

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7659654号
(P7659654)

(45)発行日 令和7年4月9日(2025.4.9)

(24)登録日 令和7年4月1日(2025.4.1)

(51)国際特許分類		F I	
C O 7 K	16/18 (2006.01)	C O 7 K	16/18
C O 7 K	19/00 (2006.01)	C O 7 K	19/00
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	39/395(2006.01)	A 6 1 K	39/395
A 6 1 K	47/68 (2017.01)	A 6 1 K	39/395
		Z N A	
		N	
		T	
		請求項の数 9 (全163頁) 最終頁に続く	

(21)出願番号	特願2023-560024(P2023-560024)	(73)特許権者	313006625
(86)(22)出願日	令和4年3月28日(2022.3.28)		バイエル・アクチエンゲゼルシャフト
(65)公表番号	特表2024-512633(P2024-512633 A)		ドイツ連邦共和国、5 1 3 7 3・レーフ
(43)公表日	令和6年3月19日(2024.3.19)		エルクーゼン、カイザー・ヴイルヘルム
(86)国際出願番号	PCT/EP2022/058123	(74)代理人	100114188
(87)国際公開番号	WO2022/207554		弁理士 小野 誠
(87)国際公開日	令和4年10月6日(2022.10.6)	(74)代理人	100119253
審査請求日	令和7年2月13日(2025.2.13)		弁理士 金山 賢教
(31)優先権主張番号	21165960.2	(74)代理人	100124855
(32)優先日	令和3年3月30日(2021.3.30)		弁理士 坪倉 道明
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)	(74)代理人	100129713
早期審査対象出願			弁理士 重森 一輝
		(74)代理人	100137213
			弁理士 安藤 健司

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗 S E M A 3 A抗体およびその用途

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

ヒト S e m a 3 A に結合する単離された抗体またはその抗原結合性フラグメントであって、配列番号 1 4 2 を含む H - C D R 1、配列番号 1 4 3 を含む H - C D R 2 および配列番号 1 4 4 を含む H - C D R 3 を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号 1 4 6 を含む L - C D R 1、配列番号 1 4 7 を含む L - C D R 2 および配列番号 1 4 8 を含む L - C D R 3 を含む軽鎖抗原結合性領域を含む、前記単離された抗体またはその抗原結合性フラグメント。

【請求項2】

配列番号 1 4 1 に対して少なくとも 9 8 % 同一である可変重鎖ドメイン、および配列番号 1 4 5 に対して少なくとも 9 8 % である可変軽鎖ドメインを含む、請求項 1 記載の単離された抗体または抗原結合性フラグメント。

【請求項3】

配列番号 1 4 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 1 4 5 を含む可変軽鎖ドメインを含む、請求項 1 記載の単離された抗体または抗原結合性フラグメント。

【請求項4】

I g G 1 または I g G 4 抗体である、請求項 1 記載の単離された抗体。

【請求項5】

配列番号 1 5 7 を含む重鎖および配列番号 1 5 8 を含む軽鎖を含む、請求項 1 記載の単離された抗体。

【請求項 6】

s c F v、F a b、F a b' フラグメントまたは F (a b ') 2 フラグメントである請求項 1 記載の抗原結合性フラグメント。

【請求項 7】

請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項記載の単離された抗体または抗原結合性フラグメントを含む抗体コンジュゲート。

【請求項 8】

請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項記載の単離された抗体もしくは抗原結合性フラグメントまたは請求項 7 記載の抗体コンジュゲートを含む医薬組成物。

【請求項 9】

請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項記載の単離された抗体もしくは抗原結合性フラグメント、請求項 7 記載のコンジュゲート、または請求項 8 記載の医薬組成物と使用説明とを含むキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、ヒトセマフォリン 3 A (S e m a 3 A) に結合する単離された抗体またはその抗原結合性フラグメントを提供する。本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、i) 配列番号 600 の配列のヒト S e m a 3 A に 50 nM 以下、20 nM 以下、10 nM 以下、1 nM 以下または 0.1 nM 以下の解離定数 (K D) で結合し、i i) マウス、カニクイザル、ラット、ブタおよび／またはイヌ S e m a 3 A と交差反応し、特に、該単離抗体またはその抗原結合性フラグメントはマウス、カニクイザル、ラット、ブタおよび／またはイヌ S e m a 3 A に 50 nM 以下、20 nM 以下、10 nM 以下、1 nM 以下または 0.1 nM 以下の解離定数 (K D) で結合し、i i i) 表面プラズモン共鳴 (S P R) によって測定された場合に 60 % 以上、70 % 以上、80 % 以上または 90 % 以上の結合活性で配列番号 600 の配列のヒト S e m a 3 A に結合し、i v) インビトロメサンギウム細胞遊走アッセイにおいて、配列番号 600 の配列のヒト S e m a 3 A の活性を 10 nM 以下、5 nM 以下、2.5 nM 以下または 1 nM 以下の E C 50 で阻害し、v) インビトロ成長円錐崩壊アッセイにおいて、配列番号 600 の配列のヒト S e m a 3 A の活性を 50 nM 以下、25 nM 以下、10 nM 以下または 5 nM 以下の E C 50 で阻害し、および／または v i) インビトロ H U V E C 反発 (r e p u l s i o n) アッセイにおいて、配列番号 600 の配列のヒト S e m a 3 A の活性を 1 nM 以下または 0.3 nM 以下、0.1 nM 以下、0.07 nM 以下、0.06 nM 以下の E C 50 で阻害し、および／または v i i) 配列番号 600 の配列の細胞 S e m a 3 A によって誘発される H U V E C 反発に対する効力の増強を示す。本発明は更に、該抗体またはその抗原結合性フラグメントをコードする単離された核酸配列、およびそれを含むベクター、該抗体またはその抗原結合性フラグメントを発現する単離された細胞、該抗体またはその抗原結合性フラグメントの製造方法、ならびに該抗体またはその抗原結合性フラグメントを含む医薬組成物およびキットを提供する。

【0002】

本発明による抗体は、S e m a 3 A のレベルまたは活性の増強に関連する疾患、例えばアルポート症候群、急性腎障害 (A K I)、原発性巣状分節性糸球体硬化症 (F S G S) または慢性腎疾患 (C K D) の治療において使用されうる。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

セマフォリン 3 A (S e m a 3 A) は、ガイダンスタンパク質として機能する分泌型二量体タンパク質である。それは、種々のシグナル伝達経路の活性化を招く、ニューロピリン-1 および種々のプレキシンとの三元複合体を形成する。それは細胞遊走、接着、細胞

10

20

30

40

50

骨格安定化およびアポトーシスの重要な調節因子である。Sema 3 Aは、損傷後にそれが誘導される成体腎臓における有足細胞において発現される。

【0004】

過剰なSema 3 Aは糸球体濾過障壁を妨げて、濾過障壁の超微細構造変化を誘発して、有足細胞足突起消失およびアルブミン尿を招く。また、Sema 3 AはAKI後に高度に誘導され、尿細管炎症、尿細管上皮細胞アポトーシス、および濾過障壁の超微細構造異常を促進することによって損傷を悪化させる。齧歯動物におけるSema 3 Aの遺伝的欠損または薬理的阻害は腎疾患の種々の動物モデルにおける腎損傷の低減をもたらす。

【0005】

更に、Sema 3 Aは網膜ニューロンおよび内皮において発現される。それは、齧歯類モデルにおいて、血管透過性を高めること、網膜炎および細胞老化を促進すること、ならびに網膜血管再生を阻害することが示されている。Sema 3 AはCNS障害においても或る役割を果たしている。Sema 3 Aの阻害は損傷軸索の再生および／または維持の促進、アポトーシス細胞数の減少ならびに血管新生の増強をもたらして、相当に更に良好な機能的回復をもたらす。

【0006】

WO 20141/23186はトリーマウスキメラ抗体（クローン番号4-2株由来）およびその2つのヒト化IgG1変異体を開示しており、アルツハイマー病の治療におけるそれらの適合性を示唆している。

【0007】

WO 2017/074013は抗Sema 3 A IgG抗体A08、C10およびF11を開示しており、がん（以下、癌と表記される）の治療におけるそれらの適合性を示唆している。

【0008】

現在、Sema 3 Aとその受容体との相互作用を阻害する治療選択肢は、例えばアルポート症候群のようなタンパク尿性腎疾患を有する患者の治療には利用できず、治療用Sema 3 Aモノクローナル抗体がこれに最適であると考えられている。したがって、Sema 3 Aのレベルまたは活性の増強に関連する疾患、例えばアルポート症候群、急性腎障害（AKI）、原発性巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）または慢性腎疾患（CKD）の治療に有用な新規治療用Sema 3 A抗体に対する、これまでに満たされていない多大なニーズが存在する。

【発明の概要】

【0009】

発明の目的

先行技術を考慮して、先行技術のSema 3 A抗体の欠点を克服する新規治療用Sema 3 A抗体を提供することが本発明の目的である。特に、Sema 3 A活性を効率的に遮断するヒトSema 3 Aの高アフィニティ結合物質である新規Sema 3 A抗体を提供することが本発明の目的である。望ましいSema 3 A抗体は、前臨床実験が可能となるように、複数の種のSema 3 Aに対して交差反応性である。それらはヒトの治療においては非免疫原性であり、すなわち、それらはヒト抗体またはヒト化抗体である。望ましいSema 3 A抗体はSema 3 Aに対して選択的であり、それらはオフターゲットに結合せず、特に、他のセマフォリンタンパク質ファミリーメンバーと交差反応しない。

【0010】

そのような新規Sema 3 A抗体は、Sema 3 Aのレベルまたは活性の増強に関連する疾患、例えばアルポート症候群、急性腎障害（AKI）、原発性巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）または慢性腎疾患（CKD）の治療において大きな進歩をもたらすであろう。

【0011】

発明の概括

前記の目的および他の目的は本発明の教示によって達成される。本発明は、Sema 3

10

20

30

40

50

Aに対する特異的アフィニティを有し対象に治療的利益をもたらさうる新規抗体の発見に基づく。

【0012】

したがって、第1の態様においては、本発明は、ヒトSema3Aに結合する単離された抗体またはその抗原結合性フラグメントに関するものであり、ここで、該単離抗体またはその抗原結合性フラグメントは、i) 配列番号600の配列のヒトSema3Aに50 nM以下、20 nM以下、10 nM以下、1 nM以下または0.1 nM以下の解離定数(KD)で結合し、ii) マウス、カニクイザル、ラット、ブタおよび／またはイヌSema3Aと交差反応し、特に、該単離抗体またはその抗原結合性フラグメントはマウス、カニクイザル、ラット、ブタおよび／またはイヌSema3Aに50 nM以下、20 nM以下、10 nM以下、1 nM以下または0.1 nM以下の解離定数(KD)で結合し、iii) 表面プラズモン共鳴(SPR)によって測定された場合に60%以上、70%以上、80%以上または90%以上の結合活性で配列番号600の配列のヒトSema3Aに結合し、iv) インビトロメサングウム細胞遊走アッセイにおいて、配列番号600の配列のヒトSema3Aの活性を10 nM以下、5 nM以下、2.5 nM以下または1 nM以下のEC50で阻害し、v) インビトロ成長円錐崩壊アッセイにおいて、配列番号600の配列のヒトSema3Aの活性を50 nM以下、25 nM以下、10 nM以下または5 nM以下のEC50で阻害し、vi) インビトロHUV EC反発(repulsion)アッセイにおいて、配列番号600の配列のヒトSema3Aの活性を1 nM以下または0.3 nM以下、0.1 nM以下、0.07 nM以下、0.06 nM以下のEC50で阻害し、および／またはvii) 配列番号600の配列の細胞Sema3Aによって誘発されるHUV EC反発に対する効力の増強を示す。

【0013】

本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントはヒトSema3Aに高いアフィニティで結合し、その機能を阻害する。したがって、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、Sema3Aのレベルまたは活性の増強に関連する疾患、例えば以下の疾患の治療において使用されうる：i) 腎疾患、特に、急性および慢性腎疾患、糖尿病性腎疾患、アルポート症候群、急性および慢性腎不全、多発性嚢胞腎疾患(PCKD)ならびにADH分泌不全症候群(SIADH)；ii) 腎不全の続発症、特に肺水腫、心不全、尿毒症、貧血、電解質障害、例えば高カリウム血症および低ナトリウム血症、ならびに骨および炭水化物代謝の障害；iii) 血管透過性亢進、糖尿病性網膜症、血液網膜関門の悪化、黄斑浮腫、特に加齢黄斑浮腫、非増殖性加齢黄斑浮腫および非増殖性糖尿病性黄斑浮腫；iv) 中枢神経系または末梢神経系の疾患、特に神経因性疼痛、脊髄損傷、多発性硬化症、外傷性脳損傷、脳浮腫および神経変性疾患、特にアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、黒色物質変性症、シャイドレーガー症候群、オリブ橋小脳萎縮症および脊髄小脳変性症；v) 癌、特に腸癌、結腸直腸癌、肺癌、乳癌、脳癌、黒色腫、腎細胞癌、白血病、リンパ腫、T細胞リンパ腫、胃癌、膵臓癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、卵巣癌、食道癌、肝臓癌、頭頸部の扁平上皮癌、皮膚癌、尿路癌、前立腺癌、絨毛癌、咽頭癌および喉頭癌。

【0014】

本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは更に、Sema3A関連障害の診断において使用されうる。

【0015】

もう1つの態様においては、本発明は、本発明による抗体または抗原結合性フラグメントをコードする単離された核酸配列に関する。

【0016】

もう1つの態様においては、本発明は、本発明による核酸配列を含むベクターに関する。

【0017】

もう1つの態様においては、本発明は、本発明による抗体もしくは抗原結合性フラグメントを発現する、および／または本発明による核酸もしくは本発明によるベクターを含む

10

20

30

40

50

単離された細胞に関する。

【0018】

もう1つの態様においては、本発明は、本発明による細胞を培養すること、および所望により抗体またはその抗原結合性フラグメントを精製することを含む、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントの製造方法に関する。

【0019】

もう1つの態様においては、本発明は、本発明による単離された抗体もしくは抗原結合性フラグメントまたは本発明による抗体コンジュゲートを含む医薬組成物に関する。

【0020】

もう1つの態様においては、本発明は、本発明による単離された抗体もしくは抗原結合性フラグメントまたは本発明によるコンジュゲートおよび使用説明を含むキットに関する。
一態様において、本発明は以下を提供する。

[項目1]

ヒトSema3Aに結合する単離された抗体またはその抗原結合性フラグメントであって、前記の単離された抗体またはその抗原結合性フラグメントが、

i) 配列番号600の配列のヒトSema3Aに50nM以下、20nM以下、10nM以下、1nM以下または0.1nM以下の解離定数(KD)で結合し、

ii) マウス、カニクイザル、ラット、ブタおよび／またはイヌSema3Aと交差反応し、特に、該単離抗体またはその抗原結合性フラグメントはマウス、カニクイザル、ラット、ブタおよび／またはイヌSema3Aに50nM以下、20nM以下、10nM以下、1nM以下または0.1nM以下の解離定数(KD)で結合し、

iii) 表面プラズモン共鳴(SPR)によって測定された場合に60%以上、70%以上、80%以上または90%以上の結合活性で配列番号600の配列のヒトSema3Aに結合し、

iv) インビトロメサングウム細胞遊走アッセイにおいて、配列番号600の配列のヒトSema3Aの活性を10nM以下、5nM以下、2.5nM以下または1nM以下のEC50で阻害し、

v) インビトロ成長円錐崩壊アッセイにおいて、配列番号600の配列のヒトSema3Aの活性を50nM以下、25nM以下、10nM以下または5nM以下のEC50で阻害し、および／または

vi) インビトロHUVEC反発アッセイにおいて、配列番号600の配列のヒトSema3Aの活性を1nM以下または0.3nM以下、0.1nM以下、0.07nM以下、0.06nM以下のEC50で阻害する、前記の単離された抗体またはその抗原結合性フラグメント。

[項目2]

前記の単離された抗体またはその抗原結合性フラグメントがマウス、カニクイザル、ラット、ブタおよび／またはイヌSema3Aと交差反応し、特に、ヒトSema3Aに対するアフィニティと比較して100倍未満、特に50倍未満、より詳細には25倍未満、更により詳細には10倍未満、最も詳細には5倍未満異なる、マウス、カニクイザル、ラット、ブタおよび／またはイヌSema3Aに対するアフィニティを有する、項目1記載の単離された抗体または抗原結合性フラグメント。

[項目3]

前記の単離された抗体またはその抗原結合性フラグメントがヒトSema3B、Sema3C、Sema3D、Sema3E、Sema3Fおよび／またはSema3Gと有意に交差反応せず、特に、前記の単離された抗体またはその抗原結合性フラグメントがヒトSema3Gと有意に交差反応しない、項目1または2記載の単離された抗体または抗原結合性フラグメント。

[項目4]

前記の単離された抗体またはその抗原結合性フラグメントがSema3A誘発性アルブミン尿および／またはタンパク尿を抑制する、前記請求項のいずれか1項記載の単離され

10

20

30

40

50

た抗体または抗原結合性フラグメント。

[項目 5]

前記の単離された抗体またはその抗原結合性フラグメントが S e m a 3 A 誘発性線維症を抑制する、前記請求項のいずれか 1 項記載の単離された抗体または抗原結合性フラグメント。

[項目 6]

前記請求項のいずれか 1 項記載の単離された抗体または抗原結合性フラグメントと S e m a 3 A への結合に関して競合する単離された抗体またはその抗原結合性フラグメントであって、前記の単離された抗体または抗原結合性フラグメントが、i) 配列番号 800 および配列番号 804、または ii) 配列番号 810 および配列番号 811 を含む抗体の、S e m a 3 A への結合とは競合しない、前記の単離された抗体またはその抗原結合性フラグメント。

[項目 7]

i) 配列番号 141 に対して少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 98%、少なくとも 99% もしくは 100% 同一である重鎖可変ドメイン、および配列番号 145 に対して少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 98%、少なくとも 99% もしくは 100% 同一である軽鎖可変ドメイン、または

ii) 配列番号 61 に対して少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 98%、少なくとも 99% もしくは 100% 同一である重鎖可変ドメイン、および配列番号 65 に対して少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 98%、少なくとも 99% もしくは 100% 同一である軽鎖可変ドメイン

を含む、項目 1 または 2 記載の単離された抗体または抗原結合性フラグメント。

[項目 8]

i) a) 配列 R D D Y T S R D A F D X (配列番号 594) (ここで、X は、Y および V からなる群から選択され、特に、X は Y である) を含む H-C D R 3 を含む重鎖抗原結合性領域、および b) 配列 X 1 A W D D S L N X 2 X 3 X 4 V (配列番号 598) (ここで、X 1 は、A および H からなる群から選択され、X 2 は、V、D および G からなる群から選択され、特に、X 2 は、V および D からなる群から選択され、X 3 は、I および Y からなる群から選択され、X 4 は、P および V からなる群から選択される) を含む L-C D R 3 を含む軽鎖抗原結合性領域；または

ii) a) 配列 S G Y S S S W F D P D F D Y (配列番号 64) を含む H-C D R 3 を含む重鎖抗原結合性領域、および b) 配列 X 1 S Y X 2 G X 3 N P Y V V (配列番号 599) (ここで、X 1 は、S および Q からなる群から選択され、X 2 は、E および A からなる群から選択され、X 3 は、P、I および S からなる群から選択され、特に、X 3 は、P および I からなる群から選択される) を含む L-C D R 3 を含む軽鎖抗原結合性領域を含む、前記請求項のいずれか 1 項記載の単離された抗体または抗原結合性フラグメント。

[項目 9]

i) 配列 S Y X 1 M X 2 (配列番号 588) (ここで、X 1 は G および A から選択され、X 2 は H、S および L から選択される) を含む H-C D R 1、特に、配列 S Y A M X (配列番号 589) (ここで、X は S および L から選択される) を含む H-C D R 1；配列 A I G X 1 G G D T Y Y A D S V X 2 G (配列番号 590) (ここで、X 1 は T および Y から選択され、X 2 は K および M から選択される) を含む H-C D R 2、特に、配列 A I G X G G D T Y Y A D S V K G (配列番号 591) (ここで、X は T および Y から選択される) を含む H-C D R 2；および配列 R D D Y T S R D A F D X (配列番号 594) (ここで、X は、Y および V からなる群から選択され、特に、X は Y である) を含む H-C D R 3 を含む重鎖抗原結合性領域；ならびに b) 配列 S G S S S N I G S N T V N (配列番号 46) を含む L-C D R 1；配列 Y D D L X P S (配列番号 596) (ここで、X は L および R から選択される) を含む L-C D R 2、特に、配列 Y D D L R P S (配列番号 127) を含む L-C D R 2；および配列 X 1 A W D D S L N X 2 X 3 X 4 V (配列番号 598) (ここで、X 1 は、A および H からなる群から選択され、X 2 は、V、D および

10

20

30

40

50

Gからなる群から選択され、特に、X 2は、VおよびDからなる群から選択され、X 3は、IおよびYからなる群から選択され、X 4は、PおよびVからなる群から選択される)を含むL-CDR 3を含む軽鎖抗原結合性領域；または

i i) 配列SYEMN (配列番号62)を含むH-CDR 1；配列GISWNSGX1IX2YADSVK G (配列番号592) (ここで、X 1はWおよびSから選択され、X 2はGおよびDから選択される)を含むH-CDR 2、特に、配列GISWNSGWIXYADSVK G (配列番号593) (ここで、XはGおよびDから選択される)を含むH-CDR 2；および配列SGYSSSWFDPDFDY (配列番号64)を含むH-CDR 3を含む重鎖抗原結合性領域；ならびにb) 配列TGSSSXIGAGYDVH (配列番号595) (ここで、Xは、NおよびDから選択される)を含むL-CDR 1；配列GXSNRPS (配列番号597) (ここで、XはNおよびAから選択される)を含むL-CDR 2；および配列X1SYX2GX3NPYVV (配列番号599) (ここで、X 1は、SおよびQからなる群から選択され、X 2は、EおよびAからなる群から選択され、X 3は、P、IおよびSからなる群から選択され、特に、X 3は、PおよびIからなる群から選択される)を含むL-CDR 3を含む軽鎖抗原結合性領域を含む、前記請求項のいずれか1項記載の単離された抗体または抗原結合性フラグメント。

[項目10]

項目8の選択肢i)による単離された抗体または抗原結合性フラグメントにおいて、H-CDR 1にその5'末端で直接隣接するアミノ酸残基がSまたはYである；あるいは、項目8の選択肢i i)による単離された抗体または抗原結合性フラグメントにおいて、H-CDR 1にその5'末端で直接隣接する3つのアミノ酸残基がX1FX2であり、ここで、X 1がTおよびDから選択され、X 2がSおよびDから選択される、項目8記載の単離された抗体または抗原結合性フラグメント。

[項目11]

i) 配列番号42を含むH-CDR 1、配列番号43を含むH-CDR 2および配列番号44を含むH-CDR 3を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号46を含むL-CDR 1、配列番号47を含むL-CDR 2および配列番号48を含むL-CDR 3を含む軽鎖抗原結合性領域；または

i i) 配列番号62を含むH-CDR 1、配列番号63を含むH-CDR 2および配列番号64を含むH-CDR 3を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号66を含むL-CDR 1、配列番号67を含むL-CDR 2および配列番号68を含むL-CDR 3を含む軽鎖抗原結合性領域；または

i i i) 配列番号102を含むH-CDR 1、配列番号103を含むH-CDR 2および配列番号104を含むH-CDR 3を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号106を含むL-CDR 1、配列番号107を含むL-CDR 2および配列番号108を含むL-CDR 3を含む軽鎖抗原結合性領域；または

i v) 配列番号122を含むH-CDR 1、配列番号123を含むH-CDR 2および配列番号124を含むH-CDR 3を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号126を含むL-CDR 1、配列番号127を含むL-CDR 2および配列番号128を含むL-CDR 3を含む軽鎖抗原結合性領域；または

v) 配列番号142を含むH-CDR 1、配列番号143を含むH-CDR 2および配列番号144を含むH-CDR 3を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号146を含むL-CDR 1、配列番号147を含むL-CDR 2および配列番号148を含むL-CDR 3を含む軽鎖抗原結合性領域；または

v i) 配列番号162を含むH-CDR 1、配列番号163を含むH-CDR 2および配列番号164を含むH-CDR 3を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号166を含むL-CDR 1、配列番号167を含むL-CDR 2および配列番号168を含むL-CDR 3を含む軽鎖抗原結合性領域；または

v i i) 配列番号182を含むH-CDR 1、配列番号183を含むH-CDR 2および配列番号184を含むH-CDR 3を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号186

10

20

30

40

50

を含む L-CDR1、配列番号 187 を含む L-CDR2 および配列番号 188 を含む L-CDR3 を含む軽鎖抗原結合性領域；または

v i i i) 配列番号 202 を含む H-CDR1、配列番号 203 を含む H-CDR2 および配列番号 204 を含む H-CDR3 を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号 206 を含む L-CDR1、配列番号 207 を含む L-CDR2 および配列番号 208 を含む L-CDR3 を含む軽鎖抗原結合性領域；または

i x) 配列番号 222 を含む H-CDR1、配列番号 223 を含む H-CDR2 および配列番号 224 を含む H-CDR3 を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号 226 を含む L-CDR1、配列番号 227 を含む L-CDR2 および配列番号 228 を含む L-CDR3 を含む軽鎖抗原結合性領域；または

x) 配列番号 242 を含む H-CDR1、配列番号 243 を含む H-CDR2 および配列番号 244 を含む H-CDR3 を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号 246 を含む L-CDR1、配列番号 247 を含む L-CDR2 および配列番号 248 を含む L-CDR3 を含む軽鎖抗原結合性領域；または

x i) 配列番号 262 を含む H-CDR1、配列番号 263 を含む H-CDR2 および配列番号 264 を含む H-CDR3 を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号 266 を含む L-CDR1、配列番号 267 を含む L-CDR2 および配列番号 268 を含む L-CDR3 を含む軽鎖抗原結合性領域；または

x i i) 配列番号 282 を含む H-CDR1、配列番号 283 を含む H-CDR2 および配列番号 284 を含む H-CDR3 を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号 286 を含む L-CDR1、配列番号 287 を含む L-CDR2 および配列番号 288 を含む L-CDR3 を含む軽鎖抗原結合性領域；または

x i i i) 配列番号 302 を含む H-CDR1、配列番号 303 を含む H-CDR2 および配列番号 304 を含む H-CDR3 を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号 306 を含む L-CDR1、配列番号 307 を含む L-CDR2 および配列番号 308 を含む L-CDR3 を含む軽鎖抗原結合性領域；または

x i v) 配列番号 322 を含む H-CDR1、配列番号 323 を含む H-CDR2 および配列番号 324 を含む H-CDR3 を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号 326 を含む L-CDR1、配列番号 327 を含む L-CDR2 および配列番号 328 を含む L-CDR3 を含む軽鎖抗原結合性領域；または

x v) 配列番号 342 を含む H-CDR1、配列番号 343 を含む H-CDR2 および配列番号 344 を含む H-CDR3 を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号 346 を含む L-CDR1、配列番号 347 を含む L-CDR2 および配列番号 348 を含む L-CDR3 を含む軽鎖抗原結合性領域；または

x v i) 配列番号 362 を含む H-CDR1、配列番号 363 を含む H-CDR2 および配列番号 364 を含む H-CDR3 を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号 366 を含む L-CDR1、配列番号 367 を含む L-CDR2 および配列番号 368 を含む L-CDR3 を含む軽鎖抗原結合性領域；または

x v i i) 配列番号 382 を含む H-CDR1、配列番号 383 を含む H-CDR2 および配列番号 384 を含む H-CDR3 を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号 386 を含む L-CDR1、配列番号 387 を含む L-CDR2 および配列番号 388 を含む L-CDR3 を含む軽鎖抗原結合性領域；または

x v i i i) 配列番号 402 を含む H-CDR1、配列番号 403 を含む H-CDR2 および配列番号 404 を含む H-CDR3 を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号 406 を含む L-CDR1、配列番号 407 を含む L-CDR2 および配列番号 408 を含む L-CDR3 を含む軽鎖抗原結合性領域；または

x i x) 配列番号 422 を含む H-CDR1、配列番号 423 を含む H-CDR2 および配列番号 424 を含む H-CDR3 を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号 426 を含む L-CDR1、配列番号 427 を含む L-CDR2 および配列番号 428 を含む L-CDR3 を含む軽鎖抗原結合性領域；または

10

20

30

40

50

x x) 配列番号 4 4 2 を含む H-C D R 1、配列番号 4 4 3 を含む H-C D R 2 および配列番号 4 4 4 を含む H-C D R 3 を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号 4 4 6 を含む L-C D R 1、配列番号 4 4 7 を含む L-C D R 2 および配列番号 4 4 8 を含む L-C D R 3 を含む軽鎖抗原結合性領域；または

x x i) 配列番号 4 6 2 を含む H-C D R 1、配列番号 4 6 3 を含む H-C D R 2 および配列番号 4 6 4 を含む H-C D R 3 を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号 4 6 6 を含む L-C D R 1、配列番号 4 6 7 を含む L-C D R 2 および配列番号 4 6 8 を含む L-C D R 3 を含む軽鎖抗原結合性領域；または

x x i i) 配列番号 4 8 2 を含む H-C D R 1、配列番号 4 8 3 を含む H-C D R 2 および配列番号 4 8 4 を含む H-C D R 3 を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号 4 8 6 を含む L-C D R 1、配列番号 4 8 7 を含む L-C D R 2 および配列番号 4 8 8 を含む L-C D R 3 を含む軽鎖抗原結合性領域；または

x x i i i) 配列番号 5 0 2 を含む H-C D R 1、配列番号 5 0 3 を含む H-C D R 2 および配列番号 5 0 4 を含む H-C D R 3 を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号 5 0 6 を含む L-C D R 1、配列番号 5 0 7 を含む L-C D R 2 および配列番号 5 0 8 を含む L-C D R 3 を含む軽鎖抗原結合性領域；または

x x i v) 配列番号 5 2 2 を含む H-C D R 1、配列番号 5 2 3 を含む H-C D R 2 および配列番号 5 2 4 を含む H-C D R 3 を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号 5 2 6 を含む L-C D R 1、配列番号 5 2 7 を含む L-C D R 2 および配列番号 5 2 8 を含む L-C D R 3 を含む軽鎖抗原結合性領域；または

x x v) 配列番号 5 4 2 を含む H-C D R 1、配列番号 5 4 3 を含む H-C D R 2 および配列番号 5 4 4 を含む H-C D R 3 を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号 5 4 6 を含む L-C D R 1、配列番号 5 4 7 を含む L-C D R 2 および配列番号 5 4 8 を含む L-C D R 3 を含む軽鎖抗原結合性領域；または

x x v i) 配列番号 5 6 2 を含む H-C D R 1、配列番号 5 6 3 を含む H-C D R 2 および配列番号 5 6 4 を含む H-C D R 3 を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号 5 6 6 を含む L-C D R 1、配列番号 5 6 7 を含む L-C D R 2 および配列番号 5 6 8 を含む L-C D R 3 を含む軽鎖抗原結合性領域

を含む、前記請求項のいずれか 1 項記載の単離された抗体または抗原結合性フラグメント。

[項目 1 2]

i) 配列番号 4 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 4 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

i i) 配列番号 6 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 6 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

i i i) 配列番号 1 0 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 1 0 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

i v) 配列番号 1 2 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 1 2 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

v) 配列番号 1 4 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 1 4 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

v i) 配列番号 1 6 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 1 6 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

v i i) 配列番号 1 8 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 1 8 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

v i i i) 配列番号 2 0 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 2 0 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

i x) 配列番号 2 2 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 2 2 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

x) 配列番号 2 4 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 2 4 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

10

20

30

40

50

x i) 配列番号 2 6 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 2 6 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

x i i) 配列番号 2 8 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 2 8 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

x i i i) 配列番号 3 0 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 3 0 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

x i v) 配列番号 3 2 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 3 2 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

x v) 配列番号 3 4 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 3 4 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

x v i) 配列番号 3 6 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 3 6 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

x v i i) 配列番号 3 8 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 3 8 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

x v i i i) 配列番号 4 0 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 4 0 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

x i x) 配列番号 4 2 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 4 2 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

x x) 配列番号 4 4 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 4 4 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

x x i) 配列番号 4 6 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 4 6 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

x x i i) 配列番号 4 8 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 4 8 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

x x i i i) 配列番号 5 0 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 5 0 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

x x i v) 配列番号 5 2 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 5 2 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

x x v) 配列番号 5 4 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 5 4 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

x x v i) 配列番号 5 6 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 5 6 5 を含む可変軽鎖ドメイン

を含む、前記請求項のいずれか 1 項記載の単離された抗体または抗原結合性フラグメント。

[項目 1 3]

I g G 抗体、特に、I g G 1 または I g G 4 抗体である、前記請求項のいずれか 1 項記載の単離された抗体。

[項目 1 4]

i) 配列番号 5 7 を含む重鎖および配列番号 5 8 を含む軽鎖；または

i i) 配列番号 7 7 を含む重鎖および配列番号 7 8 を含む軽鎖；または

i i i) 配列番号 1 1 7 を含む重鎖および配列番号 1 1 8 を含む軽鎖；または

i v) 配列番号 1 3 7 を含む重鎖および配列番号 1 3 8 を含む軽鎖；または

v) 配列番号 1 5 7 を含む重鎖および配列番号 1 5 8 を含む軽鎖；または

v i) 配列番号 1 7 7 を含む重鎖および配列番号 1 7 8 を含む軽鎖；または

v i i) 配列番号 1 9 7 を含む重鎖および配列番号 1 9 8 を含む軽鎖；または

v i i i) 配列番号 2 1 7 を含む重鎖および配列番号 2 1 8 を含む軽鎖；または

i x) 配列番号 2 3 7 を含む重鎖および配列番号 2 3 8 を含む軽鎖；または

x) 配列番号 2 5 7 を含む重鎖および配列番号 2 5 8 を含む軽鎖；または

x i) 配列番号 2 7 7 を含む重鎖および配列番号 2 7 8 を含む軽鎖；または

x i i) 配列番号 2 9 7 を含む重鎖および配列番号 2 9 8 を含む軽鎖；または

x i i i) 配列番号 3 1 7 を含む重鎖および配列番号 3 1 8 を含む軽鎖；または

10

20

30

40

50

x i v) 配列番号 3 3 7 を含む重鎖および配列番号 3 3 8 を含む軽鎖；または
x v) 配列番号 3 5 7 を含む重鎖および配列番号 3 5 8 を含む軽鎖；または
x v i) 配列番号 3 7 7 を含む重鎖および配列番号 3 7 8 を含む軽鎖；または
x v i i) 配列番号 3 9 7 を含む重鎖および配列番号 3 9 8 を含む軽鎖；または
x v i i i) 配列番号 4 1 7 を含む重鎖および配列番号 4 1 8 を含む軽鎖；または
x i x) 配列番号 4 3 7 を含む重鎖および配列番号 4 3 8 を含む軽鎖；または
x x) 配列番号 4 5 7 を含む重鎖および配列番号 4 5 8 を含む軽鎖；または
x x i) 配列番号 4 7 7 を含む重鎖および配列番号 4 7 8 を含む軽鎖；または
x x i i) 配列番号 4 9 7 を含む重鎖および配列番号 4 9 8 を含む軽鎖；または
x x i i i) 配列番号 5 1 7 を含む重鎖および配列番号 5 1 8 を含む軽鎖；または
x x i v) 配列番号 5 3 7 を含む重鎖および配列番号 5 3 8 を含む軽鎖；または
x x v) 配列番号 5 5 7 を含む重鎖および配列番号 5 5 8 を含む軽鎖；または
x x v i) 配列番号 5 7 7 を含む重鎖および配列番号 5 7 8 を含む軽鎖
を含む、前記請求項のいずれか 1 項記載の単離された抗体。

10

[項目 1 5]

s c F v、F a b、F a b' フラグメントまたは F (a b') 2 フラグメントである、前記
請求項のいずれか 1 項記載の抗原結合性フラグメント。

[項目 1 6]

モノクローナル抗体またはその抗原結合性フラグメントである、前記請求項のいずれか
1 項記載の単離された抗体または抗原結合性フラグメント。

20

[項目 1 7]

ヒト抗体、ヒト化抗体もしくはキメラ抗体またはその抗原結合性フラグメントである、
前記請求項のいずれか 1 項記載の単離された抗体または抗原結合性フラグメント。

[項目 1 8]

ヒト S e m a 3 A への結合に関して、前記請求項のいずれか 1 項記載の単離された抗体
または抗原結合性フラグメントと競合する単離された抗体またはその抗原結合性フラグメ
ント。

[項目 1 9]

前記請求項のいずれか 1 項記載の単離された抗体または抗原結合性フラグメントを含む
抗体コンジュゲート。

30

[項目 2 0]

項目 1 ～ 1 7 のいずれか 1 項記載の抗体または抗原結合性フラグメントをコードする単
離された核酸配列。

[項目 2 1]

項目 1 9 記載の核酸配列を含むベクター。

[項目 2 2]

項目 1 ～ 1 7 のいずれか 1 項記載の抗体もしくは抗原結合性フラグメントを発現する、
および／または項目 1 9 記載の核酸もしくは項目 2 0 記載のベクターを含む単離された細
胞。

[項目 2 3]

前記細胞が原核細胞または真核細胞である、項目 2 1 記載の単離された細胞。

40

[項目 2 4]

項目 2 1 または 2 2 のいずれか 1 項記載の細胞を培養し、所望により、抗体またはその
抗原結合性フラグメントを精製することを含む、項目 1 ～ 1 7 のいずれか 1 項記載の単離
された抗体または抗原結合性フラグメントの製造方法。

[項目 2 5]

項目 1 ～ 1 7 のいずれか 1 項記載の単離された抗体もしくは抗原結合性フラグメントま
たは項目 1 8 記載の抗体コンジュゲートを含む医薬組成物。

[項目 2 6]

医薬としての使用のための、項目 1 ～ 1 7 のいずれか 1 項記載の単離された抗体もしくは

50

は抗原結合性フラグメントまたは項目 18 記載のコンジュゲートまたは項目 24 記載の医薬組成物。

[項目 27]

診断剤としての使用のための、項目 1～17 のいずれか 1 項記載の単離された抗体もしくは抗原結合性フラグメントまたは項目 18 記載の抗体コンジュゲート。

[項目 28]

i) 腎疾患、特に、急性および慢性腎疾患、糖尿病性腎疾患、アルポート症候群、急性および慢性腎不全、多発性嚢胞腎疾患 (PCKD) ならびに ADH 分泌不全症候群 (SIADH) ; ii) 腎不全の続発症、特に肺水腫、心不全、尿毒症、貧血、電解質障害、例えば高カリウム血症および低ナトリウム血症、ならびに骨および炭水化物代謝の障害 ; iii) 血管透過性亢進、糖尿病性網膜症、血液網膜関門の悪化、黄斑浮腫、特に加齢黄斑浮腫、非増殖性加齢黄斑浮腫および非増殖性糖尿病性黄斑浮腫 ; iv) 中枢神経系または末梢神経系の疾患、特に神経因性疼痛、脊髄損傷、多発性硬化症、外傷性脳損傷、脳浮腫および神経変性疾患、特にアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、黒色物質変性症、シャイードレーガー症候群、オリブ橋小脳萎縮症および脊髄小脳変性症 ; または v) 癌、特に腸癌、結腸直腸癌、肺癌、乳癌、脳癌、黒色腫、腎細胞癌、白血病、リンパ腫、T 細胞リンパ腫、胃癌、膵臓癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、卵巣癌、食道癌、肝臓癌、頭頸部の扁平上皮癌、皮膚癌、尿路癌、前立腺癌、絨毛癌、咽頭癌および喉頭癌の治療および / または予防における使用のための、項目 1～17 のいずれか 1 項記載の単離された抗体もしくは抗原結合性フラグメントまたは項目 18 記載のコンジュゲートまたは項目 24 記載の医薬組成物。

[項目 29]

1 以上の追加的な治療活性化合物との同時投与、別々の投与または連続的投与のための組合せにおける使用のための、項目 1～17 のいずれか 1 項記載の単離された抗体もしくは抗原結合性フラグメントまたは項目 18 記載のコンジュゲートまたは項目 24 記載の医薬組成物。

[項目 30]

項目 1～17 のいずれか 1 項記載の単離された抗体もしくは抗原結合性フラグメントまたは項目 18 記載のコンジュゲートと使用説明とを含むキット。

【0021】

発明の詳細な説明

本発明は、以下の本発明の詳細な説明およびそれに含まれる実施例を参照することによって、より容易に理解されうる。

【0022】

定義

特に示されていない限り、本明細書中で用いる全ての科学技術用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されている意味を有する。しかし、以下の参考文献は、本発明に関連する技術分野の当業者に、本発明において用いる用語の多くの一般的な定義を提供しうるものであり、そのような定義が、当技術分野で一般的に理解されている意味に合致する限り、該参考文献が参照され用いられうる。そのような参考文献には以下のものが含まれるが、それらに限定されるものではない : Singleton ら, Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2nd ed. 1994) ; The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker 編, 1988) ; Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991) ; Lackie ら, The Dictionary of Cell & Molecular Biology (3d ed. 1999) ; ならびに Cellular および Molecular Immunology, Abbas, Lichtman および Pober 編, 2nd Edition, W. B. Saunders Company。当技術分野で一般的に理解されている意味を有する本明

細書中で用いる用語の定義を提供する、当業者に利用可能な追加的な技術的資料が参照されうる。本発明の目的においては、以下の用語が更に定義される。追加的な用語は該説明における別の箇所で定義される。本明細書および添付の特許請求の範囲において用いる単数形は、文脈が別段の定めを明らかに示していない限り、複数形対象物を含む。したがって、例えば、「遺伝子」に対する言及は1以上の遺伝子に対する言及であり、当業者に公知のその同等物を含む、などである。

【0023】

本発明の文脈においては、「含む」または「含み」なる語は「限定的ではなく包含する」を意味する。この用語は、示されている任意の特徴、要素、整数、工程または成分の存在を特定する非限定的（オープン・エンド）なものであると意図され、1以上の他の特徴、要素、整数、工程、成分またはそれらの群の存在または追加を排除するとは意図されない。したがって、「含む」なる語は、より限定的な用語である「からなる」および「から本質的になる」を含む。1つの実施形態においては、本出願の全体、特に特許請求の範囲において用いる「含む」なる語は「からなる」なる語によって置換されうる。

【0024】

この文脈においては、「約」または「おおよそ」なる語は所与の値または範囲の80%～120%以内、あるいは90%～110%以内（95%～105%以内を含む）を意味する。

【0025】

「ポリペプチド」および「タンパク質」なる語は本明細書において互換的に用いられ、アミノ酸残基のポリマー（重合体）を意味する。この用語は、1以上のアミノ酸残基が対応天然アミノ酸の人工化学模倣物であるアミノ酸ポリマー、ならびに天然アミノ酸ポリマーおよび非天然アミノ酸ポリマーに適用される。特に示されていない限り、特定のポリペプチド配列はその保存的修飾変異体をも暗黙裡に包含する。

【0026】

本明細書中で用いる「Sema3A」は「セマフォリン3A」を意味し、これは「HH16」、「SemD」、「COLL1」、「SEMA1」、「SEMAD」、「SEMA L」、「coll-1」、「Hsema-I」、「SEMAIII」、「Hsema-II」、「コラブシン1」、「セマフォリンD」、「セマフォリンIII」および「セマフォリンL」としても公知である。

【0027】

「抗Sema3A抗体」および「Sema3Aに結合する抗体」なる語は、Sema3Aを標的とする診断用および／または治療用物質として該抗体が有用となるように十分なアフィニティでSema3Aに結合しうる抗体を意味する。1つの実施形態においては、無関係な非Sema3Aタンパク質に対する抗Sema3A抗体の結合の程度は、例えば標準的なELISA法で測定された場合、Sema3Aへの該抗体の結合の約10%未満、約5%未満または約2%未満である。特定の実施形態においては、Sema3Aに結合する抗体は1μM以下、100nM以下、10nM以下、1nM以下、0.1nM以下、0.01nMまたは0.001nM以下（例えば、 10^{-8} M以下、例えば 10^{-8} M～ 10^{-13} M、例えば 10^{-9} M～ 10^{-13} M）の結合活性（EC50）を有する。特定の実施形態においては、抗Sema3A抗体は、種々の種からのSema3Aの間で保存されているSema3Aのエピトープに結合する。

【0028】

本明細書中で用いる「抗体」なる語は免疫グロブリン分子を意味すると意図される。抗体は、典型的にはジスルフィド結合によって互いに連結されている2つの重（H）鎖（約50～70kDa）および2つの軽（L）鎖（約25kDa）である4つのポリペプチド鎖を含みうる。特定の実施形態においては、抗体は、ポリペプチド鎖の、2つの同一ペアから構成される。各鎖のアミノ末端部分は、主に抗原認識をもたらす約100～110個以上のアミノ酸の「可変」領域を含む。重鎖可変領域は本明細書においてはVHと略称され、軽鎖可変領域は本明細書においてはVLと略称される。各鎖のカルボキシル末端部分

10

20

30

40

50

は、主にエフェクター機能をもたらす定常領域を定める。重鎖定常領域は、例えばCH1、CH2およびCH3の3つのドメインを含みうる。軽鎖定常領域は1つのドメイン（CL）から構成される。VHおよびVL領域は、相補性決定領域（CDR）と称される超可変性の領域に更に細分可能であり、CDRは、フレームワーク領域（FR）と称される、より保存された複数の領域の間に散在する。各VHおよびVLは、典型的には、3つのCDRと4つまでのFRから構成され、これらは、アミノ末端からカルボキシ末端へ、例えば以下の順序で配置されている：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。

【0029】

本明細書中で用いる「相補性決定領域」（CDR；例えばCDR1、CDR2およびCDR3）なる語は、抗原結合のために存在が必要である抗体可変ドメインのアミノ酸残基を意味する。各可変ドメインは、典型的には、CDR1、CDR2およびCDR3として特定される3つのCDR領域を有する。各相補性決定領域は、Kabat（Kabatら、Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)）によって定義された「相補性決定領域」からのアミノ酸残基、および／または「超可変ループ」（ChothiaおよびLesk；J Mol Biol 196:901-917 (1987)）からのアミノ酸残基を含みうる。幾つかの場合には、相補性決定領域は、Kabatに従い定義されたCDR領域と超可変ループとの両方からのアミノ酸

【0030】

「フレームワーク」またはFR残基は超可変領域残基以外の可変ドメイン残基である。

【0031】

「定常領域」なる語は、エフェクター機能を付与する抗体分子の部分を意味する。

【0032】

本明細書における「Fc領域」なる語は、定常領域の少なくとも一部を含有する免疫グロブリン重鎖のC末端領域を定めるために用いられる。この用語は天然配列Fc領域および変異体Fc領域を含む。1つの実施形態においては、ヒトIgG重鎖Fc領域はCys226またはPro230から重鎖のカルボキシル末端まで伸長している。しかし、Fc領域のC末端リジン（Lys447）は存在しても存在しなくてもよい。本明細書中で特に示されていない限り、Fc領域または定常領域におけるアミノ酸残基の番号付けは、Kabatら、Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991に記載されている、EUインデックスとも称されるEU番号付け系に準拠している。

【0033】

免疫グロブリンは、その重鎖の定常ドメインのアミノ酸配列に応じて異なるクラスに割り当てられうる。重鎖はミュー（μ）、デルタ（Δ）、ガンマ（γ）、アルファ（α）およびイプシロン（ε）として分類され、抗体のアイソタイプをそれぞれIgM、IgD、IgG、IgAおよびIgEとして定める。特定の実施形態においては、本発明による抗体はIgG抗体である。これらの幾つかはサブクラスまたはアイソタイプ、例えばIgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1およびIgA2に更に分類されうる。特定の実施形態においては、本発明による抗体はIgG1、IgG2、IgG3またはIgG4抗体、より詳細にはIgG1またはIgG4抗体である。アイソタイプが異なれば、それらが有するエフェクター機能も異なりうる。ヒト軽鎖はカッパ（κ）軽鎖およびラムダ（λ）軽鎖に分類される。軽鎖および重鎖内で、可変領域と定常領域とは約12個以上のアミノ酸の「J」領域によって連結されており、重鎖は更に約10個のアミノ酸の「D」領域をも含みうる。全般的には、Fundamental Immunology, Ch

． 7 (Paul , W . , ed . , 2nd ed . Raven Press , N . Y . (1989)) を参照されたい。

【 0034 】

抗体／免疫グロブリンの「機能的フラグメント」または「抗原結合性抗体フラグメント」は、本明細書においては、抗原結合性領域を保持する抗体／免疫グロブリンのフラグメント（例えば、IgGの可変領域）として定義される。抗体の「抗原結合性領域」は、典型的には、抗体の、1以上の超可変領域、例えばCDR1、2および／または3領域において見出されるが、可変「フレームワーク」領域も、例えばCDRにスカフォールドを提供することにより、抗原結合において重要な役割を果たしうる。好ましくは、「抗原結合性領域」は、少なくとも、可変軽鎖（VL）のアミノ酸残基4～103および可変重鎖（VH）のアミノ酸残基5～109、より好ましくは、VLのアミノ酸残基3～107およびVHのアミノ酸残基4～111を含み、特に好ましいのは完全なVL鎖およびVH鎖（VLのアミノ酸1～109位およびVHの1～113位；番号付けはWO 97／08320に基づく）である。

【 0035 】

「機能的フラグメント」または「抗原結合性抗体フラグメント」の非限定的な例には以下のものが含まれる：Fab、Fab'、F(ab')₂、Fvフラグメント、ドメイン抗体（dAb）、相補性決定領域（CDR）フラグメント、単鎖抗体（scFv）、単鎖抗体フラグメント、ジアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ミニボディ、線状抗体（Zapataら、Protein Eng. , 8 (10) : 1057-1062 (1995)）；キレート化組換え抗体、トリボディまたはビボディ、イントラボディ、ナノボディ、小型モジュラー免疫医薬（SMIP）、抗原結合性ドメイン免疫グロブリン融合タンパク質、ラクダ化抗体、VHH含有抗体またはムテインまたはその誘導体、および例えばCDR配列のような、特異的抗原結合をポリペプチドにもたらすのに十分である免疫グロブリンの少なくとも一部分を含有するポリペプチド（ただし、該抗体は所望の生物活性を保持していなければならない）；ならびに多重特異性抗体、例えば、抗体フラグメントから形成される二重特異性抗体および三重特異性抗体（C. A. K. Borrebaeck編、(1995) Antibody Engineering (Breakthroughs in Molecular Biology), Oxford University Press; R. Kontermann & S. Duebel編、(2001) Antibody Engineering (Springer Laboratory Manual), Springer Verlag）。「二重特異性」または「二機能性」抗体以外の抗体は、その結合部位のそれぞれが同一であると理解される。F(ab')₂またはFabは、CH₁ドメインとCH₂ドメインとの間で生じる分子間ジスルフィド相互作用を最小にする又は完全に除去するように操作されうる。抗体のパイン消化は、単一の抗原結合性部位をそれぞれが有する2つの同一の抗原結合性フラグメント（「Fab」フラグメントと称される）と、容易に結晶化する能力を反映した名称を有する残りの「Fc」フラグメントとを生成する。ペプシン処理は、2つの「Fv」フラグメントを有するF(ab')₂フラグメントを生成する。「Fv」フラグメントは、完全な抗原認識および結合部位を含有する最小抗体フラグメントである。この領域は、緊密な非共有結合によって結合した1つの重鎖可変ドメインと1つの軽鎖可変ドメインとの二量体からなる。該VH-VL二量体の表面上の抗原結合性部位を定めるように各可変ドメインの3つのCDRが相互作用するのは、この配置においてである。全体として、6つのCDRが抗体に抗原結合特異性を付与する。しかし、単一の可変ドメイン（または抗原に特異的な3つのCDRのみを含むFvの半分）であっても、抗原を認識しそれに結合する能力を有する。

【 0036 】

「単鎖Fv」または「sFv」または「scFv」抗体フラグメントは抗体のVHドメインおよびVLドメインを含み、ここで、これらのドメインは単一のポリペプチド鎖内に存在する。

【 0037 】

10

20

30

40

50

好ましくは、Fvポリペプチドは、抗原結合のための望ましい構造をFvが形成することを可能にする、VHドメインとVLドメインとの間のポリペプチドリンカーを更に含む。Fvの総説は、Pluckthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, RosenbergおよびMoore編, Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)を参照されたい。

【0038】

Fabフラグメントはまた、軽鎖の定常ドメインと重鎖の最初の定常ドメイン(CH1)とを含有する。Fabフラグメントは、重鎖CH1ドメインのカルボキシル末端に数個の残基(抗体ヒンジ領域からの1以上のシステイン残基を含む)が付加されている点で、Fab'フラグメントとは異なる。Fab'-SHは、定常ドメインのシステイン残基が遊離チオール基を含有するFab'の本明細書における名称である。F(ab')₂抗体フラグメントは元々は、ヒンジシステイン残基をお互いの間に有するFab'フラグメントのペアとして生成された。

【0039】

「ムテイン」または「変異体」なる語は互換的に使用可能であり、可変領域または可変領域と同等の部分に少なくとも1つのアミノ酸置換、欠失または挿入を含有する抗体または抗原結合性フラグメントを意味する。ただし、ムテインまたは変異体は所望の結合アフィニティまたは生物活性を保持していなければならない。本発明において想定される抗体または抗原結合性抗体フラグメントの変異体は、抗体または抗原結合性抗体フラグメントの結合活性が維持されている分子である。

【0040】

「キメラ抗体」またはその抗原結合性フラグメントは、本明細書においては、可変ドメインが非ヒト由来であり、定常ドメインの一部または全部がヒト由来であるものとして定義される。

【0041】

「ヒト化抗体」は、例えば、必要なフレームワーク復帰突然変異と共にヒト配列由来V領域内に移植された、マウスのような非ヒト種に由来するCDR領域を含有する。したがって、ほとんどの場合、ヒト化抗体は、所望の特異性、アフィニティおよび能力を有する、マウス、ラット、ウサギまたは非ヒト霊長類のような非ヒト種(ドナー抗体)の超可変領域からの残基によって、レシピエントの超可変領域からの残基が置換されている、ヒト免疫グロブリン(レシピエント抗体)である。例えば、米国特許第5,225,539号、第5,585,089号、第5,693,761号、第5,693,762号、第5,859,205号(それぞれを参照により本明細書に組み入れることとする)を参照されたい。幾つかの場合には、ヒト免疫グロブリンのフレームワーク残基は対応非ヒト残基によって置換されている(例えば、米国特許第5,585,089号、第5,693,761号、第5,693,762号(それぞれを参照により本明細書に組み入れることとする)を参照されたい)。更に、ヒト化抗体は、レシピエント抗体にもドナー抗体にも見出されない残基を含みうる。これらの修飾は、抗体の性能を更に改良するために(例えば、所望のアフィニティを得るために)施される。一般に、ヒト化抗体は、少なくとも1つ、典型的には2つの可変ドメインの実質的に全てを含み、ここで、超可変領域の全てまたは実質的に全ては非ヒト免疫グロブリンのものに対応し、フレームワーク領域の全てまたは実質的に全てはヒト免疫グロブリン配列のものである。ヒト化抗体は、所望により、免疫グロブリン定常領域(Fc)の少なくとも一部、典型的には、ヒト免疫グロブリンの定常領域(Fc)の少なくとも一部をも含んでいてもよい。更なる詳細は、Jonesら, Nature 331:522-25(1986); Riechmannら, Nature 332:323-27(1988); および Presta, Curr. Opin. Struct. Biol. 2:593-96(1992)(それぞれを参照により本明細書に組み入れることとする)を参照されたい。

【0042】

「ヒト抗体」または「完全ヒト抗体」は、ヒト由来CDR、すなわち、ヒト起源のCDRを含む。完全ヒト抗体は、IMGTデータベース (<http://www.imgt.org>) に基づいて決定された最も近いヒト生殖系列参照と比較して少数の生殖系列逸脱 (germline deviation) を含む。例えば、本発明による完全ヒト抗体は、最も近いヒト生殖細胞系参照と比較して、CDRにおいて最大1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個の生殖細胞系逸脱を含む。完全ヒト抗体は、細胞富化または不死化工程と組合されたクローニング技術によってヒト由来B細胞から発生可能である。しかし、完全ヒト抗体の大部分は、ヒトIgG遺伝子座に関してトランスジェニックである免疫化マウスから、またはファージディスプレイによる精巧なコンビナトリアルライブラリーから単離される (Bruggemann M., Osborn M. J., Ma B., Hayre J., Avis S., Lundstrom B. および Buelow R., Human Antibody Production in Transgenic Animals, Arch Immunol Ther Exp (Warsz.) 63 (2015), 101-108; Carter P. J., Potent antibody therapeutics by design, Nat Rev Immunol 6 (2006), 343-357; Frenzel A., Schirrmann T. および Hust M., Phage display-derived human antibodies in clinical development and therapy, MAbs 8 (2016), 1177-1194; Nelson A. L., Dhimolea E. および Reichert J. M., Development trends for human monoclonal antibody therapeutics, Nat Rev Drug Discov 9 (2010), 767-774)。

【0043】

完全ヒト抗体を生成させるためには幾つかの技術が利用可能である (WO 2008/112640 A3を参照されたい)。Cambridge Antibody Technologies (CAT) および Dyax は、免疫化されたヒトから単離された末梢B細胞から抗体cDNA配列を得、特定の特異性のヒト可変領域配列を特定するためのファージディスプレイライブラリーを案出した。簡潔に説明すると、抗体可変領域配列をM13バクテリオファージのGene IIIまたはGene VII構造体のいずれかと融合させる。これらの抗体可変領域配列を、それぞれの配列を担持するファージの先端においてFabまたは単鎖Fv (scFv) 構造体として発現させる。種々のレベルの抗原結合条件 (ストリンジェンシー) を用いるパンニングプロセスのラウンドを通じて、目的の抗原に特異的なFabまたはscFv構造体を発現するファージを選択し、単離することが可能である。ついで、選択されたファージの抗体可変領域cDNA配列は、標準的な配列決定法を用いて明らかにされう。ついで、これらの配列は、確立された抗体操作技術を用いて、所望のアイソタイプを有する完全抗体の再構築のために使用されう。この方法に従い構築された抗体は完全ヒト抗体 (CDRを含む) とみなされる。選択された抗体の免疫反応性 (抗原結合アフィニティおよび特異性) を改善するために、異なる重鎖と軽鎖のと組合せ (コンビナトリアル) 結合、(V-JおよびV-D-J組換えを模倣するための) 重鎖および軽鎖のCDR3における欠失/付加/突然変異ならびに (体細胞超突然変異を模倣するための) ランダム突然変異を含むインビトロ成熟プロセスが導入されう。この方法によって生成される「完全ヒト」抗体の一例は抗腫瘍壊死因子α抗体ヒュミラ (Humira) (アダリムマブ) である。

【0044】

「Human Engineered (商標)」抗体は、Studnickaら、米国特許第5,766,886号に記載されている方法に従い親配列を改変することによって生成される。

【0045】

本発明の抗体は組換え抗体遺伝子ライブラリーから誘導されう。組換えヒト抗体遺伝

10

20

30

40

50

子のレパートリーの作製および系状バクテリオファージの表面上のコード化抗体フラグメントの提示のための技術の開発は、ヒト抗体を直接的に作製し選択するための組換え手段を提供しており、これはヒト化抗体、キメラ抗体、マウス抗体またはムテイン抗体にも適用されうる。ファージ技術によって生成される抗体は細菌において抗原結合性フラグメント（通常はFvまたはFabフラグメント）として生成され、したがって、エフェクター機能を欠いている。エフェクター機能は2つの方法の1つによって導入されうる。フラグメントは、哺乳類細胞における発現の場合には完全抗体へと操作可能であり、またはエフェクター機能を誘発しうる第2の結合部位を有する二重特異性抗体フラグメントへと操作可能である。典型的には、抗体の重鎖VH-CH1および軽鎖VL-CLはPCRによって個別にクローニングされ、コンビナトリアル・ファージ・ディスプレイ・ライブラリーにおいてランダムに組換えられ、ついでこれは特定の抗原への結合に関して選択されうる。Fabフラグメントはファージ表面上で発現され、すなわち、該フラグメントをコードする遺伝子に物理的に連結されて発現される。したがって、抗原結合によるFabの選択は、後で増幅されうるFabコード配列に関して同時選択する。数ラウンドの抗原結合および増幅、すなわち、パンニングと称される方法により、抗原に特異的なFabが富化され、最終的に単離される。

【0046】

ファージ・ディスプレイ・ライブラリーから誘導されるヒト抗体に関しては、種々の方法が記載されている。そのようなライブラリーは単一のマスターフレームワーク上で構築可能であり、そのフレームワーク内に、多様なインピボで形成される（すなわち、ヒト由来の）CDRが組換え可能であり、これはCarlssonおよびSoderlind Exp. Rev. Mol. Diagn. 1 (1), 102-108 (2001); Soderlindら, Nat. Biotech. 18, 852-856 (2000); ならびに米国特許第6,989,250号に記載されている。あるいは、そのような抗体ライブラリーは、インシリコ (in silico) で設計された、合成作製核酸によってコードされるアミノ酸配列に基づくものでありうる。抗体配列のインシリコ設計は、例えば、ヒト配列のデータベースを分析すること、およびそれから得られたデータを利用してポリペプチド配列を案出することによって達成される。インシリコ作製配列を設計し得るための方法は、例えば、Knappikら, J. Mol. Biol. (2000) 296:57; Krebsら, J. Immunol. Methods. (2001) 254:67; および米国特許第6,300,064号に記載されている。ファージ・ディスプレイ・スクリーニングの総説は例えば以下のものを参照されたい: Hoet RMら, Nat Biotechnol 2005; 23 (3): 344-8)、十分に確立されたハイブリドーマ技術（例えば、KohlerおよびMilstein Nature. 1975 Aug 7; 256 (5517): 495-7を参照されたい）、またはマウスの免疫化、とりわけhMAbマウス（例えば、VelocImmuneマウス（登録商標））の免疫化。

【0047】

本明細書中で用いる「モノクローナル抗体」なる語は、実質的に均一な抗体の集団から得られる抗体を意味する、すなわち、該集団を構成する個々の抗体は、少量で存在しうる可能な突然変異、例えば天然で生じる突然変異以外は同一である。したがって、「モノクローナル」なる語は、異なる抗体の混合物ではないという、抗体の性質を示す。ポリクローナル抗体調製物は、典型的に、異なる決定基（エピトープ）に対する異なる抗体を含むが、そのようなポリクローナル抗体調製物とは対照的に、モノクローナル抗体調製物の各モノクローナル抗体は抗原上の単一の決定基に対するものである。モノクローナル抗体調製物は、その特異性に加えて、典型的に、他の免疫グロブリンが混入していないという点でも有利である。「モノクローナル」なる語は、いずれかの特定の方法による抗体の製造を要するものとして解釈されるべきではな。例えば、使用されるモノクローナル抗体は、Kohlerら, Nature, 256:495 [1975] に最初に記載されたハイブリドーマ法によって製造可能であり、あるいは組換えDNA法によって製造可能である（例えば、米国特許第4,816,567号を参照されたい）。「モノクローナル抗体」は

また、例えば、組換えモノクローナル抗体、キメラモノクローナル抗体、ヒト化モノクローナル抗体、ヒトモノクローナル抗体、Human Engineered（商標）または抗体フラグメントでありうる。

【0048】

「単離された」抗体は、同定（特定）され、それを発現した細胞の成分から分離された抗体である。細胞の汚染成分は、抗体の診断的または治療的使用を妨げる物質であり、酵素、ホルモンおよび他のタンパク質性または非タンパク質性溶質を含みうる。

【0049】

「単離された」核酸は、同定され、自然環境の成分から分離された核酸である。単離された核酸には、核酸分子を通常含有する細胞に含有されている核酸分子が含まれるが、核酸分子は染色体外に存在し、または天然染色体位置とは異なる染色体位置に存在する。

【0050】

本明細書中で用いる、目的の抗原、例えばSema3A「に特異的に結合する」、「に特異的である」または「を特異的に認識する」抗体は、該抗原を発現する細胞または組織を標的化する際に抗体が治療用物質として有用となるように十分なアフィニティで該抗原に結合する抗体である。本明細書中で用いる、特定のポリペプチドまたは特定のポリペプチド標的上のエピトープ「を特異的に認識する」または「に特異的に結合する」または「に特異的である」なる語は、例えば、約 10^{-4} M未満、あるいは約 10^{-5} M未満、あるいは約 10^{-6} M未満、あるいは約 10^{-7} M未満、あるいは約 10^{-8} M未満、あるいは約 10^{-9} M未満、あるいは約 10^{-10} M未満、あるいは約 10^{-11} M未満、あるいは約 10^{-12} M未満の、抗原に対する1価 K_D を有する抗体またはその抗原結合性フラグメントによって示されうる。

【0051】

抗体が抗原「に選択的に結合する」、「に選択的である」または「を選択的に認識する」と言えるのは、そのような抗体がそのような抗原と1以上の参照抗原とを識別しうる場合である。特に、抗原「に選択的に結合する」抗体は、前記の抗原標的のオルソログおよび変異体（例えば、突然変異体、スプライス変異体またはタンパク質分解トランケート化形態）以外のタンパク質とは有意に交差反応しない。「選択的結合」、「選択的に結合する」、「選択的である」または「選択的に認識する」は、その最も一般的な形態においては、例えば以下の方法の1つに従い決定される、目的の抗原と無関係な抗原とを識別する抗体の能力を指す。そのような方法には、表面プラズモン共鳴（SPR）、ウェスタンブロット、ELISA試験、RIA試験、ECL試験、IRMA試験およびペプチドスキャンが含まれるが、これらに限定されるものではない。例えば、標準的なELISAアッセイが行われうる。スコア化は標準的な発色（例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼの存在下の二次抗体、および過酸化水素の存在下のテトラメチルベンジジン）によって行われうる。特定のウェルにおける反応は、例えば450 nmにおける光学密度によってスコア化される。典型的なバックグラウンド（＝陰性反応）は0.1 ODでありうる。典型的な陽性反応は1 ODでありうる。これは、陽性／陰性の差異が5倍超（すなわち、5倍を超える）、10倍超、50倍超、好ましくは100倍超であることを意味する。典型的には、結合選択性の決定は、単一の参照抗原ではなく約3～5個の無関係な抗原の組合せ（例えば、粉乳、BSA、トランスフェリンなど）を使用して行われる。

【0052】

「結合アフィニティ」または「アフィニティ」は或る分子の単一結合部位とその結合パートナーとの間の非共有結合性相互作用の総和の強度を意味する。特に示されていない限り、本明細書中で用いる「結合アフィニティ」は、結合ペア（例えば、抗体および抗原）のメンバーの間の1:1相互作用を反映する固有の結合アフィニティを意味する。解離定数「 K_D 」は、分子（例えば、抗体）とその結合パートナー（例えば、抗原）との間のアフィニティ、すなわち、リガンドが特定のタンパク質にどのくらい強固に結合するのかを表すために一般に用いられる。リガンドータンパク質のアフィニティは2つの分子の間の非共有結合性分子間相互作用によって影響される。アフィニティは、本明細書に記載され

10

20

30

40

50

ている方法を含む、当技術分野で公知の一般的方法によって測定されうる。1つの実施形態においては、本発明による「 K_D 」または「 K_D 値」は、Biacore T200装置（GE Healthcare Biacore, Inc.）を使用する表面プラズモン共鳴アッセイを用いることによって測定される。他の適切な装置としては、BIACORE T100、BIACORE (R) - 2000、BIACORE 4000、BIACORE (R) - 3000（Biacore, Inc., Piscataway, NJ）またはProteOn XPR36装置（Bio-Rad Laboratories, Inc.）が挙げられる。

【0053】

本明細書中で用いる「エピトープ」なる語は、免疫グロブリンまたはT細胞受容体に特異的に結合しうる任意のタンパク質決定基を含む。エピトープ決定基は通常、アミノ酸もしくは糖側鎖またはそれらの組合せのような、分子の化学的に活性な表面群からなり、通常、特定の三次元構造特性および特定の電荷特性を有する。

【0054】

参照抗体と「同じエピトープに結合する抗体」または参照抗体への「結合に関して競合する抗体」は、競合アッセイにおいて参照抗体のその抗原への結合を10%、20%、30%、40%、50%またはそれ以上遮断する抗体を意味し、逆に、参照抗体は競合アッセイにおいて該抗体のその抗原への結合を10%、20%、30%、40%、50%またはそれ以上遮断する。

【0055】

「成熟抗体」または「成熟抗原結合性フラグメント」（例えば、成熟Fab変異体または「最適化」変異体）なる語は、例えば標的タンパク質の細胞外ドメインのような所与の抗原への、より強力な結合、すなわち、増加したアフィニティでの結合を示す、抗体または抗体フラグメントの誘導体を含む。成熟は、このアフィニティの増加を招く、抗体または抗体フラグメントの6つのCDR内の少数の突然変異を特定するプロセスである。成熟プロセスは、抗体への突然変異の導入のための、および改善した結合物質の特定用のスクリーニングのための分子生物学的方法の組合せである。

【0056】

それぞれ参照ポリヌクレオチドまたはポリペプチド配列に対する「配列同一性の割合（%）」は、配列を整列（アライメント）させ、最大配列同一性割合が得られるように必要に応じてギャップを導入した後の、それぞれ参照ポリヌクレオチドまたはポリペプチド配列におけるそれぞれ核酸またはアミノ酸残基と同一である、候補配列におけるそれぞれ核酸またはアミノ酸残基の百分率として定義される。保存的置換は配列同一性の一部とはみなされない。ギャップ無しのアライメントが好ましい。アミノ酸配列同一性の割合を決定する目的のためのアラインメントは、例えば、公に入手可能なコンピュータソフトウェア、例えばBLAST、BLAST-2、ALIGNまたはMegalign（DNASTAR）ソフトウェアを使用する、当技術分野における技量の範囲内である種々の方法で達成されうる。当業者は、比較される配列の全長にわたる最大アラインメントを達成するために必要な任意のアルゴリズムを含む、配列をアラインメントするための適切なパラメータを決定しうる。

【0057】

「配列相同性」は、同一である又は保存的アミノ酸置換に相当するアミノ酸の百分率を示す。

【0058】

「アンタゴニスト」抗体または「遮断性」抗体は、それが結合する抗原の生物活性を（部分的または完全に）有意に阻害する抗体である。特定の実施形態においては、本発明による抗体または抗原結合性フラグメントはSema3A遮断性抗体またはその抗原結合性フラグメントである。

【0059】

「抗体コンジュゲート」なる語は、1以上の分子にコンジュゲート化（結合）された抗

10

20

30

40

50

体を意味し、前記の1以上の分子には、薬物〔この場合、抗体コンジュゲートは「抗体薬物コンジュゲート」（「ADC」）と称される〕および高分子量分子、例えばペプチドまたはタンパク質が含まれる。

【0060】

「抗体薬物コンジュゲート」または「ADC」なる語は、1以上の細胞毒性または細胞増殖抑制性物質、例えば化学療法剤、薬物、増殖抑制物質、毒素（例えば、タンパク質毒素、細菌、真菌、植物もしくは動物に由来する酵素的に活性な毒素またはその断片）または放射性同位体（すなわち、放射性コンジュゲート）にコンジュゲート化された抗体を意味する。免疫コンジュゲートは、癌の治療において、細胞毒性物質、すなわち、細胞を殺滅し又は細胞の成長もしくは増殖を抑制する薬物の局所送達に使用されている（例えば、*Liu*ら, *Proc Natl. Acad. Sci.* (1996), 93, 8618-8623)。免疫コンジュゲートは腫瘍への薬物部分の標的送達およびそれにおける細胞内蓄積を可能にし、この場合、未コンジュゲート化薬物の全身投与は正常な細胞および／または組織に対して許容できないレベルの毒性をもたらさう。抗体-毒素コンジュゲートにおいて使用される毒素には、細菌毒素、例えばジフテリア毒素、植物毒素、例えばリシン、小分子毒素、例えばゲルダナマイシンが含まれる。毒素は、チューブリン結合、DNA結合またはトポイソメラーゼ阻害を含むメカニズムによって、その細胞毒性効果を発揮しう。

10

【0061】

アミノ酸は、本明細書においては、それらの一般に公知である3文字記号によって、またはIUPAC-IUB生化学命名委員会により推奨されている1文字記号によって言及されう。ヌクレオチドも同様に、それらの一般に受け入れられている1文字記号によって言及されう。

20

【0062】

本明細書中で用いる「ベクター」なる語は、それが連結している別の核酸を増殖せうる核酸分子を意味する。この用語は、自己複製性核酸構造体としてのベクター、およびそれが導入された宿主細胞のゲノム内に組み込まれたベクターを含む。特定のベクターは、それが機能的に連結されている核酸の発現を導きう。そのようなベクターは本明細書においては「発現ベクター」と称される。

【0063】

「宿主細胞」、「宿主細胞株」および「宿主細胞培養」なる語は互換的に用いられ、少なくとも1つの外因性核酸が導入されている細胞（そのような細胞の後代を含む）を意味する。宿主細胞には、「形質転換体」および「形質転換細胞」、「トランスフェクタント」および「トランスフェクト化細胞」および「形質導入細胞」が含まれ、これらには、初代形質転換／トランスフェクト化／形質導入細胞、および継代数には無関係にそれに由来する後代が含まれる。後代は、核酸含有量において、親細胞と完全に同一でなくてもよく、突然変異を含有していてもよい。元の形質転換細胞においてスクリーニングまたは選択されたものと同じ機能または生物活性を有する突然変異後代が本明細書に含まれる。

30

【0064】

本明細書中で用いる「治療的有効量」なる語は、所望の治療レジメンに従って投与された場合に疾患のそのような症状の一部もしくは全部を緩和すること又は疾患に対する素因を軽減することを含む、治療または予防の所望の効果または応答を誘発するのに適切である、治療用抗体または予防用抗体の量を意味すると意図される。

40

【0065】

「医薬製剤」／「医薬組成物」なる語は、それに含有されている有効成分の生物活性が有効となることを可能にするような形態であり、該製剤が投与される対象に対して許容できないほど毒性である追加的な成分を含有しない調製物（製剤）を意味する。

【0066】

本発明による抗体

1つの態様においては、本発明は、ヒトSema3Aに結合する単離された抗体または

50

その抗原結合性フラグメントに関するものであり、ここで、該単離抗体またはその抗原結合性フラグメントは、配列番号600の配列のヒトSema3Aに50nM以下、20nM以下、10nM以下、1nM以下または0.1nM以下の解離定数(KD)で結合する。特に、該単離抗体またはその抗原結合性フラグメントは、配列番号582のHisタグ付きヒトSema3Aドメインに50nM以下、20nM以下、10nM以下、1nM以下または0.1nM以下の解離定数(KD)で結合する。

【0067】

もう1つの態様においては、本発明は、ヒトSema3Aに結合する単離された抗体またはその抗原結合性フラグメントに関するものであり、ここで、該単離抗体またはその抗原結合性フラグメントは、マウス、カニクイザル、ラット、ブタおよび／またはイヌSema3Aと交差反応し、特に、該単離抗体またはその抗原結合性フラグメントはマウス、カニクイザル、ラット、ブタおよび／またはイヌSema3Aに50nM以下、20nM以下、10nM以下、1nM以下または0.1nM以下の解離定数(KD)で結合する。

【0068】

特定のそのような実施形態においては、該アフィニティは配列番号601のマウスSema3A、配列番号602のカニクイザルSema3A、配列番号603のラットSema3A、配列番号604のブタSema3Aおよび配列番号605のイヌに対するものである。特定の実施形態においては、該アフィニティは配列番号583のHisタグ付きマウスSema3Aドメイン、配列番号586のHisタグ付きカニクイザルSema3Aドメイン、配列番号584のHisタグ付きラットSema3Aドメイン、配列番号587のHisタグ付きブタSema3Aドメインおよび配列番号585のHisタグ付きイヌSema3Aドメインに対するものである。

【0069】

もう1つの態様においては、本発明は、ヒトSema3Aに結合する単離された抗体またはその抗原結合性フラグメントに関するものであり、該単離抗体またはその抗原結合性フラグメントは、表面プラズモン共鳴(SPR)によって測定された場合に60%以上、70%以上、80%以上または90%以上の結合活性でヒトSema3Aに結合する。特定の実施形態においては、該単離抗体またはその抗原結合性フラグメントは、表面プラズモン共鳴(SPR)によって測定された場合に60%以上、70%以上、80%以上または90%以上の結合活性で配列番号600の配列のヒトSema3Aに結合する。特定の実施形態においては、該単離抗体またはその抗原結合性フラグメントは、表面プラズモン共鳴(SPR)によって測定された場合に60%以上、70%以上、80%以上または90%以上の結合活性で配列番号582の配列のHisタグ付きヒトSema3Aドメインに結合する。

【0070】

もう1つの態様においては、本発明は、ヒトSema3Aに結合する単離された抗体またはその抗原結合性フラグメントに関するものであり、該単離抗体またはその抗原結合性フラグメントは、インビトロメサンギウム細胞遊走アッセイにおいて、配列番号600の配列のヒトSema3Aの活性を10nM以下、5nM以下、2.5nM以下または1nM以下のEC50で阻害する。

【0071】

特に、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、ヒト初代メサンギウム細胞を使用する実施例9に更に詳細に記載されているインビトロスクラッチアッセイにおいて、配列番号600の配列のヒトSema3Aの活性を阻害しする。

【0072】

もう1つの態様においては、本発明は、ヒトSema3Aに結合する単離された抗体またはその抗原結合性フラグメントに関するものであり、該単離抗体またはその抗原結合性フラグメントは、インビトロ成長円錐崩壊アッセイにおいて、配列番号600の配列のヒトSema3Aの活性を50nM以下、25nM以下、10nM以下または5nM以下のEC50で阻害する。

【0073】

特に、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、実施例10に更に詳細に記載されているとおり、マウス後根神経節（DRG）ニューロンを使用するインビトロ成長円錐崩壊アッセイにおいてSema3A誘発細胞骨格崩壊を阻害する。実施例10に記載されているインビトロ成長円錐アッセイは、Mikuleら（PMID: 12077190）に記載されている成長円錐アッセイの修飾形態である。

【0074】

もう1つの態様においては、本発明は、ヒトSema3Aに結合する単離された抗体またはその抗原結合性フラグメントに関するものであり、該単離抗体またはその抗原結合性フラグメントは、インビトロHUVEC反発アッセイにおいて、配列番号600の配列のヒトSema3Aの活性を1nM以下または0.3nM以下、0.1nM以下、0.07nM以下、0.06nM以下のEC50で阻害する。

【0075】

特に、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、実施例11に記載されているヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）のコンフルエント単層上に播種された、配列番号600の配列のSema3Aを発現するHEK293細胞を使用するインビトロ反発アッセイにおいて、Sema3A誘発性細胞反発を阻害する。

【0076】

もう1つの態様においては、本発明は、配列番号600の配列のSema3Aに結合する単離された抗体またはその抗原結合性フラグメントに関するものであり、該単離抗体またはその抗原結合性フラグメントは、HUVEC反発アッセイにおいて、効力の改善を示し、ここで、i) 該単離抗体またはその抗原結合性フラグメントは、配列番号81、85、97、98を有するTPP-17755、または配列番号1、5、17、18を有するTPP-11489、または配列番号800、804、810、811を有するTPP-30788、または配列番号814、818、824、825を有するTPP-30789、または配列番号828、832、838、839を有するTPP-30790、または配列番号842、846、852、853を有するTPP-30791と比較して、HUVEC反発アッセイにおいて、効力の改善を示し、ii) 該単離抗体またはその抗原結合性フラグメントは、配列番号81、85、97、98を有するTPP-17755、または配列番号1、5、17、18を有するTPP-11489、または配列番号800、804、810、811を有するTPP-30788、または配列番号814、818、824、825を有するTPP-30789、または配列番号828、832、838、839を有するTPP-30790、または配列番号842、846、852、853を有するTPP-30791と比較して、EC50値に基づいて、細胞性Sema3A誘発性HUVEC反発に対して、好ましくは400倍超（すなわち、400倍を超える）、好ましくは50倍超、好ましくは5倍超、好ましくは2倍超増強した効力を示し、iii) 該単離抗体またはその抗原結合性フラグメントは、前記配列を有するTPP-17755、TPP-11489、TPP-30788、TPP-30789、TPP-30790またはTPP-30791と比較して、少なくとも30%増加したSema3A阻害率、好ましくは少なくとも50%増加したSema3A阻害率を示し、iv) 該単離抗体またはその抗原結合性フラグメントは、インビトロHUVEC反発アッセイにおいて、ヒトSema3Aに対する2桁のピコモル活性を有するが、前記配列を有するTPP-17755、TPP-11489、TPP-30788、TPP-30789、TPP-30790またはTPP-30791の先行技術抗体の効力は3桁のピコモルまたは更にはナノモルの範囲であり、v) 該単離抗体またはその抗原結合性フラグメントは、実施例11に記載されているとおり、インビトロHUVEC反発アッセイにおいて、ヒトSema3Aの活性を1nM以下または0.3nM以下、0.1nM以下、0.07nM以下、0.06nM以下のEC50で阻害する。

【0077】

本発明の単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、TPP-30788～TP

10

20

30

40

50

P-30791 (B1クローンI~IV)と比較して、HUVEC反発アッセイにおいて、改善された効力を示し、これはヒトSema3Aの異なるエピトープへの結合によるものでありうる。

【0078】

もう1つの態様においては、本発明は、Sema3Aに結合する単離された抗体またはその抗原結合性フラグメントに関するものであり、ここで、該単離抗体またはその抗原結合性フラグメントはインビボでSema3Aの活性を阻害する。なぜなら、本発明による抗体はSema3A誘発性尿アルブミン排泄を低減するからである。したがって、もう1つの態様においては、本発明は、Sema3Aに結合する単離された抗体またはその抗原結合性フラグメントに関するものであり、該単離抗体またはその抗原結合性フラグメントはインビボでSema3Aの阻害活性の改善を示し、ここで、i) 該抗体は、TPP-30788 (B1クローンI)と比較して、Sema3A誘発性尿アルブミン排泄の減少の増強を示し、ii) 該抗体は、TPP-17755 (Samsung)と比較して、Sema3A誘発性尿アルブミン排泄の減少の増強を示し、iii) 該抗体は、実施例12に記載されているとおり、TPP-11489 (Chiome)と比較して、Sema3A誘発性尿アルブミン排泄の減少の増強を示す。

【0079】

本発明の単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、TPP-30788~TPP-30791 (B1クローンI~IV)と比較して、誘発性尿アルブミン排泄に関するインビボモデルにおいて、有効性の改善を示し、これはヒトSema3Aの異なるエピトープへの結合によるものでありうる。

【0080】

したがって、もう1つの態様においては、本発明は、ヒトSema3Aに結合する単離された抗体またはその抗原結合性フラグメントに関するものであり、ここで、該単離抗体またはその抗原結合性フラグメントは、i) TPP-30788 (B1クローンI)と比較して、増強した安定性 (例えば、PBS中で25mg/mlに希釈され、700rpm、40℃で2週間インキュベートされた場合の、増強したストレス安定性) を示し、ii) 増強した安定性は、SECによって測定された場合に、TPP-30788 (B1クローンI)と比較して、単量体抗Sema3A抗体の量の増加を示し、iii) 増強した安定性は、cGEによって測定された場合に、TPP-30788 (B1クローンI)と比較して、抗Sema3A抗体のLCおよびHCの割合の減少を示し、これは、残存LCおよびHCの存在によって測定される分解速度の低下を証明しており、iv) 増強した安定性は、単量体抗Sema3A抗体の量が維持される (例えば、40℃、700rpmで2週間インキュベートされた後、 $\Delta\%$ 単量体=1である) ことを示し、v) 増強した安定性は、抗Sema3A抗体のLCおよびHCの量が維持される (例えば、40℃、700rpmで2週間インキュベートされた後、 $\Delta\%$ LC+HC<1) ことを示す。

【0081】

したがって、もう1つの態様においては、本発明は、ヒトSema3Aに結合するTPP-23298に関するものであり、ここで、該単離抗体またはその抗原結合性フラグメントは、i) TPP-30788 (B1クローンI)と比較して、増強した安定性 (例えば、PBS中で25mg/mlに希釈され、700rpm、40℃で2週間インキュベートされた場合の、増強したストレス安定性) を示し、ii) 増強した安定性は、SECによって測定された場合に、TPP-30788 (B1クローンI)と比較して、単量体抗Sema3A抗体の量の増加を示し、iii) 増強した安定性は、cGEによって測定された場合に、TPP-30788 (B1クローンI)と比較して、抗Sema3A抗体のLCおよびHCの割合の減少を示し、これは、残存LCおよびHCの存在によって測定される分解速度の低下を証明しており、iv) 増強した安定性は、単量体抗Sema3A抗体の量が維持される (例えば、40℃、700rpmで2週間インキュベートされた後、 $\Delta\%$ 単量体=1である) ことを示し、v) 増強した安定性は、抗Sema3A抗体のLCおよびHCの量が維持される (例えば、40℃、700rpmで2週間インキュベートさ

れた後、 $\Delta \%LC + HC < 1$) ことを示す。

【0082】

したがって、もう1つの態様においては、本発明は、ヒトSema3Aに結合する単離された抗体またはその抗原結合性フラグメントに関するものであり、ここで、該単離抗体またはその抗原結合性フラグメントは、i) 増加した溶解度を示し、ii) 増加した溶解度は、90%の回収率での濃縮の後、 mg/ml の単位で測定され、iii) 溶解度は、TPP-30788 (BイクローンI)と比較して増加しており、iv) 溶解度は、TPP-30788 (BイクローンI)と比較して、1倍以下、1.5倍以下、2倍以下増加しており、v) 増加した溶解度は、単量体抗Sema3A抗体の割合が濃縮後に増加していない(例えば、SECによって測定された場合、 $\Delta \%$ 単量体 < 1) ことを示す。

10

【0083】

したがって、もう1つの態様においては、本発明は、ヒトSema3Aに結合するTPP-23298に関するものであり、ここで、該単離抗体またはその抗原結合性フラグメントは、i) 増加した溶解度を示し、ii) 増加した溶解度は、90%の回収率での濃縮の後、 mg/ml の単位で測定され、iii) 溶解度は、TPP-30788 (BイクローンI)と比較して増加しており、iv) 溶解度は、TPP-30788 (BイクローンI)と比較して、1倍以下、1.5倍以下、2倍以下増加しており、v) 増加した溶解度は、単量体抗Sema3A抗体の割合が濃縮後に増加していない(例えば、SECによって測定された場合、 $\Delta \%$ 単量体 < 1) ことを示す。

【0084】

20

したがって、もう1つの態様においては、本発明は、ヒトSema3Aに結合する単離された抗体またはその抗原結合性フラグメントに関するものであり、ここで、該単離抗体またはその抗原結合性フラグメントは、i) 水またはPBSと比較して増加した粘度を示し、ii) TPP-30788 (BイクローンI)と比較して、PBS中の粘度の低下を示し、iii) ここで、粘度はビスコサイザー (Viscosizer) によって測定され、5.1 (150 mg/ml) のcP値を示す。

【0085】

したがって、もう1つの態様においては、本発明は、ヒトSema3Aに結合するTPP-23298に関するものであり、ここで、該単離抗体またはその抗原結合性フラグメントは、i) 水またはPBSと比較して増加した粘度を示し、ii) TPP-30788 (BイクローンI)と比較して、PBS中の粘度の低下を示し、iii) ここで、粘度はビスコサイザー (Viscosizer) によって測定され、5.1 (150 mg/ml) のcP値を示す。

30

【0086】

特に、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、実施例17に記載されているとおり、TPP-30788より遥かに高い溶解度および安定性を示し、熱ストレスに対して、より耐性であり、PBSバッファー中で、より低粘度である。

【0087】

特に、TPP-23298は、実施例17に記載されているとおり、TPP-30788より遥かに高い溶解度および安定性を示し、熱ストレスに対して、より耐性であり、PBSバッファー中で、より低粘度である。

40

【0088】

もう1つの態様においては、本発明は、哺乳類細胞において高力価で産生されうる、ヒトSema3Aに結合する単離された抗体またはその抗原結合性フラグメントに関するものであり、i) ここで、高力価は、実施例16に記載されているとおり、200 mg/L 以下である。

【0089】

もう1つの態様においては、本発明は、ヒトSema3Aに結合する単離された抗体またはその抗原結合性フラグメントに関するものであり、ここで、該抗体は、切断型Sema3A TPP-19068と比較して、活性Sema3A (TPP-13211) に対

50

して、より高い結合選択性を示し、i) ここで、該抗体は、実施例 8 に記載されているとおり、活性 Sema 3 A に対する TPP-30788~TPP-30791 の結合選択性と比較して、活性 Sema 3 A (TPP-13211) に対して、より高い結合選択性を示す。

【0090】

もう 1 つの態様においては、本発明は、ヒト Sema 3 A に結合する TPP-23298 に関するものであり、ここで、該抗体は、切断型 Sema 3 A TPP-19068 と比較して、活性 Sema 3 A (TPP-13211) に対して、より高い結合選択性を示し、i) ここで、該抗体は、実施例 8 に記載されているとおり、活性 Sema 3 A に対する TPP-30788~TPP-30791 の結合選択性と比較して、活性 Sema 3 A (TPP-13211) に対して、より高い結合選択性を示す。

10

【0091】

もう 1 つの態様においては、本発明は、ヒト Sema 3 A に結合する単離された抗体またはその抗原結合性フラグメントに関するものであり、ここで、該抗体は、TPP-30788 と比較して、Sema 3 A 上の異なるエピトープに結合し、i) ここで、エピトープ結合は、実施例 5 a に記載されているとおり、SPR アッセイにおいて測定される。同じエピトープに結合し、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントの結合と競合する全ての抗体は、本発明に含まれる。

【0092】

もう 1 つの態様においては、本発明は、ヒト Sema 3 A に結合する TPP-23298 に関するものであり、ここで、該抗体は、TPP-30788 と比較して、Sema 3 A 上の異なるエピトープに結合し、i) ここで、エピトープ結合は、実施例 5 a に記載されているとおり、SPR アッセイにおいて測定される。同じエピトープに結合し、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントの結合と競合する全ての抗体は、本発明に含まれる。

20

【0093】

もう 1 つの態様においては、本発明は、前記請求項のいずれか 1 項記載の単離抗体または抗原結合性フラグメントと Sema 3 A への結合に関して競合する単離された抗体またはその抗原結合性フラグメントに関するものであり、ここで、該単離抗体またはその抗原結合性フラグメントは、配列番号 800、配列番号 804、配列番号 810 または配列番号 811 を有する抗体の、Sema 3 A への結合とは競合しない。

30

【0094】

本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは前記の特徴の任意の組合せを示しうる。

【0095】

本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは Sema 3 A 遮断性抗体またはその抗原結合性フラグメントである。特定の実施形態においては、該抗体は、セマフォリン 3 A の Sema 3 A ドメインに、特異的に、そしてより詳細には選択的に結合し、その受容体ニューロピリン 1 の相互作用を妨げる。

【0096】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体またはその抗原結合性フラグメントはマウス、カニクイザル、ラット、ブタおよび／またはイヌ Sema 3 A と交差反応し、特に、ヒト Sema 3 A に対するアフィニティと比較して 100 倍未満、特に 50 倍未満、より詳細には 25 倍未満、更により詳細には 10 倍未満、最も詳細には 5 倍未満異なる、マウス、カニクイザル、ラット、ブタおよび／またはイヌ Sema 3 A に対するアフィニティを有する。

40

【0097】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体またはその抗原結合性フラグメントはヒト Sema 3 B、Sema 3 C、Sema 3 D、Sema 3 E、Sema 3 F および／または Sema 3 G と有意に交差反応しない。特に、該単離抗体またはその抗原

50

結合性フラグメントはヒト S e m a 3 G と有意に交差反応しない。

【0098】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体またはその抗原結合性フラグメントは S e m a 3 A 誘発性アルブミン尿および／またはタンパク尿を抑制する。

【0099】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体またはその抗原結合性フラグメントは S e m a 3 A 誘発性線維症を抑制する。

【0100】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、配列番号 141 に対して少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 98%、少なくとも 99% または 100% 同一である重鎖可変ドメインと、配列番号 145 に対して少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 98%、少なくとも 99% または 100% 同一である軽鎖可変ドメインとを含む。

【0101】

特定の他の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、配列番号 61 に対して少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 98%、少なくとも 99% または 100% 同一である重鎖可変ドメインと、配列番号 65 に対して少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 98%、少なくとも 99% または 100% 同一である軽鎖可変ドメインとを含む。

【0102】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、配列 R D D Y T S R D A F D X (配列番号 594) (ここで、X は、Y および V からなる群から選択され、特に、X は Y である) を含む H - C D R 3 を含む重鎖抗原結合性領域を含む。

【0103】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、配列 X₁ A W D D S L N X₂ X₃ X₄ V (配列番号 598) (ここで、X₁ は、A および H からなる群から選択され、X₂ は、V、D および G からなる群から選択され、特に、X₂ は、V および D からなる群から選択され、X₃ は、I および Y からなる群から選択され、X₄ は、P および V からなる群から選択される) を含む L - C D R 3 を含む軽鎖抗原結合性領域を含む。

【0104】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、前記で定義された H - C D R 3 を含む重鎖抗原結合性領域と、前記で定義された L - C D R 3 を含む軽鎖抗原結合性領域とを含む。

【0105】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、配列 S G Y S S S W F D P D F D Y (配列番号 64) を含む H - C D R 3 を含む重鎖抗原結合性領域を含む。

【0106】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、配列 X₁ S Y X₂ G X₃ N P Y V V (配列番号 599) (ここで、X₁ は、S および Q からなる群から選択され、X₂ は、E および A からなる群から選択され、特に、X₃ は、P、I および S からなる群から選択される) を含む L - C D R 3 を含む軽鎖抗原結合性領域を含む。

【0107】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、前記で定義された H - C D R 3 を含む重鎖抗原結合性領域と、前記で定義された L - C D R 3 を含む軽鎖抗原結合性領域とを含む。

【0108】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、配列 SYX_1MX_2 (配列番号 588) (ここで、 X_1 は G および A から選択され、 X_2 は H、S および L から選択される) を含む H-CDR1 を含む重鎖抗原結合性領域を含む。特に、重鎖抗原結合性領域は、配列 $SYAMX$ (配列番号 589) (ここで、 X は S および L から選択される) を含む H-CDR1 を含む。

【0109】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、配列 $AI GX_1GGDTYYADSVX_2G$ (配列番号 590) (ここで、 X_1 は T および Y から選択され、 X_2 は K および M から選択される) を含む H-CDR2 を含む重鎖抗原結合性領域を含む。特に、重鎖抗原結合性領域は、配列 $AI GXGGDTYYADSVKG$ (配列番号 591) (ここで、 X は T および Y から選択される) を含む H-CDR2 を含む。

10

【0110】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、配列 $RDDYT SRDAFDX$ (配列番号 594) (ここで、 X は、Y および V からなる群から選択される) を含む H-CDR3 を含む重鎖抗原結合性領域を含む。特に、 X は Y である。

【0111】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、前記で定義された H-CDR1、H-CDR2 および H-CDR3 を含む重鎖抗原結合性領域を含む。

20

【0112】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、配列 $SGSSSNIGSNTVN$ (配列番号 46) を含む L-CDR1 を含む軽鎖抗原結合性領域を含む。

【0113】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、配列 $YDDLXPS$ (配列番号 596) (ここで、 X は L および R から選択される) を含む L-CDR2 を含む軽鎖抗原結合性領域を含む。特に、軽鎖抗原結合性領域は、配列 $YDDL RPS$ (配列番号 127) を含む L-CDR2 を含む。

30

【0114】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、配列 $X_1AWDDSLNX_2X_3X_4V$ (配列番号 598) (ここで、 X_1 は、A および H からなる群から選択され、 X_2 は、V、D および G からなる群から選択され、特に、 X_2 は、V および D からなる群から選択され、 X_3 は、I および Y からなる群から選択され、 X_4 は、P および V からなる群から選択される) を含む L-CDR3 を含む軽鎖抗原結合性領域を含む。

【0115】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、前記で定義された L-CDR1、L-CDR2 および L-CDR3 を含む軽鎖抗原結合性領域を含む。

40

【0116】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、前記で定義された H-CDR1、H-CDR2 および H-CDR3 を含む重鎖抗原結合性領域と、前記で定義された L-CDR1、L-CDR2 および L-CDR3 を含む軽鎖抗原結合性領域とを含む。

【0117】

特定のそのような実施形態においては、(配列番号 121 の参照 VH ドメインの残基 30 に対応する) H-CDR1 の 5' 末端に直接隣接するアミノ酸残基は S または Y である。

【0118】

50

特定の他の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、配列SYEMN（配列番号62）を含むH-CDR1を含む重鎖抗原結合性領域を含む。

【0119】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、配列GISWNSGX₁IX₂YADSVKG（配列番号592）（ここで、X₁はWおよびSから選択され、X₂はGおよびDから選択される）を含むH-CDR2を含む重鎖抗原結合性領域を含む。特に、重鎖抗原結合性領域は、配列GISWNSGWIXYADSVKG（配列番号593）（ここで、XはGおよびDから選択される）を含むH-CDR2を含む。

10

【0120】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、配列SGYSSSWFDPDFDY（配列番号64）を含むH-CDR3を含む重鎖抗原結合性領域を含む。

【0121】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、前記で定義されたH-CDR1、H-CDR2およびH-CDR3を含む重鎖抗原結合性領域を含む。

【0122】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、配列TGSSSXIGAGYDVH（配列番号595）（ここで、Xは、NおよびDから選択される）を含むL-CDR1を含む軽鎖抗原結合性領域を含む。

20

【0123】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、配列GXSNRPS（配列番号597）（ここで、XはNおよびAから選択される）を含むL-CDR2を含む軽鎖抗原結合性領域を含む。

【0124】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、配列X₁SYX₂GX₃NPYVV（配列番号599）（ここで、X₁は、SおよびQからなる群から選択され、X₂は、EおよびAからなる群から選択され、X₃は、P、IおよびSからなる群から選択される）を含むL-CDR3を含む軽鎖抗原結合性領域を含む。特に、X₃は、PおよびIからなる群から選択される。

30

【0125】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、前記で定義されたL-CDR1、L-CDR2およびL-CDR3を含む軽鎖抗原結合性領域を含む。

【0126】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、前記で定義されたH-CDR1、H-CDR2およびH-CDR3を含む重鎖抗原結合性領域と、前記で定義されたL-CDR1、L-CDR2およびL-CDR3を含む軽鎖抗原結合性領域とを含む。

40

【0127】

特定のそのような実施形態においては、（配列番号101の参照VHドメインの残基28～30に対応する）H-CDR1の5'末端に直接隣接する3つのアミノ酸残基はX₁FX₂であり、ここで、X₁はTおよびDから選択され、X₂はSおよびDから選択される。

【0128】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは以下のものを含む：

i) 配列番号44を含むH-CDR3を含む重鎖抗原結合性領域および配列番号48を含むL-CDR3を含む軽鎖抗原結合性領域；または

50

【 0 1 2 9 】

10

20

30

40

x x v i) 配列番号 564 を含む H-C D R 3 を含む重鎖抗原結合性領域および配列番

号 5 6 8 を含む L - C D R 3 を含む軽鎖抗原結合性領域。

【 0 1 3 0 】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、配列番号 4 2、6 2、1 0 2、1 2 2、1 4 2、1 6 2、1 8 2、2 0 2、2 2 2、2 4 2、2 6 2、2 8 2、3 0 2、3 2 2、3 4 2、3 6 2、3 8 2、4 0 2、4 2 2、4 4 2、4 6 2、4 8 2、5 0 2、5 2 2、5 4 2 および 5 6 2 のいずれか 1 つを含む H - C D R 1 を含む重鎖抗原結合性領域を含む。。

【 0 1 3 1 】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、配列番号 4 3、6 3、1 0 3、1 2 3、1 4 3、1 6 3、1 8 3、2 0 3、2 2 3、2 4 3、2 6 3、2 8 3、3 0 3、3 2 3、3 4 3、3 6 3、3 8 3、4 0 3、4 2 3、4 4 3、4 6 3、4 8 3、5 0 3、5 2 3、5 4 3 および 5 6 3 のいずれか 1 つを含む H - C D R 2 を含む重鎖抗原結合性領域を含む。。

【 0 1 3 2 】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、配列番号 4 6、6 6、1 0 6、1 2 6、1 4 6、1 6 6、1 8 6、2 0 6、2 2 6、2 4 6、2 6 6、2 8 6、3 0 6、3 2 6、3 4 6、3 6 6、3 8 6、4 0 6、4 2 6、4 4 6、4 6 6、4 8 6、5 0 6、5 2 6、5 4 6 および 5 6 6 のいずれか 1 つを含む L - C D R 1 を含む軽鎖抗原結合性領域を含む。

【 0 1 3 3 】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、配列番号 4 7、6 7、1 0 7、1 2 7、1 4 7、1 6 7、1 8 7、2 0 7、2 2 7、2 4 7、2 6 7、2 8 7、3 0 7、3 2 7、3 4 7、3 6 7、3 8 7、4 0 7、4 2 7、4 4 7、4 6 7、4 8 7、5 0 7、5 2 7、5 4 7 および 5 6 7 のいずれか 1 つを含む L - C D R 2 を含む軽鎖抗原結合性領域を含む。

【 0 1 3 4 】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは以下のものを含む：

i) 配列番号 4 2 を含む H - C D R 1、配列番号 4 3 を含む H - C D R 2 および配列番号 4 4 を含む H - C D R 3 を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号 4 6 を含む L - C D R 1、配列番号 4 7 を含む L - C D R 2 および配列番号 4 8 を含む L - C D R 3 を含む軽鎖抗原結合性領域；または

i i) 配列番号 6 2 を含む H - C D R 1、配列番号 6 3 を含む H - C D R 2 および配列番号 6 4 を含む H - C D R 3 を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号 6 6 を含む L - C D R 1、配列番号 6 7 を含む L - C D R 2 および配列番号 6 8 を含む L - C D R 3 を含む軽鎖抗原結合性領域；または

i i i) 配列番号 1 0 2 を含む H - C D R 1、配列番号 1 0 3 を含む H - C D R 2 および配列番号 1 0 4 を含む H - C D R 3 を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号 1 0 6 を含む L - C D R 1、配列番号 1 0 7 を含む L - C D R 2 および配列番号 1 0 8 を含む L - C D R 3 を含む軽鎖抗原結合性領域；または

i v) 配列番号 1 2 2 を含む H - C D R 1、配列番号 1 2 3 を含む H - C D R 2 および配列番号 1 2 4 を含む H - C D R 3 を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号 1 2 6 を含む L - C D R 1、配列番号 1 2 7 を含む L - C D R 2 および配列番号 1 2 8 を含む L - C D R 3 を含む軽鎖抗原結合性領域；または

v) 配列番号 1 4 2 を含む H - C D R 1、配列番号 1 4 3 を含む H - C D R 2 および配列番号 1 4 4 を含む H - C D R 3 を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号 1 4 6 を含む L - C D R 1、配列番号 1 4 7 を含む L - C D R 2 および配列番号 1 4 8 を含む L - C D R 3 を含む軽鎖抗原結合性領域；または

v i) 配列番号 1 6 2 を含む H - C D R 1、配列番号 1 6 3 を含む H - C D R 2 および配列番号 1 6 4 を含む H - C D R 3 を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号 1 6 6 を

10

20

30

40

50

x v i i i) 配列番号 402 を含む H-C D R 1、配列番号 403 を含む H-C D R 2 および配列番号 404 を含む H-C D R 3 を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号 406 を含む L-C D R 1、配列番号 407 を含む L-C D R 2 および配列番号 408 を含む L-C D R 3 を含む軽鎖抗原結合性領域；または

50

x i x) 配列番号 4 2 2 を含む H-C D R 1、配列番号 4 2 3 を含む H-C D R 2 および配列番号 4 2 4 を含む H-C D R 3 を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号 4 2 6 を含む L-C D R 1、配列番号 4 2 7 を含む L-C D R 2 および配列番号 4 2 8 を含む L-C D R 3 を含む軽鎖抗原結合性領域；または

x x) 配列番号 4 4 2 を含む H-C D R 1、配列番号 4 4 3 を含む H-C D R 2 および配列番号 4 4 4 を含む H-C D R 3 を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号 4 4 6 を含む L-C D R 1、配列番号 4 4 7 を含む L-C D R 2 および配列番号 4 4 8 を含む L-C D R 3 を含む軽鎖抗原結合性領域；または

x x i) 配列番号 4 6 2 を含む H-C D R 1、配列番号 4 6 3 を含む H-C D R 2 および配列番号 4 6 4 を含む H-C D R 3 を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号 4 6 6 を含む L-C D R 1、配列番号 4 6 7 を含む L-C D R 2 および配列番号 4 6 8 を含む L-C D R 3 を含む軽鎖抗原結合性領域；または

10

x x i i) 配列番号 4 8 2 を含む H-C D R 1、配列番号 4 8 3 を含む H-C D R 2 および配列番号 4 8 4 を含む H-C D R 3 を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号 4 8 6 を含む L-C D R 1、配列番号 4 8 7 を含む L-C D R 2 および配列番号 4 8 8 を含む L-C D R 3 を含む軽鎖抗原結合性領域；または

x x i i i) 配列番号 5 0 2 を含む H-C D R 1、配列番号 5 0 3 を含む H-C D R 2 および配列番号 5 0 4 を含む H-C D R 3 を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号 5 0 6 を含む L-C D R 1、配列番号 5 0 7 を含む L-C D R 2 および配列番号 5 0 8 を含む L-C D R 3 を含む軽鎖抗原結合性領域；または

20

x x i v) 配列番号 5 2 2 を含む H-C D R 1、配列番号 5 2 3 を含む H-C D R 2 および配列番号 5 2 4 を含む H-C D R 3 を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号 5 2 6 を含む L-C D R 1、配列番号 5 2 7 を含む L-C D R 2 および配列番号 5 2 8 を含む L-C D R 3 を含む軽鎖抗原結合性領域；または

x x v) 配列番号 5 4 2 を含む H-C D R 1、配列番号 5 4 3 を含む H-C D R 2 および配列番号 5 4 4 を含む H-C D R 3 を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号 5 4 6 を含む L-C D R 1、配列番号 5 4 7 を含む L-C D R 2 および配列番号 5 4 8 を含む L-C D R 3 を含む軽鎖抗原結合性領域；または

x x v i) 配列番号 5 6 2 を含む H-C D R 1、配列番号 5 6 3 を含む H-C D R 2 および配列番号 5 6 4 を含む H-C D R 3 を含む重鎖抗原結合性領域ならびに配列番号 5 6 6 を含む L-C D R 1、配列番号 5 6 7 を含む L-C D R 2 および配列番号 5 6 8 を含む L-C D R 3 を含む軽鎖抗原結合性領域。

30

【0135】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは以下のものを含む：

i) 配列番号 4 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 4 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

i i) 配列番号 6 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 6 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

i i i) 配列番号 1 0 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 1 0 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

40

i v) 配列番号 1 2 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 1 2 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

v) 配列番号 1 4 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 1 4 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

v i) 配列番号 1 6 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 1 6 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

v i i) 配列番号 1 8 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 1 8 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

v i i i) 配列番号 2 0 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 2 0 5 を含む可変軽

50

鎖ドメイン；または

i x) 配列番号 2 2 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 2 2 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

x) 配列番号 2 4 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 2 4 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

x i) 配列番号 2 6 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 2 6 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

x i i) 配列番号 2 8 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 2 8 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

x i i i) 配列番号 3 0 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 3 0 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

x i v) 配列番号 3 2 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 3 2 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

x v) 配列番号 3 4 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 3 4 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

x v i) 配列番号 3 6 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 3 6 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

x v i i) 配列番号 3 8 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 3 8 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

x v i i i) 配列番号 4 0 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 4 0 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

x i x) 配列番号 4 2 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 4 2 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

x x) 配列番号 4 4 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 4 4 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

x x i) 配列番号 4 6 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 4 6 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

x x i i) 配列番号 4 8 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 4 8 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

x x i i i) 配列番号 5 0 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 5 0 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

x x i v) 配列番号 5 2 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 5 2 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

x x v) 配列番号 5 4 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 5 4 5 を含む可変軽鎖ドメイン；または

x x v i) 配列番号 5 6 1 を含む可変重鎖ドメインおよび配列番号 5 6 5 を含む可変軽鎖ドメイン。

【0136】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体は I g G 抗体である。特定のそのような実施形態においては、本発明による単離された抗体は I g G 1、I g G 2、I g G 3 または I g G 4 抗体である。最も詳細には、本発明による単離された抗体は I g G 1 または I g G 4 抗体である。

【0137】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体は以下のものを含む：

i) 配列番号 5 7 を含む重鎖および配列番号 5 8 を含む軽鎖；または

i i) 配列番号 7 7 を含む重鎖および配列番号 7 8 を含む軽鎖；または

i i i) 配列番号 1 1 7 を含む重鎖および配列番号 1 1 8 を含む軽鎖；または

i v) 配列番号 1 3 7 を含む重鎖および配列番号 1 3 8 を含む軽鎖；または

v) 配列番号 1 5 7 を含む重鎖および配列番号 1 5 8 を含む軽鎖；または

v i) 配列番号 1 7 7 を含む重鎖および配列番号 1 7 8 を含む軽鎖；または

v i i) 配列番号 1 9 7 を含む重鎖および配列番号 1 9 8 を含む軽鎖；または
v i i i) 配列番号 2 1 7 を含む重鎖および配列番号 2 1 8 を含む軽鎖；または
i x) 配列番号 2 3 7 を含む重鎖および配列番号 2 3 8 を含む軽鎖；または
x) 配列番号 2 5 7 を含む重鎖および配列番号 2 5 8 を含む軽鎖；または
x i) 配列番号 2 7 7 を含む重鎖および配列番号 2 7 8 を含む軽鎖；または
x i i) 配列番号 2 9 7 を含む重鎖および配列番号 2 9 8 を含む軽鎖；または
x i i i) 配列番号 3 1 7 を含む重鎖および配列番号 3 1 8 を含む軽鎖；または
x i v) 配列番号 3 3 7 を含む重鎖および配列番号 3 3 8 を含む軽鎖；または
x v) 配列番号 3 5 7 を含む重鎖および配列番号 3 5 8 を含む軽鎖；または
x v i) 配列番号 3 7 7 を含む重鎖および配列番号 3 7 8 を含む軽鎖；または
x v i i) 配列番号 3 9 7 を含む重鎖および配列番号 3 9 8 を含む軽鎖；または
x v i i i) 配列番号 4 1 7 を含む重鎖および配列番号 4 1 8 を含む軽鎖；または
x i x) 配列番号 4 3 7 を含む重鎖および配列番号 4 3 8 を含む軽鎖；または
x x) 配列番号 4 5 7 を含む重鎖および配列番号 4 5 8 を含む軽鎖；または
x x i) 配列番号 4 7 7 を含む重鎖および配列番号 4 7 8 を含む軽鎖；または
x x i i) 配列番号 4 9 7 を含む重鎖および配列番号 4 9 8 を含む軽鎖；または
x x i i i) 配列番号 5 1 7 を含む重鎖および配列番号 5 1 8 を含む軽鎖；または
x x i v) 配列番号 5 3 7 を含む重鎖および配列番号 5 3 8 を含む軽鎖；または
x x v) 配列番号 5 5 7 を含む重鎖および配列番号 5 5 8 を含む軽鎖；または
x x v i) 配列番号 5 7 7 を含む重鎖および配列番号 5 7 8 を含む軽鎖。

10

20

【0138】

特定の実施形態においては、本発明による抗原結合性フラグメントは s c F v、F a b、F a b' フラグメントまたは F (a b') 2 フラグメントである。

【0139】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントはモノクローナル抗体またはその抗原結合性フラグメントである。

【0140】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントはヒト抗体、ヒト化抗体もしくはキメラ抗体またはその抗原結合性フラグメント、より詳細には、完全ヒト抗体またはその抗原結合性フラグメントである。

30

【0141】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは単一特異性抗体である。特定の他の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、S e m a 3 A および少なくとも 1 つの追加的な抗原に結合する多重特異性抗体、例えば二重特異性、三重特異性または四重特異性抗体である。

【0142】

もう 1 つの態様においては、本発明は、ヒト S e m a 3 A への結合に関して本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントと競合する単離された抗体またはその抗原結合性フラグメントに関する。

【0143】

もう 1 つの態様においては、本発明は、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントを含む抗体コンジュゲートに関する。例えば、抗体は細胞毒性物質、免疫毒素、トキソフォア（毒素族）または放射性同位体にコンジュゲート化されうる。検出可能なマーカーにコンジュゲート化された抗 S e m a 3 A 抗体も提供する。好ましいマーカーは放射能標識、酵素、発色団または発蛍光団である。抗体は、高分子量分子、例えばペプチドまたはタンパク質、例えばインターロイキンにもコンジュゲート化されうる。

40

【0144】

本発明による A D C は、1 以上の細胞毒性物質、例えば化学療法剤または薬物、増殖抑制物質、毒素（例えば、タンパク質毒素、細菌、真菌、植物もしくは動物に由来する酵素的に活性な毒素またはその断片）または放射性同位体にコンジュゲート化された抗 S e m

50

a 3 A 抗体を含む。

【0145】

1つの実施形態においては、本発明によるADCは、メイタンシノイド（米国特許第5,208,020号、第5,416,064号および欧州特許第EP0425235号を参照されたい）（これらに限定されるものではない）；アウリスタチン、例えばモノメチルアウリスタチン薬物部分DEおよびDF（MMAEおよびMMAF）（米国特許第5,635,483号、第5,780,588号および第7,498,298号を参照されたい）；ドラスタチン；カリケアマイシンまたはその誘導体；アントラサイクリン、例えばダウノマイシンまたはドキソルビシン；メトトレキサート；ビンデシン；タキサン、例えばドセタキセル、パクリタキセル、ラロタキセル、テセタキセルおよびオルタタキセル；トリコテセン；ならびにCC1065を含む1以上の薬物にコンジュゲート化された、本明細書に記載されている抗Sema3A抗体を含む。

10

【0146】

もう1つの実施形態においては、本発明によるADCは、酵素的に活性な毒素またはその断片、限定的なものではないが例えばジフテリアA鎖、ジフテリア毒素の非結合性活性断片、外毒素A鎖[シュドモナス・エルジノーサ(*Pseudomonas aeruginosa*)由来]、リシンA鎖、アブリンA鎖、モデシンA鎖、アルファサルシン、シナアブラギリ(*Aleurites fordii*)タンパク質、ジアンチンタンパク質、アメリカヤマゴボウ(*Phytolacca americana*)タンパク質(PAPI、PAPIIおよびPAP-S)、ニガウリ(*Momordica charantia*)インヒビター、クルシン、クロチン、サボンソウ(*Saponaaria officinalis*)インヒビター、ゲロニン、ミトゲリン(*mitogellin*)、レストリクトシン、フェノマイシン、エノマイシンおよびトリコテセンにコンジュゲート化された、本明細書に記載されている抗Sema3A抗体を含む。

20

【0147】

もう1つの実施形態においては、本発明によるADCは、放射性コンジュゲートを形成するように放射性原子にコンジュゲート化された、本明細書に記載されている抗Sema3A抗体を含む。放射性コンジュゲートの製造には、種々の放射性同位体が利用可能である。具体例には、²²⁷Th、²²⁵Ac、²¹¹At、¹³¹I、¹²⁵I、⁹⁰Y、¹⁸⁶Re、¹⁸⁸Re、¹⁵³Sm、²¹²Bi、³²P、²¹²Pb、およびLuの放射性同位体が含まれる。放射性コンジュゲートを検出に使用する場合、それはシンチグラフィ研究用の放射性原子、例えば^{99m}Tc、または核磁気共鳴(NMR)イメージング用のスピンラベル、例えば、再びヨウ素¹²³I、ヨウ素¹³¹I、インジウム¹¹¹In、フッ素-¹⁹F、炭素-¹³C、窒素-¹⁵N、酸素-¹⁷O、ガドリニウム、マンガンまたは鉄を含みうる。

30

【0148】

抗体と細胞毒性物質とのコンジュゲートは、種々の二官能性タンパク質カップリング剤、例えばN-スクシンイミジル-3-(2-ピリジルジチオ)プロピオナート(SPDP)、スクシンイミジル-4-(N-マレイミドメチル)シクロヘキサノ-1-カルボキシラート(SMCC)、イミノチオラン(IT)、イミドエステルの二官能性誘導体(例えば、ジメチルアジピミデートHCL)、活性エステル(例えば、スベリン酸ジスクシンイミジル)、アルデヒド(例えば、グルタルアルデヒド)、ビス-アジド化合物(例えば、ビス(p-アジドベンゾイル)ヘキサジアミン)、ビス-ジアゾニウム誘導体(例えば、ビス(p-ジアゾニウムベンゾイル)-エチレンジアミン)、ジイソシアナート(例えば、トルエン2,6-ジイソシアナート)、およびビス-活性フッ素化合物(例えば、1,5-ジフルオロ-2,4-ジニトロベンゼン)を使用して製造されうる。

40

【0149】

リンカーは、細胞内での細胞毒性薬の遊離を促進する「切断可能リンカー」でありうる。例えば、酸不安定性リンカー、ペプチダーゼ感受性リンカー、光不安定性リンカー、ジメチルリンカーまたはジスルフィド含有リンカー(Chariら, Cancer Res

50

． 5 2 : 1 2 7 - 1 3 1 (1 9 9 2)) が挙げられる。

【 0 1 5 0 】

本発明による A C D には、 B M P S 、 E M C S 、 G M B S 、 H B V S 、 L C - S M C C 、 M B S 、 M P B H 、 S B A P 、 S I A 、 S I A B 、 S M C C 、 S M P B 、 S M P H 、 スルホー E M C S 、 スルホー G M B S 、 スルホー K M U S 、 スルホー M B S 、 スルホー S I A B 、 スルホー S M C C および スルホー S M P B ならびに S V S B (スクシンイミジル (4 - ビニルスルホン) ベンゾアート) (これらは、 P i e r c e B i o t e c h n o l o g y , I n c . , R o c k f o r d , I L . , U . S . A から商業的に入手可能である) (これらに限定されるものではない) を含む架橋試薬を使用して製造されるものが含まれる。

10

【 0 1 5 1 】

本発明による好ましい抗体および 3 つの従来技術の抗体のアミノ酸配列および核酸配列を表 1 および表 1 A に列挙する。

【 0 1 5 2 】

ペプチド変異体

本発明の抗体または抗原結合性フラグメントは、本明細書において提供される特定のペプチド配列に限定されるものではない。むしろ、本発明はこれらのポリペプチドの変異体をも包含する。本開示および従来利用可能な技術および参考文献を参照して、当業者は、本明細書に開示されている抗体の機能的変異体を製造し、試験し、および使用することが可能であり、一方、 S e m a 3 A に結合する能力を有するこれらの変異体は本発明の範囲内に含まれると理解される。

20

【 0 1 5 3 】

変異体には、例えば、開示されているペプチド配列と比較して改変した少なくとも 1 つの相補性決定領域 (C D R) (超可変) および / またはフレームワーク (F R) (可変) ドメイン / 位置を有する抗体が含まれうる。

【 0 1 5 4 】

C D R または F R 領域内の 1 以上のアミノ酸残基を改変することによって、当業者は、突然変異または多様化した抗体配列を常套的に生成させることが可能であり、これを、例えば新規特性または改善された特性に関して、抗原に対してスクリーニングすることが可能である。

30

【 0 1 5 5 】

本発明のもう 1 つの好ましい実施形態は、 V H 配列および V L 配列が、表 1 および表 1 A に示されているとおりに選択される、抗体またはその抗原結合性フラグメントである。当業者は表 1 および表 1 A におけるデータを使用して、本発明の範囲内であるペプチド変異体を設計することが可能である。変異体は、 1 以上の C D R 領域におけるアミノ酸を変化させることによって構築されることが好ましく、変異体は 1 以上の改変フレームワーク領域をも有しうる。例えば、生殖系列配列と比較して残基における逸脱が存在する、ペプチド F R ドメインが変更されうる。

【 0 1 5 6 】

あるいは、当業者は、例えば K n a p p i k A . ら、 J M B 2 0 0 0 , 2 9 6 : 5 7 - 8 6 に記載されている手順を用いて、本明細書に開示されているアミノ酸配列をそのような抗体の同じクラスの既知配列と比較することによって、同じ分析を行うことが可能であろう。

40

【 0 1 5 7 】

更に、更なる最適化のための出発点として 1 つの抗体を使用し、該抗体における 1 以上のアミノ酸残基、好ましくは、 1 以上の C D R におけるアミノ酸残基を多様化させることによって、そして、得られた抗体変異体集合体を、改善した特性を有する変異体に関してスクリーニングすることによって、変異体が得られうる。特に好ましいのは、 V L および / または V H の C D R 3 における 1 以上のアミノ酸残基の多様化である。多様化は、例えば、トリヌクレオチド突然変異誘発 (T R I M) 技術を用いて D N A 分子の集合体を合成

50

することによって行われうる (Virnekas B. ら, Nucl. Acids Res. 1994, 22: 5600)。抗体またはその抗原結合性フラグメントには、例えば、半減期の変化をもたらす修飾 (例えば、Fc 部分の修飾、または PEG のような追加的な分子の結合)、結合アフィニティの変化をもたらす修飾または ADCC もしくは CDC 活性の変化をもたらす修飾 (これらに限定されるものではない) を含む修飾／変異を有する分子が含まれる。

【0158】

保存的アミノ酸変異体

本明細書に記載されている抗体ペプチド配列の全体的な分子構造を保持するポリペプチド変異体が製造されうる。個々のアミノ酸の特性を考慮して、幾つかの合理的な置換が当業者によって認識されるであろう。アミノ酸置換、すなわち「保存的置換」は、例えば、関与する残基の極性、電荷、溶解度、疎水性、親水性および／または両親媒性における類似性に基づいて行われうる。

【0159】

例えば、(a) 無極性 (疎水性) アミノ酸には、アラニン、ロイシン、イソロイシン、バリン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファンおよびメチオニンが含まれる。(b) 極性中性アミノ酸には、グリシン、セリン、スレオニン、システイン、チロシン、アスパラギンおよびグルタミンが含まれる。(c) 正荷電 (塩基性) アミノ酸には、アルギニン、リジンおよびヒスチジンが含まれる。(d) 負荷電 (酸性) アミノ酸には、アスパラギン酸およびグルタミン酸が含まれる。置換は、典型的には、グループ (a) ~ (d) 内で行われうる。また、グリシンおよびプロリンは、 α -ヘリックスを破壊するそれらの能力に基づいて、相互に置換されうる。同様に、アラニン、システイン、ロイシン、メチオニン、グルタミン酸、グルタミン、ヒスチジンおよびリジンのような特定のアミノ酸は、 α ヘリックスにおいて、より一般的に見出され、一方、バリン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファンおよびスレオニンは、 β -ブリーツシートにおいて、より一般的に見出される。グリシン、セリン、アスパラギン酸、アスパラギンおよびプロリンが順によく見出される。幾つかの好ましい置換は以下のグループ内で行われうる：(i) S および T；(ii) P および G；ならびに (iii) A、V、L および I。既知の遺伝暗号ならびに組換えおよび合成 DNA 技術があれば、熟練した科学者は、保存的アミノ酸変異体をコードする DNA を容易に構築することが可能である。

【0160】

グリコシル化変異体

抗体が Fc 領域を含む場合、それに結合している炭水化物は改変されうる。哺乳類細胞によって産生される天然抗体は、典型的には、Fc 領域の CH2 ドメインの Kabat EU 番号付けを用いた場合の Asn297 への N 結合によって一般に結合している分枝状二分岐オリゴ糖を含む。例えば、Wright ら, Trends Biotechnol. 15: 26-32 (1997) を参照されたい。

【0161】

特定の実施形態においては、本明細書において提供される抗体は、抗体がグリコシル化される程度を増加または減少させるために改変される。抗体に対するグリコシル化部位の付加または欠失は、発現系 (例えば、宿主細胞) を改変することによって、および／または 1 以上のグリコシル化部位が生成もしくは除去されるようにアミノ酸配列を改変することによって、簡便に達成されうる。

【0162】

本発明の 1 つの実施形態においては、低下したエフェクター機能を有するアグリコシル抗体または抗体誘導体が原核生物宿主における発現によって製造される。適切な原核生物宿主には、大腸菌 (E. coli)、バシラス・サチリス (Bacillus subtilis)、サルモネラ・チフィムリウム (Salmonella typhimurium)、ならびにシュードモナス (Pseudomonas)、ストレプトマイセス (Streptomyces) およびスタフィロコッカス (Staphylococcus)

属内の種々の種が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0163】

1つの実施形態においては、低下したエフェクター機能を有する抗体変異体を提供し、これは、該抗体のFc部分のCH2ドメイン内の保存されたN結合部位における修飾によって特徴付けられる。本発明の1つの実施形態においては、修飾は、重鎖グリコシル化部位におけるグリコシル化を妨げるための、その部位における突然変異を含む。したがって、本発明の好ましい1つの実施形態においては、アグリコシル抗体または抗体誘導体は、重鎖グリコシル化部位の突然変異、すなわち、Kabat EU番号付けを用いた場合のN297の突然変異によって製造され、適切な宿主細胞において発現される。

【0164】

本発明のもう1つの実施形態においては、アグリコシル抗体または抗体誘導体は、低下したエフェクター機能を有し、ここで、該抗体または抗体誘導体のFc部分のCH2ドメイン内の保存されたN結合部位における修飾は、CH2ドメイングリカンの除去、すなわち、脱グリコシル化を含む。これらのアグリコシル抗体は通常の方法によって作製され、次いで酵素的に脱グリコシル化されうる。抗体の酵素的脱グリコシル化の方法は当技術分野で周知である（例えば、Winkelhake & Nicolson (1976), J Biol Chem. 251 (4): 1074-80）。

【0165】

本発明のもう1つの実施形態においては、脱グリコシル化は、グリコシル化インヒビターであるツニカマイシンを使用して達成されうる（Nose & Wigzell (1983), Proc Natl Acad Sci USA, 80 (21): 6632-6）。すなわち、修飾は、該抗体のFc部分のCH2ドメイン内の保存されたN結合部位におけるグリコシル化の防止である。

【0166】

1つの実施形態においては、Fc領域に（直接的または間接的に）結合したフコースを欠く炭水化物構造を有する抗体変異体を提供する。例えば、そのような抗体におけるフコースの量は1%~80%、1%~65%、5%~65%、または20%~40%でありうる。フコースの量は、例えばWO 2008/077546に記載されているとおり、MALDI-TOF質量分析法で測定される、Asn297に結合した全ての糖構造（例えば、複合体、ハイブリッドおよび高マンノース構造）の合計に対するAsn297における糖鎖内のフコースの平均量を計算することによって決定される。Asn297は、Fc領域における約297位（Fc領域残基のEu番号付け）に位置するアスパラギン残基を意味する。しかし、Asn297は、抗体におけるわずかな配列変異ゆえに、297位の約±3アミノ酸上流または下流、すなわち294位と300位との間に位置しうる。そのようなフコシル化変異体は、改善したADCC機能を有しうる。

【0167】

「脱フコシル化」または「フコース欠損」抗体変異体に関連する刊行物の例には、Okazakiら J Mol. Biol. 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnukiら Biotech. Bioeng. 87:614 (2004) が含まれる。

【0168】

脱フコシル化抗体を産生しうる細胞株の例には、タンパク質フコシル化を欠損しているLec13 CHO細胞（Ripkaら, Arch. Biochem. Biophys. 249:533-545 (1986); およびWO 2004/056312）およびノックアウト細胞株、α-1, 6-フコシルトランスフェラーゼ遺伝子、FUT8、ノックアウトCHO細胞（例えば、Yamane-Ohnukiら Biotech. Bioeng. 87:614 (2004); Kanda, Y. ら, Biotechnol. Bioeng., 94 (4): 680-688 (2006)）が含まれる。

【0169】

更に、二分岐（bisected）オリゴ糖を有する抗体変異体を提供し、例えば、こ

10

20

30

40

50

の場合、抗体のFc領域に結合した二分岐オリゴ糖がGlcNAcによって二分されている。そのような抗体変異体は、低減したフコシル化および／または改善したADCC機能を有する。そのような抗体変異体の例は、例えば、WO 2003/011878、米国特許第6,602,684号およびUS 2005/0123546に記載されている。
【0170】

Fc領域に結合したオリゴ糖における少なくとも1つのガラクトース残基を有する抗体変異体も提供する。そのような抗体変異体は、改善したCDC機能を有する。そのような抗体変異体は、例えば、WO 1997/30087、WO 1998/58964およびWO 1999/22764に記載されている。

【0171】

FC領域変異体

特定の実施形態においては、本明細書において提供される抗体のFc領域（例えば、ヒトIgG1、IgG2、IgG3またはIgG4のFc領域）内に1以上のアミノ酸修飾（例えば、置換）を導入し、それにより、Fc領域変異体を生成させることが可能である。

【0172】

特定の実施形態においては、本発明は、必ずしも全てではないが一部のエフェクター機能を有する抗体変異体を想定しており、これにより、それは、インビボでの抗体の半減期は重要であるが特定のエフェクター機能（例えば、補体およびADCC）は不要または有害である用途のための望ましい候補となる。CDCおよび／またはADCC活性の低下／枯渇を確認するために、インビトロおよび／またはインビボ細胞傷害性アッセイが行われうる。例えば、抗体がFcγR結合を欠いている（したがってADCC活性を欠いている可能性がある）が、FcRn結合能力を保持していることを確認するために、Fc受容体（FcR）結合アッセイが行われうる。幾つかの実施形態においては、C1q結合および／または補体依存性細胞傷害性（CDC）の変化（すなわち、改善または減少）をもたらす改変がFc領域に施される。

【0173】

特定の実施形態においては、本発明は、増加または減少した半減期を有する抗体変異体を想定している。増加した半減期、および新生児Fc受容体（FcRn）への結合〔これは胎児への母体IgGの移行をもたらす（Guyerら, J Immunol. 117: 587（1976）およびKimら, J Immunol. 24: 249（1994））〕の改善を伴う抗体が、US 2005/0014934（Hintonら）に記載されている。それらの抗体は、FcRnへのFc領域の結合を改善する1以上の置換をそれにおいて有するFc領域を含む。

【0174】

抗体の作製

本発明の抗体は、多数の健康なボランティアの抗体から単離されたアミノ酸配列に基づく組換え抗体ライブラリーから誘導されうる。例えば、n-CoDeR（登録商標）技術を用いて、完全ヒトCDRを新たな抗体分子へと組換える（Carlson & Soderlind, Expert Rev Mol Diagn. 2001 May; 1(1): 102-8）。あるいは、例えば、Hoet RMら, Nat Biotechnol 2005; 23(3): 344-8に記載されている完全ヒト抗体ファージディスプレイライブラリーとしての抗体ライブラリーを使用して、Sema3A特異的抗体を単離することが可能である。ヒト抗体ライブラリーから単離された抗体または抗体フラグメントは本明細書においてヒト抗体またはヒト抗体フラグメントとみなされる。

【0175】

更に、ヒト抗体は、抗原チャレンジに応答して無傷ヒト抗体またはヒト可変領域含有無傷抗体を産生するように修飾されたトランスジェニック動物に免疫原を投与することによって製造されうる。そのような動物は、典型的には、内因性免疫グロブリン遺伝子座と置き換わる又は染色体外に存在する若しくは動物の染色体内にランダムに組み込まれるヒト免疫グロブリン遺伝子座の全部または一部を含む。例えば、遺伝子操作されたマウスの免

10

20

30

40

50

疫化、とりわけ、hMABマウス（例えば、V e l o c I m m u n eマウス（登録商標）またはX E N O M O U S E（登録商標））の免疫化が行われうる。

【0176】

更に、ハイブリドーマ技術（例えば、K o h l e rおよびM i l s t e i n *Nature*, 1975 Aug 7; 256 (5517): 495-7を参照されたい）を使用し、抗体が製造可能であり、それにより、例えば、キメラ抗体またはヒト化抗体に変換されるマウス、ラットまたはウサギ抗体が得られうる。ヒト化抗体およびその製造方法は、例えば、A l m a g r oおよびF r a n s s o n, *Front. Biosci.* 13: 1619-1633 (2008)に概説されており、以下のものに更に詳細に記載されている: R i e c h m a n nら, *Nature* 332: 323-329 (1988); Q u e e nら, *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 86: 10029-10033 (1989); 米国特許第5, 821, 337号、第7, 527, 791号、第6, 982, 321号および第7, 087, 409号; K a s h m i r iら, *Methods* 36: 25-34 (2005)（特異性決定領域（SDR）グラフィングを記載している）; P a d l a n, *Mol. Immunol.* 28: 489-498 (1991)（「リサーフェシング（resurfacing）」を記載している）; D a l l ' A c q u aら, *Methods* 36: 43-60 (2005)（「FRシャッフリング」を記載している）; ならびにO s b o u mら, *Methods* 36: 61-68 (2005)、およびK l i m k aら, *Br. J. Cancer*, 83: 252-260 (2000)（FRシャッフリングのための「ガイド化（guided）選択」アプローチを記載している）。

10

20

【0177】

組換え抗体ライブラリーを使用する抗体の作製の例が提供される。

【0178】

本発明によるDNA分子

本発明はまた、本発明による抗体または抗原結合性フラグメントをコードする単離された核酸配列に関する。本発明による抗体または抗原結合性フラグメントをコードする単離された核酸配列は、例えば、S a m b r o o kら, 1989およびA u s u b e lら, 1989に記載されている技術によって、あるいは化学合成〔例えば、オリゴヌクレオチド合成（1984, G a i t編, I R L Press, Oxford）に記載されている技術〕によって製造される。発現される抗体に使用されるDNA配列およびそれぞれの配列番号を表1および1Aに示す。これらの配列は、特定の場合には、哺乳類発現用に最適化される。本発明のDNA分子は、本明細書に開示されている配列に限定されず、その変異体をも含む。本発明に含まれるDNA変異体は、ハイブリダイゼーションにおけるそれらの物理的特性を参照することによって記載される。DNAを使用して、その相補体を特定することが可能であり、DNAは二本鎖であるため、核酸ハイブリダイゼーション技術を用いて、その同等物またはホモログを特定することが可能である、と当業者は認識するであろう。また、ハイブリダイゼーションは100%未満の相補性で生じうることも認識されるであろう。しかし、条件を適切に選択すれば、ハイブリダイゼーション技術を用いて、特定のプローブに対するそれらの構造的関連性に基づいてDNA配列を識別することが可能である。そのような条件に関する指針は、S a m b r o o kら, 1989（前掲）およびA u s u b e lら, 1995（A u s u b e l, F. M., Brent, R., Kingston, R. E., Moore, D. D., Sedman, J. G., Smith, J. A., & Struhl, K. 編（1995）. *Current Protocols in Molecular Biology*. New York: John Wiley and Sons）を参照されたい。

30

40

【0179】

2つのポリヌクレオチド配列間の構造的類似性は、2つの配列が互いにハイブリダイズする条件の「ストリンジェンシー」の関数として表される。本明細書中で用いる「ストリンジェンシー」なる語は、条件がハイブリダイゼーションを妨げる程度を意味する。ス

50

トリンジェントな条件はハイブリダイゼーションを強く妨げ、そのような条件下では、最も構造的に関連した分子のみが互いにハイブリダイズする。逆に、非ストリンジェントな条件は、より低い構造的関連性の程度を示す分子のハイブリダイゼーションを促進する。したがって、ハイブリダイゼーションのストリンジェンシーは、2つの核酸配列の構造的関係と直接的に相関する。

【0180】

ハイブリダイゼーションのストリンジェンシーは、全DNA濃度、イオン強度、温度、プローブサイズ、および水素結合を破壊する物質の存在を含む多くの因子の関数である。ハイブリダイゼーションを促進する因子には、高いDNA濃度、高いイオン強度、低い温度、より長いプローブサイズ、および水素結合を破壊する物質の非存在が含まれる。ハイブリダイゼーションは、典型的には、「結合」段階と「洗浄」段階との2つの段階で行われる。

【0181】

機能的に同等なDNA変異体

本発明の範囲内の更にもう1つのクラスのDNA変異体は、それらがコードする産物を参照して記載されうる。これらの機能的に同等なポリヌクレオチドは、それらが遺伝暗号の縮重ゆえに同じペプチド配列をコードすることによって特徴付けられる。

【0182】

本明細書で提供されるDNA分子の変異体は幾つかの異なる方法で構築されうると認識される。例えば、それらは完全合成DNAとして構築されうる。オリゴヌクレオチドを効率的に合成する方法が広範に利用可能である。Ausubelら, section 2.11, Supplement 21 (1993)を参照されたい。Khoranaら, J. Mol. Biol. 72:209-217 (1971)に最初に報告された方法で、重複オリゴヌクレオチドが合成され、合体されうる。Ausubelら(前掲), Section 8.2も参照されたい。合成DNAは、好ましくは、適切なベクター内へのクローニングを促進するために、遺伝子の5'末端および3'末端に設けられた簡便な制限部位を含有するように設計される。

【0183】

示されているとおり、変異体の作製方法は、本明細書に開示されているDNAの1つから開始し、次いで部位特異的突然変異誘発を行うことである。Ausubelら(前掲), chapter 8, Supplement 37 (1997)を参照されたい。典型的な方法においては、標的DNAを一本鎖DNAバクテリオファージビヒクル内にクローニングする。一本鎖DNAを単離し、所望のヌクレオチド改変を含有するオリゴヌクレオチドにハイブリダイズさせる。相補鎖を合成し、二本鎖ファージを宿主内に導入する。得られた子孫の幾つかは所望の突然変異体を含有し、これを、DNA配列決定を用いて確認することが可能である。また、子孫ファージが所望の突然変異体である確率を増加させる種々の方法が利用可能である。これらの方法は当業者によく知られており、そのような突然変異体を作製するためのキットが商業的に入手可能である。

【0184】

組換えDNA構築物および発現

本発明は更に、本発明によるヌクレオチド配列の1以上を含む組換えDNA構築物を提供する。本発明の組換え構築物は、本発明の抗体またはその抗原結合性フラグメントまたはその変異体をコードするDNA分子が挿入されるベクター、例えばプラスミド、ファージミド、ファージまたはウイルスベクターと組合せて使用されうる。

【0185】

したがって、1つの態様においては、本発明は、本発明による核酸配列を含むベクターに関する。

【0186】

本明細書において提供される抗体、抗原結合性部分またはその変異体は、軽鎖および重鎖またはその一部をコードする核酸配列の、宿主細胞における組換え発現によって製造さ

10

20

30

40

50

れうる。抗体、抗原結合性部分またはその変異体を組換え発現させるために、軽鎖および／または重鎖またはその一部をコードするDNA断片を含有する1以上の組換え発現ベクターを宿主細胞にトランスフェクトして、宿主細胞内で軽鎖および重鎖を発現させる。標準的な組換えDNA法を用いて、重鎖および軽鎖をコードする核酸を調製および／または入手し、これらの核酸を組換え発現ベクター内に組み込み、該ベクターを宿主細胞内に導入する。そのような方法は、例えば、Sambrook, FritschおよびManiatis (編), Molecular Cloning; A Laboratory Manual, Second Edition, Cold Spring Harbor, N. Y., (1989)、Ausubel, F. M. ら (編) Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates, (1989)、およびBossらの米国特許第4,816,397号に記載されている。

【0187】

また、重鎖および／または軽鎖の可変領域をコードする核酸配列は、例えば、完全長抗体鎖、FabフラグメントまたはscFvをコードする核酸配列に変換されうる。VLまたはVHをコードするDNA断片は、例えば抗体定常領域または柔軟性リンカーをコードする別のDNA断片に（それらの2つのDNA断片によってコードされるアミノ酸配列がインフレームとなるように）機能的に連結されうる。ヒト重鎖および軽鎖定常領域の配列は当技術分野で公知であり（例えば、Kabat, E. A. ら, (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U. S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242を参照されたい）、これらの領域を含むDNA断片は標準的なPCR増幅によって得られうる。

【0188】

scFvをコードするポリヌクレオチド配列を作製するためには、柔軟性リンカーによって連結されたVL領域とVH領域とを含有する連続的な一本鎖タンパク質としてVH配列およびVL配列が発現されるように、VHおよびVLをコードする核酸を、柔軟性リンカーをコードする別の断片に機能的に連結することが可能である（例えば、Birdら (1988) Science 242:423-426; Hustonら (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; McCaffertyら, Nature (1990) 348:552-554を参照されたい）。

【0189】

抗体、その抗原結合性フラグメントまたはその変異体を発現させるためには、標準的な組換えDNA発現法が用いられうる（例えば、Goeddel; Gene Expression Technology. Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, Calif. (1990)を参照されたい）。例えば、所望のポリペプチドをコードするDNAを発現ベクター内に挿入し、次いでこれを適切な宿主細胞内にトランスフェクトすることが可能である。適切な宿主細胞は原核細胞および真核細胞である。原核宿主細胞の例としては、例えば細菌が挙げられ、真核宿主細胞の例としては、酵母、昆虫および昆虫細胞、植物および植物細胞、トランスジェニック動物または哺乳類細胞が挙げられる。宿主細胞内への組換え構築物の導入は、標準的な技術、例えばリン酸カルシウムトランスフェクション、DEAEデキストラン媒介性トランスフェクション、エレクトロポレーション、形質導入またはファージ感染を用いて行われうる。

【0190】

幾つかの実施形態においては、重鎖および軽鎖をコードするDNAを別々のベクター内に挿入する。他の実施形態においては、重鎖および軽鎖をコードするDNAを同じベクター内に挿入する。調節配列の選択を含む発現ベクターの設計は、宿主細胞の選択、所望のタンパク質の発現レベル、発現が構成的であるか誘導的であるかのような要因によって影

10

20

30

40

50

響を受けると理解される。

【0191】

したがって、もう1つの態様においては、本発明は、本発明による抗体もしくは抗原結合性フラグメントを発現するおよび／または本発明による核酸もしくは本発明によるベクターを含む単離された細胞に関する。

【0192】

単離された細胞は、発現ベクターが利用可能である実質的に任意の細胞でありうる。単離された細胞は、例えば、高等真核宿主細胞、例えば哺乳類細胞、下等真核宿主細胞、例えば酵母細胞であることが可能であり、原核細胞、例えば細菌細胞であることも可能である。

【0193】

もう1つの態様においては、本発明は、本発明による細胞を培養することを含む、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントの製造方法に関する。特定の実施形態においては、本発明による細胞を抗体発現のための適切な条件下で培養し、抗体またはその抗原結合性フラグメントを回収する。特定の実施形態においては、抗体またはその抗原結合性フラグメントを、特に少なくとも95重量%の均質性まで、精製する。

【0194】

細菌発現

細菌の使用に有用な発現ベクターは、機能的プロモーターの存在下の機能的リーディングフェーズにおける適切な翻訳開始および終結シグナルと共に、所望のタンパク質をコードするDNA配列を挿入することによって構築される。ベクターは、ベクターの維持が確保され、必要に応じて宿主内での増幅がもたらされるように、1以上の表現型選択マーカおよび複製起点を含む。形質転換のための適切な原核生物宿主には、大腸菌 (*E. coli*)、バシラス・サチリス (*Bacillus subtilis*)、サルモネラ・チフィウム (*Salmonella typhimurium*)、ならびにシュドモナス (*Pseudomonas*)、ストレプトマイセス (*Streptomyces*) およびスタフィロкокカス (*Staphylococcus*) 属内の種々の種が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0195】

細菌ベクターは、例えば、バクテリオファージ、プラスミドまたはファージミドに基づくものでありうる。これらのベクターは、選択マーカと、よく知られたクローニングベクター pBR322 (ATCC 37017) のエレメントを典型的に含有する商業的に入手可能なプラスミドに由来する細菌複製起点とを含有しうる。適切な宿主株の形質転換および適切な細胞密度への宿主株の増殖の後、選択されたプロモーターを適切な手段 (例えば、温度変化または化学的誘導) によって抑制解除／誘導し、細胞を追加的な期間にわたって培養する。典型的には、細胞を遠心分離によって採集し、物理的または化学的手段によって破壊し、得られた粗抽出物を更なる精製のために保存する。

【0196】

細菌系においては、発現されるタンパク質に意図される用途に応じて、多数の発現ベクターが有利に選択されうる。例えば、抗体の作製またはペプチドライブラリーのスクリーニングのためにそのようなタンパク質を大量に製造する場合には、例えば、容易に精製される高レベルの融合タンパク質産物の発現を導くベクターが望ましいかもしれない。

【0197】

したがって、本発明の1つの実施形態は、本発明の新規抗体をコードする核酸配列を含む発現ベクターである。

【0198】

本発明の抗体またはその抗原結合性フラグメントまたはその変異体には、天然に精製された産物、化学合成法の産物、および原核生物宿主 [例えば、大腸菌 (*E. coli*)、バシラス・サチリス (*Bacillus subtilis*)、サルモネラ・チフィウム (*Salmonella typhimurium*)、ならびにシュドモナス (*P*

10

20

30

40

50

seudomonas)、ストレプトマイセス (*Streptomyces*) およびスタフィロコッカス (*Staphylococcus*) 属内の種々の種を含む] から組換え技術によって産生された産物が含まれる。

【0199】

哺乳類発現

哺乳類宿主細胞発現のための好ましい調節配列には、哺乳類細胞における高レベルのタンパク質発現を導くウイルスエレメント、例えば、サイトメガロウイルス (CMV) 由来のプロモーターおよび／またはエンハンサー (例えば、CMVプロモーター／エンハンサー)、シミアンウイルス40 (SV40) (例えば、SV40プロモーター／エンハンサー)、アデノウイルス (例えば、アデノウイルス主要後期プロモーター (AdMLP)) およびポリオーマが含まれる。抗体の発現は構成的または調節性でありうる (例えば、Tet系と組合されたテトラサイクリンのような小分子誘導因子の添加または除去によって誘導可能)。ウイルス調節エレメントおよびその配列の更なる説明は、例えば、StinskiによるU.S. 5, 168, 062、BellらによるU.S. 4, 510, 245およびSchaffnerらによるU.S. 4, 968, 615を参照されたい。組換え発現ベクターは複製起点および選択マーカースをも含む (例えば、U.S. 4, 399, 216、4, 634, 665およびU.S. 5, 179, 017を参照されたい)。適切な選択マーカースには、ベクターが導入された宿主細胞における、薬物に対する耐性を付与する遺伝子、例えばG418、ピューロマイシン、ハイグロマイシン、ブラストサイジン、ゼオシン／ブレオマイシンもしくはメトトレキサート、または栄養要求性を利用する選択マーカース、例えばグルタミンシンセターゼ (Bebbingtonら, Biotechnology (NY), 1992 Feb; 10 (2): 169-75) が含まれる。例えば、ジヒドロ葉酸レダクターゼ (DHFR) 遺伝子はメトトレキサートに対する耐性を付与し、neo遺伝子はG418に対する耐性を付与し、アスペルギルス・テレウス (*Aspergillus terreus*) からのbsd遺伝子はブラストサイジンに対する耐性を付与し、ピューロマイシンN-アセチルトランスフェラーゼはピューロマイシンに対する耐性を付与し、Shble遺伝子産物はゼオシンに対する耐性を付与し、ハイグロマイシンに対する耐性は大腸菌 (*E. coli*) ハイグロマイシン耐性遺伝子 (hygまたはhph) によって付与される。また、DHFRまたはグルタミンシンセターゼのような選択マーカースは、MTXおよびMSXと組合された増幅技術に有用である。

【0200】

宿主細胞内への発現ベクターのトランスフェクションは、標準的な技術、縦えばエレクトロポレーション、ヌクレオフェクション、リン酸カルシウム沈降、リポフェクション、ポリカチオンに基づくトランスフェクション、例えばポリエチレンジイミン (PEI) に基づくトランスフェクション、およびDEAE-デキストラントランスフェクションを用いて行われうる。

【0201】

本明細書において提供される抗体、その抗原結合性フラグメントまたはその変異体を発現させるための適切な哺乳類宿主細胞には、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO細胞)、例えばCHO-K1、CHO-S、CHO-K1SV [DHFRマーカース、例えばR. J. KaufmanおよびP. A. Sharp (1982) Mol. Biol. 159: 601-621に記載されているものと共に使用される、UrlaubおよびChasin, (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 4216-4220ならびにUrlaubら, Cell. 1983 Jun; 33 (2): 405-12に記載されているdhfr-CHO細胞; ならびにFanら, Biotechnol Bioeng. 2012 Apr; 109 (4): 1007-15に例示されている他のノックアウト細胞を含む]、NS0骨髓腫細胞、COS細胞、HEK293細胞、HKB11細胞、BHK21細胞、CAP細胞、EB66細胞およびSP2細胞が含まれる。

【0202】

また、HEK293、HEK293T、HEK293-EBNA、HEK293E、H

10

20

30

40

50

E K 2 9 3 - 6 E、H E K 2 9 3 - F r e e s t y l e、H K B 1 1、E x p i 2 9 3 F、2 9 3 E B N A L T 7 5、C H O F r e e s t y l e、C H O - S、C H O - K 1、C H O - K 1 S V、C H O E B N A L T 8 5、C H O S - X E、C H O - 3 E 7 または C A P - T 細胞のような発現系においては、発現は一過性または半安定性でありうる（例えば、Durocherら, Nucleic Acids Res. 2002 Jan 15; 30 (2) : E9）。

【0203】

幾つかの実施形態においては、発現ベクターは、宿主細胞が増殖する培地内に発現タンパク質が分泌されるように設計される。抗体、その抗原結合性フラグメントまたはその変異体は、標準的なタンパク質精製方法を用いて、培地から回収されうる。

【0204】

精製

本発明の抗体またはその抗原結合性フラグメントまたはその変異体は、硫酸アンモニウムまたはエタノール沈殿、酸抽出、プロテインAクロマトグラフィー、プロテインGクロマトグラフィー、アニオンまたはカチオン交換クロマトグラフィー、ホスホーセルロースクロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマトグラフィー、アフィニティクロマトグラフィー、ヒドロキシルアパタイトクロマトグラフィーおよびレクチンクロマトグラフィー（これらに限定されるものではない）を含む周知の方法により、組換え細胞培養から回収され、精製されうる。高速液体クロマトグラフィー（「HPLC」）も精製に使用されうる。例えば、Colligan, Current Protocols in Immunology, or Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, N. Y., (1997-2001), 例えば Chapters 1, 4, 6, 8, 9, 10（それぞれの全体を参照により本明細書に組み入れることとする）を参照されたい。

【0205】

本発明の抗体またはその抗原結合性フラグメントまたはその変異体は、天然に精製された産物、化学合成法の産物、ならびに例えば酵母、高等植物、昆虫および哺乳類細胞を含む真核宿主から組換え技術によって産生された産物が含まれる。組換え生産法において使用される宿主に応じて、本発明の抗体はグリコシル化またはアグリコシル化されうる。そのような方法は、多数の標準的な実験マニュアル、例えば Sambrook（前掲）、Sections 17.37-17.42; Ausubel（前掲）、Chapters 10, 12, 13, 16, 18 および 20 に記載されている。

【0206】

好ましい実施形態においては、抗体は以下の程度まで精製される：（1）例えばローリー（Lowry）法、UV-Vis 分光法または SDS-キャピラリーゲル電気泳動（例えば、Caliper LabChip GXII、GX90 または Biorad Bioanalyzer 装置上）による測定で、95 重量% 超の抗体、更に好ましい実施形態においては、99 重量% 超の抗体、（2）N 末端または内部アミノ酸配列の少なくとも 15 残基を得るのに十分な程度、あるいは（3）クーマシーブルーまたは好ましくは銀染色を使用する還元条件または非還元条件下の SDS-PAGE による均質状態。単離された天然に存在する抗体には、組換え細胞内のインサイチュの抗体が含まれる。なぜなら、抗体の天然環境の少なくとも 1 つの成分が存在しないからである。しかし、通常、単離された抗体は少なくとも 1 つの精製工程によって調製される。

【0207】

治療方法

治療方法は、本発明によって意図される抗体またはその抗原結合性フラグメントまたはその変異体の治療的有効量を、治療を要する対象に投与することを含む。本明細書における「治療的有効」量は、単独で又は他の物質と組合されて、単一用量として又は複数用量レジメンに従い、対象における Sema3A 活性を低下させるのに十分な量である、抗体またはその抗原結合性フラグメントの量であって、有害状態の軽減をもたらすが毒物学的

10

20

30

40

50

に許容される量として定義される。対象はヒトまたは非ヒト動物（例えば、ウサギ、ラット、マウス、イヌ、サルまたは他の下等霊長類）でありうる。

【0208】

したがって、1つの態様においては、本発明は、医薬としての使用のための、本発明による単離された抗体もしくは抗原結合性フラグメント、または本発明による単離された抗体もしくは抗原結合性フラグメントを含むコンジュゲート、または本発明による単離された抗体もしくは抗原結合性フラグメントを含む医薬組成物に関する。

【0209】

本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは種々の Sema 3 A 関連障害における治療または診断手段として使用されうる。

【0210】

したがって、もう1つの態様においては、本発明は、腎疾患、特に、急性および慢性腎疾患、糖尿病性腎疾患、アルポート症候群ならびに急性および慢性腎不全の治療および／または予防における使用のための、本発明による単離された抗体もしくは抗原結合性フラグメント、または本発明による単離された抗体もしくは抗原結合性フラグメントを含むコンジュゲート、または本発明による単離された抗体もしくは抗原結合性フラグメントを含む医薬組成物に関する。一般用語の「腎疾患」または「腎臓疾患」は、腎臓が血液から老廃物を濾過し除去できない病態のクラスを示す。腎疾患には、急性腎疾患（急性腎障害、AKI）と慢性腎疾患（CKD）との2つの主要な形態がある。本発明による単離された抗体もしくは抗原結合性フラグメントまたはそれを含むコンジュゲートもしくは医薬組成物は更に、虚血再灌流傷害、放射線造影剤の投与、心肺バイパス手術、ショックおよび敗血症のような複数の傷害から生じる急性腎障害の続発症の治療および／または予防に使用される。本発明の文脈においては、腎不全および腎機能不全なる語は以下のものを含む：腎不全の急性および慢性の両方の症状発現、ならびに基礎疾患または関連腎疾患、例えば腎低灌流、透析中低血圧、閉塞性尿路障害、糸球体症、IgA腎症、糸球体腎炎、急性糸球体腎炎、糸球体硬化症、尿細管間質性疾患、腎症疾患、例えば原発性腎疾患および先天性腎疾患、腎炎、アルポート症候群、腎炎症、免疫性腎疾患、例えば腎移植拒絶反応、免疫複合体誘発性腎疾患、有毒物質誘発性腎症、造影剤誘発性腎症；微小変化型糸球体腎炎（リポイド）；膜性糸球体腎炎；巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）；溶血性尿毒症症候群（HUS）、アミロイドーシス、グッドパスチャー症候群、ウェゲナー肉芽腫症、シェーンラインーヘンッホ紫斑病、糖尿病性および非糖尿病性腎症、腎盂腎炎、腎嚢胞、腎硬化症、高血圧性腎硬化症およびネフローゼ症候群；これらは、例えば、クレアチニンおよび／または水分排泄の異常な減少、尿素、窒素、カリウムおよび／またはクレアチニンの血中濃度の異常な増加、グルタミルシンターゼのような腎酵素の活性の変化、尿浸透圧または尿量の変化、微量アルブミン尿、マクロアルブミン尿の増加、糸球体および細動脈の病変、尿細管拡張、高リン血症および／または透析の必要性によって、診断において特徴付けられうる。本発明はまた、腎不全の続発症、特に肺水腫、心不全、尿毒症、貧血、電解質障害（例えば、高カリウム血症、低ナトリウム血症）、および骨および炭水化物代謝の障害の治療および／または予防における使用のための、本発明による単離された抗体もしくは抗原結合性フラグメントまたはそれを含むコンジュゲートもしくは医薬組成物に関する。本発明による化合物はまた、多発性嚢胞腎疾患（PKD）およびADH不適切分泌症候群（SIADH）の治療および／または予防にも適している。

【0211】

また、本発明による単離された抗体もしくは抗原結合性フラグメントまたはそれを含むコンジュゲートもしくは医薬組成物は、血管透過性亢進、糖尿病性網膜症、血液網膜関門の悪化および結果として生じる黄斑浮腫、好ましくは加齢黄斑浮腫、非増殖性加齢黄斑浮腫および非増殖性糖尿病性黄斑浮腫の治療および／または予防に使用される。

【0212】

更に、本発明による単離された抗体もしくは抗原結合性フラグメントまたはそれを含むコンジュゲートもしくは医薬組成物は、中枢神経系または末梢神経系の疾患、例えば神経

10

20

30

40

50

因性疼痛、脊髄損傷、多発性硬化症、外傷性脳損傷、脳浮腫および神経変性疾患の予防または治療に適しており、ここで、神経変性疾患はアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、黒色物質変性症、シャイドレーガー症候群、オリブ橋小脳萎縮症および脊髄小脳変性症である。

【0213】

更に、本発明による単離された抗体もしくは抗原結合性フラグメントまたはそれを含むコンジュゲートもしくは医薬組成物は癌の治療および／または予防に有用でありうる。ここで、癌は腸癌、結腸直腸癌、肺癌、乳癌、脳癌、黒色腫、腎細胞癌、白血病、リンパ腫、T細胞リンパ腫、胃癌、膵臓癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、卵巣癌、食道癌、肝臓癌、頭頸部の扁平上皮癌、皮膚癌、尿路癌、前立腺癌、絨毛癌、咽頭癌および喉頭癌である。

10

【0214】

前記の障害はヒトにおいて十分に特徴付けられているが、哺乳動物を含む他の動物にも類似した病因が存在し、本発明による医薬組成物を投与することによって治療されうる。

【0215】

本発明による抗体または抗原結合性フラグメントまたはその変異体は公知医薬と共投与（co-administer）されることが可能であり、幾つかの場合には、該抗体またはその抗原結合性フラグメント自体が修飾されうる。例えば、抗体またはその抗原結合性フラグメントまたはその変異体を薬物または別のペプチドもしくはタンパク質に結合させて、有効性を潜在的に更に増強することが可能である。

【0216】

20

本発明の抗体またはその抗原結合性フラグメントまたはその変異体は、単独の薬剤として、または許容し得ない有害作用を引き起こさない、1以上の追加的な治療用物質との組合せとして投与されうる。

【0217】

したがって、もう1つの態様においては、本発明は、1以上の追加的な治療活性化合物との同時投与、別々の投与または連続的投与のための組合せにおける使用のための、本発明による単離された抗体もしくは抗原結合性フラグメントまたは本発明によるコンジュゲートまたは本発明による医薬組成物に関する。

【0218】

本発明による抗体または抗原結合性フラグメントと組合せて使用される治療活性化合物の非限定的な例は以下のとおりである。

30

【0219】

－ 血圧降下剤、例えば、好ましくは、カルシウムアンタゴニスト、アンジオテンシンIIアンタゴニスト、ACEインヒビター、NEPインヒビター、バソペプチダーゼインヒビター、エンドセリンアンタゴニスト、レニンインヒビター、アルファブロッカー、ベータブロッカー、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト及び利尿薬の群からのもの；

－ 抗糖尿病剤（血糖降下または抗高血糖剤）、例えば、好ましくは、インスリンおよび誘導体、スルホニル尿素、ピグアニド、チアゾリジンジオン、アカルボース、DPP4インヒビター、GLP-1類似体またはSGLTインヒビター（グリフロジン）；

40

－ シグナル伝達カスケードを阻害する化合物、特に、チロシンおよび／またはセリン／スレオニンキナーゼインヒビター、例えばニンテダニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、セジラニブ、アキシチニブ、テラチニブ、イマチニブ、ブリバニブ、パゾパニブ、バタラニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、カネルチニブ、レスタウルチニブ、ペリチニブ、セマキサニブまたはタンデュチニブ；

－ 抗炎症薬、例えば非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、例えばアセチルサリチル酸（アスピリン）、イブプロフェンおよびナプロキセン、グルココルチコイド、例えば、好ましくは、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、トリアムシノロン、デキサメタゾン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、フルニソリド、ブデソニドもしくは

50

はフルチカソン、または5-アミノサリチル酸誘導体、ロイコトリエンアンタゴニスト、TNF-アルファインヒビターおよびケモカイン受容体アンタゴニスト、例えばCCR1、2および/または5インヒビター、NF-κBインヒビターおよびNerf2アクチベーター；

－ 抗線維化薬、例えばTGFベータアンタゴニストまたはマイクロRNA-21インヒビター；

－ 有機ニトラートおよびNO供与体、例えばニトロプルシドナトリウム、ニトログリセリン、一硝酸イソソルビド、二硝酸イソソルビド、モルシドミンまたはSIN-1および吸入性NO；

－ 環状グアノシンーリン酸（cGMP）の分解を阻害する化合物、例えば、ホスホジエステラーゼ（PDE）1、2、5および/または9のインヒビター、特にPDE-5インヒビター、例えばシルデナフィル、バルデナフィル、タダラフィル、ウデナフィル、ダサナフィル、アバナフィル、ミロデナフィル、ロデナフィル、CTP-499またはPF-00489791；

－ カルシウム増感剤、例えば、好ましくは、レボシメンダン；

－ 抗血栓剤、特に、血小板凝集インヒビター、抗凝固剤および線維素溶解物質からなる群から選択されるもの；

－ NOおよびヘム依存性ならびにNOおよびヘム非依存性のcGMP合成を刺激する物質、例えば、好ましくは、可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）モジュレーター、例えば、好ましくは、リオシグアト、シナシグアト、ベリシグアトまたはBAY1101042；

－ 脂肪代謝改変剤、例えば、好ましくは、甲状腺受容体アゴニスト、コレステロール合成インヒビター、例えば、好ましくは、HMG-CoA-レダクターゼまたはスクアレン合成インヒビター、ACATインヒビター、CETPインヒビター、MTPインヒビター、PPAR-アルファ、PPAR-ガンマおよび/またはPPAR-デルタアゴニスト、コレステロール吸収インヒビター、リパーゼインヒビター、ポリマー胆汁酸吸着剤、胆汁酸再吸収インヒビターおよびリポタンパク質（a）アンタゴニストから選択されるもの。

【0220】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、血小板凝集インヒビター、特にアスピリン、クロピドグレル、チクロピジンまたはジピリダモールと組合せて投与される。

【0221】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、トロンビンインヒビター、特にキシメラガトラン、ダビガトラン、メラガトラン、ビバリルジンまたはエノキサパリンと組合せて投与される。

【0222】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、GPIIb/IIIaアンタゴニスト、特にチロフィバンまたはアブシキシマブと組合せて投与される。

【0223】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、第Xa因子インヒビター、特にリバーロキサバン、アビキサバン、オタミキサバン、フィデキサバン、ラザキサバン、フォンダパリヌクス、イドラパリヌクス、DU-176b、PMD-3112、YM-150、KFA-1982、EMD-503982、MCM-17、MLN-1021、DX9065a、DPC906、JTV803、SSR-126512およびSSR-128428から選択されるものと組合せて投与される。

【0224】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、ヘパリンまたは低分子量（LMW）ヘパリン誘導体と組合せて投与される。

【0225】

10

20

30

40

50

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、ビタミンKアンタゴニスト、特にクマリンから選択されるものと組合せて投与される。

【0226】

血圧降下剤は、特に、カルシウムアンタゴニスト、アンジオテンシンAⅡアンタゴニスト、ACEインヒビター、NEPインヒビター、バソペプチダーゼインヒビター、エンドセリンアンタゴニスト、レニンインヒビター、アルファブロッカー、ベータブロッカー、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニストおよび利尿薬からなる群から選択される。

【0227】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、カルシウムアンタゴニスト、特にニフェジピン、アムロジピン、ベラパミルおよびジルチアゼムから選択されるものと組合せて投与される。

【0228】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、アンジオテンシンAⅡ受容体アンタゴニスト、特にロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン、エプロサルタン、エンブルサルタンおよびアジルサルタンからなる群から選択されるものと組合せて投与される。

【0229】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、ACEインヒビター、特にエナラプリル、カプトプリル、リシノプリル、ラミプリル、デラプリル、フォシノプリル、キノプリル、ペリンドプリル、ベナゼプリルおよびトランドプリルからなる群から選択されるものと組合せて投与される。

【0230】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、エンドセリンアンタゴニスト、特にボセンタン、ダルセンタン、アンブリセンタン、テゾセンタン、シタクスセンタン、アボセンタン、マシテンタンおよびアトラセンタンからなる群から選択されるものと組合せて投与される。

【0231】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、レニンインヒビター、特にアリスキレン、SPP-600およびSPP-800からなる群から選択されるものと組合せて投与される。

【0232】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト、特にフィネレノン、スピロノラクトン、カンレノン、カンレノ酸カリウム、エプレレノン、エサキセレノン(CS-3150)またはアパラレノン(MT-3995)、CS-3150およびMT-3995からなる群から選択されるものと組合せて投与される。

【0233】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、利尿薬、特にフロセミド、ブメタニド、ピレタニド、トルセミド、ベンドロフルメチアジド、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、キシパミド、インダパミド、ヒドロフルメチアジド、メチクロチアジド、ポリチアジド、トリクロロメチアジド、クロロタリドン、メトラゾン、キネタゾン、アセタゾラミド、ジクロロフェンアミド、メタゾラミド、グリセリン、イソソルビド、マンニトール、アミロリドおよびトリウムテレンからなる群から選択されるものと組合せて投与される。

【0234】

脂肪代謝改変剤は、特に、CETPインヒビター、甲状腺受容体アゴニスト、コレステロール合成インヒビター、例えばHMG-CoAレダクターゼインヒビターまたはスクア

10

20

30

40

50

レン合成インヒビター、A C A Tインヒビター、M T Pインヒビター、P P A R－アルファ、P P A R－ガンマおよび／またはP P A R－デルタアゴニスト、コレステロール吸収インヒビター、ポリマー胆汁酸吸着剤、胆汁酸再吸収インヒビター、リパーゼインヒビターおよびリポタンパク質（a）アンタゴニストからなる群から選択される。

【0235】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、N e r f 2アクチベーター、特にバルドキソロンメチルから選択されるものと組合せて投与される。

【0236】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、甲状腺受容体アゴニスト、特に、D－チロキシン、3, 5, 3'－トリヨードサイロニン（T3）、C G S 23425およびアクシチローム（C G S 26214）からなる群から選択されるものと組合せて投与される。

10

【0237】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、スタチンのクラスからのH M G－C o Aレダクターゼインヒビター、特にロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチンおよびピタバスタチンからなる群から選択されるものと組合せて投与される。

【0238】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、P P A R－ガンマモジュレーター、特にピオグリタゾンおよびロシグリタゾンから選択されるものと組合せて投与される。

20

【0239】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、P P A R－デルタモジュレーター、特にA S P 1128、G W 501516およびB A Y 68－5042からなる群から選択されるものと組合せて投与される。

【0240】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、コレステロール吸収インヒビター、特にエゼチミブ、チクエシドおよびパマクエシドからなる群から選択されるものと組合せて投与される。

30

【0241】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、リパーゼインヒビター、特にオルリスタットから選択されるものと組合せて投与される。

【0242】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、ポリマー胆汁酸吸着剤、特にコレステラミン、コレステポール、コレソルバム、コレスタゲル（C h o l e s t a G e l）およびコレステミドからなる群から選択されるものと組合せて投与される。

【0243】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、胆汁酸再吸収インヒビター、特にA S B T（I B A T）インヒビター、例えばA Z D－7806、S－8921、A K－105、B A R I－1741、S C－435およびS C－635からなる群から選択されるものと組合せて投与される。

40

【0244】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、リポタンパク質（a）アンタゴニスト、特にゲムカベンカルシウム（C I－1027）およびニコチン酸からなる群から選択されるものと組合せて投与される。

【0245】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメン

50

トは、TGFベータアンタゴニスト、特にビルフェニドンおよびフレソリムマブから選択されるものと組合せて投与される。

【0246】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、抗マイクロRNA-21オリゴヌクレオチド、特にラデミルセンから選択されるものと組合せて投与される。

【0247】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、HIF-PHインヒビター、特にモリダスタットおよびロキサデュスタットから選択されるものと組合せて投与される。

【0248】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、CCR2アンタゴニスト、特にCCX-140から選択されるものと組合せて投与される。

【0249】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、TNFアルファアンタゴニスト、特にアダリムマブから選択されるものと組合せて投与される。

【0250】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、ガレクチン-3インヒビター、特にGCS-100から選択されるものと組合せて投与される。

【0251】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、肝細胞増殖因子模倣物、特にレファナリンから選択されるものと組合せて投与される。

【0252】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、p53モジュレーター、特にQPI-1002から選択されるものと組合せて投与される。

【0253】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、NOX1/4インヒビター、特にGKT-137831から選択されるものと組合せて投与される。

【0254】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、ビタミンD代謝に影響を及ぼす医薬、特にコレカルシフェロールおよびバラカルシトールから選択されるものと組合せて投与される。

【0255】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、細胞増殖抑制剤、特にシクロホスファミドから選択されるものと組合せて投与される。

【0256】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、抗VEGF療法、特にラニズマブ、ベバシズマブおよびアフリベルセプトからなる群から選択されるものと組合せて投与される。

【0257】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、免疫抑制剤、特にシクロスポリンから選択されるものと組合せて投与される。

【0258】

10

20

30

40

50

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、ホスファート結合性物質、特にセベラマーおよび炭酸ランタンから選択されるものと組合せて投与される。

【0259】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、副甲状腺機能亢進症の治療のためにカルシウム模倣薬と組合せて投与される。

【0260】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、鉄欠乏治療用物質、特に鉄製品から選択されるものと組合せて投与される。

【0261】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、高尿酸血症治療用物質、特にアロプリノールおよびラスブリカーゼから選択されるものと組合せて投与される。

【0262】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、貧血の治療のための糖タンパク質ホルモン、特にエリスロポエチンから選択されるものと組合せて投与される。

【0263】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、免疫療法用の生物製剤、特にアバタセプト、リツキシマブ、エクリズマブおよびベリムマブからなる群から選択されるものと組合せて投与される。

【0264】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、Jakインヒビター、特にルキソリチニブ、トファシチニブ、バリシチニブ、CYT387、GSK2586184、レスタウルチニブ、パクリチニブ(SB1518)およびTG101348からなる群から選択されるものと組合せて投与される。

【0265】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、微小血栓の治療のためにプロスタサイクリン類似体と組合せて投与される。

【0266】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、アルカリ療法、特に重炭酸ナトリウムから選択されるものと組合せて投与される。

【0267】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、mTORインヒビター、特にエベロリムスおよびラパマイシンから選択されるものと組合せて投与される。

【0268】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、NHE3インヒビター、特にAZD1722から選択されるものと組合せて投与される。

【0269】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、eNOSモジュレーター、特にサブロプテリンから選択されるものと組合せて投与される。

【0270】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、CTGFインヒビター、特にFG-3019から選択されるものと組合せて投与される。

【0271】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメン

10

20

30

40

50

トは、利尿薬、アンジオテンシンAⅡアンタゴニスト、ACEインヒビター、ベータ受容体ブロッカー、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト、抗糖尿病薬、有機ニトラートおよびNO供与体、可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）のアクチベーターおよび刺激物質ならびに陽性変力剤からなる群から選択される1以上の追加的な治療用物質と組合せて投与される。

【0272】

特定の実施形態においては、本発明による単離された抗体または抗原結合性フラグメントは、利尿薬、アンジオテンシンAⅡアンタゴニスト、ACEインヒビター、ベータ受容体ブロッカー、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト、抗糖尿病薬、有機ニトラートおよびNO供与体、可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）のアクチベーターおよび刺激物質、陽性変力剤、抗炎症剤、免疫抑制剤、リン酸結合物質、およびビタミンD代謝を調節する抗体からなる群から選択される1以上の追加的な治療用物質と組合せて投与される。

10

【0273】

併用（組合せ）療法は、本発明による抗体または抗原結合性フラグメントまたはその変異体と1以上の追加的な治療用物質とを含む単一の医薬投与製剤の投与、および本発明による抗体または抗原結合性フラグメントとそれぞれの追加的な治療用物質との、それ自体の別々の医薬投与製剤における投与を含む。例えば、本発明の抗体またはその抗原結合性フラグメントまたはその変異体と治療用物質とは単一の液体組成物において一緒に患者に投与可能であり、あるいは各物質は別々の投与製剤において投与可能である。

20

【0274】

別々の投薬製剤を使用する場合、本発明による抗体または抗原結合性フラグメントまたはその変異体と1以上の追加的な治療用物質とは、実質的に同じ時点で（例えば、同時に）または別々に時間差を付けて（例えば、連続的に）投与されうる。

【0275】

本発明による抗体または抗原結合性フラグメントまたはその変異体は、以下のもの（それらに限定されるものではない）を含む外科的介入と組合せて使用されうる：

- － 主要な心臓血管手術、例えば冠状動脈バイパス移植術（CABG）、心臓弁の修復または置換、ペースメーカーまたは植込み型除細動器（ICD）の挿入、メイズ（maze）手術、動脈瘤修復、頸動脈手術／血管内膜切除術および血栓除去術；
- － 主要な非心臓手術、例えば、胸部、整形外科、泌尿器科手術。

30

【0276】

診断方法

更に、本発明による抗体または抗原結合性フラグメントは、それ自体で又は組成物として、研究および診断において又は分析参照標準などとして使用されうる。

【0277】

抗Sema3A抗体またはその抗原結合性フラグメントは、Sema3Aの存在を検出するために使用されうる。したがって、もう1つの態様においては、本発明は、診断剤としての使用のための、本発明による単離された抗体もしくは抗原結合性フラグメントまたは本発明による抗体コンジュゲートに関する。

40

【0278】

医薬組成物および投与

もう1つの態様においては、本発明は、本発明による単離された抗体もしくは抗原結合性フラグメントまたは本発明による抗体コンジュゲートを含む医薬組成物に関する。前記障害のいずれかを治療するために、本発明による使用のための医薬組成物は、1以上の生理的に許容される担体、賦形剤または補助剤を使用して、任意の通常方法で製剤化される。製剤化および投与の技術に関する更なる詳細はRemington's Pharmaceutical Sciences (Ed. Maack Publishing Co, Easton, Pa.) の最新版に見出されうる。

【0279】

50

本発明による抗体または抗原結合性フラグメントは、治療される障害のタイプに応じて変動しうる任意の適切な手段によって投与されうる。可能な投与経路には、経口、非経口および局所投与が含まれる。非経口送達の方法には、動脈内、筋肉内、皮下、髄内、くも膜下腔内、脳室内、静脈内、腹腔内または鼻腔内投与が含まれる。また、本発明による抗体または抗原結合性フラグメントは、例えば抗体の用量を減少させながら、パルス注入によって投与される。好ましくは、投与は注射によるものであり、最も好ましくは、静脈内注射または皮下注射であり、これは、投与が短期間であるか長期間であるかに部分的に左右される。投与量は、例えば、臨床症状、個体の体重、他の薬剤が投与されるかどうかなどのような種々の要因に左右される。投与経路は、治療される障害または状態に応じて変動する、と当業者は認識するであろう。

10

【0280】

本発明による医薬組成物は、本発明による抗体または抗原結合性フラグメントを、単独で、または少なくとも1つの他の物質、例えば安定化化合物と共に含む。本発明による抗体または抗原結合性フラグメントは、生理食塩水、緩衝生理食塩水、デキストロースおよび水（これらに限定されるものではない）を含む任意の無菌の生体適合性医薬担体中で投与されうる。特定の実施形態においては、本発明による医薬組成物は、1以上の追加的な薬学的活性化合物、特に、Sema3A関連障害を治療するのに適した1以上の追加的な薬学的活性化合物を含みうる。これらの物質はいずれも、賦形剤もしくは薬学的に許容される担体と混合された医薬組成物として、他の物質または薬物と組合せて、または単独で、患者に投与されうる。特定の実施形態においては、薬学的に許容される担体は、薬学的に不活性である。

20

【0281】

経口投与用の医薬組成物は、当技術分野で周知の薬学的に許容される担体を経口投与に適した量で使用して製剤化されうる。そのような担体は、患者による摂取のための錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、懸濁剤などとして医薬組成物が製剤化されることを可能にする。

【0282】

経口使用のための医薬製剤は、活性化合物を固体賦形剤と一緒にすることによって、そして所望により、得られた混合物を粉碎し、必要に応じて適切な補助剤を添加した後、顆粒混合物を加工して錠剤または糖衣錠コアを得ることによって、得られうる。適切な賦形剤としては、炭水化物またはタンパク質充填剤、例えば糖、例えばラクトース、スクロース、マンニトールまたはソルビトール；トウモロコシ、コムギ、コメ、ジャガイモまたは他の植物からのデンプン；セルロース、例えばメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはカルボキシメチルセルロースナトリウム；およびガム、例えばアラビアゴムおよびトラガカントガム；ならびにタンパク質、例えばゼラチンおよびコラーゲンが挙げられる。所望により、崩壊剤または可溶化剤、例えば架橋ポリビニルピロリドン、寒天、アルギン酸またはその塩、例えばアルギン酸ナトリウムが添加されうる。

30

【0283】

糖衣錠コアには、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボボールゲル、ポリエチレングリコールおよび／または二酸化チタン、ラッカー溶液および適切な有機溶媒または溶媒混合物をも含有しうる濃縮糖溶液のような適切なコーティングが施されうる。製品の識別のために、または活性化合物の量、すなわち投与量を特徴付けるために、錠剤または糖衣錠コーティングに染料または色素が添加されうる。

40

【0284】

経口的に使用されうる医薬製剤には、ゼラチン製のプッシューフィット（押込嵌め）カプセル、およびゼラチンとコーティング（例えば、グリセロールまたはソルビトール）とから構成される密封軟カプセルが含まれる。プッシューフィットカプセルは、充填剤または結合剤、例えばラクトースまたはデンプン、滑沢剤、例えばタルクまたはステアリン酸マグネシウム、および所望により安定剤と混合された有効成分を含有しうる。軟カプセルにおいては、活性化合物は、安定剤の存在下または非存在下、適切な液体、例えば脂肪油

50

、流動パラフィンまたは液体ポリエチレングリコールに溶解または懸濁されうる。

【0285】

非経口投与用の医薬製剤には、活性化合物の水溶液が含まれる。注射の場合、本発明の医薬組成物は、水溶液、好ましくは、生理的に適合するバッファー、例えばハanks液、リンガー液または生理緩衝食塩水において製剤化されうる。水性注射懸濁液は、懸濁液の粘度を高める物質、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトールまたはデキストランを含有しうる。また、活性化合物の懸濁液は適切な油性注射懸濁液として調製されうる。適切な親油性溶媒またはビヒクルには、脂肪油、例えばゴマ油、または合成脂肪酸エステル、例えばオレイン酸エチルまたはトリグリセリド、あるいはリポソームが含まれる。所望により、懸濁液は、高濃度溶液の調製を可能にするために化合物の溶解度を増加させる物質または適切な安定剤をも含有しうる。

10

【0286】

局所または経鼻投与の場合、浸透すべき特定の障壁に適した浸透剤が製剤中で使用される。そのような浸透剤は当技術分野で一般に公知である。

【0287】

本発明の医薬組成物は、当技術分野で公知の方法、例えば、通常の混合、溶解、顆粒化、糖衣錠製造、粉碎、乳化、カプセル化、封入または凍結乾燥プロセスによって製造されうる。

【0288】

医薬組成物は塩として提供されることが可能であり、酸、例えば塩酸、硫酸、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸など（これらに限定されるものではない）と共に形成されうる。塩は、対応遊離塩基形態である水性溶媒または他のプロトン性溶媒に、より可溶性となる傾向にある。他の場合には、好ましい製剤は、使用前にバッファーと一緒にされる、ポリソルベートのような追加的な物質を所望により含んでもよい、4.5～7.5のpH範囲における、1mM～50mMのヒスチジンまたはホスファートまたはトリス、0.1%～2%のスクロースおよび／または2%～7%のマンニトール中の凍結乾燥粉末でありうる。

20

【0289】

許容可能な担体中で製剤化された本発明の化合物を含む医薬組成物を製造した後、それらは適切な容器内に配置され、適応病態の治療に関してラベル表示されうる。抗Sema3A抗体またはその抗原結合性フラグメントの投与の場合、そのようなラベルは投与の量、頻度および方法を含むであろう。

30

【0290】

治療の有効量

本発明による使用に適した医薬組成物には、意図される目的、例えば、Sema3Aのレベルまたは活性の増強によって特徴付けられる個々の病態の治療を達成するための有効量の有効成分を含有する組成物が含まれる。

【0291】

有効量の決定は当業者の能力の範囲内に十分に含まれる。本発明の新規抗体またはその抗原結合性フラグメントまたはその変異体の治療的有效量の決定は、個々の患者の特徴、投与経路および治療される障害の性質に大きく左右される。一般的な指針は、例えば、ハーモナイゼーション国際会議（International Conference on Harmonization）の刊行物およびREMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, chapters 27および28, pp. 484-528 (18th ed., Alfonso R. Gennaro編, Easton, Pa.: Mack Pub. Co., 1990)に見出されうる。より詳細には、治療的有效量の決定は医薬の毒性および有効性のような要因に左右される。毒性は、当技術分野で周知であり前記参考文献において見出される方法を用いて決定されうる。有効性は、後記実施例に記載されている方法と共に同じ指針を用いて決定される。

40

【0292】

50

任意の化合物に関して、治療の有効量は、まず、細胞培養アッセイまたは動物モデル（通常はマウス、ウサギ、イヌ、ブタまたはサル）において推定されうる。動物モデルは、望ましい濃度範囲および投与経路を得るためにも使用される。次いでそのような情報は、ヒトにおける有用な用量および投与経路を決定するために使用されうる。

【0293】

治療の有効量は、症状または状態を改善する、抗体またはその抗原結合性フラグメントの量を意味する。そのような化合物の治療の有効性および毒性は、細胞培養または実験動物における標準的な薬学的方法、例えば、ED₅₀（集団の50%において治療的に有効である用量）およびLD₅₀（集団の50%に致死的な用量）によって決定されうる。治療効果と毒性効果との間の用量比は治療指数であり、それはED₅₀/LD₅₀なる比として表されうる。大きな治療指数を示す医薬組成物が好ましい。細胞培養アッセイおよび動物研究から得られたデータは、ヒトでの使用のための投与量範囲を決定する際に使用される。そのような化合物の投与量は、好ましくは、毒性をほとんど又は全く伴わないED₅₀を含む循環濃度の範囲内にある。投与量は、使用される剤形、患者の感受性および投与経路に応じて、この範囲内で変動する。

10

【0294】

厳密な投与量は、治療されるべき患者を考慮して個々の医師によって選択される。投与量および投与は、十分なレベルの活性部分を供与するように、または所望の効果を維持するように調整される。考慮されうる追加的な要因には、患者の病態の重症度、年齢、体重および性別；食事；投与の時間および頻度、薬物の組合せ、反応感受性ならびに治療に対する耐性／応答が含まれる。長時間作用型医薬組成物は、個々の製剤の半減期およびクリアランス速度に応じて、例えば3～4日ごと、毎週、2週間に1回または3週間に1回投与されうる。

20

【0295】

通常の投与量は、投与経路に応じて、総用量約10gまでで、0.1～100,000マイクログラムで変動しうる。個々の投与量および送達方法に関する指針は文献に記載されている。米国特許第4,657,760号、第5,206,344号または第5,225,212号を参照されたい。

【0296】

キット

もう1つの態様においては、本発明は、本発明による単離された抗体もしくは抗原結合性フラグメントまたは本発明によるコンジュゲートと使用説明とを含むキットに関する。特定の実施形態においては、キットは、本発明の前記組成物の成分の1以上が充填された1以上の容器を含む。そのような容器には、医薬品または生物学的製品の製造、使用または販売を規制する政府機関によって定められた形式の通知が付属しうる。該通知はヒトへの投与のための製品の製造、使用または販売の政府機関による承認を示すものである。

30

【図面の簡単な説明】

【0297】

【図1】図1A：マウスにおけるSema3A誘発性アルブミン排泄に対する、TPP-15370（灰色のバー）、TPP-11489（縞模様のバー）およびTPP-17755（正方形模様のバー）によるSema3A阻害の効果。平均値±SD（n=10）を示す。***、****：p<0.001、p<0.0001対アイソタイプ対照。ダネットの事後検定。

40

【0298】

図1B：マウスにおけるSema3A誘発性アルブミン排泄に対する、TPP-23298（灰色のバー）、TPP-11489（点模様のバー）およびTPP-17755（縞模様のバー）によるSema3A阻害の効果。平均値±SD（n=10）を示す。***、****：p<0.001、p<0.0001対アイソタイプ対照。ダネットの事後検定。

【図2】図2A：TPP-11489（黒三角）と比較した、TPP-15370（白丸

50

）およびTPP-23298（黒丸）での処置後のマウスにおけるSema3A誘発性アルブミン尿。比較は2つの別々の実験で行われた。平均値を示す。（ $n=10$ ）。n.s.=TPP-15370に対して統計的に有意ではない； $*=p<0.05$ 対TPP-23298。独立T検定。

【0299】

図2B：TPP-17755（黒四角）と比較した、TPP-15370（白丸）およびTPP-23298（黒丸）での処置後のマウスにおけるSema3A誘発性アルブミン尿。比較は2つの別々の実験で行われた。平均値を示す。（ $n=10$ ）。n.s.=TPP-15370に対して統計的に有意ではない； $*=p<0.05$ 対TPP-23298。独立T検定。

【0300】

図2C：TPP-30788（黒菱形）と比較した、TPP-15370（白丸）およびTPP-23298（黒丸）での処置後のマウスにおけるSema3A誘発性アルブミン尿。比較は2つの別々の実験で行われた。平均値を示す。（ $n=10$ ）。n.s.=TPP-15370に対して統計的に有意ではない； $*=p<0.05$ 対TPP-23298。独立T検定。

【図3】マウスにおけるI/R損傷後の、A：血清クレアチニンレベル、B：血清尿素レベル、およびC：尿アルブミン排泄に対する、TPP-23374（点模様のバー）、TPP-23298（灰色のバー）およびTPP-15370（縞模様のバー）によるSema3A阻害の効果。平均値±SDを示す（ $n=8\sim10$ ）。*、**、***： $p<0.05$ 、 $p<0.01$ 、 $p<0.0001$ 対アイソタイプ対照。ダネットの事後検定。

【図4】マウスにおけるI/R損傷後の、A：血清クレアチニンレベル、B：血清尿素レベルおよびC：尿アルブミン排泄に対する、TPP-15370（灰色のバー）、TPP-11489（縞模様のバー）およびTPP-17755（正方形模様のバー）によるSema3A阻害の効果。平均値±SDを示す（ $n=8\sim10$ ）。*、**、***： $p<0.05$ 、 $p<0.01$ 、 $p<0.0001$ 対アイソタイプ対照。ダネットの事後検定。

【図5】マウスにおけるI/R損傷後の、A：血清クレアチニンレベル、B：血清尿素レベルおよびC：尿アルブミン排泄に対する、TPP-23298（灰色のバー）、TPP-11489（縞模様のバー）およびTPP-17755（正方形模様のバー）によるSema3A阻害の効果。平均値±SD（ $n=10\sim12$ ）を示す。*、**、***：アイソタイプ対照に対して $p<0.05$ 、 $p<0.01$ 、 $p<0.0001$ 。ダネットの事後検定。

【図6】マウスにおけるI/R損傷後の、A：血清クレアチニンレベル、B：血清尿素レベルおよびC：尿アルブミン排泄に対する、TPP-15374（灰色のバー）、TPP-11489（縞模様のバー）によるSema3A阻害の効果。平均値±SDを示す（ $n=10\sim12$ ）。*、**、***、****： $p<0.05$ 、 $p<0.01$ 、 $p<0.0001$ 対アイソタイプ対照。ダネットの事後検定。

【図7】アルポートマウスにおけるタンパク尿に対する、TPP-15370（灰色のバー）、TPP-11489（縞模様のバー）によるSema3A阻害の効果。平均値±SDを示す（ $n=8\sim10$ ）。****： $p<0.0001$ 対アイソタイプ対照。ダネットの事後検定。

【図8】アルポートマウスにおける、A：血清クレアチニンレベル、B：血清尿素レベルおよび線維症、C：筋線維芽細胞およびD：コラーゲン沈着に対する、TPP-15370（灰色のバー）、TPP-11489（縞模様のバー）によるSema3A阻害の効果。平均値±SDを示す（ $n=8\sim10$ ）。*、***、****： $p<0.05$ 、 $p<0.001$ 、 $p<0.0001$ 対アイソタイプ対照。ダネットの事後検定。

【図9】ブタの片側腎臓IRIモデルにおける単一用量予防設定での、105分間の虚血におけるTPP-23298によるSema3A阻害の効果。TPP-23298（A；黒点）または対照IgG（白丸）（ 10mg/kg ）を、左腎動脈においてバルーンを膨張させる30分前に投与した。SHAM動物からの値は菱形で示されている。個々の動物

10

20

30

40

50

の血漿クレアチニン濃度の時間経過（A）、および実験開始時（0時間）のベースライン値に対するクレアチニン血漿濃度の平均変化の時間経過（B）。24～27時間間隔のクレアチニークリアランスの平均値。左（損傷）および右（非損傷）の腎臓ならびに偽（sham）動物からの腎臓の側別のクレアチニークリアランス（C）。総クレアチニークリアランス（D）；平均値±SEM、t検定からの（B）におけるp値、（C）および（D）における*／***： $p < 0.05 / 0.001$ 、対照対照に対する一元配置分散分析およびそれに続くダネット多重比較。

【図10】SPRを使用したサンドイッチベースのエピトープビニング実験の概略図（実施例5Aも参照されたい）。

【図11】HRAイメージ解析工程：11A）DAPI／CM細胞の蛍光顕微鏡イメージ。11B）選択された領域における細胞の特定。11C）無細胞領域サイズ（灰色の面積）の計算。

【図12】80pMの抗体濃度でのHUVEC反発アッセイにおけるSema3Aの阻害率（%）を示す（実施例11を参照されたい）。各柱状グラフは以下の左から右の順序での1つの抗体を表す：TPP-23298（黒柱状グラフ）、TPP-30788、TPP-TPP-30789、TPP-30790およびTPP-30791。

【0301】

実施例

実施例1：Sema3A配列および材料作製

10

20

30

40

50

【表 1】

表 2: 本発明において使用する材料

TPP 番号	タンパク質	境界 [aa]	Uniprot ID	カタログ番号
TPP-13211	ヒトセマフォリン 3A-Fc (R&D Systems)	26 - 771	Q14563	1250-S3
TPP 番号無し	ヒトセマフォリン 3G (Abnova)	1 - 782	Q9NS98	H00056920-P01
TPP 番号無し	ヒトセマフォリン 3F-Fc (R&D Systems)	19-772	<u>Q13275</u>	9878-S3
TPP-13357	マウスセマフォリン 3A-Fc (R&D Systems)	21 - 747	<u>O08665</u>	5926-S3
TPP-19068	ヒトセマフォリン 3A – Sema ドメイン	21 - 569	Q14563	社内製造
TPP-19069	マウスセマフォリン 3A – Sema ドメイン	21 - 569	O08665	社内製造
TPP-19122	カニクイザルセマフォリン 3A – Sema ドメイン	21 - 569	Q63548	社内製造
TPP-19120	ラットセマフォリン 3A – Sema ドメイン	21 - 569	E2QX94	社内製造
TPP-19121	イヌセマフォリン 3A – Sema ドメイン	21 - 569	A0A2K5VGJ0	社内製造
TPP-20176	ブタセマフォリン 3A – Sema ドメイン	49 - 658	A0A480WHT2	社内製造

【0302】

一過性にトランスフェクトされたHEK293-6E細胞(National Research Council Canada)を使用する哺乳類細胞培養によって、Sema3Aドメインを製造した。全ての構築物はCMVプロモーターの制御下にあり、配列はC末端FXa切断部位およびそれに続く6×hisタグを含有する。0.1% プルロニック(登録商標)F68(Life Technologies)および4mM グルタミン酸(Life Technologies)で補足されたF17培地(Life Technologies)を使用して、細胞培養を行った。トランスフェクションの24時間後、1% FCS超低IgG(Life Technologies)および0.5mM バルブプロ酸(Sigma Aldrich)を添加した。細胞上清を滅菌濾過し、次いで精製し、または精製前にクロスフロー濾過によって濃縮した。

【0303】

アフィニティクロマトグラフィーおよびサイズ排除クロマトグラフィーからなる2段階精製を用いて、Sema3Aドメインを精製した。簡潔に説明すると、Aktavanta系(GE Healthcare)に接続されたNi²⁺-NTAカラム(GE Healthcare)に細胞培養上清をローディングした。カラムを4CVの50mM N

a H₂ P O₄、300mM NaCl (pH8) で平衡化し、次いで、ベースラインに達するまで10CVのランニングバッファーで洗浄した。250mM イミダゾール (pH8.0) を含有する6CVのランニングバッファーを使用して溶出を行った。溶出ピークの画分を集め、Vivaflow 200 Hydrosart 膜 (カットオフ10kDa、Sartorius) を使用して濃縮し、Akta Pure25系に接続されたSuperdex 200カラム (GE Healthcare) を使用するサイズ排除クロマトグラフィーに付した。カラムを平衡化し、DPBS (pH7.4) 中で移動させた。ドメイン溶出ピークの画分を集め、Vivaflow 200 Hydrosart 膜 (カットオフ10kDa、Sartorius) を使用して濃縮した。最終的なタンパク質の品質を、純度および単分散性に関して分析用サイズ排除クロマトグラフィー (Superdex 200) により、そしてSDS-PAGEにより評価した。Semaドメインをアリコート化し、液体窒素中で急速冷凍し、更なる使用まで-80℃で保存した。

【0304】

実施例2: BioInvent 抗体ライブラリからの抗体の作製

完全ヒト抗体ファージディスプレイライブラリー (BioInvent n-CoDeR Fab ラムダライブラリー) を使用して、以下のプロトコルを用いる組換えヒトSema3A (TPP-13211、R&D Systems) に対する選択によって本発明のヒトモノクローナル抗体を単離した。簡潔に説明すると、イムノチューブ (Nunc) を、回転させながら、1mlのPBS (リン酸緩衝生理食塩水) 中の100μgの標的分子 (huSema3A) または無関連Fc含有オフターゲットで室温 (RT) で1時間コーティングした。標的およびデプリーション (depletion) 抗原コート化イムノチューブならびに空イムノチューブをPBS+0.05% Tween20 (PBST) で4回洗浄し、次いでPBST溶液中の3mlの3% 粉乳を使用して、回転させながら、室温で1時間ブロックした。ファージライブラリーのアリコートを解凍し、PBST中の3% 粉乳の溶液中で、回転させながら、室温で1時間ブロックした。非コート化デプリーションイムノチューブを4mlのPBS中で3回洗浄した後、ブロック化ファージライブラリーを添加し、回転させながら室温で30分間インキュベートした。非標的抗原コート化デプリーションイムノチューブに関して、この工程を繰り返した。huSema3Aコート化イムノチューブを4mlのPBS中で3回洗浄した後、デプリート化 (depleted) ライブラリーを添加し、回転させながら室温で90分間インキュベートした。ストリンジェントな洗浄 (4mlのPBSTで4回および4mlのPBSで1回) の後、コート化標的に特異的に結合するFab発現ファージを、500μlの100nM TEAを使用して溶出し、室温で10分間インキュベートし、次いで500μlのトリス-HCl (pH7.5) の添加により中和した。500μlの溶出ファージを使用して、大腸菌 (Escherichia coli) HB101株に感染させた。次いで、M13 KO7ヘルパーファージ (Invitrogen (商標)) を使用して、ファージを大腸菌株HB101内で増幅した。後続の2ラウンドの選択において、標的濃度を25μg/mlに減少させた。最初の定性的評価では、各選択ラウンドからランダムに選択された88個のFab発現ファージクローンを単一ウェルにおいて発現させ、無関係なオフターゲットと比較してhuSema3Aへの結合に関して試験した。この実施例におけるラウンド3からのクローンプールは60%の陽性ヒット率を含むことが判明し、更なるスクリーニングのために選択された。

【0305】

次工程では、このプール内の遺伝子III融合体の一括除去によって可溶性Fabの発現が可能になり、大腸菌Top10株における発現およびhuSema3A結合ELISAにおけるFab含有上清の評価のために2208個の単一クローンを選択した。2208個全てのクローンのVH配列およびVL配列も、NGS法を用いて決定した。huSema3Aへの結合に関して陽性である154個の異なるクローンが特定された。これらの陽性結合性Fabフラグメントを確認的 (confirmatory) 結合ELISAにおいて試験し、また、マウスSema3A-Fc (TPP-13357、R&D Sys

10

20

30

40

50

t e m s) への結合に関して、および追加的オフターゲット分子であるマウス S e m a 3 F (R & D S y s t e m s) を使用する特異性試験で評価した。この分析に基づいて、48個のヒト／マウス交差反応性 S e m a 3 A 結合性 F a b を優先することにした。次いでこれらの F a b フラグメントを、C a p t u r e S e l e c t C H 1 マトリックス (L i f e T e c h n o l o g i e s) を使用して、25ml の発現培養物から精製し、pH 2.5 の 12.5mM クエン酸を使用して溶出し、最後に、Z e b a (商標) S p i n 脱塩プレート (T h e r m o F i s h e r) を使用して、PBS へとバッファー交換した。表面プラズモン共鳴 (S P R) により、48個全ての精製 F a b フラグメントに関して、動力学的順位付けを行って、ヒト S e m a 3 A およびマウス S e m a 3 A の両方への結合を調べ、完全長ヒト I g G 1 に再フォーマット (r e f o r m a t) し、S P R における結合に関して再試験した (実施例 4 を参照されたい)。

10

【0306】

実施例 3：リード抗体 T P P - 1 5 3 7 0 および T P P - 1 5 3 7 4 の配列最適化、生殖系列化およびアフィニティ成熟

I g G 1 抗体 T P P - 1 5 3 7 0 および T P P - 1 5 3 7 4 を、(i) そのアフィニティを最適化する、(ii) 機能的効率を増加させる、(iii) 配列に基づく免疫原性のリスクを低減する、および (iv) 下流開発プロセスとの適合性を改善する目的で、リード (l e a d) 最適化操作に付した。

【0307】

最初の単一突然変異収集 (g a t h e r i n g) ラウンド、およびそれに続く、生殖系列化され配列最適化された抗体バックボーンにおける最もアフィニティおよび効力を増加させるアミノ酸置換の組換えによって、アフィニティ成熟を行った。

20

【0308】

突然変異収集のために、以下の個々のアミノ酸位置における N N K (N = A または G または C または T、K = G または T) ランダム化を、コドン多様化のために N N K を含む合成オリゴヌクレオチドを使用する部位特異的突然変異誘発によって行った。T P P - 1 5 3 7 0 については、以下の領域をアフィニティに対するそれらの効果に関して分析した：G F T F S S Y G M H (V H 配列番号 41 の残基 26 ~ 35)、W V S A I G T G G D T Y Y A D S V M G (V H 配列番号 41 の残基 47 ~ 65)、A R R D D Y T S R D A F D V (V H 配列番号 41 の残基 96 ~ 109)、S G S S S N I G S N T V N W Y (V L 配列番号 45 の残基 23 ~ 37)、L L I Y Y D D L L P S (V L 配列番号 45 の残基 47 ~ 57) および A A W D D S L N G Y V V (V L 配列番号の残基 90 ~ 101)。

30

【0309】

T P P - 1 5 3 7 4 については、以下の領域をアフィニティに対するそれらの効果に関して分析した：G F T F S S Y E M N (V H 配列番号 61 の残基 26 ~ 35)、W V S G I S W N S G S I G Y A D S V K G (V H 配列番号 61 の残基 47 ~ 66)、A R S G Y S S S W F D P D F D Y (配列番号 61 の残基 97 ~ 112)、T G S S S N I G A G Y D V H W Y (V L 配列番号 65 の残基 23 ~ 38)、L L I Y G N S N R P S (V L 配列番号 65 の残基 48 ~ 58) および S S Y A G S N P Y V (V L 配列番号 65 の残基 91 ~ 101)。

40

【0310】

得られた単一の N N K ライブラリーを配列決定し、T P P 1 5 3 7 0 および T P P - 1 5 3 7 4 のそれぞれ約 1000 個の単一アミノ酸置換変異体を特定した。それらを哺乳類細胞の一過性トランスフェクションによって発現させ、得られた発現上清を、表面プラズモン共鳴および競合 E L I S A においてスクリーニングされる抗体濃度に関して正規化した。

【0311】

T P P - 1 5 3 7 0 および T P P - 1 5 3 7 4 の生殖系列化および配列最適化プロセスでは、軽鎖および重鎖に関して最も近い生殖系列ファミリーを選択し、潜在的な C M C 関連残基に関して精査した。C D R 領域および F W 領域における最も近いヒト生殖系列から

50

の逸脱およびCDR領域における潜在的なCMC関連残基を部位特異的突然変異誘発によって調整し、機能的アッセイおよび生物物理学的アッセイ（非特異的結合、DSCにおける温度安定性）で試験した。得られた単一復帰体および以下の組合せ（コンビナトリアル）IgG変異体を哺乳類細胞の一過性トランスフェクションによって発現させ、得られた発現上清を、結合アッセイ（SPR、競合ELISA）および機能的アッセイにおいてスクリーニングされる抗体濃度に関して正規化した。これにより、生殖系列化され配列最適化された分子である、TPP-15370の場合のTPP-21565、およびTPP-15374の場合のTPP-18533が得られた。TPP-21565は、TPP-15370と比較して、軽鎖に復帰L55RおよびR80Qを含有し、重鎖にG33A、H35S、M64KおよびV109Yを含有する。TPP-18533は、TPP-15374と比較して、軽鎖に復帰A10V、T13A、S78T、R81Q、S82Aを含有する。

【0312】

TPP-21565の最終組換えライブラリーとして、NNKライブラリーのスクリーニング工程でアフィニティおよび機能効率の改善を示すことが示された8個の単一置換変異体を選択した。軽鎖突然変異A90H、G98D、G98V、Y99IおよびV100Pならびに重鎖突然変異S30Y、S35LおよびT53Yを1つの組換えライブラリーにおいて組換えた（連続アミノ酸命名法；参照体は、配列番号121-VHおよび配列番号125-VLによって定義されるTPP-21565である）。

【0313】

TPP-18533の最終組換えライブラリーとして、NNKライブラリーのスクリーニング工程でアフィニティおよび機能効率の改善を示すことが示された11個の単一置換変異体を選択した。軽鎖突然変異N28D、N53A、S91K、S91Q、A94E、S96IおよびS96Pならびに重鎖突然変異T28D、S30D、S57WおよびG59Yを1つの組換えライブラリーにおいて組換えた（連続アミノ酸命名法；参照体は、配列番号101-VHおよび配列番号105-VLによって定義されるTPP-18533である）。

【0314】

TPP-18533については、選択された突然変異または対応野生型アミノ酸を各選択位置に導入するためのオリゴヌクレオチドを作製した。連続ラウンドの重複伸長（オーバーラップ・エクステンション）PCRを用いて、ライブラリーの構築を行った。最終的なPCR産物を哺乳類IgG4（S228P）発現ベクター内に連結し、大規模並列配列決定技術を使用して変異体を配列決定した。TPP-21565の場合、組換え変異体を別個のクローンとして設計し、IgG4（S228P）含有発現プラスミド内にクローニングした。

【0315】

TPP-18533の1000個を超えるユニーク（一意的）な組合せアミノ酸置換変異体、およびTPP-21565の100個を超えるユニークな組合せアミノ酸置換変異体をこの方法で作製し、哺乳類細胞の一過性トランスフェクションによって発現させ、得られた発現上清を、SPR、競合ELISAおよび機能的アッセイにおいて種々の数でスクリーニングされる抗体濃度に関して正規化した。これらのアッセイにおける結果に基づいて、突然変異体を「改善」または「非改善」のいずれかとして分類した。

【0316】

表1および1Aは、とりわけ、Sema3Aへの結合に関して及びSema3A依存性生物活性に対する拮抗に関して最も強力であるとして組合せライブラリースクリーニング工程において選択された、本発明による好ましい抗体候補、ならびに本発明による抗体のそれぞれのアミノ酸配列および核酸配列を列挙する。

【0317】

実施例4：表面プラズモン共鳴を用いたアフィニティおよび種交差反応性の決定

抗Sema3A抗体の結合速度論およびアフィニティならびにそれらの種交差反応性プ

10

20

30

40

50

ロファイルを評価するために、表面プラズモン共鳴（SPR）を用いて結合アッセイを行った。結合アッセイは、アッセイバッファーHBS P+、300mM NaCl、0.75mM CaCl₂、2.5mM MgCl₂、1mg/ml BSA、0.05% NaN₃を使用して、Biacore T200装置またはBiacore 8K+装置（Cytiva）で25℃で行った。抗ヒトFc IgG（「ヒト抗体捕捉キット」、注文番号BR100839、Cytiva）により、またはFcタグ付きアナライトの場合には抗ヒトFab IgG（「ヒトFab捕捉キット」、注文番号28958325、Cytiva）[シリーズS CM5センサーチップ（Cytiva）に共有結合でアミンカップリングされているもの]により、抗体を捕捉した。アミンカップリングは、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（EDC）、N-ヒドロキシスクシンイミド（NHS）およびエタノールアミンHCl（pH8.5）（「アミンカップリングキット」BR-1000-50、Cytiva）を使用して、製造業者の説明に従って行った。ファージディスプレイヒットに関しては、Fcタグ付きヒトおよびマウスSema3Aを1.56～200nMの濃度範囲でアナライトとして使用した。ヒト、マウス、カニクイザル、ラット、イヌおよびブタの一価Sema3Aドメインを、マルチ・サイクル・カイネティクス・モードで0.024～3.125nMの一連の濃度で、または結合分析のみの場合には100nMで、アナライトとして使用した。センサー表面を、各抗原の注入後、グリシン（pH2.0）で再生させた。得られたセンサーグラムを二重参照し（参照フローセルシグナルの減算およびバッファー注入）、Biacore T200評価ソフトウェアを使用して、速度論データを導き出すために、1：1ラングミュア結合モデルにフィットさせた。結果を表3、4および4aに示す。

10

20

30

40

50

【表 2】

表 3: TPP-13211 および TPP-13357 を使用して SPR によって決定されたファージディスプレイヒットに由来する抗 Sema3A IgG1 抗体のアフィニティ。n.b. = 結合無し、n.d. = 決定不能

	マウス		ヒト
名称	K_D [M]	K_D [M]	
TPP-15355	4.0E-09	3.5E-09	
TPP-15356	n.b.	3.2E-09	10
TPP-15357	1.0E-07	5.0E-08	
TPP-15358	3.1E-09	9.5E-10	
TPP-15359	n.b.	1.1E-08	
TPP-15360	1.1E-07	7.2E-09	
TPP-15361	n.b.	5.5E-09	
TPP-15362	n.b.	n.b.	
TPP-15363	n.b.	2.4E-09	
TPP-15364	n.b.	2.6E-09	20
TPP-15365	2.4E-07	6.5E-08	
TPP-15366	1.4E-08	1.3E-08	
TPP-15367	5.4E-09	2.2E-09	
TPP-15368	8.2E-07	1.5E-07	
TPP-15369	4.1E-08	3.5E-08	
TPP-15370	3.2E-09	2.8E-09	
TPP-15371	7.4E-09	4.5E-09	
TPP-15372	n.b.	3.7E-09	
TPP-15373	2.0E-07	1.3E-07	30
TPP-15374	1.8E-08	1.8E-08	
TPP-15375	5.8E-09	5.2E-09	
TPP-15376	8.4E-09	5.8E-09	
TPP-15377	3.3E-09	1.9E-09	
TPP-15378	n.d.	1.2E-08	
TPP-15379	4.3E-07	2.1E-07	
TPP-15380	n.b.	n.b.	
TPP-15381	9.9E-09	3.3E-09	
TPP-15382	2.5E-07	1.9E-07	40

TPP-15383	5.3E-08	2.8E-08
TPP-15384	9.6E-09	9.1E-09
TPP-15385	8.5E-09	7.2E-09
TPP-15386	n.b.	n.b.
TPP-15387	1.6E-07	1.1E-07
TPP-15388	1.7E-07	1.3E-08
TPP-15389	4.2E-09	2.8E-09
TPP-15390	9.8E-08	5.7E-08
TPP-15391	n.b.	7.0E-09
TPP-15392	n.d.	n.d.
TPP-15393	5.9E-08	9.3E-09
TPP-15394	n.d.	n.d.
TPP-15395	1.1E-06	2.2E-07
TPP-15396	6.2E-09	2.1E-09
TPP-15397	2.7E-07	9.7E-09
TPP-15398	8.5E-09	8.4E-09
TPP-15399	1.9E-07	1.5E-07
TPP-15400	4.9E-09	4.6E-09
TPP-15401	7.6E-07	1.2E-08

10

20

【 0 3 1 8 】

30

ファージディスプレイヒットの大部分は、より低いナノモル範囲で、ヒトおよびマウス二量体 S e m a 3 A に結合する。

40

50

【表 3】

表 4: 先行技術の抗体およびアナライトとして TPP-19068、TPP-19069、TPP-19122、TPP-19120、TPP-19121、TPP-20176 を使用して SPR によって決定された TPP-15370 および TPP-15374 に由来する抗 Sema3A 抗体のアフィニティ (TPP-30972 は HEK 細胞発現から精製された)

	マウス	ブタ	カニクイザル	イヌ	ヒト	ラット
名称	K_D [M]	K_D [M]	K_D [M]	K_D [M]	K_D [M]	K_D [M]
TPP-11489 (Chiome)	1.6E-07	1.0E-07	6.3E-08	5.0E-08	7.3E-08	3.3E-08
TPP-17755 (Samsung)	3.9E-09	4.0E-09	1.4E-08	7.5E-09	6.9E-09	5.4E-09
TPP-30791 (BI クローン IV)	2.8E-11	2.9E-11	5.7E-11	7.8E-11	1.2E-11	1.7E-11
TPP-30790 (BI クローン III)	4.0E-11	3.6E-11	7.7E-11	1.0E-10	1.5E-11	2.2E-11
TPP-30789 (BI クローン II)	4.2E-11	3.9E-11	7.9E-11	1.1E-10	2.2E-11	2.6E-11
TPP-30788 (BI クローン I)	4.3E-11	3.8E-11	7.8E-11	1.1E-10	1.8E-11	2.6E-11
TPP-30792 (3H4 Univ Ramot)	結合無し	結合無し	結合無し	結合無し	結合無し	結合無し
TPP-15370	7.2E-09	9.0E-09	4.0E-08	2.2E-08	1.0E-08	1.4E-08
TPP-23298	7.4E-11	6.7E-11	7.8E-11	7.0E-11	8.7E-11	3.0E-11
TPP-23334	6.2E-11	1.4E-11	1.5E-11	8.4E-12	2.1E-11	5.6E-11
TPP-23337	5.0E-11	1.1E-11	2.6E-11	4.5E-12	5.0E-11	1.1E-10
TPP-23338	4.5E-11	4.6E-11	4.2E-11	5.3E-11	5.4E-11	
TPP-23340	5.9E-11	6.2E-11	6.0E-11	5.8E-11	2.2E-11	
TPP-23341	9.2E-11	8.6E-11	8.7E-11	8.4E-11	9.1E-11	
TPP-23345	6.3E-11	5.5E-11	6.2E-11	4.6E-11	6.5E-11	
TPP-23346	6.4E-11	5.8E-11	6.1E-11	6.1E-11	7.2E-11	
TPP-23347	5.5E-11	5.3E-11	5.4E-11	5.1E-11	6.0E-11	
TPP-23373	8.3E-11	7.8E-11	7.2E-11	1.0E-10	1.1E-10	
TPP-23374	1.6E-11	3 pM 未満	3 pM 未満	7.3E-12	8.1E-12	3.3E-12
TPP-23375	4.2E-11	4.7E-11	4.5E-11	4.5E-11	5.3E-11	
TPP-15374	8.3E-09	7.2E-09	4.6E-08	1.9E-08	1.5E-08	9.8E-09
TPP-18533	8.1E-09		6.4E-09		8.7E-09	
TPP-25497					5.2E-11	
TPP-25256					4.9E-11	
TPP-25255					5.1E-11	
TPP-25257					5.3E-11	
TPP-25248					5.0E-11	
TPP-25064					4.9E-11	
TPP-26111					5.2E-11	
TPP-25224					4.9E-11	
TPP-25448					5.3E-11	
TPP-25655					4.9E-11	

【0319】

TPP-15370 および TPP-15374 の全ての誘導体抗体は、それらの親抗体およびほとんどの先行技術の抗体と比較して、より低いピコモル範囲で、Sema3A ドメインに対する有意に増加したアフィニティを有する。

10

20

30

40

【表 4】

表 4a: 結合実験において 100 nM TPP-19068 (ヒト)を使用して SPR によって決定された抗 Sema3A IgG1 抗体のアフィニティ。n.d. =多重相挙動ゆえに決定不能

ヒト	
名称	K_D [M]
TPP-23298	1.3E-10
TPP-17755 (Samsung)	6.2E-09
TPP-11489 (Chiome)	n.d.
TPP-30788 (BI クローン I)	9.8E-11
TPP-31357 (3H4 Univ Ramot の Fab)	3.5E-10

10

20

【0320】

SPRにおいてSema3A分子への結合を示さなかった完全長3H4 IgG1 (TPP-30792)とは対照的に、TPP-30792のFab変異体であるTPP-31357は、TPP-23298より低いアフィニティにおいてはああるが、ヒトSema3Aへの結合を示す。

【0321】

実施例5：表面プラズモン共鳴を用いた結合活性の測定

抗Sema3A抗体の結合活性を評価するために、表面プラズモン共鳴 (SPR) を用いて結合アッセイを行った。結合アッセイは、アッセイバッファーHBS P+、300 mM NaCl、0.75mM CaCl₂、2.5mM MgCl₂、1mg/ml BSA、0.05% NaN₃を使用して、Biacore T200装置 (Cytiva) で25℃で行った。シリーズS CM5センサーチップ (Cytiva) に共有結合でアミンカップリングされている抗ヒトFc IgG (「ヒト抗体捕捉キット」、注文番号BR100839、Cytiva) により、抗体を捕捉した。アミンカップリングは、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (EDC)、N-ヒドロキシスクシンイミド (NHS) およびエタノールアミンHCl (pH8.5) (「アミンカップリングキット」BR-1000-50、Cytiva) を使用して、製造業者の説明に従い行った。ヒト、マウス、カニクイザル、ラット、イヌおよびブタの一価Sema3Aドメインをマルチ・サイクル・カインेटイクス・モードで0.024~3.125 nMの一連の濃度でアナライトとして使用した。センサー表面を、各抗原の注入後、グリシン (pH2.0) で再生させた。得られたセンサーグラムを二重参照し (参照フローセルシグナルの減算およびバッファー注入)、Biacore T200評価ソフトウェアを使用して、1:1ラングミュア結合モデルにフィットさせて、実験的にフィットされたR_{Max}値を得た。結合活性を計算するためには、まず、理論的R_{Max}を以下の式1に従い計算する必要がある。

30

40

【数 1】

50

$$R_{Max} = \frac{R_{\text{リガンド}} * Mr_{\text{アナライト}} * \text{価数}_{\text{リガンド}}}{Mr_{\text{リガンド}}}$$

式 1 : R_{Max} の理論的計算。 $R_{\text{リガンド}}$ = RU 単位のリガンドレベル、 Mr = 分子量、
価数 リガンド = 抗体分子当たりの結合部位の数、ここでは 2。

【 0 3 2 2 】

式 2 に従い、実験的に決定された R_{Max} を、理論的に計算された R_{Max} で割り算することによって、結合活性を決定した。

【数 2】

$$\text{活性}(\%) = \frac{R_{Max \text{ 実験}}}{R_{Max \text{ 理論}}} * 100$$

式 2 : 結合活性 (%) の計算。

10

20

30

40

50

【表 5】

表 5: 試験抗体の捕捉後リガンドレベル、実験値、理論値および結合活性の要約

リガンド	アナライト	リガンド レベル[RU]	実験 Rmax [RU]	理論 Rmax [RU]	結合活性 [%]
TPP-11489 (Chiome)	ラット Sema3A ドメイン	798	212	681	31
TPP-15370		53	51	45	113
TPP-15374		53	42	45	94
TPP-17755 (Samsung)		54	26	46	56
TPP-23298		46	42	39	108
TPP-30791 (BI クローン IV)		46	42	39	109
TPP-30790 (BI クローン III)		62	50	53	94
TPP-30789 (BI クローン II)		50	44	42	104
TPP-30788 (BI クローン I)		46	43	40	109
TPP-11489 (Chiome)	イス Sema3A ドメイン	797	148	680	22
TPP-15370		53	51	45	114
TPP-15374		53	44	45	98
TPP-17755 (Samsung)		54	25	46	55
TPP-23298		45	42	39	107
TPP-30791 (BI クローン IV)		47	43	40	106
TPP-30790 (BI クローン III)		61	48	52	92
TPP-30789 (BI クローン II)		50	44	43	102
TPP-30788 (BI クローン I)		47	42	40	106

10

20

30

40

50

TPP-11489 (Chiome)	ブタ Sema3A ドメイン	801	525	684	77
TPP-15370		53	50	45	111
TPP-15374		53	47	45	103
TPP-17755 (Samsung)		54	28	46	60
TPP-23298		46	42	39	107
TPP-30791 (BI クローン IV)		49	44	42	105
TPP-30790 (BI クローン III)		61	48	52	92
TPP-30789 (BI クローン II)		51	45	43	103
TPP-30788 (BI クローン I)		47	43	40	107
TPP-11489 (Chiome)	カニクイザル Sema3A ドメイン	800	85	682	13
TPP-15370		53	63	45	139
TPP-15374		53	47	45	104
TPP-17755 (Samsung)		53	24	45	53
TPP-23298		46	41	39	106
TPP-30791 (BI クローン IV)		47	43	40	107
TPP-30790 (BI クローン III)		62	48	52	92
TPP-30789 (BI クローン II)		50	44	42	103
TPP-30788 (BI クローン I)		47	43	40	107
TPP-11489 (Chiome)	ヒト Sema3A ドメイン	798	257	681	38
TPP-15370		53	51	45	112
TPP-15374		53	45	45	101
TPP-17755 (Samsung)		54	25	46	55
TPP-23298		46	42	39	107
TPP-30791 (BI クローン IV)		48	44	41	107
TPP-30790 (BI クローン III)		61	48	52	93
TPP-30789		49	45	42	106

10

20

30

40

50

(BI クローン II)					
TPP-30788 (BI クローン I)		47	43	40	107
TPP-11489 (Chiome)		796	803	680	118
TPP-15370		53	50	45	111
TPP-15374		53	48	45	106
TPP-17755 (Samsung)		54	26	46	57
TPP-23298		46	42	39	108
TPP-30791 (BI クローン IV)	マウス Sema3A ドメイン	47	43	40	107
TPP-30790 (BI クローン III)		62	49	52	93
TPP-30789 (BI クローン II)		51	45	43	103
TPP-30788 (BI クローン I)		47	43	40	108

10

20

【0323】

S P R実験において計算された結合活性は表面結合リガンドの活性の尺度である。表5から認められうるとおり、TPP-15370、TPP-15374、TPP-23298およびTPP30788～30791は、試験した全てのSema3Aドメインに約100%の活性で結合しうる。このことは、全ての結合領域が完全に結合しうることを意味する。先行技術の抗体TPP-17755は、種に応じて50～60%の活性レベルに達するに過ぎない。先行技術の抗体TPP-11489は、マウスおよびブタの場合（この場合、より高いレベルを示す）を除いて、50%未満の、より一層低いレベルを示す。驚くべきことに、そのような活性レベルに達するには、TPP-11489のリガンドレベルは、その他の抗体と比較して、10倍以上高いことが必要であり、このことは、一般に、TPP-15370、TPP-15374およびTPP-23298と比較して遥かに低い結合活性を示している。

30

【0324】

実施例6：競合ELISA

競合ELISA法でのスクリーニングのために、ヒトSema3a（TPP-13211）をコーティングバッファー（カルボナートに基づくもの、pH9.6、Candor 121125）中で0.5μg/mlの濃度で384ウェルプレート（Greiner bio-one、781077）上に10℃で一晩コーティングした。プレートを50μlのPBS 0.05% Tweenで3回洗浄した後、プレートを50μlのSmart Block（登録商標）（Candor 113500）で20℃で1時間ブロックし、記載されているとおりに再度3回洗浄した。

40

【0325】

次いで、予め混合された抗体溶液20μlをプレートに添加し、10℃で18時間インキュベートした。前記の予め混合された抗体溶液を得るためには、ウェルごとに、TPP-15370またはTPP-15374のいずれかである1つのビオチン化親抗体を、ビオチンタグを含有しない及びCDR領域内に1以上のアミノ酸変異を含む抗体（組換え変

50

異体) と、1 : 1、1 : 5 または 5 : 1 の比で混合した。追加的な対照として、ヒト Sema3A への結合を示さないアイソタイプ対照抗体をも競合抗体として使用した。添加抗体溶液の総濃度は $0.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。インキュベーション時間中、それらの抗体は競合的にプレートに結合した。なぜなら、それらはヒト Sema3A タンパク質上の同一エピトープに関して競合するからである。

【0326】

次いで $50 \mu\text{l}$ の PBS 0.05% Tween で 3 回洗浄した後、 $20 \mu\text{l}$ のストレプトアビジン-HRP 溶液 (R&D Systems、DY998、PBS 0.05% Tween 10% SmartBlock 中 1 : 200) を添加し、 20°C で 1 時間インキュベートし、次いで、 $50 \mu\text{l}$ の PBS 0.05% Tween で 3 回洗浄し、 $20 \mu\text{l}$ の Amplex Red 溶液 (Invitrogen A12222 ; 1 : 10000 の 30% H_2O_2 を含有する NaP バッファー 50mM (pH 7.6) 中、1 : 1000) を添加した。 20°C で 20 分間の最終インキュベーション後、 595nm の発光波長および 530nm の励起を用いてシグナルを測定した。親抗体 TPP-15370 および TPP-15374 のビオチン化により、これらの変異体の結合のみが検出されうる。したがって、優れた結合を示す抗体変異体との競合は、例えば親抗体の、それ自体の非ビオチン化形態との競合と比較して、より低い結合シグナルを示す。

【0327】

全体として、TPP-15370 の 103 個の組換え変異体、および TPP-15374 の 1136 個の組換え変異体が測定された。分析のために、そしてプレート間変動の補正を可能にするために、ELISA の生の値をアイソタイプ対照抗体 TPP-9809 との競合の値に対して正規化した。

【0328】

表 6 は、TPP-15370 および TPP-15374 の選択された組換え変異体の競合 ELISA の値を列挙する。それぞれ 1 : 5 または 1 : 1 の比での測定におけるアイソタイプ対照抗体 TPP-9809 に対する比率が示されている。

10

20

30

40

50

【表 6】

表 6: TPP-15374 および TPP-15370 の組換え変異体の競合 ELISA の値。それぞれ 1:5 または 1:1 の比での測定においてアイソタイプ対照抗体 TPP-9809 に対して正規化された場合の、選択された組換え変異体に関する、アイソタイプ対照抗体に対する比率を示す。

TPP-15374 ファミリー			TPP-15370 ファミリー		
TPP 番号	TPP-9809 に対して正規化された値 (1:5 の比)	TPP-9809 に対して正規化された値 (1:1 の比)	TPP 番号	TPP-9809 に対して正規化された値 (1:5 の比)	TPP-9809 に対して正規化された値 (1:1 の比)
TPP-15374	0.41	0.69	TPP-15370	0.54	0.67
TPP-9809	1.00	1.00	TPP-9809	1.00	1.00
TPP-25497	0.26	0.39	TPP-23298	0.09	0.18
TPP-25256	0.15	0.41	TPP-23334	0.11	0.28
TPP-25255	0.17	0.37	TPP-23337	0.14	0.27
TPP-25257	0.18	0.36	TPP-23338		0.33
TPP-25248	0.20	0.36	TPP-23340		0.40
TPP-25064	0.19	0.48	TPP-23341	0.18	0.38
TPP-26111	0.18	0.49	TPP-23345	0.08	0.27
TPP-25224	0.17	0.43	TPP-23346	0.13	0.22
TPP-25448	0.19	0.47	TPP-23347	0.16	0.30
TPP-25655	0.23	0.39	TPP-23373	0.20	0.35
			TPP-23374	0.08	0.19
			TPP-23375	0.16	0.30

【0329】

実施例 5 a : 表面プラズモン共鳴 (SPR) を用いたエピトープマッピング

古典的なサンドイッチ法を利用することにより、SPR を用いて抗 Sema 3 A 抗体のエピトープを決定するために、エピトープマッピング実験を行った。この実験においては、1つの抗体を SPR チップに固定化し、Sema 3 A を注入し、結合をモニターする (図 10 A)。第 1 抗体への Sema 3 A の結合に成功した後、Sema 3 A に結合した固定化 mAb の複合体上に第 2 抗体を注入し、更なる結合をモニターする (図 10 B および図 10 C)。第 2 抗体が Sema 3 A への結合に関して第 1 抗体と競合する場合には、第 2 抗体の注入後に追加的な結合シグナルは検出されず、このことは、それらの 2 つの抗体が同一または非常に隣接する Sema 3 A エピトープに結合することを示す (図 10 C)。第 2 抗体が Sema 3 A への結合に関して第 1 抗体と競合しない場合には、第 2 抗体の注入後に追加的な結合シグナルが検出され、このことは、それらの 2 つの抗体が、異なる Sema 3 A エピトープに結合することを示す (図 10 B)。

【0330】

アッセイバッファー HBS P+、300mM NaCl、0.75mM CaCl₂、2.5mM MgCl₂、1mg/ml BSA、0.05% NaN₃ を使用して、Biacore T200 装置 (Cytiva) で 25℃ で実験を行った。抗体をシリーズ SCM5 センサーチップ (Cytiva) に共有結合によってアミンカップリングさせた。アミンカップリングは、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミ

ド塩酸塩（EDC）、N-ヒドロキシスクシンイミド（NHS）およびエタノールアミン HCl（pH 8.5）（「アミンカップリングキット」BR-1000-50、Cytiva）を使用して、製造業者の説明に従って行った。ヒトの一種 Sema3A ドメインを第1アナライトとして 200 nM の濃度で使用し、次いで競合抗体の第2の注入を行った。この設定を全ての可能な組合せで行った。センサー表面を各抗原注入後にグリシン（pH 2.0）で再生させた。表 6a はビニング結果を示す。

【表 7】

表 6a: エピトープビニングの結果のマトリックスビュー（+ = 追加的結合、- = 追加的結合無し）

第 1 抗体/ 第 2 抗体	TPP-30788 (BI クローン I)	TPP-23298	TPP-17755 (Samsung)
TPP-30788 (BI クローン I)		+	+
TPP-23298	+		-
TPP-17755 (Samsung)	+	-	

「+」は、第 2 抗体の注入が追加的結合シグナルをもたらしたことを意味し、このことは、それらの 2 つの試験抗体が 2 つの異なる Sema3A エピトープに結合することを示す。

「-」は、第 2 抗体の注入が追加的結合シグナルをもたらさなかったことを意味し、このことは、それらの 2 つの試験抗体が、重複または隣接する Sema3A エピトープへの結合に関して競合することを示す。

【0331】

ビニング実験は、TPP-30788（BI クローン I）と比較して、TPP-23298 に対する別のエピトープを強く示しており、このことは、両方の抗体が Sema3A 上の独立した／異なるエピトープを標的としており、一方、TPP-23298 は、TPP-17755（Samsung）と重複または隣接するエピトープを有しうることを意味する。

【0332】

実施例 7：オフターゲットへの結合の評価

抗 Sema3A mAb（TPP-15370、親 mAb）の特異性を評価するために、Retrogenix 技術を用いてオフターゲットスクリーニングを行った。一次スクリーニングでは、ZsGreen1 と完全長ヒト細胞膜タンパク質または細胞表面結合ヒト分泌タンパク質との両方をコードする 5484 個の発現ベクターを、16 個のマイクロアレイスライドにわたって、二重に重複して配置（array）した。ヒト HEK293

細胞を逆トランスフェクション／発現に使用した。

【0333】

細胞固定後に試験抗体を各スライドに添加して、最終濃度を $20\mu\text{g}/\text{ml}$ とした。プレスクリーニングで使用したのと同じAF647抗hIgG Fc検出抗体を使用して、結合の検出を行った。16個のスライドセットのそれぞれについて、2つのレプリケート (replicate) スライドをスクリーニングした。ヒットを、二重重複スポットの強度に応じて、「強い、中程度、弱い、または非常に弱い」に分類した。

【0334】

5484個のヒト細胞膜タンパク質およびヒト分泌タンパク質を発現する固定HEK293細胞に対する結合に関するスクリーニングの後、Retrogenix技術は試験抗体TPP-15370に関する特異的オフターゲット相互作用を特定しなかった。Sema3A (その一次標的) への結合が観察された。これらのデータは、TPP-15370のその一次標的に対する特異性が高いことを示している。

【0335】

実施例8：抗Sema3A mAbの選択性

セマフォリンタンパク質は、脊椎動物において見出される5つのクラス (クラス3～7) に細分される。セマフォリン3クラス (Sema3A～G) における親抗Sema3A mAbであるTPP-15370およびTPP-15374の選択性プロファイルを評価するために、R&D SystemsのSema3A、Sema3B、Sema3C、Sema3D、Sema3EおよびSema3F分子を使用してELISAアッセイを行った。どちらの抗体もSema3B、Sema3C、Sema3D、Sema3EおよびSema3Fへの結合を示さなかった。

【0336】

Sema3Gは腎臓保護性であることが最近確認されたため (PMID: 27180624)、該抗体がSema3Gに結合しないかどうかを試験することが重要であった。Sema3A対Sema3Gに対する結合選択性を評価するために、1nMの組換えヒトSema3A-Fcキメラ (R&D Systems) または組換えヒトGST-Sema3G (Abnova) をMaxisorbプレート上にコーティングし、 $0.00015\sim 10\mu\text{g}/\text{ml}$ の用量反応曲線における抗体と共にインキュベートし、抗体の結合を、HRP結合抗ヒト抗血清および化学発光基質を使用して定量した。

10

20

30

40

50

【表 8】

表 7: Sema3G をオフターゲットとして試験するためのオフターゲット ELISA 値

抗体	EC50 [nM]		選択性スコア
	コーティング: SEMA3A	コーティング: SEMA3G	SEMA3G/SEMA3A
TPP-23298	1.6	> 66667	> 41666
TPP-23334	9.2	> 66667	> 7220
TPP-23337	15.5	> 66667	> 4308
TPP-23338	9.6	> 66667	> 6949
TPP-23340	12.3	> 66667	> 5435
TPP-23341	21.3	> 66667	> 3133
TPP-23347	8.4	> 66667	> 7918
TPP-23373	17.6	> 66667	> 3786
TPP-23374	6.1	> 66667	> 10951
TPP-23375	7.7	> 66667	> 8651
TPP-11489 (Chiome)	弱い結合 (EC50 は決定不能)	> 66667	n.d.
TPP-17755 (Samsung)	若干の用量反応 (決定不能)	> 66667	n.d.
TPP-30791 (BI クローン IV)	0.08	> 66667	>833337
TPP-30790 (BI クローン III)	0.08	> 66667	>833337
TPP-30789 (BI クローン II)	0.10	> 66667	>666670
TPP-30788 (BI クローン I)	0.15	> 66667	>444446

【0337】

表 7 に示されているとおり、本発明の全試験抗体および先行技術の抗体は、腎臓保護性 Sema3G に結合しない。

【0338】

Sema3A は、2つのフーリン切断部位を含有する分泌タンパク質であり、活性または不活性な切断型で存在する。インビボの状況では、Sema3A は両方の形態で並んで存在する。抗 Sema3A 抗体が不活性形態と活性形態とを識別しうるかどうかを試験し、Sema3A ドメインのみを含有する不活性形態（切断型 Sema3A TPP-19068 に類似している）と比較して、活性 Sema3A（完全長 Sema3A（TPP-13211）に類似している）への結合において、抗体がどのように機能するかを試験するために、ELISA アッセイを行った。読取り結果としては、活性 Sema3A に対する試験抗体の ELISA シグナルが不活性 Sema3A に対する試験抗体の ELISA シグナルで割り算されている。

10

20

30

40

50

【表 9】

表 7a: ELISA によって決定された、抗 Sema3A 抗体の、活性 Sema3A への結合と不活性 Sema3A への結合の比

抗体	ELISA 結合比 TPP-13211 / TPP-19068*
TPP-23298	0.66 ± 0.14
TPP-30788 (BI クローン I)	0.19 ± 0.03
TPP-30789 (BI クローン II)	0.20 ± 0.07
TPP-30790 (BI クローン III)	0.19 ± 0.03
TPP-30791 (BI クローン IV)	0.21 ± 0.004

* 1 未満の、TPP-13211/TPP-19068 の ELISA 結合比は、活性 Sema3A への、より高い結合活性を示す。

1 を超える、TPP-13211/TPP-19068 の ELISA 結合比は、不活性 Sema3A への、より高い結合活性を示す。

【0339】

表 7 a に示されている結合分析は、本発明の抗体 (TPP-23298) が、TPP-30788~TPP-30791 (BI クローン) より増強した、活性 Sema3A への結合を示すことを、明らかに示した。これは、おそらく、それらが、活性 Sema3A に対する、より高い選択性を示す、異なるエピトープを標的とするからであろう。

【0340】

実施例 9：メサングウム細胞遊走アッセイにおけるインビトロ有効性

ヒト初代メサングウム細胞のコンフルエント単層を、血清含有培地内の細胞をイメージロックプレート内に 24 時間播種することによって作製した。無血清培地に切り替えた後、Wound Maker ツールを使用して引っ掻き傷を作り、次いで細胞を、阻害抗体の非存在下または存在下、1 nM 組換えヒト Sema3A-Fc キメラ (R&D Systems) で処理した。細胞を Incucyte においてイメージングし、24 時間後、Incucyte Integrated Cell Migration Analysis ソフトウェアモジュールを使用して、創傷閉鎖の程度を評価した。

【表 10】

表 8: MCM アッセイにおけるファージディスプレイヒットおよび組換え変異体の EC50 値

抗体	EC50 [nM]
TPP-15051 (Chiome)	42.87
TPP-15354	31.87
TPP-15355	>200
TPP-15356	>200
TPP-15357	158.13
TPP-15358	>200
TPP-15359	>200
TPP-15360	37.47
TPP-15361	118.67
TPP-15362	>200
TPP-15363	>200
TPP-15364	>200
TPP-15365	>200
TPP-15366	2.27
TPP-15367	148.07
TPP-15368	>200
TPP-15369	45.47
TPP-15370	4.13
TPP-15371	>200
TPP-15372	86.87
TPP-15373	123.53
TPP-15374	5.07
TPP-15375	>200
TPP-15376	>200
TPP-15377	>200
TPP-15378	67.00
TPP-15379	>200
TPP-15380	125.53
TPP-15381	>200
TPP-15382	199.87

10

20

30

40

50

TPP-15384	1.60
TPP-15385	1.20
TPP-15386	>200
TPP-15387	>200
TPP-15388	>200
TPP-15389	103.60
TPP-15390	>200
TPP-15391	>200
TPP-15392	62.53
TPP-15393	131.93
TPP-15394	>200
TPP-15395	>200
TPP-15396	82.67
TPP-15397	>200
TPP-15398	6.00
TPP-15399	197.13
TPP-15400	4.73
TPP-15401	>200
TPP-17755 (Samsung)	11.33
TPP-23298	0.40
TPP-23334	0.67
TPP-23337	0.33
TPP-23338	0.60
TPP-23340	0.87
TPP-23341	0.90
TPP-23345	0.93
TPP-23346	1.27
TPP-23347	0.67
TPP-23373	0.63
TPP-23374	0.30
TPP-23375	1.03
TPP-30788 (BI クローン I)	1.43

10

20

30

40

【0341】

本発明者らは、ヒトメサングウム細胞遊走アッセイにおいて3桁のピコモル範囲の効力を有する抗体を特定した。これは、表8に示されているとおり、先行技術の抗体よりかなり強力である。

【0342】

実施例10：成長円錐崩壊アッセイにおけるインビトロ有効性

Sema3A誘発性細胞骨格崩壊に対する抗体の効力を決定するために、幾つかの変更を伴う記載されているもの(PMID:12077190)と同様にして、成長円錐崩壊アッセイを用いた。簡潔に説明すると、マウス後根神経節(DRG)ニューロンをE13

50

C57BL/6Jマウス胚から単離し、Neurobasal培地 + 100 ng/mL NGF + B-27 + 10% FCSを含有する、ポリ-L-リジンおよびラミニンコート化96ウェル上で培養した。20時間後、細胞を、阻害抗体の非存在下または存在下、10 nM 組換えヒトSema3A-Fcキメラ (RnD Systems) で1時間処理し、次いでPFA固定およびAlexa488-ファロイジンでの染色を行った。ウェル当たり100個を超える成長円錐に関して、アクチン成長円錐の面積/形状/質感により、免疫蛍光顕微鏡を使用して、成長円錐崩壊の程度を評価した。

【表11】

表9: GCC アッセイにおけるファージディスプレイヒットおよび組換え変異体の EC50

値

抗体	EC50 (nM)
TPP-15051 (Chiome)	243.40
TPP-15354	67.73
TPP-15355	>200
TPP-15356	>200
TPP-15357	50.73
TPP-15358	>200
TPP-15359	>200
TPP-15360	31.07
TPP-15361	>200
TPP-15362	>200
TPP-15363	>200
TPP-15364	>200
TPP-15365	142.87
TPP-15366	4.13
TPP-15367	170.87
TPP-15368	>200
TPP-15369	76.60
TPP-15370	4.33
TPP-15371	>200
TPP-15372	109.47
TPP-15373	>200
TPP-15374	8.13
TPP-15375	>200
TPP-15376	>200
TPP-15377	>200
TPP-15378	138.60
TPP-15379	>200
TPP-15380	135.40
TPP-15381	>200
TPP-15382	>200

10

20

30

40

50

TPP-15384	18.80
TPP-15385	6.00
TPP-15386	>200
TPP-15387	>200
TPP-15388	>200
TPP-15389	160.67
TPP-15390	>200
TPP-15391	>200
TPP-15392	>200
TPP-15393	>200
TPP-15394	>200
TPP-15395	66.47
TPP-15396	180.80
TPP-15397	>200
TPP-15398	12.00
TPP-15399	>200
TPP-15400	25.73
TPP-15401	>200
TPP17755 (Samsung)	52.67
TPP-23298	2.40
TPP-23334	2.24
TPP-23337	2.12
TPP-23374	2.19

10

20

30

【0343】

特定された抗体はまた、マウス成長円錐崩壊アッセイにおいて1桁ナノモル範囲の効力を示し、表9に示されているとおり、この場合もまた、試験した先行技術の抗体（2桁～3桁のナノモル効力）よりかなり強力である。

【0344】

実施例11：HUVEC反発アッセイにおけるインビトロ有効性

組換えヒトSema3A-Fcキメラ（R&D Systems）はヒト生物流体中のSema3Aと同一ではない。なぜなら、それは幾つかの突然変異アミノ酸とカルボキシ末端における余分なタンパク質断片とを含有するからである。更に、前記アッセイ（ヒトメサンギウム細胞遊走アッセイおよびマウス成長円錐崩壊アッセイ）は、均一に分布したSema3Aを使用する。これは、組織内のSema3Aに関して記載されている勾配分布とは対照的である。本発明者らは、これらの相違が組換えタンパク質と内因性タンパク質とに対する抗体の異なる効力をもたらしうると仮定した。したがって、アゴニストとしてのヒト野生型Sema3Aの勾配を用いるアッセイを採用した（PMID：17569671）。簡潔に説明すると、このHUVEC反発アッセイにおいては、配列番号600の配列のヒトSema3Aを発現するヒト胎児腎臓293細胞（HEK293）細胞を、阻害抗体の非存在下または存在下、EGM-2培地内のヒト臍帯静脈内皮細胞（HUV

40

50

C) のコンフルエント単層上に播種し、72時間培養し、固定し、DAPIで染色し、免疫蛍光顕微鏡法によって細胞反発の程度を評価した（細胞非含有面積の測定）。したがって、基質であるヒトSema3Aが過剰に存在する。

【0345】

DAPI/CM染色細胞の免疫蛍光顕微鏡イメージ（CM=HCS CellMask（商標）Stainは、全細胞領域を定めるために細胞全体を染色する）に基づいて、以下のとおりにデータ分析を行う。DAPI/CMシグナルに基づいて細胞を特定する（図11B）。分析のための細胞領域を定め、選択する。この領域において、細胞非含有領域を計算する（図11C）。アイソタイプ処理ウェルと比較して、抗体処理ウェルにおいてSema3Aによって誘導された「細胞非含有領域」に基づいて、阻害率（%）を計算する。阻害率（%）を抗体濃度に対してプロットし、それぞれの抗体のEC50値を計算する。

10

【0346】

詳細には、データ分析のために以下の工程を行う。

【0347】

1. ウェルごとに4つのフィールドをイメージングする。これはウェル領域の80%に相当する。これらのフィールドをつなぎ合わせた全体をDAPI/CM蛍光による細胞の検出に使用する。

【0348】

2. 「細胞面積」を、DAPI/CM面積に基づいて計算する。

20

【0349】

3. 「細胞非含有領域」を、「総面積」から「細胞面積」を差し引いた値に基づいて計算する。

【0350】

4. 阻害率（%）を、抗体処理ウェル対アイソタイプ処理ウェルにおいてSema3Aによって誘導された「細胞非含有領域」に基づいて計算する。

【0351】

5. ソフトウェアGraphPad Prismを使用して、非線形回帰（可変勾配モデル＝4パラメーター用量反応曲線）を用いてEC50値を決定する。

【表12】

30

表 10: 反発アッセイの第1実験における選択された抗体のEC50値

抗体	EC50 (pM)
TPP-15370	800
TPP-23298	80
TPP-23334	120
TPP-23337	170
TPP-23340	180
TPP-23341	113
TPP-23373	180
TPP-23374	77
TPP-23375	123

40

50

表 10a): 先行技術の抗体と比較するための反発アッセイの第 2 実験における TPP-23298 の EC50 値

抗体	EC50 (pM)
TPP-23298	54
TPP-30788 (BI クローン I)	104
TPP-30789 (BI クローン II)	165
TPP-30790 (BI クローン III)	121
TPP-30791 (BI クローン IV)	221
TPP-17755 (Samsung)	2794
TPP-11489 (Chiome)	>20000

【0352】

前記のヒトメサングウム細胞遊走アッセイおよびマウス成長円錐崩壊アッセイにおける先行技術の抗体との効力の相違は、表 10 および 10 a に示されているとおり、天然野生型 Sema3A（処理された不活性 Sema3A と未消化の活性 Sema3A との混合物）の勾配を用いるこの HUVEC 反発アッセイにおいて、より一層顕著である。TPP-17755、TPP-11489、TPP-30788、TPP-30789、TPP-30790 または TPP-30791 と比較した HUVEC 反発アッセイにおける改善された効力を、対応 EC50 値によって示されるピコモル活性を測定して定量する。TPP-23298 は 2 桁のピコモル活性を示すが、TPP-17755、TPP-11489、TPP-30788、TPP-30789、TPP-30790 または TPP-30791 の先行技術の抗体の効力は 3 桁ピコモルまたは更にはナノモル範囲である。

【0353】

該結果の代替的例証として、HUVEC 反発アッセイにおける改善された効力を、それぞれの抗体の 80 pM の特定された濃度における細胞非含有領域を測定することによって定量する。TPP-23298 は、TPP-30788、TPP-30789、TPP-30790 または TPP-30791 より高い Sema3A 阻害率（%）を示す（図 12）。

【0354】

表 10 および 10 a に示されている両方のアッセイからのデータの分析によると、TPP-23298 は細胞 Sema3A 誘発性 HUVEC 反発に対する最高効力を示している。BI 抗体である TPP-30788、TPP-30798、TPP-30790 および TPP-30791 は若干高い EC50 値（2～5 倍）を示した。Samsung 抗体 TPP-17755 は、TPP-23298 より著しく低い効力（50 倍）を有する。Chiome 抗体 TPP-11489 は最高試験濃度で阻害活性を示したに過ぎず、本発明による抗体の 400 倍を超える予測 EC50 値をもたらした。表 10 および 10 a に示されているとおり、このことは、添加外因性組換えセマフォリン 3A の非存在下の天然環境類似条件下では、本発明による抗体が Sema3A 誘発性細胞反発を最強活性で阻害することを示している。

【0355】

実施例 12：腎臓保護効果を検出するためのインビボアッセイ：マウスにおける Sem

a 3 A誘発性アルブミン尿の阻害

Sema 3 Aインヒビターは、組換えSema 3 Aの全身注射によって誘発される尿アルブミン排泄を減少させる。アルブミン尿減少に対する該化合物の有益な効果を、以下のとおり、Sema 3 A誘発性アルブミン尿モデルにおいて調べた。

【0356】

Taconicから購入した雄C57BL/6マウス(8~10週齢)に抗Sema 3 A抗体を静脈内注射した。抗体適用の30分後、ヒト組換えSema 3 A(1.0mg/kg、R&D Systems)の静脈内注射によってアルブミン尿を誘発した。動物を代謝ケージ内に入れ、尿を4時間採集した。臨床生化学分析装置(Pentra 400)によって尿クレアチニンを測定した。尿アルブミンの評価には、マウス特異的アルブミンELISA(Abcam)を製造業者のプロトコルに従い使用した。尿クレアチニンおよびアルブミンの両方を用いて、尿アルブミン対クレアチン比(ACR)を計算した。グループ間の差異を、多重比較のためのダネット補正を伴う一元配置分散分析によって分析した。統計的有意性は $p < 0.05$ として定義される。全ての統計分析は、GraphPad Prism 8を使用して行った。

【0357】

表11~15aはマウスにおけるSema 3 A誘発性アルブミン尿モデルにおけるTPP-15370、TPP-15374、TPP-11489、TPP-17755、TPP-30788およびTPP-23298での用量反応実験を示す。TPP-11489および/またはTPP-17755および/またはTPP-30788と比較した、TPP-15370、TPP-23298によるアルブミン尿減少に対する効果を図1~2に示す。

【0358】

本発明による抗体はSema 3 A誘発性尿アルブミン排泄を減少させる。

10

20

30

40

50

【表 13】

表 11. TPP-15370 での処置後の Sema3A 誘発性アルブミン尿減少の用量反応	
	尿アルブミン対クレアチニン比 [$\mu\text{g}/\text{mg}$]
対照; 平均 $\pm$ SD	345.30 $\pm$ 102.15****
15 [mg/kg] アイソタイプ対照; 平均 $\pm$ SD	1392.80 $\pm$ 350.70
1 [mg/kg] TPP-15370; 平均 $\pm$ SD	1030.80 $\pm$ 216.27**
5 [mg/kg] TPP-15370; 平均 $\pm$ SD	693.84 $\pm$ 203.18****
15 [mg/kg] TPP-15370; 平均 $\pm$ SD	273.10 $\pm$ 146.02****
8～10 匹の動物/群。多重比較のためのダネット補正を伴う一元配置分散分析。 */**/***/****= アイソタイプ対照に対して $p<0.05/0.01/0.001/0.0001$ で有意	

10

表 12. TPP-15374 での処置後の Sema3A 誘発性アルブミン尿減少の用量反応	
	尿アルブミン対クレアチニン比 [$\mu\text{g}/\text{mg}$]
対照; 平均 $\pm$ SD	226.40 $\pm$ 65.50****
15 [mg/kg] アイソタイプ対照; 平均 $\pm$ SD	1061.43 $\pm$ 216.47
1 [mg/kg] TPP-15374; 平均 $\pm$ SD	782.60 $\pm$ 122.43**
5 [mg/kg] TPP-15374; 平均 $\pm$ SD	690.19 $\pm$ 190.27****
15 [mg/kg] TPP-15374; 平均 $\pm$ SD	592.87 $\pm$ 123.93****
8～10 匹の動物/群。多重比較のためのダネット補正を伴う一元配置分散分析。 */**/***/****= アイソタイプ対照に対して $p<0.05/0.01/0.001/0.0001$ で有意	

20

30

40

50

表 13. TPP-23298 での処置後の Sema3A 誘発性アルブミン尿減少の用量反応	
	尿アルブミン対クレアチニン比 [$\mu\text{g}/\text{mg}$]
対照; 平均 $\pm$ SD	345.30 $\pm$ 102.15****
15 [mg/kg] アイソタイプ対照; 平均 $\pm$ SD	1281.65 $\pm$ 447.14
1 [mg/kg] TPP-23298; 平均 $\pm$ SD	623.37 $\pm$ 240.41****
5 [mg/kg] TPP-23298; 平均 $\pm$ SD	471.07 $\pm$ 164.97****
15 [mg/kg] TPP-23298; 平均 $\pm$ SD	320.60 $\pm$ 166.36****
8～10 匹の動物/群。多重比較のためのダネット補正を伴う一元配置分散分析。 */**/***/****= アイソタイプ対照に対して $p < 0.05/0.01/0.001/0.0001$ で有意	

10

表 14. TPP-11489 での処置後の Sema3A 誘発性アルブミン尿減少の用量反応	
	尿アルブミン対クレアチニン比 [$\mu\text{g}/\text{mg}$]
対照; 平均 $\pm$ SD	237.23 $\pm$ 92.61****
15 [mg/kg] アイソタイプ対照; 平均 $\pm$ SD	1404.81 $\pm$ 411.55
1 [mg/kg] TPP-11489; 平均 $\pm$ SD	1204.81 $\pm$ 426.64
5 [mg/kg] TPP-11489; 平均 $\pm$ SD	664.02 $\pm$ 228.96****
15 [mg/kg] TPP-11489; 平均 $\pm$ SD	572.42 $\pm$ 211.05****
8～10 匹の動物/群。多重比較のためのダネット補正を伴う一元配置分散分析。 */**/***/****= アイソタイプ対照に対して $p < 0.05/0.01/0.001/0.0001$ で有意	

20

30

40

50

表 15. TPP-17755 での処置後の Sema3A 誘発性アルブミン尿減少の用量反応	
	尿アルブミン対クレアチニン比 [$\mu\text{g}/\text{mg}$]
対照; 平均 $\pm$ SD	298.02 $\pm$ 91.06****
15 [mg/kg] アイソタイプ対照; 平均 $\pm$ SD	1053.75 $\pm$ 162.28
1 [mg/kg] TPP-17755; 平均 $\pm$ SD	932.57 $\pm$ 221.09
5 [mg/kg] TPP-17755; 平均 $\pm$ SD	823.11 $\pm$ 196.93*
15 [mg/kg] TPP-17755; 平均 $\pm$ SD	711.09 $\pm$ 181.65***
8～10 匹の動物/群。多重比較のためのダネット補正を伴う一元配置分散分析。 */**/***/****= アイソタイプ対照に対して $p < 0.05/0.01/0.001/0.0001$ で有意	

10

表 15a. TPP-30788 での処置後の Sema3A 誘発性アルブミン尿減少の用量反応	
	尿アルブミン対クレアチニン比 [$\mu\text{g}/\text{mg}$]
対照; 平均 $\pm$ SD	266.67 $\pm$ 115.66****
15 [mg/kg] アイソタイプ対照; 平均 $\pm$ SD	1546.59 $\pm$ 312.43
1 [mg/kg] TPP-30788; 平均 $\pm$ SD	1234.13 $\pm$ 353.48
5 [mg/kg] TPP-30788; 平均 $\pm$ SD	958.30 $\pm$ 196.93***
15 [mg/kg] TPP-30788; 平均 $\pm$ SD	841.46 $\pm$ 438.51****
8～10 匹の動物/群。多重比較のためのダネット補正を伴う一元配置分散分析。 */**/***/****= アイソタイプ対照に対して $p < 0.05/0.01/0.001/0.0001$ で有意	

20

【0359】

30

実施例 13：腎臓保護効果を検出するためのインビボアッセイ：マウスにおける急性虚血／再灌流傷害（I／RI）モデル

片側腎摘出マウスは虚血再灌流傷害後の Sema3A インヒビターでの処置から利益を受けうる。腎機能に対する Sema3A 抗体の有益な効果を、以下のとおりに、マウスにおける腎虚血再灌流傷害モデルにおいて調べた。

【0360】

実験室で飼育された 6～8 週齢の雄 C57BL／6J マウスを Charles River から入手した。通常の餌および飲料水を自由に摂取可能な 12 時間の明暗周期の標準的な実験室条件下でマウスを維持した。虚血再灌流傷害モデルに、それぞれの対照群および実験群で合計 8～10 匹を使用した。

40

【0361】

連続吸入イソフルランで動物を麻酔した。対側腎臓の虚血処置の 7 日前に、右脇腹切開により右腎摘出術を行った。腎虚血開始の 1 時間前に、抗体および適切なアイソタイプ対照をマウスに静脈内注射により投与した。マウスを麻酔し、左脇腹を切開した。左腎莖を切開して腎血管を露出させた。非外傷性血管クランプを使用して、虚血の 25 分間（マウス）の間、血流（動脈および静脈）を停止させた。クランプを除去することによって再灌流を確立した。腹壁（筋肉層および皮膚）を 5.0 ポリプロピレン縫合糸で閉じた。Temgesic（登録商標）（ブプレノルフィン、0.025 mg/kg 皮下）を鎮痛薬として適用した。

【0362】

50

各動物の尿を代謝ケージ内で一晚採集した後、虚血後24時間の時点で犠死させた。臨床生化学分析装置（Pentra 400）で尿クレアチンを測定した。尿アルブミンの評価には、マウス特異的アルブミンキット（Hitachi）をPentra分析装置内で使用した。尿クレアチンおよびアルブミンの両方を使用して、アルブミン尿（アルブミン／クレアチン比）を測定した。犠死に際して、終末麻酔下で血液サンプルを採取した。血液サンプルの遠心分離の後、血清を単離した。血清クレアチンおよび血清尿素の両方を臨床生化学分析装置（Pentra 400）で測定した。グループ間の差異を、多重比較のためのダネット補正を伴う一元配置分散分析によって分析した。統計的有意性は $p < 0.05$ として定義される。全ての統計分析は、GraphPad Prism8を使用して行った。

10

【0363】

表16～20はマウスにおける急性腎虚血／再灌流傷害モデルにおけるTPP-15370、TPP-15374、TPP-11489、TPP-17755およびTPP-23298での用量反応実験を示す。図3はI／RIモデルにおける15mg/kgでの処置の後のTPP-23374、TPP-23298およびTPP-15370の有効性を示す。TPP-11489および／またはTPP-17755と比較した、TPP-15370、TPP-23298およびTPP-15374による処置効果を図4～6に示す。

【0364】

該抗体は、血清クレアチンおよび血清尿素（糸球体濾過速度の代用）および尿アルブミン排泄を減少させることにより、虚血／再灌流誘発性腎損傷を軽減した。

20

30

40

50

【表 1 4】

表 16.マウス I/R 傷害モデルにおける TPP-15370 の用量反応			
	血清クレアチニン [mg/dl]	血清尿素 [mg/dl]	尿アルブミン対クレアチニン比 [μg/mg]
SHAM (平均 ± SD)	0.34 ± 0.05****	102.78 ± 9.45****	58.50 ± 19.22****
15 [mg/kg] アイソタイプ対照 (平均 ± SD)	1.72 ± 0.30	385.63 ± 41.69	1699.47 ± 461.60
1 [mg/kg] TPP-15370 (平均 ± SD)	1.61 ± 0.52	396.51 ± 86.91	1165.37 ± 445.50**
5 [mg/kg] TPP-15370 (平均 ± SD)	1.22 ± 0.32*	297.92 ± 70.02**	705.21 ± 192.26**
15 [mg/kg] TPP-15370 (平均 ± SD)	0.89 ± 0.27****	261.95 ± 27.76***	554.52 ± 133.99****
8～10 匹の動物/群。多重比較のためのダネット補正を伴う一元配置分散分析。*/ **/****/*****= アイソタイプ対照に対して p<0.05/0.01/0.001/0.0001 で有意			

10

20

表 17.マウス I/R 傷害モデルにおける TPP-15374 の用量反応			
	血清クレアチニン [mg/dl]	血清尿素 [mg/dl]	尿アルブミン対クレアチニン比 [μg/mg]
SHAM (平均 ± SD)	0.26 ± 0.02****	113.90 ± 29.95****	39.36 ± 10.19****
15 [mg/kg] アイソタイプ対照 (平均 ± SD)	2.09 ± 0.19	494.52 ± 29.75	3942.50 ± 1790.29
1 [mg/kg] TPP-15374 (平均 ± SD)	1.84 ± 0.39	478.10 ± 66.55	2774.43 ± 946.18
5 [mg/kg] TPP-15374 (平均 ± SD)	1.66 ± 0.32*	416.49 ± 98.47*	2195.95 ± 900.56*
15 [mg/kg] TPP-15374 (平均 ± SD)	1.43 ± 0.34****	389.02 ± 5128**	1495.88 ± 560.06**
8～10 匹の動物/群。多重比較のためのダネット補正を伴う一元配置分散分析。*/ **/****/*****= アイソタイプ対照に対して p<0.05/0.01/0.001/0.0001 で有意			

30

40

50

表 18.マウス I/R 傷害モデルにおける TPP-11489 の用量反応			
	血清クレアチニン [mg/dl]	血清尿素 [mg/dl]	尿アルブミン対クレア チニン比 [μg/mg]
SHAM (平均 ± SD)	0.22 ± 0.02****	57.64 ± 14.62****	27.87 ± 13.55****
15 [mg/kg] アイソタイプ対照 (平均 ± SD)	1.99 ± 0.29	410.18 ± 39.80	1569.47 ± 277.70
1 [mg/kg] TPP-11489 (平均 ± SD)	2.00 ± 0.12	453.84 ± 26.54	1600.96 ± 338.48
5 [mg/kg] TPP-11489 (平均 ± SD)	1.92 ± 0.16	416.87 ± 49.81	1437.08 ± 323.46
15 [mg/kg] TPP-11489 (平均 ± SD)	1.68 ± 0.42*	367.67 ± 39.32	1186.32 ± 366.49*
8～10 匹の動物/群。多重比較のためのダネット補正を伴う一元配置分散分析。****/**/*/*/*= アイソタイプ対照に対して p<0.05/0.01/0.001/0.0001 で有意			

10

20

表 19.マウス I/R 傷害モデルにおける TPP-17755 抗体の用量反応			
	血清クレアチニン [mg/dl]	血清尿素 [mg/dl]	尿アルブミン対クレア チニン比 [μg/mg]
SHAM (平均 ± SD)	0.21 ± 0.06****	91.20 ± 34.20****	75.45 ± 42.78****
15 [mg/kg] アイソタイプ対照 (平均 ± SD)	1.75 ± 0.30	444.25 ± 64.25	1791.23 ± 543.46
1 [mg/kg] TPP-17755 (平均 ± SD)	1.74 ± 0.27	430.30 ± 75.96	1659.08 ± 577.99
5 [mg/kg] TPP-17755 (平均 ± SD)	1.84 ± 0.24	439.83 ± 73.68	1661.14 ± 460.41
15 [mg/kg] TPP-17755 (平均 ± SD)	1.31 ± 0.37**	346.62 ± 78.14**	1351.64 ± 795.59
8～10 匹の動物/群。多重比較のためのダネット補正を伴う一元配置分散分析。****/**/*/*/*= アイソタイプ対照に対して p<0.05/0.01/0.001/0.0001 で有意			

30

40

50

表 20.マウス I/R 傷害モデルにおける TPP-23298 抗体の用量反応			
	血清クレアチニン [mg/dl]	血清尿素 [mg/dl]	尿アルブミン対クレアチニン比 [μg/mg]
SHAM (平均 ± SD)	0.26 ± 0.04****	115.80 ± 6.76****	71.05 ± 865.39****
15 [mg/kg] アイソタイプ対照 (平均 ± SD)	2.53 ± 0.15	498.92 ± 45.45	3968.71 ± 453.52
1 [mg/kg] TPP-23298 (平均 ± SD)	2.38 ± 0.22	482.06 ± 25.84	2383.77 ± 1111.94**
5 [mg/kg] TPP-23298 (平均 ± SD)	2.20 ± 0.36*	425.64 ± 58.85*	1966.11 ± 677.69****
15 [mg/kg] TPP-23298 (平均 ± SD)	2.02 ± 0.28***	422.79 ± 71.44**	1949.56 ± 700.58****
8～10 匹の動物/群。多重比較のためのダネット補正を伴う一元配置分散分析。多重比較のためのダネット補正を伴う一元配置分散分析。*/**/**/*****= アイソタイプ対照に対して p<0.05/0.01/0.001/0.0001 で有意			

【0365】

実施例 14：腎臓保護効果を検出するためのインビボアッセイ：アルポート症候群モデル（Col4α3欠損マウス）

アルポートマウスの表現型は、糸球体基底膜の特徴的肥厚および分裂ならびに強いタンパク尿を含む、アルポート患者の表現型に類似している。アルポートマウスは、それらのマウスの腎臓における Sema3A 発現の増強により、Sema3A インヒビターでの処置から利益を受けうる。腎機能に対する Sema3A 遮断性抗体の有益な効果を、以下のとおり、アルポートマウスモデルにおいて調べた。Bayer AG, Wuppertal, Germany における飼育施設内でヘテロ接合動物を交配することによって、ノックアウト Col4α3 (129-Col4α3^{tm1Dec}/J) マウス (Jackson Laboratory, USA) のコロニーを確立した。4～5 週齢の雄および雌のホモ接合および野生型の Col4α3 マウスを Bayer AG における動物飼育施設から入手し、この研究に使用した。

【0366】

ホモ接合マウス (HOM) をそれらの年齢および性別に従い幾つかの群にランダム化した (各群 n = 10)。アイソタイプ対照および TPP-15370 および TPP-23298 を週 1 回、マウスに投与した。TPP-11489 を隔週で投与した。処置開始前から週 1 回、各動物の尿を代謝ケージ内に採集した。尿クレアチニンおよび総タンパク質を臨床生化学分析装置 (Pentra 400) で測定した。尿クレアチニンおよびアルブミンの両方を、タンパク尿 (タンパク質/クレアチニン比) を測定するために用いた。処置開始後第 21 日または第 28 日における犠死に際して、終末麻酔下で血液サンプルを採取した。血液サンプルの遠心分離の後、血清を単離した。血清クレアチニンおよび血清尿素の両方を臨床生化学分析装置 (Pentra 400) によって測定した。

【0367】

腎臓を採取し、2つの部分に分けた。一方の部分を mRNA 分析のために液体窒素中で瞬間凍結した。他方の部分を組織切片の調製のためにダビッドソン (Davidson) 固定液中に保存した。採取した腎臓の部分から全 RNA を単離した。腎臓組織をホモジナイズし、RNA を得、cDNA に転写させた。TaqMan リアルタイム PCR を使用し

て、腎臓組織における線維化促進マーカーの腎臓mRNA発現を分析した。タンパク質レベルでの線維症の評価のため、標準的な方法を用いて、パラフィン組織切片をアルファ平滑筋アクチン (α SMA) およびシリウスレッド／ファストグリーンコラーゲン染色で染色した。

【0368】

腎臓内のアルファ平滑筋アクチン (α SMA) 陽性およびシリウスレッド (コラーゲン) 陽性の領域の定量的測定値を、AxioScan Z1 (Zeiss) 顕微鏡とZenソフトウェアを使用するコンピュータイメージ解析によって得た。

【0369】

全てのデータは平均値 $\pm$ S.D. として表されている。群間の差異を、多重比較のためのダネット補正を伴う一元配置分散分析によって分析した。統計的有意性は $p < 0.05$ として定義された。全ての統計分析は、GraphPad Prism8 を使用して行った。

10

【0370】

表21A～21Cおよび22A～22Cは、アルポートモデルにおけるTPP-15370およびTPP-23298での処置の後に得られたタンパク尿、腎機能および腎線維症に対する効果を示す。タンパク尿、腎機能および腎線維症に対する、TPP-11489と比較したTPP-15370での処置の後の効果を、図7および8に示す。

【0371】

本発明による抗体はアルポート症候群のマウスモデルにおいて腎疾患の進行を停止させた。本発明による抗体は尿タンパク質の排泄を減少させ、クレアチニンおよび血清尿素 (糸球体濾過速度の代用) を減少させ、筋線維芽細胞染色およびコラーゲン沈着によって定量される線維症を低減した。

20

30

40

50

【表 15】

表 21A. アルポートマウスモデルにおけるタンパク尿進行に対する TPP-15370 の効果				
	尿タンパク対クレアチニン比 ベースラインからの増加率[%]			
	ベースライン	第 7 日	第 14 日	第 21 日
HOM 15 [mg/kg] アイソタイプ対照 (平均 ± SD)	100.00 ± 53.71	118.65 ± 47.18	167.49 ± 55.77	192.03 ± 40.23
HOM 5 [mg/kg] TPP-15370 (平均 ± SD)	100.00 ± 54.02	114.61 ± 50.48	149.35 ± 95.41	164.92 ± 47.18
HOM 15 [mg/kg] TPP-15370 (平均 ± SD)	100.00 ± 65.59	114.61 ± 50.48	95.41 ± 52.50**	93.04 ± 31.26****
10 匹の動物/群。データは、ベースライン(100 に設定)に対して計算された相対的な平均±SD のパーセント値として表されている。群間の差異を、多重比較のためのダネット補正を伴う一元配置分散分析によって分析した。統計的有意性は $p \leq 0.05$ として定義された。				

表 21B. アルポートマウスモデルにおける第 21 日の機能的パラメータに対する TPP-15370 の効果		
	血清クレアチニン [mg/dl]	血清尿素 [mg/dl]
HOM 15 [mg/kg] アイソタイプ対照 (平均 ± SD)	0.71 ± 0.26	380.61 ± 120.28
HOM 5 [mg/kg] TPP-15370 (平均 ± SD)	0.39 ± 0.16**	255.25 ± 56.80**
HOM 15 [mg/kg] TPP-15370 (平均 ± SD)	0.44 ± 0.21**	256.71 ± 95.03**
10～15 匹の動物/群。多重比較のためのダネット補正を伴う一元配置分散分析。多重比較のためのダネット補正を伴う一元配置分散分析。 **/****/*****= アイソタイプ対照に対して $p < 0.05/0.01/0.001/0.0001$ で有意		

表 21C. アルポートマウスモデルにおける第 28 日の線維症に対する TPP-15370 の効果		
	筋線維芽細胞 αSMA の減少率(%)	コラーゲン シリウスレッドの減少率(%)
HOM 15 [mg/kg] アイソタイプ対照 (平均 ± SD)	100.00 ± 53.53	100.00 ± 47.78
HOM 5 [mg/kg] TPP-15370 (平均 ± SD)	50.18 ± 21.00**	80.08 ± 51.58
HOM 15 [mg/kg] TPP-15370 (平均 ± SD)	54.86 ± 17.60**	100.26 ± 50.97
10～15 匹の動物/群。多重比較のためのダネット補正を伴う一元配置分散分析。多重比較のためのダネット補正を伴う一元配置分散分析。 **/****/*****= アイソタイプ対照に対して p<0.05/0.01/0.001/0.0001 で有意		

10

20

表 22A. アルポートマウスモデルにおけるタンパク尿進行に対する TPP-23298 の効果				
	尿タンパク対クレアチニン比 ベースラインからの増加率[%]			
	ベースライン	第 14 日	第 21 日	day 28
HOM 15 [mg/kg] アイソタイプ対照 (平均 ± SD)	100.00 ± 70.94	185.29 ± 88.09	228.62 ± 160.68	283.62 ± 77.37
HOM 5 [mg/kg] TPP-23298 (平均 ± SD)	100.00 ± 55.72	148.01 ± 77.13	155.25 ± 61.60	151.82 ± 45.84****
HOM 15 [mg/kg] TPP-23298 (平均 ± SD)	100.00 ± 56.02	154.58 ± 91.21	120.54 ± 37.21****	125.71 ± 34.25****
10 匹の動物/群。データは、ベースライン(100 に設定)に対して計算された相対的な平均±SD のパーセント値として表されている。群間の差異を、多重比較のためのダネット補正を伴う一元配置分散分析によって分析した。統計的有意性は p ≤ 0.05 として定義された。				

30

40

50

表 22B. アルポートマウスモデルにおける第 28 日の機能的パラメータに対する TPP-23298 の効果		
	血清クレアチニン [mg/dl]	血清尿素 [mg/dl]
HOM 15 [mg/kg] アイソタイプ対照 (平均 ± SD)	0.29 ± 0.07	208.89 ± 0.07
HOM 5 [mg/kg] TPP-23298 (平均 ± SD)	0.22 ± 0.09*	175.54 ± 0.03
HOM 15 [mg/kg] TPP-23298 (平均 ± SD)	0.19 ± 0.03***	141.84 ± 0.03***
10～15 匹の動物/群。多重比較のためのダネット補正を伴う一元配置分散分析。多重比較のためのダネット補正を伴う一元配置分散分析。 **/***/*== アイソタイプ対照に対して p<0.05/0.01/0.001/0.0001 で有意		

10

20

表 22C. アルポートマウスモデルにおける第 28 日の線維症に対する TPP-23298 の効果		
	筋線維芽細胞 αSMA 陽性面積(%)	コラーゲン シリウスレッド陽性面積(%)
HOM 15 [mg/kg] アイソタイプ対照 (平均 ± SD)	100.00 ± 53.53	100.00 ± 47.78
HOM 5 [mg/kg] TPP-23298 (平均 ± SD)	50.18 ± 21.00**	80.08 ± 51.58
HOM 15 [mg/kg] TPP-23298 (平均 ± SD)	54.86 ± 17.60**	100.26 ± 50.97
10～15 匹の動物/群。多重比較のためのダネット補正を伴う一元配置分散分析。多重比較のためのダネット補正を伴う一元配置分散分析。 **/***/*== アイソタイプ対照に対して p<0.05/0.01/0.001/0.0001 で有意		

30

40

【 0 3 7 2 】

実施例 15：腎臓保護効果を検出するためのインビボアッセイ：ブタにおける片側腎臓 I R I モデル

T P P - 2 3 2 9 8 を成体ミニブタにおける最小侵襲性片側腎動脈バルーンカテーテル閉塞モデルで試験し、約 24 時間の再灌流後追跡調査を行った。体重範囲 14～17 kg の雌のゲッティングエン (G o t t i n g e n) ミニブタ (E l l e g a a r d , D e n m a r k) を実験に使用した。動物をランダムに実験群に割り当てた。

【 0 3 7 3 】

盲検対照研究において、T P P - 2 3 2 9 8 を 6 頭の動物に投与し、6 頭の対応する I

50

g G 処置対照と比較した。腎動脈閉塞を伴わずに全ての処置手順に付され、リン酸緩衝生理食塩水ビヒクルのみの投与を受けた動物を、偽 (s h a m) 処置参照群として用いた。

【0374】

腎動脈閉塞の開始前に、ボラスとして、最終体積 $1\text{ mL} / \text{kg}$ のリン酸緩衝生理食塩水中の重量調整用量で、ゆっくりとした静脈内注射により、TPP-23298 を投与した (予防的な設定)。

【0375】

実験の第1日の介入のために、プロポフォールとフェンタニルとの組合せでブタを麻酔し、パンクロニウムによる筋弛緩下で経口気管チューブで人工換気した。乳酸リンゲル液の連続注入によって体積を連続的に置換した。手術の開始前に、抗生物質および血栓症予防物質を、それぞれ、エンロフロキサシンの筋肉内投与およびヘパリンの静脈内投与によって供与した。血圧および心拍数を、前脚カフを備えた非侵襲性獣医用装置を使用してモニターした。

【0376】

以下の全ての介入は、厳密な無菌条件下で行った。薬物投与のために、背頸部皮膚を通して頸静脈まで、カテーテルを皮下に通した。シース (s h e a t h) を (好ましくは左側の) 大腿動脈内に配置し、固定し、それを通して、バルーンカテーテルを内部に備えたホッケー・スティック・カテーテルを上流の腹部大動脈内に進め、その先端を左または右の腎動脈の開口部内に挿入した。次いでバルーンカテーテルを突き出し、バルーンを膨張させて腎臓への血流を遮断した。バルーンの正しい位置を、市販の超音波診断装置を使用したドップラー超音波によって制御した。ベースライン時および虚血開始の2時間後に血漿サンプルを収集した。

【0377】

バルーンを収縮させ、カテーテルおよびシースを引き抜くことにより、閉塞開始後の厳密に所定の時点 (90分~120分の範囲) で腎虚血を除去した。血管を縫合し、創傷を閉鎖した後、動物を麻酔から再び目覚めさせ、自発呼吸が始まった後、抜管した。

【0378】

腎動脈閉塞から約22~23時間後、ケタセット/ドルミカムおよびパンクロニウムの組合せによって動物を再麻酔し、記載されているとおりに人工換気した。血圧および心拍数を頸動脈カテーテルを介して侵襲的にモニターした。体積置換を流速 $10\text{ mL} / \text{kg} / \text{h}$ の乳酸リンゲルの静脈内投与で行った。下腹部の小さな切開を介して、両方の尿管を膀胱壁上で切開し、体積測定および尿検査のために側別に尿を収集するために、カテーテルを挿入した。全てのパラメータが安定したら (これは、典型的には、閉塞の24時間後であった)、記録およびサンプル収集を開始した。ベースライン時および3時間にわたる各時間に (24~27時間間隔)、血液サンプルを収集した。並行して、1時間の3つの間隔で尿を採取した。

【0379】

尿体積流量 (V_U) および尿クレアチニン濃度 ($[Crea]_U$) を測定した後、標準式 $CL_{Crea} = V_U * [Crea]_U / [Crea]_{Pl}$ (ここで、 $[Crea]_{Pl}$ は血漿クレアチニン濃度を表す) に従い、クレアチニンクリアランス (CL_{Crea}) を側別に計算した。各動物の左および右の腎臓の CL_{Crea} を加算することによって、総 CL_{Crea} を計算した。

【0380】

結果を図9に示す。TPP-23298は、閉塞の30分前に予防的に投与された場合、105分間の片側腎動脈閉塞の後のこの実験設定において、虚血/再灌流誘発性クレアチニンクリアランスの悪化を有意に予防した。

【0381】

実施例16：哺乳類細胞培養における抗Sema3A抗体の発現力価

HEK293-6E細胞を、TPP-30792のFabフラグメント (TPP-31357) または抗Sema3A抗体の重鎖および軽鎖をコードするpTT5プラスミドで

10

20

30

40

50

トランスフェクトした。トランスフェクションの2日前に、所望の発現量の90%を構成する、振盪フラスコ内の0.1% Pluronic F68 (Gibco, 24040032) および4mM GlutaMax (Gibco, 35050061) を含有するFreeStyle (商標) F17 発現培地 (Gibco, A1383501) における 5×10^5 細胞/mLの密度に、HEK293-6E細胞を分割した。HEK293-6E細胞を、75rpmで振とうしながら、37℃、5% CO₂で培養した。

【0382】

トランスフェクションのために、最終発現量の10%を構成する、4mM GlutaMax (Gibco, 35050061) を含有するFreeStyle (商標) F17 発現培地 (Gibco, A1383501) 内で、該DNAとポリエチレンジイミン (Polysciences, 29366) とを混合する。溶液を10分間インキュベートし、振盪フラスコに加える。トランスフェクションの24時間後、1% (v/v) 超低IgG FBS (Gibco, 16250078) および0.05% (v/v) 1N バルブロ酸 (Sigma, P4543) を振盪フラスコに加える。

【0383】

トランスフェクションの4日後から毎日、細胞の生存率および密度をモニターし、生存率が70%であると決定された場合、遠心分離および滅菌濾過によって上清を採集する。生産力価を決定するために、50mM リン酸ナトリウム (Sigma, S0751, S9763)、150mM NaCl (Sigma, S6546)、5% 2-プロパノール (sigma, 34863) (pH7.2) をランニングバッファーとして使用するHPLC系 (Agilent, 1100 HPLC系) を介して、100μLの採集上清を0.1mLのPoros Aアフィニティカラム (Thermo Scientific, 2100100) にローディングする。次いで、12mM HCl (Sigma, H9892)、150mM NaCl、5% 2-プロパノール (pH2) を使用して、タンパク質を溶出する。既知サイズのタンパク質を使用して、5μg/mLから150μg/mLまでの検量線を設定し、また、HPLC系を介してPoros Aカラムに適用する。上清中のタンパク質のサイズおよび吸光係数を考慮して、標準曲線を使用して正確な力価が計算される。CHOにおける発現は、TPP-30792にプラスミドpTT22AKTが使用されたこと以外は、HEK細胞に類似している。

10

20

30

40

50

【表 16】

表 23: 哺乳類細胞における抗 Sema3A 抗体の発現力価 (単位は mg/L)

	力価 [mg/L]
TPP-23298	203.6
TPP-17755 (Samsung)	277.0
TPP-11489 (Chiome)	132.0
TPP-30791 (BI クローン IV)	333.0
TPP-30790 (BI クローン III)	160.9
TPP-30789 (BI クローン II)	187.6
TPP-30788 (BI クローン I)	240.2
TPP-30792 (3H4 Univ Ramot)	3.0 (HEK), 3.2 (CHO)
TPP-31357 (TPP-30792 の Fab)	決定せず

【0384】

本発明の抗体、および TPP-30792 以外の全ての先行技術抗体は、表 23 に示されているとおり、哺乳類細胞において高力価で産生される。TPP-30792 は、HEK 細胞または CHO 細胞のいずれにおいても、有意な量で発現され得なかった。合計 125 μ g の TPP-30792 が 4.5 リットルの HEK293 細胞培養から精製可能であった。同様に、TPP30792 の Fab フラグメント (TPP-31357) は 5 リットルの HEK293 細胞培養から僅か 200 μ g の精製 Fab を与えたに過ぎなかった。

【0385】

実施例 17: 抗 Sema3A 抗体の CMC パラメータの安定性および溶解度の分析

50 mg/ml を超える高濃度タンパク質溶液は、通常、より低い濃度のタンパク質溶液と比較して、より高い粘度を示すことが公知である。粘度の増加は、低い適用体積の場合に特に、タンパク質溶液の送達性に悪影響を及ぼし、それは注射時間および注射部位における疼痛を増大させる。それに加えて、高粘度は産業上の大規模タンパク質生産に影響を及ぼす。したがって、長期の貯蔵期間にわたって安定性を維持しながら高濃度タンパク質溶液の粘度を低下させることはインビボでの治療状況に特に重要である。

【0386】

高濃度溶液中のタンパク質は、しばしば、希釈溶液中のものより低い安定性を示す。なぜなら、タンパク質は、より高濃度において、凝集する傾向にあり、可逆的に自己会合するからである。凝集は構造の完全性に悪影響を及ぼす可能性があり、したがって、イン

ビボでの治療状況における機能的で生物学的に利用可能なタンパク質の量にも悪影響を及ぼしうる。これは注射による送達を更に困難にする。

【0387】

タンパク質の溶解度は、もう1つの重要な品質基準である。単離されたタンパク質の溶解度の増加は、インビボでの治療状況に必要な高濃度溶液の調製を可能にする。

【0388】

したがって、低い粘度ならびに高い安定性および溶解度を有する高濃度タンパク質溶液を得ることは、治療用分子の治療適用可能性にとって有益である。

【0389】

潜在的治療用途のための抗Sema3A抗体のCMC（化学、製造、管理）パラメータの安定性、溶解度および粘度を評価するために、抗体TPP-23289およびTPP-30788（BIクローンI）をPBS中で25mg/mlに希釈し、700rpm、40℃で2週間インキュベートした。抗体は、通常、短期の場合は4～10℃で、あるいは長期の場合は-18℃以下または-81℃以上で冷凍保存されるが、40℃以上の温度（哺乳動物の平均体温は36℃～39℃である）に対する哺乳類抗体の曝露は熱ストレス状態に類似している。この熱ストレス条件において、加速化タンパク質安定性／ストレス安定性を試験する。PBSバッファー中のAktas系（Cytiva）に接続されたSuperdex 200カラム（Cytiva）を使用するサイズ排除クロマトグラフィー、およびCaliper系（Perkin Elmer）を使用するキャピラリーゲル電気泳動によって、安定性の分析を評価した。プロファイルの変化を非ストレス化出発物質に対する割合（%）として計算された。PBSバッファー中で30kDaのカットオフを有するAmiconスピンフィルター（Millipore）を使用して抗Sema3A抗体を濃縮することによって、溶解度を決定した。溶解度を濃縮器からの90%の回収率において測定し、タンパク質濃度を、UV280nmでの吸光度を用いて測定した。

10

20

30

40

50

【表 17】

表 24: TPP-23298 および TPP-30788 に関する CMC パラメータの概要; SEC=サイズ排除クロマトグラ

フィー、cGE=キャピラリーゲル電気泳動

CMC パラメータ	方法	分析	TPP-23298	TPP-30788 (BI クローン I)
40°Cでの 安定性	SEC*	Δ % 単量体	1	-5,5
	cGE**	Δ % LC+HC	<1	-4,7
溶解度	濃縮器	回収率 90%での mg/ml	225	105
	SEC*	Δ % 単量体	<1	<1
粘度	ビスコサイザ ー (Viscosizer)	cP	5.1 (150 mg/ml)	5.3 (127 mg/ml)

* SEC = サイズ排除クロマトグラフィー; ** cGE = キャピラリーゲル電気泳動

【0390】

前記のとおり、安定性、溶解度および粘度は治療用分子にとって重要なCMCパラメータである。40°Cに対する曝露のような熱ストレス条件または濃縮工程の後の構造的完全性をSECおよび／またはcGEによって分析して、構造的完全性に対する負荷ストレスの影響を調べる。開始時と比較して負荷ストレス後の1%未満の変化は安定な分子を示すが、1%を超える逸脱は分子における不安定性を示す。TPP-23289は、TPP-30788と比較して、PBS中の遥かに高い溶解度、すなわち、2倍を超える溶解度を示し、これは、例えば低い適用体積を可能にするのに、非常に有益である。更に、TPP-23298はTPP-30788より安定であり、熱ストレスに対して、より耐性であり、PBSバッファー中で、より低い粘性である。

【0391】

配列

【表 18】

表 1: 本発明による好ましい抗体および 3 つの先行技術の抗体のアミノ酸配列および核酸配列。TPP-11489 はクローン番号 4-2 株由来の Chiome 抗体ヒト化 2 (WO 2014/123186) に相当する。TPP-15051 はそのマウス IgG1 変異体に相当する。TPP-30788～TPP-30791 は Böhlinger Ingelheim 抗体 (BI) クローン I～IV (WO 2020/225400) に相当する。TPP-30792 は University Ramot 抗体クローン I (WO 2020/261281) に相当する。

TPP 識別番号	抗体の説明	配列領域	配列型	配列番号
TPP-11489	Chiome 先行技術 (hIgG1)	VH	PRT	配列番号 1
TPP-11489	Chiome 先行技術 (hIgG1)	HCDR1	PRT	配列番号 2
TPP-11489	Chiome 先行技術 (hIgG1)	HCDR2	PRT	配列番号 3
TPP-11489	Chiome 先行技術 (hIgG1)	HCDR3	PRT	配列番号 4
TPP-11489	Chiome 先行技術 (hIgG1)	VL	PRT	配列番号 5
TPP-11489	Chiome 先行技術 (hIgG1)	LCDR1	PRT	配列番号 6
TPP-11489	Chiome 先行技術 (hIgG1)	LCDR2	PRT	配列番号 7
TPP-11489	Chiome 先行技術 (hIgG1)	LCDR3	PRT	配列番号 8
TPP-11489	Chiome 先行技術 (hIgG1)	VH	DNA	配列番号 9
TPP-11489	Chiome 先行技術 (hIgG1)	HCDR1	DNA	配列番号 10
TPP-11489	Chiome 先行技術 (hIgG1)	HCDR2	DNA	配列番号 11
TPP-11489	Chiome 先行技術 (hIgG1)	HCDR3	DNA	配列番号 12
TPP-11489	Chiome 先行技術 (hIgG1)	VL	DNA	配列番号 13
TPP-11489	Chiome 先行技術 (hIgG1)	LCDR1	DNA	配列番号 14
TPP-11489	Chiome 先行技術 (hIgG1)	LCDR2	DNA	配列番号 15
TPP-11489	Chiome 先行技術 (hIgG1)	LCDR3	DNA	配列番号 16
TPP-11489	Chiome 先行技術 (hIgG1)	重鎖	PRT	配列番号 17
TPP-11489	Chiome 先行技術 (hIgG1)	軽鎖	PRT	配列番号 18
TPP-11489	Chiome 先行技術 (hIgG1)	重鎖	DNA	配列番号 19
TPP-11489	Chiome 先行技術 (hIgG1)	軽鎖	DNA	配列番号 20
TPP-15051	Chiome 先行技術 (mIgG1)	VH	PRT	配列番号 21
TPP-15051	Chiome 先行技術 (mIgG1)	HCDR1	PRT	配列番号 22
TPP-15051	Chiome 先行技術 (mIgG1)	HCDR2	PRT	配列番号 23
TPP-15051	Chiome 先行技術 (mIgG1)	HCDR3	PRT	配列番号 24
TPP-15051	Chiome 先行技術 (mIgG1)	VL	PRT	配列番号 25
TPP-15051	Chiome 先行技術 (mIgG1)	LCDR1	PRT	配列番号 26
TPP-15051	Chiome 先行技術 (mIgG1)	LCDR2	PRT	配列番号 27
TPP-15051	Chiome 先行技術 (mIgG1)	LCDR3	PRT	配列番号 28
TPP-15051	Chiome 先行技術 (mIgG1)	VH	DNA	配列番号 29
TPP-15051	Chiome 先行技術 (mIgG1)	HCDR1	DNA	配列番号 30
TPP-15051	Chiome 先行技術 (mIgG1)	HCDR2	DNA	配列番号 31
TPP-15051	Chiome 先行技術 (mIgG1)	HCDR3	DNA	配列番号 32
TPP-15051	Chiome 先行技術 (mIgG1)	VL	DNA	配列番号 33

10

20

30

40

50

TPP-15051	Chiome 先行技術 (mIgG1)	LCDR1	DNA	配列番号 34
TPP-15051	Chiome 先行技術 (mIgG1)	LCDR2	DNA	配列番号 35
TPP-15051	Chiome 先行技術 (mIgG1)	LCDR3	DNA	配列番号 36
TPP-15051	Chiome 先行技術 (mIgG1)	重鎖	PRT	配列番号 37
TPP-15051	Chiome 先行技術 (mIgG1)	軽鎖	PRT	配列番号 38
TPP-15051	Chiome 先行技術 (mIgG1)	重鎖	DNA	配列番号 39
TPP-15051	Chiome 先行技術 (mIgG1)	軽鎖	DNA	配列番号 40
TPP-15370	IgG1, パンニングからのヒット	VH	PRT	配列番号 41
TPP-15370	IgG1, パンニングからのヒット	HCDR1	PRT	配列番号 42
TPP-15370	IgG1, パンニングからのヒット	HCDR2	PRT	配列番号 43
TPP-15370	IgG1, パンニングからのヒット	HCDR3	PRT	配列番号 44
TPP-15370	IgG1, パンニングからのヒット	VL	PRT	配列番号 45
TPP-15370	IgG1, パンニングからのヒット	LCDR1	PRT	配列番号 46
TPP-15370	IgG1, パンニングからのヒット	LCDR2	PRT	配列番号 47
TPP-15370	IgG1, パンニングからのヒット	LCDR3	PRT	配列番号 48
TPP-15370	IgG1, パンニングからのヒット	VH	DNA	配列番号 49
TPP-15370	IgG1, パンニングからのヒット	HCDR1	DNA	配列番号 50
TPP-15370	IgG1, パンニングからのヒット	HCDR2	DNA	配列番号 51
TPP-15370	IgG1, パンニングからのヒット	HCDR3	DNA	配列番号 52
TPP-15370	IgG1, パンニングからのヒット	VL	DNA	配列番号 53
TPP-15370	IgG1, パンニングからのヒット	LCDR1	DNA	配列番号 54
TPP-15370	IgG1, パンニングからのヒット	LCDR2	DNA	配列番号 55
TPP-15370	IgG1, パンニングからのヒット	LCDR3	DNA	配列番号 56
TPP-15370	IgG1, パンニングからのヒット	重鎖	PRT	配列番号 57
TPP-15370	IgG1, パンニングからのヒット	軽鎖	PRT	配列番号 58
TPP-15370	IgG1, パンニングからのヒット	重鎖	DNA	配列番号 59
TPP-15370	IgG1, パンニングからのヒット	軽鎖	DNA	配列番号 60
TPP-15374	IgG1, パンニングからのヒット	VH	PRT	配列番号 61
TPP-15374	IgG1, パンニングからのヒット	HCDR1	PRT	配列番号 62
TPP-15374	IgG1, パンニングからのヒット	HCDR2	PRT	配列番号 63
TPP-15374	IgG1, パンニングからのヒット	HCDR3	PRT	配列番号 64
TPP-15374	IgG1, パンニングからのヒット	VL	PRT	配列番号 65
TPP-15374	IgG1, パンニングからのヒット	LCDR1	PRT	配列番号 66
TPP-15374	IgG1, パンニングからのヒット	LCDR2	PRT	配列番号 67
TPP-15374	IgG1, パンニングからのヒット	LCDR3	PRT	配列番号 68
TPP-15374	IgG1, パンニングからのヒット	VH	DNA	配列番号 69
TPP-15374	IgG1, パンニングからのヒット	HCDR1	DNA	配列番号 70
TPP-15374	IgG1, パンニングからのヒット	HCDR2	DNA	配列番号 71
TPP-15374	IgG1, パンニングからのヒット	HCDR3	DNA	配列番号 72
TPP-15374	IgG1, パンニングからのヒット	VL	DNA	配列番号 73
TPP-15374	IgG1, パンニングからのヒット	LCDR1	DNA	配列番号 74
TPP-15374	IgG1, パンニングからのヒット	LCDR2	DNA	配列番号 75
TPP-15374	IgG1, パンニングからのヒット	LCDR3	DNA	配列番号 76
TPP-15374	IgG1, パンニングからのヒット	重鎖	PRT	配列番号 77

10

20

30

40

50

TPP-15374	IgG1, バンニングからのヒット	軽鎖	PRT	配列番号 78
TPP-15374	IgG1, バンニングからのヒット	重鎖	DNA	配列番号 79
TPP-15374	IgG1, バンニングからのヒット	軽鎖	DNA	配列番号 80
TPP-17755	Samsung 先行技術 F11	VH	PRT	配列番号 81
TPP-17755	Samsung 先行技術 F11	HCDR1	PRT	配列番号 82
TPP-17755	Samsung 先行技術 F11	HCDR2	PRT	配列番号 83
TPP-17755	Samsung 先行技術 F11	HCDR3	PRT	配列番号 84
TPP-17755	Samsung 先行技術 F11	VL	PRT	配列番号 85
TPP-17755	Samsung 先行技術 F11	LCDR1	PRT	配列番号 86
TPP-17755	Samsung 先行技術 F11	LCDR2	PRT	配列番号 87
TPP-17755	Samsung 先行技術 F11	LCDR3	PRT	配列番号 88
TPP-17755	Samsung 先行技術 F11	VH	DNA	配列番号 89
TPP-17755	Samsung 先行技術 F11	HCDR1	DNA	配列番号 90
TPP-17755	Samsung 先行技術 F11	HCDR2	DNA	配列番号 91
TPP-17755	Samsung 先行技術 F11	HCDR3	DNA	配列番号 92
TPP-17755	Samsung 先行技術 F11	VL	DNA	配列番号 93
TPP-17755	Samsung 先行技術 F11	LCDR1	DNA	配列番号 94
TPP-17755	Samsung 先行技術 F11	LCDR2	DNA	配列番号 95
TPP-17755	Samsung 先行技術 F11	LCDR3	DNA	配列番号 96
TPP-17755	Samsung 先行技術 F11	重鎖	PRT	配列番号 97
TPP-17755	Samsung 先行技術 F11	軽鎖	PRT	配列番号 98
TPP-17755	Samsung 先行技術 F11	重鎖	DNA	配列番号 99
TPP-17755	Samsung 先行技術 F11	軽鎖	DNA	配列番号 100
TPP-18533	TPP-15374 の生殖系列 IgG1	VH	PRT	配列番号 101
TPP-18533	TPP-15374 の生殖系列 IgG1	HCDR1	PRT	配列番号 102
TPP-18533	TPP-15374 の生殖系列 IgG1	HCDR2	PRT	配列番号 103
TPP-18533	TPP-15374 の生殖系列 IgG1	HCDR3	PRT	配列番号 104
TPP-18533	TPP-15374 の生殖系列 IgG1	VL	PRT	配列番号 105
TPP-18533	TPP-15374 の生殖系列 IgG1	LCDR1	PRT	配列番号 106
TPP-18533	TPP-15374 の生殖系列 IgG1	LCDR2	PRT	配列番号 107
TPP-18533	TPP-15374 の生殖系列 IgG1	LCDR3	PRT	配列番号 108
TPP-18533	TPP-15374 の生殖系列 IgG1	VH	DNA	配列番号 109
TPP-18533	TPP-15374 の生殖系列 IgG1	HCDR1	DNA	配列番号 110
TPP-18533	TPP-15374 の生殖系列 IgG1	HCDR2	DNA	配列番号 111
TPP-18533	TPP-15374 の生殖系列 IgG1	HCDR3	DNA	配列番号 112
TPP-18533	TPP-15374 の生殖系列 IgG1	VL	DNA	配列番号 113
TPP-18533	TPP-15374 の生殖系列 IgG1	LCDR1	DNA	配列番号 114
TPP-18533	TPP-15374 の生殖系列 IgG1	LCDR2	DNA	配列番号 115
TPP-18533	TPP-15374 の生殖系列 IgG1	LCDR3	DNA	配列番号 116
TPP-18533	TPP-15374 の生殖系列 IgG1	重鎖	PRT	配列番号 117
TPP-18533	TPP-15374 の生殖系列 IgG1	軽鎖	PRT	配列番号 118
TPP-18533	TPP-15374 の生殖系列 IgG1	重鎖	DNA	配列番号 119
TPP-18533	TPP-15374 の生殖系列 IgG1	軽鎖	DNA	配列番号 120
TPP-21565	TPP-15370 の生殖系列 IgG1	VH	PRT	配列番号 121

10

20

30

40

50

TPP-21565	TPP-15370 の生殖系列 IgG1	HCDR1	PRT	配列番号 122
TPP-21565	TPP-15370 の生殖系列 IgG1	HCDR2	PRT	配列番号 123
TPP-21565	TPP-15370 の生殖系列 IgG1	HCDR3	PRT	配列番号 124
TPP-21565	TPP-15370 の生殖系列 IgG1	VL	PRT	配列番号 125
TPP-21565	TPP-15370 の生殖系列 IgG1	LCDR1	PRT	配列番号 126
TPP-21565	TPP-15370 の生殖系列 IgG1	LCDR2	PRT	配列番号 127
TPP-21565	TPP-15370 の生殖系列 IgG1	LCDR3	PRT	配列番号 128
TPP-21565	TPP-15370 の生殖系列 IgG1	VH	DNA	配列番号 129
TPP-21565	TPP-15370 の生殖系列 IgG1	HCDR1	DNA	配列番号 130
TPP-21565	TPP-15370 の生殖系列 IgG1	HCDR2	DNA	配列番号 131
TPP-21565	TPP-15370 の生殖系列 IgG1	HCDR3	DNA	配列番号 132
TPP-21565	TPP-15370 の生殖系列 IgG1	VL	DNA	配列番号 133
TPP-21565	TPP-15370 の生殖系列 IgG1	LCDR1	DNA	配列番号 134
TPP-21565	TPP-15370 の生殖系列 IgG1	LCDR2	DNA	配列番号 135
TPP-21565	TPP-15370 の生殖系列 IgG1	LCDR3	DNA	配列番号 136
TPP-21565	TPP-15370 の生殖系列 IgG1	重鎖	PRT	配列番号 137
TPP-21565	TPP-15370 の生殖系列 IgG1	軽鎖	PRT	配列番号 138
TPP-21565	TPP-15370 の生殖系列 IgG1	重鎖	DNA	配列番号 139
TPP-21565	TPP-15370 の生殖系列 IgG1	軽鎖	DNA	配列番号 140
TPP-23298	TPP-15370 の組換え変異体	VH	PRT	配列番号 141
TPP-23298	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR1	PRT	配列番号 142
TPP-23298	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR2	PRT	配列番号 143
TPP-23298	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR3	PRT	配列番号 144
TPP-23298	TPP-15370 の組換え変異体	VL	PRT	配列番号 145
TPP-23298	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR1	PRT	配列番号 146
TPP-23298	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR2	PRT	配列番号 147
TPP-23298	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR3	PRT	配列番号 148
TPP-23298	TPP-15370 の組換え変異体	VH	DNA	配列番号 149
TPP-23298	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR1	DNA	配列番号 150
TPP-23298	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR2	DNA	配列番号 151
TPP-23298	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR3	DNA	配列番号 152
TPP-23298	TPP-15370 の組換え変異体	VL	DNA	配列番号 153
TPP-23298	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR1	DNA	配列番号 154
TPP-23298	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR2	DNA	配列番号 155
TPP-23298	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR3	DNA	配列番号 156
TPP-23298	TPP-15370 の組換え変異体	重鎖	PRT	配列番号 157
TPP-23298	TPP-15370 の組換え変異体	軽鎖	PRT	配列番号 158
TPP-23298	TPP-15370 の組換え変異体	重鎖	DNA	配列番号 159
TPP-23298	TPP-15370 の組換え変異体	軽鎖	DNA	配列番号 160
TPP-23334	TPP-15370 の組換え変異体	VH	PRT	配列番号 161
TPP-23334	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR1	PRT	配列番号 162
TPP-23334	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR2	PRT	配列番号 163
TPP-23334	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR3	PRT	配列番号 164
TPP-23334	TPP-15370 の組換え変異体	VL	PRT	配列番号 165

10

20

30

40

50

TPP-23334	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR1	PRT	配列番号 166
TPP-23334	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR2	PRT	配列番号 167
TPP-23334	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR3	PRT	配列番号 168
TPP-23334	TPP-15370 の組換え変異体	VH	DNA	配列番号 169
TPP-23334	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR1	DNA	配列番号 170
TPP-23334	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR2	DNA	配列番号 171
TPP-23334	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR3	DNA	配列番号 172
TPP-23334	TPP-15370 の組換え変異体	VL	DNA	配列番号 173
TPP-23334	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR1	DNA	配列番号 174
TPP-23334	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR2	DNA	配列番号 175
TPP-23334	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR3	DNA	配列番号 176
TPP-23334	TPP-15370 の組換え変異体	重鎖	PRT	配列番号 177
TPP-23334	TPP-15370 の組換え変異体	軽鎖	PRT	配列番号 178
TPP-23334	TPP-15370 の組換え変異体	重鎖	DNA	配列番号 179
TPP-23334	TPP-15370 の組換え変異体	軽鎖	DNA	配列番号 180
TPP-23337	TPP-15370 の組換え変異体	VH	PRT	配列番号 181
TPP-23337	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR1	PRT	配列番号 182
TPP-23337	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR2	PRT	配列番号 183
TPP-23337	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR3	PRT	配列番号 184
TPP-23337	TPP-15370 の組換え変異体	VL	PRT	配列番号 185
TPP-23337	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR1	PRT	配列番号 186
TPP-23337	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR2	PRT	配列番号 187
TPP-23337	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR3	PRT	配列番号 188
TPP-23337	TPP-15370 の組換え変異体	VH	DNA	配列番号 189
TPP-23337	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR1	DNA	配列番号 190
TPP-23337	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR2	DNA	配列番号 191
TPP-23337	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR3	DNA	配列番号 192
TPP-23337	TPP-15370 の組換え変異体	VL	DNA	配列番号 193
TPP-23337	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR1	DNA	配列番号 194
TPP-23337	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR2	DNA	配列番号 195
TPP-23337	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR3	DNA	配列番号 196
TPP-23337	TPP-15370 の組換え変異体	重鎖	PRT	配列番号 197
TPP-23337	TPP-15370 の組換え変異体	軽鎖	PRT	配列番号 198
TPP-23337	TPP-15370 の組換え変異体	重鎖	DNA	配列番号 199
TPP-23337	TPP-15370 の組換え変異体	軽鎖	DNA	配列番号 200
TPP-23338	TPP-15370 の組換え変異体	VH	PRT	配列番号 201
TPP-23338	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR1	PRT	配列番号 202
TPP-23338	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR2	PRT	配列番号 203
TPP-23338	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR3	PRT	配列番号 204
TPP-23338	TPP-15370 の組換え変異体	VL	PRT	配列番号 205
TPP-23338	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR1	PRT	配列番号 206
TPP-23338	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR2	PRT	配列番号 207
TPP-23338	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR3	PRT	配列番号 208
TPP-23338	TPP-15370 の組換え変異体	VH	DNA	配列番号 209

10

20

30

40

50

TPP-23338	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR1	DNA	配列番号 210
TPP-23338	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR2	DNA	配列番号 211
TPP-23338	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR3	DNA	配列番号 212
TPP-23338	TPP-15370 の組換え変異体	VL	DNA	配列番号 213
TPP-23338	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR1	DNA	配列番号 214
TPP-23338	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR2	DNA	配列番号 215
TPP-23338	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR3	DNA	配列番号 216
TPP-23338	TPP-15370 の組換え変異体	重鎖	PRT	配列番号 217
TPP-23338	TPP-15370 の組換え変異体	軽鎖	PRT	配列番号 218
TPP-23338	TPP-15370 の組換え変異体	重鎖	DNA	配列番号 219
TPP-23338	TPP-15370 の組換え変異体	軽鎖	DNA	配列番号 220
TPP-23340	TPP-15370 の組換え変異体	VH	PRT	配列番号 221
TPP-23340	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR1	PRT	配列番号 222
TPP-23340	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR2	PRT	配列番号 223
TPP-23340	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR3	PRT	配列番号 224
TPP-23340	TPP-15370 の組換え変異体	VL	PRT	配列番号 225
TPP-23340	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR1	PRT	配列番号 226
TPP-23340	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR2	PRT	配列番号 227
TPP-23340	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR3	PRT	配列番号 228
TPP-23340	TPP-15370 の組換え変異体	VH	DNA	配列番号 229
TPP-23340	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR1	DNA	配列番号 230
TPP-23340	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR2	DNA	配列番号 231
TPP-23340	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR3	DNA	配列番号 232
TPP-23340	TPP-15370 の組換え変異体	VL	DNA	配列番号 233
TPP-23340	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR1	DNA	配列番号 234
TPP-23340	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR2	DNA	配列番号 235
TPP-23340	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR3	DNA	配列番号 236
TPP-23340	TPP-15370 の組換え変異体	重鎖	PRT	配列番号 237
TPP-23340	TPP-15370 の組換え変異体	軽鎖	PRT	配列番号 238
TPP-23340	TPP-15370 の組換え変異体	重鎖	DNA	配列番号 239
TPP-23340	TPP-15370 の組換え変異体	軽鎖	DNA	配列番号 240
TPP-23341	TPP-15370 の組換え変異体	VH	PRT	配列番号 241
TPP-23341	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR1	PRT	配列番号 242
TPP-23341	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR2	PRT	配列番号 243
TPP-23341	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR3	PRT	配列番号 244
TPP-23341	TPP-15370 の組換え変異体	VL	PRT	配列番号 245
TPP-23341	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR1	PRT	配列番号 246
TPP-23341	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR2	PRT	配列番号 247
TPP-23341	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR3	PRT	配列番号 248
TPP-23341	TPP-15370 の組換え変異体	VH	DNA	配列番号 249
TPP-23341	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR1	DNA	配列番号 250
TPP-23341	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR2	DNA	配列番号 251
TPP-23341	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR3	DNA	配列番号 252
TPP-23341	TPP-15370 の組換え変異体	VL	DNA	配列番号 253

10

20

30

40

50

TPP-23341	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR1	DNA	配列番号 254
TPP-23341	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR2	DNA	配列番号 255
TPP-23341	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR3	DNA	配列番号 256
TPP-23341	TPP-15370 の組換え変異体	重鎖	PRT	配列番号 257
TPP-23341	TPP-15370 の組換え変異体	軽鎖	PRT	配列番号 258
TPP-23341	TPP-15370 の組換え変異体	重鎖	DNA	配列番号 259
TPP-23341	TPP-15370 の組換え変異体	軽鎖	DNA	配列番号 260
TPP-23345	TPP-15370 の組換え変異体	VH	PRT	配列番号 261
TPP-23345	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR1	PRT	配列番号 262
TPP-23345	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR2	PRT	配列番号 263
TPP-23345	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR3	PRT	配列番号 264
TPP-23345	TPP-15370 の組換え変異体	VL	PRT	配列番号 265
TPP-23345	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR1	PRT	配列番号 266
TPP-23345	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR2	PRT	配列番号 267
TPP-23345	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR3	PRT	配列番号 268
TPP-23345	TPP-15370 の組換え変異体	VH	DNA	配列番号 269
TPP-23345	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR1	DNA	配列番号 270
TPP-23345	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR2	DNA	配列番号 271
TPP-23345	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR3	DNA	配列番号 272
TPP-23345	TPP-15370 の組換え変異体	VL	DNA	配列番号 273
TPP-23345	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR1	DNA	配列番号 274
TPP-23345	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR2	DNA	配列番号 275
TPP-23345	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR3	DNA	配列番号 276
TPP-23345	TPP-15370 の組換え変異体	重鎖	PRT	配列番号 277
TPP-23345	TPP-15370 の組換え変異体	軽鎖	PRT	配列番号 278
TPP-23345	TPP-15370 の組換え変異体	重鎖	DNA	配列番号 279
TPP-23345	TPP-15370 の組換え変異体	軽鎖	DNA	配列番号 280
TPP-23346	TPP-15370 の組換え変異体	VH	PRT	配列番号 281
TPP-23346	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR1	PRT	配列番号 282
TPP-23346	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR2	PRT	配列番号 283
TPP-23346	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR3	PRT	配列番号 284
TPP-23346	TPP-15370 の組換え変異体	VL	PRT	配列番号 285
TPP-23346	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR1	PRT	配列番号 286
TPP-23346	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR2	PRT	配列番号 287
TPP-23346	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR3	PRT	配列番号 288
TPP-23346	TPP-15370 の組換え変異体	VH	DNA	配列番号 289
TPP-23346	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR1	DNA	配列番号 290
TPP-23346	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR2	DNA	配列番号 291
TPP-23346	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR3	DNA	配列番号 292
TPP-23346	TPP-15370 の組換え変異体	VL	DNA	配列番号 293
TPP-23346	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR1	DNA	配列番号 294
TPP-23346	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR2	DNA	配列番号 295
TPP-23346	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR3	DNA	配列番号 296
TPP-23346	TPP-15370 の組換え変異体	重鎖	PRT	配列番号 297

10

20

30

40

50

TPP-23346	TPP-15370 の組換え変異体	軽鎖	PRT	配列番号 298
TPP-23346	TPP-15370 の組換え変異体	重鎖	DNA	配列番号 299
TPP-23346	TPP-15370 の組換え変異体	軽鎖	DNA	配列番号 300
TPP-23347	TPP-15370 の組換え変異体	VH	PRT	配列番号 301
TPP-23347	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR1	PRT	配列番号 302
TPP-23347	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR2	PRT	配列番号 303
TPP-23347	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR3	PRT	配列番号 304
TPP-23347	TPP-15370 の組換え変異体	VL	PRT	配列番号 305
TPP-23347	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR1	PRT	配列番号 306
TPP-23347	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR2	PRT	配列番号 307
TPP-23347	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR3	PRT	配列番号 308
TPP-23347	TPP-15370 の組換え変異体	VH	DNA	配列番号 309
TPP-23347	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR1	DNA	配列番号 310
TPP-23347	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR2	DNA	配列番号 311
TPP-23347	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR3	DNA	配列番号 312
TPP-23347	TPP-15370 の組換え変異体	VL	DNA	配列番号 313
TPP-23347	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR1	DNA	配列番号 314
TPP-23347	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR2	DNA	配列番号 315
TPP-23347	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR3	DNA	配列番号 316
TPP-23347	TPP-15370 の組換え変異体	重鎖	PRT	配列番号 317
TPP-23347	TPP-15370 の組換え変異体	軽鎖	PRT	配列番号 318
TPP-23347	TPP-15370 の組換え変異体	重鎖	DNA	配列番号 319
TPP-23347	TPP-15370 の組換え変異体	軽鎖	DNA	配列番号 320
TPP-23373	TPP-15370 の組換え変異体	VH	PRT	配列番号 321
TPP-23373	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR1	PRT	配列番号 322
TPP-23373	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR2	PRT	配列番号 323
TPP-23373	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR3	PRT	配列番号 324
TPP-23373	TPP-15370 の組換え変異体	VL	PRT	配列番号 325
TPP-23373	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR1	PRT	配列番号 326
TPP-23373	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR2	PRT	配列番号 327
TPP-23373	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR3	PRT	配列番号 328
TPP-23373	TPP-15370 の組換え変異体	VH	DNA	配列番号 329
TPP-23373	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR1	DNA	配列番号 330
TPP-23373	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR2	DNA	配列番号 331
TPP-23373	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR3	DNA	配列番号 332
TPP-23373	TPP-15370 の組換え変異体	VL	DNA	配列番号 333
TPP-23373	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR1	DNA	配列番号 334
TPP-23373	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR2	DNA	配列番号 335
TPP-23373	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR3	DNA	配列番号 336
TPP-23373	TPP-15370 の組換え変異体	重鎖	PRT	配列番号 337
TPP-23373	TPP-15370 の組換え変異体	軽鎖	PRT	配列番号 338
TPP-23373	TPP-15370 の組換え変異体	重鎖	DNA	配列番号 339
TPP-23373	TPP-15370 の組換え変異体	軽鎖	DNA	配列番号 340
TPP-23374	TPP-15370 の組換え変異体	VH	PRT	配列番号 341

10

20

30

40

50

TPP-23374	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR1	PRT	配列番号 342
TPP-23374	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR2	PRT	配列番号 343
TPP-23374	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR3	PRT	配列番号 344
TPP-23374	TPP-15370 の組換え変異体	VL	PRT	配列番号 345
TPP-23374	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR1	PRT	配列番号 346
TPP-23374	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR2	PRT	配列番号 347
TPP-23374	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR3	PRT	配列番号 348
TPP-23374	TPP-15370 の組換え変異体	VH	DNA	配列番号 349
TPP-23374	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR1	DNA	配列番号 350
TPP-23374	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR2	DNA	配列番号 351
TPP-23374	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR3	DNA	配列番号 352
TPP-23374	TPP-15370 の組換え変異体	VL	DNA	配列番号 353
TPP-23374	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR1	DNA	配列番号 354
TPP-23374	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR2	DNA	配列番号 355
TPP-23374	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR3	DNA	配列番号 356
TPP-23374	TPP-15370 の組換え変異体	重鎖	PRT	配列番号 357
TPP-23374	TPP-15370 の組換え変異体	軽鎖	PRT	配列番号 358
TPP-23374	TPP-15370 の組換え変異体	重鎖	DNA	配列番号 359
TPP-23374	TPP-15370 の組換え変異体	軽鎖	DNA	配列番号 360
TPP-23375	TPP-15370 の組換え変異体	VH	PRT	配列番号 361
TPP-23375	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR1	PRT	配列番号 362
TPP-23375	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR2	PRT	配列番号 363
TPP-23375	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR3	PRT	配列番号 364
TPP-23375	TPP-15370 の組換え変異体	VL	PRT	配列番号 365
TPP-23375	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR1	PRT	配列番号 366
TPP-23375	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR2	PRT	配列番号 367
TPP-23375	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR3	PRT	配列番号 368
TPP-23375	TPP-15370 の組換え変異体	VH	DNA	配列番号 369
TPP-23375	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR1	DNA	配列番号 370
TPP-23375	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR2	DNA	配列番号 371
TPP-23375	TPP-15370 の組換え変異体	HCDR3	DNA	配列番号 372
TPP-23375	TPP-15370 の組換え変異体	VL	DNA	配列番号 373
TPP-23375	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR1	DNA	配列番号 374
TPP-23375	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR2	DNA	配列番号 375
TPP-23375	TPP-15370 の組換え変異体	LCDR3	DNA	配列番号 376
TPP-23375	TPP-15370 の組換え変異体	重鎖	PRT	配列番号 377
TPP-23375	TPP-15370 の組換え変異体	軽鎖	PRT	配列番号 378
TPP-23375	TPP-15370 の組換え変異体	重鎖	DNA	配列番号 379
TPP-23375	TPP-15370 の組換え変異体	軽鎖	DNA	配列番号 380
TPP-25064	TPP-15374 の組換え変異体	VH	PRT	配列番号 381
TPP-25064	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR1	PRT	配列番号 382
TPP-25064	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR2	PRT	配列番号 383
TPP-25064	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR3	PRT	配列番号 384
TPP-25064	TPP-15374 の組換え変異体	VL	PRT	配列番号 385

10

20

30

40

50

TPP-25064	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR1	PRT	配列番号 386
TPP-25064	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR2	PRT	配列番号 387
TPP-25064	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR3	PRT	配列番号 388
TPP-25064	TPP-15374 の組換え変異体	VH	DNA	配列番号 389
TPP-25064	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR1	DNA	配列番号 390
TPP-25064	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR2	DNA	配列番号 391
TPP-25064	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR3	DNA	配列番号 392
TPP-25064	TPP-15374 の組換え変異体	VL	DNA	配列番号 393
TPP-25064	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR1	DNA	配列番号 394
TPP-25064	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR2	DNA	配列番号 395
TPP-25064	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR3	DNA	配列番号 396
TPP-25064	TPP-15374 の組換え変異体	重鎖	PRT	配列番号 397
TPP-25064	TPP-15374 の組換え変異体	軽鎖	PRT	配列番号 398
TPP-25064	TPP-15374 の組換え変異体	重鎖	DNA	配列番号 399
TPP-25064	TPP-15374 の組換え変異体	軽鎖	DNA	配列番号 400
TPP-25224	TPP-15374 の組換え変異体	VH	PRT	配列番号 401
TPP-25224	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR1	PRT	配列番号 402
TPP-25224	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR2	PRT	配列番号 403
TPP-25224	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR3	PRT	配列番号 404
TPP-25224	TPP-15374 の組換え変異体	VL	PRT	配列番号 405
TPP-25224	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR1	PRT	配列番号 406
TPP-25224	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR2	PRT	配列番号 407
TPP-25224	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR3	PRT	配列番号 408
TPP-25224	TPP-15374 の組換え変異体	VH	DNA	配列番号 409
TPP-25224	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR1	DNA	配列番号 410
TPP-25224	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR2	DNA	配列番号 411
TPP-25224	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR3	DNA	配列番号 412
TPP-25224	TPP-15374 の組換え変異体	VL	DNA	配列番号 413
TPP-25224	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR1	DNA	配列番号 414
TPP-25224	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR2	DNA	配列番号 415
TPP-25224	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR3	DNA	配列番号 416
TPP-25224	TPP-15374 の組換え変異体	重鎖	PRT	配列番号 417
TPP-25224	TPP-15374 の組換え変異体	軽鎖	PRT	配列番号 418
TPP-25224	TPP-15374 の組換え変異体	重鎖	DNA	配列番号 419
TPP-25224	TPP-15374 の組換え変異体	軽鎖	DNA	配列番号 420
TPP-25248	TPP-15374 の組換え変異体	VH	PRT	配列番号 421
TPP-25248	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR1	PRT	配列番号 422
TPP-25248	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR2	PRT	配列番号 423
TPP-25248	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR3	PRT	配列番号 424
TPP-25248	TPP-15374 の組換え変異体	VL	PRT	配列番号 425
TPP-25248	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR1	PRT	配列番号 426
TPP-25248	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR2	PRT	配列番号 427
TPP-25248	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR3	PRT	配列番号 428
TPP-25248	TPP-15374 の組換え変異体	VH	DNA	配列番号 429

10

20

30

40

50

TPP-25248	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR1	DNA	配列番号 430
TPP-25248	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR2	DNA	配列番号 431
TPP-25248	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR3	DNA	配列番号 432
TPP-25248	TPP-15374 の組換え変異体	VL	DNA	配列番号 433
TPP-25248	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR1	DNA	配列番号 434
TPP-25248	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR2	DNA	配列番号 435
TPP-25248	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR3	DNA	配列番号 436
TPP-25248	TPP-15374 の組換え変異体	重鎖	PRT	配列番号 437
TPP-25248	TPP-15374 の組換え変異体	軽鎖	PRT	配列番号 438
TPP-25248	TPP-15374 の組換え変異体	重鎖	DNA	配列番号 439
TPP-25248	TPP-15374 の組換え変異体	軽鎖	DNA	配列番号 440
TPP-25255	TPP-15374 の組換え変異体	VH	PRT	配列番号 441
TPP-25255	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR1	PRT	配列番号 442
TPP-25255	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR2	PRT	配列番号 443
TPP-25255	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR3	PRT	配列番号 444
TPP-25255	TPP-15374 の組換え変異体	VL	PRT	配列番号 445
TPP-25255	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR1	PRT	配列番号 446
TPP-25255	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR2	PRT	配列番号 447
TPP-25255	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR3	PRT	配列番号 448
TPP-25255	TPP-15374 の組換え変異体	VH	DNA	配列番号 449
TPP-25255	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR1	DNA	配列番号 450
TPP-25255	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR2	DNA	配列番号 451
TPP-25255	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR3	DNA	配列番号 452
TPP-25255	TPP-15374 の組換え変異体	VL	DNA	配列番号 453
TPP-25255	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR1	DNA	配列番号 454
TPP-25255	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR2	DNA	配列番号 455
TPP-25255	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR3	DNA	配列番号 456
TPP-25255	TPP-15374 の組換え変異体	重鎖	PRT	配列番号 457
TPP-25255	TPP-15374 の組換え変異体	軽鎖	PRT	配列番号 458
TPP-25255	TPP-15374 の組換え変異体	重鎖	DNA	配列番号 459
TPP-25255	TPP-15374 の組換え変異体	軽鎖	DNA	配列番号 460
TPP-25256	TPP-15374 の組換え変異体	VH	PRT	配列番号 461
TPP-25256	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR1	PRT	配列番号 462
TPP-25256	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR2	PRT	配列番号 463
TPP-25256	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR3	PRT	配列番号 464
TPP-25256	TPP-15374 の組換え変異体	VL	PRT	配列番号 465
TPP-25256	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR1	PRT	配列番号 466
TPP-25256	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR2	PRT	配列番号 467
TPP-25256	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR3	PRT	配列番号 468
TPP-25256	TPP-15374 の組換え変異体	VH	DNA	配列番号 469
TPP-25256	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR1	DNA	配列番号 470
TPP-25256	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR2	DNA	配列番号 471
TPP-25256	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR3	DNA	配列番号 472
TPP-25256	TPP-15374 の組換え変異体	VL	DNA	配列番号 473

10

20

30

40

50

TPP-25256	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR1	DNA	配列番号 474
TPP-25256	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR2	DNA	配列番号 475
TPP-25256	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR3	DNA	配列番号 476
TPP-25256	TPP-15374 の組換え変異体	重鎖	PRT	配列番号 477
TPP-25256	TPP-15374 の組換え変異体	軽鎖	PRT	配列番号 478
TPP-25256	TPP-15374 の組換え変異体	重鎖	DNA	配列番号 479
TPP-25256	TPP-15374 の組換え変異体	軽鎖	DNA	配列番号 480
TPP-25257	TPP-15374 の組換え変異体	VH	PRT	配列番号 481
TPP-25257	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR1	PRT	配列番号 482
TPP-25257	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR2	PRT	配列番号 483
TPP-25257	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR3	PRT	配列番号 484
TPP-25257	TPP-15374 の組換え変異体	VL	PRT	配列番号 485
TPP-25257	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR1	PRT	配列番号 486
TPP-25257	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR2	PRT	配列番号 487
TPP-25257	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR3	PRT	配列番号 488
TPP-25257	TPP-15374 の組換え変異体	VH	DNA	配列番号 489
TPP-25257	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR1	DNA	配列番号 490
TPP-25257	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR2	DNA	配列番号 491
TPP-25257	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR3	DNA	配列番号 492
TPP-25257	TPP-15374 の組換え変異体	VL	DNA	配列番号 493
TPP-25257	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR1	DNA	配列番号 494
TPP-25257	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR2	DNA	配列番号 495
TPP-25257	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR3	DNA	配列番号 496
TPP-25257	TPP-15374 の組換え変異体	重鎖	PRT	配列番号 497
TPP-25257	TPP-15374 の組換え変異体	軽鎖	PRT	配列番号 498
TPP-25257	TPP-15374 の組換え変異体	重鎖	DNA	配列番号 499
TPP-25257	TPP-15374 の組換え変異体	軽鎖	DNA	配列番号 500
TPP-25448	TPP-15374 の組換え変異体	VH	PRT	配列番号 501
TPP-25448	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR1	PRT	配列番号 502
TPP-25448	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR2	PRT	配列番号 503
TPP-25448	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR3	PRT	配列番号 504
TPP-25448	TPP-15374 の組換え変異体	VL	PRT	配列番号 505
TPP-25448	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR1	PRT	配列番号 506
TPP-25448	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR2	PRT	配列番号 507
TPP-25448	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR3	PRT	配列番号 508
TPP-25448	TPP-15374 の組換え変異体	VH	DNA	配列番号 509
TPP-25448	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR1	DNA	配列番号 510
TPP-25448	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR2	DNA	配列番号 511
TPP-25448	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR3	DNA	配列番号 512
TPP-25448	TPP-15374 の組換え変異体	VL	DNA	配列番号 513
TPP-25448	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR1	DNA	配列番号 514
TPP-25448	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR2	DNA	配列番号 515
TPP-25448	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR3	DNA	配列番号 516
TPP-25448	TPP-15374 の組換え変異体	重鎖	PRT	配列番号 517

10

20

30

40

50

TPP-25448	TPP-15374 の組換え変異体	軽鎖	PRT	配列番号 518
TPP-25448	TPP-15374 の組換え変異体	重鎖	DNA	配列番号 519
TPP-25448	TPP-15374 の組換え変異体	軽鎖	DNA	配列番号 520
TPP-25497	TPP-15374 の組換え変異体	VH	PRT	配列番号 521
TPP-25497	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR1	PRT	配列番号 522
TPP-25497	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR2	PRT	配列番号 523
TPP-25497	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR3	PRT	配列番号 524
TPP-25497	TPP-15374 の組換え変異体	VL	PRT	配列番号 525
TPP-25497	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR1	PRT	配列番号 526
TPP-25497	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR2	PRT	配列番号 527
TPP-25497	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR3	PRT	配列番号 528
TPP-25497	TPP-15374 の組換え変異体	VH	DNA	配列番号 529
TPP-25497	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR1	DNA	配列番号 530
TPP-25497	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR2	DNA	配列番号 531
TPP-25497	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR3	DNA	配列番号 532
TPP-25497	TPP-15374 の組換え変異体	VL	DNA	配列番号 533
TPP-25497	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR1	DNA	配列番号 534
TPP-25497	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR2	DNA	配列番号 535
TPP-25497	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR3	DNA	配列番号 536
TPP-25497	TPP-15374 の組換え変異体	重鎖	PRT	配列番号 537
TPP-25497	TPP-15374 の組換え変異体	軽鎖	PRT	配列番号 538
TPP-25497	TPP-15374 の組換え変異体	重鎖	DNA	配列番号 539
TPP-25497	TPP-15374 の組換え変異体	軽鎖	DNA	配列番号 540
TPP-25655	TPP-15374 の組換え変異体	VH	PRT	配列番号 541
TPP-25655	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR1	PRT	配列番号 542
TPP-25655	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR2	PRT	配列番号 543
TPP-25655	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR3	PRT	配列番号 544
TPP-25655	TPP-15374 の組換え変異体	VL	PRT	配列番号 545
TPP-25655	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR1	PRT	配列番号 546
TPP-25655	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR2	PRT	配列番号 547
TPP-25655	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR3	PRT	配列番号 548
TPP-25655	TPP-15374 の組換え変異体	VH	DNA	配列番号 549
TPP-25655	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR1	DNA	配列番号 550
TPP-25655	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR2	DNA	配列番号 551
TPP-25655	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR3	DNA	配列番号 552
TPP-25655	TPP-15374 の組換え変異体	VL	DNA	配列番号 553
TPP-25655	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR1	DNA	配列番号 554
TPP-25655	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR2	DNA	配列番号 555
TPP-25655	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR3	DNA	配列番号 556
TPP-25655	TPP-15374 の組換え変異体	重鎖	PRT	配列番号 557
TPP-25655	TPP-15374 の組換え変異体	軽鎖	PRT	配列番号 558
TPP-25655	TPP-15374 の組換え変異体	重鎖	DNA	配列番号 559
TPP-25655	TPP-15374 の組換え変異体	軽鎖	DNA	配列番号 560
TPP-26111	TPP-15374 の組換え変異体	VH	PRT	配列番号 561

10

20

30

40

50

TPP-26111	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR1	PRT	配列番号 562
TPP-26111	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR2	PRT	配列番号 563
TPP-26111	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR3	PRT	配列番号 564
TPP-26111	TPP-15374 の組換え変異体	VL	PRT	配列番号 565
TPP-26111	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR1	PRT	配列番号 566
TPP-26111	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR2	PRT	配列番号 567
TPP-26111	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR3	PRT	配列番号 568
TPP-26111	TPP-15374 の組換え変異体	VH	DNA	配列番号 569
TPP-26111	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR1	DNA	配列番号 570
TPP-26111	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR2	DNA	配列番号 571
TPP-26111	TPP-15374 の組換え変異体	HCDR3	DNA	配列番号 572
TPP-26111	TPP-15374 の組換え変異体	VL	DNA	配列番号 573
TPP-26111	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR1	DNA	配列番号 574
TPP-26111	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR2	DNA	配列番号 575
TPP-26111	TPP-15374 の組換え変異体	LCDR3	DNA	配列番号 576
TPP-26111	TPP-15374 の組換え変異体	重鎖	PRT	配列番号 577
TPP-26111	TPP-15374 の組換え変異体	軽鎖	PRT	配列番号 578
TPP-26111	TPP-15374 の組換え変異体	重鎖	DNA	配列番号 579
TPP-26111	TPP-15374 の組換え変異体	軽鎖	DNA	配列番号 580
TPP-13211	huSema3a_FXaFc	鎖 1	PRT	配列番号 581
TPP-19068	ヒト Sema3a_FXaHis6	鎖 1	PRT	配列番号 582
TPP-19069	マウス Sema3a_FXaHis6	鎖 1	PRT	配列番号 583
TPP-19120	ラット-Sema3a_FXaHis6	鎖 1	PRT	配列番号 584
TPP-19121	イス-Sema3a_FXaHis6	鎖 1	PRT	配列番号 585
TPP-19122	カニクイザル-Sema3a_FXaHis6	鎖 1	PRT	配列番号 586
TPP-20176	ブタ Sema3A_FXaHis6	鎖 1	PRT	配列番号 587
TPP-30788	Böhringer (BI)クローン I	VH	PRT	配列番号 800
TPP-30788	Böhringer (BI)クローン I	HCDR1	PRT	配列番号 801
TPP-30788	Böhringer (BI)クローン I	HCDR2	PRT	配列番号 802
TPP-30788	Böhringer (BI)クローン I	HCDR3	PRT	配列番号 803
TPP-30788	Böhringer (BI)クローン I	VL	PRT	配列番号 804
TPP-30788	Böhringer (BI)クローン I	LCDR1	PRT	配列番号 805
TPP-30788	Böhringer (BI)クローン I	LCDR2	PRT	配列番号 806
TPP-30788	Böhringer (BI)クローン I	LCDR3	PRT	配列番号 807
TPP-30788	Böhringer (BI)クローン I	VH	DNA	配列番号 808
TPP-30788	Böhringer (BI)クローン I	VL	DNA	配列番号 809
TPP-30788	Böhringer (BI)クローン I	重鎖	PRT	配列番号 810
TPP-30788	Böhringer (BI)クローン I	軽鎖	PRT	配列番号 811
TPP-30788	Böhringer (BI)クローン I	重鎖	DNA	配列番号 812
TPP-30788	Böhringer (BI)クローン I	軽鎖	DNA	配列番号 813
TPP-30789	Böhringer (BI)クローン II	VH	PRT	配列番号 814
TPP-30789	Böhringer (BI)クローン II	HCDR1	PRT	配列番号 815
TPP-30789	Böhringer (BI)クローン II	HCDR2	PRT	配列番号 816
TPP-30789	Böhringer (BI)クローン II	HCDR3	PRT	配列番号 817

10

20

30

40

50

TPP-30789	Böhringer (BI) クローン II	VL	PRT	配列番号 818
TPP-30789	Böhringer (BI) クローン II	LCDR1	PRT	配列番号 819
TPP-30789	Böhringer (BI) クローン II	LCDR2	PRT	配列番号 820
TPP-30789	Böhringer (BI) クローン II	LCDR3	PRT	配列番号 821
TPP-30789	Böhringer (BI) クローン II	VH	DNA	配列番号 822
TPP-30789	Böhringer (BI) クローン II	VL	DNA	配列番号 823
TPP-30789	Böhringer (BI) クローン II	重鎖	PRT	配列番号 824
TPP-30789	Böhringer (BI) クローン II	軽鎖	PRT	配列番号 825
TPP-30789	Böhringer (BI) クローン II	重鎖	DNA	配列番号 826
TPP-30789	Böhringer (BI) クローン II	軽鎖	DNA	配列番号 827
TPP-30790	Böhringer (BI) クローン III	VH	PRT	配列番号 828
TPP-30790	Böhringer (BI) クローン III	HCDR1	PRT	配列番号 829
TPP-30790	Böhringer (BI) クローン III	HCDR2	PRT	配列番号 830
TPP-30790	Böhringer (BI) クローン III	HCDR3	PRT	配列番号 831
TPP-30790	Böhringer (BI) クローン III	VL	PRT	配列番号 832
TPP-30790	Böhringer (BI) クローン III	LCDR1	PRT	配列番号 833
TPP-30790	Böhringer (BI) クローン III	LCDR2	PRT	配列番号 834
TPP-30790	Böhringer (BI) クローン III	LCDR3	PRT	配列番号 835
TPP-30790	Böhringer (BI) クローン III	VH	DNA	配列番号 836
TPP-30790	Böhringer (BI) クローン III	VL	DNA	配列番号 837
TPP-30790	Böhringer (BI) クローン III	重鎖	PRT	配列番号 838
TPP-30790	Böhringer (BI) クローン III	軽鎖	PRT	配列番号 839
TPP-30790	Böhringer (BI) クローン III	重鎖	DNA	配列番号 840
TPP-30790	Böhringer (BI) クローン III	軽鎖	DNA	配列番号 841
TPP-30791	Böhringer (BI) クローン IV	VH	PRT	配列番号 842
TPP-30791	Böhringer (BI) クローン IV	HCDR1	PRT	配列番号 843
TPP-30791	Böhringer (BI) クローン IV	HCDR2	PRT	配列番号 844
TPP-30791	Böhringer (BI) クローン IV	HCDR3	PRT	配列番号 845
TPP-30791	Böhringer (BI) クローン IV	VL	PRT	配列番号 846
TPP-30791	Böhringer (BI) クローン IV	LCDR1	PRT	配列番号 847
TPP-30791	Böhringer (BI) クローン IV	LCDR2	PRT	配列番号 848
TPP-30791	Böhringer (BI) クローン IV	LCDR3	PRT	配列番号 849
TPP-30791	Böhringer (BI) クローン IV	VH	DNA	配列番号 850
TPP-30791	Böhringer (BI) クローン IV	VL	DNA	配列番号 851
TPP-30791	Böhringer (BI) クローン IV	重鎖	PRT	配列番号 852
TPP-30791	Böhringer (BI) クローン IV	軽鎖	PRT	配列番号 853
TPP-30791	Böhringer (BI) クローン IV	重鎖	DNA	配列番号 854
TPP-30791	Böhringer (BI) クローン IV	軽鎖	DNA	配列番号 855
TPP-30792	3H4 (Ramot) クローン I	VH	PRT	配列番号 856
TPP-30792	3H4 (Ramot) クローン I	HCDR1	PRT	配列番号 857
TPP-30792	3H4 (Ramot) クローン I	HCDR2	PRT	配列番号 858
TPP-30792	3H4 (Ramot) クローン I	HCDR3	PRT	配列番号 859
TPP-30792	3H4 (Ramot) クローン I	VL	PRT	配列番号 860
TPP-30792	3H4 (Ramot) クローン I	LCDR1	PRT	配列番号 861

10

20

30

40

50

TPP-30792	3H4 (Ramot) クローン I	LCDR2	PRT	配列番号 862
TPP-30792	3H4 (Ramot) クローン I	LCDR3	PRT	配列番号 863
TPP-30792	3H4 (Ramot) クローン I	VH	DNA	配列番号 864
TPP-30792	3H4 (Ramot) クローン I	VL	DNA	配列番号 865
TPP-30792	3H4 (Ramot) クローン I	重鎖	PRT	配列番号 866
TPP-30792	3H4 (Ramot) クローン I	軽鎖	PRT	配列番号 867
TPP-30792	3H4 (Ramot) クローン I	重鎖	DNA	配列番号 868
TPP-30792	3H4 (Ramot) クローン I	軽鎖	DNA	配列番号 869
TPP-31357	3H4 Univ Ramot の Fab	VH	PRT	配列番号 870
TPP-31357	3H4 Univ Ramot の Fab	HCDR1	PRT	配列番号 871
TPP-31357	3H4 Univ Ramot の Fab	HCDR2	PRT	配列番号 872
TPP-31357	3H4 Univ Ramot の Fab	HCDR3	PRT	配列番号 873
TPP-31357	3H4 Univ Ramot の Fab	VL	PRT	配列番号 874
TPP-31357	3H4 Univ Ramot の Fab	LCDR1	PRT	配列番号 875
TPP-31357	3H4 Univ Ramot の Fab	LCDR2	PRT	配列番号 876
TPP-31357	3H4 Univ Ramot の Fab	LCDR3	PRT	配列番号 877
TPP-31357	3H4 Univ Ramot の Fab	VH	DNA	配列番号 878
TPP-31357	3H4 Univ Ramot の Fab	VL	DNA	配列番号 879
TPP-31357	3H4 Univ Ramot の Fab	重鎖	PRT	配列番号 880
TPP-31357	3H4 Univ Ramot の Fab	軽鎖	PRT	配列番号 881
TPP-31357	3H4 Univ Ramot の Fab	重鎖	DNA	配列番号 882
TPP-31357	3H4 Univ Ramot の Fab	軽鎖	DNA	配列番号 883

10

20

30

40

50

【表 19】

表 1A: それぞれの配列番号で表 1 に記載されている本発明による抗体の対応アミノ酸配列および核酸配列。配列番号 581～587 は、ホモ・サピエンス (*Homo sapiens*) (配列番号 581、582)、ハツカネズミ (*Mus Musculus*) (配列番号 583)、ドブネズミ (*Rattus norvegicus*) (配列番号 584)、カニスルプス・ファミアリス (*Canis lupus familiaris*) (配列番号 585)、カニクイザル (*Macaca fascicularis*) (配列番号 586)、サス・スクロファ (*Sus scrofa*) (配列番号 587) に由来する対応 Sema3A タンパク質配列である。

配列番号	配列型	配列
1	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWVRQAPGKGLEWVAGIDDDGDS DTRYAPAVKGRATISRDN SKNTVY LQMNSLRAEDTAVYYCAKHTGIGANSAGSIDAWGQGT LVTVSS
2	PRT	SYPMG
3	PRT	GIDDDGDS DTRYAPAVKG
4	PRT	HTGIGANSAGSIDA
5	PRT	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGGSYTG SYYYGWYQQKPGQAPVTVIYYNNKRPSDIPERFSGSLSGTTNTLTISGVQAEDEADYYCGSADNSGDAFGTGTKVTVL
6	PRT	SGGGSYTG SYYYG
7	PRT	YNNKRPS
8	PRT	GSADNSGDA
9	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTATCCTATGGGCTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGGCCGGCATCGACGACGATGGCGATAGCGATACAAAGATACGCCCTGCCGTGAAGGGCAGAGCCACCATCTCCAGAGACAACAGCAAGAACACCGTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCCAAGCACACAGGCATCGGGCGCCAATTCTGCCGGCTCTATTGATGCCTGGGGCCAGGGAACACTGGTCACAGTTCTTCA
10	DNA	AGCTATCTATGGGC
11	DNA	GGCATCGACGACGATGGCGATAGCGATACAAGATACGCCCCTGCCGTGAAGGGC
12	DNA	CACACAGGCATCGGCGCCAATTCTGCCGGCTCTATTGATGCC
13	DNA	AGCTATGAGCTGACACAGCCTCCAAGCGTGTCCTGGACAGACCGCCAGAATCATGTAGCGGCGGAGGCAGCTACACCGCAGCTACTACTATGGCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGACAGGCCCTGTGACCGTGATCTACTACAACAACAAGCGGCCAGCGACATCCCCGAGAGATTTTCTGGCTCTCTGAGCGGCACCAACACACTGACAATCTCTGGCGTGCAGGCCGAGGACGAGGCCGATTACTATTGTGCGAGCGCGGATAATAGCGGCGACGCCCTTTGGCACCGGCACCAAAGTTACAGTGCTA
14	DNA	AGCGGCGGAGGCAGCTACACCGGCAGCTACTACTATGGC
15	DNA	TACAACAACAAGCGGCCAGC
16	DNA	GGCAGCGCCGATAATAGCGGCGACGCC
17	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWVRQAPGKGLEWVAGIDDDGDS DTRYAPAVKGRATISRDN SKNTVY LQMNSLRAEDTAVYYCAKHTGIGANSAGSIDAWGQGT LVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
18	PRT	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGGSYTG SYYYGWYQQKPGQAPVTVIYYNNKRPSDIPERFSGSLSGTTNTLTISGVQAEDEADYYCGSADNSGDAFGTGKVTVLGOPKAAPS VTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRYSYQVTHEGSTVEKTVAPTECS
19	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTATCCTATGGGCTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGGCCGGCATCGACGACGATGGCGATAGCGATACAAAGATACGCCCTGCCGTGAAGGGCAGAGCCACCATCTCCAGAGACAACAGCAAGAACACCGTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCCAAGCACACAGGCATCGGGCGCCAATTCTGCCGGCTCTATTGATGCCTGGGGCCAGGGAACACTGGTCACAGTTCTTCAGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTCCCTCTGGCCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGT

10

20

30

40

50

		CCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAG CGGCCGTGACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTCCCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAACCAACGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCA AGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCTGCCCCGAACTGCTGGGAGGCCCT TCCGTGTTCTGTTCCTCCCAAGGCCAAGGACACCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGT GACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTG GACGGCGTGGAAAGTGCAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGGAACAGTACAACAGCACCC TACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGTGACACAGGACTGGCTGAACGGCAAGAGTACA AGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCTGCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAA GGGCCAGCCCCGCAACCCAGGTGTACACACTGCCCCAAGCAGGGACGAGCTGACCAAG AACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATG GGAGAGCAACGGCCAGCCCAGACAACACTACAAGACCACCCCTGTGCTGGACAGCGAC GGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACG TGTTACGTGACGCTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAG CTGAGCCCTGGC
20	DNA	AGCTATGAGCTGACACAGCCTCCAAGCGTGTCCGTGTCTCTGGACAGACCGCCAGAATCA CATGTAGCGCGGAGGCAGCTACACCGGCAGCTACTACTATGGCTGGTATCAGCAGAAGCC CGGACAGGCCCTGTGACCGTGATCTACTACAACAACAAGCGGCCAGCGACATCCCCGAG AGATTTTCTGGCTCTCTGAGCGGCACCAACACACTGACAACTCTTGGCGTGCAGGCCGA GGACGAGGCCGATTACTATTGTGGCAGCGCCGATAATAGCGGCGACGCCTTTGGCACC ACCAAGTTACAGTGTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCTGTTCCCTCCAAG CAGCGAGGAAGTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTCGTGTGCTGATCAGCGACTTCTATCCT GGCGCCGTGACCGTGGCTGGAAGGCCGATAGCTCTCCTGTGAAGGCCGCGTGGAACCA CCACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAATAACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCC CGAGCAGTGGAAGTCCACAGATCCTACAGTGCCTAAGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTG GAAAAGACAGTGGCCCTACCGAGTGCAGC
21	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWVRQAPGKLEWVAGIDDDGSDTRYAP AVKGRATISRDN SKNTVYLQMNSLR AEDTAVYYCAKHTGIGANSAGSIDAWGQGLVTVSS
22	PRT	SYPMG
23	PRT	GIDDDGSDTRYAPAVKG
24	PRT	HTGIGANSAGSIDA
25	PRT	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGGSYTGSSYYGWYQKPGQAPVTVIYYNNKRPSDIPERFSG SLSGTTNTLTISGVQAEDEADYYCGSADNSGDAFGTGKVTVL
26	PRT	SGGSYTGSSYYG
27	PRT	YNNKRPS
28	PRT	GSADNSGDA
29	DNA	GAAGTTTCACTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCGCGCAGCGGCTTACCTTTAGCAGCTATCCTATGGGCTGGGTCCGACAGGCCCT GGCAAAAGGACTTGAATGGGTGGCGGCATCGACGACGATGGCGATAGCGATACAAGATAC GCCCCTGCCGTGAAGGGCAGAGCCACCATCTCCAGAGACAACAGCAAGAACACCGTGTACC TGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCCAAGCACACAGG CATCGCGGCCAATTCTGCCGGCTCTATTGATGCCTGGGGCAGGGAACACTGGTCACAGTTT CTTCA
30	DNA	AGCTATCCTATGGGC
31	DNA	GGCATCGACGACGATGGCGATAGCGATACAAGATACGCCCTGCCGTGAAGGGC
32	DNA	CACACAGGCATCGGCCCAATTCTGCCGGCTCTATTGATGCC
33	DNA	AGCTATGAGCTGACACAGCCTCCAAGCGTGTCCGTGTCTCTGGACAGACCGCCAGAATCA CATGTAGCGCGGAGGCAGCTACACCGGCAGCTACTACTATGGCTGGTATCAGCAGAAGCC CGGACAGGCCCTGTGACCGTGATCTACTACAACAACAAGCGGCCAGCGACATCCCCGAG AGATTTTCTGGCTCTCTGAGCGGCACCAACACACTGACAACTCTTGGCGTGCAGGCCGA GGACGAGGCCGATTACTATTGTGGCAGCGCCGATAATAGCGGCGACGCCTTTGGCACCGGC ACCAAGTTACAGTGCTA
34	DNA	AGCGCGGAGGCAGCTACACCGGCAGCTACTACTATGGC
35	DNA	TACAACAACAAGCGGCCAGC
36	DNA	GGCAGCGCCGATAATAGCGGCGACGCC
37	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWVRQAPGKLEWVAGIDDDGSDTRYAP AVKGRATISRDN SKNTVYLQMNSLR AEDTAVYYCAKHTGIGANSAGSIDAWGQGLVTVSSAK TTPPSVYPLAPGSAAQTNMVTGLCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSS VTVPSTWPSETVTCNV AHPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTP KVTCTVVDISKDDPEVQSFVWDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFK CRVNSA AAFPAPIEK TISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNG QPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPGK
38	PRT	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGGSYTGSSYYGWYQKPGQAPVTVIYYNNKRPSDIPERFSG SLSGTTNTLTISGVQAEDEADYYCGSADNSGDAFGTGKVTVLGQPKSSPSVTLFPPSSELETN KATLVCTITDFYPGVVTVDWKVDGTPVTQGMETTPQSKQSNKYM ASSYLTLTARAWERHSS YSCQVTHEGHTVEKSLSRADCS

10

20

30

40

50

39	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTAGCAGCTATCCTATGGGCTGGGTCCGACAGGCCCT GGCAAAGGACTTGAATGGGTGGCCGGCATCGACGACGATGGCGATAGCGATACAAGATAC GCCCTGCGCTGAAGGGCAGAGCCACCATCTCCAGAGACAACAGCAAGAACACCGGTGTACC TGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCCAAGCACACAGG CATCGGCCCAATTCTGCCGGCTCTATTGATGCCTGGGGCCAGGGAACACTGGTACAGTTT CTTCAGCCAAGACCACCCCCCAGCGTGTACCTCTGGCTCCTGGATCTGCCGCCACGACC AACAGCATGGTCAACCTGGGCTGCCTCGTGAAGGGCTACTTCCTGAGCCTGTGACCGTGAC CTGGAACAGCGGCTCTCTGTCTAGCGGCGTGCACACCTTTCAGCCGTGTGACAGAGCGACC TGTACACCCTGAGCAGCAGCGTGACCGTGCCTAGCAGCACCTGGCCTAGCGAGACAGTGAC CTGCAACGTGGCCACCTGCCAGCAGCACAAAGGTGGACAAGAAAATCGTGCCCCGGGAC TGCGGCTGCAAGCCCTGTATCTGTACCGTGCCCGAGGTGTCCAGCGTGTTCATCTTCCACC CAAGCCCAAGGACGTGCTGACCATCACCTGACCCCAAGAGTACCTGTGTGGTGGTGGAC ATCAGCAAGGACAGCCCGAGGTGCAGTTCAAGTTGGTTCGTGGACGACGTGGAAGTGACA CAGCCAGACCCAGCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTTCAGAAGCGTGTCCGAGCT GCCCATCATGCAACAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTTCAAGTGCAGAGTGAACAGCGCC GCCTTCCTGCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGACCAAGGGCAGACCCAAAGGCCCTC AGGTGTACACAATCCCCCACCACAAAGAACAGATGGCCAAGGACAAAGGTGTCCCTGACCTG CATGATACCGATTTCTTCCAGAGGACATCACCCTGGAATGGCAGTGGAAACGGCCAGCCC GCCGAGAACTACAAGAACACCCAGCCTATCATGGACACCGACGGCAGCTACTTCGTGTACA GCAAGCTGAACGTGCAAGTCCAACCTGGGAGGCCGGCAACACCTTCACTGTAGCGTGTCT GCACGAGGGCCTGCACAATACCCACACCGAGAAGTCCCTGTCCCACAGCCCTGGCAAG
40	DNA	AGCTATGAGCTGACACAGCCTCCAAGCGTGTCCGTGTCTCCTGGACAGACCGCCAGAATCA GCTGTAGCGGCGGAGGCAAGCTACACCGGCACTACTACTATGGCTGGTATCAGCAGAAAGC CGACAGGCCCTGTGACCGTGTACTACTACAACAACAAGCGGCCAGCGACATCCCGGAG AGATTTTCTGGCTCTCTGAGCGGCACCAACACACTGACAATCTCTGGCGTGCAGGCCGA GGACGAGGCCGATTACTATTGTGGCAGCGCGATAATAGCGGCGACGCCCTTTGGCAGCCGGC ACCAAAGTTACAGTGTAGGCCAGCCCAAGAGCAGCCCTAGCGTGACCTGTTCCTCCAA GCAGCGAGGAAGTGGAAACAAACAAGGCCACCTCGTGTGACCATCACCGACTTCTACCC CGCGCTCGTGACCGTGGACTGGAAGGTGGACGGCACCCCACTGACCCAGGGCATGGAACCC ACCCAGCCAGCAAGCAGAGCAACAACAAGTACATGGCCAGCAGCTACCTGACCTGACCG CCAGAGCCTGGGAGAGACAGCTCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGCCACACCGT GGAAAAGAGCCTGAGCAGAGCCGACTGCAGC
41	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVSAIGTGGDTYYADSV MGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRDDYTSRDAFDVWVGQGLTVTVSS
42	PRT	SYGMH
43	PRT	AIGTGGDTYYADSVMG
44	PRT	RDDYTSRDAFDV
45	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVITISCSGSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYYDDLPSGVPDRFSGS KSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDSDLNGYVVFGGGTKLTVL
46	PRT	SGSSNIGSNTVN
47	PRT	YDDLPS
48	PRT	AAWDDSLNGYVV
49	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTAGCAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGACAGGCCCT GGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGCCATCGGCACAGGCGGCGATACCTACTATGCCGATA GCGTGATGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCTGTACCTGCAGAT GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCGGTGTACTATTGCGCAGAAGGGACGACTACAC AGCAGGGATGCCTTCGATGTGTGGGGCCAGGGAACACTGGTTACCGTTTCTTCA
50	DNA	AGCTATGGCATGCAC
51	DNA	GCCATCGGCACAGGCGGCGATACCTACTATGCCGATAGCGTGATGGGC
52	DNA	AGGGACGACTACACCAGCAGGGATGCCTTCGATGTG
53	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAAGTGGTATCAGCAGCTGCCT GGCAGACCCCTAAACTGCTGATCTACTACGACGACCTGCTGCCTAGCGGCGTGCCCGATA GATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCGCCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGA GGACGAGGCCGACTACTATTGCGCCGCTGGGACGATAGCTGACCGGTATGTGGTTTTC GGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGCTA
54	DNA	AGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAAC
55	DNA	TACGACGACCTGCTGCCTAGC
56	DNA	GCCGCTGGGACGATAGCTGAACGGCTATGTGGTT
57	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVSAIGTGGDTYYADSV MGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRDDYTSRDAFDVWVGQGLTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW

10

20

30

40

50

		ESNGQPENNYKTTTPVLDSGFFLYSKLTVDKSRWQQNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G
58	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYYDDLPSGVPDRFSGS KSGTASLASGLRSEDEADYYCAAWDDSLNGYVVFGGGKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYYAASSYLSLTPEQWKSH RSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
59	DNA	GAAGTTACGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTAGCAGCTATGGCATGCACCTGGGTCCGACAGGCCCT GGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGCCATCGGCACAGGCGGCGATACCTACTATGCCGATA GCGTGATGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGAT GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGAAGGGACGACTACACC AGCAGGGATGCCTTCGATGTGTGGGGCCAGGGAACACTGGTTACCGTTTCTTACGCCAGCA CCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGC CGCCTTGGGTGCTCTCGTGAAGGACTACTTTCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACCTG GCGCTCTGACAAGCGGCGTGACACCTTTCCAGCCGTGTGACAGAGCAGCGGCTGTACTCT CTGAGCAGCGTGTGACAGTGCCACGAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACG TGAACCAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACA AGACCCACACCTGTCCCTTGTCTGCCCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCCGTGTTCTGT TTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGAACCCCGAAGTGACCTGCGTGG TGGTGGATGTGTCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGA AGTGACACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGT GTCCGTGCTGACAGTGTGACACGAGTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAGGCCCTGCTGCCCCATCAGAAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCC CGCAACCCAGGTGTACACACTGCCCCCAAGCAGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTC CCTGTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACG GCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCTGTGCTGGACAGCAGCGGCTCATTTCT CCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTACAGTGC AGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTG GC
60	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAACCTGGTATCAGCAGCTGCCT GGCACAGCCCTAAACTGCTGATCTACTACGACGACCTGCTGCTAGCGGCGTGCCCGATA GATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAAGCGCCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCTGA GGACGAGGCGGACTACTATTGCGCCGCTGGGACGATAGCCTGAACGGCTATGTGTTTTC GGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCCGT TCCTTCAAGCAGCGAGGAAGTGCAGGCCAACAAAGGCCACCCCTCGTGTGCTGATCAGCGA CTTCTATCCTGGCGCCGTGACCGTGGCTGGAAGGCCGATAGCTCTCCTGTGAAGGCCGGCG TGGAACCAACACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAAATAACGCCGCCAGCAGCTACCTGAG CCTGACCCCGAGCAGTGGAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGC AGCACCGTGGAAGACAGTGGCCCTACCGAGTGCAGC
61	PRT	EVQLLESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTSSYEMNWVRQAPGKLEWVSGISWNSGSIGYADS VKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGYSSSWFDPDFDYWGQGLTVTVSS
62	PRT	SYEMN
63	PRT	GISWNSGSIGYADSVKG
64	PRT	SGYSSSWFDPDFDY
65	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWHYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFS GSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCSSYAGSNPYVVFGGGKLTVL
66	PRT	TGSSSNIGAGYDVH
67	PRT	GNSNRPS
68	PRT	SSYAGSNPYVV
69	DNA	GAAGTTACGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTAGCAGCTACGAGATGAACTGGGTCCGACAGGCCCT GGCAAAGGCCTTGAATGGGTGTCCGCCATCAGCTGGAATAGCGGCTCTATCGGCTACGCCG ACAGCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCA GATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAAGCGGCTACAGC AGCTCTTGGTTTGACCCGACTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTACAGTCTCTTC A
70	DNA	AGCTACGAGATGAAC
71	DNA	GGCATCAGCTGGAATAGCGGCTCTATCGGCTACGCCGACAGCGTGAAGGGC
72	DNA	AGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCGACTTCGACTAT
73	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTACCGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTATGACGTGCACCTGGTATCAGCAGCTG CCTGGCACAGCCCTAAACTGCTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCCAGCGGCTGCCCG ATAGATTTTCCGGCTCTAAGAGCGGCACAAAGCGCCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCT GAGGACGAGGCCGACTACTACTGCAGCAGCTATGCCGGCAGCAACCCCTACGTTGTGTTTG GCGGAGGCACCAAGCTGACCGTTCTA
74	DNA	ACCGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTATGACGTGCAC
75	DNA	GGCAACAGCAACAGACCCAGC

10

20

30

40

50

76	DNA	AGCAGCTATGCCGGCAGCAACCCCTACGTTGTG
77	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYEMNWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADS VKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARSGYSSSWFDPDFDYWGQGLTVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPG
78	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRTVISTCGSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFS GSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCSSYAGSNPYVVFGGGKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKNYAASSYLSLTPEQWKSH RSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
79	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTAGCAGCTACGAGATGAACCTGGGTCGACAGGCCCT GGCAAAGGCCCTTGAAATGGGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTCTATCGGCTACGCCG ACAGCGTGAAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCA GATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAAGCGGCTACAGC AGCTCTTGGTTTGACCCCGACTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTTC AGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCCAGCAGCAAGAGCACATCTGGC GGACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTCG GAACCTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGC CTGTACTCTCTGAGCAGCGTGTGACAGTGCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACAT CTGCAACGTGAACCAAGCCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAG CTGCGACAAGACCCACACTGTCCCCCTGTCTGCCCCGAACTGCTGGGAGGCCCCCTCCG TGTTCTCTGTTCCCCCAAGCCCCAAGGACACCCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACC TGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGACCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACG GCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACC GGGTGGGTGTCCTGTGCTGACAGTGTGACACAGGACTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCTGCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGC CAGCCCCGCAACCCAGGTGTACACACTGCCCCCAAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACC AGGTGTCTCTGACCTGTCTCGTGAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGAG AGCAACGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCTGTGCTGGACAGCGACGGCT CATTTCTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCAGTGGCAGCAGGGCAACGTGTT CAGCTGCAGCGTATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTG AGCCCTGGC
80	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTACCGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTATGACGTGCACTGGTATCAGCAGCTG CCTGGCACAGCCCTAACTGCTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCCAGCGCGTGCCCG ATAGATTTTCCGGCTCTAAGAGCGGCACAAGCGCCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGAGATCT GAGGACGAGCCGACTACTACTGCAGCAGCTATGCCGGCAGCAACCCCTACGTTGTGTTTG GCCGAGGCACCAAGCTGACCGTTCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCTGTT CCCTCCAAGCAGCGAGGAACTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTCGTGTGCCTGATCAGCGAC TTCTATCTTGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCTCTCTGTGAAGGCCGGCGT GGAAACCAACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGC CTGACCCCGGAGCAGTGAAGTCCACAGATCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGCA GCACCGTGGAAGACAGTGGCCCTACCGAGTGCAGC
81	PRT	EVQLLESGGGLVQTGSLRLSCAASGFTFSDYAMSWVRQAPGKGLEWVSWIYYDSGSKYYAD SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCAKLNDFDYWGQGLTVTVSS
82	PRT	DYAMS
83	PRT	WIYYDSGSKYYADSVKG
84	PRT	LNDFDY
85	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRTVISTCGSSNIGNNDVSWYQQLPGTAPKLLIYADSHRPSGVPDRFSGS KSGTSASLAISGLRSEDEADYYCGAWDSSLGYSVFGGGKLTVL
86	PRT	SGSSNIGNNDVS
87	PRT	ADSHRPS
88	PRT	GAWDSSLGYSV
89	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACAGGGCGCTCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCTCTGGCTTACCTTCAGCGATTACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCT GGAAAAGGCCCTTGAAATGGGTGTCTGGATCTACTACGACAGCGGCAGCAAGTACTACGCCG ACAGCGTGAAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCA GATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAAGCTGAACGGCGAC TTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTTCA
90	DNA	GATTACGCATGAGC
91	DNA	TGGATCTACTACGACAGCGGCAGCAAGTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGC
92	DNA	CTGAACGGCGACTTCGACTAT
93	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAACAACGACGTGTCTTGGTATCAGCAGCTGCCT

10

20

30

40

50

		GGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACGCCGACAGCCACAGACCTAGCGGCGTGCCAGATA GATTCAGCGGCTCTAAGAGCGGCACATCTGCCAGCTGGCCATCTCTGGACTGAGATCTGA GGACGAGGCCGACTACTATTGCGGCCCTGGGATTCTAGCCTGAGCGGCTATGTTTTGGCG GAGGCACCAAGCTGACCGTGCTA
94	DNA	AGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAACAACGACGTGTCC
95	DNA	GCCGACAGCCACAGACCTAGC
96	DNA	GGCGCCTGGGATTCTAGCCTGAGCGGCTATGTT
97	PRT	EVQLLESGGGLVQTGGSLRLSCAASGFTFSDYAMSWVRQAPGKLEWVSWIYYDSGSKYYAD SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLNDFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNQGPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKLSLSLSP G
98	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQVRVTISCSGSSSNIGNNDVSWYQQLPGTAPKLLIYADSHRPSGVPDRFSGS KSGTSASLAI SGLRSEDEADYYCGAWDSSL SGYVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQA NKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
99	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAAAACAGGCGGCTCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCTCTGGCTTCACCTTCAGCGATTACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCT GGAAAAGGCCTTGAATGGGTGTCCTGGATCTACTACGACAGCGGCAGCAAGTACTACGCCG ACAGCGTGAAGGCGAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCTGTACTGCA GATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAAGCTGAACGGCGAC TTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTTCAGCCAGCACCAAGGGCCCCA GTCCCTGTTCCCTCTGGCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGCCGCCCTGGGCTG CCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAA GCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACTCTCTGAGCAGCGTC GTGACAGTGGCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCT GTCCCTTGTCTGCCCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCCGTGTCTCTGTTCCCCCAAAAGC CCAAGGACACCTGATGATCAGCCGGAACCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTC CCACGAGGACCTTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCC AAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACAG TGCTGCAACAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCT GCCGTGCCCCATCAGAAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCGCAACCCAGGTG TACACACTGCCCCCAAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCG TGAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAA CAACTACAAGACCAACCCCTGTGTCTGGACAGCGACGGCTCATTTCTCTGTACAGCAAGC TGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCACTGACGTGACGCGTGTGACGA GGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGC
100	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAACAACGACGTGTCCTGGTATCAGCAGCTGCCT GGCACAGCCCCCTAAACTGCTGATCTACGCCGACAGCCACAGACCTAGCGGCGTGCCAGATA GATTACAGCGGCTCTAAGAGCGGCACATCTGCCAGCCTGGCCATCTCTGGACTGAGATCTGA GGACGAGGCCGACTACTATTGCGGCGCCTGGGATTCTAGCCTGAGCGGCTATGTTTTGGCG GAGGCACCAAGCTGACCGTGCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCTGTTCCTCC TCCAAGCAGCGAGGAAGTGCAGGCCAACAAAGGCCACCTCGTGTGCTGATCAGCGACTTC TATCCTGGCGCGGTGACCGTGCCCTGGAAAGGCCGATAGCTCTCTGTGAAGGCCGGCGTGG AAACCACCAACCTAGCAAGCAGAGCAACAACAATACGCCGCCAGCAGTACCTGAGCCT GACCCCCGAGCAGTGGAAGTCCACAGATCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGCAGC ACCGTGGA AAAAGACAGTGGCCCCCTACCGAGTGCAGC
101	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYEMNWVRQAPGKLEWVSGISWNSG SIGYADS VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGYSSSWFDPDFDYWGQGLTVTVSS
102	PRT	SYEMN
103	PRT	GISWNSG SIGYADSVKG
104	PRT	SGYSSSWFDPDFDY
105	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQVRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFS GSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYC SSYAGSNPYVVFVGGGTKLTVL
106	PRT	TGSSSNIGAGYDVH
107	PRT	GNSNRPS
108	PRT	SSYAGSNPYVV
109	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTACGAGATGAAGTGGGTCCGACAGGCCCT GGCAAAGGCCTTGAATGGGTGCCGATCAGCTGGAATAGCGGCTCTATCGGCTACGCCG ACAGCGTGAAGGCGAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCTGTACTGCA GATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAAAGCGGCTACAGC AGCTCTTGGTTTGACCCGACTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTTC A

10

20

30

40

50

110	DNA	AGCTACGAGATGAAC
111	DNA	GGCATCAGCTGGAATAGCGGCTCTATCGGCTACGCCGACAGCGTGAAGGGC
112	DNA	AGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCCGACTTCGACTAT
113	DNA	CAGTCTGTCTTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTATGACGTGCACTGGTATCAGCAGCTG CCTGGCACAGCCCTAAACTGCTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCCAGCGGCGTGCCCG ATAGATTTTCCGGCTCTAAGAGCGGCACAAGCGCCAGCCTGGCTATTACTGGACTGCAGGC CGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTTCTAGCTACGCCGGCAGCAACCCCTACGTGGTGTGTTG GCGGAGGCACCAAGCTGACAGTTCTA
114	DNA	ACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTATGACGTGCAC
115	DNA	GGCAACAGCAACAGACCCAGC
116	DNA	TCTAGCTACGCCGGCAGCAACCCCTACGTGGTG
117	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYEMNWVRQAPGKLEWVSGISWNSGSIGYADS VKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSYSSSWFDPDFDYWGQGLTVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTSISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQK SLSLSPG
118	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFS GSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCSSYAGSNPYVVFVGGGKTLTVLQPKAAPSVTLPFPPSSEEL QANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNNKYAASSYLSLTPQWQKSH RSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
119	DNA	GAAGTTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCGCGCCAGCGGCTTACCTTTAGCAGCTACGAGATGAAGTGGGTCCGACAGGCCCTT GGCAAGGCCCTTGAATGGGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTCTATCGGCTACGCCG ACAGCGTGAAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCTGTACCTGCA GATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAAGCGGCTACAGC AGCTCTTGGTTTGACCCCGACTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTTC AGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGC GGAACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTCG GAATCTTGCGGCTCTGACAAGCGGCGTGACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGC CTGTACTCTCTGAGCAGCGTGTGACAGTGCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACAT CTGCAACGTGAACCAAGCCCAAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAAACCAAGAG CTGCGACAAAGACCCACACTGTCCCCCTGTCTGCCCCGAAGTGTGGGAGGCCCTTCCG TGTTCTCTGTTCCCCCAAGCCCAAGGACACCTGATGATCAGCCGGACCCCGAAGTGACC TGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGACCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACG GCGTGGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACTACC GGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGTGACACAGGACTGGCTGAACGGCAAGAGGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCTGCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGC CAGCCCCGCAACCCAGGTGTACACTGCCCCAAGCAGGACGAGCTGACCAAGAACC AGGTGTCTCTGACCTGTCTCGTGAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAG AGCAACGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCT CATTTCTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTT CAGCTGCAGCGTGTGACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTG AGCCCTGGC
120	DNA	CAGTCTGTCTTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTATGACGTGCACTGGTATCAGCAGCTG CCTGGCACAGCCCTAAACTGCTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCCAGCGGCGTGCCCG ATAGATTTTCCGGCTCTAAGAGCGGCACAAGCGCCAGCCTGGCTATTACTGGACTGCAGGC CGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTTCTAGCTACGCCGGCAGCAACCCCTACGTGGTGTGTTG GCGGAGGCCACCAAGCTGACAGTTCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCCCTGTT CCCTCCAAGCAGCGAGGAAGTGCAGGCCAACAAGGCCACCTCGTGTGCTGATCAGCGAC TTCTATCTTGCGCCGTGACCGTGGCTGGAAGGCCGATAGCTCTCTGTGAAGGCCGGCGT GGAAACCAACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAATAACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGC CTGACCCCGAGCAGTGAAGTCCACAGATCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGCA GCACCGTGGAAAAGACAGTGGCCCTACCGAGTGCAGC
121	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKLEWVSAIGTGGDTYYADSV KGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRDDYTSRDAFDYWGQGLTVTVSS
122	PRT	SYAMS
123	PRT	AIGTGGDTYYADSVKG
124	PRT	RDDYTSRDAFDY
125	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYYDDLRLPSGVPDRFSGS KSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVVFVGGGKTLTVL
126	PRT	SGSSSNIGSNTVN
127	PRT	YDDLRLPS

10

20

30

40

50

128	PRT	AAWDDSLNGYVV
129	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCTCCT GGCAAAGGCCTTGAATGGGTGTCCGCCATTGGCACAGGCGGCGATACCTACTACGCCGACT CTGTGAAGGGCAGATTCAACATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCTGTACCTGCAGAT GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGAAGGGACGACTACACC AGCAGGGACGCCTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTCA
130	DNA	AGCTACGCCATGAGC
131	DNA	GCCATTGGCACAGGCGGCGATACCTACTACGCCGACTCTGTGAAGGGC
132	DNA	AGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTAT
133	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAACTGGTATCAGCAGCTGCCT GGCACAGGCCCTAAACTGCTGATCTACTACGACGACTGCGGCCTAGCGGCGTGCCAGATA GATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTTCTGGACTGCAGAGCGAG GACGAGGCCGACTATTATTGTGCCGCTGGGACGACAGCCTGAACGGCTATGTTGTTTTCGG CGGAGGCACCAAGCTGACCGTTCTA
134	DNA	AGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAAC
135	DNA	TACGACGACCTGCGGCCTAGC
136	DNA	GCCGCTTGGGACGACAGCCTGAACGGCTATGTTGTT
137	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIGTGGDTYYADSV KGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRDDYTSRDAFDYWGQGLVTVSSASTKGP SVPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQYICNVNHHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKLSLSLSP G
138	PRT	QSVLTQPPASGTPGQRVTISCSGSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYYDDLPSGVPDRFSGS KSGTASLAISGLQSEDEADYCAAWDDSLNGYVVFGGGKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSH RSYSQVTHEGSTVEKTVAPTECS
139	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCTCCT GGCAAAGGCCTTGAATGGGTGTCCGCCATTGGCACAGGCGGCGATACCTACTACGCCGACT CTGTGAAGGGCAGATTCAACATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCTGTACCTGCAGAT GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGAAGGGACGACTACACC AGCAGGGACGCCTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTTCAGGCCACAC CAAGGGCCCCAGCGTGTCCCTCTGGCCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGCC GCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGGTCTCTGGAACCTTGG CGCTCTGACAAGCGGCGTGACACCTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTC TGAGCAGCGTGTGACAGTGCCACAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT GAACCACAAGCCCAAGCAACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAA GACCCACACCTGTCCCCCTGTCTGCCCCGAACTGCTGGGAGGCCCCCTCCGTGTCTCCTGTT CCCCCAAAGCCCAAGGACACCTGATGATCAGCCGACCCCGAAGTGACCTGCGTGGTG GTGGATGTGTCCACGAGGACCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAG TGACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTC CGTGCTGACAGTGCTGCACCAAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCC AACAAGGCCCTGCTGCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCG AACCCAGGTGTACACTGCCCCCAAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAAGCAGGTGTCCCT GACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGC CAGCCCCGAGAACAATAAGACACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTTCTTCTCT GTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTACAGTGCAGC GTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGC
140	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAACTGGTATCAGCAGCTGCCT GGCACAGGCCCTAAACTGCTGATCTACTACGACGACTGCGGCCTAGCGGCGTGCCAGATA GATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTTCTGGACTGCAGAGCGAG GACGAGGCCGACTATTATTGTGCCGCTGGGACGACAGCCTGAACGGCTATGTTGTTTTCGG CGGAGGCACCAAGCTGACCGTTCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCCTAGCGTGACCTGTCT CCTCCAAGCAGCGAGGAAGTGCAGGCCAACAAGGCCACCTCTGTGTGCTGATCAGCGACT TCTATCTTGGCGCCGTGACCGTGGCTGGAAGGCCGATAGCTCTCTGTGAAGGCCGGCGTG GAAACCACCACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCC TGACCCCCGAGCAGTGAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGCAG CACCCTGGAAGACAGTGGCCCCACCGAGTGCAGC
141	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIGTGGDTYYADSV KGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRDDYTSRDAFDYWGQGLVTVSS
142	PRT	SYAMS
143	PRT	AIGTGGDTYYADSVKG

10

20

30

40

50

144	PRT	RDDYTSRDAFDY
145	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVITISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYYDDLRLPSGVPDRFSGS KSGTASLASISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNDYVVFGGGKLTVL
146	PRT	SGSSSNIGSNTVN
147	PRT	YDDLRLPS
148	PRT	AAWDDSLNDYVV
149	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTTACAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCTT GGAAAAGGCTTGAATGGGTGTCCGCCATCGGCACAGGCGGCGATACCTACTATGCCGACT CTGTGAAGGGCAGATTACCATACGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACTGACGAT GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCCCAGAAGGGACGACTACACC AGCAGGGACGCTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTCA
150	DNA	AGCTACGCCATGAGC
151	DNA	GCCATCGGCACAGGCGGCGATACCTACTATGCCGACTCTGTGAAGGGC
152	DNA	AGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTAT
153	DNA	CAGTCTGTCTGACACAGCCTCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAAGTGGTATCAGCAGCTGCCT GGCACAGCCCTAAACTGTGTACTACTACGACGACCTGCGGCTAGCGGCGTGCAGATA GATTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTTCTGGACTGCAGAGCGAG EVTCCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNATKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNYHTQKSLSLSLG K
154	DNA	AGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAAC
155	DNA	TACGACGACCTGCGGCCTAGC
156	DNA	GCCGCTGGGACGACAGCCTGAACGACTACGTTGTG
157	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFYSYAMSWVRQAPGKLEWVSAIGTGGDTYYADSV KGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTA VYYCAR RDDYTSRDAFDYWGQGT LVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLG TKTYT CNVDH KPSNTK VDKRVE SKYGP PCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRT P EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNATKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNYHTQKSLSLSLG K
158	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVITISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYYDDLRLPSGVPDRFSGS KSGTASLASISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNDYVVFGGGKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSH RSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
159	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTTACAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCTT GGAAAAGGCTTGAATGGGTGTCCGCCATCGGCACAGGCGGCGATACCTACTATGCCGACT CTGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACTGACGAT GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCCCAGAAGGGACGACTACACC AGCAGGGACGCCTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTACGCCAGCAC CAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCCCTGTAGCAGAAGCAGCAGCTCTACAGCC GCCCTGGGTGCTCTGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACCTGCG CGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGTGCAGAGCAGCGGCTGTACTCTC TGAGCAGCGTCTGTGACAGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACTG GGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGAATCTAAGTACGGCCCTCCC TGCCCTCCTTGCCAGCCCCGTAATTCTGGGCGGACCTCCGTGTTCTGTTCCCCCAAAG CCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGT CCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAAGTGACACAACGC CAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACA GTGCTGACACGAGGACTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAAACAGGGCC TGCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCAACCCAGGT GTACACACTGCCTCCAAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTC GTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGA ACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCAGCGGCTATTCTTCTGTACAGCAGA CTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTACGCTGCAGCGTGATGCACG AGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCTGGGCAAG
160	DNA	CAGTCTGTCTGACACAGCCTCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAAGTGGTATCAGCAGCTGCCT GGCACAGCCCTAAACTGTGTATCTACTACGACGACCTGCGGCTAGCGGCGTGCAGATA GATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTTCTGGACTGCAGAGCGAG GACGAGGCCGACTATTATTGTGCCGCTGGGACGACAGCCTGAACGACTACGTTGTGTTGG CGGAGGCACCAAGCTGACCGTTCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCCGTGTT CCTCAAGCAGCGAGGAAGTGCAGGCCAACAAGGCCACCTCGTGTGCTGATCAGCGACT TCTATCTGGCGCCGTGACCGTGGCTGGAAGGCCGATAGCTCTCTGTGAAGGCCGGCGTG GAAACCACCAACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCC

10

20

30

40

50

		TGACCCCCGAGCAGTGGAAAGTCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGCAG CACCGTGGAAAAAGACAGTGGCCCCCTACCGAGTGCAGC
161	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKLEWVSAIGYGGDTYYADSV KGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRDDYTSRDAFDYWGQGLTVTVSS
162	PRT	SYAMS
163	PRT	AIGYGGDTYYADSVKG
164	PRT	RDDYTSRDAFDY
165	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYYDDLRLPSGVPDRFSGS KSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNDIVVFGGGTKLTVL
166	PRT	SGSSSNIGSNTVN
167	PRT	YDDLRLPS
168	PRT	AAWDDSLNDIVV
169	DNA	GAAGTTACAGCTGCTGGAATCTGGCGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCACGGCTTCACCTTTAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCTCCT GGCAAAGGCCTTGAATGGGTGTCCGCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACT CTGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACCCTGTACCTGCAGAT GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCCAGCAAGGGACGACTACACC AGCAGGGACGCCTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTCTCA
170	DNA	AGCTACGCCATGAGC
171	DNA	GCCATCGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACTCTGTGAAGGGC
172	DNA	AGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTAT
173	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAACCTGGTATCAGCAGCTGCCT GGCAGACCCCTAAACTGCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCCTAGCGGCTGCCAGATA GATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTTCTGGACTGCAGAGCGAG GACGAGGCCGACTATTATTGTGCCGCTGGGACGACAGCTGAACGACATCGTTGTTTTCGG CGGAGGCACCAAGCTGACCGTTCTA
174	DNA	AGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAAC
175	DNA	TACGACGACCTGCGGCTAGC
176	DNA	GCCGCTGGGACGACAGCCTGAACGACATCGTTGTT
177	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKLEWVSAIGYGGDTYYADSV KGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRDDYTSRDAFDYWGQGLTVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGKITYTCNVDPKPSNTKVDKRVEKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRP EVTCTVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNYTQKSLSLSLG K
178	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYYDDLRLPSGVPDRFSGS KSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNDIVVFGGGTKLTVLGPQKAAPSVLTFPPSSEELQ ANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHR SYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
179	DNA	GAAGTTACAGCTGCTGGAATCTGGCGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCACGGCTTCACCTTTAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCTCCT GGCAAAGGCCTTGAATGGGTGTCCGCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACT CTGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACCCTGTACCTGCAGAT GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCCAGCAAGGGACGACTACACC AGCAGGGACGCCTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTCAGCCAGCAC CAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCTTGAGCAGAAAGCACCAGCGAGTCTACAGCC GCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACCTTGG CGCTCTGACAAAGCGGCGTGACACCTTTCCAGCGGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACTCTC TGAGCAGCGTGTGACAGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGT GGACCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGAATCTAAGTACGGCCCTCCC TGCCCTCCTTGCCAGCCCTGAATTTCTGGGCGGACCTCCGTGTTCTGTTCCTCCCCCAAAG CCCAAGGACACCTGATGATCAGCCGAGCCCGAAGTACCTGCGTGGTGGTGGATGTGT CCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCAACAAGC CAAGACCAAGCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGTGACA GTGCTGCACAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCC TGCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCGCGAAGCCCAAGGT GTACACACTGCCTCAAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTC GTGAAAGGCTTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGA ACAACTACAAGACACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCTGTACAGCAGA CTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTACGTGCAGCGTGATGCACG AGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAAGTCCCTGTCTCTGAGCCTGGGCAAG
180	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAACCTGGTATCAGCAGCTGCCT GGCAGAGCCCTAAACTGCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCTAGCGGCTGCCAGATA

10

20

30

40

50

		GATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTTCTGGACTGCAGAGCGAG GACGAGGCCGACTATTATTGTGCCGCTGGGACGACAGCCTGAACGACATCGTTGTTTTCCGG CGGAGGCACCAAGCTGACCGTTCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCCGTGTC CCTCCAAGCAGCAGGAACTGCAGGCCAACAAAGGCCACCTCGTGTGCTGATCAGCGACT TCTATCTTGGCGCCGTGACCGTGGCTGGAAGGCCGATAGCTCTCCTGTGAAGGCCGGCGTG GAAACCACCACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAAATACGCCGCCAGCAGTACCTGAGCC TGACCCCGAGCAGTGGAAAGTCCACAGATCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGCAG CACCGTGAAAAAGACAGTGGCCCTACCGAGTGCAGC
181	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKLEWVSAIGYGGDTYYADSV KGRFTISRDNKNTLYLQMSLRAEDTAVYYCARRDDYTSRDAFDYWGQGLTVTVSS
182	PRT	SYAMS
183	PRT	AIGYGGDTYYADSVKG
184	PRT	RDDYTSRDAFDY
185	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYYDDLRLPSGVPDRFSGS KSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDLSLNVYPVFGGGTKLTVL
186	PRT	SGSSSNIGSNTVN
187	PRT	YDDLRLPS
188	PRT	AAWDLSLNVYPV
189	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCTCCT GGCAAAGGCCTTGAATGGGTGTCCGCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACT CTGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCGTGTACCTGCAGAT GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGAAGGGACGACTACACC AGCAGGGACGCCTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTCTTCA
190	DNA	AGCTACGCCATGAGC
191	DNA	GCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACTCTGTGAAGGGC
192	DNA	AGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTAT
193	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAACTGGTATCAGCAGCTGCCT GGCAGAGCCCTAAACTGCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCTAGCGGCGTGCCAGATA GATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTTCTGGACTGCAGAGCGAG GACGAGGCCGACTATTATTGTGCCGCTGGGACGACAGCCTGAACGTGTACCTGTITTTTGG CGGAGGCACCAAGCTGACCGTTCTA
194	DNA	AGCGGCAGCAGTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAAC
195	DNA	TACGACGACCTGCGGCCTAGC
196	DNA	GCCGCTGGGACGACAGCCTGAACGTGTACCTGT
197	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKLEWVSAIGYGGDTYYADSV KGRFTISRDNKNTLYLQMSLRAEDTAVYYCARRDDYTSRDAFDYWGQGLTVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGKITYTCNVDPKPSNTKVDKRVESEKYGPPCPPAPAEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCTVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNATKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG K
198	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYYDDLRLPSGVPDRFSGS KSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDLSLNVYPVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSH RSYSQCVTHEGSTVEKTVAPTECS
199	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCTCCT GGCAAAGGCCTTGAATGGGTGTCCGCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACT CTGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCGTGTACCTGCAGAT GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGAAGGGACGACTACACC AGCAGGGACGCCTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTACGCCAGCAC CAAGGGCCCCAGCGTGTCCCTCTGGCCCTTGTAGCAGAAGCACCAGCGAGTCTACAGCC GCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCGAGCCGTGACCGTGTCTGGAACCTTGG CGCTCTGACAAGCGGCGTGACACACTTTCCAGCCGTGTGACAGAGCAGCGGCCTGTACTCTC TGAGCAGCGTGTGACAGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAAACGT GGACCAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAATCTAAGTACGGCCCTCC TGCCCTCCTTGCCAGCCCTGAATTTCTGGGCGGACCTCCGTGTCTCTGTTCCCCCAAAG CCCAAGGACACCCGTGATGATCAGCCGAGCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGT CCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAAGTGCACAACGC CAAGACCAAGCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACA GTGCTGCACAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGGCC TGCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCAACCCAGGT GTACACACTGCCTCAAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCTGACCTGTCTC GTGAAGGGCTTCACTCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACCGCCAGCCCGAGA

10

20

30

40

50

		ACAACACAAAGACCACCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCTGTACAGCAGA CTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTACAGCTGCAGCGTGATGCACG AGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAAGTCCCTGTCTCTGAGCCTGGGCAAG
200	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAAGTGGTATCAGCAGCTGCCT GGCACAGCCCTAACTGCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCCTAGCGGCGTGCCAGATA GATTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTTCTGGACTGCAGAGCGAG GACGAGGCCGACTATTATTGTGCCGCTGGGACGACAGCCTGAACGTGTACCCGTGTTTGG CGGAGGCACCAAGCTGACCGTTCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCTGTTT CCTCAAGCAGCGAGGAACCTGCAGGCCAACAAAGGCCACCTCGTGTGCCTGATCAGCGACT TCTATCCTGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCTCTCCTGTGAAGGCCGGCGTG GAAACCACCAACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAATAACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCC TGACCCCGGAGCAGTGGAAGTCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGCAG CACCGTGAAAGACAGTGGCCCCCTACCGAGTGCAGC
201	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIGYGGDTYYADSV KGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRDDYTSRDAFDYWGQGLTVTVSS
202	PRT	SYAMS
203	PRT	AIGYGGDTYYADSVKG
204	PRT	RDDYTSRDAFDY
205	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVITISCSGSSNIGSNNTVNWYQQLPGTAPKLLIYYDDLPSGVPDRFSGS KSGTSASLAISGLQSEDEADYYCHAWDDSLNDIVVFGGGTKLTVL
206	PRT	SGSSNIGSNNTV
207	PRT	YDDLPS
208	PRT	HAWDDSLNDIVV
209	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCTCCT GGCAAAAGGCCCTGAATGGGTGTCCGCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACT CTGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAAACAGCAAGAACACCCGTGTACCTGCAGAT GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGAAGGGACGACTACACC AGCAGGGACGCCTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTCA
210	DNA	AGCTACGCCATGAGC
211	DNA	GCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACTCTGTGAAGGGC
212	DNA	AGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTAT
213	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAAGTGGTATCAGCAGCTGCCT GGCAGAGCCCTAACTGCTGATCTACTACGACGACTGCGGCCTAGCGGCGTGCCAGATA GATTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTTCTGGACTGCAGAGCGAG GACGAGGCCGACTACTATTGTACGCCTGGGACGACAGCCTGAACGACATCGTGGTITTTTG GCGGAGGCACCAAGCTGACCGTTCTA
214	DNA	AGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAAC
215	DNA	TACGACGACCTGCGGCCTAGC
216	DNA	CACGCTGGGACGACAGCCTGAACGACATCGTGGTT
217	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIGYGGDTYYADSV KGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRDDYTSRDAFDYWGQGLTVTVSSASTKGP SVFLAPCSRSTSESTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGKTKYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDMLISRT EVTCTVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG K
218	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVITISCSGSSNIGSNNTVNWYQQLPGTAPKLLIYYDDLPSGVPDRFSGS KSGTSASLAISGLQSEDEADYYCHAWDDSLNDIVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYYAASSYLSLTPEQWKSHR SYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
219	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCTCCT GGCAAAAGGCCCTGAATGGGTGTCCGCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACT CTGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAAACAGCAAGAACACCCGTGTACCTGCAGAT GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGAAGGGACGACTACACC AGCAGGGACGCCTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTCAGCCAGCAC CAAGGGCCCCAGCGTGTCCCTCTGGCCCCCTGTAGCAGAAGCACCAGCGAGTCTACAGCC GCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACCTGG CGCTCTGACAAGCGGCGTGACACCTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACTCTC TGAGCAGCGTCTGTGACAGTGCCAGCAGCAGCCTGGGACCAAGACCTACACCTGTAACGT GGACCACAAGCCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAATCTAAGTACGGCCCTCC TGCCCTCCTTGCCAGCCCTGAATTTCTGGGCGGACCTCCGTGTTCTGTTCCCCCAAAG CCCAAGGACACCTGATGATCAGCCGGACCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGT

10

20

30

40

50

		CCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGC CAAGACCAAGCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACA GTGCTGCACCAAGGACTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAAACAAGGGCC TGCCACAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGCCAGGCCCGCGAAGCCCAAGGT GTACACACTGCCTCCAAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTC GTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGA ACAACACAAAGACCACCCCTCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCTGTACAGCAGA CTGACCTGGACAAGAGCCCGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTACGTGTCAGCGTGTATGCACG AGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCTGGGCAAG
220	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAACCTGGTATCAGCAGCTGCCT GGCACAGCCCCATAAAGTGTGATCTACTACGACGACCTGCGGCCCTAGCGGCGTGCCAGATA GATTTTCTGCGACGAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTCTGGACTGCAGAGCGAG GACGAGGCGGACTACTATTGTACGCGCTGGGACGACAGCCTGAACGACATCGTGGTTTTTG GCGGAGGCCACCAAGCTGACCGTTCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCTGTT CCCTCCAAGCAGCGAGGAACCTGCAGGCCAACAAAGGCCACCTCGTGTGCTGATCAGCGAC TTCTATCTTGGCGCGGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCTCTCTCTGTAAGGCCCGCGT GGAAACCACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGC CTGACCCCGCAGCAGTGGAAGTCCACAGATCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGCA GCACCGTGGAAGACAGTGGCCCTACCGAGTGCAGC
221	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKLEWVSAIGYGGDTYYADSV KGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRDDYTSRDAFDYWGGQTLTVSS
222	PRT	SYAMS
223	PRT	AIGYGGDTYYADSVKG
224	PRT	RDDYTSRDAFDY
225	PRT	QSVLTQPPASGTPGQRTVITSCSGSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYYDDLRLPSGVPDRFSGS KSGTASLASGLQSEDEADYYCHAWDDSLNDYPVFGGGTKLTVL
226	PRT	SGSSNIGSNTVN
227	PRT	YDDLRLPS
228	PRT	HAWDDSLNDYPV
229	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCTCCT GGCAAAGGCTTGAATGGGTGTCCGCCATCGGCTATGGCGGCATACCTACTACGCCGACT CTGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCTGTACTGCAGAT GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCGGTGTACTATTGCGCCAGAAGGGACGACTACACC AGCAGGGACGCCTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCAACCGTTCTTCA
230	DNA	AGCTACGCCATGAGC
231	DNA	GCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACTCTGTGAAGGGC
232	DNA	AGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTAT
233	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAACCTGGTATCAGCAGCTGCCT GGCACAGCCCCATAAAGTGTGATCTACTACGACGACCTGCGGCCCTAGCGGCGTGCCAGATA GATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTCTGGACTGCAGAGCGAG GACGAGGCGGACTACTATTGTACGCGCTGGGACGACAGCCTGAACGACTACCTGTTTTTGG CGGAGGCCACCAAGCTGACCGTTCTA
234	DNA	AGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAAC
235	DNA	TACGACGACCTGCGGCTAGC
236	DNA	CACGCTGGGACGACAGCCTGAACGACTACCTGTT
237	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKLEWVSAIGYGGDTYYADSV KGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRDDYTSRDAFDYWGGQTLTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGKITYTCNVDPKPSNTKVDKRVESEYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDNLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTKSKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSLRTVDSKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSLG K
238	PRT	QSVLTQPPASGTPGQRTVITSCSGSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYYDDLRLPSGVPDRFSGS KSGTASLASGLQSEDEADYYCHAWDDSLNDYPVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYYAASSYLSLTPEQWKSH RSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
239	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCTCCT GGCAAAGGCTTGAATGGGTGTCCGCCATCGGCTATGGCGGCATACCTACTACGCCGACT CTGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCTGTACTGCAGAT GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCGGTGTACTATTGCGCCAGAAGGGACGACTACACC AGCAGGGACGCCTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCAACCGTTTCTTACGCCAGCAC CAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCTTGTAGCAGAAGCACCAGCGAGTCTACAGCC

10

20

30

40

50

		GCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACCTCTGG CGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACTCTC TGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGT GGACCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGAATCTAAGTACGCCCCCTCC TGCCCTCTTGCCAGCCCCGTAATTTCGGGCGGACCTCCGTGTTCTGTTCCCCCAAG CCCAAGGACACCTGATGATCAGCCGAGCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGT CCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGAAGTGCAACAACG CAAGACCAAGCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACA GTGCTGCCAGGACTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGGCC TGCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAACCCAGGT GTACACACTGCCTCCAAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTC GTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGAGA ACAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTTCTCTGTACAGCAGA CTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTACGTGCAGCGTGATGCACG AGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCTGGGCAAG
240	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAAGTGGTATCAGCAGCTGCCT GGCACAGCCCTAAACTGCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCCCTAGCGGCGTGCCAGATA GATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTTCTGGACTGCAGAGCGAG GACGAGGCCGACTACTATTGTACGCGCTGGGACGACAGCCTGAACGACTACCCCTGTTTTTG CGGAGGCACCAAGCTGACCGTTCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCTGTTC CCTCCAAGCAGCGAGGAAGTGCAGGCCAACAAAGGCCACCTCGTGTGCTGATCAGCGACT TCTATCTTGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCTCTCTGTGAAGGCCGGCGTG GAAACCACCACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCC TGACCCCGAGCAGTGAAGTCCACAGATCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGCAG CACCCTGGAAAAGACAGTGGCCCTACCGAGTGACG
241	PRT	EVQLLESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKLEWVSAIGYGGDTYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRDDYTSRDAFDYWGQGLTVTVSS
242	PRT	SYAMS
243	PRT	AIGYGGDTYYADSVKG
244	PRT	RDDYTSRDAFDY
245	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVITISCGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYYDDLRLPSGVPDRFSGS KSGTSASLAISGLQSEDEADYYCHAWDDSLNVYPVFGGGTKLTVL
246	PRT	SGSSSNIGSNTVN
247	PRT	YDDLRLPS
248	PRT	HAWDDSLNVYPV
249	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACTTTAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCTCCT GGCAAGAGCCCTTGAATGGGTGTCCGCCATCGGCTATGGCGCGATACCTACTACGCCGACT CTGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCTGTACCTGCAGAT GAACAGCTGAGAGCCGAGGACACCGCGTGTACTATTGCGCCAGAAAGGGACGACTACACC AGCAGGGACGCCTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCAACCGTTTCTTCA
250	DNA	AGCTACGCCATGAGC
251	DNA	GCCATCGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACTCTGTGAAGGGC
252	DNA	AGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTAT
253	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAAGTGGTATCAGCAGCTGCCT GGCACAGCCCTAAACTGCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCCCTAGCGGCGTGCCAGATA GATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTTCTGGACTGCAGAGCGAG GACGAGGCCGACTACTATTGTACGCGCTGGGACGACAGCCTGAACGTGTACCTGTTTTTGG CGGAGGCACCAAGCTGACCGTTCTA
254	DNA	AGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAAC
255	DNA	TACGACGACCTGCGGCCTAGC
256	DNA	CACGCCTGGGACGACAGCCTGAACGTGTACCCTGTT
257	PRT	EVQLLESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKLEWVSAIGYGGDTYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRDDYTSRDAFDYWGQGLTVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGKTYTTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNYTQKSLSLG K
258	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVITISCGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYYDDLRLPSGVPDRFSGS KSGTSASLAISGLQSEDEADYYCHAWDDSLNVYPVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKNYAASSYLSLTPEQWKSH RSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

10

20

30

40

50

259	DNA	GAAGTTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCGGCCAGCGGCTTACCTTTAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCTCCT GGCAAAGGCCCTTGAATGGGTGTCCGCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACT CTGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGAT GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCGTGTACTATTGCCCAAGAAGGGACGACTACACC AGCAGGGACGCCTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTACGCCAGCAC CAAGGGCCCAAGCGTGTTCCTCTGGCCCTTGTAGCAGAAGCACCAGCGAGTCTACAGCC GCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACCTCGG CGCTCTGACAAGCGGCGTGACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACTCTC TGAGCAGCGTGTGACAGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGT GGACCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGAATCTAAGTACGGCCCTCCC TGCCCTCCTTGGCCAGCCCTGAATTTCTGGGCGGACCCTCCGTGTTCTGTTCCCCCAAAG CCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGT CCCAGGAAGATCCCAGGTGCAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGAAGTGCAACGC CAAGACCAAGCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACA GTGCTGCACCAAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCC TGCCAGGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCAACCCCAAGT GTACACACTGCCTCCAAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTC GTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGA CTAACTACAAGACCACCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCTGTACAGCAGA CTGACCTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTACGTGACGCGTATGCACG AGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTTGAGCCTGGGCAAG
260	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAACCTGGTATCAGCAGCTGCCT GGCACAGCCCTAAACTGCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCCTAGCGGCGTGCCAGATA GATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTTCTGGACTGCAGAGCGAG GACGAGGCCGACTACTATTGTACGCCTGGGACGACAGCCTGAACGTGTACCTGTGTTTTGG CGGAGGCCACCAAGCTGACCGTCTTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCTGTTC CCTCCAAGCAGCGAGGAACTGCAGGCCAACAGGCCACCCCTCGTGTGCTGATCAGCGACT TCTATCTGGCGCCGTGACCGTGGCTTGAAGGCCGATAGCTCTCCTGTGAAGGCCGCGCTG GAAACCACCACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCC TGACCCCGGAGCAGTGAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGCAG CACCGTGGAAAAGACAGTGGCCCTACCGAGTGCAGC
261	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKLEWVSAIGYGGDTYYADSV KGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRDDYTSRDAFDYWGQGLTLTVSS
262	PRT	SYAMS
263	PRT	AIGYGGDTYYADSVKG
264	PRT	RDDYTSRDAFDY
265	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSNIGSNVTNWWYQQLPGTAPKLLIYYDDLRLPSGVPDRFSGS KSGTASLASISGLQSEDEADYYCHAWDDSLNVIPVFGGGTKLTVL
266	PRT	SGSSNIGSNVTN
267	PRT	YDDLRLPS
268	PRT	HAWDDSLNVIPV
269	DNA	GAAGTTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCGGCCAGCGGCTTACCTTTAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCTCCT GGCAAAGGCCCTTGAATGGGTGTCCGCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACT CTGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGAT GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCGTGTACTATTGCCCAAGAAGGGACGACTACACC AGCAGGGACGCCTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTCA
270	DNA	AGCTACGCCATGAGC
271	DNA	GCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACTCTGTGAAGGGC
272	DNA	AGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTAT
273	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAACCTGGTATCAGCAGCTGCCT GGCACAGCCCTAAACTGCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCCTAGCGGCGTGCCAGATA GATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTTCTGGACTGCAGAGCGAG GACGAGGCCGACTACTATTGTACGCCTGGGACGACAGCCTGAACGTGATCCCTGTTTTTGG CGGAGGCCACCAAGCTGACCGTTCTA
274	DNA	AGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAAC
275	DNA	TACGACGACCTGCGGCTAGC
276	DNA	CACGCCTGGGACGACAGCCTGAACGTGATCCCTGTT
277	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKLEWVSAIGYGGDTYYADSV KGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRDDYTSRDAFDYWGQGLTLTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDITLMISRT EYTCVVVDVSDPEVFQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES

10

20

30

40

50

		NGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG K
278	PRT	QSVLTQPPASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYYDDL RPSGVPDRFSGS KSGTSASLAIISGLQSEDEADYYCHA WDDSLNVIPVFGGGTKLTVLGOPKAAPS VTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKNKYAASSYLSLTP EQWKS HR SYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
279	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCTCCT GGCAAAGGCCTTGAATGGGTGTCCGCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACT CTGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCCTGTACCTGCAGAT GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGAAAGGGACGACTACACC AGCAGGGACGCCTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTACGCCAGGCAC CAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCTTGTAGCAGAAGCACCAGCGAGTCTACAGCC GCCCTGGGTGCTCTGTGAAGGACTACTTTCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACCTCTGG CGCTCTGACAAGCGGCTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTC TGAGCAGCGTCTGACAGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAAACGT GGACCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAATCTAAGTACGGCCCTCC TGCCCTCCTTGCCAGCCCCGTAATTTCTGGGCGGACCCCTCCGTGTCTCTGTTCCCCCAAAG CCCAAGGACACCTGATGATCAGCCGGAACCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGT CCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGC CAAGACCAAGCCCAGAGAGGGAACAGTTCAACAGCACCCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACA GTGCTGCACCAAGGACTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCC TGCCAGCTTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGAACCCAGGT GTACACACTGCCTCCAAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTC GTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGAGA ACAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAGA CTACCGTGGACAAGAGCCGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTACAGTGCAGCGTGATGCACG AGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAAGTCCCTGTCTCTGAGCCTGGGCAAG
280	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAACTGGTATCAGCAGCTGCCT GGCAGACGCCCTAAACTGCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCCTAGCGGCGTGCCAGATA GATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTTCTGACTGCAGAGCGAG GACGAGGCCGACTACTATTGTACGCCTGGGACGACAGCCTGAACGTGATCCCTGTTTTTGG CGGAGGCACCAAGCTGACCGTTCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCCGTGTTT CCTCCAAGCAGCGAGGAACTGCAGGCCAACAAAGGCCACCCCTCGTGTGCTGATCAGCGACT TCTATCTGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCTCTCCTGTGAAGGCCGGCGTG GAAACCACCACCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAATAACGCCCGCAGCAGTACCTGAGCC TGACCCCGGACAGTGGAAGTCCACAGATCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGCAG ACCCGTGGAAGAGCAGTGCCCTACCGAGTGCAGC
281	PRT	EVQLLESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFYSYAMLWVRQAPGKGLEWVSAIGTGGDTYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVVYCARDDYTSRDAFDYWGQGLVTVSS
282	PRT	SYAML
283	PRT	AIGTGGDTYYADSVKG
284	PRT	RDDYTSRDAFDY
285	PRT	QSVLTQPPASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYYDDL RPSGVPDRFSGS KSGTSASLAIISGLQSEDEADYYCAA WDDSLNDYVVFVGGGKLTVL
286	PRT	SGSSSNIGSNTVN
287	PRT	YDDL RPS
288	PRT	AAWDDSLNDYVV
289	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTTACAGCTACGCCATGCTGTGGGTCCGACAGGCCCT GGAAAAGGCCTTGAATGGGTGTCCGCCATCGGCACAGGCGGCGATACCTACTATGCCGACT CTGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCCTGTACCTGCAGAT GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGAAAGGGACGACTACACC AGCAGGGACGCCTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTCA
290	DNA	AGCTACGCCATGCTG
291	DNA	GCCATCGGCACAGGCGGCGATACCTACTATGCCGACTCTGTGAAGGGC
292	DNA	AGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTAT
293	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAACTGGTATCAGCAGCTGCCT GGCACAGCCCCATAAAGTGTGATCTACTACGACGACCTGCGGCCTAGCGGCGTGCCAGATA GATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTTCTGACTGCAGAGCGAG GACGAGGCCGACTATTATTGTGCGCCTGGGACGACAGCCTGAACGACTACGTTGTGTTTGG CGGAGGCACCAAGCTGACCGTTCTA
294	DNA	AGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAAC
295	DNA	TACGACGACCTGCGGCCTAGC
296	DNA	GCCGCTGGGACGACAGCCTGAACGACTACGTTGTG

10

20

30

40

50

297	PRT	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSAAASGFTFYSYAMLWVRQAPGKGLEWVSAIGTGGDTYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRDDYTSRDAFDYWGQGLTVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP PSSSLGTHKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG K
298	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVITISCSGSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYYDDLRLPSGVPDRFSGS KSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNDYVVFVGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYLSLTPEQWQKSH RSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
299	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTTACAGCTACGCCATGCTGTGGGTCCGACAGGCCCTC GGAAAAGGCCCTTGAATGGGTGTCCGCCATCGGCACAGCGCGGATACCTACTATGCCGACT CTGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAAACAGCAAGAACCCTGTACTGTCAGAT GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGAAGGGACGACTACACC AGCAGGGACGCCTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCAACCGTTTCTCAGCCAGCAC CAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCCCTGTAGCAGAAAGCAGCAGGAGTCTACAGCC GCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAAGTGTGTG CGCTCTGACAAGCGGCGTGACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAAGAGCAGCGGCTGTACTCTC TGAGCAGCGTCTGACAGTGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACTG GGACCACAAGCCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGAATCTAAGTACGGCCCTCCC TGCCCTCCTTGCCAGCCCCGTAATTTCTGGGCGGACCTCCGTGTCTGTTCCTGTTCCTCCCAAG CCCAAGGACACCTTGATGATCAGCCGGACCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGT CCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGC CAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGTGACA GTGCTGCACCAAGGACTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAAACAAGGGCC TGCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAACCCTGAGT GTACACACTGCCTCCAAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCT GTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGA ACAACCTACAAGACCACCCCTCTGTGTGGACAGCGACGGCTCATTTCTTCTGTACAGCAGA CTGACCCGTGGACAAGAGCCGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACG AGGCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCTGGGCAAG
300	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAACCTGGTATCAGCAGCTGCCT GGCAGACGCCCTAAACTGCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCTAGCGGCGTGCCAGATA GATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTTCTGGACTGCAGAGCGAG GACGAGGGCCGACTATTATTGTGCCGCTGGGACGACAGCCTGAACGACTACGTTGTGTTGG CGGAGGCACCAAGCTGACCGTTTCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCTGTTC CCTCCAAGCAGCGAGGAAGTGCAGGCCAACAAGGCCACCTCTGTGTGCTGATCAGCGACT TCTATCCTGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCTCTCTGTGAAGGCCGGCGGTG GAAACCACACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCC TGACCCCGAGCAGTGGAAAGTCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGCAG ACCGCTGGAAGACAGTGGCCCCCTACCGAGTGCAGC
301	PRT	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSAAASGFTFYSYAMLWVRQAPGKGLEWVSAIGTGGDTYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRDDYTSRDAFDYWGQGLTVTVSS
302	PRT	SYAML
303	PRT	AIGTGGDTYYADSVKG
304	PRT	RDDYTSRDAFDY
305	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVITISCSGSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYYDDLRLPSGVPDRFSGS KSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNVYVVFVGGGTKLTVL
306	PRT	SGSSNIGSNTVN
307	PRT	YDDLRLPS
308	PRT	AAWDDSLNVYVV
309	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTTACAGCTACGCCATGCTGTGGGTCCGACAGGCCCTC GGAAAAGGCCCTTGAATGGGTGTCCGCCATCGGCACAGCGCGGATACCTACTATGCCGACT CTGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAAACAGCAAGAACCCTGTACTGTCAGAT GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGAAGGGACGACTACACC AGCAGGGACGCCTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCAACCGTTTCTTCA
310	DNA	AGCTACGCCATGCTG
311	DNA	GCCATCGGCACAGGCGGCATACCTACTATGCGGACTCTGTGAAGGGC
312	DNA	AGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTAT
313	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAACCTGGTATCAGCAGCTGCCT GGCAGACCCCTAAACTGCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCTAGCGGCGTGCCAGATA GATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTTCTGGACTGCAGAGCGAG

10

20

30

40

50

		GACGAGGCCGACTATTATTGTGCCGCTGGGACGACAGCCTGAACGTGTACGTTGTGTTTGG CGGAGGCCACCAAGCTGACCGTTCTA
314	DNA	AGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAAC
315	DNA	TACGACGACCTGCGGCCTAGC
316	DNA	GCCGCTGGGACGACAGCCTGAACGTGTACGTTGTG
317	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFYSYAMLWVRQAPGKLEWVSAIGTGGDTYYADSV KGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARRDDYTSRDAFDYWGGQTLTVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPAPPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT P EVTCTVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSLG K
318	PRT	QSVLTQPPASGTPGQQRVTISCSGSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYYDDLRLPSGVPDRFSGS KSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNVYVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAAASSYLSLTPEQWKSH RSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
319	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTTACAGCTACGCCATGCTGTGGGTCCGACAGGCCCT GGAAAAGGCTTGAATGGGTGTCCGCCATCGGCACAGCGGCGGATACCTACTATGCGGACT CTGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCTGTACCTGCAGAT GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGACTATTGCGCCAGAAGGGACGACTACACC AGCAGGGACGCCTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTACGCCAGCAC CAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCTTGTAGCAGAAGCACCAGCGAGTCTACAGCC GCCCTGGCTGCTCTGTAAGGACTACTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACCTGTGG CGCTCTGACAAGCGGCTGACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACTCTC TGAGCAGCGCTGTGACAGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAAACGT GGACCAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAATCTAAGTACGGCCCTCC TGCCCTCTTGGCCAGCCCTGAATTCTGGGCGGACCCCTCCGTGTCTGTCCCCCCAAAG CCCAAGGACACCTGATGATCAGCCGGACCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGT CCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCAACAACGC CAAGACCAAGCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACA GTGCTGCACAGGACTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAAACAAGGGCC TGCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCAACCCAGGT GTACACACTGCCTCAAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTC GTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGA ACAACACAAGACCACCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTCTGTACAGCAGA CTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTACAGCTGCAGCGTGATGACG AGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCTGGGCAAG
320	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAACCTGGTATCAGCAGCTGCC GGCACAGCCCTTAAACTGCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCTAGCGGCGTGCCAGATA GATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTTCTGGACTGCAGAGGAG GACGAGGCGGACTATTATTGTGCCGCTGGGACGACAGCCTGAACGTGTACGTTGTGTTTGG CGGAGGCACCAAGCTGACCGTTCTAGGCCAGCCTAAAGCGCCCTAGCGTGACCCGTGTT CTCCAAGCAGCGAGGAAGTGCAGGCCAACAAGGCCACCTCCTGTGCTGATCAGCGACT TCTATCTGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCTCTCTGTGAAGGCCGGCGTG GAAACCACACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAATAACGCCAGCAGCTACCTGAGCC TGAACCCGAGCAGTGGAAGTCCCAAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGCAG CACCCTGGAAAAGACAGTGGCCCTACCGAGTGACG
321	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFYSYAMSWVRQAPGKLEWVSAIGYGGDTYYADS VKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARRDDYTSRDAFDYWGGQTLTVTVSS
322	PRT	SYAMS
323	PRT	AIGYGGDTYYADSVKG
324	PRT	RDDYTSRDAFDY
325	PRT	QSVLTQPPASGTPGQQRVTISCSGSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYYDDLRLPSGVPDRFSGS KSGTSASLAISGLQSEDEADYYCHAWDDSLNVYVFGGGTKLTVL
326	PRT	SGSSNIGSNTVN
327	PRT	YDDLRLPS
328	PRT	HAWDDSLNVYPV
329	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTTACAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCT GGAAAAGGCTTGAATGGGTGTCCGCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACT CTGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCTGTACCTGCAGAT GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGACTATTGCGCCAGAAGGGACGACTACACC AGCAGGGACGCCTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTCA
330	DNA	AGCTACGCCATGAGC
331	DNA	GCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACTCTGTGAAGGGC

10

20

30

40

50

332	DNA	AGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTAT
333	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAACCTGGTATCAGCAGCTGCCT GGCAGAGCCCTAAACTGCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCCTAGCGGCGTGCCAGATA GATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTCTGGACTGCAGAGCGAG GACGAGGCCGACTACTATTGTACGCTGGGACGACAGCCTGAACGTGTACCCTGTTTTTGG CGGAGGCACCAAGCTGACCGTTCTA
334	DNA	AGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAAC
335	DNA	TACGACGACCTGCGGCCTAGC
336	DNA	CACGCCTGGGACGACAGCCTGAACGTGTACCCTGTT
337	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFYSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIGYGGDTYYADS VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRDDYTSRDAFDYWGQGLTVTVSSASTKG PSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTKITYTCNV DHPKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGPQPREPVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKLSLSLG K
338	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTNVN WYQQLPGTAPKLLIYYDDL RPSGVPDRFSGS KSGTSASLAISGLQSEDEADYYCHAWDDSLNVYPVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKNYAASSYLSLTPEQWKSH RSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
339	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTTACAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCT GGAAAAGGCCCTGAATGGGTGTCCGCCATCGGCTATGGCGGCATACCTACTACGCCGACT CTGTGAAGGGCAGATTCAACATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCTGTACCTGCAGAT GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGAAAGGGACGACTACACC AGCAGGGACGCCTTCGATTATTGGGGCCAGGGCAGCACTGGTCAACCGTTTCTTACGCCAGCAC CAAGGGCCCAAGCGTGTTCCTCTGCCCCCTGTAGCAGAAGCAGCAGCGAGTCTACAGCC GCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTCGGAACCTCTGG CGCTCTGACAAGCGGCGTGACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTC TGAGCAGCGTCTGTGACAGTGGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGT GGACCACAAGCCCAAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAATCTAAGTACGCCCTCCCC TGCCCTCCTTGCCAGCCCCTGAATTTCTGGGCGGACCTCCGTGTTCTGTTCCCCCAAAG CCCAAGGACACCTGTATGATCAGCCGGACCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGT GTACACAGTGCCTCCAAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTC GTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGA ACAATAACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCTGTACAGCAGA CTGACCGTGGACAAGAGCCGCTGGCAGGAAGGCAACGTGTTCAAGTGCAGCGTGTATGCACG AGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAAGTCCCTGTCTCTGAGCCTGGGCAAG
340	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAACCTGGTATCAGCAGCTGCCT GGCAGAGCCCTAAACTGCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCCTAGCGGCGTGCCAGATA GATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTCTGGACTGCAGAGCGAG GACGAGGCCGACTACTATTGTACGCTGGGACGACAGCCTGAACGTGTACCTGTTTTTGG CGGAGGCACCAAGCTGACCGTTCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCTGTTC CCTCCAAGCAGCGAGGAAGTGCAGGCCAACAAGGCCACCTCGTGTGCTGATCAGCGACT TCTATCCTGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCTCTCCTGTGAAGGCCGGCGTG GAAACCACCAACCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAATAACGCCGAGCAGCTACCTGAGCC TGACCCCCGAGCAGTGAAGTCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGCAG CACCGTGGAAAAGACAGTGGCCCCACCGAGTGCAGC
341	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFYSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIGYGGDTYYADS VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRDDYTSRDAFDYWGQGLTVTVSS
342	PRT	SYAMS
343	PRT	AIGYGGDTYYADSVKG
344	PRT	RDDYTSRDAFDY
345	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTNVN WYQQLPGTAPKLLIYYDDL RPSGVPDRFSGS KSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAA WDDSLNDIPVFGGGTKLTVL
346	PRT	SGSSSNIGSNTVN
347	PRT	YDDL RPS
348	PRT	AAWDDSLNDIPV
349	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTTACAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCT GGAAAAGGCCCTGAATGGGTGTCCGCCATCGGCTATGGCGGCATACCTACTACGCCGACT

10

20

30

40

50

		CTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGAT GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCCGCGTGTACTATTGCGCCAGAAGGGACGACTACACC AGCAGGGACGCCTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTCA
350	DNA	AGCTACGCCATGAGC
351	DNA	GCCATCGGCTATGGCGGCAGATACCTACTACGCCGACTCTGTGAAGGGC
352	DNA	AGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTAT
353	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAACCTGGTATCAGCAGCTGCCT GGCAGAGCCCTAAACTGCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCCTAGCGGCGTGCCAGATA GATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTTCTGGACTGCAGAGCGAG GACGAGGCCGACTATTATTGTGCCGCTGGGACGACAGCCTGAACGACATCCCTGTTTTTGG CGGAGGCACCAAGCTGACCGTTCTA
354	DNA	AGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAAC
355	DNA	TACGACGACCTGCGGCCTAGC
356	DNA	GCCGCTGGGACGACAGCCTGAACGACATCCCTGTT
357	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFYSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIGYGGDTYYADS VKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRDDYTSRDAFDYWGQGLTVTVSSASTKG PSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTLTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVDVDSQEDPEVFQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNNHYTKQSLSLSLG K
358	PRT	QSVLTQPPASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNNTVNWYQQLPGTAPKLLIYYDDLRLPSGVPDRFSGS KSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDLSLNDIPVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKNYAASSYLSLTPEQWKS SYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
359	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGCGGACTGGTTCACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCGGCCAGCGGCTTACCTTTACAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCT GGAAAAGGCTTGAATGGGTGTCCGCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACT CTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGAT GAACAGCTGAGAGCCGAGGACACCGCGGTGTACTATTGCGCCAGAAGGGACGACTACACC AGCAGGGACGCCTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTACGCCAGCAC CAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCTGCCCCCTTGTAGCAGAAGCACCAGCGAGTCTACAGCC GCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACCTCTGG CGCTCTGACAAGCGCGCTGCACACCTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACTCTC TGAGCAGCGTCTGACAGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGT GGACCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAATCTAAGTACGGCCCTCCC TGCCCTCCTTGCCAGCCCCGTGAATTTCTGGGCGGACCCCTCCGTGTCTCTGTTCCCCCAAAG CCCAAGGACACCCCTGATGATCAGCCGACCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGT CCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCTGGAAGTGACAACGC CAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACA GTGCTGCACCAAGGACTGCTGAACCGGCAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCC TGCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCAACCCAGGT GTACACACTGCCTCCAAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTC GTGAAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGAGA ACAACTACAAGACCACCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTATTCTTCCTGTACAGCAGA CTGACCGTGGACAAGAGCCGCTGGCAGGAAGGCAACGTGTTACAGCTGCAGCGTGATGCACG AGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCTGGGCAAG
360	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAACCTGGTATCAGCAGCTGCCT GGCAGAGCCCTAAACTGCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCCTAGCGGCGTGCCAGATA GATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTTCTGGACTGCAGAGCGAG GACGAGGCCGACTATTATTGTGCCGCTGGGACGACAGCCTGAACGACATCCCTGTTTTTGG CGGAGGCACCAAGCTGACCGTTCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCCCTGTTT CCTCCAAGCAGCGAGGAACTGCAGGCCAACAAGGCCACCCCTCGTGTGCTGATCAGCGACT TCTATCTGCGCGCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCTCTCCTGTGAAGGCCGGCGTG GAAACCAACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAATAACGCCGACGAGCTACCTGAGGCC TGACCCCGAGCAGTGGAAGTCCCACAGATCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGCAG CACCCTGGAAGAAGACAGTGGCCCTACCGAGTGACG
361	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFYSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIGYGGDTYYADS VKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRDDYTSRDAFDYWGQGLTVTVSS
362	PRT	SYAMS
363	PRT	AIGYGGDTYYADSVKG
364	PRT	RDDYTSRDAFDY
365	PRT	QSVLTQPPASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNNTVNWYQQLPGTAPKLLIYYDDLRLPSGVPDRFSGS KSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDLSLNDIPVFGGGTKLTVL
366	PRT	SGSSSNIGSNNTVN

10

20

30

40

50

367	PRT	YDDLRLPS
368	PRT	AAWDDSLNVIPV
369	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTTACAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCT GGAAAAGGCCCTTGAATGGGTGTCCGCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACT CTGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGAT GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGAAGGGACGACTACACC AGCAGGGACGCCTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTCA
370	DNA	AGCTACGCCATGAGC
371	DNA	GCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACTCTGTGAAGGGC
372	DNA	AGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTAT
373	DNA	CAGTCTGTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAACCTGGTATCAGCAGCTGCCT GGCAGAGCCCTAAACTGCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCCTAGCGGCGTGCCAGATA GATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTTCTGGACTGCAGAGCGAG GACGAGGCCGACTATTATTGTGCCCTGGGACGACAGCCTGAACGTGATCCCTGTTTTTGG CGGAGGCCACCAAGCTGACCGTTCTA
374	DNA	AGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAAC
375	DNA	TACGACGACCTGCGGCCTAGC
376	DNA	GCCGCTGGGACGACAGCCTGAACGTGATCCCTGTT
377	PRT	EVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGFTFYSYAMSWVRQAPGKLEWVSAIGYGGDTYYADS VKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRDDYTSRDAFDYWGQGLVTVSSASTKG PSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKLSLSLG K
378	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVITISCSGSSNIGSNVTNWNYYQLPGTAPKLLIYYDDLRLPSGVPDRFSGS KSGTSASLAIISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNVIPVFGGGTKLTVLQGPKAAPSVTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISDFYPGAVTVWKAADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHR SYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
379	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTTACAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCT GGAAAAGGCCCTTGAATGGGTGTCCGCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACT CTGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGAT GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGAAGGGACGACTACACC AGCAGGGACGCCTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCAACCGTTTCTTACGCCAGAC CAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCTTGTAGCAGAAGCACCAGCGAGTCTACAGCC GCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACCTTGG CGCTCTGACAAGCGGCGTGACACACCTTTCCAGCCGTGTGACAGGACAGCGGCTGTACTCTC TGAGCAGCGTGTGACAGTGCCAGCAGCAGCCTGGGACCAAGACCTACACCTGTAACGT TGACCACAAGCCCAAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAAATCTAAGTACGGCCCTCC TGCCCTCCTTGCCAGCCCTGAAATTCTGGGCGGACCCTCCGTGTCTCTGTTCCCCCAAAG CCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGT CCCAGGAAGATCCCAGGTGCAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGACACAACGC CAAGACCAAGCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACA GTGCTGCACCAAGGACTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAAACAAGGGCC TGCCAGCTCCATCAGAAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCAACCCAGGT GTACACACTGCCTCCAAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTC GTGAAAAGGCTTCAACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGA ACAACACAAGACCACCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTTCTCTGTACAGCAGA CTGACCGTGGACAAGAGCCGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTACAGCTGCAGCGTGATGCACG AGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCTGGGCAAG
380	DNA	CAGTCTGTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAACCTGGTATCAGCAGCTGCCT GGCAGAGCCCTAAACTGCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCCTAGCGGCGTGCCAGATA GATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTTCTGGACTGCAGAGCGAG GACGAGGGCCGACTATTATTGTGCCGCTGGGACGACAGCCTGAACGTGATCCCTGTTTTTGG CGGAGGCCACCAAGCTGACCGTTCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCCGTGTT CCTCCAAGCAGCGAGGAAGTGCAGGCCAACAAGGCCACCTCGTGTGCCTGATCAGCGACT TCTATCTGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAAGGCCGATAGCTCTCTGTGAAGGCCGGCGTG GAAACCACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCC TGACCCCGAGCAGTGGAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGCAG CACCGTGAAAAAGACAGTGGCCCTACCGAGTGACG
381	PRT	EVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSYEMNWRQAPGKLEWVSGISWNSGWIDYADS VKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGYSSSWFDPDFDYWGQGLVTVSS
382	PRT	SYEMN

10

20

30

40

50

383	PRT	GISWNSGWIDYADSVKG
384	PRT	SGYSSSWFDPDFDY
385	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSDIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFS GSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCSSYAGPNPYVVFVGGGTKLTVL
386	PRT	TGSSSDIGAGYDVH
387	PRT	GNSNRPS
388	PRT	SSYAGPNPYVV
389	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCGATAGCTACGAGATGAACTGGGTCCGACAGGCCCTT GGCAAAGGCCTTGAATGGGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCG ACAGCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAAACAGCAAGAACACCTGTACCTGCA GATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAAGCGGCTACAGC AGCTCTTGGTTTGACCCGACTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTTC A
390	DNA	AGCTACGAGATGAAC
391	DNA	GGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCGACAGCGTGAAGGGC
392	DNA	AGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCGACTTCGACTAT
393	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTACAGGCAGCAGCTCCGATATTGGCGCCGGATACGACGTGCACTGGTATCAGCAACTG CCTGGCACAGCCCTAAGCTGCTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCTAGCGCGTGCCTCG ATAGATTCAGCGGCTCTAAGTCTGGCACAAAGCGCCAGCCTGGCCATTACTGGACTGCAGGC CGAAGATGAGGCCGACTACTACTGCAGCAGCTACGCTGGCCCCAATCCTTACGTGGTGTGTTG GCGGCGGAACAAAGCTGACCGTTCTA
394	DNA	ACAGGCAGCAGCTCCGATATTGGCGCCGGATACGACGTGCAC
395	DNA	GGCAACAGCAACAGACCTAGC
396	DNA	AGCAGCTACGCTGGCCCAATCCTTACGTGGTG
397	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSYEMNWRQAPGKGLEWVSGISWNSGWIDYADS VKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGYSSSWFDPDFDYWGQGLVTVSSAST KGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVTSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNQPENNYKTPPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK LSLSLSPGK
398	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSDIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFS GSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCSSYAGPNPYVVFVGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSH RSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
399	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCGATAGCTACGAGATGAACTGGGTCCGACAGGCCCTT GGCAAAGGCCTTGAATGGGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCG ACAGCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAAACAGCAAGAACACCTGTACCTGCA GATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAAGCGGCTACAGC AGCTCTTGGTTTGACCCGACTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTTC AGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGC GGAACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCCGTGACCCGTGTCTCG GAACTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGTGTGCAGAGCAGCGGC CTGTACTCTCTGAGCAGCGTGTGACAGTGCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACAT CTGCAACGTGAACCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCAAGAG CTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTGTCTGCCCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCCG TGTTCTCTGTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCTGTATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACC TGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACG GCGTGGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACC GGGTGGTGTCCGTGTGACAGTGTGACACAGGACTGGCTGAACGGCAAAAGGTACAAAGTG CAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGC CAGCCCCGCAACCCAGGTGTACACTGCCCCCAAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAAAC AGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAG AGCAACGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCT CATTTCTCTGTACAGAAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTT CAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTG AGCCTGGCAAG
400	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTACAGGCAGCAGCTCCGATATTGGCGCCGGATACGACGTGCACTGGTATCAGCAACTG CCTGGCACAGCCCTAAGCTGCTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCTAGCGGCGTGCCCG ATAGATTACGCGGCTCTAAGTCTGGCACAAAGCGCCAGCCTGGCCATTACTGGACTGCAGGC CGAAGATGAGGCCGACTACTACTGCAGCAGCTACGCTGGCCCCAATCCTTACGTGGTGTGTTG GCGGCGGAACAAAGCTGACCGTTCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGAACCTGTT CCCTCCAAGCAGCGAGGAATGCAGGCCAACAAAGGCCACCCCTCGTGTGCTGATCAGCGAC

10

20

30

40

50

		TTCTATCCTGGCGCCGTGACCGTGGCTTGAAGGCCGATAGCTCTCTGTGAAGGCCGGCGT GGAAACCACCACCCCTAGCAAAGCAGAGCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGC CTGACCCCGGAGCAGTGGAAGTCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGCA GCACCGTGGAAAAGACAGTGGCCCCCTACCGAGTGCAGC
401	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSYEMNWVRQAPGKLEWVSGISWNSGWIDYADS VKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGYSSSWFDPDFDYWGQGLTVTVSS
402	PRT	SYEMN
403	PRT	GISWNSGWIDYADSVKG
404	PRT	SGYSSSWFDPDFDY
405	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQVRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFS GSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYAGINPYVVFGGGTLTVL
406	PRT	TGSSSNIGAGYDVH
407	PRT	GNSNRPS
408	PRT	QSYAGINPYVV
409	DNA	GAAGTTACAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCGATAGCTACGAGATGAACTGGGTCCGACAGGCCCT GGCAAAGGCCTTGAATGGGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCG ACAGCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCGTGTACCTGCA GATGAACAGCTGAGAGCCGAGGACACCGCGGTGTACTACTGTGCCAGAAGCGGCTACAGC AGCTCTTGGTTTGACCCCGACTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTTC A
410	DNA	AGCTACGAGATGAAC
411	DNA	GGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCGACAGCGTGAAGGGC
412	DNA	AGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCCGACTTCGACTAT
413	DNA	CAGTCTGTCTGACACAGCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTATGACGTGCACTGGTATCAGCAGCTG CCTGGCACAGCCCTAAACTGTCTATCAGGCAACAGCAACAGACCCAGCGCGTGCCTCG ATAGATTTTCCGGCTCTAAGAGCGGCACAAGCGCCAGCTGGCTATTACTGGACTGCAGGC CGAGGACGAGGCGGACTACTACTGTGACAGCTACGCCGGCATCAACCCCTACGTGGTGT GGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTTCTA
414	DNA	ACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTATGACGTGCAC
415	DNA	GGCAACAGCAACAGACCCAGC
416	DNA	CAGAGCTACGCCGGCATCAACCCCTACGTGGTG
417	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSYEMNWVRQAPGKLEWVSGISWNSGWIDYADS VKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGYSSSWFDPDFDYWGQGLTVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD LWLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFNFSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
418	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQVRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFS GSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYAGINPYVVFGGGTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYYAASSYLSLTPEQWKSH RSYSQCVTHEGSTVEKTVAPTECS
419	DNA	GAAGTTACAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCGATAGCTACGAGATGAACTGGGTCCGACAGGCCCT GGCAAAGGCCTTGAATGGGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCG ACAGCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCGTGTACCTGCA GATGAACAGCTGAGAGCCGAGGACACCGCGGTGTACTACTGTGCCAGAAGCGGCTACAGC AGCTCTTGGTTTGACCCCGACTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTTC AGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGC GGAACAGCCGCCCTGGGCTGCTCTGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCCGTGACCCGTCTCTG GAACTCTGGCGCTCTGACAAGCGCGGTGCACACCTTTCCAGCCGTGTGCAGAGCAGCGGC CTGTACTCTTGAGCAGCGTCTGTGACAGTGCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACAT CTGCAACGTGAACCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAG CTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCTCTGTCTGCCCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCCG TGTTCTGTTCCTCCCAAGCCCAAGGACACCTGATGATCAGCCGACCCCGAAGTGACC TGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACG CGGTGGAAGTGCAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACC GGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGTGCACACGAGCTGGCTGAACGGCAAGAGGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCATCGAGAAAACATCAGCAAGGCCAAGGGC CAGCCCGCGAACCAGGTGTACACACTGCCCCCAAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAAC AGGTGTCCCTGACCTGTCTGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAG AGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACATAAGACCACCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCT CATCTCTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTT

10

20

30

40

50

		CAGTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGCAAG
420	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCTGGACAGAGAGTGACCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTATGACGTGCACTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCAGAGCCCTAAACTGCTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCCAGCGCGTGCCCGATAGATTTTCCGGCTCTAAGAGCGGCACAAGCGCCAGCCTGGCTATTACTGGACTGCAGGCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTGACAGCTACGCCGGCATCAACCCCTACGTGGTGTGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTTCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCCCTGTCCCTCCAAGCAGCGAGGAAGTGCAGGCCAACAGGCCACCCTCGTGTGCCTGATCAGCGACCTTATCTCTGGCGCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGTCTCTCTGTGAAGGCCGGCTGGAACACCACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCGAGCAGTGGAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAGACAGTGGCCCTACCGAGTGCAGC
421	PRT	EVQLLESGLLVQPGSLRLSCAASGFDSSYEMNWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGWIGYADS VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGYSSSWFDPDFDYWGQGLTVTVSS
422	PRT	SYEMN
423	PRT	GISWNSGWIGYADSVKG
424	PRT	SGYSSSWFDPDFDY
425	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFS GSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYAGPNPYVVFVGGGTGKLTVL
426	PRT	TGSSSNIGAGYDVH
427	PRT	GNSNRPS
428	PRT	QSYAGPNPYVV
429	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCGATTTCAGCAGCTACGAGATGAAGTGGGTCCGACAGGCCCTTGCCAAAGGCCTTGAATGGGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGGCTACGCCGATAGCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAAGCGGCTACAGCAGCTCTTGTTGACCCGACTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTTCA
430	DNA	AGCTACGAGATGAAC
431	DNA	GGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGGCTACGCCGATAGCGTGAAGGGC
432	DNA	AGCGGCTACAGCAGCTCTTGTTTGACCCGACTTCGACTAT
433	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCTGGACAGAGAGTGACCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTATGACGTGCACTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCAGAGCCCTAAACTGCTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCCAGCGCGTGCCCGATAGATTTTCCGGCTCTAAGAGCGGCACAAGCGCCAGCCTGGCTATTACTGGACTGCAGGCCGAGGACGAGCCGACTACTACTGTGAGTCTTACGCTGGCCCCAATCTTACGTGGTGTGTCGCGCGGAACAAAGCTGACCGTTCTA
434	DNA	ACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTATGACGTGCAC
435	DNA	GGCAACAGCAACAGACCCAGC
436	DNA	CAGTCTTACGCTGGCCCCAATCCTTACGTGGTG
437	PRT	EVQLLESGLLVQPGSLRLSCAASGFDSSYEMNWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGWIGYADS VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGYSSSWFDPDFDYWGQGLTVTVSSAST KGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPVSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
438	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFS GSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYAGPNPYVVFVGGGTGKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKNKYAASSYLSTLPEQWKSH RSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
439	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCGATTTCAGCAGCTACGAGATGAAGTGGGTCCGACAGGCCCTTGCCAAAGGCCTTGAATGGGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGGCTACGCCGATAGCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAAGCGGCTACAGCAGCTCTTGTTGACCCGACTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTTCAGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTCCCTCTGGCCCTAGCAGCAAGAGCATCTGCGGAAACAGCCCGCTGGGTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGGAACTCTGGCGCTCTGACAAGCGCGGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACCTTGCAACGTGAACCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCTTGTCTGCCCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCCGTGTTCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCCTGATGATCAGCCGACCCCGAAGTGA

10

20

30

40

50

		CCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGA CGGCGTGGGAAGTGCACAACGCCAAGCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTA CCGGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGTGACACGAGGACTGGCTGAACGGCAAAAGAGTACAAG TGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCATCGAGAAAAACCATCAGCAAGGCCAAGG GCCAGCCCCGGAACCCCAAGGTGTACACACTGCCCCCAAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAA CCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGG AGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCTGTGCTGGACAGCGACGG CTCATTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTG TTCAGCTGACGCTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCC TGAGCCCTGGCAAG
440	DNA	CAGTCTGTCTTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTATGACGTGCACTGGTATCAGCAGCTG CCTGGCACAGCCCTAAACTGTGTATCTACGGCAACAGCAACAGACCCAGCGCGTGCCTG ATAGATTTCCGGCTCTAAGAGCGGCACAAGCGCCAGCCTGGCTATTACTGGACTGCAGGC CGAGGACGAGGCCGACTACTGTCTAGTCTTACGCTGGCCCAATCCTTACGTGGTGTGTTG GCGGCGGAACAAAGCTGACCGTCTTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCTGTT CCCTCCAAGCAGCGAGGAAGTGCAGGCCAACAAAGGCCACCCTCGTGTGCTGATCAGCGAC TTCTATCTGGCGCGCTGACCGTGGCTGGAAAGGCCGATAGCTCTCTGTGAAGGCCGCGT GGAAACCAACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGC CTGACCCCGAGCAGTGGAAGTCCACAGATCCTACAGTGCCAAGTGACCCACGAGGGCA GCACCGTGGAAAAGACAGTGGCCCTACCGAGTGCAGC
441	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDSSYEMNWVRQAPGKLEWVSGISWNSGWIDYADS VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGYSSSWFDPDFDYWGQGLTVTVSS
442	PRT	SYEMN
443	PRT	GISWNSGWIDYADSVKG
444	PRT	SGYSSSWFDPDFDY
445	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWHYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFS GSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYAGPNPYVVFVGGGTLTVL
446	PRT	TGSSSNIGAGYDVH
447	PRT	GNSNRPS
448	PRT	QSYAGPNPYVV
449	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCGCCAGCGGCTTCGATTTCAGCAGCTACGAGATGAAGTGGGTCCGACAGGCCCC TGGCAAAGGCCTTGAATGGGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCC GACAGCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGC AGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCGTGTACTACTGTGCCAGAAGCGGCTACAG CAGCTCTTGGTTTGACCCGACTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCAAGTCTCTT CA
450	DNA	AGCTACGAGATGAAC
451	DNA	GGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCGACAGCGTGAAGGGC
452	DNA	AGCGGCTACAGCAGCTCTTGTTTGACCCGACTTCGACTAT
453	DNA	CAGTCTGTCTTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTATGACGTGCACTGGTATCAGCAGCTG CCTGGCACAGCCCTAAACTGTGTATCTACGGCAACAGCAACAGACCCAGCGCGTGCCTG ATAGATTTCCGGCTCTAAGAGCGGCACAAGCGCCAGCCTGGCTATTACTGGACTGCAGGC CGAGGACGAGGCCGACTACTGTCTAGTCTTACGCTGGCCCAATCCTTACGTGGTGTGTTG GCGGCGGAACAAAGCTGACCGTCTA
454	DNA	ACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTATGACGTGCAC
455	DNA	GGCAACAGCAACAGACCCAGC
456	DNA	CAGTCTTACGCTGGCCCCAATCCTTACGTGGTG
457	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDSSYEMNWVRQAPGKLEWVSGISWNSGWIDYADS VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGYSSSWFDPDFDYWGQGLTVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVVDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGOPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
458	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWHYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFS GSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYAGPNPYVVFVGGGTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISDFYPGAVTVWKAADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSH RSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
459	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGCTTCGATTTCAGCAGCTACGAGATGAAGTGGGTCCGACAGGCCCC TGGCAAAGGCCTTGAATGGGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCC GACAGCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGC AGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAAGCGGCTACAG

10

20

30

40

50

		CAGCTCTTGGTTTGACCCCGACTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTT CAGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTCCCTCTGGCCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGG CGGAACAGCCGCGCTGGGCTGCTCGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTT GGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGG CCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCTGACAGTGGCCAGCAGTCTCTGGGCACCCAGACCTACA TCTGCAACGTGAACACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAAGA GCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCTTGTCTGCCCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCC GTGTTCCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCGAAGTGA CCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGA CGGCGTGGAAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCAGCTG CCGGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGTGACACAGGACTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAG TGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGG GCCAGCCCCGCAACCCAGGTGTACACACTGCCCAAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAA CCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGG AGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAATAACAAGACCACCCCTGTGCTGGACAGCGACGG CTCATTTCTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTG TTCAGCTGCAGCGTATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCC TGAGCCCTGGCAAG
460	DNA	CAGTCTGTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTATGACGTGCACTGGTATCAGCAGCTG CCTGGCACAGCCCTAAACTGTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCCAGCGGCGTGCCCG ATAGATTTTCCGGCTCTAAGAGCGGCACAAGCGCCAGCCTGGCTATTACTGGACTGCAGGC CGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTCTTACGCTGGCCCCAATCCTTACGTGGTGTGTTG GCGGCGGAACAAAGCTGACCGTCTAGGCCAGCTAAAAGCCGCCCTAGCGTGACCTGTT CCCTTCAAGCAGCGAGGAAGTGCAGGCCAACAAGGCCACCTCGTGTGCTGATCAGCGAC TTCTATCTGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCTCTCTGTGAAGGCCGGCGT GGAAACCACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGTACCTGAGC CTGACCCCGAGCAGTGGAAAGTCCACAGATCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGCA GCACCGTGGAAAAGACAGTGGCCCTACCGAGTGCAGC
461	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSYEMNWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGWIDYADS VKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGYSSSWFDPDFDYWGQGLTVTVSS
462	PRT	SYEMN
463	PRT	GISWNSGWIDYADSVKG
464	PRT	SGYSSSWFDPDFDY
465	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFS GSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYAGPNPYVVFGGGTKLTVL
466	PRT	TGSSSNIGAGYDVH
467	PRT	GNSNRPS
468	PRT	QSYAGPNPYVV
469	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCGATAGCTACGAGATGAAGTGGGTCGACAGGCCCT GGCAAGGGCTTGAATGGGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCG ACAGCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCTGTACTCTGCA GATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTAATACTGTGCCAGAAGCGGCTACAGC AGCTCTTGGTTTGACCCCGACTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTTC A
470	DNA	AGCTACGAGATGAAC
471	DNA	GGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCGACAGCGTGAAGGGC
472	DNA	AGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCGACTTCGACTAT
473	DNA	CAGTCTGTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTATGACGTGCACTGGTATCAGCAGCTG CCTGGCACAGCCCTAAACTGTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCCAGCGGCGTGCCCG ATAGATTTTCCGGCTCTAAGAGCGGCACAAGCGCCAGCCTGGCTATTACTGGACTGCAGGC CGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTCTTACGCTGGCCCCAATCCTTACGTGGTGTGTTG GCGGCGGAACAAAGCTGACCGTTCTA
474	DNA	ACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTATGACGTGCAC
475	DNA	GGCAACAGCAACAGACCCAGC
476	DNA	CAGTCTTACGCTGGCCCAATCCTTACGTGGTG
477	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSYEMNWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGWIDYADS VKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGYSSSWFDPDFDYWGQGLTVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK

10

20

30

40

50

478	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFS GSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYAGPNPYVVFVGGGKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSH RSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
479	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACTTCGATAGCTACGAGATGAACTGGGTCCGACAGGCCCT GGCAAAGGCCTTGAATGGGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCG ACAGCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCTGTACCTGCA GATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAAGCGGCTACAGC AGCTCTTTGGTTTGACCCCGACTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTTC AGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGC GGAACAGCCGCCCTGGGCTGCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTCTG GAACTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGC CTGTACTCTCTGAGCAGCGTCTGACAGTGCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACAT CTGCAACGTGAACCAACAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAG CTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCTTGTCTGCCCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCCG TGTTCTCTGTTCCCCCCTAAAGCCCAAGGACACCTGTATGATCAGCCGACCCCGAAGTGACC TGCGTGTGGTGGATGTGTCCACGAGGACCTGAAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGAGC CGGTGGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACC GGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGTGTCACAGGACTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCTGCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGC CAGCCCCGCAACCCAGGTGTACACTGCCCCCAAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACC AGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAG AGCAACGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCTGTGTCTGGACAGCGACGGCT CATTCTCTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGTGGCAGCAGGGCAACGTGTT CAGCTGCAGCGTGTATGCAGAGGCCCTGCAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTG AGCCTTGGAAG
480	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTATGACGTGCACCTGGTATCAGCAGCTG CCTGGCAGACCCCTAACTGCTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCCAGCGCGTGCCCG ATAGATTTTCCGGCTCTAAGAGCGGCACAAGCGCCAGCCTGGCTATTACTGGACTGCAGGC CGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTCACTTACGCTGGCCCCAATCCTTACGTGGTGTGTTG CGCGCGGAACAAAGCTGACCGTTCTTAGGCCAGCCTAAGCGCCCTTACGCTGACCTGTT CCCTCCAAGCAGCGAGGAAGTGCAGGCCAACAAGGCCACCTCTGTGTGCTGATCAGCGAC TCTATCTCTGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCTCTCTGTGAAGGCCGGCGT GGAAACACACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAATAACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGC CTGACCCCGAGCAGTGAAGTCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGCA GCACCGTGGAAGAGACAGTGGCCCTACCGAGTGCAGC
481	PRT	EVQLLESGGGLVQPGSLRLSCAASGFDPSYEMNWRQAPGKLEWVSGISWNSGWIDYAD SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGYSSSWFDPDFDYWGQGTITVTVSS
482	PRT	SYEMN
483	PRT	GISWNSGWIDYADSVKG
484	PRT	SGYSSSWFDPDFDY
485	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFS GSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYAGPNPYVVFVGGGKLTVL
486	PRT	TGSSSNIGAGYDVH
487	PRT	GNSNRPS
488	PRT	QSYAGPNPYVV
489	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACTTCGATAGCTACGAGATGAACTGGGTCCGACAGGCCCT TGCCAAAGGCCTTGAATGGGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCC GACAGCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCTGTACCTGC AGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCGTGTACTACTGTGCCAGAAGCGGCTACAG CAGTCTTTGGTTTGACCCCGACTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTT CA
490	DNA	AGCTACGAGATGAAC
491	DNA	GGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCGACAGCGTGAAGGGC
492	DNA	AGCGGCTACAGCAGCTCTTGTTTGACCCGACTTCGACTAT
493	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTATGACGTGCACCTGGTATCAGCAGCTG CCTGGCACAGCCCTAACTGCTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCCAGCGCGTGCCCG ATAGATTTTCCGGCTCTAAGAGCGGCACAAGCGCCAGCCTGGCTATTACTGGACTGCAGGC CGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTCACTTACGCTGGCCCCAATCCTTACGTGGTGTGTTG GCGGCGGAACAAAGCTGACCGTTCTA
494	DNA	ACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTATGACGTGCAC
495	DNA	GGCAACAGCAACAGACCCAGC
496	DNA	CAGTCTTACGCTGGCCCCAATCCTTACGTGGTG

10

20

30

40

50

497	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDSDSYEMNWVRQAPGKLEWVSGISWNSGWIDYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGYSSSWFDPDFDYWGQGLTVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
498	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQRTVTSCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFS GSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYAGPNPYVVFVGGGKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSH RSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
499	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCCGCAGCGGCTTCGACTTCGATAGCTACGAGATGAACCTGGGTCCGACAGGCCCT TGGCAAAGGCCTTGAATGGGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCC GACAGCGTGAAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCCTGTACTGCG AGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCGGTGTACTACTGTGCCAGAAGCGGCTACAG CAGCTCTTGGTTTGACCCGACTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTT CAGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTCCCTCTGGCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGG CGGAACAGCCGCGCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCGCTGACCGTGTCTT GGAAGTCTGGCGCTCTGACAAGCGCGCTGCACACCTTTCCAGCCGCTGCTGCAGAGCAGCGG CCTGTACTCTGAGCAGCGCTGTGACAGTGCCAGCAGTCTCTTGGGCAACCCAGACCTACA TCTGCAACGTGAACCAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGA GCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTGTCTCTGCCCGCAACTGTGGGAGGCCCTTCC GTGTCTCTTCCCCCAAGGCCAAGGACACCCCTGATGATCAGCCGGACCCCGAAGTGA CCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGACCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGA CGCGGTGGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTA CCGGGTGGTGTCGTGTGACAGTGTGACAGTGTGACCAAGGACTGGTGAAACGGCAAAAGAGTACAAG TGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCATCAGAGAAACCATCAGCAAGGCCAAGG GCCAGCCCGCGCAACCCAGGTGTACACACTGCCCCCAAGCAGGACGAGCTGACCAAGAA CCAGGTGTCCCTGACTGTCTGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGG AGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACACCCCTCTGTCTGGACAGCGACGG CTCTATCTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTG TTCAGCTGCAGCGTGTGACACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCC TGAGCCCTGGCAAG
500	DNA	CAGTCTGTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTACAGGCAGCAGCTCCAAATATCGGAGCCGGCTATGACGTGCACTGGTATCAGCAGCTG CCTGGCAGCAGCCCTAAACTGCTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCCAGCGCGTGCCCG ATAGATTTTCCGGCTCTAAGAGCGGCACAAGCGCCAGCCTGGCTATTACTGGACTGCAGGC CGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTGCTTACGCTGGCCCAATCCTTACGTGGTGTGTTG GCGGGCGAACAAGCTGACCGTTCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCCCTAGCGTGACCCCTGTT CCCTCCAAGCAGCGAGGAAGTGCAGGCCAACAAGGCCACCTCGTGTGCTGATCAGCGAC TTCTATCTTGGCGCGGTGACCGTGGCTGGAAGGCCGATAGCTCTCTGTGAAGGCCGCGCT GGAACACCACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAATACGCCCGCAGCAGCTACCTGAGC CTGACCCCGAGCAGTGGAAGTCCACAGATCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGCA GCACCGTGGAAGACAGTGGCCCTACCGAGTGCAGC
501	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSYEMNWVRQAPGKLEWVSGISWNSGWIDYADS VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGYSSSWFDPDFDYWGQGLTVTVSS
502	PRT	SYEMN
503	PRT	GISWNSGWIDYADSVKG
504	PRT	SGYSSSWFDPDFDY
505	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQRTVTSCTGSSSDIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFS GSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYAGINPYVVFVGGGKLTVL
506	PRT	TGSSSDIGAGYDVH
507	PRT	GNSNRPS
508	PRT	QSYAGINPYVV
509	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCCGCAGCGGCTTACCTTCGATAGCTACGAGATGAACCTGGGTCCGACAGGCCCTT GGCAAAGGCCTTGAATGGGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCG ACAGCGTGAAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCCTGTACTGCA GATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAAGCGGCTACAGC AGCTCTTGGTTTGACCCGACTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTTC A
510	DNA	AGCTACGAGATGAAC
511	DNA	GGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCGACAGCGTGAAGGGC
512	DNA	AGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCGACTTCGACTAT
513	DNA	CAGTCTGTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTACAGGCAGCAGCTCCGATATTGGCGCCGATACGACGTGCACTGGTATCAGCAACTG CCTGGCAGAGCCCTAAGCTGTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCTAGCGGCGTGCCCG

10

20

30

40

50

		ATAGATTACAGCGGCTCTAAGTCTGGCACAAGCGCCAGCCTGGCCATTACTGGACTGCAGGC CGAAGATGAGGCCGACTACTGTCTAGAGCTACGCCGGCATCAACCCCTACGTGGTGTIT GGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTTCTA
514	DNA	ACAGGCAGCAGCTCCGATATTGGCGCCGATACGACGTGCAC
515	DNA	GGCAACAGCAACAGACCTAGC
516	DNA	CAGAGCTACGCCGGCATCAACCCCTACGTGGTG
517	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSYEMNWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGWIDYADS VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARSGYSSSWFDPDFDYWGQGLTVTVSSAST KGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
518	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSDIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFS GSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYAGINPYVVFVGGGKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKNKYAASSYLSTPEQWQSH RSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
519	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCGATAGCTACGAGATGAAGTGGGTCCGACAGGCCCTT GGCAAGGCCCTTGAATGGGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCG ACAGCGTGAAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAAACAGCAAGAACACCTGTACCTGCA GATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCCGCCGTGACTACTGTGCCAGAAAGCGGCTACAG AGCTCTTGGTTTGACCCCGACTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTTC AGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCCATAGCAGCAAGAGCACATCTGGC GGAAACAGCCGCCCTGGGCTGCCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTG GAATCTTGCGCTCTGACAAGCGGCGTGACACCTTTCCAGCCGTGTGTCAGAGCAGCGGC CTGTAATCTCTGAGCAGCGTGTGACAGTGCACAGCAGCTCTCTGGGACCCAGACCTACAT CTGCAACGTGAACCAACAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCAAGAG GTGCGCAGAACAGCCACACTGTCCCTTGTCTGCCCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCCG TGTTCTCTGTTCCCCCAAGGCCAAGGACACCTGTATGATCAGCCGACCCCGAAGTGACC TGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGACCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACG GCGTGGAAGTGCAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAAACAGCACCTACC GGGTGGTGTCCGTGTGACAGTGTGACACAGGACTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCTGTCCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGC CAGCCCCGCAACCCAGGTGTACACACTGCCCCCAAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAAC AGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAG AGCAACGGCCAGCCGAGAACAACTACAAAGACCACCCCTGTGTGTCAGCAGCGACGGCT CATCTCTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGT CAGCTGCAGCGTGTGACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTG AGCCCTGGCAAG
520	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTACAGGCAGCAGCTCCGATATTGGCGCCGATACGACGTGCACTGGTATCAGCAACTG CCTGGCACAGCCCTAAGCTGCTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCTAGCGGCGTGCCG ATAGATTACAGCGGCTCTAAGTCTGGCACAAGCGCCAGCCTGGCCATTACTGGACTGCAGGC CGAAGATGAGGCCGACTACTACTGTACAGAGTACGCCGGCATCAACCCCTACGTGGTGTIT GGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTTCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCTGT TCCTTCCAAGCAGCGAGGAACTGCAGGCCAACAAGGCCACCTCGTGTGCTGATCAGCGA CTTCTATCTTGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCTCTCTGTGAAGGCCGGC TGGAACACCAACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAATAACGCCGCCAGCAGCTACCTGAG CCTGACCCCGAGCAGTGGAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGC AGCACCGTGGAAGACAGTGGCCCTACCGAGTGACG
521	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSYEMNWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGWIDYAD SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARSGYSSSWFDPDFDYWGQGLTVTVSS
522	PRT	SYEMN
523	PRT	GISWNSGWIDYADSVKG
524	PRT	SGYSSSWFDPDFDY
525	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSDIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFS GSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCSSYEGINPYVVFVGGGKLTVL
526	PRT	TGSSSDIGAGYDVH
527	PRT	GNSNRPS
528	PRT	SSYEGINPYVV
529	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTCCGACTTCGATAGCTACGAGATGAAGTGGGTCCGACAGGCCCT TGCAAAAGGCCCTTGAATGGGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCC GACAGCGTGAAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAAACAGCAAGAACACCTGTACCTGC AGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAAAGCGGCTACAG CAGCTCTTGGTTTGACCCCGACTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTT CA

10

20

30

40

50

530	DNA	AGCTACGAGATGAAC
531	DNA	GGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCGACAGCGTGAAGGGC
532	DNA	AGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCGACTTCGACTAT
533	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTACAGGCAGCAGCTCCGATATTGGCGCCGGATACGACGTGCACTGGTATCAGCAACTG CCTGGCACAGCCCTAAGCTGCTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCTAGCGGCGTGCCCG ATAGATTACAGCGCTCTAAGTCTGGCACAAGCGCCAGCCTGGCCATTACTGGACTGCAGGC CGAAGATGAGGCCGACTACTACTGCAGCAGCTACGAGGGCATCAACCCCTACGTGGTGT GGCGGCCGAACAAAGCTGACCGTTCTA
534	DNA	ACAGGCAGCAGCTCCGATATTGGCGCCGGATACGACGTGCAC
535	DNA	GGCAACAGCAACAGACCTAGC
536	DNA	AGCAGCTACGAGGGCATCAACCCCTACGTGGTG
537	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDSDSYEMNWRQAPGKGLEWVSGISWNSGWIDYAD SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGYSSSWFDPDFDYWGQGLTVTVSSAS TKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPAPPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTEPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
538	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSDIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFS GSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCSSYEGINPYVVFGGGKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPPSKQSNKNKYAASSYLSTPEQWKSH RSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
539	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTCGACTTCGATAGCTACGAGATGAACCTGGGTCCGACAGGCCCC TGGCAAAAGGCCTTGAATGGGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCC GACAGCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAAACAGCAAGAACACCTGTACCTGC AGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCGGTGTACTACTGTGCCAGAAGCGGCTACAG CAGCTCTTGGTTTGACCCGACTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCT CAGCCAGCACCAGGGCCCCAGCGTGTCCCTCTGGCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGG CGGAACAGCCGCGCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCT GGAACTCTGGCGCTCTGACAAGCGCGTGCACACCTTCCAGCCGTGTGTCAGAGCAGCGG CCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCTGTGACAGTGCACAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACA TCTGCAACGTGAACCAAGGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGA CTGTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCTTGTCTGCCCCGAACCTGCTGGGAGGCCCTTCC GTGTTCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCTGATGATCAGCCGACCCCGAAGTGA CCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGA CGCGGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTA CCGGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGTCTGCACAGGACTGGCTGAACGGCAAGAGGTACAAG TGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGG GCCAGCCCGCGAACCACAGGTGTACACACTGCCCCCAAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAA CCAGGTGTCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGG AGAGCAACGGCCAGCCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGG CTCATTTCTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTG TTCAGCTGCAGCGTGTATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAAGTCCCTGAGCC TGAGCCCTGGCAAG
540	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTACAGGCAGCAGCTCCGATATTGGCGCCGGATACGACGTGCACTGGTATCAGCAACTG CCTGGCACAGCCCTAAGCTGCTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCTAGCGGCGTGCCCG ATAGATTACAGCGGCTCTAAGTCTGGCACAAGCGCCAGCCTGGCCATTACTGGACTGCAGGC CGAAGATGAGGCCGACTACTACTGCAGCAGCTACGAGGGCATCAACCCCTACGTGGTGT GGCGGCCGAACAAAGCTGACCGTTCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCCCTAGCGTGACCCGT TCCCTCCAAGCAGCAGGAACTGCAGGCCAACAGGCCACCTCGTGTGCTGATCAGCGA CTTCTACTCTGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCTCTCTGTGAAGGCCGGCG TGGAAACCAACACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAG CCTGACCCCGAGCAGTGGAAGTCCCACAGATCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGC AGCACCGTGGAAAAGACAGTGGCCCTACCGAGTGACG
541	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDSSYEMNWRQAPGKGLEWVSGISWNSGWIDYADS VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGYSSSWFDPDFDYWGQGLTVTVSS
542	PRT	SYEMN
543	PRT	GISWNSGWIDYADSVKG
544	PRT	SGYSSSWFDPDFDY
545	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGASNRPSGVPDRFS GSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCSSYEGPNPYVVFGGGKLTVL
546	PRT	TGSSSNIGAGYDVH
547	PRT	GASNRPS

10

20

30

40

50

548	PRT	SSYEGPNPYVV
549	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTCGATTTCAGCAGCTACGAGATGAACTGGGTCCGACAGGCCCC TGGCAAAGGCCTTGAATGGGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCC GACAGCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGC AGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAAAGCGGTACAG CAGCTCTTGGTTTGACCCCGACTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTT CA
550	DNA	AGCTACGAGATGAAC
551	DNA	GGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCGACAGCGTGAAGGGC
552	DNA	AGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCCGACTTCGACTAT
553	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTATGACGTGCACTGGTATCAGCAGCTG CCTGGCACAGCCCTAACTGCTGATCTACGGCGCCAGCAATAGACCTAGCGGCTGCCCG ATAGATTACGGGCTCTAAGTCTGGCACAAGCGCCAGCTGGCCATTACTGGACTGCAGGC CGAAGATGAGGCCGACTACTACTGCAGCAGCTACGAGGGCCCCAATCCTTACGTGGTGT GGCGGCGGAACAAAGCTGACCGTTCTA
554	DNA	ACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTATGACGTGCAC
555	DNA	GGCGCCAGCAATAGACCTAGC
556	DNA	AGCAGCTACGAGGGCCCCAATCCTTACGTGGTG
557	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDSSYEMNWRQAPGKLEWVSGISWNSGWIDYADS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGYSSSWFDPDFDYWGQGLTVTVSSAST KGPVSFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEVESNQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
558	PRT	QSVLTQPPSVSGAPQORVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGASNRPSGVPDRFS GSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCSSYEGPNPYVVFGGGKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKNYAASSYLSLTPEQWQKSH RSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
559	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTCGATTTCAGCAGCTACGAGATGAACTGGGTCCGACAGGCCCC TGGCAAAGGCCTTGAATGGGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCC GACAGCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGC AGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAAAGCGGTACAG CAGCTCTTGGTTTGACCCCGACTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTT CAGCCAGCACCAAGGGGCCAGCGTGTCCCTCTGGCCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGG CGGAACAGCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTC GGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGACACCTTTCCAGCCGTGTGCAGAGCAGCGG CCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCTGTGACAGTGCACAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACA TCTGCAACGTGAACACAAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGGTGGAACCCAAGA GCTGCGACAAGACCCACACTGTCCCTTGTCTGCCCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCC GTGTCTCTGTTCCCCCAAAGCCAAAGGACACCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGA CCTCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGACCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGA CGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTA CCGGGTGGTGTCCGTGTGACAGTGTGACACAGGACTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAG TGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGG GCCAGCCCCGCGCAACCCAGGTGTACACACTGCCCCCAAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAA CCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGG AGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCTGTGCTGGACAGCGACGG CTCATTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTG TTCAGCTGCAGCTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCAAGAAGTCCCTGAGCC TGAGCCCTGGCAAG
560	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTATGACGTGCACTGGTATCAGCAGCTG CCTGGCACAGCCCTAACTGCTGATCTACGGCGCCAGCAATAGACCTAGCGGCTGCCCG ATAGATTACGGGCTCTAAGTCTGGCACAAGCGCCAGCTGGCCATTACTGGACTGCAGGC CGAAGATGAGGCCGACTACTACTGCAGCAGCTACGAGGGCCCCAATCCTTACGTGGTGT GGCGGCGGAACAAAGCTGACCGTTCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCGTGT TCCCTCAAGCAGCGAGGAAGTGCAGGCCAACAAGGCCACCTCGTGTGCTGTATCAGCA CTTCTATCCTGGCGCCGTGACCGTGGCTGGAAGGCCGATAGCTCTCCTGTGAAGGCCGGC TGGAAACCAACCCCTAGCAAGCAGCAACAACAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAG CCTGACCCCGAGCAGTGGAAGTCCCACAGATCTACAGTGCCAAGTGACCCACGAGGGC AGCACCGTGGAAGACAGTGGCCCTACCGAGTGCAGC
561	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSYEMNWRQAPGKLEWVSGISWNSGWIDYADS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGYSSSWFDPDFDYWGQGLTVTVSS
562	PRT	SYEMN

10

20

30

40

50

563	PRT	GISWNSGWIDYADSVKG
564	PRT	SGYSSSWFDPDFDY
565	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGAGYDVHWHYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFS GSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCSSYAGPNPYVVFVGGGKLTVL
566	PRT	TGSSSNIGAGYDVH
567	PRT	GNSNRPS
568	PRT	SSYAGPNPYVV
569	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCGATAGCTACGAGATGAACTGGGTCCGACAGGCCCT GGCAAAGGCCCTTGAATGGGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCG ACAGCGTGAAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAAACAGCAAGAACACCCCTGTACCTGCA GATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAAGCGGCTACAGC AGCTCTTGGTTTGACCCCGACTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTTC A
570	DNA	AGCTACGAGATGAAC
571	DNA	GGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCGACAGCGTGAAGGGC
572	DNA	AGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCCGACTTCGACTAT
573	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGCTGGCGCCCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTATGACGTGCACTGGTATCAGCAGCTG CCTGGACAGCCCTAAACTGCTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCCAGCGGCTGCCCG ATAGATTTTCCGGCTCTAAGAGCGGCACAAAGCGCCAGCCTGGCTATTACTGGACTGCAGGC CGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTAGCTCTTACGCTGGCCCCAATCCTTACGTGGTGTG GCGCGGAACAAAGCTGACCGTTCTA
574	DNA	ACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTATGACGTGCAC
575	DNA	GGCAACAGCAACAGACCCAGC
576	DNA	AGCTCTTACGCTGGCCCCAATCCTTACGTGGTG
577	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSYEMNWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGWIDYADS VKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARSGYSSSWFDPDFDYWGQGLVTVSSAST KGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCTPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LTMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVHLQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
578	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGAGYDVHWHYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFS GSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCSSYAGPNPYVVFVGGGKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPPSKQSNKYYAASSYLSLTPEQWQKSH RSYSQCVTHEGSTVEKTVAPTECS
579	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCGATAGCTACGAGATGAACTGGGTCCGACAGGCCCT GGCAAAGGCCCTTGAATGGGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCG ACAGCGTGAAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAAACAGCAAGAACACCCCTGTACCTGCA GATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAAGCGGCTACAGC AGCTCTTGGTTTGACCCCGACTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTTC AGCCAGACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCCATAGCAGCAAGAGCACATCTGGC GGAACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTCG GAACCTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGC CTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTCCCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACAT CTGCAACGTGAACCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAG CTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGCTCTGCCCCGAACCTGCTGGGAGGCCCTCCG TGTTCTCTGTCCCCCAAGCCCAAGGACACCCGTATGATGATAGCCGGACCCCGAAGTGACC TGCCTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACG GCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACC GGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGTGTCACCAAGGACTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGC CAGCCCCCGCAACCCAGGTGTACACTGCCCCCAAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACC AGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAG AGCAACGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCT CATTTCTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTT CAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTG AGCCTTGCCAAG
580	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGCTGGCGCCCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTATGACGTGCACTGGTATCAGCAGCTG CCTGGCAGACCCCTAAACTGCTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCCAGCGGCTGCCCG ATAGATTTTCCGGCTCTAAGAGCGGCACAAAGCGCCAGCCTGGCTATTACTGGACTGCAGGC CGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTAGCTCTTACGCTGGCCCCAATCCTTACGTGGTGTGTTG GCGCGGAACAAAGCTGACCGTTCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCTGTT CCCTCCAAGCAGCGAGGAATGCAGGCCAACAAAGGCCACCCCTCGTGTGCTGATCAGCGAC

10

20

30

40

50

		TTCTATCTGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCTCTCCTGTGAAGGCCGGCGT GGAACACCACCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGC CTGACCCCCGAGCAGTGGAAGTCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGCA GCACCGTGGAAAAGACAGTGGCCCTACCGAGTGCAGC
581	PRT	HHHHHHKNNVPRLKLSYKEMLESNNVITFNGLANSSSYHTFLLDEERSRLYVGAKDHIFSFDLV NIKDFQKIVWPVSYTRRDECKWAGKDILKECANFIKVLKAYNQTHLYACGTGAFHPICITYIEIGH HPEDNIFKLENSHFENGGRKSPYDPKLLTASLLIDGELYSGTAADFMGRDFAIFRTLGHHPHPIRTE EQHDSRWLNDPKFISAHLISESDNPEDDKVYFFFRENAIDGEHSGKATHARIGQICKNDFGGHRS SLVNKWTTLKARLICSVPGPNGIDTHFDELQDVFLMNFKDPKNPVVYGVFTTSSNIFKGSVAVC MYSMSDVRVFLGPYAHRDGPNYQWVPYQGRVPYPRPGTCPSKTFGGFDSTKDLRDDVITFAR SHPAMYNPVFPMNRRPIVIKTDVNYQFTQIVVDRVDAEDGGQYDVMFIGTDVGTVLKVVSIKPE WYDLEEVLEEMTVFREPTAISAMELSTKQQQLYIGSTAGVAQLPHRCDIYGKACAECCLARD PYCAWDGSACSRYPPTAKARATRAQDIRNGDPLTHCSDLHHDNHHGHSPEERIIYGVENSSTFLE CSPKSQRALVYWFQRRNEERKEEIRVDHIIRTDOGLLRSLQKQDSGNYLCHAVEHGFQITL LKVTLEVIDTEHLEELLHKDDDDGSGSKTEMSNSMTPSQKVYRDFMQLINHPNLNMTDEFCE QVWKRDRKQRRQRPGHPTGNSNKWKHLQENKKGRNRRTHEFERAPRSVDIEGRMDPKSCDKT HTCPCPAPPELLGGPSVFLFPKPKDITLMISRTPEVTCVYVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREQYQNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYT LPSPRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK
582	PRT	NYQNGKNNVPRLKLSYKEMLESNNVITFNGLANSSSYHTFLLDEERSRLYVGAKDHIFSFDLVN IKDFQKIVWPVSYTRRDECKWAGKDILKECANFIKVLKAYNQTHLYACGTGAFHPICITYIEIGH HPEDNIFKLENSHFENGGRKSPYDPKLLTASLLIDGELYSGTAADFMGRDFAIFRTLGHHPHPIRTE EQHDSRWLNDPKFISAHLISESDNPEDDKVYFFFRENAIDGEHSGKATHARIGQICKNDFGGHRS LVNKWTTLKARLICSVPGPNGIDTHFDELQDVFLMNFKDPKNPVVYGVFTTSSNIFKGSVAVCMY SMSDVRVFLGPYAHRDGPNYQWVPYQGRVPYPRPGTCPSKTFGGFDSTKDLRDDVITFARSH PAMYNPVFPMNRRPIVIKTDVNYQFTQIVVDRVDAEDGGQYDVMFIGTDVGTVLKVVSIKPE WYDLEEVLEEMTVFREPTAISAMELSTKQQQLYIGSTAGVAQLPHRCDIYGKACAECCLARDPY CAWDGSACSRYPPTAKARATRAQDIRNGDPLTHCSDGGIEGRMDHHHHHH
583	PRT	NYANGKNNVPRLKLSYKEMLESNNVITFNGLANSSSYHTFLLDEERSRLYVGAKDHIFSFDLVN IKDFQKIVWPVSYTRRDECKWAGKDILKECANFIKVLKAYNQTHLYACGTGAFHPICITYIEIGH HPEDNIFKLENSHFENGGRKSPYDPKLLTASLLIDGELYSGTAADFMGRDFAIFRTLGHHPHPIRTE EQHDSRWLNDPKFISAHLISESDNPEDDKVYFFFRENAIDGEHSGKATHARIGQICKNDFGGHRS LVNKWTTLKARLICSVPGPNGIDTHFDELQDVFLMNSKDPKNPIVYGVFTTSSNIFKGSVAVCMY SMSDVRVFLGPYAHRDGPNYQWVPYQGRVPYPRPGTCPSKTFGGFDSTKDLRDDVITFARS HPAMYNPVFPMNRRPIVIKTDVNYQFTQIVVDRVDAEDGGQYDVMFIGTDVGTVLKVVSVPKET WHDLLEEVLEEMTVFREPTAISAMELSTKQQQLYIGSTAGVAQLPHRCDIYGKACAECCLARDP YCAWDGSSCSRYPPTAKARATRAQDIRNGDPLTHCSDGGIEGRMDHHHHHH
584	PRT	NYANGKNNVPRLKLSYKEMLESNNVITFNGLANSSSYHTFLLDEERSRLYVGAKDHIFSFDLVN IKDFQKIVWPVSYTRRDECKWAGKDILKECANFIKVLKAYNQTHLYACGTGAFHPICITYIEIGH HPEDNIFKLENSHFENGGRKSPYDPKLLTASLLIDGELYSGTAADFMGRDFAIFRTLGHHPHPIRTE EQHDSRWLNDPKFISAHLISESDNPEDDKVYFFFRENAIDGEHSGKATHARIGQICKNDFGGHRS LVNKWTTLKARLICSVPGPNGIDTHFDELQDVFLMNSKDPKNPIVYGVFTTSSNIFKGSVAVCMY SMSDVRVFLGPYAHRDGPNYQWVPYQGRVPYPRPGTCPSKTFGGFDSTKDLRDDVITFARS HPAMYNPVFPMNRRPIVIKTDVNYQFTQIVVDRVDAEDGGQYDVMFIGTDVGTVLKVVSVPKET WHDLLEEVLEEMTVFREPTAISAMELSTKQQQLYIGSTAGVAQLPHRCDIYGKACAECCLARD PYCAWDGSSCSRYPPTAKARATRAQDIRNGDPLTHCSDGGIEGRMDHHHHHH
585	PRT	NYQNGKNNVPRLKLSYKEMLESNNVITFNGLANSSSYHTFLLDEERSRLYVGAKDHIFSFDLVN KDFQKIVWPVSYTRRDECKWAGKDILKECANFIKVLKAYNQTHLYACGTGAFHPICITYIEIGH HPEDNIFKLENSHFENGGRKSPYDPKLLTASLLIDGELYSGTAADFMGRDFAIFRTLGHHPHPIRTE EQHDSRWLNDPKFISAHLISESDNPEDDKVYFFFRENAIDGEHSGKATHARIGQICKNDFGGHRS LVNKWTTLKARLICSVPGPNGIDTHFDELQDVFLMNSKDPKNPIVYGVFTTSSNIFKGSVAVCMY SMSDVRVFLGPYAHRDGPNYQWVPYQGRVPYPRPGTCPSKTFGGFDSTKDLRDDVITFARS PAMYNPVFPMNRRPIVIKTDVNYQFTQIVVDRVDAEDGGQYDVMFIGTDVGTVLKVVSVPKET WHDLLEEVLEEMTVFREPTAISAMELSTKQQQLYIGSTAGVAQLPHRCDIYGKACAECCLARDPY CAWDGSACSRYPPTAKARATRAQDIRNGDPLTHCSDGGIEGRMDHHHHHH
586	PRT	NYQNGKNNVPRLKLSYKEMLESNNVITFNGLANSSSYHTFLLDEERSRLYVGAKDHIFSFDLVN IKDFQKIVWPVSYTRRDECKWAGKDILKECANFIKVLKAYNQTHLYACGTGAFHPICITYIEIGH HPEDNIFKLENSHFENGGRKSPYDPKLLTASLLIDGELYSGTAADFMGRDFAIFRTLGHHPHPIRTE EQHDSRWLNDPKFISAHLISESDNPEDDKVYFFFRENAIDGEHSGKATHARIGQICKNDFGGHRS LVNKWTTLKARLICSVPGPNGIDTHFDELQDVFLMNFKDPKNPIVYGVFTTSSNIFKGSVAVCMY SMSDVRVFLGPYAHRDGPNYQWVPYQGRVPYPRPGTCPSKTFGGFDSTKDLRDDVITFARS PAMYNPVFPMNRRPIVIKTDVNYQFTQIVVDRVDAEDGGQYDVMFIGTDVGTVLKVVSVPKET WHDLLEEVLEEMTVFREPTAISAMELSTKQQQLYIGSTAGVAQLPHRCDIYGKACAECCLARDPY CAWDGSSCSRYPPTAKARATRAQDIRNGDPLTHCSDGGIEGRMDHHHHHH
587	PRT	NYQNGKNNVPRLKLSYKEMLESNNVITFNGLANSSSYHTFLLDEERSRLYVGAKDHIFSFDLVN IKDFQKIVWPVSYTRRDECKWAGKDILKECANFIKVLKAYNQTHLYACGTGAFHPICITYIEIGH HPEDNIFKLENSHFENGGRKSPYDPKLLTASLLIDGELYSGTAADFMGRDFAIFRTLGHHPHPIRTE EQHDSRWLNDPKFISAHLISESDNPEDDKVYFFFRENAIDGEHSGKATHARIGQICKNDFGGHRS LVNKWTTLKARLICSVPGPNGIDTHFDELQDVFLMNSKDPKNPIVYGVFTTSSNIFKGSVAVCMY SMSDVRVFLGPYAHRDGPNYQWVPYQGRVPYPRPGTCPSKTFGGFDSTKDLRDDVITFARS PAMYNPVFPMNRRPIVIKTDVNYQFTQIVVDRVDAEDGGQYDVMFIGTDVGTVLKVVSVPKET WHDLLEEVLEEMTVFREPTAISAMELSTKQQQLYIGSTAGVAQLPHRCDIYGKACAECCLARDPY CAWDGSSCSRYPPTAKARATRAQDIRNGDPLTHCSDGGIEGRMDHHHHHH

10

20

30

40

800	PRT	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMSWVRQAPGKLEWVSTIIKSGGYAYYPDS VKDRFTISRDNKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCVRGGQGAMDYWGQGTITVTVSS
801	PRT	SYMS
802	PRT	TIKSGGYAYYPDSVKD
803	PRT	GGQGAMDY
804	PRT	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSIGDYLHWYQQKPGQAPRLLIKAYASQSIGIPARFSGSGS GTDFTLTITSLPEPDAFVYYCQQGYSFPYTFGGGKLEIK
805	PRT	RASQSIGDYLH
806	PRT	YASQSIG
807	PRT	QQGYSFPYT
808	DNA	GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGAGGACTGGTTCAACCTGGCGGCTCTCTGAGACTGT CTTGTGCCCGCCAGCGGCTTACCTTCAGCAGCTACTACATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCT GGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCACCATCATCAAGAGCGGCGGCTACGCCTACTATCCCG ACAGCGTGAAGGACCGGTTACCATCTCCAGAGACAACAGCAAGAACACCTGTACCTGCA GATGAGCAGCCTGAGAGCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGTGTTAGAGGCGGACAGGGC GCCATGGATTATTGGGGCCAGGGAACACAGTGACCGTGTCATCA
809	DNA	GAGATTGTGCTGACACAGTCTCCCGCCACACTGTCTCTTAGCCCTGGCGAAAGAGCCACACT GAGCTGTAGAGCCAGCCAGAGCATCGCGATTACCTGCAGCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGA CAGGCCCTCGGCTGCTGATTAAGTACGCCAGCCAGTCCATCAGCGCATCCCTGCCAGATT TTCTGGCAGCGGCTCTGGCACCGATTTCACCTGACCATCACCAGCCTGGAACCTGAGGACT TCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGGGCTACAGCTTCCCTACACATTGGCGGAGGCACCAAG CTGGAATCAAAA
810	PRT	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMSWVRQAPGKLEWVSTIIKSGGYAYYPDS VKDRFTISRDNKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCVRGGQGAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYICNVNHPKNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TEPVTGVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQNPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCFVSVMHEALHNHYTQKLSLSLP GK
811	PRT	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSIGDYLHWYQQKPGQAPRLLIKAYASQSIGIPARFSGSGS GTDFTLTITSLPEPDAFVYYCQQGYSFPYTFGGGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV CLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
812	DNA	GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGAGGACTGGTTCAACCTGGCGGCTCTCTGAGACTGT CTTGTGCCCGCCAGCGGCTTACCTTCAGCAGCTACTACATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCT GGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCACCATCATCAAGAGCGGCGGCTACGCCTACTATCCCG ACAGCGTGAAGGACCGGTTACCATCTCCAGAGACAACAGCAAGAACACCTGTACCTGCA GATGAGCAGCCTGAGAGCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGTGTTAGAGGCGGACAGGGC GCCATGGATTATTGGGGCCAGGGAACACAGTGACCGTGTCATCAGCCAGCACCAAGGGCC CCAGCGTGTTCCTCTGCGCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGCCGCCCTGGG CTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCCGTGACCGTGCTCTGGAACCTCTGGCGCTCTGA CAAGCGGCGTGACACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACTCTTGAGCAG CGTCTGTGACAGTGCCAGCAGCTCTCTGGGACCCAGACCTACATCGAACGTGAACCA AAGCCGACCAACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCAAGAGCTGCGACAAGACCCAC ACCTGTCCCCCTTGTCTGCCCCGAACTGTGGGAGGCCCTTCCGTGTTCTGTTCCCCCA AAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGAGCCCGGAAAGTGACCTGCGTGGTGGTGATG TGTCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGACAAA CGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGTGGTGTCCGTGCTG ACAGTGTGTCACAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAG GCCCTGCTGCCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAAACCC AGGTGTACACACTGCCCCAAGCAGGAGCAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTG TCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCC GAGAACTACAAGACACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTTCTCTCTGTACA GCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTACGTGACGCGTGAT GCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCTGAGCCCTGGCAAG
813	DNA	GAGATTGTGCTGACACAGTCTCCCGCCACACTGTCTCTTAGCCCTGGCGAAAGAGCCACACT GAGCTGTAGAGCCAGCCAGAGCATCGCGATTACCTGCAGCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGA CAGGCCCTCGGCTGCTGATTAAGTACGCCAGCCAGTCCATCAGCGCATCCCTGCCAGATT TTCTGGCAGCGGCTCTGGCACCGATTTCACCTGACCATCACCAGCCTGGAACCTGAGGACT TCGCGGTGTACTACTGCCAGCAGGGCTACAGCTTCCCTACACATTGGCGGAGGCACCAAG CTGGAATCAAAACGAACCGTGGCCGCTCCAGCGTGTTTCATCTTCCACCTAGCGACGAGC AGCTGAAGTCCGACAGCCTGTGCTGTGCTGCTGAACAACCTTACCCCGCGAGGCC AAGGTGACAGTGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACC GAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCCG ACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCTGCGAAGTGACCCACAGGGCCTGTCTAGCCCCGT GACCAAGAGCTTCAACCGGGCGAGTGT
814	PRT	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMSWVRQAPGKLEWVSTIIKSGGYAYYPDSV KDRFTISRDNKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCVRGGQGAMDYWGQGTITVTVSS
815	PRT	SYMS

10

20

30

40

50

816	PRT	THKSGGYAYYPDSVKD
817	PRT	GGQGAMDY
818	PRT	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSIGDYLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSIGIPARFSGSGS GTDFTLTITSLPEPDAFVYYCQQGYSPYTFGGGKLEIK
819	PRT	RASQSIGDYLH
820	PRT	YASQSIG
821	PRT	QQGYSPYT
822	DNA	GAAGTGCAGCTGGTGGAACTCTGGCGGAGGACTGGTTCAACCTGGCGGCTCTCTGAGACTGT CTTGTGCGCCTCTGGCTTCCCATTACAGCAGCTACTACATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCT GGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCACCATCATCAAGAGCGGCGGCTACGCCTACTATCCCG ACAGCGTGAAGGACCGGTTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACCCTGTACCTGCA GATGAGCAGCTGAGAGCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGTGTTAGAGCGGACAGGGC GCCATGGATTATTGGGGCCAGGGAACACAGTGACCGTGTCTATCA
823	DNA	GAGATTGTGCTGACACAGTCTCCCGCCACACTGTCTCTTAGCCCTGGCGAAAGAGCCACACT GAGCTGTAGAGCCAGCCAGCATCGGCGATTACCTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGA CAGGCCCTCGGCTGCTGATTAAAGTACGCCAGCCAGTCCATCAGCGGCATCCCTGCCAGATT TTCTGGCAGCGGCTCTGGCACCAGATTACCCCTGACCATCACCAGCCTGGAACCTGAGGACT TCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGGGCTACAGCTTCCCTACACATTTGGCGGAGGCACCAAG CTGGAATCAAA
824	PRT	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSAAAGSPFSSYYMSWVRQAPGKGLEWVSTIHKSGGYAYYPDSV KDRFTISRDNKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCVRRGGQAMDYWGQGTTTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS LGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGKPPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSPG K
825	PRT	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSIGDYLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSIGIPARFSGSGS GTDFTLTITSLPEPDAFVYYCQQGYSPYTFGGGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTSLKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
826	DNA	GAAGTGCAGCTGGTGGAACTCTGGCGGAGGACTGGTTCAACCTGGCGGCTCTCTGAGACTGT CTTGTGCGCCTCTGGCTTCCCATTACAGCAGCTACTACATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCT GGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCACCATCATCAAGAGCGGCGGCTACGCCTACTATCCCG ACAGCGTGAAGGACCGGTTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACCCTGTACCTGCA GATGAGCAGCTGAGAGCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGTGTTAGAGCGGACAGGGC GCCATGGATTATTGGGGCCAGGGAACACAGTGACCGTGTCTATCAGCCAGCACCAAGGGCC CCAGCGTGTTCCTCTGGCCCTTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGCCGCGCTGGG CTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACCTCTGGCGCTCTGA CAAGCGGCGTGACACACCTTTCAGCCGTGTGTCAGAGCAGCGGCCCTGTACTCTCTGAGCAG CGTCGTGACAGTGCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCA AAGCCCAAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCAAGAGCTGCGACAAGACCA ACCTGTCCCGCTGTCTGCCCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCCGTGTTCTGTTCCTCCCA AAGCCCAAGGACACCTGTATGATCAGCCGAGCCCGCAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATG TGTCACACGAGGACCCTGAAGTGAAGTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGAAGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTG ACAGTGTCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAG GCCCTGCCTGCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAACCC AGGTGTACACACTGCCCCCAAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTG TCTCGTGAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCC GAGAACAACATAAGACACCCCGCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTTCTCTGTACA GCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCACTGAGCTGCAGCGT GCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGCAAG
827	DNA	GAGATTGTGCTGACACAGTCTCCCGCCACACTGTCTCTTAGCCCTGGCGAAAGAGCCACACT GAGCTGTAGAGCCAGCCAGAGCATCGGCGATTACCTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGA CAGGCCCTCGGCTGCTGATTAAAGTACGCCAGCCAGTCCATCAGCGGCATCCCTGCCAGATT TTCTGGCAGCGGCTCTGGCACCGATTACCTGACCATCACCAGCCTGGAACCTGAGGACT TCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGGGCTACAGCTTCCCTACACATTTGGCGGAGGCACCAAG CTGGAATCAAAACGAACCTGGCCGCTCCAGCGTGTCTATCTTCCCACTAGCGACGAGC AGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCTGTGCTGTGCTGTAACAACCTTCTACCCCGCGAGGCC AAGGTGCAAGTGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACC GAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCCG ACTACGAGAAGCAAGGTGTACGCTGCGAAGTGACCCACCAAGGGCTGTCTAGCCCGCT GACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGT
828	PRT	EVQLVESGGGLVQLGGSRLRLSAAAGSPFSSYYMSWVRQAPGKGLEWVSTIHKSGGYAYYPDS VKDRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVKGGQAMDYWGQGTTTVTVSS
829	PRT	SYMS
830	PRT	THKSGGYAYYPDSVKD
831	PRT	GGQGAMDY

10

20

30

40

50

832	PRT	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSIGDYLHWYQQKPGQAPRLLIYYASQSIGIPARFSGSGS GTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQGYSPYTFGGGKLEIK
833	PRT	RASQSIGDYLH
834	PRT	YASQSIG
835	PRT	QQGYSPYT
836	DNA	GAAGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGAGGACTGGTTCAGCTCGGCGGATCTCTGAGACTGT CTTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCAGCAGCTACTACATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCT GGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCACCATCATCAAGAGCGGCGGCTACGCCTACTATCCCG ACAGCGTGAAGGACCGGTTACCATCTCCAGAGACAACAGCAAGAACACCCGTGTACCTGCA GATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGTGAAGGTGGACAGGGC GCCATTGGACTATTGGGGCCAGGGAACAACAGTGACCGTGTCTCTCA
837	DNA	GAGATTGTGCTGACACAGTCTCCCGCCACACTGTCTCTTAGCCCTGGCGAAAGAGCCACACT GAGCTGTAGAGCCAGCCAGAGCATCGGCGATTACCTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGA CAGGCCCTCGGCTGTCTACTATGCCAGCCAGTCCATCAGCGGCATCCCGGCCAGATT TTCTGGCAGCGGCTCTGGCACCGATTTCACCTGACCATAAGCAGCTGGAACCTGAGGACT TCGCGGTGTACTACTGCCAGCAGGGCTACAGCTTCCCTACACATTTGGCGGAGGCCACCAAG CTGGAATCAAA
838	PRT	EVQLVESGGGLVQLGGSRLSCLASGFTFSYYMSWVRQAPGKGLEWVSTIIKSGGYAAYPDS VKDRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVKGGQGAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPS SSLGTQYICNVNHPKNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCTVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVHLQDVLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSP GK
839	PRT	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSIGDYLHWYQQKPGQAPRLLIYYASQSIGIPARFSGSGS GTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQGYSPYTFGGGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKIDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
840	DNA	GAAGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGAGGACTGGTTCAGCTCGGCGGATCTCTGAGACTGT CTTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCAGCAGCTACTACATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCT GGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCACCATCATCAAGAGCGGCGGCTACGCCTACTATCCCG ACAGCGTGAAGGACCGGTTACCATCTCCAGAGACAACAGCAAGAACACCCGTGTACCTGCA GATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGTGAAGGTGGACAGGGC GCCATTGGACTATTGGGGCCAGGGAACAACAGTGACCGTGTCTCAGCCAGCACCAAGGGCC CCAGCGTGTCCCTCTGGCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGCCGCCCTGGG CTGCTCTGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTCGGAACCTCTGGCGCTCTGA CAAGCGGCGTGACACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAG CGTCTGTACAGTGCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCAAC AAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCAAGAGCTGCGACAAGACCCAC ACCTGTCCCCCTGTCTGCCCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCCGTGTTCTGTTCCTCCCA AAGCCCAAGGACACCTGATGATCAGCCGACCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATG TGTCACACAGGACCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGAAGTGCACAA GCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGTGGTGTCCGTGCTG ACAGTGCTGCACAGGACTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAG GCCCTGCTGCCCCATCGAGAAAACATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAAGCC AGGTGTACACACTGCCCCAAGCAGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTG TCTCGTGAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCC GAGAACAACATAAGACACCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCTGTACA GCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTACGCTGCAGCGTGAT GCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGCAAG
841	DNA	GAGATTGTGCTGACACAGTCTCCCGCCACACTGTCTCTTAGCCCTGGCGAAAGAGCCACACT GAGCTGTAGAGCCAGCCAGAGCATCGGCGATTACCTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGA CAGGCCCTCGGCTGTCTACTATGCCAGCCAGTCCATCAGCGGCATCCCGGCCAGATT TTCTGGCAGCGGCTCTGGCACCGATTTCACCTGACCATAAGCAGCCTGGAACCTGAGGACT TCGCGGTGTACTACTGCCAGCAGGGCTACAGCTTCCCTACACATTTGGCGGAGGCAACCAAG CTGGAATCAAACGAACCGTGCCGCTCCAGCGTGTTCATCTTCCACCTAGCGACGAGC AGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCTGTGCTGTGCTGAACAACTTCTACCCCGCGAGGCC AAGGTGTCAGTGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACC GAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCCG ACTACGAGAAGCACAAAGGTGTACGCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCTGTCTAGCCCCGT GACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGT
842	PRT	EVQLVESGGGLVQLGGSRLSCLASGFTFSYYMSWVRQAPGKGLEWVSTIIKSGGYAAYPDSV KDRFTISRDNKNTLNLQMNSLRAEDTAVYYCVKGGQGAMDYWGQGTITVTVSS
843	PRT	SYYS
844	PRT	TIKSGGYAAYPDSVKD
845	PRT	GGQGAMDY
846	PRT	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSIGDYLHWYQQKPGQAPRLLIYYASQSIGIPARFSGSGS GTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQGYSPYTFGGGKLEIK
847	PRT	RASQSIGDYLH

10

20

30

40

50

848	PRT	YASQSYS
849	PRT	QQGYSEFPYT
850	DNA	GAAGTGCAGCTGGTGGAACTCTGGCGGAGGACTGCTGCAGCTTGGCGGATCTCTGAGACTGTCTTGTCGCCAGCGGCTTACCTTCAGCAGCTACTACATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCACCATCATCAAGAGCGGCGGCTACGCCCTACTATCCCGACAGCGTGAAGGACCGGTTACCATCTCCAGAGACAACAGCAAGAACACCTGAACCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGTGAAAGGTGGACAGGGCGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGAACAACAGTGACCGTGTCTCA
851	DNA	GAGATTGTGCTGACACAGTCTCCCGCCACACTGTCTCTTAGCCCTGGCGAAAGAGCCACACTGAGCTGTAGAGCCAGCCAGAGCATCGGCGATTACCTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGAACAGGCCCTCGGCTGCTGATTAAGTACGCCAGCCAGTCCATCAGCGGCATCCCTGCCAGATTCTTGGCAGCGGCTCTGGCACCGGATTTCACCCTGACCATAAGCAGCCTGGAACCTGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGGGCTACAGTCTCCCTACACATTTGGCGGAGGCACCAAGCTGGAATCAAA
852	PRT	EVQLVESGGGLLQLGGSRLSCLASGFTFSSYYMSWVRQAPGKLEWVSTIIKSGGYAAYPDSVKDRFTISRDNKNTLNLQMNLSRAEDTAVYYCVKGGQGMADYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTIVLHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
853	PRT	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSIGDYLHWYQQKPGQAPRLIKYASQSIGIPARFSGSGSGTDFTLTISISLEPEDFAVYYCQQGYSEFPYTFGGGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVFCLLNNFYPREAKVQWQVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYAVEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
854	DNA	GAAGTGCAGCTGGTGGAACTCTGGCGGAGGACTGCTGCAGCTTGGCGGATCTCTGAGACTGTCTTGTCGCCAGCGGCTTACCTTCAGCAGCTACTACATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCACCATCATCAAGAGCGGCGGCTACGCCCTACTATCCCGACAGCGTGAAGGACCGGTTACCATCTCCAGAGACAACAGCAAGAACACCTGAACCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGTGAAAGGTGGACAGGGCGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGAACAACAGTGACCGTGTCTCAGCCAGCACAAGGGCCACAGCGTGTTCCTCTGGCCCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGCCGCCCTGGGCTGCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACTCTCTGAGCAGCTCGTGCAGTGGCCAGAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCTGCCCCGAACCTGCTGGGAGGCCCTTCCGTGTCTGTTCCCCCAAGCCCAAGGACACCCCTGATGATCAGCCGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAAGTGCACAAACGCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGACAGTGTGCAACAGGACTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAAGCCAGGTGTACACACTGCCCAAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCAGAACTACAAGACCAACCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGCAAG
855	DNA	GAGATTGTGCTGACACAGTCTCCCGCCACACTGTCTCTTAGCCCTGGCGAAAGAGCCACACTGAGCTGTAGAGCCAGCCAGAGCATCGGCGATTACCTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGAACAGGCCCTCGGCTGCTGATTAAGTACGCCAGCCAGTCCATCAGCGGCATCCCTGCCAGATTCTTGGCAGCGGCTCTGGCACCGATTTACCCCTGACCATAAGCAGCCTGGAACCTGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGGGCTACAGCTTCCCTACACATTTGGCGGAGGCACCAAGCTGGAATCAAACGAACCGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCATCTTCCACCTAGCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCTGTGCTGTGAACAACCTTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAGCGTGACGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGT
856	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFTFRSYAVHWVRQAPGKLEWVSTTEGSGVGTSTYDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARMLGGGNPLDYLDYWGQGTIVTVSS
857	PRT	SYAVH
858	PRT	STEGSGVGTSTYDSVKG
859	PRT	MLGGGNPLDYLDY
860	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNLGEYDVHWYQQLPGKAPKLLIYYSDFRPSGVSDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLSSQVFGGGTQVTVL
861	PRT	SGSSSNLGEYDVH
862	PRT	YSDFRPS
863	PRT	AAWDDSLSSQV

10

20

30

40

50

864	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCGGCCAGCGGCTTACCTTTAGAAAGCTATGCCGTGCACCTGGGTCCGACAGGCCCT GGAAAAGGACTGGAATGGGTGTCCAGCACCGAAGGCTCTGGCGTGGGACAAGCTACACCG ATTCTGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCA GATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCGCTGTACTACTGTGCCAGAATGCTCGGCGGA GGCAACCCTCTGGACTACCTGGATTATTGGGGCCAGGGCACCTGGTCACAGTCTCTTCA
865	DNA	CAGTCTGTCTTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTAGCGGCAGCAGCTCCAATCTCGGCGAGGGCTATGACGTGCACCTGGTATCAGCAGCTG CCTGGCAAGGCCCTAAACTGTGTACTACTACAGCACTCAGACCCAGCGCGTGTCCG ATAGATTACGCGGCTCTAAGAGCGGCACATCTGCCAGCCTGGCCATCTCTGGACTGCAGAG CGAAGATGAGGCCGACTACTATTGCGCCGCTGGGATGATAGCTGAGCAGCCAAGTTTTT GGCGGCGGAACCCAAGTGACCGTGCTA
866	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSYAVHWVRQAPGKGLEWVSSTEGSGVGTSTYDS VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARMMLGGGNPLDYLDYWGQGLTVTVSSAST KGPSVPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
867	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNLGEGYDVHWYQQLPGKAPKLLIYYSDFRPSGVSDRFS GSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLSSQVFGGGTQVTVLGPQKAAPSVTLFPPSSEH QANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKEH RSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
868	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGA GCTGTGCGGCCAGCGGCTTACCTTTAGAAAGCTATGCCGTGCACCTGGGTCCGACAGGCCCT GGAAAAGGACTGGAATGGGTGTCCAGCACCGAAGGCTCTGGCGTGGGACAAGCTACACCG ATTCTGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCA GATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAATGCTCGGCGGA GGCAACCCTCTGGACTACCTGGATTATTGGGGCCAGGGCACCTGGTCACAGTCTCTTCAGC CAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGA ACAGCCGCGCTGGGCTGCCTCGTAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGAA CTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCGTGT ACTCTCTGAGCAGCGTCTGACAGTGCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGC AACGTGAACCAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGC GACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCTGCCCCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCCGTGTT CCTGTTCCCCCAAAGCCAAAGGACACCTGATGATCAGCCGGAACCCCGAAGTGACCTGC GTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGACCTGAAGTGAAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCG TGGAAGTGACACACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGG TGGTGCTCCGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCATCGAGAAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAG CCCCGCGAAGCCAGGTGTACACACTGCCCCCAAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGG TGTCCTTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGC AACGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCAT TCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCA CTGACGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAATCCCTGAGCCTGAGC CTGGCAAG
869	DNA	CAGTCTGTCTTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGACCATCAG CTGTAGCGGCAGCAGCTCCAATCTCGGCGAGGGCTATGACGTGCACCTGGTATCAGCAGCTG CCTGGCAAGGCCCTAAACTGTGTACTACTACAGCACTCAGACCCAGCGGCGTGTCCG ATAGATTACGCGGCTCTAAGAGCGGCACATCTGCCAGCCTGGCCATCTCTGGACTGCAGAG CGAAGATGAGGCCGACTACTATTGCGCCGCTGGGATGATAGCTGAGCAGCCAAGTTTTT GGCGGCGGAACCCAAGTGACCGTGCTAGGCCAGCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCTGT TCCCTCCAAGCAGCGAGGAAGTGCAGGCCAACAAGGCCACCCCTGTGTGCTGATCAGCGA CTTCTATCTGGCGCGGTGACCGTGGCTGGAAGGCCGATAGCTCTCCTGTGAAGGCCGGCG TGGAAACCACCAACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAG CCTGACCCCGAGCAGTGGAAGTCCACAGATCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGC AGCACCGTGGAAGAGACAGTGGCCCTACCGAGTGACG
870	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSYAVHWVRQAPGKGLEWVSSTEGSGVGTSTYDSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARMMLGGGNPLDYLDYWGQGLTVTVSS
871	PRT	SYAVH
872	PRT	STEGSGVGTSTYDSVKG
873	PRT	MLGGGNPLDYLDY
874	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNLGEGYDVHWYQQLPGKAPKLLIYYSDFRPSGVSDRFSGSKSGTSASLAISG LQSEDEADYYCAAWDDSLSSQVFGGGTQVTVL
875	PRT	SGSSSNLGEGYDVH
876	PRT	YSDFRPS
877	PRT	AAWDDSLSSQV
878	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAG CGGCTTACCTTTAGAAAGCTATGCCGTGCACTGGGTCCGACAGGCCCTGGAAAAGGACTGGAATGGGTGTCCA GCACCAAGGCTCTGGCGTGGGCAACAAGCTACACCGATTCTGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAA

10

20

30

40

50

		CAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAA TGCTCGGCGGAGGCAACCCCTCTGGACTACTGGATTATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACAGTCTCTTCA
879	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGACCATCAGCTGTAGCGGCAG CAGCTCCAATCTCGGCGAGGGCTATGACGTGCACTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCAAGGCCCTAAACTGCTGA TCTACTACAGCGACTTCAGACCCAGCGGCGTGTCCGATAGATTAGCGGGCTCTAAGAGCGGCACATCTGCCAGC CTGGCCATCTCTGGACTGCAGAGCGAAGATGAGGCCGACTACTATTGCGCCGCTGGGATGATAGCCTGAGCA GCCAAGTTTTTGGCGGCGGAACCAAGTGACCGTGCTA
880	PRT	EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSYAVHWVRQAPGKGLEWVSSTEGSGVGTSYTDSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNLSRAEDTAVYYCARMLGGGNPLDYLQWQGLTLTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCAAGSEQK LISEEDLSGSAHHHHHH
881	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNLGEYDVHWYQQLPGKAPKLLIYSDFRPSGVSDRFSGSKSGTSASLAISG LQSEDEADYYCAAWDDSLSSQVFGGTTQVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKAD SSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
882	DNA	GAAGTTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAG CGGCTTCACTTTAGAAGCTATGCCGTGCACTGGGTCGACAGGCCCTGGAAAGGACTGGAATGGGTGTCCA GCACCGAAGGCTCTGGCGTGGGCACAAGCTACACCGATTCTGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAA CAGCAAGAACACCCTGTACTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAA TGTCTGGCGGAGGCAACCCCTCTGGACTACCTGGATTATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACAGTCTCTTCAGCC TCCACCAAGGGCCATCGGTGTTCCCTTGGCACCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACACGGCCCTGGG CTGCTGTGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGAAGTCAAGCGCCCTGACCAAGCGCGTGC ACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCT TGGGCACCCAGACTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGGCC AAATCTTGTGCAGCGGGTCTGAACAAAACTCATCTCAGAAGAGGATCTGTCTGGATCAGCGGCCGCCATCA TCATCATCATCAT
883	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGACCATCAGCTGTAGCGGCAG CAGCTCCAATCTCGGCGAGGGCTATGACGTGCACTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCAAGGCCCTAAACTGCTGA TCTACTACAGCGACTTCAGACCCAGCGGCGTGTCCGATAGATTAGCGGGCTCTAAGAGCGGCACATCTGCCAGC CTGGCCATCTCTGGACTGCAGAGCGAAGATGAGGCCGACTACTATTGCGCCGCTGGGATGATAGCCTGAGCA GCCAAGTTTTTGGCGGCGGAACCCAAGTGACCGTGTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCTGTTC CTCCAAGCAGCGAGGAAGTGCAGGCCAACCAAGGCCACCCCTCGTGTGCTGATCAGCGACTTCTATCTCGCGC CGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCTCTCTGTGAAGGCCGGCGTGGAAACCAACCCCTAGCAAGCAG AGCAACAACAATAACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCGAGCAGTGGAAGTCCACAGATCTCAGAG CTGCCAAGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACAGTGCCCTTACCGAGTGACAGC
884	PRT	NYQNGKNNVPRKLKSYKEMLESNNVITFNGLANSSSYHTFLLEERSRLYVGAKDHIFSNLVNIKDFQKIAPVSYTR RDECKWAGKDILRECANFIKVLKVYNQTHLYACGTGAHFPICTYVIGHHHPEDNIFKLEDSENFENGRGKSPYDPKLLTA SLIIDGYSGTAAADFMRDFAIFRTLQGHHPIRTEQHDNRWLNDRFISAHILIPESDNPEDDKVVYFFRENDAIDGHS GKATHARIGQICKNDFGHRSLVNKWTTLKARLICSVPGPNGIDTHFDELQDVFLMNSKDPKNPIVYGVFTTSSNIF RGSAVCMYMSDVRVFLGPYHRDGPNYQWVPFQGRVPPYPRPGTSPSKTFFGFESTKDLPPDVITFARSHPAMY NPVFPINNRPIIMVKTQVNYQFTQIVVDVDAEDGQYDVMFIGTDVGTVLKVVSIPKETWHDLEEVLEEEMTVFERPT TISAMELSTKQQQLYVGSAGVAQLPLHRCDIYGKACAECLARDPYCAWDGSSCSRYFPTAKRRTRRRQDIRNGDPL THCSDGGIEGRMDHHHHHH
885	DNA	AACATTCAGAAGCGCAAGAACAACCTGCCCGGCTGAAGCTGAGCTACAAAGAGATGCTGAAAAGCAACAACG TGATCACCTTCAACGGCCTGGCCAACAGCAGCAGCTACCAACCTTTCTGCTGGACGAGGAACGGTCCAGACTG TACGTGGGAGCCAAGGACCACATCTTCAGCTTCAACCTGGTCAACATCAAGGACTTCAGAAAAATCGCCTGGCCT GTGTCTACACCAGACGGGATGAGTGTAATGGGCGGCAAGGACATCCTGAGAGAGTGCGCCAACTTCATCA AGGTGCTGAAAGGTGTAACATCAGACCCACCTGTACGCTGTGGCACCGGCGCTTTTACCCTATCTGTACCTATG TCGGCATCGGCCACCATCTGAGGACAATATCTCAAGCTCGAGGACAGCCACTTCGAGAACGGCAGAGGCAAG AGCCCCTACGATCCAAACTGCTGACAGCCTCTGCTGATCGACGGCGAGCTGATTCTGGCACAGCCGCCGAT TTCATGGGCAGAGACTTCGCCATCTTCAGAACCTTGGCCAGCATCACCCATCAGAACCAGACAGCAGCAGCAG CAGATGGCTGAACGACCCAGATTATCATCAGCGCCATCTGATCCCCGAGAGCGACAACCCGAGGACGACAAG GTGTACTTCTTTCGCGGAAAACGCCATCGACGGGGAGCACTCTGGAAGGCCACACAGCCAGAATCGGCCA GATCTCAAGAAGCACTTCGGCGGCACAGATCCCTCGTGAACAAGTGGAACACCTTCTGAAGGCCGCTTGA TCTGTTCTGTGCCCGGACCTAATGGCATCGATACCCACTTCGACGAGCTGCAGGACGTGTTCTGATGAACAGCA AGGACCCCAAGAATCCATCTGTACGGCGTGTTCACCAACAGCAGCAACATCTTGAAGGCAGCGCCGTGTGC ATGTACAGCATGTCCGATGTGCGGAGAGTGTTCCTGGGCCCCCTACGCTCAGAGAGATGGCCCCAATTATCAGTG GGTGCCATTCCAGGGCAGAGTGCCCTATCTAGACCTGGCACCTGTCTAGCAAGACCTTTGGCGGCTTCGAGA GCACCAAGGACCTGCTGACGATGTGATTACCTTCGCCAGATCTACCCCGCCATGTACAACCTGTGTTCCCA TCAACAACAGGCCATCATGGTCAAGACCGACGTGAATACCAAGTTACCCAGATCTGGTGGACAGAGTGGAT GCCGAGGACGGCCAGTACGACGTGATGTTATCGGCACCGATGTGGGCACCGTGTGAAAGTGGTGTCTATCCC CAAAGAGACATGGCAGACCTGGAAGAGGTGCTGCTGGAAGAGATGACCGTGTTCAGAGAGCCCAACCATC TCCGCCATGGAAGTGAACACAAACAGCAACAGCTGTATGTGGGCTCCGCCGCTGGTGTGCTCAACTGCCTCT GCACAGATGCGACATCTACGGCAAAGCCTGCGCCGAGTGTGCTGGCCAGAGATCTTACTGTGCTGGGATG GCAGCAGCTGCAGCAGATCTTCCACCGCCAAGCGGAGAACAGACGGCAGGATATCAGAAACGGCGACCC TCTGACACACTGCAGCGACGGTGGCATCGAGGCCGATGGATCATCATCATCACCATCAT

10

20

30

40

50

【図面】

【図 1】

Figure 1

Fig. 1A

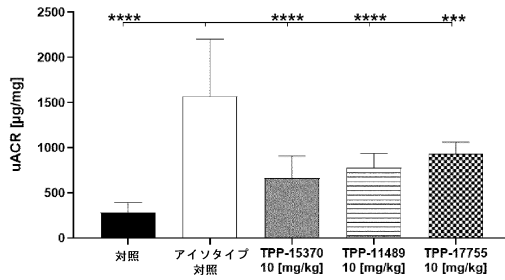
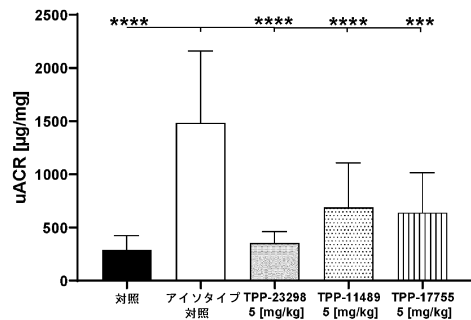


Fig.1B



【図 2 - 1】

Figure 2

Fig. 2A

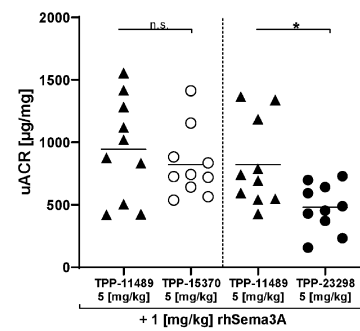
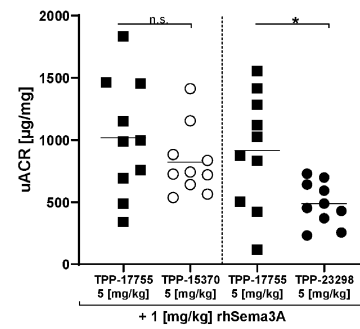
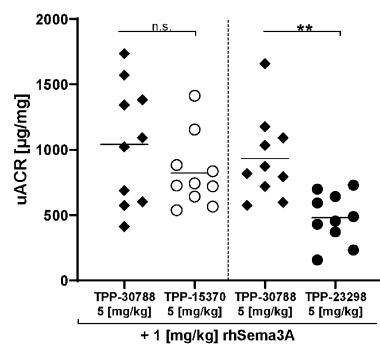


Fig. 2B



【図 2 - 2】

Fig. 2C



【図 3】

Figure 3

Fig. 3A

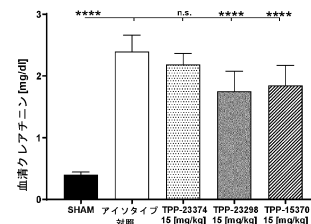


Fig. 3B

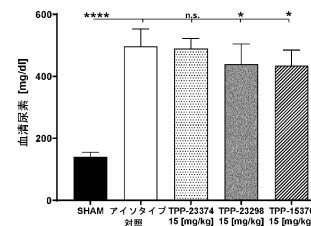
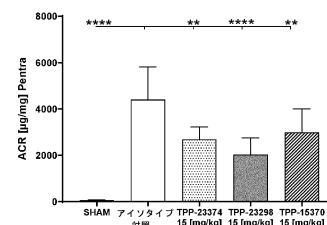


Fig. 3C



10

20

30

40

50

【図 4】

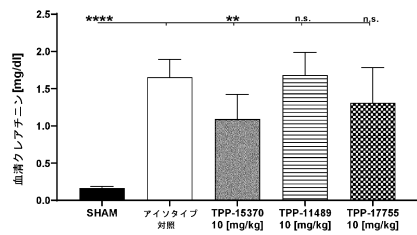
Figure 4
Fig. 4A

Fig. 4B

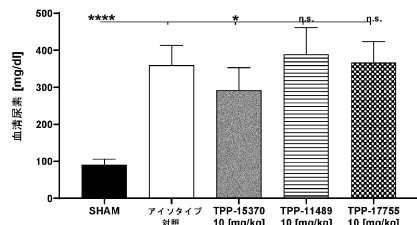
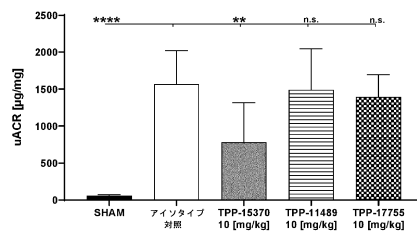


Fig. 4C



【図 5】

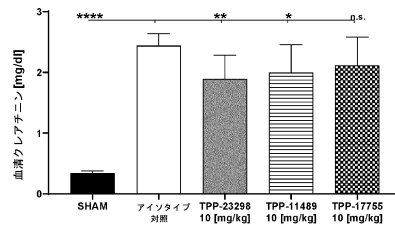
Figure 5
Fig. 5A

Fig. 5B

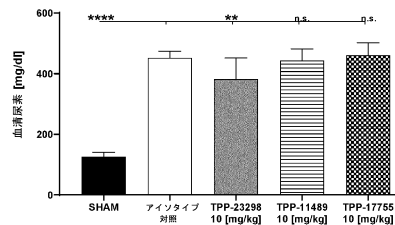
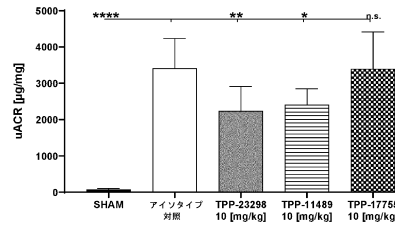


Fig. 5C



【図 6 - 1】

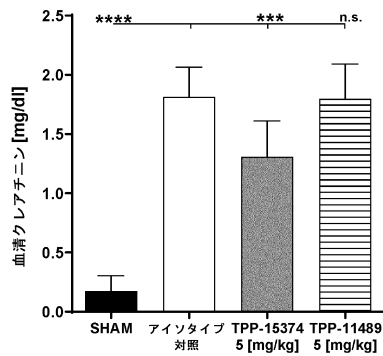
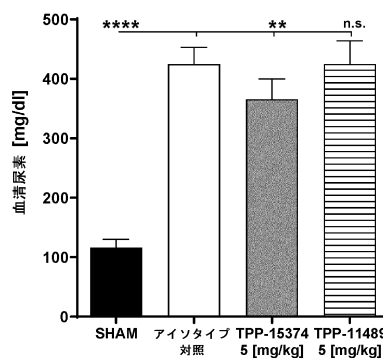
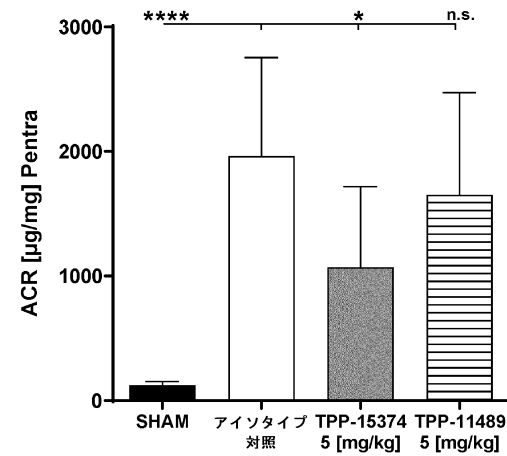
Figure 6
Fig. 6A

Fig. 6B



【図 6 - 2】

Figure 6C



10

20

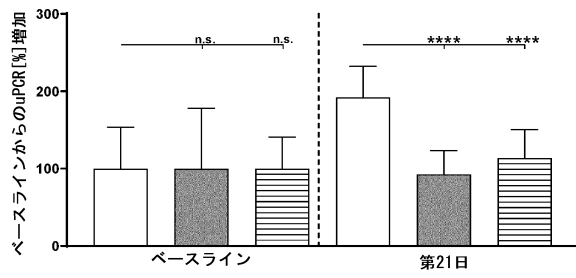
30

40

50

【図 7】

Figure 7



【図 8 - 1】

Figure 8

Fig. 8A

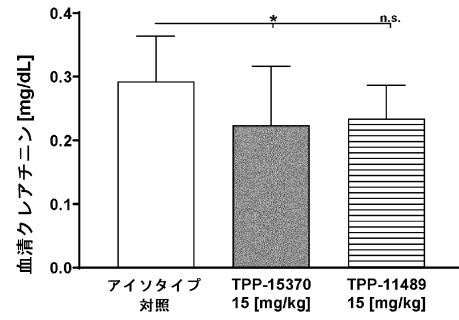
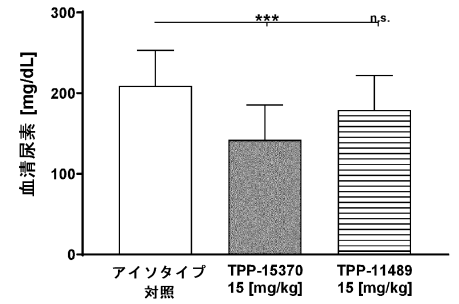


Fig. 8B



【図 8 - 2】

Fig. 8C

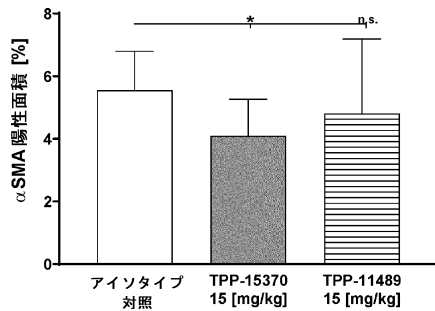
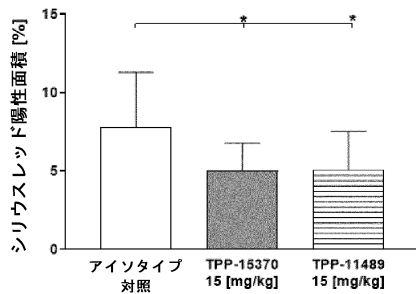


Fig. 8D



【図 9 - 1】

Figure 9

Fig. 9A

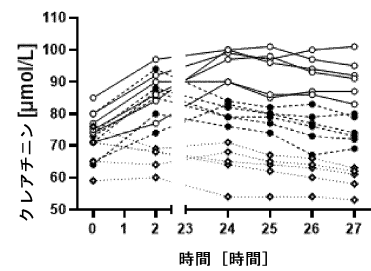
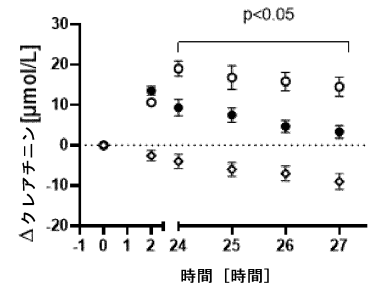


Fig. 9B



10

20

30

40

50

【図 9 - 2】

Fig. 9C

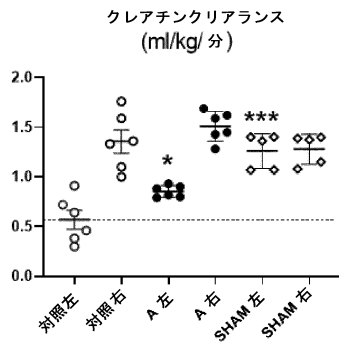
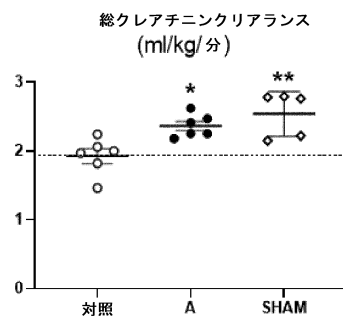


Fig. 9D



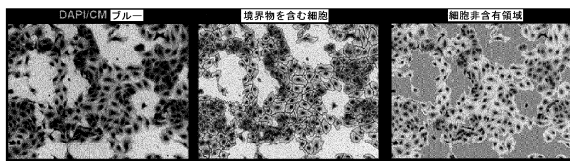
【図 1 1】

Figure 11

Fig. 11A

Fig. 11B

Fig. 11C

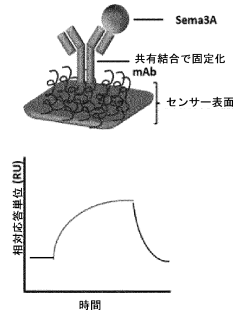


【図 1 0】

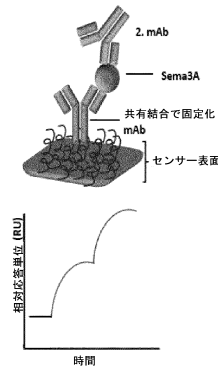
Figure 10

Fig. 10

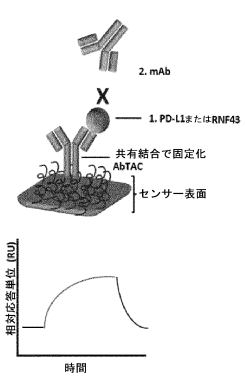
A



B

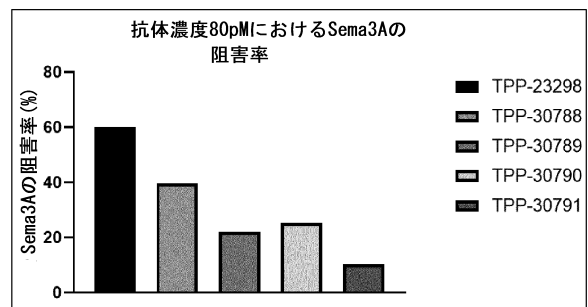


C



【図 1 2】

Figure 12



10

20

30

40

50

【配列表】
0007659654000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 1 2 N 1/15 (2006.01)
 C 1 2 N 1/19 (2006.01)
 C 1 2 N 1/21 (2006.01)
 C 1 2 N 5/10 (2006.01)
 C 1 2 P 21/08 (2006.01)
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/04 (2006.01)
 A 6 1 P 13/02 (2006.01)
 A 6 1 P 7/06 (2006.01)
 A 6 1 P 7/00 (2006.01)
 A 6 1 P 3/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/02 (2006.01)
 A 6 1 P 25/04 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)
 A 6 1 P 25/14 (2006.01)
 A 6 1 P 21/02 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 C 1 2 N 15/63 (2006.01)
 C 1 2 N 15/13 (2006.01)

F I

A 6 1 K 47/68
 C 1 2 N 1/15
 C 1 2 N 1/19
 C 1 2 N 1/21
 C 1 2 N 5/10
 C 1 2 P 21/08
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 9/04
 A 6 1 P 13/02
 A 6 1 P 7/06
 A 6 1 P 7/00
 A 6 1 P 3/00
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 25/02
 A 6 1 P 25/04
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/14
 A 6 1 P 21/02
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 43/00
 C 1 2 N 15/63
 C 1 2 N 15/13

1 2 1
Z

(74)代理人 100143823

弁理士 市川 英彦

(74)代理人 100183519

弁理士 櫻田 芳恵

(74)代理人 100196483

弁理士 川寄 洋祐

(74)代理人 100160749

弁理士 飯野 陽一

(74)代理人 100160255

弁理士 市川 祐輔

(74)代理人 100146318

弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812

弁理士 城山 康文

(72)発明者 シェーンフェルト, ドリアン

ドイツ国、5 0 6 7 9・ケルン、コンスタンティンシュトラッセ・8 2

(72)発明者 ドレブナー, カロリーネ

ドイツ国、4 2 5 5 3・フェルバート、ルーカスシュトラッセ・2

(72)発明者 ヴェーバー, エルンスト

ドイツ国、4 0 7 6 4・ランゲンフェルト、ヘルマン・ケールシュトラッセ・1

(72)発明者 フィラスキー, カタリーナ

ドイツ国、4 0 6 2 7・デュッセルドルフ、フェンシュトラッセ・1 0 5アー

(72)発明者 エリンガー, フィリップ

-
- ドイツ国、4 2 6 9 7・ゾーリンゲン、ブラウプファイルヴェーク・2 9
(72)発明者 マカリース・エセル, フィオヌアラ・メアリー
ドイツ国、4 0 7 6 4・ランゲンフェルト、クロイツシュトラッセ・2 7
(72)発明者 フランメ, インゴ
ドイツ国、5 1 5 8 0・ライヒスホーフ、アウフ・デン・シュミッテン・1
(72)発明者 ヴンダーリッヒ, ヴィンフリート
ドイツ国、3 7 1 2 0・ボーヴェンデン、スートリング・1 9 ベー
(72)発明者 シュミット, アンチェ
ドイツ国、3 7 0 8 5・ゲッティンゲン, エディットーシュタインーシュティーク・1 4
(72)発明者 ゼダガット, ヤルダ
ドイツ国、2 2 4 5 5・ハンブルク、コピッシュヴェーク・1 5
(72)発明者 ヤング・ケニース
ドイツ国、2 2 6 0 9・ハンブルク、ハインリッヒープレットーシュトラッセ・1 4 デー
- 審査官 齋藤 光介
- (56)参考文献 特表 2 0 1 9 - 5 0 0 8 8 9 (JP, A)
国際公開第 2 0 2 0 / 2 2 5 4 0 0 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 1 4 / 1 2 3 1 8 6 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 2 0 / 2 6 1 2 8 1 (WO, A 1)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C 1 2 N
C 0 7 K
GenBank/EMBL/GeneSeq
UniProt/GeneSeq