の前臨床動物試験では有害作用がまったく観察されないか、または極めて限定された形でしか観察されなかったのに対し、前記抗体を投与したところ、６名のヒト患者が多臓器不全を発生させた（Ｌａｎｃｅｔ　３６８（２００６）、２２０６～７）。これらの劇的で望ましくない、否定的事象を示す結果により、前臨床試験を唯一の（非チンパンジー霊長動物）種に限定するのでは不十分でありうることが示唆される。本発明のＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体が、一連の新世界ザルおよび旧世界ザルに結合するという事実は、上記に述べた場合において直面する問題を克服する一助となりうる。したがって、本発明は、ヒト治療用の薬物を開発し、これらを試験にかける場合における作用の種間差違を最小化する手段および方法を提供する。

【００２７】

本発明の、好ましくはヒト異種間特異的ＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体により、例えば、トランスジェニック動物の作製など、ヒトに対する投与が意図される候補薬物に対して試験動物を適合させることもまた、もはや必要でなくなる。本発明の使用および方法に従い、異種間特異性を示す、本発明の、好ましくはヒトＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体を、非チンパンジー霊長動物に対する遺伝子操作なしに、該動物における前臨床試験に直接用いることができる。当業者によく知られている通り、試験動物を候補薬物に適合させる手法は、動物を改変するために、前臨床安全性試験において得られた結果が、ヒトの場合を示す程度、また、これを予測する程度が低下するという危険性を常にはらむ。例えば、トランスジェニック動物において、トランス遺伝子によりコードされるタンパク質は、高度に過剰発現されることが多い。したがって、このタンパク質抗原がはるかにより低く、より生理学的なレベルで発現されるヒトの場合、該タンパク質に対する抗体の生物学的活性について得られるデータの予測的価値は限定されたものでありうる。

【００２８】

異種間特異性を示す、本発明の、好ましくはヒトＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体の使用によるさらなる利点は、絶滅の危機にある種としてのチンパンジーを、動物試験にかけずに済むということである。チンパンジーは、ヒトに対する最も近い類縁種であり、近年、ゲノム配列決定データに基づき、ヒト科へと群分けされた（Ｗｉｌｄｍａｎら、ＰＮＡＳ　１００（２００３）、７１８１）。したがって、チンパンジーについて得られたデータは一般に、ヒトについての予測性が高度であると考えられる。しかし、それらが絶滅の危機にある種としての状態にあるため、医学実験に用いうるチンパンジーの数は、極

めて制約されている。したがって、上述の通り、チンパンジーを動物試験用に維持することには、費用および倫理の両面において問題がある。本発明の、好ましくはヒトＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体の使用により、得られる動物試験データの質、すなわち、適用可能性を偏向させることなく、前臨床試験の際の倫理的障害および財政的負担の両方が回避される。このことに照らし、本発明の、好ましくはヒトＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体の使用は、チンパンジーにおける研究に対する理にかなった代替法を提供する。

【００２９】

本発明の、好ましくはヒトＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体のまたさらなる利点は、例えば、薬物動態動物試験を実施する中で、前臨床動物試験の一部としてそれを用いる場合に、複数の血液試料を抽出しうることである。非チンパンジー霊長動物によれば、下等動物、例えば、マウスによるよりはるかに容易に複数の血液抽出物を得ることができる。複数の血液試料を抽出することにより、本発明の、好ましくはヒトＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体により誘導される生物学的効果を決定するための血液パラメータの持続的な検査が可能となる。さらに、複数の血液試料を抽出することで、研究者は、本明細書で定義される、本発明の、好ましくはヒトＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体の薬物動態プロファイルを評価することが可能である。加えて、血液パラメータに反映される、前記本発明の、好ましくはヒトＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体により誘導されうる潜在的な副作用を、前記抗体を投与する中で抽出される異なる血液試料において測定することもできる。これにより、本明細書で定義される、本発明の、好ましくはヒトＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体の潜在的な毒性プロファイルを決定することができる。

【００３０】

異種間特異性を示す、本明細書で定義される、本発明の、好ましくはヒトＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体の利点は、以下の通りに簡略にまとめることができる。

【００３１】

第１に、前臨床試験で用いられる、本明細書で定義される、本発明の、好ましくはヒトＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体は、ヒト治療において用いられる抗体と同じである。したがって、それらの薬物動態特性および生物学的活性において異なりうる、２つの個別の分子を開発することは、もはや必要でなくなる。これは、例えば、薬物動態結果を、例えば、従来のサロゲート法の場合より直接的に、ヒト状況へと移し替えることが可能であり、また、適用することが可能である点において、極めて有利である。

【００３２】

第２に、ヒトにおける治療剤を調製するための、本明細書で定義される、本発明の、好ましくはヒトＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体の使用は、サロゲート法より費用集約性および労働集約性が低い。

【００３３】

第３に、本明細書で定義される、本発明の、好ましくはヒトＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体は、１つの霊長動物種における前臨床試験に用いることができるだけでなく、一連の異なる霊長動物種における前臨床試験にも用いることができ、このため、霊長動物とヒトとの潜在的な種間差違の危険性を制限することができる。

【００３４】

第４に、動物試験用として絶滅の危機にある種としてのチンパンジーを、所望の場合、用いずに済ますことができる。

【００３５】

第５に、広範な薬物動態研究用に、複数の血液試料を抽出することができる。

【００３６】

第６に、本発明の好ましい実施形態による、好ましくは、ヒト結合分子は、ヒト由来であるため、ヒト患者に投与した場合、前記結合分子に対する免疫反応の発生が最小化される。マウス由来の治療分子に対してヒト抗マウス抗体（ＨＡＭＡ）を発生させる、例えば、マウスなど、非ヒト種に由来する候補薬物に特異的な抗体による免疫反応の誘導が取り除かれる。

【００３７】
最後になるが重要なことは、本発明のＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体の治療的使用は、癌（ｃａｎｃｅｒ）、好ましくは充実性腫瘍、より好ましくは癌腫（ｃａｒｃｉｎｏｍａｓ）および前立腺癌に対する新規の発明による治療法を提供する。以下の実施例で示す通り、本発明のＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体は、ＰＳＭＡを発現するヒト前立腺癌細胞を死滅させるための有利なツールを提供する。さらに、本発明のＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体の細胞傷害活性は、当技術分野で説明される抗体の細胞傷害活性より高度である。
【００３８】
本明細書の上記で言及した通り、本発明は、ヒト、および非チンパンジー霊長動物のＣＤ３ε鎖のエピトープに結合することが可能な第１の結合ドメインと、ＰＳＭＡに結合することが可能な第２の結合ドメインとを含むポリペプチド、すなわち、二重特異性単鎖抗体分子を提供する。該第２の結合ドメインが、ヒトＰＳＭＡおよび非チンパンジー霊長動物のＰＳＭＡにも結合することが好ましい。好ましい本発明の二重特異性単鎖抗体の要件を満たす候補薬物としての二重特異性単鎖抗体の利点は、このような分子を、前臨床動物試験のほか、臨床試験において、さらにまた、ヒトにおける治療用にも用いることである。本発明の異種間特異的二重特異性単鎖抗体の好ましい実施形態において、ＰＳＭＡに結合する第２の結合ドメインは、ヒトである。本発明による異種間特異的二重特異性単鎖抗体において、ヒト、および非チンパンジー霊長動物のＣＤ３イプシロン鎖のエピトープに結合する結合ドメインは、該二重特異性分子のＮ末端またはＣ末端において、ＶＨ－ＶＬまたはＶＬ－ＶＨの順序で配置される。第１および第２の結合ドメインにおいてＶＨ鎖およびＶＬ鎖の配列が異なる、本発明による異種間特異的二重特異性分子の例は、別記の実施例において説明する。
【００３９】
本明細書で用いられる「二重特異性単鎖抗体」とは、２つの結合ドメインを含む単一のポリペプチド鎖を指す。各結合ドメインは、抗体の重鎖に由来する１つの可変領域（「ＶＨ領域」）を含み、第１の結合ドメインのＶＨ領域はＣＤ３ε分子に特異的に結合し、第２の結合ドメインのＶＨ領域は、ＰＳＭＡに特異的に結合する。２つの結合ドメインは、場合によって、短いポリペプチドスペーサーにより互いに連結される。ポリペプチドスペーサーの非限定的な例は、Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ（Ｇ－Ｇ－Ｇ－Ｇ－Ｓ）およびその反復配列である。各結合ドメインはさらに、抗体軽鎖に由来する１つの可変領域（「ＶＬ領域」）を含む場合もあり、第１および第２の結合ドメインの各々の内にあるＶＨ領域およびＶＬ領域は、例えば、ＥＰ６２３６７９Ｂ１において開示および特許請求される種類のポリペプチドリンカーであるが、いずれにせよ、それらが一体で、第１および第２の結合ドメインそれぞれに特異的に結合しうるように、第１の結合ドメインのＶＨ領域およびＶＬ領域、ならびに第２の結合ドメインのＶＨ領域およびＶＬ領域が、互いと対合することを可能とするのに十分な長さのポリペプチドリンカーにより互いに連結される。
【００４０】
「タンパク質」という用語は当技術分野でよく知られており、生物学的化合物について述べる用語である。タンパク質は、アミノ酸がペプチド結合により互いの間で結合される、１または複数のアミノ酸鎖（ポリペプチド）を含む。本明細書で用いられる「ポリペプチド」という用語は、３０を超えるアミノ酸からなる分子群について述べる用語である。本発明によれば、ポリペプチド群は、それらが単一のポリペプチド鎖からなる限りにおいて、「タンパク質」を含む。また、この定義に沿って述べると、「ポリペプチド」という用語は、それらの断片が３０を超えるアミノ酸からなる限りにおいて、タンパク質の断片についても述べる用語である。ポリペプチドは、二量体、三量体、また、より高次のオリゴマーなど、多量体をさらに形成する、すなわち、複数のポリペプチド分子からなる場合がある。このような二量体、三量体などを形成するポリペプチド分子は、同一の場合もあり、同一でない場合もある。結果として、このような多量体の対応する高次構造は、ホモ

二量体またはヘテロ二量体、ホモ三量体またはヘテロ三量体などと呼ばれる。ヘテロ多量体の例は、その天然形態において、２つの同一の軽鎖ポリペプチド、および２つの同一の重鎖ポリペプチドからなる抗体分子である。「ポリペプチド」および「タンパク質」という用語はまた、天然修飾ポリペプチド／タンパク質も指し、この場合、修飾は、例えば、グリコシル化、アセチル化、リン酸化などの翻訳後修飾により実施される。このような修飾は、当技術分野でよく知られている。

【００４１】

本発明との関連における「結合ドメイン」という用語は、所与の標的構造／抗原／エピトープに特異的に結合する／これらと特異的に相互作用するポリペプチドドメインを特徴づける。したがって、結合ドメインは、「抗原との相互作用部位」である。「抗原との相互作用部位」という用語は、本発明によれば、特異的抗原または特異的抗原群、例えば、異なる種における同一の抗原と特異的に相互作用しうるポリペプチドモチーフを定義する。前記結合／相互作用はまた、「特異的認識」を定義するとも理解される。本発明による、「特異的に認識する」という用語は、抗体分子が、抗原、例えば、本明細書で定義されるヒトＣＤ３抗原の少なくとも２つ、好ましくは少なくとも３つ、より好ましくは少なくとも４つのアミノ酸と特異的に相互作用し、かつ／またはこれらに特異的に結合することが可能なことを意味する。このような結合は、「鍵と鍵穴の原理」の特異性により例示することができる。したがって、結合ドメインのアミノ酸配列中における特異的モチーフ、および抗原は、一次構造、二次構造、または三次構造の結果として、ならびに、前記構造の副次的修飾の結果として互いに結合する。抗原との相互作用部位が、その特異的抗原と特異的に相互作用する結果、前記部位が、該抗原に単純に結合する場合もある。さらに代替的に、結合ドメイン／抗原との相互作用部位が、その特異的抗原と特異的に相互作用する結果、例えば、抗原の立体構造変化、抗原のオリゴマー化などが誘導されるために、シグナルが誘発される場合もある。本発明に沿った結合ドメインの好ましい例は、抗体である。結合ドメインは、モノクローナル抗体またはポリクローナル抗体の場合もあり、モノクローナル抗体またはポリクローナル抗体に由来する場合もある。

【００４２】

「抗体」という用語は、結合特異性をなおも保持するその派生体または機能的断片を含む。抗体を作製するための技法は当技術分野でよく知られており、例えば、ＨａｒｌｏｗおよびＬａｎｅ、「Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ」、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ、１９８８；ならびにＨａｒｌｏｗおよびＬａｎｅ、「Ｕｓｉｎｇ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ」、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ、１９９９において説明されている。「抗体」という用語はまた、異なるクラス（すなわち、ＩｇＡ、ＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、およびＩｇＥ）およびサブクラス（ＩｇＧ１、ＩｇＧ２など）の免疫グロブリン（Ｉｇ）も含む。

【００４３】

「抗体」という用語の定義はまた、キメラ抗体、単鎖抗体、およびヒト化抗体のほか、とりわけＦａｂ断片などの抗体断片などの実施形態も包含する。抗体の断片または派生体は、Ｆ（ａｂ’）$_2$断片、Ｆｖ断片、ｓｃＦｖ断片、または単一ドメイン抗体、単一可変ドメイン抗体、もしくは、他のＶ領域またはＶドメインに依存しない形で、抗原またはエピトープに特異的に結合する、ＶＨの場合もあり、ＶＬの場合もある、１つだけの可変ドメインを含む、免疫グロブリン単一可変ドメインをさらに含む；例えば、ＨａｒｌｏｗおよびＬａｎｃ（１９８８）および（１９９９）、前出を参照されたい。このような免疫グロブリン単一可変ドメインは、単離された抗体の単一可変ドメインポリペプチドだけでなく、抗体の単一可変ドメインのポリペプチド配列による１または複数の単量体を含むより高分子のポリペプチドも包含する。

【００４４】

当技術分野では各種の手順が知られており、これらを用いてこのような抗体および／または断片を作製することができる。したがって、ペプチド模倣体により、（抗体）派生体

もまた作製することができる。さらに、単鎖抗体の作製について説明される方法（例えば、とりわけ、米国特許第４，９４６，７７８号を参照されたい）を適合させて、選択された（１または複数の）ポリペプチドに特異的な単鎖抗体を作製することもできる。また、トランスジェニック動物を用いて、本発明のポリペプチドおよび融合タンパク質に特異的なヒト化またはヒト抗体を発現させることもできる。モノクローナル抗体を調製するには、持続的な細胞株培養物により抗体を生成させる、任意の技法を用いることができる。このような技法の例には、ハイブリドーマ法（ＫｏｈｌｅｒおよびＭｉｌｓｔｅｉｎ、Ｎａｔｕｒｅ ２５６（１９７５）、４９５～４９７）、トリオーマ法、ヒトＢ細胞ハイブリドーマ法（Ｋｏｚｂｏｒ、Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ Ｔｏｄａｙ ４（１９８３）、７２）、およびヒトモノクローナル抗体を作製するためのＥＢＶハイブリドーマ法（Ｃｏｌｅら、「Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ａｎｄ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ」、Ａｌａｎ Ｒ．Ｌｉｓｓ，Ｉｎｃ．（１９８５）、７７～９６）が含まれる。ＢＩＡｃｏｒｅシステムで用いられる表面プラズモン共鳴を用いて、ＣＤ３イプシロン、またはＰＳＭＡなどの標的ポリペプチドエピトープに結合するファージ抗体の有効性を増大させることができる（Ｓｃｈｉｅｒ、Ｈｕｍａｎ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ Ｈｙｂｒｉｄｏｍａｓ ７（１９９６）、９７～１０５；Ｍａｌｍｂｏｒｇ、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ、Ｍｅｔｈｏｄｓ １８３（１９９５）、７～１３）。本発明の文脈ではまた、「抗体」という用語が、本明細書の以下で説明される宿主内で発現されうる抗体構築物、例えば、とりわけ、ウイルスベクターまたはプラスミドベクターによりトランスフェクトおよび／またはこれにより形質導入されうる抗体構築物を含むことも意図される。

【００４５】

本発明により用いられる「特異的相互作用」という用語は、結合ドメインが、それが結合するポリペプチドと同様の構造を有するポリペプチド、また、対象のポリペプチドと同じ細胞により発現されうるポリペプチドと交差反応しないか、または著明には交差反応しないことを意味する。被験結合ドメインパネルの交差反応性は、例えば、通常の条件下において、前記結合ドメインパネルの結合を評価することにより調べることができる（例えば、ＨａｒｌｏｗおよびＬａｎｅ、「Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ」、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ、１９８８；ならびに「Ｕｓｉｎｇ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ」、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ、１９９９を参照されたい）。結合ドメインが特異的抗原と特異的に相互作用する例は、リガンドがその受容体に対して特異的な場合を含む。前記定義は特に、その相互作用により、リガンドがその特異的受容体に結合するとシグナルが誘導される場合を含む。これもまた前記定義が特に含む前記相互作用の例は、抗原決定基（エピトープ）が、抗体の結合ドメイン（抗原結合部位）と相互作用する場合である。

【００４６】

本明細書で用いられる「異種間特異的」または「種間特異性」という用語は、本明細書に記載の結合ドメインが、ヒト、および非チンパンジー霊長動物における同じ標的分子に結合することを意味する。したがって、「異種間特異的」または「種間特異性」とは、異なる種において発現する同じ分子である「Ｘ」に対する種間反応性ではあるが、「Ｘ」以外の分子に対する種間反応性ではないものとして理解されたい。例えば、ヒトＣＤ３イプシロンを認識するモノクローナル抗体が、非チンパンジー霊長動物のＣＤ３イプシロン、例えば、マカクザルＣＤ３イプシロンに対して異種間特異的であるかどうかは、例えば、ＦＡＣＳ解析により決定することができる。ＦＡＣＳ解析は、前記ヒト、および非チンパンジー霊長動物それぞれのＣＤ３イプシロン抗原を発現する、ヒト、および非チンパンジー霊長動物の細胞、例えば、マカクザルの細胞に対する結合について、それぞれのモノクローナル抗体を調べる形で実施する。適切なアッセイは、以下の実施例で示す。上述の対象物質は、適宜変更して、ＰＳＭＡ抗原にあてはまる：例えば、ヒトのＰＳＭＡを認識するモノクローナル抗体が、非チンパンジー霊長動物のＰＳＭＡ、例えば、マカクザルのＰＳＭＡに対して異種間特異的であるかどうかは、例えば、ＦＡＣＳ解析により決定するこ

とができる。ＦＡＣＳ解析は、前記ヒト、および非チンパンジー霊長動物それぞれのＰＳＭＡ抗原を発現する、ヒト、および非チンパンジー霊長動物の細胞、例えば、マカクザルの細胞に対する結合について、各モノクローナル抗体を調べる形で実施する。

【００４７】

本明細書で用いられるＣＤ３イプシロンとは、Ｔ細胞受容体の一部として発現する分子を指し、先行技術においてそれが有すると典型的にみなされる意味を有する。ヒトにおいて、それは、個別の形態または個別に組み合わせた形態において、既知のすべてのＣＤ３サブユニット、例えば、ＣＤ３イプシロン、ＣＤ３デルタ、ＣＤ３ガンマ、ＣＤ３ゼータ、ＣＤ３アルファ、およびＣＤ３ベータを包含する。本明細書で言及される、非チンパンジー霊長動物の非ヒトＣＤ３抗原は、例えば、カニクイザルＣＤ３およびアカゲザルＣＤ３である。カニクイザルにおいて、それは、ＣＤ３イプシロンＦＮ－１８陰性、およびＣＤ３イプシロンＦＮ－１８陽性、ＣＤ３ガンマ、およびＣＤ３デルタを包含する。アカゲザルにおいて、それは、ＣＤ３イプシロン、ＣＤ３ガンマ、およびＣＤ３デルタを包含する。本明細書で用いられる前記ＣＤ３は、ＣＤ３イプシロンであることが好ましい。

【００４８】

ヒトＣＤ３イプシロンは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＮＭ＿０００７３３において示されており、配列番号１を含む。ヒトＣＤ３ガンマは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＮＭ＿０００７３において示されている。ヒトＣＤ３デルタは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＮＭ＿００７３２において示されている。

【００４９】

カニクイザルのＣＤ３イプシロン「ＦＮ－１８陰性」（すなわち、上記の多形のため、モノクローナル抗体であるＦＮ－１８により認識されないＣＤ３イプシロン）は、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＡＢ０７３９９４において示されている。

【００５０】

カニクイザルのＣＤ３イプシロン「ＦＮ－１８陽性」（すなわち、モノクローナル抗体であるＦＮ－１８により認識されるＣＤ３イプシロン）は、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＡＢ０７３９９３において示されている。カニクイザルのＣＤ３ガンマは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＡＢ０７３９９２において示されている。カニクイザルのＣＤ３デルタは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＡＢ０７３９９１において示されている。

【００５１】

アカゲザルのＣＤ３イプシロン相同体、ＣＤ３ガンマ相同体、およびＣＤ３デルタ相同体それぞれの核酸配列およびアミノ酸配列は、当技術分野（Ｓａｍｂｒｏｏｋら、「Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ」、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ、第３版、２００１）で説明される組換え法により同定および単離することができる。これは、適宜変更して、本明細書で定義される他の非チンパンジー霊長動物のＣＤ３イプシロン相同体、ＣＤ３ガンマ相同体、およびＣＤ３デルタ相同体にも適用される。コモンマーモセット、リスザル、およびワタボウシタマリンのアミノ酸配列の同定は、別記の実施例において説明する。コモンマーモセットのＣＤ３イプシロン細胞外ドメインのアミノ酸配列を配列番号３に示し、ワタボウシタマリンのアミノ酸配列を配列番号５に示し、リスザルのアミノ酸配列を配列番号７に示す。

【００５２】

ヒトＰＳＭＡは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号「ＡＹ１０１５９５」に示されている。マカクザルのＰＳＭＡ相同体のクローニングを以下の実施例に示し、対応するｃＤＮＡ配列およびアミノ酸配列を、それぞれ、配列番号３８５および３８６に示す。

【００５３】

上記に沿って、「エピトープ」という用語は、本明細書で定義される結合ドメインが特異的に結合／同定する抗原決定基を定義する。結合ドメインは、標的構造、例えば、ヒト、および非チンパンジー霊長動物のＣＤ３イプシロン鎖またはヒト、および非チンパンジー霊長動物のＰＳＭＡに固有の、立体構造的エピトープまたは連続エピトープに特異的に

結合しうる／これと特異的に相互作用しうる。立体構造的エピトープまたは不連続エピトープは、ポリペプチド抗原について、一次配列では分離されているが、該ポリペプチドが天然のタンパク質／抗原へと折り畳まれると分子表面上では一体となる、２つ以上の個別のアミノ酸残基の存在により特徴づけられる（Ｓｅｌａ（１９６９）、Ｓｃｉｅｎｃｅ １６６、１３６５；およびＬａｖｅｒ（１９９０）、Ｃｅｌｌ ６１、５５３～６）。エピトープに寄与する２つ以上の個別のアミノ酸残基は、１または複数のポリペプチド鎖の個別の区画上に存在する。これらの残基は、（１または複数の）該ポリペプチド鎖が３次元構造へと折り畳まれてエピトープを構成すると、分子表面上では一体となる。これに対し、連続エピトープまたは直鎖状エピトープは、ポリペプチド鎖の単一の直鎖状セグメント内に存在する、２つ以上の個別のアミノ酸残基からなる。本発明内において、「環境に依存する」ＣＤ３エピトープとは、前記エピトープの立体構造を指す。ＣＤ３のイプシロン鎖上に局在する、このような環境に依存するエピトープは、それが残りのイプシロン鎖内に埋め込まれ、また、該イプシロン鎖がＣＤ３ガンマ鎖またはＣＤ３デルタ鎖とヘテロ二量体化することにより、それが適正な位置に保持される場合に限り、その適正な立体構造を発生させうる。これに対し、本明細書に記載の、環境に依存しないＣＤ３エピトープとは、ＣＤ３イプシロンのＮ末端におけるアミノ酸残基１～２７のポリペプチド、またはその機能的断片を指す。このＮ末端におけるアミノ酸残基１～２７のポリペプチド、またはその機能的断片は、ＣＤ３複合体内におけるその天然環境から取り出しても、その３次元構造的完全性、および適正な立体構造を維持する。したがって、Ｎ末端におけるアミノ酸残基１～２７のポリペプチド、またはＣＤ３イプシロン細胞外ドメインの一部であるその機能的断片が環境に依存しないということは、ＷＯ２００４／１０６３８０においてヒト結合分子を調製する方法との関連で説明されるＣＤ３イプシロンのエピトープとは完全に異なるエピトープであることを意味する。前記方法では、単独で発現させた組換えＣＤ３イプシロンを用いた。この単独で発現させた組換えＣＤ３イプシロンの立体構造は、その天然形態、すなわち、ＴＣＲ／ＣＤ３複合体のＣＤ３イプシロンサブユニットが、ＴＣＲ／ＣＤ３複合体のＣＤ３デルタサブユニットまたはＣＤ３ガンマサブユニットと非共有結合する複合体の一部として存在する形態において採用される形態とは異なっていた。このような単独で発現させた組換えＣＤ３イプシロンタンパク質を、抗体ライブラリーから抗体を選択するための抗原として用いると、この抗原に特異的な抗体がライブラリーから同定されるが、このようなライブラリーは、自己抗原（ｓｅｌｆ－ａｎｔｉｇｅｎ／ａｕｔｏａｎｔｉｇｅｎ）に対して特異的な抗体を含有しない。これは、単独で発現させた組換えＣＤ３イプシロンタンパク質がｉｎ ｖｉｖｏでは存在せず、それが自己抗原ではないという事実に起因する。結果として、このタンパク質に特異的な抗体を発現させるＢ細胞の部分集団はｉｎ ｖｉｖｏにおいて枯渇しなかったが、このようなＢ細胞から構築された抗体ライブラリーならば、単独で発現させた組換えＣＤ３イプシロンタンパク質に特異的な抗体の遺伝物質を含有するであろう。

【００５４】

しかし、環境に依存しない、Ｎ末端におけるアミノ酸残基１～２７のポリペプチド、またはその機能的断片は、その天然形態において折り畳まれるエピトープであるため、本発明に沿った結合ドメインを、ＷＯ２００４／１０６３８０に記載の手法に基づく方法によって同定することはできない。したがって、試験では、ＷＯ２００４／１０６３８０で開示される結合分子が、ＣＤ３イプシロン鎖のＮ末端におけるアミノ酸残基１～２７に結合不可能であることを検証しうるであろう。こうして、従来の抗ＣＤ３結合分子、または抗ＣＤ３抗体分子（例えば、ＷＯ９９／５４４４０で開示される）は、本明細書に記載の、環境に依存しない、Ｎ末端におけるアミノ酸残基１～２７のポリペプチド、またはその機能的断片よりＣ末端側に定められる位置において、ＣＤ３イプシロン鎖に結合する。先行技術による抗体分子であるＯＫＴ３およびＵＣＨＴ－１もまた、アミノ酸残基３５～８５において、ＴＣＲ／ＣＤ３複合体のイプシロンサブユニットに特異的であり、したがって、これらの抗体のエピトープもまた、よりＣ末端側に位置する。加えて、ＵＣＨＴ－１は、アミノ酸残基４３～７７の領域においてＣＤ３イプシロン鎖に結合する（Ｔｕｎｎａｃ

ｌｉｆｆｅ、Ｉｎｔ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１（１９８９）、５４６～５０；Ｋｊｅｒ－Ｎｉｅｌｓｅｎ、ＰＮＡＳ　１０１（２００４）、７６７５～７６８０；Ｓａｌｍｅｒｏｎ、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４７（１９９１）、３０４７～５２）。したがって、先行技術による抗ＣＤ３分子は、本明細書で定義される、環境に依存しない、Ｎ末端におけるアミノ酸残基１～２７エピトープ（またはその機能的断片）に結合せず、また、これを指向しない。特に、最新技術でも、環境に依存しない、Ｎ末端におけるアミノ酸残基１～２７エピトープに特異的に結合し、また、異種間特異的である、すなわち、ヒト、および非チンパンジー霊長動物のＣＤ３イプシロンに結合する抗ＣＤ３分子は提供されていない。

【００５５】

本発明の二重特異性単鎖抗体分子内に含まれる、好ましくはヒト結合ドメインを作製するには、例えば、ヒト、および非チンパンジー霊長動物のＣＤ３イプシロン（例えば、マカクザルのＣＤ３イプシロン）の両方に結合するモノクローナル抗体、またはヒト、および非チンパンジー霊長動物のＰＳＭＡの両方に結合するモノクローナル抗体を用いることができる。

【００５６】

本明細書で用いられる「ヒト（ｈｕｍａｎ）」および「ヒト（ｍａｎ）」とは、ヒト（Ｈｏｍｏ　ｓａｐｉｅｎｓ）種を指す。本明細書に記載の構築物の医療的な使用に関する限り、ヒト患者は、同じ分子により治療されるものとする。

【００５７】

本発明の二重特異性単鎖抗体の前記第１または第２の結合ドメインのうちの少なくとも１つは、ＣＤＲ移植ドメイン、ヒト化ドメイン、またはヒトドメインであることが好ましい。本発明の二重特異性単鎖抗体の第１および第２の結合ドメインは共に、ＣＤＲ移植ドメイン、ヒト化ドメイン、またはヒトドメインであることが好ましい。

【００５８】

本明細書で用いられる「ヒト」抗体という用語は、本明細書で定義される二重特異性単鎖抗体が、ヒト生殖細胞系列の抗体レパートリー内に含有される（１または複数の）アミノ酸配列を含むことを意味するものとして理解されたい。したがって、本明細書における定義を目的とするなら、前記二重特異性単鎖抗体は、それが、このようなヒト生殖細胞系列の（１または複数の）アミノ酸配列からなる場合に、すなわち、問題となる二重特異性単鎖抗体の（１または複数の）アミノ酸配列が、発現させたヒト生殖細胞系列の（１または複数の）アミノ酸配列と同一である場合に、ヒト抗体であると考えることができる。体細胞超変異による刷り込みのために、それが、その（それらの）最も近い（１または複数の）ヒト生殖細胞系列配列から予測の範囲を超えて逸脱することはない（１または複数の）配列からなる場合にもまた、本明細書で定義される二重特異性単鎖抗体をヒト抗体とみなすことができる。加えて、多くの非ヒト哺乳動物、例えば、マウスおよびラットなどのげっ歯動物の抗体もまた、発現させたヒト抗体レパートリー内に存在すると予測されうるＶＨ　ＣＤＲ３アミノ酸配列を含む。本発明の目的では、発現させたヒトレパートリー内に存在すると予測されうる、ヒト由来または非ヒト由来の、（１または複数の）任意のこのような配列もまた、「ヒト」配列と考えられるであろう。

【００５９】

本明細書で用いられる、「ヒト化した」、「ヒト化」、「ヒト様」、またはこれらの文法的に類縁の変化形は、互換的に用いられて、その結合ドメインのうちの少なくとも１つにおいて、非ヒト抗体またはその断片に由来する、少なくとも１つの相補性決定領域（「ＣＤＲ」）を含む、二重特異性単鎖抗体を指す。ヒト化法は、例えば、ＷＯ９１／０９９６８およびＵＳ６，４０７，２１３において説明されている。非限定的な例として述べると、該用語は、少なくとも１つの結合ドメインの可変領域が、別の非ヒト動物、例えば、げっ歯動物に由来する単一のＣＤＲ領域、例えば、ＶＨの第３のＣＤＲ領域（ＣＤＲＨ３）を含む場合のほか、一方または両方の可変領域が、そのそれぞれの第１、第２、および第３のＣＤＲの各々において、前記非ヒト動物に由来するＣＤＲを含む場合も包含する。二重特異性単鎖抗体の結合ドメインのすべてのＣＤＲが、例えば、げっ歯動物に由来する

、それらに対応する同等物により置換されている場合は、「ＣＤＲ移植」であると述べることが典型的であり、この用語は、本明細書で用いられる「ヒト化」またはこれに類縁の文法的変化形により包含されるものとして理解されたい。「ヒト化」またはこれに類縁の文法的変化形はまた、第１および／または第２の結合ドメインのＶＨおよび／またはＶＬ内において、１または複数のＣＤＲ領域を置換させることに加え、ＣＤＲ間において、フレームワーク（「ＦＲ」）領域内の少なくとも１つのアミノ酸残基をさらに突然変異（例えば、置換）させる場合も包含し、この場合、その／それらの位置におけるアミノ酸が、置換に用いられる該１または複数のＣＤＲ領域の由来元の動物の、その／それらの位置における該１または複数のアミノ酸に対応するように突然変異させる。当技術分野で知られる通り、このような個々の突然変異は、その標的分子のＣＤＲドナーとして用いられる非ヒト抗体の元の結合アフィニティーを回復させるために、ＣＤＲ移植後のフレームワーク領域内において作製されることが多い。「ヒト化」という用語は、上記で説明した、フレームワーク領域におけるアミノ酸置換に加え、非ヒト動物に由来するＣＤＲ領域内において、（１または複数の）アミノ酸が、ヒト抗体に由来する、対応するＣＤＲ領域の（１または複数の）アミノ酸へと置換されることもさらに包含しうる。

【００６０】

本明細書で用いられる「相同体」または「相同性」という用語は、以下の通りに理解されたい：タンパク質間およびＤＮＡ間における相同性とは、とりわけ、バイオインフォマティックスにおける配列類似性に基づいて結論付けられることが多い。例えば、一般に、２つ以上の遺伝子が高度に類似するＤＮＡ配列を有する場合、それらは相同である可能性が高い。しかし、配列類似性は、異なる始祖から生じる場合もある：短い配列は偶然類似する場合があり、また、配列は、両方が、転写因子など、特定のタンパク質に結合するように選択されたために類似する場合もある。このような配列は、類似するが、相同ではない。相同な配列領域はまた、保存的であるとも呼ばれる。これは、特定の位置におけるアミノ酸が変化しているが、該アミノ酸の生理学的－化学的特性は変化せずに維持される、アミノ酸配列における保存と混同されるべきではない。相同配列には２つの種類：オーソログおよびパラログがある。相同配列は、それらが、種分化イベントにより分離される場合、オーソログである：種が２つの個別の種に分岐する場合、結果として生じる種における単一遺伝子の分岐コピーをオーソログという。オーソログまたはオーソログ遺伝子は、それらが共通の始祖に由来するために互いに類似する、異なる種における遺伝子である。類似する２つの遺伝子がオーソログであることの最も強力な証拠は、遺伝子系統についての系統発生解析の結果である。１つの分岐群内において見出される遺伝子は、共通の始祖に由来するオーソログである。オーソログは、常にというわけではないが、同じ機能を有することが多い。オーソログ配列は、生物の分類学的分類研究において有用な情報をもたらす。遺伝学的分岐のパターンを用いて、生物の類縁性を追跡することができる。極めて密接な類縁性を示す２つの生物は、２つのオーソログ間において、極めて類似するＤＮＡ配列を示す可能性が高い。逆に、別の生物から進化的に遠く隔たっている生物は、研究対象のオーソログ配列において、より大きな相違を示す可能性が高い。相同配列は、それらが、遺伝子複製イベントにより分離される場合、パラログである：ある生物内における遺伝子が複製されて、おなじゲノム内における異なる２つの位置を占める場合、この２つのコピーはパラログである。パラログである配列セットを、互いに対するパラログと呼ぶ。パラログは、同じであるかまたは類似の機能を有することが典型的であるが、そうでない場合：複製される遺伝子の１つのコピーに対して元の選択圧がかからないために、このコピーが自由に突然変異し、新たな機能を獲得する場合もある。例は、ラットおよびマウスなどのげっ歯動物において見出すことができる。機能の相違が生じているかどうかは不明であるが、げっ歯動物は、インスリンのパラログ遺伝子対を有する。パラログ遺伝子は、同じ種に属することが多いが、必ずしもそうではない：例えば、ヒトのヘモグロビン遺伝子と、チンパンジーのミオグロビン遺伝子とはパラログである。これは、バイオインフォマティックスにおける共通の問題である：異なる種のゲノムが配列決定され、相同遺伝子が見つかった場合、これらの遺伝子は、それらの機能が相違しているパラログでもありう

るため、これらが同じであるかまたは類似の機能を有すると即座に結論付けることはできない。

【００６１】

本明細書で用いられる「非チンパンジー霊長動物（ｎｏｎ－ｃｈｉｍｐａｎｚｅｅ ｐｒｉｍａｔｅ）」もしくは「非チンパンジー霊長動物（ｎｏｎ－ｃｈｉｍｐ ｐｒｉｍａｔｅ）」、またはこれらの文法的変化形は、チンパンジー（ｃｈｉｍｐａｎｚｅｅ）以外の、すなわち、チンパンジー（Ｐａｎ）属に属し、また、これには、ボノボ種、また、チンパンジー（Ａｎｔｈｒｏｐｏｐｉｔｈｅｃｕｓ ｔｒｏｇｌｏｄｙｔｅｓ）としても知られるチンパンジー（Ｐａｎ ｔｒｏｇｌｏｄｙｔｅｓ）種が含まれる動物またはオランウータン以外の任意の霊長動物（すなわち、ヒト以外の動物）を指す。しかし、本発明の抗体はまた、それらの第１および／または第２の結合ドメインにより、前記チンパンジーのそれぞれのエピトープ／断片などにも結合しうることが可能であると理解される。意図は、所望の場合、チンパンジーにより実施される動物試験を回避することだけである。したがって、別の実施形態において、本発明の抗体はまた、それらの第１および／または第２の結合ドメインにより、チンパンジーのそれぞれのエピトープに結合することも意図される。「霊長動物（ｐｒｉｍａｔｅ）」、「霊長動物種」、「霊長動物（ｐｒｉｍａｔｅｓ）」、またはこれらの文法的変化形は、真獣類哺乳動物の１つの目を示し、これは、原猿および真猿（ａｎｔｈｒｏｐｏｉｄｓ）の２つの亜目に分類され、類人猿、サル、およびキツネザル（ｌｅｍｕｒｓ）を含む。具体的に述べると、本明細書で用いられる「霊長動物」は、曲鼻猿亜目（非メガネザル原猿）を含み、これには、キツネザル（Ｌｅｍｕｒｉｆｏｒｍｅｓ）下目（キツネザル下目には、コビトキツネザル上科およびキツネザル（Ｌｅｍｕｒｏｉｄｅａ）上科が含まれる）、アイアイ（Ｃｈｉｒｏｍｙｉｆｏｒｍｅｓ）下目（アイアイ下目には、アイアイ（Ｄａｕｂｅｎｔｏｎｉｉｄａｅ）科が含まれる）、およびロリス（Ｌｏｒｉｓｉｆｏｒｍｅｓ）下目（ロリス下目には、ロリス（Ｌｏｒｉｓｉｄａｅ）科およびガラゴ科が含まれる）が含まれる。本明細書で用いられる「霊長動物」はまた、直鼻猿亜目も含み、これには、メガネサル（Ｔａｒｓｉｉｆｏｒｍｅｓ）下目（メガネザル下目には、メガネザル（Ｔａｒｓｉｉｄａｅ）科が含まれる）、真猿（Ｓｉｍｉｉｆｏｒｍｅｓ）下目（真猿下目には、広鼻下目または新世界ザル、また、狭鼻下目（これには、オナガザル科（Ｃｅｒｃｏｐｉｔｈｅｃｉｄｅａ）が含まれる）または旧世界ザルが含まれる）が含まれる。

【００６２】

本発明の意味の範囲内で、非チンパンジー霊長動物種とは、キツネザル（ｌｅｍｕｒ）、メガネザル（ｔａｒｓｉｅｒ）、テナガザル、マーモセット（オマキザル科の新世界ザルに属する）、または旧世界ザル（オナガザル（Ｃｅｒｃｏｐｉｔｈｅｃｏｉｄｅａ）上科に属する）であると理解することができる。

【００６３】

本明細書で用いられる「旧世界ザル」は、オナガザル（Ｃｅｒｃｏｐｉｔｈｅｃｏｉｄｃａ）上科に分類される任意のサルを含み、オナガザル上科は、オナガザル（Ｃｅｒｃｏｐｉｔｈｅｃｉｎａｅ）亜科（オナガザル亜科は主にアフリカ産であるが、これにはアジア産および北アフリカ産であるマカクザルの多様な属も含まれる）；およびコロブス（Ｃｏｌｏｂｉｎａｅ）亜科（コロブス亜科にはアジア産の属が多く含まれるが、これにはアフリカ産のコロブス（ｃｏｌｏｂｕｓ）ザルも含まれる）に細分される。

【００６４】

具体的に述べると、非チンパンジー有利な霊長動物は、オナガザル（Ｃｅｒｃｏｐｉｔｈｅｃｉｎａｅ）亜科内のオナガザル（Ｃｅｒｃｏｐｉｔｈｅｃｉｎｉ）族に由来する場合があり、これは、アレンモンキー（Ａｌｌｅｎｏｐｉｔｈｅｃｕｓ）属（アレンモンキー（Ａｌｌｅｎ’ｓ Ｓｗａｍｐ Ｍｏｎｋｅｙ、Ａｌｌｅｎｏｐｉｔｈｅｃｕｓ ｎｉｇｒｏｖｉｒｉｄｉｓ））内の場合もあり；タラポアン（Ｍｉｏｐｉｔｈｅｃｕｓ）属（タラポアン（Ａｎｇｏｌａｎ Ｔａｌａｐｏｉｎ、Ｍｉｏｐｉｔｈｅｃｕｓ ｔａｌａｐｏｉｎ）；北部タラポアン（Ｇａｂｏｎ Ｔａｌａｐｏｉｎ、Ｍｉｏｐｉｔｈｅｃｕｓ

ｏｇｏｕｅｎｓｉｓ））内の場合もあり；パタスモンキー（Ｅｒｙｔｈｒｏｃｅｂｕｓ）属（パタスモンキー（Ｐａｔａｓ Ｍｏｎｋｅｙ、Ｅｒｙｔｈｒｏｃｅｂｕｓ ｐａｔａｓ））内の場合もあり；サバンナモンキー（Ｃｈｌｏｒｏｃｅｂｕｓ）属（ミドリザル（Ｇｒｅｅｎ Ｍｏｎｋｅｙ、Ｃｈｌｏｒｏｃｅｂｕｓ ｓａｂａｃｅｕｓ）；サバンナモンキー（Ｇｒｉｖｅｔ、Ｃｈｌｏｒｏｃｅｂｕｓ ａｅｔｈｉｏｐｓ）；ベールマウンテンズベルベットモンキー（Ｂａｌｅ Ｍｏｕｎｔａｉｎｓ Ｖｅｌｖｅｔ、Ｃｈｌｏｒｏｃｅｂｕｓ ｄｊａｍｄｊａｍｅｎｓｉｓ）；タンタルスモンキー（Ｔａｎｔａｌｕｓ Ｍｏｎｋｅｙ、Ｃｈｌｏｒｏｃｅｂｕｓ ｔａｎｔａｌｕｓ）；ベルベットモンキー（Ｖｅｌｖｅｔ Ｍｏｎｋｅｙ、Ｃｈｌｏｒｏｃｅｂｕｓ ｐｙｇｅｒｙｔｈｒｕｓ）；マルブラウクモンキー（Ｍａｌｂｒｏｕｃｋ、Ｃｈｌｏｒｏｃｅｂｕｓ ｃｙｎｏｓｕｒｏｓ））内の場合もあり；オナガザル（Ｃｅｒｃｏｐｉｔｈｅｃｕｓ）属（ドリアスモンキー（Ｄｒｙａｓ ＭｏｎｋｅｙまたはＳａｌｏｎｇｏ Ｍｏｎｋｅｙ、Ｃｅｒｃｏｐｉｔｈｅｃｕｓ ｄｒｙａｓ）；ダイアナモンキー（Ｄｉａｎａ Ｍｏｎｋｅｙ、Ｃｅｒｃｏｐｉｔｈｅｃｕｓ ｄｉａｎａ）；ロロウェイモンキー（Ｒｏｌｏｗａｙ Ｍｏｎｋｅｙ、Ｃｅｒｃｏｐｉｔｈｅｃｕｓ ｒｏｌｏｗａｙ）；オオハナジログエノン（Ｇｒｅａｔｅｒ Ｓｐｏｔ－ｎｏｓｅｄ Ｍｏｎｋｅｙ、Ｃｅｒｃｏｐｉｔｈｅｃｕｓ ｎｉｃｔｉｔａｎｓ）；ブルーモンキー（Ｂｌｕｅ Ｍｏｎｋｅｙ、Ｃｅｒｃｏｐｉｔｈｅｃｕｓ ｍｉｔｉｓ）；シルバーモンキー（Ｓｉｌｖｅｒ Ｍｏｎｋｅｙ、Ｃｅｒｃｏｐｉｔｈｅｃｕｓ ｄｏｇｇｅｔｔｉ）；ゴールデンモンキー（Ｇｏｌｄｅｎ Ｍｏｎｋｅｙ、Ｃｅｒｃｏｐｉｔｈｅｃｕｓ ｋａｎｄｔｉ）；サイクスモンキー（Ｓｙｋｅｓ’ｓ Ｍｏｎｋｅｙ、Ｃｅｒｃｏｐｉｔｈｅｃｕｓ ａｌｂｏｇｕｌａｒｉｓ）；モナモンキー（Ｍｏｎａ Ｍｏｎｋｅｙ、Ｃｅｒｃｏｐｉｔｈｅｃｕｓ ｍｏｎａ）；キャンベルモンキー（Ｃａｍｐｂｅｌｌ’ｓ Ｍｏｎａ Ｍｏｎｋｅｙ、Ｃｅｒｃｏｐｉｔｈｅｃｕｓ ｃａｍｐｂｅｌｌｉ）；ロウモンキー（Ｌｏｗｅ’ｓ Ｍｏｎａ Ｍｏｎｋｅｙ、Ｃｅｒｃｏｐｉｔｈｅｃｕｓ ｌｏｗｅｉ）；クラウングエノン（Ｃｒｅｓｔｅｄ Ｍｏｎａ Ｍｏｎｋｅｙ、Ｃｅｒｃｏｐｉｔｈｅｃｕｓ ｐｏｇｏｎｉａｓ）；ウォルフグエノン（Ｗｏｌｆ’ｓ Ｍｏｎａ Ｍｏｎｋｅｙ、Ｃｅｒｃｏｐｉｔｈｅｃｕｓ ｗｏｌｆｉ）；デントグエノン（Ｄｅｎｔ’ｓ Ｍｏｎａ Ｍｏｎｋｅｙ、Ｃｅｒｃｏｐｉｔｈｅｃｕｓ ｄｅｎｔｉ）；ショウハナジログエノン（Ｌｅｓｓｅｒ Ｓｐｏｔ－ｎｏｓｅｄ Ｍｏｎｋｅｙ、Ｃｅｒｃｏｐｉｔｈｅｃｕｓ ｐｅｔａｕｒｉｓｔａ）；アカハラグエノン（Ｗｈｉｔｅ－ｔｈｒｏａｔｅｄ Ｇｕｅｎｏｎ、Ｃｅｒｃｏｐｉｔｈｅｃｕｓ ｅｒｙｔｈｒｏｇａｓｔｅｒ）；スクレーターグエノン（Ｓｃｌａｔｅｒ’ｓ Ｇｕｅｎｏｎ、Ｃｅｒｃｏｐｉｔｈｅｃｕｓ ｓｃｌａｔｅｒｉ）；アカミミグエノン（Ｒｅｄ－ｅａｒｅｄ Ｇｕｅｎｏｎ、Ｃｅｒｃｏｐｉｔｈｅｃｕｓ ｅｒｙｔｈｒｏｔｉｓ）；クチヒゲグエノン（Ｍｏｕｓｔａｃｈｅｄ Ｇｕｅｎｏｎ、Ｃｅｒｃｏｐｉｔｈｅｃｕｓ ｃｅｐｈｕｓ）；アカオザル（Ｒｅｄ－ｔａｉｌｅｄ Ｍｏｎｋｅｙ、Ｃｅｒｃｏｐｉｔｈｅｃｕｓ ａｓｃａｎｉｕｓ）；ロエストグエノン（Ｌ’Ｈｏｅｓｔ’ｓ Ｍｏｎｋｅｙ、Ｃｅｒｃｏｐｉｔｈｅｃｕｓ ｌｈｏｅｓｔｉ）；プロイスグエノン（Ｐｒｅｕｓｓ’ｓ Ｍｏｎｋｅｙ、Ｃｅｒｃｏｐｉｔｈｅｃｕｓ ｐｒｅｕｓｓｉ）；サンテールモンキー（Ｓｕｎ－ｔａｉｌｅｄ Ｍｏｎｋｅｙ、Ｃｅｒｃｏｐｉｔｈｅｃｕｓ ｓｏｌａｔｕｓ）；フクロウグエノン（Ｈａｍｌｙｎ’ｓ ＭｏｎｋｅｙまたはＯｗｌ－ｆａｃｅｄ Ｍｏｎｋｅｙ、Ｃｅｒｃｏｐｉｔｈｅｃｕｓ ｈａｍｌｙｎｉ）；ブラッザグエノン（Ｄｅ Ｂｒａｚｚａ’ｓ Ｍｏｎｋｅｙ、Ｃｅｒｃｏｐｉｔｈｅｃｕｓ ｎｅｇｌｅｃｔｕｓ）内の場合もある。

【００６５】

代替的に、非チンパンジー有利な霊長動物は、これらもまたオナガザル亜科内であるがそのうちのヒヒ族内であり、マカク属（バーバリーザル（Ｂａｒｂａｒｙ Ｍａｃａｑｕｅ、Ｍａｃａｃａ ｓｙｌｖａｎｕｓ）；シシオザル（Ｌｉｏｎ－ｔａｉｌｅｄ Ｍａｃａｑｕｅ、Ｍａｃａｃａ ｓｉｌｅｎｕｓ）；ブタオザル（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ Ｐｉｇ－ｔａｉｌｅｄ ＭａｃａｑｕｅもしくはＢｅｒｕｋ、Ｍａｃａｃａ ｎｅｍｅｓｔｒｉｎ

a）；キタブタオザル（Ｎｏｒｔｈｅｒｎ Ｐｉｇ－ｔａｉｌｅｄ Ｍａｃａｑｕｅ、Ｍａｃａｃａ ｌｅｏｎｉｎａ）；メンタワイブタオザル（Ｐａｇａｉ Ｉｓｌａｎｄ Ｍａｃａｑｕｅまたは Ｂｏｋｋｏｉ、Ｍａｃａｃａ ｐａｇｅｎｓｉｓ）；シブルー島マカク（Ｓｉｂｅｒｕｔ Ｍａｃａｑｕｅ、Ｍａｃａｃａ ｓｉｂｅｒｕ）；ムーアザル（Ｍｏｏｒ Ｍａｃａｑｕｅ、Ｍａｃａｃａ ｍａｕｒａ）；ブーツザル（Ｂｏｏｔｅｄ Ｍａｃａｑｕｅ、Ｍａｃａｃａ ｏｃｈｒｅａｔａ）；トンケアンザル（Ｔｏｎｋｅａｎ Ｍａｃａｑｕｅ、Ｍａｃａｃａ ｔｏｎｋｅａｎａ）；ヘックザル（Ｈｅｃｋ’ｓ Ｍａｃａｑｕｅ、Ｍａｃａｃａ ｈｅｃｋｉ）；ゴロンタロザル（Ｇｏｒｏｎｔａｌｏ Ｍａｃａｑｕｅ、Ｍａｃａｃａ ｎｉｇｒｉｓｃｅｎｓ）；クロザル（Ｃｅｌｅｂｅｓ Ｃｒｅｓｔｅｄ Ｍａｃａｑｕｅまたは Ｂｌａｃｋ “Ａｐｅ”、Ｍａｃａｃａ ｎｉｇｒａ）；カニクイザル（Ｃｙｎｏｍｏｌｇｕｓ ｍｏｎｋｅｙまたは Ｃｒａｂ－ｅａｔｉｎｇ Ｍａｃａｑｕｅまたは Ｌｏｎｇ－ｔａｉｌｅｄ Ｍａｃａｑｕｅまたは Ｋｅｒａ、Ｍａｃａｃａ ｆａｓｃｉｃｕｌａｒｉｓ）；ベニガオザル（Ｓｔｕｍｐ－ｔａｉｌｅｄ Ｍａｃａｑｕｅまたは Ｂｅａｒ Ｍａｃａｑｕｅ、Ｍａｃａｃａ ａｒｃｔｏｉｄｅｓ）；アカゲザル（Ｒｈｅｓｕｓ Ｍａｃａｑｕｅ、Ｍａｃａｃａ ｍｕｌａｔｔａ）；タイワンザル（Ｆｏｒｍｏｓａｎ Ｒｏｃｋ Ｍａｃａｑｕｅ、Ｍａｃａｃａ ｃｙｃｌｏｐｓｉｓ）；ニホンザル（Ｊａｐａｎｅｓｅ Ｍａｃａｑｕｅ、Ｍａｃａｃａ ｆｕｓｃａｔａ）；トクモンキー（Ｔｏｑｕｅ Ｍａｃａｑｕｅ、Ｍａｃａｃａ ｓｉｎｉｃａ）；ボンネットザル（Ｂｏｎｎｅｔ Ｍａｃａｑｕｅ、Ｍａｃａｃａ ｒａｄｉａｔａ）；バーバリーザル（Ｂａｒｂａｒｙ Ｍａｃａｑｕｅ、Ｍａｃａｃａ ｓｙｌｖａｎｍｕｓ）；アツサムザル（Ａｓｓａｍ Ｍａｃａｑｕｅ、Ｍａｃａｃａ ａｓｓａｍｅｎｓｉｓ）；チベットモンキー（Ｔｉｂｅｔａｎ Ｍａｃａｑｕｅまたは Ｍｉｌｎｅ－Ｅｄｗａｒｄｓ’Ｍａｃａｑｕｅ、Ｍａｃａｃａ ｔｈｉｂｅｔａｎａ）；アルナーチャルモンキー（Ａｒｕｎａｃｈａｌ Ｍａｃａｑｕｅまたは Ｍｕｎｚａｌａ、Ｍａｃａｃａ ｍｕｎｚａｌａ））内の場合もあり；ロフォセブス属（ホホジロマンガベイ（Ｇｒａｙ－ｃｈｅｅｋｅｄ Ｍａｎｇａｂｅｙ、Ｌｏｐｈｏｃｅｂｕｓ ａｌｂｉｇｅｎａ）；ロフォセブス・アルビゲナ・アルビゲナ；ロフォセブス・アルビゲナ・オスマーニ；ロフォセブス・アルビゲナ・ジョンストーニ；ブラックマンガベイ（Ｂｌａｃｋ Ｃｒｅｓｔｅｄ Ｍａｎｇａｂｅｙ、Ｌｏｐｈｏｃｅｂｕｓ ａｔｅｒｒｉｍｕｓ）；オプデンボッシュマンガベイ（Ｏｐｄｅｎｂｏｓｃｈ’ｓ Ｍａｎｇａｂｅｙ、Ｌｏｐｈｏｃｅｂｕｓ ｏｐｄｅｎｂｏｓｃｈｉ）；ハイランドマンガベイ（Ｈｉｇｈｌａｎｄ Ｍａｎｇａｂｅｙ、Ｌｏｐｈｏｃｅｂｕｓ ｋｉｐｕｎｊｉ））内の場合もあり；パピオ属（マントヒヒ（Ｈａｍａｄｒｙａｓ Ｂａｂｏｏｎ、Ｐａｐｉｏ ｈａｍａｄｒｙａｓ）；ギニアヒヒ（Ｇｕｉｎｅａ Ｂａｂｏｏｎ、Ｐａｐｉｏ ｐａｐｉｏ）；アヌビスヒヒ（Ｏｌｉｖｅ Ｂａｂｏｏｎ、Ｐａｐｉｏ ａｎｕｂｉｓ）；キイロヒヒ（Ｙｅｌｌｏｗ Ｂａｂｏｏｎ、Ｐａｐｉｏ ｃｙｎｏｃｅｐｈａｌｕｓ）；チャクマヒヒ（Ｃｈａｃｍａ Ｂａｂｏｏｎ、Ｐａｐｉｏ ｕｒｓｉｎｕｓ））内の場合もあり；ゲラダ（Ｔｈｅｒｏｐｉｔｈｅｃｕｓ）属（ゲラダ（Ｇｅｌａｄａ、Ｔｈｅｒｏｐｉｔｈｅｃｕｓ ｇｅｌａｄａ））内の場合もあり；マンガベイ（Ｃｅｒｃｏｃｅｂｕｓ）属（スーティーマンガベイ（Ｓｏｏｔｙ Ｍａｎｇａｂｅｙ、Ｃｅｒｃｏｃｅｂｕｓ ａｔｙｓ）；セルコセブス・アティス・アティス；セルコブス・アティス・ルヌラートゥス；シロエリマンガベイ（Ｃｏｌｌａｒｅｄ Ｍａｎｇａｂｅｙ、Ｃｅｒｃｏｃｅｂｕｓ ｔｏｒｑｕａｔｕｓ）；アジルマンガベイ（Ａｇｉｌｅ Ｍａｎｇａｂｅｙ、Ｃｅｒｃｏｃｅｂｕｓ ａｇｉｌｉｓ）；ゴールデンマンガベイ（Ｇｏｌｄｅｎ－ｂｅｌｌｉｅｄ Ｍａｎｇａｂｅｙ、Ｃｅｒｃｏｃｅｂｕｓ ｃｈｒｙｓｏｇａｓｔｅｒ）；タナリバーマンガベイ（Ｔａｎａ Ｒｉｖｅｒ Ｍａｎｇａｂｅｙ、Ｃｅｒｃｏｃｅｂｕｓ ｇａｌｅｒｉｔｕｓ）；サンジェマンガベイ（Ｓａｎｊｅ Ｍａｎｇａｂｅｙ、Ｃｅｒｃｏｃｅｂｕｓ ｓａｎｊｅｉ））内の場合もあり；マンドリル（Ｍａｎｄｒｉｌｌｕｓ）属（マンドリル（Ｍａｎｄｒｉｌｌ、Ｍａｎｄｒｉｌｌｕｓ ｓｐｈｉｎｘ）；ドリル（Ｄｒｉｌｌ、Ｍａｎｄｒｉｌｌｕｓ ｌｅｕｃｏｐｈａｅｕｓ））内の場合もある。

【００６６】
カニクイザル（Ｍａｃａｃａ ｆａｓｃｉｃｕｌａｒｉｓ）（カニクイザル（Ｃｙｎｏｍｏｌｇｕｓ ｍｏｎｋｅｙ）としても知られ、したがって、実施例では「カニクイザル（Ｃｙｎｏｍｏｌｇｕｓ）」と称する）、およびアカゲザル（Ｍａｃａｃａ ｍｕｌａｔｔａ）（「アカゲザル（ｒｈｅｓｕｓ）」と称するアカゲザル（ｒｈｅｓｕｓ ｍｏｎｋｅｙ））が最も好ましい。
【００６７】
非チンパンジー有利な霊長動物は、コロブス亜科内のアフリカ群に由来する場合があり、これは、コロブス（Ｃｏｌｏｂｕｓ）属（クロココロブス（Ｂｌａｃｋ Ｃｏｌｏｂｕｓ、Ｃｏｌｏｂｕｓ ｓａｔａｎａｓ）；アンゴラコロブス（Ａｎｇｏｌａ Ｃｏｌｏｂｕｓ、Ｃｏｌｏｂｕｓ ａｎｇｏｌｅｎｓｉｓ）；キングコロブス（Ｋｉｎｇ Ｃｏｌｏｂｕｓ、Ｃｏｌｏｂｕｓ ｐｏｌｙｋｏｍｏｓ）；クマコロブス（Ｕｒｓｉｎｅ Ｃｏｌｏｂｕｓ、Ｃｏｌｏｂｕｓ ｖｅｌｌｅｒｏｓｕｓ）；アビシニアコロブス（Ｍａｎｔｌｅｄ Ｇｕｅｒｅｚａ、Ｃｏｌｏｂｕｓ ｇｕｅｒｅｚａ））内の場合もあり；アカコロブス（Ｐｉｌｉｏｃｏｌｏｂｕｓ）属（アカコロブス（Ｗｅｓｔｅｒｎ Ｒｅｄ Ｃｏｌｏｂｕｓ、Ｐｉｌｉｏｃｏｌｏｂｕｓ ｂａｄｉｕｓ）；ピリオコロブス・バディス・バディス；ピリオコロブス・バディス・テミンキー；ピリオコロブス・バディス・ワルドローナエ；ペナントアカコロブス（Ｐｅｎｎａｎｔ’ｓ Ｃｏｌｏｂｕｓ、Ｐｉｌｉｏｃｏｌｏｂｕｓ ｐｅｎｎａｎｔｉｉ）；ピリコロブス・ペナンティー・ペナンティー；ピリコロブス・ペナンティー・エピエニー；ピリコロブス・ペナンティー・ブビエリー；プロイスアカコロブス（Ｐｒｅｕｓｓ’ｓ Ｒｅｄ Ｃｏｌｏｂｕｓ、Ｐｉｌｉｏｃｏｌｏｂｕｓ ｐｒｅｕｓｓｉ）；トロンアカコロブス（Ｔｈｏｌｌｏｎ’ｓ Ｒｅｄ Ｃｏｌｏｂｕｓ、Ｐｉｌｉｏｃｏｌｏｂｕｓ ｔｈｏｌｌｏｎｉ）；中央アフリカアカコロブス（Ｃｅｎｔｒａｌ Ａｆｒｉｃａｎ Ｒｅｄ Ｃｏｌｏｂｕｓ、Ｐｉｌｉｏｃｏｌｏｂｕｓ ｆｏａｉ）；ピリオコロブス・フォアイー・フォアイー；ピリオコロブス・フォアイー・エリオティー；ピリオコロブス・フォアイー・ウスタレティー；ピリオコロブス・フォアイー・セムリキエンシス；ピリオコロブス・フォアイー・パルメンティエロールム；ウガンダアカコロブス（Ｕｇａｎｄａｎ Ｒｅｄ Ｃｏｌｏｂｕｓ、Ｐｉｌｉｏｃｏｌｏｂｕｓ ｔｅｐｈｒｏｓｃｅｌｅｓ）；ウジングワアカコロブス（Ｕｚｙｎｇｗａ Ｒｅｄ Ｃｏｌｏｂｕｓ、Ｐｉｌｉｏｃｏｌｏｂｕｓ ｇｏｒｄｏｎｏｒｕｍ）；ザンジバルアカコロブス（Ｚａｎｚｉｂａｒ Ｒｅｄ Ｃｏｌｏｂｕｓ、Ｐｉｌｉｏｃｏｌｏｂｕｓ ｋｉｒｋｉｉ）；タナリバーアカコロブス（Ｔａｎａ Ｒｉｖｅｒ Ｒｅｄ Ｃｏｌｏｂｕｓ、Ｐｉｌｉｏｃｏｌｏｂｕｓ ｒｕｆｏｍｉｔｒａｔｕｓ））内の場合もあり；オリーブコロブス（Ｐｒｏｃｏｌｏｂｕｓ）属（オリーブコロブス（Ｏｌｉｖｅ Ｃｏｌｏｂｕｓ、Ｐｒｏｃｏｌｏｂｕｓ ｖｅｒｕｓ））内の場合もある。
【００６８】
代替的に、非チンパンジー有利な霊長動物は、コロブス亜科内のラングール（リーフモンキー）群に由来する場合もあり、これは、セムノピテクス属（ネパールグレイラングール（Ｎｅｐａｌ Ｇｒａｙ Ｌａｎｇｕｒ、Ｓｅｍｎｏｐｉｔｈｅｃｕｓ ｓｃｈｉｓｔａｃｅｕｓ）；カシミールグレイラングール（Ｋａｓｈｍｉｒ Ｇｒａｙ Ｌａｎｇｕｒ、Ｓｅｍｎｏｐｉｔｈｅｃｕｓ ａｊａｘ）；タライグレイラングール（Ｔａｒａｉ Ｇｒａｙ Ｌａｎｇｕｒ、Ｓｅｍｎｏｐｉｔｈｅｃｕｓ ｈｅｃｔｏｒ）；ハヌマンラングール（Ｎｏｒｔｈｅｒｎ Ｐｌａｉｎｓ Ｇｒａｙ Ｌａｎｇｕｒ、Ｓｅｍｎｏｐｉｔｈｅｃｕｓ ｅｎｔｅｌｌｕｓ）；クロアシラングール（Ｂｌａｃｋ－ｆｏｏｔｅｄ Ｇｒａｙ Ｌａｎｇｕｒ、Ｓｅｍｎｏｐｉｔｈｅｃｕｓ ｈｙｐｏｌｅｕｃｏｄ）；南部平野グレイラングール（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ Ｐｌａｉｎｓ Ｇｒａｙ Ｌａｎｇｕｒ、Ｓｅｍｎｏｐｉｔｈｅｃｕｓ ｄｕｓｓｕｍｉｅｒｉ）；タフテッドグレイラングール（Ｔｕｆｔｅｄ Ｇｒａｙ Ｌａｎｇｕｒ、Ｓｅｍｎｏｐｉｔｈｅｃｕｓ ｐｒｉａｍ））内の場合もあり；トラキピテクス属のカオムラサキラングール群（カオムラサキラングール（Ｐｕｒｐｌｅ－ｆａｃｅｄ Ｌａｎｇｕｒ、Ｔｒａｃｈｙｐｉｔｈｅｃｕｓ ｖｅｔｕｌｕ

ｓ）；ニルギリラングール（Ｎｉｌｇｉｒｉ Ｌａｎｇｕｒ、Ｔｒａｃｈｙｐｉｔｈｅｃｕｓ ｊｏｈｎｉｉ））内の場合もあり；トラキピテクス属のシルバールトン群（ジャワルトン（Ｊａｖａｎ Ｌｕｔｕｎｇ、Ｔｒａｃｈｙｐｉｔｈｅｃｕｓ ａｕｒａｔｕｓ）；シルバールトン（Ｓｉｌｖｅｒｙ Ｌｅａｆ ＭｏｎｋｅｙまたはＳｉｌｖｅｒｙ Ｌｕｔｕｎｇ、Ｔｒａｃｈｙｐｉｔｈｅｃｕｓ ｃｒｉｓｔａｔｕｓ）；インドシナルトン（Ｉｎｄｏｃｈｉｎｅｓｅ Ｌｕｔｕｎｇ、Ｔｒａｃｈｙｐｉｔｈｅｃｕｓ ｇｅｒｍａｉｎｉ）；テナセリムルトン（Ｔｅｎａｓｓｅｒｉｍ Ｌｕｔｕｎｇ、Ｔｒａｃｈｙｐｉｔｈｅｃｕｓ ｂａｒｂｅｉ））内の場合もあり；トラキピテクス属のダスキールトン群（ダスキールトン（Ｄｕｓｋｙ Ｌｅａｆ ＭｏｎｋｅｙまたはＳｐｅｃｔａｃｌｅｄ Ｌｅａｆ Ｍｏｎｋｅｙ、Ｔｒａｃｈｙｐｉｔｈｅｃｕｓ ｏｂｓｃｕｒｕｓ）；ファイールルトン（Ｐｈａｙｒｅ’ｓ Ｌｅａｆ Ｍｏｎｋｅｙ、Ｔｒａｃｈｙｐｉｔｈｅｃｕｓ ｐｈａｙｒｅｉ））内の場合もあり；トラキピテクス属のボウシラングール群（ボウシラングール（Ｃａｐｐｅｄ Ｌａｎｇｕｒ、Ｔｒａｃｈｙｐｉｔｈｅｃｕｓ ｐｉｌｅａｔｕｓ）；ショートリッジラングール（Ｓｈｏｒｔｒｉｄｇｅ’ｓ Ｌａｎｇｕｒ、Ｔｒａｃｈｙｐｉｔｈｅｃｕｓ ｓｈｏｒｔｒｉｄｇｅｉ）；ゴールデンラングール（Ｇｅｅ’ｓ Ｇｏｌｄｅｎ Ｌａｎｇｕｒ、Ｔｒａｃｈｙｐｉｔｈｅｃｕｓ ｇｅｅｉ））内の場合もあり；トラキピテクス属のフランソワルトン群（フランソワルトン（Ｆｒａｎｃｏｉｓ’Ｌａｎｇｕｒ、Ｔｒａｃｈｙｐｉｔｈｅｃｕｓ ｆｒａｎｃｏｉｓｉ）；ハティンラングール（Ｈａｔｉｎｈ Ｌａｎｇｕｒ、Ｔｒａｃｈｙｐｉｔｈｅｃｕｓ ｈａｔｉｎｈｅｎｓｉｓ）；ワタボウシルトン（Ｗｈｉｔｅ－ｈｅａｄｅｄ Ｌａｎｇｕｒ、Ｔｒａｃｈｙｐｉｔｈｅｃｕｓ ｐｏｌｉｏｃｅｐｈａｌｕｓ）；ラオスラングール（Ｌａｏｔｉａｎ Ｌａｎｇｕｒ、Ｔｒａｃｈｙｐｉｔｈｅｃｕｓ ｌａｏｔｕｍ）；コシジロラングール（Ｄｅｌａｃｏｕｒ’ｓ Ｌａｎｇｕｒ、Ｔｒａｃｈｙｐｉｔｈｅｃｕｓ ｄｅｌａｃｏｕｒｉ）；インドシナクロラングール（Ｉｎｄｏｃｈｉｎｅｓｅ Ｂｌａｃｋ Ｌａｎｇｕｒ、Ｔｒａｃｈｙｐｉｔｈｅｃｕｓ ｅｂｅｎｕｓ））内の場合もあり；プレスビティス属（クロカンムリリーフモンキー（Ｓｕｍａｔｒａｎ Ｓｕｒｉｌｉ、Ｐｒｅｓｂｙｔｉｓ ｍｅｌａｌｏｐｈｏｓ）；シマコノハザル（Ｂａｎｄｅｄ Ｓｕｒｉｌｉ、Ｐｒｅｓｂｙｔｉｓ ｆｅｍｏｒａｌｉｓ）；サラワクスリリ（Ｓａｒａｗａｋ Ｓｕｒｉｌｉ、Ｐｒｅｓｂｙｔｉｓ ｃｈｒｙｓｏｍｅｌａｓ）；シロモモスリリ（Ｗｈｉｔｅ－ｔｈｉｇｈｅｄ Ｓｕｒｉｌｉ、Ｐｒｅｓｂｙｔｉｓ ｓｉａｍｅｎｓｉｓ）；シロビタイスリリ（Ｗｈｉｔｅ－ｆｒｏｎｔｅｄ Ｓｕｒｉｌｉ、Ｐｒｅｓｂｙｔｉｓ ｆｒｏｎｔａｔａ）；ジャワスリリ（Ｊａｖａｎ Ｓｕｒｉｌｉ、Ｐｒｅｓｂｙｔｉｓ ｃｏｍａｔａ）；トーマスラングール（Ｔｈｏｍａｓ’ｓ Ｌａｎｇｕｒ、Ｐｒｅｓｂｙｔｉｓ ｔｈｏｍａｓｉ）；ホーズラングール（Ｈｏｓｅ’ｓ Ｌａｎｇｕｒ、Ｐｒｅｓｂｙｔｉｓ ｈｏｓｅｉ）；クリイロリーフモンキー（Ｍａｒｏｏｎ Ｌｅａｆ Ｍｏｎｋｅｙ、Ｐｒｅｓｂｙｔｉｓ ｒｕｂｉｃｕｎｄａ）；オナガラングール（Ｍｅｎｔａｗａｉ ＬａｎｇｕｒまたはＪｏｊａ、Ｐｒｅｓｂｙｔｉｓ ｐｏｔｅｎｚｉａｎｉ）；ナトウナ島スリリ（Ｎａｔｕｎａ Ｉｓｌａｎｄ Ｓｕｒｉｌｉ、Ｐｒｅｓｂｙｔｉｓ ｎａｔｕｎａｅ））内の場合もある。

【００６９】

代替的に、非チンパンジー有利な霊長動物は、オナガザル亜科内の異鼻貌（Ｏｄｄ－Ｎｏｓｅｄ）群に由来し、ドゥクモンキー属（ドゥクラングール（Ｒｅｄ－ｓｈａｎｋｅｄ Ｄｏｕｃ、Ｐｙｇａｔｈｒｉｘ ｎｅｍａｅｕｓ）；クロアシドゥクラングール（Ｂｌａｃｋ－ｓｈａｎｋｅｄ Ｄｏｕｃ、Ｐｙｇａｔｈｒｉｘ ｎｉｇｒｉｐｅｓ）；ハイイロアシドゥクラングール（Ｇｒａｙ－ｓｈａｎｋｅｄ Ｄｏｕｃ、Ｐｙｇａｔｈｒｉｘ ｃｉｎｅｒｅａ））内の場合もあり；ゴールデンモンキー（Ｒｈｉｎｏｐｉｔｈｅｃｕｓ）属（ゴールデンモンキー（Ｇｏｌｄｅｎ Ｓｎｕｂ－ｎｏｓｅｄ Ｍｏｎｋｅｙ、Ｒｈｉｎｏｐｉｔｈｅｃｕｓ ｒｏｘｅｌｌａｎａ）；クロキンシコウ（Ｂｌａｃｋ Ｓｎｕｂ－ｎｏｓｅｄ Ｍｏｎｋｅｙ、Ｒｈｉｎｏｐｉｔｈｅｃｕｓ ｂｉｅｔｉ）；ハイイロキンシコウ（Ｇｒａｙ Ｓｎｕｂ－ｎｏｓｅｄ Ｍｏｎｋｅｙ、Ｒｈｉｎｏｐｉｔｈｅｃｕ

ｓ ｂｒｅｌｉｃｈｉ）；トンキンシシバナザル（Ｔｏｎｋｉｎ Ｓｎｕｂ－ｎｏｓｅｄ Ｌａｎｇｕｒ、Ｒｈｉｎｏｐｉｔｈｅｃｕｓ ａｖｕｎｃｕｌｕｓ））内の場合もあり；テングザル（Ｎａｓａｌｉｓ）属（テングザル（Ｐｒｏｂｏｓｃｉｓ Ｍｏｎｋｅｙ、Ｎａｓａｌｉｓ ｌａｒｖａｔｕｓ））内の場合もあり；シマコブ（Ｓｉｍｉａｓ）属（シマコブ（Ｐｉｇ－ｔａｉｌｅｄ Ｌａｎｇｕｒ、Ｓｉｍｉａｓ ｃｏｎｃｏｌｏｒ）内の場合もある。

【００７０】

本明細書で用いられる「マーモセット（ｍａｒｍｏｓｅｔ）」という用語は、マーモセット（Ｃａｌｌｉｔｈｒｉｘ）属の任意の新世界ザル、例えば、カリトリクス（Ｃａｌｌｉｔｈｒｉｘ）亜属の大西洋マーモセット（コモンマーモセット（Ｃｏｍｍｏｎ Ｍａｒｍｏｓｅｔ、Ｃａｌｌｉｔｈｒｉｘ（Ｃａｌｌｉｔｈｒｉｘ）ｊａｃｃｈｕｓ；クロミミマーモセット（Ｂｌａｃｋ－ｔｕｆｔｅｄ Ｍａｒｍｏｓｅｔ、Ｃａｌｌｉｔｈｒｉｘ（Ｃａｌｌｉｔｈｒｉｘ）ｐｅｎｉｃｉｌｌａｔａ）；ウィードマーモセット（Ｗｉｅｄ’ｓ Ｍａｒｍｏｓｅｔ、Ｃａｌｌｉｔｈｒｉｘ（Ｃａｌｌｉｔｈｒｉｘ）ｋｕｈｌｉｉ）；シロガオマーモセット（Ｗｈｉｔｅ－ｈｅａｄｅｄ Ｍａｒｍｏｓｅｔ、Ｃａｌｌｉｔｈｒｉｘ（Ｃａｌｌｉｔｈｒｉｘ）ｇｅｏｆｆｒｏｙｉ）；キクガシラコモンマーモセット（Ｂｕｆｆｙ－ｈｅａｄｅｄ Ｍａｒｍｏｓｅｔ、Ｃａｌｌｉｔｈｒｉｘ（Ｃａｌｌｉｔｈｒｉｘ）ｆｌａｖｉｃｅｐｓ）；ミミナガコモンマーモセット（Ｂｕｆｆｙ－ｔｕｆｔｅｄ Ｍａｒｍｏｓｅｔ、Ｃａｌｌｉｔｈｒｉｘ（Ｃａｌｌｉｔｈｒｉｘ）ａｕｒｉｔａ））に属する新世界ザルか；ミコ亜属のアマゾンマーモセット（リオアカリマーモセット（Ｒｉｏ Ａｃａｒｉ Ｍａｒｍｏｓｅｔ、Ｃａｌｌｉｔｈｒｉｘ（Ｍｉｃｏ）ａｃａｒｉｅｎｓｉｓ）；マニコレマーモセット（Ｍａｎｉｃｏｒｅ Ｍａｒｍｏｓｅｔ、Ｃａｌｌｉｔｈｒｉｘ（Ｍｉｃｏ）ｍａｎｉｃｏｒｅｎｓｉｓ）；シルバーマーモセット（Ｓｉｌｖｅｒｙ Ｍａｒｍｏｓｅｔ、Ｃａｌｌｉｔｈｒｉｘ（Ｍｉｃｏ）ａｒｇｅｎｔａｔａ）；ホワイトマーモセット（Ｗｈｉｔｅ Ｍａｒｍｏｓｅｔ、Ｃａｌｌｉｔｈｒｉｘ（Ｍｉｃｏ）ｌｅｕｃｉｐｐｅ）；エミリアマーモセット（Ｅｍｉｌｉａ’ｓ Ｍａｒｍｏｓｅｔ、Ｃａｌｌｉｔｈｒｉｘ（Ｍｉｃｏ）ｅｍｉｌｉａｅ）；クロテマーモセット（Ｂｌａｃｋ－ｈｅａｄｅｄ Ｍａｒｍｏｓｅｔ、Ｃａｌｌｉｔｈｒｉｘ（Ｍｉｃｏ）ｎｉｇｒｉｃｅｐｓ）；マルカマーモセット（Ｍａｒｃａ’ｓ Ｍａｒｍｏｓｅｔ、Ｃａｌｌｉｔｈｒｉｘ（Ｍｉｃｏ）ｍａｒｃａｉ）；オグロマーモセット（Ｂｌａｃｋ－ｔａｉｌｅｄ Ｍａｒｍｏｓｅｔ、Ｃａｌｌｉｔｈｒｉｘ（Ｍｉｃｏ）ｍｅｌａｎｕｒａ）；サンタレムマーモセット（Ｓａｎｔａｒｅｍ Ｍａｒｍｏｓｅｔ、Ｃａｌｌｉｔｈｒｉｘ（Ｍｉｃｏ）ｈｕｍｅｒａｌｉｆｅｒａ）；マウエスマーモセット（Ｍａｕｅｓ Ｍａｒｍｏｓｅｔ、Ｃａｌｌｉｔｈｒｉｘ（Ｍｉｃｏ）ｍａｕｅｓｉ）；キンシロフサミミマーモセット（Ｇｏｌｄ－ａｎｄ－ｗｈｉｔｅ Ｍａｒｍｏｓｅｔ、Ｃａｌｌｉｔｈｒｉｘ（Ｍｉｃｏ）ｃｈｒｙｓｏｌｅｕｃａ）；フサミミマーモセット（Ｈｅｒｓｈｋｏｖｉｔｚ’ｓ Ｍａｒｍｏｓｅｔ、Ｃａｌｌｉｔｈｒｉｘ（Ｍｉｃｏ）ｉｎｔｅｒｍｅｄｉａ）；サテレマーモセット（Ｓａｔｅｒｅ Ｍａｒｍｏｓｅｔ、Ｃａｌｌｉｔｈｒｉｘ（Ｍｉｃｏ）ｓａｔｅｒｅｉ））に属する新世界ザルか；カリベラ亜属に属するルースマレンコビトマーモセット（Ｒｏｏｓｍａｌｅｎｓ’ Ｄｗａｒｆ Ｍａｒｍｏｓｅｔ（Ｃａｌｌｉｔｈｒｉｘ（Ｃａｌｌｉｂｅｌｌａ）ｈｕｍｉｌｉｓ）か；またはセブエラ亜属に属するピグミーマーモセット（Ｐｙｇｍｙ Ｍａｒｍｏｓｅｔ（Ｃａｌｌｉｔｈｒｉｘ（Ｃｅｂｕｅｌｌａ）ｐｙｇｍａｅａ）を指す。

【００７１】

新世界ザルの他の属は、タマリン（Ｓａｇｕｉｎｕｓ）属のタマリン（ｔａｍａｒｉｎｓ）（ワタボウシタマリン群、アカテタマリン群、クロクビタマリン群、クチヒゲタマリン群、フタイロタマリン群、およびマダラガオタマリン群を含む）、およびリスザル（Ｓａｉｍｉｒｉ）属のリスザル（ｓｑｕｉｒｒｅｌ ｍｏｎｋｅｙｓ）（例えば、コモンリスザル、セアカリスザル、クロリスザル、ボリビアリスザル、サイミリ・バンゾリニ）を含む。

【００７２】
本発明の二重特異性単鎖抗体分子の好ましい実施形態において、非チンパンジー霊長動物は、旧世界ザルである。該ポリペプチドのより好ましい実施形態において、該旧世界ザルは、パピオ属、マカク属のサルである。マカク属のサルは、アッサムザル（Ａｓｓａｍｅｓｅ ｍａｃａｑｕｅ（Ｍａｃａｃａ ａｓｓａｍｅｎｓｉｓ））、バーバリーザル（Ｂａｒｂａｒｙ ｍａｃａｑｕｅ（Ｍａｃａｃａ ｓｙｌｖａｎｕｓ））、ボンネットザル（Ｂｏｎｎｅｔ ｍａｃａｑｕｅ（Ｍａｃａｃａ ｒａｄｉａｔａ））、ブーツザル（Ｂｏｏｔｅｄ ｍａｃａｑｕｅもしくはＳｕｌａｗｅｓｉ－Ｂｏｏｔｅｄ ｍａｃａｑｕｅ（Ｍａｃａｃａ ｏｃｈｒｅａｔａ））、クロザル（Ｓｕｌａｗｅｓｉ－ｃｒｅｓｔｅｄ ｍａｃａｑｕｅ（Ｍａｃａｃａ ｎｉｇｒａ））、タイワンザル（Ｆｏｒｍｏｓａｎ ｒｏｃｋ ｍａｃａｑｕｅ（Ｍａｃａｃａ ｃｙｃｌｏｐｓｉｓ））、ニホンザル（Ｊａｐａｎｅｓｅ ｓｎｏｗ ｍａｃａｑｕｅもしくはＪａｐａｎｅｓｅ ｍａｃａｑｕｅ（Ｍａｃａｃａ ｆｕｓｃａｔａ））、カニクイザル（Ｃｙｎｏｍｏｌｏｇｕｓ ｍｏｎｋｅｙもしくはｃｒａｂ－ｅａｔｉｎｇ ｍａｃａｑｕｅもしくはｌｏｎｇ－ｔａｉｌｅｄ ｍａｃａｑｕｅもしくはＪａｖａ ｍａｃａｑｕｅ（Ｍａｃａｃａ ｆａｓｃｉｃｕｌａｒｉｓ））、シシオザル（Ｌｉｏｎ－ｔａｉｌｅｄ ｍａｃａｑｕｅ（Ｍａｃａｃａ ｓｉｌｅｎｕｓ））、ブタオザル（Ｐｉｇｔａｉｌｅｄ ｍａｃａｑｕｅ（Ｍａｃａｃａ ｎｅｍｅｓｔｒｉｎａ））、アカゲザル（Ｒｈｅｓｕｓ ｍａｃａｑｕｅ（Ｍａｃａｃａ ｍｕｌａｔｔａ））、チベットモンキー（Ｔｉｂｅｔａｎ ｍａｃａｑｕｅ（Ｍａｃａ ｔｈｉｂｅｔａｎａ））、トンケアンザル（Ｔｏｎｋｅａｎ ｍａｃａｑｕｅ（Ｍａｃａｃａ ｔｏｎｋｅａｎａ））、トクモンキー（Ｔｏｑｕｅ ｍａｃａｑｕｅ（Ｍａｃａｃａ ｓｉｎｉｃａ））、ベニガオザル（Ｓｔｕｍｐ－ｔａｉｌｅｄ ｍａｃａｑｕｅもしくはＲｅｄ－ｆａｃｅｄ ｍａｃａｑｕｅもしくはＢｅａｒ ｍｏｎｋｅｙ（Ｍａｃａｃａ ａｒｃｔｏｉｄｅｓ））、またはムーアザル（Ｍｏｏｒ ｍａｃａｑｕｅ（Ｍａｃａｃａ ｍａｕｒｕｓ））であることが最も好ましい。パピオ属のサルは、マントヒヒ（Ｈａｍａｄｒｙａｓ Ｂａｂｏｏｎ、Ｐａｐｉｏ ｈａｍａｄｒｙａｓ）；ギニアヒヒ（Ｇｕｉｎｅａ Ｂａｂｏｏｎ、Ｐａｐｉｏ ｐａｐｉｏ）；アヌビスヒヒ（Ｏｌｉｖｅ Ｂａｂｏｏｎ、Ｐａｐｉｏ ａｎｕｂｉｓ）；キイロヒヒ（Ｙｅｌｌｏｗ Ｂａｂｏｏｎ、Ｐａｐｉｏ ｃｙｎｏｃｅｐｈａｌｕｓ）；チャクマヒヒ（Ｃｈａｃｍａ Ｂａｂｏｏｎ、Ｐａｐｉｏ ｕｒｓｉｎｕｓ）であることが最も好ましい。

【００７３】
本発明の二重特異性単鎖抗体分子の代替的に好ましい実施形態において、非チンパンジー霊長動物は、新世界ザルである。該ポリペプチドのより好ましい実施形態において、該新世界ザルは、マーモセット（Ｃａｌｌｉｔｈｒｉｘ）属（マーモセット（ｍａｒｍｏｓｅｔ））、タマリン属、またはリスザル属のサルである。マーモセット属のサルはコモンマーモセットであり、タマリン属のサルはワタボウシタマリンであり、リスザル属のサルはコモンリスザルであることが最も好ましい。

【００７４】
本明細書で用いられる「細胞表面抗原」という用語は、細胞表面上において提示される分子を指す。大半の場合において、この分子は、この分子の少なくとも一部が、３次形態おいて、細胞の外側からの結合可能性を維持するように、該細胞の細胞膜内または細胞膜上に位置する。細胞膜内に位置する細胞表面分子の非限定的な例は、その３次立体構造において、親水性領域および疎水性領域を含む膜貫通タンパク質である。この場合、少なくとも１つの疎水性領域により、細胞表面分子が、細胞の疎水性細胞膜内に埋め込まれるか、または挿入されることが可能となるのに対し、親水性領域は、細胞膜の両側において、それぞれ、細胞質内および細胞外腔内へと延びる。細胞膜上に位置する細胞表面分子の非限定的な例は、システイン残基においてパルミトイル基を保有するように修飾されたタンパク質、Ｃ末端のシステイン残基においてファルネシル基を保有するように修飾されたタンパク質、またはＣ末端においてグリコシルホスファチジルイノシトール（「ＧＰＩ」）アンカーを保有するように修飾されたタンパク質である。これらの基により、細胞膜の外

面に対するタンパク質の共有結合が可能となり、ここにおいて、それらは、抗体などの細胞外分子による認識可能性を維持する。細胞表面抗原の例は、ＣＤ３イプシロンおよびＰＳＭＡである。本明細書の上記で説明した通り、ＰＳＭＡは、充実性腫瘍、好ましくは腫癌（ｃａｒｃｉｎｏｍａｓ）および前立腺癌が含まれるがこれに限定されない癌（ｃａｎｃｅｒ）を治療するための標的である、細胞表面抗原である。

【００７５】

これに照らし、ＰＳＭＡはまた、腫瘍抗原としても特徴づけることができる。本明細書で用いられる「腫瘍抗原」という用語は、腫瘍細胞上において提示される抗原として理解することができる。これらの抗原は、該分子の膜貫通部分および細胞質部分と組み合わされることが多い細胞外部分により、細胞表面上に提示されうる。これらの抗原は、場合により、腫瘍細胞だけによって提示されることが可能であり、正常細胞によっては提示されることはない。腫瘍抗原は、もっぱら腫瘍細胞上において発現する場合もあり、正常細胞と比較して、腫瘍特異的な突然変異を示す場合もある。この場合、それらは、腫瘍特異的抗原と呼ばれる。腫瘍細胞および正常細胞により提示される抗原がより一般的であり、それらは、腫瘍関連抗原と呼ばれる。これらの腫瘍関連抗原は、正常細胞の場合と比較して過剰発現する場合もあり、腫瘍組織の構造が、正常組織と比較してそれほど稠密でないために、腫瘍細胞内において抗体結合が可能となる場合もある。本発明に沿った腫瘍抗原の一例は、ＰＳＭＡである。

【００７６】

本明細書の上記で説明した通り、本発明の二重特異性単鎖抗体分子は、第１の結合ドメインにより、ヒト、および非チンパンジー霊長動物のＣＤ３ε（イプシロン）鎖エピトープに結合するが、該エピトープは、配列番号２、４、６、もしくは８に示される２７のアミノ酸残基からなる群に含まれるアミノ酸配列の一部、またはその機能的断片である。

【００７７】

本発明に沿って述べると、本発明の二重特異性単鎖抗体分子の場合、前記エピトープが、２６、２５、２４、２３、２２、２１、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、または５アミノ酸を含むアミノ酸配列の一部であることが好ましい。

【００７８】

前記エピトープが、少なくとも、アミノ酸配列Ｇｌｎ－Ａｓｐ－Ｇｌｙ－Ａｓｎ－Ｇｌｕ（Ｑ－Ｄ－Ｇ－Ｎ－Ｅ）を含むことがより好ましい。

【００７９】

本発明の範囲内で、Ｎ末端におけるアミノ酸残基１～２７の機能的断片とは、前記機能的断片が、ＣＤ３複合体（ＥｐＣＡＭ、または、例えば、実施例３．１で示す通り、免疫グロブリンＦｃ部分などの異種アミノ酸配列に融合させた）内におけるその天然環境から取り出してもやはり、その３次元構造的完全性を維持する、環境に依存しないエピトープであることを意味する。ＣＤ３イプシロンのＮ末端における２７アミノ酸のポリペプチド、またはその機能的断片内における３次元構造が維持されることを用いて、ｉｎ ｖｉｔｒｏにおけるＮ末端ＣＤ３イプシロンポリペプチド断片、また、ｉｎ ｖｉｖｏにおけるＴ細胞上における天然のＣＤ３複合体（のＣＤ３イプシロンサブユニット）に対して、同じ結合アフィニティーで結合する結合ドメインを作製することができる。本発明の範囲内で、Ｎ末端におけるアミノ酸残基１～２７の機能的断片とは、本明細書に記載のＣＤ３結合ドメインが、環境に依存しない形で、やはりこのような機能的断片に結合しうることを意味する。当業者は、エピトープのどのアミノ酸残基が、このような抗ＣＤ３結合ドメインにより認識されるかを決定する、エピトープマッピングの方法（例えば、アラニン走査；別記の実施例を参照されたい）について承知している。

【００８０】

本発明の一実施形態において、本発明の二重特異性単鎖抗体分子は、ヒト、および非チンパンジー霊長動物のＣＤ３ε鎖エピトープに結合することが可能な（第１の）結合ドメインと、細胞表面抗原であるＰＳＭＡに結合することが可能な第２の結合ドメインとを含

む。

【００８１】

本発明の範囲内において、第２の結合ドメインは、ヒト細胞表面抗原であるＰＳＭＡ、および／または非チンパンジー霊長動物のＰＳＭＡに結合することがさらに好ましい。第２の結合ドメインは、ヒト細胞表面抗原であるＰＳＭＡ、および非チンパンジー霊長動物のＰＳＭＡ、好ましくは、マカクザルのＰＳＭＡに結合することが特に好ましい。第２の結合ドメインは、非チンパンジー霊長動物の少なくとも１つのＰＳＭＡに結合するが、それはまた、非チンパンジー霊長動物の２つ、３つ以上のＰＳＭＡ相同体にも結合しうることを理解されたい。例えば、第２の結合ドメインは、カニクイザルのＰＳＭＡ、およびアカゲザルのＰＳＭＡに結合しうる。

【００８２】

本明細書で説明されるすべての方法、使用、キットなどを含めた本発明はまた、第２の結合ドメイン自体（すなわち、二重特異性単鎖抗体と関連しない）にも関する。「それ自体」には、本明細書で説明される二重特異性単鎖抗体以外の抗体フォーマット、例えば、抗体断片（該第２のドメインを含む）、ヒト化抗体、該第２のドメインを含む融合タンパク質などがさらに含まれる。本発明の二重特異性単鎖抗体以外の抗体フォーマットについては、本明細書の上記でもまた説明している。

【００８３】

本発明の二重特異性単鎖抗体分子、例えば、本明細書で定義される二重特異性単鎖抗体の第２の結合ドメインを作製するには、ＰＳＭＡなど、ヒト、および／または非チンパンジー霊長動物それぞれの細胞表面抗原の両方に結合するモノクローナル抗体を用いることができる。本明細書で定義される二重特異性ポリペプチドに適切な結合ドメインは、例えば、当技術分野で説明される組換え法による、異種間特異的モノクローナル抗体に由来しうる。上記の通り、ヒト細胞表面抗原、また、非チンパンジー霊長動物における前記細胞表面抗原の相同体に結合するモノクローナル抗体は、ＦＡＣＳアッセイにより調べることができる。異種間特異的抗体はまた、文献（ＭｉｌｓｔｅｉｎおよびＫｏｅｈｌｅｒ、Ｎａｔｕｒｅ　２５６（１９７５）、４９５～７）で説明されるハイブリドーマ法によっても作製することができる。例えば、代替的に、ＰＳＭＡなど、ヒト、および非チンパンジー霊長動物の細胞表面抗原によりマウスを免疫化することもできる。上記の通り、これらのマウスから、ハイブリドーマ法により異種間特異的抗体を生成するハイブリドーマ細胞を単離し、ＦＡＣＳにより解析する。本明細書で説明される異種間特異性を示す二重特異性単鎖抗体などの二重特異性ポリペプチドの作製および解析については、以下の実施例に示す。異種間特異性を示す二重特異性単鎖抗体の利点には、本明細書で列挙される点が含まれる。

【００８４】

本発明の二重特異性単鎖抗体分子には、ヒト、および非チンパンジー霊長動物のＣＤ３ε鎖エピトープに結合することが可能な第１の結合ドメインが、

（ａ）配列番号２７に示されるＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２８に示されるＣＤＲ－Ｌ２、および配列番号２９に示されるＣＤＲ－Ｌ３と；

（ｂ）配列番号１１７に示されるＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１１８に示されるＣＤＲ－Ｌ２、および配列番号１１９に示されるＣＤＲ－Ｌ３と；

（ｃ）配列番号１５３に示されるＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１５４に示されるＣＤＲ－Ｌ２、および配列番号１５５に示されるＣＤＲ－Ｌ３と

から選択されるＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、およびＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬ領域を含むことが特に好ましい。

【００８５】

当技術分野において、可変領域、すなわち、可変軽鎖（「Ｌ」鎖または「ＶＬ」鎖）および可変重鎖（「Ｈ」鎖または「ＶＨ」鎖）は、抗体の結合ドメインをもたらすと理解されている。これらの可変領域は、相補性決定領域を保有する。当技術分野において、「相補性決定領域」（ＣＤＲ）という用語は、抗体の抗原特異性を決定することがよく知られ

ている。「ＣＤＲ－Ｌ」または「Ｌ　ＣＤＲ」または「ＬＣＤＲ」という用語が、ＶＬにおけるＣＤＲを指すのに対し、「ＣＤＲ－Ｈ」または「Ｈ　ＣＤＲ」または「ＨＣＤＲ」という用語は、ＶＨにおけるＣＤＲを指す。

【００８６】

本発明の二重特異性単鎖抗体分子の代替的に好ましい実施形態では、ヒト、および非チンパンジー霊長動物のＣＤ３ε鎖エピトープに結合することが可能な第１の結合ドメインが、

（ａ）配列番号１２に示されるＣＤＲ－Ｈ１、配列番号１３に示されるＣＤＲ－Ｈ２、および配列番号１４に示されるＣＤＲ－Ｈ３と；

（ｂ）配列番号３０に示されるＣＤＲ－Ｈ１、配列番号３１に示されるＣＤＲ－Ｈ２、および配列番号３２に示されるＣＤＲ－Ｈ３と；

（ｃ）配列番号４８に示されるＣＤＲ－Ｈ１、配列番号４９に示されるＣＤＲ－Ｈ２、および配列番号５０に示されるＣＤＲ－Ｈ３２と；

（ｄ）配列番号６６に示されるＣＤＲ－Ｈ１、配列番号６７に示されるＣＤＲ－Ｈ２、および配列番号６８に示されるＣＤＲ－Ｈ３と；

（ｅ）配列番号８４に示されるＣＤＲ－Ｈ１、配列番号８５に示されるＣＤＲ－Ｈ２、および配列番号８６に示されるＣＤＲ－Ｈ３と；

（ｆ）配列番号１０２に示されるＣＤＲ－Ｈ１、配列番号１０３に示されるＣＤＲ－Ｈ２、および配列番号１０４に示されるＣＤＲ－Ｈ３と；

（ｇ）配列番号１２０に示されるＣＤＲ－Ｈ１、配列番号１２１に示されるＣＤＲ－Ｈ２、および配列番号１２２に示されるＣＤＲ－Ｈ３と；

（ｈ）配列番号１３８に示されるＣＤＲ－Ｈ１、配列番号１３９に示されるＣＤＲ－Ｈ２、および配列番号１４０に示されるＣＤＲ－Ｈ３と；

（ｉ）配列番号１５６に示されるＣＤＲ－Ｈ１、配列番号１５７に示されるＣＤＲ－Ｈ２、および配列番号１５８に示されるＣＤＲ－Ｈ３と；

（ｊ）配列番号１７４に示されるＣＤＲ－Ｈ１、配列番号１７５に示されるＣＤＲ－Ｈ２、および配列番号１７６に示されるＣＤＲ－Ｈ３と

から選択されるＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、およびＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨ領域を含む。

【００８７】

ヒト、および非チンパンジー霊長動物のＣＤ３ε鎖エピトープに結合することが可能な結合ドメインは、配列番号３５、３９、１２５、１２９、１６１、または１６５に示されるＶＬ領域からなる群から選択されるＶＬ領域を含むことがさらに好ましい。

【００８８】

ヒト、および非チンパンジー霊長動物のＣＤ３ε鎖エピトープに結合することが可能な第１の結合ドメインは、配列番号１５、１９、３３、３７、５１、５５、６９、７３、８７、９１、１０５、１０９、１２３、１２７、１４１、１４５、１５９、１６３、１７７、または１８１に示されるＶＨ領域からなる群から選択されるＶＨ領域を含むことが代替的に好ましい。

【００８９】

本発明の二重特異性単鎖抗体分子は、

（ａ）配列番号１７または２１に示されるＶＬ領域、および配列番号１５または１９に示されるＶＨ領域と；

（ｂ）配列番号３５または３９に示されるＶＬ領域、および配列番号３３または３７に示されるＶＨ領域と；

（ｃ）配列番号５３または５７に示されるＶＬ領域、および配列番号５１または５５に示されるＶＨ領域と；

（ｄ）配列番号７１または７５に示されるＶＬ領域、および配列番号６９または７３に示されるＶＨ領域と；

（ｅ）配列番号８９または９３に示されるＶＬ領域、および配列番号８７または９１に示

されるＶＨ領域と；
（ｆ）配列番号１０７または１１１に示されるＶＬ領域、および配列番号１０５または１０９に示されるＶＨ領域と；
（ｇ）配列番号１２５または１２９に示されるＶＬ領域、および配列番号１２３または１２７に示されるＶＨ領域と；
（ｈ）配列番号１４３または１４７に示されるＶＬ領域、および配列番号１４１または１４５に示されるＶＨ領域と；
（ｉ）配列番号１６１または１６５に示されるＶＬ領域、および配列番号１５９または１６３に示されるＶＨ領域と；
（ｊ）配列番号１７９または１８３に示されるＶＬ領域、および配列番号１７７または１８１に示されるＶＨ領域と
からなる群から選択されるＶＬ領域およびＶＨ領域を含む、ヒト、および非チンパンジー霊長動物のＣＤ３ε鎖エピトープに結合することが可能な第１の結合ドメインを特徴とすることがより好ましい。

【００９０】

本発明の二重特異性単鎖抗体分子の好ましい実施形態によれば、ＣＤ３イプシロンに結合する第１の結合ドメイン内におけるＶＨ領域およびＶＬ領域の対は、単鎖抗体（ｓｃＦｖ）のフォーマットである。ＶＨ領域およびＶＬ領域は、ＶＨ－ＶＬまたはＶＬ－ＶＨの順序に並べられる。ＶＨ領域は、リンカー配列に対してＮ末端側に位置することが好ましい。ＶＬ領域は、リンカー配列に対してＣ末端側に位置することが好ましい。言い換えれば、本発明の二重特異性単鎖抗体分子のＣＤ３結合ドメインにおけるドメイン配列はＶＨ－ＶＬであることが好ましく、前記ＣＤ３結合ドメインは、第２の（ＰＳＭＡなど、細胞表面抗原の）結合ドメインに対してＣ末端側に位置する。該ＶＨ－ＶＬは、配列番号１８５を含むか、または配列番号１８５であることが好ましい。

【００９１】

上記で説明した、本発明の二重特異性単鎖抗体分子の好ましい実施形態は、配列番号２３、２５、４１、４３、５９、６１、７７、７９、９５、９７、１１３、１１５、１３１、１３３、１４９、１５１、１６７、１６９、１８５、または１８７からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、ヒト、および非チンパンジー霊長動物のＣＤ３ε鎖エピトープに結合することが可能な第１の結合ドメインを特徴とする。

【００９２】

本発明は、上記で説明した二重特異性単鎖抗体であって、第２の結合ドメインが、細胞表面抗原であるＰＳＭＡに結合する抗体にさらに関する。

【００９３】

本発明の好ましい実施形態によれば、上記で特徴づけられた二重特異性単鎖抗体分子は、

ａ）配列番号３９４～３９６のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号３８９～３９１のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
ｂ）配列番号４０８～４１０のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号４０３～４０５のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
ｃ）配列番号４２２～４２４のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号４１７～４１９のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
ｄ）配列番号４３６～４３８のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号４３１～４３３のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
ｅ）配列番号４４５～４４７のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号４５０～４５２のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
ｆ）配列番号４６４～４６６のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号４５９～４６１のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
ｇ）配列番号４７８～４８０のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号４７３～４７５のＣＤＲ　Ｌ１～３と；

ｈ）配列番号４９２～４９４のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号４８７～４８９のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
ｉ）配列番号５０６～５０８のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号５０１～５０３のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
ｊ）配列番号５２０～５２２のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号５１５～５１７のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
ｋ）配列番号５３４～５３６のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号５２９～５３１のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
ｌ）配列番号５４８～５５０のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号５４３～５４５のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
ｍ）配列番号５５６～５６４のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号５５７～５５９のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
ｎ）配列番号５７６～５７８のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号５７１～５７３のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
ｏ）配列番号５９０～５９２のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号５８５～５８７のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
ｐ）配列番号６０４～６０６のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号５９９～６０１のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
ｑ）配列番号６１８～６２０のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号６１３～６１５のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
ｒ）配列番号６３２～６３４のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号６２７～６２９のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
ｓ）配列番号６４６～６４８のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号６４１～６４３のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
ｔ）配列番号６６０～６６２のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号６５５～６５７のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
ｕ）配列番号６７４～６７６のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号６６９～６７１のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
ｖ）配列番号６８８～６９０のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号６８３～６８５のＣＬ１～３と；
ｗ）配列番号７０２～７０４のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号６９７～６９９のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
ｘ）配列番号７１６～７１８のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号７１１～７１３のＣＤＲ　Ｌ１～３と；
ｙ）配列番号７２９～７３１のＣＤＲ　Ｈ１～３、および配列番号７２４～７２６のＣＤＲ　Ｌ１～３と
からなる群から選択される配列群を、第２の結合ドメイン内におけるＣＤＲ　Ｈ１、ＣＤＲ　Ｈ２、ＣＤＲ　Ｈ３、ＣＤＲ　Ｌ１、ＣＤＲ　Ｌ２、およびＣＤＲ　Ｌ３として含む。

【００９４】

本発明の二重特異性単鎖抗体分子の第２の結合ドメインに対応するＶＬ領域およびＶＨ領域の配列のほか、それぞれのｓｃＦｖ配列も配列表に示す。

【００９５】

本発明の二重特異性単鎖抗体分子において、結合ドメインは、別記の実施例で例示する通り、ＶＬ－ＶＨ－ＶＨ－ＶＬ、ＶＬ－ＶＨ－ＶＬ－ＶＨ、ＶＨ－ＶＬ－ＶＨ－ＶＬ、またはＶＨ－ＶＬ－ＶＬ－ＶＨの順序に並べられる。結合ドメインは、ＶＨ　ＰＳＭＡ－ＶＬ　ＰＳＭＡ－ＶＨ　ＣＤ３－ＶＬ　ＣＤ３、またはＶＬ　ＰＳＭＡ－ＶＨ　ＰＳＭＡ－ＶＨ　ＣＤ３－ＶＬ　ＣＤ３の順序に並べられることが好ましい。

【００９６】

本発明の特に好ましい実施形態は、上記で特徴づけられたポリペプチドに関し、該二重

特異性単鎖抗体分子は、
（ａ）配列番号３９９、４１３、４２７、４４１、４５５、４６９、４８３、４９７、５１１、５２５、５３９、５５３、５６７、５８１、５９５、６０９、６２３、６３７、６５１、６６５、６７９、６９３、７０７、７２１、７３４、７９９、８１７、８６３、８４９、８３５、７８５、８９９、９３５、１０１７、１０３１、９１７、１００３、９５３、９７１、または９８９のうちのいずれかに示されるアミノ酸配列と；
（ｂ）配列番号４００、４１４、４２８、４４２、４５６、４７０、４８４、４９８、５１２、５２６、５４０、５５４、５６８、５８２、５９６、６１０、６２４、６３８、６５２、６６６、６８０、６９４、７０８、７３６、７３５、８００、８１８、８６４、８５０、８３６、７８６、８８２、９００、９３６、１０１８、１０３２、９１８、１００４、９５４、９７２、９９０、８０４、８２２、８６８、８８６、９０４、９４０、９２２、９５８、または９７６のうちのいずれかに示される核酸配列によりコードされるアミノ酸配列と；
（ｃ）（ａ）または（ｂ）のアミノ酸配列に対して、少なくとも９０％同一であり、より好ましくは少なくとも９５％同一であり、最も好ましくは少なくとも９６％同一であるアミノ酸配列と
から選択される配列を含む。
【００９７】
本発明は、配列番号３９９、４１３、４２７、４４１、４５５、４６９、４８３、４９７、５１１、５２５、５３９、５５３、５６７、５８１、５９５、６０９、６２３、６３７、６５１、６６５、６７９、６９３、７０７、７２１、７３４、７９９、８１７、８６３、８４９、８３５、７８５、８９９、９３５、１０１７、１０３１、９１７、１００３、９５３、９７１、または９８９のうちのいずれかに示されるアミノ酸配列を含む二重特異性単鎖抗体分子のほか、配列番号３９９、４１３、４２７、４４１、４５５、４６９、４８３、４９７、５１１、５２５、５３９、５５３、５６７、５８１、５９５、６０９、６２３、６３７、６５１、６６５、６７９、６９３、７０７、７２１、７３４、７９９、８１７、８６３、８４９、８３５、７８５、８９９、９３５、１０１７、１０３１、９１７、１００３、９５３、９７１、または９８９に記載のアミノ酸配列に対して、少なくとも８５％同一であり、好ましくは９０％、より好ましくは少なくとも９５％同一であり、最も好ましくは少なくとも９６、９７、９８、または９９％同一のアミノ酸配列にも関する。本発明はまた、配列番号４００、４１４、４２８、４４２、４５６、４７０、４８４、４９８、５１２、５２６、５４０、５５４、５６８、５８２、５９６、６１０、６２４、６３８、６５２、６６６、６８０、６９４、７０８、７３６、７３５、８００、８１８、８６４、８５０、８３６、７８６、８８２、９００、９３６、１０１８、１０３２、９１８、１００４、９５４、９７２、９９０、８０４、８２２、８６８、８８６、９０４、９４０、９２２、９５８、または９７６のうちのいずれかに示される、対応する核酸配列のほか、配列番号４００、４１４、４２８、４４２、４５６、４７０、４８４、４９８、５１２、５２６、５４０、５５４、５６８、５８２、５９６、６１０、６２４、６３８、６５２、６６６、６８０、６９４、７０８、７３６、７３５、８００、８１８、８６４、８５０、８３６、７８６、８８２、９００、９３６、１０１８、１０３２、９１８、１００４、９５４、９７２、９９０、８０４、８２２、８６８、８８６、９０４、９４０、９２２、９５８、または９７６に示される核酸配列に対して、少なくとも８５％同一であり、好ましくは９０％、より好ましくは少なくとも９５％同一であり、最も好ましくは少なくとも９６、９７、９８、または９９％同一の核酸配列にも関する。配列同一性は、全ヌクレオチド配列または全アミノ酸配列にわたって決定されることを理解されたい。配列アライメントを行うには、例えば、ＧＣＧソフトウェアパッケージ（Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｃｏｍｐｕｔｅｒ Ｇｒｏｕｐ，５７５ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｄｒｉｖｅ，Ｍａｄｉｓｏｎ，Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ，ＵＳＡ ５３７１１（１９９１））内に含有される、ＧａｐプログラムまたはＢｅｓｔＦｉｔプログラムを用いることができる（ＮｅｅｄｌｅｍａｎおよびＷｕｎｓｃｈ、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．４８（１９７０）、４４３～４５３；Ｓｍｉｔｈ

およびＷａｔｅｒｍａｎ、Ａｄｖ．Ａｐｐｌ．Ｍａｔｈ ２（１９８１）、４８２～４８９）。本発明の二重特異性単鎖抗体のヌクレオチド配列またはアミノ酸配列に対して、例えば上記プログラムのうちの一つを使用して、例えば、８５％（９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％）の配列同一性を有するヌクレオチド配列またはアミノ酸配列を決定および同定することは、当業者にとって日常的な方法である。例えば、クリックのゆらぎ仮説によるなら、アンチコドン上の５’塩基は、該他の２つの塩基ほど空間的に制約されておらず、したがって、非標準的な塩基対合を示しうるであろう。言い換えれば、コドントリプレット内の３位は、この３位を異にする２つのトリプレットが同じアミノ酸残基をコードしうるように変化しうる。前記仮説は、当業者によく知られている（例えば、ｈｔｔｐ：／／ｅｎ．ｗｉｋｉｐｅｄｉａ．ｏｒｇ／ｗｉｋｉ／Ｗｏｂｂｌｅ＿Ｈｙｐｏｔｈｅｓｉｓ；Ｃｒｉｃｋ、Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ １９（１９６６）、５４８～５５を参照されたい）。

【００９８】

本発明のＰＳＭＡ×ＣＤ３二重特異性単鎖抗体構築物において好ましいドメイン配列を、以下の実施例において示す。

【００９９】

本発明の好ましい実施形態において、二重特異性単鎖抗体は、ＣＤ３イプシロンと、それらの第２の結合ドメインにより認識される、ヒト、および非チンパンジー霊長動物の細胞表面抗原であるＰＳＭＡとに対して異種間特異的である。

【０１００】

代替的な実施形態において、本発明は、上記で説明した、本発明の二重特異性単鎖抗体分子をコードする核酸配列を提供する。

【０１０１】

本発明はまた、本発明の核酸分子を含むベクターにも関する。

【０１０２】

その選択が所望の機能に依存する多くの適切なベクターが分子生物学の当業者に知られており、これらには、遺伝子操作において従来用いられている、プラスミド、コスミド、ウイルス、バクテリオファージ、および他のベクターが含まれる。当業者によく知られる方法を用いて、各種のプラスミドおよびベクターを構築することができる；例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋら（前出）、およびＡｕｓｕｂｅｌ、「Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ」、Ｇｒｅｅｎ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ａｓｓｏｃｉａｔｅｓ ａｎｄ Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ、Ｎ．Ｙ．（１９８９）、（１９９４）において説明される技法を参照されたい。代替的に、本発明のポリヌクレオチドおよびベクターを、リポソーム内へと再構成して、標的細胞へと送達することもできる。以下でさらに詳しく論じる通り、クローニングベクターを用いて、個々のＤＮＡ配列を単離した。関与する配列を、特定のポリペプチドの発現が必要とされる発現ベクター内へと形質導入することができる。典型的なクローニングベクターには、ｐＢｌｕｅｓｃｒｉｐｔ ＳＫ、ｐＧＥＭ、ｐＵＣ９、ｐＢＲ３２２、およびｐＧＢＴ９が含まれる。典型的な発現ベクターには、ｐＴＲＥ、ｐＣＡＬ－ｎ－ＥＫ、ｐＥＳＰ－１、ｐＯＰ１３ＣＡＴが含まれる。

【０１０３】

前記ベクターは、本明細書で定義される前記核酸配列に作動的に連結された調節配列である核酸配列を含むことが好ましい。

【０１０４】

「調節配列」という用語は、それらがライゲーションされるコード配列を発現させるのに必要なＤＮＡ配列を指す。このような制御配列の性質は、宿主生物に応じて異なる。原核生物の場合、制御配列には一般に、プロモーター、リボソーム結合部位、およびターミネーターが含まれる。真核生物の場合、制御配列には一般に、プロモーター、ターミネーター、また場合によって、エンハンサー、トランス活性化因子、または転写因子が含まれる。「制御配列」という用語は、少なくとも、その存在が発現に必要なすべてのコンポー

ネントを包含することを意図し、また、さらなる有利なコンポーネントも包含しうる。

【０１０５】

「作動的に連結された」という用語は、このように説明されるコンポーネントを、それらに意図される形で機能することを可能とする関係に置く並べ方を指す。コード配列に対して「作動的に連結された」制御配列は、コード配列の発現が、制御配列と適合的な状態で達成されるようにライゲーションされている。制御配列がプロモーターの場合、二本鎖核酸を用いることが好ましいことは、当業者に明らかである。

【０１０６】

したがって、列挙されるベクターは、発現ベクターであることが好ましい。「発現ベクター」とは、選択された宿主を形質転換するのに用いうる構築物であり、該選択された宿主内におけるコード配列の発現をもたらす。発現ベクターは、例えば、クローニングベクター、バイナリーベクター、または組込みベクターでありうる。発現は、好ましくは、翻訳可能なｍＲＮＡへの核酸分子の転写を含む。原核生物および／または真核細胞内における発現を確保する調節エレメントは、当業者によく知られている。真核細胞の場合、それらは通常、転写の開始を確保するプロモーターと、場合によって、転写の終結および転写の安定化を確保するポリＡシグナルとを含む。原核生物宿主細胞内における発現を可能とする可能な調節エレメントは、例えば、大腸菌におけるP_Lプロモーター、ｌａｃプロモーター、ｔｒｐプロモーター、またはｔａｃプロモーターを含み、真核宿主細胞における発現を可能とする調節エレメントの例は、酵母におけるＡＯＸ１プロモーターまたはＧＡＬ１プロモーター、または哺乳動物細胞および他の動物細胞におけるＣＭＶプロモーター、ＳＶ４０プロモーター、ＲＳＶ（ラウス肉腫ウイルス）プロモーター、ＣＭＶエンハンサー、ＳＶ４０エンハンサー、またはグロビンイントロンである。

【０１０７】

転写開始の一因となるエレメント以外に、このような調節エレメントはまた、ポリヌクレオチドの下流において、ＳＶ４０ポリＡ部位またはｔｋポリＡ部位などの転写終結シグナルも含みうる。さらに、用いられる発現系に応じて、ポリペプチドを細胞内コンパートメントへと誘導することが可能であるか、またはポリペプチドを媒体内へと分泌することが可能なリーダー配列を、列挙した核酸配列のコード配列へと付加することができ、これらは当技術分野でよく知られている；別記の実施例もまた参照されたい。（１または複数の）リーダー配列は、翻訳配列、開始配列、および終結配列と適切に同調する形で構築し、また、リーダー配列は、ペリプラズム腔内または細胞外媒体内への、翻訳されたタンパク質またはその一部の分泌を誘導しうることが好ましい。場合によって、異種配列は、所望の特徴、例えば、発現される組換え産物の安定性、またはその精製の簡略さを付与する、Ｎ末端同定ペプチドを包含する融合タンパク質をコードしうる；前出を参照されたい。この文脈において、当技術分野では、岡山－ＢｅｒｇによるｃＤＮＡ発現ベクターであるｐｃＤＶ１（Ｐｈａｒｍａｃｉａ社製）、ｐＣＤＭ８、ｐＲｃ／ＣＭＶ、ｐｃＤＮＡ１、ｐｃＤＮＡ３（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎｅ社製）、ｐＥＦ－ＤＨＦＲ、ｐＥＦ－ＡＤＡ、もしくはｐＥＦ－ｎｅｏ（Ｍａｃｋら、ＰＮＡＳ（１９９５）、９２、７０２１～７０２５；およびＲａｕｍら、Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ（２００１）、５０（３）、１４１～１５０）、またはｐＳＰＯＲＴ１（ＧＩＢＣＯ ＢＲＬ社製）など適切な発現ベクターが知られている。

【０１０８】

発現制御配列は、真核宿主細胞にトランスフェクトすることが可能なベクター内における真核細胞プロモーター系であることが好ましいが、原核生物宿主用の制御配列もまた用いることができる。ベクターを適切な宿主内へと組み込んだら、該宿主を、高レベルの核酸配列発現に適する条件下に維持し、その後、所望の場合は、本発明の二重特異性単鎖抗体分子の回収および精製を行うことができる；例えば、別記の実施例を参照されたい。

【０１０９】

細胞周期と相互作用するタンパク質を発現させるのに用いうる代替的な発現系は、昆虫系である。このような系の１つでは、ヨウトガ細胞において、またはイラクサギンウワバ

細胞において外来遺伝子を発現させるためのベクターとして、キンウワバ核多角体病ウイルス（ＡｃＮＰＶ）を用いる。列挙した核酸分子のコード配列は、ポリヘドリン遺伝子など、該ウイルスの非エッセンシャル領域内へとクローニングし、ポリヘドリンプロモーターの制御下に置くことができる。前記コード配列の挿入が成功すると、ポリヘドリン遺伝子が不活化され、被覆タンパク質を欠く組換えウイルスが作製される。次いで、組換えウイルスを用いて、ヨウトガ細胞またはイラクサギンウワバ細胞に感染させ、そこで本発明のタンパク質を発現させる（Ｓｍｉｔｈ、Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．４６（１９８３）、５８４；Ｅｎｇｅｌｈａｒｄ、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９１（１９９４）、３２２４～３２２７）。

【０１１０】

さらなる調節エレメントには、転写エンハンサーのほか、翻訳エンハンサーも含まれうる。本発明の上記で説明したベクターは、選択マーカーおよび／またはスコアリングマーカーを含むと有利である。

【０１１１】

形質転換細胞、また、例えば、植物組織および植物の選択に有用な選択マーカー遺伝子は当業者によく知られており、例えば、メトトレキサートに対する耐性を付与するｄｈｆｒの選択ベースとしての抗代謝物質耐性（Ｒｅｉｓｓ、Ｐｌａｎｔ Ｐｈｙｓｉｏｌ．（Ｌｉｆｅ Ｓｃｉ．Ａｄｖ．）１３（１９９４）、１４３～１４９）；アミノグリコシドであるネオマイシン、カナマイシン、およびパロマイシンに対する耐性を付与するｎｐｔ（Ｈｅｒｒｅｒａ－Ｅｓｔｒｅｌｌａ、ＥＭＢＯ Ｊ．２（１９８３）、９８７～９９５）；また、ハイグロマイシンに対する耐性を付与するハイグロ（Ｍａｒｓｈ、Ｇｅｎｅ ３２（１９８４）、４８１～４８５）を含む。さらなる選択遺伝子、すなわち、細胞がトリプトファンの代わりにインドールを用いることを可能とするｔｒｐＢ；細胞がヒスチジンの代わりにヒスチノールを用いることを可能とするｈｉｓＤ（Ｈａｒｔｍａｎ、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８５（１９８８）、８０４７）；細胞がマンノースを用いることを可能とするマンノース－６－リン酸イソメラーゼ（ＷＯ９４／２０６２７）；また、オルニチンデカルボキシラーゼ阻害剤である２－（ジフルオロメチル）－ＤＬ－オルニチン（ＤＦＭＯ）に対する耐性を付与するＯＤＣ（オルニチンデカルボキシラーゼ）（ＭｃＣｏｎｌｏｇｕｅ、１９８７、「Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ」、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ編）；または、ブラスチシジンＳに対する耐性を付与する、アスペルギルス・テレウスに由来するデアミナーゼ（Ｔａｍｕｒａ、Ｂｉｏｓｃｉ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．５９（１９９５）、２３３６～２３３８）についても説明されている。

【０１１２】

有用なスコアリングマーカーもまた、当業者に知られており、市販されている。前記マーカーは、ルシフェラーゼ（Ｇｉａｃｏｍｉｎ、Ｐｌ．Ｓｃｉ．１１６（１９９６）、５９～７２；Ｓｃｉｋａｎｔｈａ、Ｊ．Ｂａｃｔ．１７８（１９９６）、１２１）、緑色蛍光タンパク質（Ｇｅｒｄｅｓ、ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔ．３８９（１９９６）、４４～４７）、またはβ－グルクロニダーゼ（Ｊｅｆｆｅｒｓｏｎ、ＥＭＢＯ Ｊ．６（１９８７）、３９０１～３９０７）をコードする遺伝子である。この実施形態は、列挙したベクターを含有する細胞、組織、および生物の、簡略で迅速なスクリーニングに特に有用である。

【０１１３】

上記で説明した通り、列挙した核酸分子は、例えば、精製を目的とするが、また、遺伝子治療を目的としても、単独で、または、細胞内において本発明の二重特異性単鎖抗体分子を発現するベクターの一部として用いることができる。上記で説明した、本発明の二重特異性単鎖抗体分子をコードする（１または複数の）ＤＮＡ配列のうちのいずれか１つを含有する核酸分子またはベクターを細胞内へと導入し、これにより対象のポリペプチドを作製する。ｅｘ ｖｉｖｏ法またはｉｎ ｖｉｖｏ法により治療遺伝子を細胞内へと導入することに基づく遺伝子治療は、遺伝子導入の最も重要な適用の１つである。ｉｎ ｖｉ

ｔｒｏまたはｉｎ ｖｉｖｏにおける遺伝子治療に適するベクター、方法、または遺伝子送達系は文献において説明されており、当業者に知られている；例えば、Ｇｉｏｒｄａｎｏ、Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ ２（１９９６）、５３４～５３９；Ｓｃｈａｐｅｒ、Ｃｉｒｃ．Ｒｅｓ．７９（１９９６）、９１１～９１９；Ａｎｄｅｒｓｏｎ、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２５６（１９９２）、８０８～８１３；Ｖｅｒｍａ、Ｎａｔｕｒｅ ３８９（１９９４）、２３９；Ｉｓｎｅｒ、Ｌａｎｃｅｔ ３４８（１９９６）、３７０～３７４；Ｍｕｈｌｈａｕｓｅｒ、Ｃｉｒｃ．Ｒｅｓ．７７（１９９５）、１０７７～１０８６；Ｏｎｏｄｅｒａ、Ｂｌｏｏｄ ９１（１９９８）、３０～３６；Ｖｅｒｍａ、Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ．５（１９９８）、６９２～６９９；Ｎａｂｅｌ、Ａｎｎ．Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．８１１（１９９７）、２８９～２９２；Ｖｅｒｚｅｌｅｔｔｉ、Ｈｕｍ．Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ．９（１９９８）、２２４３～５１；Ｗａｎｇ、Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ ２（１９９６）、７１４～７１６；ＷＯ９４／２９４６９；ＷＯ９７／００９５７；ＵＳ５，５８０，８５９；ＵＳ５，５８９，４６６；またはＳｃｈａｐｅｒ、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ ｉｎ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ７（１９９６）、６３５～６４０；ｄｏｓ Ｓａｎｔｏｓ ＣｏｕｒａおよびＮａｒｄｉ、Ｖｉｒｏｌ Ｊ．（２００７）、４、９９を参照されたい。列挙した核酸分子およびベクターは、細胞内への直接的な導入用、または、リポソームもしくはウイルスベクター（例えば、アデノウイルスベクター、レトロウイルスベクター）を介する導入用にデザインすることができる。前記細胞は、生殖細胞系列細胞、胚細胞、もしくは卵細胞、またはこれらに由来する細胞であることが好ましく、前記細胞は、幹細胞であることが最も好ましい。胚性幹細胞の例は、とりわけ、Ｎａｇｙ、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０（１９９３）、８４２４～８４２８において説明される幹細胞でありうる。

【０１１４】

本発明はまた、本発明のベクターにより形質転換されるか、またはこれをトランスフェクトした宿主も提供する。前記宿主は、上記で説明した本発明のベクター、または上記で説明した本発明の核酸分子を宿主内へと導入することにより作製することができる。宿主内において、少なくとも１つのベクター、または少なくとも１つの核酸分子が存在すれば、上記で説明した単鎖抗体構築物をコードする遺伝子の発現が媒介されうる。

【０１１５】

宿主内に導入することを説明した、本発明の核酸分子またはベクターは、該宿主のゲノム内へと組み込むこともでき、染色体外に保持することもできる。

【０１１６】

宿主は、任意の原核生物または真核細胞でありうる。

【０１１７】

「原核生物」という用語は、本発明のタンパク質を発現させるためのＤＮＡ分子またはＲＮＡ分子により形質転換されうるすべての細菌を包含することを意図する。原核生物宿主には、例えば、大腸菌、ネズミチフス菌、霊菌、および枯草菌など、グラム陰性菌ならびにグラム陽性菌が含まれうる。「真核細胞の」という用語は、酵母細胞、高等植物細胞、昆虫細胞、また好ましくは、哺乳動物細胞を包含することを意味する。組換え作製手順において用いられる宿主に応じて、本発明のポリヌクレオチドによりコードされるタンパク質は、グリコシル化される場合もあり、グリコシル化されない場合もある。本発明の二重特異性単鎖抗体分子、ならびにこれに遺伝子融合させたＮ末端ＦＬＡＧタグおよび／またはＣ末端Ｈｉｓタグのコード配列を含有するプラスミドまたはウイルスの使用がとりわけ好ましい。前記ＦＬＡＧタグの長さは、約４～８アミノ酸であることが好ましく、８アミノ酸であることが最も好ましい。上記で説明したポリヌクレオチドは、当業者に一般的に知られる技法のうちのいずれかを用いて、宿主を形質転換するか、またはこれにトランスフェクトするのに用いることができる。さらに、融合され、作動的に連結された遺伝子を調製し、例えば、哺乳動物細胞内および細菌内でそれらを発現させる方法も、当技術分野ではよく知られている（Ｓａｍｂｒｏｏｋ、前出）。

【０１１８】

前記宿主は、細菌細胞、または昆虫細胞、真菌細胞、植物細胞、もしくは動物細胞であることが好ましい。

【０１１９】

列挙した宿主は、哺乳動物細胞でありうることが特に意図される。特に好ましい宿主細胞は、ＣＨＯ細胞、ＣＯＳ細胞、ＳＰ２／０またはＮＳ／０などの骨髄腫細胞株を含む。別記の実施例において例示する通り、宿主としては、ＣＨＯ細胞が特に好ましい。

【０１２０】

前記宿主細胞は、ヒト細胞またはヒト細胞株、例えば、ｐｅｒ．ｃ６であることがより好ましい（Ｋｒｏｏｓ、Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．Ｐｒｏｇ．、２００３、１９、１６３～１６８）。

【０１２１】

したがって、さらなる実施形態において、本発明は、本発明の二重特異性単鎖抗体分子を作製するためのプロセスであって、本発明の宿主を、本発明の二重特異性単鎖抗体分子の発現を可能とする条件下で培養するステップと、生成されたポリペプチドを該培養物から回収するステップとを含むプロセスに関する。

【０１２２】

形質転換した宿主は、発酵器内で増殖させ、また、当技術分野で知られる技法により培養して、最適の細胞増殖を達成することができる。次いで、増殖培地、細胞溶解物、または細胞膜画分から、本発明の二重特異性単鎖抗体分子を単離することができる。例えば、微生物に発現させた二重特異性単鎖抗体分子の単離および精製は、例えば、予備的なクロマトグラフィーによる分離、また、例えば、本発明の、または別記の実施例に記載の二重特異性単鎖抗体分子のタグを指向するモノクローナル抗体またはポリクローナル抗体の使用を伴う分離などの免疫学的分離など、従来の任意の手段を介しうる。

【０１２３】

当技術分野において、発現を可能とする宿主の培養条件は、このようなプロセスで用いられる宿主系および発現系／発現ベクターに依存することが知られている。組換えポリペプチドの発現を可能とする条件を達成するために変更すべきパラメータは、当技術分野で知られている。したがって、適切な条件は、発明のためのさらなる努力なしに、当業者により決定されうる。

【０１２４】

発現させたら、硫酸アンモニウム沈殿、アフィニティーカラム、カラムクロマトグラフィー、ゲル電気泳動などを含めた、当技術分野の標準的な手順により、本発明の二重特異性単鎖抗体分子をすることができる；Ｓｃｏｐｅｓ、「Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ」、Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ、Ｎ．Ｙ．（１９８２）を参照されたい。医薬用には、少なくとも約９０～９５％の均一性を有する、実質的に純粋なポリペプチドが好ましく、９８～９９％以上の均一性が最も好ましい。次いで、部分的に、または所望の均一性まで精製したら、本発明の二重特異性単鎖抗体分子を、治療（体外治療を含めた）、またはアッセイ手順の開発および実施に用いることができる。さらに、本発明の二重特異性単鎖抗体分子を培養物から回収する方法の例も、別記の実施例において詳細に説明する。回収はまた、ヒト、および非チンパンジー霊長動物のＣＤ３イプシロン（ＣＤ３ε）エピトープに結合することが可能な、本発明の二重特異性単鎖抗体分子を単離する方法であって、

（ａ）（１または複数の）ポリペプチドを、アミノ酸配列Ｇｌｎ－Ａｓｐ－Ｇｌｙ－Ａｓｎ－Ｇｌｕ－Ｇｌｕ－Ｍｅｔ－Ｇｌｙ（配列番号３４１）またはＧｌｎ－Ａｓｐ－Ｇｌｙ－Ａｓｎ－Ｇｌｕ－Ｇｌｕ－Ｉｌｅ－Ｇｌｙ（配列番号３４２）を含み、そのＣ末端を介して固相へと固定した、最大２７アミノ酸によるＣＤ３εの細胞外ドメインのＮ末端断片と接触させるステップと；

（ｂ）前記断片から、結合した（１または複数の）ポリペプチドを溶出させるステップと；

（ｃ）（ｂ）の溶出物から、（１または複数の）ポリペプチドを単離するステップとを含

む方法によっても達成することができる。

【０１２５】

本発明の上記の方法により単離される（１または複数の）ポリペプチドは、ヒト由来であることが好ましい。

【０１２６】

本発明の二重特異性単鎖抗体分子を単離するこの方法は、複数の候補ポリペプチドから、そのＮ末端においてアミノ酸配列Ｇｌｎ－Ａｓｐ－Ｇｌｙ－Ａｓｎ－Ｇｌｕ－Ｇｌｕ－Ｍｅｔ－Ｇｌｙ（配列番号３４１）またはＧｌｎ－Ａｓｐ－Ｇｌｙ－Ａｓｎ－Ｇｌｕ－Ｇｌｕ－Ｉｌｅ－Ｇｌｙ（配列番号３４２）を含む、ＣＤ３εの細胞外ドメイン断片に対して同じ特異性を有する、１または複数の異なるポリペプチドを単離する方法のほか、溶液からポリペプチドを精製する方法としても理解される。二重特異性単鎖抗体分子を溶液から精製する後者の方法の非限定的な例は、例えば、組換えにより発現させた二重特異性単鎖抗体分子を培養物上清から精製する方法、またはこのような培養物からの調製である。

【０１２７】

前述の通り、この方法で用いる断片は、霊長動物ＣＤ３ε分子の細胞外ドメインのＮ末端断片である。異なる種によるＣＤ３ε分子の細胞外ドメインのアミノ酸配列を、配列番号１、３、５、および７に示す。Ｎ末端八量体の２つの形態を、配列番号３４１および３４２に示す。このＮ末端は、本発明の方法により同定されるポリペプチドに、フリーで結合可能であることが好ましい。本発明の文脈において、「フリーで結合可能」という用語は、Ｈｉｓタグなど、さらなるモチーフを含まないこととして理解される。本発明の方法により同定される結合分子に対して、このようなＨｉｓタグが干渉することについては、別記の実施例６および２０で説明する。

【０１２８】

この方法によれば、前記断片は、そのＣ末端を介して固相へと固定される。当業者は、本発明の方法で用いる実施形態に応じて、適切な固相支持体を、容易に、また、発明の努力なしに選択するであろう。固体支持体の例は、ビーズ（例えば、アガロースビーズ、セファロースビーズ、ポリスチロールビーズ、デキストランビーズ）、プレート（培養プレートまたはマルチウェルプレート）のほか、例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）社製が知られるチップなどのマトリックスを含むが、これらに限定されない。前記固体支持体に断片を固定／固定化するための手段および方法の選択は、該固体支持体の選択に依存する。固定／固定化に一般的に用いられる方法は、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（ＮＨＳ）エステルによる結合である。この結合のほか、例えば、Ｈｅｒｍａｎｓｏｎ、「Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ」、Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ（１９９６）によるものなど、固定／固定化のための代替的な方法の根本をなす化学反応は、当業者に知られている。クロマトグラフィー支持体上において固定／固定化するためには、一般に、以下の手段：ＮＨＳ活性化セファロース（例えば、ＧＥ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ－Ａｍｅｒｓｈａｍ社製のＨｉＴｒａｐ－ＮＨＳ）、ＣｎＢｒ活性化セファロース（例えば、ＧＥ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ－Ａｍｅｒｓｈａｍ社製）、ＮＨＳ活性化デキストランビーズ（Ｓｉｇｍａ社製）、または活性化ポリメタクリレートを用いる。これらの試薬は、バッチ法でも用いることができる。さらに、バッチ法では、酸化鉄を含むデキストランビーズ（例えば、Ｍｉｌｔｅｎｙｉ社製）を用いることができる。これらのビーズは、溶液からビーズを分離するための磁石と組み合わせて用いることができる。ポリペプチドは、ＮＨＳ活性化カルボキシメチルデキストランを用いることにより、Ｂｉａｃｏｒｅチップ（例えば、ＣＭ５チップ）上に固定化することができる。適切な固体支持体のさらなる例は、アミン反応性マルチウェルプレート（例えば、Ｎｕｎｃ社製のＩｍｍｏｂｉｌｉｚｅｒ（商標）プレート）である。

【０１２９】

この方法により、ＣＤ３イプシロン細胞外ドメインによる前記断片を、直接的に、またはリンカーの場合もあり、別のタンパク質／ポリペプチド部分の場合もあるアミノ酸の連なりを介して、固体支持体へと連結することができる。代替的に、ＣＤ３イプシロン細胞

外ドメインを、１または複数のアダプター分子を介して間接的に連結することもできる。
【０１３０】
固定化させたエピトープに結合したペプチドまたはポリペプチドを溶出させる手段および方法は、当技術分野においてよく知られている。同じことは、同定した（１または複数の）ポリペプチドを、溶出物から単離する方法についてもあてはまる。
【０１３１】
複数の候補ポリペプチドから、Ｎ末端においてアミノ酸配列Ｇｌｎ－Ａｓｐ－Ｇｌｙ－Ａｓｎ－Ｇｌｕ－Ｇｌｕ－Ｘ－Ｇｌｙ（Ｘは、ＭｅｔまたはＩｌｅである）を含み、ＣＤ３εの細胞外ドメイン断片に対して同じ特異性を有する、１または複数の異なる二重特異性単鎖抗体分子を単離する方法は、抗原特異的実体を選択するための以下の方法の１または複数のステップを含みうる。
【０１３２】
ＣＤ３ε特異性結合ドメインは、抗体由来のレパートリーから選択することができる。ファージディスプレイライブラリーは、例えば、「Ｐｈａｇｅ Ｄｉｓｐｌａｙ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ」、Ｅｄ．Ｂａｒｂａｓ、Ｂｕｒｔｏｎ、Ｓｃｏｔｔ、およびＳｉｌｖｅｒｍａｎ編、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ、２００１で開示される標準的な手順に基づき構築することができる。抗体ライブラリー内における抗体断片のフォーマットは、ｓｃＦｖでありうるが、また一般的に、Ｆａｂ断片の場合もあり、さらに、単一ドメイン抗体断片の場合もある。抗体断片を単離するには、ナイーブ抗体断片のライブラリーを用いることができる。その後治療的に用いる際、潜在的に免疫原性の低い結合実体を選択するのに、ヒト抗体断片を直接的に選択するには、ヒト抗体断片のライブラリーが好都合でありうる。場合によって、それらは、合成的な抗体ライブラリーのための基盤を形成しうる（Ｋｎａｐｐｉｋら、Ｊ Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．、２０００、２９６、５７以下）。対応するフォーマットは、Ｆａｂ、ｓｃＦｖ（以下で説明する）、またはドメイン抗体（Ｈｏｌｔら、Ｔｒｅｎｄｓ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．、２００３、２１、４８４以下で総説されるｄＡｂ）でありうる。
【０１３３】
当技術分野ではまた、多くの場合において、標的抗原に対して、ヒト免疫抗体供給源が入手できないことも知られている。したがって、標的抗原により動物を免疫化し、例えば、脾臓またはＰＢＭＣなどの動物組織から、それぞれの抗体ライブラリーを単離する。Ｎ末端断片は、ビオチニル化することもでき、ＫＬＨまたはウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）などのタンパク質に共有結合させることもできる。一般的な手法によれば、免疫化にはげっ歯動物が用いられる。他の理由で、例えば、ラクダ科動物種に由来して単一米イン抗体（ＶＨＨ）（Ｍｕｙｌｄｅｒｍａｎｓ、Ｊ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．７４、２７７；ＤｅＧｅｎｓｔら、Ｄｅｖ Ｃｏｍｏ Ｉｍｍｕｎｏｌ．、２００６、３０、１８７以下で説明される）が存在する理由で、非ヒト由来の一部の免疫抗体レパートリーがとりわけ好ましい場合もある。したがって、抗体ライブラリーの対応するフォーマットは、Ｆａｂ、ｓｃＦｖ（以下で説明する）、または単一ドメイン抗体（ＶＨＨ）でありうる。
【０１３４】
可能な一手法では、ｂａｌｂ／ｃ×Ｃ５７ｂｌａｃｋ交配による１０週齢のＦ１マウスを、例えば、成熟ＣＤ３ε鎖のＮ末端におけるアミノ酸１～２７を、Ｎ末端において翻訳融合体として提示する、膜貫通ＥｐＣＡＭを発現する全細胞により免疫化することができる。代替的に、ＣＤ３イプシロン１～２７－Ｆｃ融合タンパク質によりマウスを免疫化することもできる（対応する手法を、別記の実施例２において説明する）。（１または複数回にわたる）追加投与による免疫化の後、血液試料を採取し、例えば、ＦＡＣＳ解析において、ＣＤ３陽性Ｔ細胞に対する抗体の血清力価を調べることができる。通常、血清力価は、免疫化しない動物より、免疫化した動物において著明に高い。
【０１３５】
免疫化した動物は、免疫抗体ライブラリーを構築するための基盤を形成しうる。このようなライブラリーの例は、ファージディスプレイライブラリーを含む。このようなライブ

ラリーは一般に、例えば、「Ｐｈａｇｅ Ｄｉｓｐｌａｙ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ」、Ｂａｒｂａｓ、Ｂｕｒｔｏｎ、Ｓｃｏｔｔ、およびＳｉｌｖｅｒｍａｎ編、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ、２００１において開示される標準的な手順に基づき構築することができる。

【０１３６】

より可変的な抗体ライブラリーを発生させ、これをその後の選択時において結合剤について濃縮しうるため、非ヒト抗体はまた、ファージディスプレイによってもヒト化することができる。

【０１３７】

ファージディスプレイ法では、抗体ライブラリーを提示するファージプールのうちのいずれか１つが、それぞれの抗原を標的分子として用いて、結合実体を選択するための基盤を形成する。抗原特異性の抗原結合ファージが単離される中心的な段階を、パニングと称する。ファージ表面上において抗体断片が提示されるため、この一般的な方法を、ファージディスプレイと呼ぶ。選択の好ましい一方法は、ファージにより提示されるｓｃＦｖのＮ末端へと翻訳融合させた線維状ファージのＮ２ドメインなど、低分子タンパク質の使用である。結合実体を単離するのに用いうる、当技術分野で知られる別のディスプレイ法は、リボソームディスプレイ法である（ＧｒｏｖｅｓおよびＯｓｂｏｕｒｎ、Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ Ｂｉｏｌ Ｔｈｅｒ．、２００５、５、１２５以下；ＬｉｐｏｖｓｅｋおよびＰｌｕｃｋｔｈｕｎ、Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ ２００４、２９０、５２以下において総説されている）。ＣＤ３ε １～２７－Ｆｃ融合体タンパク質に対するｓｃＦｖファージ粒子の結合を示すには、ＰＥＧ（ポリエチレングリコール）により、それぞれの培養物上清から、クローニングされたｓｃＦｖレパートリーを保有するファージライブラリーを採取することができる。ＳｃＦｖファージ粒子は、固定化させたＣＤ３ε－Ｆｃ融合体タンパク質と共にインキュベートすることができる。固定化させたＣＤ３ε－Ｆｃ融合体タンパク質は、固相にコーティングすることができる。結合実体を溶出させ、該溶出物を用いて、新鮮な未感染の細菌宿主に感染させることができる。ヒトｓｃＦｖ断片をコードするファージミドコピーの形質導入に成功した細菌宿主を、さらに、カルベニシリン耐性について選択し、その後、これに、例えば、ＶＣＭＳ １３ヘルパーファージを感染させて、抗体提示およびｉｎ ｖｉｔｒｏにおける選択の第２ラウンドを開始させる。通常、計４～５ラウンドの選択を実施する。単離された結合実体の結合については、フローサイトメトリーアッセイを用いて、ＣＤ３イプシロン陽性のＪｕｒｋａｔ細胞、ＨＰＢａｌｌ細胞、ＰＢＭＣ、または、表面提示されたＥｐＣＡＭに融合させた、Ｎ末端におけるＣＤ３ε配列を保有する、トランスフェクトされた真核細胞上において調べることができる（別記の実施例４を参照されたい）。

【０１３８】

上記の方法は、ＣＤ３εの細胞外ドメイン断片が、配列番号２、４、６、または８に示されるいずれか１つによるアミノ酸配列を有するポリペプチドの１または複数の断片からなる方法でありうることが好ましい。前記断片は、長さ８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７のアミノ酸残基であることがより好ましい。

【０１３９】

二重特異性単鎖抗体分子を同定するこの方法は、ヒト、および非チンパンジー霊長動物のＣＤ３εに結合する異種間特異的結合ドメインを含む、複数の二重特異性単鎖抗体分子をスクリーニングする方法でありうる。代替的に、該同定法は、ヒト、および非チンパンジー霊長動物のＣＤ３εに結合する異種間特異的結合ドメインを含む、二重特異性単鎖抗体分子の精製／単離法である。

【０１４０】

さらに、本発明は、本発明の二重特異性単鎖抗体分子、または上記で開示したプロセスにより作製される二重特異性単鎖抗体を含む組成物を提供する。前記組成物は、医薬組成物であることが好ましい。

【０１４１】
本発明はまた、本明細書で定義されるか、または本明細書で定義されるプロセスにより作製される二重特異性単鎖抗体分子であって、癌を予防、治療、または改善するのに用いられる二重特異性単鎖抗体分子も提供する。前記癌（ｃａｎｃｅｒ）は、充実性腫瘍であることが好ましく、癌腫（ｃａｒｃｉｎｏｍａｓ）または前立腺癌であることがより好ましい。二重特異性単鎖抗体は、担体、安定化剤、および／または賦形剤による適切な製剤をさらに含むことが好ましい。さらに、前記二重特異性単鎖抗体分子は、さらなる薬物との組合せ投与に適することも好ましい。前記薬物は、非タンパク質性化合物でもタンパク質性化合物でもよく、本明細書で定義される二重特異性単鎖抗体分子と同時に投与しても同時に投与しなくてもよい。

【０１４２】
本発明によれば、「医薬組成物」という用語は、患者、好ましくはヒト患者に投与するための組成物に関する。本発明の特に好ましい医薬組成物は、環境に依存しないＣＤ３エピトープを指向し、また、これに対して作製される二重特異性単鎖抗体を含む。医薬組成物は、担体、安定化剤、および／または賦形剤による適切な製剤を含むことが好ましい。好ましい実施形態において、医薬組成物は、非経口投与用、経皮投与用、管腔内投与用、動脈内投与用、髄腔内投与用、および／もしくは鼻腔内投与用、または組織内への直接的な注射用の組成物を含む。特に、前記組成物は、注入または注射により患者に投与されることが意図される。適切な組成物の投与は、異なる方式、例えば、静脈内投与、腹腔内投与、皮下投与、筋肉内投与、局所投与、または皮内投与により実施することができる。特に、本発明は、適切な組成物の中断されない投与を提供する。非限定的な例として述べると、中断されない投与、すなわち、持続投与は、患者により装着されて患者の体内への治療剤の流入量を測定する、小型のポンプシステムにより実施することができる。前記ポンプシステムを用いることにより、本発明の、環境に依存しないＣＤ３エピトープを指向し、また、これに対して作製される二重特異性単鎖抗体を含む医薬組成物投与することができる。このようなポンプシステムは、当技術分野で一般に知られており、一般的に、注入される治療剤を含有するカートリッジの定期的な交換に依拠する。このようなポンプシステム内においてカートリッジを交換する場合、その他の場合には中断されない、患者の体内への治療剤の流れの一時的な中断が結果として生じる場合がある。このような場合、カートリッジ交換前における投与相、およびカートリッジ交換後における投与相もなお、本発明の薬学的な手段および方法の意図の範囲内にあると考えられ、併せて、このような治療剤による１つの「中断されない投与」を構成する。

【０１４３】
本発明の、環境に依存しないＣＤ３エピトープを指向し、また、これに対して作製されるこれらの二重特異性単鎖抗体の持続投与または中断されない投与は、容器から流体を駆出する駆出機構、また、該駆出機構を作動させる作動機構を含めた、流体送達デバイスまたは小型ポンプシステムによる静脈内投与または皮下投与でありうる。皮下投与用のポンプシステムは、患者の皮膚に穿刺して、適切な組成物を患者の体内へと送達する注射針またはカニューレを包含しうる。前記ポンプシステムは、静脈、動脈、または血管とは別に、患者の皮膚に直接固定するかまたは取り付けることができ、これにより、ポンプシステムと、患者の皮膚との間の直接的な接触が可能となる。ポンプシステムは、２４時間～数日間にわたり患者の皮膚に取り付けることができる。ポンプシステムは、小容量の容器を伴う小型サイズでありうる。非限定的な例として述べると、投与される適切な医薬組成物用の容器の用量は、０．１～５０ｍｌでありうる。

【０１４４】
持続投与は、皮膚上に貼付され、一定間隔で貼りかえられるパッチによる経皮投与でありうる。当業者は、この目的に適する薬物送達用のパッチシステムについて承知している。例えば、第１の使用済みパッチのすぐ近傍の皮膚表面において、第１の使用済みパッチをはがす直前に、第１の使用済みパッチの交換を、新たな第２のパッチの貼付と同時に達成することができて有利であるため、経皮投与は、中断されない投与にとりわけ適するこ

とが注目に値する。流れの中断または電源セルの故障による問題は生じない。

【０１４５】

特に、環境に依存しないＣＤ３エピトープを指向し、また、これに対して作製される二重特異性単鎖抗体を含む、本発明の組成物は、薬学的に許容される担体をさらに含みうる。適切な医薬担体は当技術分野でよく知られており、これらには、例えば、リン酸緩衝生理食塩液、水、油／水エマルジョンなどのエマルジョン、各種の保湿剤、滅菌溶液、リポソームなどが含まれる。このような担体を含む組成物は、よく知られた従来の方法により調合することができる。製剤は、炭水化物、緩衝液、アミノ酸、および／または界面活性剤を含みうる。炭水化物は、非還元性の糖、好ましくは、トレハロース、スクロース、オクタスルフェート、ソルビトール、またはキシリトールでありうる。このような製剤は、静脈内投与の場合もあり、皮下投与の場合もあり、ポンプシステムを伴う場合もあり、かつ／またはこれを伴わない場合もある持続投与に用いることができる。アミノ酸は、荷電アミノ酸、好ましくは、リシン、酢酸リシン、アルギニン、グルタミン酸、および／またはヒスチジンでありうる。界面活性剤は、好ましくは分子量が＞１．２ＫＤである洗浄剤、好ましくは分子量が＞３ＫＤであるポリエーテルでありうる。好ましい洗浄剤の非限定的な例は、Ｔｗｅｅｎ　２０、Ｔｗｅｅｎ　４０、Ｔｗｅｅｎ　６０、Ｔｗｅｅｎ　８０、またはＴｗｅｅｎ　８５である。好ましいポリエーテルの非限定的な例は、ＰＥＧ　３０００、ＰＥＧ　３３５０、ＰＥＧ　４０００、またはＰＥＧ　５０００である。本発明で用いられる緩衝液系は、その好ましいｐＨが５～９でありえ、また、クエン酸、コハク酸、リン酸、ヒスチジン、および酢酸を含みうる。本発明の組成物は、非チンパンジー霊長動物、例えば、マカクザルに対して、本明細書で説明される異種間特異性を示す、本発明の二重特異性単鎖抗体分子の用量を増加させて投与することによる、例えば、用量漸増研究を介して決定しうる適切な用量で対象に投与することができる。上記の通り、本明細書で説明される異種間特異性を示す、本発明の二重特異性単鎖抗体分子は、非チンパンジー霊長動物を対象とする前臨床試験において、また、ヒトにおける薬物として、同一の形態で用いることができて有利である。これらの組成物はまた、他のタンパク質性薬物および非タンパク質性薬物と組み合わせても投与することができる。これらの薬物は、本明細書で定義される、本発明の二重特異性単鎖抗体分子を含む組成物と同時に投与することもでき、適時に規定された間隔および用量により、前記ポリペプチドの投与前または投与後において別個に投与することもできる。投与レジメンは、主治医および臨床的因子により決定される。医療技術分野でよく知られている通り、任意の一患者に対する用量は、患者の体格、体表面積、年齢、投与される具体的な化合物、性別、投与回数および投与経路、一般的な健康状態、ならびに同時に投与される他の薬物を含めた多くの因子に依存する。非経口投与用の調製物には、滅菌の水溶液または非水溶液、懸濁液、およびエマルジョンが含まれる。非水性溶媒の例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油などの植物油、およびオレイン酸エチルなどの注射用有機エステルである。水性担体には、水、アルコール溶液／水溶液、エマルジョン、または生理食塩液および緩衝媒体を含めた懸濁液が含まれる。非経口媒体には、塩化ナトリウム液、リンゲルデキストロース液、デキストロースおよび塩化ナトリウムによるリンゲル液、乳酸加リンゲル液、または固定油が含まれる。静脈内媒体には、体液および栄養素の補給物質、電解質補給物質（リンゲルデキストロース液ベースの補給物質など）などが含まれる。例えば、抗微生物剤、抗酸化剤、キレート化剤、不活性ガスなどの防腐剤および他の添加剤もまた存在しうる。加えて、本発明の組成物は、例えば、好ましくはヒト由来の血清アルブミンまたは免疫グロブリンなどのタンパク質性担体を含む場合もありうる。本発明の組成物は、本明細書で定義される、本発明の二重特異性単鎖抗体分子に加え、該組成物の使用意図に応じて、さらなる生物学的活性剤も含む場合がありうる。このような薬剤は、当技術分野で知られる、消化器系に作用する薬物、細胞増殖抑制剤として作用する薬物、高尿酸血症を予防する薬物、免疫反応を阻害する薬物（例えば、コルチコステロイド）、炎症反応を調節する薬物、循環系に作用する薬物、および／またはサイトカインなどの薬剤の可能性がありうる。

【０１４６】
本明細書で定義される医薬組成物の生物学的活性は、例えば、以下の実施例、ＷＯ９９／５４４４０、またはＳｃｈｌｅｒｅｔｈら（Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ．２０（２００５）、１～１２）において説明される細胞傷害作用アッセイにより決定することができる。本明細書で用いられる「有効性」または「ｉｎ ｖｉｖｏにおける有効性」とは、例えば、ＮＣＩにより標準化された応答基準を用いる、本発明の医薬組成物による治療に対する応答を指す。本発明の医薬組成物を用いる治療の奏効またはｉｎ ｖｉｖｏにおける有効性とは、その意図する目的に対する該組成物の有効性、すなわち、該組成物が、その所望の効果、すなわち、病原性細胞、例えば、腫瘍細胞の枯渇をもたらす能力を指す。ｉｎ ｖｉｖｏにおける有効性は、白血球カウント、白血球分類、蛍光活性化細胞分類、骨髄吸引が含まれるがこれらに限定されない、それぞれの疾患実体に対応する、確立された標準的方法によりモニタリングすることができる。加えて、各種の疾患特異的な臨床化学パラメータ、また、他の確立された標準的な方法を用いることができる。さらに、コンピュータ断層撮影、Ｘ線、核磁気共鳴断層撮影（例えば、米国国立癌研究所基準に基づく応答評価［Ｃｈｅｓｏｎ ＢＤ，Ｈｏｒｎｉｎｇ ＳＪ、Ｃｏｉｆｆｉｅｒ Ｂ、Ｓｈｉｐｐ ＭＡ，Ｆｉｓｈｅｒ ＲＩ、Ｃｏｎｎｏｒｓ ＪＭ、Ｌｉｓｔｅｒ ＴＡ、Ｖｏｓｅ Ｊ、Ｇｒｉｌｌｏ－Ｌｏｐｅｚ Ａ、Ｈａｇｅｎｂｅｅｋ Ａ、Ｃａｂａｎｉｌｌａｓ Ｆ、Ｋｌｉｐｐｅｎｓｔｅｎ Ｄ、Ｈｉｄｄｅｍａｎｎ Ｗ、Ｃａｓｔｅｌｌｉｎｏ Ｒ、Ｈａｒｒｉｓ ＮＬ、Ａｒｍｉｔａｇｅ ＪＯ、Ｃａｒｔｅｒ Ｗ、Ｈｏｐｐｅ Ｒ、Ｃａｎｅｌｌｏｓ ＧＰ、「Ｒｅｐｏｒｔ ｏｆ ａｎ ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ ｗｏｒｋｓｈｏｐ ｔｏ ｓｔａｎｄａｒｄｉｚｅ ｒｅｓｐｏｎｓｅ ｃｒｉｔｅｒｉａ ｆｏｒ ｎｏｎ－Ｈｏｄｇｋｉｎ’ｓ ｌｙｍｐｈｏｍａｓ．ＮＣＩ Ｓｐｏｎｓｏｒｅｄ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｗｏｒｋｉｎｇ Ｇｒｏｕｐ」、Ｊ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ．１９９９年４月、１７（４）、２４４］のための）、陽電子放射断層撮影走査、白血球カウント、白血球分類、蛍光活性化細胞分類、骨髄吸引、リンパ節生検／組織学、また、各種の癌特異的な臨床化学パラメータ（例えば、乳酸デヒドロゲナーゼ）、ならびに他の確立された標準的方法を用いることができる。

【０１４７】
本発明の医薬組成物などの薬物を開発する場合の別の主要な難題は、薬物動態特性の予測可能な調節である。この目的で、候補薬物の薬物動態プロファイル、すなわち特定の薬物が所与の状態を治療する能力に影響する薬物動態パラメータのプロファイルを確立する。特定の疾患実体を治療する薬物の能力に影響する薬物の薬物動態パラメータには、半減期、分布容積、肝臓における初回通過代謝、および血清結合度が含まれるがこれらに限定されない。所与の薬剤の有効性は、上述のパラメータの各々により影響されうる。

【０１４８】
「半減期」とは、投与された薬物の５０％が、生物学的過程、例えば、代謝、分泌などにより消失することを意味する。

【０１４９】
「肝臓における初回通過代謝」とは、薬物が、肝臓との最初の接触時、すなわち、肝臓におけるその最初の通過時において代謝される傾向を意味する。

【０１５０】
「分布容積」とは、例えば、細胞内腔および細胞外腔、組織、ならびに内臓など、体内の各種コンパートメント全体における薬物の貯留度、ならびにこれらのコンパートメント内における薬物の分布を意味する。

【０１５１】
「血清結合度」とは、薬物が、アルブミンなどの血清蛋白質と相互作用してこれらに結合し、該薬物の生物学的活性の低下または喪失をもたらす傾向を意味する。

【０１５２】
薬物動態パラメータにはまた、投与された所与量の薬物のバイオアベイラビリティー、遅延時間（Ｔｌａｇ）、Ｔｍａｘ、吸収速度、作用開始の迅速度、および／またはＣｍａ

ｘも含まれる。
【０１５３】
「バイオアベイラビリティー」とは、血液コンパートメント内における薬物量を意味する。
【０１５４】
「遅延時間」とは、薬物を投与する時点と、血中または血漿中においてそれが検出されて測定可能となる時点との間の時間の遅延を意味する。
【０１５５】
「Ｔｍａｘ」とは、薬物の最大血中濃度が達せられるまでの時間であり、「Ｃｍａｘ」とは、所与の薬物により得られる最大血中濃度である。その生物学的効果に必要な薬物の血中濃度または組織内濃度に達するまでの時間は、すべてのパラメータにより影響される。上記で概説した非チンパンジー霊長動物を対象とする前臨床動物試験において決定されうる、異種間特異性を示す二重特異性単鎖抗体の薬物動態パラメータについてはまた、例えば、Ｓｃｈｌｅｒｅｔｈらによる刊行物（Ｃａｎｃｅｒ　Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ．２０（２００５）、１～１２）でも説明されている。
【０１５６】
本明細書で用いられる「毒性」という用語は、有害事象または重篤な有害事象において発現する、薬物の毒性作用を指す。これらの副作用事象は、投与後における薬物の全身における忍容性の欠如を指す可能性もあり、かつ／または局所的な忍容性の欠如を指す可能性もありうる。
【０１５７】
本明細書で用いられる「安全性」、「ｉｎ　ｖｉｖｏにおける安全性」、または「忍容性」という用語は、薬物の投与（局所的な忍容）後において、また、長期間にわたる薬物の適用期間中において、直接的に重篤な有害事象を誘発することのない薬物投与を規定する。
【０１５８】
「安全性」、「ｉｎ　ｖｉｖｏにおける安全性」、または「忍容性」は、例えば、治療期間および追跡期間において、定期的な間隔で評価することができる。測定には、臨床評価、例えば、内臓症状、および検査値異常のスクリーニングが含まれる。臨床評価を実施し、ＮＣＩ－ＣＴＣ基準および／またはＭｅｄＤＲＡ基準に従い、正常所見からの逸脱を記録／コード化することができる。内臓症状には、例えば、有害事象についての「共通用語法基準」ｖ３．０（ＣＴＣＡＥ）に記載される、アレルギー症状／免疫学的症状、血液症状／骨髄症状、心不整脈、凝血などの基準が含まれうる。検査されうる検査パラメータには、例えば、血液学パラメータ、臨床化学パラメータ、凝血プロファイルパラメータ、および尿検査パラメータ、ならびに、血清、血漿、リンパ、または髄液（ｓｐｉｎａｌ　ｆｌｕｉｄ、ｌｉｑｕｏｒ）など、他の体液の検査が含まれる。したがって、安全性は、例えば、身体所見、造影法（すなわち、超音波、ｘ線、ＣＴスキャン、磁気共鳴造影（ＭＲＩ））、技術デバイスによる他の測定（すなわち、心電図）、バイタルサインによって評価することもでき、検査パラメータを測定し、有害事象を記録することによって評価することもできる。例えば、本発明による使用および方法では、非チンパンジー霊長動物における有害事象を、組織病理学的方法および／または組織化学的方法により検査することができる。
【０１５９】
本明細書で用いられる「有効用量および非毒性用量」という用語は、主要な毒性作用なしに、または本質的にこれらなしに、病理学的細胞の枯渇、腫瘍の消失、腫瘍の退縮、または疾患の安定化をもたらすのに十分な高量の、本明細書で定義される二重特異性単鎖抗体の忍容可能な用量を指す。このような有効用量および非毒性用量は、例えば、当技術分野で説明される用量漸増研究により決定することができ、重篤な有害副作用（用量制限毒性、ＤＬＴ）を誘発する用量未満であるべきである。
【０１６０】

上記の用語はまた、例えば、「Ｐｒｅｃｌｉｎｉｃａｌ ｓａｆｅｔｙ ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ ｏｆ ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ－ｄｅｒｉｖｅｄ ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ｓ６」、ＩＣＨ Ｈａｒｍｏｎｉｓｅｄ Ｔｒｉｐａｒｔｉｔｅ Ｇｕｉｄｅｌｉｎｅ、ＩＣＨ Ｓｔｅｅｒｉｎｇ Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅ ｍｅｅｔｉｎｇ、１９９７年７月１６日においても言及されている。

【０１６１】

さらに、本発明は、本発明の二重特異性単鎖抗体を含むか、または癌を予防、治療、もしくは改善するために、本発明によるプロセスに従い作製された医薬組成物に関する。前記癌（ｃａｎｃｅｒ）は固体の腫瘍であることが好ましく、癌腫（ｃａｒｃｉｎｏｍａ）または前立腺癌であることが好ましい。前記医薬組成物は、担体、安定化剤、および／または賦形剤による適切な製剤をさらに含むことが好ましい。

【０１６２】

本発明のさらなる態様は、疾患を予防、治療、または改善する医薬組成物を調製するための、本明細書の上記で定義したか、または本発明の上記で定義したプロセスに従い作製される、二重特異性単鎖抗体分子／ポリペプチドの使用にも関する。前記疾患は、癌であることが好ましい。前記癌（ｃａｎｃｅｒ）は、充実性腫瘍であることがより好ましく、癌腫（ｃａｒｃｉｎｏｍａｓ）または前立腺癌であることが好ましい。

【０１６３】

本発明の二重特異性単鎖抗体分子の使用についての別の好ましい実施形態において、前記医薬組成物は、さらなる薬物と組み合わせて、すなわち、共治療の一部として投与するのに適する。前記共治療において、活性薬剤は、場合によって、本発明の二重特異性単鎖抗体分子と同じ医薬組成物中に包含される場合もあり、別個の医薬組成物中に包含される場合もある。この後者の場合、前記別個の医薬組成物は、本発明の二重特異性単鎖抗体分子を含む前記医薬組成物の投与前において、この投与と同時に、またはこの投与後において投与するのに適する。さらなる薬物または医薬組成物は、非タンパク質性化合物の場合もあり、タンパク質性化合物の場合もある。さらなる薬物がタンパク質性化合物の場合、タンパク質性化合物は、免疫エフェクター細胞に対する活性化シグナルをもたらすことができると有利である。

【０１６４】

前記タンパク質性化合物または非タンパク質性化合物は、本発明の二重特異性単鎖抗体分子、本明細書の上記で定義した核酸分子、本明細書の上記で定義したベクター、または本明細書の上記で定義した宿主と同時に投与しても同時に投与しなくてもよいことが好ましい。

【０１６５】

本発明の別の態様は、それを必要とする対象において疾患を予防、治療、または改善する方法であって、有効量の、本発明の医薬組成物を投与するステップを含む方法に関する。前記疾患は、癌であることが好ましい。前記癌（ｃａｎｃｅｒ）は固体の腫瘍であることが好ましく、癌腫（ｃａｒｃｉｎｏｍａ）または前立腺癌であることが好ましい。

【０１６６】

本発明の方法の別の好ましい実施形態において、前記医薬組成物は、さらなる薬物と組み合わせて、すなわち、共治療の一部として投与するのに適する。前記共治療において、活性薬剤は、場合によって、本発明の二重特異性単鎖抗体分子と同じ医薬組成物中に包含される場合もあり、別個の医薬組成物中に包含される場合もある。この後者の場合、前記別個の医薬組成物は、本発明の二重特異性単鎖抗体分子を含む前記医薬組成物の投与前において、この投与と同時に、またはこの投与後において投与するのに適する。さらなる薬物または医薬組成物は、非タンパク質性化合物の場合もあり、タンパク質性化合物の場合もある。さらなる薬物がタンパク質性化合物の場合、タンパク質性化合物は、免疫エフェクター細胞に対する活性化シグナルをもたらすことができると有利である。

【０１６７】

前記タンパク質性化合物または非タンパク質性化合物は、本発明の二重特異性単鎖抗体

分子、本明細書の上記で定義した核酸分子、本明細書の上記で定義したベクター、または本明細書の上記で定義した宿主と同時に投与しても同時に投与しなくてもよいことが好ましい。

【０１６８】

上記で説明した本発明の方法の場合、前記対象はヒトであることが好ましい。

【０１６９】

さらなる態様において、本発明は、本発明の二重特異性単鎖抗体分子、本発明の核酸分子、本発明のベクター、または本発明の宿主を含むキットに関する。

【０１７０】

これらおよび他の実施形態は、本発明についての説明および実施例により開示および包含される。免疫学における組換えの技法および方法は、例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋら、「Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ」、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ、第３版、２００１；Ｌｅｆｋｏｖｉｔｓ、「Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍａｎｕａｌ：Ｔｈｅ Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｓｏｕｒｃｅｂｏｏｋ ｏｆ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ」、Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ、１９９７；Ｇｏｌｅｍｉｓ、「Ｐｒｏｔｅｉｎ－Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎｓ：Ａ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ Ｍａｎｕａｌ」、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ、２００２において説明されている。本発明に従い用いられる抗体、方法、使用、および化合物のうちのいずれか１つに関するさらなる文献は、例えば、電子デバイスを用いる公共の図書館および公開データベースから検索することができる。例えば、インターネット上で閲覧できる公開データベースである「Ｍｅｄｌｉｎｅ」は、例えば、ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖ／ＰｕｂＭｅｄ／ｍｅｄｌｉｎｅ．ｈｔｍｌにおいて用いることができる。ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖ／などのさらなるデータベースおよびアドレス、またはｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｅｍｂｌ．ｄｅ／ｓｅｒｖｉｃｅｓ／ｉｎｄｅｘ．ｈｔｍｌのＥＭＢＬサービスによるホームページにおいて一覧されるさらなるデータベースおよびアドレスは当業者に知られており、これらはまた、例えば、ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｇｏｏｇｌｅ．ｃｏｍを用いても入手することができる。

【図面の簡単な説明】

【０１７１】

【図１】異種可溶性タンパク質に対する、霊長動物ＣＤ３イプシロンのＮ末端におけるアミノ酸１～２７による融合体を示す図である。

【図２】一過性にトランスフェクトした２９３細胞の上清中において、ヒトＩｇＧ１のヒンジ部分およびＦｃガンマ部分、ならびにＣ末端における６ヒスチジンタグに融合させた、成熟ヒトＣＤ３イプシロン鎖のＮ末端におけるアミノ酸１～２７からなる構築物の存在を検出するＥＬＩＳＡアッセイにおいて測定された、４連試料の平均吸光値を示す図である。「ヒトＣＤ３イプシロンの２７アミノ酸」と表示された第１のカラムは、該構築物の平均吸光値を示し、「非関与上清」と表示された第２のカラムは、陰性対照としての非関与構築物をトランスフェクトした２９３細胞の上清についての平均値を示す。該構築物について得られる値を、陰性対照について得られる値と比較する図である。

【図３】ヒトＩｇＧ１のヒンジ部分およびＦｃガンマ部分、ならびにＣ末端におけるＨｉｓ６タグに融合させた、成熟ヒトＣＤ３イプシロン鎖のＮ末端におけるアミノ酸１～２７を含む構築物に対して、ペリプラズム内において発現させた単鎖抗体の粗調製物の形態にある、異種間特異的抗ＣＤ３結合分子の結合を検出するＥＬＩＳＡアッセイにおいて測定された、４連試料の平均吸光値を示す図である。カラムは、左から右へ、Ａ２Ｊ　ＨＬＰ、Ｉ２Ｃ　ＨＬＰ、Ｅ２Ｍ　ＨＬＰ、Ｆ７Ｏ　ＨＬＰ、Ｇ４Ｈ　ＨＬＰ、Ｈ２Ｃ　ＨＬＰ、Ｅ１Ｌ　ＨＬＰ、Ｆ１２Ｑ　ＨＬＰ、Ｆ６Ａ　ＨＬＰ、およびＨ１Ｅ　ＨＬＰと指定した特異性抗体についての平均吸光値を示す。「陰性対照」と表示された右端カラムは、陰性対照としてのマウス抗ヒトＣＤ３抗体の単鎖調製物についての平均値を示す。抗ＣＤ３

特異性抗体について得られる値を、陰性対照について得られる値と比較することにより、成熟ヒトＣＤ３イプシロン鎖のＮ末端におけるアミノ酸１～２７に対する、抗ＣＤ３特異性抗体の強力な結合が明確に示される。

【図４】異種膜結合タンパク質に対する、霊長動物ＣＤ３イプシロンのＮ末端におけるアミノ酸１～２７による融合体を示す図である。

【図５】カニクイザルＥｐＣＡＭ、ならびにヒトＣＤ３イプシロン鎖、マーモセットＣＤ３イプシロン鎖、タマリンＣＤ３イプシロン鎖、リスザルＣＤ３イプシロン鎖、および家畜ブタＣＤ３イプシロン鎖のそれぞれのＮ末端におけるアミノ酸１～２７からなる、組換え膜貫通融合タンパク質の存在を検出するＦＡＣＳアッセイにおいて調べた異なるトランスフェクタントについて、ヒストグラムの重ね合わせを示す図である。左から右へ、また、上から下へのヒストグラムの重ね合わせにより、ヒトの２７マー、マーモセットの２７マー、タマリンの２７マー、リスザルの２７マー、およびブタの２７マーのそれぞれを含む構築物を発現するトランスフェクタントについての結果が示される。個々の重ね合わせにおいて、細線は、陰性対照として、抗Ｆｌａｇ　Ｍ２抗体の代わりに２％ＦＣＳを伴うＰＢＳと共にインキュベートした試料を表わし、太線は、抗Ｆｌａｇ　Ｍ２抗体と共にインキュベートした試料を示す。各構築物について、ヒストグラムの重ね合わせにより、トランスフェクタントに対する抗Ｆｌａｇ　Ｍ２抗体の結合が示され、これにより、該トランスフェクタント上における組換え構築物の発現が明確に裏付けられる。

【図６】カニクイザルＥｐＣＡＭに融合させた、ヒトＣＤ３イプシロン鎖、マーモセットＣＤ３イプシロン鎖、タマリンＣＤ３イプシロン鎖、およびリスザルＣＤ３イプシロン鎖のそれぞれのＮ末端におけるアミノ酸１～２７に対して、ペリプラズム内において発現させた単鎖抗体の粗調製物の形態にある、異種間特異的抗ＣＤ３結合分子の結合を検出するＦＡＣＳアッセイにおいて調べた異なるトランスフェクタントについて、ヒストグラムの重ね合わせを示す図である。　図６Ａ：左から右へ、また、上から下へのヒストグラムの重ね合わせにより、それぞれ、Ｈ２Ｃ　ＨＬＰ、Ｆ１２Ｑ　ＨＬＰ、Ｅ２Ｍ　ＨＬＰ、およびＧ４Ｈ　ＨＬＰと指定したＣＤ３特異性結合分子により調べた、ヒトの２７マーを含むＣＤ３　１～２７－ＥｐＣＡＭを発現するトランスフェクタントについての結果が示される。　図６Ｂ：左から右へ、また、上から下へのヒストグラムの重ね合わせにより、それぞれ、Ｈ２Ｃ　ＨＬＰ、Ｆ１２Ｑ　ＨＬＰ、Ｅ２Ｍ　ＨＬＰ、およびＧ４Ｈ　ＨＬＰと指定したＣＤ３特異性結合分子により調べた、マーモセットの２７マーを含むＣＤ３　１～２７－ＥｐＣＡＭを発現するトランスフェクタントについての結果が示される。　図６Ｃ：左から右へ、また、上から下へのヒストグラムの重ね合わせにより、それぞれ、Ｈ２Ｃ　ＨＬＰ、Ｆ１２Ｑ　ＨＬＰ、Ｅ２Ｍ　ＨＬＰ、およびＧ４Ｈ　ＨＬＰと指定したＣＤ３特異性結合分子により調べた、タマリンの２７マーを含むＣＤ３　１～２７－ＥｐＣＡＭを発現するトランスフェクタントについての結果が示される。　図６Ｄ：左から右へ、また、上から下へのヒストグラムの重ね合わせにより、それぞれ、Ｈ２Ｃ　ＨＬＰ、Ｆ１２Ｑ　ＨＬＰ、Ｅ２Ｍ　ＨＬＰ、およびＧ４Ｈ　ＨＬＰと指定したＣＤ３特異性結合分子により調べた、リスザルの２７マーを含むＣＤ３　１～２７－ＥｐＣＡＭを発現するトランスフェクタントについての結果が示される。　図６Ｅ：左から右へ、また、上から下へのヒストグラムの重ね合わせにより、それぞれ、Ｈ２Ｃ　ＨＬＰ、Ｆ１２Ｑ　ＨＬＰ、Ｅ２Ｍ　ＨＬＰ、およびＧ４Ｈ　ＨＬＰと指定したＣＤ３特異性結合分子により調べた、ブタの２７マーを含むＣＤ３　１～２７－ＥｐＣＡＭを発現するトランスフェクタントについての結果が示される。　個々の重ね合わせにおいて、細線は、陰性対照としてのマウス抗ヒトＣＤ３抗体による単鎖調製物と共にインキュベートした試料を表わし、太線は、表示される各抗ＣＤ３結合分子と共にインキュベートした試料を示す。ブタの２７マーによるトランスフェクタントに対する結合の欠如、また、図５に示される構築物の発現レベルを考慮すると、ヒストグラムの重ね合わせにより、カニクイザルＥｐＣＡＭに融合させた、ヒトＣＤ３イプシロン鎖、マーモセットＣＤ３イプシロン鎖、タマリンＣＤ３イプシロン鎖、およびリスザルＣＤ３イプシロン鎖のそれぞれのＮ末端におけるアミノ酸１～２７を含む組換え膜貫通融合タンパク質を発現する細胞に対する、完全に異種間特異的なヒト

二重特異性単鎖抗体による、被験抗ＣＤ３特異性抗体の特異的で強力な結合が示され、したがって、複数霊長動物に対する、抗ＣＤ３結合分子の異種間特異性が示される。

【図７】トランスフェクトされたマウスＥＬ４　Ｔ細胞上において、ヒトＣＤ３イプシロンを検出するためのＦＡＣＳアッセイを示す図である。グラフ解析は、ヒストグラムの重ね合わせを示す。太線は、抗ヒトＣＤ３抗体であるＵＣＨＴ－１と共にインキュベートしたトランスフェクト細胞を示す。細線は、マウスＩｇＧ１アイソタイプ対照と共にインキュベートした細胞を表わす。抗ＣＤ３抗体であるＵＣＨＴ１は、トランスフェクトされたマウスＥＬ４　Ｔ細胞の細胞表面上における、ヒトＣＤ３イプシロン鎖の発現を明確に示す。

【図８】

アラニン走査実験における、アラニン突然変異体に対する異種間特異的抗ＣＤ３抗体の結合を示す図である。個々の図において、カラムは、左から右へ、野生型のトランスフェクタント（ＷＴ）について、また、１～２７位のすべてのアラニン突然変異体について、対数スケールの任意単位により計算した結合値を示す。結合値は、以下の式：

【数１】

$$value_Sample(x,y) = \frac{Sample(x,y) - neg_Contr.(x)}{(UCHT-1(x) - neg_Contr.(x)) \times \frac{WT(y) - neg_Contr.(wt)}{UCHT-1(wt) - neg_Contr.(wt)}}$$

を用いて計算される。この式において、ｖａｌｕｅ＿Ｓａｍｐｌｅとは、図に示す通り、特定のアラニン突然変異体に対する、抗ＣＤ３特異性抗体の結合度を示す、任意の結合単位による値を意味し、Ｓａｍｐｌｅとは、特定のアラニン走査トランスフェクタント上においてアッセイされた、特定の抗ＣＤ３抗体について得られる、幾何平均による蛍光値を意味し、ｎｅｇ＿Ｃｏｎｔｒ．とは、特定のアラニン突然変異体上においてアッセイされた、陰性対照について得られる、幾何平均による蛍光値を意味し、ＵＣＨＴ－１とは、特

定のアラニン突然変異体上においてアッセイされた、ＵＣＨＴ－１抗体について得られる、幾何平均による蛍光値を意味し、ＷＴとは、野生型のトランスフェクタント上においてアッセイされた、特定の抗ＣＤ３抗体について得られる、幾何平均による蛍光値を意味し、ｘは、それぞれのトランスフェクタントを指定し、ｙは、それぞれの抗ＣＤ３抗体を指定し、また、ｗｔは、それぞれのトランスフェクタントが野生型であることを指定する。個々のアラニン突然変異体の位置は、野生型アミノ酸の１文字によるコード、および該位置の番号により表示される。

図８Ａ：図は、キメラＩｇＧ分子として発現させた異種間特異的ＣＤ３抗体であるＡ２Ｊ　ＨＬＰについての結果を示す。４位（アスパラギン）、２３位（トレオニン）、および２５位（イソロイシン）におけるアラニンへの突然変異について、結合活性の低下が観察される。１位（グルタミン）、２位（アスパラギン酸）、３位（グリシン）、および５位（グルタミン酸）におけるアラニンへの突然変異について、結合の完全な喪失が観察される。

図８Ｂ：図は、キメラＩｇＧ分子として発現させた異種間特異的ＣＤ３抗体であるＥ２Ｍ　ＨＬＰについての結果を示す。４位（アスパラギン）、２３位（トレオニン）、および２５位（イソロイシン）におけるアラニンへの突然変異について、結合活性の低下が観察される。１位（グルタミン）、２位（アスパラギン酸）、３位（グリシン）、および５位（グルタミン酸）におけるアラニンへの突然変異について、結合の完全な喪失が観察される。

図８Ｃ：図は、キメラＩｇＧ分子として発現させた異種間特異的ＣＤ３抗体であるＨ２Ｃ　ＨＬＰについての結果を示す。４位（アスパラギン）におけるアラニンへの突然変異について、結合活性の低下が観察される。１位（グルタミン）、２位（アスパラギン酸）、３位（グリシン）、および５位（グルタミン酸）におけるアラニンへの突然変異について、結合の完全な喪失が観察される。

図８Ｄ：ペリプラズム内において発現させた単鎖抗体として調べた、異種間特異的抗ＣＤ３抗体であるＦ１２Ｑ　ＨＬＰについての結果を示す。１位（グルタミン）、２位（アスパラギン酸）、３位（グリシン）、および５位（グルタミン酸）におけるアラニンへの突然変異について、結合の完全な喪失が観察される。

【図９】Ｎ末端においてＨｉｓ６タグを伴うヒトＣＤ３、およびこれを伴わないヒトＣＤ３に対する、異種間特異的抗ＣＤ３結合分子であるＨ２Ｃ　ＨＬＰの結合を検出するＦＡＣＳアッセイを示す図である。　野生型のヒトＣＤ３イプシロン鎖（左側のヒストグラム）、または異種間特異的な結合分子であるＨ２Ｃ　ＨＬＰの結合を検出するＦＡＣＳアッセイにおいて調べた、Ｎ末端においてＨｉｓ６タグを伴うヒトＣＤ３イプシロン鎖（右側のヒストグラム）をトランスフェクトしたＥＬ４細胞株について実施した、ヒストグラムの重ね合わせを示す図である。陰性対照としての適切なアイソタイプ対照（細線）、陽性対照としての抗ヒトＣＤ３抗体であるＵＣＨＴ－１（点線）、およびキメラＩｇＧ分子の形態にある異種間特異的抗ＣＤ３結合分子であるＨ２Ｃ　ＨＬＰ（太線）と共に試料をインキュベートした。　ヒストグラムの重ね合わせは、ＵＣＨＴ－１抗体が、アイソタイプ対照と比較して、両方のトランスフェクタントに対して同等に結合することを示し、これにより、両方の組換え構築物の発現が裏付けられる。ヒストグラムの重ね合わせはまた、抗ＣＤ３結合分子であるＨ２Ｃ　ＨＬＰは、野生型のヒトＣＤ３イプシロン鎖だけに結合し、Ｈｉｓ６－ヒトＣＤ３イプシロン鎖には結合しないことも示す。これらの結果により、異種間特異的抗ＣＤ３結合分子であるＨ２Ｃ　ＨＬＰの結合には、フリーなＮ末端が不可欠であることが裏付けられる。

【図１０】ＦＡＣＳによる、ヒトＭＣＳＰ　Ｄ３をトランスフェクトしたＣＨＯ細胞、ヒトＣＤ３＋　Ｔ細胞株であるＨＰＢ－ＡＬＬ、カニクイザルＭＣＳＰ　Ｄ３をトランスフェクトしたＣＨＯ細胞、およびマカクザルＴ細胞株である４１１９ＬｎＰｘに対する、指定の異種間特異的二重特異性単鎖構築物の結合についての解析を示す図である。ＦＡＣＳ

による染色は、実施例１０で説明する通りに実施する。太線は、２μｇ／ｍｌの精製タンパク質と共にインキュベートし、その後、抗ヒス抗体、また、ＰＥで標識化した検出抗体と共にインキュベートした細胞を表わす。細線によるヒストグラムは、陰性対照：抗ヒス抗体および検出抗体だけと共にインキュベートした細胞を示す。

【図１１】ＦＡＣＳによる、ヒトＭＣＳＰ　Ｄ３をトランスフェクトしたＣＨＯ細胞、ヒトＣＤ３＋　Ｔ細胞株であるＨＰＢ－ＡＬＬ、カニクイザルＭＣＳＰ　Ｄ３をトランスフェクトしたＣＨＯ細胞、およびマカクザルＴ細胞株である４１１９ＬｎＰｘに対する、指定の異種間特異的二重特異性単鎖構築物の結合についての解析を示す図である。ＦＡＣＳによる染色は、実施例１０で説明する通りに実施する。太線は、２μｇ／ｍｌの精製タンパク質と共にインキュベートし、その後、抗ヒス抗体、また、ＰＥで標識化した検出抗体と共にインキュベートした細胞を表わす。細線によるヒストグラムは、陰性対照：抗ヒス抗体および検出抗体だけと共にインキュベートした細胞を示す。

【図１２】ＦＡＣＳによる、ヒトＭＣＳＰ　Ｄ３をトランスフェクトしたＣＨＯ細胞、ヒトＣＤ３＋　Ｔ細胞株であるＨＰＢ－ＡＬＬ、カニクイザルＭＣＳＰ　Ｄ３をトランスフェクトしたＣＨＯ細胞、およびマカクザルＴ細胞株である４１１９ＬｎＰｘに対する、指定の異種間特異的二重特異性単鎖構築物の結合についての解析を示す図である。ＦＡＣＳによる染色は、実施例１０で説明する通りに実施する。太線は、２μｇ／ｍｌの精製タンパク質と共にインキュベートし、その後、抗ヒス抗体、また、ＰＥで標識化した検出抗体と共にインキュベートした細胞を表わす。細線によるヒストグラムは、陰性対照：抗ヒス抗体および検出抗体だけと共にインキュベートした細胞を示す。

【図１３】指定の異種間特異的ＭＣＳＰ特異性単鎖構築物により、表示の標的細胞株を再指向するように誘導された細胞傷害活性を示す図である。Ａ）刺激ヒトＣＤ４－／ＣＤ５６－ＰＢＭＣをエフェクター細胞として用い、ヒトＭＣＳＰ　Ｄ３をトランスフェクトしたＣＨＯ細胞を標的細胞として用いる。Ｂ）マカクザルＴ細胞株である４１１９ＬｎＰｘをエフェクター細胞として用い、カニクイザルＭＣＳＰ　Ｄ３をトランスフェクトしたＣＨＯ細胞を標的細胞として用いる。アッセイは、実施例１１で説明する通りに実施する。

【図１４】指定の異種間特異的ＭＣＳＰ特異性単鎖構築物により、表示の標的細胞株を再指向するように誘導された細胞傷害活性を示す図である。Ａ）およびＢ）マカクザルＴ細胞株である４１１９ＬｎＰｘをエフェクター細胞として用い、カニクイザルＭＣＳＰＤ３をトランスフェクトしたＣＨＯ細胞を標的細胞として用いる。アッセイは、実施例１１で説明する通りに実施する。

【図１５】指定の異種間特異的ＭＣＳＰ特異性単鎖構築物により、表示の標的細胞株を再指向するように誘導された細胞傷害活性を示す図である。Ａ）およびＢ）刺激ヒトＣＤ４－／ＣＤ５６－ＰＢＭＣをエフェクター細胞として用い、ヒトＭＣＳＰ　Ｄ３をトランスフェクトしたＣＨＯ細胞を標的細胞として用いる。アッセイは、実施例１１で説明する通りに実施する。

【図１６】指定の異種間特異的ＭＣＳＰ特異性単鎖構築物により、表示の標的細胞株を再指向するように誘導された細胞傷害活性を示す図である。Ａ）刺激ヒトＣＤ４－／ＣＤ５６－ＰＢＭＣをエフェクター細胞として用い、ヒトＭＣＳＰ　Ｄ３をトランスフェクトしたＣＨＯ細胞を標的細胞として用いる。Ｂ）マカクザルＴ細胞株である４１１９ＬｎＰｘをエフェクター細胞として用い、カニクイザルＭＣＳＰ　Ｄ３をトランスフェクトしたＣＨＯ細胞を標的細胞として用いる。アッセイは、実施例１１で説明する通りに実施する。

【図１７】指定の異種間特異的ＭＣＳＰ特異性単鎖構築物により、表示の標的細胞株を再指向するように誘導された細胞傷害活性を示す図である。Ａ）刺激ヒトＣＤ４－／ＣＤ５６－ＰＢＭＣをエフェクター細胞として用い、ヒトＭＣＳＰ　Ｄ３をトランスフェクトしたＣＨＯ細胞を標的細胞として用いる。Ｂ）マカクザルＴ細胞株である４１１９ＬｎＰｘをエフェクター細胞として用い、カニクイザルＭＣＳＰ　Ｄ３をトランスフェクトしたＣＨＯ細胞を標的細胞として用いる。アッセイは、実施例１１で説明する通りに実施する。

【図１８】５０％ヒト血清と共に、それぞれ３７℃および４℃で２４時間にわたりインキュベートした指定の単鎖構築物試料、または細胞傷害作用試験の直前に５０％ヒト血清を

添加するか、もしくは血清を添加せずにインキュベートした指定の単鎖構築物試料により誘導される細胞傷害活性を測定することにより調べた、ＭＣＳＰおよびＣＤ３に対する異種間特異的二重特異性単鎖抗体の血漿安定性を示す図である。ヒトＭＣＳＰをトランスフェクトしたＣＨＯ細胞を標的細胞株として用い、刺激ヒトＣＤ４－／ＣＤ５６－ＰＢＭＣをエフェクター細胞として用いる。アッセイは、実施例１２で説明する通りに実施する。

【図１９】循環ＣＤ１９陽性標的Ｂ細胞（黒色三角）を本質的に有さないＢ－ＮＨＬ患者（表４の患者番号１、７、２３、３０、３１、および３３）の末梢血中における絶対Ｔ細胞カウント（白色四角）が、環境に依存するＣＤ３エピトープを認識する、従来のＣＤ３結合分子であるＣＤ１９×ＣＤ３による静脈内注入の開始期において、初め減少して回復する（すなわち、再分布する）ことを示す図である。絶対細胞カウントは、血液マイクロリットル当たり細胞１０００個の単位で示す。最初のデータ点は、注入開始直前におけるベースラインのカウントを示す。患者番号の後のカッコ内に、ＣＤ１９×ＣＤ３の用量を示す。

【図２０】（Ａ）循環ＣＤ１９陽性標的Ｂ細胞（黒色三角）を有さず、５μｇ／ｍ^2／２４時間の開始用量で１日間にわたる、ＣＤ１９×ＣＤ３による持続的静脈内注入の後、１５μｇ／ｍ^2／２４時間へと急激に用量を増大させたところ、ＣＮＳ症状を発生させたＢ－ＮＨＬ患者１９（表４）における、Ｔ細胞（白色四角）再分布の反復を示す図である。絶対細胞カウントは、血液マイクロリットル当たり細胞１０００個の単位で示す。最初のデータ点は、注入開始直前におけるベースラインのカウントを示す。５μｇ／ｍ^2／２４時間で治療を開始したことにより再分布の最初のエピソードが誘発され、そこから循環Ｔ細胞が回復した後で、５μｇ／ｍ^2／２４時間から１５μｇ／ｍ^2／２４時間へと段階的に用量を増加させたところ、錯乱および失見当を中心とするＣＮＳ症状の発生と関連するＴ細胞再分布の第２のエピソードが誘発された。　（Ｂ）１．５μｇ／ｍ^{2}でＣＤ１９×ＣＤ３による静脈内ボーラス注入を反復したところ、ＣＮＳ症状を発生させたＢ－ＮＨＬ患者におけるＴ細胞再分布の反復を示す図である。絶対細胞カウントは、血液マイクロリットル当たり細胞１０００個の単位で示す。各ボーラス投与の注入時間は、２～４時間ずつであった。垂直の矢印は、ボーラス注入の開始を示す。各ボーラス投与の開始時におけるデータ点は、ボーラス注入開始直前におけるＴ細胞カウントを示す。ボーラス注入を行うたびに、Ｔ細胞再分布のエピソードが誘発され、その後、次回のボーラス注入を行う前に、Ｔ細胞カウントが回復した。この患者においては、最終的に、Ｔ細胞再分布の３回目のエピソードに関連してＣＮＳ症状が発生した。

【図２１】循環ＣＤ１９陽性標的Ｂ細胞（黒色三角）を有さないＢ－ＮＨＬ患者２０（表４）において、ランプでＣＤ１９×ＣＤ３の注入を開始したとき、すなわち、治療の最初の２４時間において流速をほぼ０μｇ／ｍ^2／２４時間から１５μｇ／ｍ^2／２４時間へと均等に漸増させたときの、Ｔ細胞（白色四角）再分布の複雑なパターンを示す図である。絶対細胞カウントは、血液マイクロリットル当たり細胞１０００個の単位で示す。最初のデータ点は、注入開始直前におけるベースラインのカウントを示す。患者番号の後のカッコ内に、ＣＤ１９×ＣＤ３の用量を示す。ＣＤ１９×ＣＤ３に対する初回の曝露により最初の再分布が誘発された後、Ｔ細胞は循環血中に再出現するが、ランプ相におけるＣＤ１９×ＣＤ３レベルがなおも上昇することにより、Ｔ細胞は部分的に循環血から再消滅するように誘導される。

【図２２】著明数の循環ＣＤ１９陽性標的Ｂ（リンパ腫）細胞（黒色三角）を有するＢ－ＮＨＬ患者１３（表４）を、ＣＤ１９×ＣＤ３により治療したときの、Ｔ細胞カウントおよびＢ細胞カウントを示す図である。絶対細胞カウントは、血液マイクロリットル当たり細胞１０００個の単位で示す。最初のデータ点は、注入開始直前におけるベースラインのカウントを示す。患者番号の後のカッコ内に、ＣＤ１９×ＣＤ３の用量を示す。ＣＤ１９×ＣＤ３の注入を開始すると、Ｔ細胞（白色四角）は循環から完全に消滅し、循環ＣＤ１９陽性Ｂ（リンパ腫）細胞（黒色三角）が末梢血から枯渇するまで再出現しない。

【図２３】循環ＣＤ１９陽性標的Ｂ細胞（黒色三角）を本質的に有さず、その安定化に必要とされるＨＳＡを添加せずにＣＤ１９×ＣＤ３の注入を開始したところ、ＣＮＳ症状を

発生させたＢ－ＮＨＬ患者２４（表４）における、Ｔ細胞（白色四角）再分布の反復を示す図である。循環Ｔ細胞が、最初の再分布から初めて回復した後で、安定化のためのＨＳＡを欠くため、薬物流動が不均等であることにより、錯乱および失見当を中心とするＣＮＳ症状の発生と関連する、Ｔ細胞再分布の第２のエピソードが誘発された。薬物を安定化させるために添加されるＨＳＡを含有するＣＤ１９×ＣＤ３溶液により、同じ患者に適正な形で注入を再開したところ、Ｔ細胞再分布の反復は観察されず（下方のパネル）、患者が再度ＣＮＳ症状を発生させることはなかった。絶対細胞カウントは、血液マイクロリットル当たり細胞１０００個の単位で示す。最初のデータ点は、注入開始直前におけるベースラインのカウントを示す。患者番号の後のカッコ内に、ＣＤ１９×ＣＤ３の用量を示す。

【図２４】環境に依存しないＣＤ３エピトープに対する一価結合により誘導される、内皮細胞に対するＴ細胞付着のモデルを示す図である。従来のＣＤ３結合分子が、ＣＤ３イプシロン上における、その環境に依存するエピトープと一価的に相互作用すると、ＣＤ３の立体構造においてアロステリック変化が生じた後で、Ｎｃｋ２がＣＤ３イプシロンの細胞質ドメインへと動員されうる（Ｇｉｌら（２００２）、Ｃｅｌｌ　１０９、９０１）。Ｎｃｋ２は、ＰＩＮＣＨおよびＩＬＫ（Ｌｅｇａｔｅら（２００６）、Ｎａｔ　Ｒｅｖ　Ｍｏｌ　Ｃｅｌｌ　Ｂｉｏｌ　７、２０）によりインテグリンに直接的に連結されるため、従来のＣＤ３結合分子（実施例１３のＣＤ１９×ＣＤ３など）が、ＣＤ３イプシロン上においてその環境に依存するエピトープに一価的に結合することにより、ＣＤ３立体構造がアロステリック変化し、その後、ＣＤ３イプシロンの細胞質ドメインにＮｃｋ２が動員されると、内から外へのシグナル伝達を介して、Ｔ細胞表面上におけるインテグリンが、それらのより付着性のアイソフォームへと一過性に転換されることにより、内皮細胞に対するＴ細胞の付着性が増大しうる。

【図２５】実施例１４で説明する、カニクイザルにおけるｉｎ　ｖｉｖｏ研究に用いられる被験物質である、ＣＤ３３－ＡＦ５　ＶＨ－ＶＬ×Ｉ２Ｃ　ＶＨ－ＶＬの細胞傷害活性を示す図である。ＣＤ３３－ＡＦ５　ＶＨ－ＶＬ×Ｉ２Ｃ　ＶＨ－ＶＬの濃度を増大させる、標準的な^{51}クロム放出アッセイにおいて、ＣＤ３３陽性標的細胞の特異的溶解を決定した。アッセイ時間は１８時間であった。マカクザルＴ細胞株である４１１９ＬｎＰｘを、エフェクター細胞の供給源として用いた。カニクイザルＣＤ３３をトランスフェクトしたＣＨＯ細胞を、標的細胞として用いた。エフェクター細胞対標的細胞比（Ｅ：Ｔ比）は１０：１であった。最大半量の標的細胞溶解に必要なＣＤ３３－ＡＦ５　ＶＨ－ＶＬ×Ｉ２Ｃ　ＶＨ－ＶＬの濃度（ＥＣ５０）は、２．７ｎｇ／ｍｌと決定された。

【図２６】（Ａ）実施例１４で説明する通り、ＣＤ３３－ＡＦ５　ＶＨ－ＶＬ×Ｉ２Ｃ　ＶＨ－ＶＬの持続的な静脈内注入により、カニクイザルの末梢血から、ＣＤ３３陽性単球が用量依存的かつ時間依存的に枯渇することを示す図である。用量レベルにつき２匹ずつのカニクイザルの各々について、カラムの上方に示される治療期間の後における、循環ＣＤ３３陽性単球絶対カウントのベースライン（すなわち、１００％）に対する比率を示す。用量レベル（すなわち、注入の流速）をカラムの下方に示す。３０μｇ／ｍ^{2}／２４時間の用量で７日間にわたり治療された動物１および２では、循環ＣＤ３３陽性単球の枯渇が観察されなかった。６０μｇ／ｍ^{2}／２４時間の用量で７日間にわたり治療された動物３および４では、循環ＣＤ３３陽性単球カウントが、ベースラインのそれぞれ６８％および４０％まで低下した。２４０μｇ／ｍ^{2}／２４時間では、３日間の治療後において、循環ＣＤ３３陽性単球が、末梢血からほぼ完全に枯渇した（動物５および６）。１０００μｇ／ｍ^{2}／２４時間では、末梢血からの循環ＣＤ３３陽性単球の枯渇が、既に１日間の治療後に完了した（動物７および８）。　（Ｂ）２匹のカニクイザルの末梢血中において、１２０μｇ／ｍ^{2}／２４時間で１４日間にわたりＣＤ３３－ＡＦ５　ＶＨ－ＶＬ×Ｉ２Ｃ　ＶＨ－ＶＬを持続的に注入したときの、Ｔ細胞カウントおよびＣＤ３３単球カウントの推移を示す図である。絶対細胞カウントは、血液マイクロリットル当たり細胞１０００個の単位で示す。最初のデータ点は、注入開始直前におけるベースラインのカウントを示す。注入を開始すると、最初の１２時間で、初期におけるＣＤ３３単球の動員が生じ、その

後、注入がさらに経過するにつれて、末梢血中のＣＤ３３単球（黒色三角）は、それぞれのベースラインカウントと比べて、３分の２（動物１０）および５０％（動物９）枯渇する。循環Ｔ細胞カウント（白色四角）は、初期における限定的な減少の後、なおも循環ＣＤ３３陽性単球標的細胞が存在するうちに回復する。

【図２７】実施例１５で説明する、カニクイザルにおけるｉｎ　ｖｉｖｏ研究に用いられる被験物質である、ＭＣＳＰ－Ｇ４　ＶＨ－ＶＬ×Ｉ２Ｃ　ＶＨ－ＶＬの細胞傷害活性を示す図である。ＭＣＳＰ－Ｇ４　ＶＨ－ＶＬ×Ｉ２Ｃ　ＶＨ－ＶＬの濃度を増大させる、標準的な^{51}クロム放出アッセイにおいて、ＭＣＳＰ陽性標的細胞の特異的溶解を決定した。アッセイ時間は１８時間であった。マカクザルＴ細胞株である４１１９ＬｎＰｘを、エフェクター細胞の供給源として用いた。カニクイザルＭＣＳＰをトランスフェクトしたＣＨＯ細胞を、標的細胞として用いた。エフェクター細胞対標的細胞比（Ｅ：Ｔ比）は１０：１であった。最大半量の標的細胞溶解に必要なＭＣＳＰ－Ｇ４　ＶＨ－ＶＬ×Ｉ２Ｃ　ＶＨ－ＶＬの濃度（ＥＣ５０）は、１．９ｎｇ／ｍｌと決定された。

【図２８】本質的に環境に依存しないＣＤ３エピトープを認識するＣＤ３結合分子であるＭＣＳＰ－Ｇ４　ＶＨ－ＶＬ×Ｉ２Ｃ　ＶＨ－ＶＬによる静脈内注入の開始期において、カニクイザル末梢血中の絶対Ｔ細胞カウントが、初期に減少し、その後回復する（すなわち、再分布する）エピソードがみられないことを示す図である。絶対細胞カウントは、血液マイクロリットル当たり細胞１０００個の単位で示す。最初のデータ点は、注入開始直前におけるベースラインのカウントを示す。患者番号の後のカッコ内に、ＭＣＳＰ－Ｇ４　ＶＨ－ＶＬ×Ｉ２Ｃ　ＶＨ－ＶＬの用量を示す。カニクイザルの循環血には、ＭＣＳＰ陽性標的細胞が不在であることが知られるので、標的細胞を介するＣＤ３の架橋形成により、Ｔ細胞再分布（すなわち、初期に絶対Ｔ細胞カウントが減少し、その後回復すること）が誘導されることはない。さらに、本質的に環境に依存しないＣＤ３エピトープを認識する、ＭＣＳＰ－Ｇ４　ＶＨ－ＶＬ×Ｉ２Ｃ　ＶＨ－ＶＬなどのＣＤ３結合分子を用いることにより、もっぱらＣＤ３結合部位との相互作用だけを介してＴ細胞が受容しうるシグナルによるＴ細胞再分布（すなわち、初期に絶対Ｔ細胞カウントが低下し、その後回復すること）の誘導を回避することもできる。

【図２９】ＦＡＣＳによる、ヒトＣＤ３３をトランスフェクトしたＣＨＯ細胞、ヒトＣＤ３＋　Ｔ細胞株であるＨＰＢ－ＡＬＬ、マカクザルＣＤ３３をトランスフェクトしたＣＨＯ細胞、およびマカクザルＰＢＭＣのそれぞれに対する、指定の異種間特異的二重特異性単鎖構築物の結合についての解析を示す図である。ＦＡＣＳによる染色は、実施例１６．４で説明する通りに実施する。太線は、５μｇ／ｍｌの精製二重特異性単鎖構築物、または異種間特異的二重特異性構築物を発現するトランスフェクト細胞の細胞培養物上清と共にインキュベートした細胞を表わす。実線によるヒストグラムは、陰性対照を示す。トランスフェクトされなかったＣＨＯ細胞を、陰性対照として用いた。各異種間特異的二重特異性単鎖構築物について、ヒストグラムの重ね合わせにより、ヒトＣＤ３３およびマカクザルＣＤ３３、ならびにヒトＣＤ３およびマカクザルＣＤ３に対する該構築物の特異的結合が示される。

【図３０】指定の異種間特異的ＣＤ３３特異性単鎖構築物により、表示の標的細胞株を再指向するように誘導された細胞傷害活性を測定する、クロム放出アッセイの結果を示すダイアグラムである。エフェクター細胞もまた、表示の通りに用いた。アッセイは、実施例１６．５で説明する通りに実施する。各構築物が、ヒトＣＤ３３をトランスフェクトしたＣＨＯ細胞、また、マカクザルＣＤ３３をトランスフェクトしたＣＨＯ細胞のそれぞれに対して、ヒトおよびマカクザルのエフェクター細胞による細胞傷害活性を強力に動員することを、ダイアグラムは明確に裏付ける。

【図３１】Ｅ２９２Ｆ３　ＨＬ×Ｉ２Ｃ　ＨＬと称する異種間特異的二重特異性単鎖分子の精製をモニタリングする、ＳＤＳ　ＰＡＧＥおよびウェスタンブロットを示す図である。示される通り、溶出物、細胞培養物上清（ＳＮ）、およびカラムの流過物（ＦＴ）に由来する試料を解析した。タンパク質マーカー（Ｍ）を、サイズ基準として適用した。ＳＤＳ　ＰＡＧＥゲル中における、分子量５０～６０ｋＤａの強いタンパク質バンドは、実施

例１７．２で説明するワンステップの精製方法により、異種間特異的二重特異性単鎖分子が、極めて高純度まで効率的に精製されることを示す。ヒスチジン$_6$タグを検出するウェスタンブロットにより、該溶出物中におけるタンパク質が、異種間特異的二重特異性単鎖分子と同一であることが確認される。この高感度の検出方法における流過物試料についての弱いシグナルは、該精製方法による二重特異性単鎖分子のほぼ完全な捕捉をさらに示す。

【図３２】Ｖ２０７Ｃ１２　ＨＬ×Ｈ２Ｃ　ＨＬと称する異種間特異的二重特異性単鎖分子の精製をモニタリングするＳＤＳ　ＰＡＧＥおよびウェスタンブロットを示す図である。示される通り、溶出物、細胞培養物上清（ＳＮ）、およびカラムの流過物（ＦＴ）に由来する試料を解析した。サイズ基準として、タンパク質マーカー（Ｍ）を適用した。ＳＤＳ　ＰＡＧＥゲル中における、分子量５０～６０ｋＤａの強いタンパク質バンドは、実施例１７．２で説明するワンステップの精製方法により、異種間特異的二重特異性単鎖分子が、極めて高純度まで効率的に精製されることを示す。ヒスチジン$_6$タグを検出するウェスタンブロットにより、該溶出物中におけるタンパク質が、異種間特異的二重特異性単鎖分子と同一であることが確認される。この高感度の検出方法における流過物試料に応じる弱いシグナルは、該精製方法による二重特異性単鎖分子のほぼ完全な捕捉をさらに示す。

【図３３】ＡＦ５ＨＬ×Ｆ１２ＱＨＬと称する異種間特異的二重特異性単鎖分子の精製をモニタリングするＳＤＳ　ＰＡＧＥおよびウェスタンブロットを示す図である。示される通り、溶出物、細胞培養物上清（ＳＮ）、およびカラムの流過物（ＦＴ）に由来する試料を解析した。サイズ基準として、タンパク質マーカー（Ｍ）を適用した。ＳＤＳ　ＰＡＧＥゲル中における、分子量５０～６０ｋＤａの強いタンパク質バンドは、実施例１７．２で説明するワンステップの精製方法により、異種間特異的二重特異性単鎖分子が、極めて高純度まで効率的に精製されることを示す。ヒスチジン$_6$タグを検出するウェスタンブロットにより、該溶出物中におけるタンパク質が、異種間特異的二重特異性単鎖分子と同一であることが確認される。この高感度の検出方法における流過物試料中のシグナルは、該上清中における二重特異性単鎖分子が高濃度であるために、アフィニティーカラムが飽和することにより説明される。

【図３４】５０％マカクザル血清中におけるＡＦ５ＨＬ×Ｉ２ＣＨＬの標準曲線を示す図である。上方のダイアグラムは、実施例１８．２で説明するアッセイについて作製された標準曲線を示す。　下方のダイアグラムは、５０％マカクザル血清中におけるＡＦ５ＨＬ×Ｉ２ＣＨＬの品質管理試料についての結果を示す。回収率は、高級ＱＣ試料および中級ＱＣ試料について９０％を上回り、低級ＱＣ試料についても８０％を上回る。　したがって、アッセイは、１０ｎｇ／ｍｌ～２００ｎｇ／ｍｌ（希釈前）の範囲で、血清試料中におけるＡＦ５ＨＬ×Ｉ２ＣＨＬの検出を可能とする。

【図３５】５０％マカクザル血清中におけるＭＣＳＰ－Ｇ４　ＨＬ×Ｉ２Ｃ　ＨＬの標準曲線を示す図である。上方のダイアグラムは、実施例１８．２で説明するアッセイについて作製された標準曲線を示す。　下方のダイアグラムは、５０％マカクザル血清中におけるＭＣＳＰ－Ｇ４　ＨＬ×Ｉ２Ｃ　ＨＬの品質管理試料についての結果を示す。回収率は、高級ＱＣ試料および中級ＱＣ試料について９８％を上回り、低級ＱＣ試料についても８５％を上回る。　したがって、アッセイは、１０ｎｇ／ｍｌ～２００ｎｇ／ｍｌ（希釈前）の範囲で、血清中におけるＭＣＳＰ－Ｇ４　ＨＬ×Ｉ２Ｃ　ＨＬの検出を可能とする。

【図３６】ＦＡＣＳによる、カニクイザルＥｐＣＡＭに融合させた、指定種のＣＤ３イプシロンのＮ末端におけるアミノ酸１～２７をトランスフェクトしたＣＨＯ細胞に対する、抗Ｆｌａｇ抗体の結合についての解析を示す図である。ＦＡＣＳによる染色は、実施例１９．１で説明する通りに実施した。太線は、抗Ｆｌａｇ抗体と共にインキュベートした細胞を表わす。実線によるヒストグラムは、陰性対照を示す。２％ＦＣＳを伴うＰＢＳを、陰性対照として用いた。ヒストグラムは、すべてのトランスフェクタントに対する抗Ｆｌａｇ抗体の結合が強力かつ同等であることを示し、これにより、トランスフェクトされた構築物の強力かつ同等な発現が示される。

【図３７】ＦＡＣＳによる、カニクイザルＥｐＣＡＭに融合させた、指定種のＣＤ３イプ

シロンのＮ末端におけるアミノ酸１～２７を発現するＣＨＯ細胞に対する、Ｉ２Ｃ　ＩｇＧ１構築物の結合についての解析を示す図である。ＦＡＣＳによる染色は、実施例１９．３で説明する通りに実施する。太線は、Ｉ２Ｃ　ＩｇＧ１構築物を発現する細胞の細胞培養物上清５０μｌと共にインキュベートした細胞を表わす。実線によるヒストグラムは、陰性対照を示す。カニクイザルＥｐＣＡＭに融合させた、ブタのＣＤ３イプシロンのＮ末端におけるアミノ酸１～２７を発現する細胞を、陰性対照として用いた。ヒストグラムは、ヒト、マーモセット、タマリン、およびリスザルのＣＤ３イプシロンのＮ末端におけるアミノ酸１～２７に対するＩ２Ｃ　ＩｇＧ１構築物の結合を、陰性対照と比較して明確に裏付ける。

【図３８】ＦＡＣＳによる、実施例６．１および５．１のそれぞれで説明する、Ｎ末端においてＨｉｓ６タグを伴うヒトＣＤ３およびこれを伴わないヒトＣＤ３に対する、実施例１９．２で説明する、Ｉ２Ｃ　ＩｇＧ１構築物の結合についての解析を示す図である。太線は、示される通り、それぞれ、抗ヒトＣＤ３抗体であるＵＣＨＴ－１、ペンタＨｉｓ抗体（Ｑｉａｇｅｎ社製）、およびＩ２Ｃ　ＩｇＧ１構築物を発現する細胞の細胞培養物上清と共にインキュベートした細胞を表わす。実線によるヒストグラムは、陰性対照としての非関与マウスＩｇＧ１抗体と共にインキュベートした細胞を示す。　上方の２つのヒストグラムの重ね合わせは、ＵＣＨＴ－１抗体が、両方のトランスフェクタントに対して、アイソタイプ対照と比較して同等に結合することを示し、これにより両方の組換え構築物の発現が裏付けられる。中央のヒストグラムの重ね合わせは、ペンタヒス抗体が、Ｈｉｓ６－ヒトＣＤ３イプシロン鎖（Ｈｉｓ６－ＣＤ３）を発現する細胞には結合するが、野生型のＣＤ３イプシロン鎖（ＷＴ－ＣＤ３）を発現する細胞には結合しないことを示す。下方のヒストグラムの重ね合わせは、Ｉ２Ｃ　ＩｇＧ１構築物が、野生型のヒトＣＤ３イプシロン鎖には結合するが、Ｈｉｓ６－ヒトＣＤ３イプシロン鎖には結合しないことを示す。これらの結果により、異種間特異的抗ＣＤ３結合分子であるＩ２Ｃが、ＣＤ３イプシロン鎖に結合するには、フリーなＮ末端が不可欠であることが裏付けられる。

【図３９】ＦＡＣＳによる、ヒトＭＣＳＰ　Ｄ３をトランスフェクトしたＣＨＯ細胞、ヒトＣＤ３＋　Ｔ細胞株であるＨＰＢ－ＡＬＬ、カニクイザルＭＣＳＰ　Ｄ３をトランスフェクトしたＣＨＯ細胞、およびマカクザルＴ細胞株である４１１９ＬｎＰｘのそれぞれに対する、指定の異種間特異的二重特異性単鎖構築物の結合についての解析を示す図である。ＦＡＣＳによる染色は、実施例１０で説明する通りに実施した。太線は、それぞれ、２μｇ／ｍｌの精製二重特異性単鎖構築物、または二重特異性単鎖構築物を含有する細胞上清と共にインキュベートした細胞を表わす。実線によるヒストグラムは、陰性対照を示す。Ｔ細胞株に対する結合についての陰性対照としては、トランスフェクトされなかったＣＨＯ細胞の上清を用いた。ＭＣＳＰ　Ｄ３をトランスフェクトしたＣＨＯ細胞に対する結合についての陰性対照としては、非関与標的特異性を示す単鎖構築物を用いた。各異種間特異的二重特異性単鎖構築物について、ヒストグラムの重ね合わせは、ヒトＭＣＳＰＤ３およびマカクザルのＭＣＳＰ　Ｄ３、ならびにヒトＣＤ３およびマカクザルＣＤ３に対する、該構築物の特異的結合を示す。

【図４０】指定の異種間特異的ＭＣＳＰ　Ｄ３特異性単鎖構築物により、表示の標的細胞株を再指向するように誘導された細胞傷害活性を示す図である。エフェクター細胞、およびエフェクター対標的比もまた、示される通りに用いた。アッセイは、実施例１１で説明する通りに実施する。各構築物が、異種間特異的な細胞傷害活性を強力に動員することを、ダイアグラムは明確に裏付ける。

【図４１】ＦＡＣＳによる、ヒトＣＤ３３をトランスフェクトしたＣＨＯ細胞、ヒトＣＤ３＋　Ｔ細胞株であるＨＰＢ－ＡＬＬ、マカクザルＣＤ３３をトランスフェクトしたＣＨＯ細胞、およびマカクザルＰＢＭＣのそれぞれに対する、指定の異種間特異的二重特異性単鎖構築物の結合についての解析を示す図である。ＦＡＣＳによる染色は、実施例２１．２で説明する通りに実施した。太線は、異種間特異的二重特異性抗体構築物を発現するトランスフェクト細胞の細胞培養物上清と共にインキュベートした細胞を表わす。実線によるヒストグラムは、陰性対照を示す。トランスフェクトされなかったＣＨＯ細胞の上清を

、陰性対照として用いた。各異種間特異的二重特異性単鎖構築物について、ヒストグラムの重ね合わせは、ヒトＣＤ３３およびマカクザルＣＤ３３、ならびにヒトＣＤ３およびマカクザルＣＤ３に対する該構築物の特異的結合を示す。

【図４２】指定の異種間特異的ＣＤ３３特異性単鎖構築物により、表示の標的細胞株を再指向するように誘導された細胞傷害活性を測定する、クロム放出アッセイの結果を示すダイアグラムである。エフェクター細胞もまた、表示の通りに用いた。アッセイは、実施例２１．３で説明する通りに実施する。各構築物が、ヒトＣＤ３３をトランスフェクトしたＣＨＯ細胞、また、マカクザルＣＤ３３をトランスフェクトしたＣＨＯ細胞のそれぞれに対して、ヒトおよびマカクザルのエフェクター細胞による細胞傷害活性を強力に動員することを、ダイアグラムは明確に裏付ける。

【図４３】用量１．６、２．０、３．０、および４．５μｇ／ｋｇのＰＢＳ／５％ＨＳＡにより、また、ＰＢＳ／５％ＨＳＡに加えて、単鎖ＥｐＣＡＭ／ＣＤ３二重特異性抗体構築物により、静脈内ボーラス注入を毎週行ったチンパンジーにおけるＴ細胞再分布を示す図である。各ボーラス投与の注入時間は、２時間ずつであった。垂直の矢印は、ボーラス注入の開始を示す。各ボーラス投与の開始時におけるデータ点は、ボーラス注入を開始する直前におけるＴ細胞カウントを示す。環境に依存するＣＤ３エピトープを認識する、従来の単鎖ＥｐＣＡＭ／ＣＤ３二重特異性抗体構築物のボーラス注入を行うたびに、Ｔ細胞再分布のエピソードが誘発され、その後、次回のボーラス注入を行う前に、Ｔ細胞がベースライン値へと回復した。

【図４４】ＥＬＩＳＡによる、選択されたクローンに由来する、Ｆｌａｇタグを付したｓｃＦｖタンパク質断片を含有するペリプラズム調製物のＣＤ３特異性についての解析を示す図である。可溶性ヒトＣＤ３イプシロン（アミノ酸１～２７）－Ｆｃ融合タンパク質によりコーティングし、さらに、ＰＢＳ／３％ＢＳＡによりブロッキングしたＥＬＩＳＡプレートのウェルに、可溶性ｓｃＦｖタンパク質断片のペリプラズム調製物を添加した。抗Ｆｌａｇ－ビオチン標識化モノクローナル抗体の後、ペルオキシダーゼをコンジュゲートさせたストレプトアビジンにより、検出を実施した。ＡＢＴＳ基質溶液によりＥＬＩＳＡを発光させた。ＯＤ値（ｙ軸）は、ＥＬＩＳＡリーダーにより、４０５ｎｍで測定した。クローン名は、ｘ軸上に示す。

【図４５】ＥＬＩＳＡによる、選択されたクローンに由来する、Ｆｌａｇタグを付したｓｃＦｖタンパク質断片を含有するペリプラズム調製物についての解析を示す図である。ヒトＣＤ３イプシロン（アミノ酸１～２７）－Ｆｃ融合タンパク質ではなく、ｈｕＩｇＧ１（Ｓｉｇｍａ社製）によりコーティングし、さらに、ＰＢＳ／３％ＢＳＡによりブロッキングしたＥＬＩＳＡプレートのウェルに、図４４の場合と同じ可溶性ｓｃＦｖタンパク質断片のペリプラズム調製物を添加した。　抗Ｆｌａｇ－ビオチン標識化モノクローナル抗体の後、ペルオキシダーゼをコンジュゲートさせたストレプトアビジンにより、検出を実施した。ＡＢＴＳ基質溶液によりＥＬＩＳＡを発光させた。ＯＤ値（ｙ軸）は、ＥＬＩＳＡリーダーにより、４０５ｎｍで測定した。クローン名は、ｘ軸上に示す。

【図４６】ＦＡＣＳによる、ヒトＰＳＭＡをトランスフェクトしたＣＨＯ細胞、ヒトＣＤ３＋　Ｔ細胞株であるＨＰＢ－ＡＬＬ、マカクザルＰＳＭＡをトランスフェクトしたＣＨＯ細胞、およびマカクザルＴ細胞株である４１１９ＬｎＰｘに対する、指定の異種間特異的二重特異性単鎖構築物の結合についての解析を示す図である。ＦＡＣＳによる染色は、実施例２４．４で説明する通りに実施する。太線は、細胞培養物上清と共にインキュベートし、その後、抗ヒス抗体、また、ＰＥで標識化した検出抗体と共にインキュベートした細胞を表わす。細線によるヒストグラムは、陰性対照：抗ヒス抗体および検出抗体だけと共にインキュベートした細胞を示す。

【図４７】指定の異種間特異的二重特異性単鎖構築物により、表示の標的細胞株を再指向するように誘導された細胞傷害活性を示す図である。Ａ）およびＢ）刺激ヒトＣＤ４－／ＣＤ５６－ＰＢＭＣをエフェクター細胞として用い、ヒトＰＳＭＡをトランスフェクトしたＣＨＯ細胞を標的細胞として用いる。アッセイは、実施例２４．５で説明する通りに実施した。

【図４８】指定の異種間特異的二重特異性単鎖構築物により、表示の標的細胞株を再指向するように誘導された細胞傷害活性を示す図である。Ａ）およびＢ）マカクザルＴ細胞株である４１１９ＬｎＰｘをエフェクター細胞として用い、ヒトＰＳＭＡをトランスフェクトしたＣＨＯ細胞を標的細胞として用いる。アッセイは、実施例２４．５で説明する通りに実施した。

【図４９】ＦＡＣＳによる、ヒトＰＳＭＡ陽性前立腺癌細胞株であるＬＮＣａＰ、ヒトＣＤ３＋　Ｔ細胞株であるＨＰＢ－ＡＬＬ、およびマカクザルＴ細胞株である４１１９ＬｎＰｘに対する、指定の異種間特異的二重特異性単鎖構築物の結合についての解析を示す図である。ＦＡＣＳによる染色は、実施例２４．７で説明する通りに実施した。太線は、異種間特異的二重特異性抗体構築物を発現するトランスフェクト細胞の細胞培養物上清と共にインキュベートした細胞を表わす。細線によるヒストグラムは、陰性対照を表わす。細胞培地を陰性対照として用いた。示される各異種間特異的二重特異性単鎖構築物について、ヒストグラムの重ね合わせは、ヒトＰＳＭＡ、ならびにヒトＣＤ３およびマカクザルＣＤ３に対する該構築物の特異的結合を示す。

【図５０】指定の異種間特異的二重特異性単鎖構築物により、表示の標的細胞株を再指向するように誘導された細胞傷害活性を測定する、クロム放出アッセイの結果を示すダイアグラムである。エフェクター細胞もまた、表示の通りに用いた。アッセイは、実施例２４．８で説明する通りに実施した。示される構築物が、ヒト前立腺癌細胞株であるＬＮＣａＰまたはマカクザルＴ細胞株である４１１９ＬｎＰｘを例とするＰＳＭＡ陽性癌細胞に対して、ヒトまたはマカクザルのエフェクターＴ細胞による細胞傷害活性を強力に動員することを、ダイアグラムは明確に裏付ける。

【図５１】ＦＡＣＳによる、ＰＳＭＡ陽性細胞に対する、指定の異種間特異的二重特異性単鎖構築物の結合についての解析を示す図である。ＦＡＣＳによる染色は、実施例２４．７で説明する通りに実施した。示された各異種間特異的二重特異性単鎖構築物について、ヒストグラムの重ね合わせは、ヒトＰＳＭＡ、ならびにヒトＣＤ３およびマカクザルＣＤ３に対する該構築物の結合を示す。

【図５２】指定の異種間特異的二重特異性単鎖構築物により、表示の標的細胞株を再指向するように誘導された細胞傷害活性を測定する、クロム放出アッセイの結果を示すダイアグラムである。エフェクター細胞もまた、表示の通りに用いた。アッセイは、実施例２４．８で説明する通りに実施した。示された構築物が、ＰＳＭＡ陽性細胞に対して、ヒトまたはマカクザルのエフェクターＴ細胞による細胞傷害活性を強力に動員することを、ダイアグラムは明確に裏付ける。

【図５３】ＦＡＣＳによる、実施例２５．１で説明した指定のヒト／ラットＰＳＭＡキメラを発現するＣＨＯ細胞に対する、指定の二重特異性単鎖構築物の結合についての解析を示す図である。ＦＡＣＳによる染色は、実施例２５．２で説明する通りに実施した。太線は、二重特異性抗体構築物を発現するトランスフェクト細胞の細胞培養物上清と共にインキュベートした細胞を表わす。細線によるヒストグラムは、陰性対照を示す。トランスフェクトされなかったＣＨＯ細胞の上清を、陰性対照として用いた。各二重特異性単鎖構築物について、ヒストグラムの重ね合わせは、キメラ構築物であるｈｕＰＳＭＡｒａｔ１４０～１６９、ｈｕＰＳＭＡｒａｔ１９１～２５８、ｈｕＰＳＭＡｒａｔ２８１～２８４、ｈｕＰＳＭＡｒａｔ６８３～６９０、およびｈｕＰＳＭＡｒａｔ７１６～７５０に対する該構築物の特異的結合を示す。他の二重特異性単鎖構築物について得られたシグナルと比較して、二重特異性単鎖抗体構築物であるＰＭ８４－Ｄ７×Ｉ２Ｃ、ＰＭ２９－Ｇ１×Ｉ２Ｃ、およびＰＭ４９－Ｂ９×Ｉ２Ｃについては、キメラ構築物であるｈｕＰＳＭＡｒａｔ３００～３４４に対する結合の欠如が明らかである。さらに、他の二重特異性単鎖構築物について得られたシグナルと比較して、二重特異性単鎖抗体構築物であるＰＭ３４－Ｃ７×Ｉ２Ｃについては、構築物であるｈｕＰＳＭＡｒａｔ５９８～６１７に対する結合の欠如が明らかである。

【図５４】ヒトＰＳＭＡの細胞外ドメイン全体にわたり、それらの近傍ペプチドと１４アミノ酸ずつ重複する１５マーのペプチドに対する、ＰＳＭＡ　ＢｉＴＥ抗体であるＰＭ

７６－Ａ９×Ｉ２ＣのＰＳＭＡ標的結合剤であるｓｃＦｖ　ＭＰ９０７６－Ａ９の結合を示す図である。ペプチド番号をＸ軸にプロットする。Ｈｉｓ検出を用いるＥＬＩＳＡシグナルを、Ｙ軸にプロットする。

【図５５】ヒトＰＳＭＡの細胞外ドメイン全体にわたり、それらの近傍ペプチドと１４アミノ酸ずつ重複する１５マーのペプチドに対する、ＰＳＭＡ　ＢｉＴＥ抗体であるＰＭ７６－Ｂ１０×Ｉ２ＣのＰＳＭＡ標的結合剤であるｓｃＦｖ　ＭＰ９０７６－Ｂ１０の結合を示す図である。ペプチド番号をＸ軸にプロットする。Ｈｉｓ検出を用いるＥＬＩＳＡシグナルを、Ｙ軸にプロットする。

【図５６】ヒトＰＳＭＡの細胞外ドメイン全体にわたり、それらの近傍ペプチドと１４アミノ酸ずつ重複する１５マーのペプチドに対する、ＰＳＭＡ　ＢｉＴＥ抗体であるＰＭＦ１－Ａ１０×Ｉ２ＣのＰＳＭＡ標的結合剤であるｓｃＦｖ　Ｆ１－Ａ１０の結合を示す図である。ペプチド番号をＸ軸にプロットする。Ｈｉｓ検出を用いるＥＬＩＳＡシグナルを、Ｙ軸にプロットする。

【図５７】ｓｃＦｖ　ＭＰ　９０７６－Ａ９、ｓｃＦｖ　ＭＰ　９０７６－Ｂ１０、およびｓｃＦｖ　Ｆ１－Ａ１０の潜在的な優性エピトープを示す図である。ヒトＰＳＭＡの３次元構造内における、潜在的なコア結合アミノ酸を、点線で囲む。色コードは、ｓｃＦｖおよびそれぞれのエピトープを示す。ヒトＰＳＭＡの結晶構造は、Ｄａｖｉｓら、２００５（ＰＮＡＳ、１０２、５９８１～６）により報告された。

【発明を実施するための形態】

【０１７２】

本発明およびその多くの利点をよりよく理解させる、以下の例示的で非限定的な実施例により、本発明をさらに説明する。

【実施例１】

【０１７３】

１．非ヒト霊長動物の血液試料に由来するＣＤ３イプシロン配列の同定

以下の非ヒト霊長動物：コモンマーモセット、ワタボウシタマリン、およびリスザルの血液試料を用いて、ＣＤ３イプシロンを同定した。製造元のプロトコール（Ｑｉａｇｅｎ社製、ＱＩＡａｍｐ　ＲＮＡ　Ｂｌｏｏｄ　Ｍｉｎｉキット）に従い、全細胞ＲＮＡを単離するため、ヘパリンで処理した新鮮な全血液試料を調製した。公表されているプロトコールに従い、抽出したｍＲＮＡをｃＤＮＡへと転写した。略述すると、沈殿させた１０μｌのＲＮＡを、１０倍濃度のヘキサヌクレオチドミックス（Ｒｏｃｈｅ社製）１．２μｌと共に、７０℃で１０分間にわたりインキュベートし、氷上で保存した。４μｌの５倍濃度ｓｕｐｅｒｓｃｒｉｐｔ　ＩＩ緩衝液、０．２μｌの０．１Ｍジチオトレイトール、０．８μｌのｓｕｐｅｒｓｃｒｉｐｔ　ＩＩ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社製）、１．２μｌのデオキシリボヌクレオシド三リン酸（２５μＭ）、０．８μｌのＲＮアーゼ阻害剤（Ｒｏｃｈｅ社製）、および１．８μｌのＤＮアーゼ、およびＲＮアーゼ非含有水（Ｒｏｔｈ社製）からなる反応混合物を添加した。室温で１０分間にわたり反応混合物をインキュベートした後に、４２℃で５０分間にわたるインキュベーション、また、９０℃で５分間にわたるインキュベーションを行った。反応物を氷上で冷却した後に、０．８μｌのＲＮアーゼＨ（１Ｕ／μｌ、Ｒｏｃｈｅ社製）を添加し、３７℃で２０分間にわたりインキュベートした。

【０１７４】

各種に由来する第１鎖のｃＤＮＡを、Ｔａｑ　ＤＮＡポリメラーゼ（Ｓｉｇｍａ社製）を用い、データベースの検索によりデザインした以下のプライマーの組合せ：順方向プライマー：５’－ＡＧＡＧＴＴＣＴＧＧＧＣＣＴＣＴＧＣ－３’（配列番号２５３）；逆方向プライマー：５’－ＣＧＧＡＴＧＧＧＣＴＣＡＴＡＧＴＣＴＧ－３’（配列番号２５４）に従う、３５サイクルにわたる個別のポリメラーゼ連鎖反応にかけた。増幅された５５０ｂｐのバンドをゲル精製（Ｑｉａｇｅｎ社製、ゲル抽出キット）し、配列決定（ドイツ、ファーターシュテッテン、Ｓｅｑｕｉｓｅｒｖｅ社製；配列表を参照されたい）した。

【０１７５】

コモンマーモセットＣＤ３イプシロン
ヌクレオチド
ＣＡＧＧＡＣＧＧＴＡＡＴＧＡＡＧＡＡＡＴＧＧＧＴＧＡＴＡＣＴＡＣＡＣＡＧＡＡＣＣ
ＣＡＴＡＴＡＡＡＧＴＴＴＣＣＡＴＣＴＣＡＧＧＡＡＣＣＡＣＡＧＴＡＡＣＡＣＴＧＡＣ
ＡＴＧＣＣＣＴＣＧＧＴＡＴＧＡＴＧＧＡＣＡＴＧＡＡＡＴＡＡＡＡＴＧＧＣＴＣＧＴＡ
ＡＡＴＡＧＴＣＡＡＡＡＣＡＡＡＧＡＡＧＧＴＣＡＴＧＡＧＧＡＣＣＡＣＣＴＧＴＴＡＣ
ＴＧＧＡＧＧＡＣＴＴＴＴＣＧＧＡＡＡＴＧＧＡＧＣＡＡＡＧＴＧＧＴＴＡＴＴＡＴＧＣ
ＣＴＧＣＣＴＣＴＣＣＡＡＡＧＡＧＡＣＴＣＣＣＧＣＡＧＡＡＧＡＧＧＣＧＡＧＣＣＡＴ
ＴＡＴＣＴＣＴＡＣＣＴＧＡＡＧＧＣＡＡＧＡＧＴＧＴＧＴＧＡＧＡＡＣＴＧＣＧＴＧＧ
ＡＧＧＴＧＧＡＴ
【０１７６】
アミノ酸（配列番号３）
ＱＤＧＮＥＥＭＧＤＴＴＱＮＰＹＫＶＳＩＳＧＴＴＶＴＬＴＣＰＲＹＤＧＨＥＩＫＷＬＶ
ＮＳＱＮＫＥＧＨＥＤＨＬＬＬＥＤＦＳＥＭＥＱＳＧＹＹＡＣＬＳＫＥＴＰＡＥＥＡＳＨ
ＹＬＹＬＫＡＲＶＣＥＮＣＶＥＶＤ
【０１７７】
ワタボウシタマリンＣＤ３イプシロン
ヌクレオチド
ＣＡＧＧＡＣＧＧＴＡＡＴＧＡＡＧＡＡＡＴＧＧＧＴＧＡＴＡＣＴＡＣＡＣＡＧＡＡＣＣ
ＣＡＴＡＴＡＡＡＧＴＴＴＣＣＡＴＣＴＣＡＧＧＡＡＣＣＡＣＡＧＴＡＡＣＡＣＴＧＡＣ
ＡＴＧＣＣＣＴＣＧＧＴＡＴＧＡＴＧＧＡＣＡＴＧＡＡＡＴＡＡＡＡＴＧＧＣＴＴＧＴＡ
ＡＡＴＡＧＴＣＡＡＡＡＣＡＡＡＧＡＡＧＧＴＣＡＴＧＡＧＧＡＣＣＡＣＣＴＧＴＴＡＣ
ＴＧＧＡＧＧＡＴＴＴＴＴＣＧＧＡＡＡＴＧＧＡＧＣＡＡＡＧＴＧＧＴＴＡＴＴＡＴＧＣ
ＣＴＧＣＣＴＣＴＣＣＡＡＡＧＡＧＡＣＴＣＣＣＧＣＡＧＡＡＧＡＧＧＣＧＡＧＣＣＡＴ
ＴＡＴＣＴＣＴＡＣＣＴＧＡＡＧＧＣＡＡＧＡＧＴＧＴＧＴＧＡＧＡＡＣＴＧＣＧＴＧＧ
ＡＧＧＴＧＧＡＴ
【０１７８】
アミノ酸（配列番号５）
ＱＤＧＮＥＥＭＧＤＴＴＱＮＰＹＫＶＳＩＳＧＴＴＶＴＬＴＣＰＲＹＤＧＨＥＩＫＷＬＶ
ＮＳＱＮＫＥＧＨＥＤＨＬＬＬＥＤＦＳＥＭＥＱＳＧＹＹＡＣＬＳＫＥＴＰＡＥＥＡＳＨ
ＹＬＹＬＫＡＲＶＣＥＮＣＶＥＶＤ
【０１７９】
リスザルＣＤ３イプシロン
ヌクレオチド
ＣＡＧＧＡＣＧＧＴＡＡＴＧＡＡＧＡＧＡＴＴＧＧＴＧＡＴＡＣＴＡＣＣＣＡＧＡＡＣＣ
ＣＡＴＡＴＡＡＡＧＴＴＴＣＣＡＴＣＴＣＡＧＧＡＡＣＣＡＣＡＧＴＡＡＣＡＣＴＧＡＣ
ＡＴＧＣＣＣＴＣＧＧＴＡＴＧＡＴＧＧＡＣＡＧＧＡＡＡＴＡＡＡＡＴＧＧＣＴＣＧＴＡ
ＡＡＴＧＡＴＣＡＡＡＡＣＡＡＡＧＡＡＧＧＴＣＡＴＧＡＧＧＡＣＣＡＣＣＴＧＴＴＡＣ
ＴＧＧＡＡＧＡＴＴＴＴＴＣＡＧＡＡＡＴＧＧＡＡＣＡＡＡＧＴＧＧＴＴＡＴＴＡＴＧＣ
ＣＴＧＣＣＴＣＴＣＣＡＡＡＧＡＧＡＣＣＣＣＣＡＣＡＧＡＡＧＡＧＧＣＧＡＧＣＣＡＴ
ＴＡＴＣＴＣＴＡＣＣＴＧＡＡＧＧＣＡＡＧＡＧＴＧＴＧＴＧＡＧＡＡＣＴＧＣＧＴＧＧ
ＡＧＧＴＧＧＡＴ
【０１８０】
アミノ酸（配列番号７）
ＱＤＧＮＥＥＩＧＤＴＴＱＮＰＹＫＶＳＩＳＧＴＴＶＴＬＴＣＰＲＹＤＧＱＥＩＫＷＬＶ
ＮＤＱＮＫＥＧＨＥＤＨＬＬＬＥＤＦＳＥＭＥＱＳＧＹＹＡＣＬＳＫＥＴＰＴＥＥＡＳＨ
ＹＬＹＬＫＡＲＶＣＥＮＣＶＥＶＤ
【実施例２】
【０１８１】
２．ヒト、および異なる非チンパンジー霊長動物のＣＤ３イプシロンのＮ末端におけるア

ミノ酸１～２７に結合する異種間特異的単鎖抗体断片（ｓｃＦｖ）の作製
２．１．可溶性の異種タンパク質への融合によりその天然のＣＤ３環境から分離されたＣＤ３イプシロンのＮ末端を用いるマウスの免疫化
ｂａｌｂ／ｃ×Ｃ５７ｂｌａｃｋ交配による１０週齢のＦ１マウスを、ヒトおよび／またはコモンリスザルの成熟ＣＤ３イプシロン鎖の最Ｎ末端におけるアミノ酸１～２７を保有するＣＤ３イプシロン－Ｆｃ融合タンパク質（ＣＤ３　１～２７－Ｆｃ）により免疫化した。この目的のために、マウス１匹当たり、３００ｕｌのＰＢＳ中に１０ナノモルのチオエート修飾されたＣｐＧ－オリゴヌクレオチド（５’－ｔｃｃａｔｇａｃｇｔｔｃｃｔｇａｔｇｃｔ－３’）（配列番号３４３）を伴う４０μｇのＣＤ３　１～２７－Ｆｃ融合タンパク質を腹腔内投与した。２１日後、４２日後、また、場合によって、６３日後に、同じ方法で、マウスに追加投与による免疫化を施した。最初の追加投与による免疫化の１０日後において、血液試料を採取し、ＥＬＩＳＡにより、ＣＤ３　１～２７－Ｆｃ融合タンパク質に対する抗体血清力価を調べた。さらに、標準的なプロトコールに従うフローサイトメトリーにより、ＣＤ３陽性のヒトＴ細胞株であるＨＰＢａｌｌに対する力価を調べた。血清力価は、免疫化しなかった動物におけるより、免疫化した動物において著明に高かった。
【０１８２】
２．２．マウス免疫抗体ｓｃＦｖライブラリーの作製：抗体組合せライブラリーおよびファージディスプレイの構築
最後の注射の３日後において、標準的なプロトコールに従い、マウス脾臓細胞を回収し、全ＲＮＡを調製した。
【０１８３】
マウス免疫グロブリン（Ｉｇ）軽鎖（カッパ）可変領域（ＶＫ）、およびＩｇ重鎖可変領域（ＶＨ）のＤＮＡ断片によるライブラリーを、マウス脾臓ＲＮＡに対してＶＫ特異的プライマーおよびＶＨ特異的プライマーを用いるＲＴ－ＰＣＲにより構築した。
【０１８４】
増幅された重鎖Ｖ断片には５’－ＸｈｏＩ認識部位および３’－ＢｓｔＥＩＩ認識部位、また、増幅されたＶＫ　ＤＮＡ断片には５’－ＳａｃＩ認識部位および３’－ＳｐｅＩ認識部位をもたらす形で、プライマーをデザインした。
【０１８５】
ＶＨ　ＤＮＡ断片のＰＣＲ増幅には、８つの異なる５’－ＶＨファミリー特異的プライマー（ＭＶＨ１（ＧＣ）ＡＧ　ＧＴＧ　ＣＡＧ　ＣＴＣ　ＧＡＧ　ＧＡＧ　ＴＣＡ　ＧＧＡ　ＣＣＴ（配列番号３４４）；ＭＶＨ２　ＧＡＧ　ＧＴＣ　ＣＡＧ　ＣＴＣ　ＧＡＧ　ＣＡＧ　ＴＣＴ　ＧＧＡ　ＣＣＴ（配列番号３４５）；ＭＶＨ３　ＣＡＧ　ＧＴＣ　ＣＡＡ　ＣＴＣ　ＧＡＧ　ＣＡＧ　ＣＣＴ　ＧＧＧ　ＧＣＴ（配列番号３４６）；ＭＶＨ４　ＧＡＧ　ＧＴＴ　ＣＡＧ　ＣＴＣ　ＧＡＧ　ＣＡＧ　ＴＣＴ　ＧＧＧ　ＧＣＡ（配列番号３４７）；ＭＶＨ５　ＧＡ（ＡＧ）　ＧＴＧ　ＡＡＧ　ＣＴＣ　ＧＡＧ　ＧＡＧ　ＴＣＴ　ＧＧＡ　ＧＧＡ（配列番号３４８）；ＭＶＨ６　ＧＡＧ　ＧＴＧ　ＡＡＧ　ＣＴＴ　ＣＴＣ　ＧＡＧ　ＴＣＴ　ＧＧＡ　ＧＧＴ（配列番号３４９）；ＭＶＨ７　ＧＡＡ　ＧＴＧ　ＡＡＧ　ＣＴＣ　ＧＡＧ　ＧＡＧ　ＴＣＴ　ＧＧＧ　ＧＧＡ（配列番号３５０）；ＭＶＨ８　ＧＡＧ　ＧＴＴ　ＣＡＧ　ＣＴＣ　ＧＡＧ　ＣＡＧ　ＴＣＴ　ＧＧＡ　ＧＣＴ（配列番号３５１））の各々を、１つの３’－ＶＨプライマー（３’ＭｕＶＨＢｓｔＥＩＩ　ｔｇａ　ｇｇａ　ｇａｃ　ｇｇｔ　ｇａｃ　ｃｇｔ　ｇｇｔ　ｃｃｃ　ｔｔｇ　ｇｃｃ　ｃｃａ　ｇ（配列番号３５２））と組み合わせ；ＶＫ鎖断片のＰＣＲ増幅には、７つの異なる５’－ＶＫファミリー特異的プライマー（ＭＵＶＫ１　ＣＣＡ　ＧＴＴ　ＣＣＧ　ＡＧＣ　ＴＣＧ　ＴＴＧ　ＴＧＡ　ＣＴＣ　ＡＧＧ　ＡＡＴ　ＣＴ（配列番号３５３）；ＭＵＶＫ２　ＣＣＡ　ＧＴＴ　ＣＣＧ　ＡＧＣ　ＴＣＧ　ＴＧＴ　ＴＧＡ　ＣＧＣ　ＡＧＣ　ＣＧＣ　ＣＣ（配列番号３５４）；ＭＵＶＫ３　ＣＣＡ　ＧＴＴ　ＣＣＧ　ＡＧＣ　ＴＣＧ　ＴＧＣ　ＴＣＡ　ＣＣＣ　ＡＧＴ　ＣＴＣ　ＣＡ（配列番号３５５）；ＭＵＶＫ４　ＣＣＡ　ＧＴＴ　ＣＣＧ　ＡＧＣ　ＴＣＣ　ＡＧＡ　ＴＧＡ　ＣＣＣ　ＡＧＴ　ＣＴＣ

ＣＡ（配列番号３５６）；ＭＵＶＫ５　ＣＣＡ　ＧＡＴ　ＧＴＧ　ＡＧＣ　ＴＣＧ　ＴＧＡ　ＴＧＡ　ＣＣＣ　ＡＧＡ　ＣＴＣ　ＣＡ（配列番号３５７）；ＭＵＶＫ６　ＣＣＡ　ＧＡＴ　ＧＴＧ　ＡＧＣ　ＴＣＧ　ＴＣＡ　ＴＧＡ　ＣＣＣ　ＡＧＴ　ＣＴＣ　ＣＡ（配列番号３５８）；ＭＵＶＫ７　ＣＣＡ　ＧＴＴ　ＣＣＧ　ＡＧＣ　ＴＣＧ　ＴＧＡ　ＴＧＡ　ＣＡＣ　ＡＧＴ　ＣＴＣ　ＣＡ（配列番号３５９））の各々を、１つの３’－ＶＫプライマー（３’ＭｕＶｋＨｉｎｄＩＩＩ／ＢｓｉＷ１　ｔｇｇ　ｔｇｃ　ａｃｔ　ａｇｔ　ｃｇｔ　ａｃｇ　ｔｔｔ　ｇａｔ　ｃｔｃ　ａａｇ　ｃｔｔ　ｇｇｔ　ｃｃｃ（配列番号３６０））と組み合わせた。

【０１８６】

以下のＰＣＲプログラム：９４℃で２０秒間にわたる変性；５２℃で５０秒間にわたるプライマーアニーリング；および７２℃で６０秒間にわたるプライマー伸長を用い、４０サイクルにわたり増幅した後に、７２℃で１０分間にわたり最後の伸長を行った。

【０１８７】

４５０ｎｇのカッパ軽鎖断片（ＳａｃＩ－ＳｐｅＩで消化した）を、１４００ｎｇのファージミドであるｐＣｏｍｂ３Ｈ５Ｂｈｉｓ（ＳａｃＩ－ＳｐｅＩで消化した；大型断片）とライゲーションした。次いで、結果として得られる抗体組合せライブラリーを、電気穿孔（２．５ｋＶ、０．２ｃｍのギャップキュベット、２５ｕＦＤ、２００オーム、Ｂｉｏｒａｄ社製、ｇｅｎｅ－ｐｕｌｓｅｒ）により、３００ｕｌのエレクトロコンピテント大腸菌ＸＬ１　Ｂｌｕｅ細胞内へと形質転換し、その結果として、サイズが個別クローン10^7個を超えるライブラリーを得た。１時間にわたる表現型発現の後、陽性の形質転換体を、一晩にわたり、１００ｍｌの液体スーパーブロース（ＳＢ）培地中においてｐＣｏｍｂ３Ｈ５ＢＨｉｓベクターによりコードされるカルベニシリン耐性について選択した。次いで、遠心分離により細胞を回収し、市販されるプラスミド調製キット（Ｑｉａｇｅｎ社製）を用いて、プラスミド調製を実施した。

【０１８８】

ＶＫライブラリーを含有する、２８００ｎｇのこのプラスミドＤＮＡ（ＸｈｏＩ－ＢｓｔＥＩＩで消化した；大型断片）を、９００ｎｇの重鎖Ｖ断片（ＸｈｏＩ－ＢｓｔＥＩＩで消化した）とライゲーションし、再度、電気穿孔（２．５ｋＶ、０．２ｃｍのギャップキュベット、２５ｕＦＤ、２００オーム）により、エレクトロコンピテント大腸菌ＸＬ１Ｂｌｕｅ細胞による２つの３００ｕｌアリコート中へと形質転換し、その結果として、サイズが個別クローン10^7個を超える、全ＶＨ－ＶＫ　ｓｃＦｖ（単鎖可変断片）ライブラリーを得た。

【０１８９】

表現型を発現させ、カルベニシリンに対して緩徐に適応させた後で、抗体ライブラリーを含有する大腸菌細胞を、ＳＢ－カルベニシリン（５０ｕｇ／ｍＬ）選択培地へと移した。次いで、抗体ライブラリーを含有する大腸菌細胞に、感染用量である10^{12}個のヘルパーファージＶＣＳＭ１３粒子を感染させ、その結果として、線維状Ｍ１３ファージを生成および分泌させるが、この場合、ファージ粒子は、マウスｓｃＦｖ断片をコードする一本鎖のｐＣｏｍｂ３Ｈ５ＢＨｉｓ－ＤＮＡを含有し、ファージコートタンパク質ＩＩＩへの翻訳融合体として、対応するｓｃＦｖタンパク質を提示した。その後、抗体ライブラリーを提示するこのファージプールを用いて、抗原結合実体を選択した。

【０１９０】

２．３．ファージディスプレイに基づくＣＤ３特異性結合剤の選択

ＰＥＧ８０００／ＮａＣｌ沈殿および遠心分離により、個々の培養物上清から、クローニングされたｓｃＦｖレパートリーを保有するファージライブラリーを回収した。約10^{11}～10^{12}個のｓｃＦｖファージ粒子を、０．４ｍｌのＰＢＳ／０．１％ＢＳＡ中に再懸濁させ、緩徐に撹拌しながら、氷上で１時間にわたり、10^5～10^7個のＪｕｒｋａｔ細胞（ＣＤ３陽性ヒトＴ細胞株）と共にインキュベートした。これらのＪｕｒｋａｔ細胞は、ウシ胎仔血清（１０％）、グルタミン、およびペニシリン／ストレプトマイシンにより強化したＲＰＭＩ培地中であらかじめ培養し、遠心分離により回収し、ＰＢＳ中で

洗浄し、ＰＢＳ／１％ＦＣＳ（Ｎａアジドを含有する）中に再懸濁させた。Ｊｕｒｋａｔ細胞に特異的に結合しないｓｃＦｖファージは、ＰＢＳ／１％ＦＣＳ（Ｎａアジドを含有する）を伴う最大５回にわたる洗浄ステップにより除去する。洗浄後、ｐＨ２．２のＨＣｌ－グリシン中で細胞を再懸濁させる（その後のボルテクシングを伴う１０分間にわたるインキュベーション）ことにより、細胞から結合実体を溶出させ、ｐＨ１２の２Ｍトリスにより中和させた後に、溶出物を用いて、新鮮な未感染の大腸菌ＸＬ１　Ｂｌｕｅ培養物に感染させた（ＯＤ６００＞０．５）。ヒトｓｃＦｖ断片をコードするファージミドコピーの形質導入に成功した大腸菌細胞を含有する大腸菌培養物を、さらに、カルベニシリン耐性について選択し、その後、これにＶＣＭＳ　１３ヘルパーファージを感染させて、抗体ディスプレイおよびｉｎ　ｖｉｔｒｏにおける選択の第２ラウンドを開始させた。通常、計４～５ラウンドにわたり選択を実施した。

【０１９１】

２．４．ＣＤ３特異性結合剤についてのスクリーニング

選択後、大腸菌培養物から、４～５ラウンドのパニングに対応するプラスミドＤＮＡを単離した。可溶性のｓｃＦｖタンパク質を作製するため、プラスミドからＶＨ－ＶＬ－ＤＮＡ断片を切り出した（ＸｈｏＩ－ＳｐｅＩ）。発現構築物（例えば、ｓｃＦｖ）が、ｓｃＦｖとＨｉｓ６タグとの間にＦｌａｇタグ（ＴＧＤ　ＹＫＤＤＤＤＫ）を包含し、また、さらなるファージタンパク質を欠失させる点で元のｐＣｏｍｂ３Ｈ５ＢＨｉｓとは異なるプラスミドである、ｐＣｏｍｂ３Ｈ５ＢＦｌａｇ／Ｈｉｓ内における同じ制限部位により、これらの断片をクローニングした。ライゲーション後、プラスミドＤＮＡの各プール（パニングのラウンドが異なる）を、熱ショックコンピテント大腸菌のＴＧ１株またはＸＬＩ　ｂｌｕｅ株１００μｌ中へと形質転換し、カルベニシリンＬＢ寒天上へと播種した。単一のコロニーを採取して、１００ｕｌのＬＢカルベニシリン（５０ｕｇ／ｍｌ）中へと播種した。

【０１９２】

ＶＬセグメントおよびＶＨセグメントを含有するｐＣｏｍｂ３Ｈ５ＢＦｌａｇ／Ｈｉｓにより形質転換された大腸菌は、遺伝子ＩＩＩ断片を切除し、また、１ｍＭ　ＩＰＴＧにより誘導した後で、十分な量で可溶性のｓｃＦｖを生成する。適切なシグナル配列により、ｓｃＦｖ鎖はペリプラズム内へと移出され、そこで、機能的な立体構造へと折り畳まれる。

【０１９３】

小スケールのペリプラズム調製物用に、形質転換プレートから単一の大腸菌ＴＧ１株による細菌コロニーを採取し、２０ｍＭ　ＭｇＣｌ２および５０μｇ／ｍｌのカルベニシリンを補充したＳＢ培地（例えば、１０ｍｌ）中で培養した（また、回収後、ＰＢＳ（例えば、１ｍｌ）中に再溶解させた）。－７０℃における凍結および３７℃における融解の４ラウンドを介する温度ショックにより細菌の外膜を破壊し、ｓｃＦｖを包含する可溶性のペリプラズムタンパク質を上清中へと放出させた。遠心分離により、完全細胞および細胞破砕物を除去した後で、ヒト抗ヒトＣＤ３－ｓｃＦｖを含有する上清を回収し、さらなる検討に用いた。

【０１９４】

２．５．ＣＤ３特異性結合剤の同定

そのＮ末端において、ＣＤ３イプシロンのＮ末端における最初の２７アミノ酸を提示する異種タンパク質を、それらの表面において発現する真核細胞上におけるフローサイトメトリーにより、単離ｓｃＦｖの結合について調べた。

【０１９５】

実施例４で説明する通り、ヒトＴ細胞受容体複合体の成熟ＣＤ３イプシロン鎖のＮ末端配列のうちの最初のアミノ酸１～２７（アミノ酸配列：ＱＤＧＮＥＥＭＧＧＩＴＱＴＰＹＫＶＳＩＳＧＴＴＶＩＬＴ：配列番号２）を、該Ｎ末端が、細胞の外面に位置するように、膜貫通タンパク質ＥｐＣＡＭのＮ末端に融合させた。さらに、Ｎ末端における１～２７のＣＤ３イプシロン配列と、ＥＰＣＡＭ配列との間に、ＦＬＡＧエピトープを挿入した。

ヒト胚性腎（ＨＥＫ）細胞およびチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞内において、この融合生成物を発現させた。

【０１９６】

他の霊長動物種の成熟ＣＤ３イプシロンの最Ｎ末端における２７アミノ酸を提示する真核細胞も、コモンリスザル（リスザル）（ＣＤ３イプシロンのＮ末端におけるアミノ酸配列：ＱＤＧＮＥＥＩＧＤＴＴＱＮＰＹＫＶＳＩＳＧＴＴＶＴＬＴ：配列番号８）、コモンマーモセット（ＣＤ３イプシロンのＮ末端におけるアミノ酸配列：ＱＤＧＮＥＥＭＧＤＴＴＱＮＰＹＫＶＳＩＳＧＴＴＶＴＬＴ：配列番号４）、およびワタボウシタマリン（ＣＤ３イプシロンのＮ末端におけるアミノ酸配列：ＱＤＧＮＥＥＭＧＤＴＴＱＮＰＹＫＶＳＩＳＧＴＴＶＴＬＴ：配列番号６）について、同じ方式で調製した。

【０１９７】

フローサイトメトリーのため、２．５×１０^{5}個の細胞を、５０ｕｌの上清、または２％ＦＣＳを伴う５０μｌのＰＢＳ中に５μｇ／ｍｌの精製構築物と共にインキュベートした。構築物の結合は、２％ＦＣＳを伴う５０μｌのＰＢＳ中に２μｇ／ｍｌの抗Ｈｉｓ抗体（ドイツ、ヒルデン、Ｑｉａｇｅｎ　ＧｍｂＨ社製、ＢＳＡ非含有、ペンタＨｉｓ抗体）により検出した。第２ステップの試薬として、２％ＦＣＳ（ドイツ、ハンブルグ、Ｄｉａｎｏｖａ社製）を伴う５０μｌのＰＢＳ中において１：１００に希釈した、アフィニティー精製Ｒ－フィコエリトリンコンジュゲートヤギ抗マウスＩｇＧ（Ｆｃガンマ断片特異的）Ｆ（ａｂ’）２断片を、用いた。試料は、ＦＡＣＳｓｃａｎ（ドイツ、ハイデルベルク、ＢＤ　ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ社製）上において測定した。

【０１９８】

常に、ヒトおよび異なる霊長動物（例えば、リスザル、コモンマーモセット、ワタボウシタマリン）の初代Ｔ細胞上における、前出の段落で説明したフローサイトメトリーにより、結合を確認した。

【０１９９】

２．６．非ヒトＣＤ３イプシロン特異的ｓｃＦｖのヒト／ヒト化同等物の作製

マウス抗ＣＤ３　ｓｃＦｖのＶＨ領域を、ヒト生殖細胞系列抗体のアミノ酸配列に対して整列した。非ヒトＶＨに対して最も緊密な相同性を有するヒト生殖細胞系列抗体のＶＨ配列を選択し、２つのアミノ酸配列の直接的なアライメントを実施した。ヒトＶＨフレームワーク領域と異なる非ヒトＶＨのフレームワーク残基（「異なるフレームワーク位置」）が多数存在した。これらの残基のうちの一部は、その標的に対する抗体の結合および活性に奇与しうる。

【０２００】

マウスＣＤＲを含有し、また、選択されたヒトＶＨ配列と異なる各フレームワーク位置において両方の可能性（ヒトアミノ酸残基、また、母体であるマウスアミノ酸残基）を含有するライブラリーを構築するため、縮退オリゴヌクレオチドを合成した。これらのオリゴヌクレオチドは、異なる位置において、７５％の確率でヒト残基、また、２５％の確率でマウス残基を組み込む。１つのヒトＶＨの場合、例えば、これらのオリゴヌクレオチドのうち、末端の約２０ヌクレオチドの連なりにおいて重複する６オリゴヌクレオチドを合成しなければならなかった。この目的に適う第２のプライマーはいずれも、アンチセンスプライマーであった。オリゴヌクレオチド内におけるその後のクローニングに必要な制限部位は欠失させた。

【０２０１】

全Ｖ配列の範囲にわたるのに必要とされたプライマーの数に応じて、これらのプライマーは、６０～９０ヌクレオチドの長さでありうる。

【０２０２】

これらの、例えば、６つのプライマーを等量で混合し（例えば、２０μｌのＰＣＲ反応物に対して１μｌずつの各プライマー（２０～１００μＭのプライマー原液））、ＰＣＲ緩衝液、ヌクレオチド、およびＴａｑポリメラーゼからなるＰＣＲ混合物に添加した。この混合物を、ＰＣＲサイクラー内において、９４℃で３分間、６５℃で１分間、６２℃で

１分間、５９℃で１分間、５６℃で１分間、５２℃で１分間、５０℃で１分間、また、７２℃で１０分間にわたりインキュベートした。その後、標準的な方法に従い、産物をアガロースゲル電気泳動にかけ、該ゲルから、２００～４００のサイズの産物を単離した。

【０２０３】

次いで、このＰＣＲ産物を、Ｎ末端およびＣ末端において適切なクローニング制限部位を組み込むプライマーを用いる標準的なＰＣＲ反応のための鋳型として用いた。標準的な方法に従うアガロースゲル電気泳動により、適正なサイズ（ＶＨの場合、約３５０ヌクレオチド）のＤＮＡ断片を単離した。この方法で、十分なＶＨ　ＤＮＡ断片を増幅した。こうして、このＶＨ断片を、各々が、それぞれの異なるフレームワーク位置において異なる量のヒト残基およびマウス残基を有するＶＨ断片のプール（ヒト化ＶＨのプール）とした。マウス抗ＣＤ３　ｓｃＦｖのＶＬ領域についても同じ手順を実施した（ヒト化ＶＬのプール）。

【０２０４】

次いで、ファージディスプレイベクターｐＣｏｍｂ３Ｈ５Ｂｈｉｓ内において、ヒト化ＶＨのプールをヒト化ＶＬのプールと組み合わせて、そこから（線維状ファージ上における提示後に）抗ＣＤ３結合剤が、非ヒト（マウス）抗ＣＤ３親ｓｃＦｖについて上記で説明した通りに、選択、スクリーニング、同定、および確認される、機能的ｓｃＦｖのライブラリーを形成した。次いで、好ましい特性およびアミノ酸配列について、単一のクローンを解析した。アミノ酸配列の相同性においてヒト生殖細胞系列Ｖセグメントに最も緊密なｓｃＦｖが好ましく、ＶＨのＣＤＲ　ＩおよびＩＩ、ならびにＶＬカッパのＣＤＲ　ＩおよびＩＩ、またはＶＬラムダのＣＤＲ　ＩおよびＩＩのうちの少なくとも１つのＣＤＲが、すべてのヒト生殖細胞系列Ｖセグメントのうちで最も緊密なそれぞれのＣＤＲに対して、８０％を超えるアミノ酸配列の同一性を示すｓｃＦｖが特に好ましい。以下の実施例９、１６、および２４で説明する通り、抗ＣＤ３　ｓｃＦｖを、組換え二重特異性単鎖抗体へと転換した。

【実施例３】

【０２０５】

３．ヒトＣＤ３イプシロン鎖のＮ末端におけるアミノ酸１～２７をＩｇＧ１のＦｃ部分に融合させた組換え融合タンパク質（ＣＤ３　１～２７－Ｆｃ）の作製

３．１．ＣＤ３　１～２７－Ｆｃのクローニングおよび発現

標準的なプロトコールに従う遺伝子合成により、ヒト免疫グロブリンＩｇＧ１のヒンジ領域およびＦｃガンマ領域に融合させた、ヒトＣＤ３イプシロン鎖のＮ末端におけるアミノ酸１～２７のコード配列、ならびに６ヒスチジンタグを得た（該組換え融合タンパク質のｃＤＮＡ配列およびアミノ酸配列を、配列番号２３０および２２９に列挙する）。遺伝子合成断片は、まず、真核細胞内において該構築物を発現させるためのコザック部位、次いで、１９アミノ酸の免疫グロブリンリーダーペプチド、次いで、インフレームで、成熟ヒトＣＤ３イプシロン鎖の細胞外部分のうちの最初の２７アミノ酸のコード配列、次いで、インフレームで、ヒトＩｇＧ１のヒンジ領域およびＦｃガンマ部分のコード配列、次いで、インフレームで、６ヒスチジンタグのコード配列、ならびに終止コドンを含有するようにデザインした（図１）。遺伝子合成断片はまた、融合タンパク質をコードするｃＤＮＡの始点および終点には、制限部位を導入するようにもデザインした。５’端においてＥｃｏＲＩ、また、３’端においてＳａｌＩの制限部位を導入し、以下のクローニング手順で用いる。標準的なプロトコールに従い、ＥｃｏＲＩおよびＳａｌＩを介して、遺伝子合成断片を、ｐＥＦ－ＤＨＦＲ（ｐＥＦ－ＤＨＦＲは、Ｍａｃｋら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　９２（１９９５）、７０２１～７０２５；およびＲａｕｍら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ　５０（２００１）、１４１～１５０において説明されている）と称するプラスミド内へとクローニングした。製造元のプロトコールに従い、配列を検証したプラスミドを用いて、ＦｒｅｅＳｔｙｌｅ　２９３発現システム（ドイツ、カールスルーエ、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　ＧｍｂＨ社製）内においてトランスフェクションを行った。３日後において、トランスフェクタントの細胞培養

物上清を回収し、ＥＬＩＳＡアッセイにおいて、組換え構築物の存在について調べた。ヤギ抗ヒトＩｇＧ　Ｆｃガンマ断片特異性抗体（英国、サフォーク州、ニューマーケット、Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ　Ｅｕｒｏｐｅ社から購入した）を、ＰＢＳ中において５μｇ／ｍｌまで希釈し、ウェル当たり１００μｌで、ＭａｘｉＳｏｒｐ９６ウェルＥＬＩＳＡプレート（ドイツ、ヴィースバーデン、Ｎｕｎｃ　ＧｍｂＨ　＆　Ｃｏ．ＫＧ社製）上へとコーティングし、４℃で一晩にわたり静置した。ウェルを、０．０５％Ｔｗｅｅｎ２０を伴うＰＢＳ（ＰＢＳ／Ｔｗｅｅｎ）により洗浄し、室温（ＲＴ）で６０分間にわたり、ＰＢＳ中３％のＢＳＡ（ウシアルブミン、画分Ｖ；ドイツ、タウフキルヒェン、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｈｅｍｉｅ　ＧｍｂＨ社製）によりブロッキングした。その後、ウェルを、ＰＢＳ／Ｔｗｅｅｎにより再度洗浄し、次いで、ＲＴで６０分間にわたり、細胞培養物上清と共にインキュベートした。洗浄後、ウェルを、ＲＴで６０分間にわたり、１％ＢＳＡを伴うＰＢＳ中において１：５００に希釈した、ペルオキシダーゼコンジュゲート抗Ｈｉｓ６抗体（ドイツ、マンハイム、ＳＩＧＭＡＦＡＳＴ社、Ｒｏｃｈｅ　Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ　ＧｍｂＨ社）と共にインキュベートした。その後、ウェルを、２００μｌのＰＢＳ／Ｔｗｅｅｎにより洗浄し、また、製造元のプロトコールに従い、１００μｌのＳＩＧＭＡＦＡＳＴ　ＯＰＤ（ＳＩＧＭＡＦＡＳＴ　ＯＰＤ［ｏ－フェニレンジアミンジヒドロクロリド］基質溶液（ドイツ、タウフキルヒェン、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｈｅｍｉｅ　ＧｍｂＨ社製））を添加した。１００μｌの１Ｍ　H_2SO_4を添加することにより反応を停止させた。ＰｏｗｅｒＷａｖｅＸマイクロプレート分光光度計（米国、バーモント州、ウィヌースキー、ＢｉｏＴｅｋ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ社製）上で、４９０ｎｍにおける発色反応を測定し、６２０ｎｍにおけるバックグラウンドの吸収を差し引いた。図２に示す通り、陰性対照として用いた、モックトランスフェクトＨＥＫ　２９３細胞による非関連上清と比較して、構築物の存在が明確に検出された。

【０２０６】

３．２．ＣＤ３　１～２７－Ｆｃに対する異種間特異的単鎖抗体の結合についてのアッセイ

ＥＬＩＳＡアッセイにより、ＣＤ３　１～２７－Ｆｃに対する、ペリプラズム内で発現させた、ＣＤ３イプシロンに特異的な異種間特異的単鎖抗体の粗調製物の結合について調べた。ヤギ抗ヒトＩｇＧ　Ｆｃガンマ断片特異性抗体（英国、サフォーク州、ニューマーケット、Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ　Ｅｕｒｏｐｅ社）を、ＰＢＳ中において５μｇ／ｍｌまで希釈し、ウェル当たり１００μｌで、ＭａｘｉＳｏｒｐ　９６ウェルＥＬＩＳＡプレート（ドイツ、ヴィースバーデン、Ｎｕｎｃ　ＧｍｂＨ　＆　Ｃｏ．ＫＧ社製）上へとコーティングし、４℃で一晩にわたり静置した。ウェルを、０．０５％Ｔｗｅｅｎ２０を伴うＰＢＳ（ＰＢＳ／Ｔｗｅｅｎ）により洗浄し、室温（ＲＴ）で６０分間にわたり、ＰＢＳ中３％のＢＳＡ（ウシアルブミン、画分Ｖ；ドイツ、タウフキルヒェン、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｈｅｍｉｅ　ＧｍｂＨ社製）によりブロッキングした。その後、ウェルを、ＰＢＳ／Ｔｗｅｅｎにより洗浄し、ＲＴで６０分間にわたり、ＣＤ３　１～２７－Ｆｃ構築物を発現する細胞培養物上清と共にインキュベートした。ＰＢＳ／Ｔｗｅｅｎによりウェルを洗浄し、室温で６０分間にわたり、上記で説明した通りにペリプラズム内で発現させた、異種間特異的単鎖抗体の粗調製物と共にインキュベートした。ＰＢＳ／Ｔｗｅｅｎによる洗浄後、ウェルを、１％ＢＳＡを伴うＰＢＳ中において１：１００００に希釈した、ペルオキシダーゼコンジュゲート抗Ｆｌａｇ　Ｍ２抗体（ドイツ、タウフキルヒェン、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｈｅｍｉｅ　ＧｍｂＨ社製）と共にインキュベートした。ＰＢＳ／Ｔｗｅｅｎによりウェルを洗浄し、また、製造元のプロトコールに従い、１００μｌのＳＩＧＭＡＦＡＳＴ　ＯＰＤ（ＳＩＧＭＡＦＡＳＴ　ＯＰＤ［ｏ－フェニレンジアミンジヒドロクロリド］基質溶液（ドイツ、タウフキルヒェン、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｈｅｍｉｅ　ＧｍｂＨ社製））と共にインキュベートした。１００μｌの１Ｍ　H_2SO_4を添加することにより発色反応を停止させ、ＰｏｗｅｒＷａｖｅＸマイクロプレート分光光度計（米国、バーモント州、ウィヌースキ

ー、ＢｉｏＴｅｋ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ社製）上で、４９０ｎｍにおける発色反応を測定し、６２０ｎｍにおけるバックグラウンドの吸収を差し引いた。マウス抗ＣＤ３単鎖抗体と比較して、ＣＤ３　１～２７－Ｆｃ構築物に対する、ＣＤ３イプシロンに特異的な異種間特異的単鎖抗体の強力な結合が観察された（図３）。

【実施例４】

【０２０７】

４．異なる非チンパンジー霊長動物に由来するＣＤ３イプシロンのＮ末端におけるアミノ酸１～２７を、カニクイザルに由来するＥｐＣＡＭに融合させた、組換え膜貫通融合タンパク質（ＣＤ３　１～２７－ＥｐＣＡＭ）の作製

４．１．ＣＤ３　１～２７－ＥｐＣＡＭのクローニングおよび発現

異なる非チンパンジー霊長動物（マーモセット、タマリン、リスザル）およびブタから、ＣＤ３イプシロンを単離した。標準的なプロトコールに従う遺伝子合成により、Ｆｌａｇタグを付したカニクイザルＥｐＣＡＭのＮ末端に融合させた、成熟ヒト、成熟コモンマーモセット（ｃｏｍｍｏｎ　ｍａｒｍｏｓｅｔ（Ｃａｌｌｉｔｈｒｉｘ　ｊａｃｃｈｕｓ））、成熟ワタボウシタマリン（ｃｏｔｔｏｎｔｏｐ　ｔａｍａｒｉｎ（Ｓａｇｕｉｎｕｓ　ｏｅｄｉｐｕｓ））、成熟コモンリスザル（ｃｏｍｍｏｎ　ｓｑｕｉｒｒｅｌ　ｍｏｎｋｅｙ（Ｓａｉｍｉｒｉ　ｓｃｉｕｒｅｕｓ））、および成熟家畜ブタ（ｄｏｍｅｓｔｉｃ　ｓｗｉｎｅ（Ｓｕｓ　ｓｃｒｏｆａ）；陰性対照として用いた）のＣＤ３イプシロン鎖のＮ末端におけるアミノ酸１～２７のコード配列を得た（該組換え融合タンパク質のｃＤＮＡ配列およびアミノ酸配列を、配列番号２３１～２４０に列挙する）。遺伝子合成断片は、まず、標的発現ベクター内に既に存在する１９アミノ酸の免疫グロブリンリーダーペプチドのコード配列との、適正なリーディングフレーム内における融合を可能とするＢｓｒＧＩ部位、次いで、インフレームで、成熟ＣＤ３イプシロン鎖の細胞外部分のうちのＮ末端におけるアミノ酸１～２７のコード配列、次いで、インフレームで、Ｆｌａｇタグのコード配列、次いで、インフレームで、成熟カニクイザルＥｐＣＡＭ膜貫通タンパク質を含有するようにデザインした（図４）。遺伝子合成断片はまた、融合タンパク質をコードするｃＤＮＡの終点において制限部位を導入するようにもデザインした。５’端においてＢｓｒＧＩ、また、３’端においてＳａｌＩの制限部位を導入し、以下のクローニング手順で用いた。次いで、標準的なプロトコールに従い、ＢｓｒＧＩおよびＳａｌＩを介して、遺伝子合成断片を、１９アミノ酸の免疫グロブリンリーダーペプチドのコード配列を既に含有する、ｐＥＦ－ＤＨＦＲ（ｐＥＦ－ＤＨＦＲは、Ｍａｃｋら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　９２（１９９５）、７０２１～７０２５において説明されている）と称するプラスミドの派生物内へとクローニングした。製造元のプロトコールに従い、ＭＡＴｒａ－Ａ試薬（ドイツ、ゲッティンゲン、ＩＢＡ　ＧｍｂＨ社製）、また、１７５ｍｌの細胞培養フラスコ内における付着性２９３－ＨＥＫ細胞用の１２μｇのプラスミドＤＮＡを用いて、２９３－ＨＥＫ細胞に一過性にトランスフェクトするのに、配列を検証したプラスミドを用いた。細胞培養の３日後において、標準的なプロトコールに従うＦＡＣＳアッセイにより、トランスフェクタントを、組換え膜貫通タンパク質の細胞表面における発現について調べた。この目的のために、２．５×10^5個の細胞を、２％ＦＣＳを伴うＰＢＳ中に５μｇ／ｍｌの抗Ｆｌａｇ　Ｍ２抗体（ドイツ、タウフキルヒエン、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｈｅｍｉｅ　ＧｍｂＨ社製）と共にインキュベートした。２％ＦＣＳを伴うＰＢＳ中において１：１００に希釈した、アフィニティー精製Ｒ－フィコエリトリンコンジュゲートヤギ抗マウスＩｇＧ　Ｆｃガンマ断片特異的Ｆ（ａｂ’）２断片（英国、サフォーク州、ニューマーケット、Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ　Ｅｕｒｏｐｅ社製）により、結合した抗体を検出した。試料は、ＦＡＣＳｃａｌｉｂｕｒ（ドイツ、ハイデルベルク、ＢＤ　ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ社製）上で測定した。トランスフェクトされた細胞上における、カニクイザルＥｐＣＡＭ、ならびにヒトＣＤ３イプシロン鎖、マーモセットＣＤ３イプシロン鎖、タマリンＣＤ３イプシロン鎖、リスザルＣＤ３イプシロン鎖、およびブタＣＤ３イプシロン鎖それぞれのＮ末端におけるアミノ酸１～２７からなる、Ｆｌａｇタグを付した組換え膜貫通融合タンパク質の

発現が、明確に検出された。

【０２０８】

４．２．ＣＤ３　１～２７－ＥｐＣＡＭに対する異種間特異的抗ＣＤ３単鎖抗体の結合

標準的なプロトコールに従うＦＡＣＳアッセイにより、カニクイザルＥｐＣＡＭに融合させた、ヒトＣＤ３イプシロン鎖、マーモセットＣＤ３イプシロン鎖、タマリンＣＤ３イプシロン鎖、およびリスザＣＤ３イプシロン鎖それぞれのＮ末端におけるアミノ酸１～２７に対する、ペリプラズム内で発現させた異種間特異的抗ＣＤ３単鎖抗体の粗調製物の結合について調べた。この目的のために、２．５×１０^{5}個の細胞を、ペリプラズム内で発現させた異種間特異的抗ＣＤ３単鎖抗体の粗調製物（調製は、上記で説明した通り、また、標準的なプロトコールに従い実施した）と共に、また、陰性対照としてのマウス抗ヒトＣＤ３単鎖抗体と共にインキュベートした。二次抗体として、２％ＦＣＳを伴う５０μｌのＰＢＳ中において５μｇ／ｍｌのペンタＨｉｓ抗体（ドイツ、ヒルデスハイム、Ｑｉａｇｅｎ　ＧｍｂＨ社製）を用いた。２％ＦＣＳを伴うＰＢＳ中において１：１００に希釈した、アフィニティー精製Ｒ－フィコエリトリンコンジュゲートヤギ抗マウスＩｇＧ　Ｆｃガンマ断片特異的Ｆ（ａｂ’）２断片（英国、サフォーク州、ニューマーケット、Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ　Ｅｕｒｏｐｅ社製）により、抗体の結合を検出した。試料はＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒ（ドイツ、ハイデルベルク、ＢＤ　ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ社製）上で測定した。図６（Ａ～Ｅ）に示す通り、カニクイザルＥｐＣＡＭに融合させた、ヒト、マーモセット、タマリン、またはリスザルのＣＤ３イプシロン鎖のＮ末端におけるアミノ酸１～２７からなる、組換え膜貫通融合タンパク質を発現するトランスフェクタントに対する単鎖抗体の結合が観察された。陰性対照として用いた、カニクイザルＥｐＣＡＭに融合させた、ブタのＣＤ３イプシロン鎖のＮ末端におけるアミノ酸１～２７からなる融合タンパク質に対する、異種間特異的単鎖抗体の結合は観察されなかった。複数の霊長動物に対する抗ＣＤ３単鎖抗体の異種間特異性が示された。抗ＦｌａｇＭ２抗体により得られたシグナルと、異種間特異的単鎖抗体により得られたシグナルとは同等であり、これにより、ＣＤ３イプシロンのＮ末端におけるアミノ酸１～２７に対する、異種間特異的単鎖抗体の強力な結合活性が示された。

【実施例５】

【０２０９】

５．ヒトＣＤ３イプシロン鎖およびそのアラニン突然変異体をトランスフェクトされたマウス細胞のアラニン走査による、異種間特異的抗ＣＤ３単鎖抗体の結合についての解析

５．１．ヒト野生型ＣＤ３イプシロンのクローニングおよび発現

標準的なプロトコールに従う遺伝子合成により、ヒトＣＤ３イプシロン鎖のコード配列を得た（ヒトＣＤ３イプシロン鎖のｃＤＮＡ配列およびアミノ酸配列を、配列番号２４２および２４１に列挙する）。遺伝子合成断片は、真核細胞内において該構築物を発現させるためのコザック部位、また、ヒトＣＤ３イプシロンをコードするｃＤＮＡの始点および終点における制限部位を含有するようにデザインした。５’端においてＥｃｏＲＩ、また、３’端においてＳａｌＩの制限部位を導入し、以下のクローニング手順で用いた。次いで、標準的なプロトコールに従い、ＥｃｏＲＩおよびＳａｌＩを介して、遺伝子合成断片を、ｐＥＦ　ＮＥＯと称するプラスミド内へとクローニングした。ｐＥＦ　ＮＥＯは、従来の分子クローニングにより、ＤＨＦＲのｃＤＮＡを、ネオマイシン耐性を有するｃＤＮＡにより置換することにより、ｐＥＦ　ＤＨＦＲ（Ｍａｃｋら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　９２（１９９５）、７０２１～７０２５）から派生させた。配列を検証したプラスミドを用いて、３７℃、湿度９５％、および７％ＣＯ２において、安定化Ｌ－グルタミンを伴い、１０％ＦＣＳ、１％ペニシリン／ストレプトマイシン、１％ＨＥＰＥＳ、１％ピルビン酸、１％非必須アミノ酸（すべて、ドイツ、ベルリン、Ｂｉｏｃｈｒｏｍ　ＡＧ社製）を補充した、ＲＰＭＩ中で培養されたマウスＴ細胞株であるＥＬ４（ＡＴＣＣ受託番号ＴＩＢ－３９）にトランスフェクトした。トランスフェクションは、製造元のプロトコールに従い、ＳｕｐｅｒＦｅｃｔトランスフェクション試薬（ドイツ、ヒルデン、Ｑｉａｇｅｎ　ＧｍｂＨ社製）、および２μｇのプラスミドＤＮＡにより実

施した。２４時間後にＰＢＳで細胞を洗浄し、６００μｇ／ｍｌの選択用Ｇ４１８（オーストリア、パシング、ＰＡＡ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ ＧｍｂＨ社製）を伴う前述の細胞培地中において再度これを培養した。トランスフェクションの１６～２０日後において、耐性細胞の増殖が観察された。さらに７～１４日後、標準的なプロトコールに従うＦＡＣＳ解析により、ヒトＣＤ３イプシロンの発現について細胞を調べた。２．５×10^5個の細胞を、２％ＦＣＳを伴うＰＢＳ中に５μｇ／ｍｌの抗ヒトＣＤ３抗体であるＵＣＨＴ－１（ドイツ、ハイデルベルク、ＢＤ ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ社製）と共にインキュベートした。２％ＦＣＳを伴うＰＢＳ中において１：１００に希釈した、アフィニティー精製Ｒ－フィコエリトリンコンジュゲートヤギ抗マウスＩｇＧ Ｆｃガンマ断片特異的Ｆ（ａｂ’）２断片（英国、サフォーク州、ニューマーケット、Ｊａｃｋｓｏｎ ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ Ｅｕｒｏｐｅ社製）により、抗体の結合を検出した。試料は、ＦＡＣＳｃａｌｉｂｕｒ（ドイツ、ハイデルベルク、ＢＤ ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ社製）上で測定した。トランスフェクトされたＥＬ４細胞上におけるヒト野生型ＣＤ３の発現を、図７に示す。

【０２１０】

５．２．ＩｇＧ１抗体としての異種間特異的抗ＣＤ３単鎖抗体のクローニングおよび発現

異種間特異的単鎖抗ＣＤ３抗体の結合を検出する手段を改善するため、Ｈ２Ｃ ＨＬＰ、Ａ２Ｊ ＨＬＰ、およびＥ２Ｍ ＨＬＰを、マウスＩｇＧ１およびヒトラムダ定常領域を伴うＩｇＧ１抗体へと転換した。標準的なプロトコールに従う遺伝子合成により、それぞれのＩｇＧ１抗体の重鎖および軽鎖をコードするｃＤＮＡ配列を得た。各特異性抗体のための遺伝子合成断片は、まず、真核細胞内において該構築物を発現させるためのコザック部位、次いで、１９アミノ酸の免疫グロブリンリーダーペプチド（配列番号２４４および２４３）、次いで、インフレームで、それぞれの重鎖可変領域、またはそれぞれの軽鎖可変領域のコード配列、次いで、インフレームで、それぞれ、マウスＩｇＧ１の重鎖定常領域のコード配列（配列番号２４６および２４５）、またはヒトラムダ軽鎖定常領域のコード配列（配列番号２４８および２４７）を含有するようにデザインした。融合タンパク質をコードするｃＤＮＡの始点および終点には、制限部位を導入した。５’端におけるＥｃｏＲＩ、また、３’端におけるＳａｌＩの制限部位を、以下のクローニング手順で用いた。標準的なプロトコールに従い、ＥｃｏＲＩおよびＳａｌＩを介して、遺伝子合成断片を、重鎖構築物はｐＥＦ ＤＨＦＲ（Ｍａｃｋら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９２（１９９５）、７０２１～７０２５）と称するプラスミド内へ、軽鎖構築物はｐＥＦ ＡＤＡ（ｐＥＦ ＡＤＡは、Ｒａｕｍら、Ｃａｎｃｅｒ ＩｍｍｕｎｏｌＩｍｍｕｎｏｔｈｅｒ ５０（３）（２００１）、１４１～１５０において説明されている）と称するプラスミド内へとクローニングした。製造元のプロトコールに従い、配列を検証したプラスミドを用いて、ＦｒｅｅＳｔｙｌｅ ２９３発現システム（ドイツ、カールスルーエ、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ ＧｍｂＨ社製）内において、それぞれの軽鎖構築物および重鎖構築物の共トランスフェクションを行った。３日後において、トランスフェクタントの細胞培養物上清を回収し、アラニン走査実験に用いた。

【０２１１】

５．３．アラニン走査のための、ヒトＣＤ３イプシロンのアラニン突然変異体のクローニングおよび発現

遺伝子合成により、成熟ヒトＣＤ３イプシロン鎖の細胞外ドメインのアミノ酸１～２７のうちの各アミノ酸について、ヒトＣＤ３イプシロンの野生型配列の１つのコドンを、それぞれ、アラニンをコードするコドン（ＧＣＣ）へと置換したヒトＣＤ３イプシロン鎖をコードする、２７のｃＤＮＡ断片を得た。置換されたコドンを除き、該ｃＤＮＡ断片は、前述のヒト野生型ＣＤ３のｃＤＮＡ断片と同一であった。各構築物では、上記で説明したヒト野生型ＣＤ３のｃＤＮＡ断片と比較して、１つのコドンだけが置換された。制限部位であるＥｃｏＲＩおよびＳａｌＩは、野生型構築物と比較して同一の位置において、ｃＤＮＡ断片内へと導入した。すべてのアラニン走査構築物をｐＥＦ ＮＥＯ内へとクローニングし、配列を検証したプラスミドをＥＬ４細胞内へとトランスフェクトした。上記で説

明した通りに、トランスフェクタントによるトランスフェクションおよびその選択を実施した。結果として、発現構築物のパネルが得られ、そこでは、ヒトＣＤ３イプシロン鎖の第１のアミノ酸である、１位におけるグルタミン（Ｑ、Ｇｌｎ）が、アラニンにより置換された。アラニンにより置換された最後のアミノ酸は、成熟ヒト野生型ＣＤ３イプシロンの２７位におけるトレオニンであった。グルタミン１とトレオニン２７との間の各アミノ酸について、野生型のアミノ酸をアラニンへと置換したそれぞれのトランスフェクタントが作製された。

【０２１２】

５．４．アラニン走査実験

５．２で説明したキメラＩｇＧ抗体、およびＣＤ３イプシロンに特異的な異種間特異的単鎖抗体を、アラニン走査実験で調べた。標準的なプロトコールに従うＦＡＣＳアッセイにより、５．３で説明した、ヒトＣＤ３イプシロンのアラニン突然変異体構築物をトランスフェクトしたＥＬ４細胞株に対する抗体の結合について調べた。それぞれのトランスフェクタントによる２．５×１０^{5}個の細胞を、キメラＩｇＧ抗体を含有する５０μｌの細胞培養物上清と共に、または、ペリプラズム内で発現させた単鎖抗体による５０μｌの粗調製物と共にインキュベートした。ペリプラズム内で発現させた単鎖抗体による粗調製物と共にインキュベートした試料には、２％ＦＣＳを伴う５０μｌのＰＢＳ中に５μｇ／ｍｌの二次抗体として、抗Ｆｌａｇ　Ｍ２抗体（ドイツ、タウフキルヒェン、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｈｅｍｉｅ　ＧｍｂＨ社製）を用いた。キメラＩｇＧ抗体と共にインキュベートした試料には、二次抗体は不要であった。すべての試料について、２％ＦＣＳを伴うＰＢＳ中において１：１００に希釈した、アフィニティー精製Ｒ－フィコエリトリンコンジュゲートヤギ抗マウスＩｇＧ　Ｆｃガンマ断片特異的Ｆ（ａｂ’）２断片（英国、サフォーク州、ニューマーケット、Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ　Ｅｕｒｏｐｅ社製）により、抗体分子の結合を検出した。試料はＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒ（ドイツ、ハイデルベルク、ＢＤ　ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ社製）上で測定した。ヒトＣＤ３イプシロンのアラニン突然変異体をトランスフェクトしたＥＬ４細胞株に対する、キメラＩｇＧ分子、または異種間特異的単鎖抗体の示差的な結合が検出された。アイソタイプ対照、または非関与の特異性を有する、ペリプラズム内で発現させた単鎖抗体による粗調製物を、それぞれ陰性対照として用いた。ヒトＣＤ３イプシロンのアラニン突然変異体の発現レベルについての陽性対照として、ＵＣＨＴ－１抗体を用いた。成熟ＣＤ３イプシロン鎖の１５位におけるアミノ酸チロシン、１７位におけるアミノ酸バリン、１９位におけるアミノ酸イソロイシン、２４位におけるアミノ酸バリン、または２６位におけるアミノ酸ロイシンに対するアラニン突然変異体をトランスフェクトしたＥＬ４細胞株は、発現レベルが極めて低かった（データは示さない）ため、評価しなかった。ヒトＣＤ３イプシロンのアラニン突然変異体をトランスフェクトしたＥＬ４細胞株に対する、異種間特異的単鎖抗体、およびキメラＩｇＧフォーマットにおける単鎖抗体の結合を、図８（Ａ～Ｄ）において、それぞれの全試料の幾何平均による蛍光値から、それぞれの陰性対照の幾何平均による蛍光値を減じた、任意の単位による相対結合として示す。次いで、異なる発現レベルを補正するため、特定のトランスフェクタントに対する全試料による値を、それぞれのトランスフェクタントに対するＵＣＨＴ－１抗体の幾何平均による蛍光値で除した。最後に、ある特異性抗体についての野生型試料による値と比較するため、それぞれの特異性抗体についての全試料による値を、野生型試料による値で除し、これにより、野生型試料による値を、任意の１結合単位に設定した。

【０２１３】

用いた計算を、以下の式：

【数２】

$$value_Sample(x,y) = \frac{Sample(x,y) - neg_Contr.(x)}{(UCHT-1(x) - neg_Contr.(x)) \times \frac{WT(y) - neg_Contr.(wt)}{UCHT-1(wt) - neg_Contr.(wt)}}$$

において詳細に示す。

【０２１４】

この式において、ｖａｌｕｅ＿Ｓａｍｐｌｅとは、図８（Ａ～Ｄ）に示す通り、特定のアラニン突然変異体に対する、抗ＣＤ３特異性抗体の結合度を示す、任意の結合単位による値を意味し、Ｓａｍｐｌｅとは、特定のアラニン走査トランスフェクタント上においてアッセイされた、特定の抗ＣＤ３抗体について得られる、幾何平均による蛍光値を意味し、ｎｅｇ＿Ｃｏｎｔｒ．とは、特定のアラニン突然変異体上においてアッセイされた、陰性対照について得られる、幾何平均による蛍光値を意味し、ＵＣＨＴ－１とは、特定のアラニン突然変異体上においてアッセイされた、ＵＣＨＴ－１抗体について得られる、幾何平均による蛍光値を意味し、ＷＴとは、野生型のトランスフェクタント上においてアッセイされた、特定の抗ＣＤ３抗体について得られる、幾何平均による蛍光値を意味し、ｘは、それぞれのトランスフェクタントを指定し、ｙは、それぞれの抗ＣＤ３抗体を指定し、また、ｗｔは、それぞれのトランスフェクタントが野生型であることを指定する。

【０２１５】

図８（Ａ～Ｄ）において見られる通り、ＩｇＧ抗体Ａ２Ｊ　ＨＬＰは、成熟ＣＤ３イプシロン鎖の４位におけるアミノ酸アスパラギン、２３位におけるアミノ酸トレオニン、および２５位におけるアミノ酸イソロイシンについて、顕著な結合の喪失を示した。成熟ＣＤ３イプシロン鎖の１位におけるアミノ酸グルタミン、２位におけるアミノ酸アスパラギン酸、３位におけるアミノ酸グリシン、５位におけるアミノ酸グルタミン酸については、ＩｇＧ抗体Ａ２Ｊ　ＨＬＰの結合の完全な喪失が観察された。ＩｇＧ抗体Ｅ２Ｍ　ＨＬＰは、成熟ＣＤ３イプシロン鎖の４位におけるアミノ酸アスパラギン、２３位におけるアミノ酸トレオニン、および２５位におけるアミノ酸イソロイシンについて、顕著な結合の喪失を示した。ＩｇＧ抗体Ｅ２Ｍ　ＨＬＰは、成熟ＣＤ３イプシロン鎖の１位におけるアミノ酸グルタミン、２位におけるアミノ酸アスパラギン酸、３位におけるアミノ酸グリシン、５位におけるアミノ酸グルタミン酸について完全な喪失を示した。ＩｇＧ抗体Ｈ２Ｃ　ＨＬＰは、成熟ＣＤ３イプシロン鎖の４位におけるアミノ酸アスパラギンについて中程度の喪失を示し、また、成熟ＣＤ３イプシロン鎖の１位におけるアミノ酸グルタミン、２位におけるアミノ酸アスパラギン酸、３位におけるアミノ酸グリシン、５位におけるアミノ酸グルタミン酸について完全な喪失を示した。単鎖抗体Ｆ１２Ｑ　ＨＬＰは、成熟ＣＤ３イプシロン鎮の１位におけるアミノ酸グルタミン、２位におけるアミノ酸アスパラギン酸、３位におけるアミノ酸グリシン、また、成熟ＣＤ３イプシロン鎖の５位におけるアミノ酸グルタミン酸について本質的に完全な喪失を示した。

【実施例６】

【０２１６】

６．マウスＴ細胞株ＥＬ４内へとトランスフェクトされた、Ｎ末端においてＨｉｓ６タグを伴うかまたは伴わないヒトＣＤ３イプシロン鎖に対する、異種間特異的抗ＣＤ３結合分子であるＨ２Ｃ　ＨＬＰの結合についての解析

６．１．Ｎ末端における６つのヒスチジンタグ（Ｈｉｓ６タグ）を伴うヒトＣＤ３イプシロン鎖のクローニングおよび発現

遺伝子合成により、Ｎ末端においてＨｉｓ６タグを伴うヒトＣＤ３イプシロン鎖をコードするｃＤＮＡ断片を得た。遺伝子合成断片は、まず、真核細胞内において該構築物を発現させるためのコザック部位、次いで、インフレームで、１９アミノ酸の免疫グロブリンリーダーペプチド、次いで、インフレームで、Ｈｉｓ６タグのコード配列、次いで、インフレームで、成熟ヒトＣＤ３イプシロン鎖のコード配列を含有するようにデザインした（

該構築物のｃＤＮＡ配列およびアミノ酸配列を、配列番号２５６および２５５に列挙する）。遺伝子合成断片はまた、ｃＤＮＡの始点および終点において制限部位を含有するようにもデザインした。５’端においてＥｃｏＲＩ、また、３’端においてＳａｌＩの制限部位を導入し、以下のクローニング手順で用いた。次いで、標準的なプロトコールに従い、ＥｃｏＲＩおよびＳａｌＩを介して、遺伝子合成断片をｐＥＦ　ＮＥＯと称するプラスミド（上記で説明した）内へとクローニングした。配列を検証したプラスミドを用いて、マウスＴ細胞株であるＥＬ４にトランスフェクトした。細胞培養の３４日後において、トランスフェクタントを、以下で説明するアッセイに用いた。

【０２１７】

６．２．Ｎ末端においてＨｉｓ６タグを伴うかまたは伴わないヒトＣＤ３イプシロン鎖に対する、異種間特異的抗ＣＤ３結合分子であるＨ２Ｃ　ＨＬＰの結合

ＣＤ３イプシロンに特異的な結合特異性抗体であるＨ２Ｃ　ＨＬＰとのキメラＩｇＧ抗体を、Ｎ末端においてＨｉｓ６タグを伴うかまたは伴わないヒトＣＤ３イプシロンに対する結合について調べた。標準的なプロトコールに従うＦＡＣＳアッセイにより、ＥＬ４細胞株にトランスフェクトしたＨｉｓ６－ヒトＣＤ３イプシロン、および野生型のヒトＣＤ３イプシロンのそれぞれに対する該抗体の結合について調べた。２．５×10^5個のトランスフェクタント細胞を、キメラＩｇＧ抗体を含有する５０μｌの細胞培養物上清、または、２％ＦＣＳを伴うＰＢＳ中に５μｇ／ｍｌずつの各対照抗体５０μｌと共にインキュベートした。構築物の発現についての陰性対照としては、適切なアイソタイプ対照、また、陽性対照としては、ＣＤ３特異性抗体であるＵＣＨＴ－１をそれぞれ用いた。２％ＦＣＳを伴うＰＢＳ中において１：１００に希釈した、アフィニティー精製Ｒ－フィコエリトリンコンジュゲートヤギ抗マウスＩｇＧ　Ｆｃガンマ断片特異的Ｆ（ａｂ’）２断片（英国、サフォーク州、ニューマーケット、Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ　Ｅｕｒｏｐｅ社製）により、抗体の結合を検出した。試料は、ＦＡＣＳｃａｌｉｂｕｒ（ドイツ、ハイデルベルク、ＢＤ　ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ社製）上で測定した。野生型のヒトＣＤ３イプシロンをトランスフェクトしたＥＬ４細胞株と比較して、Ｎ末端においてＨｉｓ６タグを伴うヒトＣＤ３イプシロンに対して、結合特異性抗体であるＨ２Ｃ　ＨＬＰとのキメラＩｇＧによる結合の喪失が明確に検出された。これらの結果は、ヒトＣＤ３イプシロン鎖に対する異種間特異的抗ＣＤ３結合特異性抗体であるＨ２Ｃの結合には、ＣＤ３イプシロンのフリーなＮ末端が不可欠であることを示した。

【実施例７】

【０２１８】

７．ヒトＭＣＳＰのＣ末端ドメイン、膜貫通ドメイン、切断細胞外ドメインのクローニングおよび発現

標準的なプロトコールに従う遺伝子合成により、ヒトＭＣＳＰのＣ末端ドメイン、膜貫通ドメイン、切断細胞外ドメイン（アミノ酸１５３８～２３２２）を得た（ヒトＭＣＳＰのＣ末端ドメイン、膜貫通ドメイン、切断細胞外ドメイン（ヒトＤ３と称する）を発現するための組換え構築物のｃＤＮＡ配列およびアミノ酸配列を、配列番号２５０および２４９に列挙する）。遺伝子合成断片は、まず、真核細胞内において該構築物を発現させるためのコザック部位、次いで、１９アミノ酸の免疫グロブリンリーダーペプチド、次いで、インフレームで、ＦＬＡＧタグ、次いで、インフレームで、クローニングを目的とする複数の制限部位を含有し、また、９アミノ酸による人工的リンカー（ＳＲＴＲＳＧＳＱＬ）をコードする配列、次いで、インフレームで、ヒトＭＣＳＰのＣ末端ドメイン、膜貫通ドメイン、切断細胞外ドメインのコード配列、および終止コドンを含有するようにデザインした。制限部位は、該ＤＮＡ断片の始点および終点に導入した。５’端におけるＥｃｏＲＩ、また、３’端におけるＳａｌＩの制限部位を、以下のクローニング手順で用いた。標準的なプロトコールに従い、該断片を、ＥｃｏＲＩおよびＳａｌＩにより消化させ、ｐＥＦ－ＤＨＦＲ（ｐＥＦ－ＤＨＦＲは、Ｍａｃｋら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　９２（１９９５）、７０２１～７０２５において説明されている）内へとクローニングした。配列を検証したプラスミドを用いて、ＣＨＯ／ｄｈｆｒ－（ＡＴＣＣ受

託番号ＣＲＬ　９０９６）にトランスフェクトした。細胞は、３７℃、湿度９５％、および７％ＣＯ２のインキュベーター内において、安定化グルタミンを伴い、１０％ＦＣＳ、１％ペニシリン／ストレプトマイシン（すべて、ドイツ、ベルリン、Ｂｉｏｃｈｒｏｍ ＡＧ社から購入した）を補充し、また、細胞培養グレードの試薬原液（ドイツ、タウフキルヒエン、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｈｅｍｉｅ　ＧｍｂＨ社製）によるヌクレオシドを、１０μｇ／ｍｌアデノシン、１０μｇ／ｍｌデオキシアデノシン、および１０μｇ／ｍｌチミジンの最終濃度まで補充した、ＲＰＭＩ　１６４０中で培養した。トランスフェクションは、製造元のプロトコールに従い、ＰｏｌｙＦｅｃｔトランスフェクション試薬（ドイツ、ヒルデン、Ｑｉａｇｅｎ　ＧｍｂＨ社製）、および５μｇのプラスミドＤＮＡにより実施した。２４時間にわたる培養後にＰＢＳで１回細胞を洗浄し、安定化グルタミン、および１％のペニシリン／ストレプトマイシンを伴うＲＰＭＩ　１６４０中で再度培養した。したがって、細胞培地はヌクレオシドを含有せず、これにより、トランスフェクトされた細胞に対して選択を適用した。トランスフェクションの約１４日後において、耐性細胞の増殖が観察された。さらに７～１４日後、ＦＡＣＳ解析により、構築物の発現についてトランスフェクタントを調べた。２．５×10^5個の細胞を、２％ＦＣＳを伴うＰＢＳ中に５μｇ／ｍｌまで希釈された、５０μｌの抗Ｆｌａｇ－Ｍ２抗体（ドイツ、タウフキルヒェン、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｈｅｍｉｅ　ＧｍｂＨ社製）と共にインキュベートした。２％ＦＣＳを伴うＰＢＳ中において１：１００に希釈した、アフィニティー精製Ｒ－フィコエリトリンコンジュゲートヤギ抗マウスＩｇＧ　Ｆｃガンマ断片特異的Ｆ（ａｂ’）２断片（英国、サフォーク州、ニューマーケット、Ｊａｃｋｓｏｎ ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ　Ｅｕｒｏｐｅ社製）により、抗体の結合を検出した。試料は、ＦＡＣＳｃａｌｉｂｕｒ（ドイツ、ハイデルベルク、ＢＤ　ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ社製）上で測定した。

【実施例８】

【０２１９】

８．マカクザルＭＣＳＰのＣ末端ドメイン、膜貫通ドメイン、切断細胞外ドメインのクローニングおよび発現

以下の反応条件：９４℃で３分間にわたる１サイクル、９４℃で０．５分間、５２℃で０．５分間、また、７２℃で１．７５分間にわたる４０サイクル、７２℃で３分間にわたる最終サイクルを用いて、マカクザル皮膚のｃＤＮＡについての３つのＰＣＲセット（ドイツ、ハイデルベルク、ＢｉｏＣａｔ　ＧｍｂＨ社製、型番Ｃ１５３４２１８－Ｃｙ－ＢＣ）により、マカクザルＭＣＳＰのＣ末端ドメイン、膜貫通ドメイン、切断細胞外ドメイン（マカクザルＤ３と称する）のｃＤＮＡ配列を得た。以下のプライマー：

順方向プライマー：５’－ＧＡＴＣＴＧＧＴＣＴＡＣＡＣＣＡＴＣＧＡＧＣ－３’（配列番号３６１）

逆方向プライマー：５’－ＧＧＡＧＣＴＧＣＴＧＣＴＧＧＣＴＣＡＧＴＧＡＧＧ－３’（配列番号３６２）

順方向プライマー：５’－ＴＴＣＣＡＧＣＴＧＡＧＣＡＴＧＴＣＴＧＡＴＧＧ－３’（配列番号３６３）

逆方向プライマー：５’－ＣＧＡＴＣＡＧＣＡＴＣＴＧＧＧＣＣＣＡＧＧ－３’（配列番号３６４）

順方向プライマー：５’－ＧＴＧＧＡＧＣＡＧＴＴＣＡＣＴＣＡＧＣＡＧＧＡＣＣ－３’（配列番号３６５）

逆方向プライマー：５’－ＧＣＣＴＴＣＡＣＡＣＣＣＡＧＴＡＣＴＧＧＣＣ－３’（配列番号３６６）

を用いた。

【０２２０】

これらのＰＣＲにより、該ＰＣＲプライマーを用いる標準的なプロトコールに従い単離および配列決定される３つの重複する断片（Ａ：１～１３２９、Ｂ：１２２９～２４２８、Ｃ：１７８２～２５４７）が生成され、これにより、Ｃ末端ドメインのコード配列の７

４ｂｐ上流から、終止コドンの１２１ｂｐ下流まで、マカクザルＭＣＳＰのｃＤＮＡ配列のうちの２５４７ｂｐの部分（マカクザルＭＣＳＰのこの部分のｃＤＮＡ配列およびアミノ酸配列を、配列番号２５２および２５１に列挙する）がもたらされた。以下の反応条件：９４℃で３分間にわたる１サイクル、９４℃で１分間、５２℃で１分間、また、７２℃で２．５分間にわたる１０サイクル、７２℃で３分間にわたる最終サイクルを用いる別のＰＣＲを用いて、前述の反応ＡおよびＢによるＰＣＲ産物を融合した。以下のプライマー：

順方向プライマー：５’－ｔｃｃｃｇｔａｃｇａｇａｔｃｔｇｇａｔｃｃｃａａｔｔｇｇａｔｇｇｃｇｇａｃｔｃｇｔｇｃｔｇｔｔｃｔｃａｃａｃａｇａｇｇ－３’（配列番号３６７）

逆方向プライマー：５’－ａｇｔｇｇｇｔｃｇａｃｔｃａｃａｃｃｃａｇｔａｃｔｇｇｃｃａｔｔｃｔｔａａｇｇｇｃａｇｇｇ－３’（配列番号３６８）

が用いられる。

【０２２１】

このＰＣＲのプライマーは、マカクザルＭＣＳＰのＣ末端ドメイン、膜貫通ドメイン、切断細胞外ドメインをコードするｃＤＮＡ断片の始点および終点において制限部位を導入するようにデザインした。５’端におけるＭｆｅＩ、また、３’端におけるＳａｌＩの制限部位を導入し、以下のクローニング手順で用いた。次いで、ＭｆｅＩおよびＳａｌＩを介して、ヒトＭＣＳＰのＣ末端ドメイン、膜貫通ドメイン、切断細胞外ドメインを置換することにより、前述のプラスミドｐＥＦ　ＤＨＦＲ（ｐＥＦ－ＤＨＦＲは、Ｒａｕｍら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ　５０（２００１）、１４１～１５０において説明されている）のＥｃｏＲＩ／ＭｆｅＩ断片を含有するＢｌｕｅｓｃｒｉｐｔプラスミド内へとクローニングした。遺伝子合成断片は、マカクザルＭＣＳＰのＣ末端ドメイン、膜貫通ドメイン、切断細胞外ドメインをコードするｃＤＮＡ断片の５’端側に、インフレームで、免疫グロブリンリーダーペプチドおよびＦＬＡＧタグのほか、人工的リンカー（ＳＲＴＲＳＧＳＱＬ）のコード配列を含有した。このベクターを用いて、ＣＨＯ／ｄｈｆｒ－細胞（ＡＴＣＣ受託番号ＣＲＬ　９０９６）にトランスフェクトした。細胞は、３７℃、湿度９５％、および７％ＣＯ２のインキュベーター内において、安定化グルタミンを伴い、１０％ＦＣＳ、１％ペニシリン／ストレプトマイシン（すべて、ドイツ、ベルリン、Ｂｉｏｃｈｒｏｍ　ＡＧ社製）を補充し、また、細胞培養グレードの試薬原液（ドイツ、タウフキルヒェン、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｈｅｍｉｅ　ＧｍｂＨ社製）によるヌクレオシドを、１０μｇ／ｍｌアデノシン、１０μｇ／ｍｌデオキシアデノシン、および１０μｇ／ｍｌチミジンの最終濃度まで補充した、ＲＰＭＩ　１６４０中で培養した。トランスフェクションは、製造元のプロトコールに従い、ＰｏｌｙＦｅｃｔトランスフェクション試薬（ドイツ、ヒルデン、Ｑｉａｇｅｎ　ＧｍｂＨ社製）、および５μｇのプラスミドＤＮＡにより実施した。２４時間にわたる培養後にＰＢＳで１回細胞を洗浄し、安定化グルタミン、および１％のペニシリン／ストレプトマイシンを伴うＲＰＭＩ　１６４０中で再度培養した。したがって、細胞培地はヌクレオシドを含有せず、これにより、トランスフェクトされた細胞に対して選択を適用した。トランスフェクションの約１４日後において、耐性細胞の増殖が観察された。さらに７～１４日後、ＦＡＣＳ解析により、組換え構築物の発現についてトランスフェクタントを調べた。２．５×10^5個の細胞を、２％ＦＣＳを伴うＰＢＳ中に５μｇ／ｍｌまで希釈された、５０μｌの抗Ｆｌａｇ－Ｍ２抗体（ドイツ、タウフキルヒェン、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｈｅｍｉｅ　ＧｍｂＨ社製）と共にインキュベートした。２％ＦＣＳを伴うＰＢＳ中において１：１００に希釈した、アフィニティー精製Ｒ－フィコエリトリンコンジュゲートヤギ抗マウスＩｇＧ　Ｆｃガンマ断片特異的Ｆ（ａｂ’）２断片（英国、サフォーク州、ニューマーケット、Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ　Ｅｕｒｏｐｅ社製）により、抗体の結合を検出した。試料は、ＦＡＣＳｃａｌｉｂｕｒ（ドイツ、ハイデルベルク、ＢＤ　ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ社製）上で測定した。

【実施例９】

【０２２２】
９．ＭＣＳＰおよびＣＤ３に対する異種間特異的二重特異性単鎖抗体分子の作製および特徴づけ
各々が、ヒト、および非チンパンジー霊長動物のＣＤ３イプシロンに対して異種間特異的な結合ドメイン、ならびにヒト、および非チンパンジー霊長動物のＭＣＳＰに対して異種間特異的な結合ドメインを含む、二重特異性単鎖抗体分子を、以下の表１に記載の通りにデザインする。
【０２２３】
【表１】

表1:MCSPおよびCD3に対する異種間特異的二重特異性単鎖抗体のフォーマット

配列番号 (ヌクレオチド/タンパク質)	タンパク質構築物のフォーマット (N→C)
190/189	MCSP-G4 HL x H2C HL
192/191	MCSP-G4 HL x F12Q HL
194/193	MCSP-G4 HL x I2C HL
196/195	MCSP-G4 HLP x F6A HLP
198/197	MCSP-G4 HLP x H2C HLP
202/201	MCSP-G4 HLP x G4H HLP
206/205	MCSP-G4 HLP x E1L HLP
208/207	MCSP-G4 HLP x E2M HLP
212/211	MCSP-G4 HLP x F12Q HL
214/213	MCSP-G4 HLP x I2C HL
216/215	MCSP-D2 HL x H2C HL
218/217	MCSP-D2 HL x F12Q HL
220/219	MCSP-D2 HL x I2C HL
222/221	MCSP-D2 HLP x H2C HLP
224/223	MCSP-F9 HL x H2C HL
226/225	MCSP-F9 HLP x H2C HLP
228/227	MCSP-F9 HLP x G4H HLP
318/317	MCSP-A9 HL x H2C HL
320/319	MCSP-A9 HL x F12Q HL
322/321	MCSP-A9 HL x I2C HL
324/323	MCSP-C8 HL x I2C HL
328/327	MCSP-B7 HL x I2C HL
326/325	MCSP-B8 HL x I2C HL
330/329	MCSP-G8 HL x I2C HL
332/331	MCSP-D5 HL x I2C HL
334/333	MCSP-F7 HL x I2C HL
336/335	MCSP-G5 HL x I2C HL
338/337	MCSP-F8 HL x I2C HL
340/339	MCSP-G10 HL x I2C HL

【０２２４】
遺伝子合成により、ヒトＭＣＳＰ　Ｄ３およびマカクザルＭＣＳＰ　Ｄ３に対して異種間特異的な重鎖（ＶＨ）可変ドメインおよび軽鎖（ＶＬ）可変ドメイン、ならびにヒトＣＤ３およびマカクザルＣＤ３に対して異種間特異的なＶＨドメインおよびＶＬドメインを含有する前述の構築物を得た。遺伝子合成断片は、まず、真核細胞内において該構築物を発現させるためのコザック部位、次いで、１９アミノ酸の免疫グロブリンリーダーペプチド、次いで、インフレームで、各二重特異性単鎖抗体分子のコード配列、次いで、インフ

レームで、ヒスチジン$_6$タグ、および終止コドンを含有するようにデザインした。遺伝子合成断片はまた、Ｎ末端およびＣ末端における適切な制限部位を導入するようにもデザインした。標準的なプロトコール（Ｓａｍｂｒｏｏｋら、「Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ」、第３版、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（２００１））に従い、これらの制限部位を介して、遺伝子合成断片を、ｐＥＦ－ＤＨＦＲと称するプラスミド（ｐＥＦ－ＤＨＦＲは、Ｒａｕｍら、Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ ５０（２００１）、１４１～１５０において説明されている）内へとクローニングした。構築物は、電気穿孔により、ＤＨＦＲ欠損ＣＨＯ細胞（ＡＴＣＣ受託番号ＣＲＬ ９０９６）内へと、安定的もしくは一過性にトランスフェクトするか、または、代替的に、標準的なプロトコールに従い、ＨＥＫ２９３（ヒト胚性腎細胞；ＡＴＣＣ受託番号ＣＲＬ－１５７３）内へと一過性にトランスフェクトした。

【０２２５】

Ｋａｕｆｍａｎｎ Ｒ．Ｊ．（１９９０）、Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｅｎｚｙｍｏｌ．１８５、５３７～５６６により説明される通り、ＤＨＦＲ欠損ＣＨＯ細胞（ＡＴＣＣ Ｎｏ．ＣＲＬ ９０９６）内において、真核細胞内のタンパク質発現を実施した。メトトレキサート（ＭＴＸ）濃度を、最高２０ｎＭ ＭＴＸの最終濃度まで上昇させることにより、該構築物の遺伝子増幅を誘導した。静置培養による２代にわたる継代後、７日間にわたり、ヌクレオシド非含有ＨｙＱ ＰＦ ＣＨＯ液体ダイズ培地（４．０ｍＭのＬ－グルタミン、および０．１％のプルロニックＦ－６８（ＨｙＣｌｏｎｅ社製）を伴う）を伴うローラーボトル内で培養した。遠心分離により細胞を除去し、発現したタンパク質を含有する上清を－２０℃で保存した。

【０２２６】

クロマトグラフィーには、Ａｋｔａ（登録商標）Ｅｘｐｌｏｒｃｒ Ｓｙｓｔｃｍ（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｙｓｔｅｍｓ社製）およびＵｎｉｃｏｒｎ（登録商標）ソフトウェアを用いた。製造元により提供されるプロトコールに従い、$ZnCl_2$を充填したＦｒａｃｔｏｇｅｌ ＥＭＤキレート（登録商標）（Ｍｅｒｃｋ社製）を用いて、固定化金属アフィニティークロマトグラフィー（「ＩＭＡＣ」）を実施した。緩衝液Ａ（ｐＨ７．２の２０ｍＭリン酸ナトリウム緩衝液、０．１Ｍ ＮａＣｌ）によりカラムを平衡化させ、３ｍｌ／分の流速で、細胞培養物上清（５００ｍｌ）をカラム（１０ｍｌ）に適用した。緩衝液Ａによりカラムを洗浄して、結合しなかった試料を除去した。以下：

段階１：６カラム容量中における２０％の緩衝液Ｂ

段階２：６カラム容量中における１００％の緩衝液Ｂ

に従う２段階勾配の緩衝液Ｂ（ｐＨ７．２の２０ｍＭリン酸ナトリウム緩衝液、０．１Ｍ ＮａＣｌ、０．５Ｍイミダゾール）を用いて、結合したタンパク質を溶出させた。段階２により溶出させたタンパク質画分を、さらなる精製のためにプールした。すべての化学物質は研究グレードであり、Ｓｉｇｍａ社（ダイゼンホーフェン）またはＭｅｒｃｋ社（ダルムシュタット）から購入した。

【０２２７】

Ｅｑｕｉ－ｂｕｆｆｅｒ（２５ｍＭクエン酸、２００ｍＭリシン、５％グリセロール、ｐＨ７．２）により平衡化させたＨｉｌｏａｄ １６／６０ Ｓｕｐｅｒｄｅｘ ２００調製グレードカラム（ＧＥ／Ａｍｅｒｓｈａｍ社製）上において、ゲル濾過クロマトグラフィーを実施した。溶出させたタンパク質試料（流速１ｍｌ／分）を、標準的なＳＤＳ－ＰＡＧＥおよびウェスタンブロットにかけ、検出した。精製前に、分子量の決定についてカラムを校正した（分子量マーカーキット；Ｓｉｇｍａ社製、ＭＷ ＧＦ－２００）。ＯＤ２８０ｎｍを用いて、タンパク質濃度を決定した。

【０２２８】

精製した二重特異性単鎖抗体タンパク質は、４～１２％のプレキャストビストリスゲル（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社製）により還元条件下で実施されるＳＤＳ ＰＡＧＥにより解

析した。製造元により提供されるプロトコールに従い、試料の調製および適用を実施した。ＭｕｌｔｉＭａｒｋ　ｐｒｏｔｅｉｎ　ｓｔａｎｄａｒｄ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社製）により、分子量を決定した。コロイド性クーマシー（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社によるプロトコール）により、ゲルを染色した。ＳＤＳ－ＰＡＧＥにより決定される通り、単離タンパク質の純度は＞９５％である。

【０２２９】

リン酸緩衝生理食塩液（ＰＢＳ）中におけるゲル濾過により決定される通り、二重特異性単鎖抗体は、天然状態で約５２ｋＤａの分子量を有する。すべての構築物を、この方法に従い精製した。

【０２３０】

製造元により提供されるプロトコールに従い、Ｏｐｔｉｔｒａｎ（登録商標）ＢＡ－Ｓ８３膜およびＩｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社製のＢｌｏｔ　Ｍｏｄｕｌｅを用いて、ウェスタンブロットを実施した。二重特異性単鎖抗体タンパク質を検出するには、抗Ｈｉｓタグ抗体（Ｑｉａｇｅｎ社製、ペンタＨｉｓ）を用いた。二次抗体として、アルカリホスファターゼ（ＡＰ）（Ｓｉｇｍａ社製）により標識化したヤギ抗マウスＩｇ抗体、また、基質として、ＢＣＩＰ／ＮＢＴ（Ｓｉｇｍａ社製）を用いた。精製された二重特異性単鎖抗体に対応する５２ｋＤにおいて、単一のバンドが検出された。

【０２３１】

代替的に、構築物は、ＤＨＦＲ欠損ＣＨＯ細胞内で一過性発現させた。略述すると、トランスフェクションの１日前に、構築物当たり４×１０５個の細胞を、３７℃、湿度９５％、および７％ＣＯ２のインキュベーター内において、安定化グルタミンを伴い、１０％ＦＣＳ、１％ペニシリン／ストレプトマイシン（すべて、ドイツ、ベルリン、Ｂｉｏｃｈｒｏｍ　ＡＧ社製）を補充し、また、細胞培養グレードの試薬原液（ドイツ、タウフキルヒェン、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｈｅｍｉｅ　ＧｍｂＨ社製）によるヌクレオシドを、１０μｇ／ｍｌアデノシン、１０μｇ／ｍｌデオキシアデノシン、および１０μｇ／ｍｌチミジンの最終濃度まで補充した、ＲＰＭＩ　１６４０中で培養した。トランスフェクションは、製造元のプロトコールに従い、Ｆｕｇｅｎｅ　６トランスフェクション試薬（Ｒｏｃｈｅ社製、型番１１８１５０９１００１）により実施した。９４μｌのＯｐｔｉＭＥＭ培地（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社製）および６μｌのＦｕｇｅｎｅ　６を混合し、室温で５分間にわたりインキュベートした。その後、構築物当たり１．５μｇのＤＮＡを添加、混合し、室温で１５分間にわたりインキュベートした。その間、１倍濃度のＰＢＳによりＤＨＦＲ欠損ＣＨＯ細胞を洗浄し、１．５ｍｌのＲＰＭＩ　１６４０　ａｌｌ培地中に再懸濁させた。６００μｌのＲＰＭＩ　１６４０　ａｌｌ培地によりトランスフェクション混合物を希釈し、細胞へと添加し、３７℃、９５％の湿度、および７％ＣＯ２で一晩にわたりインキュベートした。トランスフェクションの翌日、各手法のインキュベーション容量を、５ｍｌのＲＰＭＩ　１６４０　ａｌｌ培地まで拡大した。インキュベーションの３日後に上清を回収した。

【実施例１０】

【０２３２】

１０．フローサイトメトリーによる、ＭＣＳＰおよびＣＤ３に対する異種間特異的二重特異性抗体の結合についての解析

ヒトおよびマカクザルのＭＣＳＰ　Ｄ３およびＣＤ３のそれぞれに結合する能力に関して、異種間特異的二重特異性抗体構築物の機能性を調べるため、ＦＡＣＳ解析を実施した。この目的のために、ヒトＭＣＳＰ　Ｄ３をトランスフェクトしたＣＨＯ細胞（実施例７で説明した）、およびヒトＣＤ３陽性Ｔ細胞白血病細胞株であるＨＰＢ－ＡＬＬ（ブラウンシュヴァイク、ＤＳＭＺ社製、ＡＣＣ４８３）を用いて、ヒト抗原に対する結合について調べた。マカクザル抗原に対する結合反応性は、作製したマカクザルＭＣＳＰ　Ｄ３トランスフェクタント（実施例８で説明した）、およびマカクザルＴ細胞株である４１１９ＬｎＰｘ（エアランゲン－ニュルンベルグ、衛生研究所、ウイルス学部門、Ｆｉｃｋｅｎｓｃｈｅｒ教授による恵与；Ｋｎａｐｐｅ　Ａら、およびＦｉｃｋｅｎｓｃｈｅｒ　Ｈ．

、Ｂｌｏｏｄ　２０００、９５、３２５６～６１において公表されている）を用いることにより調べた。各細胞株２００，０００個ずつを、異種間特異的二重特異性抗体構築物による精製タンパク質（２μｇ／ｍｌ）、または、異種間特異的二重特異性抗体構築物を発現するトランスフェクト細胞の細胞培養物上清５０μｌと共に、氷上において３０分間にわたりインキュベートした。２％ＦＣＳを伴うＰＢＳ中で２回にわたり細胞を洗浄し、マウス抗Ｈｉｓ抗体（Ｑｉａｇｅｎ社製、ペンタＨｉｓ抗体；２％ＦＣＳを伴う５０μｌのＰＢＳ中で１：２０に希釈）により、構築物の結合を検出した。洗浄後、２％ＦＣＳを伴うＰＢＳ中において１：１００に希釈した、フィコエリトリンにコンジュゲートさせたＦｃガンマ特異性抗体（Ｄｉａｎｏｖａ社製）により、結合した抗Ｈｉｓ抗体を検出した。トランスフェクトされなかったＣＨＯ細胞の上清を、Ｔ細胞株に対する結合についての陰性対照として用いた。非関与の標的特異性を有する単鎖構築物を、ＭＣＳＰ－Ｄ３をトランスフェクトしたＣＨＯ細胞に対する結合についての陰性対照として用いた。

【０２３３】

ＦＡＣＳ－Ｃａｌｉｂｕｒ装置上において、フローサイトメトリーを実施した；ＣｅｌｌＱｕｅｓｔソフトウェアを用いてデータを取り込み、解析した（ハイデルベルク、Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ　ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ社製）。「Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ」（Ｃｏｌｉｇａｎ、Ｋｒｕｉｓｂｅｅｋ、Ｍａｒｇｕｌｉｅｓ、Ｓｈｅｖａｃｈ、およびＳｔｒｏｂｅｒ、Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ、２００２）において説明される通りに、ＦＡＣＳによる染色および蛍光強度の測定を実施した。

【０２３４】

図１０、１１、１２、および３９に示す通り、ＭＣＳＰ　Ｄ３に対して異種間特異的であり、また、ヒトＣＤ３およびマカクザルＣＤ３に対して異種間特異的な、上記で列挙した単鎖分子による二重特異性結合が明確に検出された。ＦＡＣＳ解析において、すべての構築物は、それぞれの陰性対照と比較して、ＣＤ３およびＭＣＳＰ　Ｄ３に対する結合を示した。ヒトおよびマカクザルのＣＤ３抗原およびＭＣＳＰ　Ｄ３抗原に対する二重特異性抗体の異種間特異性が裏付けられた。

【実施例１１】

【０２３５】

１１．ＭＣＳＰおよびＣＤ３に対する異種間特異的二重特異性単鎖抗体の生体活性

実施例７および８で説明したＭＣＳＰ　Ｄ３陽性細胞株を用いて、ｉｎ　ｖｉｔｒｏクロム５１（^{51}Ｃｒ）放出細胞傷害作用アッセイにより、作製した二重特異性単鎖抗体の生体活性を解析した。エフェクター細胞としては、それぞれの図中で指定した通り、刺激ヒトＣＤ４／ＣＤ５６枯渇ＰＢＭＣ、刺激ヒトＰＢＭＣ、またはマカクザルＴ細胞株である４１１９ＬｎＰｘを用いた。

【０２３６】

刺激ＣＤ４／ＣＤ５６枯渇ＰＢＭＣの作製は、以下の通りに実施した。３７℃で１時間にわたり、１μｇ／ｍｌの最終濃度にある市販の抗ＣＤ３特異性抗体（例えば、Ｏｔｈｏｃｌｏｎｅ社製のＯＫＴ３）により、ペトリディッシュ（直径１４５ｍｍ；クレムスミュンスター、Ｇｒｅｉｎｅｒ　ｂｉｏ－ｏｎｅ　ＧｍｂＨ社製）をコーティングした。結合しなかったタンパク質は、ＰＢＳによる１回の洗浄ステップにより除去した。標準的なプロトコールに従うＦｉｃｏｌｌ勾配遠心分離により、末梢血（３０～５０ｍｌのヒト血液）から新鮮なＰＢＭＣを単離した。安定化グルタミン／１０％ＦＣＳ／２０Ｕ／ｍｌ　ＩＬ－２（Ｃｈｉｒｏｎ社製、Ｐｒｏｌｅｕｋｉｎ）を伴う１２０ｍｌのＲＰＭＩ　１６４０中における３～５×１０^{7}個のＰＢＭＣを、あらかじめコーティングしたペトリディッシュへと添加し、２日間にわたり刺激した。３日目に細胞を回収し、ＲＰＭＩ　１６４０により１回洗浄した。２０Ｕ／ｍｌの最終濃度までＩＬ－２を添加し、再度１日間にわたり、上記と同じ細胞培地中において細胞を培養した。標準的なプロトコールに従いＣＤ４＋　Ｔ細胞およびＣＤ５６＋　ＮＫ細胞を枯渇させることにより、ＣＤ８＋細胞傷害性Ｔリンパ球（ＣＴＬ）を濃縮した。

【０２３７】
ＰＢＳにより標的細胞を２回にわたり洗浄し、３７℃で４５分間にわたり、５０％ＦＣＳを伴う、最終容量１００μｌのＲＰＭＩ中において１１．１ＭＢｑの^{51}Ｃｒによりこれらを標識化した。その後、５ｍｌのＲＰＭＩにより３回にわたり、標識化した標的細胞を洗浄し、次いで、細胞傷害作用アッセイにおいて用いた。９６ウェルプレート内の総容量２５０μｌの補充ＲＰＭＩ（上記の）中において、Ｅ：Ｔ比１０：１でアッセイを実施した。１μｇ／ｍｌの異種間特異的二重特異性単鎖抗体分子、また、それらの２０段階にわたる３倍希釈系列を適用した。異種間特異的二重特異性単鎖抗体分子を含有する上清を用いる場合は、それらの２１段階にわたる２倍希釈系列および２０段階にわたる３倍希釈系列を、それぞれ、マカクザルおよびヒトにおける細胞傷害作用アッセイに適用した。アッセイ時間は１８時間であり、最大溶解量（Ｔｒｉｔｏｎ－Ｘを添加した場合）と、自発溶解量（エフェクター細胞なしの場合）との差と比べた、上清中において放出されるクロムの相対値として、細胞傷害作用を測定した。すべての測定は４連で実施した。上清中におけるクロム活性の測定は、ＷＩＺＡＲＤ　３’’ガンマカウンター（ドイツ、ケルン、Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ　ＧｍｂＨ社製）により実施した。実験データの解析は、Ｐｒｉｓｍ　４　ｆｏｒ　Ｗｉｎｄｏｗｓ（米国、カリフォルニア州、サンディエゴ、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ社製；ｖｅｒｓｉｏｎ　４．０２）により実施した。ソフトウェアにより決定される通り、Ｓ字型の用量反応曲線は、＞０．９０のR^2値を有することが典型的であった。解析プログラムにより計算されるEC_{50}値を、生体活性の比較に用いた。
【０２３８】
図１３～１７および４０に示す通り、作製した異種間特異的二重特異性単鎖抗体構築物は、ヒトＭＣＳＰ　Ｄ３陽性標的細胞に対して、刺激ヒトＣＤ４／ＣＤ５６枯渇ＰＢＭＣ、または刺激ＰＢＭＣにより誘発される細胞傷害活性、また、マカクザルＭＣＳＰ　Ｄ３陽性標的細胞に対して、マカクザルＴ細胞株である４１１９ＬｎＰｘにより誘発される細胞傷害活性を示した。
【実施例１２】
【０２３９】
１２．ＭＣＳＰおよびＣＤ３に対する異種間特異的二重特異性単鎖抗体の血漿安定性
５０％ヒト血漿中において３７℃および４℃で２４時間にわたり、作製した二重特異性単鎖抗体をインキュベートし、その後、生体活性を調べることにより、ヒト血漿中における、該二重特異性単鎖抗体の安定性を解析した。ＭＣＳＰ陽性ＣＨＯ細胞株（実施例１４または１５に従いクローニングされるＭＣＳＰを発現する）を標的として、また、刺激ヒトＣＤ８陽性Ｔ細胞をエフェクター細胞として用いる、ｉｎ　ｖｉｔｒｏクロム５１（^{51}Ｃｒ）放出細胞傷害作用アッセイにおいて生体活性を調べた。
【０２４０】
上記で説明した解析プログラムにより計算されるEC_{50}値を用いて、３７℃および４℃で２４時間にわたり５０％ヒト血漿と共にインキュベートした二重特異性単鎖抗体の生体活性を、血漿を添加しない二重特異性単鎖抗体、またはアッセイの直前に同量の血漿と混合する二重特異性単鎖抗体のそれぞれと比較した。
【０２４１】
図１８および表２に示す通り、Ｇ４　Ｈ－Ｌ×Ｉ２Ｃ　Ｈ－Ｌ二重特異性抗体、Ｇ４　Ｈ－Ｌ×Ｈ２Ｃ　Ｈ－Ｌ二重特異性抗体、およびＧ４　Ｈ－Ｌ×Ｆ１２Ｑ　Ｈ－Ｌ二重特異性抗体の生体活性は、血漿を添加しない対照、または生体活性を調べる直前に血漿を添加する対照と比較して、それほど低下しなかった。
【０２４２】
【表２】

表2:血漿を添加しない二重特異性抗体または血漿を添加する二重特異性抗体の生体活性

構築物	血漿なし	血漿あり	血漿(37℃)	血漿(4℃)
G4 H-L x I2C H-L	300	796	902	867
G4 H-L x H2C H-L	496	575	2363	1449
G4 H-L x F12Q H-L	493	358	1521	1040

【実施例１３】

【０２４３】

１３．従来の、すなわち、環境に依存するＣＤ３エピトープを指向するＣＤ３結合分子に対する初期の曝露による、循環標的細胞の不在下における循環Ｔ細胞の再分布は、治療の開始と関連する有害事象の主要な危険因子である

従来のＣＤ３結合分子による治療開始後における、Ｂ細胞性非ホジキンリンパ腫（Ｂ－ＮＨＬ）患者におけるＴ細胞再分布

従来のＣＤ１９×ＣＤ３結合分子は、二重特異性のタンデムｓｃＦｖフォーマット（Ｌｏｆｆｌｅｒ（２０００、Ｂｌｏｏｄ、９５巻、６号）、またはＷＯ９９／５４４４０）によるＣＤ３結合分子である。それは、（ｉ）正常ヒトＢ細胞および悪性ヒトＢ細胞の表面上におけるＣＤ１９、ならびに（ｉｉ）ヒトＴ細胞上におけるＣＤ３を指向する２つの異なる結合部分からなる。Ｔ細胞上におけるＣＤ３を、Ｂ細胞上におけるＣＤ１９と架橋することにより、この構築物は、Ｔ細胞の細胞傷害活性により再指向される、正常Ｂ細胞および悪性Ｂ細胞の溶解を誘発する。

【０２４４】

このような従来のＣＤ３結合分子により認識されるＣＤ３エピトープは、ＣＤ３イプシロン鎖上に局在するが、この場合、該エピトープが適正な立体構造を帯びるのは、それが該イプシロン鎖の残りの部分の内に埋め込まれ、また、該イプシロン鎖がＣＤ３ガンマ鎖またはＣＤ３デルタ鎖とヘテロ二量体化することにより、それが適正な立体構造位置に保持される場合に限られる。この環境に高度に依存するエピトープが、従来のＣＤ３結合分子（例えば、Ｌｏｆｆｌｅｒ（２０００、Ｂｌｏｏｄ、９５巻、６号）、またはＷＯ９９／５４４４０を参照されたい）と相互作用する（それが純粋に一価形態で生じ、架橋がなされない場合であっても）と、ＣＤ３の立体構造においてアロステリック変化が誘導され、この変化がなければＣＤ３イプシロンの細胞質ドメイン内に隠されている、プロリンに富む領域が露出する。該プロリンに富む領域は、露出すると、さらなる細胞内シグナルを誘発することが可能なシグナル伝達分子であるＮｃｋ２を動員しうる。これは、例えば、Ｂ細胞表面上における複数のＣＤ１９分子により、Ｔ細胞上において、複数のＣＤ３分子に結合した複数の抗ＣＤ３分子が架橋されることを介して、Ｔ細胞表面上において、複数のＣＤ３分子が架橋されることを決定的に必要とする、Ｔ細胞の完全な活性化には不十分であるが、それでも、従来のＣＤ３結合分子が、ＣＤ３イプシロン上において、それらの環境に依存するエピトープに対して一価的に相互作用すれば、これは、シグナル伝達に関し、Ｔ細胞に対して不活性ではない。理論に拘束されることなしに述べると、従来の一価ＣＤ３結合分子（当技術分野で知られる）は、ヒトに注入されると、ＣＤ３架橋に用いられる循環標的細胞が存在しない場合であっても、ある程度のＴ細胞反応を誘導しうる。循環ＣＤ１９陽性Ｂ細胞を本質的に有さないＢ－ＮＨＬ患者に、従来の一価ＣＤ１９×ＣＤ３結合分子を静脈内注入した場合、これに対する重要なＴ細胞反応は、治療開始後におけるＴ細胞再分布である。ある第Ｉ相臨床試験では、ＣＤ１９×ＣＤ３結合分子を静脈内注入する開始期に、循環ＣＤ１９陽性標的Ｂ細胞を有さないすべての個体において、ＣＤ１９×ＣＤ３結合分子の用量には本質的に依存せずに、このＴ細胞反応が生じることが判明している（図１９）。しかし、ＣＤ１９×ＣＤ３結合分子に対する曝露が急激に増加すると、治療開始の初期にＣＤ１９×ＣＤ３結合分子に対してＴ細胞が曝露される場合と事実

上同じ、再分布性Ｔ細胞反応が、これらの患者において誘発されることが判明しており（図２０Ａ）、また、ＣＤ１９×ＣＤ３結合分子に対する曝露が徐々に増加する場合であっても、やはり、これにより、循環Ｔ細胞に対する再分布効果が及びうる（図２１）。さらに、治療されるすべての固体のうちの１００％において、ＣＤ１９×ＣＤ３結合分子（例えば、ＷＯ９９／５４４４０で開示される）など、従来のＣＤ３結合分子により誘発される、循環標的細胞の不在下において本質的に用量に依存しないこの再分布性Ｔ細胞反応が、治療の開始と関連する有害事象の主要な危険因子であるであることも判明している。

【０２４５】

研究プロトコールに従い、マントル細胞リンパ腫を含め、組織学的に確認された、再発性緩慢性Ｂ細胞性非ホジキンリンパ腫（Ｂ－ＮＨＬ）を有する患者を、オープンラベル、多施設、第Ｉ相、患者間用量漸増試験に登録した。研究プロトコールは、すべての参加施設による個別の倫理委員会により承認され、責任規制機関へと送付され、通知された。研究への組入れには、ＣＴスキャンにより記録された測定可能な疾患（少なくとも１つの病変≧１．５ｃｍ）が必要とされた。患者には、一定の流量（すなわち、用量レベル）で４週間にわたる、携帯用ミニポンプシステムによる持続的な静脈内注入を介して、従来のＣＤ１９×ＣＤ３結合分子を施した。患者は、最初の２週間の治療で入院した後に、退院し、自宅で治療を継続した。４週間後に疾患進行の証拠が見られなかった患者には、さらに４週間にわたり治療を継続した。これまでのところ、最大耐量（ＭＴＤ）に達することなしに、６つの異なる用量レベル：０．５、１．５、５、１５、３０、および６０μｇ／ｍ^2／２４時間が試みられた。研究プロトコールによりＤＬＴ（用量制限毒性）と規定される有害事象が観察されない限り、コホートは、各々３例ずつの患者からなった。最初の３例の患者のうちに１例のＤＬＴが見られる場合は、コホートを患者６例に拡張したが、これにより、（２例目のＤＬＴが見られない限りは）さらなる用量漸増が可能となった。したがって、患者３例のコホートでＤＬＴが見られないか、または患者６例のコホートでＤＬＴが１例の用量レベルは、安全であるとみなした。ＤＬＴを発生させた患者すべてにおいて、研究治療を中止した。１５および３０μｇ／ｍ^2／２４時間では、複数のさらなるコホートにおいて、最初の２４時間で異なる治療開始方式について調べた：（ｉ）最初の２４時間にわたる５μｇ／ｍ^2／２４時間の後で、１５μｇ／ｍ^2／２４時間の維持用量へと段階的に増加させる方式（１５ステップの患者コホート）、（ｉｉ）ほぼゼロから１５または３０μｇ／ｍ^2／２４時間へと、流速を均等かつ連続的に増加させる方式（１５ランプおよび３０ランプの患者コホート）、および（ｉｉｉ）開始当初から維持用量で開始する方式（１５フラット、３０フラット、および６０フラットの患者コホート）。用量レベル０．５、１．５、および５μｇ／ｍ^2／２４時間の患者コホートは、すべて、開始当初から維持用量で開始した（すなわち、フラットによる開始）。

【０２４６】

以下の４色ＦＡＣＳ解析により、末梢血中における絶対Ｂ細胞カウントおよび絶対Ｔ細胞カウントの時間的推移を決定した。

【０２４７】

血液試料の採取およびルーチン解析

１５ランプ、１５フラット、３０ランプ、３０フラット、および６０フラットの患者コホートでは、ＣＤ１９×ＣＤ３結合分子（ＷＯ９９／５４４４０で開示される）注入の開始前において、また、この０．７５、２、６、１２、２４、３０、４８時間後において、ならびに解析用に４℃で出荷された、ＥＤＴＡを含有するＶａｃｕｔａｉｎｅｒ（商標）試験管（Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ社製）を用いる、従来のＣＤ１９×ＣＤ３結合分子注入終了後の治療８、１５、１７、２２、２４、２９、３６、４３、５０、５７日目、および４週間目において、血液試料（６ｍｌずつ）を得た。１５ステップの患者コホートでは、ＣＤ１９×ＣＤ３結合分子注入の開始前において、また、この６、２４、３０、４８時間後において、ならびにＣＤ１９×ＣＤ３結合分子注入終了後の治療８、１５、２２、２９、３６、４３、５０、５７日目、および４週間目において、血液試料（６ｍｌずつ）を得た。用量レベル０．５、１．５、および５μｇ／ｍ^2／２４時間では、ＣＤ１

９×ＣＤ３結合分子注入の開始前において、また、この６、２４、４８時間後において、ならびにＣＤ１９×ＣＤ３結合分子注入終了後の治療８、１５、２２、２９、３６、４３、５０、５７日目、および４週間目において、血液試料（６ｍｌずつ）を得た。一部の場合には、作業上の理由により、これらの時点に若干の変更が生じた。血液試料採取後の２４～４８時間以内において、リンパ球部分集団についてのＦＡＣＳ解析を実施した。血液試料中における白血球部分集団の絶対数は、ＣｏｕｌｔｅｒＣｏｕｎｔｅｒ（商標）（Ｃｏｕｌｔｅｒ社製）上における血球分類解析により決定した。

【０２４８】

血液試料からのＰＢＭＣの単離

適合させたＦｉｃｏｌｌ（商標）勾配分離プロトコールにより、ＰＢＭＣ（末梢血単核細胞）の単離を実施した。室温で、３ｍｌのＢｉｏｃｏｌｌ（商標）液（Ｂｉｏｃｈｒｏｍ社製）をあらかじめ充填した、１０ｍｌのＬｅｕｃｏｓｅｐ（商標）試験管（Ｇｒｅｉｎｅｒ社製）内へと、血液を移した。遠心分離は、スイングアウトローター内において、１７００×ｇおよび２２℃で１５分間にわたり、減速せずに実施した。Ｂｉｏｃｏｌｌ（商標）層の上部にあるＰＢＭＣを単離し、ＦＡＣＳ緩衝液（ＰＢＳ／２％ＦＢＳ［ウシ胎仔血清；Ｂｉｏｃｈｒｏｍ社製］）により１回洗浄し、遠心分離し、ＦＡＣＳ緩衝液中で再懸濁させた。すべての洗浄ステップにおける遠心分離は、スイングアウトローター内において、８００×ｇおよび４℃で４分間にわたり実施した。必要な場合、単離したＰＢＭＣを、室温で５分間にわたり、３ｍｌの赤血球溶解緩衝液（８．２９ｇのNH_4Cl、１．００ｇの$KHCO_3$、０．０３７ｇのＥＤＴＡ、および１．０１の$H_2O_{再蒸留}$、ｐＨ７．５）中においてインキュベートすることにより、赤血球を溶解させた後で、ＦＡＣＳ緩衝液による洗浄ステップを実施した。

【０２４９】

細胞表面分子に対する、蛍光標識化した抗体による、ＰＢＭＣの染色

Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社（[1]型番ＭＨＣＤ１３０１、[2]型番ＭＨＣＤ１４０１）、Ｄａｋｏ社（[5]型番Ｃ７２２４）、またはＢｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ社（[3]型番５５５５１６、[4]型番３４５７６６）からモノクローナル抗体を購入し、製造元の推奨に従い用いた。以下の抗体組合せ：抗ＣＤ１３[1]／抗ＣＤ１４[2]（ＦＩＴＣ）×抗ＣＤ５６[3]（ＰＥ）×抗ＣＤ３[4]（ＰｅｒＣＰ）×抗ＣＤ１９[5]（ＡＰＣ）により、５×１０[5]～１×１０[6]個の細胞を染色した。Ｖ字型の９６ウェル多重滴定プレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ社製）内において細胞をペレット化し、上清を除去した。ＦＡＣＳ緩衝液中において希釈した、特異性抗体を含有する総容量１００μｌ中において、細胞ペレットを再懸濁させた。４℃の暗所で３０分間にわたりインキュベーションを実施した。その後、ＦＡＣＳ緩衝液により２回にわたり試料を洗浄し、ＦＡＣＳ緩衝液中において細胞ペレットを再懸濁させ、フローサイトメトリー解析を行った。

【０２５０】

フローサイトメトリーによる、ＦＡＣＳにより染色されたリンパ球の検出

４色ＢＤ　ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒ（商標）（Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ社製）により、データ採取を実施した。各測定につき、規定のリンパ球部分集団１×１０[4]個ずつを採取した。ＣｅｌｌＱｕｅｓｔＰｒｏ（商標）（Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ社製）プログラムにより統計学的解析を実施し、リンパ球部分集団の百分率を求め、細胞表面分子の発現強度を分類した。その後、ＦＡＣＳにより決定された、総リンパ球（すなわち、ＣＤ１３／１４染色により骨髄細胞を除外した、Ｂ細胞およびＴ細胞およびＮＫ細胞）に対する単一のリンパ球部分集団の百分率を、血球分類解析によるリンパ球カウントと相関させて、Ｔ細胞（$CD3^+$、$CD56^-$、$CD13/14^-$）およびＢ細胞（$CD19^+$、$CD13/14^-$）の細胞絶対数を計算した。

【０２５１】

治療開始時において循環ＣＤ１９陽性Ｂ細胞を本質的に有さないすべての患者における、従来のＣＤ１９×ＣＤ３結合分子（例えば、ＷＯ９９／５４４４０で開示される）による治療開始期のＴ細胞再分布を示す（図１９）。比較のため、著明数の循環ＣＤ１９陽性

Ｂ細胞を有する患者における、従来のＣＤ１９×ＣＤ３結合分子による治療開始期のＴ細胞再分布の代表例を、図２２に示す。

【０２５２】

いずれの場合（すなわち、循環Ｂ細胞を本質的に含まない場合、または循環Ｂ細胞を多く含む場合）においても、治療を開始すると、循環Ｔ細胞カウントが急速に減少する。しかし、循環Ｂ細胞の不在下では、循環血中へのＴ細胞の回復が極めて早期となる傾向にあるのに対し、治療開始時において著明数の循環Ｂ細胞を有する患者の循環血中へのＴ細胞の回復は、これらの循環Ｂ細胞が枯渇するまで通常遅延する。したがって、Ｔ細胞再分布のパターンは、循環血中におけるＴ細胞再出現の動態において主に異なる。

【０２５３】

ＣＴスキャンに基づく有効性の評価は、中央基準放射線検査施設が、４週間の治療後において実施し、また、さらに４週間の治療を受ける患者では、８週間の治療後においてもこれを実施し、加えて、すべての症例で、治療終了の４週間後においてもこれを実施した。骨髄浸潤症例において、既知のすべての病変（脾臓の肥大を含めた）が消滅し、かつ／またはそれらのサイズが正常化し、加えて、リンパ腫細胞から骨髄細胞が消失していれば、完全寛解（ＣＲ）とカウントした。あらかじめ規定した各標的病変についての、２つの最大直径の積の和（ＳＰＤ）が、ベースラインから少なくとも５０％低下していれば、部分寛解（ＰＲ）と定め；これが少なくとも２５％低下していれば、軽度寛解（ＭＲ）とみなした。ベースラインからのＳＰＤの偏差が＋５０％～－２５％であれば、安定（ＳＤ）とみなした。

【０２５４】

患者３４例における、患者の人口学的特徴、施された用量、および臨床転帰を、表３にまとめる。ＣＤ１９×ＣＤ３結合分子の臨床的な抗腫瘍活性は、明らかに用量依存的であった：５μｇ／ｍ^2／２４時間により、末梢血からの循環ＣＤ１９陽性Ｂ（リンパ腫）細胞の一貫した枯渇が観察された。１５μｇ／ｍ^2／２４時間および３０μｇ／ｍ^2／２４時間では、客観的な臨床的寛解（ＰＲおよびＣＲ）が初めて記録されたほか、浸潤された骨髄からＢリンパ腫細胞が部分的かつ完全に消失した症例も記録された。最後に、６０μｇ／ｍ^2／２４時間では、評価可能なすべての症例において、寛解率が１００％（ＰＲおよびＣＲ）へと上昇し、Ｂリンパ腫細胞からの骨髄のクリアランスも完全であった。

【０２５５】

ＣＤ１９×ＣＤ３結合分子は、大半の患者による忍容が良好であった。患者３４例における最も高頻度であったグレード１～４の有害事象を、原因を問わず、表４にまとめる。ＣＤ１９×ＣＤ３結合分子に関連する有害事象は通常、一過性であり、完全に可逆性であった。特に、本質的に循環ＣＤ１９陽性Ｂ細胞を伴わず、ＣＤ１９×ＣＤ３結合分子を注入する開始期におけるＴ細胞再分布の反復と関連するＣＮＳ有害事象（主要な症状：錯乱および失見当）のため、その治療を早期に停止させた患者が２例（表３における患者番号１９および２４）見られた。

【０２５６】

これらの患者のうちの１例（番号１９）は、１５ステップコホートの患者であった。この患者は、最初の２４時間にわたり５μｇ／ｍ^2／２４時間のＣＤ１９×ＣＤ３結合分子を施された後で、１５μｇ／ｍ^2／２４時間の維持用量へと急激に増量された。対応するＴ細胞再分布パターンは、循環ＣＤ１９陽性Ｂ細胞を本質的に有さない循環血中において、５μｇ／ｍ^2／２４時間で注入を開始したところ、循環Ｔ細胞カウントが急激に減少し、その後、早期にＴ細胞が再出現したことを示す。結果として、２４時間後において、ＣＤ１９×ＣＤ３結合分子の用量を５μｇ／ｍ^2／２４時間から１５μｇ／ｍ^2／２４時間へと増大させたところ、末梢Ｔ細胞カウントが完全に回復した。したがって、図２０Ａに示す通り、用量ステップが、Ｔ細胞再分布の第２のエピソードを誘発した可能性がある。この患者において、このＴ細胞再分布の反復は、ＣＮＳ副作用（主要な症状：錯乱および失見当）と関連し、このため、注入を停止させた。Ｔ細胞再分布の反復と、このようなＣＮＳ有害事象との関連はまた、ＣＤ１９×ＣＤ３結合分子（例えば、ＷＯ９９／５４４４

０で開示される）を、２～４時間にわたるポーラス注入の反復として施され、通常各回の後、２日間にわたる非治療間隔を伴った、Ｂ－ＮＨＬ患者を対象とするかつての第Ｉ相臨床試験においても観察された（図２０Ｂ）。１回のポーラス注入を行うたびに、循環Ｔ細胞カウントの急速な減少と、次回のポーラス注入前におけるＴ細胞の回復とからなる、Ｔ細胞再分布のエピソードが１回ずつ誘発された。全体では、患者２１例中５例において、Ｔ細胞再分布の反復と関連するＣＮＳ有害事象が観察された。図２０Ｂは、Ｔ細胞再分布の３回目のエピソード後においてＣＮＳ症状を発生させた、ポーラス注入試験に由来する代表的な１例の患者を示す。ポーラス注入試験においてＣＮＳ有害事象を示す患者はまた、循環Ｂ細胞カウントが少ないことが典型的である。

【０２５７】

ＣＤ１９×ＣＤ３結合分子を注入する開始期におけるＴ細胞再分布の反復と関連するＣＮＳ有害事象（主要な症状：錯乱および失見当）のため、早期に治療を停止させた第２の患者（番号２４）は、１５フラットコホートの患者であった。過誤により、この患者には、薬物の安定化に必要とされるＨＳＡを添加することなく、ＣＤ１９×ＣＤ３結合分子の注入が施された。結果として生じる、薬物流動の不均等により、Ｔ細胞再分布エピソードの反復が１度だけではなく誘発され（図２３Ａ）、ＣＮＳ症状を発生させたために、注入を停止させなければならない結果となった。しかし、薬物を安定化させるための追加のＨＳＡを含有するＣＤ１９×ＣＤ３結合分子溶液（例えば、ＷＯ９９／５４４４０で開示される）により、適正な形で同じ患者への注入を再開したところ、Ｔ細胞再分布の反復は観察されず、患者がＣＮＳ症状を再発させることはなかった（図２３Ｂ）。この患者はまた、循環Ｂ細胞も本質的に有さなかったので、循環Ｔ細胞は、観察された薬物曝露の微妙な変化に対しても、急速な再分布動態により反応した可能性がある。循環標的細胞を本質的に有さない患者におけるＴ細胞再分布と関連するＣＮＳ有害事象は、内皮細胞に対するＴ細胞の付着性が一過性に増大し、その後、大量の循環Ｔ細胞が血管壁に同時に付着し、この結果として観察される通り、循環血中におけるＴ細胞数が減少することにより説明することができる。大量のＴ細胞が血管壁に同時に付着することにより、内皮透過性の上昇および内皮細胞の活性化がもたらされうる。内皮透過性が上昇する結果として、体液が、血管内コンパートメントから、ＣＮＳ間質を含めた、組織の間質コンパートメント内へと移動する。Ｔ細胞の付着による内皮細胞の活性化は、凝血促進効果（Ｍｏｎａｃｏら、Ｊ Ｌｅｕｋｏｃ Ｂｉｏｌ ７１（２００２）、６５９～６６８）を示す場合があり、特に、毛細血管の微細循環に関して、血流（脳内血流を含めた）障害をもたらす可能性がある。したがって、循環標的細胞を本質的に有さない患者における、Ｔ細胞再分布と関連するＣＮＳ有害事象は、Ｔ細胞が内皮細胞に付着することにより、毛細血管漏洩、および／または毛細血管の微細循環における障害が生じる結果でありうる。１回のＴ細胞再分布エピソードにより引き起こされる内皮ストレスが、大半の患者により忍容されるのに対し、Ｔ細胞再分布の反復により引き起こされる内皮ストレスの上昇は、ＣＮＳ有害事象を高頻度で引き起こす。複数回のＴ細胞再分布エピソードがそれほど危険でない場合は、ベースラインの循環Ｔ細胞カウントが少ない患者に限られうる。しかし、ＣＤ１９×ＣＤ３結合分子によるポーラス注入試験の患者２１例中１例において観察される通り、このような事象に対する感受性が上昇したまれな症例では、１回のＴ細胞再分布エピソードにより引き起こされる限定的な内皮ストレスもまた、ＣＮＳ有害事象を引き起こしうる。

【０２５８】

理論に拘束されずに述べると、循環標的細胞を本質的に有さない患者において、内皮細胞に対するＴ細胞の付着性が一過性に上昇することは、上記で説明した通り、ＣＤ１９×ＣＤ３結合分子（例えば、ＷＯ９９／５４４４０）など、従来のＣＤ３結合分子が、ＣＤ３イプシロン上において、その環境に依存するエピトープに対して一価的に相互作用する結果、ＣＤ３立体構造のアロステリック変化がもたらされ、その後、ＣＤ３イプシロンの細胞質ドメインへとＮｃｋ２が動員されることに対する、Ｔ細胞の反応として説明することができる。Ｎｃｋ２は、ＰＩＮＣＨおよびＩＬＫによりインテグリンに直接的に連結されるため、ＣＤ１９×ＣＤ３結合分子など、従来のＣＤ３結合分子が、ＣＤ３イプシロン

上においてその環境に依存するエピトープに結合することにより、ＣＤ３立体構造がアロステリック変化し、その後、ＣＤ３イプシロンの細胞質ドメインにＮｃｋ２が動員されると、内から外へのシグナル伝達を介して、Ｔ細胞表面上におけるインテグリンが、それらのより付着性のアイソフォームへと一過性に転換されることにより、内皮細胞に対するＴ細胞の付着性が増大しうる。

【０２５９】

【表３】

表3:患者の人口学的特性および臨床転帰

コホート	患者	年齢/性別	疾患(Ann Arbor分類)	用量レベル [mg/m²/日]	骨髄からのクリアランス	最良の寛解* (月単位または週単位のCR期間)
1	1	71歳/男性	IC、ビネーC	0.0005	なし	SD
	2	67歳/女性	MCL、病期IV/A/E	0.0005	n.d.	PD
	3	67歳/男性	CLL、病期IV/B/E	0.0005	n.d.	MR
2	4	69歳/男性	MCL、病期IV/B	0.0015	n.i.	SD
	5	49歳/男性	MCL、病期IV/A/S	0.0015	n.d.	SD
	6	71歳/男性	MCL、病期IV/B/E	0.0015	n.i.	PD
	7	77歳/男性	MCL、病期IV/B/E/S	0.0015	n.i.	SD
	8	65歳/男性	CLL、病期IV/B/E/S	0.0015	n.d.	PD
	9	75歳/男性	FL、病期II/B	0.0015	n.i.	SD
3	10	58歳/男性	MCL、病期III/B/S	0.005	n.i.	PD
	11	68歳/女性	FL、病期IV/B	0.005	n.d.	SD
	12	65歳/男性	MCL、病期III/A/E	0.005	n.i.	SD
4[a]	13	60歳/男性	SLL、病期IV/B/S	0.015	完全	**PR**
	14	73歳/男性	MCL、病期II/A/E	0.015	n.i.	SD
	15	44歳/男性	FL、病期IV/B/E/S	0.015	部分	**PR**
	16	61歳/男性	FL、病期IV/A/S	0.015	完全	**CR** (7カ月)
	17	67歳/男性	MZL、病期IV/B/S	0.015	n.i.	n.e.
	18	64歳/男性	FL、病期IV/A/E	0.015	n.i.	PD
	19	75歳/男性	MCL、病期III/A	0.015	n.i.	n.e.
	20	65歳/女性	FL;病期III/A	0.015	n.i.	SD
	21	60歳/男性	MCL、病期IV/A/E	0.015	なし	SD
	22	67歳/女性	FL、病期IV/B	0.015	完全	MR
	23	67歳/男性	DLBCL、病期III/B	0.015	n.i.	n.e.
	24	65歳/女性	FL、病期III/A	0.015	n.d.	SD
	25	74歳/女性	WD、病期IV/B	0.015	部分	SD
5	26	67歳/男性	MCL、病期IV/A	0.03	完全	SD
	27	48歳/男性	FL、病期III/A	0.03	n.i.	PD
	28	58歳/	MCL、病期III/A	0.03	n.i.	**CR** (10カ月+)

		男性				
	29	45歳/女性	MCL、病期IV/B	0.03	部分	PD
	30	59歳/男性	MZL、病期III/A	0.03	n.i.	n.e.
	31	43歳/男性	FL、病期III/A	0.03	n.i.	MR
6	32	72歳/男性	MCL、病期IV/A	0.06	完全	**PR**
	33	55歳/男性	MCL、病期IV/B	0.06	完全	**CR** (4カ月+)
	34	52歳/男性	FL、病期IV/A	0.06	n.i.	**CR**[b] (1週間+)

*主に、太字のCheson基準による完全寛解(CR)および部分寛解(PR);MR:軽度寛解(≧25かつ<50%);SD:安定;PD:進行;カッコ内では、寛解の最初の記録からの期間を確認した;+は、継続中の寛解を示す

[a]コホート4は、治療開始時の3つの異なるスケジュールを調べるために拡充された

[b]8週間の治療後にはPRであったが、7週間の無治療期間に続き、同用量で4週間の付加的な治療サイクル後にはCRへと転化した

n.e.:評価なし(治療期間が7日に満たないため)

n.d.:判定なし(浸潤が見られるが、治療終了時おける2回目の生検はなされなかった)

n.i.:治療開始時において浸潤が見られない

【０２６０】

【表４】

表4:治療中に観察された有害事象の発生

関連性を問わず3例以上の患者において発生する有害事象(N=34)	**グレード1～4 N (%)**	**グレード3～4 N (%)**
発熱	22 (64.7)	2 (5.9)
白血球減少症	21 (61.8)	11 (32.4)
リンパ球減少症	21 (61.8)	21 (61.8)
凝固障害(D二量体の増加)	16 (47.1)	6 (17.6)
酵素異常(AP、LDH、CRP)	16 (47.1)	10 (29.4)
肝機能異常(ALT、AST、GGT)	16 (47.1)	1 (2.9)
貧血	13 (38.2)	5 (14.7)
悪寒	13 (38.2)	0 (0.0)
頭痛	12 (35.3)	1 (2.9)
低カリウム血症	12 (35.3)	2 (5.9)
血小板減少症	12 (35.3)	6 (17.6)
体重増加	12 (35.3)	0 (0.0)
高脂血症	11 (32.4)	2 (5.9)
好中球減少症	11 (32.4)	8 (23.5)
血尿	10 (29.4)	0 (0.0)
末梢浮腫	10 (29.4)	2 (5.9)
食欲不振	9 (26.5)	1 (2.9)
下痢	9 (26.5)	0 (0.0)
体重減少	9 (26.5)	0 (0.0)
疲労	8 (23.5)	1 (2.9)
タンパク尿	8 (23.5)	0 (0.0)
低カルシウム血症	7 (20.6)	2 (5.9)
膵臓酵素異常	7 (20.6)	0 (0.0)

咳	6 (17.6)	0 (0.0)
呼吸困難	6 (17.6)	0 (0.0)
背部痛	5 (14.7)	0 (0.0)
カテーテル挿入部位痛	5 (14.7)	0 (0.0)
高ビリルビン血症	5 (14.7)	2 (5.9)
低アルブミン血症	5 (14.7)	0 (0.0)
低ガンマグロブリン血症	5 (14.7)	1 (2.9)
低タンパク血症	5 (14.7)	0 (0.0)
胸水	5 (14.7)	1 (2.9)
嘔吐	5 (14.7)	0 (0.0)
無力症	4 (11.8)	1 (2.9)
錯乱状態	4 (11.8)	0 (0.0)
便秘	4 (11.8)	0 (0.0)
眩暈	4 (11.8)	0 (0.0)
高血圧	4 (11.8)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	4 (11.8)	2 (5.9)
粘膜乾燥	4 (11.8)	0 (0.0)
筋痙攣	4 (11.8)	0 (0.0)
悪心	4 (11.8)	0 (0.0)
寝汗	4 (11.8)	0 (0.0)
腹痛	3 (8.8)	1 (2.9)
腹水	3 (8.8)	0 (0.0)
凝固亢進	3 (8.8)	0 (0.0)
多汗症	3 (8.8)	0 (0.0)
低グロブリン血症	3 (8.8)	0 (0.0)
不眠症	3 (8.8)	0 (0.0)
肝障害	3 (8.8)	1 (2.9)
鼻咽頭炎	3 (8.8)	0 (0.0)
掻痒	3 (8.8)	0 (0.0)

【０２６１】

用いた略号は、ＡＥ：有害事象；ＡＰ：アルカリホスファターゼ；ＬＤＨ：乳酸デヒドロゲナーゼ；ＣＲＰ：Ｃ反応性タンパク質；ＡＬＴ：アラニントランスアミナーゼ；ＡＳＴ：アスパラギン酸トランスアミナーゼ；ＧＧＴ：ガンマ－グルタミルトランスフェラーゼである；患者３４のさらなる治療サイクルからのＡＥデータは、いまだ組み込まれていない。

【０２６２】

上記で説明した通り、官能基を介して環境に依存するエピトープに結合することが可能な従来のＣＤ３結合分子（例えば、ＷＯ９９／５４４４０で開示される）は、患者において望ましくないＴ細胞再分布作用をもたらし、これにより、ＣＮＳ有害事象が引き起こされる。これに対し、本発明の結合分子は、ＣＤ３イプシロン鎖のうち、環境に依存しない、Ｎ末端におけるアミノ酸１～２７に結合することにより、このようなＴ細胞再分布作用をもたらさない。結果として、本発明のＣＤ３結合分子は、従来のＣＤ３結合分子と比較して、より良好な安全性プロファイルと関連する。

【実施例１４】

【０２６３】

１４．表面における標的抗原を認識することによりＴ細胞を介する標的細胞溶解を誘導する本発明の二重特異性ＣＤ３結合分子は、ｉｎ　ｖｉｖｏにおいて標的抗原陽性細胞を枯渇させる

標的抗原としてのＣＤ３３を認識する、本発明の二重特異性ＣＤ３結合分子は、カニクイザルの末梢血から、循環ＣＤ３３陽性単球を枯渇させる

ＣＨＯ細胞において、配列番号２６８のコードヌクレオチド配列を用いて発現させることにより、ＣＤ３３－ＡＦ５　ＶＨ－ＶＬ×Ｉ２Ｃ　ＶＨ－ＶＬ（アミノ酸配列：配列番号２６７）を作製した。（ｉ）コンセンサスのコザック配列内に埋め込まれた開始コドンを含む、Ｎ末端における免疫グロブリン重鎖リーダーのコード配列、また、（ｉｉ）停止コドンを後続させる、Ｃ末端におけるHis_6タグのコード配列の両方を、配列番号２６８のヌクレオチド配列にインフレームで結合させた後で、遺伝子合成により結果として得られるＤＮＡ断片を、発現ベクターであるｐＥＦ－ＤＨＦＲ（Ｒａｕｍら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ　５０（２００１）、１４１～１５０）の多重クローニング部位内へと挿入した。説明される通り（Ｍａｃｋら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　９２（１９９５）、７０２１～７０２５）に、ＤＨＦＲ欠損ＣＨＯ細胞を安定的にトランスフェクトし、ＣＤ３結合分子であるＣＤ３３－ＡＦ５　ＶＨ－ＶＬ×Ｉ２Ｃ　ＶＨ－ＶＬを培養物上清内へと分泌するＤＨＦＲ陽性トランスフェクタントを選択し、また、メトトレキサートによる遺伝子増幅を行い、発現レベルを上昇させた。カニクイザルにおいて用いられるＣＤ３３－ＡＦ５　ＶＨ－ＶＬ×Ｉ２Ｃ　ＶＨ－ＶＬについての解析的なＳＥＣプロファイルは、被験物質が、ほぼもっぱら単量体からなることを明らかにした。カニクイザルＣＤ３３をトランスフェクトしたＣＨＯ細胞を標的細胞として用い、また、マカクザルＴ細胞株である４１１９ＬｎＰｘをエフェクター細胞供給源として用いる、実施例１６．５で説明される細胞傷害作用アッセイにおいて、被験物質の効力を測定した（図２５）。エフェクターＴ細胞による最大半量の標的細胞溶解に必要なＣＤ３３－ＡＦ５　ＶＨ－ＶＬ×Ｉ２Ｃ　ＶＨ－ＶＬの濃度（ＥＣ５０）は、２．７ｎｇ／ｍｌと決定された。

【０２６４】

異なる流速（すなわち、用量レベル）で、ＣＤ３結合分子であるＣＤ３３－ＡＦ５　ＶＨ－ＶＬ×Ｉ２Ｃ　ＶＨ－ＶＬを持続的に静脈内注入することにより、若齢（約３歳）の成体カニクイザル（ｃｙｎｏｍｏｌｇｕｓ　ｍｏｎｋｅｙｓ）（カニクイザル（Ｍａｃａｃａ　ｆａｓｉｃｕｌａｒｉｓ））を治療し、末梢血からの循環ＣＤ３３陽性単球の枯渇について調べた。この状況は、循環ＣＤ１９陽性標的Ｂ細胞を有するＢ－ＮＨＬ患者に対する、従来のＣＤ３結合分子であるＣＤ１９×ＣＤ３（Ｂ細胞上におけるＣＤ１９およびＴ細胞上におけるＣＤ３に特異的）による治療（例えば、ＷＯ９９／５４４４０を参照されたい）と同等である。末梢血から循環ＣＤ１９陽性標的Ｂ細胞が枯渇したことにより、Ｂ－ＮＨＬなどのＣＤ１９陽性のＢ細胞悪性腫瘍を有する患者において、従来のＣＤ３結合分子（ＷＯ９９／５４４４０に記載のＣＤ１９×ＣＤ３結合分子）が、一般的な臨床有効性についての正当なサロゲートであることが分かった。同様に、末梢血から循環ＣＤ３３陽性単球が枯渇すれば、ＡＭＬ（急性骨髄性白血病）など、ＣＤ３３陽性の骨髄性悪性腫瘍を有する患者において、ＣＤ３３－ＡＦ５　ＶＨ－ＶＬ×Ｉ２Ｃ　ＶＨ－ＶＬなど、本発明のＣＤ３３を指向する二重特異性ＣＤ３結合分子が、一般的な臨床有効性についての正当なサロゲートであるとみなされる。

【０２６５】

以下の通り、スイベル法により、持続的注入を実施した：静脈カテーテルを用いて、サルの大腿静脈を介し、下大静脈内へとカテーテルを挿入する。カテーテルを、皮下にくぐらせて、背側肩領域へと到達させ、肩甲骨後縁において体外へと露出させる。次いで、拘束衣および保護スプリング内に挿管を通す。動物の体周に拘束衣を固定させ、挿管を介して、カテーテルを注入ポンプへと接続する。

【０２６６】

動物を注入状態に馴らすために、４８ｍｌ／２４時間で７日間にわたり、被験物質を伴

わない投与溶液（１．２５Ｍリシン、０．１％ｔｗｅｅｎ８０、ｐＨ７）を持続的に注入した後で、治療を開始した。被験物質であるＣＤ３３－ＡＦ５　ＶＨ－ＶＬ×Ｉ２Ｃ　ＶＨ－ＶＬを、被験対象である各個別の用量レベル（すなわち、ＣＤ３３－ＡＦ５　ＶＨ－ＶＬ×Ｉ２Ｃ　ＶＨ－ＶＬの流速）に必要とされる量で投与溶液へと添加することにより、治療を開始した。馴致期および治療期の全体を通して、毎日注入容器を交換した。動物に１４日間の治療を施す１２０μｇ／ｍ^2／２４時間の場合を除き、計画治療期間は７日間であった。

【０２６７】

循環Ｔ細胞および循環ＣＤ３３陽性単球の絶対カウントの推移は、それぞれ、４色または３色のＦＡＣＳ解析により決定した。

【０２６８】

血液試料の採取およびルーチン解析

ＭＣＳＰ－Ｇ４　ＶＨ－ＶＬ×Ｉ２Ｃ　ＶＨ－ＶＬによる持続的注入の開始前、また、この０．７５、２、６、１２、２４、３０、４８、７２時間後において、ならびに解析用に４℃で出荷された、ＥＤＴＡを含有するＶａｃｕｔａｉｎｅｒ（商標）試験管（Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ社製）を用いる治療の７および４日後（また、１２０μｇ／ｍ^2／２４時間の用量レベルでは、９日後）において、血液試料（１ｍｌずつ）を得た。一部の場合では、作業上の理由により、これらの時点に若干の変更が生じた。血液試料採取の２４～４８時間以内において、リンパ球部分集団についてのＦＡＣＳ解析を実施した。血液試料中における白血球部分集団の絶対数は、ルーチンの獣医学実験室における血球分類解析により決定した。

【０２６９】

血液試料からのＰＢＭＣの単離

用いられる容量に適合させながら、上記の実施例１３で説明したプロトコールと同様に、ＰＢＭＣ（末梢血単核細胞）を単離した。

【０２７０】

細胞表面分子に対する、蛍光標識化した抗体による、ＰＢＭＣの染色

Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ社（^{1}型番３４５７８４、^{2}型番５５６６４７、^{3}型番５５２８５１、^{6}型番５５７７１０）、Ｂｅｃｋｍａｎ　Ｃｏｕｌｔｅｒ社（^{4}型番ＩＭ２４７０）、およびＭｉｌｔｅｎｙｉ社（^{5}型番１３０－０９１－７３２）から、カニクイザル抗原と反応するモノクローナル抗体を購入し、製造元の推奨に従い用いた。以下の抗体組合せ：抗ＣＤ１４^1（ＦＩＴＣ）×抗ＣＤ５６^2（ＰＥ）×抗ＣＤ３^3（ＰｅｒＣＰ）×抗ＣＤ１９^4（ＡＰＣ）、および抗ＣＤ１４^1（ＦＩＴＣ）×抗ＣＤ３３^5（ＰＥ）×抗ＣＤ１６^6（Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ　６４７（商標））により、５×１０^5～１×１０^{6}個の細胞を染色した。さらなるステップは、上記の実施例１３において説明した通りに実施した。

【０２７１】

フローサイトメトリーによる、ＦＡＣＳにより染色されたリンパ球の検出

４色ＢＤ　ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒ（商標）（Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ社製）により、データ採取を実施した。各測定につき、規定のリンパ球部分集団１×１０^{4}個ずつを採取した。ＣｅｌｌＱｕｅｓｔＰｒｏ（商標）（Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ社製）プログラムにより統計学的解析を実施し、リンパ球部分集団の百分率を求め、細胞表面分子の発現強度を分類した。その後、ＦＡＣＳにより決定された、総リンパ球（すなわち、ＣＤ１４染色により骨髄細胞を除外した、Ｂ細胞およびＴ細胞およびＮＫ細胞）に対する単一のリンパ球部分集団の百分率を、血球分類解析によるリンパ球カウントと相関させて、Ｔ細胞（ＣＤ３$^+$、ＣＤ５６$^-$、ＣＤ１４$^-$）の細胞絶対数を計算した。血球分類解析による単球カウントを、ＦＡＣＳにより決定された、全単球（ＣＤ１４$^+$）に対するＣＤ３３陽性単球（ＣＤ３３$^+$、ＣＤ１４$^+$）の対応する比率で乗じることにより、ＣＤ３３陽性単球の絶対数を計算した。

【０２７２】

３０μｇ／ｍ^2／２４時間から、６０および２４０μｇ／ｍ^2／２４時間を経て１０００μｇ／ｍ^2／２４時間へと至る、コホート間における用量漸増を伴う、カニクイザル２匹ずつによる４コホートにおける、ＣＤ３３－ＡＦ５　ＶＨ－ＶＬ×１２Ｃ　ＶＨ－ＶＬによる治療終了時における、循環ＣＤ３３陽性単球絶対カウントのベースライン（すなわち、１００％）と比較した百分率を、図２６Ａに示す。

【０２７３】

図２６Ａに示す通り、ＣＤ３３－ＡＦ５　ＶＨ－ＶＬ×Ｉ２Ｃ　ＶＨ－ＶＬを静脈内において持続的に注入することにより、用量依存的な形で、循環ＣＤ３３陽性単球の枯渇が誘導される。７日間の治療後において、３０μｇ／ｍ^2／２４時間では、循環ＣＤ３３陽性単球の検出可能な枯渇がまだ見られなかったのに対し、６０μｇ／ｍ^2／２４時間では、ＣＤ３３陽性単球カウントが減少する最初の傾向が見られるようになった。２４０μｇ／ｍ^2／２４時間では、３日間の治療後において、循環ＣＤ３３陽性単球は、ほぼ完全に末梢血から枯渇した。１０００μｇ／ｍ^2／２４時間では、これにさらにより迅速に到達し、末梢血からの循環ＣＤ３３陽性単球の枯渇は、既に治療の１日後において完了した。この知見は、１２０μｇ／ｍ^2／２４時間で１４日間にわたり、ＣＤ３３－ＡＦ５　ＶＨ－ＶＬ×Ｉ２Ｃ　ＶＨ－ＶＬを持続的に注入することにより治療した２匹のカニクイザルにおいて、それぞれのベースラインと比較して、循環ＣＤ３３陽性単球が３分の２および５０％枯渇したことを示す、図２６Ｂで示される結果により裏付けられた。

【０２７４】

この結果は、特に、ＡＭＬなど、ＣＤ３３陽性悪性腫瘍の治療に対して、本発明のＣＤ３結合分子一般、また、本発明のＣＤ３３を指向する二重特異性ＣＤ３結合分子が臨床的に有効であることの明確な徴候である。さらに、図２２に示す通り、循環標的細胞（すなわち、ＣＤ３３陽性単球）の存在下において、ＣＤ３３－ＡＦ５　ＶＨ－ＶＬ×Ｉ２Ｃ　ＶＨ－ＶＬにより治療した場合の開始期におけるＴ細胞再分布は、著明数の循環標的細胞（すなわち、ＣＤ１９陽性Ｂ細胞）を有するＢ－ＮＨＬ患者において、ＷＯ９９／５４４４０で説明される、従来のＣＤ１９×ＣＤ３構築物により治療した場合の開始期におけるＴ細胞再分布ほど顕著ではないと考えられる。ＣＤ１９×ＣＤ３の注入を開始したところ、Ｔ細胞が循環から完全に消滅し、循環ＣＤ１９陽性標的Ｂ細胞が末梢血から枯渇するまでは再出現しない（図２２）のに対し、ＣＤ３３－ＡＦ５　ＶＨ－ＶＬ×Ｉ２Ｃ　ＶＨ－ＶＬにより注入を開始しても、初期における循環Ｔ細胞の消滅は不完全であり、循環ＣＤ３３陽性標的細胞がまだ存在するうちにＴ細胞カウントが回復する（図２６Ｂ）。これにより、本発明のＣＤ３結合分子（ヒト、および非チンパンジーＣＤ３ε（イプシロン）鎖エピトープを指向し、これに対して作製され、また、配列番号２、４、６、または８で示されるアミノ酸配列の一部もしくは断片または全長である）は、環境に依存しないＣＤ３エピトープを認識することにより、ＷＯ９９／５４４４０に記載の結合分子など、環境に依存するＣＤ３エピトープを認識する、従来のＣＤ３結合分子より好ましいＴ細胞再分布プロファイルを示すことが裏付けられる。

【実施例１５】

【０２７５】

１５．本質的に環境に依存しないＣＤ３エピトープを指向する本発明のＣＤ３結合分子は、循環標的細胞の不在下において循環Ｔ細胞の再分布を誘導することがより少なく、治療開始に関連する有害事象の危険性を軽減する

本発明の代表的な異種間特異的ＣＤ３結合分子による治療開始後のカニクイザルにおけるＴ細胞再分布の軽減

ＣＨＯ細胞において、配列番号１９４のコードヌクレオチド配列を用いて発現させることにより、ＭＣＳＰ－Ｇ４　ＶＨ－ＶＬ×Ｉ２Ｃ　ＶＨ－ＶＬ（アミノ酸配列：配列番号１９３）を作製した。（ｉ）コンセンサスのコザック配列内に埋め込まれた開始コドンを含む、Ｎ末端における免疫グロブリン重鎖リーダーのコード配列、また、（ｉｉ）停止コドンを後続させる、Ｃ末端におけるＨｉｓ６タグのコード配列の両方を、配列番号１９４のヌクレオチド配列にインフレームで結合させた後で、遺伝子合成により結果として得ら

れるＤＮＡ断片を、発現ベクターであるｐＥＦ－ＤＨＦＲ（Ｒａｕｍら、Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ ５０（２００１）、１４１～１５０）の多重クローニング部位内へと挿入した。説明される通り（Ｍａｃｋら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９２（１９９５）、７０２１～７０２５）に、ＤＨＦＲ欠損ＣＨＯ細胞を安定的にトランスフェクトし、ＣＤ３結合分子であるＭＣＳＰ－Ｇ４ ＶＨ－ＶＬ×Ｉ２Ｃ ＶＨ－ＶＬを培養物上清内へと分泌するＤＨＦＲ陽性トランスフェクタントを選択し、また、メトトレキサートによる遺伝子増幅を行い、発現レベルを上昇させた。カニクイザルを治療するための被験物質は、２００リットルの発酵槽内で作製した。ＭＣＳＰ－Ｇ４ ＶＨ－ＶＬ×Ｉ２Ｃ ＶＨ－ＶＬのＣ末端におけるＨｉｓ６タグを標的とするＩＭＡＣアフィニティークロマトグラフィー、その後の予備的なサイズ除外クロマトグラフィー（ＳＥＣ）に基づき、回収物からタンパク質を精製した。内毒素を含まない、最終的な被験物質の総収量は、４０ｍｇであった。被験物質は、７０％の単量体、３０％の二量体、また、より高次の多量体による少量の汚染物質からなった。カニクイザルＭＣＳＰをトランスフェクトしたＣＨＯ細胞を標的細胞として用い、また、マカクザルＴ細胞株である４１１９ＬｎＰｘをエフェクター細胞供給源として用いる、実施例１１で説明した細胞傷害作用アッセイにおいて、被験物質の効力を測定した（図２７）。エフェクターＴ細胞による最大半量の標的細胞溶解に必要なＭＣＳＰ－Ｇ４ ＶＨ－ＶＬ×Ｉ２Ｃ ＶＨ－ＶＬの濃度（ＥＣ５０）は、１．９ｎｇ／ｍｌと決定された。

【０２７６】

異なる流速（すなわち、用量レベル）で、ＣＤ３結合分子であるＭＣＳＰ－Ｇ４ ＶＨ－ＶＬ×Ｉ２Ｃ ＶＨ－ＶＬを持続的に静脈内注入することにより、若齢（約３歳）の成体カニクイザル（ｃｙｎｏｍｏｌｇｕｓ ｍｏｎｋｅｙｓ）（カニクイザル（Ｍａｃａｃａ ｆａｓｉｃｕｌａｒｉｓ））を治療し、循環標的細胞の不在下で治療を開始した後における循環Ｔ細胞の再分布について調べた。ＣＤ３結合分子であるＭＣＳＰ－Ｇ４ ＶＨ－ＶＬ×Ｉ２Ｃ ＶＨ－ＶＬは、カニクイザルＭＣＳＰおよびカニクイザルＣＤ３の両方を認識しうるが、ＭＣＳＰを発現する循環血液細胞は存在しない。したがって、循環血中において可能な相互作用は、Ｔ細胞上におけるＣＤ３に対する、ＭＣＳＰ－Ｇ４ ＶＨ－ＶＬ×Ｉ２Ｃ ＶＨ－ＶＬのＣＤ３特異性アームの結合だけである。この状況は、実施例１３で説明した通り、循環ＣＤ１９陽性標的Ｂ細胞を有さないＢ－ＮＨＬ患者に対する、従来のＣＤ３結合分子（Ｂ細胞上におけるＣＤ１９およびＴ細胞上におけるＣＤ３に特異的なＣＤ１９×ＣＤ３結合分子）による治療と同等である。

【０２７７】

以下の通り、スイベル法により、持続的注入を実施した：静脈カテーテルを用いて、該サルの大腿静脈を介し、下大静脈内へとカテーテルを挿入する。カテーテルを、皮下にくぐらせて、背側肩領域へと到達させ、肩甲骨後縁において体外へと露出させる。次いで、拘束衣および保護スプリング内に挿管を通す。動物の体周に拘束衣を固定させ、挿管を介して、カテーテルを注入ポンプへと接続する。

【０２７８】

動物を注入状態に馴らすために、４８ｍｌ／２４時間で７日間にわたり、被験物質を伴わない投与溶液（１．２５Ｍリシン、０．１％ｔｗｅｅｎ８０、ｐＨ７）を持続的に注入した後で、治療を開始した。被験物質であるＭＣＳＰ－Ｇ４ ＶＨ－ＶＬ×Ｉ２Ｃ ＶＨ－ＶＬを、被験対象である各個別の用量レベル（すなわち、ＭＣＳＰ－Ｇ４ ＶＨ－ＶＬ×Ｉ２Ｃ ＶＨ－ＶＬの流速）に必要とされる量で投与溶液へと添加することにより、治療を開始した。馴致期および治療期の全体を通して、毎日注入容器を交換した。計画治療期間は７日間であった。

【０２７９】

末梢血中における絶対Ｔ細胞カウントの推移は、以下の通り、４色ＦＡＣＳ解析により決定した。

【０２８０】

血液試料の採取およびルーチン解析

ＭＣＳＰ－Ｇ４　ＶＨ－ＶＬ×Ｉ２Ｃ　ＶＨ－ＶＬによる持続的注入の開始前、また、この０．７５、２、６、１２、２４、３０、４８、７２時間後において、ならびに解析用に４℃で出荷された、ＥＤＴＡを含有するＶａｃｕｔａｉｎｅｒ（商標）試験管（Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ社製）を用いる治療の７日後において、血液試料（１ｍｌずつ）を得た。一部の場合では、作業上の理由により、これらの時点に若干の変更が生じた。血液試料採取の２４～４８時間以内において、リンパ球部分集団についてのＦＡＣＳ解析を実施した。血液試料中における白血球部分集団の絶対数は、ルーチンの獣医学実験室における血球分類解析により決定した。

【０２８１】

血液試料からのＰＢＭＣの単離

用いられる容量に適合させながら、上記の実施例１３で説明したプロトコールと同様に、ＰＢＭＣを単離した。

【０２８２】

細胞表面分子に対する、蛍光標識化した抗体による、ＰＢＭＣの染色

Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ社（^{1}型番３４５７８４、^{2}型番５５６６４７、^{3}型番５５２８５１）、Ｂｅｃｋｍａｎ　Ｃｏｕｌｔｅｒ社（^{4}型番ＩＭ２４７０）から、カニクイザル抗原と反応するモノクローナル抗体を購入し、製造元の推奨に従い用いた。以下の抗体組合せ：抗ＣＤ１４^{1}（ＦＩＴＣ）×抗ＣＤ５６^{2}（ＰＥ）×抗ＣＤ３^{3}（ＰｅｒＣＰ）×抗ＣＤ１９^{4}（ＡＰＣ）により、５×１０^{5}～１×１０^{6}個の細胞を染色した。さらなるステップは、上記の実施例１３において説明した通りに実施した。

【０２８３】

フローサイトメトリーによる、ＦＡＣＳにより染色されたリンパ球の検出

４色ＢＤ　ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒ（商標）（Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ社製）により、データ採取を実施した。各測定につき、規定のリンパ球部分集団１×１０^{4}個ずつを採取した。ＣｅｌｌＱｕｅｓｔＰｒｏ（商標）（Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ社製）プログラムにより統計学的解析を実施し、リンパ球部分集団の百分率を求め、細胞表面分子の発現強度を分類した。その後、ＦＡＣＳにより決定された、総リンパ球（すなわち、ＣＤ１４染色により骨髄細胞を除外した、Ｂ細胞およびＴ細胞およびＮＫ細胞）に対する単一のリンパ球部分集団の百分率を、血球分類解析によるリンパ球カウントと相関させて、Ｔ細胞（ＣＤ３$^{+}$、ＣＤ５６$^{-}$、ＣＤ１４$^{-}$）の細胞絶対数を計算した。

【０２８４】

カニクイザルにおける、用量レベル６０、２４０、および１０００μｇ／ｍ^{2}／２４時間のＭＣＳＰ－Ｇ４　ＶＨ－ＶＬ×Ｉ２Ｃ　ＶＨ－ＶＬにより治療した場合の開始期におけるＴ細胞再分布を、図２８に示す。これらの動物は、治療開始期において、Ｔ細胞再分布の徴候をまったく示さなかった、すなわち、治療開始時において、Ｔ細胞カウントは、減少せずに増加した。環境に依存するＣＤ３エピトープに対する従来のＣＤ３結合分子（例えば、ＷＯ９９／５４４４０で説明されるＣＤ１９×ＣＤ３構築物）により治療を開始したところ、循環標的細胞を有さない全患者のうちの１００％において、Ｔ細胞再分布が一貫して観察されたことを踏まえると、配列番号２、４、６、もしくは８、またはこれらの断片のうちのいずれかによるアミノ酸配列により定義される、ヒト、および非チンパンジー霊長動物のＣＤ３イプシロン鎖のエピトープを指向し、またこれに対して作製された、本発明のＣＤ３結合分子では、治療開始時の循環標的細胞不在下において、実質的により低度のＴ細胞再分布が観察されうることが裏付けられた。これは、ＷＯ９９／５４４４０で説明される構築物など、環境に依存するＣＤ３エピトープを指向するＣＤ３結合分子とは明らかに対照的である。（とりわけ）配列番号２、４、６、または８（またはこれらの配列の断片）のうちのいずれか１つで示される、環境に依存しないＣＤ３エピトープに対する結合分子がもたらすＴ細胞再分布は、実質的に低度である（有害性が低く、また、望ましくない程度が低い）。ＣＤ３結合分子による治療の開始期におけるＴ細胞再分布は、ＣＮＳ有害事象の主要な危険因子なので、本明細書で記載され、環境に依存しないＣＤ３エピトープを認識することが可能なＣＤ３結合分子は、当技術分野で知られ、環境に依

存するＣＤ３エピトープを指向するＣＤ３結合分子を上回る、実質的な利点を有する。実際、ＭＣＳＰ－Ｇ４　ＶＨ－ＶＬ×Ｉ２Ｃ　ＶＨ－ＶＬにより治療したカニクイザルは、ＣＮＳ症状の徴候を全く示さなかった。

【０２８５】

本発明では、環境に依存しないＣＤ３エピトープを提供するが、これは、ＣＤ３イプシロンのＮ末端における２７アミノ酸、またはこの２７アミノ酸の連なりによる断片に対応する。この環境に依存しないエピトープは、ＣＤ３複合体内におけるその天然環境から取り出し、その構造的完全性を喪失させずに、異種アミノ酸配列へと融合させる。本明細書で記載され、環境に依存しないＣＤ３エピトープに対して作製された（また、これを指向する）抗ＣＤ３結合分子は、Ｔ細胞再分布に関して驚くべき臨床的改善をもたらし、したがって、より良好な安全性プロファイルをもたらす。理論に拘束されずに述べると、本明細書に記載のＣＤ３結合分子は、それらのＣＤ３エピトープが環境に依存せず、ＣＤ３複合体の残りの部分に対してさほどの影響を及ぼすことなく、自律的で自足的なサブドメインを形成するので、ＣＤ３立体構造において誘導するアロステリック変化が、環境に依存するＣＤ３エピトープを認識する従来のＣＤ３結合分子（ＷＯ９９／５４４４０に記載の分子など）より小さい。結果として（ここでもまた、理論に拘束されずに述べると）、本明細書に記載のＣＤ３結合分子により誘導される細胞内ＮｃＫ２の動員もまた低下し、その結果、Ｔ細胞インテグリンアイソフォームの転換が低下し、また、内皮細胞へのＴ細胞の付着も低下する。本発明のＣＤ３結合分子（本明細書で定義される環境に依存しないエピトープを指向し、また、これに対して作製される）は、本質的に、単量体からなることが好ましい。これらの単量体分子は、治療開始期におけるＴ細胞再分布を回避し、したがって、ＣＮＳ有害事象の危険性を回避するのにさらにより有効（二量体分子または多量体分子より）である。

【実施例１６】

【０２８６】

１６．ＣＤ３３およびＣＤ３に対する異種間特異的二重特異性単鎖抗体分子の作製および特徴づけ

１６．１．ヒトＣＤ３３を発現するＣＨＯ細胞の作製

標準的なプロトコールに従う遺伝子合成により、ＧｅｎＢａｎｋで公表されているヒトＣＤ３３のコード配列（受託番号ＮＭ＿００１７７２）を得た。遺伝子合成断片は、まず、真核細胞内において該構築物を発現させるためのコザック部位、次いで、１９アミノ酸の免疫グロブリンリーダーペプチド、次いで、インフレームで、成熟ヒトＣＤ３３タンパク質のコード配列、次いで、インフレームで、セリン－グリシンジペプチド、ヒスチジン$_6$タグのコード配列、および終止コドンを含有するようにデザインした（該構築物のｃＤＮＡ配列およびアミノ酸配列を、配列番号３０５および３０６に列挙する）。遺伝子合成断片はまた、該断片の始点および終点において制限部位を導入するようにもデザインした。５’端においてＥｃｏＲＩ、また、３’端においてＳａｌＩの制限部位を導入し、以下のクローニング手順で用いた。標準的なプロトコールに従い、ＥｃｏＲＩおよびＳａｌＩを介して、遺伝子合成断片を、ｐＥＦ－ＤＨＦＲ（ｐＥＦ－ＤＨＦＲは、Ｒａｕｍら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ　５０（２００１）、１４１～１５０において説明されている）と称するプラスミド内へとクローニングした。標準的なプロトコール（Ｓａｍｂｒｏｏｋら、「Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ」、第３版、Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｐｒｅｓｓ、Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ、Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ（２００１））に従い、前述の手順を実施した。真核細胞内において該構築物を発現させるため、ヌクレオチド配列を検証したクローンをＤＨＦＲ欠損ＣＨＯ細胞内へとトランスフェクトした。Ｋａｕｆｍａｎｎ　Ｒ．Ｊ．（１９９０）、Ｍｅｔｈｏｄｓ　Ｅｎｚｙｍｏｌ．１８５、５３７～５６６により説明される通り、ＤＨＦＲ欠損ＣＨＯ細胞（ＡＴＣＣ　Ｎｏ．ＣＲＬ　９０９６）内において、真核細胞内のタンパク質発現を実施した。メトトレキサート（ＭＴＸ）濃度を、最高２０ｎＭ　ＭＴＸの最終濃度まで上昇させる

ことにより、該構築物の遺伝子増幅を誘導した。

【０２８７】

１６．２．マカクザルＣＤ３３の細胞外ドメインを発現するＣＨＯ細胞の作製

標準的なプロトコールに従い調製されたマカクザルの骨髄に由来するｃＤＮＡに対する３つのＰＣＲセットにより、マカクザルＣＤ３３のｃＤＮＡ配列を得た。以下の反応条件：９４℃で３分間にわたる１サイクル、次いで、９４℃で１分間、５３℃で１分間、また、７２℃で２分間にわたる３５サイクル、次いで、７２℃で３分間にわたる最終サイクル、および以下のプライマーを用いた：

１．順方向プライマー：５’－ｇａｇｇａａｔｔｃａｃｃａｔｇｃｃｇｃｔｇｃｔｇｃｔａｃｔｇｃｔｇｃｃｃｃｔｇｃｔｇｔｇｇｇｃａｇｇｇｇｃｃｃｔｇｇｃｔａｔｇｇ－３’（配列番号３６９）

逆方向プライマー：５’－ｇａｔｔｔｇｔａａｃｔｇｔａｔｔｔｇｇｔａｃｔｔｃｃ－３’（配列番号３７０）

２．順方向プライマー：５’－ａｔｔｃｃｇｃｃｔｃｃｔｔｇｇｇｇａｔｃｃ－３’（配列番号３７１）

逆方向プライマー：５’－ｇｃａｔａｇｇａｇａｃａｔｔｇａｇｃｔｇｇａｔｇｇ－３’（配列番号３７２）

３．順方向プライマー：５’－ｇｃａｃｃａａｃｃｔｇａｃｃｔｇｔｃａｇｇ－３’（配列番号３７３）

逆方向プライマー：５’－ａｇｔｇｇｇｔｃｇａｃｔｃａｃｔｇｇｇｔｃｃｔｇａｃｃｔｃｔｇａｇｔａｔｔｃｇ－３’（配列番号３７４）

【０２８８】

これらのＰＣＲにより、該ＰＣＲプライマーを用いる標準的なプロトコールに従い単離および配列決定される３つの重複する断片が生成され、これにより、その成熟タンパク質のコドン＋２の第２のヌクレオチドから、コドン＋３４０の第３のヌクレオチドまでにわたる、マカクザルＣＤ３３のｃＤＮＡ配列の一部がもたらされた。マカクザルＣＤ３３を発現させる構築物を作製するため、標準的なプロトコールに従う遺伝子合成により、ｃＤＮＡ断片を得た（該構築物のｃＤＮＡ配列およびアミノ酸配列を、配列番号３０７および３０８に列挙する）。この構築物では、その成熟タンパク質のアミノ酸＋３～＋３４０に由来するマカクザルＣＤ３３のコード配列を、ヒトＣＤ３３のコード配列内へと融合させて、アミノ酸＋３～＋３４０のヒトコード配列を置換した。遺伝子合成断片はまた、真核細胞内において該構築物を発現させるためのコザック部位、また、マカクザルのＣＤ３３全細胞外ドメイン、マカクザルのＣＤ３３膜貫通ドメイン、およびマカクザル－ヒトキメラのＣＤ３３細胞内ドメインを本質的にコードするｃＤＮＡを含有する断片の始点および終点において制限部位を含有するようにもデザインした。５’端においてＸｂａＩ、また、３’端においてＳａｌＩの制限部位を導入し、以下のクローニング手順で用いた。次いで、ＸｂａＩおよびＳａｌＩを介して、遺伝子合成断片を、ｐＥＦ－ＤＨＦＲ（ｐＥＦ－ＤＨＦＲは、Ｒａｕｍら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ　５０（２００１）、１４１～１５０において説明されている）と称するプラスミド内へとクローニングした。上記で説明した通り、このプラスミドの配列を検証したクローンを用いて、ＣＨＯ／ｄｈｆｒ－細胞にトランスフェクトした。

【０２８９】

１６．３．ＣＤ３３およびＣＤ３に対する異種間特異的二重特異性単鎖抗体分子の作製

異種間特異的結合分子のクローニング

一般に、各々が、ヒト、および非チンパンジー霊長動物のＣＤ３イプシロンに対して異種間特異的な結合特異性を有するドメイン、ならびにヒト、および非チンパンジー霊長動物のＣＤ３３に対して異種間特異的な結合特異性を有するドメインを含む二重特異性単鎖抗体分子を、以下の表５に示す通りにデザインした。

【０２９０】

【表５】

表5:抗CD3および抗CD33異種間特異的二重特異性分子のフォーマット

配列番号 (ヌクレオチド/タンパク質)	タンパク質構築物のフォーマット (N→C)
276/275	AH11HLxH2CHL
258/257	AH3HLxH2CHL
270/269	AC8HLxH2CHL
264/263	AF5HLxH2CHL
288/287	F2HLxH2CHL
300/299	E11HLxH2CHL
282/281	B3HLxH2CHL
294/293	B10HLxH2CHL
278/277	AH11HLxF12QHL
260/259	AH3HLxF12QHL
272/271	AC8HLxF12QHL
266/265	AF5HLxF12QHL
290/289	F2HLxF12QHL
302/301	E11HLxF12QHL
284/283	B3HLxF12QHL
296/295	B10HLxF12QHL
280/279	AH11HLxI2CHL
262/261	AH3HLxI2CHL
274/273	AC8HLxI2CHL
268/267	AF5HLxI2CHL
292/291	F2HLxI2CHL
304/303	E11HLxI2CHL
286/285	B3HLxI2CHL
298/297	B10HLxI2CHL

【０２９１】

遺伝子合成により、ヒトＣＤ３３およびマカクザルＣＤ３３に対して異種間特異的な軽鎖（Ｌ）可変ドメインおよび重鎖（Ｈ）可変ドメインと、ヒトおよびマカクザルのＣＤ３に対して異種間特異的なＣＤ３特異性ＶＨおよびＣＤ３特異性ＶＬの組合せとを含有する前述の構築物を得た。ＭＣＳＰおよびＣＤ３に対する異種間特異的単鎖分子について実施例９で説明したのと同様に、遺伝子合成断片をデザインし、真核細胞内のタンパク質発現を実施した。ＣＤ３３およびＣＤ３に対する異種間特異的単鎖分子の発現および精製にも同じことがあてはまる。

【０２９２】

ウェスタンブロットでは、精製された二重特異性抗体に対応する５２ｋＤにおいて、単一のバンドが検出された。

【０２９３】

１６．４．フローサイトメトリーによる、ＣＤ３３およびＣＤ３に対する異種間特異的二重特異性抗体の結合についての解析

ヒトおよびマカクザルのＣＤ３３およびＣＤ３のそれぞれに結合する能力に関して、異種間特異的二重特異性抗体構築物の機能性を調べるために、ヒトＣＤ３３またはマカクザルＣＤ３３の細胞外ドメインを発現するＣＨＯ細胞（実施例１６．１および１６．２を参照されたい）を用い、実施例１０において、ＭＣＳＰおよびＣＤ３に対する異種間特異的

二重特異性抗体について説明した解析と同様のＦＡＣＳ解析を実施した。

【０２９４】

図２９に示す通り、本発明のＣＤ３結合分子による、ヒト、および非チンパンジー霊長動物のＣＤ３に対する特異的結合が明確に検出された。ＦＡＣＳ解析において、すべての構築物は、それぞれの陰性対照と比較して、ＣＤ３およびＣＤ３３に対する結合を示す。ヒトおよびマカクザルのＣＤ３抗原およびＣＤ３３抗原に対する二重特異性抗体の異種間特異性が裏付けられる。

【０２９５】

１６．５．ＣＤ３３およびＣＤ３に対する異種間特異的二重特異性単鎖抗体の生体活性

実施例１６．１および１６．２で説明したＣＤ３３陽性細胞株を用いて、ｉｎ ｖｉｔｒｏクロム５１（^{51}Ｃｒ）放出細胞傷害作用アッセイにより、作製した二重特異性単鎖抗体の生体活性を解析した。エフェクター細胞としては、それぞれの図中で指定した通り、刺激ヒトＣＤ４／ＣＤ５６枯渇ＰＢＭＣ、またはマカクザルＴ細胞株である４１１９ＬｎＰｘを用いた。ヒトＣＤ３３またはマカクザルＣＤ３３の細胞外ドメインを発現するＣＨＯ細胞（実施例１６．１および１６．２を参照されたい）を標的細胞として用い、実施例１１において、ＭＣＳＰおよびＣＤ３に対する異種間特異的二重特異性抗体の生体活性の解析について説明した状況と同様の細胞傷害作用アッセイを実施した。

【０２９６】

図３０に示す通り、作製した異種間特異的二重特異性構築物のすべては、ヒトＣＤ３３陽性標的細胞に対して、刺激ヒトＣＤ４／ＣＤ５６枯渇ＰＢＭＣにより誘発される細胞傷害活性、また、マカクザルＣＤ３３陽性標的細胞に対して、マカクザルＴ細胞株である４１１９ＬｎＰｘにより誘発される細胞傷害活性を示す。

【実施例１７】

【０２９７】

１７．Ｎ末端におけるアミノ酸１～２７に対応する、環境に依存しないＣＤ３イプシロンエピトープに基づくアフィニティー手順による、異種間特異的二重特異性単鎖分子の精製

１７．１．Ｎ末端におけるアミノ酸１～２７に対応する、環境に依存しない単離ヒトＣＤ３イプシロンエピトープを提示するアフィニティーカラムの作製

真核細胞内において該構築物を発現させるため、上記で説明した、ヒト免疫グロブリンＩｇＧ１のヒンジ領域およびＦｃガンマ領域に融合させた、ヒトＣＤ３イプシロン鎖のＮ末端におけるアミノ酸１～２７からなる構築物であるＣＤ３ １～２７－Ｆｃ（実施例３；該組換え融合タンパク質のｃＤＮＡ配列およびアミノ酸配列を、配列番号２３０および２２９に列挙する）を発現させるためのプラスミドを、ＤＨＦＲ欠損ＣＨＯ細胞内へとトランスフェクトした。Ｋａｕｆｍａｎｎ Ｒ．Ｊ．（１９９０）、Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｅｎｚｙｍｏｌ．１８５、５３７～５６６により説明される通り、ＤＨＦＲ欠損ＣＨＯ細胞内において、真核細胞内のタンパク質発現を実施した。メトトレキサート（ＭＴＸ）濃度を、最高２０ｎＭ ＭＴＸの最終濃度まで上昇させることにより、該構築物の遺伝子増幅を誘導した。静置培養による２代にわたる継代後、７日間にわたり、ヌクレオシド非含有ＨｙＱ ＰＦ ＣＨＯ液体ダイズ培地（４．０ｍＭのＬ－グルタミン、および０．１％のプルロニックＦ－６８（ＨｙＣｌｏｎｅ社製）を伴う）を伴うローラーボトル内で培養した。遠心分離により細胞を除去し、発現したタンパク質を含有する上清を－２０℃で保存した。融合タンパク質を単離するため、ウシ、ウマ、およびマウスの血清タンパク質に対する交差反応が最小限度である、市販のアフィニティー精製ヤギ抗ヒトＩｇＧ ｆｃ断片特異性抗体（Ｊａｃｋｓｏｎ ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ Ｅｕｒｏｐｅ社製）を用いる標準的なプロトコールに従い、ヤギ抗ヒトｆｃアフィニティーカラムを調製した。このアフィニティーカラムを用いて、Ａｅｋｔａ Ｅｘｐｌｏｒｅｒ Ｓｙｓｔｅｍ（ＧＥ Ａｍｅｒｓｈａｍ社製）上において、細胞培養物上清から融合タンパク質を単離し、クエン酸により溶出させた。溶出物を中和させ、濃縮した。アミン非含有結合緩衝液に対して透析した後で、精製された融合タンパク質を、Ｎ－ヒドロキシ－スクシンイミドＮＨＳで活性化した１ｍｌのＨｉＴｒａｐカラム（ＧＥ Ａｍｅｒｓｈａｍ社製）に結合させた。

【０２９８】
結合後、残りのＮＨＳ基を保護し、カラムを洗浄し、０．１％アジ化ナトリウムを含有する保存用緩衝液中において５℃で保存した。
【０２９９】
１７．２．ヒトＣＤ３ペプチドアフィニティーカラムを用いる、異種間特異的二重特異性単鎖分子の精製
異種間特異的二重特異性単鎖分子を発現する細胞による、２００ｍｌの細胞培養物上清を、０．２μｍの滅菌フィルターにより濾過し、Ａｅｋｔａ　Ｅｘｐｌｏｒｅｒ　Ｓｙｓｔｅｍ（ＧＥ　Ａｍｅｒｓｈａｍ社製）を用いるＣＤ３ペプチドアフィニティーカラムに適用した。
【０３００】
次いで、ｐＨ７．４のリン酸緩衝生理食塩液によりカラムを洗浄し、結合しなかった試料を洗い流した。２０ｍＭクエン酸および１Ｍ塩化ナトリウムを含有するｐＨ３．０の酸性緩衝液により溶出を実施した。画分回収器の回収チューブ内に含有される、ｐＨ８．３の１Ｍトリスヒドロキシメチルアミンであるトリスにより、溶出したタンパク質を速やかに中和した。
【０３０１】
ＳＤＳ　ＰＡＧＥおよびウェスタンブロットにより、タンパク質の解析を実施した。
【０３０２】
ＳＤＳ　ＰＡＧＥには、４～１２％のビストリスゲル（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社製）を用いた。ランニングバッファーは、１倍濃度のＭＥＳ－ＳＤＳ－Ｐｕｆｆｅｒ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社製）であった。タンパク質の標準物質として、１５μｌのあらかじめ染色したＳｈａｒｐ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｓｔａｎｄａｒｄ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社製）を適用した。最大２００ボルト、１２０ｍＡで６０分間にわたり、電気泳動を実施した。脱イオン化水中でゲルを洗浄し、１時間にわたり、クーマシーで染色した。３時間にわたり、脱イオン化水中でゲルを脱色した。Ｓｙｎｇｅｎｅ社製のゲル撮影システムにより、撮影した。
【０３０３】
ウェスタンブロットを行うため、ＳＤＳ　ＰＡＧＥゲルのコピーを作製し、タンパク質を、ニトロセルロース膜上へと電気ブロットした。ＰＢＳ中において２％のウシ血清アルブミンにより膜をブロッキングし、マウスペンタＨｉｓ抗体（Ｑｉａｇｅｎ社製）と共にインキュベートした。二次試薬として、ストレプトアビジンアルカリホスファターゼコンジュゲート（ＤＡＫＯ社製）を用いた。ＢＣＩＰ／ＮＢＴ基質溶液（Ｐｉｅｒｃｅ社製）によりブロットを現像した。
【０３０４】
図３１、３２、および３３に示す通り、上記で説明したヒトＣＤ３ペプチドによるアフィニティーカラムを用いることにより、二重特異性単鎖分子を、細胞培養物上清からきわめて効率的に精製することが可能となる。したがって、二重特異性単鎖分子中に含有される、異種間特異的抗ＣＤ３単鎖抗体は、それらの特異的結合特性により、精製だけを目的として結合させるタグを必要とすることなく、異種間特異的二重特異性単鎖分子を精製するための、効率的で一般的なワンステップの方法を可能とする。
【実施例１８】
【０３０５】
１８．異種間特異的二重特異性単鎖分子についての一般的な薬物動態アッセイ
１８．１．薬物動態アッセイで用いられるＣＤ３　１～２７－Ｆｃの作製
標準的なプロトコールに従う遺伝子合成により、ヒト免疫グロブリンＩｇＧ１のヒンジ領域およびＦｃガンマ領域に融合させた、ヒトＣＤ３イプシロン鎖のＮ末端におけるアミノ酸１～２７のコード配列を得た（該組換え融合タンパク質のｃＤＮＡ配列およびアミノ酸配列を、配列番号３０９および３１０に列挙する）。遺伝子合成断片は、まず、真核細胞内において該構築物を発現させるためのコザック部位、次いで、１９アミノ酸の免疫グ

ロブリンリーダーペプチド、次いで、インフレームで、成熟ヒトＣＤ３イプシロン鎖の細胞外部分のうちの最初の２７アミノ酸のコード配列、次いで、インフレームで、ヒトＩｇＧ１のヒンジ領域およびＦｃガンマ部分のコード配列、ならびに終止コドンを含有するようにデザインした。遺伝子合成断片はまた、前出の実施例３．１で説明した通りにデザインおよびクローニングした。真核細胞内において該構築物を発現させるため、ヌクレオチド配列を検証したクローンをＤＨＦＲ欠損ＣＨＯ細胞内へとトランスフェクトした。前出の実施例９で説明した通り、ＤＨＦＲ欠損ＣＨＯ細胞内において、真核細胞内のタンパク質発現を実施した。融合タンパク質を単離するため、ウシ、ウマ、およびマウスの血清タンパク質に対する交差反応が最小限度である、市販のアフィニティー精製ヤギ抗ヒトＩｇＧ　Ｆｃ断片特異性抗体（Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ　Ｅｕｒｏｐｅ社製）を用いる標準的なプロトコールに従い、ヤギ抗ヒトｆｃアフィニティーカラムを調製した。このアフィニティーカラムを用いて、Ａｅｋｔａ　Ｅｘｐｌｏｒｅｒ　Ｓｙｓｔｅｍ（ＧＥ　Ａｍｅｒｓｈａｍ社製）上において、細胞培養物上清から融合タンパク質を単離し、クエン酸により溶出させた。溶出物を中和させ、濃縮した。

【０３０６】

１８．２．異種間特異的二重特異性単鎖分子についての薬物動態アッセイ

アッセイは、Ｓｅｋｔｏｒ　Ｉｍａｇｅｒデバイス（ＭＳＤ社製）上で測定される、炭素プレート上におけるルテニウム標識による検出を用いるＥＣＬ－ＥＬＩＳＡ法に基づく。第１のステップでは、炭素プレート（ＭＳＤ社製Ｈｉｇｈ　Ｂｉｎｄ　９６ウェルプレート；型番Ｌ１５ｘＢ－３）を、実施例１８．１で説明した、５０ｎｇ／ｍｌで５μｌ／ウェルの精製ＣＤ３　１～２７－Ｆｃによりコーティングした。次いで、プレートを、２５℃で一晩にわたり乾燥させた。その後、プレートを、１５０μｌ／ウェルのＰＢＳ中に５％のＢＳＡ（Ｐｅｓｅｌ＆Ｌｏｒｅｉ社製；型番１００５６８）により、インキュベーター内において振とうしながら（７００ｒｐｍ）、２５℃で１時間にわたりブロッキングした。次のステップでは、ＰＢＳ中に０．０５％のＴｗｅｅｎにより、３回にわたりプレートを洗浄した。アッセイで検出される、それぞれの異種間特異的二重特異性単鎖分子について、１００ｎｇ／ｍｌから始める１：４の希釈系列により、ＰＢＳ中５０％のマカクザル血清中における標準曲線を作製した。品質管理（ＱＣ）試料は、ＰＢＳ中に５０％のマカグザル血清中において、試料血清中の予測濃度に応じ、それぞれの異種間特異的二重特異性単鎖分子１ｎｇ／ｍｌ～５０ｎｇ／ｍｌの範囲で作製した。標準試料、ＱＣ試料、または未知の試料を、１０μｌ／ウェルで炭素プレートへと移し、インキュベーター内において振とうしながら（７００ｒｐｍ）、２５℃で９０分間にわたりインキュベートした。その後、ＰＢＳ中に０．０５％のＴｗｅｅｎにより３回にわたりプレートを洗浄した。検出には、２５μｌ／ウェルのペンタＨｉｓ－ビオチン抗体（Ｑｉａｇｅｎ社製；ＰＢＳ中に０．０５％のＴｗｅｅｎ中において２００μｇ／ｍｌ）を添加し、インキュベーター内において振とうしながら（７００ｒｐｍ）、２５℃で１時間にわたりインキュベートした。第２の検出ステップでは、２５μｌ／ウェルのストレプトアビジン－Ｓｕｌｆｏ　Ｔａｇ液（ＭＳＤ社製；型番Ｒ３２ＡＤ－１；ロット番号Ｗ００１０９０３）を添加し、インキュベーター内において振とうしながら（７００ｒｐｍ）、２５℃で１時間にわたりインキュベートした。その後、ＰＢＳ中に０．０５％のＴｗｅｅｎにより３回にわたりプレートを洗浄した。最後に１５０μｌ／ウェルのＭＳＤ　Ｒｅａｄｉｎｇ　Ｂｕｆｆｅｒ（ＭＳＤ社製；型番Ｒ９ＺＣ－１）を添加し、Ｓｅｋｔｏｒ社製Ｉｍａｇｅｒデバイスによりプレートを読み取った。

【０３０７】

図３４および３５は、マカクザルの血清試料中における異種間特異的二重特異性単鎖分子検出の妥当性を裏付ける。したがって、二重特異性単鎖分子内に含有される異種間特異的抗ＣＤ３単鎖抗体は、それらの特異的結合特性により、異種間特異的二重特異性単鎖分子を検出するための一般的な高感度アッセイを可能とする。上記で示したアッセイは、薬物開発に必要とされる公式の毒性研究との関連で用いることができ、また、異種間特異的二重特異性単鎖分子の臨床的適用との関連で、患者試料の測定にも容易に適合させること

ができる。
【実施例１９】
【０３０８】
１９．カニクイザルに由来するＥｐＣＡＭに、異なる非チンパンジー霊長動物に由来するＣＤ３イプシロンのＮ末端におけるアミノ酸１～２７を融合させた、組換え膜貫通融合タンパク質（ＣＤ３　１～２７－ＥｐＣＡＭ）の作製
１９．１．ＣＤ３　１～２７－ＥｐＣＡＭのクローニングおよび発現
異なる非チンパンジー霊長動物（マーモセット、タマリン、リスザル）およびブタから、ＣＤ３イプシロンを単離した。標準的なプロトコールに従う遺伝子合成により、Ｆｌａｇタグを付したカニクイザルＥｐＣＡＭのＮ末端に融合させた、成熟ヒト、成熟コモンマーモセット（Ｃｏｍｍｏｎ　ｍａｒｍｏｓｅｔ（Ｃａｌｌｉｔｈｒｉｘ　ｊａｃｃｈｕｓ））、成熟ワタボウシタマリン（ｃｏｔｔｏｎｔｏｐ　ｔａｍａｒｉｎ（Ｓａｇｕｉｎｕｓ　ｏｅｄｉｐｕｓ））、成熟コモンリスザル（ｃｏｍｍｏｎ　ｓｑｕｉｒｒｅｌ　ｍｏｎｋｅｙ（Ｓａｉｍｉｒｉ　ｓｃｉｕｒｅｕｓ））、および成熟家畜ブタ（ｄｏｍｅｓｔｉｃ　ｓｗｉｎｅ（Ｓｕｓ　ｓｃｒｏｆａ）；陰性対照として用いた）のＣＤ３イプシロン鎖のＮ末端におけるアミノ酸１～２７のコード配列を得た（該組換え融合タンパク質のｃＤＮＡ配列およびアミノ酸配列を、配列番号２３１～２４０に列挙する）。遺伝子合成断片は、まず、標的発現ベクター内に既に存在する１９アミノ酸の免疫グロブリンリーダーペプチドのコード配列との、適正なリーディングフレーム内における融合を可能とするＢｓｒＧＩ部位、次いで、インフレームで、成熟ＣＤ３イプシロン鎖の細胞外部分のうちのＮ末端におけるアミノ酸１～２７のコード配列、次いで、インフレームで、Ｆｌａｇタグのコード配列、次いで、インフレームで、成熟カニクイザルＥｐＣＡＭ膜貫通タンパク質のコード配列を含有するようにデザインした。５’端においてＢｓｒＧＩ、また、３’端においてＳａｌＩの制限部位を導入し、以下のクローニング手順で用いた。次いで、標準的なプロトコールに従い、ＢｓｒＧＩおよびＳａｌＩを介して、遺伝子合成断片を、１９アミノ酸の免疫グロブリンリーダーペプチドのコード配列を既に含有する、ｐＥＦ－ＤＨＦＲ（ｐＥＦ－ＤＨＦＲは、Ｒａｕｍら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ　５０（２００１）、１４１～１５０において説明されている）と称するプラスミドの派生物内へとクローニングした。真核細胞内において該構築物を発現させるため、配列を検証したプラスミドを用いて、ＤＨＦＲ欠損ＣＨＯ細胞内へとトランスフェクトした。Ｋａｕｆｍａｎｎ　Ｒ．Ｊ．（１９９０）、Ｍｅｔｈｏｄｓ　Ｅｎｚｙｍｏｌ．１８５、５３７～５６６により説明される通り、ＤＨＦＲ欠損ＣＨＯ細胞内において、真核細胞内のタンパク質発現を実施した。メトトレキサート（ＭＴＸ）濃度を、最高２０ｎＭ　ＭＴＸの最終濃度まで上昇させることにより、該構築物の遺伝子増幅を誘導した。
【０３０９】
標準的なプロトコールに従うＦＡＣＳアッセイにより、トランスフェクタントを、組換え膜貫通タンパク質の細胞表面における発現について調べた。この目的のために、２．５×１０^{5}個の細胞を、２％ＦＣＳを伴うＰＢＳ中において５０μｇ／ｍｌの抗Ｆｌａｇ　Ｍ２抗体（ドイツ、タウフキルヒエン、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｈｅｍｉｅ　ＧｍｂＨ社製）と共にインキュベートした。２％ＦＣＳを伴うＰＢＳ中において１：１００に希釈した、アフィニティー精製Ｒ－フィコエリトリンコンジュゲートヤギ抗マウスＩｇＧ　Ｆｃガンマ断片特異的Ｆ（ａｂ’）２断片（英国、サフォーク州、ニューマーケット、Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ　Ｅｕｒｏｐｅ社製）により、抗体の結合を検出した。ＦＡＣＳ－Ｃａｌｉｂｕｒ装置上において、フローサイトメトリーを実施し、ＣｅｌｌＱｕｅｓｔソフトウェアを用いてデータを取り込み、解析した（ハイデルベルク、Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ　ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ社製）。「Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ」（Ｃｏｌｉｇａｎ、Ｋｒｕｉｓｂｅｅｋ、Ｍａｒｇｕｌｉｅｓ、Ｓｈｅｖａｃｈ、およびＳｔｒｏｂｅｒ、Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ、２００２）において説明される通りに、ＦＡＣＳによる染色および蛍光強度の測定を実施した。

【０３１０】
トランスフェクトされた細胞上における、カニクイザルＥｐＣＡＭ、ならびにヒトＣＤ３イプシロン鎖、マーモセットＣＤ３イプシロン鎖、タマリンＣＤ３イプシロン鎖、リスザルＣＤ３イプシロン鎖、およびブタＣＤ３イプシロン鎖それぞれのＮ末端におけるアミノ酸１～２７からなる、Ｆｌａｇタグを付した組換え膜貫通融合タンパク質の発現が、明確に検出された（図３６）。
【０３１１】
１９．２．ＩｇＧ１抗体の形態にある異種間特異的抗ＣＤ３単鎖抗体であるＩ２Ｃ　ＨＬのクローニングおよび発現
異種間特異的単鎖抗ＣＤ３抗体の結合を検出する手段を改善するため、特異性抗体であるＩ２Ｃ　ＶＨＶＬを、マウスＩｇＧ１およびマウスカッパ定常領域を伴うＩｇＧ１抗体へと転換する。標準的なプロトコールに従う遺伝子合成により、ＩｇＧ１抗体の重鎖をコードするｃＤＮＡ配列を得た。遺伝子合成断片は、まず、真核細胞内において該構築物を発現させるためのコザック部位、次いで、１９アミノ酸の免疫グロブリンリーダーペプチド、次いで、インフレームで、重鎖可変領域または軽鎖可変領域のコード配列、次いで、インフレームで、それぞれ、ＧｅｎＢａｎｋで公表されているマウスＩｇＧ１の重鎖定常領域のコード配列（受託番号ＡＢ０９７８４９）、またはＧｅｎＢａｎｋで公表されているマウス軽鎖カッパ定常領域のコード配列（受託番号Ｄ１４６３０）を含有するようにデザインした。
【０３１２】
融合タンパク質をコードするｃＤＮＡの始点および終点には、制限部位を導入した。５’端においてＥｃｏＲＩ、また、３’端においてＳａｌＩの制限部位を導入し、以下のクローニングチ順で用いた。標準的なプロトコールに従い、ＥｃｏＲＩおよびＳａｌＩを介して、遺伝子合成断片を、重鎖構築物はｐＥＦ　ＤＨＦＲ（ｐＥＦ　ＤＨＦＲは、Ｒａｕｍら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ　５０（２００１）、１４１～１５０において説明されている）と称するプラスミド内へ、軽鎖構築物はｐＥＦＡＤＡ（ｐＥＦＡＤＡは、Ｒａｕｍら、前出において説明されている）と称するプラスミド内へとクローニシグした。真核細胞内において該構築物を発現させるため、配列を検証したプラスミドを用いて、それぞれの軽鎖構築物および重鎖構築物を、ＤＨＦＲ欠損ＣＨＯ細胞内へと共トランスフェクトした。Ｋａｕｆｍａｎｎ　Ｒ．Ｊ．（１９９０）、Ｍｅｔｈｏｄｓ　Ｅｎｚｙｍｏｌ．　１８５、５３７～５６６により説明される通り、ＤＨＦＲ欠損ＣＨＯ細胞内において、真核細胞内のタンパク質発現を実施した。メトトレキサート（ＭＴＸ）濃度を、最高２０ｎＭ　ＭＴＸの最終濃度まで、また、デオキシコホルマイシン（ｄＣＦ）濃度を、最高３００ｎＭ　ｄＣＦの最終濃度まで上昇させることにより、構築物の遺伝子増幅を誘導した。静置培養による２代にわたる継代後、細胞培養物上清を回収し、後続の実験で用いた。
【０３１３】
１９．３．ＣＤ３　１～２７－ＥｐＣＡＭに対する、ＩｇＧ１抗体の形態にある異種間特異的抗ＣＤ３単鎖抗体であるＩ２Ｃ　ＨＬの結合
標準的なプロトコールに従うＦＡＣＳアッセイにより、実施例１９．１で説明した、カニクイザルＥｐＣＡＭに融合させた、ヒトＣＤ３イプシロン鎖、マーモセットＣＤ３イプシロン鎖、タマリンＣＤ３イプシロン鎖、およびリスザルＣＤ３イプシロン鎖それぞれのＮ末端におけるアミノ酸１～２７に対する、作製されたＩ２Ｃ　ＩｇＧ１構築物の結合について調べた。この目的のために、２．５×10^5個の細胞を、実施例１９．２で説明したＩ２Ｃ　ＩｇＧ１構築物を含有する、５０μｇ／ｍｌの細胞培養物上清と共にインキュベートした。２％ＦＣＳを伴うＰＢＳ中において１：１００に希釈した、アフィニティー精製Ｒ－フィコエリトリンコンジュゲートヤギ抗マウスＩｇＧ　Ｆｃガンマ断片特異的Ｆ（ａｂ’）２断片（英国、サフォーク州、ニューマーケット、Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ　Ｅｕｒｏｐｅ社製）により、抗体の結合を検出した。ＦＡＣＳ－Ｃａｌｉｂｕｒ装置上において、フローサイトメトリーを実施し、ＣｅｌｌＱｕｅｓｔソ

フトウェアを用いてデータを取り込み、解析した（ハイデルベルク、Ｂｅｃｔｏｎ Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ社製）。「Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ」（Ｃｏｌｉｇａｎ、Ｋｒｕｉｓｂｅｅｋ、Ｍａｒｇｕｌｉｅｓ、Ｓｈｅｖａｃｈ、およびＳｔｒｏｂｅｒ、Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ、２００２）において説明される通りに、ＦＡＣＳによる染色および蛍光強度の測定を実施した。

【０３１４】

図３７に示す通り、カニクイザルＥｐＣＡＭに融合させた、ブタのＣＤ３イプシロンのＮ末端におけるアミノ酸１～２７からなる陰性対照の場合と比較して、カニクイザルＥｐＣＡＭに融合させた、ヒト、マーモセット、タマリン、またはリスザルのＣＤ３イプシロンのＮ末端におけるアミノ酸１～２７からなる、組換え膜貫通融合タンパク質を発現するトランスフェクタントに対する、Ｉ２Ｃ ＩｇＧ１構築物の結合が観察された。複数の霊長動物に対するＩ２Ｃの異種間特異性が示された。抗Ｆｌａｇ Ｍ２抗体により得られたシグナルと、Ｉ２Ｃ ＩｇＧ１構築物により得られたシグナルとは同等であり、これにより、ＣＤ３イプシロンのＮ末端におけるアミノ酸１～２７に対する、異種間特異的特異性抗体であるＩ２Ｃの強力な結合活性が示された。

【実施例２０】

【０３１５】

２０．Ｎ末端においてＨｉｓ６タグを伴うかまたは伴わないヒトＣＤ３イプシロン鎖に対する、異種間特異的抗ＣＤ３結合分子であるＩ２Ｃの結合

実施例１９．２で説明した、ＣＤ３イプシロンに特異的な結合特異性抗体であるＩ２ＣとのキメラＩｇＧ１抗体を、Ｎ末端においてＨｉｓ６タグを伴うかまたは伴わないヒトＣＤ３イプシロンに対する結合について調べた。標準的なプロトコールに従うＦＡＣＳアッセイにより、実施例６．１で説明した、Ｈｉｓ６－ヒトＣＤ３イプシロンをトランスフェクトしたＥＬ４細胞株、また、実施例５．１で説明した、野生型のヒトＣＤ３イプシロンをトランスフェクトしたＥＬ４細胞株のそれぞれに対する該抗体の結合について調べた。２．５×10^5個のトランスフェクタシト細胞を、Ｉ２Ｃ ＩｇＧ１構築物を含有する５０μｌの細胞培養物上清、または、２％ＦＣＳを伴うＰＢＳ中に５μｇ／ｍｌずつの各対照抗体５０μｌと共にインキュベートした。構築物の発現についての陰性対照としては、適切なアイソタイプ対照、また、陽性対照としては、ＣＤ３特異性抗体であるＵＣＨＴ－１をそれぞれ用いた。Ｈｉｓ６タグの検出は、ペンタＨｉｓ抗体（Ｑｉａｇｅｎ社製）により実施した。２％ＦＣＳを伴うＰＢＳ中において１：１００に希釈した、アフィニティー精製Ｒ－フィコエリトリンコンジュゲートヤギ抗マウスＩｇＧ Ｆｃガンマ断片特異的Ｆ（ａｂ’）２断片（英国、サフォーク州、ニューマーケット、Ｊａｃｋｓｏｎ ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ Ｅｕｒｏｐｅ社製）により、抗体の結合を検出した。ＦＡＣＳ－Ｃａｌｉｂｕｒ装置上において、フローサイトメトリーを実施し、ＣｅｌｌＱｕｅｓｔソフトウェアを用いてデータを取り込み、解析した（ハイデルベルク、Ｂｅｃｔｏｎ Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ社製）。「Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ」（Ｃｏｌｉｇａｎ、Ｋｒｕｉｓｂｅｅｋ、Ｍａｒｇｕｌｉｅｓ、Ｓｈｅｖａｃｈ、およびＳｔｒｏｂｅｒ、Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ、２００２）において説明される通りに、ＦＡＣＳによる染色および蛍光強度の測定を実施した。

【０３１６】

両方のトランスフェクタントに対する抗ヒトＣＤ３抗体であるＵＣＨＴ－１による同等の結合により、該構築物のほぼ同等レベルの発現が示される。ペンタＨｉｓ抗体の結合により、Ｈｉｓ６－ヒトＣＤ３構築物上においてはＨｉｓ６タグの存在が確認されたが、野生型構築物上においてはこれが確認されなかった。

【０３１７】

野生型のヒトＣＤ３イプシロンをトランスフェクトしたＥＬ４細胞株と比較して、Ｎ末端においてＨｉｓ６タグを伴うヒトＣＤ３イプシロンに対しては、Ｉ２Ｃ ＩｇＧ１構築

物による結合の喪失が明確に検出された。これらの結果は、ヒトＣＤ３イプシロン鎖に対して、異種間特異的抗ＣＤ３結合特異性抗体であるＩ２Ｃが結合するには、ＣＤ３イプシロンのフリーなＮ末端が不可欠であることを示す。

【実施例２１】

【０３１８】

２１．ＣＤ３３およびＣＤ３に対する異種間特異的二重特異性単鎖分子の作製

２１．１．ＣＤ３３およびＣＤ３に対する異種間特異的二重特異性単鎖分子の作製

一般に、各々が、ヒトＣＤ３イプシロンおよびマカクザルＣＤ３イプシロンに対して異種間特異的な結合特異性を有するドメイン、ならびにヒトＣＤ３３およびマカクザルＣＤ３３に対して異種間特異的な結合特異性を有するドメインを含む二重特異性単鎖抗体分子を、以下の表６に示す通りにデザインした。

【０３１９】

【表６】

表6:抗CD3および抗CD33異種間特異的二重特異性単鎖抗体分子のフォーマット

配列番号 (ヌクレオチド/タンパク質)	タンパク質構築物のフォーマット (N→C)
316/315	I2CHLxAF5HL
314/313	F12QHLxAF5HL
312/311	H2CHLxAF5HL

【０３２０】

遺伝子合成により、ヒトＣＤ３３およびマカクザルＣＤ３３に対して異種間特異的な軽鎖（Ｌ）可変ドメインおよび重鎖（Ｈ）可変ドメインと、ヒトＣＤ３およびマカクザルＣＤ３に対して異種間特異的なＣＤ３特異性ＶＨおよびＣＤ３特異性ＶＬの組合せとを含有する前述の構築物を得た。ＭＣＳＰおよびＣＤ３に対する異種間特異的単鎖分子について実施例９で説明した手順と同様に、遺伝子合成断片をデザインした。真核細胞内において該構築物を発現させるため、ヌクレオチド配列を検証したクローンをＤＨＦＲ欠損ＣＨＯ細胞内へとトランスフェクトした。これもまたＭＣＳＰおよびＣＤ３に対する異種間特異的単鎖分子について実施例９で説明した通り、ＤＨＦＲ欠損ＣＨＯ細胞内において、真核細胞内のタンパク質発現を実施し、後続の実験において用いた。

【０３２１】

２１．２．フローサイトメトリーによる、ＣＤ３３およびＣＤ３に対する異種間特異的二重特異性抗体の結合についての解析

ヒトおよびマカクザルのＣＤ３３およびＣＤ３のそれぞれに結合する能力に関して、異種間特異的二重特異性抗体構築物の機能性を調べるため、ヒトＣＤ３３またはマカクザルＣＤ３３の細胞外ドメインを発現するＣＨＯ細胞（実施例１６．１および１６．２を参照されたい）を用い、実施例１０において、ＭＣＳＰおよびＣＤ３に対する異種間特異的二重特異性抗体について説明した解析と同様のＦＡＣＳ解析を実施する。

【０３２２】

図４１に示す通り、ＣＤ３３に対して異種間特異的であり、また、ヒトＣＤ３および非チンパンジー霊長動物のＣＤ３に対して異種間特異的な、上記で列挙した単鎖分子による二重特異性結合が明確に検出された。ＦＡＣＳ解析において、すべての構築物は、それぞれの陰性対照と比較して、ＣＤ３およびＣＤ３３に対する結合を示した。ヒトおよびマカクザルのＣＤ３抗原およびＣＤ３３抗原に対する二重特異性抗体の異種間特異性が裏付けられた。

【０３２３】

２１．３．ＣＤ３３およびＣＤ３に対する異種間特異的二重特異性単鎖抗体の生体活性

実施例１６．１および１６．２で説明したＣＤ３３陽性細胞株を用いて、ｉｎ ｖｉｔｒｏクロム５１（^{51}Ｃｒ）放出細胞傷害作用アッセイにより、作製した二重特異性単鎖

抗体の生体活性を解析した。エフェクター細胞としては、それぞれの図中で指定した通り、刺激ヒトＣＤ４／ＣＤ５６枯渇ＰＢＭＣ、またはマカクザルＴ細胞株である４１１９ＬｎＰｘを用いた。ヒトまたはマカクザルのＣＤ３３細胞外ドメインを発現するＣＨＯ細胞（実施例１６．１および１６．２を参照されたい）を標的細胞として用い、実施例１１において、ＭＣＳＰおよびＣＤ３に対する異種間特異的二重特異性抗体に対する解析について説明した手順と同様の細胞傷害作用解析を実施した。

【０３２４】

図４２に示す通り、作製した異種間特異的二重特異性単鎖抗体構築物のすべては、ヒトＣＤ３３陽性標的細胞に対して、刺激ヒトＣＤ４／ＣＤ５６枯渇ＰＢＭＣにより誘発される細胞傷害活性、また、マカクザルＣＤ３３陽性標的細胞に対して、マカクザルＴ細胞株である４１１９ＬｎＰｘにより誘発される細胞傷害活性を示す。

【実施例２２】

【０３２５】

２２．循環血液細胞に不在の標的分子を指向する、従来の二重特異性ＣＤ３結合分子に対する曝露時における、チンパンジー循環Ｔ細胞の再分布

雄チンパンジー１匹を、静脈内単鎖ＥｐＣＡＭ／ＣＤ３二重特異性抗体構築物（Ｓｃｈｌｅｒｅｔｈ（２００５）、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ ６５、２８８２）による用量漸増下に置いた。従来の単鎖ＣＤ１９／ＣＤ３二重特異性抗体構築物（Ｌｏｆｆｌｅｒ（２０００、Ｂｌｏｏｄ、９５巻、６号）、またはＷＯ９９／５４４４０）における場合と同様、前記ＥｐＣＡＭ／ＣＤ３構築物のＣＤ３アームもまた、ヒトＣＤ３およびチンパンジーＣＤ３による、従来の環境に依存するエピトープを指向する。０日目において、動物には、被験物質を伴わない５０ｍｌ ＰＢＳ／５％ＨＳＡを施した後に、７、１４、２１、および２８日目に、それぞれ、５０ｍｌ ＰＢＳ／５％ＨＳＡに加えて、１．６、２．０、３．０、および４．５μｇ／ｋｇの単鎖ＥｐＣＡＭ／ＣＤ３二重特異性抗体構築物を施した。注入時間は、１回の投与当たり２時間であった。毎週、各回の注入を行うため、２～３ｍｇ／ｋｇの筋肉内テラゾールによりチンパンジーを鎮静させ、これに挿管し、その平均血圧を安定させながら、これをイソフルラン／O_2麻酔にかけた。循環血液細胞についてＦＡＣＳ解析を行うため、図４３に示した時点において、対側肢に第２の静脈内カテーテルを配置し、（ヘパリン化させた）全血液試料を採取した。標準的な赤血球溶解後、チンパンジーＣＤ２と反応するＦＩＴＣ標識化抗体（Ｂｅｃｔｏｎ Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ社製）によりＴ細胞を染色し、フローサイトメトリーにより、全リンパ球に対するＴ細胞の比率を決定した。図４３に示す通り、各回において単鎖ＥｐＣＡＭ／ＣＤ３二重特異性抗体構築物を投与するたびに、循環標的Ｂ（リンパ腫）細胞を本質的に有さないＢ－ＮＨＬ患者における単鎖ＣＤ１９／ＣＤ３二重特異性抗体構築物について観察された通り、循環Ｔ細胞の急速な減少が誘導された。ヒトおよびチンパンジーの循環血液中にＥｐＣＡＭ陽性標的細胞は存在しないので、単鎖ＥｐＣＡＭ／ＣＤ３二重特異性抗体構築物に曝露すると、循環Ｔ細胞が減少したことは、該構築物のＣＤ３アームが、標的細胞を介する架橋形成の不在下において、純粋に、従来の環境に依存するＣＤ３エピトープと相互作用することを介して、Ｔ細胞が受容するシグナルだけを原因としうる。循環標的Ｂ（リンパ腫）細胞を本質的に有さないＢ－ＮＨＬ患者において、それらを単鎖ＣＤ１９／ＣＤ３二重特異性抗体構築物に曝露することによりＴ細胞の再分布が誘導されたのと同様、チンパンジーにおいても、単鎖ＥｐＣＡＭ／ＣＤ３二重特異性抗体構築物に曝露すると、Ｔ細胞の再分布が生じたことは、環境に依存するＣＤ３エピトープに対する結合イベントに続いて、ＣＤ３の立体構造が変化し、さらに結果として、血管内皮に対してＴ細胞の付着が一過性に増大することにより説明できる（実施例１３を参照されたい）。この知見は、環境に依存するＣＤ３エピトープを指向する従来のＣＤ３結合分子により（もっぱらこの相互作用を介して）、実施例１３で説明した、ヒトにおけるＣＮＳ有害事象の危険性と関連する、末梢血におけるＴ細胞の再分布パターンがもたらされうる。

【実施例２３】

【０３２６】

２３．ヒトＣＤ３イプシロンのＮ末端に対するｓｃＦｖクローンの特異的結合
２３．１．大腸菌ＸＬ１　Ｂｌｕｅ細胞内における、ｓｃＦｖ構築物の細菌内発現
既に述べた通り、ＶＬセグメントおよびＶＨセグメントを含有するｐＣｏｍｂ３Ｈ５Ｂｈｉｓ／Ｆｌａｇにより形質転換した大腸菌ＸＬ１　Ｂｌｕｅ細胞は、遺伝子ＩＩＩ断片を切除し、また、１ｍＭ　ＩＰＴＧにより誘導した後で、十分な量で可溶性のｓｃＦｖを生成する。ｓｃＦｖ鎖はペリプラズム内へと移出され、そこで、機能的な立体構造へと折り畳まれる。
【０３２７】
この実験には、以下のｓｃＦｖクローンが選択された：
ｉ）ＷＯ２００４／１０６３８０で説明されるＳｃＦｖである４－１０、３－１０６、３－１１４、３－１４８、４－４８、３－１９０、および３－２７１；
ｉｉ）本明細書で説明される、ヒト抗ＣＤ３イプシロン結合クローンに由来するｓｃＦｖであるＨ２Ｃ、Ｆ１２Ｑ、およびＩ２Ｃ。
【０３２８】
ペリプラズム調製物用に、ペリプラズム内における発現を可能とする、それぞれのｓｃＦｖを含有するプラスミドにより形質転換した細菌細胞を、２０ｍＭ　$MgCl_2$および５０μｇ／ｍｌのカルベニシリンを補充したＳＢ培地中で培養し、回収後、ＰＢＳ中に再溶解させた。－７０℃における凍結および３７℃における融解の４ラウンドを介する浸透圧ショックにより細菌の外膜を破壊し、ｓｃＦｖを包含する可溶性のペリプラズムタンパク質を上清中へと放出させた。遠心分離により、完全細胞および細胞破砕物を除去した後で、ヒト抗ヒトＣＤ３－ｓｃＦｖを含有する上清を回収し、さらなる検討に用いた。ｓｃＦｖを含有するこれらの粗上清を、ペリプラズム調製物（ＰＰＰ）とさらに称する。
【０３２９】
２３．２．ヒトＣＤ３イプシロン（アミノ酸１～２７）－Ｆｃ融合タンパク質に対するｓｃＦｖの結合
典型的には、４℃で一晩にわたり、プラスチック製の９６ウェルプレート（Ｎｕｎｃ社製、ＭａｘｉＳｏｒｐ）のウェルに、ヒトＣＤ３イプシロン（アミノ酸１～２７）－Ｆｃ融合タンパク質をコーティングすることにより、ＥＬＩＳＡ実験を実施した。次いで、抗原コーティング液を除去し、ＰＢＳ／０．０５％Ｔｗｅｅｎ２０によりウェルを１回洗浄し、その後、少なくとも１時間にわたり、ＰＢＳ／３％ＢＳＡによりブロッキングした。ブロッキング液を除去した後に、ＰＰＰおよび対照溶液をウェルに添加し、典型的には室温で１時間にわたりインキュベートした。次いで、ＰＢＳ／０．０５％Ｔｗｅｅｎ２０により、３回にわたりウェルを洗浄した。ビオチンで標識化した抗ＦＬＡＧタグ抗体（典型的には、１μｇ／ｍｌ　ＰＢＳの最終濃度；Ｓｉｇｍａ社製、Ｍ２抗Ｆｌａｇ－Ｂｉｏ抗体）を用いて、また、ペルオキシダーゼにより標識化したストレプトアビジン（１μｇ／ｍｌ　ＰＢＳ；Ｄｉａｎｏｖａ社製）により、固定化した抗原に対するｓｃＦｖの結合を検出した。ＡＢＴＳ基質溶液を添加することによりシグナルを発生させ、４０５ｎｍの波長で測定した。ヒトＩｇＧ１（Ｓｉｇｍａ社製）によりコーティングしたＥＬＩＳＡプレート上において、同一の試薬および同一の時間経過で同一のアッセイを実施することにより、ブロッキング剤および／またはヒトＣＤ３イプシロン（アミノ酸１～２７）－Ｆｃ融合タンパク質のヒトＩｇＧ１部分に対する被験試料の非特異的結合を検討した。陰性対照としては、ＰＢＳを用いた。
【０３３０】
図４４に示す通り、ｓｃＦｖであるＨ２Ｃ、Ｆ１２Ｑ、およびＩ２Ｃは、ヒトＣＤ３イプシロン（アミノ酸１～２７）－Ｆｃ融合タンパク質に対する強力な結合シグナルを示す。ヒトｓｃＦｖである３－１０６、３－１１４、３－１４８、３－１９０、３－２７１、４－１０、および４－４８（ＷＯ２００４／１０６３８０で説明される）は、上記の陰性対照のレベルを上回る著明な結合を示さない。
【０３３１】
ヒトＣＤ３イプシロン（アミノ酸１～２７）－Ｆｃ融合タンパク質によりコーティング

したウェルに対する、ｓｃＦｖであるＨ２Ｃ、Ｆ１２Ｑ、およびＩ２Ｃの明確な結合が、ＢＳＡ（ブロッキング剤として用いた）および／またはヒトＣＤ３イプシロン（アミノ酸１～２７）－ＦＣ融合タンパク質のヒトＩｇＧ１　Ｆｃガンマ部分に対する結合に起因しうる可能性を除外するため、第２のＥＬＩＳＡ実験を並行して実施した。第２のＥＬＩＳＡ実験では、ヒトＣＤ３イプシロン（アミノ酸１～２７）－ＦＣ融合タンパク質ではなく、ヒトＩｇＧ１（Ｓｉｇｍａ社製）によりウェルをコーティングしたことを除き、この第２のＥＬＩＳＡ実験では、すべてのパラメータが、第１のＥＬＩＳＡ実験におけるパラメータと同一であった。図４５に示す通り、被験ｓｃＦｖは、ＢＳＡおよび／またはヒトＩｇＧ１に対して、バックグラウンドレベルを上回る著明な結合を示さなかった。

【０３３２】

まとめると、これらの結果は、ＣＤ３イプシロンの環境に依存するエピトープを認識する従来のＣＤ３結合分子（例えば、ＷＯ２００４／１０６３８０で開示される）が、ヒトＣＤ３イプシロン（アミノ酸１～２７）領域に特異的に結合しないのに対し、ＣＤ３イプシロンの環境に依存しないエピトープに結合するｓｃＦｖであるＨ２Ｃ、Ｆ１２Ｑ、およびＩ２Ｃは、ヒトＣＤ３イプシロンのＮ末端における２７アミノ酸に対する特異的な結合を明確に示す。

【実施例２４】

【０３３３】

２４．ＰＳＭＡおよびＣＤ３に対する異種間特異的二重特異性単鎖抗体分子の作製および特徴づけ

２４．１．ＣＨＯ細胞上におけるヒトＰＳＭＡ抗原のクローニングおよび発現

標準的なプロトコールに従う遺伝子合成により、ヒトＰＳＭＡ抗原の配列（「ＡＹ１０１５９５」、ヒト前立腺特異的膜抗原の完全長ｍＲＮＡ；米国国立バイオテクノロジー情報センター、ｈｔｔｐ：／／ＷＷＷ．ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖ／ｅｎｔｒｅｚ）を用いて、合成分子を得た。遺伝子合成断片はまた、真核細胞内において該構築物を発現させるためのコザック部位、また、該ＤＮＡの始点および終点において制限部位を含有するようにもデザインした。５’端においてＸｂａＩ、また、３’端においてＳａｌＩの制限部位を導入し、Ｍａｃｋらに記載されているｐＥＦＤＨＦＲと称する発現プラスミド（Ｍａｃｋら、Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ．Ｓｃｉ　ＵＳＡ（１９９５）、９２、７０２１～５；およびＲａｕｍら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ（２００１）、５０（３））内へのクローニングステップで用いた。配列を検証した後で、該プラスミドを用い、以下の通りにＣＨＯ／ｄｈｆｒ－細胞にトランスフェクトした。配列を検証したプラスミドを用いて、ＣＨＯ／ｄｈｆｒ－細胞（ＡＴＣＣ受託番号ＣＲＬ９０９６；３７℃、湿度９５％、および７％ＣＯ２のインキュベーター内において、ドイツ、ベルリン、Ｂｉｏｃｈｒｏｍ　ＡＧ社から購入した、安定化グルタミンを伴い、すべて、ドイツ、ベルリン、Ｂｉｏｃｈｒｏｍ　ＡＧ社から購入した、１０％ＦＣＳ、１％ペニシリン／ストレプトマイシンを補充し、また、ドイツ、タウフキルヒェン、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｈｅｍｉｅ　ＧｍｂＨ社から購入した、細胞培養グレードの試薬原液によるヌクレオシドを、１０μｇ／ｍｌアデノシン、１０μｇ／ｍｌデオキシアデノシン、および１０μｇ／ｍｌチミジンの最終濃度まで補充した、ＲＰＭＩ　１６４０中で培養した）にトランスフェクトした。トランスフェクションは、製造元のプロトコールに従い、ＰｏｌｙＦｅｃｔトランスフェクション試薬（ドイツ、ヒルデン、Ｑｉａｇｅｎ　ＧｍｂＨ社製）、および５μｇのプラスミドＤＮＡにより実施した。２４時間にわたる培養後にＰＢＳで１回細胞を洗浄し、前述の細胞培地中で再度培養したが、該培地にはヌクレオシドを補充せず、透析したＦＣＳ（ドイツ、ベルリン、Ｂｉｏｃｈｒｏｍ　ＡＧ社から購入した）を用いた。したがって、細胞培地はヌクレオシドを含有せず、これにより、トランスフェクトされた細胞に対して選択を適用した。トランスフェクションの約１４日後において、耐性細胞の増殖が観察された。さらに７～１４日後、ＦＡＣＳにより、構築物の発現が陽性であるかどうかについてトランスフェクタントを調べた。Ｋａｕｆｍａｎｎ　Ｒ．Ｊ．（１９９０）、Ｍｅｔｈｏｄｓ　Ｅｎｚｙｍｏｌ．１８５、５３７～５６６に

より説明される通り、ＤＨＦＲ欠損ＣＨＯ細胞内において、真核細胞内のタンパク質発現を実施する。メトトレキサート（ＭＴＸ）濃度を、最高２０ｎＭ　ＭＴＸの最終濃度まで上昇させることにより、該構築物の遺伝子増幅を誘導する。

【０３３４】

２４．２．ＣＨＯ細胞上におけるマカクザルＰＳＭＡ抗原のクローニングおよび発現

標準的なプロトコールに従い調製されたマカクザルの前立腺に由来するｃＤＮＡに対する５つのＰＣＲセットにより、マカクザル（カニクイザル）ＰＳＭＡのｃＤＮＡ配列を得た。以下の反応条件：９４℃で２分間にわたる１サイクル、次いで、９４℃で１分間、５２℃で１分間、また、７２℃で１．５分間にわたる４０サイクル、次いで、７２℃で３分間にわたる最終サイクル、および以下のプライマーを用いた：

４．順方向プライマー：５’－ｃａｃｔｇｔｇｇｃｃｃａｇｇｔｔｃｇａｇｇ－３’（配列番号３７５）

逆方向プライマー：５’－ｇａｃａｔａｃｃａｃａｃａａａｔｔｃａａｔａｃｇｇ－３’（配列番号３７６）

５．順方向プライマー：５’－ｇｃｔｃｔｇｃｔｃｇｃｇｃｃｇａｇａｔｇｔｇｇ－３’（配列番号３７７）

逆方向プライマー：５’－ａｃｇｃｔｇｇａｃａｃｃａｃｃｔｃｃａｇｇ－３’（配列番号３７８）

６．順方向プライマー：５’－ｇｇｔｔｃｔａｃｔｇａｇｔｇｇｇｃａｇａｇｇ－３’（配列番号３７９）

逆方向プライマー：５’－ａｃｔｔｇｔｔｇｔｇｇｃｔｇｃｔｔｇｇａｇｃ－３’（配列番号３８０）

７．順方向プライマー：５’－ｇｇｇｔｇａａｇｔｃｃｔａｔｃｃａｇａｔｇｇ－３’（配列番号３８１）

逆方向プライマー：５’－ｇｔｇｃｔｃｔｇｃｃｔｇａａｇｃａａｔｔｃｃ－３’（配列番号３８２）

８．順方向プライマー：５’－ｃｔｃｇｇｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｇｇｇｔｇｇ－３’（配列番号３８３）

逆方向プライマー：５’－ｇｃａｔａｔｔｃａｔｔｔｇｃｔｇｇｇｔａａｃｃｔｇｇ－３’（配列番号３８４）

【０３３５】

これらのＰＣＲにより、該ＰＣＲプライマーを用いる標準的なプロトコールに従い単離および配列決定される５つの重複する断片が生成され、これにより、その成熟タンパク質のコドン３から最終コドンまでにわたる、マカクザルＰＳＭＡをコードするｃＤＮＡ配列の部分がもたらされた。マカクザルＰＳＭＡを発現させる構築物を作製するため、標準的なプロトコールに従う遺伝子合成により、ｃＤＮＡ断片を得た（該構築物のｃＤＮＡ配列およびアミノ酸配列を、配列番号３８５および３８６に列挙する）。この構築物では、その成熟タンパク質のアミノ酸３から、終止コドンを後続させる最後のアミノ酸までにわたる、マカクザルＰＳＭＡのコード配列を、ヒトＰＳＭＡタンパク質の最初の２つのアミノ酸のコード配列へとインフレームで融合した。遺伝子合成断片はまた、真核細胞内において該構築物を発現させるためのコザック部位、また、該ｃＤＮＡを含有する断片の始点および終点において制限部位を含有するようにもデザインした。５’端においてＸｂａＩ、また、３’端においてＳａｌＩの制限部位を導入し、以下のクローニング手順で用いた。標準的なプロトコールに従い、ＸｂａＩおよびＳａｌＩを介して、遺伝子合成断片を、ｐＥＦ－ＤＨＦＲと称するプラスミド内へとクローニングした。標準的なプロトコール（Ｓａｍｂｒｏｏｋら、「Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ」、第３版、Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｐｒｅｓｓ、Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ、Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ（２００１））に従い、前述の手順を実施した。真核細胞内において該構築物を発現させるため、ヌクレオチド配列を検証したクローンをＤＨＦＲ欠損ＣＨＯ細胞内へとトランスフェクト

した。Ｋａｕｆｍａｎｎ　Ｒ．Ｊ．（１９９０）、Ｍｅｔｈｏｄｓ　Ｅｎｚｙｍｏｌ．１８５、５３７～５６６により説明される通り、ＤＨＦＲ欠損ＣＨＯ細胞内において、真核細胞内のタンパク質発現を実施した。メトトレキサート（ＭＴＸ）濃度を、最高２０ｎＭＭＴＸの最終濃度まで上昇させることにより、該構築物の遺伝子増幅を誘導した。

【０３３６】

２４．３．ＰＳＭＡおよびＣＤ３に対する異種間特異的二重特異性単鎖分子の作製

一般に、各々が、ヒト、およびマカクザルのＣＤ３抗原に対して結合特異性を有するドメイン、ならびにヒト、およびマカクザルのＰＳＭＡ抗原に対して結合特異性を有するドメインを含む二重特異性単鎖抗体分子を、以下の表７に示す通りにデザインした。

【０３３７】

【表７】

表7:抗CD3および抗PSMA異種間特異的二重特異性単鎖抗体分子のフォーマット

配列番号 (ヌクレオチド/タンパク質)	タンパク質構築物のフォーマット (N→C)
400/399	PSMA-3 HL x I2C HL
414/413	PSMA-4 HL x I2C HL
428/427	PSMA-6 LH x I2C HL
442/441	PSMA-7 LH x I2C HL
456/455	PSMA-8 LH x I2C HL
470/469	PSMA-9 LH x I2C HL
484/483	PSMA-10 LH x I2C HL
498/497	PSMA-A LH x I2C HL
512/511	PSMA-B LH x I2C HL
526/525	PSMA-C LH x I2C HL
540/539	PSMA-D LH x I2C HL
554/553	PSMA-E LH x I2C HL
568/567	PSMA-F LH x I2C HL
582/581	PSMA-J LH x I2C HL
596/595	PSMA-L LH x I2C HL

【０３３８】

遺伝子合成により、ヒトＰＳＭＡおよびマカクザルＰＳＭＡに対して異種間特異的な軽鎖（Ｌ）可変ドメインおよび重鎖（Ｈ）可変ドメインと、ヒトＣＤ３およびマカクザルＣＤ３に対して異種間特異的なＣＤ３特異性ＶＨおよびＣＤ３特異性ＶＬの組合せとを含有する前述の構築物を得た。ＭＣＳＰおよびＣＤ３異種間特異的単鎖分子について実施例９で説明した手順と同様に、遺伝子合成断片をデザインし、真核細胞内のタンパク質発現を実施した。代替的に、標準的なプロトコールに従い、構築物を、ＤＨＦＲ欠損ＣＨＯ細胞内へと一過性にトランスフェクトすることもできる。

【０３３９】

２４．４．フローサイトメトリーによる、ＰＳＭＡおよびＣＤ３に対する異種間特異的二重特異性抗体の結合についての解析

ヒトＰＳＭＡおよびマカクザルＰＳＭＡ、ならびにヒトＣＤ３およびマカクザルＣＤ３に結合する能力に関して、異種間特異的二重特異性抗体構築物の機能性を調べるため、ＦＡＣＳ解析を実施した。この目的のために、実施例２４．１で説明した通りにヒトＰＳＭＡをトランスフェクトしたＣＨＯ細胞、また、ヒトＣＤ３陽性Ｔ細胞白血病細胞株であるＨＰＢ－ＡＬＬ（ブラウンシュヴァイク、ＤＳＭＺ社製、ＡＣＣ４８３）を用いて、ヒト抗原に対する結合を確認した。マカクザル抗原に対する結合反応性は、実施例２４．２で説明した通りに作製したマカクザルＰＳＣＡトランスフェクタント、また、マカクザルＴ

細胞株である４１１９ＬｎＰｘ（エアランゲン－ニュルンベルグ、衛生研究所、ウイルス学部門、Ｆｉｃｋｅｎｓｃｈｅｒ教授による恵与；Ｋｎａｐｐｅ Ａら、およびＦｉｃｋｅｎｓｃｈｅｒ Ｈ.、Ｂｌｏｏｄ ２０００、９５、３２５６～６１において公表されている）を用いることにより調べた。フローサイトメトリーによる解析は、実施例１０で説明した手順と同様に実施した。

【０３４０】

図４６に示す通り、ＰＳＭＡに基づくすべての二重特異性単鎖分子の結合能力が明確に検出可能であった。ＦＡＣＳ解析において、すべての構築物は、培地ならびに１．および２．による検出抗体を用いる陰性対照と比較して、ＣＤ３およびＰＳＭＡに対する結合を示した。まとめると、ヒトＣＤ３およびマカクザルＣＤ３、ならびにヒトＰＳＭＡおよびマカクザルＰＳＭＡに対する二重特異性抗体の異種間特異性を明確に裏付けることができた。

【０３４１】

２４．５．ＰＳＭＡおよびＣＤ３に対する異種間特異的二重特異性単鎖抗体の生体活性

実施例２４．１および２４．２で説明したＰＳＭＡ陽性細胞株を用いて、ｉｎ ｖｉｔｒｏクロム５１放出細胞傷害作用アッセイにより、作製した二重特異性単鎖抗体の生体活性を解析した。エフェクター細胞としては、刺激ヒトＣＤ８陽性Ｔ細胞、またはマカクザルＴ細胞株である４１１９ＬｎＰｘを用いた。実施例１１において、ＭＣＳＰおよびＣＤ３に対する異種間特異的二重特異性抗体の生体活性解析について説明した手順と同様に、細胞傷害作用アッセイを実施した。

【０３４２】

図４７および４８に示す通り、示される異種間特異的二重特異性単鎖抗体構築物のすべては、ヒトＰＳＭＡ陽性標的細胞に対して、ヒトＣＤ８＋細胞により誘発される細胞傷害活性、また、マカクザルＰＳＭＡ陽性標的細胞に対して、マカクザルＴ細胞株である４１１９ＬｎＰｘにより誘発される細胞傷害活性を示した。陰性対照としては、非関与性の二重特異性単鎖抗体を用いた。

【０３４３】

２４．６．ＰＳＭＡおよびＣＤ３に対する異種間特異的二重特異性単鎖分子の作製

各々が、ヒトＣＤ３抗原およびマカクザルＣＤ３抗原に結合するドメイン、ならびにヒトＰＳＭＡ抗原に結合するドメインを含む二重特異性単鎖抗体分子を、以下の表８に示す通りにデザインした。

【０３４４】

【表８】

表8:抗CD3および抗PSMA異種間特異的二重特異性単鎖抗体分子のフォーマット

配列番号 (ヌクレオチド /タンパク質)	タンパク質構築物のフォーマット (N→C)
610/609	PM99-A8 HL x I2C HL
624/623	PM86-A10 HL x I2C HL
638/637	PM86-B4-2 HL x I2C HL
652/651	PM98-B4 HL x I2C HL
666/665	PM86-C3 HL x I2C HL
680/679	PM86-E12 HL x I2C HL
694/693	PMF1-A10 HL x I2C HL
708/707	PM99-F1 HL x I2C HL
736/721	PM99-F5 HL x I2C HL
735/734	PM86-F6 HL x I2C HL
800/799	PM76-A9 HLx I2C HL
818/817	PM76-B10 HL x I2C HL
864/863	PM29-G1 HL x I2C HL
850/849	PM49-B9 HL x I2C HL
836/835	PM34-C7 HL x I2C HL
786/785	PM84-D7 HL x I2C HL
882/881	PM08-B6 HL x I2C HL
900/899	PM08-E11 HL x I2C HL
936/935	PM95-A8 HL x I2C HL
1018/1017	PM26-C9 HL x I2C HL
1032/1031	PM26-H4 HL x I2C HL
918/917	PM95-H6 HL x I2C HL
1004/1003	PM07-D3 HL x I2C HL
954/953	PM07-A12 HL x I2C HL
972/971	PM07-F8 HL x I2C HL
990/989	PM07-E5 HL x I2C HL

【０３４５】

遺伝子合成により、各々が、ヒトＣＤ３抗原およびマカクザルＣＤ３抗原に結合する軽鎖（Ｌ）可変ドメインおよび重鎖（Ｈ）可変ドメインの組合せ、ならびにヒトＰＳＭＡ抗原に結合する軽鎖（Ｌ）可変ドメインおよび重鎖（Ｈ）可変ドメインの組合せを含む前述の構築物を得た。ヒトＰＳＭＡ抗原に結合する軽鎖（Ｌ）可変ドメインおよび重鎖（Ｈ）可変ドメインの各組合せは、ＰＳＭＡ陽性ヒト前立腺癌細胞株であるＬＮＣａＰ（ＡＴＣＣ受託番号ＣＲＬ－１７４０）上でパニングした後、同じ細胞株を用いて、陽性クローンについてＦＡＣＳベースのスクリーニングを行うことにより、ｓｃＦｖライブラリーに由来するファージディスプレイを介して得た。実施例９におけるＭＣＳＰおよびＣＤ３に対する異種間特異的単鎖分子のそれぞれについて、前出の実施例２４．３で説明した手順と同様に、上記で列挙した二重特異性単鎖抗体分子の遺伝子合成断片をデザインし、真核細胞内のタンパク質発現を実施した。ＰＳＭＡおよびＣＤ３に対する二重特異性単鎖抗体分子の発現および精製にも同じことがあてはまる。

【０３４６】

２４．７．フローサイトメトリーによる、ＰＳＭＡおよびＣＤ３に対する異種間特異的

二重特異性抗体の結合についての解析

ＰＳＭＡおよびＣＤ３に結合する能力に関して、異種間特異的二重特異性抗体構築物の機能性を調べるため、ＦＡＣＳ解析を実施した。この目的のために、ＰＳＭＡ陽性細胞を用いて、ヒト抗原に対する結合について調べた。マカクザルＣＤ３に対する結合反応性は、マカクザルＴ細胞株である４１１９ＬｎＰｘ（エアランゲン－ニュルンベルグ、衛生研究所、ウイルス学部門、Ｆｉｃｋｅｎｓｃｈｅｒ教授による恵与；Ｋｎａｐｐｅ Ａら、およびＦｉｃｋｅｎｓｃｈｅｒ Ｈ.、Ｂｌｏｏｄ ２０００、９５、３２５６～６１において公表されている）を用いることにより調べた。フローサイトメトリーによる解析は、実施例１０で説明した手順と同様に実施した。

【０３４７】

図４９および図５１に示す通りに作製した単鎖分子による、ヒトＰＳＭＡ、ならびにヒトＣＤ３および非チンパンジー霊長動物のＣＤ３に対する二重特異性結合が明確に検出可能であった。ＦＡＣＳ解析において、示されるすべての構築物は、陰性対照と比較して、ＣＤ３およびＰＳＭＡに対する結合を示した。

【０３４８】

２４．８．ＰＳＭＡおよびＣＤ３に対する異種間特異的二重特異性単鎖抗体の生体活性

ＰＳＭＡ陽性細胞株を用いて、ｉｎ ｖｉｔｒｏクロム５１（^{51}Ｃｒ）放出細胞傷害作用アッセイにより、作製した二重特異性単鎖抗体の生体活性を解析した。エフェクター細胞としては、刺激ヒトＣＤ４／ＣＤ５６枯渇ＰＢＭＣまたはマカクザルＴ細胞株である４１１９ＬｎＰｘを用いた。実施例１１において、ＭＣＳＰおよびＣＤ３に対する異種間特異的二重特異性抗体の生体活性解析について説明した手順と同様に、細胞傷害作用アッセイを実施した。

【０３４９】

図５０および５２に示す通り、作製した異種間特異的二重特異性単鎖抗体構築物は、ＰＳＭＡ陽性標的細胞に対する細胞傷害活性を示した。

【０３５０】

２４．９．ＰＳＭＡおよびＣＤ３に対して異種間特異的な、さらなる二重特異性単鎖分子の作製

ヒト生殖細胞系列抗体のＶＨ配列であるＶＨ３ ３－１１（ｈｔｔｐ：／／ｖｂａｓｅ．ｍｒｃ－ｃｐｅ．ｃａｍ．ａｃ．ｕｋ／）を、ＣＤＲＨ１（配列番号３９４）、ＣＤＲＨ２（配列番号３９５）、およびＣＤＲＨ３（配列番号３９６）のフレームワーク環境として選択する。同様に、ヒト生殖細胞系列抗体のＶＨ配列であるＶＨ１ １－０２（ｈｔｔｐ：／／ｖｂａｓｅ．ｍｒｃ－ｃｐｅ．ｃａｍ．ａｃ．ｕｋ／）を、ＣＤＲＨ１（配列番号４０８）、ＣＤＲＨ２（配列番号４０９）、およびＣＤＲＨ３（配列番号４１０）のフレームワーク環境として選択するほか、ヒト生殖細胞系列抗体のＶＨ配列であるＶＨ１１－０３（ｈｔｔｐ：／／ｖｂａｓｅ．ｍｒｃ－ｃｐｅ．ｃａｍ．ａｃ．ｕｋ／）も、ＣＤＲＨ１（配列番号４４５）、ＣＤＲＨ２（配列番号４４６）、およびＣＤＲＨ３（配列番号４４７）のフレームワーク環境として選択する。各ヒトＶＨには、末端の約１５～２０ヌクレオチドの連なりにおいて重複する複数の縮退オリゴヌクレオチドを合成しなければならない。この目的に適う第２のプライマーはいずれも、アンチセンスプライマーである。ＶＨ３ ３－１１には、以下のオリゴヌクレオチドのセット：

５’ＰＭ３－ＶＨ－Ａ－ＸｈｏＩ（配列番号７３７）

ＣＣＧ ＧＡＴ ＣＴＣ ＧＡＧ ＴＣＴ ＧＧＣ ＧＧＣ ＧＧＡ ＣＴＧ ＧＴＧ
ＡＡＧ ＣＣＴ ＧＧＣ ＧＲＧ ＴＣＣ ＣＴＧ ＡＲＧ ＣＴＧ ＴＣＣ ＴＧＴ

３’ＰＭ３－ＶＨ－Ｂ（配列番号７３８）

ＣＣＡ ＧＴＡ ＣＡＴ ＧＴＡ ＧＴＣ ＧＧＡ ＧＡＡ ＧＧＴ ＧＡＡ
ＧＣＣ ＧＧＡ ＧＧＣ ＧＲＹ ＡＣＡ ＧＧＡ ＣＡＧ ＣＹＴ ＣＡＧ ＧＧＡ

５’ＰＭ３－ＶＨ－Ｃ（配列番号７３９）

ＴＡＣ ＴＡＣ ＡＴＧ ＴＡＣ ＴＧＧ ＲＴＧ ＣＧＣ ＣＡＧ ＲＣＣ ＣＣＴ
ＧＲＧ ＡＡＧ ＳＧＧ ＣＴＧ ＧＡＡ ＴＧＧ ＧＴＧ ＫＣＣ ＡＴＣ ＡＴＣ

ＴＣＣ　ＧＡＣ　ＧＧＣ
３’ＰＭ３－ＶＨ－Ｄ（配列番号７４０）
ＧＧＣ　ＧＴＴ　ＧＴＣ　ＣＣＧ　ＧＧＡ　ＧＡＴ　ＧＧＴ　ＧＡＡ　ＣＣＧ　ＧＣＣ
ＣＴＴ　ＧＡＴ　ＧＡＴ　ＧＴＣ　ＧＧＡ　ＧＴＡ　ＧＴＡ　ＧＧＴ　ＧＴＡ　ＧＴＡ
ＧＣＣ　ＧＣＣ　ＧＴＣ　ＧＧＡ　ＧＡＴ　ＧＡＴ
５’ＰＭ３－ＶＨ－Ｅ（配列番号７４１）
ＴＣＣ　ＣＧＧ　ＧＡＣ　ＡＡＣ　ＧＣＣ　ＡＡＧ　ＡＡＣ　ＡＲＣ　ＣＴＧ　ＴＡＣ
ＣＴＧ　ＣＡＧ　ＡＴＧ　ＡＲＣ　ＴＣＣ　ＣＴＧ　ＡＲＧ　ＫＣＣ　ＧＡＧ　ＧＡＣ
ＡＣＣ　ＧＣＣ　ＲＴＧ　ＴＡＣ　ＴＡＣ　ＴＧＣ　ＲＣＣ　ＣＧＧ　ＧＧＣ
３’ＰＭ３－ＶＨ－Ｆ－ＢｓｔＥＩＩ（配列番号７４２）
ＣＧＡ　ＴＡＣ　ＧＧＴ　ＧＡＣ　ＣＡＧ　ＧＧＴ　ＧＣＣ　ＣＴＧ　ＧＣＣ　ＣＣＡ
ＧＴＡ　ＡＴＣ　ＣＡＴ　ＧＧＣ　ＧＣＣ　ＧＴＧ　ＴＣＴ　ＣＡＧ　ＣＡＧ　ＡＧＧ
ＧＡＡ　ＧＣＣ　ＣＣＧ　ＧＧＹ　ＧＣＡ　ＧＴＡ　ＧＴＡ
を用いる。ＶＨ１　１－０２のオリゴヌクレオチドとしては、以下：
５’ＰＭ４－ＶＨ－Ａ－ＸｈｏＩ（配列番号７４３）
ＣＴＴ　ＧＡＴ　ＣＴＣ　ＧＡＧ　ＴＣＴ　ＧＧＣ　ＧＣＣ　ＧＡＡ　ＳＴＧ　ＲＷＧ
ＲＡＧ　ＣＣＴ　ＧＧＣ　ＧＣＣ　ＴＣＣ　ＧＴＧ　ＡＡＧ　ＳＴＧ　ＴＣＣ　ＴＧＣ
ＡＡＧ　ＧＣＣ　ＴＣＣ　ＧＧＣ　ＴＡＣ
３’ＰＭ４－ＶＨ－Ｂ（配列番号７４４）
ＣＣＡ　ＴＴＣ　ＣＡＧ　ＧＣＣ　ＣＴＧ　ＣＹＣ　ＡＧＧ　ＣＳＹ　ＣＴＧ　ＣＣＧ
ＣＡＳ　ＣＣＡ　ＧＴＴ　ＧＡＴ　ＧＴＣ　ＧＡＡ　ＧＴＡ　ＧＧＴ　ＧＡＡ　ＧＧＴ
ＧＴＡ　ＧＣＣ　ＧＧＡ　ＧＧＣ　ＣＴＴ
５’ＰＭ４－ＶＨ－Ｃ（配列番号７４５）
ＣＡＧ　ＧＧＣ　ＣＴＧ　ＧＡＡ　ＴＧＧ　ＡＴＳ　ＧＧＣ　ＧＧＣ　ＡＴＣ　ＴＣＣ
ＣＣＴ　ＧＧＣ　ＧＡＣ　ＧＧＣ　ＡＡＣ　ＡＣＣ　ＡＡＣ　ＴＡＣ　ＡＡＣ　ＧＡＧ
ＡＡＣ　ＴＴＣ　ＡＡＧ
３’ＰＭ４－ＶＨ－Ｄ（配列番号７４６）
ＡＴ　ＧＴＡ　ＧＧＣ　ＧＧＴ　ＧＧＡ　ＧＭＴ　ＧＧＡ　ＣＫＴ　ＧＴＣ　ＴＭＴ　Ｇ
ＧＴ　ＣＡＫ　ＴＧＴ　ＧＲＣ　ＣＹＴ　ＧＣＣ　ＣＴＴ　ＧＡＡ　ＧＴＴ　ＣＴＣ　Ｇ
ＴＴ　ＧＴＡ
５’ＰＭ４－ＶＨ－Ｅ（配列番号７４７）
Ｃ　ＴＣＣ　ＡＣＣ　ＧＣＣ　ＴＡＣ　ＡＴＳ　ＳＡＧ　ＣＴＧ　ＴＣＣ　ＣＧＧ　ＣＴ
Ｇ　ＡＳＡ　ＴＣＴ　ＧＡＳ　ＧＡＣ　ＡＣＣ　ＧＣＣ　ＧＴＧ　ＴＡＣ　ＴＷＣ　ＴＧ
Ｃ　ＧＣＣ　ＡＧＧ　ＧＡＣ　ＧＧＣ
３’ＰＭ４－ＶＨ－Ｆ－ＢｓｔＥＩＩ（配列番号７４８）
ＡＧＡ　ＣＡＣ　ＧＧＴ　ＣＡＣ　ＣＧＴ　ＧＧＴ　ＧＣＣ　ＣＴＧ　ＧＣＣ　ＣＣＡ
ＡＧＡ　ＧＴＣ　ＣＡＴ　ＧＧＣ　ＧＴＡ　ＧＴＡ　ＡＧＧ　ＧＡＡ　ＧＴＴ　ＧＣＣ
ＧＴＣ　ＣＣＴ　ＧＧＣ　ＧＣＡ
を用いる。ＶＨ１　１－０３のオリゴヌクレオチドとしては、以下：
５’ＰＭ８－ＶＨ－Ａ－ＸｈｏＩ（配列番号７４９）
ＣＴＴ　ＧＡＴ　ＣＴＣ　ＧＡＧ　ＴＣＣ　ＧＧＣ　ＳＣＴ　ＧＡＧ　ＳＴＧ　ＲＷＧ
ＡＡＧ　ＣＣＴ　ＧＧＣ　ＧＣＣ　ＴＣＣ　ＧＴＧ　ＡＡＧ　ＲＴＧ　ＴＣＣ　ＴＧＣ
ＡＡＧ　ＧＣＣ　ＴＣＣ　ＧＧＣ　ＴＡＣ
３’ＰＭ８－ＶＨ－Ｂ（配列番号７５０）
ＣＣＡ　ＴＴＣ　ＣＡＧ　ＣＭＳ　ＣＴＧ　ＧＣＣ　ＧＧＧ　ＴＫＹ　ＣＴＧ　ＴＹＴ
ＣＡＣ　ＣＣＡ　ＧＴＧ　ＣＡＴ　ＣＡＣ　ＧＴＡ　ＧＣＣ　ＧＧＴ　ＧＡＡ　ＧＧＴ
ＧＴＡ　ＧＣＣ　ＧＧＡ　ＧＧＣ　ＣＴＴ　ＧＣＡ
５’ＰＭ８－ＶＨ－Ｃ（配列番号７５１）
ＣＣＣ　ＧＧＣ　ＣＡＧ　ＳＫＧ　ＣＴＧ　ＧＡＡ　ＴＧＧ　ＡＴＳ　ＧＧＣ　ＴＡＣ
ＡＴＣ　ＡＡＣ　ＣＣＴ　ＴＡＣ　ＡＡＣ　ＧＡＣ　ＧＴＧ　ＡＣＣ　ＣＧＧ　ＴＡＣ

ＡＡＣ　ＧＧＣ　ＡＡＧ　ＴＴＣ　ＡＡＧ
３’ＰＭ８－ＶＨ－Ｄ（配列番号７５２）
ＴＴＣ　ＣＡＴ　ＧＴＡ　ＧＧＣ　ＧＧＴ　ＧＧＡ　ＧＧＭ　ＧＫＡ　ＣＫＴ　ＧＴＣ
ＫＣＴ　ＧＧＴ　ＡＡＫ　ＧＧＴ　ＧＲＣ　ＴＹＴ　ＧＣＣ　ＣＴＴ　ＧＡＡ　ＣＴＴ
ＧＣＣ　ＧＴＴ　ＧＴＡ
５’ＰＭ８－ＶＨ－Ｅ（配列番号７５３）
ＴＣＣ　ＡＣＣ　ＧＣＣ　ＴＡＣ　ＡＴＧ　ＧＡＡ　ＣＴＧ　ＴＣＣ　ＲＧＣ　ＣＴＧ
ＡＳＧ　ＴＣＴ　ＧＡＧ　ＧＡＣ　ＡＣＣ　ＧＣＣ　ＧＴＧ　ＴＡＣ　ＴＡＣ　ＴＧＣ
ＧＣＣ　ＡＧＧ　ＧＧＣ
３’ＰＭ８－ＶＨ－Ｆ－ＢｓｔＥＩＩ（配列番号７５４）
ＣＧＡ　ＴＡＣ　ＧＧＴ　ＧＡＣ　ＣＡＧ　ＡＧＴ　ＧＣＣ　ＴＣＴ　ＧＣＣ　ＣＣＡ
ＧＧＡ　ＧＴＣ　ＧＡＡ　ＧＴＡ　ＧＴＡ　ＣＣＡ　ＧＴＴ　ＣＴＣ　ＧＣＣ　ＣＣＴ
ＧＧＣ　ＧＣＡ　ＧＴＡ　ＧＴＡ
を用いる。これらのプライマーセットの各々は、対応するＶＨ配列全体にわたる。

【０３５１】

各セット内ではプライマーを等量で混合し（例えば、２０μｌのＰＣＲ反応物に対して１μｌずつの各プライマー（２０～１００μＭのプライマー原液））、ＰＣＲ緩衝液、ヌクレオチド、およびＴａｑポリメラーゼからなるＰＣＲ混合物に添加する。この混合物を、ＰＣＲサイクラー内において、９４℃で３分間、６５℃で１分間、６２℃で１分間、５９℃で１分間、５６℃で１分間、５２℃で１分間、５０℃で１分間、また、７２℃で１０分間にわたりインキュベートする。その後、標準的な方法により、該産物を、アガロースゲル電気泳動において泳動させ、該ゲルから、２００～４００のサイズの産物を単離する。

【０３５２】

次いで、各ＶＨ　ＰＣＲ産物を、Ｎ末端およびＣ末端において適切なクローニング制限部位を組み込むプライマーを用いる、標準的なＰＣＲ反応の鋳型として用いる。標準的な方法に従うアガロースゲル電気泳動により、適正なサイズ（ＶＨの場合、約３５０ヌクレオチド）のＤＮＡ断片を単離する。この方法で、十分なＶＨ　ＤＮＡ断片を増幅する。

【０３５３】

ヒト生殖細胞系列抗体のＶＬ配列であるＶｋＩ　Ｌ１（ｈｔｔｐ：／／ｖｂａｓｅ．ｍｒｃ－ｃｐｅ．ｃａｍ．ａｃ．ｕｋ／）を、ＣＤＲＬ１（配列番号３８９）、ＣＤＲＬ２（配列番号３９０）、およびＣＤＲＬ３（配列番号３９１）のフレームワーク環境として選択する。同様に、ヒト生殖細胞系列抗体のＶＬ配列であるＶｋＩＩ　Ａ１７（ｈｔｔｐ：／／ｖｂａｓｅ．ｍｒｃ－ｃｐｅ．ｃａｍ．ａｃ．ｕｋ／）を、ＣＤＲＬ１（配列番号４０３）、ＣＤＲＬ２（配列番号４０４）、およびＣＤＲＬ３（配列番号４０５）のフレームワーク環境として選択するほか、ヒト生殖細胞系列抗体のＶＬ配列であるＶｋＩＩ　Ａ１（ｈｔｔｐ：／／ｖｂａｓｅ．ｍｒｃ－ｃｐｅ．ｃａｍ．ａｃ．ｕｋ／）も、ＣＤＲＬ１（配列番号４５０）、ＣＤＲＬ２（配列番号４５１）、およびＣＤＲＬ３（配列番号４５２）のフレームワーク環境として選択する。各ヒトＶＬには、末端の約１５～２０ヌクレオチドの連なりにおいて重複する複数の縮退オリゴヌクレオチドを合成しなければならない。この目的に適う第２のプライマーはいずれも、アンチセンスプライマーである。オリゴヌクレオチド内における、その後のクローニングに必要とされる制限部位は欠失させる。ＶｋＩ　Ｌ１には、以下のオリゴヌクレオチド：
５’ＰＭ３－ＶＬ－Ａ－ＳａｃＩ（配列番号７５５）
ＣＴＴ　ＧＡＴ　ＧＡＧ　ＣＴＣ　ＣＡＧ　ＡＴＧ　ＡＣＣ　ＣＡＧ　ＴＣＣ　ＣＣＣ
ＡＲＳ　ＴＹＣ　ＭＴＧ　ＴＣＣ　ＲＣＣ　ＴＣＣ　ＧＴＧ　ＧＧＣ　ＧＡＣ　ＡＧＡ
ＧＴＧ　ＡＣＣ
３’ＰＭ３－ＶＬ－Ｂ（配列番号７５６）
ＧＣＣ　ＧＧＧ　ＣＴＴ　ＣＴＧ　ＣＴＧ　ＡＷＡ　ＣＣＡ　ＧＧＣ　ＣＡＣ　ＧＴＴ
ＧＧＴ　ＧＴＣ　ＣＡＣ　ＧＴＴ　ＣＴＧ　ＧＧＡ　ＧＧＣ　ＣＴＴ　ＧＣＡ　ＧＧＴ

ＧＡＹ　ＧＧＴ　ＣＡＣ　ＴＣＴ　ＧＴＣ　ＧＣＣ
５’ＰＭ３－ＶＬ－Ｃ（配列番号７５７）
ＣＡＧ　ＣＡＧ　ＡＡＧ　ＣＣＣ　ＧＧＣ　ＭＡＧ　ＫＣＣ　ＣＣＴ　ＡＡＧ　ＫＣＣ
ＣＴＧ　ＡＴＣ　ＴＡＣ　ＴＣＣ　ＧＣＣ　ＴＣＣ　ＴＡＣ　ＣＧＧ　ＴＡＣ　ＴＣＴ
３’ＰＭ３－ＶＬ－Ｄ（配列番号７５８）
ＣＡＧ　ＧＧＴ　ＧＡＡ　ＧＴＣ　ＧＧＴ　ＧＣＣ　ＧＧＡ　ＣＹＣ　ＧＧＡ　ＧＣＣ
ＧＧＡ　ＧＡＡ　ＣＣＧ　ＧＫＭ　ＡＧＧ　ＣＡＣ　ＧＹＣ　ＡＧＡ　ＧＴＡ　ＣＣＧ
ＧＴＡ　ＧＧＡ
５’ＰＭ３－ＶＬ－Ｅ（配列番号７５９）
ＡＣＣ　ＧＡＣ　ＴＴＣ　ＡＣＣ　ＣＴＧ　ＡＣＣ　ＡＴＣ　ＴＣＣ　ＡＲＣ　ＳＴＧ
ＣＡＧ　ＹＣＴ　ＧＡＧ　ＧＡＣ　ＹＴＣ　ＧＣＣ　ＲＭＧ　ＴＡＣ　ＴＷＣ　ＴＧＣ
ＣＡＧ　ＣＡＧ　ＴＡＣ　ＧＡＣ
３’ＰＭ３－ＶＬ－Ｆ－ＢｓｉＷＩ／ＳｐｅＩ（配列番号７６０）
ＣＧＡ　ＧＴＡ　ＡＣＴ　ＡＧＴ　ＣＧＴ　ＡＣＧ　ＣＴＴ　ＧＡＴ　ＴＴＣ　ＣＡＧ
ＣＴＴ　ＧＧＴ　ＣＣＣ　ＴＣＣ　ＧＣＣ　ＧＡＡ　ＧＧＴ　ＧＴＡ　ＡＧＧ　ＧＴＡ
ＧＧＡ　ＧＴＣ　ＧＴＡ　ＣＴＧ　ＣＴＧ　ＧＣＡ
を用いる。ＶｋＩＩ　Ａ１７の場合、オリゴヌクレオチドは以下：
５’ＰＭ４－ＶＬ－Ａ－ＳａｃＩ（配列番号７６１）
ＣＴＴ　ＧＡＴ　ＧＡＧ　ＣＴＣ　ＣＴＧ　ＡＴＧ　ＡＣＣ　ＣＡＧ　ＴＣＣ　ＣＣＣ
ＣＴＧ　ＴＣＣ　ＣＴＧ　ＣＣＴ　ＧＴＧ　ＡＹＣ　ＣＴＧ　ＧＧＣ　ＳＡＭ　ＣＭＧ
ＧＣＣ　ＴＣＣ　ＡＴＣ　ＴＣＣ　ＴＧＣ　ＣＧＧ
３’ＰＭ４－ＶＬ－Ｂ（配列番号７６２）
ＡＡＡ　ＣＣＡ　ＧＴＧ　ＣＡＧ　ＧＴＡ　ＧＧＴ　ＡＴＴ　ＧＣＣ　ＧＴＴ　ＧＧＡ
ＧＴＧ　ＣＡＣ　ＣＡＧ　ＧＧＡ　ＣＴＧ　ＧＧＡ　ＧＧＡ　ＣＣＧ　ＧＣＡ　ＧＧＡ
ＧＡＴ　ＧＧＡ　ＧＧＣ
５’ＰＭ４－ＶＬ－Ｃ（配列番号７６３）
ＡＣＣ　ＴＡＣ　ＣＴＧ　ＣＡＣ　ＴＧＧ　ＴＴＴ　ＣＷＧ　ＣＡＧ　ＡＧＧ　ＣＣＴ
ＧＧＣ　ＣＡＧ　ＴＣＣ　ＣＣＴ　ＡＲＧ　ＣＫＧ　ＣＴＧ　ＡＴＣ　ＴＡＣ　ＡＣＣ
ＧＴＧ　ＴＣＣ　ＡＡＣ　ＣＧＧ
３’ＰＭ４－ＶＬ－Ｄ（配列番号７６４）
ＣＡＧ　ＧＧＴ　ＧＡＡ　ＧＴＣ　ＧＧＴ　ＧＣＣ　ＧＧＡ　ＧＣＣ　ＧＧＡ　ＧＣＣ
ＡＧＡ　ＧＡＡ　ＣＣＴ　ＧＴＣ　ＡＧＧ　ＣＡＣ　ＧＣＣ　ＧＧＡ　ＧＡＡ　ＣＣＧ
ＧＴＴ　ＧＧＡ　ＣＡＣ　ＧＧＴ
５’ＰＭ４－ＶＬ－Ｅ（配列番号７６５）
ＧＧＣ　ＡＣＣ　ＧＡＣ　ＴＴＣ　ＡＣＣ　ＣＴＧ　ＡＡＧ　ＡＴＣ　ＴＣＣ　ＣＧＧ
ＧＴＧ　ＧＡＧ　ＧＣＣ　ＧＡＡ　ＧＡＴ　ＳＴＧ　ＧＧＣ　ＧＴＧ　ＴＡＣ　ＴＷＴ
ＴＧＣ　ＴＣＣ　ＣＡＧ　ＴＣＣ　ＡＣＣ
３’ＰＭ４－ＶＬ－Ｆ－ＢｓｉＷＩ／ＳｐｅＩ（配列番号７６６）
ＡＣＴ　ＣＡＧ　ＡＣＴ　ＡＧＴ　ＣＧＴ　ＡＣＧ　ＣＴＴ　ＧＡＴ　ＴＴＣ　ＣＡＧ
ＣＴＴ　ＧＧＴ　ＣＣＣ　ＴＣＣ　ＧＣＣ　ＧＡＡ　ＧＧＴ　ＡＧＧ　ＣＡＣ　ＧＴＧ
ＧＧＴ　ＧＧＡ　ＣＴＧ　ＧＧＡ　ＧＣＡ
の通りである。ＶｋＩＩ　Ａ１の場合、オリゴヌクレオチドは以下：
５’ＰＭ８－ＶＬ－Ａ－ＳａｃＩ（配列番号７６７）
ＣＴＴ　ＧＡＴ　ＧＡＧ　ＣＴＣ　ＧＴＧ　ＡＴＧ　ＡＣＣ　ＣＡＧ　ＴＣＴ　ＣＣＡ
ＳＹＣ　ＴＣＣ　ＣＴＧ　ＳＣＴ　ＧＴＧ　ＡＣＴ　ＣＴＧ　ＧＧＣ　ＣＡＧ　ＣＳＧ
ＧＣＣ　ＴＣＣ　ＡＴＣ　ＴＣＴ　ＴＧＣ　ＣＧＧ
３’ＰＭ８－ＶＬ－Ｂ（配列番号７６８）
ＣＣＡ　ＧＴＧ　ＣＡＴ　ＧＡＡ　ＧＧＴ　ＧＴＴ　ＧＴＣ　ＧＴＡ　ＧＧＡ　ＧＴＣ
ＧＡＴ　ＧＧＡ　ＣＴＣ　ＧＧＡ　ＧＧＣ　ＣＣＧ　ＧＣＡ　ＡＧＡ　ＧＡＴ　ＧＧＡ
ＧＧＣ

５’ＰＭ８－ＶＬ－Ｃ（配列番号７６９）
ＡＣＣ　ＴＴＣ　ＡＴＧ　ＣＡＣ　ＴＧＧ　ＴＷＴ　ＣＡＧ　ＣＡＧ　ＡＲＧ　ＣＣＴ
ＧＧＣ　ＣＡＧ　ＹＣＴ　ＣＣＴ　ＭＲＣ　ＣＫＧ　ＣＴＧ　ＡＴＣ　ＴＷＣ　ＣＧＧ
ＧＣＣ　ＴＣＴ　ＡＴＣ　ＣＴＧ　ＧＡＡ
３’ＰＭ８－ＶＬ－Ｄ（配列番号７７０）
ＣＡＧ　ＧＧＴ　ＧＡＡ　ＧＴＣ　ＧＧＴ　ＧＣＣ　ＧＧＡ　ＧＣＣ　ＡＧＡ　ＧＣＣ
ＧＧＡ　ＧＡＡ　ＣＣＧ　ＧＫＣ　ＡＧＧ　ＧＡＹ　ＧＣＣ　ＧＧＡ　ＴＴＣ　ＣＡＧ
ＧＡＴ　ＡＧＡ　ＧＧＣ　ＣＣＧ
５’ＰＭ８－ＶＬ－Ｅ（配列番号７７１）
ＡＣＣ　ＧＡＣ　ＴＴＣ　ＡＣＣ　ＣＴＧ　ＡＭＡ　ＡＴＣ　ＴＭＣ　ＣＳＴ　ＧＴＧ
ＧＡＧ　ＧＣＣ　ＧＡＳ　ＧＡＣ　ＧＴＧ　ＧＳＣ　ＲＹＣ　ＴＡＣ　ＴＡＣ　ＴＧＣ
ＣＡＣ　ＣＡＧ
３’ＰＭ８－ＶＬ－Ｆ－ＢｓｉＷＩ／ＳｐｅＩ（配列番号７７２）
ＡＣＴ　ＣＡＧ　ＡＣＴ　ＡＧＴ　ＣＧＴ　ＡＣＧ　ＣＴＴ　ＧＡＴ　ＴＴＣ　ＣＡＧ
ＣＴＴ　ＧＧＴ　ＣＣＣ　ＴＣＣ　ＧＣＣ　ＧＡＡ　ＧＧＴ　ＧＴＡ　ＡＧＧ　ＧＴＣ
ＣＴＣ　ＧＡＴ　ＧＧＡ　ＣＴＧ　ＧＴＧ　ＧＣＡ　ＧＴＡ　ＧＴＡ
を用いる。これらのプライマーセットの各々は、対応するＶＬ配列全体にわたる。

【０３５４】
各セット内ではプライマーを等量で混合し（例えば、２０μｌのＰＣＲ反応物に対して１μｌずつの各プライマー（２０～１００μＭのプライマー原液））、ＰＣＲ緩衝液、ヌクレオチド、およびＴａｑポリメラーゼからなるＰＣＲ混合物に添加する。この混合物を、ＰＣＲサイクラー内において、９４℃で３分間、６５℃で１分間、６２℃で１分間、５９℃で１分間、５６℃で１分間、５２℃で１分間、５０℃で１分間、また、７２℃で１０分間にわたりインキュベートする。その後、標準的な方法により、該産物を、アガロースゲル電気泳動において泳動させ、該ゲルから、２００～４００のサイズの産物を単離する。

【０３５５】
次いで、各ＶＬ　ＰＣＲ産物を、Ｎ末端およびＣ末端において適切なクローニング制限部位を組み込むプライマーを用いる、標準的なＰＣＲ反応の鋳型として用いる。標準的な方法に従うアガロースゲル電気泳動により、適正なサイズ（ＶＬの場合、約３３０ヌクレオチド）のＤＮＡ断片を単離する。この方法で、十分なＶＬ　ＤＮＡ断片を増幅する。

【０３５６】
次いで、それぞれ、ファージディスプレイベクターであるｐＣｏｍｂ３Ｈ５Ｂｈｉｓ内において、ＶＨ３　３－１１に基づく最終ＶＨ　ＰＣＲ産物（すなわち、ヒト／ヒト化ＶＨのレパートリー）を、ＶｋＩ　Ｌ１に基づく最終ＶＬ　ＰＣＲ産物（すなわち、ヒト／ヒト化ＶＬのレパートリー）と組み合わせ、また、ＶＨ１　１－０２に基づく最終ＶＨ　ＰＣＲ産物（すなわち、ヒト／ヒト化ＶＨのレパートリー）を、ＶｋＩＩ　Ａ１７に基づく最終ＶＬ　ＰＣＲ産物（すなわち、ヒト／ヒト化ＶＬのレパートリー）と組み合わせ、また、ＶＨ１　１－０３に基づく最終ＶＨ　ＰＣＲ産物（すなわち、ヒト／ヒト化ＶＨのレパートリー）を、ＶｋＩＩ　Ａ１に基づく最終ＶＬ　ＰＣＲ産物（すなわち、ヒト／ヒト化ＶＬのレパートリー）と組み合わせる。これら３つのＶＨ－ＶＬの組合せにより、そこから（線維状ファージ上における提示後に）抗ＰＳＭＡ結合剤が、以下の通りに、選択、スクリーニング、同定、および確認される、機能的ｓｃＦｖの３つの異なるライブラリーを形成する。

【０３５７】
４５０ｎｇの軽鎖断片（ＳａｃＩ－ＳｐｅＩにより消化した）を、１４００ｎｇのファージミドであるｐＣｏｍｂ３Ｈ５Ｂｈｉｓ（ＳａｃＩ－ＳｐｅＩにより消化した；大型断片）とライゲーションする。次いで、結果として得られる抗体組合せライブラリーを、電気穿孔（２．５ｋＶ、０．２ｃｍのギャップキュベット、２５μＦＤ、２００オーム；Ｂｉｏｒａｄ社製ジーンパルサー）により、３００μｌのエレクトロコンピテント大腸菌Ｘ

ＸＬ１　Ｂｌｕｅ細胞内へと形質転換し、その結果として、サイズが個別クローン10^7個を超えるライブラリーを得る。１時間にわたる表現型発現の後、陽性の形質転換体を、一晩にわたり、１００ｍｌの液体スーパーブロース（ＳＢ）培地中においてｐＣｏｍｂ３Ｈ５ＢＨｉｓベクターによりコードされるカルベニシリン耐性について選択する。次いで、遠心分離により細胞を回収し、市販されるプラスミド調製キット（Ｑｉａｇｅｎ社製）を用いて、プラスミド調製を実施する。

【０３５８】

ＶＬライブラリーを含有する、２８００ｎｇのこのプラスミドＤＮＡ（ＸｈｏＩ－ＢｓｔＥＩＩで消化した；大型断片）を、９００ｎｇの重鎖Ｖ断片（ＸｈｏＩ－ＢｓｔＥＩＩで消化した）とライゲーションし、再度、電気穿孔（２．５ｋＶ、０．２ｃｍのギャップキュベット、２５μＦＤ、２００オーム；Ｂｉｏｒａｄ社製ジーンパルサー）により、エレクトロコンピテント大腸菌ＸＬ１　Ｂｌｕｅ細胞による２つの３００μｌアリコート中へと形質転換し、その結果として、サイズが個別クローン10^7個を超える、全ＶＨ－ＶＬ　ｓｃＦｖ（単鎖可変断片）ライブラリーを得る。

【０３５９】

表現型を発現させ、カルベニシリンに対して緩徐に適応させた後で、抗体ライブラリーを含有する大腸菌細胞を、ＳＢ－カルベニシリン（５０μｇ／ｍＬのカルベニシリンを伴うＳＢ）選択培地へと移す。次いで、抗体ライブラリーを含有する大腸菌細胞に、感染用量である10^{12}個のヘルパーファージＶＣＳＭ１３粒子を感染させ、その結果として、線維状Ｍ１３ファージを生成および分泌させるが、この場合、ファージ粒子は、ｓｃＦｖ断片をコードする一本鎖のｐＣｏｍｂ３Ｈ５ＢＨｉｓ－ＤＮＡを含有し、ファージコートタンパク質ＩＩＩへの翻訳融合体として、対応するｓｃＦｖタンパク質を提示する。抗体ライブラリーを提示するこのファージプールを用いて、抗原結合実体を選択する。

【０３６０】

この目的のために、ＰＥＧ８０００／ＮａＣｌ沈殿および遠心分離により、個々の培養物上清から、クローニングされたｓｃＦｖレパートリーを保有するファージライブラリーを回収する。約10^{11}～10^{12}個のｓｃＦｖファージ粒子を、０．４ｍｌのＰＢＳ／０．１％ＢＳＡ中に再懸濁させ、緩徐に撹拌しながら、氷上で１時間にわたり、ＰＳＭＡ陽性ヒト前立腺癌細胞株ＬＮＣａＰ（ＡＴＣＣ　Ｎｏ．ＣＲＬ－１７４０）と共にインキュベートする。これらのＬＮＣａＰ細胞を、あらかじめ遠心分離により回収し、ＰＢＳ中で洗浄し、ＰＢＳ／１％ＦＣＳ（０．０５％Ｎａアジドを含有する）中に再懸濁させる。ＬＮＣａＰ細胞に特異的に結合しないｓｃＦｖファージは、ＰＢＳ／１％ＦＣＳ（０．０５％Ｎａアジドを含有する）を伴う最大５回にわたる洗浄ステップにより除去する。洗浄後、ｐＨ２．２のＨＣｌ－グリシン中で細胞を再懸濁させる（その後のボルテクシングを伴う１０分間にわたるインキュベーション）ことにより、細胞から結合実体を溶出させ、ｐＨ１２の２Ｍトリスにより中和させた後に、溶出物を用いて、新鮮な未感染の大腸菌ＸＬ１　Ｂｌｕｅ培養物に感染させる（ＯＤ６００＞０．５）。ヒト／ヒト化ｓｃＦｖ断片をコードするファージミドコピーの形質導入に成功した大腸菌細胞を含有する大腸菌培養物を、さらに、カルベニシリン耐性について選択し、その後、これにＶＣＭＳ　１３ヘルパーファージを感染させて、抗体ディスプレイおよびｉｎ　ｖｉｔｒｏにおける選択の第２ラウンドを開始させる。通常、計４～５ラウンドにわたり選択を実施する。

【０３６１】

ＰＳＭＡに特異的な結合剤をスクリーニングするため、選択後、大腸菌培養物から、４～５ラウンドのパニングに対応するプラスミドＤＮＡを単離する。可溶性のｓｃＦｖタンパク質を作製するため、プラスミドからＶＨ－ＶＬ－ＤＮＡ断片を切り出す（ＸｈｏＩ－ＳｐｅＩ）。発現構築物（すなわち、ｓｃＦｖ）が、ｓｃＦｖとＨｉｓ６タグとの間にＦｌａｇタグ（ＤＹＫＤＤＤＤＫ）を包含し、また、さらなるファージタンパク質が欠失されている点で、元のｐＣｏｍｂ３Ｈ５ＢＨｉｓとは異なるプラスミドである、ｐＣｏｍｂ３Ｈ５ＢＦｌａｇ／Ｈｉｓ内への同じ制限部位により、これらの断片をクローニングした。ライゲーション後、プラスミドＤＮＡの各プール（パニングのラウンドが異なる）を、

熱ショックコンピテント大腸菌のＴＧ１株またはＸＬＩ　ｂｌｕｅ株１００μｌ中へと形質転換し、カルベニシリンＬＢ寒天上へと播種する。単一のコロニーを採取して、１００μｌのＬＢカルベニシリン（５０ｕｇ／ｍｌのカルベニシリン）中へと播種する。

【０３６２】

ＶＬセグメントおよびＶＨセグメントを含有するｐＣｏｍｂ３Ｈ５ＢＦｌａｇ／Ｈｉｓにより形質転換された大腸菌は、１ｍＭ　ＩＰＴＧにより誘導した後で、十分な量で可溶性のｓｃＦｖを生成する。適切なシグナル配列により、ｓｃＦｖ鎖はペリプラズム内へと移出され、そこで、機能的な立体構造へと折り畳まれる。

【０３６３】

小スケールのペリプラズム調製物用に、形質転換プレートから単一の大腸菌ＴＧ１株による細菌コロニーを採取し、２０ｍＭ　$MgCl_2$および５０μｇ／ｍｌのカルベニシリンを補充したＳＢ培地（例えば、１０ｍｌ）中で培養する（また、回収後、ＰＢＳ（例えば、１ｍｌ）中に再溶解させる）。－７０℃における凍結および３７℃における融解の４ラウンドを介する温度ショックにより細菌の外膜を破壊し、ｓｃＦｖを包含する可溶性のペリプラズムタンパク質を上清中へと放出させる。遠心分離により、完全細胞および細胞破砕物を除去した後で、抗ＰＳＭＡ　ｓｃＦｖを含有する上清を回収し、以下のＰＳＭＡ特異的結合剤の同定に用いる。

【０３６４】

ＰＳＭＡに対するｓｃＦｖの結合は、ＰＳＭＡ陽性ヒト前立腺癌細胞株であるＬＮＣａＰ（ＡＴＣＣ受託番号ＣＲＬ－１７４０）細胞に対するフローサイトメトリーにより調べる。細菌を増殖させない、上記で説明した、小スケールのペリプラズム調製物を、陰性対照として用いる。

【０３６５】

フローサイトメトリーのため、２．５×10^5個の細胞を、５０μｌのｓｃＦｖペリプラズム調製物、または２％ＦＣＳを伴う５０μｌのＰＢＳ中に５μｇ／ｍｌの精製ｓｃＦｖと共にインキュベートする。ｓｃＦｖの結合は、２％ＦＣＳを伴う５０μｌのＰＢＳ中に２μｇ／ｍｌの抗Ｈｉｓ抗体（ドイツ、ヒルデン、Ｑｉａｇｅｎ　ＧｍｂＨ社製、ＢＳＡ非含有、ペンタＨｉｓ抗体）により検出する。第２ステップの試薬として、アフィニティー精製Ｒ－フィコエリトリンコンジュゲートヤギ抗マウスＩｇＧ（Ｆｃガンマ断片特異的）Ｆ（ａｂ’）２断片を、２％ＦＣＳ（ドイツ、ハンブルグ、Ｄｉａｎｏｖａ社製）を伴う５０μｌのＰＢＳ中において１：１００に希釈して用いた。試料は、ＦＡＣＳｓｃａｎ（ドイツ、ハイデルベルク、ＢＤ　ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ社製）上において測定する。

【０３６６】

次いで、好ましい特性およびアミノ酸配列について、単一のクローンを解析する。Gly_4Ser_1リンカーを介して、それらを、ＣＤ３特異性ｓｃＦｖであるＩ２Ｃ（配列番号１８５）、または本発明の他の任意のＣＤ３特異性ｓｃＦｖと接合することにより、ＰＳＭＡ特異的ｓｃＦｖを、組換え二重特異性単鎖抗体へと転換し、その結果として、例えば、ドメイン配列VH_{PSMA}－$(Gly_4Ser_1)_3$－VL_{PSMA}－Gly_4Ser_1－VH_{CD3}－$(Gly_4Ser_1)_3$－VL_{CD3}もしくはVL_{PSMA}－$(Gly_4Ser_1)_3$－VH_{PSMA}－Gly_4Ser_1－VH_{CD3}－$(Gly_4Ser_1)_3$－VL_{CD3}、または代替的なドメイン配列を伴う構築物を得る。ＣＨＯ細胞内において発現させるには、（ｉ）コンセンサスのコザック配列内に埋め込まれた開始コドンを含む、Ｎ末端における免疫グロブリン重鎖リーダーのコード配列、また、（ｉｉ）停止コドンを後続させる、Ｃ末端におけるHis_6タグのコード配列の両方を、二重特異性単鎖抗体をコードするヌクレオチド配列にインフレームで結合させた後で、遺伝子合成により結果として得られるＤＮＡ断片を、発現ベクターであるｐＥＦ－ＤＨＦＲ（Ｒａｕｍら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ　５０（２００１）、１４１～１５０）の多重クローニング部位内へと挿入する。本実施例の２４．６および２４．７で説明した通りに、作製した発現プラスミドのトランスフェクション、異種間特異的二重特異

性抗体構築物によるタンパク質の発現および精製を実施する。他のすべての最新手順は、標準的なプロトコール（Ｓａｍｂｒｏｏｋら、「Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ」、第３版、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（２００１））に従い実施する。

【０３６７】

異種間特異的二重特異性抗体構築物を発現する、トランスフェクト細胞に由来する培養物上清に、フローサイトメトリーによる結合解析を施すことにより、機能的な二重特異性単鎖抗体構築物を同定する。本実施例の２４．７章において説明した通り、ヒトＰＳＭＡ陽性前立腺癌細胞株であるＬＮＣａＰ（ＡＴＣＣ受託番号ＣＲＬ－１７４０）に対してフローサイトメトリーによる解析を実施する。

【０３６８】

ヒトＣＤ３およびマカクザルＣＤ３、ならびにＰＳＭＡに対する二重特異性結合を示す構築物だけを、さらなる使用のために選択する。

【０３６９】

ＰＳＭＡ陽性標的細胞に対して、エフェクターＴ細胞により誘発される、作製された異種間特異的二重特異性単鎖抗体構築物の細胞傷害活性は、本実施例の２４．８で説明した通りに解析する。ヒトＰＳＭＡ陽性ヒト前立腺癌細胞株であるＬＮＣａＰ（ＡＴＣＣ受託番号ＣＲＬ－１７４０）を、標的細胞の供給源として用いる。ＰＳＭＡ陽性標的細胞に対して、エフェクターＴ細胞による細胞傷害活性を強力に動員する構築物だけを、さらなる使用のために選択する。

【実施例２５】

【０３７０】

２５．ＰＳＭＡおよびＣＤ３に対する異種間特異的二重特異性単鎖抗体分子についてのエピトープマッピング

２５．１．ヒト／ラットＰＳＭＡキメラを発現するＣＨＯ細胞の作製

ＰＳＭＡ異種間特異的二重特異性単鎖抗体分子の結合エピトープをマッピングするため、２つの異なる種に由来するＰＳＭＡにより、キメラＰＳＭＡタンパク質を作製した。この手法は、１つの種に由来するＰＳＭＡタンパク質だけが抗体により認識されることを必要とする。本実施例では、被験ＰＳＭＡ異種間特異的二重特異性単鎖抗体分子が結合しないドブネズミのＰＳＭＡを用いて、ヒトＰＳＭＡとのキメラを作製した。したがって、ＰＳＭＡ異種間特異的二重特異性単鎖抗体の結合エピトープを含有する領域内においてキメラを作製することにより、それぞれのＰＳＭＡ構築物に対する前記単鎖抗体の結合を喪失させる。

【０３７１】

ＧｅｎＢａｎｋで公開されているヒトＰＳＭＡのコード配列（受託番号ＮＭ＿００４４７６）、また、ラットＰＳＭＡのコード配列（ＮＭ＿０５７１８５、ドブネズミ葉酸ヒドロラーゼ（Ｆｏｌｈ１）、ｍＲＮＡ；米国国立バイオテクノロジー情報センター、ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖ／ｅｎｔｒｅｚ）を用いて、キメラ構築物を作製した。

【０３７２】

標準的なプロトコールに従う遺伝子合成により、７つのキメラｃＤＮＡ構築物によるセットをデザインおよび作製した。構築物内において、それぞれ、アミノ酸１４０～１６９、１９１～２５８、２８１～２８４、３００～３４４、５８９～６１７、６８３～６９０、および７１６～７５０に対応するコード配列のセグメントを、ラットＰＳＭＡの相同配列に置換した。

【０３７３】

上記で説明した通りにキメラＰＳＭＡ構築物を作製し、以下の表９に示す通りにこれを命名した。

【０３７４】

【表９】

表9: キメラPSMA構築物の呼称

配列番号(ヌクレオチド/タンパク質)	呼称
1033/1034	huPSMArat140-169
1035/1036	huPSMArat191-258
1037/1038	huPSMArat281-284
1039/1040	huPSMArat300-344
1041/1042	huPSMArat598-617
1043/1044	huPSMArat683-690
1045/1046	huPSMArat716-750

【０３７５】

遺伝子合成断片は、まず、真核細胞内において該構築物を発現させるためのコザック部位、次いで、キメラＰＳＭＡタンパク質のコード配列、次いで、インフレームでＦＬＡＧタグのコード配列、および終止コドンを含有するようにデザインした。遺伝子合成断片はまた、該断片の始点および終点において制限部位を導入するようにもデザインした。５’端においてＥｃｏＲＩ、また、３’端においてＳａｌＩの制限部位を導入し、以下のクローニング手順で用いた。遺伝子合成断片内におけるコード配列のサイレント突然変異により、望ましくない内部制限部位を除去した。標準的なプロトコールに従い、ＥｃｏＲＩおよびＳａｌＩを介して、遺伝子合成断片を、ｐＥＦ－ＤＨＦＲ（ｐＥＦ－ＤＨＦＲは、Ｒａｕｍら、Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ ５０（２００１）、１４１～１５０において説明されている）と称するプラスミド内へとクローニングした。標準的なプロトコール（Ｓａｍｂｒｏｏｋら、「Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ」、第３版、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（２００１））に従い、前述の手順を実施した。真核細胞内において該構築物を発現させるため、ヌクレオチド配列を検証したクローンをＤＨＦＲ欠損ＣＨＯ細胞内へとトランスフェクトした。Ｋａｕｆｍａｎｎ Ｒ．Ｊ．（１９９０）、Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｅｎｚｙｍｏｌ．１８５、５３７～５６６により説明される通り、ＤＨＦＲ欠損ＣＨＯ細胞内において、真核細胞内のタンパク質発現を実施した。メトトレキサート（ＭＴＸ）濃度を、最高２０ｎＭ ＭＴＸの最終濃度まで上昇させることにより、該構築物の遺伝子増幅を誘導した。

【０３７６】

２５．２．キメラＰＳＭＡタンパク質を用いる、ＰＳＭＡおよびＣＤ３に対する異種間特異的二重特異性単鎖抗体分子をエピトープマッピングするための、フローサイトメトリーによる結合解析

ＰＳＭＡ異種間特異的二重特異性単鎖抗体構築物の結合エピトープを決定するため、ＦＡＣＳ解析を実施した。この目的のため、実施例２５．１で説明したヒト／ラットキメラＰＳＭＡ分子をトランスフェクトしたＣＨＯ細胞を用いた。二重特異性単鎖抗体構築物を発現するＣＨＯ細胞の上清によるＦＡＣＳ解析は、本明細書で説明する通りに実施した。ＰＳＭＡ異種間特異的二重特異性単鎖抗体構築物の結合の検出は、マウスペンタＨｉｓ抗体、また、第２段階の試薬として、フィコエリトリンにコンジュゲートしたＦｃガンマ特異的抗体を用いて実施した。トランスフェクトされなかった細胞の上清を、陰性対照として用いた。

【０３７７】

図５３に示す通り、被験ＰＳＭＡ異種間特異的二重特異性単鎖抗体構築物はすべて、キメラ構築物であるｈｕＰＳＭＡｒａｔ１４０～１６９、ｈｕＰＳＭＡｒａｔ１９１～２５８、ｈｕＰＳＭＡｒａｔ２８１～２８４、ｈｕＰＳＭＡｒａｔ６８３～６９０、およびｈ

ｕＰＳＭＡｒａｔ７１６～７５０に対する結合を示した。図５３にさらに示す通り、ＰＳＭＡ異種間特異的二重特異性単鎖抗体構築物であるＰＭ８４－Ｄ７×Ｉ２Ｃ、ＰＭ２９－Ｇ１×Ｉ２Ｃ、およびＰＭ４９－Ｂ９×Ｉ２Ｃについては、構築物であるｈｕＰＳＭＡｒａｔ３００～３４４に対する結合の欠如がみられ、これは、ヒトＰＳＭＡのアミノ酸３００～３４４の領域内にこれらの構築物の主要な結合エピトープが存在することを裏付ける。これもまた図５３に示される通り、ＰＳＭＡ異種間特異的二重特異性単鎖抗体構築物であるＰＭ３４－Ｃ７×Ｉ２Ｃについては、構築物であるｈｕＰＳＭＡｒａｔ５９８～６１７に対する結合の欠如がみられ、これは、ヒトＰＳＭＡのアミノ酸５９８～６１７の領域内にこれらの構築物の主要な結合エピトープが存在することを裏付ける。

【実施例２６】

【０３７８】

２６．ペプチド走査法を用いるエピトープマッピング

２つのＰＳＭＡ ＢｉＴＥ抗体であるＰＭ ７６－Ｂ１０×Ｉ２ＣおよびＰＭ ７６－Ａ９×Ｉ２Ｃは、ラットＰＳＭＡと交差反応性であったため、ヒト－ラットＰＳＭＡキメラを用いてマッピングから除外した。同様に、ヒト－ラットＰＳＭＡキメラに対する、ＰＳＭＡ ＢｉＴＥ抗体であるＰＭ Ｆ１－Ａ１０×Ｉ２Ｃの結合シグナルは微弱にすぎ、エピトープマッピングのための信頼性に欠けていた。これらの３つのＰＳＭＡ ＢｉＴＥ抗体を、ペプチド走査に基づく代替的なエピトープマッピング法（Ｐｅｐｓｃａｎ社）にかけた。Ｐｅｐｓｃａｎでは、所与のタンパク質の重複するペプチドを用い、ＥＬＩＳＡ（酵素結合免疫吸着）法により、固定化させたペプチドに対する抗体の結合を解析する。ＰＳＭＡ ＢｉＴＥ抗体によるエピトープマッピング実験は、Ｐｅｐｓｃａｎ社（オランダ、レリスタッド）で実施した。該方法についての詳細な説明は、別所（Ｂｅｒｎａｒｄら、２００４、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．、２７９、２４３１３～２２；Ｔｅｅｌｉｎｇら、２００６、Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ．、１７７、３６２～７１）にみられる。略述すると、ヒトＰＳＭＡの細胞外アミノ酸配列全体にわたり、１５マーの各近傍ペプチドと１４アミノ酸ずつ重複する、６９３の異なる１５マーのペプチドを合成した。これらのペプチドを、３８４ウェルプレートのフォーマットによるＥＬＩＳＡウェルにコーティングした。この一連の実験のため、それぞれのＢｉＴＥ抗体候補の抗ＰＳＭＡｓｃＦｖ（ＢｉＴＥ抗体ＰＭ ７６－Ａ９×Ｉ２ＣのためのｓｃＦｖ ＭＰ９０７６－Ａ９；ＢｉＴＥ抗体ＰＭ ７６－Ｂ１０×Ｉ２ＣのためのｓｃＦｖ ＭＰ９０７６－Ｂ１０；ＢｉＴＥ抗体ＰＭ Ｆ１－Ａ１０×Ｉ２ＣのためのｓｃＦｖ Ｆ１－Ａ１０）を大腸菌内で作製し、ＥＬＩＳＡ用のペリプラズム粗抽出物として用いた。この目的で、７ｍｌのペリプラズム粗抽出物を、ドライアイスに添えて、Ｐｅｐｓｃａｎ社（オランダ）へと送付した。このアッセイでは、ｓｃＦｖによる対応物を用いることにより、ＢｉＴＥ抗体のうちの、第２のＰＳＭＡに結合特異性でない抗体に由来するシグナルを拾い上げることから、標的結合剤のＰＳＭＡ結合エピトープについての誤解を招来する危険性を最小化した。該ｓｃＦｖをペプチドと共にインキュベートし、抗Ｈｉｓ抗体を用いて特異的結合を検出した。３８４ウェルＥＬＩＳＡリーダーにより結合シグナルを測定した。図５４、５５、および５６に結果を示す。

【０３７９】

ＰＳＭＡ ＢｉＴＥ抗体を作製するのに用いた３つの抗ＰＳＭＡ ｓｃＦｖ抗体（ＢｉＴＥ抗体ＰＭ ７６－Ａ９×Ｉ２ＣのためのｓｃＦｖ ＭＰ９０７６－Ａ９；ＢｉＴＥ抗体ＰＭ ７６－Ｂ１０×Ｉ２ＣのためのｓｃＦｖ ＭＰ９０７６－Ｂ１０；ＢｉＴＥ抗体ＰＭ Ｆ１－Ａ１０×Ｉ２ＣのためのｓｃＦｖ Ｆ１－Ａ１０）のうち、明らかに２つ（ＭＰ９０７６－Ａ９およびＭＰ９０７６－Ｂ１０）は、ヒトＰＳＭＡに類似する優性エピトープに結合した。この知見は、２つのｓｃＦｖ抗体の密接な相同性、また、それらの６つのＣＤＲにおける配列同一性により裏付けられる。ペプチド結合シグナルは、Ｔｈｒ３３４～Ｔｈｒ３３９におけるコアエピトープを指し示す。図５７に示す通り、この配列は、ヒトＰＳＭＡの頂端ドメインの露出ループに位置する。ｓｃＦｖ Ｆ１－Ａ１０の場合、優性エピトープは、これもまた頂端ドメインに局在化する配列ＬＦＥＰＰＰＰＧＹＥＮ

ＶＳ（ヒトＰＳＭＡのアミノ酸１４３～１５５）内において検出することができた。個別のペプチドに対する、３つの抗体断片であるＭＰ９０７６－Ａ９、ＭＰ９０７６－Ｂ１０、およびＦ１－Ａ１０による強力な結合は、炭水化物部分ではなく、直鎖状のタンパク質によるエピトープに対する認識を示す。

【０３８０】

【表１０】

配列番号	名称	供給源	種類	配列
1.	ヒトCD3ε細胞外ドメイン	ヒト	アミノ酸	QDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKE FSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMD
2.	ヒトCD3ε 1-27	ヒト	アミノ酸	QDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILT
3.	コモンマーモセットCD3ε細胞外ドメイン	コモンマーモセット	アミノ酸	QDGNEEMGDTTQNPYKVSISGTTVTLTCPRYDGHEIKWLVNSQNKEGHEDHLLLEDFSEMEQSGY YACLSKETPAEEASHYLYLKARVCENCVEVD
4.	コモンマーモセットCD3ε 1-27	コモンマーモセット	アミノ酸	QDGNEEMGDTTQNPYKVSISGTTVTLT
5.	ワタボウシタマリンCD3ε細胞外ドメイン	ワタボウシタマリン	アミノ酸	QDGNEEMGDTTQNPYKVSISGTTVTLTCPRYDGHEIKWLVNSQNKEGHEDHLLLEDFSEMEQSGY YACLSKETPAEEASHYLYLKARVCENCVEVD
6.	ワタボウシタマリンCD3ε 1-27	ワタボウシタマリン	アミノ酸	QDGNEEMGDTTQNPYKVSISGTTVTLT
7.	コモンリスザルCD3ε細胞外ドメイン	コモンリスザル	アミノ酸	QDGNEEIGDTTQNPYKVSISGTTVTLTCPRYDGQEIKWLVNDQNKEGHEDHLLLEDFSEMEQSGY YACLSKETPTEEASHYLYLKARVCENCVEVD
8.	コモンリスザルCD3ε 1-27	コモンリスザル	アミノ酸	QDGNEEIGDTTQNPYKVSISGTTVTLT
9.	F6AのCDR-L1	人工	アミノ酸	GSSTGAVTSGYYPN
10.	F6AのCDR-L2	人工	アミノ酸	GTKFLAP
11.	F6AのCDR-L3	人工	アミノ酸	ALWYSNRWV
12.	F6AのCDR-H1	人工	アミノ酸	IYAMN
13.	F6AのCDR-H2	人工	アミノ酸	RIRSKYNNYATYYADSVKS
14.	F6AのCDR-H3	人工	アミノ酸	HGNFGNSYVSFFAY
15.	F6AのVH	人工	アミノ酸	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNIYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSFFAYWGQGTLVTVSS
16.	F6AのVH	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATATCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAAGCAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACG TATCCTTCTTCGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
17.	F6AのVL	人工	アミノ酸	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
18.	F6AのVL	人工	ヌクレオチド	CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTG TGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTC AGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGA ATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
19.	F6AのVH-P	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNIYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSFFAYWGQGTLVTVSS
20.	F6AのVH-P	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATATCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAAGCAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACG TATCCTTCTTCGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
21.	F6AのVL-P	人工	アミノ酸	ELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
22.	F6AのVL-P	人工	ヌクレオチド	GAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTG TGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTC AGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGA ATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
23.	F6AのVH-VL	人工	アミノ酸	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNIYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSFFAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
24.	F6AのVH-VL	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATATCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAAGCAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACG TATCCTTCTTCGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCT GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT ATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACT ACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
25.	F6AのVH-VL-P	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNIYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSFFAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
26.	F6AのVH-VL-P	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATATCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAAGCAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACG TATCCTTCTTCGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCT GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT ATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACT ACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT

				CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
27.	H2C の CDR-L1	人工	アミノ酸	GSSTGAVTSGYYPN
28.	H2C の CDR-L2	人工	アミノ酸	GTKFLAP
29.	H2C の CDR-L3	人工	アミノ酸	ALWYSNRWV
30.	H2C の CDR-H1	人工	アミノ酸	KYAMN
31.	H2C の CDR-H2	人工	アミノ酸	RIRSKYNNYATYYADSVKD
32.	H2C の CDR-H3	人工	アミノ酸	HGNFGNSYISYWAY
33.	H2C の VH	人工	アミノ酸	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS
34.	H2C の VH	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACA TATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
35.	H2C の VL	人工	アミノ酸	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
36.	H2C の VL	人工	ヌクレオチド	CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTG TGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTC AGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGA ATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
37.	H2C の VH-P	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS
38.	H2C の VH-P	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGCGAACTTCGGTAATAGCTACA TATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
39.	H2C の VL-P	人工	アミノ酸	ELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
40.	H2C の VL-P	人工	ヌクレオチド	GAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTG TGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTC AGGCACCCCCTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGA ATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
41.	H2C の VH-VL	人工	アミノ酸	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
42.	H2C の VH-VL	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACA TATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCT GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT ATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACT ACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
43.	H2C の VH-VL-P	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
44.	H2C の VH-VL-P	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACA TATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCT GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT ATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACT ACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
45.	H1E の CDR-L1	人工	アミノ酸	GSSTGAVTSGYYPN
46.	H1E の CDR-L2	人工	アミノ酸	GTKFLAP
47.	H1E の CDR-L3	人工	アミノ酸	ALWYSNRWV
48.	H1E の CDR-H1	人工	アミノ酸	SYAMN
49.	H1E の CDR-H2	人工	アミノ酸	RIRSKYNNYATYYADSVKG
50.	H1E の CDR-H3	人工	アミノ酸	HGNFGNSYLSFWAY
51.	H1E の VH	人工	アミノ酸	EVQLVESGGGLEQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSFWAYWGQGTLVTVSS
52.	H1E の VH	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGAGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATTCGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACC TATCCTTCTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTC
53.	H1E の VL	人工	アミノ酸	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
54.	H1E の VL	人工	ヌクレオ	CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTG

			チド	TGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTC AGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGA ATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
55.	H1E の VH-P	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLEQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSFWAYWGQGTLVTVSS
56.	H1E の VH-P	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGAGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATTCGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGGGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACC TATCCTTCTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
57.	H1E の VL-P	人工	アミノ酸	ELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
58.	H1E の VL-P	人工	ヌクレオチド	GAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTG TGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTC AGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGA ATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
59.	H1E の VH-VL	人工	アミノ酸	EVQLVESGGGLEQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSFWAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
60.	H1E の VH-VL	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGAGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATTCGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGGGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACC TATCCTTCTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCT GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT ATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACT ACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
61.	H1E の VH-VL-P	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLEQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSFWAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
62.	H1E の VH-VL-P	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGAGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATTCGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGGGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACC TATCCTTCTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCT GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT ATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACT ACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
63.	G4H の CDR-L1	人工	アミノ酸	GSSTGAVTSGYYPN
64.	G4H の CDR-L2	人工	アミノ酸	GTKFLAP
65.	G4H の CDR-L3	人工	アミノ酸	ALWYSNRWV
66.	G4H の CDR-H1	人工	アミノ酸	RYAMN
67.	G4H の CDR-H2	人工	アミノ酸	RIRSKYNNYATYYADSVKG
68.	G4H の CDR-H3	人工	アミノ酸	HGNFGNSYLSYFAY
69.	G4H の VH	人工	アミノ酸	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSYFAYWGQGTLVTVSS
70.	G4H の VH	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATCGCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGGGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACT TATCCTACTTCGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
71.	G4H の VL	人工	アミノ酸	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
72.	G4H の VL	人工	ヌクレオチド	CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTG TGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTC AGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGA ATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
73.	G4H の VH-P	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSYFAYWGQGTLVTVSS
74.	G4H の VH-P	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATCGCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGGGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACT TATCCTACTTCGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
75.	G4H の VL-P	人工	アミノ酸	ELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
76.	G4H の VL-P	人工	ヌクレオチド	GAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTG TGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTC AGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGA

10 20 30 40

				ATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
77.	G4H の VH-VL	人工	アミノ酸	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSYFAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
78.	G4H の VH-VL	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATCGCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGGGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACT TATCCTACTTCGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCT GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT ATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACT ACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
79.	G4H の VH-VL-P	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSYFAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
80.	G4H の VH-VL-P	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATCGCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGGGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACT TATCCTACTTCGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCT GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT ATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACT ACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
81.	A2J の CDR-L1	人工	アミノ酸	RSSTGAVTSGYYPN
82.	A2J の CDR-L2	人工	アミノ酸	ATDMRPS
83.	A2J の CDR-L3	人工	アミノ酸	ALWYSNRWV
84.	A2J の CDR-H1	人工	アミノ酸	VYAMN
85.	A2J の CDR-H2	人工	アミノ酸	RIRSKYNNYATYYADSVKK
86.	A2J の CDR-H3	人工	アミノ酸	HGNFGNSYLSWWAY
87.	A2J の VH	人工	アミノ酸	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNVYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKKRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSWWAYWGQGTLVTVSS
88.	A2J の VH	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATGTCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAAAGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGCAACTTCGGTAATAGCTACT TATCCTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
89.	A2J の VL	人工	アミノ酸	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGATDMRPSGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
90.	A2J の VL	人工	ヌクレオチド	CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTG TCGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTC AGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGCCACTGACATGAGGCCCTCTGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGA ATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
91.	A2J の VH-P	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNVYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKKRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSWWAYWGQGTLVTVSS
92.	A2J の VH-P	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATGTCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAAAGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACT TATCCTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
93.	A2J の VL-P	人工	アミノ酸	ELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGATDMRPSGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
94.	A2J の VL-P	人工	ヌクレオチド	GAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTG TCGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTC AGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGCCACTGACATGAGGCCCTCTGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGA ATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
95.	A2J の VH-VL	人工	アミノ酸	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNVYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKKRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSWWAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGATDM RPSGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
96.	A2J の VH-VL	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATGTCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAAAGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACT TATCCTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCT GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT ATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTCGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACT ACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGCCACTGACATG AGGCCCTCTGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
97.	A2J の VH-VL-P	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNVYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS

				VKKRPTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSWWAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGATDM RPSGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
98.	A2J の VH-VL-P	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATGTCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAAAGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACT TATCCTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCT GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT ATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTCGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACT ACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGCCACTGACATG AGGCCCTCTGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
99.	E1L の CDR-L1	人工	アミノ酸	GSSTGAVTSGYYPN
100.	E1L の CDR-L2	人工	アミノ酸	GTKFLAP
101.	E1L の CDR-L3	人工	アミノ酸	ALWYSNRWV
102.	E1L の CDR-H1	人工	アミノ酸	KYAMN
103.	E1L の CDR-H2	人工	アミノ酸	RIRSKYNNYATYYADSVKS
104.	E1L の CDR-H3	人工	アミノ酸	HGNFGNSYTSYYAY
105.	E1L の VH	人工	アミノ酸	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSYYAYWGQGTLVTVSS
106.	E1L の VH	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACCGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGC GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAATCGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACA CATCCTACTACGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
107.	E1L の VL	人工	アミノ酸	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
108.	E1L の VL	人工	ヌクレオチド	CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTG TGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTC AGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGA ATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
109.	E1L の VH-P	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSYYAYWGQGTLVTVSS
110.	E1L の VH-P	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGCAATGCGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAATCGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACA CATCCTACTACGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
111.	E1L の VL-P	人工	アミノ酸	ELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
112.	E1L の VL-P	人工	ヌクレオチド	GAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTG TGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTC AGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGA ATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
113.	E1L の VH-VL	人工	アミノ酸	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSYYAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
114.	E1L の VH-VL	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAATCGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACA CATCCTACTACGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCT GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT ATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACT ACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
115.	E1L の VH-VL-P	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSYYAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
116.	E1L の VH-VL-P	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAATCGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACA CATCCTACTACGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCT GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT ATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACT ACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
117.	E2M の CDR-L1	人工	アミノ酸	RSSTGAVTSGYYPN
118.	E2M の CDR-L2	人工	アミノ酸	ATDMRPS
119.	E2M の CDR-L3	人工	アミノ酸	ALWYSNRWV
120.	E2M の CDR-H1	人工	アミノ酸	GYAMN

121.	E2M の CDR-H2	人工	アミノ酸	RIRSKYNNYATYYADSVKE
122.	E2M の CDR-H3	人工	アミノ酸	HRNFGNSYLSWFAY
123.	E2M の VH	人工	アミノ酸	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNGYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKERFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHRNFGNSYLSWFAYWGQGTLVTVSS
124.	E2M の VH	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATGGCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGAGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATAGGAACTTCGGTAATAGCTACT TATCCTGGTTCGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
125.	E2M の VL	人工	アミノ酸	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGATDMRPSGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
126.	E2M の VL	人工	ヌクレオチド	CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTG TCGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTC AGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGCCACTGACATGAGGCCCTCTGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGA ATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
127.	E2M の VH-P	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNGYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKERPTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHRNFGNSYLSWFAYWGQGTLVTVSS
128.	E2M の VH-P	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATGGCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGAGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATAGGAACTTCGGTAATAGCTACT TATCCTGGTTCGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
129.	E2M の VL-P	人工	アミノ酸	ELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGATDMRPSGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
130.	E2M の VL-P	人工	ヌクレオチド	GAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTG TCGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTC AGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGCCACTGACATGAGGCCCTCTGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGA ATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
131.	E2M の VH-VL	人工	アミノ酸	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNGYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKERFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHRNFGNSYLSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGATDM RPSGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
132.	E2M の VH-VL	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATGGCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGAGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATAGGAACTTCGGTAATAGCTACT TATCCTGGTTCGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCT GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT ATCACCTGGTGCAACACTCACACTCACTTGTCGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACT ACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGCCACTGACATG AGGCCCTCTGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
133.	E2M の VH-VL-P	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNGYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKERFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHRNFGNSYLSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGATDM RPSGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
134.	E2M の VH-VL-P	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATGGCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGAGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATAGGAACTTCGGTAATAGCTACT TATCCTGGTTCGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCT GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT ATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTCGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACT ACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGCCACTGACATG AGGCCCTCTGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
135.	F7O の CDR-L1	人工	アミノ酸	GSSTGAVTSGYYPN
136.	F7O の CDR-L2	人工	アミノ酸	GTKFLAP
137.	F7O の CDR-L3	人工	アミノ酸	ALWYSNRWV
138.	F7O の CDR-H1	人工	アミノ酸	VYAMN
139.	F7O の CDR-H2	人工	アミノ酸	RIRSKYNNYATYYADSVKK
140.	F7O の CDR-H3	人工	アミノ酸	HGNFGNSYISWWAY
141.	F7O の VH	人工	アミノ酸	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNVYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKKRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISWWAYWGQGTLVTVSS
142.	F7O の VH	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATGTGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAAAGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACA TATCCTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
143.	F7O の VL	人工	アミノ酸	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
144.	F7O の VL	人工	ヌクレオチド	CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTG TGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTC AGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGA ATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
145.	F7O の VH-P	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNVYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS

				VKKRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISWWAYWGQGTLVTVSS
146.	F7O の VH-P	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATGTGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAAAGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACA TATCCTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
147.	F7O の VL-P	人工	アミノ酸	ELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
148.	F7O の VL-P	人工	ヌクレオチド	GAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTG TGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTC AGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGA ATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
149.	F7O の VH-VL	人工	アミノ酸	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNVYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKKRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISWWAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
150.	F7O の VH-VL	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATGTGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAAAGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACA TATCCTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCT CGCCGCCGCCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT ATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACT ACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
151.	F7O の VH-VL-P	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNVYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKKRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISWWAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
152.	F7O の VH-VL-P	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATGTGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAAAGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACA TATCCTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCT GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT ATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACT ACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
153.	F12Q の CDR-L1	人工	アミノ酸	GSSTGAVTSGNYPN
154.	F12Q の CDR-L2	人工	アミノ酸	GTKFLAP
155.	F12Q の CDR-L3	人工	アミノ酸	VLWYSNRWV
156.	F12Q の CDR-H1	人工	アミノ酸	SYAMN
157.	F12Q の CDR-H2	人工	アミノ酸	RIRSKYNNYATYYADSVKG
158.	F12Q の CDR-H3	人工	アミノ酸	HGNFGNSYVSWWAY
159.	F12Q の VH	人工	アミノ酸	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGTLVTVSS
160.	F12Q の VH	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAGCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGGCAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACG TTTCCTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
161.	F12Q の VL	人工	アミノ酸	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
162.	F12Q の VL	人工	ヌクレオチド	CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTG TGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTC AGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTCGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGA ATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
163.	F12Q の VH-P	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGTLVTVSS
164.	F12Q の VH-P	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAGCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGGCAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACG TTTCCTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
165.	F12Q の VL-P	人工	アミノ酸	ELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
166.	F12Q の VL-P	人工	ヌクレオチド	GAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTG TGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTC AGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGA ATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
167.	F12Q の VH-VL	人工	アミノ酸	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL

168.	F12Q の VH-VL	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAGCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGGCAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACG TTTCCTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCT GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT ATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACT ACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
169.	F12Q の VH-VL-P	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGSELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
170.	F12Q の VH-VL-P	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAGCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGGCAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACG TTTCCTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCT GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT ATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACT ACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
171.	I2C の CDR-L1	人工	アミノ酸	GSSTGAVTSGNYPN
172.	I2C の CDR-L2	人工	アミノ酸	GTKFLAP
173.	I2C の CDR-L3	人工	アミノ酸	VLWYSNRWV
174.	I2C の CDR-H1	人工	アミノ酸	KYAMN
175.	I2C の CDR-H2	人工	アミノ酸	RIRSKYNNYATYYADSVKD
176.	I2C の CDR-H3	人工	アミノ酸	HGNFGNSYISYWAY
177.	I2C の VH	人工	アミノ酸	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS
178.	I2C の VH	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACA TATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
179.	I2C の VL	人工	アミノ酸	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
180.	I2C の VL	人工	ヌクレオチド	CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTG TGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTC AGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGA ATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
181.	I2C の VH-P	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS
182.	I2C の VH-P	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACA TATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
183.	I2C の VL-P	人工	アミノ酸	ELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
184.	I2C の VL-P	人工	ヌクレオチド	GAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTG TGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTC AGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGA ATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
185.	I2C の VH-VL	人工	アミノ酸	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
186.	I2C の VH-VL	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACA TATCCTACTGGCCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCT GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT ATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACT ACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
187.	I2C の VH-VL-P	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
188.	I2C の VH-VL-P	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA

10 20 30 40

				GTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACA TATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCT GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT ATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACT ACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
189.	MCSP-G4 VH-VL x H2C VH-VL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKRPGASMKVSCKASGYTFTNYYIHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGATNYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKSWVSWFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLNSSNNRNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISGLQAEDVAVYYCQQHYSTPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
190.	MCSP-G4 VH-VL x H2C VH-VL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAGGCCTGGGGCCTCAATGAAGGTCTCCTG CAAGGCTTCTGGGTACACCTTCACCAACTACTATATACACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAG GTCTTGAGTGGATGGGTTGGATCAACCCTAACAGTGGTGCCACAAACTATGCACAGAAGTTCCAG GGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAG ATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAATCCTGGGTCTCCTGGTTTGCTTCCTGGGGTC AAGGAACCTTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGT GGTTCTGATATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCAC CATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAAACAGCTCCAACAATAGGAACTACTTAGCTTGGT ACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGC GTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGTGGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAACATTATAGTACTCCATTCACTTTTGGCCCTG GGACCAAAGTGGATATCAAATCCGGACGTGGTGGATCCGACGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGA GGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAA GTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAA GTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTA CTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAG GGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGT TCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCAC TTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAG GTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTC TCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGC AGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTG TCCTA
191.	MCSP-G4 VH-VL x F12Q VH-VL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKRPGASMKVSCKASGYTFTNYYIHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGATNYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKSWVSWFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLNSSNNRNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISGLQAEDVAVYYCQQHYSTPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG SQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
192.	MCSP-G4 VH-VL x F12Q VH-VL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAGGCCTGGGGCCTCAATGAAGGTCTCCTG CAAGGCTTCTGGGTACACCTTCACCAACTACTATATACACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAG GTCTTGAGTGGATGGGTTGGATCAACCCTAACAGTGGTGCCACAAACTATGCACAGAAGTTCCAG GGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAG ATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAATCCTGGGTCTCCTGGTTTGCTTCCTGGGGTC AAGGAACCTTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGT GGTTCTGATATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCAC CATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAAACAGCTCCAACAATAGGAACTACTTAGCTTGGT ACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGTGGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAACATTATAGTACTCCATTCACTTTTGGCCCTG GGACCAAAGTGGATATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGA GGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAG CTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAA GTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGGCAGGTTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTA CTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACGTTTCCTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAG GGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGT TCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCAC TTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAG GTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTC TCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGC AGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTG TCCTA
193.	MCSP-G4 VH-VL x I2C VH-VL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKRPGASMKVSCKASGYTFTNYYIHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGATNYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKSWVSWFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLNSSNNRNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISGLQAEDVAVYYCQQHYSTPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
194.	MCSP-G4 VH-VL x I2C VH-VL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAGGCCTGGGGCCTCAATGAAGGTCTCCTG CAAGGCTTCTGGGTACACCTTCACCAACTACTATATACACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAG GTCTTGAGTGGATGGGTTGGATCAACCCTAACAGTGGTGCCACAAACTATGCACAGAAGTTCCAG GGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAG ATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAATCCTGGGTCTCCTGGTTTGCTTCCTGGGGTC AAGGAACCTTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGT GGTTCTGATATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCAC CATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAAACAGCTCCAACAATAGGAACTACTTAGCTTGGT ACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG

10 20 30 40

				GTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGTGGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAACATTATAGTACTCCATTCACTTTTGGCCCTG GGACCAAAGTGGATATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGA GGATTGCTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAA GTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAA GTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTA CTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAG GGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGT TCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCAC TTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAG GTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTC TCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGC AGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTG TCCTA
195.	MCSP-G4 VH-VL-P x F6A VH-VL-P	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKRPGASMKVSCKASGYTFTNYYIHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGATNYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKSWVSWFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSELVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLNSSNNRNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISGLQAEDVAVYYCQQHYSTPPTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLLESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNIYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKSRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSFFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG SELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
196.	MCSP-G4 VH-VL-P x F6A VH-VL-P	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAGGCCTGGGGCCTCAATGAAGGTCTCCTG CAAGGCTTCTGGGTACACCTTCACCAACTACTATATACACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAG GTCTTGAGTGGATGGGTTGGATCAACCCTAACAGTGGTGCCACAAACTATGCACAGAAGTTCCAG GGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAG ATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAATCCTGGGTCTCCTGGTTTGCTTCCTGGGGTC AAGGAACCTTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGT GGTTCTGAGCTCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCAC CATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAAACAGCTCCAACAATAGGAACTACTTAGCTTGGT ACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGTGGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAACATTATAGTACTCCATTCACTTTTGGCCCTG GGACCAAAGTGGATATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGA GGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAT GTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAA GTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTA CTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAG GGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGT TCTGAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCAC TTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAG GTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTC TCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGC AGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTG TCCTA
197.	MCSP-G4 VH-VL-P x H2C VH-VL-P	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKRPGASMKVSCKASGYTFTNYYIHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGATNYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKSWVSWFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSELVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLNSSNNRNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISGLQAEDVAVYYCQQHYSTPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLLESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG SELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
198.	MCSP-G4 VH-VL-P x H2C VH-VL-P	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAGGCCTGGGGCCTCAATGAAGGTCTCCTG CAAGGCTTCTGGGTACACCTTCACCAACTACTATATACACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAG GTCTTGAGTGGATGGGTTGGATCAACCCTAACAGTGGTGCCACAAACTATGCACAGAAGTTCCAG GGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAG ATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAATCCTGGGTCTCCTGGTTTGCTTCCTGGGGTC AAGGAACCTTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGT GGTTCTGAGCTCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCAC CATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAAACAGCTCCAACAATAGGAACTACTTAGCTTGGT ACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGTGGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAACATTATAGTACTCCATTCACTTTTGGCCCTG GGACCAAAGTGGATATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGA GGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAA GTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAA GTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTA CTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAG GGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGT TCTGAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCAC TTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAG GTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTC TCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGC AGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTG TCCTA
199.	MCSP-G4 VH-VL-P x H1E VH-VL-P	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKRPGASMKVSCKASGYTFTNYYIHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGATNYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKSWVSWFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSELVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLNSSNNRNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISGLQAEDVAVYYCQQHYSTPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLLESGG GLEQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSFWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG SELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
200.	MCSP-G4 VH-VL-P x H1E VH-VL-P	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAGGCCTGGGGCCTCAATGAAGGTCTCCTG CAAGGCTTCTGGGTACACCTTCACCAACTACTATATACACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAG GTCTTGAGTGGATGGGTTGGATCAACCCTAACAGTGGTGCCACAAACTATGCACAGAAGTTCCAG

10

20

30

40

				GGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAG ATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAATCCTGGGTCTCCTGGTTTGCTTCCTGGGGTC AAGGAACCTTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGT GGTTCTGAGCTCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCAC CATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAAACAGCTCCAACAATAGGAACTACTTAGCTTGGT ACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGTGGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAACATTATAGTACTCCATTCACTTTTGGCCCTG GGACCAAAGTGGATATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGA GGATTGGAGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATTC GTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAA GTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGGGAGGTTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTA CTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACCTATCCTTCTGGGCTTACTGGGGCCAAG GGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGT TCTGAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCAC TTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAG GTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTC TCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGC AGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTG TCCTA
201.	MCSP-G4 VH-VL-P x G4H VH-VL-P	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKRPGASMKVSCKASGYTFTNYYIHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGATNYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKSWVSWFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSELVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLNSSNNRNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISGLQAEDVAVYYCQQHYSTPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLLESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSYFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
202.	MCSP-G4 VH-VL-P x G4H VH-VL-P	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAGGCCTGGGGCCTCAATGAAGGTCTCCTG CAAGGCTTCTGGGTACACCTTCACCAACTACTATATACACTGCGTGCGACAGCCCCCTGGACAAG GTCTTGAGTGGATGGGTTGGATCAACCCTAACAGTGGTGCCACAAACTATGCACAGAAGTTCCAG GGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAG ATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAATCCTGGGTCTCCTGGTTTGCTTCCTGGGGTC AAGGAACCTTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGT GGTTCTGAGCTCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCAC CATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAAACAGCTCCAACAATAGGAACTACTTAGCTTGGT ACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGTGGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAACATTATAGTACTCCATTCACTTTTGGCCCTG GGACCAAAGTGGATATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGA GGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATCG CTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAA GTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGGGAGGTTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTA CTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACTTATCCTACTTCGCTTACTGGGGCCAAG GGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGT TCTGAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCAC TTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAG GTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTC TCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGC AGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTG TCCTA
203.	MCSP-G4 VH-VL-P x A2J VH-VL-P	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKRPGASMKVSCKASGYTFTNYYIHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGATNYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKSWVSWFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSELVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLNSSNNRNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISGLQAEDVAVYYCQQHYSTPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLLESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNVYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKKRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSWWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGATDMRPSGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
204.	MCSP-G4 VH-VL-P x A2J VH-VL-P	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAGGCCTGGGGCCTCAATGAAGGTCTCCTG CAAGGCTTCTGGGTACACCTTCACCAACTACTATATACACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAG GTCTTGAGTGGATGGGTTGGATCAACCCTAACAGTGGTGCCACAAACTATGCACAGAAGTTCCAG GGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAG ATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAATCCTGGGTCTCCTGGTTTGCTTCCTGGGGTC AAGGAACCTTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGT GGTTCTGAGCTCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCAC CATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAAACAGCTCCAACAATAGGAACTACTTAGCTTGGT ACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGTGGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAACATTATAGTACTCCATTCACTTTTGGCCCTG GGACCAAAGTGGATATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGA GGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATGT CTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAA GTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAAAGAGGTTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTA CTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACTTATCCTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAG GGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGT TCTGAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCAC TTGTCGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAG GTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGCCACTGACATGAGGCCCTCTGGTACTCCTGCCAGATTC TCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGC AGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTG TCCTA
205.	MCSP-G4 VH-VL-P x E1L VH-VL-P	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKRPGASMKVSCKASGYTFTNYYIHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGATNYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKSWVSWFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSELVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLNSSNNRNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISGLQAEDVAVYYCQQHYSTPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLLESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKSRFTISR

				DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSYYAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
206.	MCSP-G4 VH-VL-P x E1L VH-VL-P	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAGGCCTGGGGCCTCAATGAAGGTCTCCTG CAAGGCTTCTGGGTACACCTTCACCAACTACTATATACACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAG GTCTTGAGTGGATGGGTTGGATCAACCCTAACAGTGGTGCCACAAACTATGCACAGAAGTTCCAG GGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAG ATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAATCCTGGGTCTCCTGGTTTGCTTCCTGGGGTC AAGGAACCTTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGT GGTTCTGAGCTCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCAC CATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAAACAGCTCCAACAATAGGAACTACTTAGCTTGGT ACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGTGGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAACATTATAGTACTCCATTCACTTTTGGCCCTG GGACCAAAGTGGATATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGA GGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAA GTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAA GTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAATCGAGGTTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTA CTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACACATCCTACTACCCTTACTGGGCCCAAG GGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGT TCTGAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCAC TTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAG GTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTC TCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGC AGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTG TCCTA
207.	MCSP-G4 VH-VL-P x E2M VH-VL-P	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKRPGASMKVSCKASGYTFTNYYIHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGATNYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKSWVSWFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSELVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLNSSNNRNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISGLQAEDVAVYYCQQHYSTPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLLESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNGYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKERFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHRNFGNSYLSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGATDMRPSGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
208.	MCSP-G4 VH-VL-P x E2M VH-VL-P	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAGGCCTGGGGCCTCAATGAAGGTCTCCTG CAAGGCTTCTGGGTACACCTTCACCAACTACTATATACACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAG GTCTTGAGTGGATGGGTTGGATCAACCCTAACAGTGGTGCCACAAACTATGCACAGAAGTTCCAG GGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAG ATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAATCCTGGGTCTCCTGGTTTGCTTCCTGGGGTC AAGGAACCTTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGT GGTTCTGAGCTCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCAC CATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAAACAGCTCCAACAATAGGAACTACTTAGCTTGGT ACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGTGGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAACATTATAGTACTCCATTCACTTTTGGCCCTG GGACCAAAGTGGATATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGA GGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATGG CTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAA GTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGAGAGGTTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTA CTACTGTGTGAGACATAGGAACTTCGGTAATAGCTACTTATCCTGGTTCGCTTACTGGGGCCAAG GGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGCT TCTGAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCAC TTGTCGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAG GTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGCCACTGACATGAGGCCCTCTGGTACTCCTGCCAGATTC TCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGC AGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTG TCCTA
209.	MCSP-G4 VH-VL-P x F7O VH-VL-P	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKRPGASMKVSCKASGYTFTNYYIHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGATNYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKSWVSWFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSELVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLNSSNNRNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISGLQAEDVAVYYCQQHYSTPPTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLLESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNVYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKKRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISWWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
210.	MCSP-G4 VH-VL-P x F7O VH-VL-P	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAGGCCTGGGGCCTCAATGAAGGTCTCCTG CAAGGCTTCTGGGTACACCTTCACCAACTACTATATACACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAG GTCTTGAGTGGATGGGTTGGATCAACCCTAACAGTGGTGCCACAAACTATGCACAGAAGTTCCAG GGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAG ATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAATCCTGGGTCTCCTGGTTTGCTTCCTGGGGTC AAGGAACCTTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGT GGTTCTGAGCTCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCAC CATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAAACAGCTCCAACAATAGGAACTACTTAGCTTGGT ACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGTGGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAACATTATAGTACTCCATTCACTTTTGGCCCTG GGACCAAAGTGGATATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGA GGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATGT GTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAA GTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAAAGAGGTTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTA CTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAG GGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGT TCTGAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCAC TTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAG GTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTC TCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGC AGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTG

10

20

30

40

				TCCTA
211.	MCSP-G4 VH-VL-P x F12Q VH-VL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKRPGASMKVSCKASGYTFTNYYIHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGATNYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKSWVSWFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSELVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLNSSNNRNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISGLQAEDVAVYYCQQHYSTPPTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
212.	MCSP-G4 VH-VL-P x F12Q VH-VL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAGGCCTGGGGCCTCAATGAAGGTCTCCTG CAAGGCTTCTGGGTACACCTTCACCAACTACTATATACACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAG GTCTTGAGTGGATGGGTTGGATCAACCCTAACAGTGGTGCCACAAACTATGCACAGAAGTTCCAG GGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAG ATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAATCCTGGGTCTCCTGGTTTGCTTCCTGGGGTC AAGGAACCTTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGT GGTTCTGAGCTCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCAC CATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAAACAGCTCCAACAATAGGAACTACTTAGCTTGGT ACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGTGGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAACATTATAGTACTCCATTCACTTTTGGCCCTG GGACCAAAGTGGATATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGA GGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAG CTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAA GTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGGCAGGTTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTA CTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACGTTTCCTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAG GGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGT TCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCAC TTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAG GTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTC TCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGC AGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTG TCCTA
213.	MCSP-G4 VH-VL-P x I2C VH-VL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKRPGASMKVSCKASGYTFTNYYIHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGATNYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKSWVSWFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSELVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLNSSNNRNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISGLQAEDVAVYYCQQHYSTPPTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
214.	MCSP-G4 VH-VL-P x I2C VH-VL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAGGCCTGGGGCCTCAATGAAGGTCTCCTG CAAGGCTTCTGGGTACACCTTCACCAACTACTATATACACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAG GTCTTGAGTGGATGGGTTGGATCAACCCTAACAGTGGTGCCACAAACTATGCACAGAAGTTCCAG GGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAG ATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAATCCTGGGTCTCCTGGTTTGCTTCCTGGGGTC AAGGAACCTTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGT GGTTCTGAGCTCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCAC CATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAAACAGCTCCAACAATAGGAACTACTTAGCTTGGT ACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGTGGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAACATTATAGTACTCCATTCACTTTTGGCCCTG GGACCAAAGTGGATATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGA GGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAA GTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAA GTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTA CTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAG
215.	MCSP-D2 VH-VL x H2C VH-VL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTSYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSNLRSDDTAVYYCAKSWVSWFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLNSSNNRNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISGLQAEDVAVYYCQQHYSTPPTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG SQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
216.	MCSP-D2 VH-VL x H2C VH-VL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTG CAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAG GGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCTAACAGTGGTGGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAG GGCAGAGTCACCATGACTAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAACCTGAG ATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAATCCTGGGTCTCCTGGTTTGCTTCCTGGGGTC AAGGAACCTTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGT GGTTCTGATATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCAC CATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAAACAGCTCCAACAATAGGAACTACTTAGCTTGGT ACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGTGGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAACATTATAGTACTCCATTCACTTTTGGCCCTG GGACCAAAGTGGATATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGA GGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAA GTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAA GTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTA CTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAG

				GGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGT TCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCAC TTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAG GTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTC TCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGC AGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTG TCCTA
217.	MCSP-D2 VH-VL x F12Q VH-VL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTSYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSNLRSDDTAVYYCAKSWVSWFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLNSSNNRNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISGLQAEDVAVYYCQQHYSTPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKPLAPGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
218.	MCSP-D2 VH-VL x F12Q VH-VL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTG CAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAG GGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCTAACAGTGGTGGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAG GGCAGAGTCACCATGACTAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAACCTGAG ATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAATCCTGGGTCTCCTGGTTTGCTTCCTGGGGTC AAGGAACCTTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGT GGTTCTGATATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCAC CATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAAACAGCTCCAACAATAGGAACTACTTAGCTTGGT ACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGTGGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAACATTATAGTACTCCATTCACTTTTGGCCCTG GGACCAAAGTGGATATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGA GGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAG CTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAA GTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGGCAGGTTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTA CTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACGTTTCCTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAG GGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGT TCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCAC TTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAG GTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTC TCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGC AGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTG TCCTA
219.	MCSP-D2 VH-VL x I2C VH-VL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTSYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSNLRSDDTAVYYCAKSWVSWFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLNSSNNRNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISGLQAEDVAVYYCQQHYSTPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
220.	MCSP-D2 VH-VL x I2C VH-VL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCACTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTG CAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAG GGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCTAACAGTGGTGGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAG GGCAGAGTCACCATGACTAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAACCTGAG ATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAATCCTGGGTCTCCTGGTTTGCTTCCTGGGGTC AAGGAACCTTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGT GGTTCTGATATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCAC CATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAAACAGCTCCAACAATAGGAACTACTTAGCTTGGT ACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGTGGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAACATTATAGTACTCCATTCACTTTTGGCCCTG GGACCAAAGTGGATATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGA GGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAA GTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAA GTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTA CTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAG GGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGT TCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCAC TTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAG GTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTC TCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGC AGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTG TCCTA
221.	MCSP-D2 VH-VL-P x H2C VH-VL-P	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTSYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSNLRSDDTAVYYCAKSWVSWFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSELVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLNSSNNRNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISGLQAEDVAVYYCQQHYSTPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLLESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
222.	MCSP-D2 VH-VL-P x H2C VH-VL-P	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTG CAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAG GGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCTAACAGTGGTGGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAG GGCAGAGTCACCATGACTAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAACCTGAG ATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAATCCTGGGTCTCCTGGTTTGCTTCCTGGGGTC AAGGAACCTTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGT GGTTCTGAGCTCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCAC CATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAAACAGCTCCAACAATAGGAACTACTTAGCTTGGT ACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGTGGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAACATTATAGTACTCCATTCACTTTTGGCCCTG

				GGACCAAAGTGGATATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGA GGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAA GTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAA GTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTA CTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAG GGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGT TCTGAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCAC TTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAG GTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTC TCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGC AGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTG TCCTA
223.	MCSP-F9 VH-VL x H2C VH-VL	人工	アミノ酸	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCVVSGGSISSSNWWSWVRQPPGKGLEWLGTIYYNGNTYYNPSLK SRVTISVDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCAKSWVSWFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLSSSNNKNYLNWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYSVPFTFGPGTKVDIKGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRD DSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
224.	MCSP-F9 VH-VL x H2C VH-VL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGCAAGAGTCTGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG CGTTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAACTGGTGGAGCTGGGTCCGCCAGCCCCCAGGGA AGGCACTGCAGTGCCTTGCGACTATCTATTATAATGCGAATACCTACTACAACCCGTCCCTCAAG AGTCGAGTCACCATCTCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAGGCTGAGCTCTGTGAC CGCCGCAGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAATCCTGGGTCTCCTGGTTTGCTTCCTGGGGTC AAGGAACCTTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGT GGTTCTGATATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCAC CATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTCTTATCCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAAATTGGT ACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGTTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAACATTATAGTGTTCCATTCACTTTCGGCCCTG GGACCAAAGTGGATATCAAAGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGA TTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTA CGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTA AATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGAT GATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTA CTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGA CTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCT CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTG TGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTC AGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGA ATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
225.	MCSP-F9 VH-VL-P x H2C VH-VL-P	人工	アミノ酸	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCVVSGGSISSSNWWSWVRQPPGKGLEWLGTIYYNGNTYYNPSLK SRVTISVDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCAKSWVSWFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSELVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLSSSNNKNYLNWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYSVPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLLESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
226.	MCSP-F9 VH-VL-P x H2C VH-VL-P	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCAAGAGTCTGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG CGTTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAACTGGTGGAGCTGGGTCCGCCAGCCCCCAGGGA AGGGACTGGAGTGGCTTGGGACTATCTATTATAATGGGAATACCTACTACAACCCGTCCCTCAAG AGTCGAGTCACCATCTCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAGGCTGAGCTCTGTGAC CGCCGCAGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAATCCTGGGTCTCCTGGTTTGCTTCCTGGGGTC AAGGAACCTTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGT GGTTCTGAGCTCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCAC CATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTCTTATCCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAAATTGGT ACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGTTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAACATTATAGTGTTCCATTCACTTTCGGCCCTG GGACCAAAGTGGATATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGA GGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAA GTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAA GTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTA CTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAG GGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGT TCTGAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCAC TTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAG GTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTC TCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGC AGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTG TCCTA
227.	MCSP-F9 VH-VL-P x G4H VH-VL-P	人工	アミノ酸	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCVVSGGSISSSNWWSWVRQPPGKGLEWLGTIYYNGNTYYNPSLK SRVTISVDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCAKSWVSWFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSELVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLSSSNNKNYLNWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYSVPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLLESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSYFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
228.	MCSP-F9 VH-VL-P x G4H VH-VL-P	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCAAGAGTCTGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG CGTTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAACTGGTGGAGCTGGGTCCGCCAGCCCCCAGGGA AGGGACTGGAGTGGCTTGGGACTATCTATTATAATGGGAATACCTACTACAACCCGTCCCTCAAG AGTCGAGTCACCATCTCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAGGCTGAGCTCTGTGAC CGCCGCAGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAATCCTGGGTCTCCTGGTTTGCTTCCTGGGGTC

10 20 30 40

				AAGGAACCTTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGT GGTTCTGAGCTCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCAC CATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTCTTATCCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAAATTGGT ACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGTTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAACATTATAGTGTTCCATTCACTTTCGGCCCTG GGACCAAAGTGGATATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGA GGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATCG CTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAA GTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGGGAGGTTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTA CTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACTTATCCTACTTCGCTTACTGGGGCCAAG GGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGT TCTGAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCAC TTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAG GTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTC TCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGC AGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTG TCCTA
229.	1-27 CD3ε-Fc	人工	アミノ酸	QDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTSGEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG KHHHHHH
230.	1-27 CD3ε-Fc	人工	ヌクレオチド	ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTACACTCCCAAGATGG TAATGAAGAAATGGGTGGTATTACACAGACACCATATAAAGTCTCCATCTCTGGAACCACAGTAA TATTGACATCCGGAGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCT GAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTC CCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAG GGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAA TGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC TCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAACATCA TCACCATCATCAT
231.	ヒト 1-27 CD3ε - EpCAM	人工	アミノ酸	QDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTDYKDDDDKTASFAAAQKECVCENYKLAVNCFLNDNGQC QCTSIGAQNTVLCSKLAAKCLVMKAEMNGSKLGRRAKPEGALQNNDGLYDPDCDESGLFKAKQCN GTSTCWCVNTAGVRRTDKDTEITCSERVRTYWIIIELKHKAREKPYDVQSLRTALEEAIKTRYQL DPKFITNILYEDNVITIDLVQNSSQKTQNDVDIADVAYYFEKDVKGESLFHSKKMDLRVNGEQLD LDPGQTLIYYVDEKAPEFSMQGLKAGVIAVIVVVVIAIVAGIVVLVISRKKRMAKYEKAEIKEMG EMHRELNA
232.	ヒト 1-27 CD3ε - EpCAM	人工	ヌクレオチド	ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTACACTCCCAAGATGG TAATGAAGAAATGGGTGGTATTACACAGACACCATATAAAGTCTCCATCTCTGGAACCACAGTAA TATTGACAGATTACAAGGACGACGATGACAAGACTGCGAGTTTTGCCGCAGCTCAGAAAGAATGT GTCTGTGAAAACTACAAGCTGGCCGTAAACTGCTTTTTGAATGACAATGGTCAATGCCAGTGTAC TTCGATTGGTGCACAAAATACTGTCCTTTGCTCAAAGCTGGCTGCCAAATGTTTGGTGATGAAGG CAGAAATGAACGGCTCAAAACTTGGGAGAAGAGCGAAACCTGAAGGGGCTCTCCAGAACAATGAT GGCCTTTACGATCCTGACTGCGATGAGAGCGGGCTCTTTAAGGCCAAGCAGTGCAACGGCACCTC CACGTGCTGGTGTGTGAACACTGCTGCGGGTCAGAAGAACTGACAAGGACACTGAAATAACCTGCT CTGAGCGAGTGAGAACCTACTGGATCATCATTGAATTAAAACACAAAGCAAGAGAAAAACCTTAT GATGTTCAAAGTTTGCGGACTGCACTTGAGGAGGCGATCAAAACGCGTTATCAACTGGATCCAAA ATTTATCACAAATATTTTGTATGAGGATAATGTTATCACTATTGATCTGGTTCAAAATTCTTCTC AGAAAACTCAGAATGATGTGGACATAGCTGATGTGGCTTATTATTTTGAAAAAGATGTTAAAGGT GAATCCTTGTTTCATTCTAAGAAAATGGACCTGAGAGTAAATGGGGAACAACTGGATCTGGATCC TGGTCAAACTTTAATTTATTATGTCGATGAAAAAGCACCTGAATTCTCAATGCAGGGTCTAAAAG CTGGTGTTATTGCTGTTATTGTGGTTGTGGTGATAGCAATTGTTGCTGGAATTGTTGTGCTGGTT ATTTCCAGAAAGAAGAGAATGGCAAAGTATGAGAAGGCTGAGATAAAGGAGATGGGTGAGATGCA TAGGGAACTCAATGCA
233.	マーモセット 1-27 CD3ε -EpCAM	人工	アミノ酸	QDGNEEMGDTTQNPYKVSISGTTVTLTDYKDDDDKTASFAAAQKECVCENYKLAVNCFLNDNGQC QCTSIGAQNTVLCSKLAAKCLVMKAEMNGSKLGRRAKPEGALQNNDGLYDPDCDESGLFKAKQCN GTSTCWCVNTAGVRRTDKDTEITCSERVRTYWIIIELKHKAREKPYDVQSLRTALEEAIKTRYQL DPKFITNILYEDNVITIDLVQNSSQKTQNDVDIADVAYYFEKDVKGESLFHSKKMDLRVNGEQLD LDPGQTLIYYVDEKAPEFSMQGLKAGVIAVIVVVVIAIVAGIVVLVISRKKRMAKYEKAEIKEMG EMHRELNA
234.	マーモセット 1-27 CD3ε -EpCAM	人工	ヌクレオチド	ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTACACTCCCAGGACGG TAATGAAGAAATGGGTGATACTACACAGAACCCATATAAAGTTTCCATCTCAGGAACCACAGTAA CACTGACAGATTACAAGGACGACGATGACAAGACTGCGAGTTTTGCCGCAGCTCAGAAAGAATGT GTCTGTGAAAACTACAAGCTGGCCGTAAACTGCTTTTTGAATGACAATGGTCAATGCCAGTGTAC TTCGATTGGTGCACAAAATACTGTCCTTTGCTCAAAGCTGGCTGCCAAATGTTTGGTGATGAAGG CAGAAATGAACGGCTCAAAACTTGGGAGAAGAGCGAAACCTGAAGGGGCTCTCCAGAACAATGAT GGCCTTTACGATCCTGACTGCGATGAGAGCGGGCTCTTTAAGGCCAAGCAGTGCAACGGCACCTC CACGTGCTGGTGTGTGAACACTGCTGGGGTCAGAAGAACTGACAAGGACACTGAAATAACCTGCT CTGAGCGAGTGAGAACCTACTGGATCATCATTGAATTAAAACACAAAGCAAGAGAAAAACCTTAT GATGTTCAAAGTTTGCGGACTGCACTTGAGGAGGCGATCAAAACGCGTTATCAACTGGATCCAAA ATTTATCACAAATATTTTGTATGAGGATAATGTTATCACTATTGATCTGGTTCAAAATTCTTCTC AGAAAACTCAGAATGATGTGGACATAGCTGATGTGGCTTATTATTTTGAAAAAGATGTTAAAGGT GAATCCTTGTTTCATTCTAAGAAAATGGACCTGAGAGTAAATGGGGAACAACTGGATCTGGATCC TGGTCAAACTTTAATTTATTATGTCGATGAAAAAGCACCTGAATTCTCAATGCAGGGTCTAAAAG CTGGTGTTATTGCTGTTATTGTGGTTGTGGTGATAGCAATTGTTGCTGGAATTGTTGTGCTGGTT ATTTCCAGAAAGAAGAGAATGGCAAAGTATGAGAAGGCTGAGATAAAGGAGATGGGTGAGATGCA TAGGGAACTCAATGCA
235.	タマリン 1-27 CD3ε - EpCAM	人工	アミノ酸	QDGNEEMGDTTQNPYKVSISGTTVTLTDYKDDDDKTASFAAAQKECVCENYKLAVNCFLNDNGQC QCTSIGAQNTVLCSKLAAKCLVMKAEMNGSKLGRRAKPEGALQNNDGLYDPDCDESGLFKAKQCN GTSTCWCVNTAGVRRTDKDTEITCSERVRTYWIIIELKHKAREKPYDVQSLRTALEEAIKTRYQL DPKFITNILYEDNVITIDLVQNSSQKTQNDVDIADVAYYFEKDVKGESLFHSKKMDLRVNGEQLD LDPGQTLIYYVDEKAPEFSMQGLKAGVIAVIVVVVIAIVAGIVVLVISRKKRMAKYEKAEIKEMG EMHRELNA

236.	タマリン 1-27 CD3ε - EpCAM	人工	ヌクレオチド	ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTACACTCCCAGGACGG TAATGAAGAAATGGGTGATACTACACAGAACCCATATAAAGTTTCCATCTCAGGAACCACAGTAA CACTGACAGATTACAAGGACGACGATGACAAGACTGCGAGTTTTGCCGCAGCTCAGAAAGAATGT GTCTGTGAAAACTACAAGCTGGCCGTAAACTGCTTTTTGAATGACAATGGTCAATGCCAGTGTAC TTCGATTGGTGCACAAAATACTGTCCTTTGCTCAAAGCTGGCTGCCAAATGTTTGGTGATGAAGG CAGAAATGAACGGCTCAAAACTTGGGAGAAGAGCGAAACCTGAAGGGGCTCTCCAGAACAATGAT GGCCTTTACGATCCTGACTGCGATGAGAGCGGGCTCTTTAAGGCCAAGCAGTGCAACGGCACCTC CACGTGCTGGTGTGTGAACACTGCTGGGGTCAGAAGAACTGACAAGGACACTGAAATAACCTGCT CTGAGCGAGTGAGAACCTACTGGATCATCATTGAATTAAAACACAAAGCAAGAGAAAAACCTTAT GATGTTCAAAGTTTGCGGACTGCACTTGAGGAGGCGATCAAAACGCGTTATCAACTGGATCCAAA ATTTATCACAAATATTTTGTATGAGGATAATGTTATCACTATTGATCTGGTTCAAAATTCTTCTC AGAAAACTCAGAATGATGTGGACATAGCTGATGTGGCTTATTATTTTGAAAAAGATGTTAAAGGT GAATCCTTGTTTCATTCTAAGAAAATGGACCTGAGAGTAAATGGGGAACAACTGGATCTGGATCC TGGTCAAACTTTAATTTATTATGTCGATGAAAAAGCACCTGAATTCTCAATGCAGGGTCTAAAAG CTGGTGTTATTGCTGTTATTGTGGTTGTGGTGATAGCAATTGTTGCTGGAATTGTTGTGCTGGTT ATTTCCAGAAAGAAGAGAATGGCAAAGTATGAGAAGGCTGAGATAAAGGAGATGGGTGAGATGCA TAGGGAACTCAATGCA
237.	コモンリスザル 1-27 CD3ε -EpCAM	人工	アミノ酸	QDGNEEIGDTTQNPYKVSISGTTVTLTDYKDDDDKTASFAAAQKECVCENYKLAVNCFLNDNGQC QCTSIGAQNTVLCSKLAAKCLVMKAEMNGSKLGRRAKPEGALQNNDGLYDPDCDESGLFKAKQCN GTSTCWCVNTAGVRRTDKDTEITCSERVRTYWIIIELKHKAREKPYDVQSLRTALEEAIKTRYQL DPKFITNILYEDNVITIDLVQNSSQKTQNDVDIADVAYYFEKDVKGESLFHSKKMDLRVNGEQLD LDPGQTLIYYVDEKAPEFSMQGLKAGVIAVIVVVVIAIVAGIVVLVISRKKRMAKYEKAEIKEMG EMHRELNA
238.	コモンリスザル 1-27 CD3ε -EpCAM	人工	ヌクレオチド	ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTACACTCCCAGGACGG TAATGAAGAGATTGGTGATACTACCCAGAACCCATATAAAGTTTCCATCTCAGGAACCACAGTAA CACTGACAGATTACAAGGACGACGATGACAAGACTGCGAGTTTTGCCGCAGCTCAGAAAGAATGT GTCTGTGAAAACTACAAGCTGGCCGTAAACTGCTTTTTGAATGACAATGGTCAATGCCAGTGTAC TTCGATTGGTGCACAAAATACTGTCCTTTGCTCAAAGCTGGCTGCCAAATGTTTGGTGATGAAGG CAGAAATGAACGGCTCAAAACTTGGGAGAAGAGCGAAACCTGAAGGGGCTCTCCAGAACAATGAT GGCCTTTACGATCCTGACTGCGATGAGAGCGGGCTCTTTAAGGCCAAGCAGTGCAACGGCACCTC CACGTGCTGGTGTGTGAACACTGCTGGGGTCAGAAGAACTGACAAGGACACTGAAATAACCTGCT CTGAGCGAGTGAGAACCTACTGGATCATCATTGAATTAAAACACAAAGCAAGAGAAAAACCTTAT GATGTTCAAAGTTTGCGGACTGCACTTGAGGAGGCGATCAAAACGCGTTATCAACTGGATCCAAA ATTTATCACAAATATTTTGTATGAGGATAATGTTATCACTATTGATCTGGTTCAAAATTCTTCTC AGAAAACTCAGAATGATGTGGACATAGCTGATGTGGCTTATTATTTTGAAAAAGATGTTAAAGGT GAATCCTTGTTTCATTCTAAGAAAATGGACCTGAGAGTAAATGGGGAACAACTGGATCTGGATCC TGGTCAAACTTTAATTTATTATGTCGATGAAAAAGCACCTGAATTCTCAATGCAGGGTCTAAAAG CTGGTGTTATTGCTGTTATTGTGGTTGTGGTGATAGCAATTGTTGCTGGAATTGTTGTGCTGGTT ATTTCCAGAAAGAAGAGAATGGCAAAGTATGAGAAGGCTGAGATAAAGGAGATGGGTGAGATGCA TAGGGAACTCAATGCA
239.	ブタ 1-27 CD3ε - EpCAM	人工	アミノ酸	QEDIERPDEDTQKTFKVSISGDKVELTDYKDDDDKTASFAAAQKECVCENYKLAVNCFLNDNGQC QCTSIGAQNTVLCSKLAAKCLVMKAEMNGSKLGRRAKPEGALQNNDGLVDPDCDESGLFKAKQCN GTSTCWCVNTAGVRRTDKDTEITCSERVRTYWIIIELKHKAREKPYDVQSLRTALEEAIKTRYQL DPKFITNILYEDNVITIDLVQNSSQKTQNDVDIADVAYYFEKDVKGESLFHSKKMDLRVNGEQLD LDPGQTLIYYVDEKAPEFSMQGLKAGVIAVIVVVVIAIVAGIVVLVISRKKRMAKYEKAEIKEMG EMHRELNA
240.	ブタ 1-27 CD3ε - EpCAM	人工	ヌクレオチド	ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTACACTCCCAAGAAGA CATTGAAAGACCAGATGAAGATACACAGAAAACATTTAAAGTCTCCATCTCTGGAGACAAAGTAG AGCTGACAGATTACAAGGACGACGATGACAAGACTGCGAGTTTTGCCGCAGCTCAGAAAGAATGT GTCTGTGAAAACTACAAGCTGGCCGTAAACTGCTTTTTGAATGACAATGGTCAATGCCAGTGTAC TTCGATTGGTGCACAAAATACTGTCCTTTGCTCAAAGCTGGCTGCCAAATGTTTGGTGATGAAGG CAGAAATGAACGGCTCAAAACTTGCGACAAGACCGAAACCTCAAGGCGCTCTCCAGAACAATGAT GGCCTTTACGATCCTGACTGCGATGAGAGCGGGCTCTTTAAGGCCAAGCAGTGCAACGGCACCTC CACGTGCTGGTGTGTGAACACTGCTGGGGTCAGAAGAACTGACAAGGACACTGAAATAACCTGCT CTGAGCGAGTGAGAACCTACTGGATCATCATTGAATTAAAACACAAAGCAAGAGAAAAACCTTAT GATGTTCAAAGTTTGCGGACTGCACTTGAGGAGGCGATCAAAACGCGTTATCAACTGGATCCAAA ATTTATCACAAATATTTTGTATGAGGATAATGTTATCACTATTGATCTGGTTCAAAATTCTTCTC AGAAAACTCAGAATGATGTGGACATAGCTGATGTGGCTTATTATTTTGAAAAAGATGTTAAAGGT GAATCCTTGTTTCATTCTAAGAAAATGGACCTGAGAGTAAATGGGGAACAACTGGATCTGGATCC TGGTCAAACTTTAATTTATTATGTCGATGAAAAAGCACCTGAATTCTCAATGCAGGGTCTAAAAG CTGGTGTTATTGCTGTTATTGTGGTTGTGGTGATAGCAATTGTTGCTGGAATTGTTGTGCTGGTT ATTTCCAGAAAGAAGAGAATGGCAAAGTATGAGAAGGCTGAGATAAAGGAGATGGGTGAGATGCA TAGGGAACTCAATGCA
241.	ヒト CD3 イプシロン鎖	ヒト	アミノ酸	QDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKE FSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDVMSVATIVIVDICITGGLLLLVYYW SKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRGQNKERPPPVPNPDYEPIRKGQRDLYSGLNQRRI
242.	ヒト CD3 イプシロン鎖	ヒト	ヌクレオチド	ATGCAGTCGGGCACTCACTGGAGAGTTCTGGGCCTCTGCCTCTTATCAGTTGGCGTTTGGGGGCA AGATGGTAATGAAGAAATGGGTGGTATTACACAGACACCATATAAAGTCTCCATCTCTGGAACCA CAGTAATATTGACATGCCCTCAGTATCCTGGATCTGAAATACTATGGCAACACAATGATAAAAAC ATAGGCGGTGATGAGGATGATAAAAACATAGGCAGTGATGAGGATCACCTGTCACTGAAGGAATT TTCAGAATTGGAGCAAAGTGGTTATTATGTCTGCTACCCCAGAGGAAGCAAACCAGAAGATGCGA ACTTTTATCTCTACCTGAGGGCACGCGTGTGTGAGAACTGCATGGAGATGGATGTGATGTCGGTG GCCACAATTGTCATAGTGGACATCTGCATCACTGGGGGCTTGCTGCTGCTGGTTTACTACTGGAG CAAGAATAGAAAGGCCAAGGCCAAGCCTGTGACACGAGGAGCGGGTGCTGGCGGCAGGCAAAGGG GACAAAACAAGGAGAGGCCACCACCTGTTCCCAACCCAGACTATGAGCCCATCCGGAAAGGCCAG CGGGACCTGTATTCTGGCCTGAATCAGAGACGCATC
243.	19 アミノ酸の免疫グロブリンリーダーペプチド	人工	アミノ酸	MGWSCIILFLVATATGVHS
244.	19 アミノ酸の免疫グロブリンリーダーペプチド	人工	ヌクレオチド	ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTACACTCC
245.	マウス IgG1 重鎖定常領域	マウス	アミノ酸	AKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLS SSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTI TLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKE FKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQW NGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK
246.	マウス IgG1 重鎖定常領域	マウス	ヌクレオチド	GCCAAAACGACACCCCCATCTGTCTATCCACTGGCCCCTGGATCTGCTGCCCAAACTAACTCCAT GGTGACCCTGGGATGCCTGGTCAAGGGCTATTTCCCTGAGCCAGTGACAGTGACCTGGAACTCTG GATCCCTGTCCAGCGGTGTGCACACCTTCCCAGCTGTCCTGCAGTCTGACCTCTACACTCTGAGC

				AGCTCAGTGACTGTCCCCTCCAGCACCTGGCCCAGCGAGACCGTCACCTGCAACGTTGCCCACCC GGCCAGCAGCACCAAGGTGGACAAGAAAATTGTGCCCAGGGATTGTGGTTGTAAGCCTTGCATAT GTACAGTCCCAGAAGTATCATCTGTCTTCATCTTCCCCCCAAAGCCCAAGGATGTGCTCACCATT ACTCTGACTCCTAAGGTCACGTGTGTTGTGGTAGACATCAGCAAGGATGATCCCGAGGTCCAGTT CAGCTGGTTTGTAGATGATGTGGAGGTGCACACAGCTCAGACGCAACCCCGGGAGGAGCAGTTCA ACAGCACTTTCCGCTCAGTCAGTGAACTTCCCATCATGCACCAGGACTGGCTCAATGGCAAGGAG TTCAAATGCAGGGTCAACAGTCGAGCTTTCCCTGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAA AGGCAGACCGAAGGCTCCACAGGTGTACACCATTCCACCTCCCAAGGAGCAGATGGCCAAGGATA AAGTCAGTCTGACCTGCATGATAACAGACTTCTTCCCTGAAGACATTACTGTGGAGTGGCAGTGG AATGGGCAGCCAGCGGAGAACTACAAGAACACTCAGCCCATCATGGACACAGATGGCTCTTACTT CGTCTACAGCAAGCTCAATGTGCAGAAGAGCAACTGGGAGGCAGGAAATACTTTCACCTGCTCTG TGTTACATGAGGGCCTGCACAACCACCATACTGAGAAGAGCCTCTCCCACTCTCCTGGTAAA
247.	ヒトラムダ軽鎖定常領域	ヒト	アミノ酸	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
248.	ヒトラムダ軽鎖定常領域	ヒト	ヌクレオチド	GGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCACCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAA CAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGG CAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAG TACGCGGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAAAAGCTACAGCTG CCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA
249.	ヒトMCSPのc末端ドメイン構築物	ヒト	アミノ酸	DYKDDDDKSRTRSGSQLDGGLVLFSHRGTLDGGFRFRLSDGEHTSPGHFFRVTAQKQVLLSLKGS QTLTVCPGSVQPLSSQTLRASSSAGTDPQLLLYRVVRGPQLGRLFHAQQDSTGEALVNFTQAEVY AGNILYEHEMPPEPFWEAHDTLELQLSSPPARDVAATLAVAVSFEAACPQRPSHLWKNKGLWVPE GQRARITVAALDASNLLASVPSPQRSEHDVLFQVTQFPSRGQLLVSEEPLHAGQPHFLQSQLAAG QLVVAHGGGTQQDGFHFRAHLQGPAGASVAGPQTSEAFAITVRDVNERPPQPQASVPLRLTRGS RAPISRAQLSVVDPDSAPGEIEYEVQRAPHNGFLSLVGGGLGPVTRFTQADVDSGRLAFVANGSS VAGIFQLSMSDGASPPLPMSLAVDILPSAIEVQLRAPLEVPQALGRSSLSQQQLRVVSDREEPEA AYRLIQGPQYGHLLVGGRPTSAFSQFQIDQGEVVFAFTNSSSSHDHFRVLALARGVNASAVVNVT VRALLHVWAGGPWPQGATLRLDPTVLDAGELANRTDSVPRFRLLEGPRHGRVVRVPRARTEPGGS QLVEQFTQQDLEDGRLGLEVGRPEGRAPGPAGDSLTLELWAQGVPPAVASLDFATEPYNAARPYS VALLSVPEAARTEAGKPESSTPTGEPGPMASSPEPAVAKGGFLSFLEANMFSVIIPMCLVLLLLA LILPLLFYLRKRNKTGKHDVQVLTAKPRNGLAGDTETFRKVEPGQAIPLTAVPGQGPPPGGQPDP ELLQFCRTPNPALKNGQYWV
250.	ヒトMCSPのc末端ドメイン構築物	ヒト	ヌクレオチド	ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTACACTCCGACTACAA AGACGATGACGACAAGTCCCGTACGAGATCTGGATCCCAATTGGACGGCGGGCTCGTGCTGTTCT CACACAGAGGAACCCTGGATGGAGGCTTCCGCTTCCGCCTCTCTGACGGCGAGCACACTTCCCCC GGACACTTCTTCCGAGTGACGGCCCAGAAGCAAGTGCTCCTCTCGCTGAAGGGCAGCCAGACACT GACTGTCTGCCCAGGGTCCGTCCAGCCACTCAGCAGTCAGACCCTCAGGGCCAGCTCCAGCGCAG GCACTGACCCCCAGCTCCTGCTCTACCGTGTGGTGCGGGGCCCCCAGCTAGGCCGGCTGTTCCAC GCCCAGCAGGACAGCACAGGGGAGGCCCTGGTGAACTTCACTCAGGCAGAGGTCTACGCTGGGAA TATTCTGTATGAGCATGAGATGCCCCCCGAGCCCTTTTGGGAGGCCCATGATACCCTAGAGCTCC AGCTGTCCTCGCCGCCTGCCCGGGACGTGGCCGCCACCCTTGCTGTGGCTGTGTCTTTTGAGGCT GCCTGTCCCCAGCGCCCCAGCCACCTCTGGAAGAACAAAGGTCTCTGGGTCCCCGAGGGCCAGCG GGCCAGGATCACCGTGGCTGCTCTGGATGCCTCCAATCTCTTGGCCAGCGTTCCATCACCCCAGC GCTCAGAGCATGATGTGCTCTTCCAGGTCACACAGTTCCCCAGCCGCGGCCAGCTGTTGGTGTCC GAGGAGCCCCTCCATGCTGGGCAGCCCCACTTCCTGCAGTCCCAGCTGGCTGCAGGGCAGCTAGT GTATGCCCACGGCGGTGGGGGCACCCAGCAGGATGGCTTCCACTTTCGTGCCCACCTCCAGGGGC CAGCAGGGGCCTCCGTGGCTGGACCCCAAACCTCAGAGGCCTTTGCCATCACGGTGAGGGATGTA AATGAGCGGCCCCCTCAGCCACAGGCCTCTGTCCCACTCCGGCTCACCCGAGGCTCTCGTGCCCC CATCTCCCGGGCCCAGCTGAGTGTGGTGGACCCAGACTCAGCTCCTGGGGAGATTGAGTACGAGG TCCAGCGGGCACCCCACAACGGCTTCCTCAGCCTGGTGGGTGGTGGCCTGGGGCCCGTGACCCGC TTCACGCAAGCCGATGTGGATTCAGGGCGGCTGGCCTTCGTGGCCAACGGGAGCAGCGTGGCAGG CATCTTCCAGCTGAGCATGTCTGATGGGGCCAGCCCACCCCTGCCCATGTCCCTGGCTGTGGACA TCCTACCATCCGCCATCGAGGTGCAGCTGCGGGCACCCCTGGAGGTGCCCCAAGCTTTGGGGCGC TCCTCACTGAGCCAGCAGCAGCTCCGGGTGGTTTCAGATCGGGAGGAGCCAGAGGCAGCATACCG GTTGATCCAGGGACCCCAGTATGGGCATCTCCTGGTGGGCGGGCGGCCCACCTCGGCCTTCAGCC AATTCCAGATAGACCAGGGCGAGGTGGTCTTTGCCTTCACCAACTCCTCCTCCTCTCATGACCAC TTCAGAGTCCTGGCACTGGCTAGGGGTGTCAATGCATCAGCCGTAGTGAACGTCACTGTGAGGGC TCTGCTGCATGTGTGGGCAGGTGGGCCATGGCCCCAGGGTGCCACCCTGCGCCTGGACCCCACCG TCCTAGATGCTGGCGAGCTGGCCAACCGCACAGACAGTGTGCCGCGCTTCCGCCTCCTGGAGGGA CCCCGGCATGGCCGCGTGGTCCGCGTGCCCCGAGCCAGGACGGAGCCCGGGGGCAGCCAGCTGGT GGAGCAGTTCACTCAGCAGGACCTTGAGGACGGGAGGCTGGGGCTGGAGGTGGGCAGGCCAGAGG GGAGGGCCCCCGGCCCCGCAGGTGACAGTCTCACTCTGGAGCTGTGGGCACAGGGCGTCCCGCCT GCTGTGGCCTCCCTGGACTTTGCCACTGAGCCTTACAATGCTGCCCGGCCCTACAGCGTGGCCCT GCTCAGTGTCCCCGAGGCCGCCCGGACGGAAGCAGGGAAGCCAGAGAGCAGCACCCCCACAGGCG AGCCAGGCCCCATGGCATCCAGCCCTGAGCCCGCTGTGGCCAAGGGAGGCTTCCTGAGCTTTCTA GAGGCCAACATGTTCAGCGTCATCATCCCCATGTGCCTGGTACTTCTGCTCCTGGCGCTCATCCT GCCCCTGCTCTTCTACCTCCGAAAACGCAACAAGACGGGCAAGCATGACGTCCAGGTCCTGACTG CCAAGCCCCGCAACGGCCTGGCTGGTGACACCGAGACCTTTCGCAAGGTGGAGCCAGGCCAGGCC ATCCCGCTCACAGCTGTGCCTGGCCAGGGGCCCCCTCCAGGAGGCCAGCCTGACCCAGAGCTGCT GCAGTTCTGCCGGACACCCAACCCTGCCCTTAAGAATGGCCAGTACTGGGTG
251.	カニクイザルMCSPの部分配列	カニクイザル	アミノ酸	PSNGRVVLRAAPGTEVRSFTQAQLDGGLVLFSHRGTLDGGFRFGLSDGEHTSSGHFFRVTAQKQV LLSLEGSRTLTVCPGSVQPLSSQTLRASSSAGTDPQLLLYRVVRGPQLGRLFHAQQDSTGEALVN FTQAEVYAGNILYEHEMPTEPFWEAHDTLELQLSSPPARDVAATLAVAVSFEAACPQRPSHLWKN KGLWVPEGQRAKITMAALDASNLLASVPSSQRLEHDVLFQVTQFPSRGQLLVSEEPLHAGQPHFL QSQLAAGQLVYAHGGGGTQQDGFHFRAHLQGPAGATVAGPQTSEAFAITVRDVNERPPQPQASVP LRITRGSRAPISRAQLSVVDPDSAPGEIEYEVQRAPHNGFLSLVGGGPGPVNRFTQADVDSGRLA FVANGSSVAGVFQLSMSDGASPPLPMSLAVDILPSAIEVQLQAPLEVPQALGRSSLSQQQLRVVS DREEPEAAYRLIQGPKYGHLLVGGQPASAFSQLQIDQGEVVFAFTNFSSSHDHFRVLALARGVNA SAVVNITVRALLHVWAGGPWPQGATLRLDPTILDAGELANRTGSVPRFRLLEGPRHGRVVRVPRA RMEPGGSQLVEQFTQQDLEDGRLGLEVGRPEGRAPSPTGDSLTLELWAQGVPPAVASLDFATEPY NAARPYSVALLSVPEATRTEAGKPESSTPTGEPGPMASSPVPAVAKGGFLGFLEANMFSVIIPXC LVLLLLALILPLLFYLRKRNKTGKHDVQVLTAKPRNGLAGDTETFRKVEPGQAIPLTAVPGQGPP PGGQPDPELLQFCRTPNPALKNGQYWV
252.	カニクイザルMCSPの部分配列	カニクイザル	ヌクレオチド	CCCAGCAACGGACGGGTAGTGCTGCGGGCGGCGCCGGGCACCGAGGTGCGCAGCTTCACGCAGGC CCAGCTGGATGGCGGACTCGTGCTGTTCTCACACAGAGGAACCCTGGATGGAGGCTTCCGCTTCG GCCTCTCCGATGGCGAGCACACTTCCTCTGGACACTTCTTCCGAGTGACGGCCCAGAAGCAAGTG CTCCTCTCGCTGGAGGGCAGCCGGACACTGACTGTCTGCCCAGGGTCCGTGCAGCCACTCAGCAG TCAGACCCTCAGAGCCAGCTCCAGCGCAGGCACCGACCCCCAGCTCCTGCTCTACCGTGTGGTGC GGGGCCCCCAGCTAGGCCGGCTGTTCCATGCCCAGCAGGACAGCACAGGGGAGGCCCTGGTGAAC TTCACTCAGGCAGAGGTCTATGCTGGGAATATTCTGTATGAGCATGAGATGCCCACCGAGCCCTT

				CTGGGAGGCCCATGATACCCTAGAGCTCCAGCTGTCCTCACCACCTGCCCGGGACGTGGCTGCCA CCCTTGCTGTGGCTGTGTCTTTTGAGGCTGCCTGTCCCCAGCGCCCCAGCCACCTCTGGAAGAAC AAAGGTCTCTGGGTCCCCGAGGGCCAGCGGGCCAAGATCACCATGGCTGCCCTGGATGCCTCCAA CCTCTTGGCCAGCGTTCCATCATCCCAGCGCCTAGAGCATGATGTGCTCTTCCAGGTCACGCAGT TCCCCAGCCGGGGCCAGCTATTGGTGTCTGAGGAGCCCCTCCACGCTGGGCAGCCCCACTTCCTG CAGTCCCAGCTGGCTGCAGGGCAGCTAGTGTATGCCCACGGCGGTGGGGGTACCCAACAGGATGG CTTCCACTTTCGTGCCCACCTCCAGGGGCCAGCAGGGGCCACCGTGGCTGGACCCCAAACCTCAG AGGCTTTGCCATCACGGTGCGGGATGTAAATGAGCGGCCCCCTCAGCCACAGGCCTCTGTCCCA CTCCGGATCACCCGAGGCTCTCGAGCCCCCATCTCCCGGGCCCAGCTGAGTGTCGTGGACCCAGA CTCAGCTCCTGGGGAGATTGAGTATGAGGTCCAGCGGGCACCCCACAACGGCTTCCTCAGCCTGG TGGGTGGTGGCCCGGGGCCCGTGAACCGCTTCACGCAAGCCGATGTGGATTCGGGGCGGCTGGCC TTCGTGGCCAACGGGAGCAGCGTAGCAGGCGTCTTCCAGCTGAGCATGTCTGATGGGGCCAGCCC ACCGCTGCCCATGTCCCTGGCCGTGGACATCCTACCATCCGCCATCGAGGTGCAGCTGCAGGCAC CCCTGGAGGTGCCCCAAGCTTTGGGGCGCTCCTCACTGAGCCAGCAGCAGCTCCGGGTGGTTTCA GATAGGGAGGAGCCAGAGGCAGCATACCGCCTCATCCAGGGACCAAAGTACGGGCATCTCCTGGT GGGTGGGCAGCCCGCCTCGGCCTTCAGCCAACTCCAGATAGACCAGGGCGAGGTGGTCTTTGCCT TCACCAACTTCTCCTCCTCTCATGACCACTTCAGAGTCCTGGCACTGGCTAGGGGTGTCAACGCA TCAGCCGTAGTGAACATCACTGTGAGGGCTCTGCTGCACGTGTGGGCAGGTGGGCCATGGCCCCA GGGTGCTACCCTGCGCCTGGACCCAACCATCCTAGATGCTGGCGAGCTGGCCAACCGCACAGGCA GTGTGCCCCCGCTTCCCCCTCCTGGAGGGACCCCGGCATGGCCGCGTGGTCCGTGTGCCCCGAGCC AGGATGGAGCCTGGGGGCAGCCAGCTGGTGGAGCAGTTCACTCAGCAGGACCTTGAGGATGGGAG GCTGGGGCTGGAGGTGGGCAGGCCAGAGGGAAGGGCCCCCAGCCCCACAGGCGACAGTCTCACTC TGGAGCTGTGGGCACAGGGCGTCCCACCTGCTGTGGCCTCCCTGGACTTTGCCACTGAGCCTTAC AATGCTGCCCCGCCCTACAGCGTGGCCCTGCTCAGTGTCCCCCAGCCCACCCCGCACGGAAGCAGC GAAGCCAGAGAGCAGCACCCCCACAGGCGAGCCAGGCCCCATGGCATCTAGCCCTGTGCCTGCTG TGGCCAAGGGAGGCTTCCTGGGCTTCCTTGAGGCCAACATGTTCAGTGTCATCATCCCCRTGTGC CTGGTCCTTCTGCTCCTGGCGCTCATCTTGCCCCTGCTCTTCTACCTCCGAAAACGCAACAAGAC GGGCAAGCATGACGTCCAGGTCCTGACTGCCAAGCCCCGCAATGGTCTGGCTGGTGACACTGAGA CCTTTCGCAAGGTGGAGCCAGGCCAGGCCATCCCGCTCACAGCTGTGCCTGGCCAGGGGCCCCCT CCGGGAGGCCAGCCTGACCCAGAGCTGCTGCAGTTCTGCCGGACACCCAACCCTGCCCTTAAGAA TGGCCAGTACTGGGTG
253.	CD3ε鎖の PCR プライマー:順方向プライマー	人工	ヌクレオチド	AGAGTTCTGGGCCTCTGC
254.	CD3ε鎖の PCR プライマー:逆方向プライマー	人工	ヌクレオチド	CGGATGGGCTCATAGTCTG
255.	His6-ヒト CD3ε	人工	アミノ酸	HHHHHHQDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDED HLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDVMSVATIVIVDICITGGLL LLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRGQNKERPPPVPNPDYEPIRKGQRDLYSGLNQRRI
256.	His6-ヒト CD3ε	人工	ヌクレオチド	ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTACACTCCCATCATCA CCATCATCATCAAGATGGTAATGAAGAAATGGGTGGTATTACACAGACACCATATAAAGTCTCCA TCTCTGGAACCACAGTAATATTGACATGCCCTCAGTATCCTGGATCTGAAATACTATGGCAACAC AATCATAAAAACATACGCGGTCATGAGGATCATAAAAACATAGGCAGTGATGAGGATCACCTGTC ACTGAAGGAATTTTCAGAATTGGAGCAAAGTGGTTATTATGTCTGCTACCCCAGAGGAAGCAAAC CAGAAGATGCGAACTTTTATCTCTACCTGAGGGCACGCGTGTGTGAGAACTGCATGGAGATGGAT GTGATGTCGGTGGCCACAATTGTCATAGTGGACATCTGCATCACTGGGGGCTTGCTGCTGCTGGT TTACTACTGGAGCAAGAATAGAAAGGCCAAGGCCAAGCCTGTGACACGAGGAGCGGGTGCTGGCG GCAGGCAAAGGGGACAAAACAAGGAGAGGCCACCACCTGTTCCCAACCCAGACTATGAGCCCATC CGGAAAGGCCAGCGGGACCTGTATTCTGGCCTGAATCAGAGACGCATC
257.	CD33 AH3 HL x H2C HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYADDFK GRVTMSSDTSTSTAYLEINSLRSDDTAIYYCARWSWSDGYYVYFDYWGQGTTVTVSSggggsggg gsggggsDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSKNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWAS TRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTRLEIKSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPG TPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
258.	CD33 AH3 HL x H2C HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAAAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTG CAAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAGGCAGGCTCCAGGACAGG GTTTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAG GGACGGGTTACCATGTCTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATTTGGAAATCAACAGCCTCAG AAGTGATGACACGGCTATATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACT TTGACTACTGGGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGC GGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCT GGGCGAGAGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGA ACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCCTGGGCATCT ACGCGGGAATCCGGGATCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCAC TATTGACAGCCTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGA TCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTG GTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGG TTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGG TTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGA GGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGG CTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGC TCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGG AACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGG TCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGT ACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACA GCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAG GAACCAAACTGACTGTCCTA
259.	CD33 AH3 HL x F12Q HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYADDFK GRVTMSSDTSTSTAYLEINSLRSDDTAIYYCARWSWSDGYYVYFDYWGQGTTVTVSSggggsggg gsggggsDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSKNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWAS TRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTRLEIKSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGR FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPG TPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL

260.	CD33 AH3 HL x F12Q HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAAAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTG CAAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAGGCAGGCTCCAGGACAGG GTTTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAG GGACGGGTTACCATGTCTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATTTGGAAATCAACAGCCTCAG AAGTGATGACACGGCTATATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACT TTGACTACTGGGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGC GGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCT GGGCGAGAGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGA ACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCCTGGGCATCT ACGCGGGAATCCGGGATCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCAC TATTGACAGCCTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGA TCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTG GTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAATAGCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGG TTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGGCAGG TTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGA GGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACGTTTCCTGGTGGG CTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGC TCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGG AACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGG TCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGT ACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACA GCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAG GAACCAAACTGACTGTCCTA
261.	CD33 AH3 HL x I2C HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYADDFK GRVTMSSDTSTSTAYLEINSLRSDDTAIYYCARWSWSDGYYVYFDYWGQGTTVTVSSggggsggg gsggggsDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSKNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWAS TRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTRLEIKSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPG TPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
262.	CD33 AH3 HL x I2C HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAAAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTG CAAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAGGCAGGCTCCAGGACAGG GTTTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAG GGACGGGTTACCATGTCTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATTTGGAAATCAACAGCCTCAG AAGTGATGACACGGCTATATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACT TTGACTACTGGGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGC GGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCT GGGCGAGAGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGA ACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCCTGGGCATCT ACGCGGGAATCCGGGATCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCAC TATTGACAGCCTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGA TCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTG GTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGG TTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGG TTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTCA GGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGG CTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGC TCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGG AACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGG TCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGT ACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACA GCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAG GAACCAAACTGACTGTCCTA
263.	CD33 AF5 HL x H2C HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPTYADDFK GRVTMTSDTSTSTAYLELHNLRSDDTAVYYCARWSWSDGYYVYFDYWGQGTTVTVSSggggsggg gsggggsDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSKNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWAS TRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTRLEIKSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPG TPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
264.	CD33 AF5 HL x H2C HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGCGTCAGTCAAGGTCTCCTG CAAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGG GTTTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAG GGACGGGTTACCATGACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATTTGGAACTCCACAACCTCAG AAGTGATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACT TTGACTACTGGGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGC GGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCT GGGCGAGAGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGA ACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCCTGGGCATCT ACGCGGGAATCCGGGATCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCAC TATTGACAGCCTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGA TCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTG GTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGG TTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGG TTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGA GGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGG CTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGC TCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGG AACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGG TCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGT ACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACA GCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAG GAACCAAACTGACTGTCCTA
265.	CD33 AF5 HL x F12Q HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPTYADDFK GRVTMTSDTSTSTAYLELHNLRSDDTAVYYCARWSWSDGYYVYFDYWGQGTTVTVSSgggggsggg

				gsgggggsDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSKNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWAS TRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTRLEIKSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGR FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPG TPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
266.	CD33 AF5 HL x F12Q HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGCGTCAGTCAAGGTCTCCTG CAAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGG GTTTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAG GGACGGGTTACCATGACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATTTGGAACTCCACAACCTCAG AAGTGATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACT TTGACTACTGGGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGC GGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCT GGGCGAGAGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGA ACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCCTGGGCATCT ACGCGGGAATCCGGGATCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCAC TATTGACAGCCTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGA TCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTG GTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAATAGCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGG TTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGGCAGG TTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGA GGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACGTTTCCTGGTGGG CTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGC TCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGG AACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGG TCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGT ACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACA GCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAG GAACCAAACTGACTGTCCTA
267.	CD33 AF5 HL x I2C HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPTYADDFK GRVTMTSDTSTSTAYLELHNLRSDDTAVYYCARWSWSDGYYVYFDYWGQGTTVTVSSggggsggg gsggggsDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSKNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWAS TRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTRLEIKSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPG TPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
268.	CD33 AF5 HL x I2C HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGCGTCAGTCAAGGTCTCCTG CAAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGG GTTTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAG GGACGGGTTACCATGACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATTTGGAACTCCACAACCTCAG AAGTGATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACT TTGACTACTGGGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGC GGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCT GGGCGAGAGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGA ACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCCTGGGCATCT ACGCGGGAATCCGGGATCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCAC TATTGACAGCCTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGA TCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTG GTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGG TTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGG TTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGA GGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGG CTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGC TCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGG AACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGG
269.	CD33 AC8 HL x H2C HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPTYADDFK GRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLRNDDTAVYYCARWSWSDGYYVYFDYWGQGTTVTVSSggggsggg gsggggsDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSKNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWAS TRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTRLEIKSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPG TPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
270.	CD33 AC8 HL x H2C HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTG CAAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGG GTTTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAG GGACGGGTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAAATCCGCAACCTCAG AAATGATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACT TTGACTACTGGGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGC GGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCT GGGCGAGAGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGA ACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCCTGGGCATCT ACGCGGGAATCCGGGATCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCAC TATTGACAGCCTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGA TCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTG GTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGG TTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGG TTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGA GGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGG CTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGC TCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGG AACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGG

				TCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGT ACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACA GCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAG GAACCAAACTGACTGTCCTA
271.	CD33 AC8 HL x F12Q HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPTYADDFK GRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLRNDDTAVYYCARWSWSDGYYVYFDYWGQGTTVTVSSggggsggg gsggggsDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSKNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWAS TRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTRLEIKSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGR FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPG TPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
272.	CD33 AC8 HL x F12Q HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTG CAAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGG GTTTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAG GGACGGGTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAAATCCGCAACCTCAG AAATGATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACT TTGACTACTGGGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGC GGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCT GGGCGAGAGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGA ACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCCTGGGCATCT ACGCGGGAATCCGGGATCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCAC TATTGACAGCCTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGA TCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTG GTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAATAGCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGG TTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGGCAGG TTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGA GGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACGTTTCCTGGTGGG CTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGC TCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGG AACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGG TCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGT ACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACA GCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAG GAACCAAACTGACTGTCCTA
273.	CD33 AC8 HL x I2C HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPTYADDFK GRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLRNDDTAVYYCARWSWSDGYYVYFDYWGQGTTVTVSSggggsggg gsggggsDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSKNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWAS TRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTRLEIKSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPG TPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
274.	CD33 AC8 HL x I2C HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTG CAAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGG GTTTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAG GGACGGGTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGCAAATCCGCAACCTCAG AAATGATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACT TTGACTACTGGGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGC GGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCT GGGCGAGAGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGA ACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCCTGGGCATCT ACGCGGGAATCCGGGATCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCAC TATTGACAGCCTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGA TCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTG GTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGG
275.	CD33 AH11 HL x H2C HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPTYADDFK GRVTMTSDTSTSTAYMEISSLRSDDTAVYYCARWSWSDGYYVYFDYWGQGTTVTVSSggggsggg gsggggsDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSKNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWAS TRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTRLEIKSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPG TPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
276.	CD33 AH11 HL x H2C HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTG CAAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGG GTTTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAG GGACGGGTTACCATGACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAAATCAGCAGCCTCAG AAGTGATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACT TTGACTACTGGGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGC GGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCT GGGCGAGAGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGA ACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCCTGGGCATCT ACGCGGGAATCCGGGATCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCAC TATTGACAGCCTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGA TCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTG GTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGG

				TTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGG TTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGA GGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGG CTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGC TCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGG AACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGG TCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGT ACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACA GCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAG GAACCAAACTGACTGTCCTA
277.	CD33 AH11 HL x F12Q HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPTYADDFK GRVTMTSDTSTSTAYMEISSLRSDDTAVYYCARWSWSDGYYVYFDYWGQGTTVTVSSggggsggg gsggggsDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSKNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWAS TRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTRLEIKSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGR FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPG TPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
278.	CD33 AH11 HL x F12Q HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTG CAAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGG GTTTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAG GGACGGGTTACCATGACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAAATCAGCAGCCTCAG AAGTGATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACT TTGACTACTGGGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGC GGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCT GGGCGAGAGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGA ACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCCTGGGCATCT ACGCGGGAATCCGGGATCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCAC TATTGACAGCCTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGA TCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTG GTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAATAGCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGG TTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGGCAGG TTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGA GGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACGTTTCCTGGTGGG CTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGC TCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGG AACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGG TCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGT ACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACA GCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAG GAACCAAACTGACTGTCCTA
279.	CD33 AH11 HL x I2C HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPTYADDFK GRVTMTSDTSTSTAYMEISSLRSDDTAVYYCARWSWSDGYYVYFDYWGQGTTVTVSSggggsggg gsggggsDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSKNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWAS TRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTRLEIKSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR PTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPG TPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
280.	CD33 AH11 HL x I2C HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTG CAAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGG GTTTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAG GGACGGGTTACCATGACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAAATCAGCAGCCTCAG AAGTGATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACT TTGACTACTGGGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGC GGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCT GGGCGAGAGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGA ACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCCTGGGCATCT ACGCGGGAATCCGGGATCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCAC TATTGACAGCCTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGA TCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTG GTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGG TTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGG TTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGA GGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGG CTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGC TCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGG AACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGG TCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGT ACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACA GCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAG GAACCAAACTGACTGTCCTA
281.	CD33 B3 HL x H2C HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGETNYADKFQ GRVTFTSDTSTSTAYMELRNLKSDDTAVYYCARWSWSDGYYVYFDYWGQGTTVTVSSggggsggg gsggggsDIVMTQSPDSMTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWAS TRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTRLDIKSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPG TPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
282.	CD33 B3 HL x H2C HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTG CAAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGG GTTTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGACAAACTATGCTGATAAGTTCCAG GGACGCGTTACCTTCACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAACTCCGCAACCTCAA AAGTGATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACT TTGACTACTGGGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGC GGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCATGACTGTGTCTCT GGGCGAGAGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCACGAATAAGA

				ACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCCTGGGCATCT ACGCGGGAATCCGGGATCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCAC TATTGACAGCCTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGA TCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTGGACATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTG GTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGG TTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGG TTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGA GGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGG CTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGC TCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGG AACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGG TCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGT ACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACA GCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAG GAACCAAACTGACTGTCCTA
283.	CD33 B3 HL x F12Q HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGETNYADKFQ GRVTFTSDTSTSTAYMELRNLKSDDTAVYYCARWSWSDGYYVYFDYWGQGTTVTVSSggggsggg gsggggsDIVMTQSPDSMTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWAS TRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTRLDIKSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGR FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPG TPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
284.	CD33 B3 HL x F12Q HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTG CAAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGG GTTTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGACAAACTATGCTGATAAGTTCCAG GGACGCGTTACCTTCACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAACTCCGCAACCTCAA AAGTGATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACT TTGACTACTGGGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGC GGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCATGACTGTGTCTCT GGGCGAGAGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCACGAATAAGA ACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCCTGGGCATCT ACGCGGGAATCCGGGATCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCAC TATTGACAGCCTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGA TCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTGGACATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTG GTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGG TTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGG TTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGA GGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGG CTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGC TCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGG AACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGG TCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGT ACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACA GCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAG GAACCAAACTGACTGTCCTA
285.	CD33 B3 HL x I2C HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGETNYADKFQ GRVTFTSDTSTSTAYMELRNLKSDDTAVYYCARWSWSDGYYVYFDYWGQGTTVTVSSggggsggg gsggggsDIVMTQSPDSMTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWAS TRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTRLDIKSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPG TPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
286.	CD33 B3 HL x I2C HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTG CAAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGG GTTTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGACAAACTATGCTGATAAGTTCCAG GGACGCGTTACCTTCACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAACTCCGCAACCTCAA AAGTGATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACT TTGACTACTGGGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGC GGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCATGACTGTGTCTCT GGGCGAGAGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCACGAATAAGA ACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCCTGGGCATCT ACGCGGGAATCCGGGATCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCAC TATTGACAGCCTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGA TCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTGGACATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTG GTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGG TTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGG TTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGA GGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGG CTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGC TCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGG AACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGG TCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGT ACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACA GCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAG GAACCAAACTGACTGTCCTA
287.	CD33 F2 HL x H2C HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGETNYADKFQ GRVTFTSDTSTSTAYMELRNLKSDDTAVYYCARWSWSDGYYVYFDYWGQGTTVTVSSggggsggg gsggggsDIVMTQSPDSLSVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWAS TRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTRLEIKSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGPTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPG TPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
288.	CD33 F2 HL x H2C HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTG CAAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGG

				GTTTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGACAAACTATGCTGATAAGTTCCAG GGACGCGTTACCTTCACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAACTCCGCAACCTCAA AAGTGATGACACCGCCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACT TTGACTACTGGGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGC GGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGTCTGTGTCTCT GGGCGAGAGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCACGAATAAGA ACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCCTGGGCATCT ACGCGGGAATCCGGGATCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCAC TATTGACAGCCTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGA TCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTG GTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGG TTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGG TTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGA GGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGG CTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGC TCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGG AACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGG TCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGT ACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACA GCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAG GAACCAAACTGACTGTCCTA
289.	CD33 F2 HL x F12Q HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGETNYADKFQ GRVTFTSDTSTSTAYMELRNLKSDDTAVYYCARWSWSDGYYVYFDYWGQGTTVTVSSggggsggg gsggggsDIVMTQSPDSLSVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWAS TRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTRLEIKSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGR FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPG TPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
290.	CD33 F2 HL x F12Q HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTG CAAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGG GTTTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGACAAACTATGCTGATAAGTTCCAG GGACGCGTTACCTTCACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAACTCCGCAACCTCAA AAGTGATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACT TTGACTACTGGGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGC GGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCACATCCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGTCTGTCTCT GGGCGAGAGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCACGAATAAGA ACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCCTGGGCATCT ACGCGGGAATCCGGGATCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCAC TATTGACAGCCTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGA TCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTG GTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAATAGCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGG TTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGGCAGG TTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGA GGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACGTTTCCTGGTGGG CTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGC TCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGG AACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGG TCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGT ACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACA GCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAG GAACCAAACTGACTGTCCTA
291.	CD33 F2 HL x I2C HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGETNYADKFQ GRVTFTSDTSTSTAYMELRNLKSDDTAVYYCARWSWSDGYYVYFDYWGQGTTVTVSSggggsggg gsggggsDIVMTQSPDSLSVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWAS TRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTRLEIKSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKPLAPG TPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
292.	CD33 F2 HL x I2C HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTG CAAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGG GTTTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGACAAACTATGCTGATAAGTTCCAG GGACGCGTTACCTTCACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAACTCCGCAACCTCAA AAGTGATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACT TTGACTACTGGGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGC GGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGTCTGTGTCTCT GGGCGAGAGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCACGAATAAGA ACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCCTGGGCATCT ACGCGGGAATCCGGGATCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCAC TATTGACAGCCTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGA TCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTG GTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAATAAGTACCCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGCAATGGG TTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGG TTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGA GGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGG CTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGC TCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGG AACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGG TCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGT ACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACA GCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAG GAACCAAACTGACTGTCCTA
293.	CD33 B10 HL x H2C HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYADKFQ GRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLRSDDTAVYYCARWSWSDGYYVYFDYWGQGTTVTVSSggggsggg gsggggsDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSNNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWAS TRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDGLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTRLEIKSGGGGSEVQL

				VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR PTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPG TPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
294.	CD33 B10 HL x H2C HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGTGAGTCAGTCAAGGTCTCCTG CAAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGG GTTTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACCTATGCTGATAAGTTCCAG GGACGCGTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAAATCCGCAACCTCAG AAGTGATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACT TTGACTACTGGGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGC GGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCT GGGCGAGAGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAACAATAAGA ACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCCTGGGCATCT ACGCGGGAATCCGGGATCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGTTCTGGGACAGATTTCACTCTCAC TATTGACGGCCTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGA TCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTG GTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGG TTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGG TTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGA GGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGG CTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGC TCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGG AACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGG TCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGT ACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACA GCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAG GAACCAAACTGACTGTCCTA
295.	CD33 B10 HL x F12Q HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYADKFQ GRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLRSDDTAVYYCARWSWSDGYYVYPDYWGQGTTVTVSSggggsggg gsggggsDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSNNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWAS TRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDGLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTRLEIKSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGR FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPG TPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
296.	CD33 B10 HL x F12Q HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGTGAGTCAGTCAAGGTCTCCTG CAAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGG GTTTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACCTATGCTGATAAGTTCCAG GGACGCGTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAAATCCGCAACCTCAG AAGTGATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACT TTGACTACTGGGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGC GGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCT GGGCGAGAGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAACAATAAGA ACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCCTGGGCATCT ACGCGGGAATCCGGGATCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGTTCTGGGACAGATTTCACTCTCAC TATTGACGGCCTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGA TCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTG GTCGAGTCTGCAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTCGGAATGGG TTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGGCAGG TTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGA GGACACTGCCCTGTACTACTGTGTCAGACATGGCAACTTCGGTAATAGCTACGTTTCCTCGTCGG CTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGC TCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGG AACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGG TCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGT ACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACA GCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAG GAACCAAACTGACTGTCCTA
297.	CD33 B10 HL x I2C HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYADKFQ GRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLRSDDTAVYYCARWSWSDGYYVYPDYWGQGTTVTVSSggggsggg gsggggsDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSNNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWAS TRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDGLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTRLEIKSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGPTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPG TPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
298.	CD33 B10 HL x I2C HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGTGAGTCAGTCAAGGTCTCCTG CAAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGG GTTTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACCTATGCTGATAAGTTCCAG GGACGCGTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAAATCCGCAACCTCAG AAGTGATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACT TTGACTACTGGGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGC GGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCT GGGCGAGAGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAACAATAAGA ACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCCTGGGCATCT ACGCGGGAATCCGGGATCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGTTCTGGGACAGATTTCACTCTCAC TATTGACGGCCTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGA TCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTG GTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGG TTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGG TTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGA GGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGG CTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGC TCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGG AACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGG TCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGT ACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACA

				GCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAG GAACCAAACTGACTGTCCTA
299.	CD33 E11 HL x H2C HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYADKFQ GRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWSWSDGYYVYFDYWGQGTSVTVSSggggsggg gsggggsDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWAS TRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTRLEIKSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPG TPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
300.	CD33 E11 HL x H2C HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTG CAAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGG GTTTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACCTATGCTGATAAGTTCCAG GGACGCGTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAAATCCGCAACCTCGG AGGTGATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACT TTGACTACTGGGGCCAAGGCACTTCGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGC GGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCT GGGCGAGAGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCACGAATAAGA ACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCCTGGGCATCT ACGCGGGAATCCGGGATCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCAC TATTGACAGCCCGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGA TCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTG GTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGG TTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGG TTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGA GGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGG CTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGC TCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGG AACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGG TCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGT ACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACA GCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAG GAACCAAACTGACTGTCCTA
301.	CD33 E11 HL x F12Q HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYADKFQ GRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWSWSDGYYVYFDYWGQGTSVTVSSggggsggg gsggggsDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWAS TRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTRLEIKSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGR FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPG TPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
302.	CD33 E11 HL x F12Q HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTG CAAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGG GTTTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACCTATGCTGATAAGTTCCAG GGACGCGTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAAATCCGCAACCTCGG AGGTGATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACT TTGACTACTGGGGCCAAGGCACTTCGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGC GGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCT GGGCGAGAGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCACGAATAAGA ACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCCTGGGCATCT ACGCGGGAATCCGGGATCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCAC TATTGACAGCCCGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGA TCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTG GTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGG TTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGG TTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGA
303.	CD33 E11 HL x I2C HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYADKFQ GRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWSWSDGYYVYFDYWGQGTSVTVSSggggsggg gsggggsDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWAS TRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTRLEIKSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPG TPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
304.	CD33 E11 HL x I2C HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTG CAAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGG GTTTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACCTATGCTGATAAGTTCCAG GGACGCGTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAAATCCGCAACCTCGG AGGTGATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACT TTGACTACTGGGGCCAAGGCACTTCGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGC GGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCT GGGCGAGAGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCACGAATAAGA ACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCCTGGGCATCT ACGCGGGAATCCGGGATCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCAC TATTGACAGCCCGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGA TCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTG GTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGG TTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGG TTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGA

10 20 30 40

				GGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGG CTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGC TCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGG AACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGG TCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGT ACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACA GCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAG GAACCAAACTGACTGTCCTA
305.	CD33	ヒト	ヌクレオチド	ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTACACTCCGATCCAAA TTTCTGGCTGCAAGTGCAGGAGTCAGTGACGGTACAGGAGGGTTTGTGCGTCCTCGTGCCCTGCA CTTTCTTCCATCCCATACCCTACTACGACAAGAACTCCCCAGTTCATGGTTACTGGTTCCGGGAA GGAGCCATTATATCCGGGGACTCTCCAGTGGCCACAAACAAGCTAGATCAAGAAGTACAGGAGGA GACTCAGGGCAGATTCCGCCTCCTTGGGGATCCCAGTAGGAACAACTGCTCCCTGAGCATCGTAG ACGCCAGGAGGAGGGATAATGGTTCATACTTCTTTCGGATGGAGACAGCAAGTACCAAATACAGT TACAAATCTCCCCAGCTCTCTGTGCATGTGACAGACTTGACCCACAGGCCCAAAATCCTCATCCC TGGCACTCTAGAACCCGGCCACTCCAAAAACCTGACCTGCTCTGTGTCCTGGGCCTGTGAGCAGG GAACACCCCCGATCTTCTCCTGGTTGTCAGCTGCCCCCACCTCCCTGGGCCCCAGGACTACTCAC TCCTCGGTGCTCATAATCACCCCACGGCCCCAGGACCACGGCACCAACCTGACCTGTCAGGTGAA GTTCGCTGGAGCTGGTGTGACTACGGAGAGAACCATCCAGCTCAACGTCACCTATGTTCCACAGA ACCCAACAACTGGTATCTTTCCAGGAGATGGCTCAGGGAAACAAGAGACCAGAGCAGGAGTGGTT CATGGGGCCATTGGAGGAGCTGGTGTTACAGCCCTGCTCGCTCTTTGTCTCTGCCTCATCTTCTT CATAGTGAAGACCCACAGGAGGAAAGCAGCCAGGACAGCAGTGGGCAGGAATGACACCCACCCTA CCACAGGGTCAGCCTCCCCGAAACACCAGAAGAAGTCCAAGTTACATGGCCCCACTGAAACCTCA AGCTGTTCAGGTGCCGCCCCTACTGTGGAGATGGATGAGGAGCTGCATTATGCTTCCCTCAACTT TCATGGGATGAATCCTTCCAAGGACACCTCCACCGAATACTCAGAGGTCAGGACCCAGTCCGGGC ATCATCACCATCATCATTGA
306.	CD33	ヒト	アミノ酸	MGWSCIILFLVATATGVHSDPNFWLQVQESVTVQEGLCVLVPCTFFHPIPYYDKNSPVHGYWFRE GAIISGDSPVATNKLDQEVQEETQGRFRLLGDPSRNNCSLSIVDARRRDNGSYFFRMERGSTKYS YKSPQLSVHVTDLTHRPKILIPGTLEPGHSKNLTCSVSWACEQGTPPIFSWLSAAPTSLGPRTTH SSVLIITPRPQDHGTNLTCQVKFAGAGVTTERTIQLNVTYVPQNPTTGIFPGDGSGKQETRAGVV HGAIGGAGVTALLALCLCLIFFIVKTHRRKAARTAVGRNDTHPTTGSASPKHQKKSKLHGPTETS SCSGAAPTVEMDEELHYASLNFHGMNPSKDTSTEYSEVRTQSGHHHHHH
307.	CD33	マカクザル	ヌクレオチド	ATGCCGCTGCTGCTACTGCTGCCCCTGCTGTGGGCAGGGGCCCTGGCTATGGATCCAAGAGTCAG GCTGGAAGTGCAGGAGTCAGTGACAGTACAGGAGGGTTTGTGCGTCCTTGTGCCCTGCACTTTCT TCCATCCCGTACCCTACCACACCAGGAATTCCCCAGTTCATGGTTACTGGTTCCGGGAAGGAGCC ATTGTATCCTTGGACTCTCCAGTGGCCACAAACAAGCTAGATCAAGAAGTACAGGAGGAGACCCA GGGCCGATTCCGCCTCCTTGGGGATCCCAGTAGGAACAACTGCTCCCTGAGCATCGTAGATGCCA GGAGGAGGGATAACGGTTCATACTTCTTTCGGATGGAGAAAGGAAGTACCAAATACAGTTACAAA TCTACCCAGCTCTCTGTGCATGTGACAGACTTGACCCACAGGCCCCAAATCCTCATCCCTGGAGC CCTAGACCCTGACCACTCCAAAAACCTGACCTGCTCTGTGCCCTGGGCCTGTGAGCAGGGAACAC CTCCAATCTTCTCCTGGATGTCAGCTGCCCCCACCTCCCTGGGCCTCAGGACCACTCACTCCTCG GTGCTCATAATCACCCCACGGCCCCAGGACCACGGCACCAACCTCACCTGTCAGGTGAAGTTCCC TGGAGCTGGCGTGACCACGGAGAGAACCATCCAGCTCAATGTCTCCTATGCTTCACAGAACCCAA GAACTGATATCTTTCTAGGAGACGGCTCAGGGAAACAAGGAGTGGTTCAGGGAGCCATCGGGGGA GCTGGTGTCACAGTCCTGCTCGCTCTTTGTCTCTGCCTCATCTTCTTCACAGTGAAGACTCACAG GAGGAAAGCAGCCAGGACAGCAGTGGGCAGGATCGACACCCACCCCGCCACAGGGCCAACATCCT CGAAACACCAGAAGAAGTCCAAGTTACATGGCGCCACTGAAACCTCAGGCTGTTCAGGTACCACC CTTACTGTGGAGATGGATGAGGAGCTGCACTACGCTTCCCTCAACTTTCATGGGATGAATCCTTC TGAGGACACCTCCACCGAATACTCAGAGGTCAGGACCCAGTGA
308.	CD33	マカクザル	アミノ酸	MPLLLLLPLLWAGALAMDPRVRLEVQESVTVQEGLCVLVPCTFFHPVPYHTRNSPVHGYWFREGA IVSLDSPVATNKLDQEVQEETQGRFRLLGDPSRNNCSLSIVDARRRDNGSYFFRMEKGSTKYSYK STQLSVHVTDLTHRPQILIPGALDPDHSKNLTCSVPWACEQGTPPIFSWMSAAPTSLGLRTTHSS VLIITPRPQDHGTNLTCQVKFPGAGVTTERTIQLNVSYASQNPRTDIFLGDGSGKQGVVQGAIGG AGVTVLLALCLCLIFFTVKTHRRKAARTAVGRIDTHPATGPTSSKHQKKSKLHGATETSGCSGTT LTVEMDEELHYASLNFHGMNPSEDTSTEYSEVRTQ
309.	1-27 CD3-Fc + リーダー	人工	ヌクレオチド	ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTACACTCCCAAGATGG TAATGAAGAAATGGGTGGTATTACACAGACACCATATAAAGTCTCCATCTCTGGAACCACAGTAA TATTGACATCCGGAGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCT GAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTC CCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAG GGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAA TGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC TCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATAG
310.	1-27 CD3-Fc + リーダー	人工	アミノ酸	MGWSCIILFLVATATGVHSQDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTSGEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
311.	CD33 UD H2C HL x AF5 HL	人工	アミノ酸	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVLSGGGGSQVQLV QSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPTYADDFKGRVTM TSDTSTSTAYLELHNLRSDDTAVYYCARWSWSDGYYVYFDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSKNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESG IPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTRLEIK
312.	CD33 UD H2C HL x AF5 HL	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACA TATCCTACTGGGCTTACTGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCT GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT ATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACT ACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC

10

20

30

40

				CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTATCCGGAGGTGGTGGCTCCCAGGTGCAGCTGGTC CAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGCGTCAGTCAAGGTCTCCTGCAAGGCTAGCGGGTA TACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTTAAAGTGGATGG GCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGACGGGTTACCATG ACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATTTGGAACTCCACAACCTCAGAAGTGATGACACGGC TGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTGGGGCC AAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGT GGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCAC CATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGT ACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGG ATCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCTGCA GCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAG GGACACGACTGGAGATTAAA
313.	CD33 UD F12Q HL x AF5 HL	人工	アミノ酸	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLSGGGGSQVQLV QSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPTYADDFKGRVTM TSDTSTSTAYLELHNLRSDDTAVYYCARWSWSDGYYVYFDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSKNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESG IPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTRLEIK
314.	CD33 UD F12Q HL x AF5 HL	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAGCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGCAATCGGTTCCTCGCATAACAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCCATTCA GTGAAAGGCAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACG TTTCCTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCT GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT ATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACT ACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTATCCGGAGGTGGTGGCTCCCAGGTGCAGCTGGTC CAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGCGTCAGTCAAGGTCTCCTGCAAGGCTAGCGGGTA TACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCACGCTCCAGGACAGGCTTTAAACTGCATGG GCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGACGGGTTACCATG ACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATTTGGAACTCCACAACCTCAGAAGTGATGACACGGC TGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTGGGGCC AAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGT GGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCAC CATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGT ACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGG ATCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCTGCA GCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAG GGACACGACTGGAGATTAAA
315.	CD33 UD I2C HL x AF5 HL	人工	アミノ酸	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLSGGGGSQVQLV QSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPTYADDFKGRVTM TSDTSTSTAYLELHNLRSDDTAVYYCARWSWSDGYYVYFDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSKNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESG IPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTRLEIK
316.	CD33 UD I2C HL x AF5 HL	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACA TATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCT GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT ATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACT ACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTATCCGGAGGTGGTGGCTCCCAGGTGCAGCTGGTC CAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGCGTCAGTCAAGGTCTCCTGCAAGGCTAGCGGGTA TACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTTAAAGTGGATGG GCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGACGGGTTACCATG ACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATTTGGAACTCCACAACCTCAGAAGTGATGACACGGC TGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTGGGGCC AAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGT GGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCAC CATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGT ACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGG ATCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCTGCA GCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAG GGACACGACTGGAGATTAAA
317.	MCSP-A9 HL x H2C HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQ GRVTITADESTSTAYMELSRLRSDDTAVYYCAKSWVSWFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLSSSNNKNYLNWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHFNTPFAPGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG SQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
318.	MCSP-A9 HL x H2C HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTG CAAGGCTTCTGGATACCCCTTCACCGGCTACTACATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAG GGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCTAACAGTGGTGGCACAAACTATGCACAGAAGTTTCAG

				GGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGGCTGAG ATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAATCCTGGGTCTCCTGGTTTGCTTCCTGGGGTC AAGGAACCTTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGT GGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCAC CATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTCTTATCCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAAATTGGT ACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGTTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCGGTTTATTACTGTCAACAACATTTTAATACTCCGTTCGCTTTTCGGCCAGG GGACCAAGCTGGAGATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGA GGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAA GTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAA GTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTA CTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAG GGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGT TCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCAC TTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAG GTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTC TCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGC AGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTG TCCTA
319.	MCSP-A9 HL x F12Q HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQ GRVTITADESTSTAYMELSRLRSDDTAVYYCAKSWVSWFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLSSSNNKNYLNWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHFNTPFAFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
320.	MCSP-A9 HL x F12Q HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTG CAAGGCTTCTGGATACCCCTTCACCGGCTACTACATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAG GGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCTAACAGTGGTGGCACAAACTATGCACAGAAGTTTCAG GGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGGCTGAG ATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAATCCTGGGTCTCCTGGTTTGCTTCCTGGGGTC AAGGAACCTTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGT GGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCAC CATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTCTTATCCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAAATTGGT ACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGTTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCGGTTTATTACTGTCAACAACATTTTAATACTCCGTTCGCTTTTCGGCCAGG GGACCAAGCTGGAGATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGA GGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAG CTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAA GTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGGCAGGTTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTA CTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACGTTTCCTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAG GGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGT TCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCAC TTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAG GTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTC TCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGC AGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTG TCCTA
321.	MCSP-A9 HL x I2C HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQ GRVTITADESTSTAYMELSRLRSDDTAVYYCAKSWVSWFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLSSSNNKNYLNWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHFNTPFAFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG SQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
322.	MCSP-A9 HL x I2C HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTG CAAGGCTTCTGGATACCCCTTCACCGGCTACTACATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAG GGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCTAACAGTGGTGGCACAAACTATGCACAGAAGTTTCAG GGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGGCTGAG ATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAATCCTGGGTCTCCTCGTTTGCTTCCTGGGGTC AAGGAACCTTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGT GGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCAC CATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTCTTATCCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAAATTGGT ACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGTTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCGGTTTATTACTGTCAACAACATTTTAATACTCCGTTCGCTTTTCGGCCAGG GGACCAAGCTGGAGATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGA GGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAA GTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAA GTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTA CTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAG GGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGT TCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCAC TTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAG GTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTC TCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGC AGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTG TCCTA
323.	MCSP-C8 HL x I2C HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKRPGASMKVSCKASGYTFTNYYIHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGATNYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKSWVSWFASWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGG GSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLNSKNNRNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISGLQAEDVAVYYCQQHYSTPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR

				DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
324.	MCSP-C8 HL x I2C HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAGGCCTGGGGCCTCAATGAAGGTCTCCTG CAAGGCTTCTGGGTACACCTTCACCAACTACTATATACACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAG GTCTTGAGTGGATGGGTTGGATCAACCCTAACAGTGGTGCCACAAACTATGCACAGAAGTTCCAG GGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAG ATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAATCCTGGGTCTCCTGGTTTGCTTCCTGGGGTC AAGGAACCTTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGT GGTTCTGACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCAC CATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAAACAGCAAGAACAATAGGAACTACTTAGCTTGGT ACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGTGGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAACATTATAGTACTCCATTCACTTTTGGCCCTG GGACCAAAGTGGATATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGA GGATTGGTCCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAA GTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAA GTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTA CTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAG GGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGT TCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCAC TTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAG GTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTC TCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGC AGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTG TCCTA
325.	MCSP-B8 HL x I2C HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKRPGASMKVSCKASGYTFTNYYIHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGATNYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKSWVSWFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQSPDSLTVSPGERATINCKSSQSVLNSKNNRNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQHYSTPPTFGQGTRLEIKSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
326.	MCSP-B8 HL x I2C HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAGGCCTGGGGCCTCAATGAAGGTCTCCTG CAAGGCTTCTGGGTACACCTTCACCAACTACTATATACACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAG GTCTTGAGTGGATGGGTTGGATCAACCCTAACAGTGGTGCCACAAACTATGCACAGAAGTTCCAG GGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAG ATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAATCCTGGGTCTCCTGGTTTGCTTCCTGGGGTC AAGGAACCTTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGT GGTTCTGACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCAC CATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAAACAGCAAGAACAATAGGAACTACTTAGCTTGGT ACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCGATTCCCTGCA GCCTGAAGATAGTGCAACTTATTACTGTCAGCAACATTATAGTACTCCATTCACTTTTGGCCAGG GGACCAGACTGGAGATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGA GGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAA GTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAA GTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTA CTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAG GGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGT TCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCAC TTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAG GTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTC TCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGC AGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTG TCCTA
327.	MCSP-B7 HL x I2C HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKRPGASMKVSCKASGYTFTNYYIHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGATNYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKSWVSWFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLNSKNNRNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDIATYYCQQHYSTPFTFGQGTRLEIKSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
328.	MCSP-B7 HL x I2C HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAGGCCTGGGGCCTCAATGAAGGTCTCCTG CAAGGCTTCTGGGTACACCTTCACCAACTACTATATACACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAG GTCTTGAGTGGATGGGTTGGATCAACCCTAACAGTGGTGCCACAAACTATGCACAGAAGTTCCAG GGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAG ATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAATCCTGGGTCTCCTGGTTTGCTTCCTGGGGTC AAGGAACCTTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGT GGTTCTGACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCAC CATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAAACAGCAAGAACAATAGGAACTACTTAGCTTGGT ACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCGATTCCCTGCA GCCTGAAGATATTGCAACTTATTACTGTCAGCAACATTATAGTACTCCATTCACTTTTGGCCAGG GGACCAGACTGGAGATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGA GGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAA GTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAA GTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTA CTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAG GGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGT TCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCAC TTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAG GTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTC TCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGC AGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTG

10 20 30 40

				TCCTA
329.	MCSP-G8 HL x I2C HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKRPGASMKVSCKASGYTFTNYYIHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGATNYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKSWVSWFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQSPDSLTVSLGERATINCKSSQSVLNSKNNRNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQHYSTPFTFGQGTRLEIKSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
330.	MCSP-G8 HL x I2C HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAGGCCTGGGGCCTCAATGAAGGTCTCCTG CAAGGCTTCTGGGTACACCTTCACCAACTACTATATACACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAG GTCTTGAGTGGATGGGTTGGATCAACCCTAACAGTGGTGCCACAAACTATGCACAGAAGTTCCAG GGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAG ATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAATCCTGGGTCTCCTGGTTTGCTTCCTGGGGTC AAGGAACCTTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGT GGTTCTGACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCAC CATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAAACAGCAAGAACAATAGGAACTACTTAGCTTGGT ACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCGATTCCCTGCA GCCTGAAGATAGTGCAACTTATTACTGTCAGCAACATTATAGTACTCCATTCACTTTTGGCCAGG GGACCAGACTGGAGATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGA GGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAA GTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAA GTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTA CTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAG GGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGT TCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCAC TTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAG GTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTC TCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGC AGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTG TCCTA
331.	MCSP-D5 HL x I2C HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKRPGASMKVSCKASGYTFTNYYIHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGATNYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKSWVSWFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLNSKNNRNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQAEDSATYYCQQHYSTPFTFGQGTRLEIKSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
332.	MCSP-D5 HL x I2C HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAGGCCTGGGGCCTCAATGAAGGTCTCCTG CAAGGCTTCTGGGTACACCTTCACCAACTACTATATACACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAG GTCTTGAGTGGATGGGTTGGATCAACCCTAACAGTGGTGCCACAAACTATGCACAGAAGTTCCAG GGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAG ATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAATCCTGGGTCTCCTGGTTTGCTTCCTGGGGTC AAGGAACCTTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGT GGTTCTGACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCAC CATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAAACAGCAAGAACAATAGGAACTACTTAGCTTGGT ACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCGATTCCCTGCA GGCTGAAGATAGTGCAACTTATTACTGTCAGCAACATTATAGTACTCCATTCACTTTTGGCCAGG GGACCAGACTGGAGATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGA GGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAA GTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAA GTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTA CTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAG
333.	MCSP-F7 HL x I2C HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKRPGASMKVSCKASGYTFTNYYIHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGATNYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKSWVSWFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLNSKNNRNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTIDVLQPEDIATYYCQQHYSTPFTFGQGTRLEIKSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG SQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
334.	MCSP-F7 HL x I2C HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAGGCCTGGGGCCTCAATGAAGGTCTCCTG CAAGGCTTCTGGGTACACCTTCACCAACTACTATATACACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAG GTCTTGAGTGGATGGGTTGGATCAACCCTAACAGTGGTGCCACAAACTATGCACAGAAGTTCCAG GGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAG ATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAATCCTGGGTCTCCTGGTTTGCTTCCTGGGGTC AAGGAACCTTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGT GGTTCTGACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCAC CATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAAACAGCAAGAACAATAGGAACTACTTAGCTTGGT ACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCGATGTCCTGCA GCCTGAAGATATTGCAACTTATTACTGTCAGCAACATTATAGTACTCCATTCACTTTTGGCCAGG GGACCAGACTGGAGATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGA GGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAA GTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAA GTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTA CTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAG

				GGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGT TCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCAC TTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAG GTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTC TCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGC AGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTG TCCTA
335.	MCSP-G5 HL x I2C HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKRPGASMKVSCKASGYTFTNYYIHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGATNYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKSWVSWFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQSPDSLAVSLGDRATINCKSSQSVLNSKNNRNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQHYSTPFTFGQGTRLEIKSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
336.	MCSP-G5 HL x I2C HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAGGCCTGGGGCCTCAATGAAGGTCTCCTG CAAGGCTTCTGGGTACACCTTCACCAACTACTATATACACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAG GTCTTGAGTGGATGGGTTGGATCAACCCTAACAGTGGTGCCACAAACTATGCACAGAAGTTCCAG GGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAG ATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAATCCTGGGTCTCCTGGTTTGCTTCCTGGGGTC AAGGAACCTTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGT GGTTCTGACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGACAGGGCCAC CATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAAACAGCAAGAACAATAGGAACTACTTAGCTTGGT ACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCGATTCCCTGCA GCCTGAGGATAGTGCAACTTATTACTGTCAGCAACATTATAGTACTCCATTCACTTTTGGCCAGG GGACCAGACTGGAGATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGA GGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAA GTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAA GTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTA CTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAG GGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGT TCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCAC TTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAG GTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTC TCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGC AGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTG TCCTA
337.	MCSP-F8 HL x I2C HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKRPGASMKVSCKASGYTFTNYYIHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGATNYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKSWVSWFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQSPDSLTVSLGERATINCKSSQSVLNSKNNRNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQAEDSAIYYCQQHYSTPFTFGQGTRLEIKSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
338.	MCSP-F8 HL x I2C HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAGGCCTGGGGCCTCAATGAAGGTCTCCTG CAAGGCTTCTCGGTACACCTTCACCAACTACTATATACACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAG GTCTTGAGTGGATGGGTTGGATCAACCCTAACAGTGGTGCCACAAACTATGCACAGAAGTTCCAG GGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAG ATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAATCCTGGGTCTCCTGGTTTGCTTCCTGGGGTC AAGGAACCTTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGT GGTTCTGACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCAC CATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAAACAGCAAGAACAATAGGAACTACTTAGCTTGGT ACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCGATTCCCTGCA GGCTGAAGATAGTGCAATTTATTACTGTCAGCAACATTATAGTACTCCATTCACTTTTGGCCAGG GGACCAGACTGGAGATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGA GGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAA GTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAA GTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTA CTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAG GGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGT TCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCAC TTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAG GTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTC TCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGC AGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTG TCCTA
339.	MCSP-G10 HL x I2C HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKRPGASMKVSCKASGYTFTNYYIHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGATNYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKSWVSWFASWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLSSSNNKNYLNWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHFNTPFAFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
340.	MCSP-G10 HL x I2C HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAGGCCTGGGGCCTCAATGAAGGTCTCCTG CAAGGCTTCTGGGTACACCTTCACCAACTACTATATACACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAG GTCTTGAGTGGATGGGTTGGATCAACCCTAACAGTGGTGCCACAAACTATGCACAGAAGTTCCAG GGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAG ATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAATCCTGGGTCTCCTGGTTTGCTTCCTGGGGTC AAGGAACCTTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGT GGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCAC CATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTCTTATCCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAAATTGGT ACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGTTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCGGTTTATTACTGTCAACAACATTTTAATACTCCGTTCGCTTTTGGCCAGG

				GGACCAAGCTGGAGATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGA GGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAA GTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAA GTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTA CTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAG GGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCCGTGGTGGTGGT TCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCAC TTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAG GTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTC TCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGC AGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTG TCCTA
341.	ヒト CD3ε 1-8 (N末端	ヒト	アミノ酸	QDGNEEMG
342.	コモンリスザル CD3ε 1-8 (N末端)	コモンリスザル	アミノ酸	QDGNEEIG
343.	チオエート修飾された CpG オリゴヌクレオチド	人工	ヌクレオチド	TCCATGACGTTCCTGATGCT
344.	MVH1	人工	ヌクレオチド	(GC)AGGTGCAGCTCGAGGAGTCAGGACCT
345.	MVH2	人工	ヌクレオチド	GAGGTCCAGCTCGAGCAGTCTGGACCT
346.	MVH3	人工	ヌクレオチド	CAGGTCCAACTCGAGCAGCCTGGGGCT
347.	MVH4	人工	ヌクレオチド	GAGGTTCAGCTCGAGCAGTCTGGGGCA
348.	MVH5	人工	ヌクレオチド	GA(AG)GTGAAGCTCGAGGAGTCTGGAGGA
349.	MVH6	人工	ヌクレオチド	GAGGTGAAGCTTCTCGAGTCTGGAGGT
350.	MVH7	人工	ヌクレオチド	CAAGTCAAGCTCGAGCAGTCTGGGGCA
351.	MVH8	人工	ヌクレオチド	GAGGTTCAGCTCGAGCAGTCTGGAGCT
352.	MuVHBstEII	人工	ヌクレオチド	TGAGGAGACGGTGACCGTGGTCCCTTGGCCCCAG
353.	MUVK1	人工	ヌクレオチド	CCAGTTCCGAGCTCGTTGTGACTCAGGAATCT
354.	MUVK2	人工	ヌクレオチド	CCAGTTCCGAGCTCGTGTTGACGCAGCCGCCC
355.	MUVK3	人工	ヌクレオチド	CCAGTTCCGAGCTCGTGCTCACCCAGTCTCCA
356.	MUVK4	人工	ヌクレオチド	CCAGTTCCGAGCTCCAGATGACCCAGTCTCCA
357.	MUVK5	人工	ヌクレオチド	CCAGATGTGAGCTCGTGATGACCCAGACTCCA
358.	MUVK6	人工	ヌクレオチド	CCAGATGTGAGCTCGTCATGACCCAGTCTCCA
359.	MUVK7	人工	ヌクレオチド	CCAGTTCCGAGCTCGTGATGACACAGTCTCCA
360.	MuVkHindIII/BsiW1	人工	ヌクレオチド	TGGTGCACTAGTCGTACGTTTGATCTCAAGCTTGGTCCC
361.	順方向プライマー	人工	ヌクレオチド	GATCTGGTCTACACCATCGAGC
362.	逆方向プライマー	人工	ヌクレオチド	GGAGCTGCTGCTGGCTCAGTGAGG
363.	順方向プライマー	人工	ヌクレオチド	TTCCAGCTGAGCATGTCTGATGG
364.	逆方向プライマー	人工	ヌクレオチド	CGATCAGCATCTGGGCCCAGG
365.	順方向プライマー	人工	ヌクレオチド	GTGGAGCACTTCACTCAGCAGGACC
366.	逆方向プライマー	人工	ヌクレオチド	GCCTTCACACCCAGTACTGGCC
367.	順方向プライマー	人工	ヌクレオチド	TCCCGTACGAGATCTGGATCCCAATTGGATGGCCGACTCGTGCTGTTCTCACACAGAGG
368.	逆方向プライマー	人工	ヌクレオチド	AGTGGGTCGACTCACACCCAGTACTGGCCATTCTTAAGGGCAGGG
369.	順方向プライマー	人工	ヌクレオチド	GAGGAATTCACCATGCCGCTGCTGCTACTGCTGCCCCTGCTGTGGGCAGGGGCCCTGGCTATGG
370.	逆方向プライマー	人工	ヌクレオチド	GATTTGTAACTGTATTTGGTACTTCC
371.	順方向プライマー	人工	ヌクレオチド	ATTCCGCCTCCTTGGGGATCC
372.	逆方向プライマー	人工	ヌクレオチド	GCATAGGAGACATTGAGCTGGATGG
373.	順方向プライマー	人工	ヌクレオチド	GCACCAACCTGACCTGTCAGG
374.	逆方向プライマー	人工	ヌクレオチド	AGTGGGTCGACTCACTGGGTCCTGACCTCTGAGTATTCG
375.	順方向プライマー	人工	ヌクレオチド	CACTGTGGCCCAGGTTCGAGG
376.	逆方向プライマー	人工	ヌクレオチド	GACATACCACACAAATTCAATACGG
377.	順方向プライマー	人工	ヌクレオチド	GCTCTGCTCCCCCCGAGATGTGG
378.	逆方向プライマー	人工	ヌクレオチド	ACGCTGGACACCACCTCCAGG

379.	順方向プライマー	人工	ヌクレオチド	GGTTCTACTGAGTGGGCAGAGG
380.	逆方向プライマー	人工	ヌクレオチド	ACTTGTTGTGGCTGCTTGGACC
381.	順方向プライマー	人工	ヌクレオチド	GGGTGAAGTCCTATCCAGATGG
382.	逆方向プライマー	人工	ヌクレオチド	GTGCTCTGCCTGAAGCAATTCC
383.	順方向プライマー	人工	ヌクレオチド	CTCGGCTTCCTCTTCGGCTGC
384.	逆方向プライマー	人工	ヌクレオチド	GCATATTCATTTGCTGGGTAACCTGG
385.	マカクザル PSMA (カニクイザル)	人工	ヌクレオチド	ATGTGGAATCTCCTGCACGAAACCGACTCGGCTGTGGCCACCGCGCGCGCCGCCCGCGCTGGCTGTGCGCTGGGGCACTG GTGCTGGCGGGTGGCTTCTTTCTCCTCGGCTTCCTCTTCGGGATGGTTTATAAAATCCTCCAGTGAAGCTACTAACATT ACTCCAAAGCATAATATGAAAGCATTTTTGGATGAACTGAAAGCTGAGAACATCAAGAAGTTCTTACATAATTTTACA CAGATACCACATTTAGCAGGAACAGAACAAAACTTTCAACTTGCAAAGCAAATTCAATCCCAGTGGAAAGAATTTGGC CTGGATTCTGTTGAGCTAAGTCATTATGATGTCCTGTTGTCCTACCCAAATAAGACTCATCCCAACTAGATCTCAATA ATTAATGAAGATGGAAATGAGATTTTCAACACATCATTATTTGAACCACCTCCTGCAGGATATGAAAATGTTTCGGAT ATTGTACCACCTTTCAGTGCTTTCTCTCCTCAAGGAATGCCAGAGGGCGATCTAGTGTATGTTAACTATGCACGAACT GAAGACTTCTTTAAATTGGAACGGGACATGAAAATCAATTGCTCTGGGAAAATTGTAATTGCCAGATATGGGAAAGTT TTCAGAGGAAATAAGGTTAAAAATGCCCAGCTGGCAGGGGCCACAGGAGTCATTCTCTACTCAGACCCTGCTGACTAC TTTGCTCCTGGGGTAAAGTCTTATCCAGATGGTTGGAATCTTCCTGGAGGTGGTGTCCAGCGTGGAAATATCCTAAAT CTCAATGGTGCAGGACACCCTCTCACACCACGTTACCCAGCAAATGAATATCCTTATAGGCGTGGAATGGCAGAGGCT GTTGGTCTTCCAAGTATTCCGGTTCATGCAATTGGGTACTATGATGACACAGAAGCTCCTAGAAAAAATGGGTGGCTCA GCATCACCAGATAGCAGCTGGAGAGGAAGTCTCAAAGTGCCCTACAATGTTGGACCTGGCTTTACTGGAAACTTTTCT ACACAAAAACTCAACATGCACATCCACTCTACCAGTGAACTGACAACAATTTACAATCTGATACGTACTCTCACAGCA GCAGTGGAACCAGACAGATACGTCATTCTGGGAGGTCACCGGGACTCATGGGTGTTTGGTGGTATTGAGCCTCAGAGT GGAGCAGCTGTTGTTCATGAAATTGTGAGGAGCTTTGGAACGCTGAAAAAGGAAGGGTGGAGACCTAGAAGAACAATT TTGTTTGCAAGCTGGGATGCAGAAGAATTTGGTCTTCTTGGTTCTACTCAATGGCCAGACGACGAATTCAACACTCCTT CAAGACGGTGGCGTGGCTTATATTAATGCTGATTCGTCTATAGAGGGAAACTACACTCTGAGAGTTGATTGTACACCA CTGATGTACAGCTTGGTATACAACCTAACAAAAGAGCTGGAAAGCCCTGATGAAGGCTTTGAAGGCAAATCTCTTTAT GAAAGTTGGACTAAAAAAAGTCCTTCCCCCGAGTTCAGTGGCATGCCCAGGATAAGCAAATTGGGATCTGGAAATGAT TTTGAGGTGTTCTTCCAACGACTTGGAATTGCCTCAGGCAGAGCACGGTATACTAAAAATTGGGAAACAAACAAATTC ACCAGCTATCCACTGTATCACAGTCTCTATGAGACATATGAGTTGGTGGAAAAGTTTTATGATCCAATGTTTAAATAT CACGTCACTGTGGCCCAGGTTGGAGGAGGGATGGTGTTTGAACTAGGCAATTCCGTAGTGGTCCCTTTTGATTGTCGA GATTATGCTCTAGTTTTAAGAAAGTATGCTGACAAAATCTACAATATTTCTATGAAACATCCACAGGAAATGAAGACA TACAGTGTATCATTTGATTCACTTTTTTCTGCAGTAAAGAATTTTACAGAAATTGCTTCCAAGTTCAGCGAGAGACTC CGGGACTTTGACAAAAGCAACCCAATATTATTAAGAATGATGAATGATCAACTCATGTTTCTGGAAAGAGCATTTATT GATCCATTAGGGTTACCAGACAGACCTTTTTATAGGCATGTCATCTATGCTCCAAGCAGCCACAACAAGTATGCAGGG GAGTCATTCCCAGGAATTTATGATGCTCTGTTTGATATCGAAAGCAAAGTGGACCCTTCCCAGCCCTGGGGAGAAGTG AAGAGACAGATTTCTGTTGCAACCTTCACAGTGCAAGCAGCTGCAGAGACTTTGAGTGAAGTGGCCTAA
386.	マカクザル PSMA (カニクイザル)	人工	アミノ酸	MWNLLHETDSAVATARRPRWLCAGALVLAGGFFLLGFLFGWFIKSSSEATNITPKHNMKAFLDELKAENIKKFLHNFT QIPHLAGTEQNFQLAKQIQSQWKEFGLDSVELTHYDVLLSYPNKTHPNYISIINEDGNEIFNTSLFEPPPAGYENVSD IVPPFSAFSPQGMPEGDLVYVNYARTEDFFKLERDMKINCSGKIVIARYGKVFRGNKVKNAQLAGATGVILYSDPADY FAPGVKSYPDGWNLPGGGVQRGNILNLNGAGDPLTPGYPANEYAYRRGMAEAVGLPSIPVHPIGYYDAQKLLEKMGGS ASPDSSWRGSLKVPYNVGPGFTGNFSTQKVKMHIHSTSEVTRIYNVIGTLRGAVEPDRYVILGGHRDSWVFGGIDPQS GAAVVHEIVRSFGTLKKEGWRPRRTILFASWDAEEFGLLGSTEWAEENSRLLQERGVAYINADSSIEGNYTLRVDCTP LMYSLVYNLTKELESPDEGFEGKSLYESWTKKSPSPEFSGMPRISKLGSGNDFEVFFQRLGIASGRARYTKNWETNKF SSYPLYHSVYETYELVEKFYDPMFKYHLTVAQVRGGMVFELANSVVLPFDCRDYAVVLRKYADKIYNISMKHPQEMKT YSVSFDSLFSAVKNFTEIASKFSERLRDFDKSNPILLRMMNDQLMFLERAFIDPLGLPDRPFYRHVIYAPSSHNKYAG ESFPGIYDALFDIESKVDPSQAWGEVKRQISVATFTVQAAAETLSEVA
387.	PSMA-3 L	人工	アミノ酸	DIQMTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSDVPDRFTGSESGTDFTLTISNV QSEDLAEYFCQQYDSYPYTFGGGTKLEIK
388.	PSMA-3 L	人工	ヌクレオチド	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCAAGTTCATGTCCACCTCCGTGGGCGACAGAGTGTCCGTGACCTGCAAGGCCTCC CAGAACGTGGACACCAACGTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGTCCCCTAAGGCCCTGATCTACTCCGCCTCC TACCGGTACTCTGACGTGCCTGACCGGTTCACCGGCTCCGAGTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAACGTG CAGTCTGAGGACCTGGCCGAGTACTTCTGCCAGCAGTACGACTCCTACCCTTACACCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTG GAAATCAAG
389.	PSMA-3 LCDR1	人工	アミノ酸	KASQNVDTNVA
390.	PSMA-3 LCDR2	人工	アミノ酸	SASYRYS
391.	PSMA-3 LCDR3	人工	アミノ酸	QQYDSYPYT
392.	PSMA-3 H	人工	アミノ酸	DVKLVESGGGLVKPGESLKLSCIASGFTFSDYYMYWVRQTPEKRLEWVAIISDGGYYTYYSDIIKGRFTISRDNAKNN LYLQMSSLKSEDTAMYYCTRGFPLLRHGAMDYWGLGTSVTVSS
393.	PSMA-3 H	人工	ヌクレオチド	GACGTGAAACTGGTGGAGTCTGGCGGCGGACTGGTGAAGCCTGGCGAGTCCCTGAAGCTGTCCTGTATCGCCTCCGGC TTCACCTTCTCCGACTACTACATGTACTGGGTGCGCCAGACCCCTGAGAAGCGGCTGGAATGGGTGGCCATCATCTCC GACGGCGGCTACTACACCTACTACTCCGACATCATCAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACAACGCCAAGAACAAC CTGTACCTGCAGATGTCCTCCCTGAAGTCCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCACCCGGGGCTTCCCTCTGCTGAGA CACGGCGCCATGGATTACTGGGGCCTGGGCACCTCTGTCACCGTCTCCTCA
394.	PSMA-3 HCDR1	人工	アミノ酸	DYYMY
395.	PSMA-3 HCDR2	人工	アミノ酸	IISDGGYYTYYSDIIKG
396.	PSMA-3 HCDR3	人工	アミノ酸	GFPLLRHGAMDY
397.	PSMA-3 HL	人工	アミノ酸	DVKLVESGGGLVKPGESLKLSCIASGFTFSDYYMYWVRQTPEKRLEWVAIISDGGYYTYYSDIIKGRFTISRDNAKNN LYLQMSSLKSEDTAMYYCTRGFPLLRHGAMDYWGLGTSVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPKFMSTSVGDRVS VTCKASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSDVPDRFTGSESGTDFTLTISNVQSEDLAEYFCQQYDSYPYTF GGGTKLEIK
398.	PSMA-3 HL	人工	ヌクレオチド	GACGTGAAACTGGTGGAGTCTGGCGGCGGACTGGTGAAGCCTGGCGAGTCCCTGAAGCTGTCCTGTATCGCCTCCGGC TTCACCTTCTCCGACTACTACATGTACTGGGTGCGCCAGACCCCTGAGAAGCGGCTGGAATGGGTGGCCATCATCTCC GACGGCGGCTACTACACCTACTACTCCGACATCATCAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACAACGCCAAGAACAAC CTGTACCTGCAGATGTCCTCCCTGAAGTCCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCACCCGGGGCTTCCCTCTGCTGAGA CACGGCGCCATGGATTACTGGGGCCTGGGCACCTCTGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTGGC AGTGGAGGGGGCGGATCCGACATCCAGATGACCCAGTCCCCCAAGTTCATGTCCACCTCCGTGGGCGACAGAGTGTCC GTGACCTGCAAGGCCTCCGAGAACGTGGACACCAACGTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGTCCCCTAAGGCC CTGATCTACTCCGCCTCCTACCGGTACTCTGACGTGCCTGACCGGTTCACCGGCTCCGAGTCCGGCACCGACTTCACC CTGACCATCTCCAACGTGCAGTCTGAGGACCTGGCCGAGTACTTCTGCCAGCAGTACGACTCCTACCCTTACACCTTC GGCGGAGGGACCAAGCTGGAAATCAAG
399.	PSMA-3 HL x I2C HL	人工	アミノ酸	DVKLVESGGGLVKPGESLKLSCIASGFTFSDYYMYWVRQTPEKRLEWVAIISDGGYYTYYSDIIKGRFTISRDNAKNN LYLQMSSLKSEDTAMYYCTRGFPLLRHGAMDYWGLGTSVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPKFMSTSVGDRVS VTCKASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSDVPDRFTGSESGTDFTLTISNVQSEDLAEYFCQQYDSYPYTF GGGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA

				DSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
400.	PSMA-3 HL x I2C HL	人工	ヌクレオチド	GACGTGAAACTGGTGGAGTCTGGCGGCCGGACTGGTGAAGCCTGGCGAGTCCCTGAAGCTGTCCTGTATCGCCTCCGGC TTCACCTTCTCCGACTACTACATGTACTGGGTGCGCCAGACCCCTGAGAAGCGGCTGGAATGGGTGGCCATCATCTCC GACGGCGGCTACTACACCTACTACTCCGACATCATCAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACAACGCCAAGAACAAC CTGTACCTGCAGATGTCCTCCCTGAAGTCCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCACCCGGGGCTTCCCTCTGCTGAGA CACGGCGCCATGGATTACTGGGGCCTGGGCACCTCTGTGACCGTGTCCTCTGGCGGAGGGGGCAGTGGAGGCGGAGGA AGTGGAGGGGGGCGGATCCGACATCCAGATGACCCAGTCCCCCAAGTTCATGTCCACCTCCGTGGGCGACAGAGTGTCC GTGACCTGCAAGGCCTCCGAGAACGTGGACACCAACGTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGTCCCCTAAGGCC CTGATCTACTCCGCCTCCTACCGGTACTCTGACGTGCCTGACCGGTTCACCGGCTCCGAGTCCGGCACCGACTTCACC CTGACCATCTCCAACGTGCAGTCTGAGGACCTGGCCGAGTACTTCTGCCAGCAGTACGACTCCTACCCTTACACCTTC GGCGGAGGGACCAAGCTGGAAATCAAGTCCGGAGGTGGTGCATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTG GTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTC CGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCC GATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAA ACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGG GGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAG ACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACGTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGG GCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACT AAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGG GTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAA CTGACTGTCCTA
401.	PSMA-4 L	人工	アミノ酸	DIELTQSPLSLPVILGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFLQKPGQSPKLLIYTVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPTFGGGTKLEIK
402.	PSMA-4 L	人工	ヌクレオチド	GACATCGAGCTGACCCAGTCCCCCCTGTCCCTGCCTGTGATCCTGGGCGACCAGGCCTCCATCTCCTGCCGGTCCTCC CAGTCCCTGGTGCACTCCAACGGCAATACCTACCTGCACTGGTTTCTGCAGAAGCCTGGCCAGTCCCCTAAGCTGCTG ATCTACACCGTGTCCAACCGGTTCTCCGGCGTGCCTGACAGGTTCTCTGGCTCCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTG AAGATCTCCCGGGTGGAGGCCGAAGATCTGGGCGTGTACTTTTGCTCCCAGTCCACCCACGTGCCTACCTTCGGCGGA GGGACCAAGCTGGAAATCAAG
403.	PSMA-4 LCDR1	人工	アミノ酸	RSSQSLVHSNGNTYLH
404.	PSMA-4 LCDR2	人工	アミノ酸	TVSNRFS
405.	PSMA-4 LCDR3	人工	アミノ酸	SQSTHVPT
406.	PSMA-4 H	人工	アミノ酸	QVQLQQSGAELVEPGASVKLSCKASGYTFTYFDINWLRQRPEQGLEWIGGISPGDGNTNYNENFKGKATLTIDKSSTT AYIQLSRLTSEDSAVYFCARDGNFPYYAMDSWGQGTSVTVSS
407.	PSMA-4 H	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGCGCCGAACTGGTGGAGCCTGGCGCCTCCGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCCTCCGGC TACACCTTCACCTACTTCGACATCAACTGGCTGCGGCAGAGGCCTGAGCAGGGCCTGGAATGGATCGGCGGCATCTCC CCTGGCGACGGCAACACCAACTACAACGAGAACTTCAAGGGCAAGGCCACCCTGACCATCGACAAGTCCTCCACCACC GCCTACATCCAGCTGTCCCGGCTGACCTCTGAGGACTCCGCCGTGTACTTCTGCGCCAGGGACGGCAACTTCCCTTAC TACGCCATGGACTCTTGGGGCCAGGGCACCTCCGTGACCGTGTCTAGTGGCGGCGGCGGAGGATCTGGCGGAGGGGGATCT GGGGGCGGAGGAAGCGACATCGAGCTGACCCAGTCCCCCCTGTCCCTGCCTGTGATCCTGGGCGACCAGGCCTCCATC TCCTGCCGGTCCTCCCAGTCCCTGGTGCACTCCAACGGCAATACCTACCTGCACTGGTTTCTGCAGAAGCCTGGCCAG TCCCCTAAGCTGCTGATCTACACCGTGTCCAACCGGTTCTCCGGCGTGCCTGACAGGTTCTCTGGCTCCGGCTCCGGC ACCGACTTCACCCTGAAGATCTCCCGGGTGGAGGCCGAAGATCTGGGCGTGTACTTTTGCTCCCAGTCCACCCACGTG CCTACCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGGAAATCAAG
408.	PSMA-4 HCDR1	人工	アミノ酸	YFDIN
409.	PSMA-4 HCDR2	人工	アミノ酸	GISPGDGNTNYNENFKG
410.	PSMA-4 HCDR3	人工	アミノ酸	DGNFPYYAMDS
411.	PSMA-4 HL	人工	アミノ酸	QVQLQQSGAELVEPGASVKLSCKASGYTFTYFDINWLRQRPEQGLEWIGGISPGDGNTNYNENFKGKATLTIDKSSTT AYIQLSRLTSEDSAVYFCARDGNFPYYAMDSWGQGTSVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIELTQSPLSLPVILGDQAS1 SCRSSQSLVHSNGNTYLHWFLQKPGQSPKLLIYTVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHV PTFGGGTKLEIK
412.	PSMA-4 HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGCGCCGAACTGGTGGAGCCTGGCGCCTCCGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCCTCCGGC TACACCTTCACCTACTTCGACATCAACTGGCTGCGGCAGAGGCCTGAGCAGGGCCTGGAATGGATCGGCGGCATCTCC CCTGGCGACGGCAACACCAACTACAACGAGAACTTCAAGGGCAAGGCCACCCTGACCATCGACAAGTCCTCCACCACC GCCTACATCCAGCTGTCCCGGCTGACCTCTGAGGACTCCGCCGTGTACTTCTGCGCCAGGGACGGCAACTTCCCTTAC TACGCCATGGACTCTTGGGGCCAGGGCACCTCCGTGACCGTGTCTAGTGGCGGCGGCGGAGGATCTGGCGGAGGGGGATCT GGGGGCGGAGGAAGCGACATCGAGCTGACCCAGTCCCCCCTGTCCCTGCCTGTGATCCTGGGCGACCAGGCCTCCATC TCCTGCCGGTCCTCCCAGTCCCTGGTGCACTCCAACGGCAATACCTACCTGCACTGGTTTCTGCAGAAGCCTGGCCAG TCCCCTAAGCTGCTGATCTACACCGTGTCCAACCGGTTCTCCGGCGTGCCTGACAGGTTCTCTGGCTCCGGCTCCGGC ACCGACTTCACCCTGAAGATCTCCCGGGTGGAGGCCGAAGATCTGGGCGTGTACTTTTGCTCCCAGTCCACCCACGTG CCTACCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGGAAATCAAG
413.	PSMA-4HL x I2C HL	人工	アミノ酸	QVQLQQSGAELVEPGASVKLSCKASGYTFTYFDINWLRQRPEQGLEWIGGISPGDGNTNYNENFKGKATLTIDKSSTT AYIQLSRLTSEDSAVYFCARDGNFPYYAMDSWGQGTSVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIELTQSPLSLPVILGDQASI SCRSSQSLVHSNGNTYLHWFLQKPGQSPKLLIYTVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHV PTFGGGTKLEIKSGCGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGG GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
414.	PSMA-4HL x I2C HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGCACCAGTCTGGCGCCGAACTGGTGGAGCCTGGCGCCTCCGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCCTCCGGC TACACCTTCACCTACTTCGACATCAACTGGCTGCGGCAGAGGCCTGAGCAGGGCCTGGAATGGATCGGCGGCATCTCC CCTGGCGACGGCAACACCAACTACAACGAGAACTTCAAGGGCAAGGCCACCCTGACCATCGACAAGTCCTCCACCACC GCCTACATCCAGCTGTCCCGGCTGACCTCTGAGGACTCCGCCGTGTACTTCTGCGCCAGGGACCGCGAACTTCCCTTAC TACCCCATGGACTCTTGGGGCCAGGGCACCTCCGTGACCGTGTCTAGTGCCGCCGGAGGATCTGCCGGAGCGGGATCT GGGGGCGGAGGAAGCGACATCGAGCTGACCCAGTCCCCCCTGTCCCTGCCTGTGATCCTGGGCGACCAGGCCTCCATC TCCTGCCGGTCCTCCCAGTCCCTGGTGCACTCCAACGGCAATACCTACCTGCACTGGTTTCTGCAGAAGCCTGGCCAG TCCCCTAAGCTGCTGATCTACACCGTGTCCAACCGGTTCTCCGGCGTGCCTGACAGGTTCTCTGGCTCCGGCTCCGGC ACCGACTTCACCCTGAAGATCTCCCGGGTGGAGGCCGAAGATCTGGGCGTGTACTTTTGCTCCCAGTCCACCCACGTG CCTACCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGGAAATCAAGTCCGGAGGTGGTGCATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGA GGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATG AACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACA TATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAAC AACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGG GCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGT GGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCC TCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATA GGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACC CTCTCAGGGCTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGA GGAACCAAACTGACTGTCCTA
415.	PSMA-6 L	人工	アミノ酸	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITCKASQDIYSYLIWFQQKPGKSPKTLIYRANRLVDGVPSRFSGSGSGQDYSLTISSL EYEDMGIYYCLQYDEFATFGSGTKLEMK
416.	PSMA-6 L	人工	ヌクレオチド	GACATCAAGATGACCCAGTCCCCCTCCTCCATGTACGCCTCCCTGGGCGAGAGAGTGACCATCACCTGCAAGGCCTCC CAGGACATCTACTCCTACCTGATCTGGTTCCAGCAGAAGCCTGGCAAGTCCCCTAAGACCCTGATCTACCGGGCCAAC AGACTGGTGGACGGCGTGCCTTCCAGGTTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCCAGGACTACTCCCTGACCATCTCCTCCCTG GAATACGAGGACATGGGCATCTACTACTGCCTGCAGTACGACGAGTTCGCCACCTTCGGCTCCGGCACCAAGCTGGAA

10 20 30 40

				ATGAAG
417.	PSMA-6 LCDR1	人工	アミノ酸	KASQDIYSYLI
418.	PSMA-6 LCDR2	人工	アミノ酸	RANRLVD
419.	PSMA-6 LCDR3	人工	アミノ酸	LQYDEFAT
420.	PSMA-6 H	人工	アミノ酸	DVHLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDYAWNWIRQFPGNKLEWMGYISFSGSTSYNPSLKSRISVTRDTSKNQ FFLQLNSVTTEDTATYYCARWNYYGSSHVWFAYWGQGTLVTVSS
421.	PSMA-6 H	人工	ヌクレオチド	GACGTGCACCTGCAGGAATCTGGCCCTGGCCTGGTGAAGCCTTCCCAGTCCCTGTCCCTGACCTGCACCGTGACCGGC TACTCCATCACCTCCGACTACGCCTGGAACTGGATCCGGCAGTTCCCTGGCAATAAGCTGGAATGGATGGGCTACATC TCCTTCTCCGGCAGCACCTCCTACAACCCTTCCCTGAAGTCCCGGATCTCCGTGACCCGGACACCTCCAAGAACCAG TTCTTCCTGCAGCTGAACTCCGTGACCACCGAGGACACCGCCACCTACTACTGCGCCCGGTGGAACTACTACGGCTCC TCCCACGTGTGGTTCGCTTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGTCCTCC
422.	PSMA-6 HCDR1	人工	アミノ酸	SDYAWN
423.	PSMA-6 HCDR2	人工	アミノ酸	YISFSGSTSYNPSLKS
424.	PSMA-6 HCDR3	人工	アミノ酸	WNYYGSSHVWFAY
425.	PSMA-6 LH	人工	アミノ酸	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITCKASQDIYSYLIWFQQKPGKSPKTLIYRANRLVDGVPSRFSGSGSGQDYSLTISSL EYEDMGIYYCLQYDEFATFGSGTKLEMKGGGGSGGGGSGGGGSDVHLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDYAW NWIRQFPGNKLEWMGYISFSGSTSYNPSLKSRISYTRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYCARWNYYGSSHVWFAYWG QGTLVTVSS
426.	PSMA-6 LH	人工	ヌクレオチド	GACATCAAGATGACCCAGTCCCCCTCCTCCATGTACCGCCTCCCTGGCCGAGAGAGTGACCATCACCTGCAAGGCCTCC CAGGACATCTACTGCTACCTGATCTGGTTCCAGCAGAAGCCTGGCAAGTCCCCTAAGACCCTGATCTACCGGGCCAAC AGACTGGTGGACGGCGTGCCTTCCAGGTTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCCAGGACTACTCCCTGACCATCTCCTCCCTG CAATACGAGGACATCGGCATCTACTACTGCCTGCAGTACGACGAGTTCGCCACCTTCGGCTCCGGCACCAAGCTGGAA ATGAAGGGCGGAGGGGGATCTGGCGGCGGAGGAAGTGGCGGGGGAGGATCCGACGTGCACCTGCAGGAATCTGGCCCT GGCCTGGTGAAGCCTTCCCAGTCCCTGTCCCTGACCTGCACCGTGACCGGCTACTCCATCACCTCCGACTACGCCTGG AACTGGATCCGGCAGTTCCCTGGCAATAAGCTGGAATGGATGGGCTACATCTCCTTCTCCGGCAGCACCTCCTACAAC CCTTCCCTGAAGTCCCGGATCTCCGTGACCCGGGACACCTCCAAGAACCAGTTCTTCCTGCAGCTGAACTCCGTGACC ACCGAGGACACCGCCACCTACTACTGCGCCCGGTGGAACTACTACGGCTCCTCCCACGTGTGGTTCGCTTACTGGGGC CAGGGCACCCTGGTGACCGTCTCCTCC
427.	PSMA-6 LH x I2C HL	人工	アミノ酸	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITCKASQDIYSYLIWFQQKPGKSPKTLIYRANRLVDGVPSRFSGSGSGQDYSLTISSL EYEDMGIYYCLQYDEFATFGSGTKLEMKGGGGSGGGGSGGGGSDVHLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDYAW NWIRQFPGNKLEWMGYISFSGSTSYNPSLKSRISYTRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYCARWNYYGSSHVWFAYWG QGTLVTVSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYAD SVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWYQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
428.	PSMA-6 LH x I2C HL	人工	ヌクレオチド	GACATCAAGATGACCCAGTCCCCCTCCTCCATGTACCGCCTCCCTGGCCGAGAGAGTGACCATCACCTGCAAGGCCTCC CAGGACATCTACTGCTACCTGATCTGGTTCCAGCAGAAGCCTGGCAAGTCCCCTAAGACCCTGATCTACCGGGCCAAC AGACTGGTGGACGGCGTGCCTTCCAGGTTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCCAGGACTACTCCCTGACCATCTCCTCCCTG CAATACGAGGACATCGGCATCTACTACTGCCTGCAGTACGACGAGTTCGCCACCTTCGGCTCCGGCACCAAGCTGGAA ATGAAGGGCGGAGGGGGATCTGGCGGCGGAGGAAGTGGCGGGGGAGGATCCGACGTGCACCTGCAGGAATCTGGCCCT GGCCTGGTGAAGCCTTCCCAGTCCCTGTCCCTGACCTGCACCGTGACCGGCTACTCCATCACCTCCGACTACGCCTGG AACTGGATCCGGCAGTTCCCTGGCAATAAGCTGGAATGGATGGGCTACATCTCCTTCTCCGGCAGCACCTCCTACAAC CCTTCCCTGAAGTCCCGGATCTCCGTGACCCGGGACACCTCCAAGAACCAGTTCTTCCTGCAGCTGAACTCCGTGACC ACCGAGGACACCGCCACCTACTACTGCGCCCGGTGGAACTACTACGGCTCCTCCCACGTGTGGTTCGCTTACTGGGGC CAGGGCACCCTGGTGACCGTCTCCTCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTG CAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGCAAAGGGTTTGGAATGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGAT TCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACT GAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGC CAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACT GTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCT GTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAG TTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTGAGGGGTA CAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTG ACTGTCCTA
429.	PSMA-7 L	人工	アミノ酸	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGTAVDWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNV QSEDLADYFCQQYNSYPLTFGAGTMLDLK
430.	PSMA-7 L	人工	ヌクレオチド	GACATCGTGATGACCCAGTCCCACAAGTTCATGTCCACCTCCGTGGGCGACCGGGTGTCCATCATCTGCAAGGCCTCC CAGGATGTGGGCACCGCCGTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCAGTCCCCTAAGCTGCTGATCTACTGGGCCTCC ACCAGACACACCGGCGTGCCTGACAGATTCACCGGCTCCGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCATCACCAACGTG CAGTCCGAGGACCTGGCCGACTACTTCTGCCAGCAGTACAACTCCTACCCTCTGACCTTCGGCGCTGGCACCATGCTG GACCTGAAG
431.	PSMA-7 LCDR1	人工	アミノ酸	KASQDVGTAVD
432.	PSMA-7 LCDR2	人工	アミノ酸	WASTRHT
433.	PSMA-7 LCDR3	人工	アミノ酸	QQYNSYPLT
434.	PSMA-7 H	人工	アミノ酸	EVQLQQSGPELVKPGTSVRISCKTSGYTFTEYTIHWVKQSHGKSLEWIGNINPNNGGTTYNQKFEDKATLTVDKSSST AYMELRSLTSEDSAVYYCAAGWNFDYWGQGTTLTVSS
435.	PSMA-7 H	人工	ヌクレオチド	GAAGTGCAGCTGCAGCAGTCCGGCCCTGAGCTGGTGAAGCCTGGCACCTCCGTGCGGATCTCTTGCAACACCTCCGGC TACACCTTCACCGAGTACACCATCCACTGGGTGAAACAGTCCCACGGCAAGTCCCTGGAATGGATCGGCAACATCAAC CCTAACAACGGCGGCACCACCTACAACCAGAAGTTCGAGGACAAGGCCACCCTGACCGTGGACAAGTCCTCCTCCACC GCCTACATGGAACTGCCGTCCCTGACCTCCGAGGACTCCGCCGTCTACTACTGCGCCGCTGGCTGGAACTTCGACTAC TGGGGCCAGGGCACCACACTGACCGTCTCCTCC
436.	PSMA-7 HCDR1	人工	アミノ酸	EYTIH
437.	PSMA-7 HCDR2	人工	アミノ酸	NINPNNGGTTYNQKFED
438.	PSMA-7 HCDR3	人工	アミノ酸	GWNFDY
439.	PSMA-7 LH	人工	アミノ酸	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGTAVDWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNV QSEDLADYFCQQYNSYPLTFGAGTMLDLKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPELVKPGTSVRISCKTSGYTFTEYTI HWVKQSHGKSLEWIGNINPNNGGTTYNQKFEDKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAAGWNFDYWGQGTTLT VSS
440.	PSMA-7 LH	人工	ヌクレオチド	GACATCGTGATGACCCAGTCCCACAAGTTCATGTCCACCTCCGTGGGCGACCGGGTGTCCATCATCTGCAAGGCCTCC CAGGATGTGGGCACCGCCGTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCAGTCCCCTAAGCTGCTGATCTACTGGGCCTCC ACCAGACACACCGGCGTGCCTGACAGATTCACCGGCTCCGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCATCACCAACGTG CAGTCCGAGGACCTGGCCGACTACTTCTGCCAGCAGTACAACTCCTACCCTCTGACCTTCGGCGCTGGCACCATGCTG GACCTGAAGGGCGGAGGCGGGCTCTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGGGGCGGATCCGAAGTGCAGCTGCAGCAGTCCGGC CCTGAGCTGGTGAAGCCTGGCACCTCCGTGCGGATCTCTTGCAAGACCTCCGGCTACACCTTCACCGAGTACACCATC CACTGGGTGAAACAGTCCCACGGCAAGTCCCTGGAATGGATCGGCAACATCAACCCTAACAACGGCGGCACCACCTAC AACCAGAAGTTCGAGGACAAGGCCACCCTGACCGTGGACAAGTCCTCCTCCACCGCCTACATGGAACTGCGGTCCCTG ACCTCCGAGGACTCCGCCGTGTACTACTGCGCCGCTGGCTGGAACTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCACACTGACC GTGTCCTCC

441.	PSMA-7 LH x I2C HL	人工	アミノ酸	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGTAVDWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNV QSEDLADYFCQQYNSYPLTFGAGTMLDLKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPELVKPGTSVRISCKTSGYTFTEYTI HWVKQSHGKSLEWIGNINPNNGGTTYNQKFEDKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAAGWNFDYWGQGTTLT VSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRF TISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
442.	PSMA-7 LH x I2C HL	人工	ヌクレオチド	GACATCGTGATGACCCAGTCCCACAAGTTCATGTCCACCTCCGTGGGCGACCGGGTGTCCATCATCTGCAAGGCCTCC CAGGATGTGGGCACCGCCGTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCAGTCCCCTAAGCTGCTGATCTACTGGGCCTCC ACCAGACACACCGGCGTGCCTGACAGATTCACCGGCTCCGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCATCACCAACGTG CAGTCCGAGGACCTGGCCGACTACTTCTGCCAGCAGTACAACTCCTACCCTCTGACCTTCGGCGCTGGCACCATGCTG GACCTGAAGGGCGGAGGGGGCTCTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGGGGCGGATCCGAAGTGCAGCTGCAGCAGTCCGGC CCTGAGCTCGTGAAGCCTGGCACCTCCGTGCGCATCTCTTGCAAGACCTCCGGCTACACCTTCACCGAGTACACCATC CACTGGGTGAAACAGTCCCACGGCAAGTCCCTGGAATGGATCGGCAACATCAACCCTAACAACGGCGGCACCACCTAC AACCAGAAGTTCGAGGACAAGGCCACCCTGACCGTGGACAAGTCCTCCTCCACCGCCTACATGGAACTGCGGTCCCTG ACCTCCGAGGACTCCGCCGTGTACTACTGCGCCGCTGGCTGGAACTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCACACTGACC GTGTCCTCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGCATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTG AAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGT TTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTC ACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAAGTGAGGACACTGCGGTGTAC TACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACC GTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCT TCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTAC CCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACT CCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGCGTACAGCCAGAGGATCAGGCA GAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
443.	PSMA-8 L	人工	アミノ酸	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESIDSYDNTFMHWYQQKPGQPPNLLIFRASILESGIPARFSGSGSGTDFTLT IYPVEADDVATYYCHQSIEDPYTFGGGTKLEIK
444.	PSMA-8 L	人工	ヌクレオチド	GACATCGTGCTGACCCAGTCTCCAGCCTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCCAGCGGGCCACCATCTCTTGCCGGCCCTCC GAGTCCATCGACTCCTACGACAACACCTTCATGCACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCAGCCTCCTAACCTGCTGATC TTCCGGGCCTCTATCCTGGAATCCGGCATCCCTGCCCGGTTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACC ATCTACCCTGTGGAGGCCGACGACGTGGCCACCTACTACTGCCACCAGTCCATCGAGGACCCTTACACCTTCGGCGGA GGGACCAAGCTGGAAATCAAG
445.	PSMA-8 LCDR1	人工	アミノ酸	RASESIDSYDNTFMH
446.	PSMA-8 LCDR2	人工	アミノ酸	RASILES
447.	PSMA-8 LCDR3	人工	アミノ酸	HQSIEDPYT
448.	PSMA-8 H	人工	アミノ酸	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTGYVMHWVKQKPGQVLEWIGYINPYNDVTRYNGKFKGKATLTSDKYSST AYMELSGLTSEDSAVYYCARGENWYYFDSWGRGATLTVSS
449.	PSMA-8 H	人工	ヌクレオチド	GAAGTGCAGCTGCAGCAGTCCGGCCCTGAGCTCGTGAAGCCTGGCGCCTCCGTGAACATGTCCTGCAAGGCCTCCGGC TACACCTTCACCGGCTACGTGATGCACTGGGTGAAACAGAAACCCGGCCAGGTGCTGGAATGGATCGGCTACATCAAC CCTTACAACGACGTGACCCGGTACAACGGCAAGTTCAAGGGCAAGGCCACCCTGACCTCCGACAAGTACTCCTCCACC CCCTACATCGAACTGTCCGGCCTCACCTCTGACGCACTCCCCCGTGTACTACTGCGCCAGGGGCGAGAACTGGTACTAC TTCGACTCCTGGGGCAGAGGCGCTACCCTGACCGTGTCTTCC
450.	PSMA-8 HCDR1	人工	アミノ酸	GYVMH
451.	PSMA-8 HCDR2	人工	アミノ酸	YINPYNDVTRYNGKFKG
452.	PSMA-8 HCDR3	人工	アミノ酸	GENWYYFDS
453.	PSMA-8 LH	人工	アミノ酸	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESIDSYDNTFMHWYQQKPGQPPNLLIFRASILESGIPARFSGSGSGTDFTLT IYPVEADDVATYYCHQSIEDPYTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFT GYVMHWVKQKPGQVLEWIGYINPYNDVTRYNGKFKGKATLTSDKYSSTAYMELSGLTSEDSAVYYCARGENWYYFDSW GRGATLTVSS
454.	PSMA-8 LH	人工	ヌクレオチド	GACATCGTGCTGACCCAGTCTCCAGCCTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCCAGCGGGCCACCATCTCTTGCCGGCCCTCC GAGTCCATCGACTCCTACGACAACACCTTCATGCACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCAGCCTCCTAACCTGCTGATC TTCCGGGCCTCTATCCTGGAATCCGGCATCCCTGCCCGGTTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACC ATCTACCCTGTGGAGGCCGACGACGTGGCCACCTACTACTGCCACCAGTCCATCGAGGACCCTTACACCTTCGGCGGA GGGACCAAGCTGGAAATCAAGGGCGGAGGGGGATCTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGGGGCGGATCCGAAGTGCAGCTG CAGCAGTCCGGCCCTGAGCTGGTGAAGCCTGGCGCCTCCGTGAAGATGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTCACC GGCTACGTGATGCACTGGGTGAAACAGAAACCCGGCCAGGTGCTGGAATGGATCGGCTACATCAACCCTTACAACGAC GTGACCCGGTACAACGGCAAGTTCAAGGGCAAGGCCACCCTGACCTCCGACAAGTACTCCTCCACCCCCTACATGGAA CTGTCCGGCCTGACCTCTGAGGACTCCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGGCGAGAACTGGTACTACTTCGACTCCTGG GGCAGAGGCGCTACCCTGACCGTGTCTTCC
455.	PSMA-8 LH x I2C HL	人工	アミノ酸	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESIDSYDNTFMHWYQQKPGQPPNLLIFRASILESGIPARFSGSGSGTDFTLT IYPVEADDVATYYCHQSIEDPYTFGGGTKLEIKGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFT GYVMHWVKQKPGQVLEWIGYINPYNDVTRYNGKFKGKATLTSDKYSSTAYMELSGLTSEDSAVYYCARGENWYYFDSW GRGATLTVSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
456.	PSMA-8 LH x I2C HL	人工	ヌクレオチド	GACATCGTGCTGACCCAGTCTCCAGCCTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCCAGCGGGCCACCATCTCTTGCCGGCCCTCC GAGTCCATCGACTCCTACGACAACACCTTCATGCACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCAGCCTCCTAACCTGCTGATC TTCCGGGCCTCTATCCTGGAATCCGGCATCCCTGCCCGGTTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACC ATCTACCCTGTGGAGGCCGACGACGTGGCCACCTACTACTGCCACCAGTCCATCGAGGACCCTTACACCTTCGGCGGA GGGACCAAGCTGGAAATCAAGGGCGGAGGGGGATCTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGGGGCGGATCCGAAGTGCAGCTG CAGCAGTCCGGCCCTGAGCTGGTGAAGCCTGGCGCCTCCGTGAAGATGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTCACC GGCTACGTGATGCACTGGGTGAAACAGAAACCCGGCCAGGTGCTGGAATGGATCGGCTACATCAACCCTTACAACGAC GTGACCCGGTACAACGGCAAGTTCAAGGGCAAGGCCACCCTGACCTCCGACAAGTACTCCTCCACCGCCTACATGGAA CTGTCCGGCCTGACCTCTGAGGACTCCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGGCGAGAACTGGTACTACTTCGACTCCTGG GGCAGAGGCGCTACCCTGACCGTGTCTTCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGCATTG GTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTC CGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCC GATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAA ACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTCAGACATGGCAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGG GGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAG ACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGG GCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACT AAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGG GTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAA CTGACTGTCCTA
457.	PSMA-9 L	人工	アミノ酸	NIVMTQSQKFMSTSPGDRVRVTCKASQNVGSDVAWYQAKPGQSPRILIYSTSYRYSGVPDRFTAYGSGTDFTLTITNV QSEDLTEYFCQQYNSYPLTFGAGTKLELK
458.	PSMA-9 L	人工	ヌクレオ	AACATCGTGATGACCCAGTCCCAGAAATTCATGTCCACCTCTCCCGGCGATAGAGTGCGCGTGACCTGCAAGGCCTCC

			チド	CAGAACGTGGGCTCCGACGTGGCCTGGTATCAGGCCAAGCCTGGCCAGTCCCGTCGGATCCTGATCTACTCCACCTCC TACCGGTACTCCGGCGTGCCTGACAGATTCACCGCCTACGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATTACAAACGTG CAGTCCGAGGACCTGACCGAGTACTTCTGCCAGCAGTACAACTCCTACCCTCTGACCTTCGGCGCTGGCACCAAGCTG GAACTGAAG
459.	PSMA-9 LCDR1	人工	アミノ酸	KASQNVGSDVA
460.	PSMA-9 LCDR2	人工	アミノ酸	STSYRYS
461.	PSMA-9 LCDR3	人工	アミノ酸	QQYNSYPLT
462.	PSMA-9 H	人工	アミノ酸	QVQLKESGPGLVASSQSLSITCTVSGFSLTAYGINWVRQPPGKGLEWLGVIWPDGNTDYNSTLKSRLNTFKDNSKNQV FLKMSSFQTDDTARYFCARDSYGNFKRGWFDFWGQGTTLTVSS
463.	PSMA-9 H	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGAAAGAGTCCGGCCCTGGCCTGGTGGCCTCCTCCCAGTCCCTGTCCATCACCTGCACCGTGTCAGGC TTCTCCCTGACCGCTTACGGCATCAACTGGGTGCGCCAGCCTCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATCTGG CCTGACGGCAACACCGACTACAACAGCACCCTGAAGTCCCGGCTGAACATCTTCAAGGACAAGTCCAAGAACCAGGTG TTCCTGAAGATGTCCCTCTTTCCAGACCGACGACACCGCCCGGTACTTTTGCGCCAGGGACTCCTACGGCAACTTCAAC CGCGCCTGGTTCGATTTTTGGGGCCAGGGCACCACACTGACCGTGTCCTCC
464.	PSMA-9 HCDR1	人工	アミノ酸	AYGIN
465.	PSMA-9 HCDR2	人工	アミノ酸	VIWPDGNTDYNSTLKS
466.	PSMA-9 HCDR3	人工	アミノ酸	DSYGNFKRGWFDF
467.	PSMA-9 LH	人工	アミノ酸	NIVMTQSQKFMSTSPGDRVRYTCKASQNVGSDVAWYQAKPGQSPRILIYSTSYRYSGVPDRFTAYGSGTDFTLTITNV QSEDLTEYFCQQYNSYPLTFGAGTKLELKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLKESGPGLVASSQSLSITCTVSGFSLTAYGI NWVRQPPGKGLEWLGVIWPDGNTDYNSTLKSRLNIFKDNSKNQVFLKMSSFQTDDTARYFCARDSYGNFKRGWFDFWG QGTTLTVSS
468.	PSMA-9 LH	人工	ヌクレオチド	AACATCGTGATGACCCAGTCCCAGAAATTCATGTCCACCTCTCCCGGCGATAGAGTGCGCGTGACCTGCAAGGCCTCC CAGAACGTGGGCTCCGACGTGGCCTGGTATCAGGCCAAGCCTGGCCAGTCCCCTCGGATCCTGATCTACTCCACCTCC TACCGGTACTCCGGCGTGCCTGACAGATTCACCGCCTACGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATTACAAACGTG CAGTCCGAGGACCTGACCGAGTACTTCTGCCAGCAGTACAACTCCTACCCTCTGACCTTCGGCGCTGGCACCAAGCTG GAACTGAAGGGCGGAGGGGGCTCTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGGGGCGGATCTCAGGTGCAGCTGAAAGAGTCCGGC CCTGGCCTGGTGGCCTCCTCCCAGTCCCTGTCCATCACCTGCACCGTGTCAGGCTTCTCCCTGACCGCTTACGGCATC AACTGGGTGCGCCAGCCTCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATCTGGCCTGACGGCAACACCGACTACAAC AGCACCCTGAAGTCCCGGCTGAACATCTTCAAGGACAACTCCAAGAACCAGGTGTTCCTGAAGATGTCCCTCTTTCCAG ACCGACGACACCGCCCGGTACTTTTGCGCCAGGGACTCCTACGGCAACTTCAAGCGGGGCTGGTTCGATTTTTGGGGC CAGGGCACCACACTGACCGTGTCCTCC
469.	PSMA-9 LH x I2C HL	人工	アミノ酸	NIVMTQSQKFMSTSPGDRVRYTCKASQNVGSDVAWYQAKPGQSPRILIYSTSYRYSGVPDRFTAYGSGTDFTLTITNV QSEDLTEYFCQQYNSYPLTFGAGTKLELKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLKESGPGLVASSQSLSITCTVSGFSLTAYGI NWVRQPPGKGLEWLGVIWPDGNTDYNSTLKSRLNIFKDNSKNQVFLKMSSFQTDDTARYFCARDSYGNFKRGWFDFWG QGTTLTVSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWYRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYAD SVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
470.	PSMA-9 LH x I2C HL	人工	ヌクレオチド	AACATCGTGATGACCCAGTCCCAGAAATTCATGTCCACCTCTCCCGGCGATAGAGTGCGCGTGACCTGCAAGGCCTCC CAGAACGTGGGCTCCGACGTGGCCTGGTATCAGGCCAAGCCTGGCCAGTCCCCTCGGATCCTGATCTACTCCACCTCC TACCGGTACTCCGGCGTGCCTGACAGATTCACCGCCTACGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATTACAAACGTG CAGTCCGAGGACCTGACCGAGTACTTCTGCCAGCAGTACAACTCCTACCCTCTGACCTTCGGCGCTGGCACCAAGCTG GAACTGAAGGGCGGAGGGGGCTCTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGGGGCGGATCTCAGGTGCAGCTGAAAGAGTCCGGC CCTGGCCTGGTGGCCTCCTCCCAGTCCCTGTCCATCACCTGCACCGTGTCAGGCTTCTCCCTGACCGCTTACGGCATC AACTGGGTGCGCCAGCCTCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATCTGGCCTGACGGCAACACCGACTACAAC AGCACCCTGAAGTCCCGGCTGAACATCTTCAAGGACAACTCCAAGAACCAGGTGTTCCTGAAGATGTCCCTCTTTCCAG ACCGACGACACCGCCCGGTACTTTTGCGCCAGGGACTCCTACGGCAACTTCAAGCGGGGCTGGTTCGATTTTTGGGGC CAGGGCACCACACTGACCGTGTCCTCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTG CAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGAT TCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACT GAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGC CAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACT GTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCT CTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAG TTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTA CAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTG ACTGTCCTA
471.	PSMA-10 VL	人工	アミノ酸	NIVMTQFPKSMSISVGERVTLTCKASENVGTYVSWYQQKPEQSPKMLIYGASNRFTGVPDRFTGSGSATDFILTISSV QTEDLVDYYCGQSYTFPYTFGGGTKLEMK
472.	PSMA-10 VL	人工	ヌクレオチド	AACATCGTGATGACCCAGTTCCCTAAGTCCATGTCCATCTCCGTGGGCGAGAGAGTGACCCTGACCTGCAAGGCCTCC CAGAACGTGGGCACCTACGTGTCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGAGCAGTCCCCTAAGATGCTGATCTACGGCGCCTCC AACAGGTTCACCGGCGTGCCTGACAGATTCACCGGCTCCGGCTCCGGCACCGACTTCATCCTGACCATCTCCAGCGTG CAGACCGAGGACCTGGTGGACTACTACTGCGGCCAGTCCTACACCTTCCCTTACACCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTG GAAATCAAG
473.	PSMA-10 LCDR1	人工	アミノ酸	KASENVGTYVS
474.	PSMA-10 LCDR2	人工	アミノ酸	GASNRFT
475.	PSMA-10 LCDR3	人工	アミノ酸	GQSYTFPYT
476.	PSMA-10 VH	人工	アミノ酸	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFSNYWMNWVRQSPEKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGRVIISRDDSK SSVYLQMNNLRAEDTGIYYCTRRWNNFWGQGTTLTVSS
477.	PSMA-10 VH	人工	ヌクレオチド	GAAGTGAAGCTGGAAGAGTCCGGCGGAGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCTCCATGAAGCTGTCCTGCGTGGCTTCCGGC TTCACCTTCTCCAACTACTGGATGAACTGGGTGCGCCAGTCCCCTGAGAAGGGCCTGGAATGGGTGGCCGAGATCCGG TCCCAGTCCAACAACTTCGCCACCCACTACGCCGAGTCCGTGAAGGGCAGAGTGATCATCTCCCGGGACGACTCCAAG TCCTCCGTGTACCTGCAGATGAACAACCTGCGGGCCGAGGACACCGGCATCTACTACTGCACCCGGCGGTGGAACAAC TTTTGCGGCCACGGCACCACACTGACCGTGTCCTCC
478.	PSMA-10 HCDR1	人工	アミノ酸	NYWMN
479.	PSMA-10 HCDR2	人工	アミノ酸	EIRSQSNNFATHYAESVKG
480.	PSMA-10 HCDR3	人工	アミノ酸	RWNNF
481.	PSMA-10 LH	人工	アミノ酸	NIVMTQFPKSMSISVGERVTLTCKASENVGTYVSWYQQKPEQSPKMLIYGASNRFTGVPDRFTGSGSATDFILTISSV QTEDLVDYYCGQSYTFPYTFGGGTKLEMKGGGGSGGGGSGGGGSEVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFSNYWM NWVRQSPEKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGRVIISRDDSKSSVYLQMNNLRAEDTGIYYCTRRWNNFWGQGTTL TVSS
482.	PSMA-10 LH	人工	ヌクレオチド	AACATCGTGATGACCCAGTTCCCTAAGTCCATGTCCATCTCCGTGGGCGAGAGAGTGACCCTGACCTGCAAGGCCTCC GAGAACGTGGGCACCTACGTGTCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGAGCAGTCCCCTAAGATGCTGATCTACGGCGCCTCC AACAGGTTCACCGGCGTGCCTGACAGATTCACCGGCTCCGGCTCCGCCACCGACTTCATCCTGACCATCTCCAGCGTG CAGACCGAGGACCTGGTGGACTACTACTGCGGCCAGTCCTACACCTTCCCTTACACCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTG GAAATCAAGGGCGGAGGGGGATCTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGGGGCGGATCCGAAGTGAAGCTGGAAGAGTCCGGC GGAGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCTCCATGAAGCTGTCCTGCGTGGCTTCCGGCTTCACCTTCTCCAACTACTGGATG AACTGGGTGCGCCAGTCCCCTGAGAAGGGCCTGGAATGGGTGGCCGAGATCCGGTCCCAGTCCAACAACTTCGCCACC

10

20

30

40

				CACTACGCCGAGTCCGTGAAGGGCAGAGTGATCATCTCCCGGGACGACTCCAAGTCCTCCGTGTACCTGCAGATGAAC AACCTGCGGGCCGAGGACACCGGCATCTACTACTGCACCCGGCGGTGGAACAACTTTTGGGGCCAGGGCACCACACTG ACCGTGTCCTCC
483.	PSMA-10 LH x I2C HL	人工	アミノ酸	NIVMTQFPKSMSISVGERVTLTCKASENVGTYVSWYQQKPEQSPKMLIYGASNRFTGVPDRFTGSGSATDFTLTISSV QTEDLVDYYCGQSYTFPYTFGGGTKLEMKGGGGSGGGGSGGGGSEVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFSNYWM NWVRQSPEKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGRVIISRDDSKSSVYLQMNNLRAEDTGIYYCTRRWNNFWGQGTTL TVSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQE PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDE AEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
484.	PSMA-10 LH x I2C HL	人工	ヌクレオチド	AACATCGTGATGACCCAGTTCCCTAAGTCCATGTCCATCTCCGTGGGCGAGAGAGTGACCCTGACCTGCAAGGCCTCC GAGAACGTGGGCACCTACGTGTCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGAGCAGTCCCCTAAGATGCTGATCTACGGCGCCTCC AACAGGTTCACCGGCGTGCCTGACACATTCACCGGCTCCGGCTCCGCCACCGACTTCATCCTGACCATCTCCAGCGTG CAGACCGAGGACCTGGTGGACTACTACTGCGGCCAGTCCTACACCTTCCCTTACACCTTCGGCCGAGCGCACCAAGCTC GAAATGAAGGGCGGAGGGGGATCTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGGGGCGGATCCGAAGTGAAGCTGGAAGAGTCCGGC GGAGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCTCCATGAAGCTGTCCTGCGTGGCTTCCGGCTTCACCTTCTCCAACTACTGGATG AACTGGGTGCGCCAGTCCCCTGAGAAGGGCCTGGAATGGGTGGCCGAGATCCGGTCCCAGTCCAACAACTTCGCCACC CACTACGCCGAGTCCGTGAAGGGCAGAGTGATCATCTCCCGGGACGACTCCAAGTCCTCCGTGTACCTGCAGATGAAC AACCTGCGGGCCGAGGACACCGGCATCTACTACTGCACCCGGCGGTGGAACAACTTTTGGGGCCAGGGCACCACACTG ACCGTGTCCTCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCA TTGAAACTCTCATGTCCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAG GGTTTGGAATGGGTTGCTGGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGG TTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTG TACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGCCTTACTGGGCCAAGGGACTCTGGTC ACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAA CCTTCACTGACCGTATCACCTGGTGGAAGAGTCACACTCAGTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAAC TACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGT ACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAC GCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGGTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
485.	PSMA-A VL	人工	アミノ酸	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWYQQKTGKVPKFLIYEASTLQSGVPSRFSGGGSGTDFTLTISSL QPEDVATYYCQNYNSAPFTFGPGTKVDIK
486.	PSMA-A VL	人工	ヌクレオチド	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCTCCCTGTCTGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGCCGGGCCTCC CAGGGCATCTCCAACTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAAACCGGCAAGGTGCCCAAGTTCCTGATCTACGAGGCCTCC ACCCTGCAGTCCGGCGTGCCTTCCAGATTCTCTGGCGGCGGATCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTG CAGCCTGAGGACGTGGCCACCTACTACTGCCAGAACTACAACTCCGCCCCTTTCACCTTCGGCCCTGGCACCAAGGTG GACATCAAG
487.	PSMA-A LCDR1	人工	アミノ酸	RASQGISNYLA
488.	PSMA-A LCDR2	人工	アミノ酸	EASTLQS
489.	PSMA-A LCDR3	人工	アミノ酸	QNYNSAPFT
490.	PSMA-A VH	人工	アミノ酸	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFAFSRYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNT QYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGDFLYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS
491.	PSMA-A VH	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGAGGGGTGGTCCAGCCTGGCCGGTCCCTGAGACTGTCTTCGCCCGCCTCCGGC TTCGCCTTCTCCAGATACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCGTGATTTGG TACGACGGCTCCAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACACC CAGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCAGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGGCGGCGACTTCCTGTAC TACTACTATTACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTTCC
492.	PSMA-A HCDR1	人工	アミノ酸	RYGMH
493.	PSMA-A HCDR2	人工	アミノ酸	VIWYDGSNKYYADSVKG
494.	PSMA-A HCDR3	人工	アミノ酸	GGDFLYYYYYGMDV
495.	PSMA-A LH	人工	アミノ酸	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWYQQKTGKVPKFLIYEASTLQSGVPSRFSGGGSGTDFTLTISSL QPEDVATYYCQNYNSAPFTFGPGTKVDIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFAFSRYGM HWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTQYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGDFLYYYYYGMDV WGQGTTVTVSS
496.	PSMA-A LH	人工	ヌクレオチド	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCTCCCTGTCTGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGCCGGGCCTCC CAGGGCATCTCCAACTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAAACCGGCAAGGTGCCCAAGTTCCTGATCTACGAGGCCTCC ACCCTGCAGTCCGGCGTGCCTTCCAGATTCTCTGGCGGCGGATCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTG CAGCCTGAGGACGTGGCCACCTACTACTGCCAGAACTACAACTCCGCCCCTTTCACCTTCGGCCCTGGCACCAAGGTG GACATCAAGGGCGGAGGGGGCAGTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGGGGCGGATCTCAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGC GGAGGGGTGGTCCAGCCTGGCCGGTCCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCTCCGGCTTCGCCTTCTCCAGATACGGCATG CACTGGGTGCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCGTGATTTGGTACGACGGCTCCAACAAGTACTAC GCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACACCCAGTACCTGCAGATGAACTCCCTG AGGGCAGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGGCGGCGACTTCCTGTACTACTACTATTACGGCATGGACGTG TGGGGCCAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTTCC
497.	PSMA-A LH x I2C HL	人工	アミノ酸	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWYQQKTGKVPKFLIYEASTLQSGVPSRFSGGGSGTDFTLTISSL QPEDVATYYCQNYNSAPFTFGPGTKVDIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFAFSRYGM HWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTQYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGDFLYYYYYGMDV WGQGTTVTVSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLS GVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
498.	PSMA-A LH x I2C HL	人工	ヌクレオチド	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCTCCCTGTCTGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGCCGGGCCTCC CAGGGCATCTCCAACTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAAACCGGCAAGGTGCCCAAGTTCCTGATCTACGAGGCCTCC ACCCTGCAGTCCGGCGTGCCTTCCAGATTCTCTGGCGGCGGATCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTG CAGCCTGAGGACGTGGCCACCTACTACTGCCAGAACTACAACTCCGCCCCTTTCACCTTCGGCCCTGGCACCAAGGTG GACATCAAGGGCGGAGGGGGCAGTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGGGGCGGATCTCAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGC GGAGGGGTGGTCCAGCCTGGCCGGTCCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCTCCGGCTTCGCCTTCTCCAGATACGGCATG CACTGGGTGCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCGTGATTTGGTACGACGGCTCCAACAAGTACTAC GCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACACCCAGTACCTGCAGATGAACTCCCTG AGGGCAGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGGCGGCGACTTCCTGTACTACTACTATTACGGCATGGACGTG TGGGGCCAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTTCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGA TTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGG GTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGCAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTAT GCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTG AAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTAC TGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCT CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCCACT GGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGG ACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCA GGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACC AAACTGACTGTCCTA

499.	PSMA-B VL	人工	アミノ酸	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGITNYLAWFQQKPGKAPKSLIYAASSLQSGVPSKFSGSGSGTDFSLTISSL QPEDFATYYCQQYNSYPITFGQGTRLEIK
500.	PSMA-B VL	人工	ヌクレオチド	GACATCCAGATGACCCAGTCACCCTCCTCCCTGTCTGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGCCGGGCCTCA CAGGGCATCACCAACTACCTGGCCTGGTTCCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCCCTAAGTCCTGATCTACGCCGCCTCC TCTCTGCAGTCCGGCGTGCCTTCCAAGTTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCACCGACTTCTCCCTGACCATCTCCTCCCTG CAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAACTCCTACCCTATCACGTTCGGCCAGGGCACCCGGCTG GAAATCAAG
501.	PSMA-B LCDR1	人工	アミノ酸	RASQGITNYLA
502.	PSMA-B LCDR2	人工	アミノ酸	AASSLQS
503.	PSMA-B LCDR3	人工	アミノ酸	QQYNSYPIT
504.	PSMA-B VH	人工	アミノ酸	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYVMHWVRQAPGKGLEWVAIIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAGGYNWNYEYHYYGMDVWGQGTTVTVSS
505.	PSMA-B VH	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGAGGGGTGGTGCAGCCTGGCCGGTCCCTGAGACTGTCTTCGCGCTGCCTCCGGC TTCACCTTCTCCAACTACGTGATGCACTGGGTGCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCATCATTTGG TACGACGGCTCCAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACACC CTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCTGGCGGCTACAACTGGAACTAC GACTACCACTACTACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGAACCACCGTGACCGTGTCTTCC
506.	PSMA-B HCDR1	人工	アミノ酸	NYVMH
507.	PSMA-B HCDR2	人工	アミノ酸	IIWYDGSNKYYADSVKG
508.	PSMA-B HCDR3	人工	アミノ酸	GYNWNYEYHYYGMDV
509.	PSMA-B LH	人工	アミノ酸	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGITNYLAWFQQKPGKAPKSLIYAASSLQSGVPSKFSGSGSGTDFSLTISSL QPEDFATYYCQQYNSYPITFGQGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYVM HWVRQAPGKGLEWVAIIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGGYNWNYEYHYYGMD VWGQGTTVTVSS
510.	PSMA-B LH	人工	ヌクレオチド	CACATCCAGATGACCCAGTCACCCTCCTCCCTGTCTGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGCCGGGCCTCA CAGGGCATCACCAACTACCTGGCCTGGTTCCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCCCTAAGTCCCTGATCTACGCCGCCTCC TCTCTGCAGTCCGGCGTGCCTTCCAAGTTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCACCGACTTCTCCCTGACCATCTCCTCCCTG CAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAACTCCTACCCTATCACGTTCGGCCAGGGCACCCGGCTG GAAATCAAGGGCGGAGGCGGATCTGGCGGCGGAGGAAGTGGCAGGGGCGGATCTCAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGC GGAGGGGTGGTGCAGCCTGGCCGGTCCCTGAGACTGTCTTGCGCTGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCAACTACGTGATG CACTGGGTGCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCATCATTTGGTACGACGGCTCCAACAAGTACTAC GCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTG AGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCTGGCGGCTACAACTGGAACTACGACTACCACTACTACGGCATGGAC GTGTGGGGCCAGGGAACCACCGTGACCGTGTCTTCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGA GGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAAC TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATAT TATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAAC TTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCT TACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGCTGGTTCTGCCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGT TCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGCAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCG ACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGT GGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTC TCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACACCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGA ACCAAACTGACTGTCCTA
513.	PSMA-C VL	人工	アミノ酸	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISHYLAWFQQKPGKAPKSLIYAASSLQSGVPSKFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQYNSFPLTFGGGTKVEIK
514.	PSMA-C VL	人工	ヌクレオチド	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCCTCCTCCCTGTCTGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGCCGGGCCTCC CAGGGCATCTCTCACTACCTGGCCTGGTTCCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCCCTAAGTCCCTGATCTACGCCGCCTCC TCTCTGCAGTCCGGCGTGCCTTCCAAGTTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTG CAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAACTCCTTCCCTCTGACCTTCGGCGGAGGGACCAAGGTG GAGATCAAG
515.	PSMA-C LCDR1	人工	アミノ酸	RASQGISHYLA
516.	PSMA-C LCDR2	人工	アミノ酸	AASSLQS
517.	PSMA-C LCDR3	人工	アミノ酸	QQYNSFPLT
518.	PSMA-C VH	人工	アミノ酸	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLDWVAIIWHDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKKT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARAWAYDYGDYEYYFGMDVWGQGTTVTVSS
519.	PSMA-C VH	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGAGGGGTGGTCCAGCCTGGCCGGTCCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCTCCGGC TTCACCTTCTCCTCTTACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACTGGACTGGGTGGCCATCATCTGG CACGACGGCTCCAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCGGGGACAACTCCAAGAAAACC CTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGGGCCTGGGCCTACGACTAC GGCGACTACGAGTACTACTTCGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTTCC
520.	PSMA-C HCDR1	人工	アミノ酸	SYGMH
521.	PSMA-C HCDR2	人工	アミノ酸	IIWHDGSNKYYADSVKG
522.	PSMA-C HCDR3	人工	アミノ酸	AWAYDYGDYEYYFGMDV
523.	PSMA-C LH	人工	アミノ酸	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISHYLAWFQQKPGKAPKSLIYAASSLQSGVPSKFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQYNSFPLTFGGGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGM HWVRQAPGKGLDWVAIIWHDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAWAYDYGDYEYYFG MDVWGQGTTVTVSS
524.	PSMA-C LH	人工	ヌクレオチド	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCCTCCTCCCTGTCTGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGCCGGGCCTCC CAGGGCATCTCTCACTACCTGGCCTGGTTCCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCCCTAAGTCCCTGATCTACGCCGCCTCC TCTCTGCAGTCCGGCGTGCCTTCCAAGTTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTG CAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAACTCCTTCCCTCTGACCTTCGGCGGAGGGACCAAGGTG

				GAGATCAAGGGCGGAGGGGGCTCTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGGGGCGGATCTCAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGC GGAGGGGTGGTGCAGCCTGGCCGGTCCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCTCTTACGGCATG CACTGGGTGCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACTGGACTGGGTGGCCATCATCTGGCACGACGGCTCCAACAAGTACTAC GCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAAAACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTG AGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGGGCCTGGGCCTACGACTACGGCGACTACGAGTACTACTTCGGC ATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTTCC
525.	PSMA-C LH x I2C HL	人工	アミノ酸	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISHYLAWFQQKPGKAPKSLIYAASSLQSGVPSKFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQYNSFPLTFGGGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGM HWVRQAPGKGLDWVAIIWHDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAWAYDYGDYEYYFG MDVWGQGTTVTVSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYA TYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
526.	PSMA-C LH x I2C HL	人工	ヌクレオチド	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCCTCCTCCCTCTCTGCCTCCCTGGCGCACACAGTGACCATCACCTGCCGGCGCCTCC CAGGGCATCTCTCACTACCTGGCCTGGTTCCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCCCTAAGTCCCTGATCTACGCCGCCTCC TCTCTGCAGTCCGGCGTGCCTTCCAAGTTCTCCGGCTCCGGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTG CAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAACTCCTTCCCTCTGACCTTCGGCGGAGGGACCAAGGTG GAGATCAAGGGCGGAGGGGGCTCTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGGGGCGGATCTCAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGC GGAGGGGTGGTGCAGCCTGGCCGGTCCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCTCTTACGGCATG CACTGGGTGCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACTGGACTGGGTGGCCATCATCTGGCACGACGGCTCCAACAAGTACTAC GCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAAAACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTG AGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGGGCCTGGGCCTACGACTACGGCGACTACGAGTACTACTTCGGC ATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTTCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCT GGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTCCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCC ATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGGA ACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATG AACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTAC TGGGCTTACTGGGCCCAAGGCACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGT GGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGC TCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTA ATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCCGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTC ACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGT GGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
527.	PSMA-D VL	人工	アミノ酸	GIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRTSQSIGWNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRTTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSL QSEDSAVYYCQHYDNWPMCSFGQGTELEIK
528.	PSMA-D VL	人工	ヌクレオチド	GGCATCGTGATGACCCAGTCCCCGCCACCCTGTCTGTGTCTCCCGGGCGAGAGAGCCACCCTGAGCTGCCGGACGTGC CAGTCCATCGGCTGGAACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACAGGCCCCTAGACTGCTGATCTACGGCGCCTCC TCCAGAACCACCGGCATCCCTGCCAGGTTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGAGTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTG CAGTCCGAGGACTCCGCCGTGTACTACTGCCAGCACTACGACAACTGGCCTATGTGCTCCTTCGGCCAGGGCACCGAG CTGGAAATCAAG
529.	PSMA-D LCDR1	人工	アミノ酸	RTSQSIGWNLA
530.	PSMA-D LCDR2	人工	アミノ酸	GASSRTT
531.	PSMA-D LCDR3	人工	アミノ酸	QHYDNWPMCS
532.	PSMA-D VH	人工	アミノ酸	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSIST AYLQWSSLKASDTAMYYCARRMAAAGPFDYWGQGTLVTVSS
533.	PSMA-D VH	人工	ヌクレオチド	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCGAGTCCCTGAAGATCTCCTGCAAGGGCTCCGGC TACTCCTTCACCTCCTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGATGGGCATCATCTAC CCTGGCGACTCCGACACCCGGTACTCTCCCAGCTTCCAGGGCCAGGTGACCATCTCTGCCGACAAGTCCATCTCCACC GCCTACCTGCAGTGGTCCTCCCTGAAGGCCTCCGACACCGCCATGTACTATTGCGCCAGGCGGATGGCCGCTGCCGGC CCTTTTGATTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTGACCGTGTCCTCC
534.	PSMA-D HCDR1	人工	アミノ酸	SYWIG
535.	PSMA-D HCDR2	人工	アミノ酸	IIYPGDSDTRYSPSFQG
536.	PSMA-D HCDR3	人工	アミノ酸	RMAAAGPFDY
537.	PSMA-D LH	人工	アミノ酸	GIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRTSQSIGWNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRTTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSL QSEDSAVYYCQHYDNWPMCSFGQGTELEIKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYW IGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARRMAAAGPFDYWGQ GTLVTVSS
538.	PSMA-D LH	人工	ヌクレオチド	GGCATCGTGATGACCCAGTCCCCCGCCACCCTGTCTGTGTCTCCCGGGCGAGAGAGCCACCCTGAGCTGCCGGACCTCC CAGTCCATCGGCTGGAACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACAGGCCCCTAGACTGCTGATCTACGGCGCCTCC TCCAGAACCACCGGCATCCCTGCCAGGTTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGAGTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTG CAGTCCCAGGACTCCGCCGTCTACTACTGCCACCACTACGACAACTGGCCTATGTGCTCCTTCGGCCAGGGCACCGAG CTGGAAATCAAGGGCGGAGGGGGATCTGGCGGCGGAGGAACTGGAGGGGGCGGATCCGAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT GGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCGAGTCCCTGAAGATCTCCTGCAAGGGCTCCGGCTACTCCTTCACCTCCTACTGG ATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGATGGGCATCATCTACCCTGGCGACTCCGACACCCGG TACTCTCCCAGCTTCCAGGGCCAGGTGACCATCTCTGCCGACAAGTCCATCTCCACCGCCTACCTGCAGTGGTCCTCC CTGAAGGCCTCCGACACCGCCATGTACTATTGCGCCAGGCGGATGGCCGCTGCCGGCCCTTTTGATTACTGGGGCCAG GGAACCCTGGTGACCGTGTCCTCC
539.	PSMA-D LH x I2C HL	人工	アミノ酸	GIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRTSQSIGWNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRTTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSL QSEDSAVYYCQHYDNWPMCSFGQGTELEIKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYW IGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARRMAAAGPFDYWGQ GTLVTVSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTV VTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQ PEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
540.	PSMA-D LH x I2C HL	人工	ヌクレオチド	GGCATCGTGATGACCCAGTCCCCCGCCACCCTGTCTGTGTCTCCCGGCGAGAGAGCCACCCTGAGCTGCCGGACCTCC CAGTCCATCGGCTGGAACCTGCCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACAGGCCCCTAGACTGCTGATCTACGGCGCCTCC TCCAGAACCACCGGCATCCCTGCCAGGTTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGAGTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTG CAGTCCGAGGACTCCGCCGTGTACTACTGCCAGCACTACGACAACTGGCCTATGTGCTCCTTCGGCCAGGGCACCGAG CTGGAAATCAAGGGCGGAGGGGGATCTGGCGGCGGAGGAACTGGAGGGGGCGGATCCGAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT GGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCGAGTCCCTGAAGATCTCCTGCAAGGGCTCCGGCTACTCCTTCACCTCCTACTGG ATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGATGGGCATCATCTACCCTGGCGACTCCGACACCCGG TACTCTCCCAGCTTCCAGGGCCAGGTGACCATCTCTGCCGACAAGTCCATCTCCACCGCCTACCTGCAGTGGTCCTCC CTGAAGGCCTCCGACACCGCCATGTACTATTGCGCCAGGCGGATGGCCGCTGCCGGCCCTTTTGATTACTGGGGCCAG GGAACCCTGGTGACCGTGTCCTCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAG CCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTCCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAG GCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAG GACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAA GGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTT GTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTT

				ACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAG CCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTCACT GTCCTA
541.	PSMA-E VL	人工	アミノ酸	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLHSDGKTFLYWYLQKPGQPPQLLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVGLYYCMQSIQLPLTFGGGTKVEIK
542.	PSMA-E VL	人工	ヌクレオチド	GACATCGTGATGACCCAGACCCCTCTGTCCCTGTCTGTGACCCCTGGCCAGCCTGCCTCCATCTCCTGCAAGTCCTCC CAGTCCCTGCTGCACTCCGACGGCAAGACCTTCCTGTACTGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGCCTCCTCAGCTGCTG ATCTACGAGGTGTCCAACCGGTTCTCCGGCGTGCCTGACAGGTTCTCTGGCTCCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTG AAGATCTCCCGGGTGGAGGCTGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGCATGCAGTCCATCCAGCTGCCTCTGACCTTCGGC GGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAG
543.	PSMA-E LCDR1	人工	アミノ酸	KSSQSLLHSDGKTFLY
544.	PSMA-E LCDR2	人工	アミノ酸	EVSNRFS
545.	PSMA-E LCDR3	人工	アミノ酸	MQSIQLPLT
546.	PSMA-E VH	人工	アミノ酸	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFISYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARVLVGALYYYNYYGMDVWGQGTTVTVSS
547.	PSMA-E VH	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGGGGAGCGGTCGTGCAGCCTGGCCGGTCCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCTCCGGC TTCACCTTCATCTCTTACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCGTGATCTCC TACGACGGCTCCAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACACC CTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGGGTGCTGGTCGGCGCTCTG TACTACTACAACTACTACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTTCC
548.	PSMA-E HCDR1	人工	アミノ酸	SYGMH
549.	PSMA-E HCDR2	人工	アミノ酸	VISYDGSNKYYADSVKG
550.	PSMA-E HCDR3	人工	アミノ酸	VLVGALYYYNYYGMDV
551.	PSMA-E LH	人工	アミノ酸	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLHSDGKTFLYWYLQKPGQPPQLLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVGLYYCMQSIQLPLTFGGGTKVEIKGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTF ISYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVLVGALYYY NYYGMDVWGQGTTVTVSS
552.	PSMA-E LH	人工	ヌクレオチド	GACATCGTGATGACCCAGACCCCTCTGTCCCTGTCTGTGACCCCTGGCCAGCCTGCCTCCATCTCCTGCAAGTCCTCC CAGTCCCTGCTGCACTCCGACGGCAAGACCTTCCTGTACTGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGCCTCCTCAGCTGCTG ATCTACGAGGTGTCCAACCGGTTCTCCGGCGTGCCTGACAGGTTCTCTGGCTCCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTG AAGATCTCCCGGGTGGAGGCTGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGCATGCAGTCCATCCAGCTGCCTCTGACCTTCGGC GGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAGGGCGGAGGGGGCTCTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGGGGCGGATCTCAGGTGCAG CTGGTCGAGTCTGGGGGAGGGGTCGTGCAGCCTGGCCGGTCCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTC ATCTCTTACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCGTGATCTCCTACGACGGC TCCAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTG CAGATGAACTCCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGGGTGCTGGTCGGCGCTCTGTACTACTAC AACTACTACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTTCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAG CTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTC AATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATCGGTTGCTCCGCATAAGAAGTAAATAT AATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCC TATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGC TACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGC GGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACA CTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCGAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCA CCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGC AAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGC TGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
553.	PSMA-E LH x I2C HL	人工	アミノ酸	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLHSDGKTFLYWYLQKPGQPPQLLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVGLYYCMQSIQLPLTFGGGTKVEIKGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTF ISYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVLVGALYYY NYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
554.	PSMA-E LH x I2C HL	人工	ヌクレオチド	GACATCGTGATGACCCAGACCCCTCTGTCCCTGTCTGTGACCCCTGGCCAGCCTGCCTCCATCTCCTGCAAGTCCTCC CAGTCCCTGCTGCACTCCGACGGCAACACCTTCCTGTACTGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGCCTCCTCAGCTGCTG ATCTACGAGGTGTCCAACCGGTTCTCCGGCGTGCCTGACAGGTTCTCTGGCTCCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTG AAGATCTCCCGGGTGGAGGCTGAGGACGTGGCCTTCTACTACTGCATGCAGTCCATCCAGCTGCCTCTGACCTTCGGC GGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAGGGCGGAGGGGGCTCTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGGGGCGGATCTCAGGTGCAG CTGGTCGAGTCTGGGGGAGGGGTCGTGCAGCCTGGCCGGTCCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTC ATCTCTTACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCGTGATCTCCTACGACGGC TCCAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTG CAGATGAACTCCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTACTACTGTGCCAGGGTGCTGGTCGGCGCTCTGTACTACTAC AACTACTACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTTCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAG CTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTC AATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATCGGTTGCTCCGCATAAGAAGTAAATAT AATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCC TATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGC TACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGC GGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACA CTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCGAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCA CCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGC AAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGC TGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
555.	PSMA-F VL	人工	アミノ酸	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKSGKAPKLLIFDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIK
556.	PSMA-F VL	人工	ヌクレオチド	GCCATCCAGCTGACCCAGAGTCCCTCCTCCCTGTCTGCCTCCGTGGCGCAGACAGTGACCATCACCTGCCGGGGCCTCC CAGGGCATCTCTTCCGCCCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGTCCGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTTCGACGCCTCC TCTCTGGAATCCGGCGTGCCTTCCCGGTTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTG CAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTTCAACTCCTACCCTCTGACCTTCGGCGGAGGGACCAAGGTG GAGATCAAG
557.	PSMA-F LCDR1	人工	アミノ酸	RASQGISSALA
558.	PSMA-F LCDR2	人工	アミノ酸	DASSLES
559.	PSMA-F LCDR3	人工	アミノ酸	QQFNSYPLT
560.	PSMA-F VH	人工	アミノ酸	QVQLVESGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGNNKYYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARAVPWGSRYYYYGMDVWGQGTTVTVSS
561.	PSMA-F VH	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGGGGAGGGGTCGTGCAGCCTGGCCGGTCCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCTCCGGC TTCACCTTCTCCTCTTACGCCATGCACTGGGTGCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCGTGATCTCC TACGACGGCAACAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACACC CTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCTGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGCCGTGCCTTGGGGCTCC CGGTACTACTACTACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTTCC
562.	PSMA-F HCDR1	人工	アミノ酸	SYAMH
563.	PSMA-F HCDR2	人工	アミノ酸	VISYDGNNKYYADSVKG
564.	PSMA-F HCDR3	人工	アミノ酸	AVPWGSRYYYYGMDV
565.	PSMA-F LH	人工	アミノ酸	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKSGKAPKLLIFDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIKGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAM HWVRQAPGKGLEWVAVISYDGNNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAVPWGSRYYYYGMD VWGQGTTVTVSS

10

20

30

40

566.	PSMA-F LH	人工	ヌクレオチド	GCCATCCAGCTGACCCAGAGTCCCTCCTCCCTGTCTGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGCCGGGCCTCC CAGGGCATCTCTTCCGCCCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGTCCGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTTCGACGCCTCC TCTCTGGAATCCGGCGTGCCTTCCCGGTTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTG CAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTTCAACTCCTACCCTCTGACCTTCGGCCGAGGGACCAAGGTG GAGATCAAGGGCGGAGGGGGCTCTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGGGGCGGATCTCAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGG GGAGGGGTCGTGCAGCCTGGCCGGTCCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCTCTTACGCCATG CACTGGGTGCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCGTGATCTCCTACGACGGCAACAACAAGTACTAC GCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCGCGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTG AGGGCTGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGCCGTGCCTTGGGGCTCCCGGTACTACTACTACGGCATGGAC GTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTTCC
567.	PSMA-F LH x I2C HL	人工	アミノ酸	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKSGKAPKLLIFDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAM HWVRQAPGKGLEWVAVISYDGNNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAVPWGSRYYYYGMD VWGQGTTVTVSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATY YADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
568.	PSMA-F LH x I2C HL	人工	ヌクレオチド	GCCATCCAGCTGACCCAGAGTCCCTCCTCCCTGTCTGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGCCGGGCCTCC CAGGGCATCTCTTCCGCCCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGTCCGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTTCGACGCCTCC TCTCTGGAATCCGGCGTGCCTTCCCGGTTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTG CAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTTCAACTCCTACCCTCTGACCTTCGGCCGAGGGACCAAGGTG GAGATCAAGGGCGGAGGGGGCTCTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGGGGCGGATCTCAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGG GGAGGGGTCGTGCAGCCTGGCCGGTCCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCTCTTACGCCATG CACTGGGTGCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCGTGATCTCCTACGACGGCAACAACAAGTACTAC GCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCGCGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTG AGGGCTGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGCCGTGCCTTGGGGCTCCCGGTACTACTACTACGGCATGGAC GTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTTCCGGAGGTGGTGGATCCGGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGA GGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAAC TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATAT TATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGACATCATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAAC TTGAAAACTCAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGACACATGGGAACTTCGGTAATACCTACATATCCTACTGGGCT TACTGGGGCGAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCGGCTCGGGTGGTGGTGGT TCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTGACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTGG ACTGCGGCTCTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGCTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGT GGGACTAAGTTCCTCCCCCCCCGTACTCCTGCCAGATTCTCAGCCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTC TCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGGAACGGGTGGGTGTTCGGTGGAGGA ACCAAACTGACTGTCCTA
569.	PSMA-J VL	人工	アミノ酸	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWFQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSL EPEDFAVYYCQQRSNWLMYTFGQGTKLEIK
570.	PSMA-J VL	人工	ヌクレオチド	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTGTCTCTGTCTCCCGGCGAGAGCCCACCCTGAGCTGCCGGGCCTCC CAGTCCGTGTCCTCCTACCTGGCCTGGTTCCAGCAGAAGCCTGGACAGGCCCCTAGGCTGCTGATCTACGACGCCTCC AACAGGGCTACCGGCATCCCTGCCCGGTTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTG GAACCTGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGCGGTCCAACTGGCTGATGTATACCTTCGGCCAGGGCACCAAG CTGCAAATCAAG
571.	PSMA-J LCDR1	人工	アミノ酸	RASQSVSSYLA
572.	PSMA-J LCDR2	人工	アミノ酸	DASNRAT
573.	PSMA-J LCDR3	人工	アミノ酸	QQRSNWLMYT
574.	PSMA-J VH	人工	アミノ酸	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWARQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSIST AYLQWSSLKASDTAMYYCSAANSSHWYFDLWGRGTLVTVSS
575.	PSMA-J VH	人工	ヌクレオチド	CAAGTGCAGCTCGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTCAAGAAGCCCGGCGAGTCCCTGAAGATCTCCTGCAAGGGCTCCGGG TACTCCTTCACCTCCTACTGGATCGGCTGGGCCAGGCAGATGCCAGGCAAGGGCCTGGAATGGATGGGCATCATCTAC CCTGGCGACTCCGACACCCGGTACTCTCCGAGCTTCCAGGGCCAGGTGACCATCTCTGCCGACAAGTCCATCTCCACC GCCTACCTGCAGTGGTCCTCCCTGAAGGCCTCCGACACCGCCATGTACTATTGCTCCGCCGCCAACTCCTCCCACTGG TACTTCGACCTGTGGGGCAGAGGCACCCTGGTGACCGTCTCC
576.	PSMA-J HCDR1	人工	アミノ酸	SYWIG
577.	PSMA-J HCDR2	人工	アミノ酸	IIYPGDSDTRYSPSFQG
578.	PSMA-J HCDR3	人工	アミノ酸	ANSSHWYFDL
579.	PSMA-J LH	人工	アミノ酸	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWFQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSL EPEDFAVYYCQQRSNWLMYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYW IGWARQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCSAANSSHWYFDLWGR GTLVTVSS
580.	PSMA-J LH	人工	ヌクレオチド	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTGTCTCTGTCTCCCGGCGAGAGACCCACCCTGAGCTGCCGGGCCTCC CAGTCCGTGTCCTCCTACCTGGCCTGGTTCCAGCAGAAGCCTGGACAGGCCCCTAGGCTGCTGATCTACGACGCCTCC AACAGGGCTACCGGCATCCCTGCCCGGTTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTG GAACCTGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGCGGTCCAACTGGCTGATGTATACCTTCGGCCAGGGCACCAAG CTGGAAATCAAGGGCGGAGGGGGATCTGGGGGCGGAGGAAGTGGAGGGGGCGGATCCGAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT GGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCGAGTCCCTGAAGATCTCCTGCAAGGGCTCCGGGTACTCCTTCACCTCCTACTGG ATCGGCTGGGCCAGGCAGATGCCAGGCAAGGGCCTGGAATGGATGGGCATCATCTACCCTGGCGACTCCGACACCCGG TACTCTCCCAGCTTCCAGGGCCAGGTGACCATCTCTGCCGACAAGTCCATCTCCACCGCCTACCTGCAGTGGTCCTCC CTGAAGGCCTCCGACACCGCCATGTACTATTGCTCCGCCGCCAACTCCTCCCACTGGTACTTCGACCTGTGGGGCAGA GGCACCCTGGTGACCGTCTCC
581.	PSMA-J LH x I2C HL	人工	アミノ酸	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWFQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSL EPEDFAVYYCQQRSNWLMYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYW IGWARQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCSAANSSHWYFDLWGR GTLVTVSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTV VTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQ PEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
582.	PSMA-J LH x I2C HL	人工	ヌクレオチド	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTGTCTCTGTCTCCCGGCGAGAGACCCACCCTGAGCTGCCGGGCCTCC CAGTCCGTGTCCTCCTACCTGGCCTGGTTCCAGCAGAAGCCTGGACAGGCCCCTAGGCTGCTGATCTACGACGCCTCC AACAGGGCTACCGGCATCCCTGCCCGGTTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTG GAACCTGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGCGGTCCAACTGGCTGATGTATACCTTCGGCCAGGGCACCAAG CTGGAAATCAAGGGCGGAGGGGGATCTGGGGGCGGAGGAAGTGGAGGGGGCGGATCCGAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT GGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCGAGTCCCTGAAGATCTCCTGCAAGGGCTCCGGGTACTCCTTCACCTCCTACTGG ATCGGCTGGGCCAGGCAGATGCCAGGCAAGGGCCTGGAATGGATGGGCATCATCTACCCTGGCGACTCCGACACCGGG TACTCTCCCAGCTTCCAGGGCCAGGTGACCATCTCTGCCGACAAGTCCATCTCCACCGCCTACCTGCAGTGGTCCTCC CTGAAGGCCTCCGACACCGCCATGTACTATTGCTCCGCCGCCAACTCCTCCCACTGGTACTTCGACCTGTGGGGCAGA GGCACCCTGGTGACCGTCTCTTCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAG CCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAG GCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA

				GTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAG GACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAA GGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTT GTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTT ACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAG CCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTCGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACT GTCCTA
583.	PSMA-L VL	人工	アミノ酸	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSL EPEDFAVYYCQQRSDWLMYTFGQGTKLEIK
584.	PSMA-L VL	人工	ヌクレオチド	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTGTCTCTGTCTCCCGGGCGAGAGAGCCACCCTGAGCTGCCGGGCCTCC CAGTCCGTGTCCTCCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACAGGCCCCTAGGCTGCTGATCTACGACGCCTCC AACAGGGCTACCGGCATCCCTGCCCGGTTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTG GAACCTGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGCGGTCCGACTGGCTGATGTATACCTTCGGCCAGGGCACCAAG CTGGAAATCAAG
585.	PSMA-L LCDR1	人工	アミノ酸	RASQSVSSYLA
586.	PSMA-L LCDR2	人工	アミノ酸	DASNRAT
587.	PSMA-L LCDR3	人工	アミノ酸	QQRSDWLMYT
588.	PSMA-L VH	人工	アミノ酸	EVQLVQSGAEVKTPGESLKISCKGSGYTFTSYWIGWVRQMPGKGPEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTFSADKSIST AYLQWNSLKTSDTAMYYCATANPSYWYFDLWGRGTLVTVSS
589.	PSMA-L VH	人工	ヌクレオチド	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAAAGCCCCTGGCGAGTCCCTGAAGATCTCCTGCAAGGGCTCCGGC TACACCTTCACCTCTTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCTGGCAAGGGCCCTGAGTGGATGGGCATCATCTAC CCTGGCGACTCCGACACCCGGTACTCTCCCAGCTTCCAGGGCCAGGTGACCTTCTCCGCCGACAAGTCCATCTCCACC GCCTACCTGCAGTGGAAGTCCGTGAAAACGTCGGACACCGGCATGTACTATTGCGCCACCGGCAACCGTAGCTACTGG TACTTCGACCTGTGGGGCAGAGGCACCCTGGTGACCGTGTCTTCC
590.	PSMA-L HCDR1	人工	アミノ酸	SYWIG
591.	PSMA-L HCDR2	人工	アミノ酸	IIYPGDSDTRYSPSFQG
592.	PSMA-L HCDR3	人工	アミノ酸	ANPSYWYFDL
593.	PSMA-L LH	人工	アミノ酸	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSL EPEDFAVYYCQQRSDWLMYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQSGAEVKTPGESLKISCKGSGYTFTSYW IGWVRQMPGKGPEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTFSADKSISTAYLQWNSLKTSDTAMYYCATANPSYWYFDLWGR GTLVTVSS
594.	PSMA-L LH	人工	ヌクレオチド	GACATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTGTCTCTGTCTCCCGGCGAGAGAGCCACCCTGAGCTGCCGGGCCTCC CAGTCCGTGTCCTCCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACAGGCCCCTAGGCTGCTGATCTACGACGCCTCC AACAGGGCTACCGGCATCCCTGCCCGGTTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTG GAACCTGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGCGGTCCGACTGGCTGATGTATACCTTCGGCCAGGGCACCAAG CTGGAAATCAAGGGCGGAGGGGGATCTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGGGGCGGATCCGAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT GGCGCCGAAGTGAAAACCCCTGGCGAGTCCCTGAAGATCTCCTGCAAGGGCTCCGGCTACACCTTCACCTCTTACTGG ATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCTGGCAAGGGCCCTGAGTGGATGGGCATCATCTACCCTGGCGACTCCGACACCCGG TACTCTCCCAGCTTCCAGGGCCAGGTGACCTTCTCCGCCGACAAGTCCATCTCCACCGCCTACCTGCAGTGGAACTCC CTGAAAACCTCCGACACCGCCATGTACTATTGCGCCACCGGCAACCCTAGCTACTGGTACTTCGACCTGTGGGGCAGA GGCACCCTGGTGACCGTGTCTTCC
595.	PSMA-L LH x I2C HL	人工	アミノ酸	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSL EPEDFAVYYCQQRSDWLMYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQSGAEVKTPGESLKISCKGSGYTFTSYW IGWVRQMPGKGPEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTFSADKSISTAYLQWNSLKTSDTAMYYCATANPSYWYFDLWGR GTLVTVSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTV VTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQ PEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
596.	PSMA-L LH x I2C HL	人工	ヌクレオチド	CACATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTGTCTCTGTCTCCCGGCGAGAGAGCCACCCTGAGCTGCCGGGCCTCC CAGTCCGTGTCCTCCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACAGGCCCCTAGGCTGCTGATCTACGACGCCTCC AACAGGGCTACCGGCATCCCTGCCCGGTTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTG GAACCTGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGCGGTCCGACTGGCTGATGTATACCTTCGGCCAGGGCACCAAG CTGGAAATCAAGGGCGGAGGGGGATCTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGGGGCGGATCCGAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT GGCGCCGAAGTGAAAACCCCTGGCGAGTCCCTGAAGATCTCCTGCAAGGGCTCCGGCTACACCTTCACCTCTTACTGG ATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCTGGCAAGGGCCCTGAGTGGATGGGCATCATCTACCCTGGCGACTCCGACACCCGG TACTCTCCCAGCTTCCAGGGCCAGGTGACCTTCTCCGCCGACAAGTCCATCTCCACCGCCTACCTGCAGTGGAACTCC CTGAAAACCTCCGACACCGCCATGTACTATTGCGCCACCGCCAACCCTAGCTACTGGTACTTCGACCTGTGGGGCAGA GGCACCCTGGTGACCGTGTCTTCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAG CCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAG GCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAG GACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAA GGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTT GTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTT ACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAG CCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTCGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACT GTCCTA
597.	PM 99-A8 VL	人工	アミノ酸	DIQMTQSPSTLAASAGEKVTITCRASSSVTYMHWYQQKPGKAPKLLIYDTSKVASGVPSRFSGSGSGTAFTLTISSVQ TDDFATYYCQQWSRNSPYTFGQGTKLEIK
598.	PM 99-A8 VL	人工	ヌクレオチド	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCAACCCTGGCTGCATCTGCGGGGGAGAAAGTCACCATCACCTGCCGTGCCAGC TCCAGTGTGACTTACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAAGCCCCTAAATTATTGATTTATGACACATCCAAA GTGGCTTCTGCAGTCCCAAGTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCGCATTTACTCTCACAATCAGCTCCGTGCAG ACTGATGACTTTGCCACTTATTACTGTCAGCAGTGGAGTAGGAACTCACCCTACACGTTTGGACAGGGGACCAAGCTG GAAATCAAA
599.	PM 99-A8 LCDR1	人工	アミノ酸	RASSSVTYMH
600.	PM 99-A8 LCDR2	人工	アミノ酸	DTSKVAS
601.	PM 99-A8 LCDR3	人工	アミノ酸	QQWSRNSPYT
602.	PM 99-A8 VH	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFFMAWVRQAPGKGLEWVATIVSDGGSTYYRDSVKGRFTISRDNAKNT LYLQMDSLRAEDTAVYYCAKRGNSGYYVMDAWGQGTTVTVSS
603.	PM 99-A8 VH	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGTGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAGGGTCCCTAAGACTCTCCTGTGCAGCCTCAGGA TTCACTTTCAGTGACTTTTTCATGGCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGCAACCATTGTT TCTGATGGTGGTAGCACTTACTATCGCGACTCCGTGAAGGGCCGTTTCACTATCTCCAGAGATAATGCAAAAAACACC CTGTACCTGCAAATGGACAGTCTGAGGGCTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCAAAACGCGGCAATTCGGCGTAC TATGTTATGGATGCCTGGGGTCAAGGAACTACGGTCACCGTCTCCTCA
604.	PM 99-A8 HCDR1	人工	アミノ酸	DFFMA
605.	PM 99-A8 HCDR2	人工	アミノ酸	TIVSDGGSTYYRDSVKG
606.	PM 99-A8 HCDR3	人工	アミノ酸	RGNSGYYVMDA

607.	PM 99-A8 HL	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFFMAWVRQAPGKGLEWVATIVSDGGSTYYRDSVKGRFTISRDNAKNT LYLQMDSLRAEDTAVYYCAKRGNSGYYYVMDAWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLAASAGEKVTI TCRASSSVTYMHWYQQKPGKAPKLLIYDTSKVASGVPSRFSGSGSGTAFTLTISSVQTDDFATYYCQQWSRNSPYTFG QGTKLEIK
608.	PM 99-A8 HL	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGTGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAGGGTCCCTAAGACTCTCCTGTGCAGCCTCAGGA TTCACTTTCAGTGACTTTTTCATGGCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGCAACCATTGTT TCTGATGGTGGTAGCACTTACTATCGCGACTCCGTGAAGGGCCGTTTCACTATCTCCAGAGATAATGCAAAAAACACC CTGTACCTGCAAATGGACAGTCTGAGGGCTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCAAAACGCGGCAATTCGGGGTAC TATGTTATGGATGCCTGGGGTCAAGGAACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCAACCCTGGCTGCATCTGCGGGCGAGAAGTCACCATC ACCTGCCGTGCCAGCTCCAGTGTGACTTACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAAGCCCCTAAATTATTGATT TATGACACATCCAAAGTGGCTTCTGGAGTCCCAAGTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCGCATTTACTCTCACA ATCAGCTCCGTGCAGACTGATGACTTTGCCACTTATTACTGTCAGCAGTGGAGTAGGAACTCACCCTACACGTTTGGA CAGGGGACCAAGCTGGAAATCAAA
609.	PM 99-A8 HL x I2C HL	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFFMAWVRQAPGKGLEWVATIVSDGGSTYYRDSVKGRFTISRDNAKNT LYLQMDSLRAEDTAVYYCAKRGNSGYYYVMDAWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLAASAGEKVTI TCRASSSVTYMHWYQQKPGKAPKLLIYDTSKVASGVPSRFSGSGSGTAFTLTISSVQTDDFATYYCQQWSRNSPYTFG QGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYAD SVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
610.	PM 99-A8 HL x I2C HL	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGTGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAGGGTCCCTAAGACTCTCCTGTGCAGCCTCAGGA TTCACTTTCAGTGACTTTTTCATGGCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGCAACCATTGTT TCTGATGGTGGTAGCACTTACTATCGCGACTCCGTGAAGGGCCGTTTCACTATCTCCAGAGATAATGCAAAAAACACC CTGTACCTGCAAATGGACAGTCTGAGGGCTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCAAAACGCGGCAATTCGGGGTAC TATGTTATGGATGCCTGGGGTCAAGGAACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCAACCCTGGCTGCATCTGCGGGCGAGAAAGTCACCATC ACCTGCCGTGCCAGCTCCAGTGTGACTTACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAAGCCCCTAAATTATTGATT TATGACACATCCAAAGTGGCTTCTGGAGTCCCAAGTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCGCATTTACTCTCACA ATCAGCTCCGTGCAGACTGATGACTTTGCCACTTATTACTGTCAGCAGTGGAGTACGAACTCACCCTACACGTTTGGA CAGGGGACCAAGCTGGAAATCAAACTCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTG CAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGAT TCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTCGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACT GAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGC CAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACT GTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCT GTTACATCTGCCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGCTCAGCCACCCCCTCGTCTCAATAGGTGCCACTAAG TTCCTCGCCCCCCGCTACTCCTCCCAGATTCTCAGCCTCCCTGCTTGGAGCCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGCGGTA CAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTG ACTGTCCTA
611.	PM 86-A10 VL	人工	アミノ酸	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASSSVTYMHWYQQKPGKAPKLLIYDTSKVASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSPQ PDDFATYYCQQWSRNSPYTFGQGTKLEIK
612.	PM 86-A10 VL	人工	ヌクレオチド	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCAACCCTGTCTGCATCTGTGGGGGACAGAGTCACCATCACCTGCCGGGCCAGC TCCAGTGTGACTTACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAAGCCCCTAAATTATTGATTTATGACACATCCAAA GTGGCTTCTGGAGTCCCAAGTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACGGAATTTACTCTCACAATCAGGTCCGCCGGCAG CCTGATGACTTTGCGACTTATTACTGTCAGGAGTGGAGTACGAACTGACCCTACAGCGTTTGGGGACGGGACCAAGCTG GAAATCAAA
613.	PM 86-A10 LCDR1	人工	アミノ酸	RASSSVTYMH
614.	PM 86-A10 LCDR2	人工	アミノ酸	DTSKVAS
615.	PM 86-A10 LCDR3	人工	アミノ酸	QQWSRNSPYT
616.	PM 86-A10 VH	人工	アミノ酸	EVQLLESDGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSDFFMAWVRQAPGKGLEWVATIVSDGGSTYYRDSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNNLRSEDTAVYYCAKRGNSGYYYVMDAWGQGTTVTVSS
617.	PM 86-A10 VH	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGATGGAGGCTTACTGCAGCCTCGAGGGTCCCTAAAACTCTCCTGTGCAGCCTCAGGA TTCACTTTCAGTGACTTTTTCATGGCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGCAACCATTGTT TCTGATGGTGGTAGCACTTACTATCGCGACTCCGTGAAGGGCCGTTTCACTATCTCCAGAGATAATTCAAAAAACACC CTGTACCTGCAAATGAACAATCTGAGGTCTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCAAAACGCGGCAATTCGGGGTAC TATGTTATGGATGCCTGGGGTCAAGGAACTACGGTCACCGTCTCCTCA
618.	PM 86-A10 HCDR1	人工	アミノ酸	DFFMA
619.	PM 86-A10 HCDR2	人工	アミノ酸	TIVSDGGSTYYRDSVKG
620.	PM 86-A10 HCDR3	人工	アミノ酸	RGNSGYYVMDA
621.	PM 86-A10 HL	人工	アミノ酸	EVQLLESDGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSDFFMAWVRQAPGKGLEWVATIVSDGGSTYYRDSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNNLRSEDTAVYYCAKRGNSGYYYVMDAWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASVGDRVTI TCRASSSVTYMHWYQQKPGKAPKLLIYDTSKVASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSPQPDDFATYYCQQWSRNSPYTFG QGTKLEIK
622.	PM 86-A10 HL	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGATGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAGGGTCCCTAAAACTCTCCTGTGCAGCCTCAGGA TTCACTTTCAGTGACTTTTTCATGGCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGCAACCATTGTT TCTGATGGTGGTAGCACTTACTATCGCGACTCCGTGAAGGGCCGTTTCACTATCTCCAGAGATAATTCAAAAAACACC CTGTACCTGCAAATGAACAATCTGAGGTCTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCAAAACGCGGCAATTCGGGGTAC TATGTTATGGATGCCTGGGGTCAAGGAACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCAACCCTGTCTGCATCTGTGGGGGACAGAGTCACCATC ACCTGCCGGGCCAGCTCCAGTGTGACTTACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAAGCCCCTAAATTATTGATT TATGACACATCCAAAGTGGCTTCTGGAGTCCCAAGTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCGAATTTACTCTCACA ATCAGCTCCCCGCAGCCTGATGACTTTGCCACTTATTACTGTCAGCAGTGGAGTAGGAACTCACCCTACACGTTTGGG CAGGGGACCAAGCTGGAAATCAAA
623.	PM 86-A10 HL x I2C HL	人工	アミノ酸	EVQLLESDGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSDFFMAWVRQAPGKGLEWVATIVSDGGSTYYRDSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNNLRSEDTAVYYCAKRGNSGYYYVMDAWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASVGDRVTI TCRASSSVTYMHWYQQKPGKAPKLLIYDTSKVASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSPQPDDFATYYCQQWSRNSPYTFG QGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYAD SVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
624.	PM 86-A10 HL x I2C HL	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGATGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAGGGTCCCTAAAACTCTCCTGTGCAGCCTCAGGA TTCACTTTCAGTGACTTTTTCATGGCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGCAACCATTGTT TCTGATGGTGGTAGCACTTACTATCGCGACTCCGTGAAGGGCCGTTTCACTATCTCCAGAGATAATTCAAAAAACACC CTGTACCTGCAAATGAACAATCTGAGGTCTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCAAAACGCGGCAATTCGGGGTAC TATGTTATGGATGCCTGGGGTCAAGGAACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCC GGTGGTGGTCGTTCTGACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCAACCCTGTCTGCATCTGTGGGGGACAGAGTCACCATC ACCTGCCGGGCCAGCTCCAGTGTGACTTACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAAGCCCCTAAATTATTGATT TATGACACATCCAAAGTGGCTTCTGGAGTCCCAAGTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCGAATTTACTCTCACA

10

20

30

40

				ATCAGCTCCCCGCAGCCTGATGACTTTGCCACTTATTACTGTCAGCAGTGGAGTAGGAACTCACCCTACACGTTTGGG CAGGGGACCAAGCTGGAAATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTG CAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCCACCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGAT TCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACT GAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGC CAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGGGGGCGGGGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACT GTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCT GTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAG TTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGCAGGCAAGGCTCCCCTCACCCTCTCAGGGGTA CAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCCCTCGGTCTTCGGTCGGAGGAACCAAACTG ACTGTCCTA
625.	PM 86-B4-2 VL	人工	アミノ酸	DIQMTQSPSTLAASPGDRVTITCRASSSVTYMHWYQQKPGKSPKLLIYDTSKVASGVPNRFSGSGSGTEFTLTISSLQ PDDIATYYCQQWSRNSPYTFGQGTKLEIK
626.	PM 86-B4-2 VL	人工	ヌクレオチド	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCAACCCTGGCTGCATCTCCGGGGGACAGAGTCACCATCACCTGCCGTGCCAGC TCCAGTGTGACTTACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAATCCCCTAAATTATTGATTTATGACACATCCAAA GTGGCTTCTGGAGTCCCAAATCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCGAATTTACTCTCACAATCAGCTCCCTGCAG CCTGATGACATTGCCACTTATTACTGTCAGCAGTGGAGTAGGAACTCACCCTACACGTTTGGACAGGGGACCAAGCTG GAAATCAAA
627.	PM 86-B4-2 LCDR1	人工	アミノ酸	RASSSVTYMH
628.	PM 86-B4-2 LCDR2	人工	アミノ酸	DTSKVAS
629.	PM 86-B4-2 LCDR3	人工	アミノ酸	QQWSRNSPYT
630.	PM 86-B4-2 VH	人工	アミノ酸	EVQLLESDGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFFMAWVRQAPGKGLEWVATIVSDGGSTYYRDSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRGNSGYYVMDAWGQGTTVTVSS
631.	PM 86-B4-2 VH	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGATGCAGGCTTAGTGCAGCCTGGAGGGTCCGTAAGACTCTCCTGTGCAGCCTCAGGA TTCACTTTCAGTGACTTTTTCATGGCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGCAACCATTGTT TCTGATGCTGCTACCACTTACTATCCCCACTCCGTGAACGCCCCTTTCACTATCTCCACAGATAATTCAAAAAACACC CTGTACCTGCAAATGAACAGTCTGAGGGCTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCAAAACGCGGCAATTCGGGGTAC TATGTTATGGATGCCTGGGGTCAAGGAACTACGGTCACCGTCTCCTCA
632.	PM 86-B4-2 HCDR1	人工	アミノ酸	DFFMA
633.	PM 86-B4-2 HCDR2	人工	アミノ酸	TIVSDGGSTYYRDSVKG
634.	PM 86-B4-2 HCDR3	人工	アミノ酸	RGNSGYYVMDA
635.	PM 86-B4-2 HL	人工	アミノ酸	EVQLLESDGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFFMAWVRQAPGKGLEWVATIVSDGGSTYYRDSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRGNSGYYVMDAWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLAASPGDRVTI TCRASSSVTYMHWYQQKPGKSPKLLIYDTSKVASGVPNRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDIATYYCQQWSRNSPYTFG QGTKLEIK
636.	PM 86-B4-2 HL	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGATGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAGGGTCCCTAAGACTCTCCTGTGCAGCCTCAGGA TTCACTTTCAGTGAGTTTTTCATGGCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGCAACCATTGTT TCTGATGGTGGTAGCACTTACTATCGCGACTCCGTGAAGGGCCGTTTCACTATCTCCAGAGATAATTCAAAAAACACC CTGTACCTGCAAATGAACAGTCTGACGGCTGACGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCAAAACGCGGCAATTCGGGGTAC TATGTTATGGATGCCTGGGGTCAAGGAACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCAACCCTGGCTGCATCTCCGGGGGACAGAGTCACCATC ACCTGCCGTGCCAGCTCCAGTGTGACTTACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAATCCCCTAAATTATTGATT TATGACACATCCAAAGTGGCTTCTGGAGTCCCAAATCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCGAATTTACTCTCACA ATCAGCTCCCTGCAGCCTGATGACATTGCCACTTATTACTGTCAGCAGTGGAGTAGGAACTCACCCTACACGTTTGGA CAGGGGACCAAGCTCGAAATCAAA
637.	PM 86-B4-2 HL x I2C HL	人工	アミノ酸	EVQLLESDGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFFMAWVRQAPGKGLEWVATIVSDGGSTYYRDSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRGNSGYYVMDAWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLAASPGDRVTI TCRASSSVTYMHWYQQKPGKSPKLLIYDTSKVASGVPNRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDIATYYCQQWSRNSPYTFG QGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYAD SVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
638.	PM 86-B4-2 HL x I2C HL	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGATGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAGGGTCCCTAAGACTCTCCTGTGCAGCCTCAGGA TTCACTTTCAGTGACTTTTTCATGGCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGCAACCATTGTT TCTGATGGTGGTAGCACTTACTATCGCGACTCCGTGAAGGGCCGTTTCACTATCTCCAGAGATAATTCAAAAAACACC CTGTACCTGCAAATGAACAGTCTGAGGGCTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCAAAACGCGGCAATTCGGGGTAC TATCTTATGCGATCCCTGGGGTCAAGGAACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCAACCCTGGCTGCATCTCCGGGGGACAGAGTCACCATC ACCTGCCGTGCCAGCTCCAGTGTGACTTACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAATCCCCTAAATTATTGATT TATGACACATCCAAAGTGGCTTCTGGAGTCCCAAATCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCGAATTTACTCTCACA ATCAGCTCCCTGCAGCCTGATGACATTGCCACTTATTACTGTCAGCAGTGGAGTAGGAACTCACCCTACACGTTTGGA CAGGGGACCAAGCTGGAAATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTG CAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGAT TCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACT GAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGC CAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACT GTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCT GTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAG TTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTCCCCTCACCCTCTCAGGGGTA CAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTCGAGGAACCAAACTG ACTGTCCTA
639.	PM 98-B4 VL	人工	アミノ酸	DIQMTQSPSTLSASVGEKVTITCRASSSVTYMHWYQQKPGKSPKLLIYDTSKVASGVPSRFSGSGSGTAYTLTISSLQ TDDFATYYCQQWSRNSPYTFGQGTKLEIK
640.	PM 98-B4 VL	人工	ヌクレオチド	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCAACCCTCTCTGCATCTGTGGGGGAGAAAGTCACCATCACCTGCCGTGCCAGC TCCAGTGTCACTTACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCACGCAAATCCCCTAAATTATTGATTTATGACACATCCAAA GTGGCTTCTGGAGTCCCAAGTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCGCATATACTCTCACAATCAGCTCCCTGCAG ACTGATGACTTTGCCACTTATTACTGTCAGCAGTGGAGTAGGAACTCACCCTACACGTTTGGACAGGGGACCAAGCTG GAAATCAAA
641.	PM 98-B4 LCDR1	人工	アミノ酸	RASSSVTYMH
642.	PM 98-B4 LCDR2	人工	アミノ酸	DTSKVAS
643.	PM 98-B4 LCDR3	人工	アミノ酸	QQWSRNSPYT
644.	PM 98-B4 VH	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFFMAWIRQAPGKGLEWVSTIVSDGGSTYYRDSVKGRFTISRDNSQST LYLQMDSLTAEDTAVYYCAKRGNSGYYVMDAWGQGTTVTVSS
645.	PM 98-B4 VH	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGTGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAGGGTCCCTAAGACTCTCCTGTGCAGCCTCAGGA TTCACTTTCAGTGACTTTTTCATGGCCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAACCATTGTT TCTGATGGTGGTAGCACTTACTATCGCGACTCCGTGAAGGGCCGTTTCACTATCTCCAGAGATAATTCACAAAGCACC CTGTACCTGCAAATGGACAGTCTGACGGCTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCAAAACGCGGCAATTCGGGGTAC

10

20

30

40

				TATGTTATGGATGCCTGGGGTCAAGGAACTACGGTCACCGTCTCCTCA
646.	PM 98-B4 HCDR1	人工	アミノ酸	DFFMA
647.	PM 98-B4 HCDR2	人工	アミノ酸	TIVSDGGSTYYRDSVKG
648.	PM 98-B4 HCDR3	人工	アミノ酸	RGNSGYYVMDA
649.	PM 98-B4 HL	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFFMAWIRQAPGKGLEWVSTIVSDGGSTYYRDSVKGRFTISRDNSQST LYLQMDSLTAEDTAVYYCAKRGNSGYYVMDAWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASVGEKVTI TCRASSSVTYMHWYQQKPGKSPKLLIYDTSKVASGVPSRFSGSGSGTAYTLTISSLQTDDFATYYCQQWSRNSPYTFG QGTKLEIK
650.	PM 98-B4 HL	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGTGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAGGGTCCCTAAGACTCTCCTGTGCAGCCTCAGGA TTCACTTTCAGTGACTTTTTCATGGCCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAACCATTGTT TCTGATGGTGCTAGCACTTACTATCGCCACTCCGTGAAGGGCCGTTTCACTATCTCCAGAGATAATTCACAAAGCACC CTGTACCTGCAAATGGACAGTCTGACGGCTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCAAAACGCGGCAATTCGGGGTAC TATGTTATGGATGCCTGGGGTCAAGGAACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCAACCCTGTCTGCATCTGTGGGGGAGAAAGTCACCATC ACGTGCCGTGCCAGGTCCAGTGTGACTTACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAATCCCCTAAATTATTGATT TATGACACATCCAAAGTGGCTTCTGGAGTCCCAAGTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCGCATATACTCTCACA ATCAGCTCCCTGCAGACTGATGACTTTGCCACTTATTACTGTCACCAGTGGAGTAGGAACTCACCCTACACGTTTGGA CAGGGGACCAAGCTGGAAATCAAA
651.	PM 98-B4 HL x I2C HL	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFFMAWIRQAPGKGLEWVSTIVSDGGSTYYRDSVKGRFTISRDNSQST LYLQMDSLTAEDTAVYYCAKRGNSGYYVMDAWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASVGEKVTI TCRASSSVTYMHWYQQKPGKSPKLLIYDTSKVASGVPSRFSGSGSGTAYTLTISSLQTDDFATYYCQQWSRNSPYTFG QGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYAD SVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
652.	PM 98-B4 HL x I2C HL	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGTGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAGGGTCCCTAAGACTCTCCTGTGCAGCCTCAGGA TTCACTTTCACTGACTTTTTCATGCCCTGCATCCCCCAGCCTCCACGGAACGCGCTGGAGTCGCTCTCAACCATTGTT TCTGATGGTGCTAGCACTTACTATCGCCACTCCGTGAAGGGCCGTTTCACTATCTCCAGAGATAATTCACAAAGCACC CTGTACCTGCAAATGGACAGTCTGACGGCTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCAAAACGCGGCAATTCGGGGTAC TATGTTATGGATGCCTGGGGTCAAGGAACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCAACCCTGTCTGCATCTGTGGCGGAGAAAGTCACCATC ACCTGCCGTGCCAGGTCCAGTGTGACTTACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAATCCCCTAAATTATTGATT TATGACACATCCAAAGTGGCTTCTGGAGTCCCAAGTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCGCATATACTCTCACA ATCAGCTCCCTGCAGACTGATGACTTTGCCACTTATTACTGTCAGCAGTGGAGTAGGAACTCACCCTACACGTTTGGA CAGGGGACCAAGCTGGAAATCAAAGCACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACT GAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCGCTACTGGGCTTACTGGGGC CAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCGTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACT GTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCT GTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGCTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAG TTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTA CAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTG ACTGTCCTA
653.	PM 86-C3 VL	人工	アミノ酸	DIQMTQSPSTLAASVGDRVTITCRASSSVTYMHWYQQKPGKAPKLLIYDTSKVASGVPNRFSGSGSGTEFTLTISSLQ TDDSATYYCQQWSRNSPYTFGQGTKLEIK
654.	PM 86-C3 VL	人工	ヌクレオチド	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCAACCCTGGCTGCATCTGTGGGGGACAGAGTCACCATCACCTGCCGTGCCAGC TCCAGTGTGACTTACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAAGCCCCTAAATTATTGATTTATGACACATCCAAA GTGGCTTCTGGAGTCCCAAATCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCGAATTTACTCTCACAATCAGCTCCCTGCAG ACTGATGACTCTGCCACTTATTACTGTCAGCAGTGGAGTAGGAACTCACCCTACACGTTTGGACAGGGCGACCAAGCTG CAAATCAAA
655.	PM 86-C3 LCDR1	人工	アミノ酸	RASSSVTYMH
656.	PM 86-C3 LCDR2	人工	アミノ酸	DTSKVAS
657.	PM 86-C3 LCDR3	人工	アミノ酸	QQWSRNSPYT
658.	PM 86-C3 VH	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSDFFMAWVRQAPGKGLEWVATIVSDGGSTYYRDSVKGRFTISRDNAKNT LYLQMNSLTAEDTAIYYCAKRGNSGYYVMDAWGQGTTVTVSS
659.	PM 86-C3 VH	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGTGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGACGGTCCCTAAAACTCTCCTGTGCAGCCTCAGGA TTCACTTTCAGTGACTTTTTCATGGCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGCAACCATTGTT TCTGATGGTGGTAGCACTTACTATCGTGACTCCGTGAAGGGCCGTTTCACTATCTCCAGAGATAATGCAAAAAACACC CTGTACCTGCAAATGAACAGTCTGACGGCTGAGGACACGGCCATTTATTACTGTGCAAAACGCGGCAATTCGGGGTAC TATGTTATGGATGCCTGGGGTCAAGGAACTACGGTCACCGTCTCCTCA
660.	PM 86-C3 HCDR1	人工	アミノ酸	DFFMA
661.	PM 86-C3 HCDR2	人工	アミノ酸	TIVSDGGSTYYRDSVKG
662.	PM 86-C3 HCDR3	人工	アミノ酸	RGNSGYYVMDA
663.	PM 86-C3 HL	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSDFFMAWVRQAPGKGLEWVATIVSDGGSTYYRDSVKGRFTISRDNAKNT LYLQMNSLTAEDTAIYYCAKRGNSGYYVMDAWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLAASVGDRVTI TCRASSSVTYMHWYQQKPGKAPKLLIYDTSKVASGVPNRFSGSGSGTEFTLTISSLQTDDSATYYCQQWSRNSPYTFG QGTKLEIK
664.	PM 86-C3 HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGTGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAGGGTCCCTAAAACTCTCCTGTGCAGCCTCAGGA TTCACTTTCAGTGACTTTTTCATGGCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGCAACCATTGTT TCTGATGGTGGTAGCACTTACTATCGTGACTCCGTGAAGGGCCGTTTCACTATCTCCAGAGATAATGCAAAAAACACC CTGTACCTGCAAATGAACAGTCTGACGGCTGAGGACACGGCCATTTATTACTGTGCAAAACGCGGCAATTCGGGGTAC TATGTTATGGATGCCTGGCGTCAACGAACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTCGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCAACCCTGGCTGCATCTGTGGGGCACAGAGTCACCATC ACCTGCCGTGCCAGGTCCAGTGTGACTTACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAAGCCCCTAAATTATTGATT TATGACACATCCAAAGTGGCTTCTGGAGTCCCAAATCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCGAATTTACTCTCACA ATCAGCTCCCTGCAGACTGATGACTCTGCCACTTATTACTGTCAGCAGTGGAGTAGGAACTCACCCTACACGTTTGGA CAGGGGACCAAGCTGGAAATCAAA
665.	PM 86-C3 HL x I2C HL	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSDFFMAWVRQAPGKGLEWVATIVSDGGSTYYRDSVKGRFTISRDNAKNT LYLQMNSLTAEDTAIYYCAKRGNSGYYVMDAWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLAASVGDRVTI TCRASSSVTYMHWYQQKPGKAPKLLIYDTSKVASGVPNRFSGSGSGTEFTLTISSLQTDDSATYYCQQWSRNSPYTFG QGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYAD SVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
666.	PM 86-C3 HL x I2C HL	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGTGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAGGGTCCCTAAAACTCTCCTGTGCAGCCTCAGGA TTCACTTTCAGTGACTTTTTCATGGCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGCAACCATTGTT TCTGATGGTGGTAGCACTTACTATCGTGACTCCGTGAAGGGCCGTTTCACTATCTCCAGAGATAATGCAAAAAACACC

				CTGTACCTGCAAATGAACAGTCTGACGGCTGAGGACACGGCCATTTATTACTGTGCAAAACGCGGCAATTCGGGGTAC TATGTTATGGATGCCTGGGGTCAAGGAACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCAACCCTGGCTGCATCTGTGGGGGACAGAGTCACCATC ACCTGCCGTGCCAGCTCCAGTGTGACTTACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAAGCCCCTAAATTATTGATT TATGACACATCCAAAGTGGCTTCTGGAGTCCCAAATCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCGAATTTACTCTCACA ATCAGCTCCCTGCAGACTGATGACTCTGCCACTTATTACTGTCAGCAGTGGAGTAGGAACTCACCCTACACGTTTGGA CAGGGGACCAAGCTGGAAATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTG CAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGAT TCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACT GAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGCCTTACTGGGCC CAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACT GTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCT GTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAG TTCCTGGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTA CAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTG ACTGTCCTA
667.	PM 86-E12 VL	人工	アミノ酸	DIQMTQSPSTLSASAGDRVTITCRASSSVTYMHWYQQKPGTAPKLLIYDTSKVASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSVQ PEDIATYYCQQWSRNSPYTFGQGTKLEIK
668.	PM 86-E12 VL	人工	ヌクレオチド	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCAACCCTGTCTGCATCTGTGGGGGCACAGAGTCACCATCACCTGCCGTGCCAGC TCCAGTGTGACTTACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCACAGCCCCTAAATTATTGATTTATGACACATCCAAA GTGGCTTCTGGAGTCCCAAGTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCGAATTTACTCTCACAATCAGCTCCGTGCAG CCTGAAGACATTGCCACTTATTACTGTCAGCAGTGGAGTAGGAACTCACCCTACACGTTTGGACAGGGGACCAAGCTG GAAATCAAA
669.	PM 86-E12 LCDR1	人工	アミノ酸	RASSSVTYMH
670.	PM 86-E12 LCDR2	人工	アミノ酸	DTSKVAS
671.	PM 86-E12 LCDR3	人工	アミノ酸	QQWSRNSPYT
672.	PM 86-E12 VH	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFFMAWVRQAPTKGLEWVSTIVSDGGSTYYRDSVKGRFTISRDNAKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGNSGYYVMDAWGQGTTVTVSS
673.	PM 86-E12 VH	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGTGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAGGGTCCCTAAGACTCTCCTGTGCAGCCTCAGGA TTCACTTTCAGTGACTTTTTCATGGCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAACGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAACCATTGTT TCTGATGGTGGTAGCACTTACTATCCGCGACTCCGTGAAGGGCCGTTTCACTATCTCCAGAGATAATGCGAAAAAACACC CTGTACCTGCAAATGAACAGTCTGAGGGCTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCAAGACGCGGCAATTCGGGGTAC TATGTTATGGATGCCTGGGGTCAAGGAACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCAACCCTGTCTGCATCTGCGGGGGACAGAGTCACCATC ACCTGCCGTGCCAGCTCCAGTGTGACTTACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCACAGCCCCTAAATTATTGATT TATGACACATCCAAAGTGGCTTCTGGAGTCCCAAGTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCGAATTTACTCTCACA ATCAGCTCCGTGCAGCCTGAAGACATTGCCACTTATTACTGTCAGCAGTGGAGTAGGAACTCACCCTACACGTTTGGA CAGGGGACCAAGCTGGAAATCAAA
674.	PM 86-E12 HCDR1	人工	アミノ酸	DFFMA
675.	PM 86-E12 HCDR2	人工	アミノ酸	TIVSDGGSTYYRDSVKG
676.	PM 86-E12 HCDR3	人工	アミノ酸	RGNSGYYVMDA
677.	PM 86-E12 HL	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFFMAWVRQAPTKGLEWVSTIVSDGGSTYYRDSVKGRFTISRDNAKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGNSGYYVMDAWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASAGDRVTI TCRASSSVTYMHWYQQKPGTAPKLLIYDTSKVASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSVQPEDIATYYCQQWSRNSPYTFG QGTKLEIK
678.	PM 86-E12 HL	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGTGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAGGGTCCCTAAGACTCTCCTGTGCAGCCTCAGGA TTCACTTTCAGTGACTTTTTCATGGCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAACGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAACCATTGTT TCTGATGGTGGTAGCACTTACTATCCGCGACTCCGTGAAGGGCCGTTTCACTATCTCCAGAGATAATGCGAAAAAACACC CTGTACCTGCAAATGAACAGTCTGAGGGCTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCAAGACGCGGCAATTCGGGGTAC TATGTTATGGATGCCTGGGGTCAAGGAACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCAACCCTGTCTGCATCTGCGGGGGACAGAGTCACCATC ACCTGCCGTGCCAGCTCCAGTGTGACTTACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCACAGCCCCTAAATTATTGATT TATGACACATCCAAAGTGGCTTCTGGAGTCCCAAGTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCGAATTTACTCTCACA ATCAGCTCCGTGCAGCCTGAAGACATTGCCACTTATTACTGTCAGCAGTGGAGTAGGAACTCACCCTACACGTTTGGA CAGGGGACCAAGCTGCAAATCAAA
679.	PM 86-E12 HL x I2C HL	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFFMAWVRQAPTKGLEWVSTIVSDGGSTYYRDSVKGRFTISRDNAKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGNSGYYVMDAWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASAGDRVTI TCRASSSVTYMHWYQQKPGTAPKLLIYDTSKVASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSVQPEDIATYYCQQWSRNSPYTFG QGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYAD SVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
680.	PM 86-E12 HL x I2C HL	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGTGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAGGGTCCCTAAGACTCTCCTGTGCAGCCTCAGGA TTCACTTTCAGTGACTTTTTCATGGCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAACGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAACCATTGTT TCTGATGGTGGTAGCACTTACTATCCGCGACTCCGTGAAGGGCCGTTTCACTATCTCCAGAGATAATGCGAAAAAACACC CTGTACCTGCAAATGAACAGTCTGAGGGCTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCAAGACGCGGCAATTCGGGGTAC TATGTTATGGATGCCTGGGGTCAAGGAACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCAACCCTGTCTGCATCTGCGGGGGACAGAGTCACCATC ACCTGCCGTGCCAGGTCCAGTGTGACTTACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCACAGCCCCTAAATTATTGATT TATGACACATCCAAAGTGGCTTCTGGAGTCCCAAGTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCGAATTTACTCTCACA ATCAGCTCCGTGCAGCCTGAAGACATTGCCACTTATTACTGTCAGCAGTGGAGTAGGAACTCACCCTACACGTTTGGA CAGGGGACCAAGCTGGAAATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTG CAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGAT TCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACT GAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGCCTTACTGGGCC CAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACT GTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCT GTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAG TTCCTGGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTA CAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTG ACTGTCCTA
681.	PM F1-A10 VL	人工	アミノ酸	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASSSVTYMHWYQQKPGKAPKLLIYDTSKVASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQ PDDFATYYCQQWSRNSPYTFGQGTKLEIK
682.	PM F1-A10 VL	人工	ヌクレオチド	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCAACCCTGTCTGCATCTGTGGGGGCACAGAGTCACCATCACCTGCCGGGCCAGC TCCAGTGTGACTTACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAAGCCCCTAAATTATTGATTTATGACACATCCAAA GTGGCTTCTGGAGTCCCAAGTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCGAATTTACTCTCACAATCAGCTCCCTGCAG CCTGATGACTTTGCCACTTATTACTGTCAGCAGTGGAGTAGGAACTCACCCTACACGTTTGGGCAGGGGACCAAGCTG GAAATCAAA
683.	PM F1-A10 LCDR1	人工	アミノ酸	RASSSVTYMH
684.	PM F1-A10 LCDR2	人工	アミノ酸	DTSKVAS
685.	PM F1-A10 LCDR3	人工	アミノ酸	QQWSRNSPYT
686.	PM F1-A10 VH	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFFMAWVRQAPGRGLEWVSTIVSDGGSTYYRDSVKGRFTISRDNSKNT

				LYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGNSGYYVMDAWGQGTTVTVSS
687.	PM F1-A10 VH	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGTGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAGGGTCCCTAAGACTCTCCTGTGCAGCCTCAGGA TTCACTTTCAGTGACTTTTTCATGGCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAGGGGGCTGGAGTGGGTCTCAACCATTGTT TCTGATGGTGGTAGCACTTACTATCCCGACTCCGTGAAGGGCCGTTTCACTATCTCCAGAGATAATTCAAAAAACACC CTGTACCTGCAAATGAACAGTCTGAGGGCTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCAAGACGCGGCAATTCGGGGTAC TATGTTATGGATGCCTGGGGTCAAGGAACTACGGTCACCGTCTCCTCA
688.	PM F1-A10 HCDR1	人工	アミノ酸	DFFMA
689.	PM F1-A10 HCDR2	人工	アミノ酸	TIVSDGGSTYYRDSVKG
690.	PM F1-A10 HCDR3	人工	アミノ酸	RGNSGYYVMDA
691.	PM F1-A10 HL	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFFMAWVRQAPGRGLEWVSTIVSDGGSTYYRDSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGNSGYYVMDAWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASVGDRVTI TCRASSSVTYMHWYQQKPGKAPKLLIYDTSKVASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQWSRNSPYTFG QGTKLEIK
692.	PM F1-A10 HL	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGTGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAGGGTCCCTAAGACTCTCCTGTGCAGCCTCAGGA TTCACTTTCAGTGACTTTTTCATGGCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAGGGGGCTGGAGTGGGTCTCAACCATTGTT TCTGATGGTGGTAGCACTTACTATCCCGACTCCGTGAAGGGCCGTTTCACTATCTCCAGAGATAATTCAAAAAACACC CTGTACCTGCAAATGAACAGTCTGAGGGCTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCAAGACGCGGCAATTCGGGGTAC TATGTTATGGATGCCTGGGGTCAAGGAACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCAACCCTGTCTGCATCTGTGGGGGACAGAGTCACCATC ACCTGCCGGGCCAGCTCCAGTGTGACTTACATGCACTCGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAAGCCCCTAAATTATTGATT TATGACACATCCAAAGTGGCTTCTGCAGTCCCAAGTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCGAATTTACTCTCACA ATCAGCTCCCTGCAGCCTGATGACTTTGCCACTTATTACTGTCAGCAGTGGAGTAGGAACTCACCCTACACGTTTGGG CAGGGGACCAAGCTGGAAATCAAA
693.	PM F1-A10 HL x I2C HL	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFFMAWVRQAPGRGLEWVSTIVSDGGSTYYRDSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGNSGYYVMDAWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASVGDRVTI TCRASSSVTYMHWYQQKPGKAPKLLIYDTSKVASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQWSRNSPYTFG QGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYAD SVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
694.	PM F1-A10 HL x I2C HL	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGTGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAGGGTCCCTAAGACTCTCCTGTGCAGCCTCAGGA TTCACTTTCAGTGACTTTTTCATGGCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAGGGGGCTGGAGTGGGTCTCAACCATTGTT TCTGATGGTGGTAGCACTTACTATCCGGACGTCCGTGAAGGGCCGTTTCACTATCTCCAGAGATAATTCAAAAAACACG CTGTACCTGCAAATGAACAGTCTGACGGCCTGAGGACACCGCCGTTTATTACTGTGCAAGACCGCGGCAATTCGGGGTAC TATGTTATGGATGCCTGGGGTCAAGGAACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCAACCCTGTCTGCATCTGTGGGGGACAGAGTCACCATC ACCTGCCGGGCCAGCTCCAGTGTGACTTACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAAGCCCCTAAATTATTGATT TATGACACATCCAAAGTGGCTTCTGGAGTCCCAAGTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCGAATTTACTCTCACA ATCAGCTCCCTGCAGCCTGATGACTTTGCCACTTATTACTGTCAGCAGTGGAGTAGGAACTCACCCTACACGTTTGGG CAGGGGACCAAGCTGGAAATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTG CAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGAT TCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACT GAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGC CAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACT GTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCT GTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAG TTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTA CAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTG ACTGTCCTA
695.	PM 99-F1 VL	人工	アミノ酸	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASSSVTYMHWYQQKPGKSPKLLIYDTSKVASGVPSRFSGSGSGTSFTLTISSLQ PEDIATYYCQQWSRNSPYTFGQGTKLEIK
696.	PM 99-F1 VL	人工	ヌクレオチド	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCAACCCTGTCTGCATCTGTGGGGGACAGAGTCACCATCACCTGCCGTGCCAGC TCCAGTGTGACTTACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAATCCCCTAAATTATTGATTTATGACACATCCAAA GTGGCTTCTGGAGTCCCAAGTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCATTTACTCTCACAATCAGCTCCCTGCAG CCTGAAGACATTGCCACTTATTACTGTCAGCAGTGGAGTAGGAACTCACCCTACACGTTTGGACAGGGGACCAAGCTG GAAATCAAA
697.	PM 99-F1 LCDR1	人工	アミノ酸	RASSSVTYMH
698.	PM 99-F1 LCDR2	人工	アミノ酸	DTSKVAS
699.	PM 99-F1 LCDR3	人工	アミノ酸	QQWSRNSPYT
700.	PM 99-F1 VH	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFFMAWVRQAPGRGLEWVSTIVSDGGSTYYRDSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGNSGYYVMDAWGQGTTVTVSS
701.	PM 99-F1 VH	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGTGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAGGGTCCCTAAGACTCTCCTGTGCAGCCTCAGGA TTCACTTTCAGTGACTTTTTCATGGCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAGGGGGCTGGAGTGGGTCTCAACCATTGTT TCTGATGGTGGTAGCACTTACTATCGCGACTCCGTGAAGGGCCGTTTCACTATCTCCAGAGATAATTCAAAAAACACC CTGTACCTGCAAATGAACAGTCTGAGGGCTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCAAGACGCGGCAATTCGGGGTAC TATGTTATGGATGCCTGGGGTCAAGGAACTACGGTCACCGTCTCCTCA
702.	PM 99-F1 HCDR1	人工	アミノ酸	DFFMA
703.	PM 99-F1 HCDR2	人工	アミノ酸	TIVSDGGSTYYRDSVKG
704.	PM 99-F1 HCDR3	人工	アミノ酸	RGNSGYYVMDA
705.	PM 99-F1 HL	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFFMAWVRQAPGRGLEWVSTIVSDGGSTYYRDSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGNSGYYVMDAWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASVGDRVTI TCRASSSVTYMHWYQQKPGKSPKLLIYDTSKVASGVPSRFSGSGSGTSFTLTISSLQPEDIATYYCQQWSRNSPYTFG QGTKLEIK
706.	PM 99-F1 HL	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGTGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAGGGTCCCTAAGACTCTCCTGTGCAGCCTCAGGA TTCACTTTCAGTGACTTTTTCATGGCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAGGGGGCTGGAGTGGGTCTCAACCATTGTT TCTGATGGTGGTAGCACTTACTATCGCGACTCCGTGAAGGGCCGTTTCACTATCTCCAGAGATAATTCAAAAAACACC CTGTACCTGCAAATGAACAGTCTGAGGGCTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCAAGACGCGGCAATTCGGGGTAC TATGTTATGGATGCCTGGGGTCAAGGAACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCC GGTGGTGGCGGTTCTGACATCCAGATCACTCAGTCTCCATCAACCCTGTCTCCATCTGTGGGGGACAGAGCTCACCATC ACCTGCCGTGCCAGCTCCAGTGTGACTTACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAATCCCCTAAATTATTGATT TATGACACATCCAAAGTGGCTTCTGGAGTCCCAAGTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCATTTACTCTCACA ATCAGCTCCCTGCAGCCTGAAGACATTGCCACTTATTACTGTCAGCAGTGGAGTAGGAACTCACCCTACACGTTTGGA CAGGGGACCAAGCTGGAAATCAAA
707.	PM 99-F1 HL x I2C HL	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFFMAWVRQAPGRGLEWVSTIVSDGGSTYYRDSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGNSGYYVMDAWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASVGDRVTI TCRASSSVTYMHWYQQKPGKSPKLLIYDTSKVASGVPSRFSGSGSGTSFTLTISSLQPEDIATYYCQQWSRNSPYTFG QGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYAD SVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT

				VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
708.	PM 99-F1 HL x I2C HL	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGTGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAGGGTCCCTAAGACTCTCCTGTGCAGCCTCAGGA TTCACTTTCAGTGACTTTTTCATGGCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAGGGGGCTGGAGTGGGTCTCAACCATTGTT TCTGATGGTGGTAGCACTTACTATCCGCGACTCCGTGAAGGGCCGTTTCACTATCTCCAGAGATAATTCAAAAAACACC CTGTACCTGCAAATGAACAGTCTGAGGGCTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCAAGACGCCGGCAATTCGGGGTAC TATGTTATGCGATGCCTGGGGTCAAGGAACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGCTGGTTCTGGCGCCGGCGGCTCC GGTGGTGGCGGTTCTGACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCAACCCTGTCTGCATCTGTGGGGGACAGAGTCACCATC ACCTGCCGTGCCAGCTCCAGTGTGACTTACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAATCCCCTAAATTATTGATT TATGACACATCCAAAGTGGCTTCTGGAGTCCCAAGTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACGCTGATTTACTCTCACA ATCAGCTCCCTGCAGCCTGAAGACATTGCCACTTATTACTGTCAGCAGTGGAGTAGGAACTCACCCTACACGTTTGGA CAGGGGACCAAGCTGGAAATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTG CAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACCCCATGAACTGGCTCCGC CAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGAT TCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACT GAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGC CAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACT GTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCT GTTACATCTGCCAACTACCCAAACTCGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAG TTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGCATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTA CAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTG ACTGTCCTA	
709.	PM 99-F5 VL	人工	アミノ酸	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASSSVTYMHWYQQKPGKSPKLLIYDTSKVASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQ PDDFATYYCQQWSRNSPYTFGQGTKLEIK
710.	PM 99-F5 VL	人工	ヌクレオチド	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCAACCCTGTCTGCATCTGTGGGGGACAGAGTCACCATCACCTGCCGTGCCAGC TCCAGTGTGACTTACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAATCCCCTAAATTATTGATTTATGACACATCCAAA GTGGCTTCTGGAGTCCCAAGTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCGAATTTACTCTCACAATCAGCTCCCTGCAG CCTGATGACTTTGCCACTTATTACTGTCAGCAGTGGAGTAGGAACTCACCCTACACGTTTGGACAGGGGACCAAGCTG GAAATCAAA
711.	PM 99-F5 LCDR1	人工	アミノ酸	RASSSVTYMH
712.	PM 99-F5 LCDR2	人工	アミノ酸	DTSKVAS
713.	PM 99-F5 LCDR3	人工	アミノ酸	QQWSRNSPYT
714.	PM 99-F5 VH	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSDFFMAWVRQAPGKGLEWVSTIVSDGGSTYYRDSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLTAEDTAIYYCAKRGNSGYYVMDAWGQGTTVTVSS
715.	PM 99-F5 VH	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGTGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAGGGTCCCTAAAACTCTCCTGTGCAGCCTCAGGA TTCACTTTCAGTGACTTTTTCATGGCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAACCATTGTT TCTGATGGTGGTAGCACTTACTATCGCGACTCCGTGAAGGGCCGTTTCACTATCTCCAGAGATAATTCAAAAAACAGC CTGTACCTGCAAATGAACAGTCTGACGGCTGAGGACACGGCCATTTATTACTGTGCAAAACGCGGCAATTCGGGGTAC TATGTTATGCGATGCCTGGGGTCAAGGAACTACGGTCACCGTCTCCTCA
716.	PM 99-F5 HCDR1	人工	アミノ酸	DFFMA
717.	PM 99-F5 HCDR2	人工	アミノ酸	TIVSDGGSTYYRDSVKG
718.	PM 99-F5 HCDR3	人工	アミノ酸	RGNSGYYVMDA
719.	PM 99-F5 HL	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSDFFMAWVRQAPGKGLEWVSTIVSDGGSTYYRDSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLTAEDTAIYYCAKRGNSGYYVMDAWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASVGDRVTI TCRASSSVTYMHWYQQKPGKSPKLLIYDTSKVASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQWSRNSPYTFG QGTKLEIK
720.	PM 99-F5 HL	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGTGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAGGGTCCCTAAAACTCTCCTGTGCAGCCTCAGGA TTCACTTTCAGTGACTTTTTCATGGCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAACCATTGTT TCTGATGGTGGTAGCACTTACTATCGCGACTCCGTGAAGGGCCGTTTCACTATCTCCAGAGATAATTCAAAAAACACC CTGTACCTGCAAATGAACAGTCTGACGGCTGAGGACACGGCCATTTATTACTGTGCAAAACGCGGCAATTCGGGGTAC TATGTTATGCGATGCCTGGGGTCAAGGAACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCAACCCTGTCTGCATCTGTGGGGGACAGAGTCACCATC ACCTGCCGTGCCAGCTCCAGTGTGACTTACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAATCCCCTAAATTATTGATT TATGACACATCCAAAGTGGCTTCTGGAGTCCCAAGTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCGAATTTACTCTCACA ATCAGCTCCCTGCAGCCTGATGACTTTGCCACTTATTACTGTCAGCAGTGGAGTAGGAACTCACCCTACACGTTTGGA CAGGGGACCAAGCTGGAAATCAAA
721.	PM 99-F5 HL x I2C HL	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSDFFMAWVRQAPGKGLEWVSTIVSDGGSTYYRDSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLTAEDTAIYYCAKRGNSGYYVMDAWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASVGDRVTI TCRASSSVTYMHWYQQKPGKSPKLLIYDTSKVASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQWSRNSPYTFG QGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYAD SVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
722.	PM 86-F6 VL	人工	アミノ酸	DIQMTQSPSTLSASVGEKVTITCRASSSVTYMHWYQQKPGKAPKLLIYDTSKVASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLE PEDFATYYCQQWSRNSPYTFGQGTKLEIK
723.	PM 86-F6 VL	人工	ヌクレオチド	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCAACCCTGTCTGCATCTGTGGGGGAGAAAGTCACCATCACCTGCCGTGCCAGC TCCAGTGTGACTTACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAAGCCCCTAAATTATTGATTTATGACACATCCAAA GTGGCTTCTGGAGTCCCAAGTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCGAATTTACTCTCACAATCAGCTCCCTGGAG CCTGAAGACTTTGCCACTTATTACTGTCAGCAGTGGAGTAGGAACTCACCCTACACGTTTGGACAGGGGACCAAGCTG GAAATCAAA
724.	PM 86-F6 LCDR1	人工	アミノ酸	RASSSVTYMH
725.	PM 86-F6 LCDR2	人工	アミノ酸	DTSKVAS
726.	PM 86-F6 LCDR3	人工	アミノ酸	QQWSRNSPYT
727.	PM 86-F6 VH	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSDFFMAWVRQAPGKGLEWVATIVSDGGSTYYRDSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMDSLTSEDTAIYYCARRGNSGYYVMDAWGQGTTVTVSS
728.	PM 86-F6 VH	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGTGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAGGGTCCCTAAAACTCTCCTGTGCAGCCTCAGGA TTCACTTTCAGTGACTTTTTCATGCCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGCAACCATTGTT TCTGATGGTGGTAGCACTTACTATCGCGACTCCGTGAAGGGCCGTTTCACTATTTCCAGAGATAATTCAAAAAACACC CTGTACCTGCAAATGGACAGTCTGACGTCTGAGGACACGGCCATTTATTACTGTGCAAGACGCGGCAATTCGGGGTAC TATGTTATGGATGCCTGGGGTCAAGGAACTACGGTCACCGTCTCCTCA
729.	PM 86-F6 HCDR1	人工	アミノ酸	DFFMA
730.	PM 86-F6 HCDR2	人工	アミノ酸	TIVSDGGSTYYRDSVKG
731.	PM 86-F6 HCDR3	人工	アミノ酸	RGNSGYYVMDA
732.	PM 86-F6 HL	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSDFFMAWVRQAPGKGLEWVATIVSDGGSTYYRDSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMDSLTSEDTAIYYCARRGNSGYYVMDAWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASVGEKVTI TCRASSSVTYMHWYQQKPGKAPKLLIYDTSKVASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFATYYCQQWSRNSPYTFG QGTKLEIK
733.	PM 86-F6 HL	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGTGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAGGGTCCCTAAAACTCTCCTGTGCAGCCTCAGGA TTCACTTTCAGTGACTTTTTCATGGCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGCAACCATTGTT

10

20

30

40

				TCTGATGGTGGTAGCACTTACTATCGCGACTCCGTGAAGGGCCGTTTCACTATTTCCAGAGATAATTCAAAAAACACC CTGTACCTGCAAATGGACAGTCTGACGTCTGAGGACACGGCCATTTATTACTGTGCAAGACGCGGCAATTCGGGGTAC TATGTTATGGATGCCTGGGGTCAAGGAACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCAACCCTGTCTGCATCTGTGGGGGACAAAGTCACCATC ACCTGCCGTGCCAGCTCCAGTGTGACTTACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAAGCCCCTAAATTATTGATT TATGACACATCCAAAGTGGCTTCTGCAGTCCCAAGTCGCTTCAGTCGGCAGTGGGTCTGGGACCGAATTTACTCTCACA ATCAGCTCCCTGGAGCCTGAAGACTTTGCCACTTATTACTGTCAGCAGTGGAGTAGGAACTCACCCTACACGTTTGGA CAGGGGACCAAGCTGGAAATCAAA
734.	PM 86-F6 HL x I2C HL	人工	アミノ酸	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSDFFMAWVRQAPGKGLEWVATIVSDGGSTYYRDSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMDSLTSEDTAIYYCARRGNSGYYVWDAWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASVGEKVTI TCRASSSVTYMHWYQQKPGKAPKLLIYDTSKVASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFATYYCQQWSRNSPYTFG QGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYAD SVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
735.	PM 86-F6 HL x I2C HL	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGTGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAGGGTCCCTAAAACTCTCCTGTGCAGCCTCAGGA TTCACTTTCAGTGACTTTTTCATGGCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGCAACCATTGTT TCTGATGGTGGTAGCACTTACTATCGCGACTCCGTGAAGGGCCGTTTCACTATTTCCAGAGATAATTCAAAAAACACC CTGTACCTGCAAATGGACAGTCTGACGTCTGAGGACACGGCCATTTATTACTGTGCAAGACGCGGCAATTCGGGGTAC TATGTTATGGATGCCTGGGGTCAAGGAACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCAACCCTGTCTGCATCTGTGGGGGACAAAGTCACCATC ACCTGCCGTGCCAGCTCCAGTGTGACTTACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAAGCCCCTAAATTATTGATT TATGACACATCCAAAGTGGCTTCTGCAGTCCCAAGTCGCTTCAGTCGGCAGTGGGTCTGGGACCGAATTTACTCTCACA ATCAGCTCCCTGGAGCCTGAAGACTTTGCCACTTATTACTGTCAGCAGTGGAGTAGGAACTCACCCTACACGTTTGGA CAGGGGACCAAGCTGGAAATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGCATTGGTG CAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACGTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGAT TCACTGAAACACAGGTTCACCATCTCCAGACATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACT GAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGC CAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGGGGGGGGGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACT GTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGCCT CTTACATCTGCCAACTACCCAAACTGCGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAG TTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTA CAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTG ACTGTCCTA
736.	PM99-F5 HL-I2C HL	人工	ヌクレオチド	GACGTCCAGCTGCTCGAGTCTGGTGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAGGGTCCCTAAAACTCTCCTGTGCAGCCTCAGGA TTCACTTTCAGTGACTTTTTCATGGCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAACCATTGTT TCTGATGGTGGTAGCACTTACTATCGCGACTCCGTGAAGGGCCGTTTCACTATCTCCAGAGATAATTCAAAAAACACC CTGTACCTGCAAATGAACAGTCTGACGGCTGAGGACACGGCCATTTATTACTGTGCAAAACGCGGCAATTCGGGGTAC TATGTTATGGATGCCTGGGGTCAAGGAACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCAACCCTGTCTGCATCTGTGGGGGACAGAGTCACCATC ACCTGCCGTGCCAGCTCCAGTGTGACTTACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAATCCCCTAAATTATTGATT TATGACACATCCAAAGTGGCTTCTGGAGTCCCAAGTCGCTTCAGTCGGCAGTGGGTCTGGGACCGAATTTACTCTCACA ATCAGCTCCCTGCAGCCTGATGACTTTGCCACTTATTACTGTCAGCAGTGGAGTAGGAACTCACCCTACACGTTTGGA CAGGGGACCAAGCTGGAAATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGAGGAGCATTGGTG CAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAAGATATTATGCCGAT TCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACT GAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGC CAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACT GTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCT CTTACATCTGCCAACTACCCAAACTGCGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAG TTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTA CAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTG ACTGTCCTA
737.	5'PM3-VH-A-XhoI	人工	ヌクレオチド	CCG GAT CTC GAG TCT GGC GGC GGA CTG GTG AAG CCT GGC GRG TCC CTG ARG CTG TCC TGT
738.	3'PM3-VH-B	人工	ヌクレオチド	CCA GTA CAT GTA GTA GTC GGA GAA GGT GAA GCC GGA GGC GRY ACA GGA CAG CYT CAG GGA
739.	5'PM3-VH-C	人工	ヌクレオチド	TAC TAC ATG TAC TGG RTC CGC CAG RCC CCT GRG AAG SGG CTG GAA TGG GTG KCC ATC ATC TCC GAC GGC (SEQ ID NO. 739)
740.	3'PM3-VH-D	人工	ヌクレオチド	GGC GTT GTC CCG GGA GAT GGT GAA CCG GCC CTT GAT GAT GTC GGA GTA GTA GGT GTA GTA GCC GCC GTC GGA GAT GAT
741.	5'PM3-VH-E	人工	ヌクレオチド	TCC CGG GAC AAC GCC AAG AAC ARC CTG TAC CTG CAG ATG ARC TCC CTG ARG KCC GAG GAC ACC GCC RTG TAC TAC TGC RCC CGG GGC
742.	3'PM3-VH-F-BstEII	人工	ヌクレオチド	CGA TAC GGT GAC CAG GGT GCC CTG GCC CCA GTA ATC CAT GGC GCC GTG TCT CAC CAG AGG GAA GCC CCG GGY GCA GTA GTA
743.	5'PM4-VH-A-XhoI	人工	ヌクレオチド	CTT GAT CTC GAG TCT GGC GCC GAA STG RWG RAG CCT GGC GCC TCC GTG AAG STG TCC TGC AAG GCC TCC GGC TAC
744.	3'PM4-VH-B	人工	ヌクレオチド	CCA TTC CAC GCC CTG CYC ACG CSY CTG CCG CAS CCA GTT GAT GTC GAA GTA GGT GAA GGT GTA GCC GGA GGC CTT
745.	5'PM4-VH-C	人工	ヌクレオチド	CAG GGC CTG GAA TGG ATS GGC GGC ATC TCC CCT GGC GAC GGC AAC ACC AAC TAC AAC GAG AAC TTC AAG
746.	3'PM4-VH-D	人工	ヌクレオチド	AT GTA GGC GGT GGA GMT GGA CKT GTC TMT GGT CAK TGT GRC CYT GCC CTT GAA GTT CTC CTT GTA
747.	5'PM4-VH-E	人工	ヌクレオチド	C TCC ACC GCC TAC ATS SAG CTG TCC CGG CTG ASA TCT GAS GAC ACC GCC GTG TAC TWC TGC GCC AGG GAC GGC
748.	3'PM4-VH-F-BstEII	人工	ヌクレオチド	AGA CAC GGT CAC CGT GGT GCC CTG GCC CCA AGA GTC CAT GGC GTA GTA AGG GAA GTT GCC GTC CCT GGC GCA
749.	5'PM8-VH-A-XhoI	人工	ヌクレオチド	CTT GAT CTC GAG TCC GGC SCT GAG STG RWG AAG CCT GGC GCC TCC GTG AAG RTG TCC TGC AAG GCC TCC GGC TAC
750.	3'PM8-VH-B	人工	ヌクレオチド	CCA TTC CAG CMS CTG GCC GGG TKY CTG TYT CAC CCA GTG CAT CAC GTA GCC GGT GAA GGT GTA GCC GGA GGC CTT GCA
751.	5'PM8-VH-C	人工	ヌクレオチド	CCC GGC CAG SKG CTG GAA TGG ATS GGC TAC ATC AAC CCT TAC AAC GAC GTG ACC CGG TAC AAC GGC AAG TTC AAG
752.	3'PM8-VH-D	人工	ヌクレオチド	TTC CAT GTA GGC GGT GGA GGM GKA CKT GTC KCT GGT AAK GGT GRC TYT GCC CTT GAA CTT GCC GTT GTA
753.	5'PM8-VH-E	人工	ヌクレオチド	TCC ACC GCC TAC ATG GAA CTG TCC RGC CTG ASG TCT GAG GAC ACC GCC GTG TAC TAC TGC GCC AGG GGC

754.	3'PM8-VH-F-BstEII	人工	ヌクレオチド	CGA TAC GGT GAC CAG AGT GCC TCT GCC CCA GGA GTC GAA GTA GTA CCA GTT CTC GCC CCT GGC GCA GTA GTA
755.	5'PM3-VL-A-SacI	人工	ヌクレオチド	CTT GAT GAG CTC CAG ATG ACC CAG TCC CCC ARS TYC MTG TCC RCC TCC GTG GGC GAC AGA GTG ACC
756.	3'PM3-VL-B	人工	ヌクレオチド	GCC GGG CTT CTG CTG AWA CCA GGC CAC GTT GGT GTC CAC GTT CTG GGA GGC CTT GCA GGT GAY GGT CAC TCT GTC GCC
757.	5'PM3-VL-C	人工	ヌクレオチド	CAG CAG AAG CCC GGC MAG KCC CCT AAG KCC CTG ATC TAC TCC GCC TCC TAC CGG TAC TCT
758.	3'PM3-VL-D	人工	ヌクレオチド	CAG GGT GAA GTC GGT GCC GGA CYC GGA GCC GGA GAA CCG GKM AGG CAC GYC AGA GTA CCG GTA GGA
759.	5'PM3-VL-E	人工	ヌクレオチド	ACC GAC TTC ACC CTG ACC ATC TCC ARC STG CAG YCT GAG GAC YTC GCC RMG TAC TWC TGC CAG CAG TAC GAC
760.	3'PM3-VL-F-BsiWI/SpeI	人工	ヌクレオチド	CGA GTA ACT AGT CGT ACG CTT GAT TTC CAG CTT GGT CCC TCC GCC GAA GGT GTA AGG GTA GGA GTC GTA CTG CTG GCA
761.	5'PM4-VL-A-SacI	人工	ヌクレオチド	CTT GAT GAG CTC GTG ATG ACC CAG TCC CCC CTG TCC CTG CCT GTG AYC CTG GGC SAM CMG GCC TCC ATC TCC TGC CGG
762.	3'PM4-VL-B	人工	ヌクレオチド	AAA CCA GTG CAG GTA GGT ATT GCC GTT GGA GTG CAC CAG GGA CTG GGA GGA CCG GCA GGA GAT GGA GGC
763.	5'PM4-VL-C	人工	ヌクレオチド	ACC TAC CTG CAC TGG TTT CWG CAG ARG CCT GGC CAG TCC CCT ARG CKG CTG ATC TAC ACC GTG TCC AAC CGG
764.	3'PM4-VL-D	人工	ヌクレオチド	CAG GGT GAA GTC GGT GCC GGA GCC GGA CCC AGA GAA CCT GTC AGG CAC GCC GGA GAA CCG GTT GGA CAC GGT
765.	5'PM4-VL-E	人工	ヌクレオチド	GGC ACC GAC TTC ACC CTG AAG ATC TCC CGG GTG GAG GCC GAA GAT STG GGC GTG TAC TWT TGC TCC CAG TCC ACC
766.	3'PM4-VL-F-BsiWI/SpeI	人工	ヌクレオチド	ACT CAG ACT AGT CGT ACG CTT GAT TTC CAG CTT GGT CCC TCC GCC GAA GGT AGG CAC GTG GGT GGA CTG GGA GCA
767.	5'PM8-VL-A-SacI	人工	ヌクレオチド	CTT GAT GAG CTC GTG ATG ACC CAG TCT CCA SYC TCC CTG SCT GTG ACT CTG GGC CAG CSG GCC TCC ATC TGT TGC GGG
768.	3'PM8-VL-B	人工	ヌクレオチド	CCA GTG CAT GAA GGT GTT GTC GTA GGA CTC GAT GGA CTC GGA GGC CCG GCA AGA GAT GGA GGC
769.	5'PM8-VL-C	人工	ヌクレオチド	ACC TTC ATG CAC TGG TWT CAG CAG ARG CCT GGC CAG YCT CCT MRC CKG CTG ATC TWC CGG GCC TCT ATC CTG GAA
770.	3'PM8-VL-D	人工	ヌクレオチド	CAG CGT GAA GTC GGT GCC GGA GCC AGA CCC CCA GAA CCG GKC AGG GAY GCC GGA TTC CAG GAT AGA GGC CCG
771.	5'PM8-VL-E	人工	ヌクレオチド	ACC GAC TTC ACC CTG AMA ATC TMC CST GTG GAG GCC GAS GAC GTG GSC RYC TAC TAC TGC CAC CAG
772.	3'PM8-VL-F-BsiWI/SpeI	人工	ヌクレオチド	ACT CAG ACT AGT CGT ACG CTT GAT TTC CAG CTT GGT CCC TCC GCC GAA GGT GTA AGG GTC CTG GAT GGA CTG GTG GCA GTA GTA
773.	PM84D7-H	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTYFDINWVRQAPEQGLEWMGGISPGDGN TNYNENFKGRVTMTIDTSSSTAYIELSRLTSDDTAVYYCARDGNFPYYAMDSWGQGTT VTVSS
774.	PM84D7-HCDR1	人工	アミノ酸	YFDIN
775.	PM84D7-HCDR2	人工	アミノ酸	GISPGDGNTNYNENFKG
776.	PM84D7-HCDR3	人工	アミノ酸	DGNFPYYAMDS
777.	PM84D7-H	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCTGGCGCCTCCGTGA AGCTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTCACCTACTTCGACATCAACTGGGTG CGGCAGGCGCCTGAGCAGGGCCTGGAATGGATGGGCGGCATCTCCCCTGGCGAC GGCAACACCAACTACAACGAGAACTTCAAGGGCAGGGTCACAATGACCATAGACAC GTCCAGCTCCACCGCCTACATCGAGCTGTCCCGGCTGACATCTGACGACACCGCC GTGTACTACTGCGCCAGGGACGGCAACTTCCCTTACTACGCCATGGACTCTTGGGG CCAGGGCACCACGGTGACCGTCTCCTCA
778.	PM84D7-L	人工	アミノ酸	DIVMTQSPLSLPVTLGQQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPKLLIYTVSNR FSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPTFGGGTKLEIK
779.	PM84D7-LCDR1	人工	アミノ酸	RSSQSLVHSNGNTYLH
780.	PM84D7-LCDR2	人工	アミノ酸	TVSNRFS
781.	PM84D7-LCDR3	人工	アミノ酸	SQSTHVPT
782.	PM84D7-L	人工	ヌクレオチド	GACATCGTGATGACCCAGTCCCCCCTGTCCCTGCCTGTGACCCTGGGCCAACAGG CCTCCATCTCCTGCCGGTCCTCCCAGTCCCTGGTGCACTCCAACGGCAATACCTAC CTGCACTGGTTTCAGCAGAGGCCTGGCCAGTCCCCTAAGCTGCTGATCTACACCGT GTCCAACCGGTTCTCCGGCGTGCCTGACAGGTTCTCTGGCTCCGGCTCCGGCACC GACTTCACCCTGAAGATCTCCCGGGTGGAGGCCGAAGATGTGGGCGTGTACTATT GCTCCCAGTCCACCCACGTGCCTACCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGGAAATCAA G
783.	PM84D7-HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTYFDINWVRQAPEQGLEWMGGISPGDGN TNYNENFKGRVTMTIDTSSSTAYIELSRLTSDDTAVYYCARDGNFPYYAMDSWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPLSLPVTLGQQASISCRSSQSLVHSNGNTY LHWFQQRPGQSPKLLIYTVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQ STHVPTFGGGTKLEIK
784.	PM84D7-HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCTGGCGCCTCCGTGA AGCTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTCACCTACTTCGACATCAACTGGGTG CGGCAGGCGCCTGAGCAGGGCCTGGAATGGATGGGCGGCATCTCCCCTGGCGAC GGCAACACCAACTACAACGAGAACTTCAAGGGCAGGGTCACAATGACCATAGACAC GTCCAGCTCCACCGCCTACATCGAGCTGTCCCGGCTGACATCTGACGACACCGCC GTGTACTACTGCGCCAGGGACGGCAACTTCCCTTACTACGCCATGGACTCTTGGGG CCAGGGCACCACGGTGACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGG CTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACCCAGTCCCCCCTGTCCCTGCCTG TGACCCTGGGCCAACAGGCCTCCATCTCCTGCCGGTCCTCCCAGTCCCTGGTGCA CTCCAACGGCAATACCTACCTGCACTGGTTTCAGCAGAGGCCTGGCCAGTCCCCTA AGCTGCTGATCTACACCGTGTCCAACCGGTTCTCCGGCGTGCCTGACAGGTTCTCT GGCTCCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCTCCCGGGTGGAGGCCGAAG ATGTGGGCGTGTACTATTGCTCCCAGTCCACCCACGTGCCTACCTTCGGCGGAGG GACCAAGCTGGAAATCAAG
785.	PM84D7 HL x I2C HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTYFDINWVRQAPEQGLEWMGGISPGDGN TNYNENFKGRVTMTIDTSSSTAYIELSRLTSDDTAVYYCARDGNFPYYAMDSWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPLSLPVTLGQQASISCRSSQSLVHSNGNTY LHWFQQRPGQSPKLLIYTVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQ STHVPTFGGGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDT AVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEP

				SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
786.	PM84D7 HL x I2C HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCTGGCGCCTCCGTGA AGCTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTCACCTACTTCGACATCAACTGGGTG CGGCAGGCGCCTGAGCAGGGCCTGGAATGGATGGGCGGCATCTCCCCTGGCGAC GGCAACACCAACTACAACGAGAACTTCAAGGGCAGGGTCACAATGACCATAGACAC GTCCAGCTCCACCGCCTACATCGAGCTGTCCCGGCTGACATCTGACGACACCGCC GTGTACTACTGCGCCAGGGACGGCAACTTCCCTTACTACGCCATGGACTCTTGGGG CCAGGGCACCACGGTGACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGG CTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACCCAGTCCCCCCTGTCCCTGCCTG TGACCCTGGGCCAACAGGCCTCCATCTCCTGCCGGTCCTCCCAGTCCCTGGTGCA CTCCAACGGCAATACCTACCTGCACTGGTTTCAGCAGAGGCCTGGCCAGTCCCCTA AGCTGCTGATCTACACCGTGTCCAACCGGTTCTCCGGCGTGCCTGACAGGTTCTCT GGCTCCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCTCCCGGGTGGAGGCCGAAG ATGTGGGCGTGTACTATTGCTCCCAGTCCACCCACGTGCCTACCTTCGGCGGAGG GACCAAGCTGGAAATCAAGTCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAG TCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTC TGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGC CGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTA TCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACA TGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTC TGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTG GTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGA ACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCC AAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGCCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTA AGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAG GCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGT TCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
787.	PM76A9-H	人工	アミノ酸	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMYWVRQAPGKGLEWVAIISDGGYY TYYSDIIKGRFTISRDNAKNNLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGFPLLRHGAMDYWGQGTL VTVSS
788.	PM76A9-HCDR1	人工	アミノ酸	DYYMY
789.	PM76A9-HCDR2	人工	アミノ酸	IISDGGYYTYYSDIIKG
790.	PM76A9-HCDR3	人工	アミノ酸	GFPLLRHGAMDY
791.	PM76A9-H	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCGGACTGGTGAAGCCTGGCGGGTCCCTG AGGCTGTCCTGTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCGACTACTACATGTACTGGGT CCGCCAGGCCCCTGGGAAGGGGCTGGAATGGGTGGCCATCATCTCCGACGGCGG CTACTACACCTACTACTCCGACATCATCAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACA ACGCCAAGAACAATCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGCGCCCGGGGCTTCCCTCTGCTGAGACACGGCGCCATGGATTAC TGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
792.	PM76A9-L	人工	アミノ酸	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWYQQKPGQAPKSLIYSASYRYSDV PSRFSGSASGTDFTLTISSVQSEDFATYYCQQYDSYPYTFGGGTKLEIK
793.	PM76A9-LCDR1	人工	アミノ酸	KASQNVDTNVA
794.	PM76A9-LCDR2	人工	アミノ酸	SASYRYS
795.	PM76A9-LCDR3	人工	アミノ酸	QQYDSYPYT
796.	PM76A9-L	人工	ヌクレオチド	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCAGCTCCCTGTCCGCCTCCGTGGGCGACAGAG TGACCATCACCTGCAAGGCCTCCCAGAACGTGGACACCAACGTGGCCTGGTATCA GCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTAAGTCCCTGATCTACTCCGCCTCCTACCGGTAC TCTGACGTGCCTTCCCGGTTCTCCGGCTCCGCGTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCTCCAGCGTGCAGTCTGAGGACTTCGCCACGTACTACTGCCAGCAGTACGAC TCCTACCCTTACACCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGGAAATCAAG
797.	PM76A9-HL	人工	アミノ酸	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMYWVRQAPGKGLEWVAIISDGGYY TYYSDIIKGRFTISRDNAKNNLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGFPLLRHGAMDYWGQGTL VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWY QQKPGQAPKSLIYSASYRYSDVPSRFSGSASGTDFTLTISSVQSEDFATYYCQQYDSYP YTFGGGTKLEIK
798.	PM76A9-HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCGGACTGGTGAAGCCTGGCGGGTCCCTG AGGCTGTCCTGTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCGACTACTACATGTACTGGGT CCGCCAGGCCCCTGGGAAGGGGCTGGAATGGGTGGCCATCATCTCCGACGGCGG CTACTACACCTACTACTCCGACATCATCAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACA ACGCCAAGAACAATCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGCGCCCGGGGCTTCCCTCTGCTGAGACACGGCGCCATGGATTAC TGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGC GGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCCAGATGACCCAGTCCCCCAGCTCCC TGTCCGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGCAAGGCCTCCCAGAACGT GGACACCAACGTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTAAGTCCCTG ATCTACTCCGCCTCCTACCGGTACTCTGACGTGCCTTCCCGGTTCTCCGGCTCCGC GTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCGTGCAGTCTGAGGACTTCGCCA CGTACTACTGCCAGCAGTACGACTCCTACCCTTACACCTTCGGCGGAGGGACCAAG CTGGAAATCAAG
799.	PM76A9 HL x I2C HL	人工	アミノ酸	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMYWVRQAPGKGLEWVAIISDGGYY TYYSDIIKGRFTISRDNAKNNLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGFPLLRHGAMDYWGQGTL VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWY QQKPGQAPKSLIYSASYRYSDVPSRFSGSASGTDFTLTISSVQSEDFATYYCQQYDSYP YTFGGGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLG GKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
800.	PM76A9 HL x I2C HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCGGACTGGTGAAGCCTGGCGGGTCCCTG AGGCTGTCCTGTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCGACTACTACATGTACTGGGT CCGCCAGGCCCCTGGGAAGGGGCTGGAATGGGTGGCCATCATCTCCGACGGCGG CTACTACACCTACTACTCCGACATCATCAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACA ACGCCAAGAACAATCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGCGCCCGGGGCTTCCCTCTGCTGAGACACGGCGCCATGGATTAC TGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGC GGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCCAGATGACCCAGTCCCCCAGCTCCC TGTCCGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGCAAGGCCTCCCAGAACGT

10

20

30

40

				GGACACCAACGTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTAAGTCCCTG ATCTACTCCGCCTCCTACCGGTACTCTGACGTGCCTTCCCGGTTCTCCGGCTCCGC GTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCGTGCAGTCTGAGGACTTCGCCA CGTACTACTGCCAGCAGTACGACTCCTACCCTTACACCTTCGGCGGAGGGACCAAG CTGGAAATCAAGTCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAG GAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTC ACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGA ATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAA ATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAA CTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCA CCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTC TCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCA CACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGG GTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCT CGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCC CTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATG GTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
801.	PM76A9-H 最適化されたコドン	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCGGACTGGTCAAGCCTGGCGGCTCCCTG AGACTGTCTTGCGCTGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCGACTACTACATGTACTGGGT CCGCCAGGCTCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCATCATCTCCGACGGCGG CTACTACACCTACTACTCCGACATCATCAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGGGACA ACGCTAAGAACAACCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGCGCCAGGGGCTTCCCACTGCTGAGACACGGCGCCATGGATTAC TGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTGTCCTCT
802.	PM76A9-L 最適化されたコドン	人工	ヌクレオチド	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCATCCTCCCTGTCTGCCTCCGTGGGCGACAGAGT GACCATCACATGCAAGGCCTCCCAGAACGTGGACACCAACGTGGCATGGTATCAG CAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTAAGTCCCTGATCTACTCTGCCTCCTACCGGTACTC CGACGTGCCCTCCAGGTTCTCTGGCTCCGCCTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCA TCTCTTCCGTGCAGTCCGAGGACTTCGCTACCTACTACTGCCAGCAGTACGACTCC TACCCTTACACCTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAG
803.	PM76A9-HL 最適化されたコドン	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCGGACTGGTCAAGCCTGGCGGCTCCCTG AGACTGTCTTGCGCTGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCGACTACTACATGTACTGGGT CCGCCAGGCTCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCATCATCTCCGACGGCGG CTACTACACCTACTACTCCGACATCATCAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGGGACA ACGCTAAGAACAACCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGCGCCAGGGGCTTCCCACTGCTGAGACACGGCGCCATGGATTAC TGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTGTCCTCTGGCGGAGGCGGAAGTGGAGGC GGAGGAAGCGGAGGCGGCGGATCCGACATCCAGATGACCCAGTCCCCATCCTCCC TGTCTGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACATGCAAGGCCTCCCAGAACGT GGACACCAACGTGGCATGGTATCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTAAGTCCCTG ATCTACTCTGCCTCCTACCGGTACTCCGACGTGCCCTCCAGGTTCTCTGGCTCCGC CTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCTTCCGTGCAGTCCGAGGACTTCGCTA CCTACTACTGCCAGCAGTACGACTCCTACCCTTACACCTTCGGCGGAGGCACCAAG CTGGAAATCAAG
804.	PM76A9 HL x I2C HL 最適化されたコドン	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCGGACTGGTCAAGCCTGGCGGCTCCCTG AGACTGTCTTGCGCTGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCGACTACTACATGTACTGGGT CCGCCAGGCTCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCATCATCTCCGACGGCGG CTACTACACCTACTACTCCGACATCATCAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGGGACA ACGCTAAGAACAACCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGCGCCAGGGGCTTCCCACTGCTGAGACACGGCGCCATGGATTAC TGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTGTCCTCTGGCGGAGGCGGAAGTGGAGGC GGAGGAAGCGGAGGCGGCGGATCCGACATCCAGATGACCCAGTCCCCATCCTCCC TGTCTGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACATGCAAGGCCTCCCAGAACGT GGACACCAACGTGGCATGGTATCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTAAGTCCCTG ATCTACTCTGCCTCCTACCGGTACTCCGACGTGCCCTCCAGGTTCTCTGGCTCCGC CTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCTTCCGTGCAGTCCGAGGACTTCGCTA CCTACTACTGCCAGCAGTACGACTCCTACCCTTACACCTTCGGCGGAGGCACCAAG CTGGAAATCAAGTCCGGCGGAGGTGGCGGAAGTGGGGGAGGCGGATCTGGCGGT GGCGGATCCCAGACCGTGGTCACCCAGGAACCTTCCCTGACCGTCTCCCCAGGCG GCACCGTGACCCTGACCTGTGGCTCCTCTACCGGCGCTGTGACCTCCGGCAACTA CCCTAACTGGGTGCAGCAGAAACCCGGACAGGCTCCTAGAGGCCTGATCGGCGGC ACCAAGTTTCTGGCCCCTGGCACCCCTGCCAGATTCTCCGGCTCCCTGCTGGGAG GCAAGGCCGCTCTGACCCTGTCTGGCGTGCAGCCTGAGGACGAGGCCGAGTACTA CTGTGTGCTGTGGTACTCCAACAGATGGGTGTTCGGAGGCGGCACAAAGCTGACC GTGCTG
805.	PM76B10-H	人工	アミノ酸	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMYWVRQAPGKGLEWVAIISDGGYY TYYSDIIKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRHGAMDYWGQGTL VTVSS
806.	PM76B10-HCDR1	人工	アミノ酸	DYYMY
807.	PM76B10-HCDR2	人工	アミノ酸	IISDGGYYTYYSDIIKG
808.	PM76B10-HCDR3	人工	アミノ酸	GFPLLRHGAMDY
809.	PM76B10-H	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCGGACTGGTGAAGCCTGGCGAGTCCCTG AGGCTGTCCTGTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCGACTACTACATGTACTGGGT CCGCCAGGCCCCTGGGAAGGGGCTGGAATGGGTGGCCATCATCTCCGACGGCGG CTACTACACCTACTACTCCGACATCATCAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACA ACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAAGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGCGCCCGGGGCTTCCCTCTGCTGAGACACGGCGCCATGGATTAC TGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
810.	PM76B10-L	人工	アミノ酸	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWYQQKPGQAPKSLIYSASYRYSDV PSRFSGSASGTDFTLTISSVQSEDFATYYCQQYDSYPYTFGGGTKLEIK
811.	PM76B10-LCDR1	人工	アミノ酸	KASQNVDTNVA
812.	PM76B10-LCDR2	人工	アミノ酸	SASYRYS

813.	PM76B10-LCDR3	人工	アミノ酸	QQYDSYPYT
814.	PM76B10-L	人工	ヌクレオチド	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCAGCTCCCTGTCCGCCTCCGTGGGCGACAGAG TGACCATCACCTGCAAGGCCTCCCAGAACGTGGACACCAACGTGGCCTGGTATCA GCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTAAGTCCCTGATCTACTCCGCCTCCTACCGGTAC TCTGACGTGCCTTCCCGGTTCTCCGGCTCCGCGTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCTCCAGCGTGCAGTCTGAGGACTTCGCCACGTACTACTGCCAGCAGTACGAC TCCTACCCTTACACCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGGAAATCAAG
815.	PM76B10-HL	人工	アミノ酸	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMYWVRQAPGKGLEWVAIISDGGYY TYYSDIIKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRHGAMDYWGQGTL VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWY QQKPGQAPKSLIYSASYRYSDVPSRFSGSASGTDFTLTISSVQSEDFATYYCQQYDSYP YTFGGGTKLEIK
816.	PM76B10-HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCGGACTGGTGAAGCCTGGCGAGTCCCTG AGGCTGTCCTGTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCGACTACTACATGTACTGGGT CCGCCAGGCCCCTGGGAAGGGGCTGGAATGGGTGGCCATCATCTCCGACGGCGG CTACTACACCTACTACTCCGACATCATCAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACA ACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAAGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGCGCCCGGGGCTTCCCTCTGCTGAGACACGGCGCCATGGATTAC TGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGC GGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCCAGATGACCCAGTCCCCCAGCTCCC TGTCCGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGCAAGGCCTCCCAGAACGT GGACACCAACGTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTAAGTCCCTG ATCTACTCCGCCTCCTACCGGTACTCTGACGTGCCTTCCCGGTTCTCCGGCTCCGC GTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCGTGCAGTCTGAGGACTTCGCCA CGTACTACTGCCAGCAGTACGACTCCTACCCTTACACCTTCGGCGGAGGGACCAAG CTGGAAATCAAG
817.	PM76B10 HL x I2C HL	人工	アミノ酸	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMYWVRQAPGKGLEWVAIISDGGYY TYYSDIIKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRHGAMDYWGQGTL VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWY QQKPGQAPKSLIYSASYRYSDVPSRFSGSASGTDFTLTISSVQSEDFATYYCQQYDSYP YTFGGGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLG GKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
818.	PM76B10 HL x I2C HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCGGACTGGTGAAGCCTGGCGAGTCCCTG AGGCTGTCCTGTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCGACTACTACATGTACTGGGT CCGCCAGGCCCCTGGGAAGGGGCTGGAATGGGTGGCCATCATCTCCGACGGCGG CTACTACACCTACTACTCCGACATCATCAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACA ACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAAGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGCGCCCGGGGCTTCCCTCTGCTGAGACACGGCGCCATGGATTAC TGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGC GGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCCAGATGACCCAGTCCCCCAGCTCCC TGTCCGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGCAAGGCCTCCCAGAACGT GGACACCAACGTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTAAGTCCCTG ATCTACTCCGCCTCCTACCGGTACTCTGACGTGCCTTCCCGGTTCTCCGGCTCCGC GTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCGTGCAGTCTGAGGACTTCGCCA CGTACTACTGCCAGCAGTACGACTCCTACCCTTACACCTTCGGCGGAGGGACCAAG CTGGAAATCAAGTCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAG GAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTC ACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGA ATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAA ATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAA CTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCA CCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTC TCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCA CACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGG GTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCT CGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCC CTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATG GTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
819.	PM76B10-H 最適化されたコドン	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCGGACTGGTCAAGCCTGGCGAGTCCCTGA GACTGTCTTGCGCTGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCGACTACTACATGTACTGGGTC CGCCAGGCTCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCATCATCTCCGACGGCGGCT ACTACACCTACTACTCCGACATCATCAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGGGACAAC GCCAAGAACTCCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAAGGCCGAGGACACCGCCG TGTACTACTGCGCCAGGGGCTTCCCACTGCTGAGACACGGCGCCATGGATTACTG GGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTGTCCTCT
820.	PM76B10-L 最適化されたコドン	人工	ヌクレオチド	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCATCCTCCCTGTCTGCCTCCGTGGGCGACAGAGT GACCATCACATGCAAGGCCTCCCAGAACGTGGACACCAACGTGGCATGGTATCAG CAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTAAGTCCCTGATCTACTCTGCCTCCTACCGGTACTC CGACGTGCCCTCCAGGTTCTCTGGCTCCGCCTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCA TCTCTTCCGTGCAGTCCGAGGACTTCGCTACCTACTACTGCCAGCAGTACGACTCC TACCCTTACACCTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAG
821.	PM76B10-HL 最適化されたコドン	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCGGACTGGTCAAGCCTGGCGAGTCCCTGA GACTGTCTTGCGCTGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCGACTACTACATGTACTGGGTC CGCCAGGCTCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCATCATCTCCGACGGCGGCT ACTACACCTACTACTCCGACATCATCAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGGGACAAC GCCAAGAACTCCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAAGGCCGAGGACACCGCCG TGTACTACTGCGCCAGGGGCTTCCCACTGCTGAGACACGGCGCCATGGATTACTG GGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTGTCCTCTGGCGGAGGCGGAAGTGGAGGCGG AGGAAGCGGAGGCGGCGGATCCGACATCCAGATGACCCAGTCCCCATCCTCCCTG TCTGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACATGCAAGGCCTCCCAGAACGTGG ACACCAACGTGGCATGGTATCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTAAGTCCCTGAT CTACTCTGCCTCCTACCGGTACTCCGACGTGCCCTCCAGGTTCTCTGGCTCCGCCT CTGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCTTCCGTGCAGTCCGAGGACTTCGCTACC TACTACTGCCAGCAGTACGACTCCTACCCTTACACCTTCGGCGGAGGCACCAAGCT GGAAATCAAG

822.	PM76B10 HL x I2C HL 最適化されたコドン	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCGGACTGGTCAAGCCTGGCGAGTCCCTGA GACTGTCTTGCGCTGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCGACTACTACATGTACTGGGTC CGCCAGGCTCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCATCATCTCCGACGGCGGCT ACTACACCTACTACTCCGACATCATCAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGGGACAAC GCCAAGAACTCCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAAGGCCGAGGACACCGCCG TGTACTACTGCGCCAGGGGCTTCCCACTGCTGAGACACGGCGCCATGGATTACTG GGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTGTCCTCTGGCGGAGGCGGAAGTGGAGGCGG AGGAAGCGGAGGCGGCGGATCCGACATCCAGATGACCCAGTCCCCATCCTCCCTG TCTGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACATGCAAGGCCTCCCAGAACGTGG ACACCAACGTGGCATGGTATCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTAAGTCCCTGAT CTACTCTGCCTCCTACCGGTACTCCGACGTGCCCTCCAGGTTCTCTGGCTCCGCCT CTGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCTTCCGTGCAGTCCGAGGACTTCGCTACC TACTACTGCCAGCAGTACGACTCCTACCCTTACACCTTCGGCGGAGGCACCAAGCT GGAAATCAAGTCCGGCGGAGGGGGCTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAAAGCGGAGG GGGACTGGTGCAGCCCGGGGGAAGTCTGAAGCTGTCCTGTGCCGCCAGCGGCTTT ACCTTCAACAAGTACGCCATGAATTGGGTCCGACAGGCCCCAGGGAAAGGCCTGG AATGGGTGGCACGGATCCGGTCCAAGTACAACAACTACGCCACCTACTACGCTGAC TCCGTGAAGGACAGATTCACCATCAGCCGGGACGACTCTAAGAACACCGCCTATCT GCAGATGAACAACGTGAAAACCGAGGATACAGCTGTGTACTATTGTGTGCGGCACG GCAACTTCGGCAACTCCTACATCTCCTACTGGGCCTATTGGGGACAGGGAACACTG GTCACCGTGTCTAGCGGAGGTGGCGGAAGTGGGGGAGGCGGATCTGGCGGTGGC GGATCCCAGACCGTGGTCACCCAGGAACCTTCCCTGACCGTCTCCCCAGGCGGCA CCGTGACCCTGACCTGTGGCTCCTCTACCGGCGCTGTGACCTCCGGCAACTACCC TAACTGGGTGCAGCAGAAACCCGGACAGGCTCCTAGAGGCCTGATCGGCGGCACC AAGTTTCTGGCCCCTGGCACCCCTGCCAGATTCTCCGGCTCCCTGCTGGGAGGCA AGGCCGCTCTGACCCTGTCTGGCGTGCAGCCTGAGGACGAGGCCGAGTACTACTG TGTGCTGTGGTACTCCAACAGATGGGTGTTCGGAGGCGGCACAAAGCTGACCGTG CTG
823.	PM34C7-H	人工	アミノ酸	EVQLLEQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDTYMDWVKQRPEQGLEWIARIDPANGD SKYDPKFQGKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCARGGMIWYFDVWGQGTTVT VSS
824.	PM34C7-HCDR1	人工	アミノ酸	DTYMD
825.	PM34C7-HCDR2	人工	アミノ酸	RIDPANGDSKYDPKFQG
826.	PM34C7-HCDR3	人工	アミノ酸	GGMIWYFDV
827.	PM34C7-H	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGCAGTCTGGGGCAGAGCTTGTGAAGCCAGGGGCCTCA GTCAAGTTGTCCTGCACAGCTTCTGGCTTCAACATTAAAGACACCTATATGGACTGG GTGAAGCAGAGGCCTGAACAGGGCCTGGAATGGATTGCAAGGATTGATCCTGCGA ATGGTGATAGTAAATATGACCCGAAATTCCAGGGCAAGGCCACTATAACAGCAGAC ACATCCTCCAACACAGCCTACCTGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACACTGC CGTCTATTATTGTGCTAGAGGCGGGATGATATGGTACTTCGATGTCTGGGGCCAAG GGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
828.	PM34C7-L	人工	アミノ酸	ELVLTQSPTTMAASPGEKITITCSASSSISSNYLHWYQQKPGFSPKLLIYRTSNLASGVP ARFSGSGSGTSYSLTIGTMEAEDVATYYCQQGSSLPYTFGGGTKLEIK
829.	PM34C7-LCDR1	人工	アミノ酸	SASSSISSNYLH
830.	PM34C7-LCDR2	人工	アミノ酸	RTSNLAS
831.	PM34C7-LCDR3	人工	アミノ酸	QQGSSLPYT
832.	PM34C7-L	人工	ヌクレオチド	GAGCTCGTGCTCACCCAGTCTCCAACCACCATGGCTGCATCTCCCGGGGAGAAGA TCACTATCACCTGCAGTGCCAGCTCAAGTATAAGTTCCAATTACTTGCATTGGTATC AGCAGAAGCCAGGATTCTCCCCTAAACTCTTGATTTATAGGACATCCAATCTGGCTT CTGGAGTCCCAGCTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCTTACTCTCTCACA ATTGGCACCATGGAGGCTGAAGATGTTGCCACTTACTACTGCCAGCAGGGTAGTAG TTTACCGTACACGTTCGGAGGGGGGGACCAAGCTTGAGATCAAA
833.	PM34C7-HL	人工	アミノ酸	EVQLLEQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDTYMDWVKQRPEQGLEWIARIDPANGD SKYDPKFQGKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCARGGMIWYFDVWGQGTTVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSELVLTQSPTTMAASPGEKITITCSASSSISSNYLHWYQQK PGFSPKLLIYRTSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTIGTMEAEDVATYYCQQGSSLPYTF GGGTKLEIK
834.	PM34C7-HL	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGCAGTCTGGGGCAGAGCTTGTGAAGCCAGGGGCCTCA GTCAAGTTGTCCTGCACAGCTTCTGGCTTCAACATTAAAGACACCTATATGGACTGG GTGAAGCAGAGGCCTGAACAGGGCCTGGAATGGATTGCAAGGATTGATCCTGCGA ATGGTGATAGTAAATATGACCCGAAATTCCAGGGCAAGGCCACTATAACAGCAGAC ACATCCTCCAACACAGCCTACCTGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACACTGC CGTCTATTATTGTGCTAGAGGCGGGATGATATGGTACTTCGATGTCTGGGGCCAAG GGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCG GTGGTGGTGGTTCTGAGCTCGTGCTCACCCAGTCTCCAACCACCATGGCTGCATCT CCCGGGGAGAAGATCACTATCACCTGCAGTGCCAGCTCAAGTATAAGTTCCAATTA CTTGCATTGGTATCAGCAGAAGCCAGGATTCTCCCCTAAACTCTTGATTTATAGGAC ATCCAATCTGGCTTCTGGAGTCCCAGCTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCT CTTACTCTCTCACAATTGGCACCATGGAGGCTGAAGATGTTGCCACTTACTACTGCC AGCAGGGTAGTAGTTTACCGTACACGTTCGGAGGGGGGGACCAAGCTTGAGATCAAA
835.	PM34C7 HL x I2C HL	人工	アミノ酸	EVQLLEQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDTYMDWVKQRPEQGLEWIARIDPANGD SKYDPKFQGKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCARGGMIWYFDVWGQGTTVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSELVLTQSPTTMAASPGEKITITCSASSSISSNYLHWYQQK PGFSPKLLIYRTSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTIGTMEAEDVATYYCQQGSSLPYTF GGGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR HGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPG GTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGK AALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
836.	PM34C7 HL x I2C HL	人工	ヌクレオチド	GAGGTGCAGCTGCTCGAGCAGTCTGGGGCAGAGCTTGTGAAGCCAGGGGCCTCA GTCAAGTTGTCCTGCACAGCTTCTGGCTTCAACATTAAAGACACCTATATGGACTGG GTGAAGCAGAGGCCTGAACAGGGCCTGGAATGGATTGCAAGGATTGATCCTGCGA ATGGTGATAGTAAATATGACCCGAAATTCCAGGGCAAGGCCACTATAACAGCAGAC ACATCCTCCAACACAGCCTACCTGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACACTGC CGTCTATTATTGTGCTAGAGGCGGGATGATATGGTACTTCGATGTCTGGGGCCAAG GGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCG GTGGTGGTGGTTCTGAGCTCGTGCTCACCCAGTCTCCAACCACCATGGCTGCATCT CCCGGGGAGAAGATCACTATCACCTGCAGTGCCAGCTCAAGTATAAGTTCCAATTA CTTGCATTGGTATCAGCAGAAGCCAGGATTCTCCCCTAAACTCTTGATTTATAGGAC ATCCAATCTGGCTTCTGGAGTCCCAGCTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCT

10 20 30 40

				CTTACTCTCTCACAATTGGCACCATGGAGGCTGAAGATGTTGCCACTTACTACTGCC AGCAGGGTAGTAGTTTACCGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTTGAGATCAAA TCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGC AGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGT ACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCG CATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGG TTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGA AAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGC TACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGG TGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTG ACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGG CTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAAC CAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTAC TCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAG GGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGC TGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
837.	PM49B9-H	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTYFDINWVRQTPEQGLEWMGGISPGDGN TNYNENFKGRVTMTRDTSNSTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDGNFPYYAMDSWGQG TTVTVSS
838.	PM49B9-HCDR1	人工	アミノ酸	YFDIN
839.	PM49B9-HCDR2	人工	アミノ酸	GISPGDGNTNYNENFKG
840.	PM49B9-HCDR3	人工	アミノ酸	DGNFPYYAMDS
841.	PM49B9-H	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCTGGCGCCTCCGTGA AGCTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTCACCTACTTCGACATCAACTGGGTG CGGCAGACGCCTGAGCAGGGCCTGGAATGGATGGGCGGCATCTCCCCTGGCGAC GGCAACACCAACTACAACGAGAACTTCAAGGGCAGGGTCACAATGACCAGAGACAC GTCCAACTCCACCGCCTACATGGAGCTGTCCCGGCTGAGATCTGACGACACCGCC GTGTACTACTGCGCCAGGGACGGCAACTTCCCTTACTACGCCATGGACTCTTGGGG CCAGGGCACCACGGTCACCGTCTCCTCA
842.	PM49B9-L	人工	アミノ酸	DIVMTQTPLSLPVTLGDPASISCRSSQSLVYSNGNTYLNWYQQRPGQSPRLLIYKVSNR FSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPYTFGQGTKLEIK
843.	PM49B9-LCDR1	人工	アミノ酸	RSSQSLVYSNGNTYLN
844.	PM49B9-LCDR2	人工	アミノ酸	KVSNRFS
845.	PM49B9-LCDR3	人工	アミノ酸	SQSTHVPYT
846.	PM49B9-L	人工	ヌクレオチド	GACGTCGTGATGACTCAGACTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCTTGGAGACCCGG CCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTATACAGTAACGGAAACACCTACT TGAATTGGTATCAACAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGACTCCTAATTTATAAGGTTT CTAACCGGTTCTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGCGGCAGTGGGTCAGGCACTGA TTTCACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTACTACTGCT CTCAAAGTACACATGTTCCGTACACGTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
847.	PM49B9-HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTYFDINWVRQTPEQGLEWMGGISPGDGN TNYNENFKGRVTMTRDTSNSTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDGNFPYYAMDSWGQG TTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLPVTLGDPASISCRSSQSLVYSNGNT YLNWYQQRPGQSPRLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCS QSTHVPYTFGQGTKLEIK
848.	PM49B9-HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCTGGCGCCTCCGTGA AGCTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTCACCTACTTCGACATCAACTGGGTG CGGCAGACGCCTGAGCAGGGCCTGGAATGGATGGGCGGCATCTCCCCTGGCGAC GGCAACACCAACTACAACGAGAACTTCAAGGGCAGGGTCACAATGACCAGAGACAC GTCCAACTCCACCGCCTACATGGAGCTGTCCCGGCTGAGATCTGACGACACCGCC GTGTACTACTGCGCCAGGGACGGCAACTTCCCTTACTACGCCATGGACTCTTGGGG CCAGGGCACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGG CTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACGTCGTGATGACTCAGACTCCACTCTCCCTGCCCG TCACCCTTGGAGACCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTATAC AGTAACGGAAACACCTACTTGAATTGGTATCAACAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAG ACTCCTAATTTATAAGGTTTCTAACCGGTTCTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGCGG CAGTGGGTCAGGCACTGATTTCACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGAT GTTGGGGTTTACTACTGCTCTCAAAGTACACATGTTCCGTACACGTTTGGCCAGGG GACCAAGCTGGAGATCAAA
849.	PM49B9 HL x I2C HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTYFDINWVRQTPEQGLEWMGGISPGDGN TNYNENFKGRVTMTRDTSNSTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDGNFPYYAMDSWGQG TTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLPVTLGDPASISCRSSQSLVYSNGNT YLNWYQQRPGQSPRLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCS QSTHVPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKT EDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVT QEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
850.	PM49B9 HL x I2C HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCTGGCGCCTCCGTGA AGCTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTCACCTACTTCGACATCAACTGGGTG CGGCAGACGCCTGAGCAGGGCCTGGAATGGATGGGCGGCATCTCCCCTGGCGAC GGCAACACCAACTACAACGAGAACTTCAAGGGCAGGGTCACAATGACCAGAGACAC GTCCAACTCCACCGCCTACATGGAGCTGTCCCGGCTGAGATCTGACGACACCGCC GTGTACTACTGCGCCAGGGACGGCAACTTCCCTTACTACGCCATGGACTCTTGGGG CCAGGGCACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGG CTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACGTCGTGATGACTCAGACTCCACTCTCCCTGCCCG TCACCCTTGGAGACCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTATAC AGTAACGGAAACACCTACTTGAATTGGTATCAACAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAG ACTCCTAATTTATAAGGTTTCTAACCGGTTCTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGCGG CAGTGGGTCAGGCACTGATTTCACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGAT GTTGGGGTTTACTACTGCTCTCAAAGTACACATGTTCCGTACACGTTTGGCCAGGG GACCAAGCTGGAGATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAG TCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTC TGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGC CGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTA TCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACA TGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTC TGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTG GTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGA

10 20 30 40

				ACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCC AAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTA AGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAG GCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGT TCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
851.	PM29G1-H	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTYFDINWVRQTPEQGLEWMGGISPGDGN TNYNENFKGRVTMTRDTSNSTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDGNFPYYAMDSWGQG TTVTVSS
852.	PM29G1-HCDR1	人工	アミノ酸	YFDIN
853.	PM29G1-HCDR2	人工	アミノ酸	GISPGDGNTNYNENFKG
854.	PM29G1-HCDR3	人工	アミノ酸	DGNFPYYAMDS
855.	PM29G1-H	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCTGGCGCCTCCGTGA AGCTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTCACCTACTTCGACATCAACTGGGTG CGGCAGACGCCTGAGCAGGGCCTGGAATGGATGGGCGGCATCTCCCCTGGCGAC GGCAACACCAACTACAACGAGAACTTCAAGGGCAGGGTCACAATGACCAGAGACAC GTCCAACTCCACCGCCTACATGGAGCTGTCCCGGCTGAGATCTGACGACACCGCC GTGTACTACTGCGCCAGGGACGGCAACTTCCCTTACTACGCCATGGACTCTTGGGG CCAGGGCACCACGGTCACCGTCTCCTCA
856.	PM29G1-L	人工	アミノ酸	DVVMTQSPLSLPVTLGEPASISCRSSQSLVYSNGNTYLHWYQQKPGQSPRLLIYKVSN RFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPYTFGQGTKLEIK
857.	PM29G1-LCDR1	人工	アミノ酸	RSSQSLVYSNGNTYLH
858.	PM29G1-LCDR2	人工	アミノ酸	KVSNRFS
859.	PM29G1-LCDR3	人工	アミノ酸	SQSTHVPYT
860.	PM29G1-L	人工	ヌクレオチド	GACGTCGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCTTGGAGAGCCGG CCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTATACAGTAACGGAAACACCTACT TGCATTGGTATCAACAGAAGCCAGGCCAATCTCCAAGACTCCTAATTTATAAGGTTT CTAACCGGTTCTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGCGGCAGTGGGTCAGGCACTGA TTTCACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTTCTGCT CTCAAAGTACACATGTTCCGTACACGTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
861.	PM29G1-HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTYFDINWVRQTPEQGLEWMGGISPGDGN TNYNENFKGRVTMTRDTSNSTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDGNFPYYAMDSWGQG TTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQSPLSLPVTLGEPASISCRSSQSLVYSNGN TYLHWYQQKPGQSPRLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFC SQSTHVPYTFGQGTKLEIK
862.	PM29G1-HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCTGGCGCCTCCGTGA AGCTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTCACCTACTTCGACATCAACTGGGTG CGGCAGACGCCTGAGCAGGGCCTGGAATGGATGGGCGGCATCTCCCCTGGCGAC GGCAACACCAACTACAACGAGAACTTCAAGGGCAGGGTCACAATGACCAGAGACAC GTCCAACTCCACCGCCTACATGGAGCTGTCCCGGCTGAGATCTGACGACACCGCC GTGTACTACTGCGCCAGGGACGGCAACTTCCCTTACTACGCCATGGACTCTTGGGG CCAGGGCACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGG CTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACGTCGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCG TCACCCTTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTATAC AGTAACGGAAACACCTACTTGCATTGGTATCAACAGAAGCCAGGCCAATCTCCAAG ACTCCTAATTTATAAGGTTTCTAACCGGTTCTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGCGG CAGTGGGTCAGGCACTGATTTCACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGAT GTTGGGGTTTATTTCTGCTCTCAAAGTACACATGTTCCGTACACGTTTGGCCAGGGG ACCAAGCTGGAGATCAAA
863.	PM29G1 HL x I2C HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTYFDINWVRQTPEQGLEWMGGISPGDGN TNYNENFKGRVTMTRDTSNSTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDGNFPYYAMDSWGQG TTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQSPLSLPVTLGEPASISCRSSQSLVYSNGN TYLHWYQQKPGQSPRLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFC SQSTHVPYTFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKT EDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVT QEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
864.	PM29G1 HL x I2C HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCTGGCGCCTCCGTGA AGCTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTCACCTACTTCGACATCAACTGGGTG CGGCAGACGCCTGAGCAGGGCCTGGAATGGATGGGCGGCATCTCCCCTGGCGAC GGCAACACCAACTACAACGAGAACTTCAAGGGCAGGGTCACAATGACCAGAGACAC GTCCAACTCCACCGCCTACATGGAGCTGTCCCGGCTGAGATCTGACGACACCGCC GTGTACTACTGCGCCAGGGACGGCAACTTCCCTTACTACGCCATGGACTCTTGGGG CCAGGGCACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGG CTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACGTCGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCG TCACCCTTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTATAC AGTAACGGAAACACCTACTTGCATTGGTATCAACAGAAGCCAGGCCAATCTCCAAG ACTCCTAATTTATAAGGTTTCTAACCGGTTCTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGCGG CAGTGGGTCAGGCACTGATTTCACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGAT GTTGGGGTTTATTTCTGCTCTCAAAGTACACATGTTCCGTACACGTTTGGCCAGGGG ACCAAGCTGGAGATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGT CTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCT GGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGG TTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCC GATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTAT CTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACAT GGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCT GGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGG TGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAA CAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCA AACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAA GTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAG GCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGT TCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
865.	PM29G1-H 最適化されたコドン	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCGCCTCTGTGA AGCTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTCACCTACTTCGACATCAACTGGGTC CGCCAGACCCCTGAGCAGGGCCTGGAATGGATGGGCGGCATCTCCCCTGGCGAC GGCAACACCAACTACAACGAGAACTTCAAGGGCAGAGTGACCATGACCAGGGACA CCTCTAACTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCCGGCTGAGATCCGACGACACCGCC GTGTACTACTGCGCCAGGGACGGCAACTTCCCTTACTACGCCATGGACTCTTGGGG

				CCAGGGCACCACCGTGACAGTGTCCTCT
866.	PM29G1-L 最適化されたコドン	人工	ヌクレオチド	GATGTGGTCATGACCCAGTCCCCACTGTCCCTGCCTGTGACCCTGGGCGAGCCTG CCTCCATCTCCTGCCGGTCCTCCCAGTCCCTGGTGTACTCCAACGGCAATACCTAC CTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCAGTCCCCTAGGCTGCTGATCTACAAGGT GTCCAACCGGTTCTCCGGCGTGCCCGACAGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCACC GACTTCACACTGAAGATCTCCAGGGTGGAGGCTGAGGACGTGGGCGTGTACTTCT GCTCCCAGTCCACCCACGTGCCCTACACCTTCGGACAGGGCACCAAGCTGGAAAT CAAG
867.	PM29G1-H 最適化されたコドン	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCGCCTCTGTGA AGCTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTCACCTACTTCGACATCAACTGGGTC CGCCAGACCCCTGAGCAGGGCCTGGAATGGATGGGCGGCATCTCCCCTGGCGAC GGCAACACCAACTACAACGAGAACTTCAAGGGCAGAGTGACCATGACCAGGGACA CCTCTAACTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCCGGCTGAGATCCGACGACACCGCC GTGTACTACTGCGCCAGGGACGGCAACTTCCCTTACTACGCCATGGACTCTTGGGG CCAGGGCACCACCGTGACAGTGTCCTCTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGTGGAGG ATCTGGCGGAGGCGGCTCCGATGTGGTCATGACCCAGTCCCCACTGTCCCTGCCT GTGACCCTGGGCGAGCCTGCCTCCATCTCCTGCCGGTCCTCCCAGTCCCTGGTGT ACTCCAACGGCAATACCTACCTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCAGTCCCCT AGGCTGCTGATCTACAAGGTGTCCAACCGGTTCTCCGGCGTGCCCGACAGATTCTC CGGCTCCGGCTCTGGCACCGACTTCACACTGAAGATCTCCAGGGTGGAGGCTGAG GACGTGGGCGTGTACTTCTGCTCCCAGTCCACCCACGTGCCCTACACCTTCGGACA GGGCACCAAGCTGGAAATCAAG
868.	PM29G1 HL x I2C HL 最適化されたコドン	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCGCCTCTGTGA AGCTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTCACCTACTTCGACATCAACTGGGTC CGCCAGACCCCTGAGCAGGGCCTGGAATGGATGGGCGGCATCTCCCCTGGCGAC GGCAACACCAACTACAACGAGAACTTCAAGGGCAGAGTGACCATGACCAGGGACA CCTCTAACTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCCGGCTGAGATCCGACGACACCGCC GTGTACTACTGCGCCAGGGACGGCAACTTCCCTTACTACGCCATGGACTCTTGGGG CCAGGGCACCACCGTGACAGTGTCCTCTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGTGGAGG ATCTGGCGGAGGCGGCTCCGATGTGGTCATGACCCAGTCCCCACTGTCCCTGCCT GTGACCCTGGGCGAGCCTGCCTCCATCTCCTGCCGGTCCTCCCAGTCCCTGGTGT ACTCCAACGGCAATACCTACCTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCAGTCCCCT AGGCTGCTGATCTACAAGGTGTCCAACCGGTTCTCCGGCGTGCCCGACAGATTCTC CGGCTCCGGCTCTGGCACCGACTTCACACTGAAGATCTCCAGGGTGGAGGCTGAG GACGTGGGCGTGTACTTCTGCTCCCAGTCCACCCACGTGCCCTACACCTTCGGACA GGGCACCAAGCTGGAAATCAAGTCTGGCGGAGGGGGCTCTGAAGTGCAGCTGGTG GAAAGCGGAGGGGGACTGGTGCAGCCCGGGGGAAGTCTGAAGCTGTCCTGTGCC GCCAGCGGCTTTACCTTCAACAAGTACGCCATGAATTGGGTCCGACAGGCCCCAG GGAAAGGCCTGGAATGGGTGGCACGGATCCGGTCCAAGTACAACAACTACGCCAC CTACTACGCTGACTCCGTGAAGGACAGATTCACCATCAGCCGGGACGACTCTAAGA ACACCGCCTATCTGCAGATGAACAACCTGAAAACCGAGGATACAGCTGTGTACTATT GTGTGCGGCACGGCAACTTCGGCAACTCCTACATCTCCTACTGGGCCTATTGGGGA CAGGGAACACTGGTCACCGTGTCTAGCGGAGGTGGCGGAAGTGGGGGAGGCGGA TCTGGCGGTGGCGGATCCCAGACCGTGGTCACCCAGGAACCTTCCCTGACCGTCT CCCCAGGCGGCACCGTGACCCTGACCTGTGGCTCCTCTACCGGCGCTGTGACCTC CGGCAACTACCCTAACTGGGTGCAGCAGAAACCCGGACAGGCTCCTAGAGGCCTG ATCGGCGGCACCAAGTTTCTGGCCCCTGGCACCGCTGCCAGATTCTCGGGCTCCC TGCTGGGAGGCAAGGCCGCTCTGACCCTGTCTGGCGTGCAGCCTGAGGACGAGG CCGAGTACTACTGTGTGCTGTGGTACTCCAACAGATGGGTGTTCGGAGGCGGCAC AAAGCTGACCGTGCTG
869.	PM08B6-H	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVMKPGASVKVSCKASGYTITDTYMDWVRQAPGQGLEWIARIDPANGD SKYDPKFQGRVTMTADTSTNTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGMIWYFDVWGQGTTV TVSS
870.	PM08B6-HCDR1	人工	アミノ酸	DTYMD
871.	PM08B6-HCDR2	人工	アミノ酸	RIDPANGDSKYDPKFQG
872.	PM08B6-HCDR3	人工	アミノ酸	GGMIWYFDV
873.	PM08B6-H	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCAGAGGTTATGAAACCAGGGGCCTCAGTCA AGGTGTCCTGCAAAGCTTCTGGCTACACCATTACAGACACCTATATGGACTGGGTG AGGCAGGCGCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATTGCAAGGATTGATCCTGCGAATG GTGATAGTAAATATGACCCGAAATTCCAGGGCAGGGTCACTATGACAGCAGACACA TCCACCAACACAGTCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACTGCCGT CTATTATTGTGCTAGAGGCGGGATGATATGGTACTTCGATGTCTGGGGCCAAGGGA CCACGGTCACCGTCTCCTCA
874.	PM08B6-L	人工	アミノ酸	EIVLTQSPATLAVSPGEKVTLSCSASSSISSNYLHWYQQKPGLPPRLLIYRTSNLASGVP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFATYYCQQGSSLPYTFGQGTKLEIK
875.	PM08B6-LCDR1	人工	アミノ酸	SASSSISSNYLH
876.	PM08B6-LCDR2	人工	アミノ酸	RTSNLAS
877.	PM08B6-LCDR3	人工	アミノ酸	QQGSSLPYT
878.	PM08B6-L	人工	ヌクレオチド	GAGATCGTGCTCACCCAGTCTCCAGCCACCCTGGCTGTATCTCCCGGGGAGAAGG TCACTCTCTCCTGCAGTGCCAGCTCAAGTATAAGTTCCAATTACTTGCATTGGTATC AGCAGAAGCCAGGATTGCCCCCTAGACTCTTGATTTATAGGACATCCAATCTGGCTT CTGGAGTCCCAGATCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCGATTTCACTCTCACA ATTAGCAGGCTGGAGCCTGAAGATTTTGCCACTTACTACTGCCAGCAGGGTAGTAG TTTACCGTACACGTTCGGACAAGGGACCAAGCTTGAGATCAAA
879.	PM08B6-HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVMKPGASVKVSCKASGYTITDTYMDWVRQAPGQGLEWIARIDPANGD SKYDPKFQGRVTMTADTSTNTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGMIWYFDVWGQGTTV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLAVSPGEKVTLSCSASSSISSNYLHWYQ QKPGLPPRLLIYRTSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFATYYCQQGSSLPY TFGQGTKLEIK
880.	PM08B6-HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCAGAGGTTATGAAACCAGGGGCCTCAGTCA AGGTGTCCTGCAAAGCTTCTGGCTACACCATTACAGACACCTATATGGACTGGGTG AGGCAGGCGCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATTGCAAGGATTGATCCTGCGAATG GTGATAGTAAATATGACCCGAAATTCCAGGGCAGGGTCACTATGACAGCAGACACA TCCACCAACACAGTCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACTGCCGT CTATTATTGTGCTAGAGGCGGGATGATATGGTACTTCGATGTCTGGGGCCAAGGGA CCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTG GTGGTGGTTCTGAGATCGTGCTCACCCAGTCTCCAGCCACCCTGGCTGTATCTCCC GGGGAGAAGGTCACTCTCTCCTGCAGTGCCAGCTCAAGTATAAGTTCCAATTACTT GCATTGGTATCAGCAGAAGCCAGGATTGCCCCCTAGACTCTTGATTTATAGGACATC

				CAATCTGGCTTCTGGAGTCCCAGATCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCGATT TCACTCTCACAATTAGCAGGCTGGAGCCTGAAGATTTTGCCACTTACTACTGCCAGC AGGGTAGTAGTTTACCGTACACGTTCGGACAAGGGACCAAGCTTGAGATCAAA
881.	PM08B6 HL X I2C HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVMKPGASVKVSCKASGYTITDTYMDWVRQAPGQGLEWIARIDPANGD SKYDPKFQGRVTMTADTSTNTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGMIWYFDVWGQGTTV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLAVSPGEKVTLSCSASSSISSNYLHWYQ QKPGLPPRLLIYRTSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFATYYCQQGSSLPY TFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYC VRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
882.	PM08B6 HL X I2C HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCAGAGGTTATGAAACCAGGGGCCTCAGTCA AGGTGTCCTGCAAAGCTTCTGGCTACACCATTACAGACACCTATATGGACTGGGTG AGGCAGGCGCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATTGCAAGGATTGATCCTGCGAATG GTGATAGTAAATATGACCCGAAATTCCAGGGCAGGGTCACTATGACAGCAGACACA TCCACCAACACAGTCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACTGCCGT CTATTATTGTGCTAGAGGCGGGATGATATGGTACTTCGATGTCTGGGGCCAAGGGA CCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTG GTGGTGGTTCTGAGATCGTGCTCACCCAGTCTCCAGCCACCCTGGCTGTATCTCCC GGGGAGAAGGTCACTCTCTCCTGCAGTGCCAGCTCAAGTATAAGTTCCAATTACTT GCATTGGTATCAGCAGAAGCCAGGATTGCCCCCTAGACTCTTGATTTATAGGACATC CAATCTGGCTTCTGGAGTCCCAGATCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCGATT TCACTCTCACAATTAGCAGGCTGGAGCCTGAAGATTTTGCCACTTACTACTGCCAGC AGGGTAGTAGTTTACCGTACACGTTCGGACAAGGGACCAAGCTTGAGATCAAATCC GGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAG CCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTAC GCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCA TAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTT CACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAA AACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCT ACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGT GGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGA CTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGC TCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACC AGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACT CCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAG GGGTAGAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGC TGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
883.	PM08B6-H 最適化されたコドン	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGCGCCGAAGTGATGAAGCCTGGCGCCTCCGTGA AGGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCATCACCGACACCTACATGGACTGGGT GCGGCAGGCTCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATCGCCCGGATCGACCCTGCCAA CGGCGACTCCAAGTACGACCCTAAGTTCCAGGGCAGAGTGACCATGACCGCCGAC ACCTCCACCAACACCGTGTACATGGAACTGTCCTCCCTGCGGTCTGAGGACACCGC CGTGTACTACTGCGCCAGGGGCGGCATGATCTGGTACTTCGACGTGTGGGGCCAG GGCACCACCGTGACAGTGTCCTCT
884.	PM08B6-L 最適化されたコドン	人工	ヌクレオチド	GAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGCCACCCTGGCTGTGTCTCCCGGCGAGAAAG TGACCCTGTCCTGCTCCGCCTCCTCCTCCATCTCCTCCAACTACCTGCACTGGTATC AGCAGAAGCCTGGCCTGCCTCCTCGGCTGCTGATCTACCGGACCTCCAACCTGGC CTCTGGCGTGCCCGACAGGTTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTG ACCATCTCCCGGCTGGAACCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGGCT CCTCCCTGCCTTACACCTTCGGACAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAG
885.	PM08B6-HL 最適化されたコドン	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGCGCCGAAGTGATGAAGCCTGGCGCCTCCGTGA AGGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCATCACCGACACCTACATGGACTGGGT GCGGCAGGCTCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATCGCCCGGATCGACCCTGCCAA CGGCGACTCCAAGTACGACCCTAAGTTCCAGGGCAGAGTGACCATGACCGCCGAC ACCTCCACCAACACCGTGTACATGGAACTGTCCTCCCTGCGGTCTGAGGACACCGC CGTGTACTACTGCGCCAGGGGCGGCATGATCTGGTACTTCGACGTGTGGGGCCAG GGCACCACCGTGACAGTGTCCTCTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGTGGAGGATCT GGTGGAGGCGGCTCCGAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGCCACCCTGGCTGTGT CTCCCGGCGAGAAAGTGACCCTGTCCTGCTCCGCCTCCTCCTCCATCTCCTCCAAC TACCTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCTGCCTCCTCGGCTGCTGATCTACCG GACCTCCAACCTGGCCTCTGGCGTGCCCGACAGGTTCTCCGGCTCTGGCTCCGGC ACCGACTTCACCCTGACCATCTCCCGGCTGGAACCTGAGGACTTCGCCACCTACTA CTGCCAGCAGGGCTCCTCCCTGCCTTACACCTTCGGACAGGGCACCAAGCTGGAA ATCAAG
886.	PM08B6 HL x I2C HL 最適化されたコドン	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGCGCCGAAGTGATGAAGCCTGGCGCCTCCGTGA AGGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCATCACCGACACCTACATGGACTGGGT GCGGCAGGCTCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATCGCCCGGATCGACCCTGCCAA CGGCGACTCCAAGTACGACCCTAAGTTCCAGGGCAGAGTGACCATGACCGCCGAC ACCTCCACCAACACCGTGTACATGGAACTGTCCTCCCTGCGGTCTGAGGACACCGC CGTGTACTACTGCGCCAGGGGCGGCATGATCTGGTACTTCGACGTGTGGGGCCAG GGCACCACCGTGACAGTGTCCTCTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGTGGAGGATCT GGTGGAGGCGGCTCCGAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGCCACCCTGGCTGTGT CTCCCGGCGAGAAAGTGACCCTGTCCTGCTCCGCCTCCTCCTCCATCTCCTCCAAC TACCTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCTGCCTCCTCGGCTGCTGATCTACCG GACCTCCAACCTGGCCTCTGGCGTGCCCGACAGGTTCTCCGGCTCTGGCTCCGGC ACCGACTTCACCCTGACCATCTCCCGGCTGGAACCTGAGGACTTCGCCACCTACTA CTGCCAGCAGGGCTCCTCCCTGCCTTACACCTTCGGACAGGGCACCAAGCTGGAA ATCAAGTCTGGCGGAGGGGGCTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAAAGCGGAGGGGGA CTGGTGCAGCCCGGGGGAAGTCTGAAGCTGTCCTGTGCCGCCAGCGGCTTTACCT TCAACAAGTACGCCATGAATTGGGTCCGACAGGCCCCAGGGAAAGGCCTGGAATG GGTGGCACGGATCCGGTCCAAGTACAACAACTACGCCACCTACTACGCTGACTCCG TGAAGGACAGATTCACCATCAGCCGGGACGACTCTAAGAACACCGCCTATCTGCAG ATGAACAACCTGAAAACCGAGGATACAGCTGTGTACTATTGTGTGCGGCACGGCAA CTTCGGCAACTCCTACATCTCCTACTGGGCCTATTGGGGACAGGGAACACTGGTCA CCGTGTCTAGCGGAGGTGGCGGAAGTGGGGGAGGCGGATCTGGCGGTGGCGGAT CCCAGACCGTGGTCACCCAGGAACCTTCCCTGACCGTCTCCCCAGGCGGCACCGT GACCCTGACCTGTGGCTCCTCTACCGGCGCTGTGACCTCCGGCAACTACCCTAACT GGGTGCAGCAGAAACCCGGACAGGCTCCTAGAGGCCTGATCGGCGGCACCAAGTT

				TCTGGCCCCTGGCACCCCTGCCAGATTCTCCGGCTCCCTGCTGGGAGGCAAGGCC GCTCTGACCCTGTCTGGCGTGCAGCCTGAGGACGAGGCCGAGTACTACTGTGTGC TGTGGTACTCCAACAGATGGGTGTTCGGAGGCGGCACAAAGCTGACCGTGCTG
887.	PM08E11-H	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVMKPGASVKVSCKASGYTITDTYMDWVRQAPGQGLEWIARIDPANGD SKYDPKFQGRVTMTADTSTNTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGMIWYFDVWGQGTTV TVSS
888.	PM08E11-HCDR1	人工	アミノ酸	DTYMD
889.	PM08E11-HCDR2	人工	アミノ酸	RIDPANGDSKYDPKFQG
890.	PM08E11-HCDR3	人工	アミノ酸	GGMIWYFDV
891.	PM08E11-H	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCAGAGGTTATGAAACCAGGGGCCTCAGTCA AGGTGTCCTGCAAAGCTTCTGGCTACACCATTACAGACACCTATATGGACTGGGTG AGGCAGGCGCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATTGCAAGGATTGATCCTGCGAATG GTGATAGTAAATATGACCCGAAATTCCAGGGCAGGGTCACTATGACAGCAGACACA TCCACCAACACAGTCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACTGCCGT CTATTATTGTGCTAGAGGCGGGATGATATGGTACTTCGATGTCTGGGGCCAAGGGA CCACGGTCACCGTCTCCTCA
892.	PM08E11-L	人工	アミノ酸	EIVLTQSPATMSVSPGERATLSCSASSSISSNYLHWYQQKPGLPPRLLIYRTSNLASGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEAEDFATYYCQQGSSLPYTFGQGTKLEIK
893.	PM08E11-LCDR1	人工	アミノ酸	SASSSISSNYLH
894.	PM08E11-LCDR2	人工	アミノ酸	RTSNLAS
895.	PM08E11-LCDR3	人工	アミノ酸	QQGSSLPYT
896.	PM08E11-L	人工	ヌクレオチド	GAGATCGTGCTCACCCAGTCTCCAGCCACCATGTCTCTGTATCTCCCCGGGGAGAGGG CCACTCTCTCCTGCAGTGCCAGCTCAAGTATAAGTTCCAATTACTTGCATTGGTATC AGCAGAAGCCAGGATTGCCCCGTAGACTCTTGATTTATAGGACATCCAATCTGGCTT CTGGAATCCCAGATCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCGATTTCACTCTCACA ATTAGCAGGCTGGAGGCTGAAGATTTTGCCACTTACTACTGCCAGCAGGGTAGTAG TTTACCGTACACGTTCGGACAAGGGACCAAGCTTGAGATCAAA
897.	PM08E11-HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVMKPGASVKVSCKASGYTITDTYMDWVRQAPGQGLEWIARIDPANGD SKYDPKFQGRVTMTADTSTNTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGMIWYFDVWGQGTTV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATMSVSPGERATLSCSASSSISSNYLHWYQ QKPGLPPRLLIYRTSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEAEDFATYYCQQGSSLPYT FGQGTKLEIK
898.	PM08E11-HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCAGAGGTTATGAAACCAGGGGCCTCAGTCA AGGTGTCCTGCAAAGCTTCTGGCTACACCATTACAGACACCTATATGGACTGGGTG AGGCAGGCGCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATTGCAAGGATTGATCCTGCGAATG GTGATAGTAAATATGACCCGAAATTCCAGGGCAGGGTCACTATGACAGCAGACACA TCCACCAACACAGTCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACTGCCGT CTATTATTGTGCTAGAGGCGGGATGATATGGTACTTCGATGTCTGGGGCCAAGGGA CCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTG GTGGTGGTTCTGAGATCGTGCTCACCCAGTCTCCAGCCACCATGTCTGTATCTCCC GGGGAGAGGGCCACTCTCTCCTGCAGTGCCAGCTCAAGTATAAGTTCCAATTACTT GCATTGGTATCAGCAGAAGCCAGGATTGCCCCCTAGACTCTTGATTTATAGGACATC CAATCTGGCTTCTGGAATCCCAGATCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCGATT TCACTCTCACAATTAGCAGGCTGGAGGCTGAAGATTTTGCCACTTACTACTGCCAGC AGGGTAGTAGTTTACCGTACACGTTCGGACAAGGGACCAAGCTTGAGATCAAA
899.	PM08E11 HL X I2C HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVMKPGASVKVSCKASGYTITDTYMDWVRQAPGQGLEWIARIDPANGD SKYDPKFQGRVTMTADTSTNTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGMIWYFDVWGQGTTV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATMSVSPGERATLSCSASSSISSNYLHWYQ QKPGLPPRLLIYRTSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEAEDFATYYCQQGSSLPYT FGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPG GTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGK AALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
900.	PM08E11 HL X I2C HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCAGAGGTTATGAAACCAGGGGCCTCAGTCA AGGTGTCCTGCAAAGCTTCTGGCTACACCATTACAGACACCTATATGGACTGGGTG AGGCAGGCGCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATTGCAAGGATTGATCCTGCGAATG GTGATAGTAAATATGACCCGAAATTCCAGGGCAGGGTCACTATGACAGCAGACACA TCCACCAACACAGTCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACTGCCGT CTATTATTGTGCTAGAGGCGGGATGATATGGTACTTCGATGTCTGGGGCCAAGGGA CCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTG GTGGTGGTTCTGAGATCGTGCTCACCCAGTCTCCAGCCACCATGTCTGTATCTCCC GGGGAGAGGGCCACTCTCTCCTGCAGTGCCAGCTCAAGTATAAGTTCCAATTACTT GCATTGGTATCAGCAGAAGCCAGGATTGCCCCCTAGACTCTTGATTTATAGGACATC CAATCTGGCTTCTGGAATCCCAGATCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCGATT TCACTCTCACAATTAGCAGGCTGGAGGCTGAAGATTTTGCCACTTACTACTGCCAGC AGGGTAGTAGTTTACCGTACACGTTCGGACAAGGGACCAAGCTTGAGATCAAATCC GGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAG CCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTAC GCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCA TAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTT CACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAA AACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCT ACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGT GGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGA CTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGC TCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACC AGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACT CCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAG GGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGC TGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
901.	PM08E11-H 最適化されたコドン	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGCGCCGAAGTGATGAAGCCTGGCGCCTCCGTGA AGGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCATCACCGACACCTACATGGACTGGGT GCGGCAGGCTCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATCGCCCGGATCGACCCTGCCAA CGGCGACTCCAAGTACGACCCTAAGTTCCAGGGCAGAGTGACCATGACCGCCGAC ACCTCCACCAACACCGTGTACATGGAACTGTCCTCCCTGCGGTCTGAGGACACCGC CGTGTACTACTGCGCCAGGGGCGGCATGATCTGGTACTTCGACGTGTGGGGCCAG GGCACCACCGTGACAGTGTCCTCT
902.	PM08E11-L 最適化されたコドン	人工	ヌクレオチド	GAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGCCACCATGTCTGTGTCTCCCGGCGAGAGAG CCACCCTGTCCTGCTCCGCCTCCTCCTCCATCTCCTCCAACTACCTGCACTGGTAT

				CAGCAGAAGCCTGGCCTGCCTCCTCGGCTGCTGATCTACCGGACCTCCAACCTGG CCTCTGGCATCCCCGACAGGTTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCT GACCATCTCCCGGCTGGAAGCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGGC TCCTCCCTGCCTTACACCTTCGGACAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAG
903.	PM08E11-HL 最適化されたコドン	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGCGCCGAAGTGATGAAGCCTGGCGCCTCCGTGA AGGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCATCACCGACACCTACATGGACTGGGT GCGGCAGGCTCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATCGGCCCGGATCGACCCTGCCAA CGGCGACTCCAAGTACGACCCTAAGTTCCAGGGCAGAGTGACCATGACCGCCGAC ACCTCCACCAACACCGTGTACATGGAACTGTCCTCCCTGCGGTCTGAGGACACCGC CGTGTACTACTGCGCCAGGGGCGGCATGATCTGGTACTTCGACGTGTGGGGCCAG GGCACCACCGTGACAGTGTCCTCTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGTGGAGGATCT GGTGGAGGCGGCTCCGAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGCCACCATGTCTGTGT CTCCCGGCGAGAGAGCCACCCTGTCCTGCTCCGCCTCCTCCTCCATCTCCTCCAAC TACCTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCTGCCTCCTCGGCTGCTGATCTACCG GACCTCCAACCTGGCCTCTGGCATCCCCGACAGGTTCTCCGGCTCTGGCTCCGGC ACCGACTTCACCCTGACCATCTCCCGGCTGGAAGCTGAGGACTTCGCCACCTACTA CTGCCAGCAGGGCTCCTCCCTGCCTTACACCTTCGGACAGGGCACCAAGCTGGAA ATCAAG
904.	PM08E11 HL x I2C HL 最適化されたコドン	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGCGCCGAAGTGATGAAGCCTGGCGCCTCCGTGA AGGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCATCACCGACACCTACATGGACTGGGT GCGGCAGGCTCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATCGGCCCGGATCGACCCTGCCAA CGGCGACTCCAAGTACGACCCTAAGTTCCAGGGCAGAGTGACCATGACCGCCGAC ACCTCCACCAACACCGTGTACATGGAACTGTCCTCCCTGCGGTCTGAGGACACCGC CGTGTACTACTGCGCCAGGGGCGGCATGATCTGGTACTTCGACGTGTGGGGCCAG GGCACCACCGTGACAGTGTCCTCTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGTGGAGGATCT GGTGGAGGCGGCTCCGAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGCCACCATGTCTGTGT CTCCCGGCGAGAGAGCCACCCTGTCCTGCTCCGCCTCCTCCTCCATCTCCTCCAAC TACCTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCTGCCTCCTCGGCTGCTGATCTACCG GACCTCCAACCTGGCCTCTGGCATCCCCGACAGGTTCTCCGGCTCTGGCTCCGGC ACCGACTTCACCCTGACCATCTCCCGGCTGGAAGCTGAGGACTTCGCCACCTACTA CTGCCAGCAGGGCTCCTCCCTGCCTTACACCTTCGGACAGGGCACCAAGCTGGAA ATCAAGTCTGGCGGAGGGGGCTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAAAGCGGAGGGGGA CTGGTGCAGCCCGGGGGAAGTCTGAAGCTGTCCTGTGCCGCCAGCGGCTTTACCT TCAACAAGTACGCCATGAATTGGGTCCGACAGGCCCCAGGGAAAGGCCTGGAATG GGTGGCACGGATCCGGTCCAAGTACAACAACTACGCCACCTACTACGCTGACTCCG TGAAGGACAGATTCACCATCAGCCGGGACGACTCTAAGAACACCGCCTATCTGCAG ATGAACAACCTGAAAACCGAGGATACAGCTGTGTACTATTGTGTGCGGCACGGCAA CTTCGGCAACTCCTACATCTCCTACTGGGCCTATTGGGGACAGGGAACACTGGTCA CCGTGTCTAGCGGAGGTGGCGGAAGTGGGGGAGGCGGATCTGGCGGTGGCGGAT CCCAGACCGTGGTCACCCAGGAACCTTCCCTGACCGTCTCCCCAGGCGGCACCGT GACCCTGACCTGTGGCTCCTCTACCGGCGCTGTGACCTCCGGCAACTACCCTAACT GGGTGCAGCAGAAACCCGGACAGGCTCCTAGAGGCCTGATCGGCGGCACCAAGTT TCTGGCCCCTGGCACCCCTGCCAGATTCTCCGGCTCCCTGCTGGGAGGCAAGGCC GCTCTGACCCTGTCTGGCGTGCAGCCTGAGGACGAGGCCGAGTACTACTGTGTGC TGTGGTACTCCAACAGATGGGTGTTCGGAGGCGGCACAAAGCTGACCGTGCTG
905.	PM95H6-H	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVMKPGASVKVSCKASGYNFKDTYMDWVKQTPEQGLEWMGRIDPANG DSKYDPKFQGRVTITADTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGMIWYFDVWGQGTTV TVSS
906.	PM95H6-HCDR1	人工	アミノ酸	DTYMD
907.	PM95H6-HCDR2	人工	アミノ酸	RIDPANGDSKYDPKFQG
908.	PM95H6-HCDR3	人工	アミノ酸	GGMIWYFDV
909.	PM95H6-H	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCAGAGGTTATGAAGCCAGGGGCCTCAGTCA AGGTGTCCTGCAAAGCTTCTGGCTACAACTTTAAAGACACCTATATGGACTGGGTGA AGCAGACGCCTGAACAGGGCCTGGAATGGATGGGAAGGATTGATCCTGCGAATGG TGATAGTAAATATGACCCGAAATTCCAGGGCAGGGTCACTATAACAGCAGACACAT CCACCAACACAGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACTGCCGT CTATTATTGTGCTAGAGGCGGGATGATATGGTACTTCGATGTCTGGGGCCAAGGGA CCACGGTCACCGTCTCCTCA
910.	PM95H6-L	人工	アミノ酸	EIVLTQSPATLAVSPGEKVTLSCSASSSISSNYLHWYQQKPGLPPRLLIYRTSNLASGVP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFATYYCQQGSSLPYTFGQGTKLEIK
911.	PM95H6-LCDR1	人工	アミノ酸	SASSSISSNYLH
912.	PM95H6-LCDR2	人工	アミノ酸	RTSNLAS
913.	PM95H6-LCDR3	人工	アミノ酸	QQGSSLPYT
914.	PM95H6-L	人工	ヌクレオチド	GAGATCGTGCTCACCCAGTCTCCAGCCACCCTGGCTGTATCTCCCGGGGAGAAGG TCACTCTCTCCTGCAGTGCCAGCTCAAGTATAAGTTCCAATTACTTGCATTGGTATC AGCAGAAGCCAGGATTGCCCCCTAGACTCTTGATTTATAGGACATCCAATCTGGCTT CTGGAGTCCCAGATCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCGATTTCACTCTCACA ATTAGCAGGCTGGAGCCTGAAGATTTTGCCACTTACTACTGCCAGCAGGGTAGTAG TTTACCGTACACGTTCGGACAAGGGACCAAGCTTGAGATCAAA
915.	PM95H6-HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVMKPGASVKVSCKASGYNFKDTYMDWVKQTPEQGLEWMGRIDPANG DSKYDPKFQGRVTITADTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGMIWYFDVWGQGTTV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLAVSPGEKVTLSCSASSSISSNYLHWYQ QKPGLPPRLLIYRTSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFATYYCQQGSSLPY TFGQGTKLEIK
916.	PM95H6-HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCAGAGGTTATGAAGCCAGGGGCCTCAGTCA AGGTGTCCTGCAAAGCTTCTGGCTACAACTTTAAAGACACCTATATGGACTGGGTGA AGCAGACGCCTGAACAGGGCCTGGAATGGATGGGAAGGATTGATCCTGCGAATGG TGATAGTAAATATGACCCGAAATTCCAGGGCAGGGTCACTATAACAGCAGACACAT CCACCAACACAGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACTGCCGT CTATTATTGTGCTAGAGGCGGGATGATATGGTACTTCGATGTCTGGGGCCAAGGGA CCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTG GTGGTGGTTCTGAGATCGTGCTCACCCAGTCTCCAGCCACCCTGGCTGTATCTCCC GGGGAGAAGGTCACTCTCTCCTGCAGTGCCAGCTCAAGTATAAGTTCCAATTACTT GCATTGGTATCAGCAGAAGCCAGGATTGCCCCCTAGACTCTTGATTTATAGGACATC CAATCTGGCTTCTGGAGTCCCAGATCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCGATT TCACTCTCACAATTAGCAGGCTGGAGCCTGAAGATTTTGCCACTTACTACTGCCAGC AGGGTAGTAGTTTACCGTACACGTTCGGACAAGGGACCAAGCTTGAGATCAAA
917.	PM95H6 HL X I2C HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVMKPGASVKVSCKASGYNFKDTYMDWVKQTPEQGLEWMGRIDPANG DSKYDPKFQGRVTITADTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGMIWYFDVWGQGTTV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLAVSPGEKVTLSCSASSSISSNYLHWYQ

				QKPGLPPRLLIYRTSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFATYYCQQGSSLPY TFGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYC VRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
918.	PM95H6 HL X I2C HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCAGAGGTTATGAAGCCAGGGGCCTCAGTCA AGGTGTCCTGCAAAGCTTCTGGCTACAACTTTAAAGACACCTATATGGACTGGGTGA AGCAGACGCCTGAACAGGGCCTGGAATGGATGGGAAGGATTGATCCTGCGAATGG TGATAGTAAATATGACCCGAAATTCCAGGGCAGGGTCACTATAACAGCAGACACAT CCACCAACACAGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACTGCCGT CTATTATTGTGCTAGAGGCGGGATGATATGGTACTTCGATGTCTGGGGCCAAGGGA CCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTG GTGGTGGTTCTGAGATCGTGCTCACCCAGTCTCCAGCCACCCTGGCTGTATCTCCC GGGGAGAAGGTCACTCTCTCCTGCAGTGCCAGCTCAAGTATAAGTTCCAATTACTT GCATTGGTATCAGCAGAAGCCAGGATTGCCCCCTAGACTCTTGATTTATAGGACATC CAATCTGGCTTCTGGAGTCCCAGATCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCGATT TCACTCTCACAATTAGCAGGCTGGAGCCTGAAGATTTTGCCACTTACTACTGCCAGC AGGGTAGTAGTTTACCGTACACGTTCGGACAAGGGACCAAGCTTGAGATCAAATCC GGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAG CCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTAC GCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCA TAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTT CACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAA AACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCT ACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGT GGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGA CTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGC TCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACC AGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACT CCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAG GGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGC TGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
919.	PM95H6-H 最適化されたコドン	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGCGCCGAAGTGATGAAGCCTGGCGCCTCCGTGA AGGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACAACTTCAAGGACACCTACATGGACTGGGTG AAACAGACCCCTGAGCAGGGCCTGGAATGGATGGGCCGGATCGACCCTGCCAACG GCGACTCCAAGTACGACCCTAAGTTCCAGGGCAGAGTGACCATCACCGCCGACAC CTCCACCAACACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTGCGGTCTGAGGACACCGCC GTGTACTACTGCGCCAGGGGCGGCATGATCTGGTACTTCGACGTGTGGGGCCAGG GCACCACCGTGACAGTGTCCTCT
920.	PM95H6-L 最適化されたコドン	人工	ヌクレオチド	GAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGCCACCCTGGCTGTGTCTCCCGGCGAGAAAG TGACCCTGTCCTGCTCCGCCTCCTCCTCCATCTCCTCCAACTACCTGCACTGGTATC AGCAGAAGCCTGGCCTGCCTCCTCGGCTGCTGATCTACCGGACCTCCAACCTGGC CTCTGGCGTGCCCGACAGGTTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTG ACCATCTCCCGGCTGGAACCTGAGGACTTCGCCACCTACTGCCAGCAGGGCT CCTCCCTGCCTTACACCTTCGGACAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAG
921.	PM95H6-HL 最適化されたコドン	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGCGCCGAAGTGATGAAGCCTGGCGCCTCCGTGA AGGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACAACTTCAAGGACACCTACATGGACTGGGTG AAACAGACCCCTGAGCAGGGCCTGGAATGGATGGGCCGGATCGACCCTGCCAACG GCGACTCCAAGTACGACCCTAAGTTCCAGGGCAGAGTGACCATCACCGCCGACAC CTCCACCAACACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTGCGGTCTGAGGACACCGCC GTGTACTACTGCGCCAGGGGCGGCATGATCTGGTACTTCGACGTGTGGGGCCAGG GCACCACCGTGACAGTGTCCTCTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGTGGAGGATCTG GTGGAGGCGGCTCCGAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGCCACCCTGGCTGTGTC TCCCGGCGAGAAAGTGACCCTGTCCTGCTCCGCCTCCTCCTCCATCTCCTCCAACT ACCTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCTGCCTCCTCGGCTGCTGATCTACCG GACCTCCAACCTGGCCTCTGGCGTGCCCGACAGGTTCTCCGGCTCTGGCTCCGGC ACCGACTTCACCCTGACCATCTCCCGGCTGGAACCTGAGGACTTCGCCACCTACTA CTGCCAGCAGGGCTCCTCCCTGCCTTACACCTTCGGACAGGGCACCAAGCTGGAA ATCAAG
922.	PM95H6 HL x I2C HL 最適化されたコドン	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGCGCCGAAGTGATGAAGCCTGGCGCCTCCGTGA AGGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACAACTTCAAGGACACCTACATGGACTGGGTG AAACAGACCCCTGAGCAGGGCCTGGAATGGATGGGCCGGATCGACCCTGCCAACG GCGACTCCAAGTACGACCCTAAGTTCCAGGGCAGAGTGACCATCACCGCCGACAC CTCCACCAACACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTGCGGTCTGAGGACACCGCC GTGTACTACTGCGCCAGGGGCGGCATGATCTGGTACTTCGACGTGTGGGGCCAGG GCACCACCGTGACAGTGTCCTCTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGTGGAGGATCTG GTGGAGGCGGCTCCGAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGCCACCCTGGCTGTGTC TCCCGGCGAGAAAGTGACCCTGTCCTGCTCCGCCTCCTCCTCCATCTCCTCCAACT ACCTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCTGCCTCCTCGGCTGCTGATCTACCG GACCTCCAACCTGGCCTCTGGCGTGCCCGACAGGTTCTCCGGCTCTGGCTCCGGC ACCGACTTCACCCTGACCATCTCCCGGCTGGAACCTGAGGACTTCGCCACCTACTA CTGCCAGCAGGGCTCCTCCCTGCCTTACACCTTCGGACAGGGCACCAAGCTGGAA ATCAAGTCTGGCGGAGGGGGCTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAAAGCGGAGGGGGA CTGGTGCAGCCCGGGGGAAGTCTGAAGCTGTCCTGTGCCGCCAGCGGCTTTACCT TCAACAAGTACGCCATGAATTGGGTCCGACAGGCCCCAGGGAAAGGCCTGGAATG GGTGGCACGGATCCGGTCCAAGTACAACAACTACGCCACCTACTACGCTGACTCCG TGAAGGACAGATTCACCATCAGCCGGGACGACTCTAAGAACACCGCCTATCTGCAG ATGAACAACCTGAAAACCGAGGATACAGCTGTGTACTATTGTGTGCGGCACGGCAA CTTCGGCAACTCCTACATCTCCTACTGGGCCTATTGGGGACAGGGAACACTGGTCA CCGTGTCTAGCGGAGGTGGCGGAAGTGGGGGAGGCGGATCTGGCGGTGGCGGAT CCCAGACCGTGGTCACCCAGGAACCTTCCCTGACCGTCTCCCCAGGCGGCACCGT GACCCTGACCTGTGGCTCCTCTACCGGCGCTGTGACCTCCGGCAACTACCCTAACT GGGTGCAGCAGAAACCCGGACAGGCTCCTAGAGGCCTGATCGGCGGCACCAAGTT TCTGGCCCCTGGCACCCCTGCCAGATTCTCCGGCTCCCTGCTGGGAGGCAAGGCC GCTCTGACCCTGTCTGGCGTGCAGCCTGAGGACGAGGCCGAGTACTACTGTGTGC TGTGGTACTCCAACAGATGGGTGTTCGGAGGCGGCACAAAGCTGACCGTGCTG
923.	PM95A8-H	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVMKPGASVKVSCKASGYNFKDTYMDWVKQTPEQGLEWMGRIDPANG DSKYDPKFQGRVTITADTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGMIWYFDVWGQGTTV TVSS

924.	PM95A8-HCDR1	人工	アミノ酸	DTYMD
925.	PM95A8-HCDR2	人工	アミノ酸	RIDPANGDSKYDPKFQG
926.	PM95A8-HCDR3	人工	アミノ酸	GGMIWYFDV
927.	PM95A8-H	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCAGAGGTTATGAAGCCAGGGGCCTCAGTCA AGGTGTCCTGCAAAGCTTCTGGCTACAACTTTAAAGACACCTATATGGACTGGGTGA AGCAGACGCCTGAACAGGGCCTGGAATGGATGGGAAGGATTGATCCTGCGAATGG TGATAGTAAATATGACCCGAAATTCCAGGGCAGGGTCACTATAACAGCAGACACAT CCACCAACACAGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACTGCCGT CTATTATTGTGCTAGAGGCGGGATGATATGGTACTTCGATGTCTGGGGCCAAGGGA CCACGGTCACCGTCTCCTCA
928.	PM95A8-L	人工	アミノ酸	EIVLTQSPATMSVSPGERATLSCSASSSISSNYLHWYQQKPGLPPRLLIYRTSNLASGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEAEDFATYYCQQGSSLPYTFGQGTKLEIK
929.	PM95A8-LCDR1	人工	アミノ酸	SASSSISSNYLH
930.	PM95A8-LCDR2	人工	アミノ酸	RTSNLAS
931.	PM95A8-LCDR3	人工	アミノ酸	QQGSSLPYT
932.	PM95A8-L	人工	ヌクレオチド	GAGATCGTGCTCACCCAGTCTCCAGCCACCATGTCTGTATCTCCCCGGGGAGAGGG CCACTCTCTCCTGCAGTGCCAGCTCAAGTATAAGTTCCAATTACTTGCATTGGTATC AGCAGAAGCCAGGATTGCCCCCTAGACTCTTGATTTATAGGACATCCAATCTGGCTT CTGGAATCCCAGATCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCGATTTCACTCTCACA ATTAGCAGGCTGGAGGCTGAAGATTTTGCCACTTACTACTGCCAGCAGGGTAGTAG TTTACCGTACACGTTCGGACAAGGGACCAAGCTTGAGATCAAA
933.	PM95A8-HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVMKPGASVKVSCKASGYNFKDTYMDWVKQTPEQGLEWMGRIDPANG DSKYDPKFQGRVTITADTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGMIWYFDVWGQGTTV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATMSVSPGERATLSCSASSSISSNYLHWYQ QKPGLPPRLLIYRTSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEAEDFATYYCQQGSSLPYT FGQGTKLEIK
934.	PM95A8-HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCAGAGGTTATGAAGCCAGGGGCCTCAGTCA AGGTGTCCTGCAAAGCTTCTGGCTACAACTTTAAAGACACCTATATGGACTGGGTGA AGCAGACGCCTGAACAGGGCCTGGAATGGATGGGAAGGATTGATCCTGCGAATGG TGATAGTAAATATGACCCGAAATTCCAGGGCAGGGTCACTATAACAGCAGACACAT CCACCAACACAGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACTGCCGT CTATTATTGTGCTAGAGGCGGGATGATATGGTACTTCGATGTCTGGGGCCAAGGGA CCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTG GTGGTGGTTCTGAGATCGTGCTCACCCAGTCTCCAGCCACCATGTCTGTATCTCCC GGGGAGAGGGCCACTCTCTCCTGCAGTGCCAGCTCAAGTATAAGTTCCAATTACTT GCATTGGTATCAGCAGAAGCCAGGATTGCCCCCTAGACTCTTGATTTATAGGACATC CAATCTGGCTTCTGGAATCCCAGATCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCGATT TCACTCTCACAATTAGCAGGCTGGAGGCTGAAGATTTTGCCACTTACTACTGCCAGC AGGGTAGTAGTTTACCGTACACGTTCGGACAAGGGACCAAGCTTGAGATCAAA
935.	PM95A8 HL X I2C HL	人工	アミノ酸	QVQLVQSGAEVMKPGASVKVSCKASGYNFKDTYMDWVKQTPEQGLEWMGRIDPANG DSKYDPKFQGRVTITADTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGMIWYFDVWGQGTTV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATMSVSPGERATLSCSASSSISSNYLHWYQ QKPGLPPRLLIYRTSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEAEDFATYYCQQGSSLPYT FGQGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPG GTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGK AALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
936.	PM95A8 HL X I2C HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCAGAGGTTATGAAGCCAGGGGCCTCAGTCA AGGTGTCCTGCAAAGCTTCTGGCTACAACTTTAAAGACACCTATATGGACTGGGTGA AGCAGACGCCTGAACAGGGCCTGGAATGGATGGGAAGGATTGATCCTGCGAATGG TGATAGTAAATATGACCCGAAATTCCAGGGCAGGGTCACTATAACAGCAGACACAT CCACCAACACAGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACTGCCGT CTATTATTGTGCTAGAGGCGGGATGATATGGTACTTCGATGTCTGGGGCCAAGGGA CCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTG GTGGTGGTTCTGAGATCGTGCTCACCCAGTCTCCAGCCACCATGTCTGTATCTCCC GGGGAGAGGGCCACTCTCTCCTGCAGTGCCAGCTCAAGTATAAGTTCCAATTACTT GCATTGGTATCAGCAGAAGCCAGGATTGCCCCCTAGACTCTTGATTTATAGGACATC CAATCTGGCTTCTGGAATCCCAGATCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCGATT TCACTCTCACAATTAGCAGGCTGGAGGCTGAAGATTTTGCCACTTACTACTGCCAGC AGGGTAGTAGTTTACCGTACACGTTCGGACAAGGGACCAAGCTTGAGATCAAATCC GGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAG CCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTAC GCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCA TAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTT CACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAA AACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCT ACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGT GGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGA CTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGC TCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACC AGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACT CCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAG GGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGC TGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
937.	PM95A8-H 最適化されたコドン	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGCGCCGAAGTGATGAAGCCTGGCGCCTCCGTGA AGGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACAACTTCAAGGACACCTACATGGACTGGGTG AAACAGACCCCTGAGCAGGGCCTGGAATGGATGGGCCGGATCGACCCTGCCAACG GCGACTCCAAGTACGACCCTAAGTTCCAGGGCAGAGTGACCATCACCGCCGACAC CTCCACCAACACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTGCGGTCTGAGGACACCGCC GTGTACTACTGCGCCAGGGGCGGCATGATCTGGTACTTCGACGTGTGGGGCCAGG GCACCACCGTGACAGTGTCCTCT
938.	PM95A8-HCDR1 最適化されたコドン	人工	ヌクレオチド	GAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGCCACCATGTCCGTGTCTCCCGGCGAGAGGG CTACCCTGTCCTGCTCCGCCTCCTCCTCCATCTCCTCCAACTACCTGCACTGGTATC AGCAGAAGCCTGGCCTGCCTCCTCGGCTGCTGATCTACCGGACCTCCAACCTGGC CTCTGGCATCCCCGACAGGTTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTG ACCATCTCCCGGCTGGAAGCTGAGGACTTCGCCGCCTACTACTGCCAGCAGGGCT CCTCCCTGCCTTACACCTTCGGACAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAG
939.	PM95A8-HCDR2 最適化されたコドン	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGCGCCGAAGTGATGAAGCCTGGCGCCTCCGTGA AGGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACAACTTCAAGGACACCTACATGGACTGGGTG

10

20

30

40

				AAACAGACCCCTGAGCAGGGCCTGGAATGGATGGGCCGGATCGACCCTGCCAACG GCGACTCCAAGTACGACCCTAAGTTCCAGGGCAGAGTGACCATCACCGCCGACAC CTCCACCAACACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTGCGGTCTGAGGACACCGCC GTGTACTACTGCGCCAGGGGCGGCATGATCTGGTACTTCGACGTGTGGGGCCAGG GCACCACCGTGACAGTGTCCTCTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGTGGAGGATCTG GTGGAGGCGGCTCCGAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGCCACCATGTCCGTGTC TCCCGGCGAGAGGGCTACCCTGTCCTGCTCCGCCTCCTCCTCCATCTCCTCCAACT ACCTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCTGCCTCCTCGGCTGCTGATCTACCG GACCTCCAACCTGGCCTCTGGCATCCCCGACAGGTTCTCCGGCTCTGGCTCCGGC ACCGACTTCACCCTGACCATCTCCCGGCTGGAAGCTGAGGACTTCGCCACCTACTA CTGCCAGCAGGGCTCCTCCCTGCCTTACACCTTCGGACAGGGCACCAAGCTGGAA ATCAAG
940.	PM95A8 HL x I2C HL 最適化されたコドン	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGCGCCGAAGTGATGAAGCCTGGCGCCTCCGTGA AGGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACAACTTCAAGGACACCTACATGGACTGGGTG AAACAGACCCCTGAGCAGGGCCTGGAATGGATGGGCCGGATCGACCCTGCCAACG GCGACTCCAAGTACGACCCTAAGTTCCAGGGCAGAGTGACCATCACCGCCGACAC CTCCACCAACACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTGCGGTCTGAGGACACCGCC GTGTACTACTGCGCCAGGGGCGGCATGATCTGGTACTTCGACGTGTGGGGCCAGG GCACCACCGTGACAGTGTCCTCTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGTGGAGGATCTG GTGGAGGCGGCTCCGAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGCCACCATGTCCGTGTC TCCCGGCGAGAGGGCTACCCTGTCCTGCTCCGCCTCCTCCTCCATCTCCTCCAACT ACCTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCTGCCTCCTCGGCTGCTGATCTACCG GACCTCCAACCTGGCCTCTGGCATCCCCGACAGGTTCTCCGGCTCTGGCTCCGGC ACCGACTTCACCCTGACCATCTCCCGGCTGGAAGCTGAGGACTTCGCCACCTACTA CTGCCAGCAGGGCTCCTCCCTGCCTTACACCTTCGGACAGGGCACCAAGCTGGAA ATCAAGTCTGGCGGAGGGGGCTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAAAGCGGAGGGGGA CTGGTGCAGCCCGGGGGAAGTCTGAAGCTGTCCTGTGCCGCCAGCGGCTTTACCT TCAACAAGTACGCCATGAATTGGGTCCGACAGGCCCCAGGGAAAGGCCTGGAATG GGTGGCACGGATCCGGTCCAAGTACAACAACTACGCCACCTACTACGCTGACTCCG TGAAGGACAGATTCACCATCAGCCGGGACGACTCTAAGAACACCGCCTATCTGCAG ATGAACAACCTGAAAACCGAGGATACAGCTGTGTACTATTGTGTGCGGCACGGCAA CTTCGGCAACTCCTACATCTCCTACTGGGCCTATTGGGGACAGGGAACACTGGTCA CCGTGTCTAGCGGAGGTGGCGGAAGTGGGGGAGGCGGATCTGGCGGTGGCGGAT CCCAGACCGTGGTCACCCAGGAACCTTCCCTGACCGTCTCCCCAGGCGGCACCGT GACCCTGACCTGTGGCTCCTCTACCGGCGCTGTGACCTCCGGCAACTACCCTAACT GGGTGCAGCAGAAACCCGGACAGGCTCCTAGAGGCCTGATCGGCGGCACCAAGTT TCTGGCCCCTGGCACCCCTGCCAGATTCTCCGGCTCCCTGCTGGGAGGCAAGGCC GCTCTGACCCTGTCTGGCGTGCAGCCTGAGGACGAGGCCGAGTACTACTGTGTGC TGTGGTACTCCAACAGATGGGTGTTCGGAGGCGGCACAAAGCTGACCGTGCTG
941.	PM07A12-H	人工	アミノ酸	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWVRQAPGKGLEWVASISDGGSN TYYSDIIKGRFTISRDNAKNNLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGFPLLRHGAFDYWGQGTL VTVSS
942.	PM07A12-HCDR1	人工	アミノ酸	DYYMS
943.	PM07A12-HCDR2	人工	アミノ酸	SISDGGSNTYYSDIIKG
944.	PM07A12-HCDR3	人工	アミノ酸	GFPLLRHGAFDY
945.	PM07A12-H	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCGGACTGGTGAAGCCTGGCGGGGTCCCTG AGGCTGTCCTGTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCGACTACTACATGAGCTGGGT CCGCCAGGCCCCTGGGAAGGGGCTGGAATGGGTGGCCTCCATCTCCGACGGCGG CTCCAACACCTACTACTCCGACATCATCAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACA ACGCCAAGAACAATCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGCGCCCGGGGCTTCCCTCTGCTGAGACACGGCGCCTTCGATTACT GGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
946.	PM07A12-L	人工	アミノ酸	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQAPKSLIYSATYRYSDV PSRFSGSASGTDFTLTISSVQSEDFATYYCQQYNSYPYTFGGGTKLEIK
947.	PM07A12-LCDR1	人工	アミノ酸	RASQNVDTNVA
948.	PM07A12-LCDR2	人工	アミノ酸	SATYRYS
949.	PM07A12-LCDR3	人工	アミノ酸	QQYNSYPYT
950.	PM07A12-L	人工	ヌクレオチド	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCAGCTCCCTGTCCGCCTCCGTGGGCGACAGAG TGACCATCACCTGCAGGGCCTCCCAGAACGTGGACACCAACGTGGCCTGGTATCA GCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTAAGTCCCTGATCTACTCCGCCACCTACCGGTAC TCTGACGTGCCTTCCCGGTTCTCCGGCTCCGCGTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCTCCAGCGTGCAGTCTGAGGACTTCGCCACGTACTACTGCCAGCAGTACAAC TCCTACCCTTACACCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGGAAATCAAG
951.	PM07A12-HL	人工	アミノ酸	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWVRQAPGKGLEWVASISDGGSN TYYSDIIKGRFTISRDNAKNNLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGFPLLRHGAFDYWGQGTL VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWY QQKPGQAPKSLIYSATYRYSDVPSRFSGSASGTDFTLTISSVQSEDFATYYCQQYNSYP YTFGGGTKLEIK
952.	PM07A12-HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCGGACTGGTGAAGCCTGGCGGGGTCCCTG AGGCTGTCCTGTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCGACTACTACATGAGCTGGGT CCGCCAGGCCCCTGGGAAGGGGCTGGAATGGGTGGCCTCCATCTCCGACGGCGG CTCCAACACCTACTACTCCGACATCATCAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACA ACGCCAAGAACAATCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGCGCCCGGGGCTTCCCTCTGCTGAGACACGGCGCCTTCGATTACT GGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCG GCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCCAGATGACCCAGTCCCCCAGCTCCCT GTCCGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGCAGGGCCTCCCAGAACGTG GACACCAACGTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTAAGTCCCTGA TCTACTCCGCCACCTACCGGTACTCTGACGTGCCTTCCCGGTTCTCCGGCTCCGCG TCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCGTGCAGTCTGAGGACTTCGCCAC GTACTACTGCCAGCAGTACAACTCCTACCCTTACACCTTCGGCGGAGGGACCAAGC TGGAAATCAAG
953.	PM07A12 HL X I2C HL	人工	アミノ酸	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWVRQAPGKGLEWVASISDGGSN TYYSDIIKGRFTISRDNAKNNLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGFPLLRHGAFDYWGQGTL VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWY QQKPGQAPKSLIYSATYRYSDVPSRFSGSASGTDFTLTISSVQSEDFATYYCQQYNSYP YTFGGGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLG

				GKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
954.	PM07A12 HL X I2C HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCGGACTGGTGAAGCCTGGCGGGTCCCTG AGGCTGTCCTGTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCGACTACTACATGAGCTGGGT CCGCCAGGCCCCTGGGAAGGGGCTGGAATGGGTGGCCTCCATCTCCGACGGCGG CTCCAACACCTACTACTCCGACATCATCAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACA ACGCCAAGAACAATCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGCGCCCGGGGCTTCCCTCTGCTGAGACACGGCGCCTTCGATTACT GGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCG GCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCCAGATGACCCAGTCCCCCAGCTCCCT GTCCGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGCAGGGCCTCCCAGAACGTG GACACCAACGTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTAAGTCCCTGA TCTACTCCGCCACCTACCGGTACTCTGACGTGCCTTCCCGGTTCTCCGGCTCCGCG TCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCGTGCAGTCTGAGGACTTCGCCAC GTACTACTGCCAGCAGTACAACTCCTACCCTTACACCTTCGGCGGAGGGACCAAGC TGGAAATCAAGTCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGG AGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCA CCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAA TGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAG TGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAA TGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAAC TTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCAC CGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCT CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCAC ACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGG TCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTC GCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCC TCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGG TACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
955.	PM07A12-H 最適化されたコドン	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCGGACTGGTCAAGCCTGGCGGCTCCCTG AGACTGTCTTGCGCTGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCGACTACTACATGTCCTGGGT CCGCCAGGCTCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCTCCATCTCCGACGGCGG CTCCAACACCTACTACTCCGACATCATCAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGGGACA ACGCTAAGAACAACCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGCGCCAGGGGCTTCCCACTGCTGAGACACGGCGCCTTCGATTACT GGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTGTCCTCT
956.	PM07A12-L 最適化されたコドン	人工	ヌクレオチド	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCATCCTCCCTGTCTGCCTCCGTGGGCGACAGAGT GACCATCACATGCCGGGCCTCCCAGAACGTGGACACCAACGTGGCATGGTATCAG CAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTAAGTCCCTGATCTACTCTGCCACCTACCGGTACTC CGACGTGCCCTCCAGGTTCTCTGGCTCCGCCTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCA TCTCTTCCGTGCAGTCCGAGGACTTCGCTACCTACTACTGCCAGCAGTACAACTCC TACCCTTACACCTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAG
957.	PM07A12-HL 最適化されたコドン	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCGGACTGGTCAAGCCTGGCGGCTCCCTG AGACTGTCTTGCGCTGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCGACTACTACATGTCCTGGGT CCGCCAGGCTCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCTCCATCTCCGACGGCGG CTCCAACACCTACTACTCCGACATCATCAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGGGACA ACGCTAAGAACAACCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGCGCCAGGGGCTTCCCACTGCTGAGACACGGCGCCTTCGATTACT GGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTGTCCTCTGGCGGAGGCGGAAGTGGAGGCG GAGGAAGCGGAGGCGGCGGATCCGACATCCAGATGACCCAGTCCCCATCCTCCCT GTCTGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACATGCCGGGCCTCCCAGAACGTG GACACCAACGTGGCATGGTATCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTAAGTCCCTGA TCTACTCTGCCACCTACCGGTACTCCGACGTGCCCTCCAGGTTCTCTGGCTCCGCC TCTGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCTTCCGTGCAGTCCGAGGACTTCGCTAC CTACTACTGCCAGCAGTACAACTCCTACCCTTACACCTTCGGCGGAGGCACCAAGC TGGAAATCAAG
958.	PM07A12 HL x I2C HL 最適化されたコドン	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCGGACTGGTCAAGCCTGGCGGCTCCCTG AGACTGTCTTGCGCTGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCGACTACTACATGTCCTGGGT CCGCCAGGCTCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCTCCATCTCCGACGGCGG CTCCAACACCTACTACTCCGACATCATCAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGGGACA ACGCTAAGAACAACCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGCGCCAGGGGCTTCCCACTGCTGAGACACGGCGCCTTCGATTACT GGGGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTGTCCTCTGGCGGAGGCGGAAGTGGAGGCG GAGGAAGCGGAGGCGGCGGATCCGACATCCAGATGACCCAGTCCCCATCCTCCCT GTCTGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACATGCCGGGCCTCCCAGAACGTG GACACCAACGTGGCATGGTATCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTAAGTCCCTGA TCTACTCTGCCACCTACCGGTACTCCGACGTGCCCTCCAGGTTCTCTGGCTCCGCC TCTGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCTTCCGTGCAGTCCGAGGACTTCGCTAC CTACTACTGCCAGCAGTACAACTCCTACCCTTACACCTTCGGCGGAGGCACCAAGC TGGAAATCAAGTCCGGCGGAGGGGGCTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAAAGCGGAG GGGGACTGGTGCAGCCCGGGGGAAGTCTGAAGCTGTCCTGTGCCGCCAGCGGCT TTACCTTCAACAAGTACGCCATGAATTGGGTCCGACAGGCCCCAGGGAAAGGCCTG GAATGGGTGGCACGGATCCGGTCCAAGTACAACAACTACGCCACCTACTACGCTGA CTCCGTGAAGGACAGATTCACCATCAGCCGGGACGACTCTAAGAACACCGCCTATC TGCAGATGAACAACCTGAAAACCGAGGATACAGCTGTGTACTATTGTGTGCGGCAC GGCAACTTCGGCAACTCCTACATCTCCTACTGGGCCTATTGGGGACAGGGAACACT GGTCACCGTGTCTAGCGGAGGTGGCGGAAGTGGGGGAGGCGGATCTGGCGGTGG CGGATCCCAGACCGTGGTCACCCAGGAACCTTCCCTGACCGTCTCCCCAGGCGGC ACCGTGACCCTGACCTGTGGCTCCTCTACCGGCGCTGTGACCTCCGGCAACTACC CTAACTGGGTGCAGCAGAAACCCGGACAGGCTCCTAGAGGCCTGATCGGCGGCAC CAAGTTTCTGGCCCCTGGCACCCCTGCCAGATTCTCCGGCTCCCTGCTGGGAGGC AAGGCCGCTCTGACCCTGTCTGGCGTGCAGCCTGAGGACGAGGCCGAGTACTACT GTGTGCTGTGGTACTCCAACAGATGGGTGTTCGGAGGCGGCACAAAGCTGACCGT GCTG
959.	PM07F8-H	人工	アミノ酸	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMSWVRQAPGKGLEWVASISDGGSN TYYSDIIKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRHGAFDYWGQGTL VTVSS
960.	PM07F8-HCDR1	人工	アミノ酸	DYYMS
961.	PM07F8-HCDR2	人工	アミノ酸	SISDGGSNTYYSDIIKG
962.	PM07F8-HCDR3	人工	アミノ酸	GFPLLRHGAFDY
963.	PM07F8-H	人工	ヌクレオ	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCGGACTGGTGAAGCCTGGCGAGTCCCTG

			チド	AGGCTGTCCTGTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCGACTACTACATGAGCTGGGT CCGCCAGGCCCCTGGGAAGGGGCTGGAATGGGTGGCCTCCATCTCCGACGGCGG CTCCAACACCTACTACTCCGACATCATCAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACA ACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAAGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGCGCCCGGGGCTTCCCTCTGCTGAGACACGGCGCCTTCGATTACT GGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
964.	PM07F8-L	人工	アミノ酸	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQAPKSLIYSATYRYSDV PSRFSGSASGTDFTLTISSVQSEDFATYYCQQYNSYPYTFGGGTKLEIK
965.	PM07F8-LCDR1	人工	アミノ酸	RASQNVDTNVA
966.	PM07F8-LCDR2	人工	アミノ酸	SATYRYS
967.	PM07F8-LCDR3	人工	アミノ酸	QQYNSYPYT
968.	PM07F8-L	人工	ヌクレオチド	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCAGCTCCCTGTCCGCCTCCGTGGGCGACAGAG TGACCATCACCTGCAGGGCCTCCCAGAACGTGGACACCAACGTGGCCTGGTATCA GCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTAAGTCCCTGATCTACTCCGCCACCTACCGGTAC TCTGACGTGCCTTCCCGGTTCTCCGGCTCCGCGTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCTCCAGCGTGCAGTCTGAGGACTTCGCCACGTACTACTGCCAGCAGTACAAC TCCTACCCTTACACCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGGAAATCAAG
969.	PM07F8-HL	人工	アミノ酸	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMSWVRQAPGKGLEWVASISDGGSN TYYSDIIKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRHGAFDYWGQGTL VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWY QQKPGQAPKSLIYSATYRYSDVPSRFSGSASGTDFTLTISSVQSEDFATYYCQQYNSYP YTFGGGTKLEIK
970.	PM07F8-HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCGGACTGGTGAAGCCTGGCGAGTCCCTG AGGCTGTCCTGTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCGACTACTACATGAGCTGGGT CCGCCAGGCCCCTGGGAAGGGGCTGGAATGGGTGGCCTCCATCTCCGACGGCGG CTCCAACACCTACTACTCCGACATCATCAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACA ACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAAGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGCGCCCGGGGCTTCCCTCTGCTGAGACACGGCGCCTTCGATTACT GGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCG GCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCCAGATGACCCAGTCCCCCAGCTCCCT GTCCGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGCAGGGCCTCCCAGAACGTG GACACCAACGTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTAAGTCCCTGA TCTACTCCGCCACCTACCGGTACTCTGACGTGCCTTCCCGGTTCTCCGGCTCCGCG TCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCGTGCAGTCTGAGGACTTCGCCAC GTACTACTGCCAGCAGTACAACTCCTACCCTTACACCTTCGGCGGAGGGACCAAGC TGGAAATCAAG
971.	PM07F8 HL X I2C HL	人工	アミノ酸	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMSWVRQAPGKGLEWVASISDGGSN TYYSDIIKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRHGAFDYWGQGTL VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWY QQKPGQAPKSLIYSATYRYSDVPSRFSGSASGTDFTLTISSVQSEDFATYYCQQYNSYP YTFGGGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLG GKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
972.	PM07F8 HL X I2C HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCGGACTGGTGAAGCCTGGCGAGTCCCTG AGGCTGTCCTGTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCGACTACTACATGAGCTGGGT CCGCCAGGCCCCTGGGAAGGGGCTGGAATGGGTGGCCTCCATCTCCGACGGCGG CTCCAACACCTACTACTCCGACATCATCAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACA ACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAAGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGCGCCCGGGGCTTCCCTCTGCTGAGACACGGCGCCTTCGATTACT GGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCG GCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCCAGATGACCCAGTCCCCCAGCTCCCT GTCCGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGCAGGGCCTCCCAGAACGTG GACACCAACGTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTAAGTCCCTGA TCTACTCCGCCACCTACCGGTACTCTGACGTGCCTTCCCGGTTCTCCGGCTCCGCG TCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCGTGCAGTCTGAGGACTTCGCCAC GTACTACTGCCAGCAGTACAACTCCTACCCTTACACCTTCGGCGGAGGGACCAAGC TGGAAATCAAGTCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGG AGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCA CCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAA TGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAG TGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAA TGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAAC TTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCAC CGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCT CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCAC ACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGG TCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTC GCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCC TCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGG TACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
973.	PM07F8-H 最適化されたコドン	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCGGACTGGTCAAGCCTGGCGAGTCCCTGA GACTGTCTTGCGCTGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCGACTACTACATGTCCTGGGTC CGCCAGGCTCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCTCCATCTCCGACGGCGGCT CCAACACCTACTACTCCGACATCATCAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGGGACAAC GCCAAGAACTCCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAAGGCCGAGGACACCGCCG TGTACTACTGCGCCAGGGGCTTCCCACTGCTGAGACACGGCGCCTTCGATTACTGG GGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTGTCCTCT
974.	PM07F8-H 最適化されたコドン	人工	ヌクレオチド	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCATCCTCCCTGTCTGCCTCCGTGGGCGACAGAGT GACCATCACATGCCGGGCCTCCCAGAACGTGGACACCAACGTGGCATGGTATCAG CAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTAAGTCCCTGATCTACTCTGCCACCTACCGGTACTC CGACGTGCCCTCCAGGTTCTCTGGCTCCGCCTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCA TCTCTTCCGTGCAGTCCGAGGACTTCGCTACCTACTACTGCCAGCAGTACAACTCC TACCCTTACACCTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAG
975.	PM07F8-H 最適化されたコドン	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCGGACTGGTCAAGCCTGGCGAGTCCCTGA GACTGTCTTGCGCTGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCGACTACTACATGTCCTGGGTC CGCCAGGCTCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCTCCATCTCCGACGGCGGCT CCAACACCTACTACTCCGACATCATCAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGGGACAAC GCCAAGAACTCCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAAGGCCGAGGACACCGCCG

10

20

30

40

				TGTACTACTGCGCCAGGGGCTTCCCACTGCTGAGACACGGCGCCTTCGATTACTGG GGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTGTCCTCTGGCGGAGGCGGAAGTGGAGGCGGA GGAAGCGGAGGCGGCGGATCCGACATCCAGATGACCCAGTCCCCATCCTCCCTGT CTGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACATGCCGGGCCTCCCAGAACGTGGA CACCAACGTGGCATGGTATCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTAAGTCCCTGATC TACTCTGCCACCTACCGGTACTCCGACGTGCCCTCCAGGTTCTCTGGCTCCGCCTC TGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCTTCCGTGCAGTCCGAGGACTTCGCTACCT ACTACTGCCAGCAGTACAACTCCTACCCTTACACCTTCGGCGGAGGCACCAAGCTG GAAATCAAG
976.	PM07F8 HL x I2C HL 最適化されたコドン	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCGGACTGGTCAAGCCTGGCGAGTCCCTGA GACTGTCTTGCGCTGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCGACTACTACATGTCCTGGGTC CGCCAGGCTCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCTCCATCTCCGACGGCGGCT CCAACACCTACTACTCCGACATCATCAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGGGACAAC GCCAAGAACTCCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAAGGCCGAGGACACCGCCG TGTACTACTGCGCCAGGGGCTTCCCACTGCTGAGACACGGCGCCTTCGATTACTGG GGCCAGGGCACCCTGGTCACAGTGTCCTCTGGCGGAGGCGGAAGTGGAGGCGGA GGAAGCGGAGGCGGCGGATCCGACATCCAGATGACCCAGTCCCCATCCTCCCTGT CTGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACATGCCGGGCCTCCCAGAACGTGGA CACCAACGTGGCATGGTATCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTAAGTCCCTGATC TACTCTGCCACCTACCGGTACTCCGACGTGCCCTCCAGGTTCTCTGGCTCCGCCTC TGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCTTCCGTGCAGTCCGAGGACTTCGCTACCT ACTACTGCCAGCAGTACAACTCCTACCCTTACACCTTCGGCGGAGGCACCAAGCTG GAAATCAAGTCCGGCGGAGGGGGCTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAAAGCGGAGGG GGACTGGTGCAGCCCGGGGGAAGTCTGAAGCTGTCCTGTGCCGCCAGCGGCTTTA CCTTCAACAAGTACGCCATGAATTGGGTCCGACAGGCCCCAGGGAAAGGCCTGGA ATGGGTGGCACGGATCCGGTCCAAGTACAACAACTACGCCACCTACTACGCTGACT CCGTGAAGGACAGATTCACCATCAGCCGGGACGACTCTAAGAACACCGCCTATCTG CAGATGAACAACCTGAAAACCGAGGATACAGCTGTGTACTATTGTGTGCGGCACGG CAACTTCGGCAACTCCTACATCTCCTACTGGGCCTATTGGGGACAGGGAACACTGG TCACCGTGTCTAGCGGAGGTGGCGGAAGTGGGGGAGGCGGATCTGGCGGTGGCG GATCCCAGACCGTGGTCACCCAGGAACCTTCCCTGACCGTCTCCCCAGGCGGCAC CGTGACCCTGACCTGTGGCTCCTCTACCGGCGCTGTGACCTCCGGCAACTACCCTA ACTGGGTGCAGCAGAAACCCGGACAGGCTCCTAGAGGCCTGATCGGCGGCACCAA GTTTCTGGCCCCTGGCACCCCTGCCAGATTCTCCGGCTCCCTGCTGGGAGGCAAG GCCGCTCTGACCCTGTCTGGCGTGCAGCCTGAGGACGAGGCCGAGTACTACTGTG TGCTGTGGTACTCCAACAGATGGGTGTTCGGAGGCGGCACAAAGCTGACCGTGCT G
977.	PM07E5-H	人工	アミノ酸	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWVRQAPGKGLEWVASISDGGSN TYYSDIIKGRFTISRDNAKNNLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGFPLLRHGAIDYWGQGTL VTVSS
978.	PM07E5-HCDR1	人工	アミノ酸	DYYMS
979.	PM07E5-HCDR2	人工	アミノ酸	SISDGGSNTYYSDIIKG
980.	PM07E5-HCDR3	人工	アミノ酸	GFPLLRHGAIDY
981.	PM07E5-H	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCGGACTGGTGAAGCCTGGCGGGTCCCTG AGGCTGTCCTGTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCGACTACTACATGAGCTGGGT CCGCCAGGCCCCTGGGAAGGGGCTGGAATGGGTGGCCTCCATCTCCGACGGCGG CTCCAACACCTACTACTCCGACATCATCAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGAGACA ACGCCAAGAACAATCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGCGCCCGGGGCTTCCCTCTGCTGAGACACGGCGCCATCGATTACT GGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
982.	PM07E5-L	人工	アミノ酸	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQAPKSLIYSATYRYSDV PSRFSGSASGTDFTLTISSVQSEDFATYYCQQYNSYPYTFGGGTKLEIK
983.	PM07E5-LCDR1	人工	アミノ酸	RASQNVDTNVA
984.	PM07E5-LCDR2	人工	アミノ酸	SATYRYS
985.	PM07E5-LCDR3	人工	アミノ酸	QQYNSYPYT
986.	PM07E5-L	人工	ヌクレオチド	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCAGCTCCCTGTCCGCCTCCGTGGGCGACAGAG TGACCATCACCTGCAGGGCCTCCCAGAACGTGGACACCAACGTGGCCTGGTATCA GCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTAAGTCCCTGATCTACTCCGCCACCTACCGGTAC TCTGACGTGCCTTCCCGGTTCTCCGGCTCCGCGTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCTCCAGCGTGCAGTCTGAGGACTTCGCCACGTACTACTGCCAGCAGTACAAC TCCTACCCTTACACCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGGAAATCAAG
987.	PM07E5-HL	人工	アミノ酸	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWVRQAPGKGLEWVASISDGGSN TYYSDIIKGRFTISRDNAKNNLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGFPLLRHGAIDYWGQGTL VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWY QQKPGQAPKSLIYSATYRYSDVPSRFSGSASGTDFTLTISSVQSEDFATYYCQQYNSYP YTFGGGTKLEIK
988.	PM07E5-HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCGGACTGGTGAAGCCTGGCGGGTCCCTG AGGCTGTCCTGTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCGACTACTACATGAGCTGGGT CCGCCAGGCCCCTGGGAAGGGGCTGGAATGGGTGGCCTCCATCTCCGACGGCGG CTCCAACACCTACTACTCCGACATCATCAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGAGACA ACGCCAAGAACAATCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGCGCCCGGGGCTTCCCTCTGCTGAGACACGGCGCCATCGATTACT GGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCG GCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCCAGATGACCCAGTCCCCCAGCTCCCT GTCCGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGCAGGGCCTCCCAGAACGTG GACACCAACGTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTAAGTCCCTGA TCTACTCCGCCACCTACCGGTACTCTGACGTGCCTTCCCGGTTCTCCGGCTCCGCG TCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCGTGCAGTCTGAGGACTTCGCCAC GTACTACTGCCAGCAGTACAACTCCTACCCTTACACCTTCGGCGGAGGGACCAAGC TGGAAATCAAG
989.	PM07E5 HL X I2C HL	人工	アミノ酸	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWVRQAPGKGLEWVASISDGGSN TYYSDIIKGRFTISRDNAKNNLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGFPLLRHGAIDYWGQGTL VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWY QQKPGQAPKSLIYSATYRYSDVPSRFSGSASGTDFTLTISSVQSEDFATYYCQQYNSYP YTFGGGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVS PGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLG GKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
990.	PM07E5 HL X I2C	人工	ヌクレオ	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCGGACTGGTGAAGCCTGGCGGGTCCCTG

	HL		チド	AGGCTGTCCTGTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCGACTACTACATGAGCTGGGT CCGCCAGGCCCCTGGGAAGGGGCTGGAATGGGTGGCCTCCATCTCCGACGGCGG CTCCAACACCTACTACTCCGACATCATCAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGAGACA ACGCCAAGAACAATCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGCGCCCGGGGCTTCCCTCTGCTGAGACACGGCGCCATCGATTACT GGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCG GCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCCAGATGACCCAGTCCCCCAGCTCCCT GTCCGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGCAGGGCCTCCCAGAACGTG GACACCAACGTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTAAGTCCCTGA TCTACTCCGCCACCTACCGGTACTCTGACGTGCCTTCCCGGTTCTCCGGCTCCGCG TCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCGTGCAGTCTGAGGACTTCGCCAC GTACTACTGCCAGCAGTACAACTCCTACCCTTACACCTTCGGCGGAGGGACCAAGC TGGAAATCAAGTCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGG AGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCA CCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAA TGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAG TGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAA TGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAAC TTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCAC CGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCT CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCAC ACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGG TCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTC GCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCC TCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGG TACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
991.	PM07D3-H	人工	アミノ酸	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMSWVRQAPGKGLEWVASISDGGSN TYYSDIIKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRHGAIDYWGQGTLV TVSS
992.	PM07D3-HCDR1	人工	アミノ酸	DYYMS
993.	PM07D3-HCDR2	人工	アミノ酸	SISDGGSNTYYSDIIKG
994.	PM07D3-HCDR3	人工	アミノ酸	GFPLLRHGAIDY
995.	PM07D3-H	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCGGACTGGTGAAGCCTGGCGAGTCCCTG AGGCTGTCCTGTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCGACTACTACATGAGCTGGGT CCGCCAGGCCCCTGGGAAGGGGCTGGAATGGGTGGCCTCCATCTCCGACGGCGG CTCCAACACCTACTACTCCGACATCATCAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGAGACA ACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAAGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGCGCCCGGGGCTTCCCTCTGCTGAGACACGGCGCCATCGATTACT GGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
996.	PM07D3-L	人工	アミノ酸	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQQKPGQAPKSLIYSATYRYSDV PSRFSGSASGTDFTLTISSVQSEDFATYYCQQYNSYPYTFGGGTKLEIK
997.	PM07D3-LCDR1	人工	アミノ酸	RASQNVDTNVA
998.	PM07D3-LCDR2	人工	アミノ酸	SATYRYS
999.	PM07D3-LCDR3	人工	アミノ酸	QQYNSYPYT
1000.	PM07D3-L	人工	ヌクレオチド	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCAGCTCCCTGTCCGCCTCCGTGGGCGACAGAG TGACCATCACCTGCAGGGCCTCCCAGAACGTGGACACCAACGTGGCCTGGTATCA GCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTAAGTCCCTGATCTACTCCGCCACCTACCGGTAC TCTGACGTGCCTTCCCGGTTCTCCGGCTCCGCGTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCTCCAGCGTGCAGTCTGAGGACTTCGCCACGTACTACTGCCAGCAGTACAAC TCCTACCCTTACACCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGGAAATCAAG
1001.	PM07D3-HL	人工	アミノ酸	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMSWVRQAPGKGLEWVASISDGGSN TYYSDIIKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRHGAIDYWGQGTLV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQ QKPGQAPKSLIYSATYRYSDVPSRFSGSASGTDFTLTISSVQSEDFATYYCQQYNSYPY TFGGGTKLEIK
1002.	PM07D3-HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCGGACTGGTGAAGCCTGGCGAGTCCCTG AGGCTGTCCTGTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCGACTACTACATGAGCTGGGT CCGCCAGGCCCCTGGGAAGGGGCTGGAATGGGTGGCCTCCATCTCCGACGGCGG CTCCAACACCTACTACTCCGACATCATCAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGAGACA ACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAAGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGCGCCCGGGGCTTCCCTCTGCTGAGACACGGCGCCATCGATTACT GGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCG GCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCCAGATGACCCAGTCCCCCAGCTCCCT GTCCGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGCAGGGCCTCCCAGAACGTG GACACCAACGTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTAAGTCCCTGA TCTACTCCGCCACCTACCGGTACTCTGACGTGCCTTCCCGGTTCTCCGGCTCCGCG TCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCGTGCAGTCTGAGGACTTCGCCAC GTACTACTGCCAGCAGTACAACTCCTACCCTTACACCTTCGGCGGAGGGACCAAGC TGGAAATCAAG
1003.	PM07D3 HL X I2C HL	人工	アミノ酸	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMSWVRQAPGKGLEWVASISDGGSN TYYSDIIKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRHGAIDYWGQGTLV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTNVAWYQ QKPGQAPKSLIYSATYRYSDVPSRFSGSASGTDFTLTISSVQSEDFATYYCQQYNSYPY TFGGGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYC VRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
1004.	PM07D3 HL X I2C HL	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCGGACTGGTGAAGCCTGGCGAGTCCCTG AGGCTGTCCTGTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCGACTACTACATGAGCTGGGT CCGCCAGGCCCCTGGGAAGGGGCTGGAATGGGTGGCCTCCATCTCCGACGGCGG CTCCAACACCTACTACTCCGACATCATCAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGAGACA ACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAAGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGCGCCCGGGGCTTCCCTCTGCTGAGACACGGCGCCATCGATTACT GGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCG GCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCCAGATGACCCAGTCCCCCAGCTCCCT GTCCGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGCAGGGCCTCCCAGAACGTG GACACCAACGTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTAAGTCCCTGA TCTACTCCGCCACCTACCGGTACTCTGACGTGCCTTCCCGGTTCTCCGGCTCCGCG TCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCGTGCAGTCTGAGGACTTCGCCAC

10 20 30 40

				GTACTACTGCCAGCAGTACAACTCCTACCCTTACACCTTCGGCGGAGGGACCAAGC TGGAAATCAAGTCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGG AGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCA CCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAA TGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAG TGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAA TGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAAC TTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCAC CGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCT CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCAC ACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGG TCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTC GCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCC TCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGG TACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
1005.	PM26C9-H	人工	アミノ酸	QVQLVQSGPEVVKPGASVKVSCKASGYTFTGYVMHWVRQTPGQRLEWIGYINPYNDV TRYNGKFKGRVTITSDKSSSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGENWYYFDSWGRGTLVT VSS
1006.	PM26C9-HCDR1	人工	アミノ酸	GYVMH
1007.	PM26C9-HCDR2	人工	アミノ酸	YINPYNDVTRYNGKFKG
1008.	PM26C9-HCDR3	人工	アミノ酸	GENWYYFDS
1009.	PM26C9-H	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCCGGCCCTGAGGTGGTGAAGCCTGGCGCCTCCGTGA AGGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTCACCGGCTACGTGATGCACTGGGT GAGACAGACACCCGGCCAGCGGCTGGAATGGATCGGCTACATCAACCCTTACAAC GACGTGACCCGGTACAACGGCAAGTTCAAGGGCAGAGTCACCATTACCAGCGACA AGTCCTCCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCAGCCTGAGGTCTGAGGACACCGC CGTGTACTACTGCGCCAGGGGCGAGAACTGGTACTACTTCGACTCCTGGGGCAGA GGCACTCTGGTCACCGTCTCCTCC
1010.	PM26C9-L	人工	アミノ酸	DVVMTQSPLSLAVTLGQPASISCRASESIDSYDNTFMHWYQQRPGQSPSLLIYRASILQ SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCHQSIEDPYTFGGGTKLEIK
1011.	PM26C9-LCDR1	人工	アミノ酸	RASESIDSYDNTFMH
1012.	PM26C9-LCDR2	人工	アミノ酸	RASILQS
1013.	PM26C9-LCDR3	人工	アミノ酸	HQSIEDPYT
1014.	PM26C9-L	人工	ヌクレオチド	GACGTCGTGATGACCCAGTCTCCACTCTCCCTGGCTGTGACTCTGGGCCAGCCGG CCTCCATCTCTTGCCGGGCCTCCGAGTCCATCGACTCCTACGACAACACCTTCATG CACTGGTATCAGCAGAGGCCTGGCCAGTCTCCTAGCCTGCTGATCTACCGGGCCT CTATCCTGCAATCCGGCGTCCCTGACCGGTTCTCCGGCTCTGGCTCCGGTACCGA CTTCACCCTGAAAATCTCCCGTGTGGAGGCCGAGGACGTGGGCGTCTACTACTGC CACCAGTCCATCGAGGACCCTTACACCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGGAAATCA AG
1015.	PM26C9-LH	人工	アミノ酸	DVVMTQSPLSLAVTLGQPASISCRASESIDSYDNTFMHWYQQRPGQSPSLLIYRASILQ SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCHQSIEDPYTFGGGTKLEIKGGGGSG GGGSGGGGSQVQLVQSGPEVVKPGASVKVSCKASGYTFTGYVMHWVRQTPGQRLE WIGYINPYNDVTRYNGKFKGRVTITSDKSSSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGENWYYF DSWGRGTLVTVSS
1016.	PM26C9-LH	人工	ヌクレオチド	GACGTCGTGATGACCCAGTCTCCACTCTCCCTGGCTGTGACTCTGGGCCAGCCGG CCTCCATCTCTTGCCGGGCCTCCGAGTCCATCGACTCCTACGACAACACCTTCATG CACTGGTATCAGCAGAGGCCTGGCCAGTCTCCTAGCCTGCTGATCTACCGGGCCT CTATCCTGCAATCCGGCGTCCCTGACCGGTTCTCCGGCTCTGGCTCCGGTACCGA CTTCACCCTGAAAATCTCCCGTGTGGAGGCCGAGGACGTGGGCGTCTACTACTGC CACCAGTCCATCGAGGACCCTTACACCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGGAAATCA AGGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGGTGC AGCTGGTCCAGTCCGGCCCTGAGGTGGTGAAGCCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTC CTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTCACCGGCTACGTGATGCACTGGGTGAGACAG ACACCCGGCCAGCGGCTGGAATGGATCGGCTACATCAACCCTTACAACGACGTGA CCCGGTACAACGGCAAGTTCAAGGGCAGAGTCACCATTACCAGCGACAAGTCCTCC TCCACCGCCTACATGGAACTGTCCAGCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTGTACTA CTGCGCCAGGGGCGAGAACTGGTACTACTTCGACTCCTGGGGCAGAGGCACTCTG GTCACCGTCTCCTCC
1017.	PM26C9 LH X I2C HL	人工	アミノ酸	DVVMTQSPLSLAVTLGQPASISCRASESIDSYDNTFMHWYQQRPGQSPSLLIYRASILQ SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCHQSIEDPYTFGGGTKLEIKGGGGSG GGGSGGGGSQVQLVQSGPEVVKPGASVKVSCKASGYTFTGYVMHWVRQTPGQRLE WIGYINPYNDVTRYNGKFKGRVTITSDKSSSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGENWYYF DSWGRGTLVTVSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTV SPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
1018.	PM26C9 LH X I2C HL	人工	ヌクレオチド	GACGTCGTGATGACCCAGTCTCCACTCTCCCTGGCTGTGACTCTGGGCCAGCCGG CCTCCATCTCTTGCCGGGCCTCCGAGTCCATCGACTCCTACGACAACACCTTCATG CACTGGTATCAGCAGAGGCCTGGCCAGTCTCCTAGCCTGCTGATCTACCGGGCCT CTATCCTGCAATCCGGCGTCCCTGACCGGTTCTCCGGCTCTGGCTCCGGTACCGA CTTCACCCTGAAAATCTCCCGTGTGGAGGCCGAGGACGTGGGCGTCTACTACTGC CACCAGTCCATCGAGGACCCTTACACCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGGAAATCA AGGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGGTGC AGCTGGTCCAGTCCGGCCCTGAGGTGGTGAAGCCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTC CTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTCACCGGCTACGTGATGCACTGGGTGAGACAG ACACCCGGCCAGCGGCTGGAATGGATCGGCTACATCAACCCTTACAACGACGTGA CCCGGTACAACGGCAAGTTCAAGGGCAGAGTCACCATTACCAGCGACAAGTCCTCC TCCACCGCCTACATGGAACTGTCCAGCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTGTACTA CTGCGCCAGGGGCGAGAACTGGTACTACTTCGACTCCTGGGGCAGAGGCACTCTG GTCACCGTCTCCTCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAG GAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTC ACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGA ATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAA ATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAA CTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCA CCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTC TCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCA

				CACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGG GTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCT CGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCC CTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATG GTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
1019.	PM26H4-H	人工	アミノ酸	QVQLVQSGPEVVKPGASVKVSCKASGYTFTGYVLHWVKQTPGQRLEWIGYINPYNDVT RYNGKFKGRVTITSDTSASTAYMELSGLTSEDTAVYYCARGENWYYFDSWGRGTLVTV SS
1020.	PM26H4-HCDR1	人工	アミノ酸	GYVLH
1021.	PM26H4-HCDR2	人工	アミノ酸	YINPYNDVTRYNGKFKG
1022.	PM26H4-HCDR3	人工	アミノ酸	GENWYYFDS
1023.	PM26H4-H	人工	ヌクレオチド	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCCGGCCCTGAGGTGGTGAAGCCTGGCGCCTCCGTGA AGGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTCACCGGCTACGTGCTGCACTGGGT GAAACAGACACCCGGCCAGCGGCTGGAATGGATCGGCTACATCAACCCTTACAAC GACGTGACCCGGTACAACGGCAAGTTCAAGGGCAGAGTCACCATTACCAGCGACA CGTCCGCCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCGGCCTGACGTCTGAGGACACCGC CGTGTATTACTGCGCCAGGGGCGAGAACTGGTACTACTTCGACTCCTGGGGCAGA GGCACTCTGGTCACCGTCTCCTCC
1024.	PM26H4-L	人工	アミノ酸	DVVMTQSPLSLAVTLGQRASISCRASESIDSYGNTFMHWYQQRPGQSPRLLIYRASILE SGVPARFSGSGSGTDFTLAISRVEAEDVGVYYCHQSIEDPYTFGGGTKLEIK
1025.	PM26H4-LCDR1	人工	アミノ酸	RASESIDSYGNTFMH
1026.	PM26H4-LCDR2	人工	アミノ酸	RASILES
1027.	PM26H4-LCDR3	人工	アミノ酸	HQSIEDPYT
1028.	PM26H4-L	人工	ヌクレオチド	GACGTCGTGATGACCCAGTCTCCACTCTCCCTGGCTGTGACTCTGGGCCAGCGGG CCTCCATCTCTTGCCGGGCCTCCGAGTCCATCGACTCCTACGGCAACACCTTCATG CACTGGTATCAGCAGAGGCCTGGCCAGTCTCCTCGCCTGCTGATCTACCGGGCCT CTATCCTGGAATCCGGCGTCCCTGCCCGGTTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGA CTTCACCCTGGCAATCTCCCGTGTGGAGGCCGAGGACGTGGGCGTCTACTACTGC CACCAGTCCATCGAGGACCCTTACACCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGGAAATCA AG
1029.	PM26H4-LH	人工	アミノ酸	DVVMTQSPLSLAVTLGQRASISCRASESIDSYGNTFMHWYQQRPGQSPRLLIYRASILE SGVPARFSGSGSGTDFTLAISRVEAEDVGVYYCHQSIEDPYTFGGGTKLEIKGGGGSG GGGSGGGGSQVQLVQSGPEVVKPGASVKVSCKASGYTFTGYVLHWVKQTPGQRLEW IGYINPYNDVTRYNGKFKGRVTITSDTSASTAYMELSGLTSEDTAVYYCARGENWYYFD SWGRGTLVTVSS
1030.	PM26H4-LH	人工	ヌクレオチド	GACGTCGTGATGACCCAGTCTCCACTCTCCCTGGCTGTGACTCTGGGCCAGCGGG CCTCCATCTCTTGCCGGGCCTCCGAGTCCATCGACTCCTACGGCAACACCTTCATG CACTGGTATCAGCAGAGGCCTGGCCAGTCTCCTCGCCTGCTGATCTACCGGGCCT CTATCCTGGAATCCGGCGTCCCTGCCCGGTTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGA CTTCACCCTGGCAATCTCCCGTGTGGAGGCCGAGGACGTGGGCGTCTACTACTGC CACCAGTCCATCGAGGACCCTTACACCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGGAAATCA AGGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGGTGC AGCTGGTCCAGTCCGGCCCTGAGGTGGTGAAGCCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTC CTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTCACCGGCTACGTGCTGCACTGGGTGAAACAG ACACCCGGCCAGCGGCTGGAATGGATCGGCTACATCAACCCTTACAACGACGTGA CCCGGTACAACGGCAAGTTCAAGGGCAGAGTCACCATTACCAGCGACACGTCCGC CTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCGGCCTGACGTCTGAGGACACCGCCGTGTATT ACTGCGCCAGGGGCGAGAACTGGTACTACTTCGACTCCTGGGGCAGAGGCACTCT GGTCACCGTCTCCTCC
1031.	PM26H4 LH X I2C HL	人工	アミノ酸	DVVMTQSPLSLAVTLGQRASISCRASESIDSYGNTFMHWYQQRPGQSPRLLIYRASILE SGVPARFSGSGSGTDFTLAISRVEAEDVGVYYCHQSIEDPYTFGGGTKLEIKGGGGSG GGGSGGGGSQVQLVQSGPEVVKPGASVKVSCKASGYTFTGYVLHWVKQTPGQRLEW IGYINPYNDVTRYNGKFKGRVTITSDTSASTAYMELSGLTSEDTAVYYCARGENWYYFD SWGRGTLVTVSSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTV SPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
1032.	PM26H4 LH X I2C HL	人工	ヌクレオチド	GACGTCGTGATGACCCAGTCTCCACTCTCCCTGGCTGTGACTCTGGGCCAGCGGG CCTCCATCTCTTGCCGGGCCTCCGAGTCCATCGACTCCTACGGCAACACCTTCATG CACTGGTATCAGCAGAGGCCTGGCCAGTCTCCTCGCCTGCTGATCTACCGGGCCT CTATCCTGGAATCCGGCGTCCCTGCCCGGTTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGA CTTCACCCTGGCAATCTCCCGTGTGGAGGCCGAGGACGTGGGCGTCTACTACTGC CACCAGTCCATCGAGGACCCTTACACCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGGAAATCA AGGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGGTGC AGCTGGTCCAGTCCGGCCCTGAGGTGGTGAAGCCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTC CTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTCACCGGCTACGTGCTGCACTGGGTGAAACAG ACACCCGGCCAGCGGCTGGAATGGATCGGCTACATCAACCCTTACAACGACGTGA CCCGGTACAACGGCAAGTTCAAGGGCAGAGTCACCATTACCAGCGACACGTCCGC CTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCGGCCTGACGTCTGAGGACACCGCCGTGTATT ACTGCGCCAGGGGCGAGAACTGGTACTACTTCGACTCCTGGGGCAGAGGCACTCT GGTCACCGTCTCCTCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGA GGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATT CACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGG AATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTC AGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACA AATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGA ACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTC ACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTT CTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTC ACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTG GGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCC TCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGC CCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTAT GGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
1033.	huPSMArat140-169	人工	ヌクレオチド	ATGTGGAATCTGCTTCACGAAACAGACTCGGCTGTCGCCACCGCGCGGCGCCCGC GGTGGCTGTGCGCCGGGGCGCTGGTCCTGGCGGGTGGATTCTTTCTCCTGGGCTT CCTCTTTGGGTGGTTTATCAAATCCTCCAACGAAGCTACTAATATTACTCCAAAACAT AATATGAAGGCATTTTTGGACGAATTGAAAGCCGAGAACATCAAAAAGTTCTTATAC

				AATTTTACCCAGATACCACACTTAGCAGGAACCGAACAAAACTTCCAGCTTGCAAAA CAAATTCAATCTCAGTGGAAAGAGTTTGGCCTGGACTCTGTTGAGCTGGCACATTAT GACGTCCTGTTGTCTTACCCAAATAAAACTCATCCCAATTACATCTCAATCATTAATG AAGACGGAAATGAGATCTTCAAAACATCATTAGCTGAACTGTCACCCCCGGGATATG AGAACATATCAGATGTAGTGCCACCATACAGTGCCTTCTCTCCACAAGGGACACCC GAGGGGGACCTAGTGTATGTGAACTATGCACGGACTGAAGACTTTTTTAAATTGGA GCGGGACATGAAGATCAATTGCTCCGGGAAAATTGTGATTGCCAGATACGGGAAAG TTTTTAGAGGAAATAAAGTTAAAAATGCTCAGCTGGCAGGCGCCAAAGGAGTGATTC TCTACTCTGACCCTGCTGATTACTTTGCTCCCGGGGTGAAGTCATATCCAGATGGCT GGAATCTTCCCGGAGGTGGTGTGCAGCGTGGAAACATCCTAAATCTCAATGGTGCA GGCGACCCTCTCACCCCAGGTTACCCCGCAAATGAATACGCTTATAGGCGGGGAAT TGCAGAAGCTGTTGGTCTGCCAAGTATTCCAGTTCATCCAATCGGATACTATGACGC ACAGAAGCTGCTAGAAAAGATGGGTGGCTCCGCACCACCAGACAGCAGCTGGAGG GGAAGTCTCAAGGTGCCCTACAACGTTGGACCTGGATTTACTGGAAATTTTTCTACA CAGAAAGTCAAAATGCACATCCATTCTACCAATGAGGTGACAAGAATCTACAATGTG ATCGGTACTCTCAGGGGAGCAGTGGAGCCAGACAGGTATGTCATTCTCGGAGGTC ACCGCGACTCATGGGTCTTTGGTGGTATCGACCCTCAGAGCGGAGCAGCTGTGGT TCATGAAATCGTGAGGAGCTTCGGAACACTGAAGAAGGAAGGCTGGAGACCTAGG AGAACAATCTTGTTTGCAAGTTGGGATGCAGAGGAATTTGGTCTGCTTGGTTCTACC GAGTGGGCAGAAGAGAACTCAAGACTCCTGCAAGAGCGTGGAGTGGCTTATATCAA TGCTGACTCCTCTATAGAAGGCAACTACACCCTGAGAGTTGACTGTACACCCCTGAT GTACAGTTTGGTACACAATCTAACAAAAGAACTGAAAAGCCCCGATGAAGGCTTCGA AGGCAAATCCCTTTATGAAAGCTGGACTAAAAAGAGTCCTTCCCCTGAGTTCAGTGG AATGCCCAGGATCAGCAAATTGGGCTCTGGAAATGACTTTGAGGTGTTTTTCCAACG ACTGGGAATTGCTTCCGGCAGAGCACGCTATACTAAAAACTGGGAAACAAATAAATT CAGTGGCTATCCCCTGTATCACAGCGTCTATGAAACCTATGAGTTGGTCGAAAAGTT TTACGATCCAATGTTCAAATATCACCTGACTGTGGCTCAGGTTCGAGGCGGGATGG TGTTCGAGCTAGCCAACTCCATAGTGCTGCCTTTTGATTGCCGAGATTATGCCGTAG TTTTAAGGAAGTATGCTGATAAAATCTACAGCATTTCTATGAAGCATCCACAGGAGA TGAAGACATATAGTGTATCATTCGATTCACTTTTCTCTGCAGTGAAGAATTTTACCGA AATTGCTTCTAAGTTTAGTGAGAGGCTCCAGGACTTCGACAAAAGCAATCCAATAGT ATTGAGAATGATGAACGATCAACTGATGTTTCTGGAGAGAGCATTTATCGATCCATT AGGCTTACCAGACCGCCCTTTTTATAGACATGTCATCTACGCTCCAAGCAGTCACAA CAAGTACGCAGGGGAGTCCTTCCCAGGAATCTATGATGCCCTGTTTGACATTGAAA GCAAGGTGGACCCTTCTAAGGCCTGGGGCGAAGTGAAGAGGCAGATTTATGTGGC AGCCTTCACCGTGCAGGCAGCCGCAGAGACCTTGAGTGAGGTAGCCTCCGGGGAT TACAAGGACGACGATGACAAGTAA
1034.	huPSMArat140-169	人工	アミノ酸	MWNLLHETDSAVATARRPRWLCAGALVLAGGFFLLGFLFGWFIKSSNEATNITPKHNM KAFLDELKAENIKKFLYNFTQIPHLAGTEQNFQLAKQIQSQWKEFGLDSVELAHYDVLLS YPNKTHPNYISIINEDGNEIFKTSLAELSPPGYENISDVVPPYSAFSPQGTPEGDLVYVNY ARTEDFFKLERDMKINCSGKIVIARYGKVFRGNKVKNAQLAGAKGVILYSDPADYFAPG VKSYPDGWNLPGGGVQRGNILNLNGAGDPLTPGYPANEYAYRRGIAEAVGLPSIPVHPI GYYDAQKLLEKMGGSAPPDSSWRGSLKVPYNVGPGFTGNFSTQKVKMHIHSTNEVTRI YNVIGTLRGAVEPDRYVILGGHRDSWVFGGIDPQSGAAVVHEIVRSFGTLKKEGWRPR RTILFASWDAEEFGLLGSTEWAEENSRLLQERGVAYINADSSIEGNYTLRVDCTPLMYS LVHNLTKELKSPDEGFEGKSLYESWTKKSPSPEFSGMPRISKLGSGNDFEVFFQRLGIA SGRARYTKNWETNKFSGYPLYHSVYETYELVEKFYDPMFKYHLTVAQVRGGMVFELA NSIVLPFDCRDYAVVLRKYADKIYSISMKHPQEMKTYSVSFDSLFSAVKNFTEIASKFSE RLQDFDKSNPIVLRMMNDQLMFLERAFIDPLGLPDRPFYRHVIYAPSSHNKYAGESFPGI YDALFDIESKVDPSKAWGEVKRQIYVAAFTVQAAAETLSEVASGDYKDDDDK
1035.	huPSMArat191-258	人工	ヌクレオチド	ATGTGGAATCTGCTTCACGAAACAGACTCGGCTGTCGCCACCGCGCGGCGCCCGC GGTGGCTGTGCGCCGGGGCGCTGGTCCTGGCGGGTGGATTCTTTCTCCTGGGCTT CCTCTTTGGGTGGTTTATCAAATCCTCCAACGAAGCTACTAATATTACTCCAAAACAT AATATGAAGGCATTTTTGGACGAATTGAAAGCCGAGAACATCAAAAAGTTCTTATAC AATTTTACCCAGATACCACACTTAGCAGGAACCGAACAAAACTTCCAGCTTGCAAAA CAAATTCAATCTCAGTGGAAAGAGTTTGGCCTGGACTCTGTTGAGCTGGCACATTAT GACGTCCTGTTGTCTTACCCAAATAAAACTCATCCCAATTACATCTCAATCATTAATG AAGACGGAAATGAGATCTTCAACACATCCTTATTTGAACCCCCTCCTCCAGGCTATG AAAATGTGTCGGATATTGTGCCACCTTTCAGCGCTTTCTCTCCCCAAGGAATGCCCG AGGGCGACCTAGTGTATGTGAACTATGCGCGCACTGAAGACTTTTTTAAATTGGAG CGGGTCATGAAGATCAATTGTTCTGGGAAGATTGTCATCGCCAGATATGGCCAAGT GTTCAGAGGAAACAAGGTTAAAAACGCTCAGCTGGCAGGTGCAAAAGGAATCATTC TGTACTCAGACCCTGCTGATTACTTTGTTCCTGGCGTGAAGTCCTACCCAGATGGCT GGAACCTCCCTGGAGGTGGCGTTCAGCGTGGAAACGTCCTAAATCTCAATGGTGCA GGCGACCCGTTAACCCCAGGTTACCCCGCAAATGAATACGCTTATAGGCGGGGAAT TGCAGAAGCTGTTGGTCTGCCAAGTATTCCAGTTCATCCAATCGGATACTATGACGC ACAGAAGCTGCTAGAAAAGATGGGTGGCTCCGCACCACCAGACAGCAGCTGGAGG GGAAGCTTGAAGGTGCCCTACAACGTTGGACCTGGATTTACTGGAAATTTTTCTACA CAGAAAGTCAAAATGCACATCCATTCTACCAATGAGGTGACAAGAATCTACAATGTG ATCGGTACTCTCAGGGGAGCAGTGGAGCCAGACAGGTATGTCATTCTCGGAGGTC ACCGCGACTCATGGGTCTTTGGTGGTATCGACCCTCAGAGCGGAGCAGCTGTGGT TCATGAAATCGTGAGGAGCTTCGGAACACTGAAGAAGGAAGGCTGGAGACCTAGG AGAACAATCTTGTTTGCAAGTTGGGATGCAGAGGAATTTGGTCTGCTTGGTTCTACC GAGTGGGCAGAAGAGAACTCAAGACTCCTGCAAGAGCGTGGAGTGGCTTATATCAA TGCTGACTCCTCTATAGAAGGCAACTACACCCTGAGAGTTGACTGTACACCCCTGAT GTACAGTTTGGTACACAATCTAACAAAAGAACTGAAAAGCCCCGATGAAGGCTTCGA AGGCAAATCCCTTTATGAAAGCTGGACTAAAAAGAGTCCTTCCCCTGAGTTCAGTGG AATGCCCAGGATCAGCAAATTGGGCTCTGGAAATGACTTTGAGGTGTTTTTCCAACG ACTGGGAATTGCTTCCGGCAGAGCACGCTATACTAAAAACTGGGAAACAAATAAATT CAGTGGCTATCCCCTGTATCACAGCGTCTATGAAACCTATGAGTTGGTCGAAAAGTT TTACGATCCAATGTTCAAATATCACCTGACTGTGGCTCAGGTTCGAGGCGGGATGG TGTTCGAGCTAGCCAACTCCATAGTGCTGCCTTTTGATTGCCGAGATTATGCCGTAG TTTTAAGGAAGTATGCTGATAAAATCTACAGCATTTCTATGAAGCATCCACAGGAGA TGAAGACATATAGTGTATCATTCGATTCACTTTTCTCTGCAGTGAAGAATTTTACCGA AATTGCTTCTAAGTTTAGTGAGAGGCTCCAGGACTTCGACAAAAGCAATCCAATAGT ATTGAGAATGATGAACGATCAACTGATGTTTCTGGAGAGAGCATTTATCGATCCATT AGGCTTACCAGACCGCCCTTTTTATAGACATGTCATCTACGCTCCAAGCAGTCACAA CAAGTACGCAGGGGAGTCCTTCCCAGGAATCTATGATGCCCTGTTTGACATTGAAA GCAAGGTGGACCCTTCTAAGGCCTGGGGCGAAGTGAAGAGGCAGATTTATGTGGC AGCCTTCACCGTGCAGGCAGCCGCAGAGACCTTGAGTGAGGTAGCCTCCGGGGAT

10 20 30 40

				TACAAGGACGACGATGACAAGTAA
1036.	huPSMArat191-258	人工	アミノ酸	MWNLLHETDSAVATARRPRWLCAGALVLAGGFFLLGFLFGWFIKSSNEATNITPKHNM KAFLDELKAENIKKFLYNFTQIPHLAGTEQNFQLAKQIQSQWKEFGLDSVELAHYDVLLS YPNKTHPNYISIINEDGNEIFNTSLFEPPPPGYENVSDIVPPFSAFSPQGMPEGDLVYVN YARTEDFFKLERVMKINCSGKIVIARYGQVFRGNKVKNAQLAGAKGIILYSDPADYFVPG VKSYPDGWNLPGGGVQRGNVLNLNGAGDPLTPGYPANEYAYRRGIAEAVGLPSIPVHP IGYYDAQKLLEKMGGSAPPDSSWRGSLKVPYNVGPGFTGNFSTQKVKMHIHSTNEVTR IYNVIGTLRGAVEPDRYVILGGHRDSWVFGGIDPQSGAAVVHEIVRSFGTLKKEGWRPR RTILFASWDAEEFGLLGSTEWAEENSRLLQERGVAYINADSSIEGNYTLRVDCTPLMYS LVHNLTKELKSPDEGFEGKSLYESWTKKSPSPEFSGMPRISKLGSGNDFEVFFQRLGIA SGRARYTKNWETNKFSGYPLYHSVYETYELVEKFYDPMFKYHLTVAQVRGGMVFELA NSIVLPFDCRDYAVVLRKYADKIYSISMKHPQEMKTYSVSFDSLFSAVKNFTEIASKFSE RLQDFDKSNPIVLRMMNDQLMFLERAFIDPLGLPDRPFYRHVIYAPSSHNKYAGESFPGI YDALFDIESKVDPSKAWGEVKRQIYVAAFTVQAAAETLSEVASGDYKDDDDK
1037.	huPSMArat281-284	人工	ヌクレオチド	ATGTGGAATCTGCTTCACGAAACAGACTCGGCTGTCGCCACCGCGCGGCGCCCGC GGTGGCTGTGCGCCGGGGCGCTGGTCCTGGCGGGTGGATTCTTTCTCCTGGGCTT CCTCTTTGGGTGGTTTATCAAATCCTCCAACGAAGCTACTAATATTACTCCAAAACAT AATATGAAGGCATTTTTGGACGAATTGAAAGCCGAGAACATCAAAAAGTTCTTATAC AATTTTACCCAGATACCACACTTAGCAGGAACCGAACAAAACTTCCAGCTTGCAAAA CAAATTCAATCTCAGTGGAAAGAGTTTGGCCTGGACTCTGTTGAGCTGGCACATTAT GACGTCCTGTTGTCTTACCCAAATAAAACTCATCCCAATTACATCTCAATCATTAATG AAGACGGAAATGAGATCTTCAACACATCCTTATTTGAACCCCCTCCTCCAGGCTATG AAAATGTGTCGGATATTGTGCCACCTTTCAGCGCTTTCTCTCCCCAAGGAATGCCCG AGGGCGACCTAGTGTATGTGAACTATGCACGGACTGAAGACTTTTTTAAATTGGAGC GGGACATGAAGATCAATTGCTCCGGGAAAATTGTGATTGCCAGATACGGGAAAGTT TTTAGAGGAAATAAAGTTAAAAATGCTCAGCTGGCAGGCGCCAAAGGAGTGATTCT CTACTCTGACCCTGCTGATTACTTTGCTCCCGGGGTGAAGTCATATCCAGATGGCT GGAATCTTCCCGGAGGTGGTGTGCAGCGTGGAAACATCCTAAATCTCAATGGTGCA GGCGACCCGTTAACCCCAGGTTACCCCGCAAATGAATACGCTTATAGGCATGAGTT CACAGAAGCTGTTGGTCTGCCAAGTATTCCAGTTCATCCAATCGGATACTATGACGC ACAGAAGCTGCTAGAAAAGATGGGTGGCTCCGCACCACCAGACAGCAGCTGGAGG GGAAGCTTGAAGGTGCCCTACAACGTTGGACCTGGATTTACTGGAAATTTTTCTACA CAGAAAGTCAAAATGCACATCCATTCTACCAATGAGGTGACAAGAATCTACAATGTG ATCGGTACTCTCAGGGGAGCAGTGGAGCCAGACCGGTATGTCATTCTCGGAGGTC ACCGCGACTCATGGGTCTTTGGTGGTATCGACCCTCAGAGCGGAGCAGCTGTGGT TCATGAAATCGTGAGGAGCTTCGGAACACTGAAGAAGGAAGGCTGGAGACCTAGG AGAACAATCTTGTTTGCAAGTTGGGATGCAGAGGAATTTGGTCTGCTTGGTTCTACC GAGTGGGCAGAAGAGAACTCAAGACTCCTGCAAGAGCGTGGAGTGGCTTATATCAA TGCTGACTCCTCTATAGAAGGCAACTACACCCTGAGAGTTGACTGTACACCCCTGAT GTACAGTTTGGTACACAATCTAACAAAAGAACTGAAAAGCCCCGATGAAGGCTTCGA AGGCAAATCCCTTTATGAAAGCTGGACTAAAAAGAGTCCTTCCCCTGAGTTCAGTGG AATGCCCAGGATCAGCAAATTGGGCTCTGGAAATGACTTTGAGGTGTTTTTCCAACG ACTGGGAATTGCTTCCGGCAGAGCACGCTATACTAAAAACTGGGAAACAAATAAATT CAGTGGCTATCCCCTGTATCACAGCGTCTATGAAACCTATGAGTTGGTCGAAAAGTT TTACGATCCAATGTTCAAATATCACCTGACTGTGGCTCAGGTTCGAGGCGGGATGG TGTTCGAGCTAGCCAACTCCATAGTGCTGCCTTTTGATTGCCGAGATTATGCCGTAG TTTTAAGGAAGTATGCTGATAAAATCTACAGCATTTCTATGAAGCATCCACAGGAGA TGAAGACATATAGTGTATCATTCGATTCACTTTTCTCTGCAGTGAAGAATTTTACCGA AATTGCTTCTAAGTTTAGTGAGAGGCTCCAGGACTTCGACAAAAGCAATCCAATAGT ATTGAGAATGATGAACGATCAACTGATGTTTCTGGAGAGAGCATTTATCGATCCATT AGGCTTACCAGACCGCCCTTTTTATAGACATGTCATCTACGCTCCAAGCAGTCACAA CAAGTACGCAGGGGAGTCCTTCCCAGGAATCTATGATGCCCTGTTTGACATTGAAA GCAAGGTGGACCCTTCTAAGGCCTGGGGCGAAGTGAAGAGGCAGATTTATGTGGC AGCCTTCACCGTGCAGGCAGCCGCAGAGACCTTGAGTGAGGTAGCCTCCGGGGAT TACAAGGACGACGATGACAAGTAA
1038.	huPSMArat281-284	人工	アミノ酸	MWNLLHETDSAVATARRPRWLCAGALVLAGGFFLLGFLFGWFIKSSNEATNITPKHNM KAFLDELKAENIKKFLYNFTQIPHLAGTEQNFQLAKQIQSQWKEFGLDSVELAHYDVLLS YPNKTHPNYISIINEDGNEIFNTSLFEPPPPGYENVSDIVPPFSAFSPQGMPEGDLVYVN YARTEDFFKLERDMKINCSGKIVIARYGKVFRGNKVKNAQLAGAKGVILYSDPADYFAP GVKSYPDGWNLPGGGVQRGNILNLNGAGDPLTPGYPANEYAYRHEFTEAVGLPSIPVH PIGYYDAQKLLEKMGGSAPPDSSWRGSLKVPYNVGPGFTGNFSTQKVKMHIHSTNEVT RIYNVIGTLRGAVEPDRYVILGGHRDSWVFGGIDPQSGAAVVHEIVRSFGTLKKEGWRP RRTILFASWDAEEFGLLGSTEWAEENSRLLQERGVAYINADSSIEGNYTLRVDCTPLMY SLVHNLTKELKSPDEGFEGKSLYESWTKKSPSPEFSGMPRISKLGSGNDFEVFFQRLGI ASGRARYTKNWETNKFSGYPLYHSVYETYELVEKFYDPMFKYHLTVAQVRGGMVFELA NSIVLPFDCRDYAVVLRKYADKIYSISMKHPQEMKTYSVSFDSLFSAVKNFTEIASKFSE RLQDFDKSNPIVLRMMNDQLMFLERAFIDPLGLPDRPFYRHVIYAPSSHNKYAGESFPGI YDALFDIESKVDPSKAWGEVKRQIYVAAFTVQAAAETLSEVASGDYKDDDDK
1039.	huPSMArat300-344	人工	ヌクレオチド	ATGTGGAATCTGCTTCACGAAACAGACTCGGCTGTCGCCACCGCGCGGCGCCCGC GGTGGCTGTGCGCCGGGGCGCTGGTCCTGGCGGGTGGATTCTTTCTCCTGGGCTT CCTCTTTGGGTGGTTTATCAAATCCTCCAACGAAGCTACTAATATTACTCCAAAACAT AATATGAAGGCATTTTTGGACGAATTGAAAGCCGAGAACATCAAAAAGTTCTTATAC AATTTTACCCAGATACCACACTTAGCAGGAACCGAACAAAACTTCCAGCTTGCAAAA CAAATTCAATCTCAGTGGAAAGAGTTTGGCCTGGACTCTGTTGAGCTGGCACATTAT GACGTCCTGTTGTCTTACCCAAATAAAACTCATCCCAATTACATCTCAATCATTAATG AAGACGGAAATGAGATCTTCAACACATCCTTATTTGAACCCCCTCCTCCAGGCTATG AAAATGTGTCGGATATTGTGCCACCTTTCAGCGCTTTCTCTCCCCAAGGAATGCCCG AGGGCGACCTAGTGTATGTGAACTATGCACGGACTGAAGACTTTTTTAAATTGGAGC GGGACATGAAGATCAATTGCTCCGGGAAAATTGTGATTGCCAGATACGGGAAAGTT TTTAGAGGAAATAAAGTTAAAAATGCTCAGCTGGCAGGCGCCAAAGGAGTGATTCT CTACTCTGACCCTGCTGATTACTTTGCTCCCGGGGTGAAGTCATATCCAGATGGCT GGAATCTTCCCGGAGGTGGTGTGCAGCGTGGAAACATCCTAAATCTCAATGGTGCA GGCGACCCGTTAACCCCAGGTTACCCCGCAAATGAATACGCTTATAGGCGGGGAAT TGCAGAAGCTGTTGGTCTGCCAAGTATTCCAGTTCATCCAATCGGATACGATGATGC CCAGAAACTATTAGAACATATGGGTGGCTCCGCACCCCCTGACAGCAGCTGGAAGG GAGGACTAAAAGTGCCTTACAACGTGGGACCTGGCTTCGCTGGAAACTTCTCAAAA CAAAAGGTCAAGCTGCACATCCATTCTACCAATGAGGTGACAAGAATCTACAATGTG ATCGGTACTCTCAGGGGAGCAGTGGAGCCAGACCGGTATGTCATTCTCGGAGGTC ACCGCGACTCATGGGTCTTTGGTGGTATCGACCCTCAGAGCGGAGCAGCTGTGGT TCATGAAATCGTGAGGAGCTTCGGAACACTGAAGAAGGAAGGCTGGAGACCTAGG

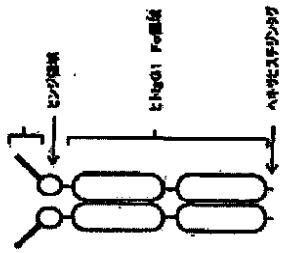
				AGAACAATCTTGTTTGCAAGTTGGGATGCAGAGGAATTTGGTCTGCTTGGTTCTACC GAGTGGGCAGAAGAGAACTCAAGACTCCTGCAAGAGCGTGGAGTGGCTTATATCAA TGCTGACTCCTCTATAGAAGGCAACTACACCCTGAGAGTTGACTGTACACCCCTGAT GTACAGTTTGGTACACAATCTAACAAAAGAACTGAAAAGCCCCGATGAAGGCTTCGA AGGCAAATCCCTTTATGAAAGCTGGACTAAAAAGAGTCCTTCCCCTGAGTTCAGTGG AATGCCCAGGATCAGCAAATTGGGCTCTGGAAATGACTTTGAGGTGTTTTTCCAACG ACTGGGAATTGCTTCCGGCAGAGCACGCTATACTAAAAACTGGGAAACAAATAAATT CAGTGGCTATCCCCTGTATCACAGCGTCTATGAAACCTATGAGTTGGTCGAAAAGTT TTACGATCCAATGTTCAAATATCACCTGACTGTGGCTCAGGTTCGAGGCGGGATGG TGTTCGAGCTAGCCAACTCCATAGTGCTGCCTTTTGATTGCCGAGATTATGCCGTAG TTTTAAGGAAGTATGCTGATAAAATCTACAGCATTTCTATGAAGCATCCACAGGAGA TGAAGACATATAGTGTATCATTCGATTCACTTTTCTCTGCAGTGAAGAATTTTACCGA AATTGCTTCTAAGTTTAGTGAGAGGCTCCAGGACTTCGACAAAAGCAATCCAATAGT ATTGAGAATGATGAACGATCAACTGATGTTTCTGGAGAGAGCATTTATCGATCCATT AGGCTTACCAGACCGCCCTTTTTATAGACATGTCATCTACGCTCCAAGCAGTCACAA CAAGTACGCAGGGGAGTCCTTCCCAGGAATCTATGATGCCCTGTTTGACATTGAAA GCAAGGTGGACCCTTCTAAGGCCTGGGGCGAAGTGAAGAGGCAGATTTATGTGGC AGCCTTCACCGTGCAGGCAGCCGCAGAGACCTTGAGTGAGGTAGCCTCCGGGGAT TACAAGGACGACGATGACAAGTAA
1040.	huPSMArat300-344	人工	アミノ酸	MWNLLHETDSAVATARRPRWLCAGALVLAGGFFLLGFLFGWFIKSSNEATNITPKHNM KAFLDELKAENIKKFLYNFTQIPHLAGTEQNFQLAKQIQSQWKEFGLDSVELAHYDVLLS YPNKTHPNYISIINEDGNEIFNTSLFEPPPPGYENVSDIVPPFSAFSPQGMPEGDLVYVN YARTEDFFKLERDMKINCSGKIVIARYGKVFRGNKVKNAQLAGAKGVILYSDPADYFAP GVKSYPDGWNLPGGGVQRGNILNLNGAGDPLTPGYPANEYAYRRGIAEAVGLPSIPVH PIGYDDAQKLLEHMGGSAPPDSSWKGGLKVPYNVGPGFAGNFSKQKVKLHIHSTNEVT RIYNVIGTLRGAVEPDRYVILGGHRDSWVFGGIDPQSGAAVVHEIVRSFGTLKKEGWRP RRTILFASWDAEEFGLLGSTEWAEENSRLLQERGVAYINADSSIEGNYTLRVDCTPLMY SLVHNLTKELKSPDEGFEGKSLYESWTKKSPSPEFSGMPRISKLGSGNDFEVFFQRLGI ASGRARYTKNWETNKFSGYPLYHSVYETYELVEKFYDPMFKYHLTVAQVRGGMVFELA NSIVLPFDCRDYAVVLRKYADKIYSISMKHPQEMKTYSVSFDSLFSAVKNFTEIASKFSE RLQDFDKSNPIVLRMMNDQLMFLERAFIDPLGLPDRPFYRHVIYAPSSHNKYAGESFPGI YDALFDIESKVDPSKAWGEVKRQIYVAAFTVQAAAETLSEVASGDYKDDDDK
1041.	huPSMArat598-617	人工	ヌクレオチド	ATGTGGAATCTGCTTCACGAAACAGACTCGGCTGTCGCCACCGCGCGGCGCCCGC GGTGGCTGTGCGCCGGGGCGCTGGTCCTGGCGGGTGGATTCTTTCTCCTGGGCTT CCTCTTTGGGTGGTTTATCAAATCCTCCAACGAAGCTACTAATATTACTCCAAAACAT AATATGAAGGCATTTTTGGACGAATTGAAAGCCGAGAACATCAAAAAGTTCTTATAC AATTTTACCCAGATACCACACTTAGCAGGAACCGAACAAAACTTCCAGCTTGCAAAA CAAATTCAATCTCAGTGGAAAGAGTTTGGCCTGGACTCTGTTGAGCTGGCACATTAT GACGTCCTGTTGTCTTACCCAAATAAAACTCATCCCAATTACATCTCAATCATTAATG AAGACGGAAATGAGATCTTCAACACATCCTTATTTGAACCCCCTCCTCCAGGCTATG AAAATGTGTCGGATATTGTGCCACCTTTCAGCGCTTTCTCTCCCCAAGGAATGCCCG AGGGCGACCTAGTGTATGTGAACTATGCACGGACTGAAGACTTTTTTAAATTGGAGC GGGACATGAAGATCAATTGCTCCGGGAAAATTGTGATTGCCAGATACGGGAAAGTT TTTAGAGGAAATAAAGTTAAAAATGCTCAGCTGGCAGGCGCCAAAGGAGTGATTCT CTACTCTGACCCTGCTGATTACTTTGCTCCCGGGGTGAAGTCATATCCAGATGGCT GGAATCTTCCCGGAGGTGGTGTGCAGCGTGGAAACATCCTAAATCTCAATGGTGCA GGCGACCCTCTCACCCCAGGTTACCCCGCAAATGAATACGCTTATAGGCGGGGAAT TGCAGAAGCTGTTGGTCTGCCAAGTATTCCAGTTCATCCAATCGGATACTATGACGC ACAGAAGCTGCTAGAAAAGATGGGTGGCTCCGCACCACCAGACAGCAGCTGGAGG GGAAGTCTCAAGGTGCCCTACAACGTTGGACCTGGATTTACTGGAAATTTTTCTACA CAGAAAGTCAAAATGCACATCCATTCTACCAATGAGGTGACAAGAATCTACAATGTG ATCGGTACTCTCAGGGGAGCAGTGGAGCCAGACAGGTATGTCATTCTCGGAGGTC ACCGCGACTCATGGGTCTTTGGTGGTATCGACCCTCAGAGCGGAGCAGCTGTGGT TCATGAAATCGTGAGGAGCTTCGGAACACTGAAGAAGGAAGGCTGGAGACCTAGG AGAACAATCTTGTTTGCAAGTTGGGATGCAGAGGAATTTGGTCTGCTTGGTTCTACC GAGTGGGCAGAAGAGAACTCAAGACTCCTGCAAGAGCGTGGAGTGGCTTATATCAA TGCTGACTCCTCTATAGAAGGCAACTACACCCTGAGAGTTGACTGTACACCCCTGAT GTACAGTTTGGTACACAATCTAACAAAAGAACTGAAAAGCCCCGATGAAGGCTTCGA AGGCAAATCCCTTTATGAAAGCTGGACTAAAAAGAGTCCTTCCCCTGAGTTCAGTGG AATGCCCAGGATCAGCAAATTGGGCTCTGGAAATGACTTTGAGGTGTTTTTCCAACG ACTGGGAATTGCTTCCGGCAGAGCACGCTATACTAAAAACTGGGAAACAAATAAATT CAGTGGCTATCCCCTGTATCACAGCGTCTATGAAACCTATGAGTTGGTCGAAAAGTT TTACGATCCAATGTTCAAATATCACCTGACTGTGGCTCAGGTTCGAGGCGGGATGG TGTTCGAGCTCGCCAACTCCATAGTGCTGCCTTTTGATTGCCAAAGTTATGCTGTAG CTCTGAAGAAACATGCTGAGACTATCTACAACATTTCAATGAATCATCCACAGGAGA TGAAGACATATAGTGTAAGCTTCGATTCACTTTTCTCTGCAGTGAAGAATTTTACCGA AATTGCTTCTAAGTTTAGTGAGAGGCTCCAGGACTTCGACAAAAGCAATCCAATAGT ATTGAGAATGATGAACGATCAACTGATGTTTCTGGAGAGAGCATTTATCGATCCATT AGGCTTACCAGACCGCCCTTTTTATAGACATGTCATCTACGCTCCAAGCAGTCACAA CAAGTACGCAGGGGAGTCCTTCCCAGGAATCTATGACGCGTTGTTTGACATTGAAA GCAAGGTGGACCCTTCTAAGGCCTGGGGCGAAGTGAAGAGGCAGATTTATGTGGC AGCCTTCACCGTGCAGGCAGCCGCAGAGACCTTGAGTGAGGTAGCCTCCGGGGAT TACAAGGACGACGATGACAAGTAA
1042.	huPSMArat598-617	人工	アミノ酸	MWNLLHETDSAVATARRPRWLCAGALVLAGGFFLLGFLFGWFIKSSNEATNITPKHNM KAFLDELKAENIKKFLYNFTQIPHLAGTEQNFQLAKQIQSQWKEFGLDSVELAHYDVLLS YPNKTHPNYISIINEDGNEIFNTSLFEPPPPGYENVSDIVPPFSAFSPQGMPEGDLVYVN YARTEDFFKLERDMKINCSGKIVIARYGKVFRGNKVKNAQLAGAKGVILYSDPADYFAP GVKSYPDGWNLPGGGVQRGNILNLNGAGDPLTPGYPANEYAYRRGIAEAVGLPSIPVH PIGYYDAQKLLEKMGGSAPPDSSWRGSLKVPYNVGPGFTGNFSTQKVKMHIHSTNEVT RIYNVIGTLRGAVEPDRYVILGGHRDSWVFGGIDPQSGAAVVHEIVRSFGTLKKEGWRP RRTILFASWDAEEFGLLGSTEWAEENSRLLQERGVAYINADSSIEGNYTLRVDCTPLMY SLVHNLTKELKSPDEGFEGKSLYESWTKKSPSPEFSGMPRISKLGSGNDFEVFFQRLGI ASGRARYTKNWETNKFSGYPLYHSVYETYELVEKFYDPMFKYHLTVAQVRGGMVFELA NSIVLPFDCQSYAVALKKHAETIYNISMNHPQEMKTYSVSFDSLFSAVKNFTEIASKFSE RLQDFDKSNPIVLRMMNDQLMFLERAFIDPLGLPDRPFYRHVIYAPSSHNKYAGESFPGI YDALFDIESKVDPSKAWGEVKRQIYVAAFTVQAAAETLSEVASGDYKDDDDK
1043.	huPSMArat683-690	人工	ヌクレオチド	ATGTGGAATCTGCTTCACGAAACAGACTCGGCTGTCGCCACCGCGCGGCGCCCGC GGTGGCTGTGCGCCGGGGCGCTGGTCCTGGCGGGTGGATTCTTTCTCCTGGGCTT

10 20 30 40

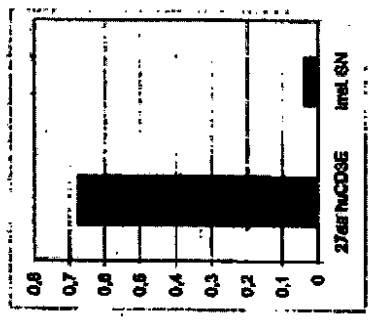
				CCTCTTTGGGTGGTTTATCAAATCCTCCAACGAAGCTACTAATATTACTCCAAAACAT AATATGAAGGCATTTTTGGACGAATTGAAAGCCGAGAACATCAAAAAGTTCTTATAC AATTTTACCCAGATACCACACTTAGCAGGAACCGAACAAAACTTCCAGCTTGCAAAA CAAATTCAATCTCAGTGGAAAGAGTTTGGCCTGGACTCTGTTGAGCTGGCACATTAT GACGTCCTGTTGTCTTACCCAAATAAAACTCATCCCAATTACATCTCAATCATTAATG AAGACGGAAATGAGATCTTCAACACATCCTTATTTGAACCCCCTCCTCCAGGCTATG AAAATGTGTCGGATATTGTGCCACCTTTCAGCGCTTTCTCTCCCCAAGGAATGCCCG AGGGCGACCTAGTGTATGTGAACTATGCACGGACTGAAGACTTTTTTAAATTGGAGC GGGACATGAAGATCAATTGCTCCGGGAAAATTGTGATTGCCAGATACGGGAAAGTT TTTAGAGGAAATAAAGTTAAAAATGCTCAGCTGGCAGGCGCCAAAGGAGTGATTCT CTACTCTGACCCTGCTGATTACTTTGCTCCCGGGGTGAAGTCATATCCAGATGGCT GGAATCTTCCCGGAGGTGGTGTGCAGCGTGGAAACATCCTAAATCTCAATGGTGCA GGCGACCCTCTCACCCCAGGTTACCCCGCAAATGAATACGCTTATAGGCGGGGAAT TGCAGAAGCTGTTGGTCTGCCAAGTATTCCAGTTCATCCAATCGGATACTATGACGC ACAGAAGCTGCTAGAAAAGATGGGTGGCTCCGCACCACCAGACAGCAGCTGGAGG GGAAGTCTCAAGGTGCCCTACAACGTTGGACCTGGATTTACTGGAAATTTTTCTACA CAGAAAGTCAAAATGCACATCCATTCTACCAATGAGGTGACAAGAATCTACAATGTG ATCGGTACTCTCAGGGGAGCAGTGGAGCCAGACAGGTATGTCATTCTCGGAGGTC ACCGCGACTCATGGGTCTTTGGTGGTATCGACCCTCAGAGCGGAGCAGCTGTGGT TCATGAAATCGTGAGGAGCTTCGGAACACTGAAGAAGGAAGGCTGGAGACCTAGG AGAACAATCTTGTTTGCAAGTTGGGATGCAGAGGAATTTGGTCTGCTTGGTTCTACC GAGTGGGCAGAAGAGAACTCAAGACTCCTGCAAGAGCGTGGAGTGGCTTATATCAA TGCTGACTCCTCTATAGAAGGCAACTACACCCTGAGAGTTGACTGTACACCCCTGAT GTACAGTTTGGTACACAATCTAACAAAAGAACTGAAAAGCCCCGATGAAGGCTTCGA AGGCAAATCCCTTTATGAAAGCTGGACTAAAAAGAGTCCTTCCCCTGAGTTCAGTGG AATGCCCAGGATCAGCAAATTGGGCTCTGGAAATGACTTTGAGGTGTTTTTCCAACG ACTGGGAATTGCTTCCGGCAGAGCACGCTATACTAAAAACTGGGAAACAAATAAATT CAGTGGCTATCCCCTGTATCACAGCGTCTATGAAACCTATGAGTTGGTCGAAAAGTT TTACGATCCAATGTTCAAATATCACCTGACTGTGGCTCAGGTTCGAGGCGGGATGG TGTTCGAGCTCGCCAACTCCATAGTGCTGCCTTTTGATTGCCGAGATTATGCCGTAG TTTTAAGGAAGTATGCTGATAAAATCTACAGCATTTCTATGAAGCATCCACAGGAGA TGAAGACATATAGTGTATCATTCGATTCACTTTTCTCTGCAGTGAAGAATTTTACCGA AATTGCTTCTAAGTTTAGTGAGAGGCTCCAGGACTTCGACAAAAGCAATCCAATAGT ATTGAGAATGATGAACGATCAACTGATGTTTCTGGAGCGCGCATTTATCGATCCATT AGGCTTACCAGGAAGGCCTTTCTACAGGCATATCATCTACGCTCCAAGCAGTCACA ACAAGTACGCAGGGGAGTCCTTCCCAGGAATCTATGACGCGTTGTTTGACATTGAA AGCAAGGTGGACCCTTCTAAGGCCTGGGGCGAAGTGAAGAGGCAGATTTATGTGG CAGCCTTCACCGTGCAGGCAGCCGCAGAGACCTTGAGTGAGGTAGCCTCCGGGGA TTACAAGGACGACGATGACAAGTAA
1044.	huPSMArat683-690	人工	アミノ酸	MWNLLHETDSAVATARRPRWLCAGALVLAGGFFLLGFLFGWFIKSSNEATNITPKHNM KAFLDELKAENIKKFLYNFTQIPHLAGTEQNFQLAKQIQSQWKEFGLDSVELAHYDVLLS YPNKTHPNYISIINEDGNEIFNTSLFEPPPPGYENVSDIVPPFSAFSPQGMPEGDLVYVN YARTEDFFKLERDMKINCSGKIVIARYGKVFRGNKVKNAQLAGAKGVILYSDPADYFAP GVKSYPDGWNLPGGGVQRGNILNLNGAGDPLTPGYPANEYAYRRGIAEAVGLPSIPVH PIGYYDAQKLLEKMGGSAPPDSSWRGSLKVPYNVGPGFTGNFSTQKVKMHIHSTNEVT RIYNVIGTLRGAVEPDRYVILGGHRDSWVFGGIDPQSGAAVVHEIVRSFGTLKKEGWRP RRTILFASWDAEEFGLLGSTEWAEENSRLLQERGVAYINADSSIEGNYTLRVDCTPLMY SLVHNLTKELKSPDEGFEGKSLYESWTKKSPSPEFSGMPRISKLGSGNDFEVFFQRLGI ASGRARYTKNWETNKFSGYPLYHSVYETYELVEKFYDPMFKYHLTVAQVRGGMVFELA NSIVLPFDCRDYAVVLRKYADKIYSISMKHPQEMKTYSVSFDSLFSAVKNFTEIASKFSE RLQDFDKSNPIVLRMMNDQLMFLERAFIDPLGLPGRPFYRHIIYAPSSHNKYAGESFPGI YDALFDIESKVDPSKAWGEVKRQIYVAAFTVQAAAETLSEVASGDYKDDDDK
1045.	huPSMArat716-750	人工	ヌクレオチド	ATGTGGAATCTGCTTCACGAAACAGACTCGGCTGTCGCCACCGCGCGGCGCCCGC GGTGGCTGTGCGCCGGGGCGCTGGTCCTGGCGGGTGGATTCTTTCTCCTGGGCTT CCTCTTTGGGTGGTTTATCAAATCCTCCAACGAAGCTACTAATATTACTCCAAAACAT AATATGAAGGCATTTTTGGACGAATTGAAAGCCGAGAACATCAAAAAGTTCTTATAC AATTTTACCCAGATACCACACTTAGCAGGAACCGAACAAAACTTCCAGCTTGCAAAA CAAATTCAATCTCAGTGGAAAGAGTTTGGCCTGGACTCTGTTGAGCTGGCACATTAT GACGTCCTGTTGTCTTACCCAAATAAAACTCATCCCAATTACATCTCAATCATTAATG AAGACGGAAATGAGATCTTCAACACATCCTTATTTGAACCCCCTCCTCCAGGCTATG AAAATGTGTCGGATATTGTGCCACCTTTCAGCGCTTTCTCTCCCCAAGGAATGCCCG AGGGCGACCTAGTGTATGTGAACTATGCACGGACTGAAGACTTTTTTAAATTGGAGC GGGACATGAAGATCAATTGCTCCGGGAAAATTGTGATTGCCAGATACGGGAAAGTT TTTAGAGGAAATAAAGTTAAAAATGCTCAGCTGGCAGGCGCCAAAGGAGTGATTCT CTACTCTGACCCTGCTGATTACTTTGCTCCCGGGGTGAAGTCATATCCAGATGGCT GGAATCTTCCCGGAGGTGGTGTGCAGCGTGGAAACATCCTAAATCTCAATGGTGCA GGCGACCCTCTCACCCCAGGTTACCCCGCAAATGAATACGCTTATAGGCGGGGAAT TGCAGAAGCTGTTGGTCTGCCAAGTATTCCAGTTCATCCAATCGGATACTATGACGC ACAGAAGCTGCTAGAAAAGATGGGTGGCTCCGCACCACCAGACAGCAGCTGGAGG GGAAGTCTCAAGGTGCCCTACAACGTTGGACCTGGATTTACTGGAAATTTTTCTACA CAGAAAGTCAAAATGCACATCCATTCTACCAATGAGGTGACAAGAATCTACAATGTG ATCGGTACTCTCAGGGGAGCAGTGGAGCCAGACAGGTATGTCATTCTCGGAGGTC ACCGCGACTCATGGGTCTTTGGTGGTATCGACCCTCAGAGCGGAGCAGCTGTGGT TCATGAAATCGTGAGGAGCTTCGGAACACTGAAGAAGGAAGGCTGGAGACCTAGG AGAACAATCTTGTTTGCAAGTTGGGATGCAGAGGAATTTGGTCTGCTTGGTTCTACC GAGTGGGCAGAAGAGAACTCAAGACTCCTGCAAGAGCGTGGAGTGGCTTATATCAA TGCTGACTCCTCTATAGAAGGCAACTACACCCTGAGAGTTGACTGTACACCCCTGAT GTACAGTTTGGTACACAATCTAACAAAAGAACTGAAAAGCCCCGATGAAGGCTTCGA AGGCAAATCCCTTTATGAAAGCTGGACTAAAAAGAGTCCTTCCCCTGAGTTCAGTGG AATGCCCAGGATCAGCAAATTGGGCTCTGGAAATGACTTTGAGGTGTTTTTCCAACG ACTGGGAATTGCTTCCGGCAGAGCACGCTATACTAAAAACTGGGAAACAAATAAATT CAGTGGCTATCCCCTGTATCACAGCGTCTATGAAACCTATGAGTTGGTCGAAAAGTT TTACGATCCAATGTTCAAATATCACCTGACTGTGGCTCAGGTTCGAGGCGGGATGG TGTTCGAGCTCGCCAACTCCATAGTGCTGCCTTTTGATTGCCGAGATTATGCCGTAG TTTTAAGGAAGTATGCTGATAAAATCTACAGCATTTCTATGAAGCATCCACAGGAGA TGAAGACATATAGTGTATCATTCGATTCACTTTTCTCTGCAGTGAAGAATTTTACCGA AATTGCTTCTAAGTTTAGTGAGAGGCTCCAGGACTTCGACAAAAGCAATCCAATAGT ATTGAGAATGATGAACGATCAACTGATGTTTCTGGAGCGCGCATTTATCGATCCATT

				AGGCTTACCAGACCGCCCTTTTTATAGACATGTCATCTACGCTCCAAGCAGTCACAA CAAGTACGCAGGGGAGTCCTTCCCAGGAATCTATGACGCGTTGTTTGACATTAATAA CAAAGTCGATACTTCTAAGGCCTGGAGAGAAGTGAAAAGACAGATTTCTATTGCAGC CTTTACAGTGCAAGCTGCAGCAGAGACTCTGAGAGAAGTAGACTCCGGGGATTACA AGGACGACGATGACAAGTAA
1046.	huPSMArat716-750	人工	アミノ酸	MWNLLHETDSAVATARRPRWLCAGALVLAGGFFLLGFLFGWFIKSSNEATNITPKHNM KAFLDELKAENIKKFLYNFTQIPHLAGTEQNFQLAKQIQSQWKEFGLDSVELAHYDVLLS YPNKTHPNYISIINEDGNEIFNTSLFEPPPPGYENVSDIVPPFSAFSPQGMPEGDLVYVN YARTEDFFKLERDMKINCSGKIVIARYGKVFRGNKVKNAQLAGAKGVILYSDPADYFAP GVKSYPDGWNLPGGGVQRGNILNLNGAGDPLTPGYPANEYAYRRGIAEAVGLPSIPVH PIGYYDAQKLLEKMGGSAPPDSSWRGSLKVPYNVGPGFTGNFSTQKVKMHIHSTNEVT RIYNVIGTLRGAVEPDRYVILGGHRDSWVFGGIDPQSGAAVVHEIVRSFGTLKKEGWRP RRTILFASWDAEEFGLLGSTEWAEENSRLLQERGVAYINADSSIEGNYTLRVDCTPLMY SLVHNLTKELKSPDEGFEGKSLYESWTKKSPSPEFSGMPRISKLGSGNDFEVFFQRLGI ASGRARYTKNWETNKFSGYPLYHSVYETYELVEKFYDPMFKYHLTVAQVRGGMVFELA NSIVLPFDCRDYAVVLRKYADKIYSISMKHPQEMKTYSVSFDSLFSAVKNFTEIASKFSE RLQDFDKSNPIVLRMMNDQLMFLERAFIDPLGLPDRPFYRHVIYAPSSHNKYAGESFPGI YDALFDIENKVDTSKAWREVKRQISIAAFTVQAAAETLREVDSGDYKDDDDK
1047.	カニクイザル CD3ε 1-27	カニクイザル	アミノ酸	QDGNEEMGSITQTPYQVSISGTTILTC
1048.	カニクイザル CD3ε 1-27	カニクイザル	アミノ酸	QDGNEEMGSITQTPYQVSISGTTVILT
1049.	アカゲザル CD3ε 1-27	アカゲザル	アミノ酸	QDGNEEMGSITQTPYHVSISGTTVILT

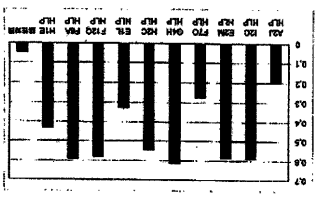
【図１】



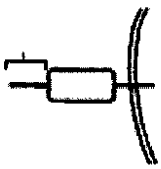
【図２】



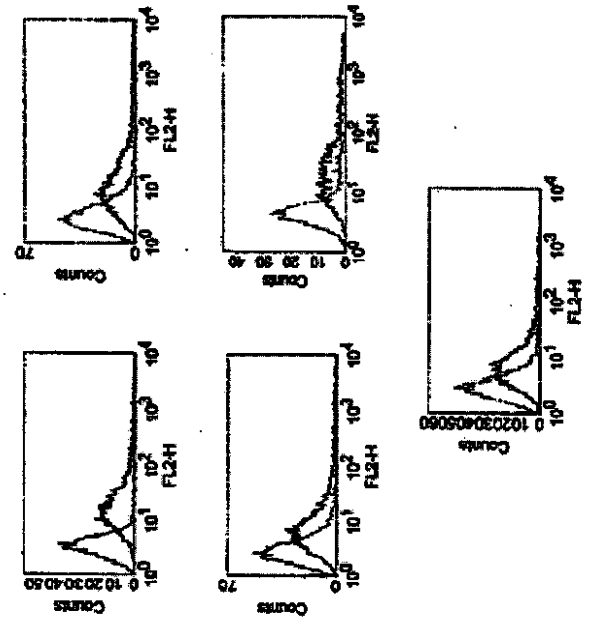
【図３】



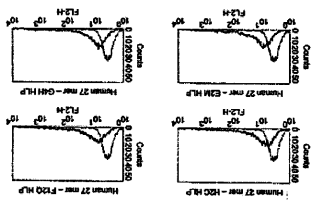
【図４】



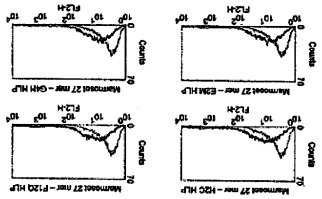
【図５】



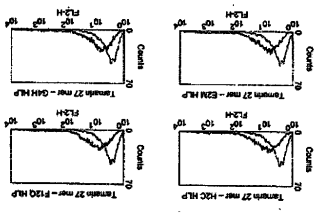
【図６Ａ】



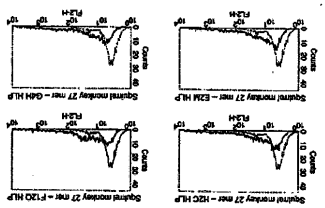
【図６Ｂ】



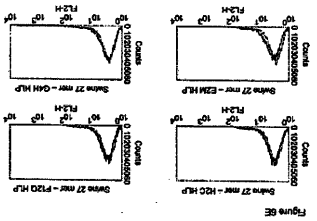
【図６Ｃ】



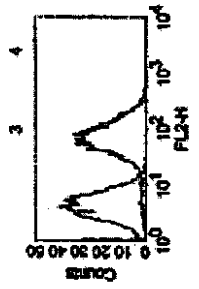
【図６Ｄ】



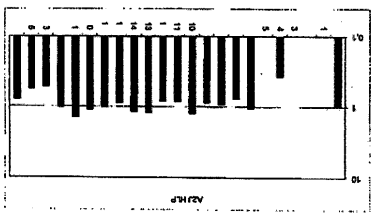
【図６Ｅ】



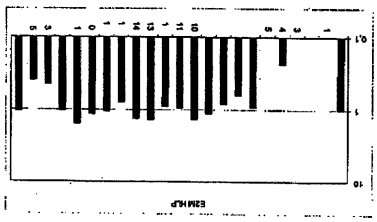
【図７】



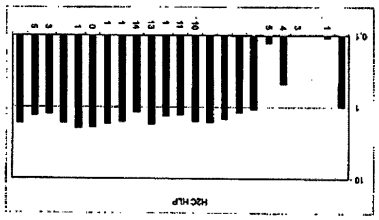
【図８Ａ】



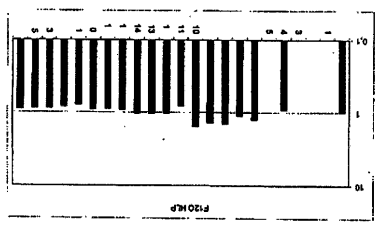
【図８Ｂ】



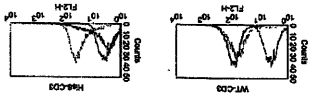
【図８Ｃ】



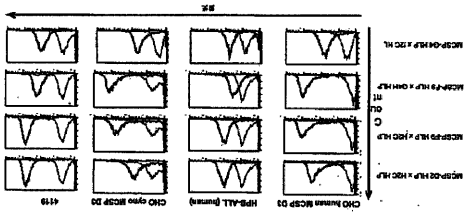
【図８Ｄ】



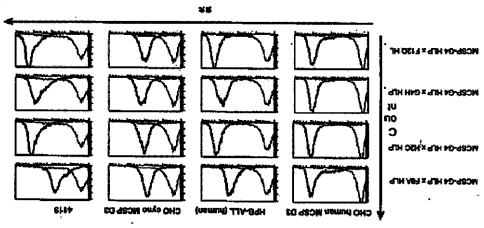
【図９】



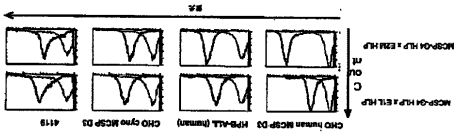
【図１０】



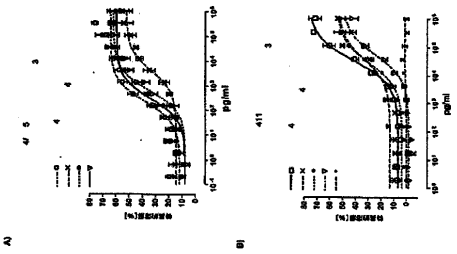
【図１１】



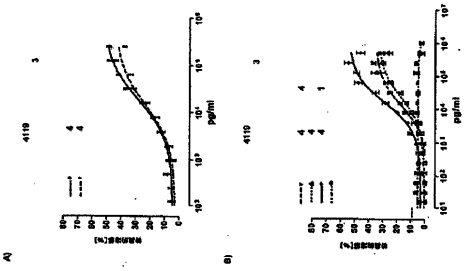
【図１２】



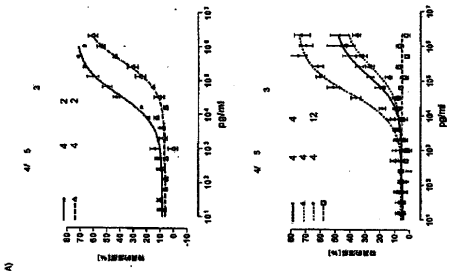
【図１３】



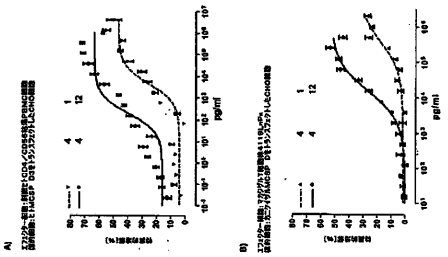
【図１４】



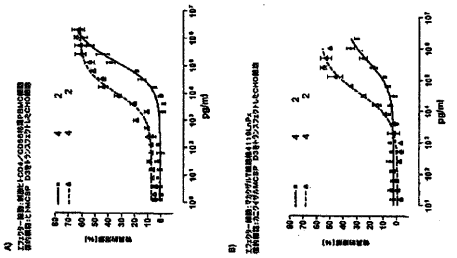
【図１５】



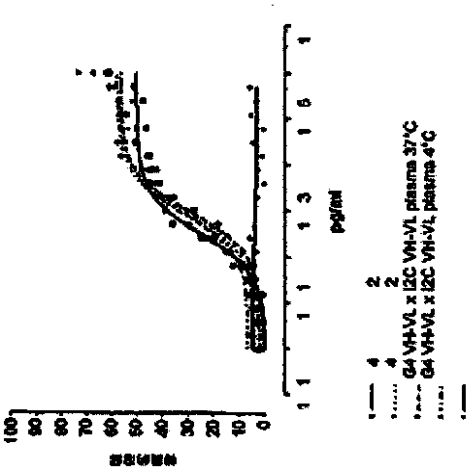
【図１６】



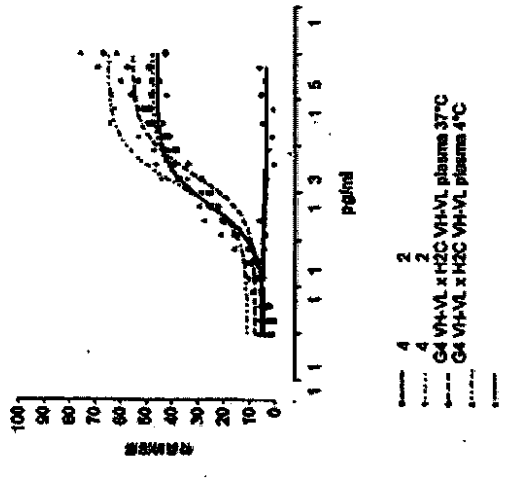
【図１７】



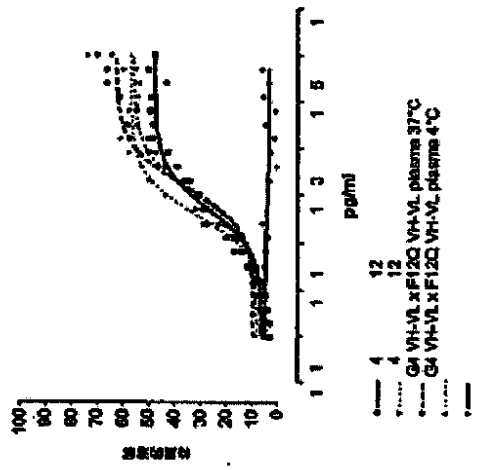
【図１８（１）】



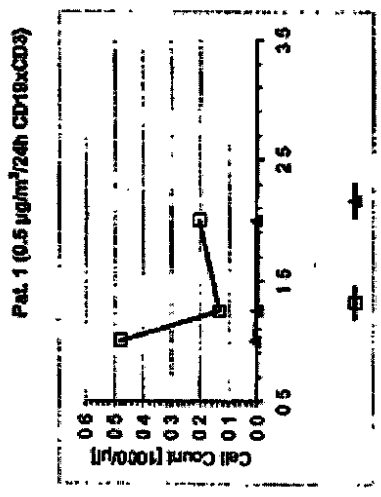
【図１８（２）】



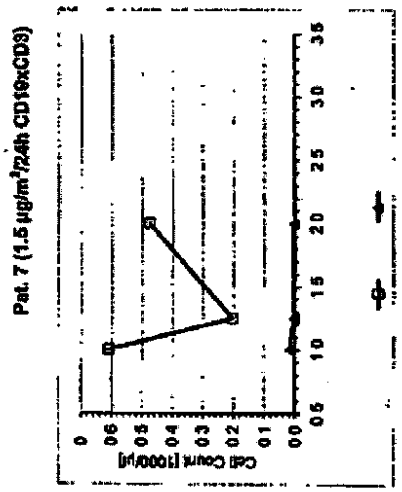
【図１８（３）】



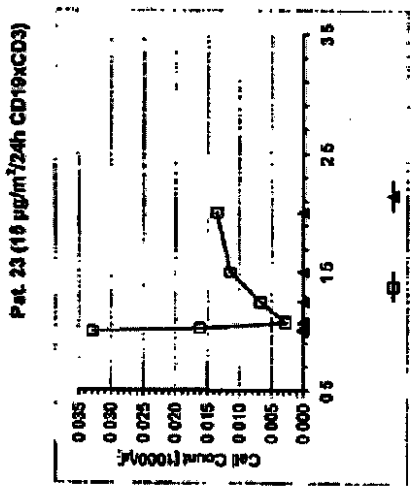
【図１９ａ】



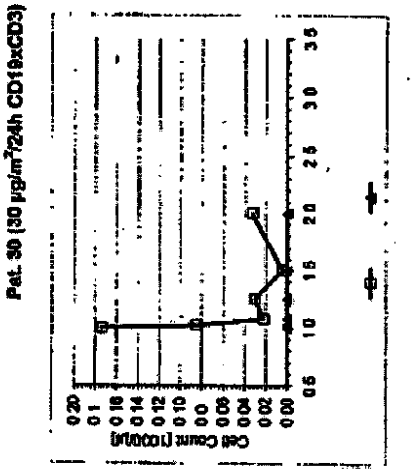
【図１９ｂ】



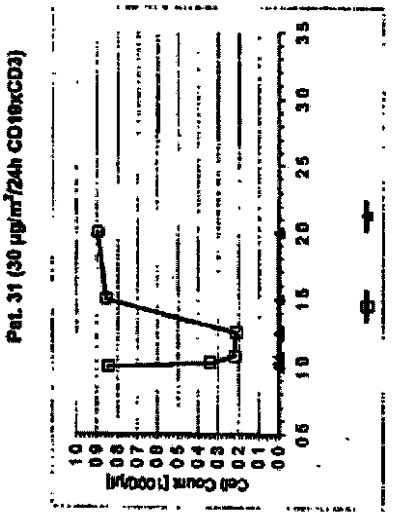
【図１９ｃ】



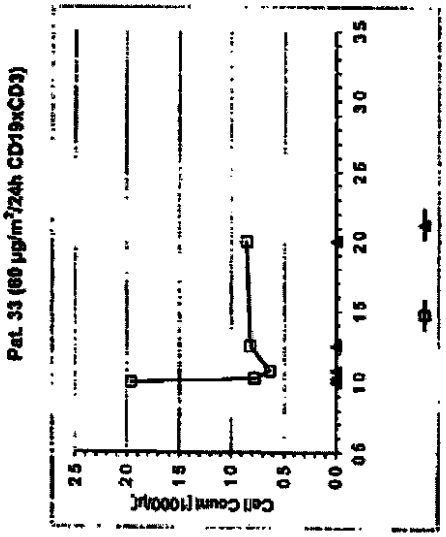
【図１９ｄ】



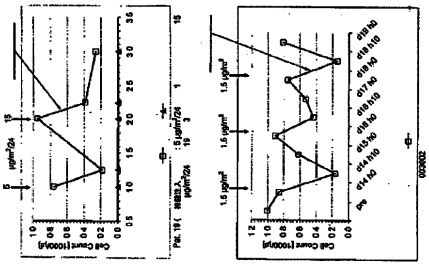
【図１９ｅ】



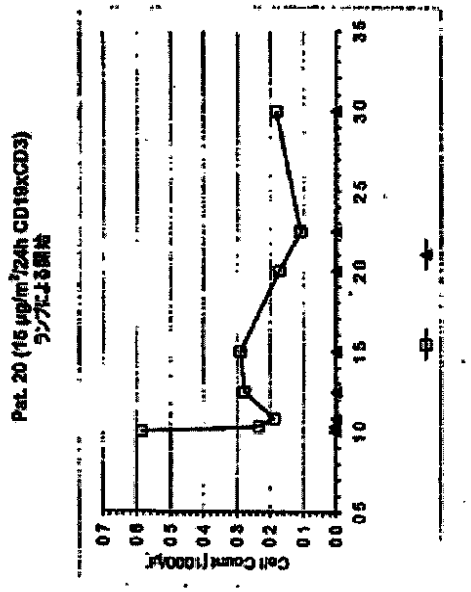
【図１９ｆ】



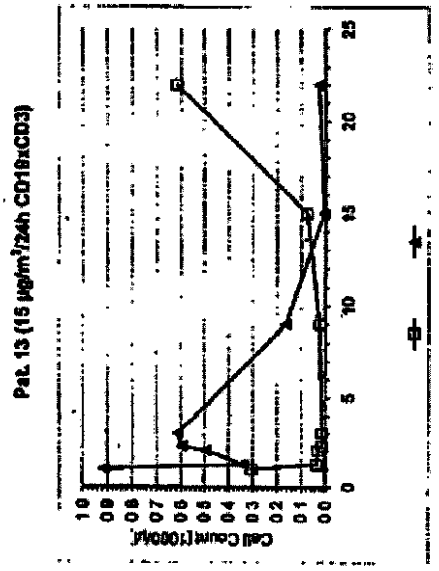
【図２０】



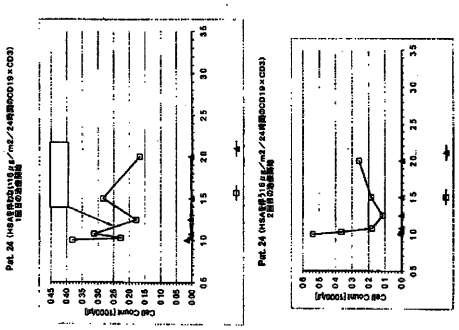
【図２１】



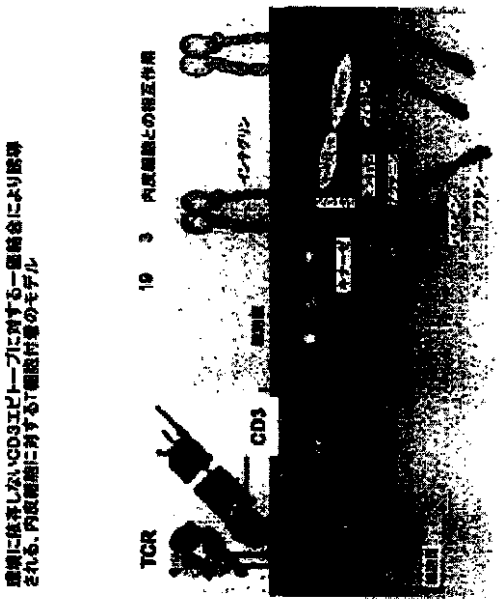
【図２２】



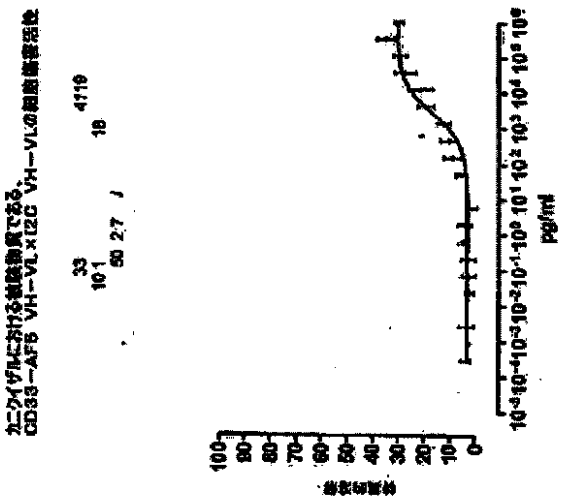
【図２３】



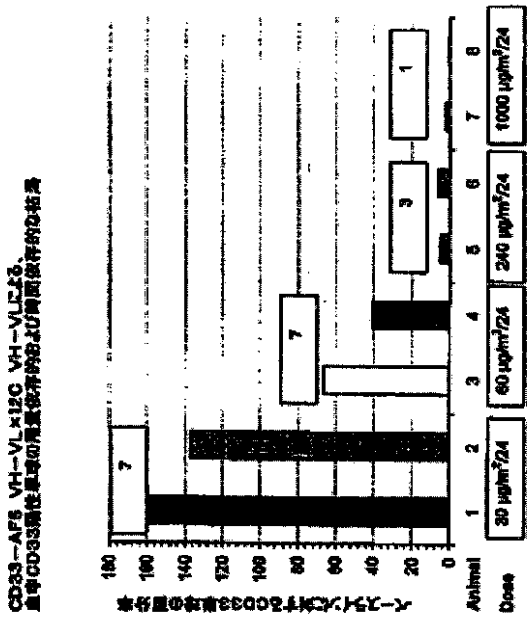
【図２４】



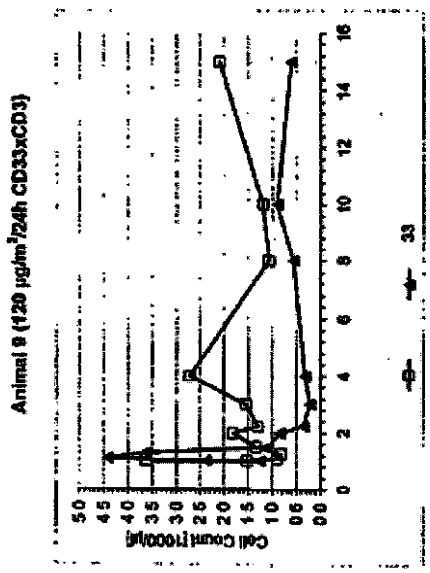
【図２５】



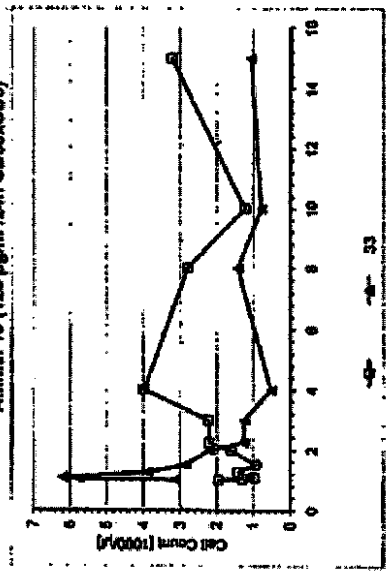
【図２６Ａ】



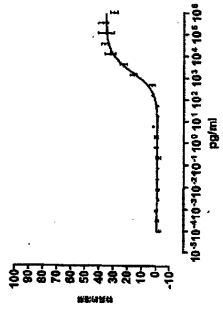
【図２６Ｂ（１）】



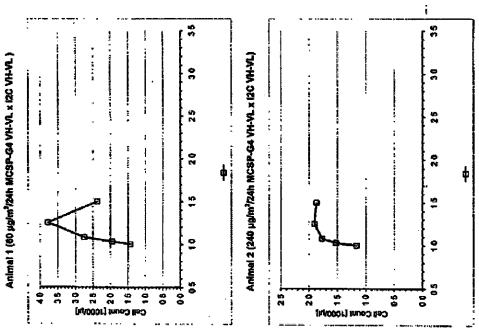
【図２６Ｂ（２）】



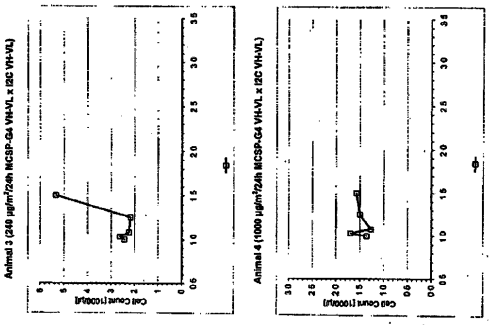
【図２７】



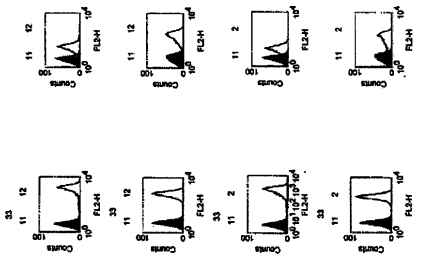
【図２８（１）】



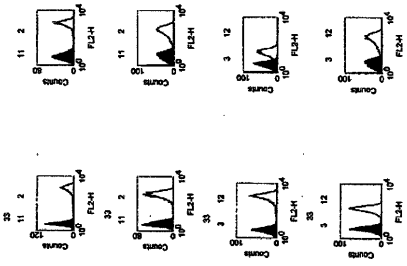
【図２８（２）】



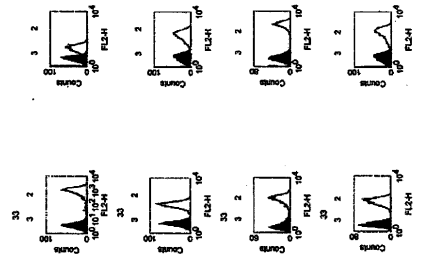
【図２９（１）】



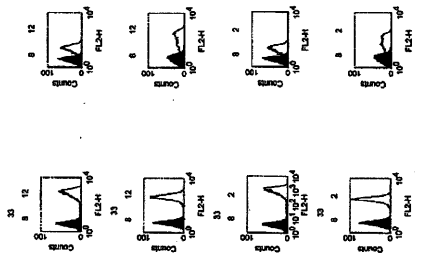
【図２９（２）】



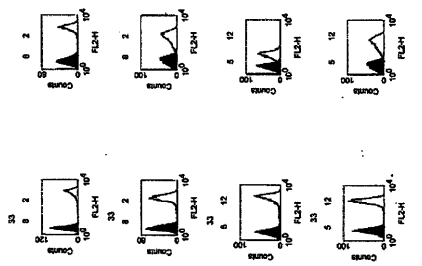
【図２９（３）】



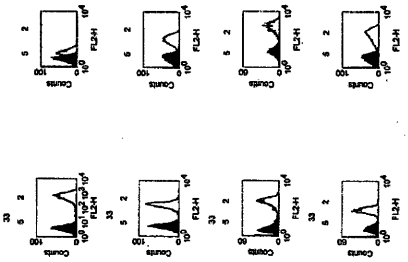
【図２９（４）】



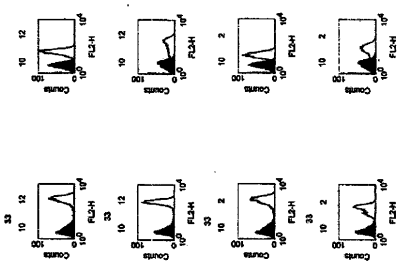
【図２９（５）】



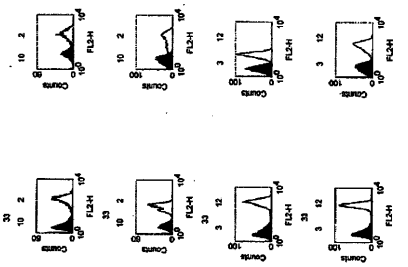
【図２９（６）】



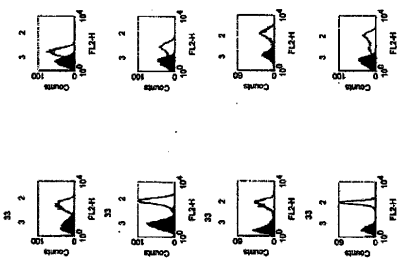
【図２９（７）】



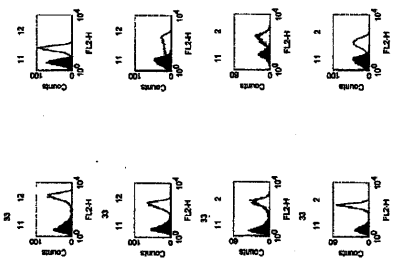
【図２９（８）】



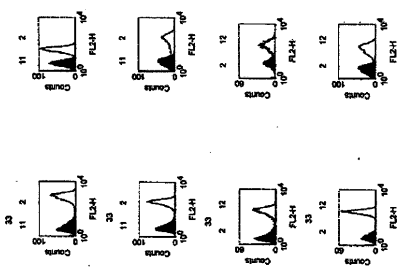
【図２９（９）】



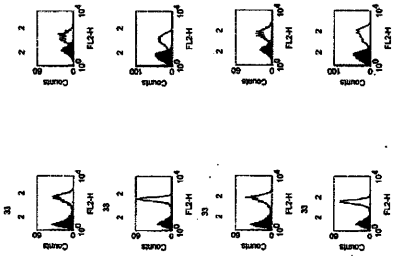
【図２９（１０）】



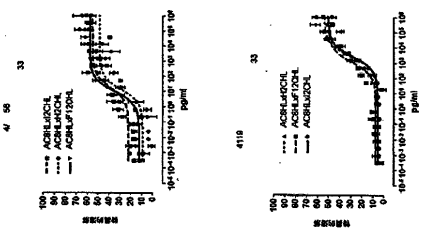
【図２９（１１）】



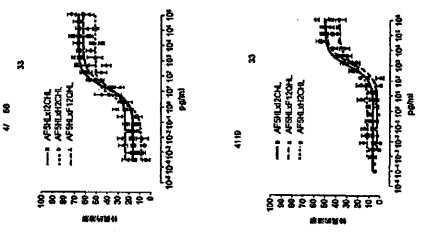
【図２９（１２）】



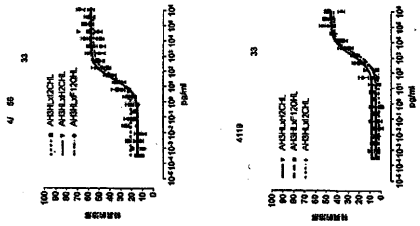
【図３０（１）】



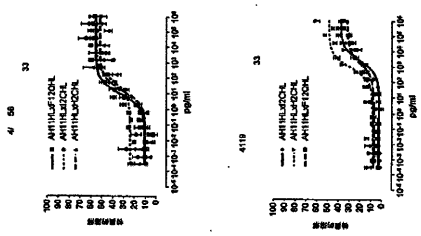
【図３０（２）】



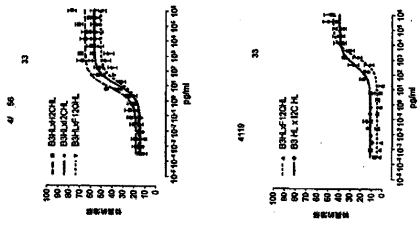
【図３０（３）】



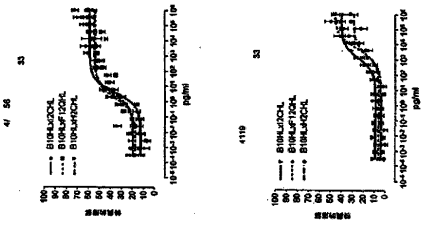
【図３０（４）】



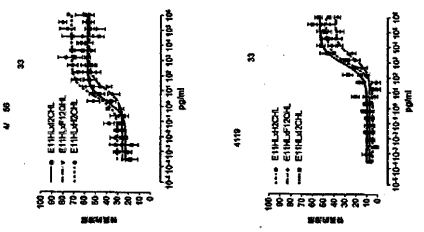
【図３０（５）】



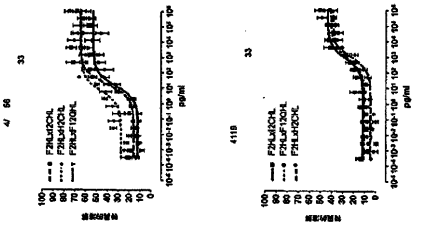
【図３０（６）】



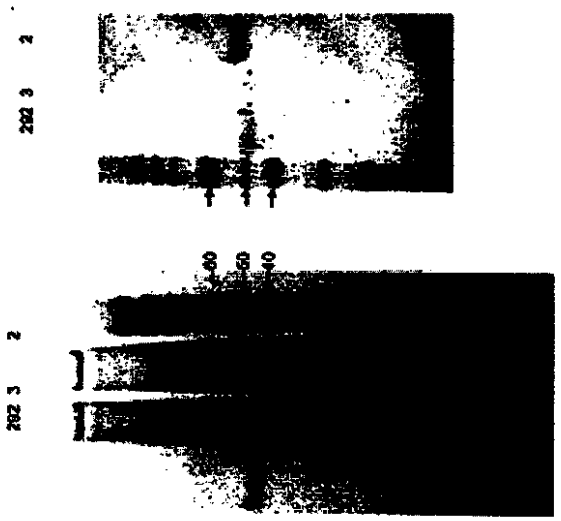
【図３０（７）】



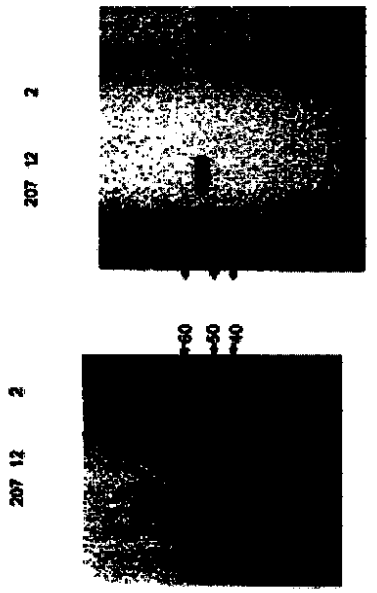
【図３０（８）】



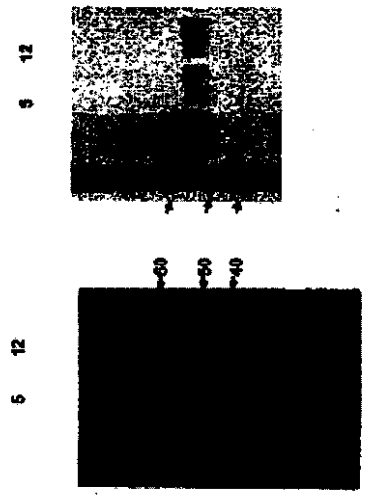
【図３１】



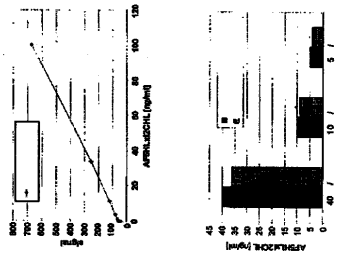
【図３２】



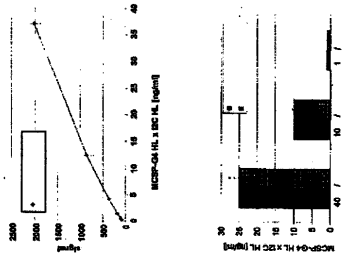
【図３３】



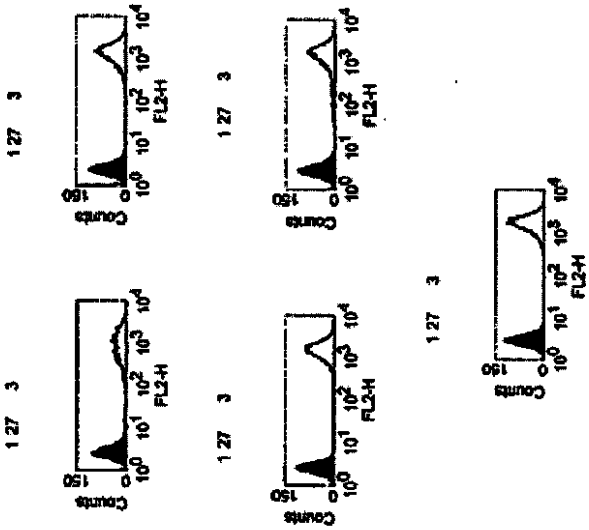
【図３４】



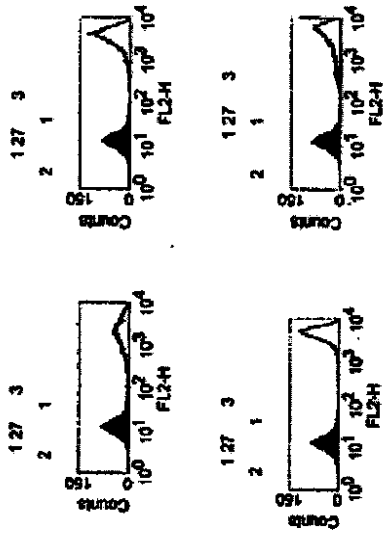
【図３５】



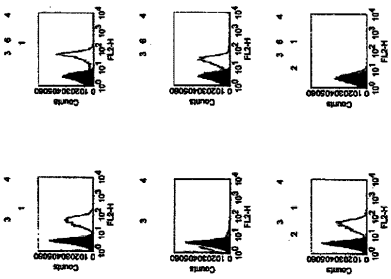
【図３６】



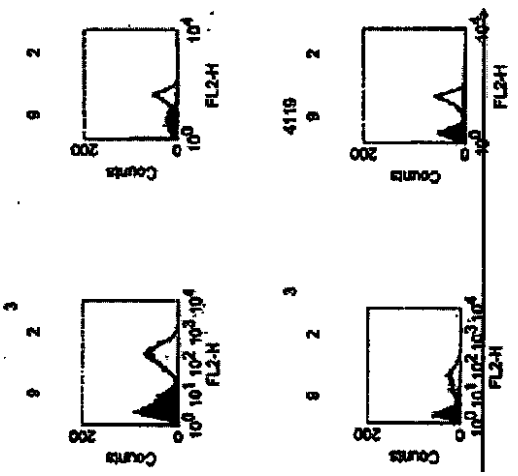
【図３７】



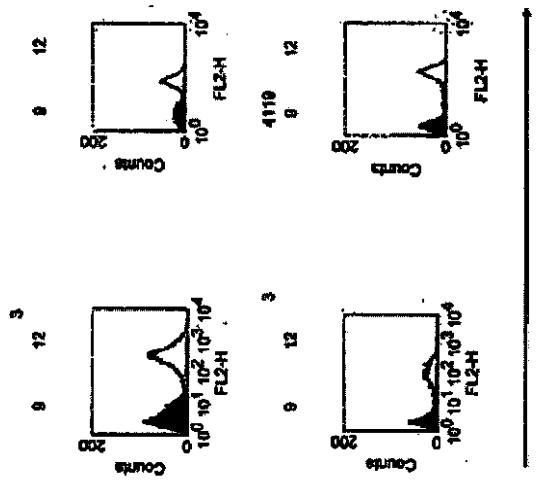
【図３８】



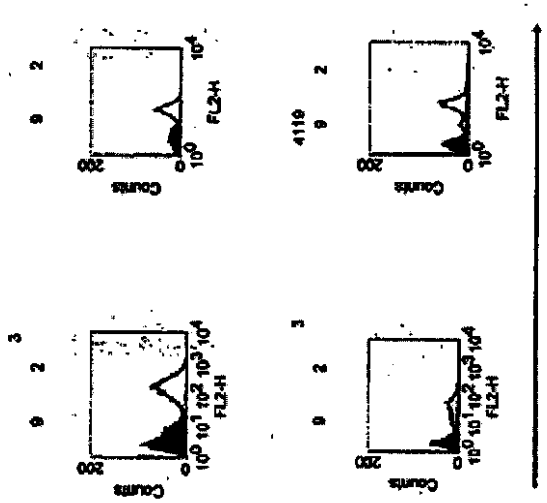
【図３９ａ】



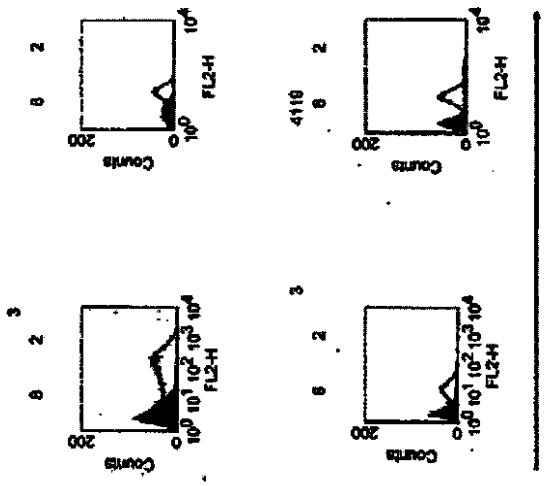
【図３９ｂ】



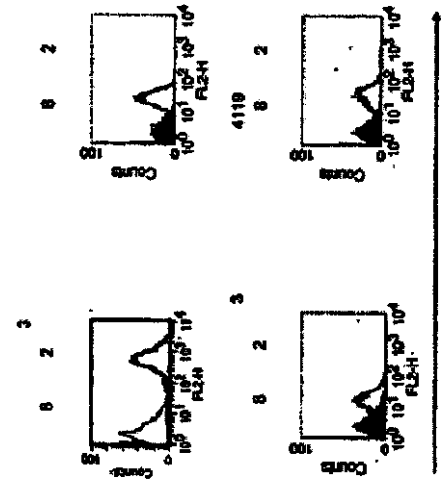
【図３９ｃ】



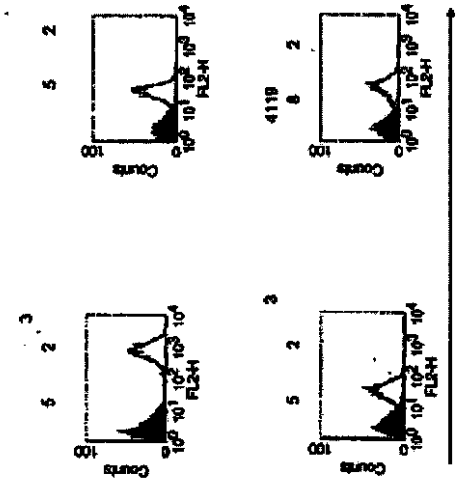
【図３９ｄ】



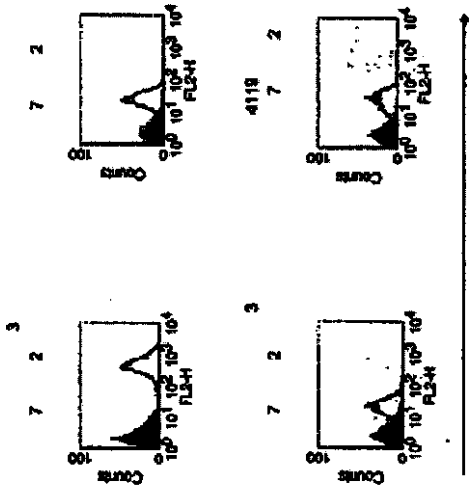
【図３９ｅ】



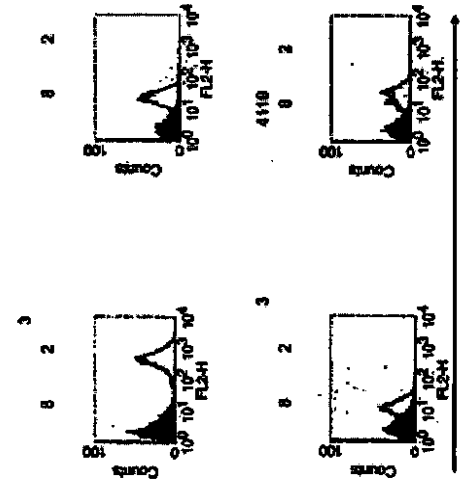
【図３９ｆ】



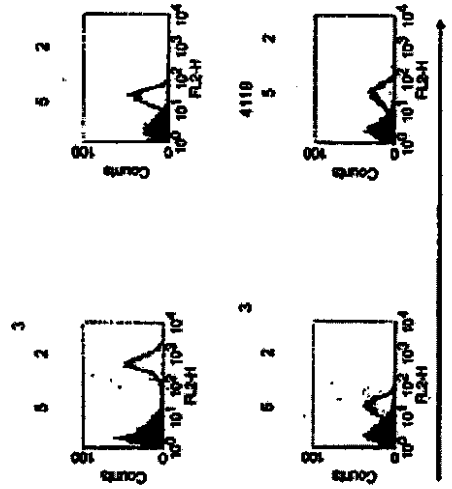
【図３９ｇ】



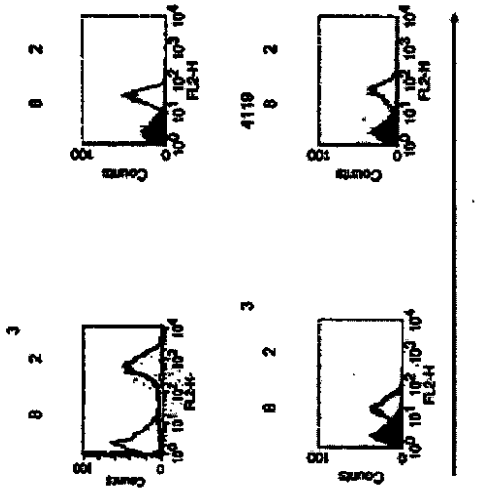
【図３９ｈ】



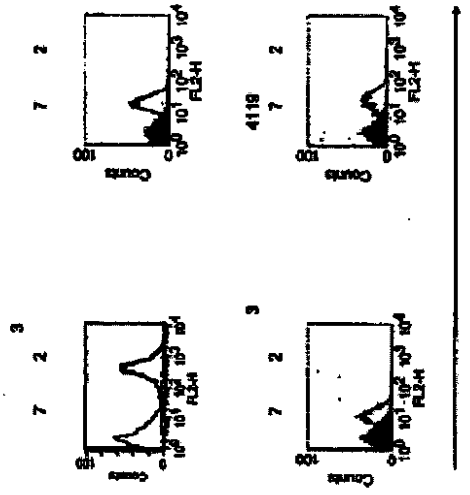
【図３９ｉ】



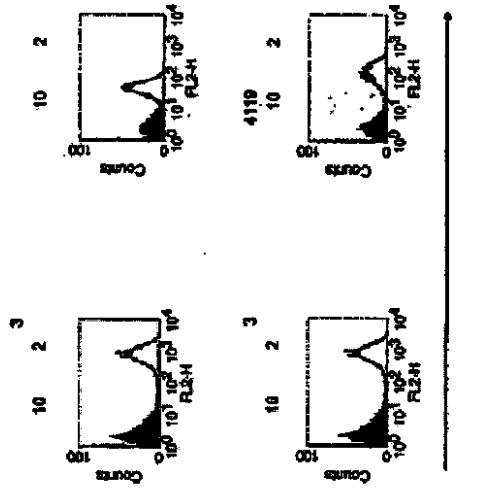
【図３９ｊ】



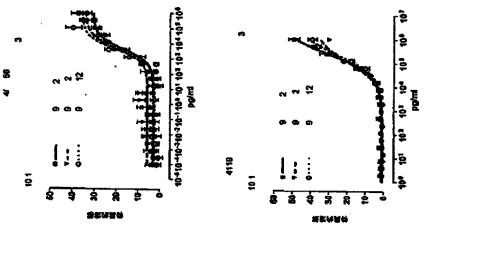
【図３９ｋ】



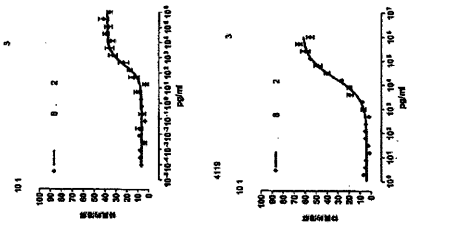
【図３９ｌ】



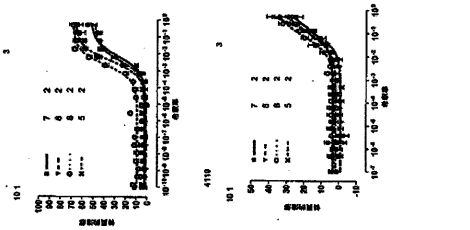
【図４０ａ】



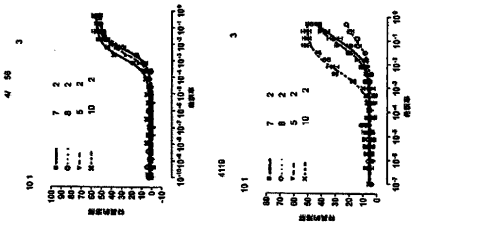
【図４０ｂ】



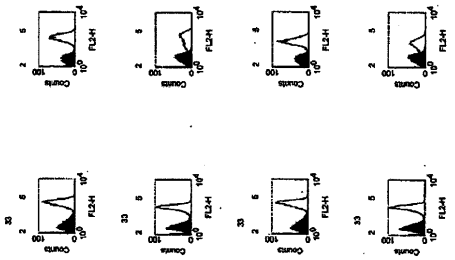
【図４０ｃ】



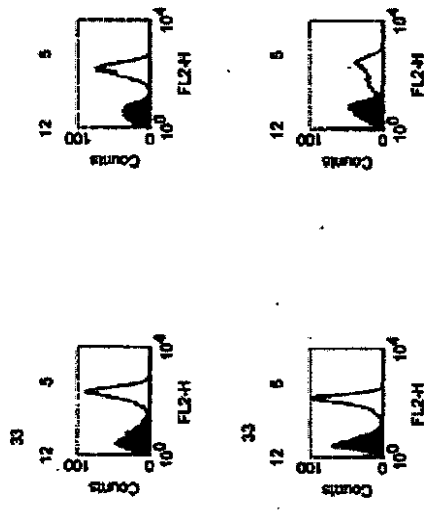
【図４０ｄ】



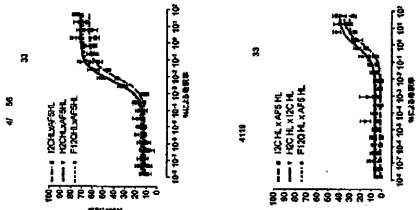
【図４１ａ】



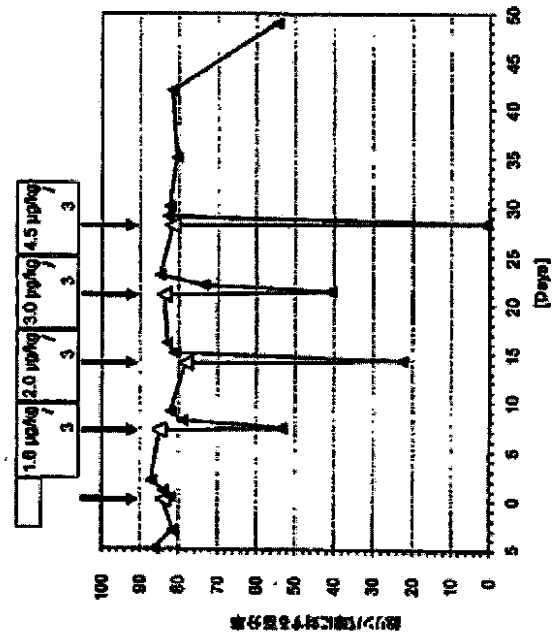
【図４１ｂ】



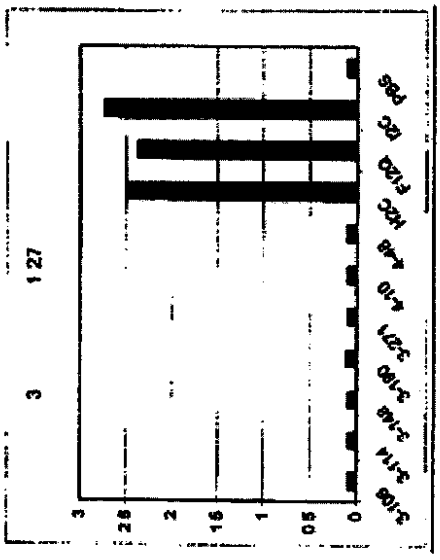
【図４２】



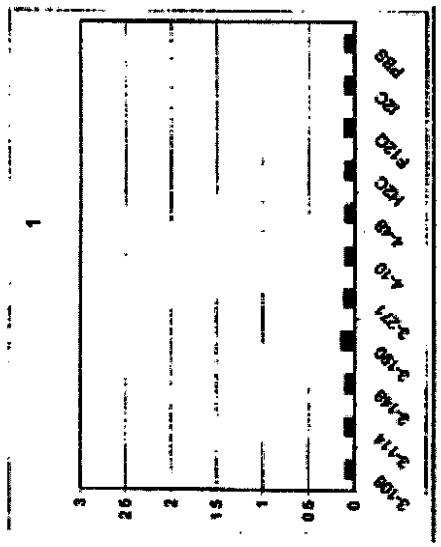
【図４３】



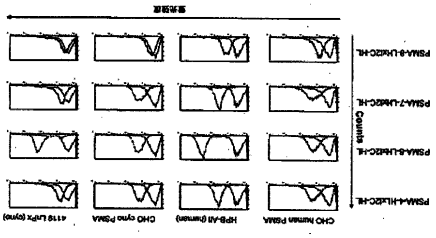
【図４４】



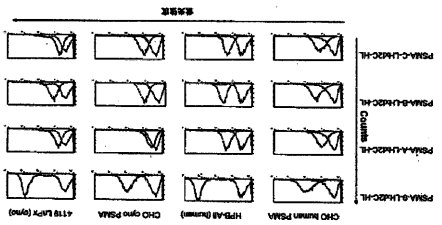
【図４５】



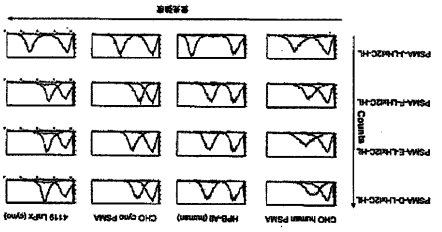
【図４６（１）】



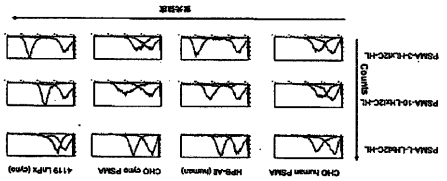
【図４６（２）】



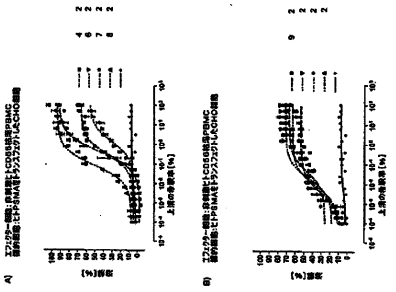
【図４６（３）】



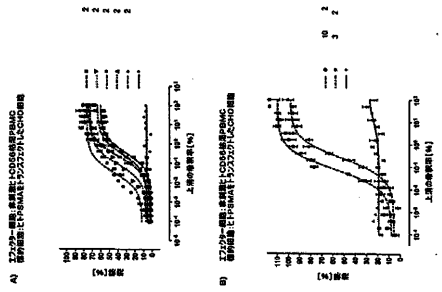
【図４６（４）】



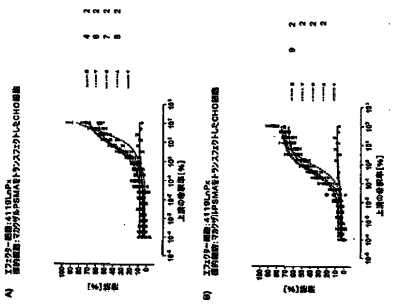
【図４７（１）】



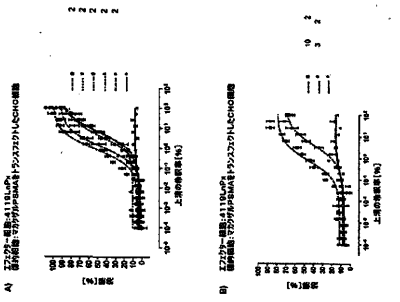
【図４７（２）】



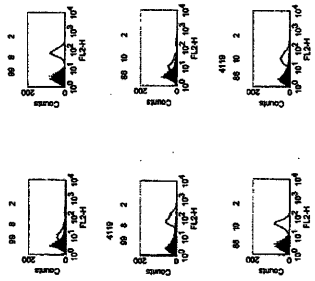
【図４８（１）】



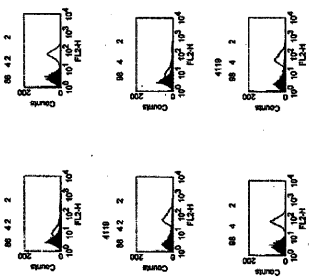
【図４８（２）】



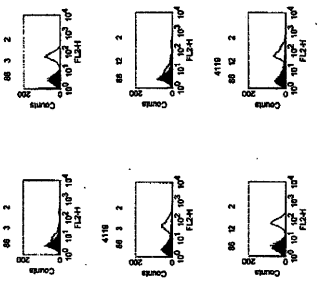
【図４９ａ】



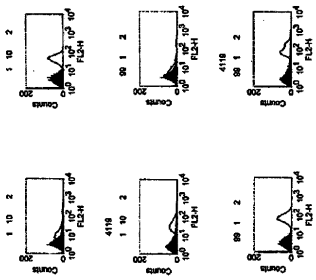
【図４９ｂ】



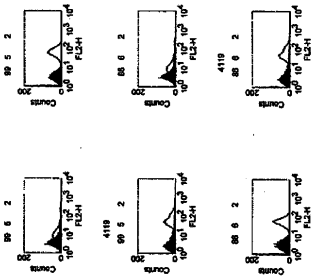
【図４９ｃ】



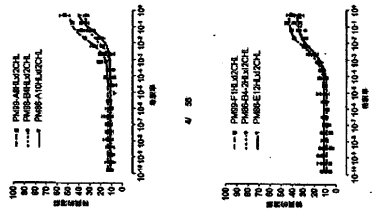
【図４９ｄ】



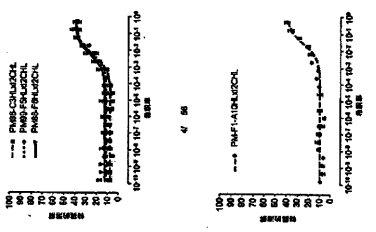
【図４９ｅ】



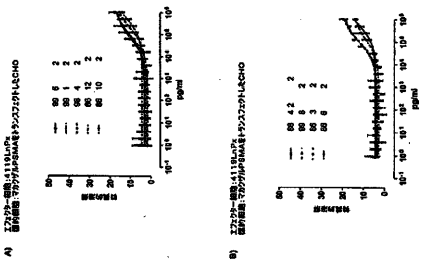
【図５０（１）】



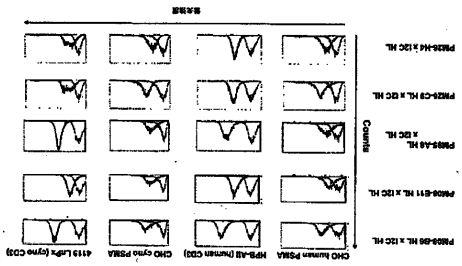
【図５０（２）】



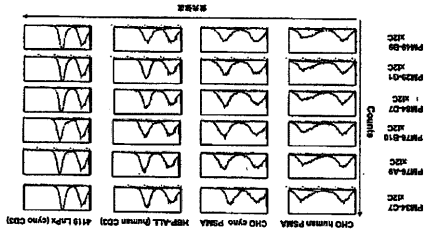
【図５０（３）】



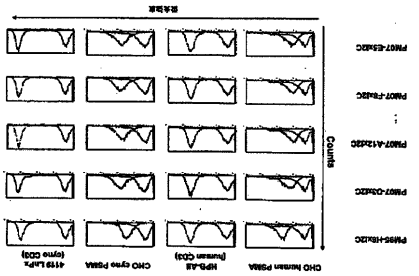
【図５１ａ】



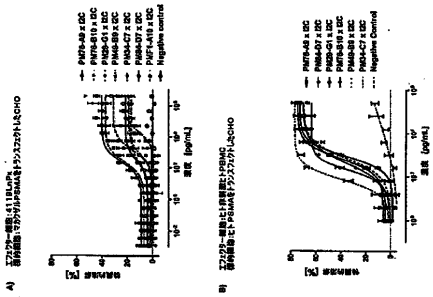
【図５１ｂ】



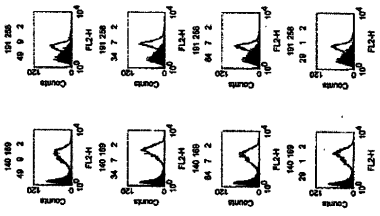
【図５１ｃ】



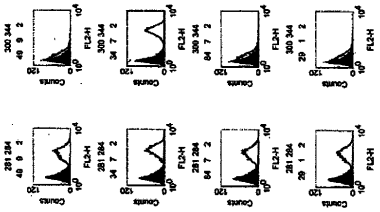
【図５２】



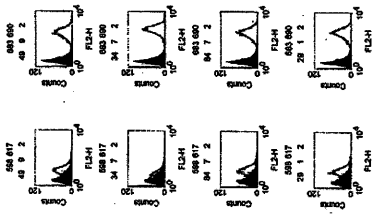
【図５３ａ】



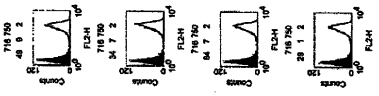
【図５３ｂ】



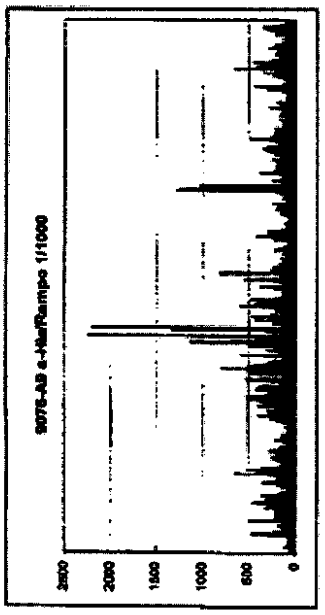
【図５３ｃ】



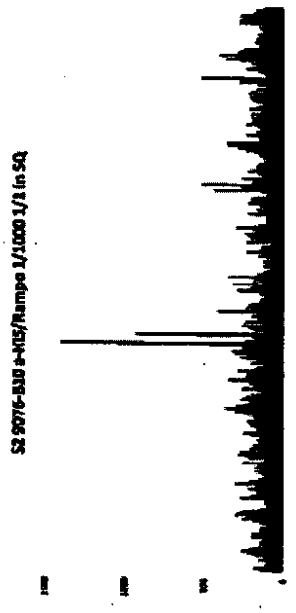
【図５３ｄ】



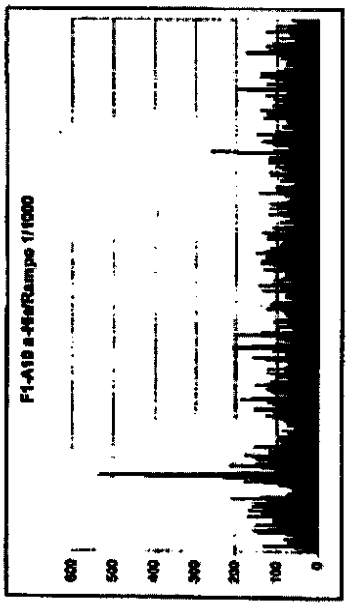
【図５４】



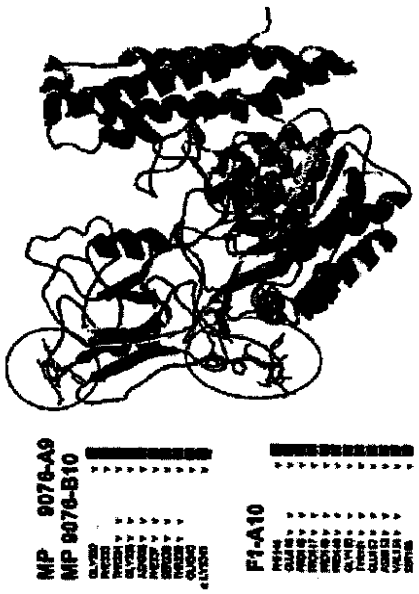
【図５５】



【図５６】



【図５７】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/062793

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/28 C07K16/22 C07K16/30 C07K16/40
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/042261 A2 (MICROMET AG [DE]; KISCHEL ROMAN [DE]; RAUM TOBIAS [DE]; SCHLERETH BERN) 19 April 2007 (2007-04-19) claims; examples	1-35
X	WO 2004/106381 A1 (MICROMET AG [DE]; KUFER PETER [DE]; LUTTERBUESE RALF [DE]; KOHLEISEN B) 9 December 2004 (2004-12-09) page 11, line 24 - page 12, line 29 claims examples	1-35

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
1 June 2010	08/06/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Rankin, Robert

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/062793

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MALETZ K ET AL: "Bispecific single-chain antibodies as effective tools for eliminating epithelial cancer cells from human stem cell preparations by redirected cell cytotoxicity" INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, JOHN WILEY & SONS, INC, UNITED STATES, SWITZERLAND, GERMANY LNKD- DOI:10.1002/IJC.1348, vol. 93, no. 3, 1 August 2001 (2001-08-01) , pages 409-416, XP002301955 ISSN: 0020-7136 the whole document	1-35
A	WOLF ET AL: "BiTEs: bispecific antibody constructs with unique anti-tumor activity" DRUG DISCOVERY TODAY, ELSEVIER, RAHWAY, NJ, US LNKD- DOI:10.1016/S1359-6446(05)03554-3, vol. 10, no. 18, 15 September 2005 (2005-09-15), pages 1237-1244, XP005103829 ISSN: 1359-6446 the whole document	1-35
A	ANOMYNOUS: "Phase II Study of the BiTE TM Blinatumomab (MT103) in Patients With Minimal Residual Disease of B-precursor Acute ALL" INTERNET CITATION 11 August 2008 (2008-08-11), pages 1-3, XP002572438 Retrieved from the Internet: URL:http://clinicaltrials.gov/archive/NCT00560794/2008_08_11> [retrieved on 2010-03-10] the whole document	1-35
X,P	WO 2008/119565 A2 (MICROMET AG [DE]; EBERT EVELYN [DE]; MEIER PETRA [DE]; SRISKANDARAJAH) 9 October 2008 (2008-10-09) claims; examples; sequence 267	1-35
X,P	WO 2008/119566 A2 (MICROMET AG [DE]; EBERT EVELYN [DE]; MEIER PETRA [DE]; SRISKANDARAJAH) 9 October 2008 (2008-10-09) claims; examples	1-35
X,P	WO 2008/119567 A2 (MICROMET AG [DE]; EBERT EVELYN [DE]; MEIER PETRA [DE]; SRISKANDARAJAH) 9 October 2008 (2008-10-09) claims; examples	1-35

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2009/062793

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007042261 A2	19-04-2007	AU 2006301492 A1	19-04-2007
		CA 2625440 A1	19-04-2007
		EP 1940881 A2	09-07-2008
		JP 2009511521 T	19-03-2009
		US 2009252683 A1	08-10-2009
WO 2004106381 A1	09-12-2004	AU 2004242846 A1	09-12-2004
		CA 2522586 A1	09-12-2004
		CN 1795208 A	28-06-2006
		EP 1629012 A1	01-03-2006
		JP 2008501621 T	24-01-2008
		US 2007123479 A1	31-05-2007
		ZA 200508280 A	25-04-2007
WO 2008119565 A2	09-10-2008	AU 2008234020 A1	09-10-2008
		CA 2683370 A1	09-10-2008
		KR 20100016206 A	12-02-2010
WO 2008119566 A2	09-10-2008	AU 2008234019 A1	09-10-2008
		CA 2682626 A1	09-10-2008
		CN 101675077 A	17-03-2010
		EP 2155788 A2	24-02-2010
		KR 20100016199 A	12-02-2010
WO 2008119567 A2	09-10-2008	CN 101687915 A	31-03-2010
		EP 2155783 A2	24-02-2010

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ	*1/19*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	1/19		４Ｈ０４５
Ｃ１２Ｎ	*1/21*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	1/21		
Ｃ１２Ｎ	*5/10*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/00	１０１	
Ａ６１Ｋ	*39/395*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	
Ａ６１Ｋ	*48/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｄ	
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	48/00		
			Ａ６１Ｐ	35/00		

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100156915
弁理士 伊藤 奈月
(72)発明者 クファー，ペーター
ドイツ連邦共和国 ８１４７７ ミュンヒェン，シュタッフェルゼーシュトラーセ ２，マイクロメット アーゲー内
(72)発明者 ラウム，トビアス
ドイツ連邦共和国 ８１４７７ ミュンヒェン，シュタッフェルゼーシュトラーセ ２，マイクロメット アーゲー内
(72)発明者 キッシェル，ロマン
ドイツ連邦共和国 ８１４７７ ミュンヒェン，シュタッフェルゼーシュトラーセ ２，マイクロメット アーゲー内
(72)発明者 ルッターブゼ，ラルフ
ドイツ連邦共和国 ８１４７７ ミュンヒェン，シュタッフェルゼーシュトラーセ ２，マイクロメット アーゲー内
(72)発明者 ホフマン，パトリック
ドイツ連邦共和国 ８１４７７ ミュンヒェン，シュタッフェルゼーシュトラーセ ２，マイクロメット アーゲー内
(72)発明者 ラウ，ドリス
ドイツ連邦共和国 ８１４７７ ミュンヒェン，シュタッフェルゼーシュトラーセ ２，マイクロメット アーゲー内
(72)発明者 マンゴールド，スザンネ
ドイツ連邦共和国 ８１４７７ ミュンヒェン，シュタッフェルゼーシュトラーセ ２，マイクロメット アーゲー内
(72)発明者 クリンガー，マティアス
ドイツ連邦共和国 ８１４７７ ミュンヒェン，シュタッフェルゼーシュトラーセ ２，マイクロメット アーゲー内
(72)発明者 シャーラー，イブリン
ドイツ連邦共和国 ８１４７７ ミュンヒェン，シュタッフェルゼーシュトラーセ ２，マイクロメット アーゲー内
(72)発明者 ハウスマン，スザンネ
ドイツ連邦共和国 ８１４７７ ミュンヒェン，シュタッフェルゼーシュトラーセ ２，マイクロメット アーゲー内

(72)発明者　フルール，ペトラ
ドイツ連邦共和国　８１４７７　ミュンヒェン，シュタッフェルゼーシュトラーセ　２，マイクロメット　アーゲー内
(72)発明者　シュタイガー，カローラ
ドイツ連邦共和国　８１４７７　ミュンヒェン，シュタッフェルゼーシュトラーセ　２，マイクロメット　アーゲー内

Ｆターム(参考) 4B024 AA01 BA54 CA02 CA07 DA06 EA03 HA01
4B064 AG26 CA02 CA12 CA19 CC24 DA05
4B065 AA26X AA90X AA90Y AA98X AB01 AC14 BA02 CA25 CA44
4C084 AA13 NA14 ZB262
4C085 AA13
4H045 AA10 AA11 AA20 AA30 BA41 CA40 DA75 EA22 FA74