(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2016-105704
(P2016-105704A)
(43)公開日　平成28年6月16日(2016.6.16)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C12N 15/09	(2006.01)	C12N	15/00	ZNAA	4B024
C07K 14/50	(2006.01)	C07K	14/50		4B064
C07K 16/28	(2006.01)	C07K	16/28		4B065
C12N 1/15	(2006.01)	C12N	1/15		4C085
C12N 1/19	(2006.01)	C12N	1/19		4H045

審査請求 有　請求項の数 24　ＯＬ　（全 303 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2015-220080 (P2015-220080)
(22)出願日　平成27年11月10日 (2015.11.10)
(62)分割の表示　特願2012-543173 (P2012-543173)の分割
原出願日　平成22年12月3日 (2010.12.3)
(31)優先権主張番号　61/267,321
(32)優先日　平成21年12月7日 (2009.12.7)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　61/381,846
(32)優先日　平成22年9月10日 (2010.9.10)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　500049716
アムジエン・インコーポレーテツド
アメリカ合衆国　シーエー　９１３２０，サウザンド　オークス，ワン　アムジエン　センター　ドライブ
(74)代理人　110001173
特許業務法人川口國際特許事務所
(72)発明者　シヨウ－フエン・シルビア・フー
アメリカ合衆国、カリフオルニア・９１３６０、サウザンド・オークス、リンミア・ドライブ・９８６
(72)発明者　イアン・フオルツ
カナダ国、ブリテイツシユ・コロンビア・ブイ・５・エイ・４・ビー・９、バーナビー、ナイツウツド・プレイス・２１０８
最終頁に続く

(54)【発明の名称】β－クロトー、ＦＧＦ受容体、およびその複合体と結合するヒト抗原結合タンパク質

(57)【要約】　（修正有）
【課題】繊維芽細胞成長因子（ＦＧＦ２１）媒介シグナル伝達を活性化する抗原結合タンパク質の提供。
【解決手段】前記抗原結合タンパク質は、（ｉ）β－クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦ受容体（ＦＧＦＲ）Ｉｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、若しくはＦＧＦＲ４；又は（ｉｉｉ）β－クロトー、並びにＦＧＦＲＩｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ及びＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体へ特異的に結合する完全ヒト、ヒト化、またはキメラ抗体、前記抗体の結合断片及び誘導体、並びにポリペプチド。更に、前記抗体をコードする核酸、前記核酸を含む細胞、前記抗体の産生方法、並びに、２型糖尿病、肥満症、ＮＡＳＨ、メタボリックシンドローム、及び関連する障害もしくは病状に罹患する対象を治療または診断する方法。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ＦＧＦ２１媒介シグナル伝達を誘発する、単離された抗原結合タンパク質。
【請求項２】
（ｉ）β‐クロトー；
（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；および、
（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体、
のうちの少なくとも１つへ特異的に結合する単離された抗原結合タンパク質であって、ここで、前記抗原結合タンパク質は、ＦＧＦ２１媒介シグナル伝達を誘発する、単離された抗原結合タンパク質。
【請求項３】
前記抗原結合タンパク質が：
（ａ）以下から成る群より選択される配列を含む軽鎖ＣＤＲ３：
（ｉ）Ｌ１～Ｌ１８の軽鎖ＣＤＲ３配列、配列番号１８０～１９４から成る群より選択されるＣＤＲ３配列からの相違が合計で３個を超えないアミノ酸付加、置換、および／または欠失によるものである軽鎖ＣＤＲ３配列；
（ｉｉ）ＱＶＷＤＸ$_{1}$Ｘ$_{2}$ＳＤＨＶＶ（配列番号２７６）；
（ｉｉｉ）ＱＱＸ３ＧＸ$_{4}$Ｘ$_{5}$Ｘ$_{6}$Ｘ$_{7}$Ｔ（配列番号２８３）；
（ｉｖ）ＬＱＨＮＳＹＰＬＴ（配列番号２６７）；
（ｖ）ＭＱＳＬＱＴＰＦＴ（配列番号２６８）；
（ｖｉ）ＱＱＹＮＮＷＰＰＴ（配列番号２６９）；
（ｖｉｉ）ＭＱＳＩＱＬＰＲＴ（配列番号２７０）；
（ｖｉｉｉ）ＱＱＡＮＤＦＰＩＴ（配列番号２７１）；
（ｉｘ）ＭＱＡＬＱＴＰＣＳ（配列番号２７２）；
（ｂ）以下から成る群より選択される配列を含む重鎖ＣＤＲ３配列：
（ｉ）Ｈ１～Ｈ１８の重鎖ＣＤＲ３配列、配列番号１４５～１５７から成る群より選択されるＣＤＲ３配列からの相違が合計で４個を超えないアミノ酸付加、置換、および／または欠失によるものである重鎖ＣＤＲ３配列；
（ｉｉ）Ｘ$_{34}$Ｘ$_{16}$Ｘ$_{17}$Ｘ$_{18}$ＧＸ$_{19}$ＹＹＹＸ$_{20}$ＧＭＤＶ（配列番号３２２）；
（ｉｉｉ）ＳＬＩＶＶＸ$_{21}$ＶＹＸ$_{22}$ＬＤＸ$_{23}$（配列番号３２６）；
（ｉｖ）ＩＶＶＶＰＡＡＩＱＳＹＹＹＹＹＧＭＧＶ（配列番号３１１）；
（ｖ）ＤＰＤＧＤＹＹＹＹＧＭＤＶ（配列番号３１２）；
（ｖｉ）ＴＹＳＳＧＷＹＶＷＤＹＹＧＭＤＶ（配列番号３１３）；
（ｖｉｉ）ＤＲＶＬＳＹＹＡＭＡＶ（配列番号３１４）；
（ｖｉｉｉ）ＶＲＩＡＧＤＹＹＹＹＹＧＭＤＶ（配列番号３１５）；
（ｉｘ）ＥＮＩＶＶＩＰＡＡＩＦＡＧＷＦＤＰ（配列番号３１６）；および、
（ｘ）ＤＲＡＡＡＧＬＨＹＹＹＧＭＤＶ（配列番号３１７）；または、
（ｃ）（ａ）の軽鎖ＣＤＲ３配列および（ｂ）の重鎖ＣＤＲ３配列、
から成る群より選択されるアミノ酸配列を含み；
ここで、
Ｘ$_{1}$は、Ｇ、Ｓ、またはＮであり；
Ｘ$_{2}$は、Ｎ、Ｓ、またはＴであり；
Ｘ$_{3}$は、Ｃ、Ｙ、またはＳであり；
Ｘ$_{4}$は、ＧまたはＳであり；
Ｘ$_{5}$は、ＡまたはＳであり；
Ｘ$_{6}$は、ＰまたはＦであり；
Ｘ$_{7}$は、Ｌまたは存在せず；
Ｘ$_{34}$は、Ｉ、Ｖ、またはＳであり；

X_{16}は、ＬまたはＶであり；
X_{17}は、Ｌ、Ｔ、またはＶであり；
X_{18}は、Ｌ、Ｖ、Ｇ、またはＴであり；
X_{19}は、Ａ、Ｇ、または存在せず；
X_{20}は、Ｙ、Ｃ、またはＤであり；
X_{21}は、ＩまたはＭであり；
X_{22}は、ＡまたはＶであり；および、
X_{23}は、ＨまたはＹであり；
ならびに、ここで、前記抗原結合タンパク質は、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する、請求項１に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項４】
（ａ）以下から成る群より選択される軽鎖ＣＤＲ１配列：
（ｉ）Ｌ１～Ｌ１８のＣＤＲ１配列、配列番号１５８～１７０からの相違が３個を超えないアミノ酸付加、置換、および／または欠失によるものである軽鎖ＣＤＲ１；
（ｉｉ）ＲＡＳＱ$X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$ＬＡ（配列番号３０４）；
（ｉｉｉ）ＧＧＮＮＩＧＳX_{15}ＳＶＨ（配列番号３０７）；
（ｉｖ）ＲＳＳＱＳＬＬ$X_{29}X_{30}$ＮＧ$X_{31}X_{32}X_{33}$ＬＤ（配列番号３１０）；
（ｖ）ＲＡＳＱＳＶＮＳＮＬＡ（配列番号２９５）；
（ｖｉ）ＲＡＳＱＤＩＲＹＤＬＧ（配列番号２９６）；
（ｖｉｉ）ＲＡＳＱＧＩＳＩＷＬＡ（配列番号２９７）；および、
（ｖｉｉｉ）ＫＳＳＱＳＬＬＱＳＤＧＫＴＹＬＹ（配列番号２９８）；
（ｂ）以下から成る群より選択される軽鎖ＣＤＲ２配列：
（ｉ）Ｌ１～Ｌ１８のＣＤＲ２配列、配列番号１７１～１７９からの相違が２個を超えないアミノ酸付加、置換、および／または欠失によるものである軽鎖ＣＤＲ２；
（ｉｉ）ＬＧＳX_{27}ＲＡＳ（配列番号２９０）；
（ｉｉｉ）ＧX_8ＳX_{28}ＲＡＴ（配列番号２９４）；
（ｉｖ）ＡＡＳＳＬＱＳ（配列番号２８４）；
（ｖ）ＧＶＳＴＲＡＴ（配列番号２８５）；
（ｖｉ）ＤＤＳＤＲＰＳ（配列番号２８６）；
（ｖｉｉ）ＥＶＳＮＲＦＳ（配列番号２８７）；
（ｃ）以下から成る群より選択される重鎖ＣＤＲ１配列：
（ｉ）Ｈ１～Ｈ１８のＣＤＲ１配列、配列番号１２１～１３１からの相違が２個を超えないアミノ酸付加、置換、および／または欠失によるものである重鎖ＣＤＲ１；
（ｉｉ）ＮＡＲＭＧＶX_{39}（配列番号３５２）；
（ｉｉｉ）X_{40}ＹＧＩＨ（配列番号３５５）；
（ｉｖ）ＤＬＳＭＨ（配列番号３４５）；
（ｖ）ＤＡＷＭＳ（配列番号３４６）；
（ｖｉ）ＴＹＡＭＳ（配列番号３４７）；
（ｖｉｉ）ＳＹＦＷＳ（配列番号３４８）；
（ｖｉｉｉ）ＳＹＹＷＳ（配列番号１３１）；
（ｉｘ）ＳＧＧＹＮＷＳ（配列番号３４９）；
（ｄ）以下から成る群より選択される重鎖ＣＤＲ２：
（ｉ）Ｈ１～Ｈ１８のＣＤＲ２配列、配列番号１３２～１４４からの相違が３個を超えないアミノ酸付加、置換、および／または欠失によるものである重鎖配列；
（ｉｉ）ＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫX_{24}（配列番号３３３）；
（ｉｉｉ）X_{25}ＩＳＧＳＧＶＳＴX_{26}ＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号３３８）；
（ｉｖ）ＶＩＷＹＤＧＳX_{35}ＫＹＹX_{36}ＤＳＶＫＧ（配列番号３４１）；

（ｖ）Ｘ$_{37}$ＩＹＸ$_{38}$ＳＧＳＴＸ$_{41}$ＹＮＰＳＬＫＳ（配列番号３４４）；
（ｖｉ）ＧＦＤＰＥＤＧＥＴＩＹＡＱＫＦＱＧ（配列番号３２７）；
（ｖｉｉ）ＲＩＫＳＫＴＤＧＧＴＴＤＹＡＡＰＶＫＧ（配列番号３２８）；
（ｖｉｉｉ）ＲＩＹＴＳＧＳＴＮＹＮＰＳＬＫＳ（配列番号３２９）；
（ｉｘ）ＲＩＫＳＫＤＧＧＴＴＤＹＡＡＰＶＫＧ（配列番号３３０）；
（ｘ）ＲＩＫＳＫＸ$_{42}$ＤＧＧＴＴＤＹＡＡＰＶＫＧ（配列番号４８３）；
ここで、
Ｘ$_{9}$は、ＮまたはＳであり；
Ｘ$_{10}$は、ＶまたはＦであり；
Ｘ$_{11}$は、ＤまたはＳであり；
Ｘ$_{12}$は、ＧまたはＳであり；
Ｘ$_{13}$は、Ｓ、Ｎ、またはＴであり；
Ｘ$_{14}$は、ＳまたはＹであり；
Ｘ$_{15}$は、ＥまたはＱであり；
Ｘ$_{29}$は、ＹまたはＨであり；
Ｘ$_{30}$は、ＹまたはＳであり；
Ｘ$_{31}$は、ＦまたはＹであり；
Ｘ$_{32}$は、ＴまたはＮであり；
Ｘ$_{33}$は、ＹまたはＦであり；
Ｘ$_{27}$は、ＮまたはＤであり；
Ｘ$_{8}$は、ＡまたはＴであり；
Ｘ$_{28}$は、ＳまたはＦであり；
Ｘ$_{39}$は、ＳまたはＮであり；
Ｘ$_{24}$は、ＳまたはＮであり；
Ｘ$_{25}$は、ＧまたはＡであり；
Ｘ$_{26}$は、Ｈ、Ｙ、またはＮであり；
Ｘ$_{35}$は、ＤまたはＩであり；
Ｘ$_{36}$は、ＡまたはＧであり；
Ｘ$_{37}$は、ＮまたはＲであり；
Ｘ$_{38}$は、ＹまたはＴであり；
Ｘ$_{41}$は、ＹまたはＮであり；
Ｘ$_{42}$は、Ｔまたは存在せず；
（ｅ）（ａ）の軽鎖ＣＤＲ１および（ｂ）の軽鎖ＣＤＲ２；
（ｆ）（ａ）の軽鎖ＣＤＲ１および（ｃ）の重鎖ＣＤＲ１；
（ｇ）（ａ）の軽鎖ＣＤＲ１および（ｄ）の重鎖ＣＤＲ２；
（ｈ）（ｂ）の軽鎖ＣＤＲ１および（ｃ）の重鎖ＣＤＲ１；
（ｉ）（ｃ）の重鎖ＣＤＲ１および（ｄ）の重鎖ＣＤＲ２；
（ｊ）（ｂ）の軽鎖ＣＤＲ２および（ｄ）の重鎖ＣＤＲ２；
（ｋ）（ａ）の軽鎖ＣＤＲ１、（ｂ）の軽鎖ＣＤＲ２、および（ｃ）の重鎖ＣＤＲ１；
（ｌ）（ｂ）の軽鎖ＣＤＲ２、（ｃ）の重鎖ＣＤＲ１、および（ｄ）の重鎖ＣＤＲ２；
（ｍ）（ａ）の軽鎖ＣＤＲ１、（ｃ）の重鎖ＣＤＲ１、および（ｄ）の重鎖ＣＤＲ２；
または、
（ｎ）（ａ）の軽鎖ＣＤＲ１、（ｂ）の軽鎖ＣＤＲ２、（ｃ）の重鎖ＣＤＲ２、および（ｄ）の重鎖ＣＤＲ２、
のいずれかを含み、ここで、前記抗原結合タンパク質は、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する、請求項１に記載の抗原結合タンパク質。
【請求項５】
（ａ）以下含む軽鎖可変ドメイン；

（ｉ）配列番号１５８～１７０から選択される軽鎖ＣＤＲ１配列；
（ｉｉ）配列番号１７１～１７９から選択される軽鎖ＣＤＲ２配列；
（ｉｉｉ）配列番号１８０～１９４から選択される軽鎖ＣＤＲ３配列；および、
（ｂ）以下を含む重鎖可変ドメイン：
（ｉ）配列番号１２１～１３１から選択される重鎖ＣＤＲ１配列；
（ｉｉ）配列番号１３２～１４４から選択される重鎖ＣＤＲ２配列；および、
（ｉｉｉ）配列番号１４５～１５７から選択される重鎖ＣＤＲ３配列；または、
（ｃ）（ａ）の軽鎖可変ドメインおよび（ｂ）の重鎖可変ドメイン、
のいずれかを含み、ここで、前記抗原結合タンパク質は、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する、請求項１に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項６】
（ａ）以下から成る群より選択される軽鎖可変ドメイン配列：
（ｉ）V_L１～V_L１８、配列番号４８～６５、から選択される軽鎖可変ドメイン配列と少なくとも８０％同一である配列を有するアミノ酸；
（ｉｉ）V_L１～V_L１８、配列番号４８～６５の軽鎖可変ドメイン配列をコードするポリヌクレオチド配列と少なくとも８０％同一であるポリヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列；
（ｂ）以下から成る群より選択される重鎖可変ドメイン配列：
（ｉ）配列番号６６～８４のV_H１～V_H１８の重鎖可変ドメイン配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列；
（ｉｉ）V_H１～V_H１８、配列番号６６～８４の重鎖可変ドメイン配列をコードするポリヌクレオチド配列と少なくとも８０％同一であるポリヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列；または、
（ｃ）（ａ）の軽鎖可変ドメインおよび（ｂ）の重鎖可変ドメイン；
のいずれかを含み、ここで、前記抗原結合タンパク質は、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する、請求項１に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項７】
（ａ）配列番号４８～６５のV_L１～V_L１８から成る群より選択される軽鎖可変ドメイン配列；
（ｂ）配列番号６６～８４のV_H１～V_H１８から成る群より選択される重鎖可変ドメイン配列；または、
（ｃ）（ａ）の軽鎖可変ドメインおよび（ｂ）の重鎖可変ドメイン、
のいずれかを含み、ここで、前記抗原結合タンパク質は、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する、請求項６に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項８】
前記軽鎖可変ドメインおよび前記重鎖可変ドメインが：V_L１V_H１、V_L２V_H２、V_L３V_H３、V_L３V_H４、V_L４V_H５、V_L５V_H６、V_L６V_H７、V_L７V_H８、V_L８V_H８、V_L９V_H９、V_L９V_H１０、V_L１０V_H１１、V_L１１V_H１１、V_L１２V_H１２、V_L１３V_H１３、V_L１４V_H１４、V_L１５V_H１５、V_L１６V_H１６、V_L１７V_H１７、およびV_L１８V_H１８から成る組み合わせの群より選択され、ここで、前記抗原結合タンパク質は、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する、請求項７に記載の抗原結合タンパク質。

【請求項９】
（ａ）配列番号１０の軽鎖定常配列；
（ｂ）配列番号１１の軽鎖定常配列；
（ｃ）配列番号９の重鎖定常配列；または、
（ｄ）配列番号１０もしくは配列番号１１の軽鎖定常配列および配列番号９の重鎖定常配列、
をさらに含む、請求項８に記載の抗原結合タンパク質。
【請求項１０】
前記抗原結合タンパク質が、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、組換え抗体、抗原結合抗体断片、一本鎖抗体、二重特異性抗体、三重特異性抗体（triabody）、四重特異性抗体（tetrabody）、Ｆａｂ断片、Ｆ（ｆａｂ’）$_2$断片、ドメイン抗体、ＩｇＤ抗体、ＩｇＥ抗体、ＩｇＭ抗体、ＩｇＧ１抗体、ＩｇＧ２抗体、ＩｇＧ３抗体、ＩｇＧ４抗体、またはヒンジ領域に少なくとも１つの変異を有するＩｇＧ４抗体である、請求項１に記載の抗原結合タンパク質。
【請求項１１】
（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体へ結合した場合に：
（ａ）参照抗体と実質的に同じＫｄにて、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と結合する；
（ｂ）ＥＬＫ‐ルシフェラーゼレポーターアッセイで測定した場合、配列番号２の成熟した形態を含む野生型ＦＧＦ２１標準によって誘発されるシグナル伝達の１０％以上であるＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発する；
（ｃ）以下から成る群より選択されるアッセイにおいて、ＥＣ５０が１０ｎＭもしくはそれ未満であるＦＧＦ２１様シグナル伝達を示す：
（ｉ）ＦＧＦＲ１ｃ／β‐クロトー媒介生体外組換え細胞ベースアッセイ；および、
（ｉｉ）生体外ヒト脂肪細胞機能性アッセイ；
（ｄ）生体外組換えＦＧＦＲ１ｃ受容体媒介レポーターアッセイにて、β‐クロトーの存在下、ＥＣ５０が１０ｎＭ未満であるアゴニスト活性をＦＧＦＲ１ｃに対して示す；および、
（ｅ）生体外組換えＦＧＦＲ１ｃ受容体媒介レポーターアッセイにて、β‐クロトーの非存在下、ＥＣ５０が１μＭ超であるアゴニスト活性をＦＧＦＲ１ｃに対して示す；または、
（ｆ）（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体への結合についての参照抗体との競合であって、ここで、前記参照抗体は、V_L1V_H1、V_L2V_H2、V_L3V_H3、V_L3V_H4、V_L4V_H5、V_L5V_H6、V_L6V_H7、V_L7V_H8、V_L8V_H8、V_L9V_H9、V_L9V_H10、V_L10V_H11、V_L11V_H11、V_L12V_H12、V_L13V_H13、V_L14V_H14、V_L15V_H15、V_L16V_H16、V_L17V_H17、およびV_L18V_H18から成る群より選択され軽鎖および重鎖可変ドメイン配列の組み合わせを含む、競合を行う、請求項１に記載の抗原結合タンパク質。
【請求項１２】
（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体へ結合した場合：
（ａ）動物モデルにおける血中グルコースの低下；

（ｂ）動物モデルにおける血清中脂質レベルの低下；
（ｃ）動物モデルにおけるインスリンレベルの低下；または、
（ｄ）（ａ）および（ｂ）ならびに（ｃ）のうちの２つ以上、
を行う、請求項１１に記載の抗原結合タンパク質。
【請求項１３】
前記抗原結合タンパク質が：
（ａ）配列番号３１、３２、３９０～４０１、４０４～４０５のうちの１つを含む重鎖；
（ｂ）配列番号１３、１４、３８５～３８９、４０２～４０３のうちの１つを含む軽鎖；または、
（ｃ）（ａ）の重鎖および（ｂ）の軽鎖を含む組み合わせ、
を含む、請求項１に記載の抗原結合タンパク質。
【請求項１４】
野生型ヒトβ‐クロトー（配列番号７）と結合する能力を有するが、β‐クロトーのキメラの形態へは結合しない抗原結合タンパク質であって、ここで、前記β‐クロトーのキメラの形態は、ヒトβ‐クロトーフレームワークを含み、ここで、マウスβ‐クロトー配列が、（ａ）１～８０位；（ｂ）３０３～５２２位；（ｃ）８５２～１０４４位；および（ｄ）これらの組み合わせ、のうちの少なくとも１つにて、野生型ヒト残基を置換している、抗原結合タンパク質。
【請求項１５】
（ａ）１～８０位；（ｂ）３０３～５２２位；（ｃ）８５２～１０４４位；および（ｄ）これらの組み合わせ、のうちの少なくとも１つにて野生型ヒトβ‐クロトー（配列番号７）と結合する能力を有する、抗原結合タンパク質。
【請求項１６】
（ａ）１～８０位；（ｂ）３０３～５２２位；（ｃ）８５２～１０４４位；および（ｄ）これらの組み合わせ、のうちの少なくとも１つにて、ヒト野生型β‐クロトー残基への結合について、請求項８または１３に記載の抗原結合タンパク質と競合する能力を有する、抗原結合タンパク質。
【請求項１７】
請求項１に記載の１つ以上の抗原結合タンパク質を、医薬として許容されるその担体との混合物として含む、医薬組成物。
【請求項１８】
請求項１１に記載の１つ以上の抗原結合タンパク質を、医薬として許容されるその担体との混合物として含む、医薬組成物。
【請求項１９】
請求項６に記載の抗原結合タンパク質の前記軽鎖可変ドメイン、前記重鎖可変ドメイン、またはその両方をコードするポリヌクレオチド配列を含む単離された核酸。
【請求項２０】
前記配列が：
（ａ）V_L１～V_L１８（配列番号４８～６５）；
（ｂ）V_H１～V_H１８（配列番号６６～８４）；または、
（ｃ）（ａ）の１つ以上の配列および（ｂ）の１つ以上の配列、
を含む、請求項１９に記載の単離された核酸。
【請求項２１】
請求項２０に記載の核酸を含む、発現ベクター。
【請求項２２】
請求項２１に記載の核酸を含む、単離された細胞。
【請求項２３】
請求項２２に記載の発現ベクターを含む、単離された細胞。
【請求項２４】

（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体へ特異的に結合する抗原結合タンパク質を産生する方法であって、請求項２３に記載の宿主細胞を、それが前記抗原結合タンパク質を発現することができる条件下でインキュベートすることを含む、方法。

【請求項２５】

病状の予防または治療を、そのような治療を必要とする対象において行う方法であって、請求項１７に記載の組成物の治療有効量を前記対象へ投与することを含み、ここで、前記病状は、血中グルコース、インスリン、または血清中脂質レベルを低下することによって治療可能である、方法。

【請求項２６】

前記病状が、２型糖尿病、肥満症、脂質異常症、ＮＡＳＨ、循環器疾患、またはメタボリックシンドロームである、請求項２５に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本出願は、２００９年１２月７日出願の米国特許仮出願第６１／２６７，３２１号および２０１０年９月１０日出願の米国特許仮出願第６１／３８１，８４６号の利益を主張するものであり、これらは参照により本明細書に組み込まれる。

【０００２】

配列リスト

本出願は、ＥＦＳ‐Ｗｅｂを介してＡＳＣＩＩフォーマットで提出され、その全ての内容が参照により本明細書に組み込まれる配列リストを含む。２０１０年１１月２４日に作成された前記ＡＳＣＩＩコピーは、Ａ‐１５１９‐ＷＯ‐ＰＣＴ．ｔｘｔのファイル名であり、サイズは６４５，８９４バイトである。

【０００３】

本開示は、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体へ結合する抗原結合タンパク質をコードする核酸分子に関する。本開示はまた、ＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発する抗原結合タンパク質を含む、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体へ結合する抗原結合タンパク質、さらには、ＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発する抗原結合タンパク質を含む、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体へ結合する抗原結合タンパク質を含有する医薬組成物、ならびにそのような核酸、ポリペプチド、または医薬組成物を用いて代謝障害を治療するための方法も提供する。この抗原結合タンパク質を用いた診断方法も提供される。

【背景技術】

【０００４】

線維芽細胞成長因子２１（ＦＧＦ２１）は、ＦＧＦ１９、ＦＧＦ２１、およびＦＧＦ２３を含む線維芽細胞成長因子（ＦＧＦ）のサブファミリーに属する分泌ポリペプチドである（非特許文献１）。ＦＧＦ２１は、ヘパリン非依存性であり、グルコース、脂質、およびエネルギー代謝を制御するホルモンとして機能するという点で、非定型ＦＧＦである。

【０００５】

それは、肝臓および膵臓で多く発現され、肝臓で主として発現されるＦＧＦファミリーの唯一のメンバーである。ＦＧＦ２１を過剰発現するトランスジェニックマウスは、低成長速度、低血漿中グルコースおよびトリグリセリドレベル、ならびに加齢性２型糖尿病、

膵島過形成、および肥満症の非存在という代謝表現型を示す。組換えＦＧＦ２１タンパク質の薬理学的投与をげっ歯類および霊長類モデルに行うと、血漿中グルコースレベルの正常化、トリグリセリドおよびコレステロールレベルの低下、ならびに耐糖能およびインスリン感受性の改善が得られる。加えて、ＦＧＦ２１は、エネルギー消費、身体活動性、および代謝率を上昇させることにより、体重および体脂肪を低下させる。２型糖尿病、肥満症、脂質異常症、およびヒトにおけるその他の代謝性病状または障害の治療のためのＦＧＦ２１の薬理学的投与は、実験的研究によって支持されている。

【０００６】

ＦＧＦ２１は、その受容体の活性化を介して脂肪細胞におけるグルコース取り込みおよび脂質恒常性を刺激する肝臓由来の内分泌ホルモンである。興味深いことに、正規のＦＧＦ受容体に加えて、ＦＧＦ２１受容体はまた、必須補助因子として膜結合性β‐クロトーも含む。ＦＧＦ２１受容体の活性化は、様々な代謝パラメータに複数の効果を引き起こす。

【０００７】

哺乳類の場合、ＦＧＦは、４つのＦＧＦ受容体、ＦＧＦＲ１～４一式を介してその活性を媒介し、そしてこれらは、ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４を例とする複数のスプライスバリアントで発現される。各ＦＧＦ受容体は、リガンド結合によって活性化され、ＭＡＰＫ（Ｅｒｋ１／２）、ＲＡＦ１、ＡＫＴ１、およびＳＴＡＴが関与する下流シグナル伝達経路を引き起こす細胞内チロシンキナーゼドメインを含む（非特許文献２）。ＦＧＦＲ１～３の「ｃ」‐レポータースプライスバリアントが、β‐クロトーに対して特異的な親和性を示し、ＦＧＦ２１の内在性受容体として作用し得ることを示唆したいくつかの報告がある（非特許文献３；非特許文献４；非特許文献５）。β‐クロトーおよびＦＧＦＲ４の両方を大量に発現する肝臓では、ＦＧＦ２１がβ‐クロトー‐ＦＧＦＲ４複合体へ強く結合するにも関わらず、ＦＧＦ２１は、ＭＡＰＫのリン酸化を誘発しない。３Ｔ３‐Ｌ１細胞および白色脂肪組織では、ＦＧＦＲ１が、圧倒的に最も多い受容体であり、従って、この組織におけるＦＧＦ２１の主たる機能性受容体は、β‐クロトー／ＦＧＦＲ１ｃ複合体である可能性が最も高い。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００８】

【非特許文献１】Itoh et al., (2004) Trend Genet. 20:563-69

【非特許文献２】Kharitonenkov et al., (2008) BioDrugs 22:37-44

【非特許文献３】Kurosu et al., (2007) J. Biol. Chem. 282:26687-26695

【非特許文献４】Ogawa et al., (2007) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 104:7432-7437

【非特許文献５】Kharitonenkov et al., (2008) J. Cell Physiol. 215:1-7

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００９】

本開示は、ＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発する、モノクローナル抗体などのヒト（またはヒト化）抗原結合タンパク質を提供し、それは、例えば、ＦＧＦ２１の機能を模倣するアゴニスト抗体である。そのような抗体は、ＦＧＦ２１様の活性および選択性を有するが、これに加えて、タンパク質安定性、免疫原性の欠如、産生の容易さ、および生体内での長い半減期など抗体に典型的である薬理学的に望ましい特性も有する分子である。

【課題を解決するための手段】

【００１０】

ＦＧＦ２１媒介シグナル伝達を誘発する単離された抗原結合タンパク質が提供される。

【００１１】

また、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２

ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体の少なくとも１つへ特異的に結合する単離された抗原結合タンパク質も提供され、ここで、この抗原結合タンパク質は、ＦＧＦ２１媒介シグナル伝達を誘発する。

【００１２】

１つの実施形態では、提供される抗原結合タンパク質は：（ａ）（ｉ）Ｌ１～Ｌ１８の軽鎖ＣＤＲ３配列、配列番号１８０～１９４から成る群より選択されるＣＤＲ３配列からの相違が合計で３個を超えないアミノ酸付加、置換、および／または欠失によるものである軽鎖ＣＤＲ３配列；（ｉｉ）ＱＶＷＤＸ$_1$Ｘ$_2$ＳＤＨＶＶ（配列番号２７６）；（ｉｉｉ）ＱＱＸ３ＧＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｔ（配列番号２８３）；（ｉｖ）ＬＱＨＮＳＹＰＬＴ（配列番号２６７）；（ｖ）ＭＱＳＬＱＴＰＦＴ（配列番号２６８）；（ｖｉ）ＱＱＹＮＮＷＰＰＴ（配列番号２６９）；（ｖｉｉ）ＭＱＳＩＱＬＰＲＴ（配列番号２７０）；（ｖｉｉｉ）ＱＱＡＮＤＦＰＩＴ（配列番号２７１）；（ｉｘ）ＭＱＡＬＱＴＰＣＳ（配列番号２７２）、から成る群より選択される配列を含む軽鎖ＣＤＲ３；（ｂ）（ｉ）Ｈ１～Ｈ１８の重鎖ＣＤＲ３配列、配列番号１４５～１５７から成る群より選択されるＣＤＲ３配列からの相違が合計で４個を超えないアミノ酸付加、置換、および／または欠失によるものである重鎖ＣＤＲ３配列；（ｉｉ）Ｘ$_{34}$Ｘ$_{16}$Ｘ$_{17}$Ｘ$_{18}$ＧＸ$_{19}$ＹＹＹＸ$_{20}$ＧＭＤＶ（配列番号３２２）；（ｉｉｉ）ＳＬＩＶＶＸ$_{21}$ＶＹＸ$_{22}$ＬＤＸ$_{23}$（配列番号３２６）；（ｉｖ）ＩＶＶＶＰＡＡＩＱＳＹＹＹＹＹＧＭＧＶ（配列番号３１１）；（ｖ）ＤＰＤＧＤＹＹＹＹＧＭＤＶ（配列番号３１２）；（ｖｉ）ＴＹＳＳＧＷＹＶＷＤＹＹＧＭＤＶ（配列番号３１３）；（ｖｉｉ）ＤＲＶＬＳＹＹＡＭＡＶ（配列番号３１４）；（ｖｉｉｉ）ＶＲＩＡＧＤＹＹＹＹＹＧＭＤＶ（配列番号３１５）；（ｉｘ）ＥＮＩＶＶＩＰＡＡＩＦＡＧＷＦＤＰ（配列番号３１６）；および（ｘ）ＤＲＡＡＡＧＬＨＹＹＹＧＭＤＶ（配列番号３１７）から成る群より選択される配列を含む重鎖ＣＤＲ３配列；または（ｃ）（ａ）の軽鎖ＣＤＲ３配列および（ｂ）の重鎖ＣＤＲ３配列、から成る群より選択されるアミノ酸配列を含み；ここで、Ｘ$_1$は、Ｇ、Ｓ、またはＮであり；Ｘ$_2$は、Ｎ、Ｓ、またはＴであり；Ｘ$_3$は、Ｃ、Ｙ、またはＳであり；Ｘ$_4$は、ＧまたはＳであり；Ｘ$_5$は、ＡまたはＳであり；Ｘ$_6$は、ＰまたはＦであり；Ｘ$_7$は、Ｌまたは存在せず；Ｘ$_{34}$は、Ｉ、Ｖ、またはＳであり；Ｘ$_{16}$は、ＬまたはＶであり；Ｘ$_{17}$は、Ｌ、Ｔ、またはＶであり；Ｘ$_{18}$は、Ｌ、Ｖ、Ｇ、またはＴであり；Ｘ$_{19}$は、Ａ、Ｇ、または存在せず；Ｘ$_{20}$は、Ｙ、Ｃ、またはＤであり；Ｘ$_{21}$は、ＩまたはＭであり；Ｘ$_{22}$は、ＡまたはＶであり；およびＸ$_{23}$は、ＨまたはＹであり；ならびに、ここで、この抗原結合タンパク質は、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する。

【００１３】

別の実施形態では、提供される抗原結合タンパク質は：（ａ）（ｉ）Ｌ１～Ｌ１８のＣＤＲ１配列、配列番号１５８～１７０からの相違が３個を超えないアミノ酸付加、置換、および／または欠失によるものである軽鎖ＣＤＲ１；（ｉｉ）ＲＡＳＱＸ$_9$Ｘ$_{10}$Ｘ$_{11}$Ｘ$_{12}$Ｘ$_{13}$Ｘ$_{14}$ＬＡ（配列番号３０４）；（ｉｉｉ）ＧＧＮＮＩＧＳＸ$_{15}$ＳＶＨ（配列番号３０７）；（ｉｖ）ＲＳＳＱＳＬＬＸ$_{29}$Ｘ$_{30}$ＮＧＸ$_{31}$Ｘ$_{32}$Ｘ$_{33}$ＬＤ（配列番号３１０）；（ｖ）ＲＡＳＱＳＶＮＳＮＬＡ（配列番号２９５）；（ｖｉ）ＲＡＳＱＤＩＲＹＤＬＧ（配列番号２９６）；（ｖｉｉ）ＲＡＳＱＧＩＳＩＷＬＡ（配列番号２９７）；および（ｖｉｉｉ）ＫＳＳＱＳＬＬＱＳＤＧＫＴＹＬＹ（配列番号２９８）から成る群より選択される軽鎖ＣＤＲ１配列；（ｂ）（ｉ）Ｌ１～Ｌ１８のＣＤＲ２配列、配列番号１７１～１７９からの相違が２個を超えないアミノ酸付加、置換、および／または欠失によるものである軽鎖ＣＤＲ２；（ｉｉ）ＬＧＳＸ$_{27}$ＲＡＳ（配列番号２９０）；（ｉｉｉ）ＧＸ$_8$ＳＸ$_{28}$ＲＡＴ（配列番号２９４）；（ｉｖ）ＡＡＳＳＬＱＳ（配列番号２８４）；（ｖ）ＧＶＳＴＲＡＴ（配列番号２８５）；（ｖｉ）ＤＤＳＤＲＰＳ（配列番号２８６）；（ｖｉｉ）ＥＶＳＮＲＦＳ（配列番号２８７）から成る群より選択される

軽鎖ＣＤＲ２配列；（ｃ）（ｉ）Ｈ１～Ｈ１８のＣＤＲ１配列、配列番号１２１～１３１からの相違が２個を超えないアミノ酸付加、置換、および／または欠失によるものである重鎖ＣＤＲ１；（ｉｉ）ＮＡＲＭＧＶＸ$_{39}$（配列番号３５２）；（ｉｉｉ）Ｘ$_{40}$ＹＧＩＨ（配列番号３５５）；（ｉｖ）ＤＬＳＭＨ（配列番号３４５）；（ｖ）ＤＡＷＭＳ（配列番号３４６）；（ｖｉ）ＴＹＡＭＳ（配列番号３４７）；（ｖｉｉ）ＳＹＦＷＳ（配列番号３４８）；（ｖｉｉｉ）ＳＹＹＷＳ（配列番号１３１）；（ｉｘ）ＳＧＧＹＮＷＳ（配列番号３４９）から成る群より選択される重鎖ＣＤＲ１配列；（ｄ）（ｉ）Ｈ１～Ｈ１８のＣＤＲ２配列、配列番号１３２～１４４からの相違が３個を超えないアミノ酸付加、置換、および／または欠失によるものである重鎖配列；（ｉｉ）ＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫＸ$_{24}$（配列番号３３３）；（ｉｉｉ）Ｘ$_{25}$ＩＳＧＳＧＶＳＴＸ$_{26}$ＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号３３８）；（ｉｖ）ＶＩＷＹＤＧＳＸ$_{35}$ＫＹＹＸ$_{36}$ＤＳＶＫＧ（配列番号３４１）；（ｖ）Ｘ$_{37}$ＩＹＸ$_{38}$ＳＧＳＴＸ$_{41}$ＹＮＰＳＬＫＳ（配列番号３４４）；（ｖｉ）ＧＦＤＰＥＤＧＥＴＩＹＡＱＫＦＱＧ（配列番号３２７）；（ｖｉｉ）ＲＩＫＳＫＴＤＧＧＴＴＤＹＡＡＰＶＫＧ（配列番号３２８）；（ｖｉｉｉ）ＲＩＹＴＳＧＳＴＮＹＮＰＳＬＫＳ（配列番号３２９）；（ｉｘ）ＲＩＫＳＫＤＧＧＴＴＤＹＡＡＰＶＫＧ（配列番号３３０）；（ｘ）ＲＩＫＳＫＸ$_{42}$ＤＧＧＴＴＤＹＡＡＰＶＫＧ（配列番号４８３）から成る群より選択される重鎖ＣＤＲ２；ここで、Ｘ$_{9}$は、ＮまたはＳであり；Ｘ$_{10}$は、ＶまたはＦであり；Ｘ$_{11}$は、ＤまたはＳであり；Ｘ$_{12}$は、ＧまたはＳであり；Ｘ$_{13}$は、Ｓ、Ｎ、またはＴであり；Ｘ$_{14}$は、ＳまたはＹであり；Ｘ$_{15}$は、ＥまたはＱであり；Ｘ$_{29}$は、ＹまたはＨであり；Ｘ$_{30}$は、ＹまたはＳであり；Ｘ$_{31}$は、ＦまたはＹであり；Ｘ$_{32}$は、ＴまたはＮであり；Ｘ$_{33}$は、ＹまたはＦであり；Ｘ$_{27}$は、ＮまたはＤであり；Ｘ$_{8}$は、ＡまたはＴであり；Ｘ$_{28}$は、ＳまたはＦであり；Ｘ$_{39}$は、ＳまたはＮであり；Ｘ$_{24}$は、ＳまたはＮであり；Ｘ$_{25}$は、ＧまたはＡであり；Ｘ$_{26}$は、Ｈ、Ｙ、またはＮであり；Ｘ$_{35}$は、ＤまたはＩであり；Ｘ$_{36}$は、ＡまたはＧであり；Ｘ$_{37}$は、ＮまたはＲであり；Ｘ$_{38}$は、ＹまたはＴであり；Ｘ$_{41}$は、ＹまたはＮであり；Ｘ$_{42}$は、Ｔまたは存在せず；（ｅ）（ａ）の軽鎖ＣＤＲ１および（ｂ）の軽鎖ＣＤＲ２；（ｆ）（ａ）の軽鎖ＣＤＲ１および（ｃ）の重鎖ＣＤＲ１；（ｇ）（ａ）の軽鎖ＣＤＲ１および（ｄ）の重鎖ＣＤＲ２；（ｈ）（ｂ）の軽鎖ＣＤＲ１および（ｃ）の重鎖ＣＤＲ１；（ｉ）（ｃ）の重鎖ＣＤＲ１および（ｄ）の重鎖ＣＤＲ２；（ｊ）（ｂ）の軽鎖ＣＤＲ２および（ｄ）の重鎖ＣＤＲ２；（ｋ）（ａ）の軽鎖ＣＤＲ１、（ｂ）の軽鎖ＣＤＲ２、および（ｃ）の重鎖ＣＤＲ１；（ｌ）（ｂ）の軽鎖ＣＤＲ２、（ｃ）の重鎖ＣＤＲ１、および（ｄ）の重鎖ＣＤＲ２；（ｍ）（ａ）の軽鎖ＣＤＲ１、（ｃ）の重鎖ＣＤＲ１、および（ｄ）の重鎖ＣＤＲ２；または（ｎ）（ａ）の軽鎖ＣＤＲ１、（ｂ）の軽鎖ＣＤＲ２、（ｃ）の重鎖ＣＤＲ２、および（ｄ）の重鎖ＣＤＲ２、のいずれかを含み、ここで、前記抗原結合タンパク質は、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する。

【００１４】

さらに別の実施形態では、提供される抗原結合タンパク質は：（ａ）（ｉ）配列番号１５８～１７０から選択される軽鎖ＣＤＲ１配列；（ｉｉ）配列番号１７１～１７９から選択される軽鎖ＣＤＲ２配列；（ｉｉｉ）配列番号１８０～１９４から選択される軽鎖ＣＤＲ３配列、を含む軽鎖可変ドメイン；および（ｂ）（ｉ）配列番号１２１～１３１から選択される重鎖ＣＤＲ１配列；（ｉｉ）配列番号１３２～１４４から選択される重鎖ＣＤＲ２配列；および（ｉｉｉ）配列番号１４５～１５７から選択される重鎖ＣＤＲ３配列、を含む重鎖可変ドメイン；または（ｃ）（ａ）の軽鎖可変ドメインおよび（ｂ）の重鎖可変ドメイン、のいずれかを含み、ここで、前記抗原結合タンパク質は、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する。

【００１５】
さらなる実施形態では、提供される抗原結合タンパク質は：（ａ）（ｉ）V_L１～V_L１８、配列番号４８～６５、から選択される軽鎖可変ドメイン配列と少なくとも８０％同一である配列を有するアミノ酸；（ｉｉ）V_L１～V_L１８、配列番号４８～６５の軽鎖可変ドメイン配列をコードするポリヌクレオチド配列と少なくとも８０％同一であるポリヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列、から成る群より選択される軽鎖可変ドメイン配列；（ｂ）（ｉ）配列番号６６～８４のV_H１～V_H１８の重鎖可変ドメイン配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列；（ｉｉ）V_H１～V_H１８、配列番号６６～８４の重鎖可変ドメイン配列をコードするポリヌクレオチド配列と少なくとも８０％同一であるポリヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列、から成る群より選択される重鎖可変ドメイン配列；または（ｃ）（ａ）の軽鎖可変ドメインおよび（ｂ）の重鎖可変ドメイン、のいずれかを含み、ここで、この抗原結合タンパク質は、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する。特定の実施形態では、提供される抗原結合タンパク質は：（ａ）配列番号４８～６５のV_L１～V_L１８から成る群より選択される軽鎖可変ドメイン配列；（ｂ）配列番号６６～８４のV_H１～V_H１８から成る群より選択される重鎖可変ドメイン配列；または（ｃ）（ａ）の軽鎖可変ドメインおよび（ｂ）の重鎖可変ドメイン、のいずれかを含み、ここで、この抗原結合タンパク質は、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する。他の特定の実施形態では、提供される抗原結合タンパク質の軽鎖可変ドメインおよび重鎖可変ドメインは、V_L１V_H１、V_L２V_H２、V_L３V_H３、V_L３V_H４、V_L４V_H５、V_L５V_H６、V_L６V_H７、V_L７V_H８、V_L８V_H８、V_L９V_H９、V_L９V_H１０、V_L１０V_H１１、V_L１１V_H１１、V_L１２V_H１２、V_L１３V_H１３、V_L１４V_H１４、V_L１５V_H１５、V_L１６V_H１６、V_L１７V_H１７、およびV_L１８V_H１８から成る組み合わせの群より選択され、ここで、この抗原結合タンパク質は、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する。なおさらなる実施形態では、提供される抗原結合タンパク質は：（ａ）配列番号１０の軽鎖定常配列；（ｂ）配列番号１１の軽鎖定常配列；（ｃ）配列番号９の重鎖定常配列；または（ｄ）配列番号１０もしくは配列番号１１の軽鎖定常配列および配列番号９の重鎖定常配列をさらに含む。

【００１６】
提供される抗原結合タンパク質は、多くの形態を取ってよく、例えば、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、組換え抗体、抗原結合抗体断片、一本鎖抗体、二重特異性抗体、三重特異性抗体（triabody）、四重特異性抗体（tetrabody）、Ｆａｂ断片、Ｆ（ｆａｂ’）$_2$断片、ドメイン抗体、ＩｇＤ抗体、ＩｇＥ抗体、ＩｇＭ抗体、ＩｇＧ１抗体、ＩｇＧ２抗体、ＩｇＧ３抗体、ＩｇＧ４抗体、またはヒンジ領域に少なくとも１つの変異を有するＩｇＧ４抗体であってよい。

【００１７】
別の実施形態では、提供される抗原結合タンパク質は、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体へ結合した場合：（ａ）参照抗体と実質的に同じＫｄにて、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体へ結合する；（ｂ）ＥＬＫ‐ルシフェ

ラーゼレポーターアッセイで測定した場合、配列番号２の成熟した形態を含む野生型ＦＧＦ２１標準によって誘発されるシグナル伝達の１０％以上であるＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発する；（ｃ）（ｉ）ＦＧＦＲ１ｃ／β‐クロトー媒介生体外組換え細胞ベースアッセイ；および（ｉｉ）生体外ヒト脂肪細胞機能性アッセイから成る群より選択されるアッセイにて、ＥＣ５０が１０ｎＭもしくはそれ未満であるＦＧＦ２１様シグナル伝達を示す；（ｄ）生体外組換えＦＧＦＲ１ｃ受容体媒介レポーターアッセイにて、β‐クロトーの存在下、ＥＣ５０が１０ｎＭ未満であるアゴニスト活性をＦＧＦＲ１ｃに対して示す；および（ｅ）生体外組換えＦＧＦＲ１ｃ受容体媒介レポーターアッセイにて、β‐クロトーの非存在下、ＥＣ５０が１μＭ超であるアゴニスト活性をＦＧＦＲ１ｃに対して示す；または（ｆ）（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体への結合を参照抗体と競合し、ここで、参照抗体は、V_L1V_H1、V_L2V_H2、V_L3V_H3、V_L3V_H4、V_L4V_H5、V_L5V_H6、V_L6V_H7、V_L7V_H8、V_L8V_H8、V_L9V_H9、V_L9V_H10、V_L10V_H11、V_L11V_H11、V_L12V_H12、V_L13V_H13、V_L14V_H14、V_L15V_H15、V_L16V_H16、V_L17V_H17、およびV_L18V_H18から成る群より選択される軽鎖および重鎖可変ドメイン配列の組み合わせを含む。他の実施形態では、提供される抗原結合タンパク質は、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体へ結合した場合：（ａ）動物モデルにおける血中グルコースの低下；（ｂ）動物モデルにおける血清中脂質レベルの低下；（ｃ）動物モデルにおけるインスリンレベルの低下；または（ｄ）（ａ）および（ｂ）および（ｃ）のうちの２つ以上、を行うことができる。

【００１８】

具体的な実施形態では、提供される抗原結合タンパク質は、（ａ）配列番号３１、３２、３９０～４０１、４０４～４０５のうちの１つを含む重鎖；（ｂ）配列番号１３、１４、３８５～３８９、４０２～４０３のうちの１つを含む軽鎖；または（ｃ）（ａ）の重鎖および（ｂ）の軽鎖を含む組み合わせ、を含む。

【００１９】

さらに提供されるのは、野生型ヒトβ‐クロトー（配列番号７）と結合する能力を有するが、β‐クロトーのキメラの形態へは結合しない抗原結合タンパク質であり、ここで、β‐クロトーのキメラの形態は、ヒトβ‐クロトーフレームワークを含み、ここで、マウスβ‐クロトー配列が、（ａ）１～８０位；（ｂ）３０３～５２２位；（ｃ）８５２～１０４４位；および（ｄ）これらの組み合わせ、のうちの少なくとも１つにて、野生型ヒト残基を置換している。

【００２０】

別の態様では、本開示は、（ａ）１～８０位；（ｂ）３０３～５２２位；（ｃ）８５２～１０４４位；および（ｄ）これらの組み合わせ、のうちの少なくとも１つにて野生型ヒトβ‐クロトー（配列番号７）と結合する能力を有する抗原結合タンパク質を提供する。

【００２１】

さらに別の態様では、本開示は、（ａ）１～８０位；（ｂ）３０３～５２２位；（ｃ）８５２～１０４４位；および（ｄ）これらの組み合わせ、のうちの少なくとも１つにて、ヒト野生型β‐クロトー残基への結合について、請求項８または１３に記載の抗原結合タンパク質と競合する能力を有する抗原結合タンパク質を提供する。

【００２２】

さらに提供されるのは、本明細書で提供される１つ以上の抗原結合タンパク質を、医薬として許容されるその担体との混合物として含む医薬組成物である。

【００２３】

さらなる態様では、本明細書で開示される抗原結合タンパク質をコードする単離された

核酸分子も提供される。ある場合では、単離された核酸分子は、コントロール配列と作動可能に連結されている。実施形態では、そのような核酸は、本明細書で提供される抗原結合タンパク質の軽鎖可変ドメイン、重鎖可変ドメイン、またはその両方をコードするポリヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、核酸は、（ａ）V_L１～V_L１８（配列番号４８～６５）；（ｂ）V_H１～V_H１８（配列番号６６～８４）；または（ｃ）（ａ）の１つ以上の配列および（ｂ）の１つ以上の配列、を含む。

【００２４】

別の態様では、本明細書で開示される抗原結合タンパク質をコードする前述の単離された核酸分子を含む発現ベクター、およびその発現ベクターで形質転換またはトランスフェクトされた宿主細胞も提供される。

【００２５】

別の態様では、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的または選択的に結合する抗原結合タンパク質を産生する方法も提供され、その抗原結合タンパク質を分泌する宿主細胞から抗原結合タンパク質を産生する工程を含む。

【００２６】

他の実施形態は、本明細書で提供される医薬組成物の治療有効量を対象へ投与することを含む、そのような治療を必要とする対象における病状を予防または治療する方法を提供し、ここで、病状は、血中グルコース、インスリン、または血清中脂質レベルを低下することによって治療可能である。実施形態では、病状は、２型糖尿病、肥満症、脂質異常症、ＮＡＳＨ、循環器疾患、またはメタボリックシンドロームである。

【００２７】

これらのおよびその他の態様を、本明細書にてより詳細に述べる。提供される態様の各々は、本明細書で提供される種々の実施形態を包含し得る。従って、１つの要素または要素の組み合わせが関与する実施形態の各々は、述べた各態様に含まれ得るものであることが予期され、上記態様および実施形態のそのような組み合わせが全て明確に考慮される。開示される抗原結合タンパク質、ならびに関連する方法および組成物のその他の特徴、目的、および利点は、以下の詳細な説明において明らかである。

【図面の簡単な説明】

【００２８】

【図１Ａ】図１Ａは、ヒトＦＧＦＲ１ｃ（ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｐ１１３６２；配列番号３５６）およびマウスＦＧＦＲ１ｃ（ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＮＰ＿０３４３３６；配列番号３５７）の間の配列相同性を示すアライメントであり；シグナルペプチド、膜貫通配列、ヘパリン結合領域を含む種々の特徴がハイライトされており、コンセンサス配列（配列番号３５８）が提供されている。

【図１Ｂ】図１Ｂは、ヒトＦＧＦＲ１ｃ（ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｐ１１３６２；配列番号３５６）およびマウスＦＧＦＲ１ｃ（ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＮＰ＿０３４３３６；配列番号３５７）の間の配列相同性を示すアライメントであり；シグナルペプチド、膜貫通配列、ヘパリン結合領域を含む種々の特徴がハイライトされており、コンセンサス配列（配列番号３５８）が提供されている。

【図２Ａ】図２Ａは、ヒトβ‐クロトー（ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＮＰ＿７８３８６４；配列番号３５９）およびマウスβ‐クロトー（ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＮＰ＿１１２４５７；配列番号３６０）の間の配列相同性を示すアライメントであり；膜貫通配列および２つのグリコシルヒドロラーゼドメインを含む種々の特徴がハイライトされており、コンセンサス配列（配列番号３６１）が提供されている。

【図２Ｂ】図２Ｂは、ヒトβ‐クロトー（ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＮＰ＿７８３８６４；配列番号３５９）およびマウスβ‐クロトー（ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＮＰ＿１１２４５７；配列番号３６０）の間の配列相同性を示すアライメントであり；膜貫通配列および２つのグリコシルヒドロラーゼドメインを含む種々の特徴がハイライトされており、コンセ

ンサス配列（配列番号３６１）が提供されている。
【図２Ｃ】図２Ｃは、ヒトβ‐クロトー（ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＮＰ＿７８３８６４；配列番号３５９）およびマウスβ‐クロトー（ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＮＰ＿１１２４５７；配列番号３６０）の間の配列相同性を示すアライメントであり；膜貫通配列および２つのグリコシルヒドロラーゼドメインを含む種々の特徴がハイライトされており、コンセンサス配列（配列番号３６１）が提供されている。
【図３Ａ】図３Ａは、免疫原として抗原結合タンパク質の産生に用いられた、ＦＧＦ２１‐Ａｌｅｘａ６４７で染色した細胞のフローサイトメトリープロファイルであり；この図から、ＦＧＦ２１Ｒ（ＦＧＦＲ１ｃおよびβ‐クロトーを含む複合体）の発現レベル、ならびにＦＧＦ２１への結合が示される。
【図３Ｂ】図３Ｂは、免疫原として抗原結合タンパク質の産生に用いられた、ＦＧＦ２１‐Ａｌｅｘａ６４７で染色した細胞のフローサイトメトリープロファイルであり；この図から、ＦＧＦ２１Ｒ（ＦＧＦＲ１ｃおよびβ‐クロトーを含む複合体）の発現レベル、ならびにＦＧＦ２１への結合が示される。
【図３Ｃ】図３Ｃは、免疫原として抗原結合タンパク質の産生に用いられた、ＦＧＦ２１‐Ａｌｅｘａ６４７で染色した細胞のフローサイトメトリープロファイルであり；この図から、ＦＧＦ２１Ｒ（ＦＧＦＲ１ｃおよびβ‐クロトーを含む複合体）の発現レベル、ならびにＦＧＦ２１への結合が示される。
【図３Ｄ】図３Ｄは、免疫原として抗原結合タンパク質の産生に用いられた、ＦＧＦ２１‐Ａｌｅｘａ６４７で染色した細胞のフローサイトメトリープロファイルであり；この図から、ＦＧＦ２１Ｒ（ＦＧＦＲ１ｃおよびβ‐クロトーを含む複合体）の発現レベル、ならびにＦＧＦ２１への結合が示される。
【図３Ｅ】図３Ｅは、免疫原として抗原結合タンパク質の産生に用いられた、ＦＧＦ２１‐Ａｌｅｘａ６４７で染色した細胞のフローサイトメトリープロファイルであり；この図から、ＦＧＦ２１Ｒ（ＦＧＦＲ１ｃおよびβ‐クロトーを含む複合体）の発現レベル、ならびにＦＧＦ２１への結合が示される。
【図３Ｆ】図３Ｆは、免疫原として抗原結合タンパク質の産生に用いられた、ＦＧＦ２１‐Ａｌｅｘａ６４７で染色した細胞のフローサイトメトリープロファイルであり；この図から、ＦＧＦ２１Ｒ（ＦＧＦＲ１ｃおよびβ‐クロトーを含む複合体）の発現レベル、ならびにＦＧＦ２１への結合が示される。
【図４】図４は、免疫原として抗原結合タンパク質の産生に用いられたＦｃ融合タンパク質を示す配列（配列番号３６２）であり；この免疫原は、Gly_5リンカー（配列番号３７９）を介してＩｇＧ１　Ｆｃに融合したヒトＦＧＦＲ１ｃの細胞外ドメイン（ＥＣＤ）を含み；ＦＧＦＲ１ｃ成分は大文字であり、リンカーは下線を付したイタリックであり、Ｆｃは小文字である。
【図５】図５は、免疫原として抗原結合タンパク質の産生に用いられたＦｃ融合タンパク質を示す配列（配列番号３６３）であり；この免疫原は、Gly_5リンカー（配列番号３７９）を介してＩｇＧ１　Ｆｃに融合したヒトβ‐クロトーの細胞外ドメイン（ＥＣＤ）を含み；β‐クロトー成分は大文字であり、リンカーは下線を付したイタリックであり、Ｆｃは小文字である。
【図６】図６は、免疫原として抗原結合タンパク質の産生に用いられた、ＦＧＦＲ１ｃ、ＥＣＤ‐Ｆｃ、およびβ‐クロトー　ＥＣＤ‐Ｆｃを含む可溶性ＦＧＦ２１受容体複合体の製剤から得られた純度レベルを示すＳＤＳ　ＰＡＧＥゲルである。
【図７Ａ】図７Ａは、組換えＣＨＯクローン２Ｅ１０に対して実施された、本明細書で述べるＥＬＫ‐ルシフェラーゼレポーターアッセイから作成された一連のプロットであり、いくつかの抗原結合タンパク質が、ＦＧＦＲ１ｃおよびβ‐クロトーを含むＦＧＦ２１受容体複合体を発現する組換えＣＨＯ細胞中において、ＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発することができることを示している。
【図７Ｂ】図７Ｂは、組換えＣＨＯクローン２Ｅ１０に対して実施された、本明細書で述べるＥＬＫ‐ルシフェラーゼレポーターアッセイから作成された一連のプロットであり、

いくつかの抗原結合タンパク質が、ＦＧＦＲ１ｃおよびβ‐クロトーを含むＦＧＦ２１受容体複合体を発現する組換えＣＨＯ細胞中において、ＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発することができることを示している。
【図７Ｃ】図７Ｃは、組換えＣＨＯクローン２Ｅ１０に対して実施された、本明細書で述べるＥＬＫ‐ルシフェラーゼレポーターアッセイから作成された一連のプロットであり、いくつかの抗原結合タンパク質が、ＦＧＦＲ１ｃおよびβ‐クロトーを含むＦＧＦ２１受容体複合体を発現する組換えＣＨＯ細胞中において、ＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発することができることを示している。
【図７Ｄ】図７Ｄは、組換えＣＨＯクローン２Ｅ１０に対して実施された、本明細書で述べるＥＬＫ‐ルシフェラーゼレポーターアッセイから作成された一連のプロットであり、いくつかの抗原結合タンパク質が、ＦＧＦＲ１ｃおよびβ‐クロトーを含むＦＧＦ２１受容体複合体を発現する組換えＣＨＯ細胞中において、ＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発することができることを示している。
【図８Ａ】図８Ａは、本明細書で述べるＥＲＫ１／２リン酸化アッセイから作成された一連のプロットであり、いくつかの抗原結合タンパク質が、ラットＬ６細胞中においてＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発することができることを示している。Ｘ軸は、抗原結合タンパク質の濃度であり、Ｙ軸は、全ＥＲＫ１／２のうちのリン酸化ＥＲＫ１／２のパーセントである。
【図８Ｂ】図８Ｂは、本明細書で述べるＥＲＫ１／２リン酸化アッセイから作成された一連のプロットであり、いくつかの抗原結合タンパク質が、ラットＬ６細胞中においてＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発することができることを示している。Ｘ軸は、抗原結合タンパク質の濃度であり、Ｙ軸は、全ＥＲＫ１／２のうちのリン酸化ＥＲＫ１／２のパーセントである。
【図８Ｃ】図８Ｃは、本明細書で述べるＥＲＫ１／２リン酸化アッセイから作成された一連のプロットであり、いくつかの抗原結合タンパク質が、ラットＬ６細胞中においてＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発することができることを示している。Ｘ軸は、抗原結合タンパク質の濃度であり、Ｙ軸は、全ＥＲＫ１／２のうちのリン酸化ＥＲＫ１／２のパーセントである。
【図９Ａ】図９Ａは、本明細書で述べるＥＲＫ１／２リン酸化アッセイから作成された一連のプロットであり、Ｌ６細胞中における抗原結合タンパク質媒介ＦＧＦ２１様シグナル伝達が、ＦＧＦＲ１ｃ／β‐クロトー特異的であることを示している。
【図９Ｂ】図９Ｂは、本明細書で述べるＥＲＫ１／２リン酸化アッセイから作成された一連のプロットであり、Ｌ６細胞中における抗原結合タンパク質媒介ＦＧＦ２１様シグナル伝達が、ＦＧＦＲ１ｃ／β‐クロトー特異的であることを示している。
【図９Ｃ】図９Ｃは、本明細書で述べるＥＲＫ１／２リン酸化アッセイから作成された一連のプロットであり、Ｌ６細胞中における抗原結合タンパク質媒介ＦＧＦ２１様シグナル伝達が、ＦＧＦＲ１ｃ／β‐クロトー特異的であることを示している。
【図９Ｄ】図９Ｄは、本明細書で述べるＥＲＫ１／２リン酸化アッセイから作成された一連のプロットであり、Ｌ６細胞中における抗原結合タンパク質媒介ＦＧＦ２１様シグナル伝達が、ＦＧＦＲ１ｃ／β‐クロトー特異的であることを示している。
【図１０Ａ】図１０Ａは、本明細書で述べるＥＲＫリン酸化アッセイから作成された一連のプロットであり、いくつかの抗原結合タンパク質が、ヒト脂肪細胞中におけるＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発することができることを示している。
【図１０Ｂ】図１０Ｂは、本明細書で述べるＥＲＫリン酸化アッセイから作成された一連のプロットであり、いくつかの抗原結合タンパク質が、ヒト脂肪細胞中におけるＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発することができることを示している。
【図１０Ｃ】図１０Ｃは、本明細書で述べるＥＲＫリン酸化アッセイから作成された一連のプロットであり、いくつかの抗原結合タンパク質が、ヒト脂肪細胞中におけるＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発することができることを示している。
【図１０Ｄ】図１０Ｄは、本明細書で述べるＥＲＫリン酸化アッセイから作成された一連

のプロットであり、いくつかの抗原結合タンパク質が、ヒト脂肪細胞中におけるＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発することができることを示している。
【図１１Ａ】図１１Ａは、２４Ｈ１１（グループＡ）および１７Ｄ８（グループＢ）で表されるＦＧＦ２１媒介シグナル伝達を誘発する抗原結合タンパク質のいくつかが、２つの異なる、しかし部分的に重なり合う結合部位にてヒトβ‐クロトーへ結合し、一方、ＦＧＦ２１媒介シグナル伝達を誘発しない抗原結合タンパク質は（２Ｇ１０、１Ａ２）、これらの部位へ結合しないことを示す一連の結合センサーグラム（応答単位対時間）である。
【図１１Ｂ】図１１Ｂは、３９Ｆ７で表されるグループＣ抗原結合タンパク質に対して特定されたヒトβ‐クロトー上の第三の結合部位を示す一連の結合センサーグラム（応答単位対時間）である。
【図１２】図１２は、ＦＧＦ２１媒介シグナル伝達を誘発する抗原結合タンパク質のいくつか（１２Ｅ４、２４Ｈ１１、１７Ｃ３、１８Ｂ１１）は、β‐クロトーのＦＧＦ２１への結合に干渉するが、一方、他の抗原結合タンパク質（２１Ｈ２、１７Ｄ８、１８Ｇ１）は干渉しないことを示す一連の結合センサーグラム（応答単位対時間）である。
【図１３Ａ】図１３Ａは、産生された抗原結合タンパク質のいくつかの可変領域のアライメントであり；フレームワークおよびＣＤＲ領域が識別される。図１３は、記載の順にてそれぞれ、配列番号３６４、５９、３６５、６０、３６６、６１、３６７、６２、３６８、５７、３６９、５５、５１～５２、５６、５６、５３～５４、６３～６５、３７０、５８、３７１、５０、５０、４９、４８、３７２、７８、３７３、６６～６９、７９、３７４、７６、８１、３７５、７０、７３、７３、７１～７２、３７６、８３、８２、８４、３７７、８０、３７８、７５、および７４を開示する。
【図１３Ｂ】図１３Ｂは、産生された抗原結合タンパク質のいくつかの可変領域のアライメントであり；フレームワークおよびＣＤＲ領域が識別される。図１３は、記載の順にてそれぞれ、配列番号３６４、５９、３６５、６０、３６６、６１、３６７、６２、３６８、５７、３６９、５５、５１～５２、５６、５６、５３～５４、６３～６５、３７０、５８、３７１、５０、５０、４９、４８、３７２、７８、３７３、６６～６９、７９、３７４、７６、８１、３７５、７０、７３、７３、７１～７２、３７６、８３、８２、８４、３７７、８０、３７８、７５、および７４を開示する。
【図１３Ｃ】図１３Ｂは、産生された抗原結合タンパク質のいくつかの可変領域のアライメントであり；フレームワークおよびＣＤＲ領域が識別される。図１３は、記載の順にてそれぞれ、配列番号３６４、５９、３６５、６０、３６６、６１、３６７、６２、３６８、５７、３６９、５５、５１～５２、５６、５６、５３～５４、６３～６５、３７０、５８、３７１、５０、５０、４９、４８、３７２、７８、３７３、６６～６９、７９、３７４、７６、８１、３７５、７０、７３、７３、７１～７２、３７６、８３、８２、８４、３７７、８０、３７８、７５、および７４を開示する。
【図１３Ｄ】図１３Ｂは、産生された抗原結合タンパク質のいくつかの可変領域のアライメントであり；フレームワークおよびＣＤＲ領域が識別される。図１３は、記載の順にてそれぞれ、配列番号３６４、５９、３６５、６０、３６６、６１、３６７、６２、３６８、５７、３６９、５５、５１～５２、５６、５６、５３～５４、６３～６５、３７０、５８、３７１、５０、５０、４９、４８、３７２、７８、３７３、６６～６９、７９、３７４、７６、８１、３７５、７０、７３、７３、７１～７２、３７６、８３、８２、８４、３７７、８０、３７８、７５、および７４を開示する。
【図１３Ｅ】図１３Ｂは、産生された抗原結合タンパク質のいくつかの可変領域のアライメントであり；フレームワークおよびＣＤＲ領域が識別される。図１３は、記載の順にてそれぞれ、配列番号３６４、５９、３６５、６０、３６６、６１、３６７、６２、３６８、５７、３６９、５５、５１～５２、５６、５６、５３～５４、６３～６５、３７０、５８、３７１、５０、５０、４９、４８、３７２、７８、３７３、６６～６９、７９、３７４、７６、８１、３７５、７０、７３、７３、７１～７２、３７６、８３、８２、８４、３７７、８０、３７８、７５、および７４を開示する。
【図１３Ｆ】図１３Ｂは、産生された抗原結合タンパク質のいくつかの可変領域のアライ

メントであり；フレームワークおよびＣＤＲ領域が識別される。図１３は、記載の順にてそれぞれ、配列番号３６４、５９、３６５、６０、３６６、６１、３６７、６２、３６８、５７、３６９、５５、５１～５２、５６、５６、５３～５４、６３～６５、３７０、５８、３７１、５０、５０、４９、４８、３７２、７８、３７３、６６～６９、７９、３７４、７６、８１、３７５、７０、７３、７３、７１～７２、３７６、８３、８２、８４、３７７、８０、３７８、７５、および７４を開示する。

【図１４】図１４は、肥満カニクイザルで実施された６８日間の試験に対する試験設計を図示する図である。

【図１５】図１５は、試験された肥満カニクイザルの午前の食餌での食物摂取に対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。

【図１６Ａ】図１６Ａは、試験された肥満カニクイザルのフルーツ摂取および午後の食物摂取に対する媒体および１６Ｈ７の効果を示す２つのプロットである。

【図１６Ｂ】図１６Ｂは、試験された肥満カニクイザルのフルーツ摂取および午後の食物摂取に対する媒体および１６Ｈ７の効果を示す２つのプロットである。

【図１７Ａ】図１７Ａは、試験された肥満カニクイザルの体重に対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。

【図１７Ｂ】図１７Ｂは、試験された肥満カニクイザルの体重に対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。

【図１８Ａ】図１８Ａは、試験された肥満カニクイザルの肥満度指数（ＢＭＩ）に対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。

【図１８Ｂ】図１８Ｂは、試験された肥満カニクイザルの肥満度指数（ＢＭＩ）に対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。

【図１９Ａ】図１９Ａは、試験された肥満カニクイザルの腹囲（ＡＣ）に対する媒体の効果を示すプロットである。

【図１９Ｂ】図１９Ｂは、試験された肥満カニクイザルの腹囲（ＡＣ）に対する媒体の効果を示すプロットである。

【図２０Ａ】図２０Ａは、試験された肥満カニクイザルの皮下脂肪厚（ＳＦＴ）に対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。

【図２０Ｂ】図２０Ｂは、試験された肥満カニクイザルの皮下脂肪厚（ＳＦＴ）に対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。

【図２１Ａ】図２１Ａは、試験された肥満カニクイザルのグルコース負荷試験中のグルコースレベルに対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。

【図２１Ｂ】図２１Ｂは、試験された肥満カニクイザルのグルコース負荷試験中のグルコースレベルに対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。

【図２１Ｃ】図２１Ｃは、試験された肥満カニクイザルのグルコース負荷試験中のグルコースレベルに対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。

【図２１Ｄ】図２１Ｄは、試験された肥満カニクイザルのグルコース負荷試験中のグルコースレベルに対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。

【図２２Ａ】図２２Ａは、試験された肥満カニクイザルのグルコース負荷試験中の血漿中インスリンレベルに対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。

【図２２Ｂ】図２２Ｂは、試験された肥満カニクイザルのグルコース負荷試験中の血漿中インスリンレベルに対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。

【図２２Ｃ】図２２Ｃは、試験された肥満カニクイザルのグルコース負荷試験中の血漿中インスリンレベルに対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。

【図２２Ｄ】図２２Ｄは、試験された肥満カニクイザルのグルコース負荷試験中の血漿中インスリンレベルに対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。

【図２３Ａ】図２３Ａは、試験された肥満カニクイザルの空腹時血漿中グルコースレベルに対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。

【図２３Ｂ】図２３Ｂは、試験された肥満カニクイザルの空腹時血漿中グルコースレベルに対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。

【図２４Ａ】図２４Ａは、試験された肥満カニクイザルの空腹時血漿中インスリンレベルに対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。
【図２４Ｂ】図２４Ｂは、試験された肥満カニクイザルの空腹時血漿中インスリンレベルに対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。
【図２５Ａ】図２５Ａは、試験された肥満カニクイザルの食後血漿中グルコースレベルに対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。
【図２５Ｂ】図２５Ｂは、試験された肥満カニクイザルの食後血漿中グルコースレベルに対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。
【図２６Ａ】図２６Ａは、試験された肥満カニクイザルの食後血漿中インスリンレベルに対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。
【図２６Ｂ】図２６Ｂは、試験された肥満カニクイザルの食後血漿中インスリンレベルに対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。
【図２７Ａ】図２７Ａは、試験された肥満カニクイザルの空腹時血漿中トリグリセリドレベルに対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。
【図２７Ｂ】図２７Ｂは、試験された肥満カニクイザルの空腹時血漿中トリグリセリドレベルに対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。
【図２８Ａ】図２８Ａは、試験された肥満カニクイザルの食後血漿中トリグリセリドレベルに対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。
【図２８Ｂ】図２８Ｂは、試験された肥満カニクイザルの食後血漿中トリグリセリドレベルに対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。
【図２９】図２９は、構築され、抗原結合タンパク質の結合試験に用いられたヒト‐マウスβ‐クロトーキメラを概略的に示す。
【図３０】図３０は、構築されたヒト‐マウスβ‐クロトーキメラを概略的に示すものであり、ＦＧＦ２１、１６Ｈ７、３７Ｄ３、および３９Ｆ７の定量的結合データも含む。
【図３１Ａ】図３１Ａは、構築された１６Ｈ７および２２Ｈ５変異体の８個、ならびに２２Ｈ５および１６Ｈ７についての結合データを示す一連のプロットである。
【図３１Ｂ】図３１Ｂは、構築された１６Ｈ７および２２Ｈ５変異体の８個、ならびに２２Ｈ５および１６Ｈ７についての結合データを示す一連のプロットである。
【図３１Ｃ】図３１Ｃは、構築された１６Ｈ７および２２Ｈ５変異体の８個、ならびに２２Ｈ５および１６Ｈ７についての結合データを示す一連のプロットである。
【図３２Ａ】図３２Ａは、２２Ｈ５および１６Ｈ７変異体のいくつかが結合能を有することを示すために用いられたＥＬＩＳＡアッセイの結果を示す一連のプロットである。
【図３２Ｂ】図３２Ｂは、２２Ｈ５および１６Ｈ７変異体のいくつかが結合能を有することを示すために用いられたＥＬＩＳＡアッセイの結果を示す一連のプロットである。
【図３２Ｃ】図３２Ｃは、２２Ｈ５および１６Ｈ７変異体のいくつかが結合能を有することを示すために用いられたＥＬＩＳＡアッセイの結果を示す一連のプロットである。
【図３３】図３３は、産生されたいくつかの２２Ｈ５および１７Ｈ７変異体についての解離速度を比較する棒グラフである。
【図３４Ａ】図３４Ａは、ＦＧＦ２１で滴定された場合の３９Ｆ１１、および３９Ｆ１１で滴定された場合のＦＧＦ２１についての結合曲線を示す２つのプロットであり；これらのプロットは、相加効果を示す。
【図３４Ｂ】図３４Ｂは、ＦＧＦ２１で滴定された場合の３９Ｆ１１、および３９Ｆ１１で滴定された場合のＦＧＦ２１についての結合曲線を示す２つのプロットであり；これらのプロットは、相加効果を示す。
【図３５Ａ】図３５Ａは、３９Ｆ１１で滴定された場合の１６Ｈ７、および１６Ｈ７で滴定された場合の３９Ｆ１１についての結合曲線を示す２つのプロットであり；これらのプロットは、相加効果を示す。
【図３５Ｂ】図３５Ｂは、３９Ｆ１１で滴定された場合の１６Ｈ７、および１６Ｈ７で滴定された場合の３９Ｆ１１についての結合曲線を示す２つのプロットであり；これらのプロットは、相加効果を示す。

【発明を実施するための形態】
【００２９】
本明細書で用いられるセクションの見出しは、単に構成上の目的のためであり、記述される主題を限定するものとして解釈されるべきものではない。
【００３０】
本明細書にて特に定めのない限りにおいて、本出願と関連して用いられる科学的および技術的用語は、当業者によって共通して理解される意味を有するものとする。さらに、文脈からそれ以外が求められない限りにおいて、単数形の用語は、複数を含むものとし、複数形の用語は、単数を含むものとする。
【００３１】
一般に、本明細書で述べる細胞および組織培養、分子生物学、免疫学、微生物学、遺伝学、ならびにタンパク質および核酸の化学およびハイブリダイゼーションに関して用いられる用語体系、ならびにこれらの技術は、本技術分野にて公知であり、一般的に用いられるものである。特に断りのない限り、本出願の方法および技術は、一般に、本技術分野にて公知の従来の方法に従って、ならびに本明細書全体を通して引用され、考察される種々の一般的な、およびより具体的な参考文献に記載のようにして実施される。例えば、参照により本明細書に組み込まれるSambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2001)、Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates (1992)、およびHarlow and Lane Antibodies: A Laboratory Manual Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1990)、を参照されたい。酵素反応および精製技術は、本技術分野で一般的に行われるように、または本明細書に記載のように、製造元の仕様に従って実施される。本明細書で述べる分析化学、有機合成化学、ならびに医薬品および薬化学に関連して用いられる専門用語、ならびに、これらの実験室手順および技術は、本技術分野にて公知であり、一般的に用いられるものである。化学合成、化学分析、医薬製剤、配合、および送達、ならびに患者の治療には、標準的な技術を用いてよい。
【００３２】
本開示は、本明細書で述べる特定の方法、プロトコル、および試薬などに限定されるものではなく、従って様々であり得ることは理解されるべきである。本明細書で用いられる専門用語は、単に特定の実施形態について述べるためのものであり、本開示の範囲を限定することを意図するものではない。
【００３３】
操作例における以外、または特に断りのない場合において、本明細書で用いられる成分の量または反応条件を表す全ての数字は、全ての場合において、「約」の用語で修飾されているとして理解されるべきである。「約」の用語は、パーセントに関連して用いられる場合、±５％を意味し得るものであり、例えば、１％、２％、３％、または４％である。
【００３４】
１．　定義
本明細書で用いる場合、「１つの（a）」および「１つの（an）」の用語は、特に断りのない限り、「１つ以上の」を意味する。
【００３５】
「抗原結合タンパク質」は、抗原または標的へ結合する部分を含み、抗原結合タンパク質の抗原への結合を促進するコンフォメーションを抗原結合部分が取ることを可能とする骨格もしくはフレームワーク部分を所望に応じて含んでよいタンパク質である。抗原結合タンパク質の例としては、ヒト抗体、ヒト化抗体；キメラ抗体；組換え抗体；一本鎖抗体；二重特異性抗体；三重特異性抗体；四重特異性抗体；Ｆａｂ断片；Ｆ（ａｂ’）$_2$断片；ＩｇＤ抗体；ＩｇＥ抗体；ＩｇＭ抗体；ＩｇＧ１抗体；ＩｇＧ２抗体；ＩｇＧ３抗体；またはＩｇＧ４抗体、およびこれらの断片が挙げられる。抗原結合タンパク質は、例えば、ＣＤＲもしくはＣＤＲ誘導体がグラフトされた代替タンパク質骨格または人工骨格を含

んでよい。そのような骨格としては、これらに限定されないが、例えば抗原結合タンパク質の三次元構造を安定化させるために導入された変異を含む抗体誘導骨格、ならびに例えば生体適合性ポリマーを含む完全合成骨格が挙げられる。例えば、Korndorfer et al., 2003, Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics, 53(1):121-129 (2003)；Roque et al., Biotechnol. Prog. 20:639-654 (2004)、を参照されたい。加えて、ペプチド抗体模倣体（「ＰＡＭ」）、さらには骨格としてフィブロネクチン成分を利用した抗体模倣体を主体とする骨格を用いてもよい。

【００３６】

抗原結合タンパク質は、例えば、天然免疫グロブリンの構造を有していてよい。「免疫グロブリン」は、四量体分子である。天然免疫グロブリンでは、各四量体は、ポリペプチド鎖の同一の対２つから構成され、各対は、１つの「軽」鎖（約２５ｋＤａ）および１つの「重」鎖（約５０～７０ｋＤａ）を有する。各鎖のアミノ末端部分は、約１００から１１０もしくはそれ以上のアミノ酸の可変領域を含み、これは主として抗原認識を担っている。各鎖のカルボキシ末端部分は、主としてエフェクター機能を担う定常領域を定める。ヒト軽鎖は、カッパおよびラムダ軽鎖として分類される。重鎖は、ミュー、デルタ、ガンマ、アルファ、またはイプシロンとして分類され、それぞれ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＧ、ＩｇＡ、およびＩｇＥとして抗体のアイソタイプを定める。軽および重鎖内にて、可変および定常領域は、約１２以上のアミノ酸の「Ｊ」領域によって連結されており、重鎖はまた、約１０以上のアミノ酸の「Ｄ」領域も含む。全般的には、Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989))（その全ての内容があらゆる点において参照により組み込まれる）を参照されたい。各軽／重鎖対の可変領域は、完全な免疫グロブリンが２つの結合部位を有するように、抗原結合部位を形成する。

【００３７】

天然免疫グロブリン鎖は、相補性決定領域またはＣＤＲとも称される３つの高頻度可変領域によって連結された、比較的保存されたフレームワーク領域（ＦＲ）という同じ一般構造を示す。Ｎ末端からＣ末端へ、軽および重鎖はいずれも、ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３、およびＦＲ４のドメインを有する。各ドメインへのアミノ酸の割り当ては、Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication no. 91-3242, 1991のKabat et al.の定義に従って行ってよい。所望される場合、ＣＤＲはまた、Clothiaのものなどの別の命名スキームに従って再定義されてもよい（Chothia & Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-917；Chothia et al., 1989, Nature 342:878-883、またはHonegger & Pluckthun, 2001, J. Mol. Biol. 309:657-670、を参照されたい）。

【００３８】

本開示の文脈において、抗原結合タンパク質は、解離定数（K_D）が≦10^{-8}Ｍである場合、その標的抗原に「特異的に結合する」または「選択的に結合する」と称される。この抗体は、K_Dが≦5×10^{-9}Ｍである場合は「高い親和性にて」、K_Dが≦5×10^{-10}Ｍである場合は「非常に高い親和性にて」、抗原と特異的に結合する。１つの実施形態では、この抗体は、ヒトＦＧＦＲ１ｃ、ヒトβ‐クロトー、またはヒトＦＧＦＲ１ｃおよびヒトβ‐クロトーの両方、を含む、ＦＧＦＲ１ｃ、β‐クロトー、ＦＧＦＲ１ｃおよびβ‐クロトーの両方、またはＦＧＦＲ１ｃおよびβ‐クロトーを有する複合体に、約10^{-7}Ｍから10^{-12}ＭのK_Dで結合し、さらに別の実施形態では、この抗体は、K_D≦5×10^{-9}Ｍで結合する。

【００３９】

「抗体」は、特に断りのない限り、完全な免疫グロブリン、または特異的結合について完全な抗体と競合するその抗原結合部分を意味する。抗原結合部分は、組換えＤＮＡ技術によって、または完全抗体の酵素もしくは化学開裂によって作製してよい。抗原結合部分としては、特に、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖ、ドメイン抗体（ｄＡｂ）、

相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む断片、一本鎖抗体（ｓｃＦｖ）、キメラ抗体、二重特異性抗体、三重特異性抗体、四重特異性抗体、およびポリペプチドに特異的抗原結合性を付与するのに十分である免疫グロブリンの少なくとも一部を含有するポリペプチドが挙げられる。

【００４０】

Ｆａｂ断片は、V_L、V_H、C_L、およびC_H1ドメインを有する一価の断片であり；Ｆ（ａｂ’）$_2$断片は、ヒンジ領域のジスルフィド架橋によって連結された２つのＦａｂ断片を有する二価の断片であり；Ｆｄ断片は、V_HおよびC_H1ドメインを有し；Ｆｖ断片は、抗体の単一アームのV_LおよびV_Hドメインを有し；ならびに、ｄＡｂ断片は、V_Hドメイン、V_Lドメイン、またはV_HもしくはV_Lドメインの抗原結合断片を有する（米国特許第６，８４６，６３４号、同第６，６９６，２４５号、米国特許出願公開第０５／０２０２５１２号、同第０４／０２０２９９５号、同第０４／００３８２９１号、同第０４／０００９５０７号、同第０３／００３９９５８号、Ｗａｒｄ et al., Nature 341:544-546 (1989)）。

【００４１】

一本鎖抗体（ｓｃＦｖ）は、V_LおよびV_H領域がリンカー（例：アミノ酸残基の合成配列）を介して連結されて連続するタンパク質鎖を形成する抗体であり、ここで、リンカーは、タンパク質鎖がそれ自体の上に折り返して、一価の抗原結合部位を形成することを可能とするのに十分な長さである（例えば、Bird et al., Science 242:423-26 (1988)およびHuston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-83 (1988)、を参照）。二重特異性抗体は、２つのポリペプチド鎖を含む二価の抗体であり、ここで、各ポリペプチド鎖は、V_HおよびV_Lドメインを含み、これらは、同一鎖上の２つのドメイン同士が対形成することができないほど短いリンカーによって連結されており、従って、各ドメインは、別のポリペプチド鎖上の相補ドメインとの対形成が可能である（例えば、Holliger et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-48 (1993)、およびPoljak et al., Structure 2:1121-23 (1994)、を参照）。二重特異性抗体の２つのポリペプチド鎖が同一である場合、それらの対形成から得られる二重特異性抗体は、２つの同一の抗原結合部位を有することになる。異なる配列を有するポリペプチド鎖を用いて、２つの異なる抗原結合部位を持つ二重特異性抗体を作製してよい。同様に、三重特異性抗体および四重特異性抗体は、同一であっても異なっていてもよい、３つおよび４つのポリペプチド鎖をそれぞれ有し、３つおよび４つの抗原結合部位をそれぞれ形成する抗体である。

【００４２】

任意の抗体の相補性決定領域（ＣＤＲ）およびフレームワーク領域（ＦＲ）は、Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication no. 91-3242, 1991のKabat et al.によって述べられるシステムを用いて特定することができる。所望される場合、ＣＤＲは、Clothiaのものなどの別の命名スキームに従って再定義されてもよい（Chothia & Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-917；Chothia et al., 1989, Nature 342:878-883、またはHonegger & Pluckthun, 2001, J. Mol. Biol. 309:657-670、を参照されたい）。１つ以上のＣＤＲを共有結合または非共有結合のいずれかによって分子に組み込むことで、分子を抗原結合タンパク質とすることができる。抗原結合タンパク質は、１もしくは複数のＣＤＲをより大きいポリペプチド鎖の一部として組み込むこと、１もしくは複数のＣＤＲを別のポリペプチド鎖へ共有結合によって連結させること、または１もしくは複数のＣＤＲを非共有結合によって組み込むことが可能である。ＣＤＲにより、抗原結合タンパク質は、目的の特定の抗原へ特異的に結合することが可能となる。

【００４３】

抗原結合タンパク質は、１つ以上の結合部位を有していてよい。２つ以上の結合部位が存在する場合、結合部位は、互いに同一であっても、または異なっていてもよい。例えば

、天然ヒト免疫グロブリンは、通常、２つの同一の結合部位を有し、一方、「二特異性」または「二機能性」抗体は、２つの異なる結合部位を有する。

【００４４】

「ヒト抗体」の用語は、ヒト免疫グロブリン配列から得られた１つ以上の可変および定常領域を有するすべての抗体を含む。１つの実施形態では、可変および定常ドメインのすべてが、ヒト免疫グロブリン配列から得られたものである（完全ヒト抗体）。これらの抗体は、種々の方法で作製してよく、その方法の例は以下で述べるが、Ｘｅｎｏｍｏｕｓｅ（登録商標）、ＵｌｔｉＭａｂ（商標）、またはＶｅｌｏｃｉｍｍｕｎｅ（登録商標）から得られたマウスなど、ヒト重および／または軽鎖コード遺伝子から得られた抗体を発現するよう遺伝子操作されたマウスを目的の抗原で免疫化することを含む。ファージに基づく手法を用いてもよい。

【００４５】

ヒト化抗体は、非ヒト種から得られた抗体の配列と１つ以上のアミノ酸置換、欠失、および／または付加によって異なる配列を有し、それによって、ヒト化抗体は、ヒト対象に投与された場合、非ヒト種抗体と比較して、免疫応答の誘発の可能性が低く、および／または重篤度の低い免疫応答を誘発する。１つの実施形態では、非ヒト種抗体の重鎖および／または軽鎖のフレームワーク、ならびに定常ドメイン中の特定のアミノ酸を変異させることで、ヒト化抗体を作製する。別の実施形態では、ヒト抗体からの１もしくは複数の定常ドメインが、非ヒト種の１もしくは複数の可変ドメインと融合される。別の実施形態では、非ヒト種の１つ以上のＣＤＲ配列中の１つ以上のアミノ酸残基が、ヒト対象に投与された場合に考えられる非ヒト抗体の免疫原性を低減するように変化され、ここで、変化されたアミノ酸残基が、その抗原への抗体の免疫特異的結合にとって重大なものではないか、または引き起こされたこのアミノ酸配列への変化が、ヒト化抗体の抗原への結合が非ヒト抗体の抗原への結合と比較して大きく悪化しないように、保存的な変化である。ヒト化抗体を作製する方法の例は、米国特許第６，０５４，２９７号、同第５，８８６，１５２号、および第５，８７７，２９３号に記載されている。

【００４６】

「キメラ抗体」の用語は、１つの抗体からの１つ以上の領域、および１つ以上の他の抗体からの１つ以上の領域を含有する抗体を意味する。１つの実施形態では、ＣＤＲの１つ以上が、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と結合するヒト抗体から得られる。別の実施形態では、ＣＤＲのすべてが、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と結合するヒト抗体から得られる。別の実施形態では、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と結合する２つ以上のヒト抗体からのＣＤＲが、キメラ抗体内で混在、適合される。例えば、キメラ抗体は、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と結合する第一のヒト抗体の軽鎖からのＣＤＲ１、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と結合する第二のヒト抗体の軽鎖からのＣＤＲ２およびＣＤＲ３、ならびに（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と結合する第三の抗体からの重鎖からのＣＤＲを含んでよい。さらに、フレームワーク領域

は、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と結合する同じ抗体の１つから、またはヒト抗体などの１つ以上の異なる抗体から、またはヒト化抗体から得られるものであってよい。キメラ抗体の１つの例では、重および／または軽鎖の一部は、特定の種からの、または特定の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体と同一であるか、それと相同であるか、またはそれから得られるものであり、一方、１もしくは複数の鎖の残り部分は、別の種からの、または別の抗体クラスもしくはサブクラスに属する１もしくは複数の抗体と同一であるか、それらと相同であるか、またはそれらから得られるものである。また、所望される生物活性（例：（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する能力）を示すそのような抗体の断片も含まれる。

【００４７】

「軽鎖」の用語は、完全長軽鎖、および結合特異性を付与するのに十分な可変領域配列を有するその断片を含む。完全長軽鎖は、可変領域ドメイン、V_L、および定常領域ドメイン、C_Lを含む。軽鎖の可変領域ドメインは、ポリペプチドのアミノ末端に存在する。軽鎖は、カッパ（「κ」）鎖およびラムダ（「λ」）鎖を含む。

【００４８】

「重鎖」の用語は、完全長重鎖、および結合特異性を付与するのに十分な可変領域配列を有するその断片を含む。完全長重鎖は、可変領域ドメイン、V_H、ならびに３つの定常領域ドメイン、C_H1、C_H2、およびC_H3を含む。V_Hドメインは、ポリペプチドのアミノ末端に存在し、C_Hドメインは、カルボキシル末端に存在し、C_H3が、ポリペプチドのカルボキシ末端に最も近い。重鎖は、ＩｇＧ（ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、およびＩｇＧ４サブタイプを含む）、ＩｇＡ（ＩｇＡ１およびＩｇＡ２サブタイプを含む）、ＩｇＭ、およびＩｇＥを含むいずれのアイソタイプであってもよい。

【００４９】

本明細書で用いる場合、抗体または免疫グロブリン鎖（重または軽鎖）を例とする、抗原結合タンパク質の「免疫学的機能性断片」（または単に「断片」）の用語は、完全長鎖に存在するアミノ酸の少なくともいくつかが欠失しているが、抗原へ特異的に結合する能力を有する抗体の一部（その一部の入手または合成方法に関わらず）を含む抗原結合タンパク質である。そのような断片は、標的抗原へ特異的に結合し、あるエピトープへの特異的結合について、完全抗体を含む他の抗原結合タンパク質と競合することができるという点で、生物活性である。１つの態様では、そのような断片は、完全長軽鎖または重鎖に存在する少なくとも１つのＣＤＲを保持しており、ある実施形態では、単一の重鎖および／もしくは軽鎖、またはその一部を含む。これらの生物活性断片は、組換えＤＮＡ技術によって、または完全抗体を含む抗原結合タンパク質の酵素もしくは化学開裂によって作製することができる。免疫学的機能性免疫グロブリン断片としては、限定されないが、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、$F(ab')_2$、Ｆｖ、ドメイン抗体、および一本鎖抗体が挙げられ、ヒト、マウス、ラット、ラクダ、またはウサギを含むがこれらに限定されないいずれの哺乳類源から得ることができる。さらに、１つ以上のＣＤＲを例とする本明細書で開示される抗原結合タンパク質の機能性部分は、第二のタンパク質または小分子と共有結合で結合させて、二機能性の治療特性を持つか、または血清中半減期が延長された、体内の特定の標的に指向された治療剤を作製することが可能であることもさらに考慮される。

【００５０】

「Ｆｃ」領域は、抗体のC_H2およびC_H3ドメインを含む２つの重鎖断片を含有する。この２つの重鎖断片は、２つ以上のジスルフィド結合、およびC_H3ドメインの疎水性相互作用によって一緒に保持されている。

【００５１】

「Ｆａｂ’断片」は、１つの軽鎖、ならびにV_HドメインおよびC_H1ドメインを含む

１つの重鎖の一部、ならびにC_H1およびC_H2ドメインの間の領域も含有し、それによって、鎖間ジスルフィド結合が、２つのＦａｂ’断片の２つの重鎖間に形成されて、Ｆ（ａｂ’）$_2$分子を形成することができる。

【００５２】

「Ｆ（ａｂ’）$_2$断片」は、２つの軽鎖、ならびにC_H1およびC_H2ドメインの間の定常領域の一部を含む２つの重鎖を含有し、それによって、鎖間ジスルフィド結合が、２つの重鎖間に形成される。Ｆ（ａｂ’）$_2$断片は、従って、２つの重鎖間のジスルフィド結合によって一緒に保持される２つのＦａｂ’断片から構成される。

【００５３】

「Ｆｖ領域」は、重鎖および軽鎖の両方からの可変領域を含むが、定常領域は含まない。

【００５４】

「ドメイン抗体」は、重鎖の可変領域または軽鎖の可変領域のみを含有する免疫学的機能性免疫グロブリン断片である。いくつかの場合では、２つ以上のV_H領域がペプチドリンカーによって共有結合で連結され、二価ドメイン抗体が作られる。二価ドメイン抗体の２つのV_H領域は、同一のまたは異なる抗原を標的とすることができる

【００５５】

「半抗体（hemibody）」は、完全な重鎖、完全な軽鎖、および完全な重鎖のＦｃ領域と対形成した第二の重鎖Ｆｃ領域を含む免疫学的機能性免疫グロブリンコンストラクトである。必須ではないが、リンカーを用いて重鎖Ｆｃ領域と第二の重鎖Ｆｃ領域とが連結されていてもよい。特定の実施形態では、半抗体は、本明細書で開示される抗原結合タンパク質の一価の形態である。他の実施形態では、荷電残基の対を用いて、１つのＦｃ領域を第二のＦｃ領域と会合させてよい。第二の重鎖Ｆｃ領域は、例えば配列番号４４１を含んでよく、リンカーを介して軽鎖と連結されていてよい（例：配列番号４４０）。代表的な半抗体重鎖は、配列番号４５３の配列を含む。

【００５６】

「二価抗原結合タンパク質」または「二価抗体」は、２つの抗原結合部位を含む。いくつかの場合では、２つの結合部位は、同一の抗原特異性を有する。二価抗原結合タンパク質および二価抗体は、本明細書で述べるように、二特異性であってよい。

【００５７】

「多特異性抗原結合タンパク質」または「多特異性抗体」は、２つ以上の抗原またはエピトープを標的とするものである。

【００５８】

「二特異性」、「二重特異性（dual-specific）」、または「二機能性」抗原結合タンパク質または抗体は、それぞれ、２つの異なる抗原結合部位を有するハイブリッド抗原結合タンパク質または抗体である。二特異性抗原結合タンパク質および抗体は、多特異性抗原結合タンパク質または多特異性抗体の一種であり、ハイブリドーマの融合またはＦａｂ’断片の連結を含むがこれらに限定されない種々の方法によって作製することができる。例えば、Songsivilai and Lachmann, 1990, Clin. Exp. Immunol. 79:315-321；Kostelny et al., 1992, J. Immunol. 148:1547-1553、を参照されたい。二特異性抗原結合タンパク質または抗体の２つの結合部位は、２つの異なるエピトープへ結合するものであり、これらは同一のまたは異なるタンパク質標的上に存在していてよい。

【００５９】

「ＦＧＦ２１様シグナル伝達」および「ＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発する」の用語は、本開示の抗原結合タンパク質に適用される場合、その抗原結合タンパク質が、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体の結合によって誘発される生体内の生物学的効果を模倣または調節し、生体内で（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、なら

びにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体へ結合するＦＧＦ２１から得られるはずの生物学的応答を誘発することを意味する。抗体またはその免疫学的機能性断片を例とする抗原結合タンパク質の結合および特異性の評価において、応答が、配列番号２の成熟形態を含む野生型ＦＧＦ２１標準（すなわち、ヒトＦＧＦ２１配列の成熟形態）の活性の５％と等しいかまたはそれを超える場合、好ましくは１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、もしくは９５％と等しいかまたはそれを超える場合、抗体または断片は、生物学的応答を誘発すると考えられ、以下の特性を有する：（１）実施例５の組換えＦＧＦ２１受容体媒介ルシフェラーゼ‐レポーター細胞アッセイ；（２）実施例５の組換えＦＧＦ２１受容体媒介細胞アッセイにおけるＥＲＫリン酸化；および（３）実施例７で述べるようにヒト脂肪細胞におけるＥＲＫリン酸化において、ＦＧＦ２１標準の５％と等しいかまたはそれを超える効果レベルを、９０ｎＭ、８０ｎＭ、７０ｎＭ、６０ｎＭ、５０ｎＭ、４０ｎＭ、３０ｎＭ、２０ｎＭ、もしくは１０ｎＭを例とする１００ｎＭと等しいかまたはそれ未満のＥＣ５０で示す。抗原結合タンパク質の「効力」とは、以下のアッセイ：（１）実施例５の組換えＦＧＦ２１受容体媒介ルシフェラーゼ‐レポーター細胞アッセイ；（２）実施例５の組換えＦＧＦ２１受容体媒介細胞アッセイにおけるＥＲＫリン酸化；および（３）実施例７で述べるようにヒト脂肪細胞におけるＥＲＫリン酸化、において、９０ｎＭ、８０ｎＭ、７０ｎＭ、６０ｎＭ、５０ｎＭ、４０ｎＭ、３０ｎＭ、２０ｎＭ、１０ｎＭを例とする１００ｎＭと等しいかまたはそれ未満、好ましくは１０ｎＭ未満の抗原結合タンパク質であるＥＣ５０を示すこととして定義される。

【００６０】

本開示の抗原結合タンパク質のすべてがＦＧＦ２１媒介シグナル伝達を誘発するわけではなく、またこの特性がすべての状況において望ましいわけでもないことには留意されたい。しかしながら、ＦＧＦ２１媒介シグナル伝達を誘発しない抗原結合タンパク質は、本開示の態様を形成するものであり、診断用試薬として、またはその他の用途に有用であり得る。

【００６１】

本明細書で用いる場合、「ＦＧＦ２１Ｒ」の用語は、ＦＧＦ２１が生体内で形成することが知られているか、または疑われている多量体である受容体複合体を意味する。種々の実施形態では、ＦＧＦ２１Ｒは、（ｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、またはＦＧＦＲ４を例とするＦＧＦＲ、および（ｉｉ）β‐クロトーを含む。

【００６２】

「ポリヌクレオチド」または「核酸」の用語は、一本鎖および二本鎖ヌクレオチドポリマーの両方を含む。ポリヌクレオチドを構成するヌクレオチドは、リボヌクレオチドであっても、またはデオキシリボヌクレオチドであっても、またはいずれかの種類のヌクレオチドの修飾された形態であってもよい。前記の修飾は、ブロモウリジンおよびイノシン誘導体などの塩基の修飾、２’，３’‐ジデオキシリボースなどのリボースの修飾、ならびにホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、ホスホロセレノエート、ホスホロジセレノエート、ホスホロアニロチオエート（phosphoroanilothioate）、ホスホロアニラデート（phoshoraniladate）、およびホスホロアミデートなどのヌクレオチド間連結の修飾が挙げられる。

【００６３】

「オリゴヌクレオチド」の用語は、２００またはそれ未満のヌクレオチドを含むポリヌクレオチドを意味する。ある実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１０から６０塩基の長さである。他の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０から４０ヌクレオチドの長さである。オリゴヌクレオチドは、例えば変異遺伝子の構築に用いるために、一本鎖であっても二本鎖であってもよい。オリゴヌクレオチドは、センスまたはアンチセンスオリゴヌクレオチドであってよい。オリゴヌクレオチドは、検出アッセイのために、放射標識、蛍光標識、ハプテン、または

抗原標識を含む標識を含んでいてよい。オリゴヌクレオチドは、例えば、ＰＣＲプライマー、クローニングプライマー、またはハイブリダイゼーションプローブとして用いてよい。

【００６４】

「単離された核酸分子」とは、単離されたポリヌクレオチドが自然界で共に見出されるポリヌクレオチドのすべてもしくは一部と共存していないか、または自然界では連結されないポリヌクレオチドと連結されている、ゲノムのＤＮＡもしくはＲＮＡ、ｍＲＮＡ、ｃＤＮＡ、または合成由来のもの、または、これらのある組み合わせ、を意味する。本開示の目的のために、特定のヌクレオチド配列「を含む核酸分子」は、完全染色体を包含しないことは理解される。指定された核酸配列「を含む」単離された核酸分子は、指定された配列に加えて、１０まで、もしくはさらには２０までのその他のタンパク質またはその一部のためのコード配列を含んでよく、または列挙された核酸配列のコード領域の発現を制御する操作可能に連結された制御配列を含んでよく、および／またはベクター配列を含んでよい。

【００６５】

特に断りのない限り、本明細書で考察されるいずれの一本鎖ポリヌクレオチド配列も、その左側の末端が５’末端であり；二本鎖ポリヌクレオチド配列の左側の方向が、５’方向と称される。新生ＲＮＡ転写物の５’から３’への付加方向が、転写方向と称され；ＲＮＡ転写物の５’末端に対する５’である、ＲＮＡ転写物と同じ配列を有するＤＮＡ鎖上の配列領域が、「上流配列」と称され；ＲＮＡ転写物の３’末端に対する３’である、ＲＮＡ転写物と同じ配列を有するＤＮＡ鎖上の配列領域が、「下流配列」と称される。

【００６６】

「制御配列」の用語は、それが連結されたコード配列の発現およびプロセシングに影響を与えることができるポリヌクレオチド配列を意味する。そのような制御配列の性質は、宿主生物に依存し得る。特定の実施形態では、原核生物の制御配列は、プロモーター、リボソーム結合部位、および転写終止配列を含み得る。例えば、真核生物の制御配列は、１もしくは複数の転写因子認識部位を含むプロモーター、転写エンハンサー配列、および転写終止配列を含み得る。「制御配列」は、リーダー配列および／または融合パートナー配列を含み得る。

【００６７】

「ベクター」の用語は、タンパク質コード情報を宿主細胞中へ移行させるために用いられるいずれの分子または要素（例：核酸、プラスミド、バクテリオファージ、またはウィルス）をも意味する。

【００６８】

「発現ベクター」または「発現コンストラクト」の用語は、宿主細胞の形質転換に適し、それに操作可能に連結された１つ以上の異種コード領域の発現を（宿主細胞と共に）指示および／または制御する核酸配列を含有するベクターを意味する。発現コンストラクトは、これらに限定されないが、転写、翻訳に影響を与え、またはそれらを制御し、およびイントロンが存在する場合は、それに操作可能に連結されたコード領域のＲＮＡスプライシングに影響を与える配列を含んでよい。

【００６９】

本明細書で用いる場合、「操作可能に連結された」とは、この用語が適用される成分が、適切な条件下にてそれらの固有の機能を行うことが可能となる関係であることを意味する。例えば、タンパク質コード配列に「操作可能に連結された」ベクター中の制御配列は、タンパク質コード配列の発現が制御配列の転写活性と適合する条件下にて達成されるようにそれに連結されている。

【００７０】

「宿主細胞」の用語は、核酸配列によって形質転換された、または形質転換可能であり、それによって目的の遺伝子を発現する細胞を意味する。この用語は、親細胞の後代を、その後代が元の親細胞と形態学的にまたは遺伝子構造的に同一であるかどうかに関わらず

、目的の遺伝子が存在する限りにおいて、含む。

【００７１】

「形質導入」の用語は、１つの細菌から別の細菌への、通常はバクテリオファージによる遺伝子の移行を意味する。「形質導入」はまた、複製欠損レトロウイルスによる真核細胞配列の獲得および移行も意味する。

【００７２】

「トランスフェクション」の用語は、細胞による異種または外来性ＤＮＡの取り込みを意味し、外来性ＤＮＡが細胞膜の内側に導入された場合に、細胞は「トランスフェクト」されたことになる。数多くのトランスフェクション技術が本技術分野で公知であり、本明細書で開示される。例えば、Graham et al., (1973) Virology 52:456；上記のSambrook et al., (2001) Molecular Cloning: A Laboratory Manual；Davis et al., (1986) Basic Methods in Molecular Biology, Elsevier；Chu et al., (1981) Gene 13:197、を参照されたい。そのような技術を用いて、１つ以上の外来性ＤＮＡ部分を適切な宿主細胞中へ導入することができる。

【００７３】

「形質転換」の用語は、細胞の遺伝的特徴の変化を意味し、新しいＤＮＡまたはＲＮＡを含有するように改変された場合に、細胞は形質転換されたことになる。例えば、細胞は、トランスフェクション、形質導入、またはその他の技術を介して新しい遺伝子物質を導入することによってその自然の状態から遺伝子操作されることで形質転換される。トランスフェクションまたは形質導入に続いて、形質転換ＤＮＡは、細胞の染色体内へ物理的に一体化されることで細胞のＤＮＡとの組換えを起こしてよく、または複製されることなくエピソーム要素として一時的に維持されてよく、またはプラスミドとして独立して複製を起こしてもよい。細胞は、形質転換ＤＮＡが細胞の分裂と共に複製される場合、「安定して形質転換された」と見なされる。

【００７４】

「ポリペプチド」または「タンパク質」の用語は、本明細書にて交換可能に用いられ、アミノ酸残基のポリマーを意味する。これらの用語は、天然アミノ酸ポリマーだけでなく、１つ以上のアミノ酸残基が対応する天然アミノ酸の類似体または模倣体であるアミノ酸ポリマーも意味する。これらの用語はまた、炭水化物残基の付加による糖タンパク質の形成、またはリン酸化によるものを例とする修飾が行われたアミノ酸ポリマーも包含する。ポリペプチドおよびタンパク質は、天然および非組換えの細胞によって産生されてよく、またはポリペプチドおよびタンパク質は、遺伝子操作された、もしくは組換えの細胞によって産生されてもよい。ポリペプチドおよびタンパク質は、自然のタンパク質のアミノ酸配列を有する分子、または自然の配列の１つ以上のアミノ酸からの欠失、それへの付加、および／もしくはその置換を有する分子を含んでよい。「ポリペプチド」または「タンパク質」の用語は、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的にまたは選択的に結合する抗原結合タンパク質、または（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的にまたは選択的に結合する抗原結合タンパク質の１つ以上のアミノ酸からの欠失、それへの付加、および／もしくはその置換を有する配列を包含する。「ポリペプチド断片」の用語は、完全長タンパク質と比較した場合の、アミノ末端欠失、カルボキシル末端欠失、および／または内部欠失を有するポリペプチドを意味する。そのような断片はまた、完全長タンパク質と比較した場合の、修飾アミノ酸も含有してよい。特定の実施形態では、断片は、約５から５００アミノ酸の長さである。例えば、断片は、少なくとも５、６、８、１０、１４、２０、５０、７０、１００、１１０、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、または４５０アミノ酸の長さであってよい。有用なポリペプチド断片としては、結合ドメインを含む、抗体の免疫学的機能性断片が挙げられ

る。（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体へ結合する抗原結合タンパク質の場合、有用な断片としては、これらに限定されないが、ＣＤＲ領域、重または軽鎖の可変ドメイン、抗体鎖の一部または２つのＣＤＲを含むその可変領域のみ、などが挙げられる。

【００７５】

言及される「単離されたタンパク質」の用語は、対象のタンパク質が、（１）通常は一緒に見出されるその他のタンパク質の少なくともいくつかを含まないこと、（２）同一の種からを例とする同一の入手源からのその他のタンパク質を実質的に含まないこと、（３）異なる種からの細胞によって発現されること、（４）自然界では会合しているポリヌクレオチド、脂質、炭水化物、もしくはその他の物質の少なくとも約５０％から分離されたこと、（５）自然界では会合していないポリペプチドと操作可能に（共有結合または非共有結合による相互作用によって）会合していること、または（６）自然界に存在しないこと、を意味する。通常、「単離されたタンパク質」は、任意のサンプルの少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約２５％、または少なくとも約５０％を成す。合成由来のゲノムＤＮＡ、ｃＤＮＡ、ｍＲＮＡもしくはその他のＲＮＡ、またはこれらのいずれかの組み合わせが、そのような単離されたタンパク質をコードし得る。好ましくは、単離されたタンパク質は、その治療、診断、予防、研究、またはその他の用途に干渉するであろうその自然の環境で見出されるタンパク質、またはポリペプチド、またはその他の不純物を実質的に含まない。

【００７６】

ポリペプチド（例：抗原結合タンパク質、または抗体）の「バリアント」は、別のポリペプチド配列と比較して、１つ以上のアミノ酸残基が、アミノ酸配列へ挿入、そこから欠失、および／またはそこへ置換されているアミノ酸配列を含む。バリアントは融合タンパク質を含む。

【００７７】

ポリペプチドの「誘導体」は、別の化学部分との接合によるものを例とする、挿入、欠失、または置換バリアントとは異なるある方法で化学的に修飾されたポリペプチド（例：抗原結合タンパク質、または抗体）である。

【００７８】

ポリペプチド、核酸、宿主細胞などの生物学的物質と合わせて本明細書全体を通して用いられる場合、「天然の」の用語は、自然界で見出される物質を意味する。

【００７９】

「抗原結合領域」とは、ＦＧＦＲ１ｃ、β‐クロトー、またはＦＧＦＲ１ｃおよびβ‐クロトーの両方を例とする指定の抗原と特異的に結合するタンパク質、またはタンパク質の一部を意味する。例えば、抗原と相互作用を起こし、抗原結合タンパク質にその抗原に対する特異性および親和性を付与するアミノ酸残基を含有する抗原結合タンパク質の一部を、「抗原結合領域」と称する。抗原結合領域は、通常、１つ以上の「相補性結合領域」（「ＣＤＲ」）を含む。特定の抗原結合領域はまた、１つ以上の「フレームワーク」領域も含む。「ＣＤＲ」は、抗原結合特異性および親和性に寄与するアミノ酸配列である。「フレームワーク」領域は、ＣＤＲの適切なコンフォメーションを維持して、抗原結合領域と抗原との間の結合の促進を補助することができる。

【００８０】

特定の態様では、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と結合する組換え抗原結合タンパク質が提供される。本文脈において、「組換えタンパク質」は、組換え技術を用いて、すなわち本明細書で述べるように組換え核酸の発現を通して作製されたタンパク質である。組換えタンパク質の作製のための方法および技術は、本技術分野で公

知である。

【００８１】

「競合する」の用語は、標的上の同一のエピトープまたは結合部位について競合する抗原結合タンパク質に関して用いられる場合（例：（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体へ結合する中和抗原結合タンパク質、中和抗体、アゴニスト抗原結合タンパク質、アゴニスト抗体、および結合タンパク質）、研究対象である抗原結合タンパク質（例：抗体、またはその免疫学的機能性断片）が、共通の抗原（例：ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、ＦＧＦＲ４、β‐クロトー、またはそれらの断片）に対する参照分子（例：参照リガンド、または参照抗体などの参照抗原結合タンパク質）の特異的結合を阻止または阻害するアッセイによって決定される、抗原結合タンパク質の間の競合を意味する。試験分子が参照分子と結合について競合するかどうかを決定するために、数多くの種類の競合結合アッセイを用いてよい。用いてよいアッセイの例としては、固相直接または間接放射免疫アッセイ（ＲＩＡ）、固相直接または間接酵素免疫アッセイ（ＥＩＡ）、サンドイッチ競合アッセイ（例えば、Stahli et al., (1983) Methods in Enzymology 9:242-253、を参照）；固相直接ビオチン‐アビジンＥＩＡ（例えば、Kirkland et al., (1986) J. Immunol. 137:3614-3619、を参照）、固相直接標識アッセイ、固相直接標識サンドイッチアッセイ（例えば、Harlow and Lane, (1988) Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press、を参照）；Ｉ‐１２５標識を用いた固相直接標識ＲＩＡ（例えば、Morel et al., (1988) Molec. Immunol. 25:7-15、を参照）；固相直接ビオチン‐アビジンＥＩＡ（例えば、Cheung, et al., (1990) Virology 176:546-552、を参照）；および直接標識ＲＩＡ（Moldenhauer et al., (1990) Scand. J. Immunol. 32:77-82）が挙げられる。通常、そのようなアッセイには、非標識試験抗原結合タンパク質または標識参照抗原結合タンパク質のいずれかを有する固体表面または細胞へ結合した精製抗原の使用が含まれる。競合的阻害の測定は、試験抗原結合タンパク質の存在下にて固体表面または細胞へ結合した標識の量を測定することによって行われる。通常、試験抗原結合タンパク質は、過剰に存在する。競合アッセイによって特定される抗原結合タンパク質（競合する抗原結合タンパク質）は、参照抗原結合タンパク質と同一のエピトープへ結合する抗原結合タンパク質、および参照抗原結合タンパク質によって結合されるエピトープに対して、立体障害を起こすのに十分近傍にある隣接するエピトープへ結合する抗原結合タンパク質を含む。競合結合を判定するための方法に関する追加の詳細は、本明細書の実施例にて提供される。通常、競合する抗原結合タンパク質は、過剰に存在する場合、共通の抗原への参照抗原結合タンパク質の特異的結合を、少なくとも４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、または７５％阻害する。いくつかの場合では、結合は、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、もしくは９７％、またはそれを超える割合で阻害される。

【００８２】

「抗原」の用語は、抗原結合タンパク質（例えば、抗体またはその免疫学的機能性断片を含む）などの選択的結合剤による結合を受けることが可能である分子または分子の一部を意味し、その抗原へ結合することができる抗体の産生のために動物へ用いることができる場合もある。抗原は、抗体を例とする異なる抗原結合タンパク質と相互作用を起こすことができる１つ以上のエピトープを有してよい。

【００８３】

「エピトープ」の用語は、抗原結合タンパク質が標的分子へ結合される場合に、抗原結合タンパク質（例えば抗体）によって接触される標的分子のアミノ酸を意味する。この用語は、抗体などの抗原結合タンパク質が標的分子へ結合される場合に接触される標的分子のアミノ酸の完全なリストのいずれのサブセットをも含む。エピトープは、近接であっても非近接であってもよい（例：（ｉ）一本鎖ポリペプチドにおいて、ポリペプチド内で互いに隣接していないが、標的分子という意味では、抗原結合タンパク質によって結合され

るアミノ酸残基、または（ｉｉ）２つ以上の個別の成分、例えば（ｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、またはＦＧＦＲ４および（ｉｉ）β‐クロトー、を含む多量体受容体において、個別の成分の１つ以上に存在するが、それでも抗原結合タンパク質によって結合されるアミノ酸残基）。特定の実施形態では、エピトープは、抗原結合タンパク質の作製に用いられた抗原性エピトープに類似の三次元構造を有するが、抗原結合タンパク質の作製に用いられたそのエピトープ中に見られるアミノ酸残基をまったく持たないか、またはその一部しか持たない模倣体であってよい。エピトープはタンパク質上に存在することが最も多いが、いくつかの場合では、核酸などの他の種類の分子上に存在していてもよい。エピトープ決定因子は、アミノ酸、糖側鎖、ホスホリルまたはスルホニル基など、分子の化学的に活性な表面基を含んでよく、特定の三次元構造特性、および／または特定の荷電特性を有していてよい。一般的に、特定の標的分子に特異的である抗原結合タンパク質は、タンパク質および／または高分子の複雑な混合物中においてその標的分子上のエピトープを選択的に認識する。

【００８４】

「同一性」の用語は、配列のアライメントおよび比較によって判定される、２つ以上のポリペプチド分子、または２つ以上の核酸分子の配列間の関係を意味する。「同一性パーセント」とは、比較された分子中のアミノ酸またはヌクレオチド間の同一残基のパーセントを意味し、比較された分子のうちの最も小さいサイズに基づいて算出される。これらの計算において、アライメント中のギャップ（存在する場合）は、特定の数学モデルまたはコンピュータプログラム（すなわち、「アルゴリズム」）によって対処される必要がある。アライメントされた核酸またはポリペプチドの同一性の計算に用いてよい方法としては、Computational Molecular Biology, (Lesk, A. M., ed.), (1988) New York: Oxford University Press；Biocomputing Informatics and Genome Projects, (Smith, D. W., ed.), 1993, New York: Academic Press；Computer Analysis of Sequence Data, Part I, (Griffin, A. M., and Griffin, H. G., eds.), 1994, New Jersey: Humana Press；von Heinje, G., (1987) Sequence Analysis in Molecular Biology, New York: Academic Press；Sequence Analysis Primer, (Gribskov, M. and Devereux, J., eds.), 1991, New York: M. Stockton Press；およびCarillo et al., (1988) SIAM J. Applied Math. 48:1073、に記載のものが挙げられる。

【００８５】

同一性パーセントの算出において、比較される配列は、配列間のマッチが最大となる方法でアライメントされる。同一性パーセントを特定するために用いられるコンピュータプログラムは、ＧＡＰを含むＧＣＧプログラムパッケージである（Devereux et al., (1984) Nucl. Acid Res. 12:387; Genetics Computer Group, University of Wisconsin, Madison, WI）。コンピュータアルゴリズムＧＡＰを用いて、配列同一性パーセントを特定すべき２つのポリペプチドまたはポリヌクレオチドのアライメントが行われる。配列は、それらの対応するアミノ酸またはヌクレオチドのマッチが最適となるようにアライメントされる（このアルゴリズムによって決定される「マッチスパン（matched span）」）。ギャップ開始ペナルティ（３×平均ダイアゴナルとして算出され、ここで、「平均ダイアゴナル」とは、用いられる比較マトリックスのダイアゴナルの平均であり：「ダイアゴナル」とは、特定の比較マトリックスによってアミノ酸の各完全マッチに割り当てられるスコアまたは数字である）およびギャップ伸張ペナルティ（通常はギャップ開始ペナルティの１／１０である）、ならびにＰＡＭ２５０またはＢＬＯＳＵＭ６２などの比較マトリックスが、アルゴリズムと合わせて用いられる。特定の実施形態では、標準比較マトリックス（ＰＡＭ２５０比較マトリックスについては、Dayhoff et al., (1978) Atlas of Protein Sequence and Structure 5:345-352、を参照；ＢＬＯＳＵＭ６２比較マトリックスについては、Henikoff et al., (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:10915-10919、を参照）もアルゴリズムによって用いられる。

【００８６】

ＧＡＰプログラムを用いてポリペプチドまたはヌクレオチド配列の同一性パーセントを特定するための推奨されるパラメータは、以下の通りである：
アルゴリズム：Needleman et al., 1970, J. Mol. Biol. 48:443-453；
比較マトリックス：ＢＬＯＳＵＭ６２、上記のHenikoff et al., 1992より；
ギャップペナルティ：１２（末端ギャップに対してはペナルティなし）
ギャップ長ペナルティ：４
類似性の閾値：０

【００８７】
２つのアミノ酸配列をアライメントするための特定のアライメントスキームでは、２つの配列の短い領域しかマッチしないという結果が得られる場合があり、このアライメントされた短い領域は、２つの完全長配列間には意味のある関係は存在しないにも関わらず、非常に高い配列同一性を有することがある。従って、選択されたアライメント法（例：ＧＡＰプログラム）は、そのように所望される場合、標的ポリペプチドの少なくとも５０の近接アミノ酸の範囲のアライメントが得られるように調節してよい。

【００８８】
本明細書で用いる場合、「実質的に純粋」とは、記載の分子種が、主として存在する種であること、すなわち、モル基準で、同じ混合物中のその他のいずれの個々の種よりも多いことを意味する。特定の実施形態では、実質的に純粋である分子は、目的の種が存在するすべての高分子種の少なくとも５０％（モル基準で）を成す組成物である。他の実施形態では、実質的に純粋である組成物は、組成物中に存在するすべての高分子種の少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、または９９％を成す。他の実施形態では、目的の種は、本質的な均一性まで精製され、ここで、不純種は、従来の検出方法によって組成物中に検出することができず、従って、組成物は、単一の検出可能高分子種から構成される。

【００８９】
「治療する」および「治療している」の用語は、傷害、病態、もしくは病状の治療または回復に成功していることのいずれの徴候をも意味し、寛解；緩解；症状の減退、または傷害、病態、もしくは病状が患者にとってより許容可能なものとなること；変性もしくは低下の速度の減衰；変性の最終点の衰弱を弱めること；患者の身体的もしくは精神的健康状態の改善などのいずれの客観的または主観的なパラメータも含む。症状の治療もしくは回復は、客観的または主観的なパラメータに基づいてよく；身体検査、神経精神医学的試験、および／または精神医学的検査の結果を含む。例えば、本明細書で提示される特定の方法を用いて、２型糖尿病、肥満症、および／または脂質異常症の治療を、予防的に、または急性治療として行い、血漿中グルコースレベルの低減、循環トリグリセリドレベルの低減、循環コレステロールレベルの低減、ならびに／または２型糖尿病、肥満症、および脂質異常症に関連する症状の回復をもたらすことができる。

【００９０】
「有効量」とは、一般的に、症状の重篤度および／もしくは頻度の低減、症状および／もしくは根本原因の除去、症状および／もしくはその根本原因の発生の阻止、ならびに／または糖尿病、肥満症、および脂質異常症に起因もしくは付随する損傷の改善または修復を行うのに十分な量のことである。ある実施形態では、有効量は、治療有効量または予防有効量である。「治療有効量」とは、疾患状態（例：糖尿病、肥満症、もしくは脂質異常症）もしくは症状の、特にその疾患状態に付随する状態もしくは症状の治療、またはそれ以外では、疾患状態の進行、もしくはその疾患に付随するその他のいずれかの望ましくない症状の進行の阻止、妨害、遅延、または逆転をどのような形であれ行うのに十分な量のことである。「予防有効量」とは、対象に投与された場合に、糖尿病、肥満症、もしくは脂質異常症の発症（もしくは再発）の阻止または遅延、または、糖尿病、肥満症、もしくは脂質異常症、または付随する症状の発症（もしくは再発）の可能性の低減を例とする、意図される予防効果を有する医薬組成物の量のことである。１回の用量の投与によって必ずしも完全な治療または予防効果が発生するとは限らず、一連の用量の投与後に初めて発生してよい。従って、治療または予防有効量は、１回以上の投与で投与されてよい。

【００９１】

「アミノ酸」は、本技術分野におけるその通常の意味を持つ。２０の天然アミノ酸およびそれらの略号は、従来の用法に従う。あらゆる点で参照により本明細書に組み込まれる、Immunology-A Synthesis, 2nd Edition, (E. S. Golub and D. R. Green, eds.), Sinauer Associates: Sunderland, Mass. (1991)、を参照されたい。２０の従来のアミノ酸の立体異性体（例：Ｄ－アミノ酸）、α－，α－二置換アミノ酸などの非自然もしくは非天然アミノ酸、Ｎ－アルキルアミノ酸、および従来のものとは異なるその他のアミノ酸もまた、ポリペプチドに適する成分である可能性があり、「アミノ酸」の表現に含まれる。非天然アミノ酸（本明細書で開示されるいずれの配列に見られるいずれの天然アミノ酸とも、所望に応じて置換してよい）の例としては：４－ヒドロキシプロリン、γ－カルボキシグルタメート、ε－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルリジン、ε－Ｎ－アセチルリジン、Ｏ－ホスホセリン、Ｎ－アセチルセリン、Ｎ－ホルミルメチオニン、３－メチルヒスチジン、５－ヒドロキシリジン、σ－Ｎ－メチルアルギニン、ならびにその他の類似のアミノ酸およびイミノ酸（例：４－ヒドロキシプロリン）が挙げられる。本明細書で用いられるポリペプチド表記において、標準的な用法および慣習に従って、左側の方向がアミノ末端方向であり、右側の方向がカルボキシル末端方向である。抗原結合タンパク質配列へ挿入、または抗原結合配列中の野生型残基を置換してよい非天然アミノ酸の例の限定されないリストは、β－アミノ酸、ホモアミノ酸、環状アミノ酸、および誘導体化側鎖を有するアミノ酸を含む。例としては（Ｌ体またはＤ体；カッコ内は略号）：シトルリン（Ｃｉｔ）、ホモシトルリン（ｈＣｉｔ）、Ｎα－メチルシトルリン（ＮＭｅＣｉｔ）、Ｎα－メチルホモシトルリン（Ｎα－ＭｅＨｏＣｉｔ）、オルニチン（Ｏｒｎ）、Ｎα－メチルオルニチン（Ｎα－ＭｅＯｒｎもしくはＮＭｅＯｒｎ）、サルコシン（Ｓａｒ）、ホモリジン（ｈＬｙｓもしくはｈＫ）、ホモアルギニン（ｈＡｒｇもしくはｈＲ）、ホモグルタミン（ｈＱ）、Ｎα－メチルアルギニン（ＮＭｅＲ）、Ｎα－メチルロイシン（Ｎα－ＭｅＬもしくはＮＭｅＬ）、Ｎ－メチルホモリジン（ＮＭｅＨｏＫ）、Ｎα－メチルグルタミン（ＮＭｅＱ）、ノルロイシン（Ｎｌｅ）、ノルバリン（Ｎｖａ）、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（Ｔｉｃ）、オクタヒドロインドール－２－カルボン酸（Ｏｉｃ）、３－（１－ナフチル）アラニン（１－Ｎａｌ）、３－（２－ナフチル）アラニン（２－Ｎａｌ）、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（Ｔｉｃ）、２－インダニルグリシン（ＩｇＩ）、パラ－ヨードフェニルアラニン（ｐＩ－Ｐｈｅ）、パラ－アミノフェニルアラニン（４ＡｍＰもしくは４－Ａｍｉｎｏ－Ｐｈｅ）、４－グアニジノフェニルアラニン（Ｇｕｆ）、グリシルリジン（「Ｋ（Ｎε－ｇｌｙｃｙｌ）」もしくは「Ｋ（ｇｌｙｃｙｌ）」もしくは「Ｋ（ｇｌｙ）」と略される）、ニトロフェニルアラニン（ｎｉｔｒｏｐｈｅ）、アミノフェニルアラニン（ａｍｉｎｏｐｈｅもしくはＡｍｉｎｏ－Ｐｈｅ）、ベンジルフェニルアラニン（ｂｅｎｚｙｌｐｈｅ）、γ－カルボキシグルタミン酸（γ－ｃａｒｂｏｘｙｇｌｕ）、ヒドロキシプロリン（ｈｙｄｒｏｘｙｐｒｏ）、ｐ－カルボキシル－フェニルアラニン（Ｃｐａ）、α－アミノアジピン酸（Ａａｄ）、Ｎα－メチルバリン（ＮＭｅＶａｌ）、Ｎ－α－メチルロイシン（ＮＭｅＬｅｕ）、Ｎα－メチルノルロイシン（ＮＭｅＮｌｅ）、シクロペンチルグリシン（Ｃｐｇ）、シクロヘキシルグリシン（Ｃｈｇ）、アセチルアルギニン（アセチルアルグ）、α，β－ジアミノプロピオン酸（Ｄｐｒ）、α，γ－ジアミノ酪酸（Ｄａｂ）、ジアミノプロピオン酸（Ｄａｐ）、シクロヘキシルアラニン（Ｃｈａ）、４－メチル－フェニルアラニン（ＭｅＰｈｅ）、β，β－ジフェニル－アラニン（ＢｉＰｈＡ）、アミノ酪酸（Ａｂｕ）、４－フェニル－フェニルアラニン（もしくはビフェニルアラニン；４Ｂｉｐ）、α－アミノ－イソ酪酸（Ａｉｂ）、ベータ－アラニン、ベータ－アミノプロピオン酸、ピペリジン酸、アミノカプロン酸（aminocaprioic acid）、アミノヘプタン酸、アミノピメリン酸、デスモシン、ジアミノピメリン酸、Ｎ－エチルグリシン、Ｎ－エチルアスパラギン、ヒドロキシリジン、アロ－ヒドロキシリジン、イソデスモシン、アロ－イソロイシン、Ｎ－メチルグリシン、Ｎ－メチルイソロイシン、Ｎ－メチルバリン、４－ヒドロキシプロリン（Ｈｙｐ）、g-カルボキシグルタメート、e-Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルリジン、e-Ｎ－アセチルリジ

ン、Ｏ‐ホスホセリン、Ｎ‐アセチルセリン、Ｎ‐ホルミルメチオニン、３‐メチルヒスチジン、５‐ヒドロキシリジン、ω‐メチルアルギニン、４‐アミノ‐Ｏ‐フタル酸（４ＡＰＡ）、およびその他の類似のアミノ酸、ならびに具体的に列挙されたもののいずれかの誘導態化された形態が挙げられる。

【００９２】

ＩＩ．　一般的概要

（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と結合する抗原結合タンパク質が本明細書にて提供される。本明細書で開示される抗原結合タンパク質に特有の特性は、これらのタンパク質のアゴニスト性であり、具体的には、ＦＧＦ２１の生体内での効果を模倣する能力、およびＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発する能力である。より注目すべきことには、およびより具体的には、本明細書で開示される抗原結合タンパク質のいくつかは、（１）ＦＧＦ２１レポーターへの結合およびその活性はβ‐クロトーに依存すること；（２）活性はＦＧＦＲ１ｃ／βクロトー複合体に選択的であること；（３）ＦＧＦＲ１ｃ／βクロトーへの結合がＦＧＦ２１様シグナル伝達経路を誘発すること；ならびに（４）以下の細胞ベースアッセイ：（１）実施例５の組換えＦＧＦ２１受容体媒介ルシフェラーゼ‐レポーター細胞アッセイ；（２）実施例５の組換えＦＧＦ２１受容体媒介細胞アッセイにおけるＥＲＫリン酸化；および（３）実施例７でより詳細に述べるヒト脂肪細胞におけるＥＲＫリン酸化、で測定した場合に、効力（ＥＣ５０）は配列番号２の成熟した形態を含む野生型ＦＧＦ２１標準と同等であること、という条件下における実施例５のＥＬＫ‐ルシフェラーゼ‐レポーターアッセイを含むいくつかの生体外細胞ベースアッセイにおいて、ＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発する。開示される抗原結合タンパク質は、従って、ＦＧＦ２１の自然の生物学的機能と一致する作用を生体内で示すことが期待される。この特性により、開示される抗原結合タンパク質は、２型糖尿病、肥満症、脂質異常症、ＮＡＳＨ、循環器疾患、メタボリックシンドロームなどの代謝疾患の治療に、およびＦＧＦ２１の生体内での効果を模倣もしくは増大することが望ましい概していかなる疾患または病状の治療にも有効である治療薬となる。

【００９３】

本開示のいくつかの実施形態では、提供される抗原結合タンパク質は、１つ以上の相補性決定領域（ＣＤＲ）が埋め込まれ、および／または連結されてよいポリペプチドを含んでよい。そのような抗原結合タンパク質において、ＣＤＲは、「フレームワーク」領域に埋め込まれてよく、これは、１もしくは複数のＣＤＲの適切な抗原結合特性が得られるように１もしくは複数のＣＤＲを配向させる。一般的に、提供されるそのような抗原結合タンパク質は、ＦＧＦＲ１ｃとβクロトーとの間の相互作用を促進または強化することができ、実質的にＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発することができる。

【００９４】

本明細書で述べる特定の抗原結合タンパク質は、抗体であるか、または抗体から得られるものである。特定の実施形態では、抗原結合タンパク質のポリペプチド構造は、モノクローナル抗体、二特異性抗体、ミニ抗体（minibodies）、ドメイン抗体、合成抗体（本明細書にて「抗体模倣体」と称する場合がある）、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、抗体融合体（本明細書にて「抗体接合体」と称する場合がある）、半抗体、およびこれらの断片を含むがこれらに限定されない抗体に基づくものである。種々の構造を、本明細書にて以下でさらに述べる。

【００９５】

本明細書で提供される抗原結合タンパク質は、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体へ、特に（ｉ）ヒトβ‐クロトー；（ｉｉ）ヒトＦＧＦＲ１ｃ、ヒトＦＧＦＲ２ｃ、ヒトＦＧＦＲ３ｃ、もしくはヒトＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）ヒトβ‐クロ

トー、ならびにヒトＦＧＦＲ１ｃ、ヒトＦＧＦＲ２ｃ、ヒトＦＧＦＲ３ｃ、およびヒトＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体へ結合することが実証された。本明細書で提示される実施例において記述され、示されるように、ウェスタンブロットの結果に基づいて、市販の抗β‐クロトーまたは抗ＦＧＦＲ１ｃ抗体は、変性されたβ‐クロトーまたはＦＧＦＲ１ｃへ結合するが、一方、抗原結合タンパク質（アゴニスト抗体）は結合しない。逆に、提供されるＦＡＣＳの結果に基づいて、提供される抗原結合タンパク質は、細胞表面上にてＦＧＦＲ１ｃおよびβ‐クロトーの自然の構造を認識するが、一方、市販の抗体は認識しない。実施例９を参照されたい。従って、提供される抗原結合タンパク質は、ＦＧＦ２１の自然の生体内における生物学的活性を模倣するものである。そのため、本明細書で提供される抗原結合タンパク質は、ＦＧＦ２１様シグナル伝達活性を活性化する能力を有する。特に、開示される抗原結合タンパク質は、例えば２型糖尿病、肥満症、脂質異常症、ＮＡＳＨ、循環器疾患、およびメタボリックシンドロームなどの病状において、生体内での以下の活性の１つ以上を有することができる：ＦＧＦ２１様シグナル伝達経路の誘発、血中グルコースレベルの低下、循環脂質レベルの低下、代謝パラメータの改善、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、β‐クロトー、およびＦＧＦ２１の三元複合体の形成によって生体内で誘発されるその他の生理学的効果。

【００９６】

本明細書で開示される、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体へ特異的に結合する抗原結合タンパク質は、種々の有用性を有する。例えば、抗原結合タンパク質のいくつかは、特異的結合アッセイ、以下の開示されるタンパク質のヒト形態を含む（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体のアフィニティ精製、ならびにＦＧＦ２１様シグナル伝達活性のその他のアゴニストの特定のためのスクリーニングアッセイにおいて有用である。

【００９７】

本明細書で開示される、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する抗原結合タンパク質は、本明細書にて説明されるように、種々の治療用途に用いることができる。例えば、特定の抗原結合タンパク質は、２型糖尿病、肥満症、脂質異常症、ＮＡＳＨ、循環器疾患、およびメタボリックシンドロームの軽減、緩和、または治療など、患者におけるＦＧＦ２１様シグナル伝達プロセスに関連する病状を治療するために有用である。抗原結合タンパク質の他の使用としては、例えば、β‐クロトー、ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、ＦＧＦＲ４、もしくはＦＧＦ２１に関連する疾患または病状の診断、およびこれらの分子の存在もしくは非存在を判定するためのスクリーニングアッセイが挙げられる。本明細書で述べる抗原結合タンパク質のいくつかは、ＦＧＦ２１様シグナル伝達活性の低下に関連する病状、症状、および／または病態の治療に有用であり得る。代表的な病状としては、これらに限定されないが、糖尿病、肥満症、ＮＡＳＨ、および脂質異常症が挙げられる。

【００９８】

ＦＧＦ２１

本明細書で開示される抗原結合タンパク質は、本明細書で明らかにされるように、ＦＧＦ２１媒介シグナル伝達を誘発する。生体内において、ＦＧＦ２１の成熟した形態が、この分子の活性形態である。完全長ＦＧＦ２１をコードするヌクレオチド配列が提供され；シグナル配列をコードするヌクレオチドには下線が付されている。

ＡＴＧ	ＧＡＣ	ＴＣＧ	ＧＡＣ	ＧＡＧ	ＡＣＣ	ＧＧＧ	ＴＴＣ	ＧＡＧ	ＣＡＣ
ＴＣＡ	ＧＧＡ	ＣＴＧ	ＴＧＧ	ＧＴＴ	ＴＣＴ	ＧＴＧ	ＣＴＧ	ＧＣＴ	ＧＧＴ

CTT CTG CTG GGA GCC TGC CAG GCA CAC CCC
ATC CCT GAC TCC AGT CCT CTC CTG CAA TTC
GGG GGC CAA GTC CGG CAG CGG TAC CTC TAC
ACA GAT GAT GCC CAG CAG ACA GAA GCC CAC
CTG GAG ATC AGG GAG GAT GGG ACG GTG GGG
GGC GCT GCT GAC CAG AGC CCC GAA AGT CTC
CTG CAG CTG AAA GCC TTG AAG CCG GGA GTT
ATT CAA ATC TTG GGA GTC AAG ACA TCC AGG
TTC CTG TGC CAG CGG CCA GAT GGG GCC CTG
TAT GGA TCG CTC CAC TTT GAC CCT GAG GCC
TGC AGC TTC CGG GAG CTG CTT CTT GAG GAC
GGA TAC AAT GTT TAC CAG TCC GAA GCC CAC
GGC CTC CCG CTG CAC CTG CCA GGG AAC AAG
TCC CCA CAC CGG GAC CCT GCA CCC CGA GGA
CCA GCT CGC TTC CTG CCA CTA CCA GGC CTG
CCC CCC GCA CCC CCG GAG CCA CCC GGA ATC
CTG GCC CCC CAG CCC CCC GAT GTG GGC TCC
TCG GAC CCT CTG AGC ATG GTG GGA CCT TCC
CAG GGC CGA AGC CCC AGC TAC GCT TCC TGA

（配列番号１）

【００９９】

完全長ＦＧＦ２１のアミノ酸配列が提供され；シグナル配列を構成するアミノ酸には下線が付されている：

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

【０１００】

ＦＧＦＲ１ｃ

本明細書にて開示される抗原結合タンパク質は、β‐クロトーと会合する場合、ＦＧＦＲ１ｃへ、特にヒトＦＧＦＲ１ｃへ結合する。ヒトＦＧＦＲ１ｃをコードするヌクレオチド配列（ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＮＭ＿０２３１１０）が提供される：

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGG
TCACAGCCACACTCTGCACCGCTAGGCCGTCCCCGACCTT
GCCTGAACAAGCCCAGCCCTGGGGAGCCCCTGTGGAAGTG
GAGTCCTTCCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTC
GCTGTCGGCTGCGGGACGATGTGCAGAGCATCAACTGGCT
GCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCG
CAGACTCCGGCCTCTATGCTTGCGTAACCAGCAGCCCCTC
GGGCAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGACT
CCTCTTCAGAGGAGAAAGAAACAGATAACACCAAACCAAA

CCGTATGCCCGTAGCTCCATATTGGACATCACCAGAAAAG
ATGGAAAAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAG
TGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGGACACCAAACCCAAC
ACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGAC
CACAGAATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGA
GCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCCTCTGACAAGGGCAA
CTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAAC
CACACATACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTCACC
GGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCCCGCCAACAAAACAGT
GGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTAC
AGTGACCCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCG
AGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCAGACAACCTGCCTTA
TGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGAC
AAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTG
AGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTGGCGGGTAACTCTAT
CGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAA
GCCCTGGAAGAGAGGCCGGCAGTGATGACCTCGCCCCTGT
ACCTGGAGATCATCATCTATTGCACAGGGGCCTTCCTCAT
CTCCTGCATGGTGGGGTCGGTCATCGTCTACAAGATGAAG
AGTGGTACCAAGAAGAGTGACTTCCACAGCCAGATGGCTG
TGCACAAGCTGGCCAAGAGCATCCCTCTGCGCAGACAGGT
AACAGTGTCTGCTGACTCCAGTGCATCCATGAACTCTGGG
GTTCTTCTGGTTCGGCCATCACGGCTCTCCTCCAGTGGGA
CTCCCATGCTAGCAGGGGTCTCTGAGTATGAGCTTCCCGA
AGACCCTCGCTGGGAGCTGCCTCGGGACAGACTGGTCTTA
GGCAAACCCCTGGGAGAGGGCTGCTTTGGGCAGGTGGTGT
TGGCAGAGGCTATCGGGCTGGACAAGGACAAACCCAACCG
TGTGACCAAAGTGGCTGTGAAGATGTTGAAGTCGGACGCA
ACAGAGAAAGACTTGTCAGACCTGATCTCAGAAATGGAGA
TGATGAAGATGATCGGGAAGCATAAGAATATCATCAACCT
GCTGGGGGCCTGCACGCAGGATGGTCCCTTGTATGTCATC
GTGGAGTATGCCTCCAAGGGCAACCTGCGGGAGTACCTGC
AGGCCCGGAGGCCCCCAGGGCTGGAATACTGCTACAACCC
CAGCCACAACCCCAGAGGAGCAGCTCTCCTCCAAGGACCTG
GTGTCCTGCGCCTACCAGGTGGCCCGAGGCATGGAGTATC
TGGCCTCCAAGAAGTGCATACACCGAGACCTGGCAGCCAG
GAATGTCCTGGTGACAGAGGACAATGTGATGAAGATAGCA
GACTTTGGCCTCGCACGGGACATTCACCACATCGACTACT
ATAAAAAGACAACCAACGGCCGACTGCCTGTGAAGTGGAT
GGCACCCGAGGCATTATTTGACCGGATCTACACCCACCAG
AGTGATGTGTGGTCTTTCGGGGTGCTCCTGTGGGAGATCT
TCACTCTGGGCGGCTCCCCATACCCCGGTGTGCCTGTGGA
GGAACTTTTCAAGCTGCTGAAGGAGGGTCACCGCATGGAC
AAGCCCAGTAACTGCACCAACGAGCTGTACATGATGATGC
GGGACTGCTGGCATGCAGTGCCCTCACAGAGACCCACCTT
CAAGCAGCTGGTGGAAGACCTGGACCGCATCGTGGCCTTG
ACCTCCAACCAGGAGTACCTGGACCTGTCCATGCCCCTGG
ACCAGTACTCCCCCAGCTTTCCCGACACCCGGAGCTCTAC
GTGCTCCTCAGGGGAGGATTCCGTCTTCTCTCATGAGCCG
CTGCCCGAGGAGCCCTGCCTGCCCCGACACCCAGCCCAGC

10 20 30 40 50

ＴＴＧＣＣＡＡＴＧＧＣＧＧＡＣＴＣＡＡＡＣＧＣＣＧＣＴＧＡ　（配列番号３）

【０１０１】

ヒトＦＧＦＲ１ｃのアミノ酸配列（ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＮＰ＿０７５５９８）が提供される：

ＭＷＳＷＫＣＬＬＦＷＡＶＬＶＴＡＴＬＣＴＡＲＰＳＰＴＬＰＥＱＡＱＰＷＧＡＰＶＥＶ
ＥＳＦＬＶＨＰＧＤＬＬＱＬＲＣＲＬＲＤＤＶＱＳＩＮＷＬＲＤＧＶＱＬＡＥＳＮＲＴＲ
ＩＴＧＥＥＶＥＶＱＤＳＶＰＡＤＳＧＬＹＡＣＶＴＳＳＰＳＧＳＤＴＴＹＦＳＶＮＶＳＤ
ＡＬＰＳＳＥＤＤＤＤＤＤＤＳＳＳＥＥＫＥＴＤＮＴＫＰＮＲＭＰＶＡＰＹＷＴＳＰＥＫ
ＭＥＫＫＬＨＡＶＰＡＡＫＴＶＫＦＫＣＰＳＳＧＴＰＮＰＴＬＲＷＬＫＮＧＫＥＦＫＰＤ
ＨＲＩＧＧＹＫＶＲＹＡＴＷＳＩＩＭＤＳＶＶＰＳＤＫＧＮＹＴＣＩＶＥＮＥＹＧＳＩＮ
ＨＴＹＱＬＤＶＶＥＲＳＰＨＲＰＩＬＱＡＧＬＰＡＮＫＴＶＡＬＧＳＮＶＥＦＭＣＫＶＹ
ＳＤＰＱＰＨＩＱＷＬＫＨＩＥＶＮＧＳＫＩＧＰＤＮＬＰＹＶＱＩＬＫＴＡＧＶＮＴＴＤ
ＫＥＭＥＶＬＨＬＲＮＶＳＦＥＤＡＧＥＹＴＣＬＡＧＮＳＩＧＬＳＨＨＳＡＷＬＴＶＬＥ
ＡＬＥＥＲＰＡＶＭＴＳＰＬＹＬＥＩＩＩＹＣＴＧＡＦＬＩＳＣＭＶＧＳＶＩＶＹＫＭＫ
ＳＧＴＫＫＳＤＦＨＳＱＭＡＶＨＫＬＡＫＳＩＰＬＲＲＱＶＴＶＳＡＤＳＳＡＳＭＮＳＧ
ＶＬＬＶＲＰＳＲＬＳＳＳＧＴＰＭＬＡＧＶＳＥＹＥＬＰＥＤＰＲＷＥＬＰＲＤＲＬＶＬ
ＧＫＰＬＧＥＧＣＦＧＱＶＶＬＡＥＡＩＧＬＤＫＤＫＰＮＲＶＴＫＶＡＶＫＭＬＫＳＤＡ
ＴＥＫＤＬＳＤＬＩＳＥＭＥＭＭＫＭＩＧＫＨＫＮＩＩＮＬＬＧＡＣＴＱＤＧＰＬＹＶＩ
ＶＥＹＡＳＫＧＮＬＲＥＹＬＱＡＲＲＰＰＧＬＥＹＣＹＮＰＳＨＮＰＥＥＱＬＳＳＫＤＬ
ＶＳＣＡＹＱＶＡＲＧＭＥＹＬＡＳＫＫＣＩＨＲＤＬＡＡＲＮＶＬＶＴＥＤＮＶＭＫＩＡ
ＤＦＧＬＡＲＤＩＨＨＩＤＹＹＫＫＴＴＮＧＲＬＰＶＫＷＭＡＰＥＡＬＦＤＲＩＹＴＨＱ
ＳＤＶＷＳＦＧＶＬＬＷＥＩＦＴＬＧＧＳＰＹＰＧＶＰＶＥＥＬＦＫＬＬＫＥＧＨＲＭＤ
ＫＰＳＮＣＴＮＥＬＹＭＭＭＲＤＣＷＨＡＶＰＳＱＲＰＴＦＫＱＬＶＥＤＬＤＲＩＶＡＬ
ＴＳＮＱＥＹＬＤＬＳＭＰＬＤＱＹＳＰＳＦＰＤＴＲＳＳＴＣＳＳＧＥＤＳＶＦＳＨＥＰ
ＬＰＥＥＰＣＬＰＲＨＰＡＱＬＡＮＧＧＬＫＲＲ　（配列番号４）

【０１０２】

本明細書で述べる抗原結合タンパク質は、ＦＧＦＲ１ｃの細胞外部分と結合する。ＦＧＦＲ１ｃの細胞外領域の例は：

ＭＷＳＷＫＣＬＬＦＷＡＶＬＶＴＡＴＬＣＴＡＲＰＳＰＴＬＰＥＱＡＱＰＷＧＡＰＶＥＶ
ＥＳＦＬＶＨＰＧＤＬＬＱＬＲＣＲＬＲＤＤＶＱＳＩＮＷＬＲＤＧＶＱＬＡＥＳＮＲＴＲ
ＩＴＧＥＥＶＥＶＱＤＳＶＰＡＤＳＧＬＹＡＣＶＴＳＳＰＳＧＳＤＴＴＹＦＳＶＮＶＳＤ
ＡＬＰＳＳＥＤＤＤＤＤＤＤＳＳＳＥＥＫＥＴＤＮＴＫＰＮＲＭＰＶＡＰＹＷＴＳＰＥＫ
ＭＥＫＫＬＨＡＶＰＡＡＫＴＶＫＦＫＣＰＳＳＧＴＰＮＰＴＬＲＷＬＫＮＧＫＥＦＫＰＤ
ＨＲＩＧＧＹＫＶＲＹＡＴＷＳＩＩＭＤＳＶＶＰＳＤＫＧＮＹＴＣＩＶＥＮＥＹＧＳＩＮ
ＨＴＹＱＬＤＶＶＥＲＳＰＨＲＰＩＬＱＡＧＬＰＡＮＫＴＶＡＬＧＳＮＶＥＦＭＣＫＶＹ
ＳＤＰＱＰＨＩＱＷＬＫＨＩＥＶＮＧＳＫＩＧＰＤＮＬＰＹＶＱＩＬＫＴＡＧＶＮＴＴＤ
ＫＥＭＥＶＬＨＬＲＮＶＳＦＥＤＡＧＥＹＴＣＬＡＧＮＳＩＧＬＳＨＨＳＡＷＬＴＶＬＥ
ＡＬＥＥＲＰＡＶＭＴＳＰＬＹ　（配列番号５）

である。

【０１０３】

本明細書で述べるように、ＦＧＦＲ１ｃタンパク質は、断片も含んでよい。本明細書で用いられる場合、これらの用語は、交換可能に用いられ、β‐クロトーおよびＦＧＦ２１と会合することでＦＧＦ２１様シグナル伝達活性を誘発する受容体、特に断りのない限り、特にヒト受容体を意味する。

【０１０４】

ＦＧＦＲ１ｃの用語はまた、ＦＧＦＲ１ｃアミノ酸配列の翻訳後修飾も含み、例えば、Ｎ‐結合型グリコシル化部位が考えられる。従って、抗原結合タンパク質は、１つ以上の位置でグリコシル化されたタンパク質へ結合するか、またはそれから作製することができる。

【０１０５】

β‐クロトー

本明細書で開示される抗原結合タンパク質は、β‐クロトーへ、特にヒトβ‐クロトーへ結合する。ヒトβ‐クロトーをコードするヌクレオチド配列（ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＮＭ＿１７５７３７）が提供される：

ＡＴＧＡＡＧＣＣＡＧＧＣＴＧＴＧＣＧＧＣＡＧＧＡＴＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＴＧＡＡＴ
ＧＧＡＴＴＴＴＣＴＴＣＡＧＣＡＣＴＧＡＴＧＡＡＡＴＡＡＣＣＡＣＡＣＧＣＴＡＴＡＧ
ＧＡＡＴＡＣＡＡＴＧＴＣＣＡＡＣＧＧＧＧＧＧＡＴＴＧＣＡＡＡＧＡＴＣＴＧＴＣＡＴＣ
ＣＴＧＴＣＡＧＣＡＣＴＴＡＴＴＣＴＧＣＴＡＣＧＡＧＣＴＧＴＴＡＣＴＧＧＡＴＴＣＴ
ＣＴＧＧＡＧＡＴＧＧＡＡＧＡＧＣＴＡＴＡＴＧＧＴＣＴＡＡＡＡＡＴＣＣＴＡＡＴＴＴ
ＴＡＣＴＣＣＧＧＴＡＡＡＴＧＡＡＡＧＴＣＡＧＣＴＧＴＴＴＣＴＣＴＡＴＧＡＣＡＣＴ
ＴＴＣＣＣＴＡＡＡＡＡＣＴＴＴＴＴＣＴＧＧＧＧＴＡＴＴＧＧＧＡＣＴＧＧＡＧＣＡＴ
ＴＧＣＡＡＧＴＧＧＡＡＧＧＧＧＡＧＴＴＧＧＡＡＧＡＡＧＧＡＴＧＧＡＡＡＡＧＧＡＣＣ
ＴＴＣＴＡＴＡＴＧＧＧＡＴＣＡＴＴＴＣＡＴＣＣＡＣＡＣＡＣＡＣＣＴＴＡＡＡＡＡＴ
ＧＴＣＡＧＣＡＧＣＡＣＧＡＡＴＧＧＴＴＣＣＡＧＴＧＡＣＡＧＴＴＡＴＡＴＴＴＴＴＣ
ＴＧＧＡＡＡＡＡＧＡＣＴＴＡＴＣＡＧＣＣＣＴＧＧＡＴＴＴＴＡＴＡＧＧＡＧＴＴＴＣ
ＴＴＴＴＴＡＴＣＡＡＴＴＴＴＣＡＡＴＴＴＣＣＴＧＧＣＣＡＡＧＧＣＴＴＴＴＣＣＣＣ
ＧＡＴＧＧＡＡＴＡＧＴＡＡＣＡＧＴＴＧＣＣＡＡＣＧＣＡＡＡＡＧＧＴＣＴＧＣＡＧＴ
ＡＣＴＡＣＡＧＴＡＣＴＣＴＴＣＴＧＧＡＣＧＣＴＣＴＡＧＴＧＣＴＴＡＧＡＡＡＣＡＴ
ＴＧＡＡＣＣＴＡＴＡＧＴＴＡＣＴＴＴＡＴＡＣＣＡＣＴＧＧＧＡＴＴＴＧＣＣＴＴＴＧ
ＧＣＡＣＴＡＣＡＡＧＡＡＡＡＡＴＡＴＧＧＧＧＧＧＧＴＧＧＡＡＡＡＡＴＧＡＴＡＣＣＡ
ＴＡＡＴＡＧＡＴＡＴＣＴＴＣＡＡＴＧＡＣＴＡＴＧＣＣＡＣＡＴＡＣＴＧＴＴＴＣＣＡ
ＧＡＴＧＴＴＴＧＧＧＧＡＣＣＧＴＧＴＣＡＡＡＴＡＴＴＧＧＡＴＴＡＣＡＡＴＴＣＡＣ
ＡＡＣＣＣＡＴＡＴＣＴＡＧＴＧＧＣＴＴＧＧＣＡＴＧＧＧＴＡＴＧＧＧＡＣＡＧＧＴＡ
ＴＧＣＡＴＧＣＣＣＣＴＧＧＡＧＡＧＡＡＧＧＧＡＡＡＴＴＴＡＧＣＡＧＣＴＧＴＣＴＡ
ＣＡＣＴＧＴＧＧＧＡＣＡＣＡＡＣＴＴＧＡＴＣＡＡＧＧＣＴＣＡＣＴＣＧＡＡＡＧＴＴ
ＴＧＧＣＡＴＡＡＣＴＡＣＡＡＣＡＣＡＣＡＴＴＴＣＣＧＣＣＣＡＣＡＴＣＡＧＡＡＧＧ
ＧＴＴＧＧＴＴＡＴＣＧＡＴＣＡＣＧＴＴＧＧＧＡＴＣＴＣＡＴＴＧＧＡＴＣＧＡＧＣＣ
ＡＡＡＣＣＧＧＧＴＣＧＧＡＡＡＡＡＣＡＣＧＡＴＧＧＡＴＡＴＡＴＴＣＡＡＡＴＧＴＣＡＡ
ＣＡＡＴＣＣＡＴＧＧＴＴＴＣＴＧＴＧＣＴＴＧＧＡＴＧＧＴＴＴＧＣＣＡＡＣＣＣＴＡ
ＴＣＣＡＴＧＧＧＧＡＴＧＧＣＧＡＣＴＡＴＣＣＡＧＡＧＧＧＧＡＴＧＡＧＡＡＡＧＡＡ
ＧＴＴＧＴＴＣＴＣＣＧＴＴＣＴＡＣＣＣＡＴＴＴＴＣＴＣＴＧＡＡＧＣＡＧＡＧＡＡＧ
ＣＡＴＧＡＧＡＴＧＡＧＡＧＧＣＡＣＡＧＣＴＧＡＴＴＴＣＴＴＴＧＣＣＴＴＴＴＣＴＴ
ＴＴＧＧＡＣＣＣＡＡＣＡＡＣＴＴＣＡＡＧＣＣＣＣＴＡＡＡＣＡＣＣＡＴＧＧＣＴＡＡ
ＡＡＴＧＧＧＡＣＡＡＡＡＴＧＴＴＴＣＡＣＴＴＡＡＴＴＴＡＡＧＡＧＡＡＧＣＧＣＴＧ
ＡＡＣＴＧＧＡＴＴＡＡＡＣＴＧＧＡＡＴＡＣＡＡＣＡＡＣＣＣＴＣＧＡＡＴＣＴＴＧＡ
ＴＴＧＣＴＧＡＧＡＡＴＧＧＣＴＧＧＴＴＣＡＣＡＧＡＣＡＧＴＣＧＴＧＴＧＡＡＡＡＣ
ＡＧＡＡＧＡＣＡＣＣＡＣＧＧＣＣＡＴＣＴＡＣＡＴＧＡＴＧＡＡＧＡＡＴＴＴＣＣＴＣ
ＡＧＣＣＡＧＧＴＧＣＴＴＣＡＡＧＣＡＡＴＡＡＧＧＴＴＡＧＡＴＧＡＡＡＴＡＣＧＡＧ
ＴＧＴＴＴＧＧＴＴＡＴＡＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＴＣＴＣＣＴＧＧＡＴＧＧＣＴＴＴＧＡ
ＡＴＧＧＣＡＧＧＡＴＧＣＴＴＡＣＡＣＣＡＴＣＣＧＣＣＧＡＧＧＡＴＴＡＴＴＴＴＡＴ
ＧＴＧＧＡＴＴＴＴＡＡＣＡＧＴＡＡＡＣＡＧＡＡＡＧＡＧＣＧＧＡＡＡＣＣＴＡＡＧＴ
ＣＴＴＣＡＧＣＡＣＡＣＴＡＣＴＡＣＡＡＡＣＡＧＡＴＣＡＴＡＣＧＡＧＡＡＡＡＴＧＧ
ＴＴＴＴＴＣＴＴＴＡＡＡＡＧＡＧＴＣＣＡＣＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧ
ＴＴＴＣＣＣＴＧＴＧＡＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＧＧＴＧＴＣＡＣＴＧＡＡＴＣＴＧＴＴＣ
ＴＴＡＡＧＣＣＣＧＡＧＴＣＴＧＴＧＧＣＴＴＣＧＴＣＣＣＣＡＣＡＧＴＴＣＡＧＣＧＡ
ＴＣＣＴＣＡＴＣＴＧＴＡＣＧＴＧＴＧＧＡＡＣＧＣＣＡＣＴＧＧＣＡＡＣＡＧＡＣＴＧ
ＴＴＧＣＡＣＣＧＡＧＴＧＧＡＡＧＧＧＧＴＧＡＧＧＣＴＧＡＡＡＡＣＡＣＧＡＣＣＣＧ
ＣＴＣＡＡＴＧＣＡＣＡＧＡＴＴＴＴＧＴＡＡＡＣＡＴＣＡＡＡＡＡＡＡＣＡＡＣＴＴＧＡ
ＧＡＴＧＴＴＧＧＣＡＡＧＡＡＴＧＡＡＡＧＴＣＡＣＣＣＡＣＴＡＣＣＧＧＴＴＴＧＣＴ
ＣＴＧＧＡＴＴＧＧＧＣＣＴＣＧＧＴＣＣＴＴＣＣＣＡＣＴＧＧＣＡＡＣＣＴＧＴＣＣＧ

CGGTGAACCGACAGGCCCTGAGGTACTACAGGTGCGTGGT
CAGTGAGGGGCTGAAGCTTGGCATCTCCGCGATGGTCACC
CTGTATTATCCGACCCACGCCCACCTAGGCCTCCCCGAGC
CTCTGTTGCATGCCGACGGGTGGCTGAACCCATCGACGGC
CGAGGCCTTCCAGGCCTACGCTGGGCTGTGCTTCCAGGAG
CTGGGGGACCTGGTGAAGCTCTGGATCACCATCAACGAGC
CTAACCGGCTAAGTGACATCTACAACCGCTCTGGCAACGA
CACCTACGGGGCGGCGCACAACCTGCTGGTGGCCCACGCC
CTGGCCTGGCGCCTCTACGACCGGCAGTTCAGGCCCTCAC
AGCGCGGGGCCGTGTCGCTGTCGCTGCACGCGGACTGGGC
GGAACCCGCCAACCCCTATGCTGACTCGCACTGGAGGGCG
GCCGAGCGCTTCCTGCAGTTCGAGATCGCCTGGTTCGCCG
AGCCGCTCTTCAAGACCGGGGACTACCCCGCGGCCATGAG
GGAATACATTGCCTCCAAGCACCGACGGGGGCTTTCCAGC
TCGGCCCTGCCGCGCCTCACCGAGGCCGAAAGGAGGCTGC
TCAAGGGCACGGTCGACTTCTGCGCGCTCAACCACTTCAC
CACTAGGTTCGTGATGCACGAGCAGCTGGCCGGCAGCCGC
TACGACTCGGACAGGGACATCCAGTTTCTGCAGGACATCA
CCCGCCTGAGCTCCCCCACGCGCCTGGCTGTGATTCCCTG
GGGGGTGCGCAAGCTGCTGCGGTGGGTCCGGAGGAACTAC
GGCGACATGGACATTTACATCACCGCCAGTGGCATCGACG
ACCAGGCTCTGGAGGATGACCGGCTCCGGAAGTACTACCT
AGGGAAGTACCTTCAGGAGGTGCTGAAAGCATACCTGATT
GATAAAGTCAGAATCAAAGGCTATTATGCATTCAAACTGG
CTGAAGAGAAATCTAAACCCAGATTTGGATTCTTCACATC
TGATTTTAAAGCTAAATCCTCAATACAATTTTACAACAAA
GTGATCAGCAGCAGGGGCTTCCCTTTTGAGAACAGTAGTT
CTAGATGCAGTCAGACCCAAGAAAATACAGAGTGCACTGT
CTGCTTATTCCTTGTGCAGAAGAAACCACTGATATTCCTG
GGTTGTTGCTTCTTCTCCACCCTGGTTCTACTCTTATCAA
TTGCCATTTTTCAAAGGCAGAAGAGAAGAAAGTTTTGGAA
AGCAAAAAACTTACAACACATACCATTAAAGAAAGGCAAG
AGAGTTGTTAGCTAA （配列番号６）

【０１０６】

完全長ヒトβ‐クロトーのアミノ酸配列（ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＮＰ＿７８３８６４）が提供される：

MKPGCAAGSPGNEWIFFSTDEITTRYRNTMSNGGLQRSVI
LSALILLRAVTGFSGDGRAIWSKNPNFTPVNESQLFLYDT
FPKNFFWGIGTGALQVEGSWKKDGKGPSIWDHFIHTHLKN
VSSTNGSSDSYIFLEKDLSALDFIGVSFYQFSISWPRLFP
DGIVTVANAKGLQYYSTLLDALVLRNIEPIVTLYHWDLPL
ALQEKYGGWKNDTIIDIFNDYATYCFQMFGDRVKYWITIH
NPYLVAWHGYGTGMHAPGEKGNLAAVYTVGHNLIKAHSKV
WHNYNTHFRPHQKGWLSITLGSHWIEPNRSENTMDIFKCQ
QSMVSVLGWFANPIHGDGDYPEGMRKKLFSVLPIFSEAEK
HEMRGTADFFAFSFGPNNFKPLNTMAKMGQNVSLNLREAL
NWIKLEYNNPRILIAENGWFTDSRVKTEDTTAIYMMKNFL
SQVLQAIRLDEIRVFGYTAWSLLDGFEWQDAYTIRRGLFY
VDFNSKQKERKPKSSAHYYKQIIRENGFSLKESTPDVQGQ
FPCDFSWGVTESVLKPESVASSPQFSDPHLYVWNATGNRL

ＬＨＲＶＥＧＶＲＬＫＴＲＰＡＱＣＴＤＦＶＮＩＫＫＱＬＥＭＬＡＲＭＫＶＴＨＹＲＦＡ
ＬＤＷＡＳＶＬＰＴＧＮＬＳＡＶＮＲＱＡＬＲＹＹＲＣＶＶＳＥＧＬＫＬＧＩＳＡＭＶＴ
ＬＹＹＰＴＨＡＨＬＧＬＰＥＰＬＬＨＡＤＧＷＬＮＰＳＴＡＥＡＦＱＡＹＡＧＬＣＦＱＥ
ＬＧＤＬＶＫＬＷＩＴＩＮＥＰＮＲＬＳＤＩＹＮＲＳＧＮＤＴＹＧＡＡＨＮＬＬＶＡＨＡ
ＬＡＷＲＬＹＤＲＱＦＲＰＳＱＲＧＡＶＳＬＳＬＨＡＤＷＡＥＰＡＮＰＹＡＤＳＨＷＲＡ
ＡＥＲＦＬＱＦＥＩＡＷＦＡＥＰＬＦＫＴＧＤＹＰＡＡＭＲＥＹＩＡＳＫＨＲＲＧＬＳＳ
ＳＡＬＰＲＬＴＥＡＥＲＲＬＬＫＧＴＶＤＦＣＡＬＮＨＦＴＴＲＦＶＭＨＥＱＬＡＧＳＲ
ＹＤＳＤＲＤＩＱＦＬＱＤＩＴＲＬＳＳＰＴＲＬＡＶＩＰＷＧＶＲＫＬＬＲＷＶＲＲＮＹ
ＧＤＭＤＩＹＩＴＡＳＧＩＤＤＱＡＬＥＤＤＲＬＲＫＹＹＬＧＫＹＬＱＥＶＬＫＡＹＬＩ
ＤＫＶＲＩＫＧＹＹＡＦＫＬＡＥＥＫＳＫＰＲＦＧＦＦＴＳＤＦＫＡＫＳＳＩＱＦＹＮＫ
ＶＩＳＳＲＧＦＰＦＥＮＳＳＳＲＣＳＱＴＱＥＮＴＥＣＴＶＣＬＦＬＶＱＫＫＰＬＩＦＬ
ＧＣＣＦＦＳＴＬＶＬＬＬＳＩＡＩＦＱＲＱＫＲＲＫＦＷＫＡＫＮＬＱＨＩＰＬＫＫＧＫ
ＲＶＶＳ　（配列番号７）

【０１０７】

本明細書で述べる抗原結合タンパク質は、β‐クロトーの細胞外部分と結合する。β‐クロトーの細胞外領域の例は：

ＭＫＰＧＣＡＡＧＳＰＧＮＥＷＩＦＦＳＴＤＥＩＴＴＲＹＲＮＴＭＳＮＧＧＬＱＲＳＶＩ
ＬＳＡＬＩＬＬＲＡＶＴＧＦＳＧＤＧＲＡＩＷＳＫＮＰＮＦＴＰＶＮＥＳＱＬＦＬＹＤＴ
ＦＰＫＮＦＦＷＧＩＧＴＧＡＬＱＶＥＧＳＷＫＫＤＧＫＧＰＳＩＷＤＨＦＩＨＴＨＬＫＮ
ＶＳＳＴＮＧＳＳＤＳＹＩＦＬＥＫＤＬＳＡＬＤＦＩＧＶＳＦＹＱＦＳＩＳＷＰＲＬＦＰ
ＤＧＩＶＴＶＡＮＡＫＧＬＱＹＹＳＴＬＬＤＡＬＶＬＲＮＩＥＰＩＶＴＬＹＨＷＤＬＰＬ
ＡＬＱＥＫＹＧＧＷＫＮＤＴＩＩＤＩＦＮＤＹＡＴＹＣＦＱＭＦＧＤＲＶＫＹＷＩＴＩＨ
ＮＰＹＬＶＡＷＨＧＹＧＴＧＭＨＡＰＧＥＫＧＮＬＡＡＶＹＴＶＧＨＮＬＩＫＡＨＳＫＶ
ＷＨＮＹＮＴＨＦＲＰＨＱＫＧＷＬＳＩＴＬＧＳＨＷＩＥＰＮＲＳＥＮＴＭＤＩＦＫＣＱ
ＱＳＭＶＳＶＬＧＷＦＡＮＰＩＨＧＤＧＤＹＰＥＧＭＲＫＫＬＦＳＶＬＰＩＦＳＥＡＥＫ
ＨＥＭＲＧＴＡＤＦＦＡＦＳＦＧＰＮＮＦＫＰＬＮＴＭＡＫＭＧＱＮＶＳＬＮＬＲＥＡＬ
ＮＷＩＫＬＥＹＮＮＰＲＩＬＩＡＥＮＧＷＦＴＤＳＲＶＫＴＥＤＴＴＡＩＹＭＭＫＮＦＬ
ＳＱＶＬＱＡＩＲＬＤＥＩＲＶＦＧＹＴＡＷＳＬＬＤＧＦＥＷＱＤＡＹＴＩＲＲＧＬＦＹ
ＶＤＦＮＳＫＱＫＥＲＫＰＫＳＳＡＨＹＹＫＱＩＩＲＥＮＧＦＳＬＫＥＳＴＰＤＶＱＧＱ
ＦＰＣＤＦＳＷＧＶＴＥＳＶＬＫＰＥＳＶＡＳＳＰＱＦＳＤＰＨＬＹＶＷＮＡＴＧＮＲＬ
ＬＨＲＶＥＧＶＲＬＫＴＲＰＡＱＣＴＤＦＶＮＩＫＫＱＬＥＭＬＡＲＭＫＶＴＨＹＲＦＡ
ＬＤＷＡＳＶＬＰＴＧＮＬＳＡＶＮＲＱＡＬＲＹＹＲＣＶＶＳＥＧＬＫＬＧＩＳＡＭＶＴ
ＬＹＹＰＴＨＡＨＬＧＬＰＥＰＬＬＨＡＤＧＷＬＮＰＳＴＡＥＡＦＱＡＹＡＧＬＣＦＱＥ
ＬＧＤＬＶＫＬＷＩＴＩＮＥＰＮＲＬＳＤＩＹＮＲＳＧＮＤＴＹＧＡＡＨＮＬＬＶＡＨＡ
ＬＡＷＲＬＹＤＲＱＦＲＰＳＱＲＧＡＶＳＬＳＬＨＡＤＷＡＥＰＡＮＰＹＡＤＳＨＷＲＡ
ＡＥＲＦＬＱＦＥＩＡＷＦＡＥＰＬＦＫＴＧＤＹＰＡＡＭＲＥＹＩＡＳＫＨＲＲＧＬＳＳ
ＳＡＬＰＲＬＴＥＡＥＲＲＬＬＫＧＴＶＤＦＣＡＬＮＨＦＴＴＲＦＶＭＨＥＱＬＡＧＳＲ
ＹＤＳＤＲＤＩＱＦＬＱＤＩＴＲＬＳＳＰＴＲＬＡＶＩＰＷＧＶＲＫＬＬＲＷＶＲＲＮＹ
ＧＤＭＤＩＹＩＴＡＳＧＩＤＤＱＡＬＥＤＤＲＬＲＫＹＹＬＧＫＹＬＱＥＶＬＫＡＹＬＩ
ＤＫＶＲＩＫＧＹＹＡＦＫＬＡＥＥＫＳＫＰＲＦＧＦＦＴＳＤＦＫＡＫＳＳＩＱＦＹＮＫ
ＶＩＳＳＲＧＦＰＦＥＮＳＳＳＲＣＳＱＴＱＥＮＴＥＣＴＶＣＬＦＬＶＱＫＫＰ
（配列番号８）

である。

【０１０８】

マウスの形態のβ‐クロトー、ならびにその断片および配列は、本明細書で提供される分子の研究および／または構築に有用であり得る。マウスβ‐クロトーをコードするヌクレオチド配列（ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＮＭ＿０３１１８０）が提供される：

ＡＴＧＡＡＧＡＣＡＧＧＣＴＧＴＧＣＡＧＣＡＧＧＧＴＣＴＣＣＧＧＧＧＡＡＴＧＡＡＴ
ＧＧＡＴＴＴＴＣＴＴＣＡＧＣＴＣＴＧＡＴＧＡＡＡＧＡＡＡＣＡＣＡＣＧＣＴＣＴＡＧ
ＧＡＡＡＡＣＡＡＴＧＴＣＣＡＡＣＡＧＧＧＣＡＣＴＧＣＡＡＡＧＡＴＣＴＧＣＣＧＴＧ

CTGTCTGCGTTTGTTCTGCTGCGAGCTGTTACCGGCTTCT
CCGGAGACGGGAAAGCAATATGGGATAAAAAACAGTACGT
GAGTCCGGTAAACCCAAGTCAGCTGTTCCTCTATGACACT
TTCCCTAAAAACTTTTCCTGGGGCGTTGGGACCGGAGCAT
TTCAAGTGGAAGGGAGTTGGAAGACAGATGGAAGAGGACC
CTCGATCTGGGATCGGTACGTCTACTCACACCTGAGAGGT
GTCAACGGGCACAGACAGATCCACTGACAGTTACATCTTTC
TGGAAAAAGACTTGTTGGCTCTGGATTTTTTAGGAGTTTC
TTTTTATCAGTTCTCAATCTCCTGGCCACGGTTGTTTCCC
AATGGAACAGTAGCAGCAGTGAATGCGCAAGGTCTCCGGT
ACTACCGTGCACTTCTGGACTCGCTGGTACTTAGGAATAT
CGAGCCCATTGTTACCTTGTACCATTGGGATTTGCCTCTG
ACGCTCCAGGAAGAATATGGGGGCTGGAAAAATGCAACTA
TGATAGATCTCTTCAACGACTATGCCACATACTGCTTCCA
GACCTTTGGAGACCGTGTCAAATATTGGATTACAATTCAC
AACCCTTACCTTGTTGCTTGGCATGGGTTTGGCACAGGTA
TGCATGCACCAGGAGAGAAGGGAAATTTAACAGCTGTCTA
CACTGTGGGACACAACCTGATCAAGGCACATTCGAAAGTG
TGGCATAACTACGACAAAAACTTCCGCCCTCATCAGAAGG
GTTGGCTCTCCATCACCTTGGGGGTCCCATTGGATAGAGCC
AAACAGAACAGACAACATGGAGGACGTGATCAACTGCCAG
CACTCCATGTCCTCTGTGCTTGGATGGTTCGCCAACCCCA
TCCACGGGGACGGCGACTACCCTGAGTTCATGAAGACGGG
CGCCATGATCCCCGAGTTCTCTGAGGCAGAGAAGGAGGAG
GTGAGGGGCACGGCTGATTTCTTTGCCTTTTTCCTTCGGGC
CCAACAACTTCAGGCCCTCAAACACCGTGGTGAAAATGGG
ACAAAATGTATCACTCAACTTAAGGCAGGTGCTGAACTGG
ATTAAACTGGAATACGATGACCCTCAAATCTTGATTTCGG
AGAACGGCTGGTTCACAGATAGCTATATAAAGACAGAGGA
CACCACGGCCATCTACATGATGAAGAATTTCCTAAACCAG
GTTCTTCAAGCAATAAAATTTGATGAAATCCGCGTGTTTG
GTTATACGGCCTGGACTCTCCTGGATGGCTTTGAGTGGCA
GGATGCCTATACGACCCGACGAGGGCTGTTTTATGTGGAC
TTTAACAGTGAGCAGAAAGAGAGGAAACCCAAGTCCTCGG
CTCATTACTACAAGCAGATCATACAAGACAACGGCTTCCC
TTTGAAAGAGTCCACGCCAGACATGAAGGGTCGGTTCCCC
TGTGATTTCTCTTGGGGAGTCACTGAGTCTGTTCTTAAGC
CCGAGTTTACGGTCTCCCTCCCCGCAGTTTACCGATCCTCA
CCTGTATGTGTGGAATGTCACTGGCAACAGATTGCTCTAC
CGAGTGGAAGGGGTAAGGCTGAAAACAAGACCATCCCAGT
GCACAGATTATGTGAGCATCAAAAAACGAGTTGAAATGTT
GGCAAAAATGAAAGTCACCCACTACCAGTTTGCTCTGGAC
TGGACCTCTATCCTTCCCACTGGCAATCTGTCCAAAGTTA
ACAGACAAGTGTTAAGGTACTATAGGTGTGTGGTGAGCGA
AGGACTGAAGCTGGGCGTCTTCCCCATGGTGACGTTGTAC
CACCCAACCCACTCCCATCTCGGCCTCCCCCCTGCCACTTC
TGAGCAGTGGGGGGTGGCTAAACATGAACACAGCCAAGGC
CTTCCAGGACTACGCTGAGCTGTGCTTCCGGGAGTTGGGG
GACTTGGTGAAGCTCTGGATCACCATCAATGAGCCTAACA
GGCTGAGTGACATGTACAACCGCACGAGTAATGACACCTA

CCGTGCAGCCCACAACCTGATGATCGCCCATGCCCAGGTC
TGGCACCTCTATGATAGGCAGTATAGGCCGGTCCAGCATG
GGGCTGTGTCGCTGTCCTTACATTGCGACTGGGCAGAACC
TGCCAACCCCCTTTGTGGATTCACACTGGAAGGCAGCCGAG
CGCTTCCTCCAGTTTGAGATCGCCTGGTTTGCAGATCCGC
TCTTCAAGACTGGCGACTATCCATCGGTTATGAAGGAATA
CATCGCCTCCAAGAACCAGCGAGGGCTGTCTAGCTCAGTC
CTGCCGCGCTTCACCGCGAAGGAGAGCAGGCTGGTGAAGG
GTACCGTCGACTTCTACGCACTGAACCACTTCACTACGAG
GTTCGTGATACACAAGCAGCTGAACACCAACCGCTCAGTT
GCAGACAGGGACGTCCAGTTCCTGCAGGACATCACCCGCC
TAAGCTCGCCCAGCCGCCTGGCTGTAACACCCTGGGGAGT
GCGCAAGCTCCTTGCGTGGATCCGGAGGAACTACAGAGAC
AGGGATATCTACATCACAGCCAATGGCATCGATGACCTGG
CTCTAGAGGATGATCAGATCCGAAAGTACTACTTGGAGAA
GTATGTCCAGGAGGCTCTGAAAGCATATCTCATTGACAAG
GTCAAAATCAAAGGCTACTATGCATTCAAACTGACTGAAG
AGAAATCTAAGCCTAGATTTGGATTTTTCACCTCTGACTT
CAGAGCTAAGTCCTCTGTCCAGTTTTACAGCAAGCTGATC
AGCAGCAGTGGCCTCCCCGCTGAGAACAGAAGTCCTGCGT
GTGGTCAGCCTGCGGAAGACACAGACTGCACCATTTGCTC
ATTTCTCGTGGAGAAGAAACCACTCATCTTCTTCGGTTGC
TGCTTCATCTCCACTCTGGCTGTACTGCTATCCATCACCG
TTTTTCATCATCAAAAGAGAAGAAAATTCCAGAAAGCAAG
GAACTTACAAAATATACCATTGAAGAAAGGCCACAGCAGA
GTTTTCAGCTAA （配列番号４６９）

【０１０９】

完全長マウスβ‐クロトーのアミノ酸配列（ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＮＰ＿１１２４５７）が提供される：

MKTGCAAGSPGNEWIFFSSDERNTRSRKTMSNRALQRSAV
LSAFVLLRAVTGFSGDGKAIWDKKQYVSPVNPSQLFLYDT
FPKNFSWGVGTGAFQVEGSWKTDGRGPSIWDRYVYSHLRG
VNGTDRSTDSYIFLEKDLLALDFLGVSFYQFSISWPRLFP
NGTVAAVNAQGLRYYRALLDSLVLRNIEPIVTLYHWDLPL
TLQEEYGGWKNATMIDLFNDYATYCFQTFGDRVKYWITIH
NPYLVAWHGFGTGMHAPGEKGNLTAVYTVGHNLIKAHSKV
WHNYDKNFRPHQKGWLSITLGSHWIEPNRTDNMEDVINCQ
HSMSSVLGWFANPIHGDGDYPEFMKTGAMIPEFSEAEKEE
VRGTADFFAFSFGPNNFRPSNTVVKMGQNVSLNLRQVLNW
IKLEYDDPQILISENGWFTDSYIKTEDTTAIYMMKNFLNQ
VLQAIKFDEIRVFGYTAWTLLDGFEWQDAYTTRRGLFYVD
FNSEQKERKPKSSAHYYKQIIQDNGFPLKESTPDMKGRFP
CDFSWGVTESVLKPEFTVSSPQFTDPHLYVWNVTGNRLLY
RVEGVRLKTRPSQCTDYVSIKKRVEMLAKMKVTHYQFALD
WTSILPTGNLSKVNRQVLRYYRCVVSEGLKLGVFPMVTLY
HPTHSHLGLPLPLLSSGGWLNMNTAKAFQDYAELCFRELG
DLVKLWITINEPNRLSDMYNRTSNDTYRAAHNLMIAHAQV
WHLYDRQYRPVQHGAVSLSLHCDWAEPANPFVDSHWKAAE
RFLQFEIAWFADPLFKTGDYPSVMKEYIASKNQRGLSSSV
LPRFTAKESRLVKGTVDFYALNHFTTRFVIHKQLNTNRSV

ＡＤＲＤＶＱＦＬＱＤＩＴＲＬＳＳＰＳＲＬＡＶＴＰＷＧＶＲＫＬＬＡＷＩＲＲＮＹＲＤ
ＲＤＩＹＩＴＡＮＧＩＤＤＬＡＬＥＤＤＱＩＲＫＹＹＬＥＫＹＶＱＥＡＬＫＡＹＬＩＤＫ
ＶＫＩＫＧＹＹＡＦＫＬＴＥＥＫＳＫＰＲＦＧＦＦＴＳＤＦＲＡＫＳＳＶＱＦＹＳＫＬＩ
ＳＳＳＧＬＰＡＥＮＲＳＰＡＣＧＱＰＡＥＤＴＤＣＴＩＣＳＦＬＶＥＫＫＰＬＩＦＦＧＣ
ＣＦＩＳＴＬＡＶＬＬＳＩＴＶＦＨＨＱＫＲＲＫＦＱＫＡＲＮＬＱＮＩＰＬＫＫＧＨＳＲ
ＶＦＳ　（配列番号４６８）

【０１１０】

本明細書で述べるように、β‐クロトータンパク質は、断片も含んでよい。本明細書で用いられる場合、これらの用語は、交換可能に用いられ、ＦＧＦＲ１ｃおよびＦＧＦ２１と会合することでＦＧＦ２１様シグナル伝達活性を誘発する共受容体、特に断りのない限り、特にヒト共受容体を意味する。

【０１１１】

β‐クロトーの用語はまた、β‐クロトーアミノ酸配列の翻訳後修飾も含み、例えば、Ｎ‐結合型グリコシル化部位が考えられる。従って、抗原結合タンパク質は、１つ以上の位置でグリコシル化されたタンパク質へ結合するか、またはそれから作製することができる。

【０１１２】

β‐クロトー、ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、ＦＧＦＲ４ｃのうちの１つ以上と特異的に結合する抗原結合タンパク質

ＦＧＦ２１様シグナル伝達を調節するために有用である様々な選択的結合剤が提供される。これらの剤としては、例えば、抗原結合ドメイン（例：一本鎖抗体、ドメイン抗体、半抗体、イムノアドヘシン（immunoadhesions）、および抗原結合領域を有するポリペプチド）を含有し、ＦＧＦＲ１ｃ、β‐クロトー、またはＦＧＦＲ１ｃおよびβ‐クロトーの両方へ、特に、ヒトＦＧＦＲ１ｃおよびヒトβ‐クロトーへ特異的に結合する抗原結合タンパク質が挙げられる。剤のいくつかは、例えば、ＦＧＦＲ１ｃのβ‐クロトーとの、およびＦＧＦ２１との会合により生体内で発生されるシグナル伝達効果の模倣に有用であり、従って、ＦＧＦ２１様シグナル伝達に関連する１つ以上の活性の増強または調節に用いることができる。

【０１１３】

一般に、提供される抗原結合タンパク質は、通常、本明細書で述べるような、１つ以上のＣＤＲを含む（例：１、２、３、４、５、または６つのＣＤＲ）。いくつかの実施形態では、抗原結合タンパク質は、クローンによって自然に発現され、一方他の実施形態では、抗原結合タンパク質は、（ａ）ポリペプチドフレームワーク構造、ならびに（ｂ）ポリペプチドフレームワーク構造に挿入および／または連結される１つ以上のＣＤＲを含んでよい。これらの実施形態のいくつかでは、ＣＤＲは、本明細書で述べるクローンによって発現される重鎖または軽鎖の成分を形成し；他の実施形態では、ＣＤＲは、ＣＤＲが自然には発現されないフレームワーク中へ挿入されてよい。ポリペプチドフレームワーク構造は、様々な異なる形態を取ることができる。例えば、ポリペプチドフレームワーク構造は、天然抗体のフレームワーク、またはその断片もしくはバリアントであってよいか、またはそれを含んでよく、または、それは、事実上完全に合成されたものであってもよい。種々の抗原結合タンパク質の構造の例を、以下でさらに述べる。

【０１１４】

抗原結合タンパク質が（ａ）ポリペプチドフレームワーク構造、ならびに（ｂ）ポリペプチドフレームワーク構造に挿入および／または連結される１つ以上のＣＤＲを含むある実施形態では、抗原結合タンパク質のポリペプチドフレームワーク構造は、抗体であるか、または抗体から得られるものであり、限定されないが、モノクローナル抗体、二特異性抗体、ミニ抗体、ドメイン抗体、合成抗体（本明細書にて「抗体模倣体」と称する場合がある）、キメラ抗体、ヒト化抗体、抗体融合体（本明細書にて「抗体接合体」と称する場合がある）、およびそれぞれ、各々の部分または断片が挙げられる。いくつかの場合では、抗原結合タンパク質は、抗体の免疫学的断片である（例：Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ

’）$_2$、またはｓｃＦｖ）。

【０１１５】

本明細書で提供される抗原結合タンパク質のいくつかは、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体へ、これらのタンパク質のヒト形態を含め、特異的に結合する。１つの実施形態では、抗原結合タンパク質は、配列番号５のアミノ酸配列を含むヒトＦＧＦＲ１ｃおよび配列番号８のアミノ酸配列を含むヒトβ‐クロトーの両方へ特異的に結合し、別の実施形態では、抗原結合タンパク質は、配列番号５のアミノ酸配列を含むヒトＦＧＦＲ１ｃおよび配列番号８のアミノ酸配列を有するヒトβ‐クロトーの両方へ特異的に結合し、ならびにＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発する。従って、抗原結合タンパク質は、必須ではないが、ＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発し得る。

【０１１６】

抗原結合タンパク質の構造

本明細書で提供される、以下のタンパク質のヒト形態を含む（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する抗原結合タンパク質のいくつかは、天然抗体と通常は関連する構造を有する。哺乳類の種の中には単一の重鎖のみを有する抗体を産生するものもあるが、通常は、これらの抗体の構造単位は、１つ以上の四量体を含み、その各々は、ポリペプチド鎖の２つの同一の対から成る。典型的な抗体では、各対または２つの組は、１つの完全長「軽」鎖（特定の実施形態では、約２５ｋＤａ）、および１つの完全長「重」鎖（特定の実施形態では、約５０～７０ｋＤａ）を含む。各個々の免疫グロブリン鎖は、いくつかの「免疫グロブリンドメイン」から成り、その各々は、およそ９０から１１０のアミノ酸で構成され、特徴的な折り畳みパターン示す。これらのドメインは、抗体ポリペプチドを成す基本単位である。各鎖のアミノ末端部分は、通常、抗原認識を担う可変ドメインを含む。カルボキシ末端部分は、鎖の他方の末端よりも進化的により保存されており、「定常領域」または「Ｃ領域」と称される。ヒト軽鎖は、一般に、カッパ（「κ」）およびラムダ（「λ」）軽鎖として分類され、これらの各々は、１つの可変ドメインおよび１つの定常ドメインを含有する。重鎖は、通常、ミュー、デルタ、ガンマ、アルファ、またはイプシロン鎖として分類され、これらはそれぞれ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＧ、ＩｇＡ、およびＩｇＥとして抗体のアイソタイプを定める。ＩｇＧは、いくつかのサブタイプを有し、限定されないが、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、およびＩｇＧ４を含む。ＩｇＭのサブタイプは、ＩｇＭおよびＩｇＭ２を含む。ＩｇＡのサブタイプは、ＩｇＡ１およびＩｇＡ２を含む。ヒトの場合、ＩｇＡおよびＩｇＤアイソタイプは、４つの重鎖および４つの軽鎖を含有し；ＩｇＧおよびＩｇＥアイソタイプは、２つの重鎖および２つの軽鎖を含有し；ＩｇＭアイソタイプは、５つの重鎖および５つの軽鎖を含有する。重鎖のＣ領域は、通常、エフェクター機能を担い得る１つ以上のドメインを含む。重鎖定常領域ドメインの数は、アイソタイプによって異なる。例えば、ＩｇＧ重鎖は、各々、C_H1、C_H2、およびC_H3として知られる３つのＣ領域ドメインを含有する。提供される抗体は、これらのアイソタイプおよびサブタイプのいずれを有していてもよい。特定の実施形態では、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体の１つ以上と特異的に結合する抗原結合タンパク質は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、またはＩｇＧ４サブタイプの抗体である。

【０１１７】

完全長軽鎖および重鎖において、可変および定常領域は、約１２以上のアミノ酸の「Ｊ」領域によって連結されており、重鎖はまた、約１０以上のアミノ酸の「Ｄ」領域も含む。例えば、Fundamental Immunology, 2nd ed., Ch. 7 (Paul, W., ed.) 1989,

New York: Raven Press（その全ての内容があらゆる点において参照により組み込まれる）を参照されたい。各軽／重鎖ペアの可変領域は、通常、抗原結合部位を形成する。

【０１１８】

（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する代表的なモノクローナル抗体のＩｇＧ２重鎖定常ドメインの１つの例は、以下のアミノ酸配列を有する：

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＣＳＲＳＴＳＥＳＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＮＦＧＴＱＴＹＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＴＶＥＲＫＣＣＶＥＣＰＰＣＰＡＰＰＶＡＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＦＲＶＶＳＶＬＴＶＶＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＴＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＭＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ　（配列番号９）

【０１１９】

（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と結合する代表的なモノクローナル抗体のカッパ軽鎖定常ドメインの１つの例は、以下のアミノ酸配列を有する：

ＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ　（配列番号１０）

【０１２０】

（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と結合する代表的なモノクローナル抗体のラムダ軽鎖定常ドメインの１つの例は、以下のアミノ酸配列を有する：

ＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫＱＳＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ　（配列番号１１）

【０１２１】

免疫グロブリン鎖の可変領域は、一般的に同じ全体構造を示し、「相補性決定領域」またはＣＤＲと称される場合の方が多い３つの高頻度可変領域によって連結された、比較的保存されたフレームワーク領域（ＦＲ）を含む。上述の各重鎖／軽鎖ペアの２つの鎖からのＣＤＲは、通常、フレームワーク領域によって整列され、標的タンパク質上（例：（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体）の特定のエピトープと特異的に結合する構造を形成する。Ｎ末端からＣ末端へ向かって、天然の軽鎖および重鎖可変領域ではいずれも、通常は、これらの要素：ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３、およびＦＲ４が、この順序に従っている。これらのドメインの各々において位置を占めるアミノ酸に番号を付与する付番方式が考案されている。この付番方式は、Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest（1987 and 1991, NIH, Bethesda, MD）に定義されている。所望される場合、ＣＤＲはまた、Clothiaのものなどの別の命名スキームに従って再定義されてもよい（Chothia & Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-917；Chothia et al., 1989, Nature 342:878-883、またはHoneggar & Pluckthun, 2001, J. Mol. Biol. 309:657-670、を参照されたい）。

【０１２２】
本明細書で提供される抗原結合タンパク質の種々の重鎖および軽鎖可変領域を表２に示す。これらの可変領域の各々は、上記の重鎖および軽鎖定常領域に結合して、それぞれ、完全な抗体重鎖および軽鎖を形成することができる。さらに、このように生成された重鎖および軽鎖配列の各々は、組み合わされて、完全な抗体構造を形成することができる。本明細書で提供される重鎖および軽鎖可変領域が、上記で挙げた代表的な配列とは異なる配列を有する他の定常ドメインと結合することもできることは理解されるべきである。
【０１２３】
提供される抗体の完全長軽鎖および重鎖のいくつかの具体的な例、およびそれらの対応するアミノ酸配列を表１Ａおよび１Ｂにまとめる。表１Ａは、代表的な軽鎖配列を示し、表１Ｂは、代表的な重鎖配列を示す。
【０１２４】

【表１】

表１Ａ　－　代表的な抗体軽鎖配列

配列番号	名称	含有するクローン	アミノ酸配列
１２	Ｌ１	１７Ｃ３	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＱＴＡＲＩＴＣＧＧ ＮＮＩＧＳＱＳＶＨＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹ ＤＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮＴＡＴＬ ＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＤＳＳＳＤＨ ＶＶＦＧＧＧＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦ ＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣＬＩＳＤＦＹＰＧ ＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫ ＱＳＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳ ＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ
１３	Ｌ２	２２Ｈ５	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＱＴＡＲＩＴＣＧＧ ＮＮＩＧＳＱＳＶＨＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹ ＤＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮＴＡＴＬ ＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＤＮＴＳＤＨ ＶＶＦＧＧＧＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦ ＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣＬＩＳＤＦＹＰＧ ＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫ ＱＳＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳ ＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ
１４	Ｌ３	１６Ｈ７ ２４Ｈ１１	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＱＴＡＲＩＴＣＧＧ ＮＮＩＧＳＥＳＶＨＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹ ＤＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮＴＡＴＬ ＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＤＧＮＳＤＨ ＶＶＦＧＧＧＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦ ＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣＬＩＳＤＦＹＰＧ ＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫ ＱＳＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳ ＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ

配列番号	名称	含有するクローン	アミノ酸配列
１５	Ｌ４	１８Ｇ１	ＥＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲ ＡＳＱＮＦＤＳＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＬ ＩＹＧＴＳＳＲＡＴＧＩＰＤＲＦＳＧＩＧＳＧＴＤＦ ＴＬＴＩＮＲＬＥＰＥＤＦＡＭＹＹＣＱＱＹＧＧＳＰ ＬＴＦＧＧＧＴＥＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰ ＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥ ＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤ ＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶ ＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ
１６	Ｌ５	１７Ｄ８	ＥＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲ ＡＳＱＳＶＳＧＮＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＬ ＩＹＧＡＳＳＲＡＴＧＩＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦ ＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣＱＱＹＧＳＡＰ ＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰ ＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥ ＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤ ＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶ ＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ
１７	Ｌ６	２６Ｈ１１	ＥＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲ ＡＳＱＳＶＳＧＮＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＬ ＩＹＧＡＳＳＲＡＴＧＩＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦ ＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＭＹＹＣＱＱＹＧＳＳＰ ＬＴＦＧＧＧＳＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰ ＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥ ＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤ ＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶ ＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ

配列番号	名称	含有するクローン	アミノ酸配列
１８	Ｌ７	１２Ｅ４	ＥＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲ ＡＳＱＮＦＤＳＮＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＬ ＩＹＧＡＳＳＲＡＴＧＩＰＤＮＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦ ＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＭＹＹＣＱＱＹＧＳＳＰ ＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰ ＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥ ＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤ ＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶ ＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ
１９	Ｌ８	１２Ｃ１１	ＥＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲ ＡＳＱＮＦＤＳＳＳＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＬ ＩＹＧＡＳＳＲＡＴＧＩＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦ ＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＭＹＹＣＱＱＣＧＳＳＰ ＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰ ＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥ ＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤ ＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶ ＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ
２０	Ｌ９	２１Ｈ２ ２１Ｂ４	ＥＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲ ＡＳＱＳＶＳＳＴＹＬＡＷＨＱＱＫＰＧＱＧＬＲＬＬ ＩＹＧＡＳＳＲＡＴＧＩＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦ ＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣＱＱＹＧＳＳＦ ＴＦＧＧＧＴＲＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰ ＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡ ＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳ ＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹ ＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ

配列番号	名称	含有するクローン	アミノ酸配列
２１	Ｌ１０	１８Ｂ１１．１	ＤＩＶＭＴＱＳＰＬＳＬＰＶＴＰＧＥＰＡＳＩＳＣＲＳＳＱＳＬＬＹＹＮＧＦＴＹＬＤＷＦＬＱＫＰＧＱＳＰＨＬＬＩＹＬＧＳＮＲＡＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＶＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＶＧＶＹＹＣＭＱＳＬＱＴＰＦＴＦＧＰＧＴＫＶＤＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ
２２	Ｌ１１	１８Ｂ１１．２	ＥＩＶＭＴＱＳＰＡＴＬＳＶＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲＡＳＱＳＶＮＳＮＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＬＩＹＧＶＳＴＲＡＴＧＩＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＲＳＬＱＳＥＤＦＡＶＹＹＣＱＱＹＮＮＷＰＰＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ
２３	Ｌ１２	２０Ｄ４	ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＩＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＤＩＲＹＤＬＧＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＲＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＶＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＬＱＨＮＳＹＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＥＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ

配列番号	名称	含有するクローン	アミノ酸配列
２４	Ｌ１３	４６Ｄ１１	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＶＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲ ＡＳＱＧＩＳＩＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩ ＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴ ＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＡＮＤＦＰＩ ＴＦＧＱＧＴＲＬＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰ ＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡ ＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳ ＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹ ＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ
２５	Ｌ１４	４０Ｄ２	ＤＦＶＭＴＱＴＰＬＳＬＳＶＴＰＧＱＰＡＳＩＳＣＫ ＳＳＱＳＬＬＱＳＤＧＫＴＹＬＹＷＹＬＱＫＰＧＱＰ ＰＨＬＬＩＹＥＶＳＮＲＦＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳ ＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＶＧＶＹＹＣＭＱＳ ＩＱＬＰＲＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶ ＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦ ＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶ ＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥ ＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲ ＧＥＣ
２６	Ｌ１５	３７Ｄ３	ＤＩＶＭＴＱＳＰＬＳＬＰＶＴＰＧＥＰＡＳＩＳＣＲ ＳＳＱＳＬＬＨＳＮＧＹＮＦＬＤＷＹＬＱＫＰＧＱＳ ＰＱＬＬＩＹＬＧＳＤＲＡＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳ ＧＴＥＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＶＧＬＹＹＣＭＱＡ ＬＱＴＰＣＳＦＧＱＧＴＫＬＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶ ＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦ ＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶ ＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥ ＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲ ＧＥＣ

配列番号	名称	含有するクローン	アミノ酸配列
２７	Ｌ１６	３９Ｆ７	ＥＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲ ＡＳＱＳＶＳＳＴＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＬ ＩＹＧＡＳＳＲＡＴＧＩＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦ ＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣＱＱＳＧＳＳＰ ＬＴＦＧＧＧＴＥＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰ ＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥ ＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤ ＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶ ＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ
２８	Ｌ１７	３９Ｆ１１	ＥＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲ ＡＳＱＳＶＳＳＴＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＳＬＬ ＩＹＧＡＳＳＲＡＴＧＩＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦ ＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣＱＱＳＧＳＳＰ ＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰ ＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥ ＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤ ＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶ ＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ
２９	Ｌ１８	３９Ｇ５	ＥＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲ ＡＳＱＳＶＳＳＴＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＬ ＩＹＧＡＳＦＲＡＴＧＩＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦ ＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣＱＱＳＧＳＳＰ ＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰ ＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥ ＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤ ＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶ ＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ

【０１２５】

【表２】

表１Ｂ　－　代表的な抗体重鎖配列

配列番号	名称	含有するクローン	配列
３０	Ｈ１	１７Ｃ３	ＱＶＴＬＫＥＳＧＰＶＬＶＫＰＴＥＴＬＴＬＴＣＴＶ ＳＧＦＳＬＳＮＡＲＭＧＶＳＷＩＲＱＰＰＧＫＡＬＥ ＷＬＡＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫＳＲＬＴＩＳ ＫＤＴＳＫＳＱＶＶＬＴＭＴＮＭＤＰＶＤＴＡＴＹＹ ＣＡＲＩＬＬＬＧＡＹＹＹＹＧＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶ ＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＣＳＲＳＴＳＥ ＳＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧ ＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶ ＶＴＶＰＳＳＮＦＧＴＱＴＹＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴ ＫＶＤＫＴＶＥＲＫＣＣＶＥＣＰＰＣＰＡＰＰＶＡＧ ＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣ ＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨ ＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＦＲＶＶＳＶＬＴＶＶ ＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＡＰＩＥ ＫＴＩＳＫＴＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥ ＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷ ＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＭＬＤＳＤＧＳＦＦ ＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨ ＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ
３１	Ｈ２	２２Ｈ５	ＱＶＴＬＫＥＳＧＰＶＬＶＫＰＴＥＴＬＴＬＴＣＴＶ ＳＧＦＳＬＳＮＡＲＭＧＶＳＷＩＲＱＰＰＧＫＡＬＥ ＷＬＡＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫＳＲＬＴＩＳ ＫＤＴＳＫＳＱＶＶＬＴＭＴＮＭＤＰＶＤＴＡＴＹＹ ＣＡＲＩＬＬＶＧＡＹＹＹＣＧＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶ ＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＣＳＲＳＴＳＥ ＳＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧ ＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶ ＶＴＶＰＳＳＮＦＧＴＱＴＹＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴ ＫＶＤＫＴＶＥＲＫＣＣＶＥＣＰＰＣＰＡＰＰＶＡＧ ＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣ

配列番号	名称	含有するクローン	配列
			VVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVV HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIE KTISKTKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
３２	Ｈ３	１６Ｈ７	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTV SGFSLNNARMGVSWIRQPPGKALE WLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLIMTNMDPVDTATYY CARSVVTGGYYYDGMDVWGQGTTV TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNT KVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVV HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIE KTISKTKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
３３	Ｈ４	２４Ｈ１１	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTV SGFSLSNARMGVSWIRQPPGKALE WLAHIFSNDEKSYSTSLKNRLTIS KDTSKSQVVLIMTNMDPVDTATYY CARSVVTGGYYYDGMDVWGQGTTV

配列番号	名称	含有するクローン	配列
			TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNT KVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVV HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIE KTISKTKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
３４	Ｈ５	１８Ｇ１	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAA SRFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWV SGISGSGVSTHYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKSLIVVIVYALDHWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVD KTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTI SKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL

配列番号	名称	含有するクローン	配列
			HNHYTQKSLSLSPGK
３５	Ｈ６	１７Ｄ８	EVQLLESGGGLVQPGGYLRLSCAA SGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGVSTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKSLIVVMVYVLDYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVD KTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTI SKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
３６	Ｈ７	２６Ｈ１１	EVQLLESGGGLVQPGGYLRLSCAA SGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGVSTNYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKSLIVVMVYVLDYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVD KTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK

配列番号	名称	含有するクローン	配列
			TKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTI SKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
３７	Ｈ８	１２Ｅ４ １２Ｃ１１	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAA SRFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWV SGISGSGVSTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKSLIVVIVYALDYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVD KTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTI SKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
３８	Ｈ９	２１Ｈ２	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTV SGGSISSYYWSWIRQPAGKGLEWI GRIYTSGSTNYNPSLKSRVTMSKD TSKNQFSLKLRSVTAADTAVYYCA RDPDGDYYYYGMDVWGQGTSVTVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA

配列番号	名称	含有するクローン	配列
			ＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴ ＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶ ＰＳＳＮＦＧＴＱＴＹＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴＫＶＤ ＫＴＶＥＲＫＣＣＶＥＣＰＰＣＰＡＰＰＶＡＧＰＳＶ ＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶ ＤＶＳＨＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫ ＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＦＲＶＶＳＶＬＴＶＶＨＱＤ ＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＡＰＩＥＫＴＩ ＳＫＴＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫ ＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮ ＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＭＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳ ＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬ ＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ
３９	Ｈ１０	２１Ｂ４	ＱＶＱＬＱＥＳＧＰＧＬＶＫＰＳＥＴＬＳＬＴＣＴＶ ＳＧＧＳＩＳＳＹＦＷＳＷＩＲＱＰＡＧＫＧＬＥＷＩ ＧＲＩＹＴＳＧＳＴＮＹＮＰＳＬＫＳＲＶＴＭＳＩＤ ＴＳＫＮＱＦＳＬＫＬＳＳＶＴＡＡＤＴＡＶＹＹＣＡ ＲＤＰＤＧＤＹＹＹＹＧＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳ ＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＣＳＲＳＴＳＥＳＴＡ ＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴ ＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶ ＰＳＳＮＦＧＴＱＴＹＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴＫＶＤ ＫＴＶＥＲＫＣＣＶＥＣＰＰＣＰＡＰＰＶＡＧＰＳＶ ＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶ ＤＶＳＨＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫ ＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＦＲＶＶＳＶＬＴＶＶＨＱＤ ＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＡＰＩＥＫＴＩ ＳＫＴＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫ ＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮ ＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＭＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳ ＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬ ＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ

配列番号	名称	含有するクローン	配列
４０	Ｈ１１	１８Ｂ１１．１ １８Ｂ１１．２	ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＫＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡ ＳＧＦＴＦＳＤＡＷＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶ ＧＲＩＫＳＫＴＤＧＧＴＴＤＹＡＡＰＶＫＧＲＦＴＩ ＳＲＤＤＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＫＴＥＤＴＡＶＹ ＦＣＴＳＴＹＳＳＧＷＹＶＷＤＹＹＧＭＤＶＷＧＱＧ ＴＴＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＣＳＲＳ ＴＳＥＳＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷ ＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬ ＳＳＶＶＴＶＰＳＳＮＦＧＴＱＴＹＴＣＮＶＤＨＫＰ ＳＮＴＫＶＤＫＴＶＥＲＫＣＣＶＥＣＰＰＣＰＡＰＰ ＶＡＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥ ＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶ ＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＦＲＶＶＳＶＬ ＴＶＶＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＡ ＰＩＥＫＴＩＳＫＴＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳ ＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡ ＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＭＬＤＳＤＧ ＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳ ＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ
４１	Ｈ１２	２０Ｄ４	ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＶ ＳＧＹＴＬＴＤＬＳＭＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＭ ＧＧＦＤＰＥＤＧＥＴＩＹＡＱＫＦＱＧＲＩＴＭＴＥ ＤＴＳＴＤＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣ ＡＳＩＶＶＶＰＡＡＩＱＳＹＹＹＹＹＧＭＧＶＷＧＱ ＧＴＴＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＣＳＲ ＳＴＳＥＳＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳ ＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳ ＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＮＦＧＴＱＴＹＴＣＮＶＤＨＫ ＰＳＮＴＫＶＤＫＴＶＥＲＫＣＣＶＥＣＰＰＣＰＡＰ ＰＶＡＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰ ＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧ ＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＦＲＶＶＳＶ

配列番号	名称	含有するクローン	配列
			LTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP APIEKTISKTKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
４２	Ｈ１３	４６Ｄ１１	QVTLKEAGPVLVKPTETLTLTCTV SGFSLSNARMGVNWIRQPPGKALE WLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKSQVVLTMTNMDPVDTATYY CARVRIAGDYYYYYGMDVWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSN TKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVA GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTV VHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPI EKTISKTKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
４３	Ｈ１４	３９Ｆ１１	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFTFSSYGIHWVRQAPGKGLEWV AVIWYDGSDKYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARDRAAAGLHYYYGMDVWGQGTTV TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG

配列番号	名称	含有するクローン	配列
			ＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶ ＶＴＶＰＳＳＮＦＧＴＱＴＹＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴ ＫＶＤＫＴＶＥＲＫＣＣＶＥＣＰＰＣＰＡＰＰＶＡＧ ＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣ ＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨ ＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＦＲＶＶＳＶＬＴＶＶ ＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＡＰＩＥ ＫＴＩＳＫＴＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥ ＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷ ＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＭＬＤＳＤＧＳＦＦ ＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨ ＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ
４４	Ｈ１５	３９Ｆ７	ＱＶＱＬＶＥＳＧＧＧＶＶＱＰＧＲＳＬＲＬＳＣＡＡ ＳＧＦＴＦＳＮＹＧＩＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶ ＡＶＩＷＹＤＧＳＩＫＹＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲ ＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣ ＡＲＤＲＡＡＡＧＬＨＹＹＹＧＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶ ＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＣＳＲＳＴＳＥ ＳＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧ ＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶ ＶＴＶＰＳＳＮＦＧＴＱＴＹＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴ ＫＶＤＫＴＶＥＲＫＣＣＶＥＣＰＰＣＰＡＰＰＶＡＧ ＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣ ＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨ ＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＦＲＶＶＳＶＬＴＶＶ ＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＡＰＩＥ ＫＴＩＳＫＴＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥ ＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷ ＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＭＬＤＳＤＧＳＦＦ ＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨ ＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ
４５	Ｈ１６	３９Ｇ５	ＱＶＱＬＶＥＳＧＧＧＶＶＱＰＧＲＳＬＲＬＳＣＡＶ

配列番号	名称	含有するクローン	配列
			SGFTFSSYGIHWVRQAPGKGLEWV AVIWYDGSDKYYGDSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARDRAAAGLHYYYGMDVWGQGTTV TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNT KVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVV HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIE KTISKTKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
４６	Ｈ１７	４０Ｄ２	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTV SGGSISSGGYNWSWIRQHPGKGLE WIGNIYYSGSTYYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLRSVTAADTAVYY CARENIVVIPAAIFAGWFDPWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKP SNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPP VAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVL TVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPA

配列番号	名称	含有するクローン	配列
			ＰＩＥＫＴＩＳＫＴＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳ ＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡ ＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＭＬＤＳＤＧ ＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳ ＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ
４７	Ｈ１８	３７Ｄ３	ＥＶＨＬＶＥＳＧＧＧＬＡＫＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡ ＳＧＦＴＦＲＮＡＷＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶ ＧＲＩＫＳＫＴＤＧＧＴＴＤＹＡＡＰＶＫＧＲＦＴＩ ＳＲＤＤＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＫＴＥＤＴＡＥＹ ＹＣＩＴＤＲＶＬＳＹＹＡＭＡＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶ ＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＣＳＲＳＴＳＥＳＴ ＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬ ＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴ ＶＰＳＳＮＦＧＴＱＴＹＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴＫＶ ＤＫＴＶＥＲＫＣＣＶＥＣＰＰＣＰＡＰＰＶＡＧＰＳ ＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶ ＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡ ＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＦＲＶＶＳＶＬＴＶＶＨＱ ＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＡＰＩＥＫＴ ＩＳＫＴＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴ ＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳ ＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＭＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹ ＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡ ＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ

【０１２６】

ここでも、表１Ｂおよび後述の６Ａに挙げる代表的な重鎖（Ｈ１、Ｈ２、Ｈ３など）の各々は、表１Ａおよび後述の６Ａに示す代表的な軽鎖のいずれとも組み合わされて、抗体を形成してよい。そのような組み合わせの例としては、Ｌ１からＬ１８のいずれかと組み合わされたＨ１；Ｌ１からＬ１８のいずれかと組み合わされたＨ２；Ｌ１からＬ１８のいずれかと組み合わされたＨ３、などが挙げられる。いくつかの場合では、抗体は、表１Ａおよび１Ｂおよび後述の６Ａに挙げるものからのうちの少なくとも１つの重鎖および１つの軽鎖を含み；軽鎖および重鎖の対形成の特定の例としては、Ｌ１とＨ１、Ｌ２とＨ２、Ｌ３とＨ３、Ｌ４とＨ４、Ｌ５とＨ５、Ｌ６とＨ６、Ｌ７とＨ７、Ｌ８とＨ８、Ｌ９とＨ９、Ｌ１０とＨ１０、Ｌ１１とＨ１１、Ｌ１２とＨ１２、Ｌ１３とＨ１３、Ｌ１４とＨ１４、Ｌ１５とＨ１５、Ｌ１６とＨ１６、Ｌ１７とＨ１７、およびＬ１８とＨ１８、が挙げられる。同一のクローンからの重鎖および軽鎖を含む抗原結合タンパク質に加えて、第一のクローンからの重鎖が第二のクローンからの軽鎖と対形成してもよい（例：４６Ｄ１１からの重鎖と１６Ｈ７からの軽鎖との対形成、または１６Ｈ７からの重鎖と４６Ｄ１１か

らの軽鎖との対形成）。一般的に、そのような対形成は、９０％以上の相同性を有するＶＬが天然クローンの重鎖と対形成してよいことを含み得る。いくつかの場合では、抗体は、表１Ａおよび１Ｂおよび後述の６Ａに挙げる２つの異なる重鎖および２つの異なる軽鎖を含む。他の場合では、抗体は、２つの同一の軽鎖および２つの同一の重鎖を含有する。例として、抗体または免疫学的機能性断片は、２つのＨ１重鎖および２つのＬ１軽鎖、または２つのＨ２重鎖および２つのＬ２軽鎖、または２つのＨ３重鎖および２つのＬ３軽鎖、ならびに表１Ａおよび１Ｂおよび後述の６Ａに挙げる軽鎖のペアおよび重鎖のペアのその他の類似の組み合わせを含んでよい。

【０１２７】

本開示の別の態様では、「半抗体」が提供される。半抗体は、（ｉ）完全な軽鎖、および（ｉｉ）所望に応じてはリンカーを介していてよい形でＦｃ領域（例：配列番号４４１のＩｇＧ２　Ｆｃ領域）に融合された重鎖、を含む一価の抗原結合タンパク質である。リンカーは、$(G_4S)_x$リンカーであってよく、ここで、「ｘ」は、ゼロではない整数である（例：$(G_4S)_8$：配列番号４４０）。半抗体は、提供される重鎖および軽鎖成分を用いて構築してよい。半抗体の具体的な例は、実施例１４に開示される。

【０１２８】

提供されるその他の抗原結合タンパク質は、表１Ａおよび１Ｂおよび後述の６Ａに示す重鎖および軽鎖の組み合わせによって形成される抗体のバリアントであり、これらの鎖のアミノ酸配列の同一性が各々少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％である軽鎖および／または重鎖を含む。いくつかの場合では、そのような抗体は、少なくとも１つの重鎖および１つの軽鎖を含み、一方、他の場合では、バリアントの形態は、２つの同一の軽鎖および２つの同一の重鎖を含有する。

【０１２９】

抗原結合タンパク質の可変ドメイン

さらに、表２Ｂに示すV_H1、V_H2、V_H3、V_H4、V_H5、V_H6、V_H7、V_H8、V_H9、V_H10、V_H11、V_H12、V_H13、V_H14、V_H15、V_H16、V_H17、およびV_H18から成る群より選択される抗体重鎖可変領域、ならびに／または表２Ａに示すV_L1、V_L2、V_L3、V_L4、V_L5、V_L6、V_L7、V_L8、V_L9、V_L10、V_L11、V_L12、V_L13、V_L14、V_L15、V_L16、V_L17、およびV_L18から成る群より選択される抗体軽鎖可変領域、ならびにこれらの軽鎖および重鎖可変領域の免疫学的機能性断片、誘導体、ムテイン、およびバリアントを含有する抗原結合タンパク質も提供される。

【０１３０】

【表３】

表２Ａ　－　代表的な抗体可変軽鎖（V_L）

含有されるクローン	名称	配列番号	アミノ酸配列
１７Ｃ３	V_L１	４８	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＱＴＡＲＩＴＣ ＧＧＮＮＩＧＳＱＳＶＨＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶ ＬＶＶＹＤＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳ ＧＮＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱ ＶＷＤＳＳＳＤＨＶＶＦＧＧＧＴＫＬＴＶＬ
２２Ｈ５	V_L２	４９	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＱＴＡＲＩＴＣ ＧＧＮＮＩＧＳＱＳＶＨＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶ ＬＶＶＹＤＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳ ＧＮＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱ ＶＷＤＮＴＳＤＨＶＶＦＧＧＧＴＫＬＴＶＬ
１６Ｈ７ ２４Ｈ１１	V_L３	５０	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＱＴＡＲＩＴＣ ＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶ ＬＶＶＹＤＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳ ＧＮＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱ ＶＷＤＧＮＳＤＨＶＶＦＧＧＧＴＫＬＴＶＬ
１８Ｇ１	V_L４	５１	ＥＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳ ＣＲＡＳＱＮＦＤＳＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＡ ＰＲＬＬＩＹＧＴＳＳＲＡＴＧＩＰＤＲＦＳＧＩ ＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＮＲＬＥＰＥＤＦＡＭＹＹ ＣＱＱＹＧＧＳＰＬＴＦＧＧＧＴＥＶＥＩＫ
１７Ｄ８	V_L５	５２	ＥＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳ ＣＲＡＳＱＳＶＳＧＮＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＡ ＰＲＬＬＩＹＧＡＳＳＲＡＴＧＩＰＤＲＦＳＧＳ ＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹ ＣＱＱＹＧＳＡＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ

含有されるクローン	名称	配列番号	アミノ酸配列
２６Ｈ１１	V_L６	５３	ＥＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳ ＣＲＡＳＱＳＶＳＧＮＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＡ ＰＲＬＬＩＹＧＡＳＳＲＡＴＧＩＰＤＲＦＳＧＳ ＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＭＹＹ ＣＱＱＹＧＳＳＰＬＴＦＧＧＧＳＫＶＥＩＫ
１２Ｅ４	V_L７	５４	ＥＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳ ＣＲＡＳＱＮＦＤＳＮＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＡ ＰＲＬＬＩＹＧＡＳＳＲＡＴＧＩＰＤＮＦＳＧＳ ＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＭＹＹ ＣＱＱＹＧＳＳＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ
１２Ｃ１１	V_L８	５５	ＥＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳ ＣＲＡＳＱＮＦＤＳＳＳＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＡ ＰＲＬＬＩＹＧＡＳＳＲＡＴＧＩＰＤＲＦＳＧＳ ＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＭＹＹ ＣＱＱＣＧＳＳＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ
２１Ｈ２ ２１Ｂ４	V_L９	５６	ＥＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳ ＣＲＡＳＱＳＶＳＳＴＹＬＡＷＨＱＱＫＰＧＱＧ ＬＲＬＬＩＹＧＡＳＳＲＡＴＧＩＰＤＲＦＳＧＳ ＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹ ＣＱＱＹＧＳＳＦＴＦＧＧＧＴＲＶＥＩＫ
１８Ｂ１１．１	V_L１０	５７	ＤＩＶＭＴＱＳＰＬＳＬＰＶＴＰＧＥＰＡＳＩＳ ＣＲＳＳＱＳＬＬＹＹＮＧＦＴＹＬＤＷＦＬＱＫ ＰＧＱＳＰＨＬＬＩＹＬＧＳＮＲＡＳＧＶＰＤＲ ＦＳＧＳＶＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＶ ＧＶＹＹＣＭＱＳＬＱＴＰＦＴＦＧＰＧＴＫＶＤ ＩＫ

含有されるクローン	名称	配列番号	アミノ酸配列
１８Ｂ１１．２	V_L１１	５８	ＥＩＶＭＴＱＳＰＡＴＬＳＶＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲＡＳＱＳＶＮＳＮＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＬＩＹＧＶＳＴＲＡＴＧＩＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＲＳＬＱＳＥＤＦＡＶＹＹＣＱＱＹＮＮＷＰＰＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫ
２０Ｄ４	V_L１２	５９	ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＩＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＤＩＲＹＤＬＧＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＲＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＶＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＬＱＨＮＳＹＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＥ
４６Ｄ１１	V_L１３	６０	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＶＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＧＩＳＩＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＡＮＤＦＰＩＴＦＧＱＧＴＲＬＥＩＫ
４０Ｄ２	V_L１４	６１	ＤＦＶＭＴＱＴＰＬＳＬＳＶＴＰＧＱＰＡＳＩＳＣＫＳＳＱＳＬＬＱＳＤＧＫＴＹＬＹＷＹＬＱＫＰＧＱＰＰＨＬＬＩＹＥＶＳＮＲＦＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＶＧＶＹＹＣＭＱＳＩＱＬＰＲＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫ
３７Ｄ３	V_L１５	６２	ＤＩＶＭＴＱＳＰＬＳＬＰＶＴＰＧＥＰＡＳＩＳＣＲＳＳＱＳＬＬＨＳＮＧＹＮＦＬＤＷＹＬＱＫＰＧＱＳＰＱＬＬＩＹＬＧＳＤＲＡＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＶＧＬＹＹＣＭＱＡＬＱＴＰＣＳＦＧＱＧＴＫＬＥＩＫ

含有されるクローン	名称	配列番号	アミノ酸配列
３９Ｆ７	V_L１６	６３	ＥＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳ ＣＲＡＳＱＳＶＳＳＴＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＡ ＰＲＬＬＩＹＧＡＳＳＲＡＴＧＩＰＤＲＦＳＧＳ ＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹ ＣＱＱＳＧＳＳＰＬＴＦＧＧＧＴＥＶＥＩＫ
３９Ｆ１１	V_L１７	６４	ＥＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳ ＣＲＡＳＱＳＶＳＳＴＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＡ ＰＳＬＬＩＹＧＡＳＳＲＡＴＧＩＰＤＲＦＳＧＳ ＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹ ＣＱＱＳＧＳＳＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ
３９Ｇ５	V_L１８	６５	ＥＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳ ＣＲＡＳＱＳＶＳＳＴＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＡ ＰＲＬＬＩＹＧＡＳＦＲＡＴＧＩＰＤＲＦＳＧＳ ＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹ ＣＱＱＳＧＳＳＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ

【０１３１】

【表４】

表２Ｂ　－　代表的な抗体可変重鎖（V_H）

含有されるクローン	名称	配列番号	アミノ酸配列
１７Ｃ３	V_H１	６６	ＱＶＴＬＫＥＳＧＰＶＬＶＫＰＴＥＴＬＴＬＴＣ ＴＶＳＧＦＳＬＳＮＡＲＭＧＶＳＷＩＲＱＰＰＧ ＫＡＬＥＷＬＡＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫ ＳＲＬＴＩＳＫＤＴＳＫＳＱＶＶＬＴＭＴＮＭＤ ＰＶＤＴＡＴＹＹＣＡＲＩＬＬＬＧＡＹＹＹＹＧ ＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ
２２Ｈ５	V_H２	６７	ＱＶＴＬＫＥＳＧＰＶＬＶＫＰＴＥＴＬＴＬＴＣ ＴＶＳＧＦＳＬＳＮＡＲＭＧＶＳＷＩＲＱＰＰＧ ＫＡＬＥＷＬＡＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫ ＳＲＬＴＩＳＫＤＴＳＫＳＱＶＶＬＴＭＴＮＭＤ ＰＶＤＴＡＴＹＹＣＡＲＩＬＬＶＧＡＹＹＹＣＧ ＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ
１６Ｈ７	V_H３	６８	ＱＶＴＬＫＥＳＧＰＶＬＶＫＰＴＥＴＬＴＬＴＣ ＴＶＳＧＦＳＬＮＮＡＲＭＧＶＳＷＩＲＱＰＰＧ ＫＡＬＥＷＬＡＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫ ＳＲＬＴＩＳＫＤＴＳＫＳＱＶＶＬＩＭＴＮＭＤ ＰＶＤＴＡＴＹＹＣＡＲＳＶＶＴＧＧＹＹＹＤＧ ＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ
２４Ｈ１１	V_H４	６９	ＱＶＴＬＫＥＳＧＰＶＬＶＫＰＴＥＴＬＴＬＴＣ ＴＶＳＧＦＳＬＳＮＡＲＭＧＶＳＷＩＲＱＰＰＧ ＫＡＬＥＷＬＡＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫ ＮＲＬＴＩＳＫＤＴＳＫＳＱＶＶＬＩＭＴＮＭＤ ＰＶＤＴＡＴＹＹＣＡＲＳＶＶＴＧＧＹＹＹＤＧ ＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ

含有されるクローン	名称	配列番号	アミノ酸配列
１８Ｇ１	V_H５	７０	ＥＶＱＬＬＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＲＦＴＦＳＴＹＡＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳＧＩＳＧＳＧＶＳＴＨＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＫＳＬＩＶＶＩＶＹＡＬＤＨＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
１７Ｄ８	V_H６	７１	ＥＶＱＬＬＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＹＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＴＹＡＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳＡＩＳＧＳＧＶＳＴＹＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＫＳＬＩＶＶＭＶＹＶＬＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
２６Ｈ１１	V_H７	７２	ＥＶＱＬＬＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＹＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＴＹＡＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳＡＩＳＧＳＧＶＳＴＮＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＫＳＬＩＶＶＭＶＹＶＬＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
１２Ｅ４ １２Ｃ１１	V_H８	７３	ＥＶＱＬＬＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＲＦＴＦＳＴＹＡＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳＧＩＳＧＳＧＶＳＴＹＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＫＳＬＩＶＶＩＶＹＡＬＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
２１Ｈ２	V_H９	７４	ＱＶＱＬＱＥＳＧＰＧＬＶＫＰＳＥＴＬＳＬＴＣＴＶＳＧＧＳＩＳＳＹＹＷＳＷＩＲＱＰＡＧＫＧＬＥＷＩＧＲＩＹＴＳＧＳＴＮＹＮＰＳＬＫＳＲＶＴＭＳＫＤＴＳＫＮＱＦＳＬＫＬＲＳＶＴＡＡＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＰＤＧＤＹＹＹＹＧＭＤＶＷＧＱＧＴＳＶＴＶＳＳ

含有されるクローン	名称	配列番号	アミノ酸配列
２１Ｂ４	V_H１０	７５	ＱＶＱＬＱＥＳＧＰＧＬＶＫＰＳＥＴＬＳＬＴＣＴＶＳＧＧＳＩＳＳＹＦＷＳＷＩＲＱＰＡＧＫＧＬＥＷＩＧＲＩＹＴＳＧＳＴＮＹＮＰＳＬＫＳＲＶＴＭＳＩＤＴＳＫＮＱＦＳＬＫＬＳＳＶＴＡＡＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＰＤＧＤＹＹＹＹＧＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ
１８Ｂ１１．１	V_H１１	７６	ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＫＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＤＡＷＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＧＲＩＫＳＫＴＤＧＧＴＴＤＹＡＡＰＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＤＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＫＴＥＤＴＡＶＹＦＣＴＳＴＹＳＳＧＷＹＶＷＤＹＹＧＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ
１８Ｂ１１．２	V_H１１	７７	ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＫＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＤＡＷＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＧＲＩＫＳＫＴＤＧＧＴＴＤＹＡＡＰＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＤＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＫＴＥＤＴＡＶＹＦＣＴＳＴＹＳＳＧＷＹＶＷＤＹＹＧＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ
２０Ｄ４	V_H１２	７８	ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＶＳＧＹＴＬＴＤＬＳＭＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＭＧＧＦＤＰＥＤＧＥＴＩＹＡＱＫＦＱＧＲＩＴＭＴＥＤＴＳＴＤＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＳＩＶＶＶＰＡＡＩＱＳＹＹＹＹＹＧＭＧＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ
４６Ｄ１１	V_H１３	７９	ＱＶＴＬＫＥＡＧＰＶＬＶＫＰＴＥＴＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＮＡＲＭＧＶＮＷＩＲＱＰＰＧＫＡＬＥＷＬＡＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫＳＲＬＴＩＳＫＤＴＳＫＳＱＶＶＬＴＭＴＮＭＤＰＶＤＴＡＴＹＹＣＡＲＶＲＩＡＧＤＹＹＹＹＹＧＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ

含有されるクローン	名称	配列番号	アミノ酸配列
４０Ｄ２	V_H１４	８０	ＱＶＱＬＱＥＳＧＰＧＬＶＫＰＳＱＴＬＳＬＴＣ ＴＶＳＧＧＳＩＳＳＧＧＹＮＷＳＷＩＲＱＨＰＧ ＫＧＬＥＷＩＧＮＩＹＹＳＧＳＴＹＹＮＰＳＬＫ ＳＲＶＴＩＳＶＤＴＳＫＮＱＦＳＬＫＬＲＳＶＴ ＡＡＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＮＩＶＶＩＰＡＡＩＦ ＡＧＷＦＤＰＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
３７Ｄ３	V_H１５	８１	ＥＶＨＬＶＥＳＧＧＧＬＡＫＰＧＧＳＬＲＬＳＣ ＡＡＳＧＦＴＦＲＮＡＷＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧ ＬＥＷＶＧＲＩＫＳＫＴＤＧＧＴＴＤＹＡＡＰＶ ＫＧＲＦＴＩＳＲＤＤＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬ ＫＴＥＤＴＡＥＹＹＣＩＴＤＲＶＬＳＹＹＡＭＡ ＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ
３９Ｆ７	V_H１６	８２	ＱＶＱＬＶＥＳＧＧＧＶＶＱＰＧＲＳＬＲＬＳＣ ＡＡＳＧＦＴＦＳＮＹＧＩＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧ ＬＥＷＶＡＶＩＷＹＤＧＳＩＫＹＹＡＤＳＶＫＧ ＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡ ＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＲＡＡＡＧＬＨＹＹＹＧ ＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ
３９Ｆ１１	V_H１７	８３	ＱＶＱＬＶＥＳＧＧＧＶＶＱＰＧＲＳＬＲＬＳＣ ＡＡＳＧＦＴＦＳＳＹＧＩＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧ ＬＥＷＶＡＶＩＷＹＤＧＳＤＫＹＹＡＤＳＶＫＧ ＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡ ＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＲＡＡＡＧＬＨＹＹＹＧ ＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ
３９Ｇ５	V_H１８	８４	ＱＶＱＬＶＥＳＧＧＧＶＶＱＰＧＲＳＬＲＬＳＣ ＡＶＳＧＦＴＦＳＳＹＧＩＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧ ＬＥＷＶＡＶＩＷＹＤＧＳＤＫＹＹＧＤＳＶＫＧ ＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡ ＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＲＡＡＡＧＬＨＹＹＹＧ ＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ

【０１３２】

【表５】

表２Ｃ　－　抗体可変軽鎖（V_L）のコード配列

含有されるクローン	名称	配列番号	コード配列
１７Ｃ３	V_L１	８５	ＴＣＣＴＡＴＧＴＧＣＴＧＡＣＴＣＡＧＣＣＡ ＣＣＣＴＣＧＧＴＧＴＣＡＧＴＧＧＣＣＣＣＡ ＧＧＴＣＡＧＡＣＧＧＣＣＡＧＧＡＴＴＡＣＣ ＴＧＴＧＧＧＧＧＡＡＡＣＡＡＣＡＴＴＧＧＡ ＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＧＣＡＣＴＧＧＴＡＣ ＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＧＣＣ ＣＣＴＧＴＣＣＴＧＧＴＣＧＴＣＴＡＴＧＡＴ ＧＡＴＡＧＣＧＡＣＣＧＧＣＣＣＴＣＡＧＧＧ ＡＴＣＣＣＴＧＡＧＣＧＡＴＴＣＴＣＴＧＧＣ ＴＣＣＡＡＣＴＣＴＧＧＧＡＡＣＡＣＧＧＣＣ ＡＣＣＣＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＧＧＴＣ ＧＡＡＧＣＣＧＧＧＧＡＴＧＡＧＧＣＣＧＡＣ ＴＡＴＴＡＣＴＧＴＣＡＧＧＴＧＴＧＧＧＡＴ ＡＧＴＡＧＴＡＧＴＧＡＴＣＡＴＧＴＧＧＴＡ ＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＡＡＧＣＴＧ ＡＣＣＧＴＣＣＴＡ

含有されるクローン	名称	配列番号	コード配列
２２Ｈ５	V_L２	８６	ＴＣＣＴＡＴＧＴＧＣＴＧＡＣＴＣＡＧＣＣＡ ＣＣＣＴＣＧＧＴＧＴＣＡＧＴＧＧＣＣＣＣＡ ＧＧＡＣＡＧＡＣＧＧＣＣＡＧＧＡＴＴＡＣＣ ＴＧＴＧＧＧＧＧＡＡＡＣＡＡＣＡＴＴＧＧＡ ＡＧＴＣＡＡＡＧＴＧＴＧＣＡＣＴＧＧＴＡＣ ＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＧＣＣ ＣＣＴＧＴＣＣＴＧＧＴＣＧＴＣＴＡＴＧＡＴ ＧＡＴＡＧＣＧＡＣＣＧＧＣＣＣＴＣＡＧＧＧ ＡＴＣＣＣＴＧＡＧＣＧＡＴＴＣＴＣＴＧＧＣ ＴＣＣＡＡＣＴＣＴＧＧＧＡＡＣＡＣＧＧＣＣ ＡＣＣＣＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＧＧＴＣ ＧＡＡＧＣＣＧＧＧＧＡＴＧＡＧＧＣＣＧＡＣ ＴＡＴＴＡＣＴＧＴＣＡＧＧＴＧＴＧＧＧＡＴ ＡＡＴＡＣＴＡＧＴＧＡＴＣＡＴＧＴＧＧＴＡ ＴＴＣＧＧＣＧＧＧＧＧＧＡＣＣＡＡＡＣＴＧ ＡＣＣＧＴＣＣＴＡ
１６Ｈ７ ２４Ｈ１１	V_L３	８７	ＴＣＣＴＡＴＧＴＧＣＴＧＡＣＴＣＡＧＣＣＡ ＣＣＣＴＣＧＧＴＧＴＣＡＧＴＧＧＣＣＣＣＡ ＧＧＡＣＡＧＡＣＧＧＣＣＡＧＧＡＴＴＡＣＣ ＴＧＴＧＧＧＧＧＡＡＡＣＡＡＣＡＴＴＧＧＡ ＡＧＴＧＡＡＡＧＴＧＴＧＣＡＣＴＧＧＴＡＣ ＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＧＣＣ ＣＣＴＧＴＧＣＴＧＧＴＣＧＴＣＴＡＴＧＡＴ ＧＡＴＡＧＣＧＡＣＣＧＧＣＣＣＴＣＡＧＧＧ ＡＴＣＣＣＴＧＡＧＣＧＡＴＴＣＴＣＴＧＧＣ ＴＣＣＡＡＣＴＣＴＧＧＧＡＡＣＡＣＧＧＣＣ ＡＣＣＣＴＧＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＧＧＴＣ ＧＡＡＧＣＣＧＧＧＧＡＴＧＡＧＧＣＣＧＡＣ ＴＡＴＴＡＣＴＧＴＣＡＧＧＴＧＴＧＧＧＡＴ ＧＧＴＡＡＴＡＧＴＧＡＴＣＡＴＧＴＧＧＴＡ ＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＡＡＧＣＴＧ ＡＣＣＧＴＣＣＴＡ

含有されるクローン	名称	配列番号	コード配列
１８Ｇ１	V_L４	８８	ＧＡＡＡＴＴＧＴＧＴＴＧＡＣＧＣＡＧＴＣＴ ＣＣＡＧＧＣＡＣＣＣＴＧＴＣＴＴＴＧＴＣＴ ＣＣＡＧＧＧＧＡＡＡＧＡＧＣＣＡＣＣＣＴＣ ＴＣＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＡＴ ＴＴＴＧＡＣＡＧＣＡＧＴＴＡＣＴＴＡＧＣＣ ＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＴＧＧＣ ＣＡＧＧＣＴＣＣＣＣＧＧＣＴＣＣＴＣＡＴＣ ＴＡＴＧＧＴＡＣＡＴＣＣＡＧＣＡＧＧＧＣＣ ＡＣＴＧＧＣＡＴＣＣＣＡＧＡＣＡＧＧＴＴＣ ＡＧＴＧＧＣＡＴＴＧＧＧＴＣＴＧＧＧＡＣＡ ＧＡＣＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＣ ＡＧＡＣＴＧＧＡＧＣＣＴＧＡＡＧＡＴＴＴＴ ＧＣＡＡＴＧＴＡＴＴＡＣＴＧＴＣＡＧＣＡＧ ＴＡＴＧＧＴＧＧＣＴＣＡＣＣＧＣＴＣＡＣＴ ＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧＡＧＧＴＧ ＧＡＡＡＴＣＡＡＡ
１７Ｄ８	V_L５	８９	ＧＡＡＡＴＴＧＴＧＴＴＧＡＣＧＣＡＧＴＣＴ ＣＣＡＧＧＣＡＣＣＣＴＧＴＣＴＴＴＧＴＣＴ ＣＣＡＧＧＧＧＡＡＡＧＡＧＣＣＡＣＣＣＴＣ ＴＣＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴ ＧＴＴＡＧＣＧＧＣＡＡＣＴＡＣＴＴＧＧＣＣ ＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＴＧＧＣ ＣＡＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＣＴＣＣＴＣＡＴＣ ＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＧＣＡＧＧＧＣＣ ＡＣＴＧＧＣＡＴＣＣＣＡＧＡＣＡＧＧＴＴＣ ＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＧＴＣＴＧＧＧＡＣＡ ＧＡＣＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣ ＡＧＡＣＴＧＧＡＧＣＣＴＧＡＡＧＡＴＴＴＴ ＧＣＡＧＴＧＴＡＴＴＡＴＴＧＴＣＡＧＣＡＧ ＴＡＴＧＧＴＡＧＣＧＣＡＣＣＧＣＴＣＡＣＴ ＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＡＡＧＧＴＧ ＧＡＡＡＴＣＡＡＡ

含有されるクローン	名称	配列番号	コード配列
２６Ｈ１１	V_L６	９０	ＧＡＡＡＴＴＧＴＧＴＴＧＡＣＧＣＡＧＴＣＴ ＣＣＡＧＧＣＡＣＣＣＴＧＴＣＴＴＴＧＴＣＴ ＣＣＡＧＧＧＧＡＡＡＧＡＧＣＣＡＣＣＣＴＣ ＴＣＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴ ＧＴＴＡＧＣＧＧＣＡＡＣＴＡＣＴＴＧＧＣＣ ＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＴＧＧＣ ＣＡＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＣＴＣＣＴＣＡＴＣ ＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＧＣＡＧＧＧＣＣ ＡＣＴＧＧＣＡＴＣＣＣＡＧＡＣＡＧＡＴＴＣ ＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＧＴＣＴＧＧＧＡＣＡ ＧＡＣＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣ ＡＧＡＣＴＧＧＡＧＣＣＴＧＡＡＧＡＴＴＴＴ ＧＣＡＡＴＧＴＡＴＴＡＴＴＧＴＣＡＧＣＡＧ ＴＡＴＧＧＴＡＧＣＴＣＡＣＣＧＣＴＣＡＣＴ ＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＴＣＣＡＡＧＧＴＧ ＧＡＧＡＴＣＡＡＡ
１２Ｅ４	V_L７	９１	ＧＡＡＡＴＴＧＴＧＴＴＧＡＣＧＣＡＧＴＣＴ ＣＣＡＧＧＣＡＣＣＣＴＧＴＣＴＴＴＧＴＣＴ ＣＣＡＧＧＧＧＡＡＡＧＡＧＣＣＡＣＣＣＴＣ ＴＣＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＡＴ ＴＴＣＧＡＣＡＧＣＡＡＣＴＡＣＴＴＡＧＣＣ ＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＴＧＧＣ ＣＡＧＧＣＴＣＣＣＣＧＧＣＴＣＣＴＣＡＴＣ ＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＧＣＡＧＧＧＣＣ ＡＣＴＧＧＣＡＴＣＣＣＡＧＡＣＡＡＣＴＴＣ ＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＧＴＣＴＧＧＧＡＣＡ ＧＡＣＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣ ＡＧＡＣＴＧＧＡＧＣＣＴＧＡＡＧＡＴＴＴＴ ＧＣＡＡＴＧＴＡＴＴＡＣＴＧＴＣＡＧＣＡＧ ＴＡＴＧＧＴＡＧＴＴＣＡＣＣＧＣＴＣＡＣＴ ＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＡＡＧＧＴＧ ＧＡＡＡＴＣＡＡＡ

含有されるクローン	名称	配列番号	コード配列
１２Ｃ１１	V_L８	９２	ＧＡＡＡＴＴＧＴＧＴＴＧＡＣＧＣＡＧＴＣＴ ＣＣＡＧＧＣＡＣＣＣＴＧＴＣＴＴＴＧＴＣＴ ＣＣＡＧＧＧＧＡＡＡＧＧＧＣＣＡＣＣＣＴＣ ＴＣＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＡＴ ＴＴＴＧＡＣＡＧＣＡＧＣＴＣＣＴＴＡＧＣＣ ＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＴＧＧＣ ＣＡＧＧＣＴＣＣＣＣＧＧＣＴＣＣＴＣＡＴＣ ＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＧＣＡＧＧＧＣＣ ＡＣＴＧＧＣＡＴＣＣＣＡＧＡＣＡＧＧＴＴＣ ＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＧＴＣＴＧＧＧＡＣＡ ＧＡＣＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣ ＡＧＡＣＴＧＧＡＧＣＣＴＧＡＡＧＡＴＴＴＴ ＧＣＡＡＴＧＴＡＴＴＡＣＴＧＴＣＡＧＣＡＧ ＴＧＴＧＧＴＡＧＣＴＣＡＣＣＧＣＴＣＡＣＴ ＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＡＡＧＧＴＧ ＧＡＡＡＴＣＡＡＡ
２１Ｈ２ ２１Ｂ４	V_L９	９３	ＧＡＡＡＴＴＧＴＧＴＴＧＡＣＧＣＡＧＴＣＴ ＣＣＡＧＧＣＡＣＣＣＴＧＴＣＴＴＴＧＴＣＴ ＣＣＡＧＧＧＧＡＡＡＧＡＧＣＣＡＣＣＣＴＣ ＴＣＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴ ＧＴＴＡＧＣＡＧＴＡＣＣＴＡＣＴＴＡＧＣＣ ＴＧＧＣＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＴＧＧＣ ＣＡＧＧＧＴＣＴＴＡＧＧＣＴＣＣＴＣＡＴＣ ＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＧＣＡＧＧＧＣＣ ＡＣＴＧＧＣＡＴＣＣＣＡＧＡＣＡＧＧＴＴＣ ＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＧＴＣＴＧＧＧＡＣＡ ＧＡＣＴＴＣＡＣＴＣＴＴＡＣＣＡＴＣＡＧＣ ＡＧＡＣＴＧＧＡＧＣＣＴＧＡＡＧＡＴＴＴＴ ＧＣＡＧＴＧＴＡＴＴＡＣＴＧＴＣＡＧＣＡＧ ＴＡＴＧＧＡＡＧＣＴＣＡＴＴＣＡＣＴＴＴＣ ＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＡＧＧＧＴＧＧＡＧ ＡＴＣＡＡＡ

含有されるクローン	名称	配列番号	コード配列
１８Ｂ１１．１	V_L１０	９４	ＧＡＴＡＴＴＧＴＧＡＴＧＡＣＴＣＡＧＴＣＴ ＣＣＡＣＴＣＴＣＣＣＴＧＣＣＣＧＴＣＡＣＣ ＣＣＴＧＧＡＧＡＧＣＣＧＧＣＣＴＣＣＡＴＣ ＴＣＣＴＧＣＡＧＧＴＣＴＡＧＴＣＡＧＡＧＣ ＣＴＣＣＴＧＴＡＴＴＡＴＡＡＴＧＧＡＴＴＣ ＡＣＣＴＡＴＴＴＧＧＡＴＴＧＧＴＴＣＣＴＧ ＣＡＧＡＡＧＣＣＡＧＧＧＣＡＧＴＣＴＣＣＡ ＣＡＴＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＴＴＧＧＧＴ ＴＣＴＡＡＴＣＧＧＧＣＣＴＣＣＧＧＧＧＴＣ ＣＣＴＧＡＣＡＧＧＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴ ＧＴＴＴＣＡＧＧＣＡＣＡＧＡＴＴＴＴＡＣＡ ＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＧＣＡＧＡＧＴＧＧＡＧ ＧＣＴＧＡＧＧＡＴＧＴＴＧＧＧＧＴＴＴＡＴ ＴＡＴＴＧＣＡＴＧＣＡＧＴＣＴＣＴＧＣＡＡ ＡＣＴＣＣＡＴＴＣＡＣＴＴＴＣＧＧＣＣＣＴ ＧＧＧＡＣＣＡＡＡＧＴＧＧＡＴＡＴＣＡＡＡ
１８Ｂ１１．２	V_L１１	９５	ＧＡＡＡＴＡＧＴＧＡＴＧＡＣＧＣＡＧＴＣＴ ＣＣＡＧＣＣＡＣＣＣＴＧＴＣＴＧＴＧＴＣＴ ＣＣＡＧＧＧＧＡＡＡＧＡＧＣＣＡＣＣＣＴＣ ＴＣＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴ ＧＴＴＡＡＣＡＧＣＡＡＣＴＴＡＧＣＣＴＧＧ ＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＴＧＧＣＣＡＧ ＧＣＴＣＣＣＡＧＧＣＴＣＣＴＣＡＴＴＴＡＴ ＧＧＴＧＴＡＴＣＣＡＣＣＡＧＧＧＣＣＡＣＴ ＧＧＴＡＴＣＣＣＡＧＣＣＡＧＧＴＴＣＡＧＴ ＧＧＣＡＧＴＧＧＧＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧ ＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＣＧＣＡＧＣ ＣＴＧＣＡＧＴＣＴＧＡＡＧＡＴＴＴＴＧＣＡ ＧＴＴＴＡＴＴＡＣＴＧＴＣＡＧＣＡＧＴＡＴ ＡＡＴＡＡＣＴＧＧＣＣＴＣＣＧＡＣＧＴＴＣ ＧＧＣＣＡＡＧＧＧＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＡ ＡＴＣＡＡＡ

含有されるクローン	名称	配列番号	コード配列
２０Ｄ４	V_L１２	９６	ＧＡＣＡＴＡＣＡＧＣＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴ ＣＣＡＴＣＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＧＣＡＴＣＴ ＡＴＡＧＧＡＧＡＣＡＧＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣ ＡＣＴＴＧＣＣＧＧＧＣＡＡＧＴＣＡＧＧＡＣ ＡＴＴＡＧＡＴＡＴＧＡＴＴＴＡＧＧＣＴＧＧ ＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＡＡＡ ＧＣＣＣＣＴＡＡＧＣＧＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴ ＧＣＴＧＣＡＴＣＣＡＧＴＴＴＧＣＡＡＡＧＴ ＧＧＧＧＴＣＣＣＴＴＣＡＡＧＧＴＴＣＡＧＣ ＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＡ ＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＡＧＴＣＡＧＣＡＧＣ ＣＴＧＣＡＧＣＣＴＧＡＡＧＡＴＴＴＴＧＣＡ ＡＣＴＴＡＴＴＡＣＴＧＴＣＴＡＣＡＧＣＡＴ ＡＡＴＡＧＴＴＡＣＣＣＴＣＴＣＡＣＴＴＴＣ ＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＧ ＡＴＣＧＡＡ
４６Ｄ１１	V_L１３	９７	ＧＡＣＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴ ＣＣＣＴＣＴＴＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＴＣＴ ＧＴＡＧＧＡＧＡＣＡＧＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣ ＡＣＴＴＧＴＣＧＧＧＣＧＡＧＴＣＡＧＧＧＴ ＡＴＴＡＧＣＡＴＣＴＧＧＴＴＡＧＣＣＴＧＧ ＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＴＧＧＧＡＡＡ ＧＣＣＣＣＴＡＡＡＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴ ＧＣＴＧＣＡＴＣＣＡＧＴＴＴＧＣＡＡＡＧＴ ＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＡＡＧＧＴＴＣＡＧＣ ＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＴ ＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣ ＣＴＧＣＡＧＣＣＴＧＡＡＧＡＴＴＴＴＧＣＡ ＡＣＴＴＡＣＴＡＴＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＣＴ ＡＡＣＧＡＴＴＴＣＣＣＧＡＴＣＡＣＣＴＴＣ ＧＧＣＣＡＡＧＧＧＡＣＡＣＧＡＣＴＧＧＡＧ ＡＴＴＡＡＡ

含有されるクローン	名称	配列番号	コード配列
４０Ｄ２	V_L１４	９８	ＧＡＴＴＴＧＴＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＣＴ ＣＣＡＣＴＣＴＣＴＣＴＧＴＣＣＧＴＣＡＣＣ ＣＣＴＧＧＡＣＡＧＣＣＧＧＧＣＣＴＣＣＡＴＣ ＴＣＣＴＧＣＡＡＧＴＣＴＡＧＴＣＡＧＡＧＣ ＣＴＣＣＴＡＣＡＧＡＧＴＧＡＴＧＧＡＡＡＧ ＡＣＣＴＡＴＴＴＧＴＡＴＴＧＧＴＡＣＣＴＧ ＣＡＧＡＡＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＣＣＴＣＣＡ ＣＡＴＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＡＡＧＴＴ ＴＣＣＡＡＣＣＧＡＴＴＣＴＣＴＧＧＡＧＴＧ ＣＣＡＧＡＴＡＧＧＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＣ ＧＧＧＴＣＡＧＧＧＡＣＡＧＡＴＴＴＣＡＣＡ ＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＧＣＣＧＧＧＴＧＧＡＧ ＧＣＴＧＡＧＧＡＴＧＴＴＧＧＧＧＴＴＴＡＴ ＴＡＣＴＧＣＡＴＧＣＡＡＡＧＴＡＴＡＣＡＧ ＣＴＴＣＣＴＣＧＧＡＣＧＴＴＣＧＧＣＣＡＡ ＧＧＧＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＡＡＴＣＡＡＡ
３７Ｄ３	V_L１５	９９	ＧＡＴＡＴＴＧＴＧＡＴＧＡＣＴＣＡＧＴＣＴ ＣＣＡＣＴＣＴＣＣＣＴＧＣＣＣＧＴＣＡＣＣ ＣＣＴＧＧＡＧＡＧＣＣＧＧＣＣＴＣＣＡＴＣ ＴＣＣＴＧＣＡＧＧＴＣＴＡＧＴＣＡＧＡＧＣ ＣＴＣＣＴＧＣＡＴＡＧＴＡＡＴＧＧＡＴＡＣ ＡＡＣＴＴＴＴＴＴＧＧＡＴＴＧＧＴＡＣＣＴＡ ＣＡＧＡＡＧＣＣＡＧＧＧＣＡＧＴＣＴＣＣＡ ＣＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＴＴＧＧＧＴ ＴＣＴＧＡＴＣＧＧＧＣＣＴＣＣＧＧＧＧＴＣ ＣＣＴＧＡＣＡＧＧＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴ ＧＧＡＴＣＡＧＧＣＡＣＡＧＡＧＴＴＴＡＣＡ ＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＧＣＡＧＡＧＴＧＧＡＧ ＧＣＴＧＡＧＧＡＴＧＴＴＧＧＧＣＴＴＴＡＴ ＴＡＣＴＧＣＡＴＧＣＡＡＧＣＴＣＴＡＣＡＡ ＡＣＴＣＣＧＴＧＣＡＧＴＴＴＴＧＧＣＣＡＧ ＧＧＧＡＣＣＡＡＧＣＴＧＧＡＧＡＴＣＡＡＡ

含有されるクローン	名称	配列番号	コード配列
３９Ｆ７	V_L１６	１００	ＧＡＡＡＴＴＧＴＧＴＴＧＡＣＧＣＡＧＴＣＴ ＣＣＡＧＧＣＡＣＣＣＴＧＴＣＴＴＴＧＴＣＴ ＣＣＡＧＧＧＧＡＡＡＧＡＧＣＣＡＣＣＣＴＣ ＴＣＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴ ＧＴＴＡＧＴＡＧＣＡＣＣＴＡＴＴＴＡＧＣＣ ＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＴＧＧＣ ＣＡＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＣＴＣＣＴＣＡＴＣ ＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＧＣＡＧＧＧＣＣ ＡＣＴＧＧＣＡＴＣＣＣＡＧＡＣＡＧＧＴＴＣ ＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＧＴＣＴＧＧＧＡＣＡ ＧＡＣＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣ ＡＧＡＣＴＧＧＡＧＣＣＴＧＡＡＧＡＴＴＴＴ ＧＣＡＧＴＴＴＡＴＴＡＣＴＧＴＣＡＧＣＡＧ ＴＣＴＧＧＴＡＧＣＴＣＡＣＣＧＣＴＣＡＣＴ ＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧＡＧＧＴＧ ＧＡＧＡＴＣＡＡＡ
３９Ｆ１１	V_L１７	１０１	ＧＡＡＡＴＴＧＴＧＴＴＧＡＣＧＣＡＧＴＣＴ ＣＣＡＧＧＣＡＣＣＣＴＧＴＣＴＴＴＧＴＣＴ ＣＣＡＧＧＧＧＡＡＡＧＡＧＣＣＡＣＣＣＴＣ ＴＣＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴ ＧＴＴＡＧＣＡＧＣＡＣＣＴＡＣＴＴＡＧＣＣ ＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＴＧＧＣ ＣＡＧＧＣＴＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＴＣＡＴＣ ＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＧＣＡＧＧＧＣＣ ＡＣＴＧＧＣＡＴＣＣＣＡＧＡＣＡＧＧＴＴＣ ＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＧＴＣＴＧＧＧＡＣＡ ＧＡＣＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣ ＡＧＡＣＴＧＧＡＧＣＣＴＧＡＧＧＡＴＴＴＴ ＧＣＡＧＴＧＴＡＴＴＡＣＴＧＴＣＡＧＣＡＧ ＴＣＴＧＧＴＡＧＣＴＣＡＣＣＴＣＴＣＡＣＴ ＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＡＡＧＧＴＧ ＧＡＧＡＴＣＡＡＡ

含有されるクローン	名称	配列番号	コード配列
３０Ｇ５	V_L１８	１０２	ＧＡＡＡＴＴＧＴＧＴＴＧＡＣＧＣＡＧＴＣＴ ＣＣＡＧＧＣＡＣＣＣＴＧＴＣＴＴＴＧＴＣＴ ＣＣＡＧＧＧＧＡＡＡＧＡＧＣＣＡＣＣＣＴＣ ＴＣＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴ ＧＴＴＡＧＣＡＧＣＡＣＣＴＡＣＴＴＡＧＣＣ ＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＴＧＧＣ ＣＡＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＣＴＣＣＴＣＡＴＣ ＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＴＴＣＡＧＧＧＣＣ ＡＣＴＧＧＣＡＴＣＣＣＡＧＡＣＡＧＧＴＴＣ ＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＧＴＣＴＧＧＧＡＣＡ ＧＡＣＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣ ＡＧＡＣＴＧＧＡＧＣＣＴＧＡＧＧＡＴＴＴＴ ＧＣＡＧＴＧＴＡＴＴＡＣＴＧＴＣＡＧＣＡＧ ＴＣＴＧＧＴＡＧＣＴＣＡＣＣＴＣＴＣＡＣＴ ＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＡＡＧＧＴＧ ＧＡＧＡＴＣＡＡＡ

【０１３３】

【表６】

表２Ｄ　－　抗体可変重鎖（V_H）のコード配列

含有されるクローン	名称	配列番号	コード配列
１７Ｃ３	V_H１	１０３	ＣＡＧＧＴＣＡＣＣＴＴＧＡＡＧＧＡＧＴＣＴＧ ＧＴＣＣＴＧＴＧＣＴＧＧＴＧＡＡＡＣＣＣＡＣ ＡＧＡＧＡＣＣＣＴＣＡＣＧＣＴＧＡＣＣＴＧＣ ＡＣＣＧＴＣＴＣＴＧＧＧＴＴＣＴＣＡＣＴＣＡ ＧＣＡＡＴＧＣＴＡＧＡＡＴＧＧＧＴＧＴＧＡＧ ＣＴＧＧＡＴＣＣＧＴＣＡＧＣＣＣＣＣＡＧＧＧ ＡＡＧＧＣＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＣＴＴＧＣＡＣ ＡＣＡＴＴＴＴＴＴＣＧＡＡＴＧＡＣＧＡＡＡＡ ＡＴＣＣＴＡＣＡＧＣＡＣＡＴＣＴＣＴＧＡＡＧ ＡＧＣＡＧＧＣＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＧＧ ＡＣＡＣＣＴＣＣＡＡＡＡＧＣＣＡＧＧＴＧＧＴ ＣＣＴＴＡＣＣＡＴＧＡＣＣＡＡＣＡＴＧＧＡＣ ＣＣＴＧＴＧＧＡＣＡＣＡＧＣＣＡＣＡＴＡＴＴ ＡＣＴＧＴＧＣＡＣＧＧＡＴＡＴＴＡＴＴＡＣＴ ＧＧＧＡＧＣＴＴＡＣＴＡＣＴＡＣＴＡＣＧＧＴ ＡＴＧＧＡＣＧＴＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＧＡ ＣＣＡＣＧＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＣＴＣＡ

含有されるクローン	名称	配列番号	コード配列
２２Ｈ５	V_H2	１０４	ＣＡＧＧＴＣＡＣＣＴＴＧＡＡＧＧＡＧＴＣＴＧ ＧＴＣＣＴＧＴＧＣＴＧＧＴＧＡＡＡＣＣＣＡＣ ＡＧＡＧＡＣＣＣＴＣＡＣＧＣＴＧＡＣＣＴＧＣ ＡＣＣＧＴＣＴＣＴＧＧＧＴＴＣＴＣＡＣＴＣＡ ＧＣＡＡＴＧＣＴＡＧＡＡＴＧＧＧＴＧＴＧＡＧ ＣＴＧＧＡＴＣＣＧＴＣＡＧＣＣＣＣＣＡＧＧＧ ＡＡＧＧＣＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＣＴＴＧＣＡＣ ＡＣＡＴＴＴＴＴＴＣＧＡＡＴＧＡＣＧＡＡＡＡ ＡＴＣＣＴＡＣＡＧＣＡＣＡＴＣＴＣＴＧＡＡＧ ＡＧＣＡＧＧＣＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＧＧ ＡＣＡＣＣＴＣＣＡＡＡＡＧＣＣＡＧＧＴＧＧＴ ＣＣＴＴＡＣＣＡＴＧＡＣＣＡＡＣＡＴＧＧＡＣ ＣＣＴＧＴＧＧＡＣＡＣＡＧＣＣＡＣＡＴＡＴＴ ＡＣＴＧＴＧＣＡＣＧＧＡＴＡＴＴＡＴＴＡＧＴ ＧＧＧＡＧＣＴＴＡＣＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＧＴ ＡＴＧＧＡＣＧＴＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＧＡ ＣＣＡＣＧＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＣＴＣＡ

含有されるクローン	名称	配列番号	コード配列
１６Ｈ７	V_H３	１０５	ＣＡＧＧＴＣＡＣＣＴＴＧＡＡＧＧＡＧＴＣＴＧ ＧＴＣＣＴＧＴＧＣＴＧＧＴＧＡＡＡＣＣＣＡＣ ＡＧＡＧＡＣＣＣＴＣＡＣＧＣＴＧＡＣＣＴＧＣ ＡＣＣＧＴＣＴＣＴＧＧＧＴＴＣＴＣＡＣＴＣＡ ＡＣＡＡＴＧＣＴＡＧＡＡＴＧＧＧＴＧＴＧＡＧ ＣＴＧＧＡＴＣＣＧＴＣＡＧＣＣＣＣＣＡＧＧＧ ＡＡＧＧＣＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＣＴＴＧＣＡＣ ＡＣＡＴＴＴＴＴＴＣＧＡＡＴＧＡＣＧＡＡＡＡ ＡＴＣＣＴＡＣＡＧＣＡＣＡＴＣＴＣＴＧＡＡＧ ＡＧＣＡＧＧＣＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＧＧ ＡＣＡＣＣＴＣＣＡＡＡＡＧＣＣＡＧＧＴＧＧＴ ＣＣＴＡＡＴＴＡＴＧＡＣＣＡＡＣＡＴＧＧＡＣ ＣＣＴＧＴＧＧＡＣＡＣＡＧＣＣＡＣＡＴＡＴＴ ＡＣＴＧＴＧＣＡＣＧＧＴＣＡＧＴＡＧＴＡＡＣ ＴＧＧＣＧＧＣＴＡＣＴＡＣＴＡＣＧＡＣＧＧＴ ＡＴＧＧＡＣＧＴＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＧＡ ＣＣＡＣＧＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＣＴＣＡ

含有されるクローン	名称	配列番号	コード配列
２４Ｈ１１	V_H4	１０６	ＣＡＧＧＴＣＡＣＣＴＴＧＡＡＧＧＡＧＴＣＴＧ ＧＴＣＣＴＧＴＧＣＴＧＧＴＧＡＡＡＣＣＣＡＣ ＡＧＡＧＡＣＣＣＴＣＡＣＧＣＴＧＡＣＣＴＧＣ ＡＣＣＧＴＣＴＣＴＧＧＧＴＴＣＴＣＡＣＴＣＡ ＧＣＡＡＴＧＣＴＡＧＡＡＴＧＧＧＴＧＴＧＡＧ ＣＴＧＧＡＴＣＣＧＴＣＡＧＣＣＣＣＣＡＧＧＧ ＡＡＧＧＣＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＣＴＴＧＣＡＣ ＡＣＡＴＴＴＴＴＴＣＧＡＡＴＧＡＣＧＡＡＡＡ ＡＴＣＣＴＡＣＡＧＣＡＣＡＴＣＴＣＴＧＡＡＧ ＡＡＣＡＧＧＣＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＧＧ ＡＣＡＣＣＴＣＣＡＡＡＡＧＣＣＡＧＧＴＧＧＴ ＣＣＴＴＡＴＴＡＴＧＡＣＣＡＡＣＡＴＧＧＡＣ ＣＣＴＧＴＧＧＡＣＡＣＡＧＣＣＡＣＡＴＡＴＴ ＡＣＴＧＴＧＣＡＣＧＧＴＣＡＧＴＡＧＴＧＡＣ ＴＧＧＣＧＧＣＴＡＣＴＡＣＴＡＣＧＡＣＧＧＴ ＡＴＧＧＡＣＧＴＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＧＡ ＣＣＡＣＧＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＣＴＣＡ

含有されるクローン	名称	配列番号	コード配列
１８Ｇ１	V_H5	１０７	ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＴＴＧＧＡＧＴＣＴＧ ＧＧＧＧＡＧＧＧＴＴＧＧＴＡＣＡＧＣＣＧＧＧ ＧＧＧＧＴＣＣＣＴＧＡＧＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴ ＧＣＡＧＣＣＴＣＴＡＧＡＴＴＣＡＣＣＴＴＴＡ ＧＣＡＣＣＴＡＴＧＣＣＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴ ＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧ ＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＣＴＣＡＧＧＴＡＴＴＡ ＧＴＧＧＴＡＧＴＧＧＴＧＴＣＡＧＣＡＣＡＣＡ ＣＴＡＣＧＣＡＧＡＣＴＣＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣ ＣＧＧＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡ ＡＴＴＣＣＡＡＧＡＡＣＡＣＧＣＴＧＴＡＴＣＴ ＧＣＡＡＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＡＧＣＣ ＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＧＴＡＴＡＴＴＡＣＴ ＧＴＧＣＧＡＡＡＴＣＣＣＴＣＡＴＴＧＴＡＧＴ ＡＡＴＡＧＴＡＴＡＴＧＣＣＣＴＴＧＡＣＣＡＣ ＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＡＡＣＣＣＴＧＧＴＣＡ ＣＣＧＴＣＴＣＣＴＣＡ

含有されるクローン	名称	配列番号	コード配列
１７Ｄ８	V_H６	１０８	ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＴＴＧＧＡＧＴＣＴＧ ＧＧＧＧＡＧＧＣＴＴＧＧＴＡＣＡＧＣＣＧＧＧ ＧＧＧＧＴＡＣＣＴＧＡＧＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴ ＧＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＡＣＧＴＴＴＡ ＧＴＡＣＣＴＡＴＧＣＣＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴ ＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＡ ＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＣＴＣＡＧＣＴＡＴＣＡ ＧＴＧＧＴＡＧＴＧＧＴＧＴＴＡＧＣＡＣＡＴＡ ＣＴＡＣＧＣＡＧＡＣＴＣＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣ ＣＧＧＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡ ＡＴＴＣＣＡＡＧＡＡＣＡＣＧＣＴＧＴＡＴＣＴ ＧＣＡＡＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＡＧＣＣ ＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＧＴＡＴＡＴＴＡＣＴ ＧＴＧＣＧＡＡＡＴＣＣＣＴＴＡＴＴＧＴＡＧＴ ＡＡＴＧＧＴＧＴＡＴＧＴＣＣＴＴＧＡＣＴＡＣ ＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＡＡＣＣＣＴＧＧＴＣＡ ＣＣＧＴＣＴＣＣＴＣＡ

含有されるクローン	名称	配列番号	コード配列
２６Ｈ１１	V_H７	１０９	ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＴＴＧＧＡＧＴＣＴＧ ＧＧＧＧＡＧＧＣＴＴＧＧＴＡＣＡＧＣＣＧＧＧ ＧＧＧＧＴＡＣＣＴＧＡＧＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴ ＧＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＡＣＧＴＴＴＡ ＧＣＡＣＣＴＡＴＧＣＣＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴ ＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＡ ＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＣＴＣＡＧＣＴＡＴＴＡ ＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＴＧＴＧＡＧＣＡＣＡＡＡ ＣＴＡＣＧＣＡＧＡＣＴＣＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣ ＣＧＧＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡ ＡＴＴＣＣＡＡＧＡＡＣＡＣＧＣＴＧＴＡＴＣＴ ＧＣＡＡＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＡＧＣＣ ＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＧＴＡＴＡＴＴＡＣＴ ＧＴＧＣＧＡＡＡＴＣＣＣＴＴＡＴＴＧＴＡＧＴ ＡＡＴＧＧＴＧＴＡＴＧＴＣＣＴＴＧＡＣＴＡＣ ＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＡＡＣＣＣＴＧＧＴＣＡ ＣＣＧＴＣＴＣＣＴＣＡ

含有されるクローン	名称	配列番号	コード配列
１２Ｅ４ １２Ｃ１１	V_H８	１１０	ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＴＴＧＧＡＧＴＣＴＧ ＧＧＧＧＡＧＧＧＴＴＧＧＴＡＣＡＧＣＣＧＧＧ ＧＧＧＧＴＣＣＣＴＧＡＧＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴ ＧＣＡＧＣＣＴＣＴＡＧＡＴＴＣＡＣＣＴＴＴＡ ＧＣＡＣＣＴＡＴＧＣＣＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴ ＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧ ＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＣＴＣＡＧＧＴＡＴＴＡ ＧＴＧＧＴＡＧＴＧＧＴＧＴＴＡＧＣＡＣＡＴＡ ＣＴＡＣＧＣＡＧＡＣＴＣＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣ ＣＧＧＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡ ＡＴＴＣＣＡＡＧＡＡＣＡＣＧＣＴＧＴＡＴＣＴ ＧＣＡＡＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＡＧＣＣ ＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＧＴＡＴＡＴＴＡＣＴ ＧＴＧＣＧＡＡＡＴＣＣＣＴＴＡＴＴＧＴＡＧＴ ＡＡＴＡＧＴＡＴＡＴＧＣＣＣＴＴＧＡＣＴＡＣ ＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＡＡＣＣＣＴＧＧＴＣＡ ＣＣＧＴＣＴＣＣＴＣＡ

含有されるクローン	名称	配列番号	コード配列
２１Ｈ２	V_H９	１１１	ＣＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＣＡＧＧＡＧＴＣＧＧ ＧＣＣＣＡＧＧＡＣＴＧＧＴＧＡＡＧＣＣＴＴＣ ＧＧＡＧＡＣＣＣＴＧＴＣＣＣＴＣＡＣＣＴＧＣ ＡＣＴＧＴＣＴＣＴＧＧＴＧＧＣＴＣＣＡＴＣＡ ＧＴＡＧＴＴＡＣＴＡＣＴＧＧＡＧＣＴＧＧＡＴ ＣＣＧＧＣＡＧＣＣＣＧＣＣＧＧＧＡＡＧＧＧＡ ＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＴＧＧＧＣＧＴＡＴＣＴ ＡＴＡＣＣＡＧＴＧＧＧＡＧＣＡＣＣＡＡＣＴＡ ＣＡＡＣＣＣＣＴＣＣＣＴＣＡＡＧＡＧＴＣＧＧ ＧＴＣＡＣＣＡＴＧＴＣＡＡＡＡＧＡＣＡＣＧＴ ＣＣＡＡＧＡＡＣＣＡＧＴＴＣＴＣＣＣＴＧＡＡ ＧＣＴＧＡＧＧＴＣＴＧＴＧＡＣＣＧＣＣＧＣＧ ＧＡＣＡＣＧＧＣＣＧＴＧＴＡＴＴＡＣＴＧＴＧ ＣＧＡＧＡＧＡＴＣＣＧＧＡＣＧＧＴＧＡＣＴＡ ＣＴＡＣＴＡＣＴＡＣＧＧＴＡＴＧＧＡＣＧＴＣ ＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＧＡＣＣＴＣＧＧＴＣＡ ＣＣＧＴＣＴＣＣＴＣＡ

含有されるクローン	名称	配列番号	コード配列
２１Ｂ４	V_H１０	１１２	ＣＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＣＡＧＧＡＧＴＣＧＧ ＧＣＣＣＡＧＧＡＣＴＧＧＴＧＡＡＧＣＣＴＴＣ ＧＧＡＧＡＣＣＣＴＧＴＣＣＣＴＣＡＣＣＴＧＣ ＡＣＴＧＴＣＴＣＴＧＧＴＧＧＣＴＣＣＡＴＣＡ ＧＴＡＧＴＴＡＣＴＴＣＴＧＧＡＧＣＴＧＧＡＴ ＣＣＧＧＣＡＧＣＣＣＧＣＣＧＧＧＡＡＧＧＧＡ ＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＴＧＧＧＣＧＴＡＴＣＴ ＡＴＡＣＣＡＧＴＧＧＧＡＧＣＡＣＣＡＡＣＴＡ ＣＡＡＣＣＣＣＴＣＣＣＴＣＡＡＧＡＧＴＣＧＡ ＧＴＣＡＣＣＡＴＧＴＣＡＡＴＡＧＡＣＡＣＧＴ ＣＣＡＡＧＡＡＣＣＡＧＴＴＣＴＣＣＣＴＧＡＡ ＧＣＴＧＡＧＴＴＣＴＧＴＧＡＣＣＧＣＣＧＣＧ ＧＡＣＡＣＧＧＣＣＧＴＧＴＡＴＴＡＣＴＧＴＧ ＣＧＡＧＡＧＡＴＣＣＧＧＡＣＧＧＴＧＡＣＴＡ ＣＴＡＣＴＡＣＴＡＣＧＧＴＡＴＧＧＡＣＧＴＣ ＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＧＡＣＣＡＣＧＧＴＣＡ ＣＣＧＴＣＴＣＣＴＣＡ

含有されるクローン	名称	配列番号	コード配列
１８Ｂ１１．１ １８Ｂ１１．２	V_H１１	１１３	ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧ ＧＧＧＧＡＧＧＣＴＴＧＧＴＡＡＡＧＣＣＴＧＧ ＧＧＧＧＴＣＣＣＴＴＡＧＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴ ＧＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＡＣＴＴＴＣＡ ＧＴＧＡＣＧＣＣＴＧＧＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴ ＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧ ＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＴＧＧＣＣＧＴＡＴＴＡ ＡＡＡＧＣＡＡＡＡＣＴＧＡＴＧＧＴＧＧＧＡＣ ＡＡＣＡＧＡＣＴＡＣＧＣＴＧＣＡＣＣＣＧＴＧ ＡＡＡＧＧＣＡＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＡＡ ＧＡＧＡＴＧＡＴＴＣＡＡＡＡＡＡＣＡＣＴＣＴ ＧＴＡＴＣＴＧＣＡＡＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧ ＡＡＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＡＧＣＣＧＴＧＴ ＡＴＴＴＴＴＧＴＡＣＣＴＣＴＡＣＧＴＡＴＡＧ ＣＡＧＴＧＧＣＴＧＧＴＡＣＧＴＡＴＧＧＧＡＣ ＴＡＣＴＡＣＧＧＴＡＴＧＧＡＣＧＴＣＴＧＧＧ ＧＣＣＡＡＧＧＧＡＣＣＡＣＧＧＴＣＡＣＣＧＴ ＣＴＣＣＴＣＡ

含有されるクローン	名称	配列番号	コード配列
２０Ｄ４	V_H１２	１１４	ＣＡＧＧＴＣＣＡＧＣＴＧＧＴＡＣＡＧＴＣＴＧ ＧＧＧＣＴＧＡＧＧＴＧＡＡＧＡＡＧＣＣＴＧＧ ＧＧＣＣＴＣＡＧＴＧＡＡＧＧＴＣＴＣＣＴＧＣ ＡＡＧＧＴＴＴＣＧＧＧＡＴＡＣＡＣＣＣＴＣＡ ＣＴＧＡＴＴＴＡＴＣＣＡＴＧＣＡＣＴＧＧＧＴ ＧＣＧＡＣＡＧＧＣＴＣＣＴＧＧＡＡＡＡＧＧＧ ＣＴＴＧＡＧＴＧＧＡＴＧＧＧＡＧＧＴＴＴＴＧ ＡＴＣＣＴＧＡＡＧＡＴＧＧＴＧＡＡＡＣＡＡＴ ＣＴＡＣＧＣＡＣＡＧＡＡＧＴＴＣＣＡＧＧＧＣ ＡＧＡＡＴＣＡＣＣＡＴＧＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡ ＣＡＴＣＴＡＣＡＧＡＣＡＣＡＧＣＣＴＡＣＡＴ ＧＧＡＧＣＴＧＡＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＡＴＣＴ ＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＧＴＧＴＡＴＴＡＣＴ ＧＴＧＣＡＡＧＴＡＴＴＧＴＡＧＴＡＧＴＣＣＣ ＡＧＣＴＧＣＴＡＴＡＣＡＧＡＧＴＴＡＣＴＡＣ ＴＡＣＴＡＣＴＡＣＧＧＴＡＴＧＧＧＣＧＴＣＴ ＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＧＡＣＣＡＣＧＧＴＣＡＣ ＣＧＴＣＴＣＣＴＣＣ

含有されるクローン	名称	配列番号	コード配列
４６Ｄ１１	V_H１３	１１５	ＣＡＧＧＴＣＡＣＣＴＴＧＡＡＧＧＡＧＧＣＴＧ ＧＴＣＣＴＧＴＧＴＴＧＧＴＧＡＡＡＣＣＣＡＣ ＡＧＡＧＡＣＣＣＴＣＡＣＧＴＴＧＡＣＣＴＧＣ ＡＣＣＧＴＣＴＣＴＧＧＧＴＴＣＴＣＡＣＴＣＡ ＧＣＡＡＴＧＣＴＡＧＡＡＴＧＧＧＴＧＴＧＡＡ ＣＴＧＧＡＴＣＣＧＴＣＡＧＣＣＣＣＣＣＡＧＧＧ ＡＡＧＧＣＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＣＴＴＧＣＡＣ ＡＣＡＴＴＴＴＴＴＣＧＡＡＴＧＡＣＧＡＡＡＡ ＡＴＣＣＴＡＣＡＧＣＡＣＡＴＣＴＣＴＧＡＡＧ ＡＧＣＡＧＧＣＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＧＧ ＡＣＡＣＣＴＣＣＡＡＡＡＧＣＣＡＧＧＴＧＧＴ ＣＣＴＴＡＣＣＡＴＧＡＣＣＡＡＣＡＴＧＧＡＣ ＣＣＴＧＴＧＧＡＣＡＣＡＧＣＣＡＣＡＴＡＴＴ ＡＣＴＧＴＧＣＡＣＧＧＧＴＴＣＧＴＡＴＡＧＣ ＡＧＧＴＧＡＴＴＡＣＴＡＣＴＡＣＴＡＣＴＡＣ ＧＧＴＡＴＧＧＡＣＧＴＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧ ＧＧＡＣＣＡＣＧＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＣＴＣ Ａ

含有されるクローン	名称	配列番号	コード配列
４０Ｄ２	V_H１４	１１６	ＣＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＣＡＧＧＡＧＴＣＧＧ ＧＣＣＣＡＧＧＡＣＴＧＧＴＧＡＡＧＣＣＴＴＣ ＡＣＡＧＡＣＣＣＴＧＴＣＣＣＴＣＡＣＣＴＧＣ ＡＣＴＧＴＣＴＣＴＧＧＴＧＧＣＴＣＣＡＴＣＡ ＧＣＡＧＴＧＧＴＧＧＴＴＡＣＡＡＣＴＧＧＡＧ ＣＴＧＧＡＴＣＣＧＣＣＡＧＣＡＣＣＣＡＧＧＧ ＡＡＧＧＧＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＴＧＧＧＡ ＡＣＡＴＣＴＡＴＴＡＣＡＧＴＧＧＧＡＧＣＡＣ ＣＴＡＣＴＡＣＡＡＣＣＣＧＴＣＣＣＴＣＡＡＧ ＡＧＴＣＧＡＧＴＴＡＣＣＡＴＡＴＣＡＧＴＡＧ ＡＣＡＣＧＴＣＴＡＡＧＡＡＣＣＡＧＴＴＣＴＣ ＣＣＴＧＡＡＧＣＴＧＡＧＡＴＣＴＧＴＧＡＣＴ ＧＣＣＧＣＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＧＴＧＴＡＴＴ ＡＣＴＧＴＧＣＧＡＧＡＧＡＧＡＡＴＡＴＴＧＴ ＡＧＴＡＡＴＡＣＣＡＧＣＴＧＣＴＡＴＡＴＴＣ ＧＣＧＧＧＴＴＧＧＴＴＣＧＡＣＣＣＣＴＧＧＧ ＧＣＣＡＧＧＧＡＡＣＣＣＴＧＧＴＣＡＣＣＧＴ ＣＴＣＣＴＣＡ

含有されるクローン	名称	配列番号	コード配列
３７Ｄ３	V_H１５	１１７	ＧＡＧＧＴＧＣＡＣＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧ ＧＧＧＧＡＧＧＣＴＴＧＧＣＡＡＡＧＣＣＴＧＧ ＧＧＧＧＴＣＣＣＴＴＡＧＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴ ＧＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＡＣＴＴＴＣＡ ＧＡＡＡＣＧＣＣＴＧＧＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＴ ＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＡＡＡＧＧＧＧ ＣＴＧＧＡＡＴＧＧＧＴＴＧＧＣＣＧＴＡＴＴＡ ＡＡＡＧＣＡＡＡＡＣＴＧＡＴＧＧＴＧＧＧＡＣ ＡＡＣＡＧＡＣＴＡＣＧＣＴＧＣＡＣＣＣＧＴＧ ＡＡＡＧＧＣＡＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＧＡ ＧＡＧＡＴＧＡＴＴＣＡＡＡＡＡＡＣＡＣＧＣＴ ＧＴＡＴＣＴＧＣＡＡＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧ ＡＡＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＡＧＣＣＧＡＧＴ ＡＴＴＡＣＴＧＴＡＴＣＡＣＡＧＡＴＣＧＧＧＴ ＧＣＴＡＡＧＣＴＡＣＴＡＣＧＣＴＡＴＧＧＣＣ ＧＴＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＧＡＣＣＡＣＧＧ ＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＣＴＣＡ

含有されるクローン	名称	配列番号	コード配列
３９Ｆ７	V_H１６	１１８	ＣＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧ ＧＧＧＧＡＧＧＣＧＴＧＧＴＣＣＡＧＣＣＴＧＧ ＧＡＧＧＴＣＣＣＴＧＡＧＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴ ＧＣＡＧＣＧＴＣＴＧＧＡＴＴＣＡＣＣＴＴＣＡ ＧＴＡＡＣＴＡＴＧＧＣＡＴＴＣＡＣＴＧＧＧＴ ＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＣＡＡＧＧＧＧ ＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＧＧＣＡＧＴＴＡＴＡＴ ＧＧＴＡＴＧＡＴＧＧＡＡＧＴＡＴＴＡＡＡＴＡ ＣＴＡＴＧＣＡＧＡＣＴＣＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣ ＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡ ＡＴＴＣＣＡＡＧＡＡＣＡＣＧＣＴＧＴＡＴＣＴ ＧＣＡＡＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＡＧＣＣ ＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＴＧＴＧＴＡＴＴＡＣＴ ＧＴＧＣＧＡＧＡＧＡＴＡＧＧＧＣＡＧＣＡＧＣ ＴＧＧＴＣＴＣＣＡＣＴＡＣＴＡＣＴＡＣＧＧＴ ＡＴＧＧＡＣＧＴＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＧＡ ＣＣＡＣＧＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＣＴＣＡ

含有されるクローン	名称	配列番号	コード配列
３９Ｆ１１	V_H１７	１１９	ＣＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧ ＧＧＧＧＡＧＧＣＧＴＧＧＴＣＣＡＧＣＣＴＧＧ ＧＡＧＧＴＣＣＣＴＧＡＧＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴ ＧＣＡＧＣＧＴＣＴＧＧＡＴＴＣＡＣＣＴＴＣＡ ＧＴＡＧＣＴＡＴＧＧＣＡＴＣＣＡＣＴＧＧＧＴ ＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＣＡＡＧＧＧＧ ＣＴＧＧＡＡＴＧＧＧＴＧＧＣＡＧＴＴＡＴＡＴ ＧＧＴＡＴＧＡＴＧＧＡＡＧＴＧＡＴＡＡＡＴＡ ＣＴＡＴＧＣＡＧＡＣＴＣＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣ ＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡ ＡＴＴＣＣＡＡＧＡＡＣＡＣＧＣＴＧＴＡＴＣＴ ＡＣＡＡＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＡＧＣＣ ＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＴＧＴＧＴＡＴＴＡＣＴ ＧＴＧＣＧＡＧＡＧＡＴＡＧＧＧＣＡＧＣＡＧＣ ＴＧＧＴＣＴＣＣＡＣＴＡＴＴＡＴＴＡＣＧＧＴ ＡＴＧＧＡＣＧＴＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＧＡ ＣＣＡＣＧＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＣＴＣＡ

含有されるクローン	名称	配列番号	コード配列
３９Ｇ５	V_H１８	１２０	ＣＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧ ＧＧＧＧＡＧＧＣＧＴＧＧＴＣＣＡＧＣＣＴＧＧ ＧＡＧＧＴＣＣＣＴＧＡＧＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴ ＧＣＡＧＴＧＴＣＴＧＧＡＴＴＣＡＣＣＴＴＣＡ ＧＴＡＧＣＴＡＴＧＧＣＡＴＣＣＡＣＴＧＧＧＴ ＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＣＡＡＧＧＧＧ ＣＴＧＧＡＡＴＧＧＧＴＧＧＣＡＧＴＴＡＴＡＴ ＧＧＴＡＴＧＡＴＧＧＡＡＧＴＧＡＴＡＡＡＴＡ ＣＴＡＴＧＧＡＧＡＣＴＣＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣ ＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡ ＡＴＴＣＣＡＡＧＡＡＣＡＣＧＣＴＧＴＡＴＣＴ ＡＣＡＡＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＡＧＣＣ ＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＴＧＴＧＴＡＴＴＡＣＴ ＧＴＧＣＧＡＧＡＧＡＴＡＧＧＧＣＡＧＣＡＧＣ ＴＧＧＴＣＴＣＣＡＣＴＡＴＴＡＴＴＡＣＧＧＴ ＡＴＧＧＡＣＧＴＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＧＡ ＣＣＡＣＧＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＣＴＣＡ

【０１３４】

表２Ｂに挙げる重鎖可変領域の各々は、表２Ａに示す軽鎖可変領域のいずれと組み合わされて抗原結合タンパク質を形成してもよい。そのような組み合わせの例としては、V_L１、V_L２、V_L３、V_L４、V_L５、V_L６、V_L７、V_L８、V_L９、V_L１０、V_L１１、V_L１２、V_L１３、V_L１４、V_L１５、V_L１６、V_L１７、またはV_L１８のいずれかと組み合わされたV_H１；V_L１、V_L２、V_L３、V_L４、V_L５、V_L６、V_L７、V_L８、V_L９、V_L１０、V_L１１、V_L１２、V_L１３、V_L１４、V_L１５、V_L１６、V_L１７、またはV_L１８のいずれかと組み合わされたV_H２；V_L１、V_L２、V_L３、V_L４、V_L５、V_L６、V_L７、V_L８、V_L９、V_L１０、V_L１１、V_L１２、V_L１３、V_L１４、V_L１５、V_L１６、V_L１７、またはV_L１８のいずれかと組み合わされたV_H３；などが挙げられる。

【０１３５】

いくつかの場合では、抗原結合タンパク質は、表２Ａおよび２Ｂに挙げるものからの少なくとも１つの重鎖可変領域および／または１つの軽鎖可変領域を含む。いくつかの場合では、抗原結合タンパク質は、表２Ｂに挙げるものからの少なくとも２つの異なる重鎖可変領域および／または軽鎖可変領域を含む。そのような抗原結合タンパク質の例は、（ａ）１つのV_H１、および（ｂ）V_H２、V_H３、V_H４、V_H５、V_H６、V_H７、V_H８、V_H９、V_H１０、V_H１１、V_H１２、VH_{13}、VH_{14}、VH_{15}、VH_{16}、VH_{17}、またはVH_{18}のうちの１つを含む。別の例は、（ａ）１つのV_H２、および（ｂ）V_H１、V_H３、V_H４、V_H５、V_H６、V_H７、V_H８、V_H９、V_H１０、V_H１１、V_H１２、V_H１３、V_H１４、V_H１５、V_H１６、V_H１７、またはV_H１８のうちの１つを含む。さらに別の例は、（ａ）１つのV_H３、および（ｂ）V_H１

、V_H2、V_H4、V_H5、V_H6、V_H7、V_H8、V_H9、V_H10、V_H11、V_H12、V_H13、V_H14、V_H15、V_H16、V_H17、またはV_H18のうちの１つを含む、などである。

【０１３６】

そのような抗原結合タンパク質のさらに別の例は、（ａ）１つのV_L1、および（ｂ）V_L2、V_L3、V_L4、V_L5、V_L6、V_L7、V_L8、V_L9、V_L10、V_L11、V_L12、V_L13、V_L14、V_L15、V_L16、V_L17、またはV_L18のうちの１つを含む。そのような抗原結合タンパク質のさらに別の例は、（ａ）１つのV_L2、および（ｂ）V_L1、V_L3、V_L4、V_L5、V_L6、V_L7、V_L8、V_L9、V_L10、V_L11、またはV_L12のうちの１つを含む。そのような抗原結合タンパク質のさらに別の例は、（ａ）１つのV_L3、および（ｂ）V_L1、V_L2、V_L4、V_L5、V_L6、V_L7、V_L8、V_L9、V_L10、V_L11、V_L12、V_L13、V_L14、V_L15、V_L16、V_L17、またはV_L18のうちの１つを含む、などである。

【０１３７】

重鎖可変領域の種々の組み合わせは、軽鎖可変領域の種々の組み合わせのいずれと組み合わせてもよい。

【０１３８】

他の実施形態では、抗原結合タンパク質は、２つの同一の軽鎖可変領域および／または２つの同一の重鎖可変領域を含む。例として、抗原結合タンパク質は、表２Ａおよび２Ｂに挙げる軽鎖可変領域の対および重鎖可変領域の対の組み合わせで２つの軽鎖可変領域および２つの重鎖可変領域を含む、抗体、またはその免疫学的機能性断片であってよい。

【０１３９】

提供されるいくつかの抗原結合タンパク質は、V_H1、V_H2、V_H3、V_H4、V_H5、V_H6、V_H7、V_H8、V_H9、V_H10、V_H11、V_H12、V_H13、V_H14、V_H15、V_H16、V_H17、およびV_H18から選択される重鎖可変ドメインの配列と僅かに１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、または１５のアミノ酸残基が異なっているアミノ酸の配列を有する重鎖可変ドメインを含み、ここで、そのような配列の相違の各々は、独立して、１つのアミノ酸の欠失、挿入、または置換のいずれかであり、それらの欠失、挿入、および／または置換は、前述の可変ドメイン配列と比較して１５を超えないアミノ酸の変化をもたらす。いくつかの抗原結合タンパク質における重鎖可変領域は、V_H1、V_H2、V_H3、V_H4、V_H5、V_H6、V_H7、V_H8、V_H9、V_H10、V_H11、V_H12、V_H13、V_H14、V_H15、V_H16、V_H17、およびV_H18の重鎖可変領域のアミノ酸配列に対して、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、または９９％の配列同一性を有するアミノ酸の配列を含む。

【０１４０】

特定の抗原結合タンパク質は、V_L1、V_L2、V_L3、V_L4、V_L5、V_L6、V_L7、V_L8、V_L9、V_L10、V_L11、V_L12、V_L13、V_L14、V_L15、V_L16、V_L17、およびV_L18から選択される軽鎖可変ドメインの配列と僅かに１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、または１５のアミノ酸残基が異なっているアミノ酸の配列を有する軽鎖可変ドメインを含み、ここで、そのような配列の相違の各々は、独立して、１つのアミノ酸の欠失、挿入、または置換のいずれかであり、それらの欠失、挿入、および／または置換は、前述の可変ドメイン配列と比較して１５を超えないアミノ酸の変化をもたらす。いくつかの抗原結合タンパク質における軽鎖可変領域は、V_L1、V_L2、V_L3、V_L4、V_L5、V_L6、V_L7、V_L8、V_L9、V_L10、V_L11、V_L12、V_L13、V_L14、V_L15、V_L16、V_L17、またはV_L18の軽鎖可変領域のアミノ酸配列に対して、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、または９９％の配列同一性を有するアミノ酸の配列を含む。

【０１４１】
追加の場合において、抗原結合タンパク質は、以下の軽鎖および重鎖可変ドメインの対形成を含む：V_L1とV_H1、V_L2とV_H2、V_L2とV_H3、V_L3とV_H4、V_L4とV_H5、V_L5とV_H6、V_L6とV_H7、V_L7とV_H8、V_L8とV_H8、V_L9とV_H9、V_L9とV_H10、V_L10とV_H11、V_L11とV_H11、V_L12とV_H12、V_L13とV_H13、V_L14とV_H14、V_L15とV_H15、V_L16とV_H16、V_L17とV_H17、およびV_L18とV_H18。いくつかの場合では、上記の対形成による抗原結合タンパク質は、指定の可変ドメインとの配列同一性が７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％であるアミノ酸配列を含んでよい。

【０１４２】
抗体または免疫学的機能性断片を例とするさらに他の抗原結合タンパク質は、今述べたように、バリアント重鎖およびバリアント軽鎖のバリアントの形態を含む。

【０１４３】
抗原結合タンパク質のＣＤＲ
種々の実施形態では、本明細書で開示される抗原結合タンパク質は、１つ以上のＣＤＲがグラフト、挿入、および／または連結されたポリペプチドを含んでよい。抗原結合タンパク質は、１、２、３、４、５、または６つのＣＤＲを有していてよい。従って、抗原結合タンパク質は、例えば、１つの重鎖ＣＤＲ１（「ＣＤＲＨ１」）および／または１つの重鎖ＣＤＲ２（「ＣＤＲＨ２」）および／または１つの重鎖ＣＤＲ３（「ＣＤＲＨ３」）および／または１つの軽鎖ＣＤＲ１（「ＣＤＲＬ１」）および／または１つの軽鎖ＣＤＲ２（「ＣＤＲＬ２」）および／または１つの軽鎖ＣＤＲ３（「ＣＤＲＬ３」）を有していてよい。いくつかの抗原結合タンパク質は、ＣＤＲＨ３およびＣＤＲＬ３の両方を含む。具体的な重鎖および軽鎖ＣＤＲは、それぞれ表３Ａおよび３Ｂに、ならびに後述の表６Ｃにて識別される。

【０１４４】
任意の抗体の相補性決定領域（ＣＤＲ）およびフレームワーク領域（ＦＲ）は、Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication no. 91-3242, 1991のKabat et al.によって記述される方式に従って特定することができる。所望される場合、ＣＤＲはまた、Clothiaのものなどの別の命名スキームに従って再定義されてもよい（Chothia & Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-917；Chothia et al., 1989, Nature 342:878-883、またはHonegger & Pluckthun, 2001, J. Mol. Biol. 309:657-670、を参照されたい）。本明細書で開示される特定の抗体は、表３Ａ（ＣＤＲＨ）および表３Ｂ（ＣＤＲＬ）および後述の表６Ｃに提示されるＣＤＲの１つ以上のアミノ酸配列と同一であるか、または実質的な配列同一性を有する１つ以上のアミノ酸配列を含む。

【０１４５】

【表７】

表３Ａ　－　代表的なＣＤＲＨ配列

クローン	配列番号	含有する参照領域	名称	配列
２０Ｄ４	１２１	V_H１２	ＣＤＲＨ１－１	ＤＬＳＭＨ
１７Ｃ３ ２２Ｈ５ １６Ｈ７ ２４Ｈ１１	１２２	V_H１ V_H２ V_H３ V_H４	ＣＤＲＨ１－２	ＮＡＲＭＧＶＳ
１８Ｂ１１．１ １８Ｂ１１．２	１２３	V_H１１ V_H１１	ＣＤＲＨ１－３	ＤＡＷＭＳ
１８Ｇ１ １２Ｃ１１ １２Ｅ４ １７Ｄ８ ２６Ｈ１１	１２４	V_H５ V_H８ V_H８ V_H６ V_H７	ＣＤＲＨ１－４	ＴＹＡＭＳ
２１Ｂ４	１２５	V_H１０	ＣＤＲＨ１－５	ＳＹＦＷＳ
４６Ｄ１１	１２６	V_H１３	ＣＤＲＨ１－６	ＮＡＲＭＧＶＮ
３７Ｄ３	１２７	V_H１５	ＣＤＲＨ１－７	ＮＡＷＭＳ
３９Ｆ１１ ３９Ｇ５	１２８	V_H１７ V_H１８	ＣＤＲＨ１－８	ＳＹＧＩＨ
３９Ｆ７	１２９	V_H１６	ＣＤＲＨ１－９	ＮＹＧＩＨ
４０Ｄ２	１３０	V_H１４	ＣＤＲＨ１－１０	ＳＧＧＹＮＷＳ
２１Ｈ２	１３１	V_H９	ＣＤＲＨ１－１１	ＳＹＹＷＳ
２０Ｄ４	１３２	V_H１２	ＣＤＲＨ２－１	ＧＦＤＰＥＤＧＥＴＩＹ ＡＱＫＦＱＧ

クローン	配列番号	含有する参照領域	名称	配列
１７Ｃ３ ２２Ｈ５ １６Ｈ７ ４６Ｄ１１	１３３	V_H１ V_H２ V_H３ V_H１３	ＣＤＲＨ２－２	ＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫＳ
２４Ｈ１１	１３４	V_H４	ＣＤＲＨ２－３	ＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫＮ
１８Ｂ１１．１ １８Ｂ１１．２ ３７Ｄ３	１３５	V_H１１ V_H１１ V_H１５	ＣＤＲＨ２－４	ＲＩＫＳＫＴＤＧＧＴＴＤＹＡＡＰＶＫＧ
１８Ｇ１	１３６	V_H５	ＣＤＲＨ２－５	ＧＩＳＧＳＧＶＳＴＨＹＡＤＳＶＫＧ
１２Ｃ１１ １２Ｅ４	１３７	V_H８ V_H８	ＣＤＲＨ２－６	ＧＩＳＧＳＧＶＳＴＹＹＡＤＳＶＫＧ
１７Ｄ８	１３８	V_H６	ＣＤＲＨ２－７	ＡＩＳＧＳＧＶＳＴＹＹＡＤＳＶＫＧ
２６Ｈ１１	１３９	V_H７	ＣＤＲＨ２－８	ＡＩＳＧＳＧＶＳＴＮＹＡＤＳＶＫＧ
２１Ｂ４ ２１Ｈ２	１４０	V_H１０ V_H９	ＣＤＲＨ２－９	ＲＩＹＴＳＧＳＴＮＹＮＰＳＬＫＳ
３９Ｆ１１	１４１	V_H１７	ＣＤＲＨ２－１０	ＶＩＷＹＤＧＳＤＫＹＹＡＤＳＶＫＧ
３９Ｆ７	１４２	V_H１６	ＣＤＲＨ２－１１	ＶＩＷＹＤＧＳＩＫＹＹＡＤＳＶＫＧ
３９Ｇ５	１４３	V_H１８	ＣＤＲＨ２－１２	ＶＩＷＹＤＧＳＤＫＹＹＧＤＳＶＫＧ
４０Ｄ２	１４４	V_H１４	ＣＤＲＨ２－１３	ＮＩＹＹＳＧＳＴＹＹＮＰＳＬＫＳ

クローン	配列番号	含有する参照領域	名称	配列
２０Ｄ４	１４５	V_H１２	ＣＤＲＨ３－１	ＩＶＶＶＰＡＡＩＱＳＹＹＹＹＧＭＧＶ
１７Ｃ３	１４６	V_H１	ＣＤＲＨ３－２	ＩＬＬＬＧＡＹＹＹＹＧＭＤＶ
２２Ｈ５	１４７	V_H２	ＣＤＲＨ３－３	ＩＬＬＶＧＡＹＹＹＣＧＭＤＶ
１６Ｈ７ ２４Ｈ１１	１４８	V_H３ V_H４	ＣＤＲＨ３－４	ＳＶＶＴＧＧＹＹＹＤＧＭＤＶ
１８Ｂ１１．１ １８Ｂ１１．２	１４９	V_H１１ V_H１１	ＣＤＲＨ３－５	ＴＹＳＳＧＷＹＶＷＤＹＹＧＭＤＶ
１８Ｇ１	１５０	V_H５	ＣＤＲＨ３－６	ＳＬＩＶＶＩＶＹＡＬＤＨ
１２Ｃ１１ １２Ｅ４	１５１	V_H８ V_H８	ＣＤＲＨ３－７	ＳＬＩＶＶＩＶＹＡＬＤＹ
１７Ｄ８ ２６Ｈ１１	１５２	V_H６ V_H７	ＣＤＲＨ３－８	ＳＬＩＶＶＭＶＹＶＬＤＹ
２１Ｂ４ ２１Ｈ２	１５３	V_H１０ V_H９	ＣＤＲＨ３－９	ＤＰＤＧＤＹＹＹＹＧＭＤＶ
４６Ｄ１１	１５４	V_H１３	ＣＤＲＨ３－１０	ＶＲＩＡＧＤＹＹＹＹＹＧＭＤＶ
３７Ｄ３	１５５	V_H１５	ＣＤＲＨ３－１１	ＤＲＶＬＳＹＹＡＭＡＶ
３９Ｆ１１ ３９Ｆ７ ３９Ｇ５	１５６	V_H１７ V_H１６ V_H１８	ＣＤＲＨ３－１２	ＤＲＡＡＡＧＬＨＹＹＹＧＭＤＶ
４０Ｄ２	１５７	V_H１４	ＣＤＲＨ３－１３	ＥＮＩＶＶＩＰＡＡＩＦＡＧＷＦＤＰ

【０１４６】

【表８】

表３Ｂ　－　代表的なＣＤＲＬ配列

クローン	配列番号	含有する参照領域	名称	配列
２０Ｄ４	１５８	V_L１２	ＣＤＲＬ１－１	ＲＡＳＱＤＩＲＹＤＬＧ
１８Ｂ１１．１	１５９	V_L１０	ＣＤＲＬ１－２	ＲＳＳＱＳＬＬＹＹＮＧＦＴＹＬＤ
１２Ｃ１１	１６０	V_L８	ＣＤＲＬ１－３	ＲＡＳＱＮＦＤＳＳＳＬＡ
１８Ｇ１	１６１	V_L４	ＣＤＲＬ１－４	ＲＡＳＱＮＦＤＳＳＹＬＡ
１７Ｄ８ ２６Ｈ１１	１６２	V_L５ V_L６	ＣＤＲＬ１－５	ＲＡＳＱＳＶＳＧＮＹＬＡ
２１Ｂ４ ２１Ｈ２ ３９Ｆ７ ３９Ｆ１１ ３９Ｇ５	１６３	V_L９ V_L９ V_L１６ V_L１７ V_L１８	ＣＤＲＬ１－６	ＲＡＳＱＳＶＳＳＴＹＬＡ
１２Ｅ４	１６４	V_L７	ＣＤＲＬ１－７	ＲＡＳＱＮＦＤＳＮＹＬＡ
１８Ｂ１１．２	１６５	V_L１１	ＣＤＲＬ１－８	ＲＡＳＱＳＶＮＳＮＬＡ
１６Ｈ７ ２４Ｈ１１	１６６	V_L３ V_L３	ＣＤＲＬ１－９	ＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨ
２２Ｈ５ １７Ｃ３	１６７	V_L２ V_L１	ＣＤＲＬ１－１０	ＧＧＮＮＩＧＳＱＳＶＨ
４６Ｄ１１	１６８	V_L１３	ＣＤＲＬ１－１１	ＲＡＳＱＧＩＳＩＷＬＡ
４０Ｄ２	１６９	V_L１４	ＣＤＲＬ１－１２	ＫＳＳＱＳＬＬＱＳＤＧＫＴＹＬＹ
３７Ｄ３	１７０	V_L１５	ＣＤＲＬ１－１３	ＲＳＳＱＳＬＬＨＳＮＧＹＮＦＬＤ

クローン	配列番号	含有する参照領域	名称	配列
２０Ｄ４ ４６Ｄ１１	１７１	V_L１２ V_L１３	ＣＤＲＬ２－１	ＡＡＳＳＬＱＳ
１８Ｂ１１．１	１７２	V_L１０	ＣＤＲＬ２－２	ＬＧＳＮＲＡＳ
１２Ｃ１１ １７Ｄ８ ２１Ｂ４ ２１Ｈ２ ２６Ｈ１１ １２Ｅ４ ３９Ｆ７ ３９Ｆ１１	１７３	V_L８ V_L５ V_L９ V_L９ V_L６ V_L７ V_L１６ V_L１７	ＣＤＲＬ２－３	ＧＡＳＳＲＡＴ
１８Ｇ１	１７４	V_L４	ＣＤＲＬ２－４	ＧＴＳＳＲＡＴ
１８Ｂ１１．２	１７５	V_L１１	ＣＤＲＬ２－５	ＧＶＳＴＲＡＴ
１６Ｈ７ ２４Ｈ１１ ２２Ｈ５ １７Ｃ３	１７６	V_L３ V_L３ V_L２ V_L１	ＣＤＲＬ２－６	ＤＤＳＤＲＰＳ
４０Ｄ２	１７７	V_L１４	ＣＤＲＬ２－７	ＥＶＳＮＲＦＳ
３７Ｄ３	１７８	V_L１５	ＣＤＲＬ２－８	ＬＧＳＤＲＡＳ
３９Ｇ５	１７９	V_L１８	ＣＤＲＬ２－９	ＧＡＳＦＲＡＴ
２０Ｄ４	１８０	V_L１２	ＣＤＲＬ３－１	ＬＱＨＮＳＹＰＬＴ
１８Ｂ１１．１	１８１	V_L１０	ＣＤＲＬ３－２	ＭＱＳＬＱＴＰＦＴ
１２Ｃ１１	１８２	V_L８	ＣＤＲＬ３－３	ＱＱＣＧＳＳＰＬＴ
１８Ｇ１	１８３	V_L４	ＣＤＲＬ３－４	ＱＱＹＧＧＳＰＬＴ
１７Ｄ８	１８４	V_L５	ＣＤＲＬ３－５	ＱＱＹＧＳＡＰＬＴ
２１Ｂ４ ２１Ｈ２	１８５	V_L９ V_L９	ＣＤＲＬ３－６	ＱＱＹＧＳＳＦＴ

クローン	配列番号	含有する参照領域	名称	配列
２６Ｈ１１ １２Ｅ４	１８６	V_L６ V_L７	ＣＤＲＬ３－７	ＱＱＹＧＳＳＰＬＴ
１８Ｂ１１．２	１８７	V_L１１	ＣＤＲＬ３－８	ＱＱＹＮＮＷＰＰＴ
１６Ｈ７ ２４Ｈ１１	１８８	V_L３ V_L３	ＣＤＲＬ３－９	ＱＶＷＤＧＮＳＤＨＶＶ
２２Ｈ５	１８９	V_L２	ＣＤＲＬ３－１０	ＱＶＷＤＮＴＳＤＨＶＶ
１７Ｃ３	１９０	V_L１	ＣＤＲＬ３－１１	ＱＶＷＤＳＳＳＤＨＶＶ
４６Ｄ１１	１９１	V_L１３	ＣＤＲＬ３－１２	ＱＱＡＮＤＦＰＩＴ
４０Ｄ２	１９２	V_L１４	ＣＤＲＬ３－１３	ＭＱＳＩＱＬＰＲＴ
３７Ｄ３	１９３	V_L１５	ＣＤＲＬ３－１４	ＭＱＡＬＱＴＰＣＳ
３９Ｆ７ ３９Ｆ１１ ３９Ｇ５	１９４	V_L１６ V_L１７ V_L１８	ＣＤＲＬ３－１５	ＱＱＳＧＳＳＰＬＴ

【０１４７】

【表９】

表３Ｃ　－　ＣＤＲＨのコード配列

クローン	配列番号	含有する参照領域	名称	配列
２０Ｄ４	１９５	V_H１２	ＣＤＲＨ１－１	ＧＡＴＴＴＡＴＣＣＡＴＧＣＡＣ
１７Ｃ３ ２２Ｈ５ １６Ｈ７ ２４Ｈ１１	１９６	V_H１ V_H２ V_H３ V_H４	ＣＤＲＨ１－２	ＡＡＴＧＣＴＡＧＡＡＴＧＧＧＴＧＴＧＡＧＣ
１８Ｂ１１．１ １８Ｂ１１．２	１９７	V_H１１ V_H１１	ＣＤＲＨ１－３	ＧＡＣＧＣＣＴＧＧＡＴＧＡＧＣ
１８Ｇ１ １２Ｃ１１ １２Ｅ４ １７Ｄ８ ２６Ｈ１１	１９８	V_H５ V_H８ V_H８ V_H６ V_H７	ＣＤＲＨ１－４	ＡＣＣＴＡＴＧＣＣＡＴＧＡＧＣ
２１Ｂ４ ２１Ｈ２	１９９	V_H１０ V_H９	ＣＤＲＨ１－５	ＡＧＴＴＡＣＴＴＣＴＧＧＡＧＣ
４６Ｄ１１	２００	V_H１３	ＣＤＲＨ１－６	ＡＡＴＧＣＴＡＧＡＡＴＧＧＧＴＧＴＧＡＡＣ
３７Ｄ３	２０１	V_H１５	ＣＤＲＨ１－７	ＡＡＣＧＣＣＴＧＧＡＴＧＡＧＣ
３９Ｆ１１ ３９Ｇ５	２０２	V_H１７ V_H１８	ＣＤＲＨ１－８	ＡＧＣＴＡＴＧＧＣＡＴＣＣＡＣ
３９Ｆ７	２０３	V_H１６	ＣＤＲＨ１－９	ＡＡＣＴＡＴＧＧＣＡＴＴＣＡＣ
４０Ｄ２	２０４	V_H１４	ＣＤＲＨ１－１０	ＡＧＴＧＧＴＧＧＴＴＡＣＡＡＣＴＧＧＡＧＣ

クローン	配列番号	含有する参照領域	名称	配列
２０Ｄ４	２０５	V_H１２	ＣＤＲＨ２－１	ＧＧＴＴＴＴＧＡＴＣＣＴＧＡＡＧＡＴＧＧＴＧＡＡＡＣＡＡＴＣＴＡＣＧＣＡＣＡＧＡＡＧＴＴＣＣＡＧＧＧＣ
１７Ｃ３ ２２Ｈ５ １６Ｈ７ ４６Ｄ１１	２０６	V_H１ V_H２ V_H３ V_H１３	ＣＤＲＨ２－２	ＣＡＣＡＴＴＴＴＴＴＣＧＡＡＴＧＡＣＧＡＡＡＡＡＴＣＣＴＡＣＡＧＣＡＣＡＴＣＴＣＴＧＡＡＧＡＧＣ
２４Ｈ１１	２０７	V_H４	ＣＤＲＨ２－３	ＣＡＣＡＴＴＴＴＴＴＣＧＡＡＴＧＡＣＧＡＡＡＡＡＴＣＣＴＡＣＡＧＣＡＣＡＴＣＴＣＴＧＡＡＧＡＡＣ
１８Ｂ１１．１ １８Ｂ１１．２ ３７Ｄ３	２０８	V_H１１ V_H１１ V_H１５	ＣＤＲＨ２－４	ＣＧＴＡＴＴＡＡＡＡＧＣＡＡＡＡＣＴＧＡＴＧＧＴＧＧＧＡＣＡＡＣＡＧＡＣＴＡＣＧＣＴＧＣＡＣＣＣＧＴＧＡＡＡＧＧＣ
１８Ｇ１	２０９	V_H５	ＣＤＲＨ２－５	ＧＧＴＡＴＴＡＧＴＧＧＴＡＧＴＧＧＴＧＴＣＡＧＣＡＣＡＣＡＣＴＡＣＧＣＡＧＡＣＴＣＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣ

クローン	配列番号	含有する参照領域	名称	配列
１２Ｃ１１ １２Ｅ４	２１０	V_H８ V_H８	ＣＤＲＨ２－６	ＧＧＴＡＴＴＡＧＴＧＧ ＴＡＧＴＧＧＴＧＴＴＡ ＧＣＡＣＡＴＡＣ ＴＡＣＧＣＡＧＡＣＴＣ ＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣ
１７Ｄ８	２１１	V_H６	ＣＤＲＨ２－７	ＧＣＴＡＴＣＡＧＴＧＧ ＴＡＧＴＧＧＴＧＴＴＡ ＧＣＡＣＡＴＡＣ ＴＡＣＧＣＡＧＡＣＴＣ ＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣ
２６Ｈ１１	２１２	V_H７	ＣＤＲＨ２－８	ＧＣＴＡＴＴＡＧＴＧＧ ＣＡＧＴＧＧＴＧＴＧＡ ＧＣＡＣＡＡＡＣ ＴＡＣＧＣＡＧＡＣＴＣ ＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣ
２１Ｂ４ ２１Ｈ２	２１３	V_H１０ V_H９	ＣＤＲＨ２－９	ＣＧＴＡＴＣＴＡＴＡＣ ＣＡＧＴＧＧＧＡＧＣＡ ＣＣＡＡＣＴＡＣＡ ＡＣＣＣＣＴＣＣＣＴＣ ＡＡＧＡＧＴ
３９Ｆ１１	２１４	V_H１７	ＣＤＲＨ２－１０	ＧＴＴＡＴＡＴＧＧＴＡ ＴＧＡＴＧＧＡＡＧＴＧ ＡＴＡＡＡＴＡＣＴＡ ＴＧＣＡＧＡＣＴＣＣＧ ＴＧＡＡＧＧＧＣ
３９Ｆ７	２１５	V_H１６	ＣＤＲＨ２－１１	ＧＴＴＡＴＡＴＧＧＴＡ ＴＧＡＴＧＧＡＡＧＴＡ ＴＴＡＡＡＴＡＣＴＡ ＴＧＣＡＧＡＣＴＣＣＧ ＴＧＡＡＧＧＧＣ

クローン	配列番号	含有する参照領域	名称	配列
３９Ｇ５	２１６	V_H１８	ＣＤＲＨ２－１２	ＧＴＴＡＴＡＴＧＧＴＡＴＧＡＴＧＧＡＡＧＴＧＡＴＡＡＡＴＡＣＴＡＴＧＧＡＧＡＣＴＣＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣ
４０Ｄ２	２１７	V_H１４	ＣＤＲＨ２－１３	ＡＡＣＡＴＣＴＡＴＴＡＣＡＧＴＧＧＧＡＧＣＡＣＣＴＡＣＴＡＣＡＡＣＣＣＧＴＣＣＣＴＣＡＡＧＡＧＴ
２０Ｄ４	２１８	V_H１２	ＣＤＲＨ３－１	ＡＴＴＧＴＡＧＴＡＧＴＣＣＣＡＧＣＴＧＣＴＡＴＡＣＡＧＡＧＴＴＡＣＴＡＣＴＡＣＴＡＣＴＡＣＧＧＴＡＴＧＧＧＣＧＴＣ
１７Ｃ３	２１９	V_H１	ＣＤＲＨ３－２	ＡＴＡＴＴＡＴＴＡＣＴＧＧＧＡＧＣＴＴＡＣＴＡＣＴＡＣＧＧＴＡＴＧＧＡＣＧＴＣ
２２Ｈ５	２２０	V_H２	ＣＤＲＨ３－３	ＡＴＡＴＴＡＴＴＡＧＴＧＧＧＡＧＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＣＧＧＴＡＴＧＧＡＣＧＴＣ
１６Ｈ７ ２４Ｈ１１	２２１	V_H３ V_H４	ＣＤＲＨ３－４	ＴＣＡＧＴＡＧＴＡＡＣＴＧＧＣＧＧＣＴＡＣＴＡＣＴＡＣＧＡＣＧＧＴＡＴＧＧＡＣＧＴＣ

クローン	配列番号	含有する参照領域	名称	配列
１８Ｂ１１．１ １８Ｂ１１．２	２２２	V_H１１ V_H１１	ＣＤＲＨ３－５	ＡＣＧＴＡＴＡＧＣＡＧ ＴＧＧＣＴＧＧＴＡＣＧ ＴＡＴＧＧＧＡＣ ＴＡＣＴＡＣＧＧＴＡＴ ＧＧＡＣＧＴＣ
１８Ｇ１	２２３	V_H５	ＣＤＲＨ３－６	ＴＣＣＣＴＣＡＴＴＧＴ ＡＧＴＡＡＴＡＧＴＡＴ ＡＴＧＣＣＣＴＴＧ ＡＣＣＡＣ
１２Ｃ１１ １２Ｅ４	２２４	V_H８ V_H８	ＣＤＲＨ３－７	ＴＣＣＣＴＴＡＴＴＧＴ ＡＧＴＡＡＴＡＧＴＡＴ ＡＴＧＣＣＣＴ ＴＧＡＣＴＡＣ
１７Ｄ８ ２６Ｈ１１	２２５	V_H６ V_H７	ＣＤＲＨ３－８	ＴＣＣＣＴＴＡＴＴＧＴ ＡＧＴＡＡＴＧＧＴＧＴ ＡＴＧＴＣＣＴ ＴＧＡＣＴＡＣ
２１Ｂ４ ２１Ｈ２	２２６	V_H１０ V_H９	ＣＤＲＨ３－９	ＧＡＴＣＣＧＧＡＣＧＧ ＴＧＡＣＴＡＣＴＡＣＴ ＡＣＴＡＣＧ ＧＴＡＴＧＧＡＣＧＴＣ
４６Ｄ１１	２２７	V_H１３	ＣＤＲＨ３－１０	ＧＴＴＣＧＴＡＴＡＧＣ ＡＧＧＴＧＡＴＴＡＣＴ ＡＣＴＡＣＴＡ ＣＴＡＣＧＧＴＡＴＧＧ ＡＣＧＴＣ
３７Ｄ３	２２８	V_H１５	ＣＤＲＨ３－１１	ＧＡＴＣＧＧＧＴＧＣＴ ＡＡＧＣＴＡＣＴＡＣＧ ＣＴＡＴＧＧ ＣＣＧＴＣ

クローン	配列番号	含有する参照領域	名称	配列
３９Ｆ１１ ３９Ｆ７ ３９Ｇ５	２２９	V_H１７ V_H１６ V_H１８	ＣＤＲＨ３－１２	ＧＡＴＡＧＧＧＣＡＧＣ ＡＧＣＴＧＧＴＣＴＣＣ ＡＣＴＡＴＴ ＡＴＴＡＣＧＧＴＡＴＧ ＧＡＣＧＴＣ
４０Ｄ２	２３０	V_H１４	ＣＤＲＨ３－１３	ＧＡＧＡＡＴＡＴＴＧＴ ＡＧＴＡＡＴＡＣＣＡＧ ＣＴＧＣＴＡＴ ＡＴＴＣＧＣＧＧＧＴＴ ＧＧＴＴＣＧＡＣＣＣＣ

【０１４８】

【表１０】

表３Ｄ　－　ＣＤＲＬのコード配列

クローン	配列番号	含有する参照領域	名称	配列
２０Ｄ４	２３１	V_L１２	ＣＤＲＬ１－１	ＣＧＧＧＣＡＡＧＴＣＡＧＧＡＣＡＴＴＡＧＡＴＡＴＧＡＴＴＴＡＧＧＣ
１８Ｂ１１．１	２３２	V_L１０	ＣＤＲＬ１－２	ＡＧＧＴＣＴＡＧＴＣＡＧＡＧＣＣＴＣＣＴＧＴＡＴＴＡＴＡＡＴＧＧＡＴＴＣＡＣＣＴＡＴＴＴＧＧＡＴ
１２Ｃ１１	２３３	V_L８	ＣＤＲＬ１－３	ＡＧＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＡＴＴＴＴＧＡＣＡＧＣＡＧＣＴＣＣＴＴＡＧＣＣ
１８Ｇ１	２３４	V_L４	ＣＤＲＬ１－４	ＡＧＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＡＴＴＴＴＧＡＣＡＧＣＡＧＴＴＡＣＴＴＡＧＣＣ
１７Ｄ８ ２６Ｈ１１	２３５	V_L５ V_L６	ＣＤＲＬ１－５	ＡＧＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＡＧＣＧＧＣＡＡＣＴＡＣＴＴＧＧＣＣ
２１Ｂ４ ２１Ｈ２ ３９Ｆ７ ３９Ｆ１１ ３９Ｇ５	２３６	V_L９ V_L９ V_L１６ V_L１７ V_L１８	ＣＤＲＬ１－６	ＡＧＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＧＡＧＣＡＧＴＡＣＣＴＡＣＴＴＡＧＣＣ

クローン	配列番号	含有する参照領域	名称	配列
１２Ｅ４	２３７	V_L７	ＣＤＲＬ１－７	ＡＧＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＡＴＴＴＣＧＡＣＡＧＣＡＡＣＴＡＣＴＴＡＧＣＣ
１８Ｂ１１．２	２３８	V_L１１	ＣＤＲＬ１－８	ＡＧＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＡＡＣＡＧＣＡＡＣＴＴＡＧＣＣ
１６Ｈ７ ２４Ｈ１１	２３９	V_L３ V_L３	ＣＤＲＬ１－９	ＧＧＧＧＧＡＡＡＣＡＡＣＡＴＴＧＧＡＡＧＴＧＡＡＡＧＴＧＴＧＣＡＣ
２２Ｈ５ １７Ｃ３	２４０	V_L２ V_L１	ＣＤＲＬ１－１０	ＧＧＧＧＧＡＡＡＣＡＡＣＡＴＴＧＧＡＡＧＴＣＡＡＡＧＴＧＴＧＣＡＣ
４６Ｄ１１	２４１	V_L１３	ＣＤＲＬ１－１１	ＣＧＧＧＣＧＡＧＴＣＡＧＧＧＴＡＴＴＡＧＣＡＴＣＴＧＧＴＴＡＧＣＣ
４０Ｄ２	２４２	V_L１４	ＣＤＲＬ１－１２	ＡＡＧＴＣＴＡＧＴＣＡＧＡＧＣＣＴＣＣＴＡＣＡＧＡＧＴＧＡＴＧＧＡＡＡＧＡＣＣＴＡＴＴＴＧＴＡＴ
３７Ｄ３	２４３	V_L１５	ＣＤＲＬ１－１３	ＡＧＧＴＣＴＡＧＴＣＡＧＡＧＣＣＴＣＣＴＧＣＡＴＡＧＴＡＡＴＧＧＡＴＡＣＡＡＣＴＴＴＴＴＧＧＡＴ

クローン	配列番号	含有する参照領域	名称	配列
２０Ｄ４ ４６Ｄ１１	２４４	V_L１２ V_L１３	ＣＤＲＬ２－１	ＧＣＴＧＣＡＴＣＣＡＧ ＴＴＴＧＣＡＡＡＧＴ
１８Ｂ１１．１	２４５	V_L１０	ＣＤＲＬ２－２	ＴＴＧＧＧＴＴＣＴＡＡ ＴＣＧＧＧＣＣＴＣＣ
１２Ｃ１１ １７Ｄ８ ２１Ｂ４ ２１Ｈ２ ２６Ｈ１１ １２Ｅ４ ３９Ｆ７ ３９Ｆ１１	２４６	V_L８ V_L５ V_L９ V_L９ V_L６ V_L７ V_L１６ V_L１７	ＣＤＲＬ２－３	ＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＧ ＣＡＧＧＧＣＣＡＣＴ
１８Ｇ１	２４７	V_L４	ＣＤＲＬ２－４	ＧＧＴＡＣＡＴＣＣＡＧ ＣＡＧＧＧＣＣＡＣＴ
１８Ｂ１１．２	２４８	V_L１１	ＣＤＲＬ２－５	ＧＧＴＧＴＡＴＣＣＡＣ ＣＡＧＧＧＣＣＡＣＴ
１６Ｈ７ ２４Ｈ１１ ２２Ｈ５ １７Ｃ３	２４９	V_L３ V_L３ V_L２ V_L１	ＣＤＲＬ２－６	ＧＡＴＧＡＴＡＧＣＧＡ ＣＣＧＧＣＣＣＴＣＡ
４０Ｄ２	２５０	V_L１４	ＣＤＲＬ２－７	ＧＡＡＧＴＴＴＣＣＡＡ ＣＣＧＡＴＴＣＴＣＴ
３７Ｄ３	２５１	V_L１５	ＣＤＲＬ２－８	ＴＴＧＧＧＴＴＣＴＧＡ ＴＣＧＧＧＣＣＴＣＣ
２０Ｄ４	２５２	V_L１２	ＣＤＲＬ３－１	ＣＴＡＣＡＧＣＡＴＡＡ ＴＡＧＴＴＡＣＣＣＴＣ ＴＣＡＣＴ

クローン	配列番号	含有する参照領域	名称	配列
１８Ｂ１１．１	２５３	V_L１０	ＣＤＲＬ３－２	ＡＴＧＣＡＧＴＣＴＣＴＧＣＡＡＡＣＴＣＣＡＴＴＣＡＣＴ
１２Ｃ１１	２５４	V_L８	ＣＤＲＬ３－３	ＣＡＧＣＡＧＴＧＴＧＧＴＡＧＣＴＣＡＣＣＧＣＴＣＡＣＴ
１８Ｇ１	２５５	V_L４	ＣＤＲＬ３－４	ＣＡＧＣＡＧＴＡＴＧＧＴＧＧＣＴＣＡＣＣＧＣＴＣＡＣＴ
１７Ｄ８	２５６	V_L５	ＣＤＲＬ３－５	ＣＡＧＣＡＧＴＡＴＧＧＴＡＧＣＧＣＡＣＣＧＣＴＣＡＣＴ
２１Ｂ４ ２１Ｈ２	２５７	V_L９ V_L９	ＣＤＲＬ３－６	ＣＡＧＣＡＧＴＡＴＧＧＡＡＧＴＴＣＡＴＴＣＡＣＴ
２６Ｈ１１ １２Ｅ４	２５８	V_L６ V_L７	ＣＤＲＬ３－７	ＣＡＧＣＡＧＴＡＴＧＧＴＡＧＣＴＣＡＣＣＧＣＴＣＡＣＴ
１８Ｂ１１．２	２５９	V_L１１	ＣＤＲＬ３－８	ＣＡＧＣＡＧＴＡＴＡＡＴＡＡＣＴＧＧＣＣＴＣＣＧＡＣＧ
１６Ｈ７ ２４Ｈ１１	２６０	V_L３ V_L３	ＣＤＲＬ３－９	ＣＡＧＧＴＧＴＧＧＧＡＴＧＧＴＡＡＴＡＧＴＧＡＴＣＡＴ ＧＴＧＧＴＡ
２２Ｈ５	２６１	V_L２	ＣＤＲＬ３－１０	ＣＡＧＧＴＧＴＧＧＧＡＴＡＡＴＡＣＴＡＧＴＧＡＴＣＡＴ ＧＴＧＧＴＡ

クローン	配列番号	含有する参照領域	名称	配列
１７Ｃ３	２６２	V_L１	ＣＤＲＬ３－１１	ＣＡＧＧＴＧＴＧＧＧＡＴＡＧＴＡＧＴＡＧＴＧＡＴＣＡＴＧＴＧＧＴＡ
４６Ｄ１１	２６３	V_L１３	ＣＤＲＬ３－１２	ＣＡＡＣＡＧＧＣＴＡＡＣＧＡＴＴＴＣＣＣＧＡＴＣＡＣＣ
４０Ｄ２	２６４	V_L１４	ＣＤＲＬ３－１３	ＡＴＧＣＡＡＡＧＴＡＴＡＣＡＧＣＴＴＣＣＴＣＧＧＡＣＧ
３７Ｄ３	２６５	V_L１５	ＣＤＲＬ３－１４	ＡＴＧＣＡＡＧＣＴＣＴＡＣＡＡＡＣＴＣＣＧＴＧＣＡＧＴ
３９Ｆ７ ３９Ｆ１１ ３９Ｇ５	２６６	V_L１６ V_L１７ V_L１８	ＣＤＲＬ３－１５	ＣＡＧＣＡＧＴＣＴＧＧＴＡＧＣＴＣＡＣＣＴＣＴＣＡＣＴ

【０１４９】

天然抗体中のＣＤＲの構造および特性を上述した。簡潔に述べると、従来の抗体では、ＣＤＲは、重鎖および軽鎖可変領域中のフレームワーク内に埋め込まれ、そこで、抗原の結合および認識を担う領域を構成する。可変領域は、少なくとも３つの重鎖または軽鎖ＣＤＲを含み（上記のKabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Public Health Service N.I.H., Bethesda, MDを参照されたい；また、Chothia and Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-917；Chothia et al., 1989, Nature 342: 877-883、も参照されたい）、それらはフレームワーク領域内である（Kabat et al., 1991、によって指定されたフレームワーク領域１～４、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、およびＦＲ４；上記のChothia and Lesk, 1987、も参照されたい）。しかし、本明細書で提供されるＣＤＲは、本明細書で述べるように、従来の抗体構造の抗原結合ドメインの定義に用いることができるだけでなく、様々なその他のポリペプチド構造中に埋め込むこともできる。

【０１５０】

１つの態様では、提供されるＣＤＲは、（ａ）（ｉ）配列番号１２１～１３１から成る群より選択されるＣＤＲＨ１；（ｉｉ）配列番号１３２～１４４から成る群より選択されるＣＤＲＨ２；（ｉｉｉ）配列番号１４５～１５７から成る群より選択されるＣＤＲＨ３；ならびに（ｉｖ）５、４、３、２、もしくは１つを超えないのアミノ酸の１つ以上のアミノ酸置換、欠失、または挿入を含む（ｉ）、（ｉｉ）、および（ｉｉｉ）のＣＤＲＨ、から成る群より選択されるＣＤＲＨ；（Ｂ）（ｉ）配列番号１５８～１７０から成る群より選択されるＣＤＲＬ１；（ｉｉ）配列番号１７１～１７９から成る群より選択されるＣ

ＤＲＬ２；（ｉｉｉ）配列番号１８０～１９４から成る群より選択されるＣＤＲＬ３；ならびに（ｉｖ）１、２、３、４、もしくは５つを超えないアミノ酸の１つ以上のアミノ酸置換、欠失、または挿入を含む（ｉ）、（ｉｉ）、および（ｉｉｉ）のＣＤＲＬ、から成る群より選択されるＣＤＲＬである。

【０１５１】

別の態様では、抗原結合タンパク質は、表３Ａおよび３Ｂおよび後述の表６Ｃに挙げるＣＤＲの１、２、３、４、５、もしくは６つのバリアントの形態を含み、その各々は、表３Ａおよび３Ｂおよび後述の表６Ｃに挙げるＣＤＲ配列に対して少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性を有する。いくつかの抗原結合タンパク質は、表３Ａおよび３Ｂおよび後述の表６Ｃに挙げるＣＤＲの１、２、３、４、５、もしくは６つを含み、その各々は、これらの表に挙げるＣＤＲと１、２、３、４、もしくは５つ以下のアミノ酸で異なっている。

【０１５２】

さらに別の態様では、抗原結合タンパク質は、以下の関係のＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３を含む：配列番号：１６７、１７６、および１９０；配列番号：１６７、１７６、および１８９、配列番号：１６６、１７６、および１８８；配列番号：１６６、１７６、および１８８；配列番号：１６１、１７４、および１８３；配列番号：１６２、１７３、および１８４；配列番号：１６２、１７３、および１８６；配列番号：１６４、１７３、および１８６；配列番号：１６０、１７３、および１８２；配列番号：１６３、１７３、および１８５；配列番号：１６３、１７３、および１８５；配列番号：１５９、１７２、および１８１；配列番号：１６５、１７５、および１８７；配列番号：１５８、１７１、および１８０；配列番号：１６８、１７１、および１９１；配列番号：１６９、１７７、および１９２；配列番号：１７０、１７８、および１９３；配列番号：１６３、１７３、および１９４；配列番号：１６３、１７３、および１９４；ならびに配列番号：１６３、１７９、および１９４。

【０１５３】

さらなる態様では、抗原結合タンパク質は、以下の関係のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３を含む：配列番号：１２２、１３３、および１４６；配列番号：１２２、１３３、および１４７；配列番号：１２２、１３３、および１４８；配列番号：１２２、１３４、および１４８；配列番号：１２４、１３６、および１５０；配列番号：１２４、１３８、および１５２；配列番号：１２４、１３９、および１５２；配列番号：１２４、１３７、および１５１；配列番号：１２４、１３７、および１５１；配列番号：１３１、１４０、および１５３；配列番号：１２５、１４０、および１５３；配列番号：１２３、１３５、および１４９；配列番号：１２３、１３５、および１４９；配列番号：１２１、１３２、および１４５；配列番号：１２６、１３３、および１５４；配列番号：１３０、１４４、および１５７；配列番号：１２７、１３５、および１５５；配列番号：１２９、１４２、および１５６；配列番号：１２８、１４１、および１５６；ならびに配列番号：１２８、１４３、および１５６。

【０１５４】

別の態様では、抗原結合タンパク質は、以下の関係のＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３と、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３、を含む：配列番号：１６７、１７６、および１９０；配列番号：１６７、１７６、および１８９、配列番号：１６６、１７６、および１８８；配列番号：１６６、１７６、および１８８；配列番号：１６１、１７４、および１８３；配列番号：１６２、１７３、および１８４；配列番号：１６２、１７３、および１８６；配列番号：１６４、１７３、および１８６；配列番号：１６０、１７３、および１８２；配列番号：１６３、１７３、および１８５；配列番号：１６３、１７３、および１８５；配列番号：１５９、１７２、および１８１；配列番号：１６５、１７５、および１８７；配列番号：１５８、１７１、および１８０；配列番号：１６８、１７１、および１９１；配列番号：１６９、１７７、および１９２；配列番号：１７０、１７８、および１９３；配列番号：１６３、１７３、および１９４；配列番号：１６３

、１７３、および１９４；配列番号：１６３、１７９、および１９４と、配列番号：１２２、１３３、および１４６；配列番号：１２２、１３３、および１４７；配列番号：１２２、１３３、および１４８；配列番号：１２２、１３４、および１４８；配列番号：１２４、１３６、および１５０；配列番号：１２４、１３８、および１５２；配列番号：１２４、１３９、および１５２；配列番号：１２４、１３７、および１５１；配列番号：１２４、１３７、および１５１；配列番号：１３１、１４０、および１５３；配列番号：１２５、１４０、および１５３；配列番号：１２３、１３５、および１４９；配列番号：１２３、１３５、および１４９；配列番号：１２１、１３２、および１４５；配列番号：１２６、１３３、および１５４；配列番号：１３０、１４４、および１５７；配列番号：１２７、１３５、および１５５；配列番号：１２９、１４２、および１５６；配列番号：１２８、１４１、および１５６；ならびに配列番号：１２８、１４３、および１５６。

【０１５５】

コンセンサス配列

なお別の態様では、本明細書で開示されるＣＤＲは、関連するモノクローナル抗体の群から得られるコンセンサス配列を含む。本明細書で述べる場合、「コンセンサス配列」とは、多くの配列中で共通の保存アミノ酸、およびある一定のアミノ酸配列内の変動する可変アミノ酸（variable amino acids）を有するアミノ酸配列を意味する。提供されるＣＤＲコンセンサス配列は、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３の各々に対応するＣＤＲを含む。

【０１５６】

コンセンサス配列の決定は、開示される抗体のV_HおよびV_Lに対応するＣＤＲの標準的な分析を用いて行ったが、そのうちのいくつかが（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する。コンセンサス配列の決定は、V_HまたはV_Lに対応する同じ配列内にてＣＤＲが近接した状態を保持することによって行った。

【０１５７】

軽鎖ＣＤＲ３

グループ１

ＬＱＨＮＳＹＰＬＴ　（配列番号：２６７）

グループ２

ＭＱＳＬＱＴＰＦＴ　（配列番号：２６８）

グループ３

ＱＱＹＮＮＷＰＰＴ　（配列番号：２６９）

グループ４

ＭＱＳＩＱＬＰＲＴ　（配列番号：２７０）

グループ５

ＱＱＡＮＤＦＰＩＴ　（配列番号：２７１）

グループ６

ＭＱＡＬＱＴＰＣＳ　（配列番号：２７２）

グループ７

ＱＶＷＤ　Ｇ　Ｎ　ＳＤＨＶＶ　（配列番号：２７３）

ＱＶＷＤ　Ｎ　Ｔ　ＳＤＨＶＶ　（配列番号：２７４）

ＱＶＷＤ　Ｓ　Ｓ　ＳＤＨＶＶ　（配列番号：２７５）

ＱＶＷＤ　X_1　X_2　ＳＤＨＶＶ　（配列番号：２７６）

ここで、X_1は、Ｇ、Ｓ、またはＮであり、X_2は、Ｓ、Ｔ、またはＮである。

グループ８

ＱＱ　Ｃ　Ｇ　Ｓ　Ｓ　Ｐ　Ｌ　Ｔ　（配列番号：２７７）

ＱＱ　Ｙ　Ｇ　Ｇ　Ｓ　Ｐ　Ｌ　Ｔ　（配列番号：２７８）

ＱＱ　Ｙ　Ｇ　Ｓ　Ａ　Ｐ　Ｌ　Ｔ　（配列番号：２７９）

ＱＱ　Ｙ　Ｇ　Ｓ　Ｓ　Ｆ　Ｔ（配列番号：２８０）
ＱＱ　Ｙ　Ｇ　Ｓ　Ｓ　Ｐ　Ｌ　Ｔ（配列番号：２８１）
ＱＱ　Ｓ　Ｇ　Ｓ　Ｓ　Ｐ　Ｌ　Ｔ（配列番号：２８２）
ＱＱ　X_3　Ｇ　X_4　X_5　X_6　X_7　Ｔ（配列番号：２８３）
ここで、X_3は、Ｃ、Ｙ、またはＳであり、X_4は、ＳまたはＧであり、X_5は、ＳまたはＡであり、X_6は、ＰまたはＦであり、X_7は、Ｌまたは存在しない。
【０１５８】
軽鎖ＣＤＲ２
グループ１
ＡＡＳＳＬＱＳ（配列番号：２８４）
グループ２
ＧＶＳＴＲＡＴ（配列番号：２８５）
グループ３
ＤＤＳＤＲＰＳ（配列番号：２８６）
グループ４
ＥＶＳＮＲＦＳ（配列番号：２８７）
グループ５
Ｌ　Ｇ　Ｓ　Ｎ　Ｒ　Ａ　Ｓ（配列番号：２８８）
Ｌ　Ｇ　Ｓ　Ｄ　Ｒ　Ａ　Ｓ（配列番号：２８９）
Ｌ　Ｇ　Ｓ　X_{27}　Ｒ　Ａ　Ｓ（配列番号：２９０）
ここで、X_{27}は、ＮまたはＤである。
グループ６
Ｇ　Ａ　Ｓ　Ｓ　ＲＡＴ（配列番号：２９１）
Ｇ　Ｔ　Ｓ　Ｓ　ＲＡＴ（配列番号：２９２）
Ｇ　Ａ　Ｓ　Ｆ　ＲＡＴ（配列番号：２９３）
Ｇ　X_8　Ｓ　X_{28}　ＲＡＴ（配列番号：２９４）
ここで、X_8は、ＡまたはＴであり、X_{28}は、ＳまたはＦである。
【０１５９】
軽鎖ＣＤＲ１
グループ１
ＲＡＳＱＳＶＮＳＮＬＡ（配列番号：２９５）
グループ２
ＲＡＳＱＤＩＲＹＤＬＧ（配列番号：２９６）
グループ３
ＲＡＳＱＧＩＳＩＷＬＡ（配列番号：２９７）
グループ４
ＫＳＳＱＳＬＬＱＳＤＧＫＴＹＬＹ（配列番号：２９８）
グループ５
ＲＡＳＱ　Ｎ　Ｆ　Ｄ　Ｓ　Ｓ　Ｓ　ＬＡ（配列番号：２９９）
ＲＡＳＱ　Ｎ　Ｆ　Ｄ　Ｓ　Ｓ　Ｙ　ＬＡ（配列番号：３００）
ＲＡＳＱ　Ｓ　Ｖ　Ｓ　Ｇ　Ｎ　Ｙ　ＬＡ（配列番号：３０１）
ＲＡＳＱ　Ｓ　Ｖ　Ｓ　Ｇ　Ｔ　Ｙ　ＬＡ（配列番号：３０２）
ＲＡＳＱ　Ｎ　Ｆ　Ｄ　Ｓ　Ｎ　Ｙ　ＬＡ（配列番号：３０３）
ＲＡＳＱ　X_9　X_{10}　X_{11}　X_{12}　X_{13}　X_{14}　ＬＡ（配列番号：３０４）
ここで、X_9は、ＡまたはＳであり、X_{10}は、ＶまたはＦであり、X_{11}は、ＤまたはＳであり、X_{12}は、ＧまたはＳであり、X_{13}は、Ｓ、Ｎ、またはＴであり、X_{14}は、ＳまたはＹである。
グループ６
ＧＧＮＮＩＧＳ　Ｅ　ＳＶＨ（配列番号：３０５）

ＧＧＮＮＩＧＳ　Ｑ　ＳＶＨ（配列番号：３０６）
ＧＧＮＮＩＧＳ　X_{15}　ＳＶＨ（配列番号：３０７）
ここで、X_{15}は、ＥまたはＱである。
グループ７
ＲＳＳＱＳＬＬ　Ｙ　Ｙ　ＮＧ　Ｆ　Ｔ　Ｙ　ＬＤ（配列番号：３０８）
ＲＳＳＱＳＬＬ　Ｈ　Ｓ　ＮＧ　Ｙ　Ｎ　Ｆ　ＬＤ（配列番号：３０９）
ＲＳＳＱＳＬＬ　X_{29}　X_{30}　ＮＧ　X_{31}　X_{32}　X_{33}　ＬＤ（配列番号：３１０）
ここで、X_{29}は、ＹまたはＨであり、X_{30}は、ＹまたはＳであり、X_{31}は、ＦまたはＹであり、X_{32}は、ＴまたはＮであり、X_{33}は、ＹまたはＦである。
【０１６０】
重鎖ＣＤＲ３
グループ１
ＩＶＶＶＰＡＡＩＱＳＹＹＹＹＹＧＭＧＶ（配列番号：３１１）
グループ２
ＤＰＤＧＤＹＹＹＹＧＭＤＶ（配列番号：３１２）
グループ３
ＴＹＳＳＧＷＹＶＷＤＹＹＧＭＤＶ（配列番号：３１３）
グループ４
ＤＲＶＬＳＹＹＡＭＡＶ（配列番号：３１４）
グループ５
ＶＲＩＡＧＤＹＹＹＹＹＧＭＤＶ（配列番号：３１５）
グループ６
ＥＮＩＶＶＩＰＡＡＩＦＡＧＷＦＤＰ（配列番号：３１６）
グループ７
ＤＲＡＡＡＧＬＨＹＹＹＧＭＤＶ（配列番号：３１７）
グループ８
Ｉ　Ｌ　Ｌ　Ｌ　Ｇ　Ａ　ＹＹＹ　Ｙ　ＧＭＤＶ（配列番号：３１８）
Ｉ　Ｌ　Ｌ　Ｖ　Ｇ　Ａ　ＹＹＹ　Ｃ　ＧＭＤＶ（配列番号：３１９）
Ｖ　Ｖ　Ｔ　Ｇ　Ｇ　ＹＹＹ　Ｄ　ＧＭＤＶ（配列番号：３２０）
Ｓ　Ｖ　Ｖ　Ｔ　Ｇ　Ｇ　ＹＹＹ　Ｄ　ＧＭＤＶ（配列番号：３２１）
X_{34}　X_{16}　X_{17}　X_{18}　Ｇ　X_{19}　ＹＹＹ　X_{20}　ＧＭＤＶ（配列番号：３２２）
ここで、X_{34}は、Ｉ、Ｖ、またはＳであり、X_{16}は、ＬまたはＶであり、X_{17}は、Ｌ、Ｔ、またはＶであり、X_{18}は、Ｌ、Ｖ、Ｇ、またはＴであり、X_{19}は、Ａ、Ｇ、または存在せず、X_{20}は、Ｙ、Ｃ、またはＤである。
グループ９
ＳＬＩＶＶ　Ｉ　ＶＹ　Ａ　ＬＤ　Ｈ（配列番号：３２３）
ＳＬＩＶＶ　Ｉ　ＶＹ　Ａ　ＬＤ　Ｙ（配列番号：３２４）
ＳＬＩＶＶ　Ｍ　ＶＹ　Ｖ　ＬＤ　Ｙ（配列番号：３２５）
ＳＬＩＶＶ　X_{21}　ＶＹ　X_{22}　ＬＤ　X_{23}（配列番号：３２６）
ここで、X_{21}は、ＩまたはＭであり、X_{22}は、ＡまたはＶであり、X_{23}は、ＨまたはＹである。
【０１６１】
重鎖ＣＤＲ２
グループ１
ＧＦＤＰＥＤＧＥＴＩＹＡＱＫＦＱＧ（配列番号：３２７）
グループ２
ＲＩＫＳＫ　Ｔ　ＤＧＧＴＴＤＹＡＡＰＶＫＧ（配列番号：３２８）
ＲＩＫＳＫ　ＤＧＧＴＴＤＹＡＡＰＶＫＧ（配列番号：３３０）

ＲＩＫＳＫ　Ｘ$_{42}$　ＤＧＧＴＴＤＹＡＡＰＶＫＧ　（配列番号：４８３）
ここで、Ｘ$_{42}$は、Ｔまたは存在しない。
グループ３
ＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫ　Ｓ　（配列番号：３３１）
ＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫ　Ｎ　（配列番号：３３２）
ＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫ　Ｘ$_{24}$（配列番号：３３３）
ここで、Ｘ$_{24}$は、ＳまたはＮである。
グループ４
Ｇ　ＩＳＧＳＧＶＳＴ　Ｈ　ＹＡＤＳＶＫＧ　（配列番号：３３４）
Ｇ　ＩＳＧＳＧＶＳＴ　Ｙ　ＹＡＤＳＶＫＧ　（配列番号：３３５）
Ａ　ＩＳＧＳＧＶＳＴ　Ｙ　ＹＡＤＳＶＫＧ　（配列番号：３３６）
Ａ　ＩＳＧＳＧＶＳＴ　Ｎ　ＹＡＤＳＶＫＧ　（配列番号：３３７）
Ｘ$_{25}$　ＩＳＧＳＧＶＳＴ　Ｘ$_{26}$　ＹＡＤＳＶＫＧ　（配列番号：３３８）
ここで、Ｘ$_{25}$は、ＧまたはＡであり、Ｘ$_{26}$は、Ｈ、Ｙ、またはＮである。
グループ５
ＶＩＷＹＤＧＳ　Ｄ　ＫＹＹ　Ａ　ＤＳＶＫＧ　（配列番号：３３９）
ＶＩＷＹＤＧＳ　Ｉ　ＫＹＹ　Ｇ　ＤＳＶＫＧ　（配列番号：３４０）
ＶＩＷＹＤＧＳ　Ｘ$_{35}$　ＫＹＹ　Ｘ$_{36}$　ＤＳＶＫＧ　（配列番号：３４１）
ここで、Ｘ$_{35}$は、ＤまたはＩであり、Ｘ$_{36}$は、ＡまたはＧである。
グループ６
Ｎ　ＩＹ　Ｙ　ＳＧＳＴ　Ｙ　ＹＮＰＳＬＫＳ　（配列番号：３４２）
Ｒ　ＩＹ　Ｔ　ＳＧＳＴ　Ｙ　ＹＮＰＳＬＫＳ　（配列番号：３４３）
Ｒ　ＩＹ　Ｔ　ＳＧＳＴ　Ｎ　ＹＮＰＳＬＫＳ　（配列番号：３２９）
Ｘ$_{37}$　ＩＹ　Ｘ$_{38}$　ＳＧＳＴ　Ｘ$_{41}$　ＹＮＰＳＬＫＳ　（配列番号：３４４）
ここで、Ｘ$_{37}$は、ＮまたはＲであり、Ｘ$_{38}$は、ＹまたはＴであり、Ｘ$_{41}$は、ＹまたはＮである。
【０１６２】
重鎖ＣＤＲ１
グループ１
ＤＬＳＭＨ　（配列番号：３４５）
グループ２
ＤＡＷＭＳ　（配列番号：３４６）
グループ３
ＴＹＡＭＳ　（配列番号：３４７）
グループ４
ＳＹＦＷＳ　（配列番号：３４８）
グループ５
ＳＧＧＹＮＷＳ　（配列番号：３４９）
グループ６
ＮＡＲＭＧＶ　Ｓ　（配列番号：３５０）
ＮＡＲＭＧＶ　Ｎ　（配列番号：３５１）
ＮＡＲＭＧＶ　Ｘ$_{39}$（配列番号：３５２）
ここで、Ｘ$_{39}$は、ＳまたはＮである。
グループ７
Ｓ　ＹＧＩＨ　（配列番号：３５３）
Ｎ　ＹＧＩＨ　（配列番号：３５４）
Ｘ$_{40}$　ＹＧＩＨ　（配列番号：３５５）
ここで、Ｘ$_{40}$は、ＳまたはＮである。
【０１６３】
いくつかの場合では、抗原結合タンパク質は、上記のコンセンサス配列の１つを有する

少なくとも１つの重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、またはＣＤＲ３を含む。いくつかの場合では、抗原結合タンパク質は、上記のコンセンサス配列の１つを有する少なくとも１つの軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、またはＣＤＲ３を含む。他の場合では、抗原結合タンパク質は、上記のコンセンサス配列に従う少なくとも２つの重鎖ＣＤＲ、および／または上記のコンセンサス配列に従う少なくとも２つの軽鎖ＣＤＲを含む。さらに他の場合では、抗原結合タンパク質は、上記のコンセンサス配列に従う少なくとも３つの重鎖ＣＤＲ、および／または上記のコンセンサス配列に従う少なくとも３つの軽鎖ＣＤＲを含む。

【０１６４】

代表的な抗原結合タンパク質

１つの態様によると、（ａ）（ｉ）配列番号１２１～１３１から成る群より選択されるＣＤＲＨ１；（ｉｉ）配列番号１３２～１４４から成る群より選択されるＣＤＲＨ２；（ｉｉｉ）配列番号１４５～１５７から成る群より選択されるＣＤＲＨ３；ならびに（ｉｖ）１、２、３、４、もしくは５つ以下のアミノ酸の１つ以上のアミノ酸置換、欠失、または挿入を含む（ｉ）、（ｉｉ）、および（ｉｉｉ）のＣＤＲＨ、から成る群より選択される１つ以上の重鎖相補性決定領域（ＣＤＲＨ）；（ｂ）（ｉ）配列番号１５８～１７０から成る群より選択されるＣＤＲＬ１；（ｉｉ）配列番号１７１～１７９から成る群より選択されるＣＤＲＬ２；（ｉｉｉ）配列番号１８０～１９４から成る群より選択されるＣＤＲＬ３；ならびに（ｉｖ）５、４、３、４、２、もしくは１つ以下のアミノ酸の１つ以上のアミノ酸置換、欠失、または挿入を含む（ｉ）、（ｉｉ）、および（ｉｉｉ）のＣＤＲＬ、から成る群より選択される１つ以上の軽鎖相補性決定領域（ＣＤＲＬ）；または（ｃ）（ａ）の１つ以上の重鎖ＣＤＲＨおよび（ｂ）の１つ以上の軽鎖ＣＤＲＬ、を含む単離された抗原結合タンパク質。

【０１６５】

別の実施形態では、ＣＤＲＨは、配列番号１２１～１５７から成る群より選択されるアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性を有し、および／またはＣＤＲＬは、配列番号１５８～１９４から成る群より選択されるアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性を有する。さらなる実施形態では、ＶＨは、配列番号１２１～１５７から成る群より選択され、および／またはＶＬは、配列番号１５８～１９４から成る群より選択される。

【０１６６】

１つの態様によると、（ａ）（ｉ）配列番号１２１～１５７；および（ｉｉ）５、４、３、４、２、もしくは１つ以下のアミノ酸の１つ以上のアミノ酸置換、欠失、または挿入を含む（ｉ）のＶＨ、から成る群より選択される１つ以上の可変重鎖（ＶＨ）；（ｂ）（ｉ）配列番号１５８～１９４、および（ｉｉ）５、４、３、４、２、もしくは１つ以下のアミノ酸の１つ以上のアミノ酸置換、欠失、または挿入を含む（ｉ）のＶＬ、から成る群より選択される１つ以上の可変軽鎖（ＶＬ）；または（ｃ）（ａ）の１つ以上の可変重鎖および（ｂ）の１つ以上の可変軽鎖、を含む単離された抗原結合タンパク質。

【０１６７】

別の実施形態では、可変重鎖（ＶＨ）は、配列番号１２１～１５７から成る群より選択されるアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性を有し、および／または可変軽鎖（ＶＬ）は、配列番号１５８～１９４から成る群より選択されるアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性を有する。

【０１６８】

１つの態様では、ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４からの１つ以上のアミノ酸残基を含むエピトープへ特異的に結合する抗原結合タンパク質も提供される。

【０１６９】

１つの態様では、β‐クロトーからの１つ以上のアミノ酸残基を含むエピトープへ特異的に結合する抗原結合タンパク質も提供される。

【０１７０】

別の態様では、β‐クロトーからの１つ以上のアミノ酸残基、およびＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、またはＦＧＦＲ４からの１つ以上のアミノ酸残基の両方を含むエピトープへ特異的に結合する単離された抗原結合タンパク質も提供される。

【０１７１】

なお別の実施形態では、上述の単離された抗原結合タンパク質は、本明細書で開示されるＣＤＲＨコンセンサス配列のうちの少なくとも１つを含む第一のアミノ酸配列、および本明細書で開示されるＣＤＲＬコンセンサス配列のうちの少なくとも１つを含む第二のアミノ酸配列を有する。

【０１７２】

１つの態様では、第一のアミノ酸配列は、ＣＤＲＨコンセンサス配列のうちの少なくとも２つを含み、および／または第二のアミノ酸配列は、ＣＤＲＬコンセンサス配列のうちの少なくとも２つを含む。特定の実施形態では、第一および第二のアミノ酸配列は、互いに共有結合によって結合されている。

【０１７３】

さらなる実施形態では、単離された抗原結合タンパク質の第一のアミノ酸配列は、配列番号１４６のＣＤＲＨ３、配列番号１３３のＣＤＲＨ２、および配列番号１２２のＣＤＲＨ１を含み、ならびに／または単離された抗原結合タンパク質の第二のアミノ酸配列は、配列番号１９０のＣＤＲＬ３、配列番号１７６のＣＤＲＬ２、および配列番号１６７のＣＤＲＬ１を含む。

【０１７４】

さらなる実施形態では、単離された抗原結合タンパク質の第一のアミノ酸配列は、配列番号１４７のＣＤＲＨ３、配列番号１３３のＣＤＲＨ２、および配列番号１２２のＣＤＲＨ１を含み、ならびに／または単離された抗原結合タンパク質の第二のアミノ酸配列は、配列番号１８９のＣＤＲＬ３、配列番号１７６のＣＤＲＬ２、および配列番号１６７のＣＤＲＬ１を含む。

【０１７５】

さらなる実施形態では、単離された抗原結合タンパク質の第一のアミノ酸配列は、配列番号１４８のＣＤＲＨ３、配列番号１３３のＣＤＲＨ２、および配列番号１２２のＣＤＲＨ１を含み、ならびに／または単離された抗原結合タンパク質の第二のアミノ酸配列は、配列番号１８８のＣＤＲＬ３、配列番号１７６のＣＤＲＬ２、および配列番号１６６のＣＤＲＬ１を含む。

【０１７６】

さらなる実施形態では、単離された抗原結合タンパク質の第一のアミノ酸配列は、配列番号１４８のＣＤＲＨ３、配列番号１３４のＣＤＲＨ２、および配列番号１２２のＣＤＲＨ１を含み、ならびに／または単離された抗原結合タンパク質の第二のアミノ酸配列は、配列番号１８８のＣＤＲＬ３、配列番号１７６のＣＤＲＬ２、および配列番号１６６のＣＤＲＬ１を含む。

【０１７７】

さらなる実施形態では、単離された抗原結合タンパク質の第一のアミノ酸配列は、配列番号１５０のＣＤＲＨ３、配列番号１３６のＣＤＲＨ２、および配列番号１２４のＣＤＲＨ１を含み、ならびに／または単離された抗原結合タンパク質の第二のアミノ酸配列は、配列番号１８３のＣＤＲＬ３、配列番号１７４のＣＤＲＬ２、および配列番号１６１のＣＤＲＬ１を含む。

【０１７８】

さらなる実施形態では、単離された抗原結合タンパク質の第一のアミノ酸配列は、配列番号１５２のＣＤＲＨ３、配列番号１３８のＣＤＲＨ２、および配列番号１２４のＣＤＲＨ１を含み、ならびに／または単離された抗原結合タンパク質の第二のアミノ酸配列は、

配列番号１８４のＣＤＲＬ３、配列番号１７３のＣＤＲＬ２、および配列番号１６２のＣＤＲＬ１を含む。

【０１７９】

さらなる実施形態では、単離された抗原結合タンパク質の第一のアミノ酸配列は、配列番号１５２のＣＤＲＨ３、配列番号１３９のＣＤＲＨ２、および配列番号１２４のＣＤＲＨ１を含み、ならびに／または単離された抗原結合タンパク質の第二のアミノ酸配列は、配列番号１８６のＣＤＲＬ３、配列番号１７３のＣＤＲＬ２、および配列番号１６２のＣＤＲＬ１を含む。

【０１８０】

さらなる実施形態では、単離された抗原結合タンパク質の第一のアミノ酸配列は、配列番号１５１のＣＤＲＨ３、配列番号１３７のＣＤＲＨ２、および配列番号１２４のＣＤＲＨ１を含み、ならびに／または単離された抗原結合タンパク質の第二のアミノ酸配列は、配列番号１８６のＣＤＲＬ３、配列番号１７３のＣＤＲＬ２、および配列番号１６４のＣＤＲＬ１を含む。

【０１８１】

さらなる実施形態では、単離された抗原結合タンパク質の第一のアミノ酸配列は、配列番号１５１のＣＤＲＨ３、配列番号１３７のＣＤＲＨ２、および配列番号１２４のＣＤＲＨ１を含み、ならびに／または単離された抗原結合タンパク質の第二のアミノ酸配列は、配列番号１８２のＣＤＲＬ３、配列番号１７３のＣＤＲＬ２、および配列番号１６０のＣＤＲＬ１を含む。

【０１８２】

さらなる実施形態では、単離された抗原結合タンパク質の第一のアミノ酸配列は、配列番号１５３のＣＤＲＨ３、配列番号１４０のＣＤＲＨ２、および配列番号１３１のＣＤＲＨ１を含み、ならびに／または単離された抗原結合タンパク質の第二のアミノ酸配列は、配列番号１８５のＣＤＲＬ３、配列番号１７３のＣＤＲＬ２、および配列番号１６３のＣＤＲＬ１を含む。

【０１８３】

さらなる実施形態では、単離された抗原結合タンパク質の第一のアミノ酸配列は、配列番号１５３のＣＤＲＨ３、配列番号１４０のＣＤＲＨ２、および配列番号１２５のＣＤＲＨ１を含み、ならびに／または単離された抗原結合タンパク質の第二のアミノ酸配列は、配列番号１８５のＣＤＲＬ３、配列番号１７３のＣＤＲＬ２、および配列番号１６３のＣＤＲＬ１を含む。

【０１８４】

さらなる実施形態では、単離された抗原結合タンパク質の第一のアミノ酸配列は、配列番号１４９のＣＤＲＨ３、配列番号１３５のＣＤＲＨ２、および配列番号１２３のＣＤＲＨ１を含み、ならびに／または単離された抗原結合タンパク質の第二のアミノ酸配列は、配列番号１８１のＣＤＲＬ３、配列番号１７２のＣＤＲＬ２、および配列番号１５９のＣＤＲＬ１を含む。

【０１８５】

さらなる実施形態では、単離された抗原結合タンパク質の第一のアミノ酸配列は、配列番号１４９のＣＤＲＨ３、配列番号１３５のＣＤＲＨ２、および配列番号１２３のＣＤＲＨ１を含み、ならびに／または単離された抗原結合タンパク質の第二のアミノ酸配列は、配列番号１８７のＣＤＲＬ３、配列番号１７５のＣＤＲＬ２、および配列番号１６５のＣＤＲＬ１を含む。

【０１８６】

さらなる実施形態では、単離された抗原結合タンパク質の第一のアミノ酸配列は、配列番号１４５のＣＤＲＨ３、配列番号１３２のＣＤＲＨ２、および配列番号１２１のＣＤＲＨ１を含み、ならびに／または単離された抗原結合タンパク質の第二のアミノ酸配列は、配列番号１８０のＣＤＲＬ３、配列番号１７１のＣＤＲＬ２、および配列番号１５８のＣＤＲＬ１を含む。

【０１８７】
さらなる実施形態では、単離された抗原結合タンパク質の第一のアミノ酸配列は、配列番号１５４のＣＤＲＨ３、配列番号１３３のＣＤＲＨ２、および配列番号１２６のＣＤＲＨ１を含み、ならびに／または単離された抗原結合タンパク質の第二のアミノ酸配列は、配列番号１９１のＣＤＲＬ３、配列番号１７１のＣＤＲＬ２、および配列番号１６８のＣＤＲＬ１を含む。
【０１８８】
さらなる実施形態では、単離された抗原結合タンパク質の第一のアミノ酸配列は、配列番号１５７のＣＤＲＨ３、配列番号１４４のＣＤＲＨ２、および配列番号１３０のＣＤＲＨ１を含み、ならびに／または単離された抗原結合タンパク質の第二のアミノ酸配列は、配列番号１９２のＣＤＲＬ３、配列番号１７７のＣＤＲＬ２、および配列番号１６９のＣＤＲＬ１を含む。
【０１８９】
さらなる実施形態では、単離された抗原結合タンパク質の第一のアミノ酸配列は、配列番号１５５のＣＤＲＨ３、配列番号１３５のＣＤＲＨ２、および配列番号１２７のＣＤＲＨ１を含み、ならびに／または単離された抗原結合タンパク質の第二のアミノ酸配列は、配列番号１９３のＣＤＲＬ３、配列番号１７８のＣＤＲＬ２、および配列番号１７０のＣＤＲＬ１を含む。
【０１９０】
さらなる実施形態では、単離された抗原結合タンパク質の第一のアミノ酸配列は、配列番号１５６のＣＤＲＨ３、配列番号１４２のＣＤＲＨ２、および配列番号１２９のＣＤＲＨ１を含み、ならびに／または単離された抗原結合タンパク質の第二のアミノ酸配列は、配列番号１９４のＣＤＲＬ３、配列番号１７３のＣＤＲＬ２、および配列番号１６３のＣＤＲＬ１を含む。
【０１９１】
さらなる実施形態では、単離された抗原結合タンパク質の第一のアミノ酸配列は、配列番号１５６のＣＤＲＨ３、配列番号１４１のＣＤＲＨ２、および配列番号１２８のＣＤＲＨ１を含み、ならびに／または単離された抗原結合タンパク質の第二のアミノ酸配列は、配列番号１９４のＣＤＲＬ３、配列番号１７３のＣＤＲＬ２、および配列番号１６３のＣＤＲＬ１を含む。
【０１９２】
さらなる実施形態では、単離された抗原結合タンパク質の第一のアミノ酸配列は、配列番号１５６のＣＤＲＨ３、配列番号１４３のＣＤＲＨ２、および配列番号１２８のＣＤＲＨ１を含み、ならびに／または単離された抗原結合タンパク質の第二のアミノ酸配列は、配列番号１９４のＣＤＲＬ３、配列番号１７９のＣＤＲＬ２、および配列番号１６３のＣＤＲＬ１を含む。
【０１９３】
さらなる実施形態では、抗原結合タンパク質は、表４Ａに示す重鎖配列Ｈ１、Ｈ２、Ｈ３、Ｈ４、Ｈ５、Ｈ６、Ｈ７、Ｈ８、Ｈ９、Ｈ１０、Ｈ１１、Ｈ１２、Ｈ１３、Ｈ１４、Ｈ１５、Ｈ１６、Ｈ１７、またはＨ１８の少なくとも２つのＣＤＲＨ配列を含む。またさらなる実施形態では、抗原結合タンパク質は、表４Ｂに示す軽鎖配列Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ５、Ｌ６、Ｌ７、Ｌ８、Ｌ９、Ｌ１０、Ｌ１１、Ｌ１２、Ｌ１３、Ｌ１４、Ｌ１５、Ｌ１６、Ｌ１７、またはＬ１８の少なくとも２つのＣＤＲＬ配列を含む。なおさらなる実施形態では、抗原結合タンパク質は、表４Ａに示す重鎖配列Ｈ１、Ｈ２、Ｈ３、Ｈ４、Ｈ５、Ｈ６、Ｈ７、Ｈ８、Ｈ９、Ｈ１０、Ｈ１１、Ｈ１２、Ｈ１３、Ｈ１４、Ｈ１５、Ｈ１６、Ｈ１７、またはＨ１８の少なくとも２つのＣＤＲＨ配列、および表４Ｂに示す軽鎖配列Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ５、Ｌ６、Ｌ７、Ｌ８、Ｌ９、Ｌ１０、Ｌ１１、Ｌ１２、Ｌ１３、Ｌ１４、Ｌ１５、Ｌ１６、Ｌ１７、またはＬ１８の少なくとも２つのＣＤＲＬを含む。
【０１９４】

また別の実施形態では、抗原結合タンパク質は、表４Ａに示す重鎖配列Ｈ１、Ｈ２、Ｈ３、Ｈ４、Ｈ５、Ｈ６、Ｈ７、Ｈ８、Ｈ９、Ｈ１０、Ｈ１１、Ｈ１２、Ｈ１３、Ｈ１４、Ｈ１５、Ｈ１６、Ｈ１７、またはＨ１８のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３配列を含む。なお別の実施形態では、抗原結合タンパク質は、表４Ｂに示す軽鎖配列Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ５、Ｌ６、Ｌ７、Ｌ８、Ｌ９、Ｌ１０、Ｌ１１、Ｌ１２、Ｌ１３、Ｌ１４、Ｌ１５、Ｌ１６、Ｌ１７、またはＬ１８のＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３配列を含む。

【０１９５】

なお別の実施形態では、抗原結合タンパク質は、表４Ａおよび４Ｂに示すＬ１およびＨ１、またはＬ２およびＨ２、またはＬ３およびＨ３、またはＬ３およびＨ４、またはＬ４およびＨ５、またはＬ５およびＨ６、またはＬ６およびＨ７、またはＬ７およびＨ８、またはＬ８およびＨ７、またはＬ９およびＨ９、またはＬ９およびＨ１０、またはＬ１０およびＨ１１、またはＬ１１およびＨ１１、またはＬ１２およびＨ１２、またはＬ１３およびＨ１３、またはＬ１４およびＨ１４、またはＬ１５およびＨ１５、またはＬ１６およびＨ１６、またはＬ１７およびＨ１７、またはＬ１８およびＨ１８の６つすべてのＣＤＲを含む。

【０１９６】

【表１１】

表４Ａ　－　重鎖配列

参照名	完全長重鎖（Ｈ＃）	完全長重鎖配列番号	可変重鎖（ＶＨ＃）	可変重鎖配列番号	ＣＤＲＨ１配列番号	ＣＤＲＨ２配列番号	ＣＤＲＨ３配列番号
１７Ｃ３	Ｈ１	３０	V_H１	６６	１２２	１３３	１４６
２２Ｈ５	Ｈ２	３１	V_H２	６７	１２２	１３３	１４７
１６Ｈ７	Ｈ３	３２	V_H３	６８	１２２	１３３	１４８
２４Ｈ１１	Ｈ４	３３	V_H４	６９	１２２	１３４	１４８
１８Ｇ１	Ｈ５	３４	V_H５	７０	１２４	１３６	１５０
１７Ｄ８	Ｈ６	３５	V_H６	７１	１２４	１３８	１５２
２６Ｈ１１	Ｈ７	３６	V_H７	７２	１２４	１３９	１５２
１２Ｅ４	Ｈ８	３７	V_H８	７３	１２４	１３７	１５１
１２Ｃ１１	Ｈ７	３７	V_H８	７３	１２４	１３７	１５１
２１Ｈ２	Ｈ９	３８	V_H９	７４	１３１	１４０	１５３
２１Ｂ４	Ｈ１０	３９	V_H１０	７５	１２５	１４０	１５３
１８Ｂ１１．１	Ｈ１１	４０	V_H１１	７６	１２３	１３５	１４９
１８Ｂ１１．２	Ｈ１１	４０	V_H１１	７７	１２３	１３５	１４９
２０Ｄ４	Ｈ１２	４１	V_H１２	７８	１２１	１３２	１４５
４６Ｄ１１	Ｈ１３	４２	V_H１３	７９	１２６	１３３	１５４
４０Ｄ２	Ｈ１４	４６	V_H１４	８０	１３０	１４４	１５７
３９Ｆ７	Ｈ１６	４４	V_H１６	８２	１２９	１４２	１５６
３９Ｆ１１	Ｈ１７	４３	V_H１７	８３	１２８	１４１	１５６
３７Ｄ３	Ｈ１５	４７	V_H１５	８１	１２７	１３５	１５５
３９Ｇ５	Ｈ１８	４５	V_H１８	８４	１２８	１４３	１５６

【０１９７】

【表１２】

表４Ｂ　－　軽鎖配列

参照名	完全長軽鎖（Ｌ＃）	完全長軽鎖配列番号	可変軽鎖（ＬＨ＃）	可変軽鎖配列番号	ＣＤＲＬ１配列番号	ＣＤＲＬ２配列番号	ＣＤＲＬ３配列番号
１７Ｃ３	Ｌ１	４８	V_L１	８５	１６７	１７６	１９０
２２Ｈ５	Ｌ２	４９	V_L２	８６	１６７	１７６	１８９
１６Ｈ７	Ｌ３	５０	V_L３	８７	１６６	１７６	１８８
２４Ｈ１１	Ｌ３	５０	V_L３	８７	１６６	１７６	１８８
１８Ｇ１	Ｌ４	５１	V_L４	８８	１６１	１７４	１８３
１７Ｄ８	Ｌ５	５２	V_L５	８９	１６２	１７３	１８４
２６Ｈ１１	Ｌ６	５３	V_L６	９０	１６２	１７３	１８６
１２Ｅ４	Ｌ７	５４	V_L７	９１	１６４	１７３	１８６
１２Ｃ１１	Ｌ８	５５	V_L８	９２	１６０	１７３	１８２
２１Ｈ２	Ｌ９	５６	V_L９	９３	１６３	１７３	１８５
２１Ｂ４	Ｌ９	５６	V_L９	９３	１６３	１７３	１８５
１８Ｂ１１．１	Ｌ１０	５７	V_L１０	９４	１５９	１７２	１８１
１８Ｂ１１．２	Ｌ１１	５８	V_L１１	９５	１６５	１７５	１８７
２０Ｄ４	Ｌ１２	５９	V_L１２	９６	１５８	１７１	１８０
４６Ｄ１１	Ｌ１３	６０	V_L１３	９７	１６８	１７１	１９１
４０Ｄ２	Ｌ１４	６１	V_L１４	９８	１６９	１７７	１９２
３９Ｆ７	Ｌ１６	６３	V_L１６	１００	１６３	１７３	１９４
３７Ｄ３	Ｌ１５	６２	V_L１５	９９	１７０	１７８	１９３
３９Ｆ１１	Ｌ１７	６４	V_L１７	１０１	１６３	１７３	１９４
３９Ｇ５	Ｌ１８	６５	V_L１８	１０２	１６３	１７９	１９４

【０１９８】

１つの態様では、本明細書で提供される、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、

ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する単離された抗原結合タンパク質は、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、組換え抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、多特異性抗体、またはそれらの抗体断片であってよい。

【０１９９】

別の実施形態では、本明細書で提供される単離された抗原結合タンパク質の抗体断片は、Ｆａｂ断片、Ｆａｂ’断片、Ｆ（ａｂ’）$_2$断片、Ｆｖ断片、二重特異性抗体、または一本鎖抗体分子であってよい。

【０２００】

さらなる実施形態では、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する本明細書で提供される単離された抗原結合タンパク質は、ヒト抗体であり、ＩｇＧ１‐、ＩｇＧ２‐、ＩｇＧ３‐、またはＩｇＧ４‐タイプのものであってよい。

【０２０１】

別の実施形態では、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する単離された抗原結合タンパク質は、表１Ａ～１Ｂに示す軽鎖または重鎖ポリペプチドを含む。ある実施形態では、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する抗原結合タンパク質は、表２Ａ～２Ｂに挙げるものなどの可変軽鎖または可変重鎖ドメインを含む。さらに他の実施形態では、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する抗原結合タンパク質は、表３Ａ～３Ｂ、４Ａ～４Ｂ、および後述の表６Ｃに示す、１、２、もしくは３つのＣＲＤＨ、または１、２、もしくは３つのＣＤＲＬを含む。そのような抗原結合タンパク質は、実際には本明細書で開示されるいずれの抗原結合タンパク質も、５Ｋ、１０Ｋ、２０Ｋ、４０Ｋ、５０Ｋ、６０Ｋ、８０Ｋ、１００Ｋ、または１００Ｋ超から成る群より選択される分子量を有するＰＥＧ分子を例とする１つ以上のＰＥＧ分子によってペグ化してよい。

【０２０２】

なお別の態様では、本明細書で提供される、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合するいずれの抗原結合タンパク質も、標識基とカップリングすることができ、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体の細胞外部分への結合について、本明細書で提供される単離された抗原結合タンパク質の１つの抗原結合タンパク質と競合することができる。１つの実施形態では、本明細書で提供される単離された抗原結合タンパク質は、患者へ投与された場合、血中グルコースレベルの低下、トリグリセリドおよびコレステロールレベルの減少、または他の血糖パラメータおよび循環器系リスク因子の改善を行うことができる。

【０２０３】

理解されるように、表３Ａ～３Ｂ、および４Ａ～４Ｂに提供される２つ以上のＣＤＲを含む抗原結合タンパク質についてはいずれも、示した配列から独立して選択されるＣＤＲのいずれの組み合わせも有用であり得る。従って、独立して選択されるＣＤＲの１、２、３、４、５、または６つを持つ抗原結合タンパク質を作製してよい。しかし、当業者であ

れば理解されるように、具体的な実施形態では、非反復であるＣＤＲの組み合わせが一般的に利用され、例えば、２つのＣＤＲＨ２領域を持つ抗原結合タンパク質は一般的には作製されない、などである。

【０２０４】

本明細書で提供される、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する抗原結合タンパク質のいくつかについて、以下でより詳細に考察する。

【０２０５】

抗原結合タンパク質および結合エピトープおよび結合ドメイン

抗原結合タンパク質が、例えば（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体上のエピトープ、または、β‐クロトー、ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４の細胞外ドメインへ結合すると言われる場合、それが意味するところは、その抗原結合タンパク質が、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体の指定された部分へ特異的に結合するということである。ある実施形態では、例えば、抗原結合タンパク質がＦＧＦＲ１ｃまたはβ‐クロトーのみと結合する特定の場合、抗原結合タンパク質は、指定された残基（例：実施例１４に開示される残基などの、β‐クロトー、ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４の指定されたセグメント）から成るポリペプチドへ特異的に結合することができる。他の実施形態では、例えば、抗原結合タンパク質がβ‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つ以上の両方と相互作用を起こす特定の場合、抗原結合タンパク質は、どの受容体を抗原結合タンパク質が認識するかに応じて、β‐クロトー、およびＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、またはＦＧＦＲ４の両方の残基、残基の配列、または領域と結合することができる。さらに他の実施形態では、抗原結合タンパク質は、β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４の１つ、例えばＦＧＦＲ１ｃ、を含む複合体の残基、配列、または残基、または領域と結合する。

【０２０６】

前述の実施形態のいずれにおいても、そのような抗原結合タンパク質は、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体、または、これらの列挙したタンパク質もしくは複合体の細胞外ドメインのすべての残基と接触する必要はない。また、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体、または、これらの列挙したタンパク質もしくは複合体の細胞外ドメインの中でのアミノ酸置換または欠失の１つ１つのすべてが、結合親和性に有意の影響を与える必要もない。

【０２０７】

エピトープの特異性、および抗原結合タンパク質の１もしくは複数の結合ドメインは、様々な方法で特定してよい。例えば、いくつかの方法では、抗原の切断した部分を用いてよい。他の方法では、アラニンスキャニング、もしくはアラニンスキャニングのタイプの手法の使用による、または種々のドメイン、領域、もしくはアミノ酸が２つのタンパク質間（例：抗原または標的タンパク質の１つ以上のマウスおよびヒトの形態）で交換されるキメラタンパク質の作製および研究による、またはプロテアーゼ保護アッセイ（protease protection assays）による場合など、１つ以上の特定の残基において変異した抗原を

用いる。

【０２０８】

競合する抗原結合タンパク質

別の態様では、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体への結合について、例示される抗体または機能性断片の１つと競合する抗原結合タンパク質が提供される。そのような抗原結合タンパク質はまた、本明細書で例示される抗原結合タンパク質の１つと同じエピトープ、またはオーバーラップエピトープへ結合することもできる。例示される抗原結合タンパク質と同じエピトープと競合するか、またはこれへ結合する抗原結合タンパク質および断片は、類似の機能特性を示すと考えられる。例示された抗原結合タンパク質および断片は、表１、２、３、および４のものを含む、本明細書で提供される重鎖および軽鎖Ｈ１～Ｈ１８およびＬ１～Ｌ１８、可変領域ドメインV_L１～V_L１８およびV_H１～V_H１８、ならびにＣＤＲを有するものが挙げられる。従って、具体的な例として、提供される抗原結合タンパク質は、以下を含む抗体と競合するものを含む：

（ａ）表３Ａおよび３Ｂおよび４Ａおよび４Ｂおよび後述の表６Ｃに挙げる抗体について挙げられる１、２、３、４、５、または６つすべてのＣＤＲ；

（ｂ）V_L１～V_L１８およびV_H１～V_H１８から選択され、表２Ａおよび２Ｂに挙げる抗体について挙げられるV_HおよびV_L；または、

（ｃ）表１Ａおよび１Ｂおよび後述の表６Ａに挙げる抗体について指定される２つの軽鎖および２つの重鎖。

【０２０９】

従って、１つの実施形態では、本開示は、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体への結合について参照抗体と競合する抗原結合タンパク質を提供し、ここで、参照抗体は、Ｌ１Ｈ１、Ｌ２Ｈ２、Ｌ３Ｈ３、Ｌ３Ｈ４、Ｌ４Ｈ５、Ｌ５Ｈ６、Ｌ６Ｈ７、Ｌ７Ｈ８、Ｌ８Ｈ８、Ｌ９Ｈ９、Ｌ９Ｈ１０、Ｌ１０Ｈ１１、Ｌ１１Ｈ１１、Ｌ１２Ｈ１２、Ｌ１３Ｈ１３、Ｌ１４Ｈ１４、Ｌ１５Ｈ１５、Ｌ１６Ｈ１６、Ｌ１７Ｈ１７、またはＬ１８Ｈ１８から成る群より選択される軽鎖および重鎖可変ドメイン配列の組み合わせを含む。別の実施形態では、本開示は、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体への結合について参照抗体と競合するヒト抗体を提供し、ここで、参照抗体は、１７Ｃ３、２２Ｈ５、１６Ｈ７、２４Ｈ１１、１８Ｇ１、１７Ｄ８、２６Ｈ１１、１２Ｅ４、１２Ｃ１１、２１Ｈ２、２１Ｂ４、１８Ｂ１１．１、１８Ｂ１１．２、２０Ｄ４、４６Ｄ１１、４０Ｄ２、３７Ｄ３、３９Ｆ７、３９Ｆ１、または３９Ｇ５である。

【０２１０】

さらなる実施形態では、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体へ、参照抗体と実質的に同じＫｄで結合し；生体外ＥＬＫ‐ルシフェラーゼアッセイにおいて、参照抗体と同じ程度のＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発し；血中グルコースを低下させ；血清中脂質レベルを低下させ；および／または、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体への結合について前記参照抗体と競合する、単離されたヒト抗体が提供され、ここで、参照抗体は、１７Ｃ３、２２Ｈ５、１６Ｈ７、２４Ｈ１１、１８Ｇ１、１７Ｄ８、２６Ｈ１１、１２Ｅ４、１２Ｃ１１、２１Ｈ２、２１Ｂ４、１８Ｂ１１．１、１８Ｂ１１．２、２０Ｄ４、４６Ｄ１１、４０Ｄ２、３７Ｄ３、３９Ｆ７、３９Ｆ１、または

３９Ｇ５から成る群より選択される。
【０２１１】
抗体と競合する能力は、実施例８に記載のものなど、適切ないずれのアッセイを用いて特定してもよく、ここで、抗原結合タンパク質１７Ｃ３、２２Ｈ５、１６Ｈ７、２４Ｈ１１、１８Ｇ１、１７Ｄ８、２６Ｈ１１、１２Ｅ４、１２Ｃ１１、２１Ｈ２、２１Ｂ４、１８Ｂ１１．１、１８Ｂ１１．２、２０Ｄ４、４６Ｄ１１、４０Ｄ２、３７Ｄ３、３９Ｆ７、３９Ｆ１、または３９Ｇ５を参照抗体として用いてよい。
【０２１２】
モノクローナル抗体
提供される抗原結合タンパク質は、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体へ結合し、種々の程度のＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発するモノクローナル抗体を含む。モノクローナル抗体は、本技術分野で公知のいずれの技術を用いて作製してもよく、例えば、免疫化スケジュールを完了した後のトランスジェニック動物から摘出した脾臓細胞を不死化することによる。脾臓細胞の不死化は、本技術分野で公知のいずれの技術を用いて行ってもよく、例えば、それらを骨髄腫細胞と融合させてハイブリドーマを作製することによる。ハイブリドーマを作製する融合手順に用いられる骨髄腫細胞は、非抗体産生細胞であり、融合効率が高く、所望される融合細胞（ハイブリドーマ）のみの成長を支持する特定の選択培地中での成長を不可能とする酵素欠損を有することが好ましい。マウス融合に用いられる適切な細胞株の例としては、Ｓｐ‐２０、Ｐ３‐Ｘ６３／Ａｇ８、Ｐ３‐Ｘ６３‐Ａｇ８．６５３、ＮＳ１／１．Ａｇ　４　１、Ｓｐ２１０‐Ａｇ１４、ＦＯ、ＮＳＯ／Ｕ、ＭＰＣ‐１１、ＭＰＣ１１‐Ｘ４５‐ＧＴＧ　１．７、およびＳ１９４／５ＸＸＯ　Ｂｕｌが挙げられ；ラット融合に用いられる細胞株の例としては、Ｒ２１０．ＲＣＹ３、Ｙ３‐Ａｇ　１．２．３、ＩＲ９８３Ｆ、および４Ｂ２１０が挙げられる。細胞融合に有用であるその他の細胞株は、Ｕ‐２６６、ＧＭ１５００‐ＧＲＧ２、ＬＩＣＲ‐ＬＯＮ‐ＨＭｙ２、およびＵＣ７２９‐６である。
【０２１３】
いくつかの場合では、ハイブリドーマ細胞株は、ＦＧＦＲ１ｃ、β‐クロトー、またはＦＧＦＲ１ｃおよび／もしくはβ‐クロトー免疫原（例：実施例２および３に示されるようにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４および／またはβ‐クロトーの細胞外ドメインを含む可溶性複合体；実施例１および３に示されるようにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４および／またはβ‐クロトーの細胞外ドメインがその上で発現される膜；または、実施例１および３に示されるようにＦＧＦＲ１ｃおよび／もしくはβ‐クロトーを発現する細胞全体）で、動物（例：ヒト免疫グロブリン配列を持つトランスジェニック動物）を免疫化し；免疫化動物から脾臓細胞を摘出し；摘出された脾臓細胞を骨髄腫細胞株へ融合させ、それによってハイブリドーマ細胞を作り出し；ハイブリドーマ細胞からハイブリドーマ細胞株を樹立し、ならびに、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体へ結合し（例：実施例４で述べるように）、ＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発することができる（例：実施例５～７で述べるように）抗体を産生するハイブリドーマ細胞株を特定することによって作製される。そのようなハイブリドーマ細胞株、およびそれらによって産生されるモノクローナル抗体は、本開示の態様を形成する。
【０２１４】
ハイブリドーマ細胞株によって分泌されたモノクローナル抗体は、本技術分野で公知のいずれの技術を用いて精製してもよい。ハイブリドーマまたはｍＡｂは、ＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発する能力など、特定の特性を有するｍＡｂを特定するためにさらにスクリーニングされてもよい。そのようなスクリーニングの例は、本明細書に提供される。

【０２１５】
キメラおよびヒト化抗体
前述の配列に基づくキメラおよびヒト化抗体は、容易に作製することができる。１つの例は、キメラ抗体であり、これは、異なる抗体からのタンパク質セグメントから成り、これらが共有結合で連結されて機能性免疫グロブリン軽鎖もしくは重鎖、またはその免疫学的機能性部分を生成する抗体である。一般的に、重鎖および／または軽鎖の一部は、特定の種から得られるか、または特定の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体の対応する配列と同一、または相同的であり、一方１もしくは複数の鎖の残りの部分は、別の種から得られるか、または別の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体の対応する配列と同一、または相同的である。キメラ抗体に関連する方法については、例えば、参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第４，８１６，５６７号；およびMorrison et al., 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855、を参照されたい。ＣＤＲのグラフト化については、例えば、米国特許第６，１８０，３７０号、同第５，６９３，７６２号、同第５，６９３，７６１号、同第５，５８５，０８９号、および同第５，５３０，１０１号に記載されている。
【０２１６】
一般的に、キメラ抗体作製の目的は、意図される患者／レシピエント種からのアミノ酸の数が最大化されたキメラを作り出すことである。１つの例は、「ＣＤＲグラフト化」抗体であり、この抗体は、特定の種からのものか、または特定の抗体クラスもしくはサブクラスに属する１つ以上の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含み、一方１もしくは複数の抗体鎖の残りの部分は、別の種から得られるか、または別の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体の対応する配列と同一、または相同的である。ヒトに用いる場合、げっ歯類抗体からの可変領域または選択されたＣＤＲが、ヒト抗体の天然の可変領域またはＣＤＲに置き換えてヒト抗体中へグラフトされることが多い。
【０２１７】
キメラ抗体の１つの有用な種類は、「ヒト化」抗体である。一般的に、ヒト化抗体は、最初は非ヒト動物内で産生されたモノクローナル抗体から作製される。このモノクローナル抗体中の、通常は抗体の非抗原認識部分からの特定のアミノ酸残基が、対応するアイソタイプのヒト抗体中の対応する残基と相同的となるように修飾される。ヒト化は、例えば、種々の方法を用い、げっ歯類可変領域の少なくとも一部をヒト抗体の対応する領域で置き換えることによって行ってよい（例えば、米国特許第５，５８５，０８９号、および同第５，６９３，７６２号；Jones et al., 1986, Nature 321:522-525；Riechmann et al., 1988, Nature 332:323-27；Verhoeyen et al., 1988, Science 239:1534-1536、を参照）。
【０２１８】
１つの態様では、本明細書で提供される抗体の軽鎖および重鎖可変領域のＣＤＲ（例：表３および表４）が、同じか、または異なる系統種由来の抗体からのフレームワーク領域（ＦＲ）にグラフトされる。例えば、重鎖および軽鎖可変領域、V_H1、V_H2、V_H3、V_H4、V_H5、V_H6、V_H7、V_H8、V_H9、V_H10、V_H11、V_H12、V_H13、V_H14、V_H15、V_H16、V_H17、もしくはV_H18および／またはV_L1、V_L2、V_L3、V_L4、V_L5、V_L6、V_L7、V_L8、V_L9、V_L10、V_L11、V_H12、V_L13、V_L14、V_L15、V_L16、V_L17、もしくはV_L18のＣＤＲを、コンセンサスヒトＦＲへグラフトしてよい。コンセンサスヒトＦＲを作り出すために、いくつかのヒト重鎖または軽鎖アミノ酸配列からのＦＲをアライメントして、コンセンサスアミノ酸配列を特定することができる。他の実施形態では、本明細書で開示される重鎖または軽鎖のＦＲが、異なる重鎖または軽鎖からのＦＲで置き換えられる。１つの態様では、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する抗原結合タンパク質（例：抗体）の重鎖および軽鎖のＦＲの希アミノ酸（rare

amino acids）は置き換えられず、残りのＦＲアミノ酸が置き換えられる。「希アミノ酸」とは、ＦＲ中の通常は見られない位置にある特定のアミノ酸である。別の選択肢として、１つの重鎖または軽鎖からのグラフトされた可変領域を、本明細書で開示されるその特定の重鎖または軽鎖の定常領域とは異なる定常領域と共に用いてもよい。他の実施形態では、グラフトされた可変領域は、一本鎖Ｆｖ抗体の一部分である。

【０２１９】

特定の実施形態では、ヒト以外の種からの定常領域を、１もしくは複数のヒト可変領域と共に用いて、ハイブリッド抗体を作製してよい。

【０２２０】

完全ヒト抗体

本開示により、完全ヒト抗体も提供される。ヒトを抗原と接触させることなく任意の抗原に対して特異的な完全ヒト抗体を作製するための方法が利用可能である（完全ヒト抗体）。完全ヒト抗体の産生を実現するために提供される１つの具体的な手段は、マウス体液性免疫系の「ヒト化」である。内在性Ｉｇ遺伝子が不活性化されたマウスへ、ヒト免疫グロブリン（Ｉｇ）遺伝子座を導入することは、望まれるいずれの抗原によっても免疫化可能な動物であるマウス内にて完全ヒトモノクローナル抗体（ｍＡｂ）を産生させる１つの手段である。完全ヒト抗体を用いることで、マウスまたはマウス由来ｍＡｂを治療剤としてヒトに投与した場合に時として引き起こされることのある免疫原性およびアレルギー性応答を最小限に抑えることができる。

【０２２１】

完全ヒト抗体は、内在性免疫グロブリンの産生なしにヒト抗体のレパートリーを産生する能力を有するトランスジェニック動物（通常はマウス）を免疫化することによって産生させることができる。この目的のための抗原は、通常、６つ以上の近接するアミノ酸を持ち、所望に応じて、ハプテンなどの担体と結合している。例えば、Jakobovits et al., (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:2551-2555；Jakobovits et al., (1993) Nature 362:255-258；およびBruggermann et al., (1993) Year in Immunol. 7:33、を参照されたい。そのような方法の１つの例では、トランスジェニック動物の作出は、マウス重および軽免疫グロブリン鎖をそこでコードする内在性マウス免疫グロブリン遺伝子座を無能力化し、ヒト重および軽鎖タンパク質をコードする遺伝子座を含有するヒトゲノムＤＮＡの大型断片をマウスゲノムへ挿入することによって行われる。ヒト免疫グロブリン遺伝子座のすべてを有するわけではない部分改変動物の異種交配を次に行うことで、所望される免疫系の改変すべてを有する動物が得られる。免疫原が投与されると、これらのトランスジェニック動物は、その免疫原に対して免疫特異的であるが、マウスではなくヒトアミノ酸配列を可変領域を含めて有する抗体を産生する。そのような方法のさらなる詳細については、例えば、国際公開第９６／３３７３５号および国際公開第９４／０２６０２号を参照されたい。ヒト抗体を作製するためのトランスジェニックマウスに関連するさらなる方法は、米国特許第５，５４５，８０７号；同第６，７１３，６１０号；同第６，６７３，９８６号；同第６，１６２，９６３号；同第５，５４５，８０７号；同第６，３００，１２９号；同第６，２５５，４５８号；同第５，８７７，３９７号；同第５，８７４，２９９号、および同第５，５４５，８０６号；、ＰＣＴ国際公開第９１／１０７４１号、国際公開第９０／０４０３６号、ならびに欧州特許第５４６０７３Ｂ１号および欧州特許第５４６０７３Ａ１号、に記載されている。

【０２２２】

本明細書にて「ＨｕＭａｂ」マウスと称する上述のトランスジェニックマウスは、内在性μ［ミュー］およびκ［カッパ］鎖遺伝子座を不活性化する標的化変異と共に、再配列されないヒト重（［μ、ミュー］および［γ、ガンマ］）および［κ、カッパ］軽鎖免疫グロブリン配列をコードするヒト免疫グロブリン遺伝子のミニ遺伝子座（minilocus）を有する（Lonberg et al., 1994, Nature 368:856-859）。従って、このマウスは、マウスＩｇＭまたは［κ、カッパ］の発現の減少を示し、免疫化に応答して、導入されたヒト重および軽鎖導入遺伝子は、クラススイッチおよび体細胞変異を起こし、高親和性ヒ

トＩｇＧ［κ、カッパ］モノクローナル抗体を産生する（Lonberg et al., 上記；Lonberg and Huszar, (1995) Intern. Rev. Immunol. 13: 65-93；Harding and Lonberg, (1995) Ann. N.Y Acad. Sci. 764:536-546）。ＨｕＭａｂマウスの作出は、Taylor et al., (1992) Nucleic Acids Research 20:6287-6295；Chen et al., (1993) International Immunology 5:647-656；Tuaillon et al., (1994) J. Immunol. 152:2912-2920；Lonberg et al., (1994) Nature 368:856-859；Lonberg, (1994) Handbook of Exp. Pharmacology 113:49-101；Taylor et al., (1994) International Immunology 6:579-591；Lonberg and Huszar, (1995) Intern. Rev. Immunol. 13:65-93；Harding and Lonberg, (1995) Ann. N.Y Acad. Sci. 764:536-546；Fishwild et al., (1996) Nature Biotechnology 14:845-851、に詳細に記載されており、前述の参考文献は、その全ての内容があらゆる点において参照により本明細書に組み込まれる、さらに、これらすべての開示事項がその全ての内容についてあらゆる点において参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第５，５４５，８０６号；同第５，５６９，８２５号；同第５，６２５，１２６号；同第５，６３３，４２５号；同第５，７８９，６５０号；同第５，８７７，３９７号；同第５，６６１，０１６号；同第５，８１４，３１８号；同第５，８７４，２９９号；および同第５，７７０，４２９号；ならびに米国特許第５，５４５，８０７号；国際公開第９３／１２２７号；国際公開第９２／２２６４６号；および国際公開９２／０３９１８号、を参照されたい。ヒト抗体をこれらのトランスジェニックマウス内で産生させるために用いられる技術については、参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第９８／２４８９３号およびMendez et al., (1997) Nature Genetics 15:146-156、にも開示されている。例えば、ＨＣｏ７およびＨＣお１２トランスジェニックマウス系統を用いて、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体へ結合し、ＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発することができる抗原結合タンパク質（例：抗体）を産生させることができる。トランスジェニックマウスを用いたヒト抗体の産生に関するさらなる詳細は、以下の例に提供される。

【０２２３】

ハイブリドーマ技術を用いて、所望される特異性を有する抗原特異的ヒトｍＡｂを、上述のものなどのトランスジェニックマウスから産生させ、選別することができる。そのような抗体は、適切なベクターおよび宿主細胞を用いてクローン化および発現を行ってよく、または抗体を培養したハイブリドーマ細胞から摘出してもよい。

【０２２４】

完全ヒト抗体はまた、ファージディスプレイライブラリーから得ることもできる（Hoogenboom et al., (1991) J. Mol. Biol. 227:381；およびMarks et al., (1991) J. Mol. Biol. 222:581、に開示されるように）。ファージディスプレイ技術は、糸状バクテリオファージの表面上での抗体レパートリーの提示、および続いての目的の抗原への結合によるファージの選択により、免疫的選択を模倣するものである。そのような技術の１つは、ＰＣＴ国際公開第９９／１０４９４号（参照により本明細書に組み込まれる）に記載されており、これには、そのような手法を用いた、ＭＰＬおよびｍｓｋ受容体に対する高親和性および機能性アゴニスト抗体の単離について記載されている。

【０２２５】

二特異性または二機能性抗原結合タンパク質

上述のような１つ以上のＣＤＲまたは１つ以上の可変領域を含む二特異性および二機能性抗体も提供される。いくつかの場合では、二特異性または二機能性抗体は、２つの異なる重／軽鎖対および２つの異なる結合部位を有する人工のハイブリッド抗体であってよい。二特異性抗体の産生は、種々の方法で行なってよく、限定されないが、ハイブリドーマの融合またはＦａｂ’断片の連結が挙げられる。例えば、Songsivilai and Lachmann, 1990, Clin. Exp. Immunol. 79:315-321；Kostelny et al., 1992, J. Immunol. 148:1547-1553、を参照されたい。本開示の抗原結合タンパク質が、（ｉ）β‐クロ

トーおよびＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４の１つ以上の両方と；または（ｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と結合する場合、その結合は、実施例５～７に記載のＦＧＦ２１様機能およびシグナル伝達アッセイによって測定されるＦＧＦ２１様活性の活性化を引き起こし得るものであり；そのような抗原結合タンパク質が抗体である場合、それはアゴニスト抗体と称される。

【０２２６】

様々なその他の形態

本開示で提供される、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する抗原結合タンパク質のいくつかは、本明細書で開示される抗原結合タンパク質（例：表１～４に挙げる配列を有するもの）の変異体の形態を含む。

【０２２７】

種々の実施形態では、本明細書で開示される抗原結合タンパク質は、１つ以上の非天然アミノ酸を含んでよい。例えば、抗原結合タンパク質のいくつかは、表１～４に挙げる重もしくは軽鎖、可変領域、またはＣＤＲの１つ以上に、１つ以上の非天然アミノ酸の置換を有する。非天然アミノ酸（本明細書で開示されるいずれの配列で見られるいずれの天然アミノ酸とも、所望に応じて置換してよい）の例としては：４‐ヒドロキシプロリン、γ‐カルボキシグルタメート、ε‐Ｎ，Ｎ，Ｎ‐トリメチルリジン、ε‐Ｎ‐アセチルリジン、Ｏ‐ホスホセリン、Ｎ‐アセチルセリン、Ｎ‐ホルミルメチオニン、３‐メチルヒスチジン、５‐ヒドロキシリジン、σ‐Ｎ‐メチルアルギニン、ならびにその他の類似のアミノ酸およびイミノ酸（例：４‐ヒドロキシプロリン）が挙げられる。本明細書で用いられるポリペプチド表記において、標準的な用法および慣習に従って、左側の方向がアミノ末端方向であり、右側の方向がカルボキシル末端方向である。抗原結合タンパク質配列へ挿入、または抗原結合配列中の野生型残基を置換してよい非天然アミノ酸の例の限定されないリストは、β‐アミノ酸、ホモアミノ酸、環状アミノ酸、および誘導体化側鎖を有するアミノ酸を含む。例としては（Ｌ体またはＤ体；カッコ内は略号）：シトルリン（Ｃｉｔ）、ホモシトルリン（ｈＣｉｔ）、Ｎα‐メチルシトルリン（ＮＭｅＣｉｔ）、Ｎα‐メチルホモシトルリン（Ｎα‐ＭｅＨｏＣｉｔ）、オルニチン（Ｏｒｎ）、Ｎα‐メチルオルニチン（Ｎα‐ＭｅＯｒｎもしくはＮＭｅＯｒｎ）、サルコシン（Ｓａｒ）、ホモリジン（ｈＬｙｓもしくはｈＫ）、ホモアルギニン（ｈＡｒｇもしくはｈＲ）、ホモグルタミン（ｈＱ）、Ｎα‐メチルアルギニン（ＮＭｅＲ）、Ｎα‐メチルロイシン（Ｎα‐ＭｅＬもしくはＮＭｅＬ）、Ｎ‐メチルホモリジン（ＮＭｅＨｏＫ）、Ｎα‐メチルグルタミン（ＮＭｅＱ）、ノルロイシン（Ｎｌｅ）、ノルバリン（Ｎｖａ）、１，２，３，４‐テトラヒドロイソキノリン（Ｔｉｃ）、オクタヒドロインドール‐２‐カルボン酸（Ｏｉｃ）、３‐（１‐ナフチル）アラニン（１‐Ｎａｌ）、３‐（２‐ナフチル）アラニン（２‐Ｎａｌ）、１，２，３，４‐テトラヒドロイソキノリン（Ｔｉｃ）、２‐インダニルグリシン（ＩｇＩ）、パラ‐ヨードフェニルアラニン（ｐＩ‐Ｐｈｅ）、パラ‐アミノフェニルアラニン（４ＡｍＰもしくは４‐Ａｍｉｎｏ‐Ｐｈｅ）、４‐グアニジノフェニルアラニン（Ｇｕｆ）、グリシルリジン（「Ｋ（Ｎε‐ｇｌｙｃｙｌ）」もしくは「Ｋ（ｇｌｙｃｙｌ）」もしくは「Ｋ（ｇｌｙ）」と略される）、ニトロフェニルアラニン（ｎｉｔｒｏｐｈｅ）、アミノフェニルアラニン（ａｍｉｎｏｐｈｅもしくはＡｍｉｎｏ‐Ｐｈｅ）、ベンジルフェニルアラニン（ｂｅｎｚｙｌｐｈｅ）、γ‐カルボキシグルタミン酸（γ‐ｃａｒｂｏｘｙｇｌｕ）、ヒドロキシプロリン（ｈｙｄｒｏｘｙｐｒｏ）、ｐ‐カルボキシル‐フェニルアラニン（Ｃｐａ）、α‐アミノアジピン酸（Ａａｄ）、Ｎα‐メチルバリン（ＮＭｅＶａｌ）、Ｎ‐α‐メチルロイシン（ＮＭｅＬｅｕ）、Ｎα‐メチルノルロイシン（ＮＭｅＮｌｅ）、シクロペンチルグリシン（Ｃｐｇ）、シクロヘキシルグリシン（Ｃｈｇ）、アセチルアルギニン（ａｃｅｔｙｌａｒｇ）、α，β‐ジアミノプロピオン酸（Ｄｐｒ）、α，γ‐ジアミノ酪酸（Ｄａｂ）、ジアミノプロピオン酸（Ｄａｐ

）、シクロヘキシルアラニン（Ｃｈａ）、４‐メチル‐フェニルアラニン（ＭｅＰｈｅ）、β，β‐ジフェニル‐アラニン（ＢｉＰｈＡ）、アミノ酪酸（Ａｂｕ）、４‐フェニル‐フェニルアラニン（もしくはビフェニルアラニン；４Ｂｉｐ）、α‐アミノ‐イソ酪酸（Ａｉｂ）、ベータ‐アラニン、ベータ‐アミノプロピオン酸、ピペリジン酸、アミノカプロン酸、アミノヘプタン酸、アミノピメリン酸、デスモシン、ジアミノピメリン酸、Ｎ‐エチルグリシン、Ｎ‐エチルアスパラギン、ヒドロキシリジン、アロ‐ヒドロキシリジン、イソデスモシン、アロ‐イソロイシン、Ｎ‐メチルグリシン、Ｎ‐メチルイソロイシン、Ｎ‐メチルバリン、４‐ヒドロキシプロリン（Ｈｙｐ）、ｇ‐カルボキシグルタメート、ｅ‐Ｎ，Ｎ，Ｎ‐トリメチルリジン、ｅ‐Ｎ‐アセチルリジン、Ｏ‐ホスホセリン、Ｎ‐アセチルセリン、Ｎ‐ホルミルメチオニン、３‐メチルヒスチジン、５‐ヒドロキシリジン、ω‐メチルアルギニン、４‐アミノ‐Ｏ‐フタル酸（４ＡＰＡ）、およびその他の類似のアミノ酸、ならびに具体的に列挙されたもののいずれかの誘導態化された形態が挙げられる。

【０２２８】

加えて、抗原結合タンパク質は、表１～４に挙げる重もしくは軽鎖、可変領域、またはＣＤＲの１つ以上に、１つ以上の保存的アミノ酸置換を有してよい。天然アミノ酸は、共通する側鎖特性に基づいて、クラスに分類することができる：

１）疎水性：ノルロイシン、Ｍｅｔ、Ａｌａ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ；

２）中性親水性：Ｃｙｓ、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ、Ａｓｎ、Ｇｌｎ；

３）酸性：Ａｓｐ、Ｇｌｕ；

４）塩基性：Ｈｉｓ、Ｌｙｓ、Ａｒｇ；

５）鎖の配向に影響を与える残基：Ｇｌｙ、Ｐｒｏ；および

６）芳香性：Ｔｒｐ、Ｔｙｒ、Ｐｈｅ

【０２２９】

保存的アミノ酸置換は、これらのクラスの１つのメンバーを、同じクラスの別のメンバーと交換することを含み得る。保存的アミノ酸置換は、非天然アミノ酸残基を包含してよく、これらは、通常、生物系における合成ではなく、化学的なペプチド合成によって組み込まれる。後述の表５を参照されたい。これらは、ペプチド模倣剤、およびその他の逆転または反転された形態のアミノ酸部分を含む。

【０２３０】

非保存的置換は、上記のクラスの１つのメンバーを、別のクラスからのメンバーと交換することを含み得る。そのような置換される残基は、ヒト抗体と相同的である抗体の領域へ、またはその分子の非相同的である領域へ導入されてよい。

【０２３１】

そのような変化を作り出す場合、特定の実施形態によると、アミノ酸の疎水性親水性指標を考慮してよい。タンパク質の疎水性親水性プロファイルは、各アミノ酸に数値（「疎水性親水性指標」）を割り当て、次にペプチド鎖に沿ってこれらの値を繰り返し平均することで算出される。各アミノ酸は、その疎水性および荷電特性に基づいて疎水性親水性指標が割り当てられている。それらは：イソロイシン（＋４．５）；バリン（＋４．２）；ロイシン（＋３．８）；フェニルアラニン（＋２．８）；システイン／シスチン（＋２．５）；メチオニン（＋１．９）；アラニン（＋１．８）；グリシン（－０．４）；スレオニン（－０．７）；セリン（－０．８）；トリプトファン（－０．９）；チロシン（－１．３）；プロリン（－１．６）；ヒスチジン（－３．２）；グルタメート（－３．５）；グルタミン（－３．５）；アスパルテート（－３．５）；アスパラギン（－３．５）；リジン（－３．９）；およびアルギニン（－４．５）、である。

【０２３２】

タンパク質に相互作用する生物学的機能を付与する際の疎水性親水性プロファイルの重要性は、本技術分野で理解されている（例えば、Kyte et al., 1982, J. Mol. Biol. 157:105-131、を参照）。特定のアミノ酸は、類似の疎水性親水性指標またはスコアを有する他のアミノ酸と置換しても、類似の生物活性を維持することができることが知ら

れている。疎水性親水性指標に基づいて変化を作り出す場合、特定の実施形態では、疎水性親水性指標が±２以内であるアミノ酸の置換が含まれる。ある態様では、±１以内のものが含まれ、他の態様では、±０．５以内のものが含まれる。

【０２３３】

類似アミノ酸の置換は、特に、本発明の場合のように、そのようにして作製された生物学的機能性タンパク質またはペプチドを、免疫学的実施形態で使用することが意図される場合、親水性に基づいて効果的に行うことができることも当技術分野で理解される。特定の実施形態では、隣接するアミノ酸の親水性によって支配されるタンパク質の最大局所平均親水性（greatest local average hydrophilicity）は、その免疫原性、および抗原結合、または免疫原性と、すなわち、そのタンパク質の生物学的特性と相関している。

【０２３４】

以下の親水性値がこれらのアミノ酸残基に割り当てられている：アルギニン（＋３．０）；リジン（＋３．０）；アスパルテート（＋３．０±１）；グルタメート（＋３．０±１）；セリン（＋０．３）；アスパラギン（＋０．２）；グルタミン（＋０．２）；グリシン（０）；スレオニン（－０．４）；プロリン（－０．５±１）；アラニン（－０．５）；ヒスチジン（－０．５）；システイン（－１．０）；メチオニン（－１．３）；バリン（－１．５）；ロイシン（－１．８）；イソロイシン（－１．８）；チロシン（－２．３）；フェニルアラニン（－２．５）、およびトリプトファン（－３．４）。類似の親水性値に基づいて変化を作り出す場合、特定の実施形態では、親水性値が±２以内であるアミノ酸の置換が含まれ、他の実施形態では、±１以内のものが含まれ、さらに他の実施形態では、±０．５位内のものが含まれる。いくつかの場合では、親水性に基づいて、一次アミノ酸配列からエピトープを識別することもできる。このような領域は、「エピトープコア領域」とも称される。

【０２３５】

代表的な保存的アミノ酸置換を表５に示す。

【０２３６】

【表１３】

表５　保存的アミノ酸置換

元の残基	代表的な置換
Ａｌａ	Ｓｅｒ
Ａｒｇ	Ｌｙｓ
Ａｓｎ	Ｇｌｎ、Ｈｉｓ
Ａｓｐ	Ｇｌｕ
Ｃｙｓ	Ｓｅｒ
Ｇｌｎ	Ａｓｎ
Ｇｌｕ	Ａｓｐ
Ｇｌｙ	Ｐｒｏ
Ｈｉｓ	Ａｓｎ、Ｇｌｎ
Ｉｌｅ	Ｌｅｕ、Ｖａｌ
Ｌｅｕ	Ｉｌｅ、Ｖａｌ
Ｌｙｓ	Ａｒｇ、Ｇｌｎ、Ｇｌｕ
Ｍｅｔ	Ｌｅｕ、Ｉｌｅ
Ｐｈｅ	Ｍｅｔ、Ｌｅｕ、Ｔｙｒ
Ｓｅｒ	Ｔｈｒ
Ｔｈｒ	Ｓｅｒ
Ｔｒｐ	Ｔｙｒ
Ｔｙｒ	Ｔｒｐ、Ｐｈｅ
Ｖａｌ	Ｉｌｅ、Ｌｅｕ

【０２３７】

当業者であれば、公知の技術を本明細書で提供される情報と合わせて用いることで、本明細書で示されるポリペプチドの適切なバリアントを特定することができる。当業者であれば、活性にとって重要ではないと考えられる領域を標的とすることによって活性を破壊することなく変化させることができる分子の適切な領域を識別することができる。また、当業者であれば、類似のポリペプチドの中で分子の保存される残基および部分を識別することもできる。さらなる実施形態では、生物活性または構造にとって重要であり得る領域にさえ、生物活性を破壊せず、またはポリペプチド構造に有害な影響を与えることなく、保存的アミノ酸置換を施すことができる。

【０２３８】

加えて、当業者であれば、活性または構造にとって重要である類似にポリペプチド中の残基を識別する構造‐機能研究のレビューを行うことができる。そのような比較を考慮することで、活性または構造にとって重要である類似のタンパク質中のアミノ酸残基に対応するタンパク質中のアミノ酸残基の重要性を予測することができる。当業者であれば、そのような予測された重要なアミノ酸残基に対して化学的に類似するアミノ酸の置換を選択することができる。

【０２３９】

当業者であれば、類似のポリペプチドにおいて、三次元構造およびその構造に関連するアミノ酸配列を分析することもできる。そのような情報を考慮することで、当業者であれ

ば、その三次元構造に関して、抗体のアミノ酸残基のアライメントを予測することができる。当業者であれば、タンパク質の表面に存在すると予測されるアミノ酸残基には、そのような残基は他の分子との重要な相互作用に関与し得ることから、極端な変化を行わないように選択することができる。さらに、当業者であれば、各所望されるアミノ酸残基における単一のアミノ酸置換を含有する試験バリアントを作製することができる。次に、これらのバリアントを、ＦＧＦ２１様シグナル伝達のためのアッセイを用いてスクリーニングに掛け（本明細書で提供される実施例を参照）、それによって、どのアミノ酸を変化させてよく、どれを変化させてはならないかに関する情報を得ることができる。言い換えると、そのような通常の実験から集められた情報に基づいて、当業者であれば、単独での、またはその他の変異と組み合わせてのさらなる置換を避けるべきであるアミノ酸の位置を容易に特定することができる。

【０２４０】

数多くの科学的刊行物が、二次構造の予測に向けられてきた。Moult, (1996) Curr. Op. in Biotech. 7:422-427；Chou et al., (1974) Biochem. 13:222-245；Chou et al., (1974) Biochemistry 113:211-222；Chou et al., (1978) Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol. 47:45-148；Chou et al., (1979) Ann. Rev. Biochem. 47:251-276；およびChou et al., (1979) Biophys. J. 26:367-384、を参照されたい。さらに、二次構造の予測を補助するためのコンピュータープログラムが現在利用可能である。二次構造を予測する１つの方法は、相同性モデリングに基づいている。例えば、３０％超の配列同一性もしくは４０％超の類似性を有する２つのポリペプチドまたはタンパク質は、類似の構造形態を有し得る。タンパク質構造データベース（ＰＤＢ）の拡張により、ポリペプチドまたはタンパク質構造内の考え得る折り畳み数を含む二次構造の予測性は改善されてきている。Holm et al., (1999) Nucl. Acid. Res. 27:244-247、を参照されたい。任意のポリペプチドまたはタンパク質の折り畳み数が限定されていること、および、不可欠な数の構造が一旦解明されると、構造予測の精度が劇的に高められることが示唆されている（Brenner et al., (1997) Curr. Op. Struct. Biol. 7:369-376）。

【０２４１】

二次構造を予測するさらなる方法としては、「スレッディング」（Jones, (1997) Curr. Opin. Struct. Biol. 7:377-387；Sippl et al., (1996) Structure 4:15-19）、「プロファイル分析」（Bowie et al., (1991) Science 253:164-170；Gribskov et al., (1990) Meth. Enzym. 183:146-159；Gribskov et al., (1987) Proc. Nat. Acad. Sci. 84:4355-4358）、および「進化的連関（evolutionary linkage）」（上記のHolm, (1999)；および上記のBrenner, (1997)、参照）が挙げられる。

【０２４２】

ある実施形態では、アミノ酸置換は、（１）タンパク質分解に対する感受性を低下させる、（２）酸化に対する感受性を低下させる、（３）タンパク質複合体形成のための結合親和性を変化させる、（４）リガンドもしくは抗原結合親和性を変化させる、および／または（４）そのようなポリペプチドにその他の生理化学的もしくは機能的特性を付与するかもしくはそれらを改変するようなものが行われる。例えば、単一または複数のアミノ酸置換（特定の実施形態では、保存的アミノ酸置換）を、天然配列に行ってよい。置換は、分子間接触を形成する１もしくは複数のドメインの外側に位置する抗体の部分に行ってよい。そのような実施形態では、親配列の構造的特徴を実質的に変化させない保存的アミノ酸置換を用いてよい（例：親または自然抗原結合タンパク質を特徴付ける二次構造を破壊しない１つ以上のアミノ酸の置き換え）。本技術分野で承認されているポリペプチドの二次および三次構造の例は、Proteins, Structures and Molecular Principles (Creighton, Ed.), 1984, W. H. New York: Freeman and Company；Introduction to Protein Structure (Branden and Tooze, eds.), 1991, New York: Garland Publishing；およびThornton et al., (1991) Nature 354:105、に記載されており、これらの各々は参照により本明細書に組み込まれる。

【０２４３】
追加の好ましい抗体バリアントとしては、親または自然アミノ酸配列中の１つ以上のシステイン残基が、欠失しているか、または別のアミノ酸（例：セリン）に置換されている、システインバリアントが挙げられる。システインバリアントは、とりわけ、抗体が生物活性であるコンフォメーションに再度折り畳まれる必要がある場合に有用である。システインバリアントは、自然抗体よりも少ない数のシステインを有し得るものであり、通常は、対になっていないシステインに起因する相互作用を最小限に抑えるために、偶数個を有する。
【０２４４】
開示される重および軽鎖、可変領域ドメイン、ならびにＣＤＲを用いて、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合することができ、ＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発し得る抗原結合領域を含有するポリペプチドを作製することができる。例えば、表３および４に挙げるＣＤＲの１つ以上を、共有結合または非共有結合によって分子（例：ポリペプチド）へ組み込んで、イムノアドヘシンを作製することができる。イムノアドヘシンは、より大きなポリペプチド鎖の一部分として１もしくは複数のＣＤＲを組み込むことができるか、１もしくは複数のＣＤＲを別のポリペプチド鎖へ共有結合によって連結することができるか、または１もしくは複数のＣＤＲを非共有結合によって組み込むことができる。１もしくは複数のＣＤＲにより、イムノアドヘシンは、目的とする特定の抗原（例：（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体、または、これらのエピトープ）へ特異的に結合することが可能となる。
【０２４５】
開示される重および軽鎖、可変領域ドメイン、ならびにＣＤＲを用いて、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合することができ、ＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発し得る抗原結合領域を含有するポリペプチドを作製することができる。例えば、表３および４に挙げるＣＤＲの１つ以上を、Ｆｃ断片と対形成した抗原結合タンパク質の重鎖、軽鎖を含む「半」抗体と構造的に類似する分子（例：ポリペプチド）へ組み込むことができ、それによって抗原結合領域は一価（Ｆａｂ断片のように）であるが、二量体のＦｃ部分を有する。
【０２４６】
本明細書で述べる可変領域ドメインおよびＣＤＲに基づく模倣体（例：「ペプチドの模倣体」または「ペプチド模倣体」）も提供される。このような類似体は、ペプチドであっても、非ペプチドであっても、またはペプチドおよび非ペプチド領域の組み合わせであってもよい。Fauchere, 1986, Adv. Drug Res. 15:29：Veber and Freidinger, 1985, TINS p. 392；およびEvans et al., 1987, J. Med. Chem. 30:1229（あらゆる点において参照により本明細書に組み込まれる）。治療的に有用であるペプチドと構造的に類似するペプチド模倣体を用いて、類似の治療または予防効果を発生させることができる。そのような化合物は、コンピューターによる分子モデリングの補助によって開発されることが多い。一般的に、ペプチド模倣体は、ここでは（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する能力など、所望される生物活性を示す抗体と構造的に類似するが、１つ以上のペプチド結合が所望に応じて、本技術分野で公知の方法により－CH_2NH－、－CH_2S－、－CH_2－CH_2－、－ＣＨ＝ＣＨ－（シスおよびトランス）、－$COCH_2$－、－ＣＨ（ＯＨ）CH_2－、および－CH_2SO－から

選択される結合で置き換えられていてよいタンパク質である。特定の実施形態では、コンセンサス配列の１つ以上のアミノ酸を同じ種類のＤ－アミノ酸（例：Ｌ－リジンの代わりにＤ－リジン）で系統的に置換することを用いて、より安定なタンパク質を作製することができる。加えて、コンセンサス配列または実質的に同一であるコンセンサス配列変動を含む構造規制ペプチドを、本技術分野で公知の方法で作製することができ（Rizo and Gierasch, 1992, Ann. Rev. Biochem. 61:387、参照により本明細書に組み込まれる）、例えば、ペプチドを環化する分子内ジスルフィド架橋を形成することができる内部システイン残基の付加による。

【０２４７】

本明細書で述べる（ｉ）β－クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β－クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する抗原結合タンパク質の誘導体も提供される。誘導体化された抗原結合タンパク質は、特定の使用における半減期の延長などの所望される特性を抗体または断片へ付与するいずれの分子または物質を含んでいてもよい。誘導体化された抗原結合タンパク質は、例えば、検出可能（または標識）部分（例：放射性、発色性、抗原性、もしくは酵素分子、検出可能ビーズ（磁気もしくは高電子密度（electrodense）（例：金）ビーズなど）、または別の分子へ結合する分子（例：ビオチンもしくはストレプトアビジン））、治療もしくは診断部分（例：放射性、細胞傷害性、もしくは薬理活性部分）、または特定の使用（例：ヒト対象などの対象への投与、またはその他の生体内もしくは生体外での使用）に対する抗原結合タンパク質の適切性を高める分子を含んでいてよい。抗原結合タンパク質の誘導体化に用いてよい分子の例としては、アルブミン（例：ヒト血清アルブミン）およびポリエチレングリコール（ＰＥＧ）が挙げられる。抗原結合タンパク質のアルブミン連結およびペグ化誘導体は、本技術分野で公知の技術を用いて作製することができる。特定の抗原結合タンパク質は、本明細書で述べるように、ペグ化された一本鎖ポリペプチドを含む。１つの実施形態では、抗原結合タンパク質は、トランスサイレチン（ＴＴＲ）またはＴＴＲバリアントと接合体形成、またはそれ以外で連結している。ＴＴＲまたはＴＴＲバリアントは、例えば、デキストラン、ポリ（ｎ－ビニルピロリドン）、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールホモポリマー、ポリプロピレンオキシド／エチレンオキシドコポリマー、ポリオキシエチレン化ポリオール、およびポリビニルアルコールから成る群より選択される化学物質で化学修飾されていてよい。

【０２４８】

他の誘導体としては、ＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発する抗原結合タンパク質のＮ末端またはＣ末端へ融合した異種ポリペプチドを含む組換え融合タンパク質の発現などによる、本明細書で開示される（ｉ）β－クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β－クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する抗原結合タンパク質の、その他のタンパク質またはポリペプチドとの共有結合または凝集による接合体が挙げられる。例えば、接合体形成したペプチドは、酵母アルファ因子リーダーを例とする異種シグナル（またはリーダー）ポリペプチド、またはエピトープタグなどのペプチドであってよい。本開示の抗原結合タンパク質含有融合タンパク質は、（ｉ）β－クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β－クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合し、ＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発することができる抗原結合タンパク質の精製または識別を促進するために添加されたペプチドを含んでよい（例：ポリ－Ｈｉｓタグ）。（ｉ）β－クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β－クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する抗原結合タンパク質はまた、Hopp et al., 1988, Bio/Technology 6:1204；および米国特許第５，０１１，９１

２号に記載のように、ＦＬＡＧペプチドへ連結されてもよい。ＦＬＡＧペプチドは、抗原性が高く、特異的モノクローナル抗体（ｍＡｂ）によって可逆的に結合されるエピトープを提供し、それによって、発現された組換えタンパク質の迅速なアッセイ、および容易な精製が可能となる。ＦＬＡＧペプチドが任意のポリペプチドに融合される融合タンパク質の作製に有用である試薬は、市販されている（シグマ、セントルイス，ミズーリ州）。

【０２４９】

（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する１つ以上の抗原結合タンパク質を含む多量体は、本開示の別の態様を形成する。多量体は、共有結合で連結した、または非共有結合で連結した、二量体、三量体、またはそれより多い多量体の形態を取ってよい。（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と結合し、ＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発し得る２つ以上の抗原結合タンパク質を含む多量体は、治療薬、診断薬としての使用、およびその他の使用も考慮され、そのような多量体の１つの例はホモ二量体である。その他の代表的な多量体としては、ヘテロ二量体、ホモ三量体、ヘテロ三量体、ホモ四量体、ヘテロ四量体などが挙げられる。

【０２５０】

１つの実施形態は、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する抗原結合タンパク質へ融合したペプチド部分間の共有結合または非共有結合による相互作用を介して連結した、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する複数の抗原結合タンパク質を含む多量体に関する。そのようなペプチドは、ペプチドリンカー（スペーサー）、または多量体化を促進する特性を有するペプチドであってよい。本明細書でより詳細に述べるように、それに結合された抗原結合タンパク質の多量体化を促進することができるペプチドには、ロイシンジッパーおよび抗体から得られた特定のポリペプチドがある。

【０２５１】

特定の実施形態では、多量体は、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と結合する２から４つの抗原結合タンパク質を含む。多量体の抗原結合タンパク質部分は、バリアントまたは断片を例とする、上述のいずれの形態であってもよい。好ましくは、多量体は、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する能力を有する抗原結合タンパク質を含む。

【０２５２】

１つの実施形態では、免疫グロブリンから得られたポリペプチドを用いて、オリゴマーが作製される。抗体由来ポリペプチドの種々の部分（Ｆｃドメインを含む）へ融合した特定の異種ポリペプチドを含む融合タンパク質の作製は、例えば、Ashkenazi et al., (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:10535；Byrn et al., (1990) Nature 344:677；および、Hollenbaugh et al., 1992 "Construction of Immunoglobulin Fusion Proteins", in Current Protocols in Immunology, Suppl. 4, pages 10.19.1-10.19.11、に記載されている。

【０２５３】

１つの実施形態は、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する抗原結合タンパク質を抗体のＦｃ領域へ融合させることによって作製された２つの融合タンパク質を有する二量体を含む。この二量体は、例えば、融合タンパク質をコードする遺伝子融合体を適切な発現ベクターへ挿入し、この組換え発現ベクターで形質転換された宿主細胞中にて遺伝子融合体を発現させ、発現された融合タンパク質を、抗体分子に非常に類似のようにして集合させることによって作製することができ、それによって、鎖間のジスルフィド結合がＦｃ部分間に形成されて、二量体が得られる。

【０２５４】

本明細書で用いる場合、「Ｆｃペプチド」の用語は、抗体のＦｃ領域から得られたポリペプチドの自然およびムテインの形態を含む。二量体化を促進するヒンジ領域を含むそのようなポリペプチドの切断型の形態も含まれる。Ｆｃ部分を含む融合タンパク質（およびそれから形成されるオリゴマー）は、プロテインＡまたはプロテインＧカラム上でのアフィニティクロマトグラフィによる精製が容易になるという利点を提供する。

【０２５５】

国際公開第９３／１０１５１号、および米国特許第５，４２６，０４８号、および同第５，２６２，５２２号に記載の１つの適切なＦｃポリペプチドは、ヒトＩｇＧ１抗体のＦｃ領域のＮ末端ヒンジ領域から天然Ｃ末端まで伸びる一本鎖ポリペプチドである。別の有用なＦｃポリペプチドは、米国特許第５，４５７，０３５号およびBaum et al., (1994) EMBO J. 13:3992-4001に記載のＦｃムテインである。このムテインのアミノ酸配列は、アミノ酸１９がＬｅｕからＡｌａに変えられ、アミノ酸２０がＬｅｕからＧｌｕに変えられ、アミノ酸２２がＧｌｙからＡｌａに変えられた以外は、国際公開第９３／１０１５１号に提供される天然Ｆｃ配列のそれと同一である。このムテインは、Ｆｃ受容体に対する低下した親和性を示す。

【０２５６】

他の実施形態では、本明細書で開示されるものなどの抗原結合タンパク質の重鎖および／または軽鎖の可変部分は、抗体の重および／または軽鎖の可変部分に置換されてよい。

【０２５７】

別の選択肢として、オリゴマーは、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する複数の抗原結合タンパク質を、ペプチドリンカー（スペーサーペプチド）有りまたは無しで含む融合タンパク質である。適切なペプチドリンカーには、米国特許第４，７５１，１８０号および同第４，９３５，２３３号に記載のものがある。

【０２５８】

（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する抗原結合タンパク質を含むオリゴマー誘導体を作製するための別の方法は、ロイシンジッパーの使用を含む。ロイシンジッパードメインは、それが見られるタンパク質のオリゴマー化を促進するペプチドである。ロイシンジッパーは、元々は、いくつかのＤＮＡ結合タンパク質で識別されたものであり（Landschulz et al., (1988) Science 240:1759）、以降、様々な異なるタンパク質で見出されてきた。公知のロイシンジッパーには、天然のペプチド、および二量体化または三量体化するその誘導体がある。可溶性オリゴマータンパク質を作製するための適切なロイシンジッパードメインの例は、ＰＣＴ出願国際公開第９４／１０３０８号に記載されており、肺サーファクタントタンパク質Ｄ（ＳＰＤ）から得られるロイシンジッパーは、Hoppe et al., (1994) FEBS Letters 344:191に記載されており、これらは参照により本明細書に組み込まれる。それに融合された異種タンパク質の安定な三量体化を可能とする修飾ロイシンジッパーの使用は、Fanslow et al., (19

94) Semin. Immunol. 6:267-278に記載されている。１つの手法では、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する抗原結合タンパク質断片または誘導体を含む組換え融合タンパク質がロイシンジッパーペプチドへ融合されて適切な宿主細胞中で発現され、形成された可溶性オリゴマー抗原結合タンパク質断片または誘導体が、培養上清から回収される。

【０２５９】

特定の実施形態では、抗原結合タンパク質は、１ｐＭ、１０ｐＭ、１００ｐＭ、１ｎＭ、２ｎＭ、５ｎＭ、１０ｎＭ、２５ｎＭ、または５０ｎＭ未満のK_D（平衡結合親和性）を有する。

【０２６０】

別の態様では、本開示は、生体外または生体内の半減期が少なくとも１日である抗原結合タンパク質を提供する（例：ヒト対象へ投与された場合）。１つの実施形態では、抗原結合タンパク質の半減期は少なくとも３日である。別の実施形態では、抗体またはその一部分の半減期は４日以上である。別の実施形態では、抗体またはその一部分の半減期は８日以上である。別の実施形態では、抗体またはその一部分の半減期は１０日以上である。別の実施形態では、抗体またはその一部分の半減期は１１日以上である。別の実施形態では、抗体またはその一部分の半減期は１５日以上である。別の実施形態では、抗体またはその抗原結合部分は、誘導体化または修飾がされていない抗体と比較して半減期が長くなるように、誘導体化または修飾される。別の実施形態では、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する抗原結合タンパク質は、参照により組み込まれる２０００年２月２４日公開の国際公開第００／０９５６０号などに記載のように、血清中半減期を延長するための点変異を含む。

【０２６１】

グリコシル化

（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する抗原結合タンパク質は、自然の種に見られるものと異なる、またはそれから変化されたグリコシル化パターンを有していてよい。本技術分野で公知のように、グリコシル化パターンは、タンパク質の配列（例：以下で考察する、特定のグリコシル化アミノ酸残基の存在または非存在）、またはタンパク質が産生される宿主細胞もしくは生物の両方に依存し得る。特定の発現系は、以下で考察される。

【０２６２】

ポリペプチドのグリコシル化は、通常、Ｎ結合型またはＯ結合型のいずれかである。Ｎ結合型とは、アスパラギン残基の側鎖に炭水化物部分が結合することを意味する。Ｘがプロリン以外の任意のアミノ酸である、アスパラギン‐Ｘ‐セリンおよびアスパラギン‐Ｘ‐スレオニンのトリペプチド配列は、炭化水素部分のアスパラギン側鎖への酵素結合に対する認識配列である。従って、ポリペプチド中のこれらトリペプチド配列のいずれかの存在が、可能性のあるグリコシル化部位を作り出す。Ｏ結合型グリコシル化とは、Ｎ‐アセチルガラクトサミン、ガラクトース、またはキシロースの１つがヒドロキシアミノ酸、最も一般的にはセリンまたはスレオニンへ結合することを意味するが、５‐ヒドロキシプロリンまたは５‐ヒドロキシリジンを用いてもよい。

【０２６３】

抗原結合タンパク質へのグリコシル化部位の付加は、上述のトリペプチド配列の１つ以上を含有するようにアミノ酸配列を変更することによって都合よく行われる（Ｎ結合型グリコシル化部位）。この変更は、出発配列に対する１つ以上のセリンまたはスレオニン残

基の付加、またはそれによる置換によって行ってもよい（Ｏ結合型グリコシル化部位）。容易にするために、抗原結合タンパク質アミノ酸配列の変更は、ＤＮＡレベルでの変化を通して、特に、所望されるアミノ酸へ翻訳されるコドンが生成されるように、予め選択された塩基にて標的ポリペプチドをコードするＤＮＡを変異させることによって行ってよい。

【０２６４】

抗原結合タンパク質上の炭水化物部分の数を増加させる別の手段は、タンパク質へのグリコシドの化学的または酵素的カップリングによる。これらの手順は、Ｎ型およびＯ型グリコシル化のグリコシル化能を有するタンパク質の宿主細胞中での産生を必要としないという点で、有利である。用いられるカップリングモードに応じて、１もしくは複数の糖が、（ａ）アルギニンおよびヒスチジン、（ｂ）遊離カルボキシル基、（ｃ）システインのものなどの遊離スルフヒドリル基、（ｄ）セリン、スレオニン、またはヒドロキシプロリンのものなどの遊離ヒドロキシル基、（ｅ）フェニルアラニン、チロシン、またはトリプトファンのものなどの芳香族残基、または（ｆ）グルタミンのアミド基へ結合されてよい。これらの方法は、国際公開第８７／０５３３０号、およびAplin and Wriston, (1981) CRC Crit. Rev. Biochem., pp. 259-306、に記載されている。

【０２６５】

出発抗原結合タンパク質に存在する炭水化物部分の除去は、化学的または酵素的に行うことができる。化学的な脱グリコシル化は、タンパク質を化合物トリフルオロメタンスルホン酸、または同等の化合物へ曝露させることを要する。この処理により、ポリペプチドは無傷の状態で、連結糖（Ｎ‐アセチルグルコサミンまたはＮ‐アセチルガラクトサミン）以外のほとんどまたはすべての糖が開裂する結果となる。化学的脱グリコシル化は、Hakimuddin et al., (1987) Arch. Biochem. Biophys. 259:52およびEdge et al., (1981) Anal. Biochem. 118:131、に記載されている。ポリペプチド上の炭水化物部分の酵素開裂は、Thotakura et al., (1987) Meth. Enzymol. 138:350に記載のように、種々のエンドおよびエキソグリコシダーゼの使用によって行うことができる。潜在的グリコシル化部位におけるグリコシル化は、Duskin et al., (1982) J. Biol. Chem. 257:3105に記載のように、化合物ツニカマイシンの使用によって防止することができる。ツニカマイシンは、タンパク質‐Ｎ‐グリコシド結合の形成を阻止する。

【０２６６】

従って、本開示の態様は、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する抗原結合タンパク質のグリコシル化バリアントを含み、ここで、１もしくは複数のグリコシル化部位の数および／または種類が、親ポリペプチドのアミノ酸配列と比較して変更されている。特定の実施形態では、抗体タンパク質バリアントは、自然の抗体よりも多いか、または少ない数のＮ結合型グリコシル化部位を有する。Ｎ結合型グリコシル化部位は、配列：Ａｓｎ‐Ｘ‐ＳｅｒまたはＡｓｎ‐Ｘ‐Ｔｈｒを特徴とし、ここで、Ｘで示されるアミノ酸残基は、プロリン以外のいずれのアミノ酸残基であってもよい。この配列を作り出すためのアミノ酸残基の置換により、Ｎ結合型炭水化物鎖の付加のための潜在的な新しい部位が提供される。別の選択肢として、この配列を除去または変更する置換により、自然のポリペプチドに存在するＮ結合型炭水化物鎖の付加が防止される。例えば、Ａｓｎの欠失により、またはＡｓｎの異なるアミノ酸との置換により、グリコシル化を抑えることができる。他の実施形態では、１つ以上の新しいＮ結合部位が作り出される。抗体は、通常、Ｎ結合型グリコシル化部位をＦｃ領域内に有する。

【０２６７】

標識およびエフェクター基

ある実施形態では、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に

結合する抗原結合タンパク質は、１つ以上の標識を含む。「標識基」または「標識」の用語は、いずれの検出可能標識をも意味する。適切な標識基の例としては、これらに限定されないが、以下が挙げられる：放射性同位元素または放射性核種（例：^{3}Ｈ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{35}Ｓ、^{90}Ｙ、^{99}Ｔｃ、^{111}Ｉｎ、^{125}Ｉ、^{131}Ｉ）、蛍光基（例：ＦＩＴＣ、ローダミン、ランタニドりん光体）、酵素基（例：西洋ワサビペルオキシダーゼ、β‐ガラクトシダーゼ、ルシフェラーゼ、アルカリホスファターゼ）、化学発光基、ビオチニル基、または二次レポーターによって認識される所定のポリペプチドエピトープ（例：ロイシンジッパー対配列、二次抗体のための結合部位、金属結合ドメイン、エピトープタグ）。ある実施形態では、標識基は、様々な長さのスペーサーアームを介して抗原結合タンパク質とカップリングされ、起こり得る立体障害が低減される。タンパク質を標識するための様々な方法が本技術分野で公知であり、適すると思われるように使用してよい。

【０２６８】

「エフェクター基」の用語は、１つの（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する抗原結合タンパク質へカップリングした、細胞傷害性剤として作用するいずれの基も意味する。適切なエフェクター基の例は、放射性同位元素または放射性核種（例：^{3}Ｈ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{35}Ｓ、^{90}Ｙ、^{99}Ｔｃ、^{111}Ｉｎ、^{125}Ｉ、^{131}Ｉ）である。その他の適切な基としては、トキシン、治療基、または化学治療基が挙げられる。適切な基の例としては、カリチアマイシン、オーリスタチン、ゲルダナマイシン、カンタンシン（cantansine）が挙げられる。ある実施形態では、エフェクター基は、様々な長さのスペーサーアームを介して抗原結合タンパク質とカップリングされ、起こり得る立体障害が低減される。

【０２６９】

一般的に、標識は、それらが検出されるアッセイに応じて、様々なクラスに分類される：ａ）放射性または重同位元素であってよい同位体標識；ｂ）磁気標識（例：磁気粒子）；ｃ）酸化還元活性部分；ｄ）光学色素；酵素基（例：西洋ワサビペルオキシダーゼ、β‐ガラクトシダーゼ、ルシフェラーゼ、アルカリホスファターゼ）；ｅ）ビオチン化基；およびｆ）二次レポーターによって認識される所定のポリペプチドエピトープ（例：ロイシンジッパー対配列、二次抗体のための結合部位、金属結合ドメイン、エピトープタグ、など）。ある実施形態では、標識基は、様々な長さのスペーサーアームを介して抗原結合タンパク質とカップリングされ、起こり得る立体障害が低減される。タンパク質を標識するための種々の方法が本技術分野で公知である。

【０２７０】

特異的な標識としては、光学色素が挙げられ、これらに限定されないが、発色団、りん光体、およびフルオロフォアを含み、後者は、多くの場合で特異的である。フルオロフォアは、「小分子」蛍光体またはタンパク質性蛍光体のいずれであってもよい。

【０２７１】

「蛍光標識」とは、その固有の蛍光特性を介して検出することができるいずれの分子をも意味する。適切な蛍光標識としては、これらに限定されないが、フルオレセイン、ローダミン、テトラメチルローダミン、エオシン、エリスロシン、クマリン、メチル‐クマリン、ピレン、マラカイトグリーン、スチルベン、ルシファーイエロー、カスケードブルー、テキサスレッド、ＩＡＥＤＡＮＳ、ＥＤＡＮＳ、ＢＯＤＩＰＹ　ＦＬ、ＬＣレッド６４０、Ｃｙ５、Ｃｙ５．５、ＬＣレッド７０５、オレゴングリーン、Ａｌｅｘａ‐Ｆｌｕｏｒ色素（Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ３５０、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ４３０、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ４８８、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ５４６、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ５６８、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ５９４、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ６３３、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ６４７、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ６６０、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ６８０）、カスケードブルー、カスケードイエロー、およびＲ‐フィコエリトリン（ＰＥ）（モレキュラープロ

ーブ（Molecular Probes）、ユージーン，オレゴン州）、ＦＩＴＣ、ローダミン、およびテキサスレッド（ピアース（Pierce）、ロックフォード，イリノイ州）、Ｃｙ５、Ｃｙ５．５、Ｃｙ７（アメルシャムライフサイエンス（Amersham Life Science）、ピッツバーグ，ペンシルベニア州）が挙げられる。フルオロフォアを含む適切な光学色素は、参照により明確に本明細書に組み込まれる、Molecular Probes Handbook by Richard P. Haugland、に記載されている。

【０２７２】

また、適切なタンパク質性蛍光標識は、これらに限定されないが、レニラ（Renilla）、プチロサルクス（Ptilosarcus）、またはアエクオレア（Aequorea）種のＧＦＰを含む緑色蛍光タンパク質（Chalfie et al., (1994) Science 263:802-805）、ＥＧＦＰ（クロンテックラボ社（Clontech Labs., Inc.）、Ｇｅｎｂａｎｋ受託番号Ｕ５５７６２）、青色蛍光タンパク質（ＢＦＰ、クォンタムバイオテクノロジー社（Quantum Biotechnologies, Inc.）、ケベック，カナダ；Stauber, (1998) Biotechniques 24:462-471；Heim et al., (1996) Curr. Biol. 6:178-182）、高感度黄色蛍光タンパク質（ＥＹＦＰ、クロンテックラボ社）、ルシフェラーゼ（Ichiki et al., (1993) J. Immunol. 150:5408-5417）、βガラクトシダーゼ（Nolan et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85:2603-2607）、およびレニラ（国際公開第９２／１５６７３号、国際公開第９５／０７４６３号、国際公開第９８／１４６０５号、国際公開第９８／２６２７７号、国際公開第９９／４９０１９号、米国特許第５２９２６５８号、同第５４１８１５５号、同第５６８３８８８号、同第５７４１６６８号、同第５７７７０７９号、同第５８０４３８７号、同第５８７４３０４号、同第５８７６９９５号、同第５９２５５５８号）、が挙げられる。

【０２７３】

抗原結合タンパク質の作製

提供される非ヒト抗体は、例えば、マウス、ラット、ウサギ、ヤギ、ロバ、または非ヒト霊長類（サル（例：カニクイザルもしくはアカゲザル）または類人猿（例：チンパンジー）など）などのいずれの抗体産生動物から得てもよい。非ヒト抗体は、例えば、生体外の細胞培養および細胞培養に基づく用途、または、その抗体に対する免疫応答が起こらないか、または小さい、防止可能である、問題ではない、もしくは所望されるその他のいずれの用途にも用いてよい。特定の実施形態では、抗体は、完全長β‐クロトー、ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４で（実施例１）、β‐クロトー、ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４の細胞外ドメインで（実施例２）、またはβ‐クロトー、ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４の２つで（実施例１）、ＦＧＦＲ１ｃ、β‐クロトー、もしくはＦＧＦＲ１ｃおよびβ‐クロトーの両方を発現する全細胞で（実施例１および３）、ＦＧＦＲ１ｃ、β‐クロトー、もしくはＦＧＦＲ１ｃおよびβ‐クロトーの両方を発現する細胞から作製した膜で（実施例１および３）、Ｆｃへ融合したＦＧＦＲ１ｃ、β‐クロトー、もしくはＦＧＦＲ１ｃおよびβ‐クロトー（もしくはこれらの細胞外ドメイン）を含むＦｃ融合体を例とする融合タンパク質で（実施例２および３）免疫化することにより、ならびに本明細書で提示される実施例に記載のものを例とする本技術分野で公知のその他の方法で産生することができる。別の選択肢として、特定の非ヒト抗体は、本明細書で提供される特定の抗体が結合するエピトープの一部分を形成する、β‐クロトー、ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４の１つ以上のセグメントであるアミノ酸で免疫化することによって産生することができる。抗体は、ポリクローナル、モノクローナル、であってよく、または組換えＤＮＡの発現によって宿主細胞中で合成してもよい。

【０２７４】

完全ヒト抗体は、ヒト免疫グロブリン遺伝子座を有するトランスジェニック動物の免疫化により、またはヒト抗体のレパートリーを発現するファージディスプレイライブラリーの選択により、上述のようにして産生することができる。

【０２７５】

モノクローナル抗体（ｍＡｂ）は、従来のモノクローナル抗体の方法を含む種々の技術によって産生することができ、例えば、Kohler and Milstein, (1975) Nature 256:495の標準的な体細胞ハイブリダイゼーション技術である。別の選択肢として、モノクローナル抗体を産生するためのその他の技術、例えばＢ‐リンパ球のウイルスまたは癌遺伝子による形質転換を用いてもよい。ハイブリドーマ産生のための１つの適切な動物系は、マウス系であり、これは、非常に良く確立された手順である。融合のための免疫化脾細胞の単離のための免疫化プロトコルおよび技術は、本技術分野で公知である。そのような手順において、免疫化マウスからのＢ細胞が、マウス骨髄腫細胞株などの適切な不死化融合パートナーと融合される。所望される場合、マウスではなく、ラットまたはその他の動物も免疫化してよく、そのような動物からのＢ細胞をマウス骨髄腫細胞株と融合させて、ハイブリドーマを形成してもよい。別の選択肢として、マウス以外の入手源からの骨髄腫細胞株を用いてもよい。ハイブリドーマ産生のための融合手順も公知である。ＳＬＡＭ技術を、抗体産生に用いてもよい。

【０２７６】

提供される一本鎖抗体は、重および軽鎖可変ドメイン（Ｆｖ領域）断片を、アミノ酸架橋（短鎖ペプチドリンカー）を介して連結させて単一ポリペプチド鎖を得ることによって形成することができる。そのような一本鎖Ｆｖ（ＳｃＦｖ）は、２つの可変ドメインポリペプチド（V_LおよびV_H）をコードするＤＮＡ間にペプチドリンカーをコードするＤＮＡを融合することによって産生することができる。得られたポリペプチドは、２つの可変ドメイン間のフレキシブルリンカーの長さに応じて、それ自体への折り返しを起こして抗原結合モノマーを形成することができるか、または多量体（例：二量体、三量体、または四量体）を形成することができる（Kortt et al., (1997) Prot. Eng. 10:423；Kortt et al., (2001) Biomol. Eng. 18:95-108）。異なるV_LおよびV_H含有ポリペプチドを組み合わせることにより、異なるエピトープへ結合する多量体ｓｃＦｖを形成することができる（Kriangkum et al., (2001) Biomol. Eng. 18:31-40）。一本鎖抗体の産生のために開発された技術としては、米国特許第４，９４６，７７８号；Bird, (1988) Science 242:423；Huston et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85:5879；Ward et al., (1989) Nature 334:544、de Graaf et al., (2002) Methods Mol Biol. 178:379-387、に記載のものが挙げられる。本明細書で提供される抗体から得られる一本鎖抗体としては、これらに限定されないが、表２に示す重および軽鎖可変領域の可変ドメインの組み合わせ、または表３および４に示すＣＤＲを含有する軽および重鎖可変ドメインの組み合わせを含むｓｃＦｖが挙げられる。

【０２７７】

１つのサブクラスである本明細書で提供される抗体は、サブクラススイッチ法を用いて異なるサブクラスからの抗体へ変化させることができる。従って、例えば、ＩｇＧ抗体をＩｇＭ抗体から得ることができ、その逆も可能である。そのような技術により、任意の抗体（親抗体）の抗原結合特性を持つが、その親抗体とは異なる抗体アイソタイプまたはサブクラスに関連する生物学的特性も示す新しい抗体の産生が可能となる。組換えＤＮＡ技術を用いてよい。そのような手順には、特定の抗体ポリペプチドをコードするクローン化ＤＮＡを用いてよく、例えば、所望されるアイソタイプの抗体の定常ドメインをコードするＤＮＡである。例えば、Lantto et al., (2002) Methods Mol. Biol. 178:303-316、を参照されたい。

【０２７８】

従って、提供される抗体は、例えば、上記で述べる可変ドメインの組み合わせを含み、所望されるアイソタイプ（例えば、ＩｇＡ、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＥ、およびＩｇＤ）、ならびにそのＦａｂまたはＦ（ａｂ’）$_2$断片を有するものを含む。さらに、ＩｇＧ４が所望される場合、参照により本明細書に組み込まれるBloom et al., (1997) Protein Science 6:407に記載のように、ヒンジ領域中に点変異（ＣＰＳＣＰ－＞ＣＰＰＣＰ（記載の順に、それぞれ、配列番号３８０～３８１））を導入して、ＩｇＧ４抗体中に異種性をもたらし得るＨ鎖内ジスルフィド結合が形成される傾向を

緩和することも所望され得る。

【０２７９】

さらに、異なる特性（すなわち、結合する抗原への様々な親和性）を有する抗体を得るための技術も公知である。チェインシャッフリング（chain shuffling）と称される１つのそのような技術は、糸状バクテリオファージの表面上に免疫グロブリン可変ドメイン遺伝子レパートリーを提示することを含み、ファージディスプレイと称される場合が多い。チェインシャッフリングは、Marks et al., (1992) BioTechnology 10:779に記載のように、ハプテン２‐フェニルオキサゾール‐５‐オンに対する高親和性抗体の産生に用いられている。

【０２８０】

保存的修飾を、表２に記載の重および軽鎖可変領域、または表３Ａおよび３Ｂ、４Ａおよび４Ｂ、ならびに後述の表６Ｃに記載のＣＤＲ（および、コード核酸への対応する修飾）に行って、機能的および生化学的特性を有する抗原結合タンパク質を作製してよい。そのような修飾を実施するための方法は、上述である。

【０２８１】

（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体の１つ以上と特異的に結合する抗原結合タンパク質は、種々の方法でさらに修飾してよい。例えば、それらが治療目的に用いられる場合、血清中半減期の延長、またはタンパク質送達の向上のために、ポリエチレングリコールと接合体形成してよい（ペグ化）。別の選択肢として、対象の抗体またはその断片のＶ領域を、異なる抗体分子のＦｃ領域と融合してもよい。この目的のために用いられるＦｃ領域は、補体と結合しないように修飾してよく、それによって、治療剤としてこの融合タンパク質が用いられる場合に、患者内での細胞溶解を誘発する可能性が低減される。加えて、対象の抗体またはその機能性断片は、抗体またはその断片の血清中半減期を延長するために、ヒト血清アルブミンと接合体形成してもよい。抗原結合タンパク質またはその断片に対する別の有用な融合パートナーは、トランスサイレチン（ＴＴＲ）である。ＴＴＲは、四量体を形成する能力を有し、従って、抗体‐ＴＴＲ融合タンパク質は、その結合活性を高めることができる多価抗体を形成することができる。

【０２８２】

別の選択肢として、本明細書で述べる抗原結合タンパク質の機能的および／または生化学的特性における実質的な修飾は、（ａ）例えばシートもしくは螺旋コンフォメーションとしての置換領域における分子バックボーン構造、（ｂ）標的部位における分子の荷電もしくは疎水性、または（ｃ）側鎖のかさ高さ、の維持におけるその効果が大きく異なる重および軽鎖のアミノ酸配列に置換を作り出すことによって行ってよい。「保存的アミノ酸置換」は、自然アミノ酸残基を、その位置におけるアミノ酸残基の極性または荷電に対する影響がほとんどまたはまったくない非自然残基で置換することを含んでよい。上記の表５を参照されたい。さらに、アラニンスキャニング変異誘発で既に述べたように、ポリペプチド中のいずれの自然残基をも、アラニンで置換してもよい。

【０２８３】

対象の抗体のアミノ酸置換（保存的または非保存的に関わらず）は、当業者であれば通常の技術を適用することで実施することができる。アミノ酸置換は、本明細書で提供される抗体の重要な残基の識別、または（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体の１つ以上に対するこれらの抗体の親和性の上昇もしくは低下、または本明細書で述べるその他の抗原結合タンパク質の結合親和性の改変のために用いてよい。

【０２８４】

抗原結合タンパク質の発現方法

上述のような少なくとも１つのポリヌクレオチドを含むプラスミド、発現ベクター、転

写体、または発現カセットの形態の発現系およびコンストラクトも、そのような発現系またはコンストラクトを含む宿主細胞と共に本明細書にて提供される。

【０２８５】

本明細書で提供される抗原結合タンパク質は、数多くの従来技術のいずれで産生されてもよい。例えば、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する抗原結合タンパク質は、組換え発現系により、本技術分野で公知のいずれの技術を用いて産生されてもよい。例えば、Monoclonal Antibodies, Hybridomas: A New Dimension in Biological Analyses, Kennet et al. (eds.) Plenum Press, New York (1980)；およびAntibodies: A Laboratory Manual, Harlow and Lane (eds.), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1988)、を参照されたい。

【０２８６】

抗原結合タンパク質は、ハイブリドーマ細胞株で（例：特に、抗体はハイブリドーマで発現されてよい）、またはハイブリドーマ以外の細胞株で発現されてよい。抗体をコードする発現コンストラクトを用いて、哺乳類、昆虫、または微生物の宿主細胞を形質転換してよい。形質転換は、宿主細胞中へポリヌクレオチドを導入するための公知のいずれの方法を用いて実施してもよく、例えば、米国特許第４，３９９，２１６号；同第４，９１２，０４０号；同第４，７４０，４６１号；同第４，９５９，４５５号に例示されるように、ポリヌクレオチドをウイルスまたはバクテリオファージにパッケージングし、本技術分野で公知のトランスフェクション手順によってコンストラクトを宿主細胞へ形質導入することが挙げられる。用いられる最適な形質転換手順は、形質転換を受ける宿主細胞の種類に依存する。異種ポリヌクレオチドを哺乳類細胞へ導入するための方法は、本技術分野で公知であり、これらに限定されないが、デキストラン媒介トランスフェクション、リン酸カルシウム沈澱、ポリブレン媒介トランスフェクション、プロトプラスト融合、エレクトロポレーション、１もしくは複数のポリヌクレオチドのリポソーム中へのカプセル化、正荷電脂質と核酸との混合、および核内へのＤＮＡの直接マイクロインジェクションが挙げられる。

【０２８７】

組換え発現コンストラクトは、通常、以下の１つ以上を有するポリペプチドをコードする核酸分子を含む：本明細書で提供される１つ以上のＣＤＲ；軽鎖定常領域；軽鎖可変領域；重鎖定常領域（例：C_H1、C_H2、および／またはC_H3）；および／または抗原結合タンパク質の別の骨格部分。これらの核酸配列は、標準的な連結技術を用いて適切な発現ベクター中へ挿入される。１つの実施形態では、重または軽鎖定常領域は、抗‐β‐クロトー、‐ＦＧＦＲ１ｃ、‐ＦＧＦＲ２ｃ、‐ＦＧＦＲ３ｃ、‐ＦＧＦＲ４、もしくはβ‐クロトーおよびＦＧＦＲ１ｃ特異的重または軽鎖可変領域のＣ末端へ付加され、発現ベクター中へ連結される。ベクターは、通常、用いられる特定の宿主細胞中で機能性であるように選択される（すなわち、ベクターは、宿主細胞機構と適合性を持ち、遺伝子の増幅および／または発現を起こすことが可能である）。ある実施形態では、ジヒドロ葉酸レダクターゼなどのタンパク質レポーターを用いるタンパク質‐断片相補性アッセイを用いるベクターが用いられる（例えば、参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第６，２７０，９６４号を参照されたい）。適切な発現ベクターは、例えば、インビトロジェンライフテクノロジーまたはＢＤバイオサイエンス（旧「クロンテック」）から購入することができる。抗体および断片のクローン化および発現のためのその他の有用なベクターとしては、参照により本明細書に組み込まれるBianchi and McGrew, (2003) Biotech. Biotechnol. Bioeng. 84:439-44に記載のものが挙げられる。さらなる適切な発現ベクターは、例えば、Methods Enzymol., vol. 185 (D. V. Goeddel, ed.), 1990, New York: Academic Pressにて考察されている。

【０２８８】

通常、宿主細胞のいずれかで用いられる発現ベクターは、プラスミドの維持、ならびに外来ヌクレオチド配列のクローン化および発現のための配列を含有する。そのような配列は、まとめて「フランキング配列」と称され、特定の実施形態では、以下のヌクレオチド配列の１つ以上を通常は含む：プロモーター、１つ以上のエンハンサー配列、複製開始点、転写終止配列、スプライス供与および受容部位を含有する完全イントロン配列、ポリペプチド分泌のためのリーダー配列をコードする配列、リボソーム結合部位、ポリアデニル化配列、発現されるポリペプチドをコードする核酸を挿入するためのポリリンカー領域、ならびに選択可能なマーカー要素。これらの配列の各々は、以下で考察する。

【０２８９】

所望に応じて、ベクターは、「タグ」コード配列、すなわち、抗原結合タンパク質コード配列の５’または３’末端に位置するオリゴヌクレオチド分子を含有してよく；このオリゴヌクレオチド配列は、ポリＨｉｓ（ヘキサＨｉｓ（配列番号３８２）など）、またはＦＬＡＧ、ＨＡ（ヘマグルチニン　インフルエンザウイルス）、もしくはｍｙｃなどそれらに対する市販の抗体が存在する別の「タグ」をコードする。このタグは、通常、ポリペプチドの発現の際にポリペプチドに融合され、宿主細胞からの抗原結合タンパク質のアフィニティ精製または検出のための手段として作用することができる。アフィニティ精製は、例えば、アフィニティマトリックスとしてタグに対する抗体を用いたカラムクロマトグラフィによって行ってよい。所望に応じて、タグは続いて、開裂のための特定のペプチダーゼを用いるなどの様々な手段により、精製された抗原結合タンパク質から除去してよい。

【０２９０】

フランキング配列は、同属（すなわち、宿主細胞と同じ種および／または系統から）、異種（すなわち、宿主細胞の種または系統以外の種から）、ハイブリッド（すなわち、２つ以上の入手源からのフランキング配列の組み合わせ）、合成、または自然のものであってよい。従って、フランキング配列の入手源は、そのフランキング配列が宿主細胞機構で機能性であり活性化可能である限りにおいて、いずれの原核もしくは真核生物、いずれの脊椎もしくは無脊椎動物、またはいずれの植物であってもよい。

【０２９１】

ベクターに有用であるフランキング配列は、本技術分野で公知のいくつかの方法のいずれによって入手することができる。通常、本発明で有用であるフランキング配列は、マッピングおよび／または制限エンドヌクレアーゼ消化によって既に特定されたものであり、従って、適切な制限エンドヌクレアーゼを用いて適切な組織源から単離することができる。いくつかの場合では、フランキング配列の完全ヌクレオチド配列が公知であり得る。ここで、フランキング配列は、核酸合成またはクローン化に関して本明細書で述べた方法を用いて合成することができる。

【０２９２】

フランキング配列は、そのすべてまたは一部分のみが公知であることに関わらず、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）を用いて、ならびに／または、同じもしくは別の種からのオリゴヌクレオチドおよび／もしくはフランキング配列断片などの適切なプローブでゲノムライブラリーをスクリーニングすることによって、入手してよい。フランキング配列が未知の場合、フランキング配列を含有するＤＮＡの断片は、例えばコード配列または１もしくは複数の別の遺伝子さえも含んでよいより長いＤＮＡから単離してよい。単離は、適切なＤＮＡ断片を作製するための制限エンドヌクレアーゼ消化、およびそれに続くアガロースゲル精製、Ｑｉａｇｅｎ（登録商標）カラムクロマトグラフィ（チャッツワース、カリフォルニア州）、または当業者に公知のその他の方法を用いての単離によって実施してよい。この目的を達成するための適切な酵素の選択は、当業者には容易に明らかであろう。

【０２９３】

複製開始点は、通常、購入した市販の原核生物発現ベクターの一部分であり、この開始点は、宿主細胞中でのベクターの増幅を補助するものである。選択の範囲内のベクターが複製開始部位を含まない場合、それを公知の配列に基づいて化学的に合成し、それをベク

ター内へ連結させてよい。例えば、プラスミドｐＢＲ３２２（ニューイングランドバイオラボ（New England Biolabs）、ベバリー，マサチューセッツ州）からの複製開始点は、ほとんどのグラム陰性細菌に適しており、種々のウイルスの開始点は（例：ＳＶ４０、ポリオーマ、アデノウイルス、水疱性口内炎ウイルス（ＶＳＶ）、またはＨＰＶもしくはＢＰＶなどのパピローマウイルス）、哺乳類細胞でのクローニングベクターに有用である。一般的に、複製開始点の成分は、哺乳類発現ベクターには必要ではない（例えば、ＳＶ４０開始点は、それがウイルス初期プロモーターも含有することから用いられるだけであることが多い）。

【０２９４】

転写終止配列は、通常、ポリペプチドコード領域の末端に対して３’に位置し、転写を終結させるように作用する。通常、原核細胞中の転写終止配列は、Ｇ‐Ｃリッチ断片およびそれに続くポリＴ配列である。この配列は、ライブラリーから容易にクローン化されるか、またはベクターの一部分として購入もされるが、本明細書で述べるものなどの核酸合成のための方法を用いて容易に合成することもできる。

【０２９５】

選択可能マーカー遺伝子は、選択培地中で成長する宿主細胞の生存および成長に必要なタンパク質をコードする。典型的な選択マーカー遺伝子は、（ａ）抗生物質もしくはその他のトキシン、例えば原核宿主細胞の場合はアンピシリン、テトラサイクリン、もしくはカナマイシン、に対する耐性を付与するか；（ｂ）細胞の栄養要求性不足（auxotrophic deficiencies）を補うか；または（ｃ）複合培地もしくは限定培地からは利用不可である重要な栄養素を供給する、タンパク質をコードする。具体的な選択可能マーカーは、カナマイシン耐性遺伝子、アンピシリン耐性遺伝子、およびテトラサイクリン耐性遺伝子である。有利には、ネオマイシン耐性遺伝子も、原核および真核宿主細胞の両方での選択に用いることができる。

【０２９６】

その他の選択可能遺伝子を用いて、発現される遺伝子を増幅してよい。増幅は、成長または細胞生存に重要であるタンパク質の産生に必要である遺伝子が、組換え細胞の連続する世代の染色体内に直列に反復されるプロセスである。哺乳類細胞に対する適切な選択可能マーカーの例としては、ジヒドロ葉酸レダクターゼ（ＤＨＦＲ）およびプロモーターのないチミジンキナーゼ遺伝子が挙げられる。哺乳類細胞の形質転換体は、淘汰圧下に置かれ、ここで、形質転換体のみが、ベクター中に存在する選択可能遺伝子のために、独自に適応して生存する。淘汰圧は、培地中の選択剤の濃度を連続的に上昇させる条件下にて形質転換細胞を培養することによって課され、それにより、選択可能遺伝子、ならびに、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と結合する抗原結合タンパク質など、別の遺伝子をコードするＤＮＡ、の両方の増幅が引き起こされる。その結果、増幅されたＤＮＡから合成される、抗原結合タンパク質などのポリペプチドの量が増加する。

【０２９７】

リボソーム結合部位は、通常は、ｍＲＮＡの翻訳開始に必要であり、シャインダルガーノ配列（原核生物）またはコザック配列（真核生物）を特徴とする。このエレメントは、通常、プロモーターに対して３’に、発現されるポリペプチドのコード配列に対して５’に位置する。

【０２９８】

真核宿主細胞発現系においてグリコシル化が所望される場合などのいくつかの場合では、種々のプレ配列またはプロ配列を操作してグリコシル化または収率の改善を行ってよい。例えば、特定のシグナルペプチドのペプチダーゼ開裂部位を変化させるか、またはプロ配列を付加してよく、これも、グリコシル化に影響を与え得るものである。最終タンパク質産物は、１位に（成熟タンパク質の第一のアミノ酸に対して）、発現に付随して１つ以上の追加のアミノ酸を有する場合があり、これは完全に除去されなかった可能性のあるも

のである。例えば、最終タンパク質産物は、アミノ末端に結合されたペプチダーゼ開裂部位に見られる１もしくは２つのアミノ酸残基を有する場合がある。別の選択肢として、いくつかの酵素開裂部位の使用は、酵素が成熟ポリペプチド内のそのような領域で切断を行う場合、所望されるポリペプチドの僅かに切断された形態が得られる結果となり得る。

【０２９９】

発現およびクローン化は、通常、宿主生物によって認識され、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する抗原結合タンパク質をコードする分子に操作可能に連結されたプロモーターを含む。プロモーターは、構造遺伝子（一般的には、約１００から１０００ｂｐ以内）の開始コドンに対して上流（すなわち、５’）に位置する、構造遺伝子の転写を制御する非転写配列である。プロモーターは、従来から、２つのクラス、すなわち誘導性プロモーターおよび構成的プロモーター、のうちの１つに分類される。誘導性プロモーターは、栄養素の存在もしくは非存在または温度変化などの培養条件のある変化に応答して、その支配下にあるＤＮＡからのレベルが高められた転写を開始する。他方、構成的プロモーターは、それに操作可能に連結された遺伝子を均一に転写するものであり、すなわち、遺伝子発現に対する制御をほとんどまたはまったく行わない。種々の考え得る宿主細胞によって認識される数多くのプロモーターが公知である。適切なプロモーターは、抗原結合タンパク質を成す重鎖または軽鎖をコードするＤＮＡへ、制限酵素消化によって元のＤＮＡからプロモーターを除去してベクターへ所望されるプロモーター配列を挿入することによって操作可能に連結される。

【０３００】

酵母の宿主との使用に適するプロモーターも、本技術分野で公知である。酵母エンハンサーが、酵母プロモーターと共に有利に用いられる。哺乳類宿主細胞との使用に適するプロモーターは公知であり、限定されないが、ポリオーマウイルス、鶏痘ウイルス、アデノウイルス（アデノウイルス２型など）、ウシパピローマウイルス、トリ肉腫ウイルス、サイトメガロウイルス、レトロウイルス、Ｂ型肝炎ウイルス、およびサルウイルス４０（ＳＶ４０）などのウイルスのゲノムから得られるものが挙げられる。他の適する哺乳類プロモーターとしては、異種哺乳類プロモーターが挙げられ、例えば、熱ショックプロモーターおよびアクチンプロモーターである。

【０３０１】

興味深いものであり得るさらなるプロモーターとしては、これらに限定されないが：ＳＶ４０初期プロモーター（Benoist and Chambon, (1981) Nature 290:304-310）；ＣＭＶプロモーター（Thornsen et al., (1984) Proc. Natl. Acad. U.S.A. 81:659-663）；ラウス肉腫ウイルスの３’末端反復配列に含まれるプロモーター（Yamamoto et al., (1980) Cell 22:787-797）；ヘルペスチミジンキナーゼプロモーター（Wagner et al., (1981) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 78:1444-1445）；メタロチオネイン遺伝子（metallothionine gene）からのプロモーターおよび制御配列（Prinster et al., (1982) Nature 296:39-42）；およびベータ‐ラクタマーゼプロモーターなどの原核生物プロモーター（Villa-Kamaroff et al., (1978) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 75:3727-3731）；またはｔａｃプロモーター（DeBoer et al., (1983) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 80:21-25）が挙げられる。さらに興味深いものとしては、組織特異性を示し、トランスジェニック動物に用いられてきた以下の動物転写制御領域である：膵腺房細胞中で活性であるエラスターゼＩ遺伝子制御領域（Swift et al., (1984) Cell 38:639-646；Ornitz et al., (1986) Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 50:399-409；MacDonald, (1987) Hepatology 7:425-515）；膵ベータ細胞中で活性であるインスリン遺伝子制御領域（Hanahan, (1985) Nature 315:115-122）；リンパ球系細胞中で活性である免疫グロブリン遺伝子制御領域（Grosschedl et al., (1984) Cell 38:647-658；Adames et al., (1985) Nature 318:533-538；Alexander et al., (1987) Mol. Cell. Biol. 7:1436-1444）；

精巣、乳房、リンパ球系、およびマスト細胞中で活性であるマウス乳房腫瘍ウイルス制御領域（Leder et al., (1986) Cell 45:485-495）；肝臓で活性であるアルブミン遺伝子制御領域（Pinkert et al., (1987) Genes and Devel. 1:268-276）；肝臓で活性であるアルファフェトプロテイン遺伝子制御領域（Krumlauf et al., (1985) Mol. Cell. Biol. 5:1639-1648；Hammer et al., (1987) Science 253:53-58）；肝臓で活性であるアルファ１－アンチトリプシン遺伝子制御領域（Kelsey et al., (1987) Genes and Devel. 1:161-171）；骨髄系細胞中で活性であるベータグロビン遺伝子制御領域（Mogram et al., (1985) Nature 315:338-340；Kollias et al., (1986) Cell 46:89-94）；脳のオリゴデンドロサイト細胞中で活性であるミエリン塩基性タンパク質遺伝子制御領域（Readhead et al., (1987) Cell 48:703-712）；骨格筋で活性であるミオシン軽鎖２遺伝子制御領域（Sani, (1985) Nature 314:283-286）；および、視床下部で活性であるゴナドトロピン放出ホルモン遺伝子制御領域（Mason et al., (1986) Science 234:1372-1378）。

【０３０２】

エンハンサー配列をベクターに挿入して、（ｉ）β－クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β－クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合するヒト抗原結合タンパク質を例とする、高等真核生物による、（ｉ）β－クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β－クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する抗原結合タンパク質を成す軽鎖または重鎖をコードするＤＮＡの転写を増加させてよい。エンハンサーは、通常は約１０～３００ｂｐの長さであり、プロモーターに作用して転写を増加させるＤＮＡのシス作用性要素である。エンハンサーは、配向および位置に比較的依存せず、転写ユニットに対して５’および３’の両方に見出されている。哺乳類遺伝子から入手可能であるいくつかのエンハンサー配列が公知である（例：グロビン、エラスターゼ、アルブミン、アルファフェトプロテイン、およびインスリン）。しかし、通常は、ウイルスからのエンハンサーが用いられる。本技術分野で公知のＳＶ４０エンハンサー、サイトメガロウイルス初期プロモーターエンハンサー、ポリオーマエンハンサー、およびアデノウイルスエンハンサーが、真核生物プロモーターの活性化のための代表的なエンハンサーエレメントである。エンハンサーのベクター内の位置は、コード配列に対して５’または３’のいずれであってもよいが、通常は、プロモーターから５’の部位に位置する。適切な自然または異種シグナル配列（リーダー配列またはシグナルペプチド）をコードする配列を発現ベクター中へ組み込んで、抗体の細胞外分泌を促進してもよい。シグナルペプチドまたはリーダーの選択は、抗体が産生される宿主細胞の種類に依存し、異種シグナル配列を自然シグナル配列に置き換えてもよい。哺乳類宿主細胞中で機能性であるシグナルペプチドの例としては、以下が挙げられる：米国特許第４，９６５，１９５号に記載のインターロイキン７（ＩＬ－７）のためのシグナル配列；Cosman et al., (1984) Nature 312:768に記載のインターロイキン２受容体のためのシグナル配列；欧州特許第０３６７５６６号に記載のインターロイキン４受容体シグナルペプチド；米国特許第４，９６８，６０７号に記載のＩ型インターロイキン１受容体シグナルペプチド；欧州特許第０４６０８４６号に記載のＩＩ型インターロイキン１受容体シグナルペプチド。

【０３０３】

提供される発現ベクターは、市販のベクターなどの出発ベクターから構築してよい。そのようなベクターは、所望されるフランキング配列のすべてを含有し得るが、そうである必要はない。本明細書で述べるフランキング配列の１つ以上がそのベクターにまだ存在しない場合、それらは、個々に入手して、ベクター中へ連結してよい。フランキング配列の各々を入手するためのに用いられる方法は、当業者に公知である。

【０３０４】

ベクターを構築し、（ｉ）β－クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧ

ＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する抗原結合タンパク質を成す軽鎖、重鎖、または軽鎖および重鎖をコードする核酸分子をベクターの適切な部位に挿入した後、完成したベクターを、増幅および／またはポリペプチド発現のために適切な宿主細胞中へ挿入してよい。抗原結合タンパク質のための発現ベクターの選択された宿主細胞中への形質転換は、トランスフェクション、感染、リン酸カルシウム共沈澱、エレクトロポレーション、マイクロインジェクション、リポフェクション、ＤＥＡＥ‐デキストラン媒介トランスフェクション、またはその他の公知の技術を含む公知の方法によって実施してよい。選択される方法は、部分的に、用いられる宿主細胞の種類に依存する。これらの方法およびその他の適切な方法は、当業者に公知であり、例えば、上記のSambrook et al., (2001)、に記載されている。

【０３０５】

適切な条件下で培養した場合、宿主細胞は、抗原結合タンパク質を合成し、続いてこれを、培地から回収するか（宿主細胞がそれを培地中へ分泌する場合）、またはそれを産生する宿主細胞から直接回収してよい（それが分泌されない場合）。適切な宿主細胞の選択は、所望される発現レベル、活性のために所望されるまたは必要であるポリペプチド修飾（グリコシル化またはリン酸化など）、および生物活性分子への折り畳みの容易さなどの種々の要因に依存する。

【０３０６】

発現のための宿主として入手可能である哺乳類細胞株は、本技術分野で公知であり、これらに限定されないが、アメリカンタイプ カルチャーコレクション（the American Type Culture Collection）（ＡＴＣＣ）から入手可能である不死化細胞株が挙げられ、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞、ＨｅＬａ細胞、ベビーハムスター腎臓（ＢＨＫ）細胞、サル腎臓細胞（ＣＯＳ）、ヒト肝細胞癌細胞（例：Ｈｅｐ Ｇ２）、および数多くのその他の細胞株を含むがこれらに限定されない。特定の実施形態では、細胞株は、高い発現レベルを持ち、望ましい結合特性（例：（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と結合する能力）を有する抗原結合タンパク質を構成的に産生する細胞株がどれであるかを決定することによって選択してよい。別の実施形態では、それ自体の抗体は産生しないが、異種抗体を産生、分泌する能力を有するＢ細胞系列からの細胞株を選択してよい。ＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発する能力も、選択基準としてよい。

【０３０７】

診断および治療目的のための抗原結合タンパク質の使用

本明細書で開示される抗原結合タンパク質は、生物サンプル中の（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体の検出、ならびに（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体の１つ以上を産生する細胞または組織の特定に有用である。例えば、本明細書で開示される抗原結合タンパク質を結合アッセイを例とする診断アッセイに用いて、組織または細胞中で発現された（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体を検出および／または定量することができる。（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体へ特異的に結合する抗原結合タンパク質は、それを必要とする患者における２型糖尿病、肥満症、脂質異常症、ＮＡＳＨ、循環器疾患、およびメタボリックシンドロ

ームなどのＦＧＦ２１様シグナル伝達に関連する疾患の治療に用いることができる。抗原結合タンパク質と、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と、を含むシグナル伝達複合体を形成することにより、ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、ＦＧＦＲ４、およびβ‐クロトーと生体内で会合してシグナル伝達を開始するＦＧＦ２１の自然の生体内活性を模倣および／または向上することができ、これが治療効果へと繋がる。

【０３０８】

適応症

ヒトＦＧＦ２１と関連する疾患または病状は、患者内での発症が、ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、またはＦＧＦＲ４、およびβ‐クロトー、ならびにＦＧＦ２１を含む複合体の形成によって生体内で開始されるＦＧＦ２１様シグナル伝達の誘発に、少なくとも部分的に起因するいずれの疾患または病状を含む。疾患または病状の重篤度も、ＦＧＦ２１様シグナル伝達の誘発によって低減することができる。抗原結合タンパク質で治療することができる疾患および病状の例としては、２型糖尿病、肥満症、脂質異常症、ＮＡＳＨ、循環器疾患、およびメタボリックシンドロームが挙げられる。

【０３０９】

本明細書で述べる抗原結合タンパク質は、２型糖尿病、肥満症、脂質異常症、ＮＡＳＨ、循環器疾患、およびメタボリックシンドロームの治療に用いることができるか、または例えば毎日、毎週、隔週、毎月、隔月、年２回などの投与で、血漿中グルコースレベルの上昇、トリグリセリドおよびコレステロールレベルの上昇を例とする症状の頻度および／または重篤度を阻止または低減し、それによって血糖および循環器系リスク因子プロファイルを改善する予防的治療として利用することができる。

【０３１０】

診断方法

本明細書で述べる抗原結合タンパク質は、ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、ＦＧＦＲ４、β‐クロトー、ＦＧＦ２１、またはこれらの組み合わせと関連する疾患および／または病状の検出、診断、またはモニタリングを行う診断目的に用いることができる。また、サンプル中の（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体の存在を、当業者に公知の従来の免疫組織学的方法を用いて検出するための方法も提供される（例：Tijssen, 1993, Practice and Theory of Enzyme Immunoassays, Vol 15 (Eds R.H. Burdon and P.H. van Knippenberg, Elsevier, Amsterdam)；Zola, (1987) Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques, pp. 147-158 (CRC Press, Inc.)；Jalkanen et al., (1985) J. Cell. Biol. 101:976-985；Jalkanen et al., (1987) J. Cell Biol. 105:3087-3096）。（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体の検出は、生体内または生体外で行ってよい。

【０３１１】

本明細書で提供される診断用途は、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体の発現を検出するための抗原結合タンパク質の使用を含む。（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体の存在を検出するのに有用である方法の例としては、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）および放射免疫アッセイ（ＲＩＡ）などの免疫アッ

セイが挙げられる。

【０３１２】

診断用途の場合、抗原結合タンパク質は、通常、検出可能標識基で標識される。適切な標識基としては、限定されないが、以下が挙げられる：放射性同位元素または放射性核種（例：^{3}Ｈ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{35}Ｓ、^{90}Ｙ、^{99}Ｔｃ、^{111}Ｉｎ、^{125}Ｉ、^{131}Ｉ）、蛍光基（例：ＦＩＴＣ、ローダミン、ランタニドりん光体）、酵素基（例：西洋ワサビペルオキシダーゼ、β‐ガラクトシダーゼ、ルシフェラーゼ、アルカリホスファターゼ）、化学発光基、ビオチニル基、または二次レポーターによって認識される所定のポリペプチドエピトープ（例：ロイシンジッパー対配列、二次抗体のための結合部位、金属結合ドメイン、エピトープタグ）。ある実施形態では、標識基は、様々な長さのスペーサーアームを介して抗原結合タンパク質とカップリングされ、起こり得る立体障害が低減される。タンパク質を標識するための様々な方法が本技術分野で公知であり、それらを使用してよい。

【０３１３】

別の態様では、抗原結合タンパク質を用いて、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体を発現する１もしくは複数の細胞を特定することができる。具体的な実施形態では、抗原結合タンパク質は、標識基で標識され、標識抗原結合タンパク質の（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体への結合が検出される。さらなる具体的な実施形態では、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体への抗原結合タンパク質の結合は、生体内で検出される。さらなる具体的な実施形態では、抗原結合タンパク質は単離され、本技術分野で公知の技術を用いて測定される。例えば、Harlow and Lane, (1988) Antibodies: A Laboratory Manual, New York: Cold Spring Harbor (ed. 1991 and periodic supplements)；John E. Coligan, ed., (1993) Current Protocols In Immunology New York: John Wiley & Sonsを参照されたい。

【０３１４】

別の態様は、本明細書に開示されるように、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体への結合について、提供される抗原結合タンパク質と競合する試験分子の存在を検出することを提供する。１つのそのようなアッセイの例は、試験分子の存在下または非存在下にて、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体の１つ以上のある量を含有する溶液中の遊離の抗原結合タンパク質の量を検出することを含み得る。遊離の抗原結合タンパク質（すなわち、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体へ結合しない抗原結合タンパク質）の量が増加する場合、試験分子が、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体への結合について、抗原結合タンパク質と競合する能力を有することを示している。１つの実施形態では、抗原結合タンパク質が標識基で標識される。別の選択肢として、試験分子が標識され、抗原結合タンパク質の存在下およ

び非存在下にて、遊離試験分子の量がモニタリングされる。

【０３１５】

治療方法：医薬製剤および投与経路

抗原結合タンパク質を用いる方法も提供される。いくつかの方法では、抗原結合タンパク質は患者へ提供される。抗原結合タンパク質は、ＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発する。

【０３１６】

１もしくは複数の抗原結合タンパク質の治療有効量、ならびに医薬として許容される希釈剤、担体、可溶化剤、乳化剤、保存剤、および／または補助剤を含む医薬組成物も提供される。加えて、そのような医薬組成物を投与することによる患者の治療方法も含まれる。「患者」の用語は、ヒトの患者を含む。

【０３１７】

許容される製剤物質は、用いられる用量および濃度にて、レシピエントにとって無毒性である。具体的な実施形態では、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合するヒト抗原結合タンパク質の治療有効量を含む医薬組成物が提供される。

【０３１８】

特定の実施形態では、許容される製剤物質は、好ましくは、用いられる用量および濃度にて、レシピエントにとって無毒性である。特定の実施形態では、医薬組成物は、例えば、組成物のｐＨ、浸透圧、粘度、透明性、色、等張性、臭気、無菌性、安定性、溶解もしくは放出速度、吸着性、または浸透性を改変、維持、または保存するための製剤物質を含有してよい。そのような実施形態において、適切な製剤物質としては、これらに限定されないが、アミノ酸（グリシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニン、またはリジンなど）；抗菌剤（アスコルビン酸、亜硫酸ナトリウム、または亜硫酸水素ナトリウムなど）；バッファー（ホウ酸塩、炭酸水素塩、Ｔｒｉｓ‐ＨＣｌ、クエン酸塩、リン酸塩、またはその他の有機酸など）；増量剤（マンニトールまたはグリシンなど）；キレート化剤（エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）など）；錯化剤（カフェイン、ポリビニルピロリドン、ベータ‐シクロデキストリン、またはヒドロキシプロピル‐ベータ‐シクロデキストリンなど）；充填剤；モノサッカリド；ジサッカリド；およびその他の炭水化物（グルコース、マンノース、またはデキストリンなど）；タンパク質（血清アルブミン、ゼラチン、または免疫グロブリンなど）；着色剤、香味剤、および希釈剤；乳化剤；親水性ポリマー（ポリビニルピロリドンなど）；低分子量ポリペプチド；塩形成対イオン（ナトリウムなど）；保存剤（塩化ベンザルコニウム、安息香酸、サリチル酸、チメロサール、フェネチルアルコール、メチルパラベン、プロピルパラベン、クロルヘキシジン、ソルビン酸、または過酸化水素など）；溶媒（グリセリン、プロピレングリコール、またはポリエチレングリコールなど）；糖アルコール（マンニトールまたはソルビトールなど）；懸濁剤；界面活性剤または湿潤剤（プルロニック、ＰＥＧ、ソルビタンエステル、ポリソルベート２０などのポリソルベート、ポリソルベート、トリトン、トロメタミン、レシチン、コレステロール、チロキサパル（tyloxapal）など）；安定性向上剤（スクロースまたはソルビトールなど）；張性向上剤（ハロゲン化アルカリ金属、好ましくは、塩化ナトリウムまたはカリウム、マンニトール　ソルビトールなど）；送達媒体；希釈剤；賦形剤、ならびに／または医薬補助剤が挙げられる。Remington’s Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, (A.R. Gennaro, ed.), 1990, Mack Publishing Companyを参照されたい。

【０３１９】

特定の実施形態では、最適な医薬組成物は、例えば、意図される投与経路、送達形式、および所望される用量に応じて、当業者によって決定される。例えば、上記のRemington’s Pharmaceutical Sciencesを参照されたい。特定の実施形態では、そのような組成

物は、開示される抗原結合タンパク質の物理的状態、安定性、生体内放出速度、および生体内クリアランス速度に影響を与え得る。特定の実施形態では、医薬組成物の主たる媒体または担体は、水性または非水性の性質のいずれであってもよい。例えば、適切な媒体または担体は、注射用水、生理学的食塩液、または人工脳脊髄液であってよく、非経口投与用組成物に一般的であるその他の物質が添加される場合もある。血清アルブミンと混合された中性緩衝生理食塩水または生理食塩水は、さらなる代表的な媒体である。具体的な実施形態では、医薬組成物は、ｐＨ約７．０～８．５のＴｒｉｓバッファーまたはｐＨ約４．０～５．５の酢酸バッファーを含み、さらに、ソルビトールまたは適切な代替物も含んでいてよい。特定の実施形態では、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する抗原結合タンパク質を含む組成物は、所望される純度を持つ選択された組成物を、所望に応じて含んでよい製剤化剤（formulation agents）（上記のRemington’s Pharmaceutical Sciences）と混合することにより、凍結乾燥ケーキまたは水溶液の形態で保存用に製剤してよい。さらに、特定の実施形態では、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と結合する抗原結合タンパク質は、スクロースなどの適切な賦形剤を用いることで、凍結乾燥物として製剤してよい。

【０３２０】

医薬組成物は、非経口送達用に選択してよい。別の選択肢として、組成物は、吸入用または、経口など消化管を通しての送達用に選択してよい。そのような医薬として許容される組成物の製剤は、当業者の技能の範囲内である。

【０３２１】

製剤成分は、投与の部位に対して許容される濃度で存在することが好ましい。特定の実施形態では、緩衝剤を用いることで、組成物は、生理学的ｐＨまたは僅かに低いｐＨ、通常は約５から約８までのｐＨ範囲内に維持される。

【０３２２】

非経口投与が考慮される場合、治療組成物は、医薬として許容される媒体中に所望される抗原結合タンパク質を含む、非経口的に許容される発熱物質を含有しない水溶液の形態で提供されてよい。非経口注射用に特に適切な媒体は、滅菌蒸留水であり、この場合、抗原結合タンパク質は、適切に保存された滅菌等張性溶液として製剤される。特定の実施形態では、製剤は、所望される分子を、注射用マイクロスフェア、生侵食性（bio-erodible）粒子、ポリマー化合物（ポリ乳酸またはポリグリコール酸など）、ビーズ、またはリポソームなど、デポー注射を介して送達してよい生成物の持続放出または放出制御を提供することができる剤と配合することを含み得る。特定の実施形態では、ヒアルロン酸も用いてよく、これは、循環内に維持される持続時間を延長する効果を有し得る。特定の実施形態では、埋め込み型の薬物送達装置を用いて、所望される抗原結合タンパク質を導入してよい。

【０３２３】

特定の医薬組成物は、吸入用に製剤される。ある実施形態では、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体へ結合する抗原結合タンパク質は、吸入用ドライパウダーとして製剤される。具体的な実施形態では、抗原結合タンパク質の吸入溶液も、エアロゾル送達用の噴霧剤と共に製剤してよい。特定の実施形態では、溶液は、噴霧されてよい。経肺投与および製剤法は、従って、国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ９４／００１８７５号にさらに記述されており、これは、参照により本明細書に組み込まれ、化学修飾タンパク質の経肺送達を記載している。いくつかの製剤は、経口投与してもよい。この方法で投与される、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、も

しくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する抗原結合タンパク質は、錠剤およびカプセル剤などの固体剤形の配合に慣習的に用いられる担体を含んで、または含まずに製剤してよい。特定の実施形態では、カプセル剤は、製剤の活性部分が、胃腸管中、生物学的利用能が最大となり、全身循環前の分解（pre-systemic degradation）が最小限に抑えられる時点で放出されるように設計してよい。抗原結合タンパク質の吸収を促進するために追加の剤を含んでもよい。希釈剤、香味剤、低融点ワックス、植物油、滑沢剤、懸濁剤、錠剤崩壊剤、および結合剤も用いてよい。

【０３２４】

いくつかの医薬組成物は、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合するヒト抗原結合タンパク質の１もしくは複数の有効量を、錠剤の製造に適する無毒性賦形剤との混合物として含む。錠剤を滅菌水または別の適切な媒体中へ溶解することによって、単位剤形としての溶液を製剤してよい。適切な賦形剤としては、これらに限定されないが、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウムもしくは炭酸水素ナトリウム、ラクトース、またはリン酸カルシウムなどの不活性希釈剤；または、デンプン、ゼラチン、もしくはアラビアガムなどの結合剤；または、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、もしくはタルクなどの滑沢剤が挙げられる。

【０３２５】

持続または制御送達製剤中に（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合するヒト抗原結合タンパク質を含有する製剤を含むさらなる医薬組成物は、当業者に明らかであろう。リポソームキャリア、生侵食性微粒子、または多孔性ビーズ、およびデポー注射などの様々なその他の持続または制御送達手段を配合するための技術も、当業者に公知である。例えば、参照により本明細書に組み込まれ、医薬組成物の送達のための多孔性ポリマー微粒子の制御放出について記載している国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ９３／００８２９号を参照されたい。持続放出製剤は、膜を例とする成形された物品、またはマイクロカプセルの形態である半透過性ポリマーマトリックスを含んでよい。持続放出マトリックスは、ポリエステル、ヒドロゲル、ポリラクチド（米国特許第３，７７３，９１９号および欧州特許出願公開第ＥＰ０５８４８１号に開示、これらの各々は参照により組み込まれる）、Ｌ‐グルタミン酸およびガンマエチル‐Ｌ‐グルタメートのコポリマー（Sidman et al., 1983, Biopolymers 2:547-556）、ポリ（２‐ヒドロキシエチル‐インエタクリレート）（poly (2-hydroxyethyl-inethacrylate)）（Langer et al., 1981, J. Biomed. Mater. Res. 15:167-277およびLanger, 1982, Chem. Tech. 12:98-105）、エチレンビニル酢酸（上記のLanger et al., 1981）、またはポリ‐Ｄ（－）‐３‐ヒドロキシ酪酸（欧州特許出願公開第ＥＰ１３３，９８８号）を含んでよい。持続放出組成物はまた、本技術分野で公知の複数の方法のいずれで製剤してもよいリポソームも含んでよい。例えば、参照により組み込まれる、Eppstein et al., 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82:3688-3692；欧州特許出願公開第ＥＰ０３６，６７６号；同第ＥＰ０８８，０４６号、および同第ＥＰ１４３，９４９号を参照されたい。

【０３２６】

生体内投与に用いられる医薬組成物は、通常、滅菌製剤として提供される。滅菌は、滅菌ろ過膜を通してのろ過によって行ってよい。組成物が凍結乾燥されている場合、この方法を用いた滅菌は、凍結乾燥および最構築の前または後に行ってよい。非経口投与用組成物の保存は、凍結乾燥された形態で行っても、または溶液で行ってもよい。非経口組成物は、一般に、滅菌取り出し口を持つ容器中に配置されるものであり、例えば、皮下注射針での貫通が可能であるストッパーを持つ静注溶液用のバッグまたはバイアルである。

【０３２７】
特定の実施形態では、本明細書で開示される組換え抗原結合タンパク質を発現する細胞は、送達のためにカプセル化される（Invest. Ophthalmol Vis Sci (2002) 43:3292-3298およびProc. Natl. Acad. Sciences USA (2006) 103:3896-3901を参照）。
【０３２８】
特定の製剤において、抗原結合タンパク質は、少なくとも１０ｍｇ／ｍＬ、２０ｍｇ／ｍＬ、３０ｍｇ／ｍＬ、４０ｍｇ／ｍＬ、５０ｍｇ／ｍＬ、６０ｍｇ／ｍＬ、７０ｍｇ／ｍＬ、８０ｍｇ／ｍＬ、９０ｍｇ／ｍＬ、１００ｍｇ／ｍＬ、または１５０ｍｇ／ｍＬの濃度を有する。いくつかの製剤は、バッファー、スクロース、およびポリソルベートを含有する。製剤の例は、５０～１００ｍｇ／ｍＬの抗原結合タンパク質、５～２０ｍＭの酢酸ナトリウム、５～１０重量／体積％のスクロース、および０．００２～０．００８重量／体積％のポリソルベートを含有するものである。例えば、特定の製剤は、９～１１ｍＭの酢酸ナトリウムバッファー、８～１０重量／体積％のスクロース、および０．００５～０．００６重量／体積％のポリソルベート中に、６５～７５ｍｇ／ｍＬの抗原結合タンパク質を含有する。そのような特定の製剤のｐＨは、４．５～６の範囲内である。その他の製剤は、５．０～５．５のｐＨを有する（例：５．０、５．２、または５．４のｐＨ）。
【０３２９】
医薬組成物は、製剤された後、溶液、懸濁液、ゲル、エマルジョン、固体、結晶、または脱水もしくは凍結乾燥パウダーとして滅菌バイアル内で保存してよい。そのような製剤は、すぐに使用できる形態、または投与の前に再構築される形態（例：凍結乾燥）のいずれかで保存してよい。単一用量の投与単位を作製するためのキットも提供される。特定のキットは、乾燥タンパク質を入れた第一の容器、および水性製剤を入れた第二の容器を含む。特定の実施形態では、シングルおよびマルチチャンバープレフィルドシリンジ（例：液体シリンジおよびリオシリンジ（lyosyringes））を含むキットが提供される。用いられる抗原結合タンパク質含有医薬組成物の治療有効量は、例えば、治療の状況および目的に応じて異なる。当業者であれば、治療のための適切な用量レベルは、部分的に、送達される分子、抗原結合タンパク質が用いられている適応症、投与の経路、ならびに患者のサイズ（体重、体表面、または臓器サイズ）および／または状態（年齢および一般的健康状態）に応じて様々であることは理解される。特定の実施形態では、臨床医は、最適な治療効果を得るために、用量の力価測定（titer）および投与経路の改変を行なってよい。
【０３３０】
典型的な用量は、約１μｇ／ｋｇから約３０ｍｇ／ｋｇ以上までの範囲であってよく、上述の要因に依存する。具体的な実施形態では、用量は、１０μｇ／ｋｇから約３０ｍｇ／ｋｇまでの範囲であってよく、所望に応じて０．１ｍｇ／ｋｇから約３０ｍｇ／ｋｇまでであってよく、別の選択肢として、０．３ｍｇ／ｋｇから約２０ｍｇ／ｋｇまでであってよい。いくつかの用途では、用量は、０．５ｍｇ／ｋｇから２０ｍｇ／ｋｇまでである。いくつかの例では、抗原結合タンパク質は、０．３ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、または２０ｍｇ／ｋｇで投与される。いくつかの治療計画における投与スケジュールは、０．３ｍｇ／ｋｇ週一回、０．５ｍｇ／ｋｇ週一回、１ｍｇ／ｋｇ週一回、３ｍｇ／ｋｇ週一回、１０ｍｇ／ｋｇ週一回、または２０ｍｇ／ｋｇ週一回の用量である。
【０３３１】
投与の頻度は、用いられる製剤中の特定の抗原結合タンパク質の薬物動態パラメータに依存する。通常、臨床医は、所望される効果が得られる用量に到達するまで、組成物を投与する。組成物は、従って、単一用量として、または時間を掛けて２回以上の用量（しかし所望される分子の同一量を含有する必要がない場合もある）として、または埋め込みデバイスもしくはカテーテルを介しての連続注入として投与してよい。適切な用量は、適切な用量‐応答データを用いることで確認することができる。特定の実施形態では、抗原結合タンパク質は、長期間にわたって患者に投与してよい。抗原結合タンパク質の慢性投与により、例えば、非完全ヒト抗体を例とする非ヒト動物内でヒト抗原に対して産生された

抗体、または非ヒト種内で産生された非ヒト抗体など、完全ヒト由来ではない抗原結合タンパク質に付随することが一般的である有害な免疫またはアレルギー応答が最小限に抑えられる。

【０３３２】

医薬組成物の投与経路は、持続放出系もしくは埋め込みデバイスにより、経口投与、静脈内、腹腔内、脳内（実質内）、脳室内、筋肉内、眼内、動脈内、門脈内、もしくは病巣内経路の注射による投与を例とする公知の方法に従う。特定の実施形態では、組成物は、ボーラス注射により、または注入により連続的に、または埋め込みデバイスにより投与してよい。

【０３３３】

組成物はまた、所望される分子が吸収またはカプセル化された膜、スポンジ、または別の適切な材料の埋め込みを介して局所投与してもよい。特定の実施形態では、埋め込みデバイスが用いられる場合、デバイスは、適切な組織または臓器のいずれに埋め込まれてもよく、所望される分子の送達は、拡散、時限放出ボーラス、または連続投与を介してよい。

【０３３４】

抗原結合タンパク質医薬組成物を生体外（ex vivo）で用いることが望ましい場合もある。そのような場合、患者から摘出された細胞、組織、または臓器を、抗原結合タンパク質医薬組成物に曝露した後、それに続いて、細胞、組織、および／または臓器を患者へ再移植する。

【０３３５】

特に、（ｉ）β‐クロトー；（ｉｉ）ＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４；または（ｉｉｉ）β‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、およびＦＧＦＲ４のうちの１つを含む複合体と特異的に結合する抗原結合タンパク質の送達は、本明細書で述べるものなどの方法を用いてそのポリペプチドを発現および分泌するように遺伝子操作された特定の細胞を移植することによって行ってよい。特定の実施形態では、そのような細胞は、動物またはヒト細胞であってよく、自己、異種、または異種間であってよい。特定の実施形態では、細胞は、不死化されてよい。他の実施形態では、免疫応答の可能性を低減することを目的として、細胞をカプセル化して周囲組織への浸潤を回避してよい。さらなる実施形態では、カプセル化の材料は、通常、１もしくは複数のタンパク質生成物の放出が可能であるが、患者の免疫系または周囲組織からのその他の有害な因子によって細胞が破壊されることを防ぐ、生体適合性の半透過性ポリマー容器（enclosures）または膜である。

【０３３６】

併用療法

別の態様では、本開示は、本明細書で述べる完全ヒト治療抗体などの本開示の治療抗原結合タンパク質を、１つ以上のその他の治療剤と共に用いて対象の糖尿病を治療する方法を提供する。１つの実施形態では、そのような併用療法は、相加または相乗効果を達成する。抗原結合タンパク質は、現在利用可能である２型糖尿病または肥満症の治療剤のうちの１つ以上と組み合わせて投与してよい。糖尿病のこれらの治療剤としては、ビグアニド（メタホルミン（metaformin））およびスルホニルウレア（グリブリド、グリピジドなど）が挙げられる。グルコース恒常性を維持することを目的とするさらなる治療剤としては、ＰＰＡＲガンマアゴニスト（ピオグリタゾン、ロシグリタゾン）；グリニド（メグリチニド、レパグリニド、およびナテグリニド）；ＤＰＰ‐４阻害剤（Ｊａｎｕｖｉａ（登録商標）およびＯｎｇｌｙｚａ（登録商標））、およびアルファグルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース）が挙げられる。

【０３３７】

糖尿病のための追加の併用治療剤としては、インスリンおよびインクレチン模倣剤（Ｂｙｅｔｔａ（登録商標）、Ｅｘｅｎａｔｉｄｅ（登録商標））などの注射用治療剤、リラグルチドなどのその他のＧＬＰ‐１（グルカゴン様ペプチド）類似体、その他のＧＬＰ‐

１Ｒアゴニスト、およびＳｙｍｌｉｎ（登録商標）（プラムリンチド）が挙げられる。
【０３３８】
体重減少を目的とした追加の併用治療剤としては、Ｍｅｒｉｄｉａ（登録商標）およびＸｅｎｉｃａｌ（登録商標）が挙げられる。
【実施例】
【０３３９】
以下の実施例は、実施された実験および得られた結果を含め、単に説明の目的で提供されるものであり、限定するものとして解釈されるべきではない。
【０３４０】
実施例１
抗原として用いるためのＦＧＦＲ１ｃ過剰発現細胞の作製
完全長ヒトＦＧＦＲ１ｃポリペプチド（配列番号４；図１Ａ～１Ｂ）をコードする核酸配列、および完全長ヒトβ‐クロトーポリペプチド（配列番号７；図２Ａ～２Ｃ）をコードする別の配列を、適切な哺乳類細胞発現ベクター中へサブクローン化した（例：ｐｃＤＮＡ３．１　Ｚｅｏ、ｐｃＤＮＡ３．１　Ｈｙｇ（インビトロジェン、カールスバッド，カリフォルニア州）またはｐＤＳＲα２０。ｐＤＳＲα２０ベクターは、目的の遺伝子の発現のためのＳＶ４０初期プロモーター／エンハンサー、およびＡＭ１　ＣＨＯ（ＤＧ４４、ＣＨＯ　ＤＨＦＲ（－）の誘導体）などのＣＨＯ　ＤＨＦＲ（－）宿主細胞中での選択のためのマウスＤＨＦＲ発現カセットを含有する）。
【０３４１】
ＡＭ‐１　ＣＨＯ細胞を、１００ｍｍディッシュあたり１．５×10^6細胞にて播種した。２４時間後、細胞を、ｐＤＳＲα２０／ｈｕＦＧＦＲ１ｃおよびｐＤＳＲα２０／ｈｕβ‐クロトーの直線化されたＤＮＡにて、ＦｕＧｅｎｅ６（ロシェアプライドサイエンス（Roche　Applied　Science））と共に共トランスフェクトした。トランスフェクトされた細胞を、トランスフェクションの２日後にトリプシン処理し、１０％透析ＦＢＳを含有し、ヒポキサンチン／チミジンを添加しないＣＨＯ　ＤＨＦＲ選択成長培地へ播種した。２週間後、得られたトランスフェクトされたコロニーをトリプシン処理し、プールした。
【０３４２】
ＨＥＫ２９３Ｔ細胞を、ｐｃＤＮＡ３．１シリーズまたはｐＴＴ１４（デュロハー（Durocher），ＮＲＣＣ開発の発現ベクター、ｐＴＴ５に類似してＣＭＶプロモーターおよびＥＢＶ　ｏｒｉ、ならびにピューロマイシン選択マーカーを有する）ベースのベクター中の完全長ｈｕＦＧＦＲ１ｃおよびｈｕβ‐クロトーでトランスフェクトし、ＣＨＯトランスフェクションおよび選択の場合と類似の手順に従って対応する薬物での選択を行った。
【０３４３】
ＦＧＦ２１Ｒ（すなわち、ＦＧＦＲ１ｃおよびβ‐クロトー）でトランスフェクトされたＡＭ１　ＣＨＯまたは２９３Ｔ細胞のプールを、Ａｌｅｘａ　６４７‐標識ＦＧＦ２１を用いて繰り返し選別した。細胞表面染色試薬として、ＦＧＦ２１を、製造元の推奨する方法に従ってＡｌｅｘａ　６４７‐ＮＨＳで標識した（モレキュラープローブ社、ＣａｔＡ　２００６）。Ａｌｅｘａ　６４７標識ＦＧＦ２１は、ＦＧＦ２１Ｒ受容体発現細胞を特異的に染色し、トランスフェクトしていない親細胞は染色しなかった（図３）。高発現細胞を最終選別の最後に回収し、バイアル中で増殖させ、凍結した。ＡＭ‐１／ｈｕＦＧＦ２１Ｒ細胞は、免疫化用に製剤し、２９３Ｔ／ｈｕＦＧＦ２１Ｒ細胞は、免疫化後のＦＡＣＳによるマウス血清の力価測定に、およびＦＭＡＴによるハイブリドーマ上清の結合スクリーニングに用いた（実施例４）。
【０３４４】
実施例２
抗原として用いるための可溶性ＦＧＦＲ１ｃ／β‐クロトー複合体の作製
可溶性ＦＧＦ２１受容体コンストラクトを、ｐＴＴ１４またはｐｃＤＮＡ３．１発現ベクターにて作製した。ＦＧＦＲ１ｃ　ＥＣＤ‐Ｆｃコンストラクトは（配列番号３６２、

図４）、Ｆｃ（配列番号３８４）に融合されたＦＧＦＲ１ｃのＮ‐末端細胞外ドメイン（アミノ酸残基１～３７４；配列番号５）を含む。β‐クロトー　ＥＣＤ‐Ｆｃコンストラクト（配列番号３６３、図５）は、Ｆｃ（配列番号３８４）に融合されたβ‐クロトーのＮ‐末端細胞外ドメイン（アミノ酸残基１～９９６；配列番号８）を含む。

【０３４５】

ＨＥＫ２９３細胞（２９３Ｆ、インビトロジェン）を、ｈｕＦＧＦＲ１ｃ　ＥＣＤ‐Ｆｃ／ｐＴＴ５、ｈｕβ‐クロトー　ＥＣＤ‐Ｆｃ／ｐＴＴ１４‐ｐｕｒｏ、およびｄＧＦＰ／ｐｃＤＮＡ３．１‐Ｎｅｏでトランスフェクトし、対応する薬物の存在下で選択し、続いて、ｄＧＦＰ発現に基づくＦＡＣＳ選別を繰り返し行った。細胞は、ハイパーフラスコ（コーニング）中、非必須アミノ酸を添加した無血清ダルベッコ改変イーグル培地（ＤＭＥＭ）中で４日間成長させ、条件培地（ＣＭ）を精製のために回収した。

【０３４６】

２９３　ＣＭを６倍に濃縮し、ＰＢＳ中に平衡化したプロテインＡ　ＦＦに適用した。このタンパク質をＰｉｅｒｃｅ　Ｇｅｎｔｌｅ　Ａｇ／Ａｂ溶出バッファーで溶出した。プロテインＡプールを、２０ｍＭ　Ｔｒｉｓ‐ＨＣｌ、ｐＨ７、１０ｍＭ　ＮａＣｌ、に対して透析し、ｐＨ７．０にてＳＰ　ＨＰに適用した。ＦＧＦＲ１ｃ　ＥＣＤ‐Ｆｃは、フロースルー（ＦＴ）中に存在し、ヘテロ二量体は、０～０．４Ｍ　ＮａＣｌ、２０ｍＭ　Ｔｒｉｓ‐ＨＣｌ　ｐＨ７．０、の直線勾配で溶出した。Ｎ‐末端アミノ酸配列決定から、精製された可溶性ＦＧＦ２１Ｒが、（１：１）の比のＦＧＦＲ１ｃ　ＥＣＤ‐Ｆｃおよびβ‐クロトー　ＥＣＤ‐Ｆｃから成るヘテロ二量体であることが確認された。精製された可溶性ＦＧＦ２１Ｒ‐Ｆｃ（図６）を、免疫化用の抗原として用いた。

【０３４７】

実施例３

モノクローナル抗体の産生

免疫化は、以下を含む１つ以上の適切な形態のＦＧＦ２１受容体抗原を用いて行った：（１）配列番号４のヒト完全長ＦＧＦＲ１ｃポリペプチド（図１ａ～ｂも参照）をコードするｃＤＮＡ、および配列番号７のヒトβ‐クロトーポリペプチド（図２ａ～ｃも参照）をコードするｃＤＮＡでＣＨＯ細胞をトランスフェクトすることによって得られた、細胞表面で完全長ヒトＦＧＦＲ１ｃおよびβ‐クロトーを発現するＣＨＯトランスフェクタントの細胞結合受容体；（２）ＦＧＦ２１Ｒ受容体複合体を発現する前述の細胞からの膜抽出物；もしくは（３）ＦＧＦＲ１ｃのＮ末端細胞外ドメイン（ＥＣＤ）（配列番号５；図４も参照）およびβ‐クロトーのＮ末端細胞外ドメイン（ＥＣＤ）（配列番号８；図５も参照）を共発現することで得ることができる可溶性ＦＧＦ２１Ｒ受容体、または（４）これらの組み合わせ。

【０３４８】

適切な量の免疫原（すなわち、１０μｇ／マウスの可溶性ＦＧＦ２１Ｒ、または３～４×10^6細胞／マウスの安定的にトランスフェクトされたＣＨＯ細胞、または１５０μｇ／マウスの安定的にＦＧＦ２１Ｒを発現するＣＨＯ細胞から作製された精製ＦＧＦ２１Ｒ膜）を、その開示事項が参照により本明細書に組み込まれる、１９９６年１２月３日出願の米国特許出願第０８／７５９，６２０号、ならびに国際特許出願国際公開第９８／２４８９３号および国際公開第００／７６３１０号に開示される方法に従うＸｅｎｏＭｏｕｓｅ（商標）での初期免疫化に用いた。初期免疫化の後、続いて、追加免疫の免疫原（５μｇ／マウスの可溶性ＦＧＦ２１Ｒ、または１．７×10^6ＦＧＦ２１Ｒトランスフェクト細胞／マウス、または７５μｇの精製ＦＧＦ２１Ｒ膜）を、スケジュールに従い、マウスに適切な抗ＦＧＦ２１Ｒ力価を誘発するのに必要な期間、投与した。力価は、酵素免疫アッセイ、蛍光標識細胞分取（ＦＡＣＳ）、またはその他の方法（酵素免疫アッセイとＦＡＣＳとの組み合わせを含む）を例とする適切な方法によって測定した。

【０３４９】

適切な力価を示した動物を特定し、リンパ球を流入領域リンパ節から採取し、必要に応じてコホートごとにプールした。リンパ球を、適切な培地中（例えば、ダルベッコ改変イ

ーグル培地；ＤＭＥＭ；インビトロジェン、カールスバッド，カリフォルニア州、より入手可能）で粉砕することでリンパ組織から分離し、組織から細胞を放出させて、ＤＭＥＭ中に懸濁させた。標準的な方法を用いてＢ細胞の選択および／または増殖を行い、これを、本技術分野で公知の技術を用いて、非分泌型骨髄腫Ｐ３Ｘ６３Ａｇ８．６５３細胞（アメリカンタイプカルチャーコレクション ＣＲＬ １５８０；Kearney et al, J. Immunol. 123, 1979, 1548-1550）を例とする適切な融合パートナーと融合させた。

【０３５０】

１つの適切な融合方法では、リンパ球と融合パートナー細胞とを１：４の比率で混合した。この細胞混合物を、４００×ｇでの４分間の遠心分離で緩やかにペレット状とし、上清をデカントし、細胞混合物を緩やかに混合した（例えば１ｍＬピペットを用いて）。融合は、ＰＥＧ／ＤＭＳＯ（ポリエチレングリコール／ジメチルスルホキシド；シグマ‐アルドリッチ，セントルイス，ミズーリ州、より入手；リンパ球１００万個あたり１ｍＬ）で誘発した。ＰＥＧ／ＤＭＳＯを、緩やかに攪拌しながら１分間かけてゆっくり添加し、続いて、１分間混合した。次に、ＩＤＭＥＭ（グルタミン無しのＤＭＥＭ；Ｂ細胞１００万個あたり２ｍＬ）を緩やかに攪拌しながら２分間かけて添加し、続いて、３分間かけて追加のＩＤＭＥＭ（Ｂ細胞１００万個あたり８ｍＬ）を添加した。

【０３５１】

融合細胞をペレット状とし（４００×ｇ ６分間）、Ｂ細胞１００万個あたり２０ｍＬの選択培地（例えば、アザセリンおよびヒポキサンチン［ＨＡ］、ならびに必要に応じてその他の添加剤を含有する）中に再懸濁した。細胞を、３７℃にて２０～３０分間インキュベートし、次に、２００ｍＬの選択培地中に再懸濁し、Ｔ１７５フラスコ中にて３から４日間培養した後、９６ウェルプレートへ播種した。

【０３５２】

細胞を、得られたコロニーのクローン性が最大となるように、標準的な技術を用いて９６ウェルプレートへ分配した。数日間の培養後、上清を回収し、以下の実施例で詳述するように、ヒトＦＧＦ２１受容体への結合、特異性、および／または異種間反応性の確認を含むスクリーニングアッセイを施した。陽性細胞をさらに選択し、標準的なクローン化およびサブクローン化技術を施した。クローン系を生体外で増殖させ、分泌されたヒト抗体を分析用に採取した。

【０３５３】

この方法で、マウスを、完全長ＦＧＦ２１Ｒ細胞または可溶性ＦＧＦ２１Ｒ細胞外ドメインを発現する細胞または膜のいずれかを用い、およそ１から３ヵ月半の期間にわたる１１～１７回の範囲の免疫化により、免疫化した。ＦＧＦ２１Ｒ特異的抗体を分泌するいくつかの細胞株が得られ、この抗体をさらに特性決定した。その配列を、本明細書および配列表に示し、これらの抗体を用いた種々の試験の結果を提供する。

【０３５４】

実施例４

ＦＭＡＴによる結合抗体の選択

１４日間の培養後、ハイブリドーマの上清を、蛍光微量アッセイ技術（Fluorometric Microvolume Assay Technology）（ＦＭＡＴ）により、ヒトＦＧＦ２１Ｒでトランスフェクトしたｃｈｏ ＡＭ１／ｈｕＦＧＦ２１Ｒ細胞株または組換えＨＥＫ２９３細胞のいずれかに対してスクリーニングし、ＣＨＯまたはＨＥＫ２９３親細胞に対して逆スクリーニング（counter-screening）することで、ＦＧＦ２１Ｒ特異的モノクローナル抗体についてスクリーニングした。簡潔に述べると、Ｆｒｅｅｓｔｙｌｅ培地（インビトロジェン）中の細胞を、５０μＬ／ウェルの体積にて、安定トランスフェクタントの場合は４０００細胞／ウェルの密度で、親細胞の場合は１６０００細胞／ウェルの密度で３８４ウェルＦＭＡＴプレートに播種し、細胞を３７℃にて一晩インキュベートした。次に、１０μＬ／ウェルの上清を添加し、プレートを４℃にておよそ１時間インキュベートし、その後、１０μＬ／ウェルの抗ヒトＩｇＧ‐Ｃｙ５二次抗体を２．８μｇ／ｍＬの濃度で添加した（最終濃度４００ｎｇ／ｍＬ）。次に、プレートを４℃にて１時間インキュベートし、Ｆ

ＭＡＴ細胞検出システム（アプライドバイオシステム）を用いて蛍光の読み取りを行った。

【０３５５】

ＦＭＡＴ法により、合計で３０００超のハイブリドーマ上清が、ＦＧＦ２１受容体発現細胞へ結合するが親細胞には結合しないとして特定された。次に、これらの上清を、以下で述べるＦＧＦ２１機能性アッセイで試験した。

【０３５６】

実施例５

ＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発する抗体の選択

適切なＦＧＦ２１レポーターアッセイを用いて、野生型ＦＧＦ２１の活性（例：ＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発する能力）を模倣する機能性抗体を特定するための実験を行った。開示されるＦＧＦ２１レポーターアッセイは、ＭＡＰＫ経路の読み取りを介してＦＧＦＲシグナル伝達の活性化を測定するものである。β‐クロトーは、ＦＧＦ２１シグナル伝達の共受容体であり、細胞質ドメインが非常に短いことに起因して固有のシグナル伝達能力は持たないと考えられているが、ＦＧＦＲを通してのＦＧＦ２１によるシグナル伝達の誘発には必要である。

【０３５７】

実施例５．１

ＥＬＫ‐ルシフェラーゼレポーターアッセイ

組換えヒト２９３Ｔ腎臓細胞またはＣＨＯ細胞系を用いて、ＥＬＫ‐ルシフェラーゼアッセイを行った。具体的には、宿主細胞を、β‐クロトーおよびルシフェラーゼレポーターコンストラクトを過剰発現するように遺伝子操作した。レポーターコンストラクトは、ＧＡＬ４‐ＥＬＫ１、および５ｘＵＡＳ‐Ｌｕｃ、Ｇａｌ４結合部位の５つの直列するコピーを含有するプロモーターによって駆動されるルシフェラーゼレポーター、をコードする配列を含む。これらの組換えレポーター細胞株中のＦＧＦ２１受容体複合体の活性化により、細胞内シグナル伝達が誘発され、これは次に、ＥＲＫおよびＥＬＫリン酸化を引き起こす。ルシフェラーゼ活性は、リン酸化ＥＬＫのレベルによって制御され、ＦＧＦ２１活性の間接的なモニタリングおよび定量に用いられる。

【０３５８】

１つの例では、ＣＨＯ細胞を、β‐クロトー、ＦＧＦＲ１ｃを発現する受容体コンストラクト、ならびにレポータープラスミド：５ｘ　Ｇａｌ４‐ルシフェラーゼ（ルシフェラーゼの上流に５ｘＧａｌ４結合部位を有するミニマルＴＫプロモーター）およびＧａｌ４‐ＥＬＫ１、により、製造元のプロトコルに従ってリポフェクタミン２０００トランスフェクション試薬（インビトロジェン）を用いて順にトランスフェクトした。Ｇａｌ４‐ＥＬＫ１は、Ｇａｌ４結合部位へ結合し、ＥＲＫによってリン酸化されると転写を活性化する。ルシフェラーゼ転写、およびこの状況におけるそれによる対応する酵素活性は、リン酸化ＥＬＫ１のレベルによって制御され、ＦＧＦ２１活性の間接的なモニタリングおよび定量に用いられる。

【０３５９】

一桁ｎＭの範囲のＥＣ５０を示す自然ＦＧＦ２１での１０～２０倍の最適アッセイウインドウ（optimal assay window）に基づいて、クローン２Ｅ１０を、ＦＧＦ２１ルシフェラーゼレポーター細胞株として選択した。

【０３６０】

アッセイについては、ＥＬＫルシフェラーゼレポーター細胞を、９６ウェルアッセイプレートに播種し、一晩血清飢餓させた。ＦＧＦ２１または試験サンプルを、３７℃にて６時間添加した。次に、プレートを室温まで冷却し、細胞ライセート中のルシフェラーゼ活性をＢｒｉｇｈｔ‐Ｇｌｏ（プロメガ（Promega））で測定した。

【０３６１】

実施例５．２

ＥＲＫ‐リン酸化アッセイ

別の選択肢としての宿主細胞株、具体的にはＬ６（ラット筋芽細胞株）、を成長させ、ＦＧＦ２１様シグナル伝達活性を有する抗体の特定に応用した。ラットＬ６細胞株は、内在性ＦＧＦ受容体の発現レベルが最小限であることが知られていることから、活性アッセイには望ましい宿主細胞株である。Ｌ６細胞は、β‐クロトー発現ベクターでトランスフェクトされた場合であっても、ＦＧＦ２１に対して応答せず、従って、よりノイズの少ないバックグラウンドが提供される（Kurosu et al., (2007) J. Biol. Chem. 282, 26687-26695）。

【０３６２】

Ｌ６細胞を、１０％ウシ胎仔血清およびペニシリン／ストレプトマイシンを添加したダルベッコ改変イーグル培地中で維持した。βクロトーおよび個々のＦＧＦＲを発現するプラスミドによる細胞のトランスフェクションを、製造元のプロトコルに従ってリポフェクタミン２０００トランスフェクション試薬（インビトロジェン）を用いて行った。

【０３６３】

Ｌ６細胞中のＦＧＦシグナル伝達の分析を、文献に記載のようにして行った（Kurosu et al., (2007) J. Biol. Chem. 282, 26687-26695）。細胞培養物を、ＦＧＦ２１または試験分子による処理の１０分後に回収し、液体窒素で急速冷凍し、ライシスバッファー中でホモジナイズし、抗ホスホ‐ｐ４４／４２ＭＡＰキナーゼ（ＥＲＫ１／２）抗体および抗ＥＲＫ抗体（セルシグナリング）を用いたウエスタンブロット分析に掛けた。全ＥＲＫタンパク質に対するリン酸化ＥＲＫのパーセントをこの方法で特定した。

【０３６４】

加えて、サイトカイン受容体によく用いられる因子依存性マウスＢａＦ３細胞ベース増殖アッセイ（factor-dependent mouse BaF3 cell-based proliferation assay）も、開発、適用することができる。

【０３６５】

ＣＨＯ細胞（クローン２Ｅ１０）ベースのヒトＦＧＦ２１　ＥＬＫ‐ルシフェラーゼレポーターアッセイで試験したハイブリドーマ上清の中で、陽性対照としての２０ｎＭ　ＦＧＦ２１と比較した場合、３０超が陽性（ＦＧＦ２１の活性の＞５％）と特定された。次に、これらの陽性であるハイブリドーマ培養物の条件培地から抗体を精製し、ＣＨＯ細胞ベースのＥＬＫ‐ルシフェラーゼレポーターアッセイで再度試験した。（図７）には、算出ＥＣ５０が１μｇ／ｍＬ（または６．７ｎＭ）未満である、用量‐応答強度アッセイ（dose-responsive potency assay）における代表的な抗体を示した。活性は、ＥＣ５０が１０ｎＭ未満であるＬ６細胞ベースＥＲＫ１／２‐リン酸化アッセイ（図８）で確認し、これは、ＣＨＯ安定細胞株２Ｅ１０でのＥＬＫ‐ルシフェラーゼアッセイと一致している。

【０３６６】

実施例６

ＦＧＦ２１様シグナル伝達の誘発はＦＧＦＲ１ｃ／βクロトー複合体に特異的である。

ＦＧＦ２１は、β‐クロトーと対形成した場合、ＦＧＦＲ１ｃ、２ｃ、３ｃ、および４を含む複数の受容体複合体を通してシグナル伝達を行うことが報告されている。ＦＧＦ２１アゴニスト抗体の選択性を、それぞれのＦＧＦＲおよびβクロトーを発現するベクターでトランスフェクトしたラット筋芽細胞Ｌ６で試験した。図９に示す結果から、β‐クロトーと対形成した場合、活性は、選択的および独占的にＦＧＦＲ１ｃを通して媒介され、ＦＧＦＲ２ｃ、３ｃ、または４ではないことが示されており、それは、後者の受容体では、アゴニスト抗体の１００ｎＭまで活性がまったく検出されなかったからである。この独特な選択性から、これらの抗体の作用は、β‐クロトー‐依存性であるが、シグナル伝達複合体のＦＧＦＲ１ｃ成分も特異的に関与する必要があることが強く示唆される。

【０３６７】

実施例７

初代ヒト脂肪細胞での活性

ＦＧＦ２１は、培養脂肪細胞においてグルコースの取り込みおよび脂肪分解を刺激して

おり、脂肪細胞は、組換えレポーター細胞系よりも生理学的に適切であると考えられる。
【０３６８】
ヒト脂肪細胞アッセイにおいて、一群の抗体が、算出ＥＣ５０が１０ｎＭ未満であるＦＧＦ２１に類似のＥｒｋ‐リン酸化活性を示すことが分かった（図１０）。
【０３６９】
実施例８
競合結合およびエピトープビニング（binning）
ＦＧＦ２１受容体上での抗体の結合部位の類似性を比較するために、一連の競合結合実験を行い、ビアコアで測定した。１つの例では（図１１に示すように）、２つの代表的なアゴニストＦＧＦ２１受容体抗体（２４Ｈ１１および１７Ｄ８）、ならびに１つの非機能性ＦＧＦ２１受容体結合抗体（１Ａ２．１）を、センサーチップ表面上に固定化した。次に、可溶性ヒトＦＧＦＲ１ｃ／β‐クロトー　ＥＣＤ‐Ｆｃ複合体またはβ‐クロトーを固定化抗体表面上に捕捉した。最後に、試験ＦＧＦ２１受容体抗体のいくつかを、個々に、捕捉した可溶性ヒトＦＧＦ２１受容体またはβ‐クロトー上へ注入した。注入された抗体が、固定化抗体によって認識されたものとは別の結合部位を認識する場合、第二の結合イベントが観察されることになる。抗体が非常に類似の結合部位を認識する場合、それ以上の結合は観察されることはない。
【０３７０】
（図１１Ａ）に示されるように、試験したアゴニスト抗体に対して、２つの異なっているが部分的にオーバーラップする結合部位が存在する。１つの部位は、２４Ｈ１１、２１Ｈ２、１８Ｂ１１．１、および１７Ｃ３（グループＡ）によってカバーされ、他方の部位は、１７Ｄ８、１２Ｅ４、および１８Ｇ１（グループＢ）によってカバーされる。２つの非機能性抗体２Ｇ１０および１Ａ２は、互いに異なる部位へ結合し、グループＡおよびＢのアゴニスト抗体によってカバーされる２つの部位とは別である。グループＡエピトープへ結合するその他の機能性抗体としては、２０Ｄ４、２２Ｈ５、１６Ｈ７、４０Ｄ２、および４６Ｄ１１が挙げられる。２つのその他の機能性抗体２６Ｈ１１および３７Ｄ３は、この方法により、グループＢ抗体でカバーされるものと同じ部位へ結合することが示された。加えて、機能性抗体の第三の結合部位が、３９Ｆ１１、３９Ｆ７、および３９Ｇ５（グループＣ）に対して識別され、これは、明らかにグループＡおよびＢの結合部位とは別であった（図１１Ｂ）。
【０３７１】
別のビアコア分析を、センサーチップ上に固定化したビオチン化ＦＧＦ２１で行った。次に、１０ｎＭの可溶性β‐クロトーを、単独で、または１００ｎＭの個々の試験抗体と混合して、チップ上に通した。（図１２）より、グループＡのいくつかのアゴニスト抗体（２４Ｈ１１、１８Ｂ１１、１７Ｃ３）、および抗体１２Ｅ４（グループＢから）が、可溶性β‐クロトーへの結合についてＦＧＦ２１と強く競合し、一方非機能性抗体２Ｇ１０および１Ａ２およびいくつかのその他の機能性抗体は、ＦＧＦ２１との競合結合を示さなかったことが示された。
【０３７２】
図１１Ｃに、得られたビニングの結果をまとめる。
【０３７３】
実施例９
自然および変性構造の認識
開示される抗原結合タンパク質が変性および自然構造を認識する能力について調べた。手順および結果は以下の通りであった。
【０３７４】
実施例９．１
ＦＡＣＳによって示されるようにＦＧＦ２１受容体アゴニスト抗体は変性構造を認識しない。
安定してＦＧＦ２１受容体（ＦＧＦＲ１ｃおよびβ‐クロトー）を発現するＣＨＯ細胞

またはＣＨＯ親細胞からの細胞ライセートを、ベータ‐メルカプトエタノールを含まないサンプルバッファーで希釈した（非還元性条件）。４～２０％のＳＤＳ‐ＰＡＧＥゲル上、隣接するレーンが分子量マーカーレーンで分離された各レーンに、細胞ライセートの２０μＬを充填した。電気泳動後、ゲルを０．２μニトロセルロースフィルターへブロットした。ブロットをＴｒｉｓ緩衝生理食塩水／Ｔｒｉｔｏｎ‐Ｘ（ＴＢＳＴ）および５％脱脂乳（ブロッキングバッファー）で３０分間処理した。次に、ブロットを分子量マーカーレーンに沿って切り出した。次に、この条片を、ＴＢＳＴ／５％乳中、ＦＧＦ２１受容体アゴニスト抗体（１２Ｃ３、２６Ｈ１１、１２Ｅ４、２１Ｈ２、１８Ｂ１１、または２０Ｄ４）、および市販のヤギ抗マウスβクロトーまたはマウス抗ｈｕＦＧＦＲ１（Ｒ＆Ｄダイアグノスティック（R&D Diagnostics））でプローブした。ブロットを室温にて１時間抗体と共にインキュベートし、続いて、ＴＢＳＴ＋１％乳で３回洗浄した。次に、ブロットを、抗ヒトまたは抗ヤギＩｇＧ‐ＨＲＰ二次抗体で２０分間プローブした。ブロットにＴＢＳＴでの１５分間の洗浄を３回行い、続いて、Ｐｉｅｒｃｅ Ｓｕｐｅｒｓｉｇｎａｌ Ｗｅｓｔ Ｄｕｒａ発色剤で処理し（１分）、Ｋｏｄａｋ Ｂｉｏｍａｘ Ｘ線フィルムへ曝露した。

【０３７５】

市販の抗β‐クロトーおよび抗ＦＧＦＲ１抗体は、ＳＤＳ‐ＰＡＧＥにて対応する受容体タンパク質を検出し、このことは、これらが、変性受容体タンパク質へ結合することを示唆している。対照的に、試験したＦＧＦ２１受容体アゴニスト抗体はいずれも、対応するタンパク質種を検出せず、このことは、これらが、変性配列へ結合する市販の抗体とは異なり、自然コンフォメーションのエピトープへ結合することを示唆している。

【０３７６】

実施例９．２

ＦＡＣＳによって示されるようにＦＧＦ２１受容体アゴニスト抗体は自然受容体構造へ結合する。

ＦＡＣＳ結合アッセイを、いくつかの市販のＦＧＦＲ１ｃおよびβ‐クロトー抗体、ならびに開示されるＦＧＦ２１受容体アゴニスト抗体のいくつかで行った。実験は以下のようにして行った。

【０３７７】

安定的にＦＧＦ２１受容体を発現するＣＨＯ細胞を、Ｒ＆Ｄシステムのマウス抗ｈｕＦＧＦＲ１、ヤギ抗ｍｕβ‐クロトー、またはＦＧＦ２１受容体抗体 ２４Ｈ１１、１７Ｃ３、１７Ｄ８、１８Ｇ１、または２Ｇ１０（１００μＬのＰＢＳ／０．５％ＢＳＡ中、１×10^6細胞あたり１μｇ）で処理した。細胞を４℃にて抗体と共にインキュベートし、続いて、ＰＢＳ／ＢＳＡによる洗浄を２回行った。次に、細胞を、４℃にてＦＩＴＣ標識二次抗体で処理し、続いて２回の洗浄を行った。細胞を１ｍＬのＰＢＳ／ＢＳＡ中に再懸濁し、抗体結合を、ＦＡＣＳ Ｃａｌｉｂｕｒ装置を用いて分析した。

【０３７８】

ウエスタンブロットの結果と一致して、試験したＦＧＦ２１受容体アゴニスト抗体のすべてが、ＦＡＣＳにおいて細胞表面ＦＧＦ２１受容体へ良好に結合し、一方、市販の抗β‐クロトーまたは抗ＦＧＦＲ１抗体は結合しなかった。この観察結果から、ＦＧＦ２１受容体アゴニスト抗体が、自然構造を認識する一方、受容体成分に対する市販の抗体は認識しないことがさらに確認された。

【０３７９】

実施例１０

アルギニンスキャニング

上述のように、ＦＧＦＲ１ｃ、β‐クロトー、またはＦＧＦＲ１ｃおよびβ‐クロトーの両方を例とするヒトＦＧＦ２１Ｒと結合する抗原結合タンパク質を産生し、特性決定した。これらの種々の抗原結合タンパク質が結合したヒトＦＧＦＲ１ｃおよび／またはβ‐クロトー上の中和決定因子（neutralizing determinants）を決定するために、ヒトＦＧＦＲ１ｃおよび／またはβ‐クロトーの選択されたアミノ酸残基にアルギニン置換を有す

る数多くの変異ＦＧＦＲ１ｃおよび／またはβ‐クロトータンパク質を構築することができる。アルギニンスキャニングは、抗体またはその他のタンパク質が別のタンパク質へ結合することを評価する、本技術分野で認識されている方法であり、例えば、Nanevicz et al., (1995) J. Biol. Chem., 270:37, 21619-21625およびZupnick et al., (2006) J. Biol. Chem., 281:29, 20464-20473、を参照されたい。一般的に、アルギニン側鎖は、正の荷電を有し、その他のアミノ酸と比較して比較的かさ高く、このことが、変異が導入された抗原の領域への抗体結合を阻害し得る。アルギニンスキャニングは、残基が中和決定因子および／またはエピトープの一部であるかどうかを特定する方法である。

【０３８０】

ヒトＦＧＦＲ１ｃおよび／またはβ‐クロトー細胞外ドメイン全体に分布する種々のアミノ酸を、アルギニンへの変異に選択することができる。荷電または極性アミノ酸へ偏って選択することで、残基が表面上に存在する可能性を最大化し、誤って折り畳まれたタンパク質をもたらす変異の可能性を低減することができる。本技術分野で公知の標準的な技術を用い、Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅ Ｑｕｉｃｋｃｈａｎｇｅ（登録商標）ＩＩプロトコルキット（ストラタジーン／アジレント（Stratagene/Agilent）、サンタクララ，カリフォルニア州）によって提供される基準に基づいて、変異残基を含有するセンスおよびアンチセンスオリゴヌクレオチドを設計することができる。野生型（ＷＴ）ＦＧＦＲ１ｃおよび／またはβ‐クロトー配列の変異誘発を、Ｑｕｉｃｋｃｈａｎｇｅ（登録商標）ＩＩキット（ストラタジーン）を用いて実施することができる。キメラコンストラクトを、細胞外ドメインのカルボキシ末端のＦＬＡＧ‐ヒスチジンタグ（６つのヒスチジン（配列番号３８２））をコードするように遺伝子操作し、ポリ‐Ｈｉｓタグを介して精製を促進することができる。

【０３８１】

Ｂｉｏ‐Ｐｌｅｘワークステーションおよびソフトウエア（バイオラッド、ハーキュリーズ，カリフォルニア州）を用いたマルチプレックス分析を行い、アルギニン変異体対野生型ＦＧＦＲ１ｃおよび／またはβ‐クロトータンパク質への代表的なヒトＦＧＦＲ１ｃおよび／またはβ‐クロトーｍＡｂの差異的結合を分析することにより、ヒトＦＧＦＲ１ｃおよび／またはβ‐クロトー上の中和決定因子を決定することができる。いずれの番号のビーズコードのペンタＨｉｓコーティングビーズ（「ペンタ‐Ｈｉｓ」、配列番号３８３として開示）を用いてヒスチジンタグタンパク質を捕捉してもよい。ビーズコードは、ＦＧＦＲ１ｃおよび／またはβ‐クロトーアルギニン変異体および野生型ヒトＦＧＦＲ１ｃおよび／またはβ‐クロトーのマルチプレックシングを可能とすることができる。

【０３８２】

ビーズの作製のために、一過性発現培地からの野生型ＦＧＦＲ１ｃおよび／またはβ‐クロトー、ならびにＦＧＦＲ１ｃおよび／またはβ‐クロトーアルギニン変異体の上清１００μＬを、４℃にて一晩、または室温にて２時間、激しく振とうしながらペンタ‐Ｈｉｓコーティングビーズ（「ペンタ‐Ｈｉｓ」、配列番号３８３として開示）に結合させる。次に、このビーズを製造元のプロトコルに従って洗浄し、ビーズセットをプールし、それぞれ２つまたは３つの反復アッセイ点として、９６ウェルフィルタープレート（ミリポア、ベレリカ，マサチューセッツ州）の２つまたは３つのカラムへ等分する。４倍希釈の抗ＦＧＦＲ１ｃおよび／または抗β‐クロトー抗体の１００μＬをウェルに添加し、室温にて１時間インキュベートし、洗浄する。１：１００希釈のＰＥ‐結合抗ヒトＩｇＧ Ｆｃ（ジャクソンラボ、バーハーバー，メイン州、製品＃１０９‐１１６‐１７０）の１００μＬを各ウェルへ添加し、室温にて１時間インキュベートし、洗浄する。ビーズを１％ＢＳＡ中へ再懸濁し、３分間振とうし、Ｂｉｏ‐Ｐｌｅｘワークステーション上で読み取りを行う。ＦＧＦＲ１ｃおよび／またはβ‐クロトーアルギニン変異タンパク質への抗体結合を、同じプールからのヒトＦＧＦＲ１ｃおよび／またはβ‐クロトー野生型への抗体結合と比較する。およそ５対数スケール分にわたる抗体の滴定を行ってよい。ＦＧＦＲ１ｃおよび／またはβ‐クロトーアルギニン変異タンパク質のメジアン蛍光強度（ＭＦＩ）

を、野生型ヒトＦＧＦＲ１ｃおよび／またはβ‐クロトーの最大シグナルのパーセントとしてグラフ化してよい。抗体すべてからのシグナルがカットオフ値、例えば野生型ＦＧＦＲ１ｃおよび／またはβ‐クロトーの３０％、より低い変異体は、一過性培養中での発現が少なかったためにビーズ上のタンパク質濃度が低すぎるか、または誤って折り畳まれた可能性があると見なし得るものであり、分析から除外してよい。ＦＧＦＲ１ｃおよび／またはβ‐クロトー　ｍＡｂに対するＥＣ５０を、３倍以上を例とするカットオフ値（例えば、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ（登録商標）で算出）で増加させる変異（すなわち、アルギニン置換）は、ＦＧＦＲ１ｃおよび／またはβ‐クロトー　ｍＡｂの結合に悪影響を及ぼしたと見なし得る。これらの方法を通して、種々のＦＧＦＲ１ｃおよび／またはβ‐クロトー抗体に対する中和決定因子およびエピトープが解明される。

【０３８３】

実施例１１　キメラ受容体の構築

これらの種々の抗原結合タンパク質が結合するヒトＦＧＦＲ１ｃおよび／またはβ‐クロトーの活性化決定因子を決定する別の方法では、ヒトおよびマウス種間の特異的キメラＦＧＦＲ１ｃおよび／またはβ‐クロトータンパク質を構築し、前述のように一過性もしくは安定に２９３またはＣＨＯ細胞中で発現させ、試験することができる。例えば、自然ヒトＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４、１つの例ではＦＧＦＲ１ｃが、ヒトβ‐クロトー上の選択された領域または配列が対応するマウス特異的残基で系統的に置き換えられたものであるキメラヒト／マウスβ‐クロトーと対形成して含まれる、キメラＦＧＦ２１受容体を構築してよい（例えば、図２Ａ～２Ｃ参照）。同様に、自然ヒトβ‐クロトーが、ヒトＦＧＦＲ１ｃ上の選択された領域または配列が対応するマウス特異的残基で系統的に置き換えられたものであるキメラヒト／マウスＦＧＦＲ１ｃ、ＦＧＦＲ２ｃ、ＦＧＦＲ３ｃ、もしくはＦＧＦＲ４、１つの例ではＦＧＦＲ１ｃと対形成される（例えば、図１Ａ～１Ｂのアライメントを参照）。抗原結合タンパク質の結合および／または活性に関与する重要な配列は、キメラＦＧＦ２１受容体に基づく前記の実施例４、５、６、および７で述べた結合アッセイまたは活性測定によって得ることができる。

【０３８４】

実施例１１．１　特異的キメラの構築

ヒト‐マウスβ‐クロトーキメラを、実施例１４で述べる方法を用いて構築した。構築されたキメラの概略を図２９に示すが；まとめると、作製されたキメラは、（ＮからＣ末端へ）ヒトβ‐クロトー配列、マウスβ‐クロトー配列、ヒトβ‐クロトー配列が融合した融合体を含んでいた。ヒトβ‐クロトー（配列番号８）をフレームワークとして用い、そこへ、マウスβ‐クロトー（完全長配列を配列番号４６８に示す）の領域を挿入した。挿入したマウスβ‐クロトーの領域は以下の通りであった：

【０３８５】

マウス残基８２Ｐ～５２０Ｐ

ＰＫＮＦＳＷＧＶＧＴＧＡＦＱＶＥＧＳＷＫＴＤＧＲＧＰＳＩＷＤＲＹＶＹＳＨＬＲＧＶ
ＮＧＴＤＲＳＴＤＳＹＩＦＬＥＫＤＬＬＡＬＤＦＬＧＶＳＦＹＱＦＳＩＳＷＰＲＬＦＰＮ
ＧＴＶＡＡＶＮＡＱＧＬＲＹＹＲＡＬＬＤＳＬＶＬＲＮＩＥＰＩＶＴＬＹＨＷＤＬＰＬＴ
ＬＱＥＥＹＧＧＷＫＮＡＴＭＩＤＬＦＮＤＹＡＴＹＣＦＱＴＦＧＤＲＶＫＹＷＩＴＩＨＮ
ＰＹＬＶＡＷＨＧＦＧＴＧＭＨＡＰＧＥＫＧＮＬＴＡＶＹＴＶＧＨＮＬＩＫＡＨＳＫＶＷ
ＨＮＹＤＫＮＦＲＰＨＱＫＧＷＬＳＩＴＬＧＳＨＷＩＥＰＮＲＴＤＮＭＥＤＶＩＮＣＱＨ
ＳＭＳＳＶＬＧＷＦＡＮＰＩＨＧＤＧＤＹＰＥＦＭＫＴＧＡＭＩＰＥＦＳＥＡＥＫＥＥＶ
ＲＧＴＡＤＦＦＡＦＳＦＧＰＮＮＦＲＰＳＮＴＶＶＫＭＧＱＮＶＳＬＮＬＲＱＶＬＮＷＩ
ＫＬＥＹＤＤＰＱＩＬＩＳＥＮＧＷＦＴＤＳＹＩＫＴＥＤＴＴＡＩＹＭＭＫＮＦＬＮＱＶ
ＬＱＡＩＫＦＤＥＩＲＶＦＧＹＴＡＷＴＬＬＤＧＦＥＷＱＤＡＹＴＴＲＲＧＬＦＹＶＤＦ
ＮＳＥＱＫＥＲＫＰＫＳＳＡＨＹＹＫＱＩＩＱＤＮＧＦＰＬＫＥＳＴＰＤＭＫＧＲＦＰ（配列番号４７０）

【０３８６】

マウス残基５０６Ｆ～１０４３Ｓ
ＦＰＬＫＥＳＴＰＤＭＫＧＲＦＰＣＤＦＳＷＧＶＴＥＳＶＬＫＰＥＦＴＶＳＳＰＱＦＴＤ
ＰＨＬＹＶＷＮＶＴＧＮＲＬＬＹＲＶＥＧＶＲＬＫＴＲＰＳＱＣＴＤＹＶＳＩＫＫＲＶＥ
ＭＬＡＫＭＫＶＴＨＹＱＦＡＬＤＷＴＳＩＬＰＴＧＮＬＳＫＶＮＲＱＶＬＲＹＹＲＣＶＶ
ＳＥＧＬＫＬＧＶＦＰＭＶＴＬＹＨＰＴＨＳＨＬＧＬＰＬＰＬＬＳＳＧＧＷＬＮＭＮＴＡ
ＫＡＦＱＤＹＡＥＬＣＦＲＥＬＧＤＬＶＫＬＷＩＴＩＮＥＰＮＲＬＳＤＭＹＮＲＴＳＮＤ
ＴＹＲＡＡＨＮＬＭＩＡＨＡＱＶＷＨＬＹＤＲＱＹＲＰＶＱＨＧＡＶＳＬＳＬＨＣＤＷＡ
ＥＰＡＮＰＦＶＤＳＨＷＫＡＡＥＲＦＬＱＦＥＩＡＷＦＡＤＰＬＦＫＴＧＤＹＰＳＶＭＫ
ＥＹＩＡＳＫＮＱＲＧＬＳＳＳＶＬＰＲＦＴＡＫＥＳＲＬＶＫＧＴＶＤＦＹＡＬＮＨＦＴ
ＴＲＦＶＩＨＫＱＬＮＴＮＲＳＶＡＤＲＤＶＱＦＬＱＤＩＴＲＬＳＳＰＳＲＬＡＶＴＰＷ
ＧＶＲＫＬＬＡＷＩＲＲＮＹＲＤＲＤＩＹＩＴＡＮＧＩＤＤＬＡＬＥＤＤＱＩＲＫＹＹＬ
ＥＫＹＶＱＥＡＬＫＡＹＬＩＤＫＶＫＩＫＧＹＹＡＦＫＬＴＥＥＫＳＫＰＲＦＧＦＦＴＳ
ＤＦＲＡＫＳＳＶＱＦＹＳＫＬＩＳＳＳＧＬＰＡＥＮＲＳＰＡＣＧＱＰＡＥＤＴＤＣＴＩ
ＣＳＦＬＶＥＫＫＰＬＩＦＦＧＣＣＦＩＳＴＬＡＶＬＬＳＩＴＶＦＨＨＱＫＲＲＫＦＱＫ
ＡＲＮＬＱＮＩＰＬＫＫＧＨＳＲＶＦＳ（配列番号４７１）

【０３８７】

マウス残基１Ｍ～１９３Ｌ
ＭＫＴＧＣＡＡＧＳＰＧＮＥＷＩＦＦＳＳＤＥＲＮＴＲＳＲＫＴＭＳＮＲＡＬＱＲＳＡＶ
ＬＳＡＦＶＬＬＲＡＶＴＧＦＳＧＤＧＫＡＩＷＤＫＫＱＹＶＳＰＶＮＰＳＱＬＦＬＹＤＴ
ＦＰＫＮＦＳＷＧＶＧＴＧＡＦＱＶＥＧＳＷＫＴＤＧＲＧＰＳＩＷＤＲＹＶＹＳＨＬＲＧ
ＶＮＧＴＤＲＳＴＤＳＹＩＦＬＥＫＤＬＬＡＬＤＦＬＧＶＳＦＹＱＦＳＩＳＷＰＲＬＦＰ
ＮＧＴＶＡＡＶＮＡＱＧＬＲＹＹＲＡＬＬＤＳＬＶＬＲＮＩＥＰＩＶＴＬ（配列番号４７
２）

【０３８８】

マウス残基８２Ｐ～３０２Ｓ
ＰＫＮＦＳＷＧＶＧＴＧＡＦＱＶＥＧＳＷＫＴＤＧＲＧＰＳＩＷＤＲＹＶＹＳＨＬＲＧＶ
ＮＧＴＤＲＳＴＤＳＹＩＦＬＥＫＤＬＬＡＬＤＦＬＧＶＳＦＹＱＦＳＩＳＷＰＲＬＦＰＮ
ＧＴＶＡＡＶＮＡＱＧＬＲＹＹＲＡＬＬＤＳＬＶＬＲＮＩＥＰＩＶＴＬＹＨＷＤＬＰＬＴ
ＬＱＥＥＹＧＧＷＫＮＡＴＭＩＤＬＦＮＤＹＡＴＹＣＦＱＴＦＧＤＲＶＫＹＷＩＴＩＨＮ
ＰＹＬＶＡＷＨＧＦＧＴＧＭＨＡＰＧＥＫＧＮＬＴＡＶＹＴＶＧＨＮＬＩＫＡＨＳＫＶＷ
ＨＮＹＤＫＮＦＲＰＨＱＫＧＷＬＳＩＴＬＧＳ（配列番号４７３）

【０３８９】

マウス残基１９４Ｙ～４１６Ｇ
ＹＨＷＤＬＰＬＴＬＱＥＥＹＧＧＷＫＮＡＴＭＩＤＬＦＮＤＹＡＴＹＣＦＱＴＦＧＤＲＶ
ＫＹＷＩＴＩＨＮＰＹＬＶＡＷＨＧＦＧＴＧＭＨＡＰＧＥＫＧＮＬＴＡＶＹＴＶＧＨＮＬ
ＩＫＡＨＳＫＶＷＨＮＹＤＫＮＦＲＰＨＱＫＧＷＬＳＩＴＬＧＳＨＷＩＥＰＮＲＴＤＮＭ
ＥＤＶＩＮＣＱＨＳＭＳＳＶＬＧＷＦＡＮＰＩＨＧＤＧＤＹＰＥＦＭＫＴＧＡＭＩＰＥＦ
ＳＥＡＥＫＥＥＶＲＧＴＡＤＦＦＡＦＳＦＧＰＮＮＦＲＰＳＮＴＶＶＫＭＧＱＮＶＳＬＮ
ＬＲＱＶＬＮＷＩＫＬＥＹＤＤＰＱＩＬＩＳＥＮＧ（配列番号４７４）

【０３９０】

マウス残基３０２Ｓ～５０６Ｆ
ＳＨＷＩＥＰＮＲＴＤＮＭＥＤＶＩＮＣＱＨＳＭＳＳＶＬＧＷＦＡＮＰＩＨＧＤＧＤＹＰ
ＥＦＭＫＴＧＡＭＩＰＥＦＳＥＡＥＫＥＥＶＲＧＴＡＤＦＦＡＦＳＦＧＰＮＮＦＲＰＳＮ
ＴＶＶＫＭＧＱＮＶＳＬＮＬＲＱＶＬＮＷＩＫＬＥＹＤＤＰＱＩＬＩＳＥＮＧＷＦＴＤＳ
ＹＩＫＴＥＤＴＴＡＩＹＭＭＫＮＦＬＮＱＶＬＱＡＩＫＦＤＥＩＲＶＦＧＹＴＡＷＴＬＬ
ＤＧＦＥＷＱＤＡＹＴＴＲＲＧＬＦＹＶＤＦＮＳＥＱＫＥＲＫＰＫＳＳＡＨＹＹＫＱＩＩ
ＱＤＮＧＦ（配列番号４７５）

【０３９１】

マウス残基４１６Ｇ～５１９Ｐ
ＧＷＦＴＤＳＹＩＫＴＥＤＴＴＡＩＹＭＭＫＮＦＬＮＱＶＬＱＡＩＫＦＤＥＩＲＶＦＧＹ

ＴＡＷＴＬＬＤＧＦＥＷＱＤＡＹＴＴＲＲＧＬＦＹＶＤＦＮＳＥＱＫＥＲＫＰＫＳＳＡＨＹＹＫＱＩＩＱＤＮＧＦＰＬＫＥＳＴＰＤＭＫＧＲＦ（配列番号４７６）

【０３９２】

マウス残基５０７Ｐ～６３２Ｇ

ＰＬＫＥＳＴＰＤＭＫＧＲＦＰＣＤＦＳＷＧＶＴＥＳＶＬＫＰＥＦＴＶＳＳＰＱＦＴＤＰＨＬＹＶＷＮＶＴＧＮＲＬＬＹＲＶＥＧＶＲＬＫＴＲＰＳＱＣＴＤＹＶＳＩＫＫＲＶＥＭＬＡＫＭＫＶＴＨＹＱＦＡＬＤＷＴＳＩＬＰＴＧＮＬＳＫＶＮＲＱＶＬＲＹＹＲＣＶＶＳＥＧＬＫＬＧ（配列番号４７７）

【０３９３】

マウス残基５２０Ｐ～７３５Ａ

ＰＣＤＦＳＷＧＶＴＥＳＶＬＫＰＥＦＴＶＳＳＰＱＦＴＤＰＨＬＹＶＷＮＶＴＧＮＲＬＬＹＲＶＥＧＶＲＬＫＴＲＰＳＱＣＴＤＹＶＳＩＫＫＲＶＥＭＬＡＫＭＫＶＴＨＹＱＦＡＬＤＷＴＳＩＬＰＴＧＮＬＳＫＶＮＲＱＶＬＲＹＹＲＣＶＶＳＥＧＬＫＬＧＶＦＰＭＶＴＬＹＨＰＴＨＳＨＬＧＬＰＬＰＬＬＳＳＧＧＷＬＮＭＮＴＡＫＡＦＱＤＹＡＥＬＣＦＲＥＬＧＤＬＶＫＬＷＩＴＩＮＥＰＮＲＬＳＤＭＹＮＲＴＳＮＤＴＹＲＡＡＨＮＬＭＩＡＨＡＱＶＷＨＬＹＤＲＱＹＲＰＶＱＨＧＡ（配列番号４７８）

【０３９４】

マウス残基６３２Ｇ～８４９Ｑ

ＧＶＦＰＭＶＴＬＹＨＰＴＨＳＨＬＧＬＰＬＰＬＬＳＳＧＧＷＬＮＭＮＴＡＫＡＦＱＤＹＡＥＬＣＦＲＥＬＧＤＬＶＫＬＷＩＴＩＮＥＰＮＲＬＳＤＭＹＮＲＴＳＮＤＴＹＲＡＡＨＮＬＭＩＡＨＡＱＶＷＨＬＹＤＲＱＹＲＰＶＱＨＧＡＶＳＬＳＬＨＣＤＷＡＥＰＡＮＰＦＶＤＳＨＷＫＡＡＥＲＦＬＱＦＥＩＡＷＦＡＤＰＬＦＫＴＧＤＹＰＳＶＭＫＥＹＩＡＳＫＮＱＲＧＬＳＳＳＶＬＰＲＦＴＡＫＥＳＲＬＶＫＧＴＶＤＦＹＡＬＮＨＦＴＴＲＦＶＩＨＫＱＬＮＴＮＲＳＶＡＤＲＤＶＱＦＬＱ（配列番号４７９）

【０３９５】

マウス残基７３５Ａ～９６３Ｓ

ＡＶＳＬＳＬＨＣＤＷＡＥＰＡＮＰＦＶＤＳＨＷＫＡＡＥＲＦＬＱＦＥＩＡＷＦＡＤＰＬＦＫＴＧＤＹＰＳＶＭＫＥＹＩＡＳＫＮＱＲＧＬＳＳＳＶＬＰＲＦＴＡＫＥＳＲＬＶＫＧＴＶＤＦＹＡＬＮＨＦＴＴＲＦＶＩＨＫＱＬＮＴＮＲＳＶＡＤＲＤＶＱＦＬＱＤＩＴＲＬＳＳＰＳＲＬＡＶＴＰＷＧＶＲＫＬＬＡＷＩＲＲＮＹＲＤＲＤＩＹＩＴＡＮＧＩＤＤＬＡＬＥＤＤＱＩＲＫＹＹＬＥＫＹＶＱＥＡＬＫＡＹＬＩＤＫＶＫＩＫＧＹＹＡＦＫＬＴＥＥＫＳＫＰＲＦＧＦＦＴＳＤＦＲＡＫＳＳＶＱＦＹＳＫＬＩＳＳＳ（配列番号４８０）

【０３９６】

マウス残基１Ｍ～８１Ｆ

ＭＫＴＧＣＡＡＧＳＰＧＮＥＷＩＦＦＳＳＤＥＲＮＴＲＳＲＫＴＭＳＮＲＡＬＱＲＳＡＶＬＳＡＦＶＬＬＲＡＶＴＧＦＳＧＤＧＫＡＩＷＤＫＫＱＹＶＳＰＶＮＰＳＱＬＦＬＹＤＴＦ（配列番号４８１）

【０３９７】

マウス残基８２Ｐ～１９３Ｌ

ＰＫＮＦＳＷＧＶＧＴＧＡＦＱＶＥＧＳＷＫＴＤＧＲＧＰＳＩＷＤＲＹＶＹＳＨＬＲＧＶＮＧＴＤＲＳＴＤＳＹＩＦＬＥＫＤＬＬＡＬＤＦＬＧＶＳＦＹＱＦＳＩＳＷＰＲＬＦＰＮＧＴＶＡＡＶＮＡＱＧＬＲＹＹＲＡＬＬＤＳＬＶＬＲＮＩＥＰＩＶＴＬ（配列番号４８２）

【０３９８】

マウスβ‐クロトー配列を用いて作製されたキメラは、以下の成分を含んでいた：

【０３９９】

【表１４】

コンストラクト識別名	コンストラクト配列番号	Ｎ－末端ヒトβ－クロトー残基	マウスβ－クロトー残基	Ｃ－末端ヒトβ－クロトー残基ｓ
ｈｕベータ＿クロトー（１－８１，５２３－１０４４）（ｍｕベータクロトー　８２－５２０）		１－８１	８２－５２０	５２３－１０４４
ｈｕベータ＿クロトー（１－５０７）（ｍｕベータクロトー　５０６Ｆ－１０４５Ｓ）		１－５０７	５０６－１０４３	
ｈｕベータ＿クロトー（１９４－１０４４）（ｍｕベータクロトー１－Ｌ１９３）			１－１９３	１９４－１０４４
ｈｕベータ＿クロトー（１－８１，３０３－１０４４）（ｍｕベータクロトー　８２Ｐ－３０２Ｓ）		１－８１	８２－３０２	３０３－１０４４
ｈｕベータ＿クロトー（１－１９３，４１９－１０４４）（ｍｕベータクロトー　Ｙ１９４－４１６Ｇ）		１－１９３	１９４－４１６	４１９－１０４４
ｈｕベータ＿クロトー（１－３０１，５０９－１０４４）（ｍｕベータクロトー　Ｓ３０２－Ｆ５０６）		１－３０１	３０２－５０６	５０９－１０４４
ｈｕベータ＿クロトー（１－４１７，５２２		１－４１７	４１６－５１９	５２２－１０４４

コンストラクト識別名	コンストラクト配列番号	Ｎ－末端ヒトβ－クロトー残基	マウスβ－クロトー残基	Ｃ－末端ヒトβ－クロトー残基ｓ
－１０４４）（ｍｕベータクロトー　Ｇ４１６－Ｆ５１９）				
ｈｕベータ＿クロトー（１－５０７，６３５－１０４４）（ｍｕベータクロトー　Ｆ０６－Ｇ６３２）		１－５０８	５０７－６３２	６３５－１０４４
ｈｕベータ＿クロトー（１－５２１，７３８－１０４４）（ｍｕベータクロトー　５２０Ｐ－７３５Ａ）		１－５２１	５２０－７３５	７３８－１０４４
ｈｕベータ＿クロトー（１－６３３，８５２－１０４４）（ｍｕベータクロトー　６３２Ｇ－８４９Ｑ）		１－６３３	６３２－８４９	８５２－１０４４
ｈｕベータ＿クロトー（１－７３６，９６７－１０４４）（ｍｕベータクロトー　７３５Ａ－９６３Ｓ）		１－７３６	７３５－９６３	９６７－１０４４
ｈｕベータ＿クロトー（８２－１０４４)(ｍｕベータクロトー　１－８１Ｆ）			１－８１	８２－１０４４
ｈｕベータ＿クロトー（１－８１，１９４－１０４４）（ｍｕベータクロトー　８２Ｐ－		１－８１	８２－１９３	１９４－１０４４

コンストラクト識別名	コンストラクト配列番号	Ｎ－末端ヒトβ－クロトー残基	マウスβ－クロトー残基	Ｃ－末端ヒトβ－クロトー残基ｓ
１９３Ｌ）				

【０４００】
作製されたキメラは、以下のアミノ酸配列を含んでいた：
【０４０１】
（ｉ）ｈｕベータ＿クロトー（１－８１，５２３－１０４４）（ｍｕベータクロトー　８２－５２０）
MKPGCAAGSPGNEWIFFSTDEITTRYRNTMSNGGLQRSVI
LSALILLRAVTGFSGDGRAIWSKNPNFTPVNESQLFLYDT
FPKNFSWGVGTGAFQVEGSWKTDGRGPSIWDRYVYSHLRG
VNGTDRSTDSYIFLEKDLLALDFLGVSFYQFSISWPRLFP
NGTVAAVNAQGLRYYRALLDSLVLRNIEPIVTLYHWDLPL
TLQEEYGGWKNATMIDLFNDYATYCFQTFGDRVKYWITIH
NPYLVAWHGFGTGMHAPGEKGNLTAVYTVGHNLIKAHSKV
WHNYDKNFRPHQKGWLSITLGSHWIEPNRTDNMEDVINCQ
HSMSSVLGWFANPIHGDGDYPEFMKTGAMIPEFSEAEKEE
VRGTADFFAFSFGPNNFRPSNTVVKMGQNVSLNLRQVLNW
IKLEYDDPQILISENGWFTDSYIKTEDTTAIYMMKNFLNQ
VLQAIKFDEIRVFGYTAWTLLDGFEWQDAYTTRRGLFYVD
FNSEQKERKPKSSAHYYKQIIQDNGFPLKESTPDMKGRFP
CDFSWGVTESVLKPESVASSPQFSDPHLYVWNATGNRLLH
RVEGVRLKTRPAQCTDFVNIKKQLEMLARMKVTHYRFALD
WASVLPTGNLSAVNRQALRYYRCVVSEGLKLGISAMVTLY
YPTHAHLGLPEPLLHADGWLNPSTAEAFQAYAGLCFQELG
DLVKLWITINEPNRLSDIYNRSGNDTYGAAHNLLVAHALA
WRLYDQQFRPSQRGAVSLSLHADWAEPANPYADSHWRAAE
RFLQFEIAWFAEPLFKTGDYPAAMREYIASKHRRGLSSSA
LPRLTEAERRLLKGTVDFCALNHFTTRFVMHEQLAGSRYD
SDRDIQFLQDITRLSSPTRLAVIPWGVRKLLRWVRRNYGD
MDIYITASGIDDQALEDDRLRKYYLGKYLQEVLKAYLIDK
VRIKGYYAFKLAEEKSKPRFGFFTSDFKAKSSIQFYNKVI
SSRGFPFENSSSRCSQTQENTECTVCLFLVQKKPLIFLGC
CFFSTLVLLLSIAIFQRQKRRKFWKAKNLQHIPLKKGKRV
VS（配列番号４５５）
【０４０２】
（ｉｉ）ｈｕベータ＿クロトー（１－５０７）（ｍｕベータクロトー　５０６Ｆ－１０４５Ｓ）
MKPGCAAGSPGNEWIFFSTDEITTRYRNTMSNGGLQRSVI
LSALILLRAVTGFSGDGRAIWSKNPNFTPVNESQLFLYDT
FPKNFFWGIGTGALQVEGSWKKDGKGPSIWDHFIHTHLKN
VSSTNGSSDSYIFLEKDLSALDFIGVSFYQFSISWPRLFP
DGIVTVANAKGLQYYSTLLDALVLRNIEPIVTLYHWDLPL
ALQEKYGGWKNDTIIDIFNDYATYCFQMFGDRVKYWITIH
NPYLVAWHGYGTGMHAPGEKGNLAAVYTVGHNLIKAHSKV
WHNYNTHFRPHQKGWLSITLGSHWIEPNRSENTMDIFKCQ

Q S M V S V L G W F A N P I H G D G D Y P E G M R K K L F S V L P I F S E A E K
H E M R G T A D F F A F S F G P N N F K P L N T M A K M G Q N V S L N L R E A L
N W I K L E Y N N P R I L I A E N G W F T D S R V K T E D T T A I Y M M K N F L
S Q V L Q A I R L D E I R V F G Y T A W S L L D G F E W Q D A Y T I R R G L F Y
V D F N S K Q K E R K P K S S A H Y Y K Q I I R E N G F P L K E S T P D M K G R
F P C D F S W G V T E S V L K P E F T V S S P Q F T D P H L Y V W N V T G N R L
L Y R V E G V R L K T R P S Q C T D Y V S I K K R V E M L A K M K V T H Y Q F A
L D W T S I L P T G N L S K V N R Q V L R Y Y R C V V S E G L K L G V F P M V T
L Y H P T H S H L G L P L P L L S S G G W L N M N T A K A F Q D Y A E L C F R E
L G D L V K L W I T I N E P N R L S D M Y N R T S N D T Y R A A H N L M I A H A
Q V W H L Y D R Q Y R P V Q H G A V S L S L H C D W A E P A N P F V D S H W K A
A E R F L Q F E I A W F A D P L F K T G D Y P S V M K E Y I A S K N Q R G L S S
S V L P R F T A K E S R L V K G T V D F Y A L N H F T T R F V I H K Q L N T N R
S V A D R D V Q F L Q D I T R L S S P S R L A V T P W G V R K L L A W I R R N Y
R D R D I Y I T A N G I D D L A L E D D Q I R K Y Y L E K Y V Q E A L K A Y L I
D K V K I K G Y Y A F K L T E E K S K P R F G F F T S D F R A K S S V Q F Y S K
L I S S S G L P A E N R S P A C G Q P A E D T D C T I C S F L V E K K P L I F F
G C C F I S T L A V L L S I T V F H H Q K R R K F Q K A R N L Q N I P L K K G H
S R V F S（配列番号４５６）

【０４０３】

（ｉｉｉ）ｈｕベータ＿クロトー（１９４－１０４４）（ｍｕベータクロトー　１－Ｌ１９３）

M K T G C A A G S P G N E W I F F S S D E R N T R S R K T M S N R A L Q R S A V
L S A F V L L R A V T G F S G D G K A I W D K K Q Y V S P V N P S Q L F L Y D T
F P K N F S W G V G T G A F Q V E G S W K T D G R G P S I W D R Y V Y S H L R G
V N G T D R S T D S Y I F L E K D L L A L D F L G V S F Y Q F S I S W P R L F P
N G T V A A V N A Q G L R Y Y R A L L D S L V L R N I E P I V T L Y H W D L P L
A L Q E K Y G G W K N D T I I D I F N D Y A T Y C F Q M F G D R V K Y W I T I H
N P Y L V A W H G Y G T G M H A P G E K G N L A A V Y T V G H N L I K A H S K V
W H N Y N T H F R P H Q K G W L S I T L G S H W I E P N R S E N T M D I F K C Q
Q S M V S V L G W F A N P I H G D G D Y P E G M R K K L F S V L P I F S E A E K
H E M R G T A D F F A F S F G P N N F K P L N T M A K M G Q N V S L N L R E A L
N W I K L E Y N N P R I L I A E N G W F T D S R V K T E D T T A I Y M M K N F L
S Q V L Q A I R L D E I R V F G Y T A W S L L D G F E W Q D A Y T I R R G L F Y
V D F N S K Q K E R K P K S S A H Y Y K Q I I R E N G F S L K E S T P D V Q G Q
F P C D F S W G V T E S V L K P E S V A S S P Q F S D P H L Y V W N A T G N R L
L H R V E G V R L K T R P A Q C T D F V N I K K Q L E M L A R M K V T H Y R F A
L D W A S V L P T G N L S A V N R Q A L R Y Y R C V V S E G L K L G I S A M V T
L Y Y P T H A H L G L P E P L L H A D G W L N P S T A E A F Q A Y A G L C F Q E
L G D L V K L W I T I N E P N R L S D I Y N R S G N D T Y G A A H N L L V A H A
L A W R L Y D Q Q F R P S Q R G A V S L S L H A D W A E P A N P Y A D S H W R A
A E R F L Q F E I A W F A E P L F K T G D Y P A A M R E Y I A S K H R R G L S S
S A L P R L T E A E R R L L K G T V D F C A L N H F T T R F V M H E Q L A G S R
Y D S D R D I Q F L Q D I T R L S S P T R L A V I P W G V R K L L R W V R R N Y
G D M D I Y I T A S G I D D Q A L E D D R L R K Y Y L G K Y L Q E V L K A Y L I
D K V R I K G Y Y A F K L A E E K S K P R F G F F T S D F K A K S S I Q F Y N K
V I S S R G F P F E N S S S R C S Q T Q E N T E C T V C L F L V Q K K P L I F L
G C C F F S T L V L L L S I A I F Q R Q K R R K F W K A K N L Q H I P L K K G K
R V V S（配列番号４５７）

【０４０４】

（ｉｖ）ｈｕベータ＿クロトー（１－８１，３０３－１０４４）（ｍｕベータクロトー８２Ｐ－３０２Ｓ）

ＭＫＰＧＣＡＡＧＳＰＧＮＥＷＩＦＦＳＴＤＥＩＴＴＲＹＲＮＴＭＳＮＧＧＬＱＲＳＶＩ
ＬＳＡＬＩＬＬＲＡＶＴＧＦＳＧＤＧＲＡＩＷＳＫＮＰＮＦＴＰＶＮＥＳＱＬＦＬＹＤＴ
ＦＰＫＮＦＳＷＧＶＧＴＧＡＦＱＶＥＧＳＷＫＴＤＧＲＧＰＳＩＷＤＲＹＶＹＳＨＬＲＧ
ＶＮＧＴＤＲＳＴＤＳＹＩＦＬＥＫＤＬＬＡＬＤＦＬＧＶＳＦＹＱＦＳＩＳＷＰＲＬＦＰ
ＮＧＴＶＡＡＶＮＡＱＧＬＲＹＹＲＡＬＬＤＳＬＶＬＲＮＩＥＰＩＶＴＬＹＨＷＤＬＰＬ
ＴＬＱＥＥＹＧＧＷＫＮＡＴＭＩＤＬＦＮＤＹＡＴＹＣＦＱＴＦＧＤＲＶＫＹＷＩＴＩＨ
ＮＰＹＬＶＡＷＨＧＦＧＴＧＭＨＡＰＧＥＫＧＮＬＴＡＶＹＴＶＧＨＮＬＩＫＡＨＳＫＶ
ＷＨＮＹＤＫＮＦＲＰＨＱＫＧＷＬＳＩＴＬＧＳＨＷＩＥＰＮＲＳＥＮＴＭＤＩＦＫＣＱ
ＱＳＭＶＳＶＬＧＷＦＡＮＰＩＨＧＤＧＤＹＰＥＧＭＲＫＫＬＦＳＶＬＰＩＦＳＥＡＥＫ
ＨＥＭＲＧＴＡＤＦＦＡＦＳＦＧＰＮＮＦＫＰＬＮＴＭＡＫＭＧＱＮＶＳＬＮＬＲＥＡＬ
ＮＷＩＫＬＥＹＮＮＰＲＩＬＩＡＥＮＧＷＦＴＤＳＲＶＫＴＥＤＴＴＡＩＹＭＭＫＮＦＬ
ＳＱＶＬＱＡＩＲＬＤＥＩＲＶＦＧＹＴＡＷＳＬＬＤＧＦＥＷＱＤＡＹＴＩＲＲＧＬＦＹ
ＶＤＦＮＳＫＱＫＥＲＫＰＫＳＳＡＨＹＹＫＱＩＩＲＥＮＧＦＳＬＫＥＳＴＰＤＶＱＧＱ
ＦＰＣＤＦＳＷＧＶＴＥＳＶＬＫＰＥＳＶＡＳＳＰＱＦＳＤＰＨＬＹＶＷＮＡＴＧＮＲＬ
ＬＨＲＶＥＧＶＲＬＫＴＲＰＡＱＣＴＤＦＶＮＩＫＫＱＬＥＭＬＡＲＭＫＶＴＨＹＲＦＡ
ＬＤＷＡＳＶＬＰＴＧＮＬＳＡＶＮＲＱＡＬＲＹＹＲＣＶＶＳＥＧＬＫＬＧＩＳＡＭＶＴ
ＬＹＹＰＴＨＡＨＬＧＬＰＥＰＬＬＨＡＤＧＷＬＮＰＳＴＡＥＡＦＱＡＹＡＧＬＣＦＱＥ
ＬＧＤＬＶＫＬＷＩＴＩＮＥＰＮＲＬＳＤＩＹＮＲＳＧＮＤＴＹＧＡＡＨＮＬＬＶＡＨＡ
ＬＡＷＲＬＹＤＱＱＦＲＰＳＱＲＧＡＶＳＬＳＬＨＡＤＷＡＥＰＡＮＰＹＡＤＳＨＷＲＡ
ＡＥＲＦＬＱＦＥＩＡＷＦＡＥＰＬＦＫＴＧＤＹＰＡＡＭＲＥＹＩＡＳＫＨＲＲＧＬＳＳ
ＳＡＬＰＲＬＴＥＡＥＲＲＬＬＫＧＴＶＤＦＣＡＬＮＨＦＴＴＲＦＶＭＨＥＱＬＡＧＳＲ
ＹＤＳＤＲＤＩＱＦＬＱＤＩＴＲＬＳＳＰＴＲＬＡＶＩＰＷＧＶＲＫＬＬＲＷＶＲＲＮＹ
ＧＤＭＤＩＹＩＴＡＳＧＩＤＤＱＡＬＥＤＤＲＬＲＫＹＹＬＧＫＹＬＱＥＶＬＫＡＹＬＩ
ＤＫＶＲＩＫＧＹＹＡＦＫＬＡＥＥＫＳＫＰＲＦＧＦＦＴＳＤＦＫＡＫＳＳＩＱＦＹＮＫ
ＶＩＳＳＲＧＦＰＦＥＮＳＳＳＲＣＳＱＴＱＥＮＴＥＣＴＶＣＬＦＬＶＱＫＫＰＬＩＦＬ
ＧＣＣＦＦＳＴＬＶＬＬＬＳＩＡＩＦＱＲＱＫＲＲＫＦＷＫＡＫＮＬＱＨＩＰＬＫＫＧＫ
ＲＶＶＳ（配列番号４５８）

【０４０５】

（ｖ）ｈｕベータ＿クロトー（１－１９３，４１９－１０４４）（ｍｕベータクロトーＹ１９４－４１６Ｇ）

ＭＫＰＧＣＡＡＧＳＰＧＮＥＷＩＦＦＳＴＤＥＩＴＴＲＹＲＮＴＭＳＮＧＧＬＱＲＳＶＩ
ＬＳＡＬＩＬＬＲＡＶＴＧＦＳＧＤＧＲＡＩＷＳＫＮＰＮＦＴＰＶＮＥＳＱＬＦＬＹＤＴ
ＦＰＫＮＦＦＷＧＩＧＴＧＡＬＱＶＥＧＳＷＫＫＤＧＫＧＰＳＩＷＤＨＦＩＨＴＨＬＫＮ
ＶＳＳＴＮＧＳＳＤＳＹＩＦＬＥＫＤＬＳＡＬＤＦＩＧＶＳＦＹＱＦＳＩＳＷＰＲＬＦＰ
ＤＧＩＶＴＶＡＮＡＫＧＬＱＹＹＳＴＬＬＤＡＬＶＬＲＮＩＥＰＩＶＴＬＹＨＷＤＬＰＬ
ＴＬＱＥＥＹＧＧＷＫＮＡＴＭＩＤＬＦＮＤＹＡＴＹＣＦＱＴＦＧＤＲＶＫＹＷＩＴＩＨ
ＮＰＹＬＶＡＷＨＧＦＧＴＧＭＨＡＰＧＥＫＧＮＬＴＡＶＹＴＶＧＨＮＬＩＫＡＨＳＫＶ
ＷＨＮＹＤＫＮＦＲＰＨＱＫＧＷＬＳＩＴＬＧＳＨＷＩＥＰＮＲＴＤＮＭＥＤＶＩＮＣＱ
ＨＳＭＳＳＶＬＧＷＦＡＮＰＩＨＧＤＧＤＹＰＥＦＭＫＴＧＡＭＩＰＥＦＳＥＡＥＫＥＥ
ＶＲＧＴＡＤＦＦＡＦＳＦＧＰＮＮＦＲＰＳＮＴＶＶＫＭＧＱＮＶＳＬＮＬＲＱＶＬＮＷ
ＩＫＬＥＹＤＤＰＱＩＬＩＳＥＮＧＷＦＴＤＳＲＶＫＴＥＤＴＴＡＩＹＭＭＫＮＦＬＳＱ
ＶＬＱＡＩＲＬＤＥＩＲＶＦＧＹＴＡＷＳＬＬＤＧＦＥＷＱＤＡＹＴＩＲＲＧＬＦＹＶＤ
ＦＮＳＫＱＫＥＲＫＰＫＳＳＡＨＹＹＫＱＩＩＲＥＮＧＦＳＬＫＥＳＴＰＤＶＱＧＱＦＰ
ＣＤＦＳＷＧＶＴＥＳＶＬＫＰＥＳＶＡＳＳＰＱＦＳＤＰＨＬＹＶＷＮＡＴＧＮＲＬＬＨ
ＲＶＥＧＶＲＬＫＴＲＰＡＱＣＴＤＦＶＮＩＫＫＱＬＥＭＬＡＲＭＫＶＴＨＹＲＦＡＬＤ
ＷＡＳＶＬＰＴＧＮＬＳＡＶＮＲＱＡＬＲＹＹＲＣＶＶＳＥＧＬＫＬＧＩＳＡＭＶＴＬＹ
ＹＰＴＨＡＨＬＧＬＰＥＰＬＬＨＡＤＧＷＬＮＰＳＴＡＥＡＦＱＡＹＡＧＬＣＦＱＥＬＧ
ＤＬＶＫＬＷＩＴＩＮＥＰＮＲＬＳＤＩＹＮＲＳＧＮＤＴＹＧＡＡＨＮＬＬＶＡＨＡＬＡ

WRLYDQQFRPSQRGAVSLSLHADWAEPANPYADSHWRAAE
RFLQFEIAWFAEPLFKTGDYPAAMREYIASKHRRGLSSSA
LPRLTEAERRLLKGTVDFCALNHFTTRFVMHEQLAGSRYD
SDRDIQFLQDITRLSSPTRLAVIPWGVRKLLRWVRRNYGD
MDIYITASGIDDQALEDDRLRKYYLGKYLQEVLKAYLIDK
VRIKGYYAFKLAEEKSKPRFGFFTSDFKAKSSIQFYNKVI
SSRGFPFENSSSRCSQTQENTECTVCLFLVQKKPLIFLGC
CFFSTLVLLLSIAIFQRQKRRKFWKAKNLQHIPLKKGKRV
VS（配列番号４５９）

【０４０６】

（ｖｉ）ｈｕベータ＿クロトー（１－３０１，５０９－１０４４）（ｍｕベータクロトー　Ｓ３０２－Ｆ５０６）

MKPGCAAGSPGNEWIFFSTDEITTRYRNTMSNGGLQRSVI
LSALILLRAVTGFSGDGRAIWSKNPNFTPVNESQLFLYDT
FPKNFFWGIGTGALQVEGSWKKDGKGPSIWDHFIHTHLKN
VSSTNGSSDSYIFLEKDLSALDFIGVSFYQFSISWPRLFP
DGIVTVANAKGLQYYSTLLDALVLRNIEPIVTLYHWDLPL
ALQEKYGGWKNDTIIDIFNDYATYCFQMFGDRVKYWITIH
NPYLVAWHGYGTGMHAPGEKGNLAAVYTVGHNLIKAHSKV
WHNYNTHFRPHQKGWLSITLGSHWIEPNRTDNMEDVINCQ
HSMSSVLGWFANPIHGDGDYPEFMKTGAMIPEFSEAEKEE
VRGTADFFAFSFGPNNFRPSNTVVKMGQNVSLNLRQVLNW
IKLEYDDPQILISENGWFTDSYIKTEDTTAIYMMKNFLNQ
VLQAIKFDEIRVFGYTAWTLLDGFEWQDAYTTRRGLFYVD
FNSEQKERKPKSSAHYYKQIIQDNGFSLKESTPDVQGQFP
CDFSWGVTESVLKPESVASSPQFSDPHLYVWNATGNRLLH
RVEGVRLKTRPAQCTDFVNIKKQLEMLARMKVTHYRFALD
WASVLPTGNLSAVNRQALRYYRCVVSEGLKLGISAMVTLY
YPTHAHLGLPEPLLHADGWLNPSTAEAFQAYAGLCFQELG
DLVKLWITINEPNRLSDIYNRSGNDTYGAAHNLLVAHALA
WRLYDQQFRPSQRGAVSLSLHADWAEPANPYADSHWRAAE
RFLQFEIAWFAEPLFKTGDYPAAMREYIASKHRRGLSSSA
LPRLTEAERRLLKGTVDFCALNHFTTRFVMHEQLAGSRYD
SDRDIQFLQDITRLSSPTRLAVIPWGVRKLLRWVRRNYGD
MDIYITASGIDDQALEDDRLRKYYLGKYLQEVLKAYLIDK
VRIKGYYAFKLAEEKSKPRFGFFTSDFKAKSSIQFYNKVI
SSRGFPFENSSSRCSQTQENTECTVCLFLVQKKPLIFLGC
CFFSTLVLLLSIAIFQRQKRRKFWKAKNLQHIPLKKGKRV
VS（配列番号４６０）

【０４０７】

（ｖｉｉ）ｈｕベータ＿クロトー（１－４１７，５２２－１０４４）（ｍｕベータクロトー　Ｇ４１６－Ｆ５１９）

MKPGCAAGSPGNEWIFFSTDEITTRYRNTMSNGGLQRSVI
LSALILLRAVTGFSGDGRAIWSKNPNFTPVNESQLFLYDT
FPKNFFWGIGTGALQVEGSWKKDGKGPSIWDHFIHTHLKN
VSSTNGSSDSYIFLEKDLSALDFIGVSFYQFSISWPRLFP
DGIVTVANAKGLQYYSTLLDALVLRNIEPIVTLYHWDLPL
ALQEKYGGWKNDTIIDIFNDYATYCFQMFGDRVKYWITIH
NPYLVAWHGYGTGMHAPGEKGNLAAVYTVGHNLIKAHSKV
WHNYNTHFRPHQKGWLSITLGSHWIEPNRSENTMDIFKCQ

ＱＳＭＶＳＶＬＧＷＦＡＮＰＩＨＧＤＧＤＹＰＥＧＭＲＫＫＬＦＳＶＬＰＩＦＳＥＡＥＫ
ＨＥＭＲＧＴＡＤＦＦＡＦＳＦＧＰＮＮＦＫＰＬＮＴＭＡＫＭＧＱＮＶＳＬＮＬＲＥＡＬ
ＮＷＩＫＬＥＹＮＮＰＲＩＬＩＡＥＮＧＷＦＴＤＳＹＩＫＴＥＤＴＴＡＩＹＭＭＫＮＦＬ
ＮＱＶＬＱＡＩＫＦＤＥＩＲＶＦＧＹＴＡＷＴＬＬＤＧＦＥＷＱＤＡＹＴＴＲＲＧＬＦＹ
ＶＤＦＮＳＥＱＫＥＲＫＰＫＳＳＡＨＹＹＫＱＩＩＱＤＮＧＦＰＬＫＥＳＴＰＤＭＫＧＲ
ＦＰＣＤＦＳＷＧＶＴＥＳＶＬＫＰＥＳＶＡＳＳＰＱＦＳＤＰＨＬＹＶＷＮＡＴＧＮＲＬ
ＬＨＲＶＥＧＶＲＬＫＴＲＰＡＱＣＴＤＦＶＮＩＫＫＱＬＥＭＬＡＲＭＫＶＴＨＹＲＦＡ
ＬＤＷＡＳＶＬＰＴＧＮＬＳＡＶＮＲＱＡＬＲＹＹＲＣＶＶＳＥＧＬＫＬＧＩＳＡＭＶＴ
ＬＹＹＰＴＨＡＨＬＧＬＰＥＰＬＬＨＡＤＧＷＬＮＰＳＴＡＥＡＦＱＡＹＡＧＬＣＦＱＥ
ＬＧＤＬＶＫＬＷＩＴＩＮＥＰＮＲＬＳＤＩＹＮＲＳＧＮＤＴＹＧＡＡＨＮＬＬＶＡＨＡ
ＬＡＷＲＬＹＤＱＱＦＲＰＳＱＲＧＡＶＳＬＳＬＨＡＤＷＡＥＰＡＮＰＹＡＤＳＨＷＲＡ
ＡＥＲＦＬＱＦＥＩＡＷＦＡＥＰＬＦＫＴＧＤＹＰＡＡＭＲＥＹＩＡＳＫＨＲＲＧＬＳＳ
ＳＡＬＰＲＬＴＥＡＥＲＲＬＬＫＧＴＶＤＦＣＡＬＮＨＦＴＴＲＦＶＭＨＥＱＬＡＧＳＲ
ＹＤＳＤＲＤＩＱＦＬＱＤＩＴＲＬＳＳＰＴＲＬＡＶＩＰＷＧＶＲＫＬＬＲＷＶＲＲＮＹ
ＧＤＭＤＩＹＩＴＡＳＧＩＤＤＱＡＬＥＤＤＲＬＲＫＹＹＬＧＫＹＬＱＥＶＬＫＡＹＬＩ
ＤＫＶＲＩＫＧＹＹＡＦＫＬＡＥＥＫＳＫＰＲＦＧＦＦＴＳＤＦＫＡＫＳＳＩＱＦＹＮＫ
ＶＩＳＳＲＧＦＰＦＥＮＳＳＳＲＣＳＱＴＱＥＮＴＥＣＴＶＣＬＦＬＶＱＫＫＰＬＩＦＬ
ＧＣＣＦＦＳＴＬＶＬＬＬＳＩＡＩＦＱＲＱＫＲＲＫＦＷＫＡＫＮＬＱＨＩＰＬＫＫＧＫ
ＲＶＶＳ（配列番号４６１）

【０４０８】

（ｖｉｉｉ）ｈｕベータ＿クロトー（１－５０７，６３５－１０４４）（ｍｕベータクロトー　Ｆ０６－Ｇ６３２）

ＭＫＰＧＣＡＡＧＳＰＧＮＥＷＩＦＦＳＴＤＥＩＴＴＲＹＲＮＴＭＳＮＧＧＬＱＲＳＶＩ
ＬＳＡＬＩＬＬＲＡＶＴＧＦＳＧＤＧＲＡＩＷＳＫＮＰＮＦＴＰＶＮＥＳＱＬＦＬＹＤＴ
ＦＰＫＮＦＦＷＧＩＧＴＧＡＬＱＶＥＧＳＷＫＫＤＧＫＧＰＳＩＷＤＨＦＩＨＴＨＬＫＮ
ＶＳＳＴＮＧＳＳＤＳＹＩＦＬＥＫＤＬＳＡＬＤＦＩＧＶＳＦＹＱＦＳＩＳＷＰＲＬＦＰ
ＤＧＩＶＴＶＡＮＡＫＧＬＱＹＹＳＴＬＬＤＡＬＶＬＲＮＩＥＰＩＶＴＬＹＨＷＤＬＰＬ
ＡＬＱＥＫＹＧＧＷＫＮＤＴＩＩＤＩＦＮＤＹＡＴＹＣＦＱＭＦＧＤＲＶＫＹＷＩＴＩＨ
ＮＰＹＬＶＡＷＨＧＹＧＴＧＭＨＡＰＧＥＫＧＮＬＡＡＶＹＴＶＧＨＮＬＩＫＡＨＳＫＶ
ＷＨＮＹＮＴＨＦＲＰＨＱＫＧＷＬＳＩＴＬＧＳＨＷＩＥＰＮＲＳＥＮＴＭＤＩＦＫＣＱ
ＱＳＭＶＳＶＬＧＷＦＡＮＰＩＨＧＤＧＤＹＰＥＧＭＲＫＫＬＦＳＶＬＰＩＦＳＥＡＥＫ
ＨＥＭＲＧＴＡＤＦＦＡＦＳＦＧＰＮＮＦＫＰＬＮＴＭＡＫＭＧＱＮＶＳＬＮＬＲＥＡＬ
ＮＷＩＫＬＥＹＮＮＰＲＩＬＩＡＥＮＧＷＦＴＤＳＲＶＫＴＥＤＴＴＡＩＹＭＭＫＮＦＬ
ＳＱＶＬＱＡＩＲＬＤＥＩＲＶＦＧＹＴＡＷＳＬＬＤＧＦＥＷＱＤＡＹＴＩＲＲＧＬＦＹ
ＶＤＦＮＳＫＱＫＥＲＫＰＫＳＳＡＨＹＹＫＱＩＩＲＥＮＧＦＰＬＫＥＳＴＰＤＭＫＧＲ
ＦＰＣＤＦＳＷＧＶＴＥＳＶＬＫＰＥＦＴＶＳＳＰＱＦＴＤＰＨＬＹＶＷＮＶＴＧＮＲＬ
ＬＹＲＶＥＧＶＲＬＫＴＲＰＳＱＣＴＤＹＶＳＩＫＫＲＶＥＭＬＡＫＭＫＶＴＨＹＱＦＡ
ＬＤＷＴＳＩＬＰＴＧＮＬＳＫＶＮＲＱＶＬＲＹＹＲＣＶＶＳＥＧＬＫＬＧＩＳＡＭＶＴ
ＬＹＹＰＴＨＡＨＬＧＬＰＥＰＬＬＨＡＤＧＷＬＮＰＳＴＡＥＡＦＱＡＹＡＧＬＣＦＱＥ
ＬＧＤＬＶＫＬＷＩＴＩＮＥＰＮＲＬＳＤＩＹＮＲＳＧＮＤＴＹＧＡＡＨＮＬＬＶＡＨＡ
ＬＡＷＲＬＹＤＱＱＦＲＰＳＱＲＧＡＶＳＬＳＬＨＡＤＷＡＥＰＡＮＰＹＡＤＳＨＷＲＡ
ＡＥＲＦＬＱＦＥＩＡＷＦＡＥＰＬＦＫＴＧＤＹＰＡＡＭＲＥＹＩＡＳＫＨＲＲＧＬＳＳ
ＳＡＬＰＲＬＴＥＡＥＲＲＬＬＫＧＴＶＤＦＣＡＬＮＨＦＴＴＲＦＶＭＨＥＱＬＡＧＳＲ
ＹＤＳＤＲＤＩＱＦＬＱＤＩＴＲＬＳＳＰＴＲＬＡＶＩＰＷＧＶＲＫＬＬＲＷＶＲＲＮＹ
ＧＤＭＤＩＹＩＴＡＳＧＩＤＤＱＡＬＥＤＤＲＬＲＫＹＹＬＧＫＹＬＱＥＶＬＫＡＹＬＩ
ＤＫＶＲＩＫＧＹＹＡＦＫＬＡＥＥＫＳＫＰＲＦＧＦＦＴＳＤＦＫＡＫＳＳＩＱＦＹＮＫ
ＶＩＳＳＲＧＦＰＦＥＮＳＳＳＲＣＳＱＴＱＥＮＴＥＣＴＶＣＬＦＬＶＱＫＫＰＬＩＦＬ
ＧＣＣＦＦＳＴＬＶＬＬＬＳＩＡＩＦＱＲＱＫＲＲＫＦＷＫＡＫＮＬＱＨＩＰＬＫＫＧＫ
ＲＶＶＳ（配列番号４６２）

【０４０９】

（ｉｘ）ｈｕベータ＿クロトー（１－５２１，７３８－１０４４）（ｍｕベータクロトー５２０Ｐ－７３５Ａ）

ＭＫＰＧＣＡＡＧＳＰＧＮＥＷＩＦＦＳＴＤＥＩＴＴＲＹＲＮＴＭＳＮＧＧＬＱＲＳＶＩ
ＬＳＡＬＩＬＬＲＡＶＴＧＦＳＧＤＧＲＡＩＷＳＫＮＰＮＦＴＰＶＮＥＳＱＬＦＬＹＤＴ
ＦＰＫＮＦＦＷＧＩＧＴＧＡＬＱＶＥＧＳＷＫＫＤＧＫＧＰＳＩＷＤＨＦＩＨＴＨＬＫＮ
ＶＳＳＴＮＧＳＳＤＳＹＩＦＬＥＫＤＬＳＡＬＤＦＩＧＶＳＦＹＱＦＳＩＳＷＰＲＬＦＰ
ＤＧＩＶＴＶＡＮＡＫＧＬＱＹＹＳＴＬＬＤＡＬＶＬＲＮＩＥＰＩＶＴＬＹＨＷＤＬＰＬ
ＡＬＱＥＫＹＧＧＷＫＮＤＴＩＩＤＩＦＮＤＹＡＴＹＣＦＱＭＦＧＤＲＶＫＹＷＩＴＩＨ
ＮＰＹＬＶＡＷＨＧＹＧＴＧＭＨＡＰＧＥＫＧＮＬＡＡＶＹＴＶＧＨＮＬＩＫＡＨＳＫＶ
ＷＨＮＹＮＴＨＦＲＰＨＱＫＧＷＬＳＩＴＬＧＳＨＷＩＥＰＮＲＳＥＮＴＭＤＩＦＫＣＱ
ＱＳＭＶＳＶＬＧＷＦＡＮＰＩＨＧＤＧＤＹＰＥＧＭＲＫＫＬＦＳＶＬＰＩＦＳＥＡＥＫ
ＨＥＭＲＧＴＡＤＦＦＡＦＳＦＧＰＮＮＦＫＰＬＮＴＭＡＫＭＧＱＮＶＳＬＮＬＲＥＡＬ
ＮＷＩＫＬＥＹＮＮＰＲＩＬＩＡＥＮＧＷＦＴＤＳＲＶＫＴＥＤＴＴＡＩＹＭＭＫＮＦＬ
ＳＱＶＬＱＡＩＲＬＤＥＩＲＶＦＧＹＴＡＷＳＬＬＤＧＦＥＷＱＤＡＹＴＩＲＲＧＬＦＹ
ＶＤＦＮＳＫＱＫＥＲＫＰＫＳＳＡＨＹＹＫＱＩＩＲＥＮＧＦＳＬＫＥＳＴＰＤＶＱＧＱ
ＦＰＣＤＦＳＷＧＶＴＥＳＶＬＫＰＥＦＴＶＳＳＰＱＦＴＤＰＨＬＹＶＷＮＶＴＧＮＲＬ
ＬＹＲＶＥＧＶＲＬＫＴＲＰＳＱＣＴＤＹＶＳＩＫＫＲＶＥＭＬＡＫＭＫＶＴＨＹＱＦＡ
ＬＤＷＴＳＩＬＰＴＧＮＬＳＫＶＮＲＱＶＬＲＹＹＲＣＶＶＳＥＧＬＫＬＧＶＦＰＭＶＴ
ＬＹＨＰＴＨＳＨＬＧＬＰＬＰＬＬＳＳＧＧＷＬＮＭＮＴＡＫＡＦＱＤＹＡＥＬＣＦＲＥ
ＬＧＤＬＶＫＬＷＩＴＩＮＥＰＮＲＬＳＤＭＹＮＲＴＳＮＤＴＹＲＡＡＨＮＬＭＩＡＨＡ
ＱＶＷＨＬＹＤＲＱＹＲＰＶＱＨＧＡＶＳＬＳＬＨＡＤＷＡＥＰＡＮＰＹＡＤＳＨＷＲＡ
ＡＥＲＦＬＱＦＥＩＡＷＦＡＥＰＬＦＫＴＧＤＹＰＡＡＭＲＥＹＩＡＳＫＨＲＲＧＬＳＳ
ＳＡＬＰＲＬＴＥＡＥＲＲＬＬＫＧＴＶＤＦＣＡＬＮＨＦＴＴＲＦＶＭＨＥＱＬＡＧＳＲ
ＹＤＳＤＲＤＩＱＦＬＱＤＩＴＲＬＳＳＰＴＲＬＡＶＩＰＷＧＶＲＫＬＬＲＷＶＲＲＮＹ
ＧＤＭＤＩＹＩＴＡＳＧＩＤＤＱＡＬＥＤＤＲＬＲＫＹＹＬＧＫＹＬＱＥＶＬＫＡＹＬＩ
ＤＫＶＲＩＫＧＹＹＡＦＫＬＡＥＥＫＳＫＰＲＦＧＦＦＴＳＤＦＫＡＫＳＳＩＱＦＹＮＫ
ＶＩＳＳＲＧＦＰＦＥＮＳＳＳＲＣＳＱＴＱＥＮＴＥＣＴＶＣＬＦＬＶＱＫＫＰＬＩＦＬ
ＧＣＣＦＦＳＴＬＶＬＬＬＳＩＡＩＦＱＲＱＫＲＲＫＦＷＫＡＫＮＬＱＨＩＰＬＫＫＧＫ
ＲＶＶＳ（配列番号４６３）

【０４１０】

（ｘ）ｈｕベータ＿クロトー（１－６３３，８５２－１０４４）（ｍｕベータクロトー６３２Ｇ－８４９Ｑ）

ＭＫＰＧＣＡＡＧＳＰＧＮＥＷＩＦＦＳＴＤＥＩＴＴＲＹＲＮＴＭＳＮＧＧＬＱＲＳＶＩ
ＬＳＡＬＩＬＬＲＡＶＴＧＦＳＧＤＧＲＡＩＷＳＫＮＰＮＦＴＰＶＮＥＳＱＬＦＬＹＤＴ
ＦＰＫＮＦＦＷＧＩＧＴＧＡＬＱＶＥＧＳＷＫＫＤＧＫＧＰＳＩＷＤＨＦＩＨＴＨＬＫＮ
ＶＳＳＴＮＧＳＳＤＳＹＩＦＬＥＫＤＬＳＡＬＤＦＩＧＶＳＦＹＱＦＳＩＳＷＰＲＬＦＰ
ＤＧＩＶＴＶＡＮＡＫＧＬＱＹＹＳＴＬＬＤＡＬＶＬＲＮＩＥＰＩＶＴＬＹＨＷＤＬＰＬ
ＡＬＱＥＫＹＧＧＷＫＮＤＴＩＩＤＩＦＮＤＹＡＴＹＣＦＱＭＦＧＤＲＶＫＹＷＩＴＩＨ
ＮＰＹＬＶＡＷＨＧＹＧＴＧＭＨＡＰＧＥＫＧＮＬＡＡＶＹＴＶＧＨＮＬＩＫＡＨＳＫＶ
ＷＨＮＹＮＴＨＦＲＰＨＱＫＧＷＬＳＩＴＬＧＳＨＷＩＥＰＮＲＳＥＮＴＭＤＩＦＫＣＱ
ＱＳＭＶＳＶＬＧＷＦＡＮＰＩＨＧＤＧＤＹＰＥＧＭＲＫＫＬＦＳＶＬＰＩＦＳＥＡＥＫ
ＨＥＭＲＧＴＡＤＦＦＡＦＳＦＧＰＮＮＦＫＰＬＮＴＭＡＫＭＧＱＮＶＳＬＮＬＲＥＡＬ
ＮＷＩＫＬＥＹＮＮＰＲＩＬＩＡＥＮＧＷＦＴＤＳＲＶＫＴＥＤＴＴＡＩＹＭＭＫＮＦＬ
ＳＱＶＬＱＡＩＲＬＤＥＩＲＶＦＧＹＴＡＷＳＬＬＤＧＦＥＷＱＤＡＹＴＩＲＲＧＬＦＹ
ＶＤＦＮＳＫＱＫＥＲＫＰＫＳＳＡＨＹＹＫＱＩＩＲＥＮＧＦＳＬＫＥＳＴＰＤＶＱＧＱ
ＦＰＣＤＦＳＷＧＶＴＥＳＶＬＫＰＥＳＶＡＳＳＰＱＦＳＤＰＨＬＹＶＷＮＡＴＧＮＲＬ
ＬＨＲＶＥＧＶＲＬＫＴＲＰＡＱＣＴＤＦＶＮＩＫＫＱＬＥＭＬＡＲＭＫＶＴＨＹＲＦＡ
ＬＤＷＡＳＶＬＰＴＧＮＬＳＡＶＮＲＱＡＬＲＹＹＲＣＶＶＳＥＧＬＫＬＧＶＦＰＭＶＴ
ＬＹＨＰＴＨＳＨＬＧＬＰＬＰＬＬＳＳＧＧＷＬＮＭＮＴＡＫＡＦＱＤＹＡＥＬＣＦＲＥ
ＬＧＤＬＶＫＬＷＩＴＩＮＥＰＮＲＬＳＤＭＹＮＲＴＳＮＤＴＹＲＡＡＨＮＬＭＩＡＨＡ

ＱＶＷＨＬＹＤＲＱＹＲＰＶＱＨＧＡＶＳＬＳＬＨＣＤＷＡＥＰＡＮＰＦＶＤＳＨＷＫＡ
ＡＥＲＦＬＱＦＥＩＡＷＦＡＤＰＬＦＫＴＧＤＹＰＳＶＭＫＥＹＩＡＳＫＮＱＲＧＬＳＳ
ＳＶＬＰＲＦＴＡＫＥＳＲＬＶＫＧＴＶＤＦＹＡＬＮＨＦＴＴＲＦＶＩＨＫＱＬＮＴＮＲ
ＳＶＡＤＲＤＶＱＦＬＱＤＩＴＲＬＳＳＰＴＲＬＡＶＩＰＷＧＶＲＫＬＬＲＷＶＲＲＮＹ
ＧＤＭＤＩＹＩＴＡＳＧＩＤＤＱＡＬＥＤＤＲＬＲＫＹＹＬＧＫＹＬＱＥＶＬＫＡＹＬＩ
ＤＫＶＲＩＫＧＹＹＡＦＫＬＡＥＥＫＳＫＰＲＦＧＦＦＴＳＤＦＫＡＫＳＳＩＱＦＹＮＫ
ＶＩＳＳＲＧＦＰＦＥＮＳＳＳＲＣＳＱＴＱＥＮＴＥＣＴＶＣＬＦＬＶＱＫＫＰＬＩＦＬ
ＧＣＣＦＦＳＴＬＶＬＬＬＳＩＡＩＦＱＲＱＫＲＲＫＦＷＫＡＫＮＬＱＨＩＰＬＫＫＧＫ
ＲＶＶＳ（配列番号４６４）

【０４１１】

（ｘｉ）ｈｕベータ＿クロトー（１－７３６，９６７－１０４４）（ｍｕベータクロトー　７３５Ａ－９６３Ｓ）

ＭＫＰＧＣＡＡＧＳＰＧＮＥＷＩＦＦＳＴＤＥＩＴＴＲＹＲＮＴＭＳＮＧＧＬＱＲＳＶＩ
ＬＳＡＬＩＬＬＲＡＶＴＧＦＳＧＤＧＲＡＩＷＳＫＮＰＮＦＴＰＶＮＥＳＱＬＦＬＹＤＴ
ＦＰＫＮＦＦＷＧＩＧＴＧＡＬＱＶＥＧＳＷＫＫＤＧＫＧＰＳＩＷＤＨＦＩＨＴＨＬＫＮ
ＶＳＳＴＮＧＳＳＤＳＹＩＦＬＥＫＤＬＳＡＬＤＦＩＧＶＳＦＹＱＦＳＩＳＷＰＲＬＦＰ
ＤＧＩＶＴＶＡＮＡＫＧＬＱＹＹＳＴＬＬＤＡＬＶＬＲＮＩＥＰＩＶＴＬＹＨＷＤＬＰＬ
ＡＬＱＥＫＹＧＧＷＫＮＤＴＩＩＤＩＦＮＤＹＡＴＹＣＦＱＭＦＧＤＲＶＫＹＷＩＴＩＨ
ＮＰＹＬＶＡＷＨＧＹＧＴＧＭＨＡＰＧＥＫＧＮＬＡＡＶＹＴＶＧＨＮＬＩＫＡＨＳＫＶ
ＷＨＮＹＮＴＨＦＲＰＨＱＫＧＷＬＳＩＴＬＧＳＨＷＩＥＰＮＲＳＥＮＴＭＤＩＦＫＣＱ
ＱＳＭＶＳＶＬＧＷＦＡＮＰＩＨＧＤＧＤＹＰＥＧＭＲＫＫＬＦＳＶＬＰＩＦＳＥＡＥＫ
ＨＥＭＲＧＴＡＤＦＦＡＦＳＦＧＰＮＮＦＫＰＬＮＴＭＡＫＭＧＱＮＶＳＬＮＬＲＥＡＬ
ＮＷＩＫＬＥＹＮＮＰＲＩＬＩＡＥＮＧＷＦＴＤＳＲＶＫＴＥＤＴＴＡＩＹＭＭＫＮＦＬ
ＳＱＶＬＱＡＩＲＬＤＥＩＲＶＦＧＹＴＡＷＳＬＬＤＧＦＥＷＱＤＡＹＴＩＲＲＧＬＦＹ
ＶＤＦＮＳＫＱＫＥＲＫＰＫＳＳＡＨＹＹＫＱＩＩＲＥＮＧＦＳＬＫＥＳＴＰＤＶＱＧＱ
ＦＰＣＤＦＳＷＧＶＴＥＳＶＬＫＰＥＳＶＡＳＳＰＱＦＳＤＰＨＬＹＶＷＮＡＴＧＮＲＬ
ＬＨＲＶＥＧＶＲＬＫＴＲＰＡＱＣＴＤＦＶＮＩＫＫＱＬＥＭＬＡＲＭＫＶＴＨＹＲＦＡ
ＬＤＷＡＳＶＬＰＴＧＮＬＳＡＶＮＲＱＡＬＲＹＹＲＣＶＶＳＥＧＬＫＬＧＩＳＡＭＶＴ
ＬＹＹＰＴＨＡＨＬＧＬＰＥＰＬＬＨＡＤＧＷＬＮＰＳＴＡＥＡＦＱＡＹＡＧＬＣＦＱＥ
ＬＧＤＬＶＫＬＷＩＴＩＮＥＰＮＲＬＳＤＩＹＮＲＳＧＮＤＴＹＧＡＡＨＮＬＬＶＡＨＡ
ＬＡＷＲＬＹＤＱＱＦＲＰＳＱＲＧＡＶＳＬＳＬＨＣＤＷＡＥＰＡＮＰＦＶＤＳＨＷＫＡ
ＡＥＲＦＬＱＦＥＩＡＷＦＡＤＰＬＦＫＴＧＤＹＰＳＶＭＫＥＹＩＡＳＫＮＱＲＧＬＳＳ
ＳＶＬＰＲＦＴＡＫＥＳＲＬＶＫＧＴＶＤＦＹＡＬＮＨＦＴＴＲＦＶＩＨＫＱＬＮＴＮＲ
ＳＶＡＤＲＤＶＱＦＬＱＤＩＴＲＬＳＳＰＳＲＬＡＶＴＰＷＧＶＲＫＬＬＡＷＩＲＲＮＹ
ＲＤＲＤＩＹＩＴＡＮＧＩＤＤＬＡＬＥＤＤＱＩＲＫＹＹＬＥＫＹＶＱＥＡＬＫＡＹＬＩ
ＤＫＶＫＩＫＧＹＹＡＦＫＬＴＥＥＫＳＫＰＲＦＧＦＦＴＳＤＦＲＡＫＳＳＶＱＦＹＳＫ
ＬＩＳＳＳＧＦＰＦＥＮＳＳＳＲＣＳＱＴＱＥＮＴＥＣＴＶＣＬＦＬＶＱＫＫＰＬＩＦＬ
ＧＣＣＦＦＳＴＬＶＬＬＬＳＩＡＩＦＱＲＱＫＲＲＫＦＷＫＡＫＮＬＱＨＩＰＬＫＫＧＫ
ＲＶＶＳ（配列番号４６５）

【０４１２】

（ｘｉｉ）ｈｕベータ＿クロトー（８２－１０４４）（ｍｕベータクロトー　１－８１Ｆ）

ＭＫＴＧＣＡＡＧＳＰＧＮＥＷＩＦＦＳＳＤＥＲＮＴＲＳＲＫＴＭＳＮＲＡＬＱＲＳＡＶ
ＬＳＡＦＶＬＬＲＡＶＴＧＦＳＧＤＧＫＡＩＷＤＫＫＱＹＶＳＰＶＮＰＳＱＬＦＬＹＤＴ
ＦＰＫＮＦＦＷＧＩＧＴＧＡＬＱＶＥＧＳＷＫＫＤＧＫＧＰＳＩＷＤＨＦＩＨＴＨＬＫＮ
ＶＳＳＴＮＧＳＳＤＳＹＩＦＬＥＫＤＬＳＡＬＤＦＩＧＶＳＦＹＱＦＳＩＳＷＰＲＬＦＰ
ＤＧＩＶＴＶＡＮＡＫＧＬＱＹＹＳＴＬＬＤＡＬＶＬＲＮＩＥＰＩＶＴＬＹＨＷＤＬＰＬ
ＡＬＱＥＫＹＧＧＷＫＮＤＴＩＩＤＩＦＮＤＹＡＴＹＣＦＱＭＦＧＤＲＶＫＹＷＩＴＩＨ
ＮＰＹＬＶＡＷＨＧＹＧＴＧＭＨＡＰＧＥＫＧＮＬＡＡＶＹＴＶＧＨＮＬＩＫＡＨＳＫＶ
ＷＨＮＹＮＴＨＦＲＰＨＱＫＧＷＬＳＩＴＬＧＳＨＷＩＥＰＮＲＳＥＮＴＭＤＩＦＫＣＱ

QSMVSVLGWFANPIHGDGDYPEGMRKKLFSVLPIFSEAEK
HEMRGTADFFAFSFGPNNFKPLNTMAKMGQNVSLNLREAL
NWIKLEYNNPRILIAENGWFTDSRVKTEDTTAIYMMKNFL
SQVLQAIRLDEIRVFGYTAWSLLDGFEWQDAYTIRRGLFY
VDFNSKQKERKPKSSAHYYKQIIRENGFSLKESTPDVQGQ
FPCDFSWGVTESVLKPESVASSPQFSDPHLYVWNATGNRL
LHRVEGVRLKTRPAQCTDFVNIKKQLEMLARMKVTHYRFA
LDWASVLPTGNLSAVNRQALRYYRCVVSEGLKLGISAMVT
LYYPTHAHLGLPEPLLHADGWLNPSTAEAFQAYAGLCFQE
LGDLVKLWITINEPNRLSDIYNRSGNDTYGAAHNLLVAHA
LAWRLYDQQFRPSQRGAVSLSLHADWAEPANPYADSHWRA
AERFLQFEIAWFAEPLFKTGDYPAAMREYIASKHRRGLSS
SALPRLTEAERRLLKGTVDFCALNHFTTRFVMHEQLAGSR
YDSDRDIQFLQDITRLSSPTRLAVIPWGVRKLLRWVRRNY
GDMDIYITASGIDDQALEDDRLRKYYLGKYLQEVLKAYLI
DKVRIKGYYAFKLAEEKSKPRFGFFTSDFKAKSSIQFYNK
VISSRGFPFENSSSRCSQTQENTECTVCLFLVQKKPLIFL
GCCFFSTLVLLLSIAIFQRQKRRKFWKAKNLQHIPLKKGK
RVVS（配列番号４６６）

【０４１３】

（ｘｉｉｉ）ｈｕベータ＿クロトー（１－８１，１９４－１０４４）（ｍｕベータクロトー　８２Ｐ－１９３Ｌ）

MKPGCAAGSPGNEWIFFSTDEITTRYRNTMSNGGLQRSVI
LSALILLRAVTGFSGDGRAIWSKNPNFTPVNESQLFLYDT
FPKNFSWGVGTGAFQVEGSWKTDGRGPSIWDRYVYSHLRG
VNGTDRSTDSYIFLEKDLLALDFLGVSFYQFSISWPRLFP
NGTVAAVNAQGLRYYRALLDSLVLRNIEPIVTLYHWDLPL
ALQEKYGGWKNDTIIDIFNDYATYCFQMFGDRVKYWITIH
NPYLVAWHGYGTGMHAPGEKGNLAAVYTVGHNLIKAHSKV
WHNYNTHFRPHQKGWLSITLGSHWIEPNRSENTMDIFKCQ
QSMVSVLGWFANPIHGDGDYPEGMRKKLFSVLPIFSEAEK
HEMRGTADFFAFSFGPNNFKPLNTMAKMGQNVSLNLREAL
NWIKLEYNNPRILIAENGWFTDSRVKTEDTTAIYMMKNFL
SQVLQAIRLDEIRVFGYTAWSLLDGFEWQDAYTIRRGLFY
VDFNSKQKERKPKSSAHYYKQIIRENGFSLKESTPDVQGQ
FPCDFSWGVTESVLKPESVASSPQFSDPHLYVWNATGNRL
LHRVEGVRLKTRPAQCTDFVNIKKQLEMLARMKVTHYRFA
LDWASVLPTGNLSAVNRQALRYYRCVVSEGLKLGISAMVT
LYYPTHAHLGLPEPLLHADGWLNPSTAEAFQAYAGLCFQE
LGDLVKLWITINEPNRLSDIYNRSGNDTYGAAHNLLVAHA
LAWRLYDQQFRPSQRGAVSLSLHADWAEPANPYADSHWRA
AERFLQFEIAWFAEPLFKTGDYPAAMREYIASKHRRGLSS
SALPRLTEAERRLLKGTVDFCALNHFTTRFVMHEQLAGSR
YDSDRDIQFLQDITRLSSPTRLAVIPWGVRKLLRWVRRNY
GDMDIYITASGIDDQALEDDRLRKYYLGKYLQEVLKAYLI
DKVRIKGYYAFKLAEEKSKPRFGFFTSDFKAKSSIQFYNK
VISSRGFPFENSSSRCSQTQENTECTVCLFLVQKKPLIFL
GCCFFSTLVLLLSIAIFQRQKRRKFWKAKNLQHIPLKKGK
RVVS（配列番号４６７）

【０４１４】

本明細書で提供される種々の抗原結合タンパク質、ならびにヒトＦＧＦ２１を、Ｌ６細胞中でキメラを活性化する能力について試験した。図３０は、観察された結果と各試験分子との相関を示す。

【０４１５】

これらのデータは、ヒトＦＧＦ２１がヒト／マウスβ‐クロトーキメラのすべてと組み合わされたＦＧＦＲ１ｃを活性化することができた一方（「＋」記号は受容体上での活性を示す）、ヒトβ‐クロトーへのマウス配列の置換が、１６Ｈ７、３７Ｄ３、および３９Ｆ７の活性に影響を与えたことを示している。図３０を参照されたい。これらの結果は、β‐クロトー配列１～８１、３０２～５２２、および８４９～１０４４が、アゴニスト抗原結合タンパク質の活性にとって重要であり、これらの機能のための重要なエピトープであり得ることを示唆している。

【０４１６】

実施例１２

プロテアーゼ保護分析

ＦＧＦＲ１ｃ、β‐クロトー、またはＦＧＦＲ１ｃおよびβ‐クロトー複合体を例とするヒトＦＧＦ２１受容体と結合する抗原結合タンパク質によって結合されたヒトＦＧＦ２１受容体の領域を、ＡｓｐＮ、Ｌｙｓ‐Ｃ、キモトリプシン、またはトリプシンを例とする特異的プロテアーゼでヒトＦＧＦ２１受容体をペプチドへ断片化することで特定することができる。得られたヒトＦＧＦ２１受容体ペプチド（すなわち、ＦＧＦＲ１ｃおよびβ‐クロトー部分からのジスルフィドならびに非ジスルフィド含有ペプチド断片の両方）の配列を、次に決定することができる。１つの例では、本明細書で述べるＦＧＦＲ１ｃ　ＥＣＤ‐Ｆｃおよびβ‐クロトー　ＥＣＤ‐Ｆｃヘテロ二量体を含む複合体を例とするヒトＦＧＦ２１受容体の可溶性の形態を、０．１Ｍリン酸ナトリウム（ｐＨ６．５）中１．０ｍｇ／ｍＬの可溶性ＦＧＦ２１受容体約１００μｇを２μｇのＡｓｐＮと共に３７℃にて２０時間インキュベートすることによって、ＡｓｐＮ（アミノ末端においてアスパラギン酸およびいくつかのグルタミン酸残基の後を開裂）で消化することができる。

【０４１７】

次に、ＡｓｐＮ消化物のペプチドプロファイルを、ＨＰＬＣクロマトグラフィで作製することができ、一方、類似の量の抗体の対照消化は、ＡｓｐＮエンドプロテアーゼに対して本質的に耐性を有すると考えられる。次に、プロテアーゼ保護アッセイを実施して、抗原結合タンパク質の存在下におけるヒトＦＧＦ２１受容体のタンパク質分解消化を測定することができる。このアッセイの一般的な原理は、抗原結合タンパク質のＦＧＦ２１受容体への結合が、特定の特異的プロテアーゼ開裂部位の保護をもたらし得るというものであり、この情報を用いて、抗原結合タンパク質が結合するＦＧＦ２１受容体の領域または部分を決定することができる。

【０４１８】

簡潔に述べると、ペプチド消化物を、ＨＰＬＣペプチドマッピングに掛けることができ；個々のピークを収集し、ペプチドを特定し、オンラインエレクトロスプレーイオン化ＬＣ‐ＭＳ（ＥＳＩ‐ＬＣ‐ＭＳ）分析および／またはＮ‐末端配列決定によってマッピングする。これらの試験のためのＨＰＬＣ分析は、オフライン分析の場合はナローボア逆相Ｃ１８カラム（アジレントテクノロジー（Agilent Technologies））を用いて、ＬＣ‐ＭＳの場合はキャピラリー逆相Ｃ１８カラム（セパレーショングループ（The Separation Group））を用いて行うことができる。ＨＰＬＣペプチドマッピングは、０．０５％トリフルオロ酢酸（移動相Ａ）から０．０５％トリフルオロ酢酸中９０％アセトニトリルまでの直線勾配で行うことができる。カラムは、オフラインもしくはオンラインＬＣ‐ＭＳ分析の場合のナローボアＨＰＬＣ、またはオンラインＬＣ‐ＭＳ分析の場合のキャピラリーＨＰＬＣについて、望ましい流速で展開してよい。

【０４１９】

配列分析は、オンラインＬＣ‐ＭＳ／ＭＳ、およびＨＰＬＣから回収されたペプチドピークに対するエドマン配列決定によって行うことができる。ペプチド消化物のオンライン

ＥＳＩ　ＬＣ‐ＭＳ分析を行って、ＨＰＬＣによって分離されたペプチドの正確な質量および配列を決定することができる。このようにして、プロテアーゼ消化からのペプチドピークに存在する選択されたペプチドの同定を行うことができる。

【０４２０】

実施例１３

カニクイザルの研究

本明細書で１６Ｈ７と称する抗原結合タンパク質をコードするコンストラクトを、実施例１～３に開示した方法を用いて作製した。１６Ｈ７は、実施例１～５に記載のように発現、精製、および特性決定を行い、肥満のカニクイザルにて生体内での試験を行った。１６Ｈ７は、完全ヒトＩｇＧ１抗体であり、上記の表１～４に提供される配列で記述される。

【０４２１】

実施例１３．１

試験の設計

試験は、肥満カニクイザルで行った。サルは８～１９歳であった。体重は７～１４ｋｇの範囲であり、ＢＭＩは３６～７４ｋｇ／ｍ^{2}の範囲であった。化合物投与を開始する前に、サルを６週間順化させた。順化期間の間、イスでの拘束、皮下注射（ＰＢＳ、０．１ｍＬ／ｋｇ）、経管栄養（水、１０ｍＬ／ｋｇ）、および非ＯＧＴＴおよびＯＧＴＴサンプルのための血液採取を含む試験関連の手順にサルを慣れさせた。４週間のトレーニングの後、ベースラインＯＧＴＴおよび血漿代謝パラメータを測定した。２０体のサルを選択し、体重、グルコースＯＧＴＴプロファイル、ならびに血漿中グルコースおよびトリグリセリドレベルの類似したベースラインレベルが得られるようにランダムに２つの処理グループに分けた。

【０４２２】

試験は、盲検法で行なった。媒体（ｎ＝１０）、１６Ｈ７（ｎ＝１０）。化合物の投与は隔週に行なった（５ｍｇ／ｋｇ）。動物が１６Ｈ７の注射を受けない週は、代わりに媒体注射を施した。１６Ｈ７の注射を２回行った後、その後の６週間、化合物の洗い流しおよび処理からの回復について動物のモニタリングを行った。食物摂取、体重、臨床化学、およびＯＧＴＴを、試験期間全体にわたってモニタリングした。食物摂取は、各食餌について測定した。体重は週１回測定した。血液サンプルは、空腹または食後の状態において別の日に採取し、グルコース、インスリン、およびトリグリセリドレベルを測定した。ＯＧＴＴは、試験の開始後、２週間ごとに実施した。処理を開始した日を０とし、詳細な研究計画を図１４に示す。

【０４２３】

本実施例で提供される結果は、６８日間の試験全体にわたって収集されたデータを表すものである。

【０４２４】

実施例１３．２

食物摂取への１６Ｈ７の効果

動物に１日２回餌を与え、各動物は、順化期間の間に確立された１２０ｇの配合飼料を与えられた。各食餌後に残った飼料は取り出して秤量し、食物摂取量を算出した。食餌時間は午前８：００から８：３０（±３０分）、次は午後４：３０から５：００（±３０分）とした。果物（１５０ｇ）を、毎日１１：３０から午後１２：３０（±３０分）に各動物に与えた。

【０４２５】

媒体と比較して、１６Ｈ７は、サルの食物摂取を減少させた。この効果は、処理の約２１日後には小さくなり、食物摂取は、ベースラインまたはコントロールレベル近辺まで戻った。１６Ｈ７は、午前の食物摂取には大きな影響を与えず（図１５）、処理の間の午後の食餌での食物摂取を若干減少させただけであった（図１６）。第４９日の後、午前の食物摂取の増加が見られた（図１５）。試験全体にわたって（および順化期間でも）、果物

の摂取は、媒体グループと比較して１６Ｈ７グループの方が低いと思われた。全体として、１６Ｈ７は、食物摂取の阻害に有意な効果を示した。

【０４２６】

実施例１３．３

体重への１６Ｈ７の効果

体重は、試験全体を通して週１回のモニタリングとした。４週間の処置期間にわたって、媒体で処置した動物の体重は、一定に維持されたが、１６Ｈ７で処理した動物の体重は、次第に減少した。体重は、６週間の洗い流し期間の最後までにベースラインへ戻らなかった（図１７）。

【０４２７】

実施例１３．４

肥満度指数（ＢＭＩ）、腹囲（ＡＣ）、および皮下脂肪厚（ＳＦＴ）への１６Ｈ７の効果

ＢＭＩ、ＡＣ、およびＳＦＴは、試験全体を通して週１回のモニタリングとし、体重測定時に、試験化合物の投与前および投与後の両方で行った。ＢＭＩは、個々の体重をその身長の二乗で割ったものとして定義される。ＳＦＴは、皮膚の二重層およびその下の脂肪の厚さであり、ノギスで測定する。ＢＭＩ、ＳＦＴ、およびＡＣは、体組成の比較的正確、簡便、および安価な尺度であり、特に皮下脂肪の指標である。媒体で処理された動物は、研究全体を通して比較的安定したＢＭＩ、ＳＦＴ、およびＡＣを示した。１６Ｈ７で処理した動物は、４週間の試験期間にわたってＢＭＩ、ＡＣ、およびＳＦＴのレベルの低下を示し、このことは、１６Ｈ７化合物が、脂肪質量の低減をもたらしたことを示唆している。結果を、図１８～２０にそれぞれ示す。これらの測定パラメータは、６週間の洗い流し期間の最後にベースライン値まで戻ることはなかった。

【０４２８】

実施例１３．５

経口グルコース負荷試験（ＯＧＴＴ）への１６Ｈ７の効果

ＯＧＴＴを、処置の開始前および後に行った。１６Ｈ７の注射の前に、ＯＧＴＴ全体でグルコースおよびインスリンレベルのベースライン値を測定し（それぞれ図２１および２２）、媒体および１６Ｈ７グループの間で統計的な有意差はなかった。処置期間の間の２週間ごとに、および３週間の洗い流し期間の後に、投与後ＯＧＴＴを行った。１６Ｈ７は、４週間の処理後、および３週間の洗い流し期間の後に、耐糖能を僅かに改善させた。用いた動物モデルは、観察された若干の効果を説明する耐糖能を有していない（図２１）。インスリンレベルは、１６Ｈ７で処置された動物で統計的に有意な低下を見せた（有意な低下が観察されたのは、２週間の処置後に行われたＯＧＴＴの時間０分、４週間の処置後に行われたＯＧＴＴの時間０および１５分、ならびに２週間の処置後に行われたＯＧＴＴの時間０および６０分）（図２２）。

【０４２９】

実施例１３．６

空腹時および食後の血中グルコースおよびインスリンレベルへの１６Ｈ７の効果

一晩空腹状態とした動物または午前の餌を与えた後の食後状態の動物から血液を採取した。空腹状態では、各注射の５日後、週１回の採血を行った。食後状態では、第一の注射後の第２、１１、１６、２５、および４６日に採血を行った。１６Ｈ７は、空腹時または食後血中グルコースレベルを低下しなかった（図２３および２５）。１６Ｈ７で処置したいずれのサルにも低血糖は見られなかった。しかし、１６Ｈ７は、空腹時および食後血漿中インスリンレベルの統計的に有意な低下をもたらした（図２４および２６）。

【０４３０】

実施例１３．７

トリグリセリドレベルへの１６Ｈ７の効果

グルコースおよびインスリン測定のために採取されたものと同じサンプルから測定を行った。空腹または食後状態で測定した場合、１６Ｈ７で処置した動物で、トリグリセリドレベルが大きく低下した（図２７および２８）。

【０４３１】
実施例１３．８
結論
雄の肥満カニクイザルで行った試験において、１６Ｈ７で処置した動物は、代謝パラメータの改善を示した。体重は減少し、体組成は改善した。短期間の食物摂取の減少が観察されたが、その効果は低下し、研究の第２１日にはベースラインまたはコントロールレベルまで戻った。空腹時インスリンおよびトリグリセリドレベルも、１６Ｈ７によって低減された。ＯＧＴＴの間に測定されたインスリンレベルも改善した。
【０４３２】
実施例１４
抗原結合タンパク質１６Ｈ７および２２Ｈ５のバリアントの形態
本明細書にて表１～４に記載の抗原結合タンパク質１６Ｈ７および２２Ｈ５を変異させ、溶解性、ｐＩ、全体の荷電、ヒトおよび動物モデルでの免疫原性、安定性の変化など、分子に異なる特性を付与した。変異は、分子の軽鎖（「ＬＣ」と称する、配列番号１４）または重鎖（「ＨＣ」と称する、配列番号３２）のいずれかにおける付加、欠失、または置換を含んでいた。開示される単一の点変異を個々に行うか、または２つ以上の変異を組み合わせた。
【０４３３】
１６Ｈ７重および軽鎖配列へ導入された変異および変異の組み合わせの例としては、以下が挙げられる：
Ｉ８３Ｋ（１６Ｈ７重鎖内）（配列番号３９６）
Ｅ１６Ｑ（１６Ｈ７重鎖内）＋Ｖ２４Ｆ（１６Ｈ７重鎖内）＋Ｉ８３Ｔ（１６Ｈ７重鎖内）＋Ｓ１００Ｉ（１６Ｈ７重鎖内）＋Ｔ１１９Ｌ（１６Ｈ７重鎖内）（配列番号３９５）
Ｄ１０９Ｓ（１６Ｈ７重鎖内）（配列番号４０１）
Ｙ１０７の欠失（１６Ｈ７重鎖内）（配列番号４００）
Ｙ１０７のＮ末端側へのＹ残基の挿入（１６Ｈ７重鎖内）（配列番号４０５）
Ｄ８８Ｒ＋Ｐ８９Ａ＋Ｖ９０Ｅ（１６Ｈ７重鎖内）（配列番号３９８）
Ｄ４９Ｙ（１６Ｈ７軽鎖内）（配列番号３８６）
Ｄ４９Ａ（１６Ｈ７軽鎖内）（配列番号３８７）
Ｄ９１Ａ（１６Ｈ７軽鎖内）（配列番号３８８）
Ｄ４９Ａ（１６Ｈ７軽鎖内）＋Ｄ９１Ａ（１６Ｈ７軽鎖内）（配列番号３８９）
Ｑ１６Ｋ（１６Ｈ７軽鎖内）（配列番号３８５）
【０４３４】
２２Ｈ５重および軽鎖配列へ導入された変異および変異の組み合わせの例としては、以下が挙げられる：
Ｎ９２Ｑ（２２Ｈ５軽鎖内）（配列番号４０２）
Ｓ９４Ａ（２２Ｈ５軽鎖内）（配列番号４０３）
Ｃ１０９Ｓ（２２Ｈ５重鎖内）（配列番号４０４）
【０４３５】
まとめると、産生された抗原結合タンパク質は、１６Ｈ７重および軽鎖の以下の対：
（ｉ）　Ｉ８３Ｋを含む１６Ｈ７重鎖（配列番号３９６）と対形成した１６Ｈ７軽鎖（配列番号１４）；
（ｉｉ）　Ｅ１６Ｑ、Ｖ２４Ｆ、Ｉ８３Ｔ、Ｓ１００Ｉ、Ｔ１１９Ｌを含む１６Ｈ７重鎖（配列番号：３９５）と対形成した１６Ｈ７軽鎖（配列番号：１４）；
（ｉｉｉ）　Ｄ１０９Ｓを含む１６Ｈ７重鎖（配列番号４０１）と対形成した１６Ｈ７軽鎖（配列番号１４）；
（ｉｖ）　Ｙ１０７の欠失を含む１６Ｈ７重鎖（配列番号４００）と対形成した１６Ｈ７軽鎖（配列番号１４）；
（ｖ）　Ｙ１０７のＮ末端側のＹ残基の挿入を含む１６Ｈ７重鎖（配列番号４０５）と対

形成した１６Ｈ７軽鎖（配列番号１４）；
（ｖｉ）　Ｄ８８Ｒ、Ｐ８９Ａ、Ｖ９０Ｅを含む１６Ｈ７重鎖（配列番号３９８）と対形成した１６Ｈ７軽鎖（配列番号１４）；
（ｖｉｉ）　Ｄ４９Ｙを含む１６Ｈ７軽鎖（配列番号３８６）と対形成した１６Ｈ７重鎖（配列番号３２）；
（ｖｉｉｉ）　Ｄ４９Ａ（ＬＣ）を含む１６Ｈ７軽鎖（配列番号３８７）と対形成した１６Ｈ７重鎖（配列番号３２）；
（ｘｉ）　Ｄ９１Ａを含む１６Ｈ７軽鎖（配列番号３８８）と対形成した１６Ｈ７重鎖（配列番号３２）；
（ｉｘ）　Ｄ４９Ａ、Ｄ９１Ａを含む１６Ｈ７軽鎖（配列番号３８９）と対形成した１６Ｈ７重鎖（配列番号３２）；
（ｘ）　Ｑ１６Ｋ（ＬＣ）を含む１６Ｈ７軽鎖（配列番号３８５）と対形成した１６Ｈ７重鎖（配列番号３２）；
　および、２２Ｈ５重および軽鎖配列の以下の対：
（ｘｉ）　Ｎ９２Ｑ（ＬＣ）を含む２２Ｈ５軽鎖（配列番号４０２）と対形成した２２Ｈ５重鎖（配列番号３１）；
（ｘｉｉ）　Ｓ９４Ａ（ＬＣ）を含む２２Ｈ５軽鎖（配列番号４０３）と対形成した２２Ｈ５重鎖（配列番号３１）；
（ｘｉｉｉ）　Ｃ１０９Ｓ（ＨＣ）を含む２２Ｈ５重鎖（配列番号４０４）と対形成した２２Ｈ５軽鎖（配列番号１３）；
（ｘｉｖ）　１０７位にチロシン残基の挿入を含む２２Ｈ５重鎖（配列番号４０５）と対形成した２２Ｈ５軽鎖（配列番号１３）、
　を含んでいた。
　産生された軽鎖バリアントのアミノ酸配列を表６に示す：
【０４３６】

【表１５】

表６Ａ

１６Ｈ７および２２Ｈ５バリアントのアミノ酸配列

コア配列	変異	対形成相手	対配列の配列番号	バリアント鎖のアミノ酸配列	配列番号
１６Ｈ７軽鎖	Ｑ１６Ｋ	Ｈ３	３２	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＫＴＡＲＩＴＣＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨＷ ＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹＤＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮ ＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＤＧＮＳＤＨＶＶＦＧＧＧ ＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣ ＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫＱＳ ＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶ ＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ	３８５
１６Ｈ７軽鎖	Ｄ４９Ｙ	Ｈ３	３２	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＱＴＡＲＩＴＣＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨＷ ＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹＹＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮ ＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＤＧＮＳＤＨＶＶＦＧＧＧ ＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣ ＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫＱＳ ＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶ ＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ	３８６
１６Ｈ７軽鎖	Ｄ４９Ａ	Ｈ３	３２	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＱＴＡＲＩＴＣＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨＷ ＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹＡＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮ ＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＤＧＮＳＤＨＶＶＦＧＧＧ ＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣ ＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫＱＳ ＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶ ＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ	３８７

コア配列	変異	対形成相手	対配列の配列番号	バリアント鎖のアミノ酸配列	配列番号
16H7 軽鎖	Q16K	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPG**K**TARITCGGN NIGSESVHWYQQKPGQAPVLVVYD DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS RVEAGDEADYYCQVWDGNSDHVV FGGGTKLTVLGQPKANPTVTLFPPS SEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADGSPVKAGVETTKPSKQSN NKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS	385
16H7 軽鎖	D49Y	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGN NIGSESVHWYQQKPGQAPVLVVY**Y** DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS RVEAGDEADYYCQVWDGNSDHVV FGGGTKLTVLGQPKANPTVTLFPPS SEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADGSPVKAGVETTKPSKQSN NKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS	386

コア配列	変異	対形成相手	対配列の配列番号	バリアント鎖のアミノ酸配列	配列番号
１６Ｈ７軽鎖	Ｄ９１Ａ	Ｈ３	３２	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＱＴＡＲＩＴＣＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹＤＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＡＧＮＳＤＨＶＶＦＧＧＧＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫＱＳＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ	３８８

コア配列	変異	対形成相手	対配列の配列番号	バリアント鎖のアミノ酸配列	配列番号
１６Ｈ７軽鎖	Ｑ１６Ｋ	Ｈ３	３２	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＫＴＡＲＩＴＣＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹＤＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＤＧＮＳＤＨＶＶＦＧＧＧＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫＱＳＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ	３８５
１６Ｈ７軽鎖	Ｄ４９Ｙ	Ｈ３	３２	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＱＴＡＲＩＴＣＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹＹＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＤＧＮＳＤＨＶＶＦＧＧＧＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫＱＳＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ	３８６
１６Ｈ７軽鎖	Ｄ４９Ａ＋Ｄ９１Ａ	Ｈ３	３２	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＱＴＡＲＩＴＣＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹＡＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＡＧＮＳＤＨＶＶＦＧＧＧＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫＱＳＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ	３８９

コア配列	変異	対形成相手	対配列の配列番号	バリアント鎖のアミノ酸配列	配列番号
１６Ｈ７軽鎖	Ｑ１６Ｋ	Ｈ３	３２	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＫＴＡＲＩＴＣＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨＷ ＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹＤＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮ ＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＤＧＮＳＤＨＶＶＦＧＧＧ ＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣ ＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫＱＳ ＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶ ＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ	３８５
１６Ｈ７軽鎖	Ｄ４９Ｙ	Ｈ３	３２	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＱＴＡＲＩＴＣＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨＷ ＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹＹＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮ ＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＤＧＮＳＤＨＶＶＦＧＧＧ ＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣ ＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫＱＳ ＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶ ＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ	３８６
１６Ｈ７重鎖	Ｖ２４Ｆ	Ｌ３	１４	ＱＶＴＬＫＥＳＧＰＶＬＶＫＰＴＥＴＬＴＬＴＣＴＦＳＧＦＳＬＮＮＡＲＭ ＧＶＳＷＩＲＱＰＰＧＫＡＬＥＷＬＡＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫＳＲ ＬＴＩＳＫＤＴＳＫＳＱＶＶＬＩＭＴＮＭＤＰＶＤＴＡＴＹＹＣＡＲＳＶＶ ＴＧＧＹＹＹＤＧＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡ ＰＣＳＲＳＴＳＥＳＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬ ＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＮＦＧＴＱＴ ＹＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＴＶＥＲＫＣＣＶＥＣＰＰＣＰＡＰＰＶ ＡＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥ ＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＦＲＶＶ ＳＶＬＴＶＶＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳ ＫＴＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧ ＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＭＬＤＳＤＧＳＦＦ ＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫ ＳＬＳＬＳＰＧＫ	３９０

コア配列	変異	対形成相手	対配列の配列番号	バリアント鎖のアミノ酸配列	配列番号
１６Ｈ７軽鎖	Ｑ１６Ｋ	Ｈ３	３２	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＫＴＡＲＩＴＣＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨＷ ＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹＤＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮ ＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＤＧＮＳＤＨＶＶＦＧＧＧ ＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣ ＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫＱＳ ＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶ ＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ	３８５
１６Ｈ７軽鎖	Ｄ４９Ｙ	Ｈ３	３２	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＱＴＡＲＩＴＣＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨＷ ＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹＹＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮ ＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＤＧＮＳＤＨＶＶＦＧＧＧ ＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣ ＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫＱＳ ＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶ ＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ	３８６
１６Ｈ７重鎖	Ｉ８３Ｔ	Ｌ３	１４	ＱＶＴＬＫＥＳＧＰＶＬＶＫＰＴＥＴＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＮＮＡＲＭ ＧＶＳＷＩＲＱＰＰＧＫＡＬＥＷＬＡＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫＳＲ ＬＴＩＳＫＤＴＳＫＳＱＶＶＬＴＭＴＮＭＤＰＶＤＴＡＴＹＹＣＡＲＳＶＶ ＴＧＧＹＹＹＤＧＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡ ＰＣＳＲＳＴＳＥＳＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬ ＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＮＦＧＴＱＴ ＹＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＴＶＥＲＫＣＣＶＥＣＰＰＣＰＡＰＰＶ ＡＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥ ＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＦＲＶＶ ＳＶＬＴＶＶＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳ ＫＴＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧ ＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＭＬＤＳＤＧＳＦＦ ＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫ ＳＬＳＬＳＰＧＫ	３９１

コア配列	変異	対形成相手	対配列の配列番号	バリアント鎖のアミノ酸配列	配列番号
１６Ｈ７軽鎖	Ｑ１６Ｋ	Ｈ３	３２	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＫＴＡＲＩＴＣＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹＤＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＤＧＮＳＤＨＶＶＦＧＧＧＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫＱＳＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ	３８５
１６Ｈ７軽鎖	Ｄ４９Ｙ	Ｈ３	３２	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＱＴＡＲＩＴＣＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹＹＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＤＧＮＳＤＨＶＶＦＧＧＧＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫＱＳＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ	３８６
１６Ｈ７重鎖	Ｖ２４Ｆ＋Ｉ８３Ｔ	Ｌ３	１４	ＱＶＴＬＫＥＳＧＰＶＬＶＫＰＴＥＴＬＴＬＴＣＴＦＳＧＦＳＬＮＮＡＲＭＧＶＳＷＩＲＱＰＰＧＫＡＬＥＷＬＡＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫＳＲＬＴＩＳＫＤＴＳＫＳＱＶＶＬＴＭＴＮＭＤＰＶＤＴＡＴＹＹＣＡＲＳＶＶＴＧＧＹＹＹＤＧＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＣＳＲＳＴＳＥＳＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＮＦＧＴＱＴＹＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＴＶＥＲＫＣＣＶＥＣＰＰＣＰＡＰＰＶＡＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＦＲＶＶＳＶＬＴＶＶＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＴＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＭＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ	３９２

コア配列	変異	対形成相手	対配列の配列番号	バリアント鎖のアミノ酸配列	配列番号
１６Ｈ７軽鎖	Ｑ１６Ｋ	Ｈ３	３２	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＫＴＡＲＩＴＣＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨＷ ＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹＤＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮ ＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＤＧＮＳＤＨＶＶＦＧＧＧ ＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣ ＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫＱＳ ＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶ ＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ	３８５
１６Ｈ７軽鎖	Ｄ４９Ｙ	Ｈ３	３２	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＱＴＡＲＩＴＣＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨＷ ＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹＹＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮ ＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＤＧＮＳＤＨＶＶＦＧＧＧ ＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣ ＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫＱＳ ＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶ ＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ	３８６
１６Ｈ７重鎖	Ｅ１６Ｑ＋Ｖ２４Ｆ＋Ｉ８３Ｔ	Ｌ３	１４	ＱＶＴＬＫＥＳＧＰＶＬＶＫＰＴＱＴＬＴＬＴＣＴＦＳＧＦＳＬＮＮＡＲＭ ＧＶＳＷＩＲＱＰＰＧＫＡＬＥＷＬＡＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫＳＲ ＬＴＩＳＫＤＴＳＫＳＱＶＶＬＴＭＴＮＭＤＰＶＤＴＡＴＹＹＣＡＲＳＶＶ ＴＧＧＹＹＹＤＧＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡ ＰＣＳＲＳＴＳＥＳＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬ ＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＮＦＧＴＱＴ ＹＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＴＶＥＲＫＣＣＶＥＣＰＰＣＰＡＰＰＶ ＡＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥ ＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＦＲＶＶ ＳＶＬＴＶＶＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳ ＫＴＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧ ＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＭＬＤＳＤＧＳＦＦ ＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫ ＳＬＳＬＳＰＧＫ	３９３

コア配列	変異	対形成相手	対配列の配列番号	バリアント鎖のアミノ酸配列	配列番号
１６Ｈ７軽鎖	Ｑ１６Ｋ	Ｈ３	３２	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＫＴＡＲＩＴＣＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨＷ ＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹＤＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮ ＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＤＧＮＳＤＨＶＶＦＧＧＧ ＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣ ＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫＱＳ ＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶ ＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ	３８５
１６Ｈ７軽鎖	Ｄ４９Ｙ	Ｈ３	３２	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＱＴＡＲＩＴＣＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨＷ ＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹＹＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮ ＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＤＧＮＳＤＨＶＶＦＧＧＧ ＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣ ＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫＱＳ ＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶ ＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ	３８６
１６Ｈ７重鎖	Ｅ１６Ｑ＋Ｖ２４Ｆ＋Ｉ８３Ｔ＋Ｔ１１９Ｌ	Ｌ３	１４	ＱＶＴＬＫＥＳＧＰＶＬＶＫＰＴＱＴＬＴＬＴＣＴＦＳＧＦＳＬＮＮＡＲＭ ＧＶＳＷＩＲＱＰＰＧＫＡＬＥＷＬＡＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫＳＲ ＬＴＩＳＫＤＴＳＫＳＱＶＶＬＴＭＴＮＭＤＰＶＤＴＡＴＹＹＣＡＲＳＶＶ ＴＧＧＹＹＹＤＧＭＤＶＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡ ＰＣＳＲＳＴＳＥＳＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬ ＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＮＦＧＴＱＴ ＹＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＴＶＥＲＫＣＣＶＥＣＰＰＣＰＡＰＰＶ ＡＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥ ＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＦＲＶＶ ＳＶＬＴＶＶＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳ ＫＴＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧ ＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＭＬＤＳＤＧＳＦＦ ＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫ ＳＬＳＬＳＰＧＫ	３９４

コア配列	変異	対形成相手	対配列の配列番号	バリアント鎖のアミノ酸配列	配列番号
１６Ｈ７軽鎖	Ｑ１６Ｋ	Ｈ３	３２	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＫＴＡＲＩＴＣＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨＷ ＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹＤＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮ ＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＤＧＮＳＤＨＶＶＦＧＧＧ ＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣ ＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫＱＳ ＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶ ＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ	３８５
１６Ｈ７軽鎖	Ｄ４９Ｙ	Ｈ３	３２	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＱＴＡＲＩＴＣＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨＷ ＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹＹＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮ ＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＤＧＮＳＤＨＶＶＦＧＧＧ ＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣ ＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫＱＳ ＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶ ＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ	３８６
１６Ｈ７重鎖	Ｅ１６Ｑ＋Ｖ２４Ｆ＋Ｉ８３Ｔ＋Ｓ１００Ｉ＋Ｔ１１９Ｌ	Ｌ３	１４	ＱＶＴＬＫＥＳＧＰＶＬＶＫＰＴＱＴＬＴＬＴＣＴＦＳＧＦＳＬＮＮＡＲＭ ＧＶＳＷＩＲＱＰＰＧＫＡＬＥＷＬＡＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫＳＲ ＬＴＩＳＫＤＴＳＫＳＱＶＶＬＴＭＴＮＭＤＰＶＤＴＡＴＹＹＣＡＲＩＶＶ ＴＧＧＹＹＹＤＧＭＤＶＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡ ＰＣＳＲＳＴＳＥＳＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬ ＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＮＦＧＴＱＴ ＹＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＴＶＥＲＫＣＣＶＥＣＰＰＣＰＡＰＰＶ ＡＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥ ＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＦＲＶＶ ＳＶＬＴＶＶＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳ ＫＴＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧ ＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＭＬＤＳＤＧＳＦＦ ＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫ ＳＬＳＬＳＰＧＫ	３９５

コア配列	変異	対形成相手	対配列の配列番号	バリアント鎖のアミノ酸配列	配列番号
１６Ｈ７軽鎖	Ｑ１６Ｋ	Ｈ３	３２	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＫＴＡＲＩＴＣＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨＷ ＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹＤＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮ ＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＤＧＮＳＤＨＶＶＦＧＧＧ ＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣ ＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫＱＳ ＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶ ＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ	３８５
１６Ｈ７軽鎖	Ｄ４９Ｙ	Ｈ３	３２	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＱＴＡＲＩＴＣＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨＷ ＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹＹＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮ ＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＤＧＮＳＤＨＶＶＦＧＧＧ ＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣ ＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫＱＳ ＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶ ＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ	３８６
１６Ｈ７重鎖	Ｉ８３Ｋ	Ｌ３	１４	ＱＶＴＬＫＥＳＧＰＶＬＶＫＰＴＥＴＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＮＮＡＲＭ ＧＶＳＷＩＲＱＰＰＧＫＡＬＥＷＬＡＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫＳＲ ＬＴＩＳＫＤＴＳＫＳＱＶＶＬＫＭＴＮＭＤＰＶＤＴＡＴＹＹＣＡＲＳＶＶ ＴＧＧＹＹＹＤＧＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡ ＰＣＳＲＳＴＳＥＳＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬ ＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＮＦＧＴＱＴ ＹＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＴＶＥＲＫＣＣＶＥＣＰＰＣＰＡＰＰＶ ＡＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥ ＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＦＲＶＶ ＳＶＬＴＶＶＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳ ＫＴＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧ ＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＭＬＤＳＤＧＳＦＦ ＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫ ＳＬＳＬＳＰＧＫ	３９６

コア配列	変異	対形成相手	対配列の配列番号	バリアント鎖のアミノ酸配列	配列番号
１６Ｈ７軽鎖	Ｑ１６Ｋ	Ｈ３	３２	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＫＴＡＲＩＴＣＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹＤＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＤＧＮＳＤＨＶＶＦＧＧＧＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫＱＳＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ	３８５
１６Ｈ７軽鎖	Ｄ４９Ｙ	Ｈ３	３２	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＱＴＡＲＩＴＣＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹＹＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＤＧＮＳＤＨＶＶＦＧＧＧＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫＱＳＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ	３８６
１６Ｈ７重鎖	Ｓ１００Ｉ	Ｌ３	１４	ＱＶＴＬＫＥＳＧＰＶＬＶＫＰＴＥＴＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＮＮＡＲＭＧＶＳＷＩＲＱＰＰＧＫＡＬＥＷＬＡＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫＳＲＬＴＩＳＫＤＴＳＫＳＱＶＶＬＩＭＴＮＭＤＰＶＤＴＡＴＹＹＣＡＲＩＶＶＴＧＧＹＹＹＤＧＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＣＳＲＳＴＳＥＳＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＮＦＧＴＱＴＹＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＴＶＥＲＫＣＣＶＥＣＰＰＣＰＡＰＰＶＡＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＦＲＶＶＳＶＬＴＶＶＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＴＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＭＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ	３９７

コア配列	変異	対形成相手	対配列の配列番号	バリアント鎖のアミノ酸配列	配列番号
１６Ｈ７軽鎖	Ｑ１６Ｋ	Ｈ３	３２	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＫＴＡＲＩＴＣＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹＤＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＤＧＮＳＤＨＶＶＦＧＧＧＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫＱＳＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ	３８５
１６Ｈ７軽鎖	Ｄ４９Ｙ	Ｈ３	３２	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＱＴＡＲＩＴＣＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹＹＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＤＧＮＳＤＨＶＶＦＧＧＧＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫＱＳＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ	３８６
１６Ｈ７重鎖	Ｄ８８Ｒ＋Ｐ８９Ａ＋Ｖ９０Ｅ	Ｌ３	１４	ＱＶＴＬＫＥＳＧＰＶＬＶＫＰＴＥＴＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＮＮＡＲＭＧＶＳＷＩＲＱＰＰＧＫＡＬＥＷＬＡＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫＳＲＬＴＩＳＫＤＴＳＫＳＱＶＶＬＩＭＴＮＭＲＡＥＤＴＡＴＹＹＣＡＲＳＶＶＴＧＧＹＹＹＤＧＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＣＳＲＳＴＳＥＳＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＮＦＧＴＱＴＹＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＴＶＥＲＫＣＣＶＥＣＰＰＣＰＡＰＰＶＡＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＦＲＶＶＳＶＬＴＶＶＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＴＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＭＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ	３９８

コア配列	変異	対形成相手	対配列の配列番号	バリアント鎖のアミノ酸配列	配列番号
１６Ｈ７軽鎖	Ｑ１６Ｋ	Ｈ３	３２	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＫＴＡＲＩＴＣＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨＷ ＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹＤＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮ ＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＤＧＮＳＤＨＶＶＦＧＧＧ ＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣ ＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫＱＳ ＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶ ＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ	３８５
１６Ｈ７軽鎖	Ｄ４９Ｙ	Ｈ３	３２	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＱＴＡＲＩＴＣＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨＷ ＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹＹＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮ ＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＤＧＮＳＤＨＶＶＦＧＧＧ ＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣ ＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫＱＳ ＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶ ＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ	３８６
１６Ｈ７重鎖	Ｄ８８Ｒ＋Ｐ８９Ａ＋Ｖ９０Ｅ＋Ｓ１００Ｉ	Ｌ３	１４	ＱＶＴＬＫＥＳＧＰＶＬＶＫＰＴＥＴＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＮＮＡＲＭ ＧＶＳＷＩＲＱＰＰＧＫＡＬＥＷＬＡＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫＳＲ ＬＴＩＳＫＤＴＳＫＳＱＶＶＬＩＭＴＮＭＲＡＥＤＴＡＴＹＹＣＡＲＩＶＶ ＴＧＧＹＹＹＤＧＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡ ＰＣＳＲＳＴＳＥＳＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬ ＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＮＦＧＴＱＴ ＹＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＴＶＥＲＫＣＣＶＥＣＰＰＣＰＡＰＰＶ ＡＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥ ＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＦＲＶＶ ＳＶＬＴＶＶＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳ ＫＴＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧ ＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＭＬＤＳＤＧＳＦＦ ＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫ ＳＬＳＬＳＰＧＫ	３９９

コア配列	変異	対形成相手	対配列の配列番号	バリアント鎖のアミノ酸配列	配列番号
１６Ｈ７軽鎖	Ｑ１６Ｋ	Ｈ３	３２	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＫＴＡＲＩＴＣＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨＷ ＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹＤＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮ ＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＤＧＮＳＤＨＶＶＦＧＧＧ ＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣ ＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫＱＳ ＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶ ＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ	３８５
１６Ｈ７軽鎖	Ｄ４９Ｙ	Ｈ３	３２	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＱＴＡＲＩＴＣＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨＷ ＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹＹＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮ ＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＤＧＮＳＤＨＶＶＦＧＧＧ ＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣ ＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫＱＳ ＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶ ＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ	３８６
１６Ｈ７重鎖	Ｙ１０７の欠失	Ｌ３	１４	ＱＶＴＬＫＥＳＧＰＶＬＶＫＰＴＥＴＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＮＮＡＲＭ ＧＶＳＷＩＲＱＰＰＧＫＡＬＥＷＬＡＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫＳＲ ＬＴＩＳＫＤＴＳＫＳＱＶＶＬＩＭＴＮＭＤＰＶＤＴＡＴＹＹＣＡＲＳＶＶ ＴＧＧＹＹＤＧＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰ ＣＳＲＳＴＳＥＳＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴ ＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＮＦＧＴＱＴＹ ＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＴＶＥＲＫＣＣＶＥＣＰＰＣＰＡＰＰＶＡ ＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤ ＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＦＲＶＶＳ ＶＬＴＶＶＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫ ＴＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦ ＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＭＬＤＳＤＧＳＦＦＬ ＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳ ＬＳＬＳＰＧＫ	４００

コア配列	変異	対形成相手	対配列の配列番号	バリアント鎖のアミノ酸配列	配列番号
１６Ｈ７軽鎖	Ｑ１６Ｋ	Ｈ３	３２	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＫＴＡＲＩＴＣＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨＷ ＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹＤＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮ ＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＤＧＮＳＤＨＶＶＦＧＧＧ ＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣ ＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫＱＳ ＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶ ＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ	３８５
１６Ｈ７軽鎖	Ｄ４９Ｙ	Ｈ３	３２	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＱＴＡＲＩＴＣＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨＷ ＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹＹＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮ ＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＤＧＮＳＤＨＶＶＦＧＧＧ ＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣ ＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫＱＳ ＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶ ＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ	３８６
１６Ｈ７重鎖	Ｄ１０９Ｓ	Ｌ３	１４	ＱＶＴＬＫＥＳＧＰＶＬＶＫＰＴＥＴＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＮＮＡＲＭ ＧＶＳＷＩＲＱＰＰＧＫＡＬＥＷＬＡＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫＳＲ ＬＴＩＳＫＤＴＳＫＳＱＶＶＬＩＭＴＮＭＤＰＶＤＴＡＴＹＹＣＡＲＳＶＶ ＴＧＧＹＹＹＳＧＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡ ＰＣＳＲＳＴＳＥＳＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬ ＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＮＦＧＴＱＴ ＹＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＴＶＥＲＫＣＣＶＥＣＰＰＣＰＡＰＰＶ ＡＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥ ＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＦＲＶＶ ＳＶＬＴＶＶＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳ ＫＴＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧ ＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＭＬＤＳＤＧＳＦＦ ＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫ ＳＬＳＬＳＰＧＫ	４０１

コア配列	変異	対形成相手	対配列の配列番号	バリアント鎖のアミノ酸配列	配列番号
１６Ｈ７軽鎖	Ｑ１６Ｋ	Ｈ３	３２	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＫＴＡＲＩＴＣＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨＷ ＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹＤＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮ ＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＤＧＮＳＤＨＶＶＦＧＧＧ ＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣ ＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫＱＳ ＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶ ＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ	３８５
１６Ｈ７軽鎖	Ｄ４９Ｙ	Ｈ３	３２	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＱＴＡＲＩＴＣＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨＷ ＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹＹＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮ ＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＤＧＮＳＤＨＶＶＦＧＧＧ ＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣ ＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫＱＳ ＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶ ＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ	３８６
２２Ｈ５軽鎖	Ｎ９２Ｑ	Ｈ２	３１	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＱＴＡＲＩＴＣＧＧＮＮＩＧＳＱＳＶＨＷ ＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹＤＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮ ＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＤＱＴＳＤＨＶＶＦＧＧＧ ＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣ ＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫＱＳ ＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶ ＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ	４０２

コア配列	変異	対形成相手	対配列の配列番号	バリアント鎖のアミノ酸配列	配列番号
16H7 軽鎖	Q16K	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPG**K**TARITCGGN NIGSESVHWYQQKPGQAPVLVVY**D** DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS RVEAGDEADYYCQVW**D**GNSDHVV FGGGTKLTVLGQPKANPTVTLFPPS SEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADGSPVKAGVETTKPSKQSN NKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS	385
16H7 軽鎖	D49Y	H3	32	SYVLTQPPSVSVAPG**Q**TARITCGGN NIGSESVHWYQQKPGQAPVLVVY**Y** DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS RVEAGDEADYYCQVW**D**GNSDHVV FGGGTKLTVLGQPKANPTVTLFPPS SEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADGSPVKAGVETTKPSKQSN NKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS	386

コア配列	変異	対形成相手	対配列の配列番号	バリアント鎖のアミノ酸配列	配列番号
２２Ｈ５軽鎖	Ｓ９４Ａ	Ｈ２	３１	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＱＴＡＲＩＴＣＧＧＮＮＩＧＳＱＳＶＨＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹＤＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＤＮＴ**Ａ**ＤＨＶＶＦＧＧＧＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫＱＳＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ	４０３

コア配列	変異	対形成相手	対配列の配列番号	バリアント鎖のアミノ酸配列	配列番号
１６Ｈ７軽鎖	Ｑ１６Ｋ	Ｈ３	３２	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＫＴＡＲＩＴＣＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹＤＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＤＧＮＳＤＨＶＶＦＧＧＧＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫＱＳＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ	３８５
１６Ｈ７軽鎖	Ｄ４９Ｙ	Ｈ３	３２	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＱＴＡＲＩＴＣＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹＹＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＤＧＮＳＤＨＶＶＦＧＧＧＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫＱＳＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ	３８６
２２Ｈ５重鎖	Ｃ１０９Ｓ	Ｌ２	１３	ＱＶＴＬＫＥＳＧＰＶＬＶＫＰＴＥＴＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＮＡＲＭＧＶＳＷＩＲＱＰＰＧＫＡＬＥＷＬＡＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫＳＲＬＴＩＳＫＤＴＳＫＳＱＶＶＬＴＭＴＮＭＤＰＶＤＴＡＴＹＹＣＡＲＩＬＬＶＧＡＹＹＹＳＧＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＣＳＲＳＴＳＥＳＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＮＦＧＴＱＴＹＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＴＶＥＲＫＣＣＶＥＣＰＰＣＰＡＰＰＶＡＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＦＲＶＶＳＶＬＴＶＶＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＴＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＭＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ	４０４

コア配列	変異	対形成相手	対配列の配列番号	バリアント鎖のアミノ酸配列	配列番号
１６Ｈ７軽鎖	Ｑ１６Ｋ	Ｈ３	３２	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＫＴＡＲＩＴＣＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨＷ ＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹＤＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮ ＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＤＧＮＳＤＨＶＶＦＧＧＧ ＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣ ＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫＱＳ ＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶ ＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ	３８５
１６Ｈ７軽鎖	Ｄ４９Ｙ	Ｈ３	３２	ＳＹＶＬＴＱＰＰＳＶＳＶＡＰＧＱＴＡＲＩＴＣＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨＷ ＹＱＱＫＰＧＱＡＰＶＬＶＶＹＹＤＳＤＲＰＳＧＩＰＥＲＦＳＧＳＮＳＧＮ ＴＡＴＬＴＩＳＲＶＥＡＧＤＥＡＤＹＹＣＱＶＷＤＧＮＳＤＨＶＶＦＧＧＧ ＴＫＬＴＶＬＧＱＰＫＡＮＰＴＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣ ＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶＡＷＫＡＤＧＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＫＰＳＫＱＳ ＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶ ＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ	３８６
１６Ｈ７重鎖	Ｙ１０７の挿入	Ｌ３	１４	ＱＶＴＬＫＥＳＧＰＶＬＶＫＰＴＥＴＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＮＮＡＲＭ ＧＶＳＷＩＲＱＰＰＧＫＡＬＥＷＬＡＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫＳＲ ＬＴＩＳＫＤＴＳＫＳＱＶＶＬＩＭＴＮＭＤＰＶＤＴＡＴＹＹＣＡＲＳＶＶ ＴＧＧＹＹＹＹＤＧＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬ ＡＰＣＳＲＳＴＳＥＳＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡ ＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＮＦＧＴＱ ＴＹＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＴＶＥＲＫＣＣＶＥＣＰＰＣＰＡＰＰ ＶＡＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨ ＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＦＲＶ ＶＳＶＬＴＶＶＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＡＰＩＥＫＴＩ ＳＫＴＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫ ＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＭＬＤＳＤＧＳＦ ＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱ ＫＳＬＳＬＳＰＧＫ	４０５

【０４３７】

【表１６】

表６Ｂ

１６Ｈ７および２２Ｈ５バリアントの核酸配列

コア配列	変異	核酸配列	配列番号
１６Ｈ７軽鎖	Ｑ１６Ｋ	ＴＣＣＴＡＴＧＴＧＣＴＧＡＣＴＣＡＧＣＣＡＣ ＣＣＴＣＧＧＴＧＴＣＡＧＴＧＧＣＣＣＣＡＧＧ ＡＡＡＧＡＣＧＧＣＣＡＧＧＡＴＴＡＣＣＴＧＴ ＧＧＧＧＧＡＡＡＣＡＡＣＡＴＴＧＧＡＡＧＴＧ ＡＡＡＧＴＧＴＧＣＡＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡ ＧＡＡＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＧＣＣＣＣＴＧＴＧ ＣＴＧＧＴＣＧＴＣＴＡＴＧＡＴＧＡＴＡＧＣＧ ＡＣＣＧＧＣＣＣＴＣＡＧＧＧＡＴＣＣＣＴＧＡ ＧＣＧＡＴＴＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＡＡＣＴＣＴ ＧＧＧＡＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＣＴＧＡＣＣＡ ＴＣＡＧＣＡＧＧＧＴＣＧＡＡＧＣＣＧＧＧＧＡ ＴＧＡＧＧＣＣＧＡＣＴＡＴＴＡＣＴＧＴＣＡＧ ＧＴＧＴＧＧＧＡＴＧＧＴＡＡＴＡＧＴＧＡＣＣ ＡＴＧＴＧＧＴＡＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣ ＣＡＡＧＣＴＧＡＣＣＧＴＣＣＴＡＧＧＴＣＡＧ ＣＣＣＡＡＧＧＣＣＡＡＣＣＣＣＡＣＴＧＴＣＡ ＣＴＣＴＧＴＴＣＣＣＧＣＣＣＴＣＣＴＣＴＧＡ ＧＧＡＧＣＴＣＣＡＡＧＣＣＡＡＣＡＡＧＧＣＣ ＡＣＡＣＴＡＧＴＧＴＧＴＣＴＧＡＴＣＡＧＴＧ ＡＣＴＴＣＴＡＣＣＣＧＧＧＡＧＣＴＧＴＧＡＣ ＡＧＴＧＧＣＣＴＧＧＡＡＧＧＣＡＧＡＴＧＧＣ ＡＧＣＣＣＣＧＴＣＡＡＧＧＣＧＧＧＡＧＴＧＧ ＡＧＡＣＣＡＣＣＡＡＡＣＣＣＴＣＣＡＡＡＣＡ ＧＡＧＣＡＡＣＡＡＣＡＡＧＴＡＣＧＣＧＧＣＣ ＡＧＣＡＧＣＴＡＣＣＴＧＡＧＣＣＴＧＡＣＧＣ ＣＣＧＡＧＣＡＧＴＧＧＡＡＧＴＣＣＣＡＣＡＧ ＡＡＧＣＴＡＣＡＧＣＴＧＣＣＡＧＧＴＣＡＣＧ ＣＡＴＧＡＡＧＧＧＡＧＣＡＣＣＧＴＧＧＡＧＡ ＡＧＡＣＡＧＴＧＧＣＣＣＣＴＡＣＡＧＡＡＴＧ ＴＴＣＡ	４０６

コア配列	変異	核酸配列	配列番号
１６Ｈ７ 軽鎖	Ｄ４９Ｙ	ＴＣＣＴＡＴＧＴＧＣＴＧＡＣＴＣＡＧＣＣＡＣ ＣＣＴＣＧＧＴＧＴＣＡＧＴＧＧＣＣＣＣＡＧＧ ＡＣＡＧＡＣＧＧＣＣＡＧＧＡＴＴＡＣＣＴＧＴ ＧＧＧＧＧＡＡＡＣＡＡＣＡＴＴＧＧＡＡＧＴＧ ＡＡＡＧＴＧＴＧＣＡＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡ ＧＡＡＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＧＣＣＣＣＴＧＴＧ ＣＴＧＧＴＣＧＴＣＴＡＴＴＡＴＧＡＴＡＧＣＧ ＡＣＣＧＧＣＣＣＴＣＡＧＧＧＡＴＣＣＣＴＧＡ ＧＣＧＡＴＴＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＡＡＣＴＣＴ ＧＧＧＡＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＣＴＧＡＣＣＡ ＴＣＡＧＣＡＧＧＧＴＣＧＡＡＧＣＣＧＧＧＧＡ ＴＧＡＧＧＣＣＧＡＣＴＡＴＴＡＣＴＧＴＣＡＧ ＧＴＧＴＧＧＧＡＴＧＧＴＡＡＴＡＧＴＧＡＣＣ ＡＴＧＴＧＧＴＡＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣ ＣＡＡＧＣＴＧＡＣＣＧＴＣＣＴＡＧＧＴＣＡＧ ＣＣＣＡＡＧＧＣＣＡＡＣＣＣＣＡＣＴＧＴＣＡ ＣＴＣＴＧＴＴＣＣＣＧＣＣＣＴＣＣＴＣＴＧＡ ＧＧＡＧＣＴＣＣＡＡＧＣＣＡＡＣＡＡＧＧＣＣ ＡＣＡＣＴＡＧＴＧＴＧＴＣＴＧＡＴＣＡＧＴＧ ＡＣＴＴＣＴＡＣＣＣＧＧＧＡＧＣＴＧＴＧＡＣ ＡＧＴＧＧＣＣＴＧＧＡＡＧＧＣＡＧＡＴＧＧＣ ＡＧＣＣＣＣＧＴＣＡＡＧＧＣＧＧＧＡＧＴＧＧ ＡＧＡＣＣＡＣＣＡＡＡＣＣＣＴＣＣＡＡＡＣＡ ＧＡＧＣＡＡＣＡＡＣＡＡＧＴＡＣＧＣＧＧＣＣ ＡＧＣＡＧＣＴＡＣＣＴＧＡＧＣＣＴＧＡＣＧＣ ＣＣＧＡＧＣＡＧＴＧＧＡＡＧＴＣＣＣＡＣＡＧ ＡＡＧＣＴＡＣＡＧＣＴＧＣＣＡＧＧＴＣＡＣＧ ＣＡＴＧＡＡＧＧＧＡＧＣＡＣＣＧＴＧＧＡＧＡ ＡＧＡＣＡＧＴＧＧＣＣＣＣＴＡＣＡＧＡＡＴＧ ＴＴＣＡ	４０７
１６Ｈ７ 軽鎖	Ｄ４９Ａ	ＴＣＣＴＡＴＧＴＧＣＴＧＡＣＴＣＡＧＣＣＡＣ ＣＣＴＣＧＧＴＧＴＣＡＧＴＧＧＣＣＣＣＡＧＧ ＡＣＡＧＡＣＧＧＣＣＡＧＧＡＴＴＡＣＣＴＧＴ	４０８

10 20 30 40

コア配列	変異	核酸配列	配列番号
		GGGGGAAACAACATTGGAAGTG AAAGTGTGCACTGGTACCAGCA GAAGCCAGGCCAGGCCCCTGTG CTGGTCGTCTATGCTGATAGCG ACCGGCCCTCAGGGATCCCTGA GCGATTCTCTGGCTCCAACTCT GGGAACACGGCCACCCTGACCA TCAGCAGGGTCGAAGCCGGGGA TGAGGCCGACTATTACTGTCAG GTGTGGGATGGTAATAGTGACC ATGTGGTATTCGGCGGAGGGAC CAAGCTGACCGTCCTAGGTCAG CCCAAGGCCAACCCCACTGTCA CTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGA GGAGCTCCAAGCCAACAAGGCC ACACTAGTGTGTCTGATCAGTG ACTTCTACCCGGGAGCTGTGAC AGTGGCCTGGAAGGCAGATGGC AGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGG AGACCACCAAACCCTCCAAACA GAGCAACAACAAGTACGCGGCC AGCAGCTACCTGAGCCTGACGC CCGAGCAGTGGAAGTCCCACAG AAGCTACAGCTGCCAGGTCACG CATGAAGGGAGCACCGTGGAGA AGACAGTGGCCCCTACAGAATG TTCA	
１６Ｈ７ 軽鎖	Ｄ９１Ａ	TCCTATGTGCTGACTCAGCCAC CCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGG ACAGACGGCCAGGATTACCTGT GGGGGAAACAACATTGGAAGTG AAAGTGTGCACTGGTACCAGCA GAAGCCAGGCCAGGCCCCTGTG	４０９

コア配列	変異	核酸配列	配列番号
		ＣＴＧＧＴＣＧＴＣＴＡＴＧＡＴＧＡＴＡＧＣＧ ＡＣＣＧＧＣＣＣＴＣＡＧＧＧＡＴＣＣＣＴＧＡ ＧＣＧＡＴＴＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＡＡＣＴＣＴ ＧＧＧＡＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＣＴＧＡＣＣＡ ＴＣＡＧＣＡＧＧＧＴＣＧＡＡＧＣＣＧＧＧＧＡ ＴＧＡＧＧＣＣＧＡＣＴＡＴＴＡＣＴＧＴＣＡＧ ＧＴＧＴＧＧＧＣＴＧＧＴＡＡＴＡＧＴＧＡＣＣ ＡＴＧＴＧＧＴＡＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣ ＣＡＡＧＣＴＧＡＣＣＧＴＣＣＴＡＧＧＴＣＡＧ ＣＣＣＡＡＧＧＣＣＡＡＣＣＣＣＡＣＴＧＴＣＡ ＣＴＣＴＧＴＴＣＣＣＧＣＣＣＴＣＣＴＣＴＧＡ ＧＧＡＧＣＴＣＣＡＡＧＣＣＡＡＣＡＡＧＧＣＣ ＡＣＡＣＴＡＧＴＧＴＧＴＣＴＧＡＴＣＡＧＴＧ ＡＣＴＴＣＴＡＣＣＣＧＧＧＡＧＣＴＧＴＧＡＣ ＡＧＴＧＧＣＣＴＧＧＡＡＧＧＣＡＧＡＴＧＧＣ ＡＧＣＣＣＣＧＴＣＡＡＧＧＣＧＧＧＡＧＴＧＧ ＡＧＡＣＣＡＣＣＡＡＡＣＣＣＴＣＣＡＡＡＣＡ ＧＡＧＣＡＡＣＡＡＣＡＡＧＴＡＣＧＣＧＧＣＣ ＡＧＣＡＧＣＴＡＣＣＴＧＡＧＣＣＴＧＡＣＧＣ ＣＣＧＡＧＣＡＧＴＧＧＡＡＧＴＣＣＣＡＣＡＧ ＡＡＧＣＴＡＣＡＧＣＴＧＣＣＡＧＧＴＣＡＣＧ ＣＡＴＧＡＡＧＧＧＡＧＣＡＣＣＧＴＧＧＡＧＡ ＡＧＡＣＡＧＴＧＧＣＣＣＣＴＡＣＡＧＡＡＴＧ ＴＴＣＡ	
１６Ｈ７ 軽鎖	Ｄ４９Ａ＋ Ｄ９１Ａ	ＴＣＣＴＡＴＧＴＧＣＴＧＡＣＴＣＡＧＣＣＡＣ ＣＣＴＣＧＧＴＧＴＣＡＧＴＧＧＣＣＣＣＡＧＧ ＡＣＡＧＡＣＧＧＣＣＡＧＧＡＴＴＡＣＣＴＧＴ ＧＧＧＧＧＡＡＡＣＡＡＣＡＴＴＧＧＡＡＧＴＧ ＡＡＡＧＴＧＴＧＣＡＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡ ＧＡＡＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＧＣＣＣＣＴＧＴＧ ＣＴＧＧＴＣＧＴＣＴＡＴＧＣＴＧＡＴＡＧＣＧ ＡＣＣＧＧＣＣＣＴＣＡＧＧＧＡＴＣＣＣＴＧＡ ＧＣＧＡＴＴＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＡＡＣＴＣＴ	４１０

コア配列	変異	核酸配列	配列番号
		GGGAACACGGCCACCCTGACCA TCAGCAGGGTCGAAGCCGGGGA TGAGGCCGACTATTACTGTCAG GTGTGGGCTGGTAATAGTGACC ATGTGGTATTCGGCGGAGGGAC CAAGCTGACCGTCCTAGGTCAG CCCAAGGCCAACCCCACTGTCA CTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGA GGAGCTCCAAGCCAACAAGGCC ACACTAGTGTGTCTGATCAGTG ACTTCTACCCGGGAGCTGTGAC AGTGGCCTGGAAGGCAGATGGC AGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGG AGACCACCAAACCCTCCAAACA GAGCAACAACAAGTACGCGGCC AGCAGCTACCTGAGCCTGACGC CCGAGCAGTGGAAGTCCCACAG AAGCTACAGCTGCCAGGTCACG CATGAAGGGAGCACCGTGGAGA AGACAGTGGCCCCTACAGAATG TTCA	
１６Ｈ７ 重鎖	Ｖ２４Ｆ	CAGGTCACCTTGAAGGAGTCTG GTCCTGTGCTGGTGAAACCCAC AGAGACCCTCACGCTGACCTGC ACCTTCTCTGGGTTCTCACTCA ACAATGCTAGAATGGGTGTGAG CTGGATCCGTCAGCCCCCAGGG AAGGCCCTGGAGTGGCTTGCAC ACATTTTTTCGAATGACGAAAA ATCCTACAGCACATCTCTGAAG AGCAGGCTCACCATCTCCAAGG ACACCTCCAAAAGCCAGGTGGT CCTAATTATGACCAACATGGAC	４１１

コア配列	変異	核酸配列	配列番号
		CCTGTGGACACAGCCACATATT	
		ACTGTGCACGGTCAGTAGTAAC	
		TGGCGGCTACTACTACGACGGT	
		ATGGACGTCTGGGGCCAAGGGA	
		CCACGGTCACCGTCTCTAGTGC	
		CTCCACCAAGGGCCCATCGGTC	
		TTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA	
		GGAGCACCTCCGAGAGCACAGC	
		GGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG	
		GACTACTTCCCCGAACCGGTGA	
		CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGC	
		TCTGACCAGCGGCGTGCACACC	
		TTCCCAGCTGTCCTACAGTCCT	
		CAGGACTCTACTCCCTCAGCAG	
		CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC	
		AACTTCGGCACCCAGACCTACA	
		CCTGCAACGTAGATCACAAGCC	
		CAGCAACACCAAGGTGGACAAG	
		ACAGTTGAGCGCAAATGTTGTG	
		TCGAGTGCCCACCGTGCCCAGC	
		ACCACCTGTGGCAGGACCGTCA	
		GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAAC	
		CCAAGGACACCCTCATGATCTC	
		CCGGACCCCTGAGGTCACGTGC	
		GTGGTGGTGGACGTGAGCCACG	
		AAGACCCCGAGGTCCAGTTCAA	
		CTGGTACGTGGACGGCGTGGAG	
		GTGCATAATGCCAAGACAAAGC	
		CACGGGAGGAGCAGTTCAACAG	
		CACGTTCCGTGTGGTCAGCGTC	
		CTCACCGTTGTGCACCAGGACT	
		GGCTGAACGGCAAGGAGTACAA	
		GTGCAAGGTCTCCAACAAAGGC	

コア配列	変異	核酸配列	配列番号
		CTCCCAGCCCCCATCGAGAAAA CCATCTCCAAAACCAAAGGGCA GCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGG AGATGACCAAGAACCAGGTCAG CCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCCCAGCGACATCGCCG TGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACC ACACCTCCCATGCTGGACTCCG ACGGCTCCTTCTTCCTCTACAG CAAGCTCACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGA GGCTCTGCACAACCACTACACG CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC CGGGTAAA	
１６Ｈ７ 重鎖	Ｉ８３Ｔ	CAGGTCACCTTGAAGGAGTCTG GTCCTGTGCTGGTGAAACCCAC AGAGACCCTCACGCTGACCTGC ACCGTGTCTGGGTTCTCACTCA ACAATGCTAGAATGGGTGTGAG CTGGATCCGTCAGCCCCCAGGG AAGGCCCTGGAGTGGCTTGCAC ACATTTTTTCGAATGACGAAAA ATCCTACAGCACATCTCTGAAG AGCAGGCTCACCATCTCCAAGG ACACCTCCAAAAGCCAGGTGGT CCTAACCATGACCAACATGGAC CCTGTGGACACAGCCACATATT ACTGTGCACGGTCAGTAGTAAC TGGCGGCTACTACTACGACGGT ATGGACGTCTGGGGCCAAGGGA	４１２

コア配列	変異	核酸配列	配列番号
		CCACGGTCACCGTCTCTAGTGC	
		CTCCACCAAGGGCCCATCGGTC	
		TTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA	
		GGAGCACCTCCGAGAGCACAGC	
		GGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG	
		GACTACTTCCCCGAACCGGTGA	
		CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGC	
		TCTGACCAGCGGCGTGCACACC	
		TTCCCAGCTGTCCTACAGTCCT	
		CAGGACTCTACTCCCTCAGCAG	
		CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC	
		AACTTCGGCACCCAGACCTACA	
		CCTGCAACGTAGATCACAAGCC	
		CAGCAACACCAAGGTGGACAAG	
		ACAGTTGAGCGCAAATGTTGTG	
		TCGAGTGCCCACCGTGCCCAGC	
		ACCACCTGTGGCAGGACCGTCA	
		GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAAC	
		CCAAGGACACCCTCATGATCTC	
		CCGGACCCCTGAGGTCACGTGC	
		GTGGTGGTGGACGTGAGCCACG	
		AAGACCCCGAGGTCCAGTTCAA	
		CTGGTACGTGGACGGCGTGGAG	
		GTGCATAATGCCAAGACAAAGC	
		CACGGGAGGAGCAGTTCAACAG	
		CACGTTCCGTGTGGTCAGCGTC	
		CTCACCGTTGTGCACCAGGACT	
		GGCTGAACGGCAAGGAGTACAA	
		GTGCAAGGTCTCCAACAAAGGC	
		CTCCCAGCCCCCCATCGAGAAAA	
		CCATCTCCAAAACCAAAGGGCA	
		GCCCCGAGAACCACAGGTGTAC	
		ACCCTGCCCCCCATCCCGGGAGG	

コア配列	変異	核酸配列	配列番号
		AGATGACCAAGAACCAGGTCAG CCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCCAGCGACATCGCCG TGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACC ACACCTCCCATGCTGGACTCCG ACGGCTCCTTCTTCCTCTACAG CAAGCTCACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGA GGCTCTGCACAACCACTACACG CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC CGGGTAAA	
16H7 重鎖	V24F＋ I83T	CAGGTCACCTTGAAGGAGTCTG GTCCTGTGCTGGTGAAACCCAC AGAGACCCTCACGCTGACCTGC ACCTTCTCTGGGTTCTCACTCA ACAATGCTAGAATGGGTGTGAG CTGGATCCGTCAGCCCCCAGGG AAGGCCCTGGAGTGGCTTGCAC ACATTTTTTCGAATGACGAAAA ATCCTACAGCACATCTCTGAAG AGCAGGCTCACCATCTCCAAGG ACACCTCCAAAAGCCAGGTGGT CCTAACCATGACCAACATGGAC CCTGTGGACACAGCCACATATT ACTGTGCACGGTCAGTAGTAAC TGGCGGCTACTACTACGACGGT ATGGACGTCTGGGGCCAAGGGA CCACGGTCACCGTCTCTAGTGC CTCCACCAAGGGCCCATCGGTC TTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGC	413

コア配列	変異	核酸配列	配列番号
		GGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG	
		GACTACTTCCCCGAACCGGTGA	
		CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGC	
		TCTGACCAGCGGCGTGCACACC	
		TTCCCAGCTGTCCTACAGTCCT	
		CAGGACTCTACTCCCTCAGCAG	
		CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC	
		AACTTCGGCACCCAGACCTACA	
		CCTGCAACGTAGATCACAAGCC	
		CAGCAACACCAAGGTGGACAAG	
		ACAGTTGAGCGCAAATGTTGTG	
		TCGAGTGCCCACCGTGCCCAGC	
		ACCACCTGTGGCAGGACCGTCA	
		GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAAC	
		CCAAGGACACCCTCATGATCTC	
		CCGGACCCCTGAGGTCACGTGC	
		GTGGTGGTGGACGTGAGCCACG	
		AAGACCCCGAGGTCCAGTTCAA	
		CTGGTACGTGGACGGCGTGGAG	
		GTGCATAATGCCAAGACAAAGC	
		CACGGGAGGAGCAGTTCAACAG	
		CACGTTCCGTGTGGTCAGCGTC	
		CTCACCGTTGTGCACCAGGACT	
		GGCTGAACGGCAAGGAGTACAA	
		GTGCAAGGTCTCCAACAAAGGC	
		CTCCCAGCCCCCATCGAGAAAA	
		CCATCTCCAAAACCAAAGGGCA	
		GCCCCGAGAACCACAGGTGTAC	
		ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGG	
		AGATGACCAAGAACCAGGTCAG	
		CCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC	
		TTCTACCCCAGCGACATCGCCG	
		TGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA	

コア配列	変異	核酸配列	配列番号
		GCCGGAGAACAACTACAAGACC ACACCTCCCATGCTGGACTCCG ACGGCTCCTTCTTCCTCTACAG CAAGCTCACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGA GGCTCTGCACAACCACTACACG CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC CGGGTAAA	
１６Ｈ７ 重鎖	Ｅ１６Ｑ＋ Ｖ２４Ｆ＋ Ｉ８３Ｔ	CAGGTCACCTTGAAGGAGTCTG GTCCTGTGCTGGTGAAACCCAC ACAGACCCTCACGCTGACCTGC ACCTTCTCTGGGTTCTCACTCA ACAATGCTAGAATGGGTGTGAG CTGGATCCGTCAGCCCCCAGGG AAGGCCCTGGAGTGGCTTGCAC ACATTTTTTCGAATGACGAAAA ATCCTACAGCACATCTCTGAAG AGCAGGCTCACCATCTCCAAGG ACACCTCCAAAAGCCAGGTGGT CCTAACCATGACCAACATGGAC CCTGTGGACACAGCCACATATT ACTGTGCACGGTCAGTAGTAAC TGGCGGCTACTACTACGACGGT ATGGACGTCTGGGGCCAAGGGA CCACGGTCACCGTCTCTAGTGC CTCCACCAAGGGCCCATCGGTC TTCCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGC GGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGA CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGC TCTGACCAGCGGCGTGCACACC	４１４

コア配列	変異	核酸配列	配列番号
		TTCCCAGCTGTCCTACAGTCCT	
		CAGGACTCTACTCCCTCAGCAG	
		CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC	
		AACTTCGGCACCCAGACCTACA	
		CCTGCAACGTAGATCACAAGCC	
		CAGCAACACCAAGGTGGACAAG	
		ACAGTTGAGCGCAAATGTTGTG	
		TCGAGTGCCCACCGTGCCCAGC	
		ACCACCTGTGGCAGGACCGTCA	
		GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAAC	
		CCAAGGACACCCTCATGATCTC	
		CCGGACCCCTGAGGTCACGTGC	
		GTGGTGGTGGACGTGAGCCACG	
		AAGACCCCGAGGTCCAGTTCAA	
		CTGGTACGTGGACGGCGTGGAG	
		GTGCATAATGCCAAGACAAAGC	
		CACGGGAGGAGCAGTTCAACAG	
		CACGTTCCGTGTGGTCAGCGTC	
		CTCACCGTTGTGCACCAGGACT	
		GGCTGAACGGCAAGGAGTACAA	
		GTGCAAGGTCTCCAACAAAGGC	
		CTCCCAGCCCCCATCGAGAAAA	
		CCATCTCCAAAACCAAAGGGCA	
		GCCCCGAGAACCACAGGTGTAC	
		ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGG	
		AGATGACCAAGAACCAGGTCAG	
		CCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC	
		TTCTACCCCAGCGACATCGCCG	
		TGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA	
		GCCGGAGAACAACTACAAGACC	
		ACACCTCCCATGCTGGACTCCG	
		ACGGCTCCTTCTTCCTCTACAG	
		CAAGCTCACCGTGGACAAGAGC	

コア配列	変異	核酸配列	配列番号
		ＡＧＧＴＧＧＣＡＧＣＡＧＧＧＧＡＡＣＧＴＣＴ ＴＣＴＣＡＴＧＣＴＣＣＧＴＧＡＴＧＣＡＴＧＡ ＧＧＣＴＣＴＧＣＡＣＡＡＣＣＡＣＴＡＣＡＣＧ ＣＡＧＡＡＧＡＧＣＣＴＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＣ ＣＧＧＧＴＡＡＡ	
１６Ｈ７ 重鎖	Ｅ１６Ｑ＋ Ｖ２４Ｆ＋ Ｉ８３Ｔ＋ Ｔ１１９Ｌ	ＣＡＧＧＴＣＡＣＣＴＴＧＡＡＧＧＡＧＴＣＴＧ ＧＴＣＣＴＧＴＧＣＴＧＧＴＧＡＡＡＣＣＣＡＣ ＡＣＡＧＡＣＣＣＴＣＡＣＧＣＴＧＡＣＣＴＧＣ ＡＣＣＴＴＣＴＣＴＧＧＧＴＴＣＴＣＡＣＴＣＡ ＡＣＡＡＴＧＣＴＡＧＡＡＴＧＧＧＴＧＴＧＡＧ ＣＴＧＧＡＴＣＣＧＴＣＡＧＣＣＣＣＣＡＧＧＧ ＡＡＧＧＣＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＣＴＴＧＣＡＣ ＡＣＡＴＴＴＴＴＴＣＧＡＡＴＧＡＣＧＡＡＡＡ ＡＴＣＣＴＡＣＡＧＣＡＣＡＴＣＴＣＴＧＡＡＧ ＡＧＣＡＧＧＣＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＧＧ ＡＣＡＣＣＴＣＣＡＡＡＡＧＣＣＡＧＧＴＧＧＴ ＣＣＴＡＡＣＣＡＴＧＡＣＣＡＡＣＡＴＧＧＡＣ ＣＣＴＧＴＧＧＡＣＡＣＡＧＣＣＡＣＡＴＡＴＴ ＡＣＴＧＴＧＣＡＣＧＧＴＣＡＧＴＡＧＴＡＡＣ ＴＧＧＣＧＧＣＴＡＣＴＡＣＴＡＣＧＡＣＧＧＴ ＡＴＧＧＡＣＧＴＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＧＡ ＣＣＣＴＧＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＴＡＧＴＧＣ ＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣ ＴＴＣＣＣＣＣＴＧＧＣＧＣＣＣＴＧＣＴＣＣＡ ＧＧＡＧＣＡＣＣＴＣＣＧＡＧＡＧＣＡＣＡＧＣ ＧＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧ ＧＡＣＴＡＣＴＴＣＣＣＣＧＡＡＣＣＧＧＴＧＡ ＣＧＧＴＧＴＣＧＴＧＧＡＡＣＴＣＡＧＧＣＧＣ ＴＣＴＧＡＣＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＣＡＣＣ ＴＴＣＣＣＡＧＣＴＧＴＣＣＴＡＣＡＧＴＣＣＴ ＣＡＧＧＡＣＴＣＴＡＣＴＣＣＣＴＣＡＧＣＡＧ ＣＧＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＣＣＣＴＣＣＡＧＣ ＡＡＣＴＴＣＧＧＣＡＣＣＣＡＧＡＣＣＴＡＣＡ	４１５

コア配列	変異	核酸配列	配列番号
		CCTGCAACGTAGATCACAAGCC	
		CAGCAACACCAAGGTGGACAAG	
		ACAGTTGAGCGCAAATGTTGTG	
		TCGAGTGCCCACCGTGCCCAGC	
		ACCACCTGTGGCAGGACCGTCA	
		GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAAC	
		CCAAGGACACCCTCATGATCTC	
		CCGGACCCCTGAGGTCACGTGC	
		GTGGTGGTGGACGTGAGCCACG	
		AAGACCCCGAGGTCCAGTTCAA	
		CTGGTACGTGGACGGCGTGGAG	
		GTGCATAATGCCAAGACAAAGC	
		CACGGGAGGAGCAGTTCAACAG	
		CACGTTCCGTGTGGTCAGCGTC	
		CTCACCGTTGTGCACCAGGACT	
		GGCTGAACGGCAAGGAGTACAA	
		GTGCAAGGTCTCCAACAAAGGC	
		CTCCCAGCCCCCATCGAGAAAA	
		CCATCTCCAAAACCAAAGGGCA	
		GCCCCGAGAACCACAGGTGTAC	
		ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGG	
		AGATGACCAAGAACCAGGTCAG	
		CCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC	
		TTCTACCCCAGCGACATCGCCG	
		TGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA	
		GCCGGAGAACAACTACAAGACC	
		ACACCTCCCATGCTGGACTCCG	
		ACGGCTCCTTCTTCCTCTACAG	
		CAAGCTCACCGTGGACAAGAGC	
		AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT	
		TCTCATGCTCCGTGATGCATGA	
		GGCTCTGCACAACCACTACACG	
		CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC	

コア配列	変異	核酸配列	配列番号
		ＣＧＧＧＴＡＡＡ	
１６Ｈ７ 重鎖	Ｅ１６Ｑ＋ Ｖ２４Ｆ＋ Ｉ８３Ｔ＋ Ｓ１００Ｉ ＋Ｔ１１９ Ｌ	ＣＡＧＧＴＣＡＣＣＴＴＧＡＡＧＧＡＧＴＣＴＧ ＧＴＣＣＴＧＴＧＣＴＧＧＴＧＡＡＡＣＣＣＡＣ ＡＣＡＧＡＣＣＣＴＣＡＣＧＣＴＧＡＣＣＴＧＣ ＡＣＣＴＴＣＴＣＴＧＧＧＴＴＣＴＣＡＣＴＣＡ ＡＣＡＡＴＧＣＴＡＧＡＡＴＧＧＧＴＧＴＧＡＧ ＣＴＧＧＡＴＣＣＧＴＣＡＧＣＣＣＣＣＡＧＧＧ ＡＡＧＧＣＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＣＴＴＧＣＡＣ ＡＣＡＴＴＴＴＴＴＣＧＡＡＴＧＡＣＧＡＡＡＡ ＡＴＣＣＴＡＣＡＧＣＡＣＡＴＣＴＣＴＧＡＡＧ ＡＧＣＡＧＧＣＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＧＧ ＡＣＡＣＣＴＣＣＡＡＡＡＧＣＣＡＧＧＴＧＧＴ ＣＣＴＡＡＣＣＡＴＧＡＣＣＡＡＣＡＴＧＧＡＣ ＣＣＴＧＴＧＧＡＣＡＣＡＧＣＣＡＣＡＴＡＴＴ ＡＣＴＧＴＧＣＡＣＧＧＡＴＣＧＴＡＧＴＡＡＣ ＴＧＧＣＧＧＣＴＡＣＴＡＣＴＡＣＧＡＣＧＧＴ ＡＴＧＧＡＣＧＴＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＧＡ ＣＣＣＴＧＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＴＡＧＴＧＣ ＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣ ＴＴＣＣＣＣＣＴＧＧＣＧＣＣＣＴＧＣＴＣＣＡ ＧＧＡＧＣＡＣＣＴＣＣＧＡＧＡＧＣＡＣＡＧＣ ＧＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧ ＧＡＣＴＡＣＴＴＣＣＣＣＧＡＡＣＣＧＧＴＧＡ ＣＧＧＴＧＴＣＧＴＧＧＡＡＣＴＣＡＧＧＣＧＣ ＴＣＴＧＡＣＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＣＡＣＣ ＴＴＣＣＣＡＧＣＴＧＴＣＣＴＡＣＡＧＴＣＣＴ ＣＡＧＧＡＣＴＣＴＡＣＴＣＣＣＴＣＡＧＣＡＧ ＣＧＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＣＣＣＴＣＣＡＧＣ ＡＡＣＴＴＣＧＧＣＡＣＣＣＡＧＡＣＣＴＡＣＡ ＣＣＴＧＣＡＡＣＧＴＡＧＡＴＣＡＣＡＡＧＣＣ ＣＡＧＣＡＡＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＣＡＡＧ ＡＣＡＧＴＴＧＡＧＣＧＣＡＡＡＴＧＴＴＧＴＧ ＴＣＧＡＧＴＧＣＣＣＡＣＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣ	４１６

コア配列	変異	核酸配列	配列番号
		ＡＣＣＡＣＣＴＧＴＧＧＣＡＧＧＡＣＣＧＴＣＡ ＧＴＣＴＴＣＣＴＣＴＴＣＣＣＣＣＣＡＡＡＡＣ ＣＣＡＡＧＧＡＣＡＣＣＣＴＣＡＴＧＡＴＣＴＣ ＣＣＧＧＡＣＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＣＧＴＧＣ ＧＴＧＧＴＧＧＴＧＧＡＣＧＴＧＡＧＣＣＡＣＧ ＡＡＧＡＣＣＣＣＧＡＧＧＴＣＣＡＧＴＴＣＡＡ ＣＴＧＧＴＡＣＧＴＧＧＡＣＧＧＣＧＴＧＧＡＧ ＧＴＧＣＡＴＡＡＴＧＣＣＡＡＧＡＣＡＡＡＧＣ ＣＡＣＧＧＧＡＧＧＡＧＣＡＧＴＴＣＡＡＣＡＧ ＣＡＣＧＴＴＣＣＧＴＧＴＧＧＴＣＡＧＣＧＴＣ ＣＴＣＡＣＣＧＴＴＧＴＧＣＡＣＣＡＧＧＡＣＴ ＧＧＣＴＧＡＡＣＧＧＣＡＡＧＧＡＧＴＡＣＡＡ ＧＴＧＣＡＡＧＧＴＣＴＣＣＡＡＣＡＡＡＧＧＣ ＣＴＣＣＣＡＧＣＣＣＣＣＡＴＣＧＡＧＡＡＡＡ ＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＡＡＡＧＧＧＣＡ ＧＣＣＣＣＧＡＧＡＡＣＣＡＣＡＧＧＴＧＴＡＣ ＡＣＣＣＴＧＣＣＣＣＣＡＴＣＣＣＧＧＧＡＧＧ ＡＧＡＴＧＡＣＣＡＡＧＡＡＣＣＡＧＧＴＣＡＧ ＣＣＴＧＡＣＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＡＧＧＣ ＴＴＣＴＡＣＣＣＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＧＣＣＧ ＴＧＧＡＧＴＧＧＧＡＧＡＧＣＡＡＴＧＧＧＣＡ ＧＣＣＧＧＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＡＡＧＡＣＣ ＡＣＡＣＣＴＣＣＣＡＴＧＣＴＧＧＡＣＴＣＣＧ ＡＣＧＧＣＴＣＣＴＴＣＴＴＣＣＴＣＴＡＣＡＧ ＣＡＡＧＣＴＣＡＣＣＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＣ ＡＧＧＴＧＧＣＡＧＣＡＧＧＧＧＡＡＣＧＴＣＴ ＴＣＴＣＡＴＧＣＴＣＣＧＴＧＡＴＧＣＡＴＧＡ ＧＧＣＴＣＴＧＣＡＣＡＡＣＣＡＣＴＡＣＡＣＧ ＣＡＧＡＡＧＡＧＣＣＴＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＣ ＣＧＧＧＴＡＡＡ	
１６Ｈ７ 重鎖	Ｉ８３Ｋ	ＣＡＧＧＴＣＡＣＣＴＴＧＡＡＧＧＡＧＴＣＴＧ ＧＴＣＣＴＧＴＧＣＴＧＧＴＧＡＡＡＣＣＣＡＣ ＡＧＡＧＡＣＣＣＴＣＡＣＧＣＴＧＡＣＣＴＧＣ	４１７

コア配列	変異	核酸配列	配列番号
		ACCGTGTCTGGGTTCTCACTCA	
		ACAATGCTAGAATGGGTGTGAG	
		CTGGATCCGTCAGCCCCCAGGG	
		AAGGCCCTGGAGTGGCTTGCAC	
		ACATTTTTTCGAATGACGAAAA	
		ATCCTACAGCACATCTCTGAAG	
		AGCAGGCTCACCATCTCCAAGG	
		ACACCTCCAAAAGCCAGGTGGT	
		CCTAAAGATGACCAACATGGAC	
		CCTGTGGACACAGCCACATATT	
		ACTGTGCACGGTCAGTAGTAAC	
		TGGCGGCTACTACTACGACGGT	
		ATGGACGTCTGGGGCCAAGGGA	
		CCACGGTCACCGTCTCTAGTGC	
		CTCCACCAAGGGCCCATCGGTC	
		TTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA	
		GGAGCACCTCCGAGAGCACAGC	
		GGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG	
		GACTACTTCCCCGAACCGGTGA	
		CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGC	
		TCTGACCAGCGGCGTGCACACC	
		TTCCCAGCTGTCCTACAGTCCT	
		CAGGACTCTACTCCCTCAGCAG	
		CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC	
		AACTTCGGCACCCAGACCTACA	
		CCTGCAACGTAGATCACAAGCC	
		CAGCAACACCAAGGTGGACAAG	
		ACAGTTGAGCGCAAATGTTGTG	
		TCGAGTGCCCACCGTGCCCAGC	
		ACCACCTGTGGCAGGACCGTCA	
		GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAAC	
		CCAAGGACACCCTCATGATCTC	
		CCGGACCCCTGAGGTCACGTGC	

コア配列	変異	核酸配列	配列番号
		GTGGTGGTGGACGTGAGCCACG AAGACCCCGAGGTCCAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGC CACGGGAGGAGCAGTTCAACAG CACGTTCCGTGTGGTCAGCGTC CTCACCGTTGTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAA GTGCAAGGTCTCCAACAAAGGC CTCCCAGCCCCCATCGAGAAAA CCATCTCCAAAACCAAAGGGCA GCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGG AGATGACCAAGAACCAGGTCAG CCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCCAGCGACATCGCCG TGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACC ACACCTCCCATGCTGGACTCCG ACGGCTCCTTCTTCCTCTACAG CAAGCTCACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGA GGCTCTGCACAACCACTACACG CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC CGGGTAAA	
１６Ｈ７ 重鎖	Ｓ１００Ｉ	CAGGTCACCTTGAAGGAGTCTG GTCCTGTGCTGGTGAAACCCAC AGAGACCCTCACGCTGACCTGC ACCGTGTCTGGGTTCTCACTCA ACAATGCTAGAATGGGTGTGAG CTGGATCCGTCAGCCCCCAGGG AAGGCCCTGGAGTGGCTTGCAC	４１８

コア配列	変異	核酸配列	配列番号
		ACATTTTTTCGAATGACGAAAA	
		ATCCTACAGCACATCTCTGAAG	
		AGCAGGCTCACCATCTCCAAGG	
		ACACCTCCAAAAGCCAGGTGGT	
		CCTAATTATGACCAACATGGAC	
		CCTGTGGACACAGCCACATATT	
		ACTGTGCACGGATCGTAGTAAC	
		TGGCGGCTACTACTACGACGGT	
		ATGGACGTCTGGGGCCAAGGGA	
		CCACGGTCACCGTCTCTAGTGC	
		CTCCACCAAGGGCCCATCGGTC	
		TTCCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA	
		GGAGCACCTCCGAGAGCACAGC	
		GGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG	
		GACTACTTCCCCGAACCGGTGA	
		CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGC	
		TCTGACCAGCGGCGTGCACACC	
		TTCCCAGCTGTCCTACAGTCCT	
		CAGGACTCTACTCCCTCAGCAG	
		CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC	
		AACTTCGGCACCCAGACCTACA	
		CCTGCAACGTAGATCACAAGCC	
		CAGCAACACCAAGGTGGACAAG	
		ACAGTTGAGCGCAAATGTTGTG	
		TCGAGTGCCCACCGTGCCCAGC	
		ACCACCTGTGGCAGGACCGTCA	
		GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAAC	
		CCAAGGACACCCTCATGATCTC	
		CCGGACCCCTGAGGTCACGTGC	
		GTGGTGGTGGACGTGAGCCACG	
		AAGACCCCGAGGTCCAGTTCAA	
		CTGGTACGTGGACGGCGTGGAG	
		GTGCATAATGCCAAGACAAAGC	

コア配列	変異	核酸配列	配列番号
		ＣＡＣＧＧＧＡＧＧＡＧＣＡＧＴＴＣＡＡＣＡＧ ＣＡＣＧＴＴＣＣＧＴＧＴＧＧＴＣＡＧＣＧＴＣ ＣＴＣＡＣＣＧＴＴＧＴＧＣＡＣＣＡＧＧＡＣＴ ＧＧＣＴＧＡＡＣＧＧＣＡＡＧＧＡＧＴＡＣＡＡ ＧＴＧＣＡＡＧＧＴＣＴＣＣＡＡＣＡＡＡＧＧＣ ＣＴＣＣＣＡＧＣＣＣＣＣＡＴＣＧＡＧＡＡＡＡ ＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＡＡＡＧＧＧＣＡ ＧＣＣＣＣＧＡＧＡＡＣＣＡＣＡＧＧＴＧＴＡＣ ＡＣＣＣＴＧＣＣＣＣＣＡＴＣＣＣＧＧＧＡＧＧ ＡＧＡＴＧＡＣＣＡＡＧＡＡＣＣＡＧＧＴＣＡＧ ＣＣＴＧＡＣＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＡＧＧＣ ＴＴＣＴＡＣＣＣＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＧＣＣＧ ＴＧＧＡＧＴＧＧＧＡＧＡＧＣＡＡＴＧＧＧＣＡ ＧＣＣＧＧＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＡＡＧＡＣＣ ＡＣＡＣＣＴＣＣＣＡＴＧＣＴＧＧＡＣＴＣＣＧ ＡＣＧＧＣＴＣＣＴＴＣＴＴＣＣＴＣＴＡＣＡＧ ＣＡＡＧＣＴＣＡＣＣＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＣ ＡＧＧＴＧＧＣＡＧＣＡＧＧＧＧＡＡＣＧＴＣＴ ＴＣＴＣＡＴＧＣＴＣＣＧＴＧＡＴＧＣＡＴＧＡ ＧＧＣＴＣＴＧＣＡＣＡＡＣＣＡＣＴＡＣＡＣＧ ＣＡＧＡＡＧＡＧＣＣＴＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＣ ＣＧＧＧＴＡＡＡ	
１６Ｈ７ 重鎖	Ｄ８８Ｒ＋ Ｐ８９Ａ＋ Ｖ９０Ｅ	ＣＡＧＧＴＣＡＣＣＴＴＧＡＡＧＧＡＧＴＣＴＧ ＧＴＣＣＴＧＴＧＣＴＧＧＴＧＡＡＡＣＣＣＡＣ ＡＧＡＧＡＣＣＣＴＣＡＣＧＣＴＧＡＣＣＴＧＣ ＡＣＣＧＴＧＴＣＴＧＧＧＴＴＣＴＣＡＣＴＣＡ ＡＣＡＡＴＧＣＴＡＧＡＡＴＧＧＧＴＧＴＧＡＧ ＣＴＧＧＡＴＣＣＧＴＣＡＧＣＣＣＣＣＡＧＧＧ ＡＡＧＧＣＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＣＴＴＧＣＡＣ ＡＣＡＴＴＴＴＴＴＣＧＡＡＴＧＡＣＧＡＡＡＡ ＡＴＣＣＴＡＣＡＧＣＡＣＡＴＣＴＣＴＧＡＡＧ ＡＧＣＡＧＧＣＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＧＧ ＡＣＡＣＣＴＣＣＡＡＡＡＧＣＣＡＧＧＴＧＧＴ	４１９

コア配列	変異	核酸配列	配列番号
		CCTAATTATGACCAACATGAGA GCTGAGGACACAGCCACATATT ACTGTGCACGGTCAGTAGTAAC TGGCGGCTACTACTACGACGGT ATGGACGTCTGGGGCCAAGGGA CCACGGTCACCGTCTCTAGTGC CTCCACCAAGGGCCCATCGGTC TTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGC GGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGA CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGC TCTGACCAGCGGCGTGCACACC TTCCCAGCTGTCCTACAGTCCT CAGGACTCTACTCCCTCAGCAG CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC AACTTCGGCACCCAGACCTACA CCTGCAACGTAGATCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAG ACAGTTGAGCGCAAATGTTGTG TCGAGTGCCCACCGTGCCCAGC ACCACCTGTGGCAGGACCGTCA GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACCCTCATGATCTC CCGGACCCCTGAGGTCACGTGC GTGGTGGTGGACGTGAGCCACG AAGACCCCGAGGTCCAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGC CACGGGAGGAGCAGTTCAACAG CACGTTCCGTGTGGTCAGCGTC CTCACCGTTGTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAA	

10 20 30 40

コア配列	変異	核酸配列	配列番号
		GTGCAAGGTCTCCAACAAAGGC CTCCCAGCCCCCATCGAGAAAA CCATCTCCAAAACCAAAGGGCA GCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGG AGATGACCAAGAACCAGGTCAG CCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCCAGCGACATCGCCG TGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACC ACACCTCCCATGCTGGACTCCG ACGGCTCCTTCTTCCTCTACAG CAAGCTCACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGA GGCTCTGCACAACCACTACACG CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC CGGGTAAA	
１６Ｈ７ 重鎖	Ｄ８８Ｒ＋ Ｐ８９Ａ＋ Ｖ９０Ｅ＋ Ｓ１００Ｉ	CAGGTCACCTTGAAGGAGTCTG GTCCTGTGCTGGTGAAACCCAC AGAGACCCTCACGCTGACCTGC ACCGTGTCTGGGTTCTCACTCA ACAATGCTAGAATGGGTGTGAG CTGGATCCGTCAGCCCCCAGGG AAGGCCCTGGAGTGGCTTGCAC ACATTTTTTCGAATGACGAAAA ATCCTACAGCACATCTCTGAAG AGCAGGCTCACCATCTCCAAGG ACACCTCCAAAAGCCAGGTGGT CCTAATTATGACCAACATGAGA GCTGAGGACACAGCCACATATT ACTGTGCACGGATCGTAGTAAC TGGCGGCTACTACTACGACGGT	４２０

コア配列	変異	核酸配列	配列番号
		ATGGACGTCTGGGGCCAAGGGA	
		CCACGGTCACCGTCTCTAGTGC	
		CTCCACCAAGGGCCCATCGGTC	
		TTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA	
		GGAGCACCTCCGAGAGCACAGC	
		GGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG	
		GACTACTTCCCCGAACCGGTGA	
		CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGC	
		TCTGACCAGCGGCGTGCACACC	
		TTCCCAGCTGTCCTACAGTCCT	
		CAGGACTCTACTCCCTCAGCAG	
		CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC	
		AACTTCGGCACCCAGACCTACA	
		CCTGCAACGTAGATCACAAGCC	
		CAGCAACACCAAGGTGGACAAG	
		ACAGTTGAGCGCAAATGTTGTG	
		TCGAGTGCCCACCGTGCCCAGC	
		ACCACCTGTGGCAGGACCGTCA	
		GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAAC	
		CCAAGGACACCCTCATGATCTC	
		CCGGACCCCTGAGGTCACGTGC	
		GTGGTGGTGGACGTGAGCCACG	
		AAGACCCCGAGGTCCAGTTCAA	
		CTGGTACGTGGACGGCGTGGAG	
		GTGCATAATGCCAAGACAAAGC	
		CACGGGAGGAGCAGTTCAACAG	
		CACGTTCCGTGTGGTCAGCGTC	
		CTCACCGTTGTGCACCAGGACT	
		GGCTGAACGGCAAGGAGTACAA	
		GTGCAAGGTCTCCAACAAAGGC	
		CTCCCAGCCCCCATCGAGAAAA	
		CCATCTCCAAAACCAAAGGGCA	
		GCCCCGAGAACCACAGGTGTAC	

コア配列	変異	核酸配列	配列番号
		ＡＣＣＣＴＧＣＣＣＣＣＡＴＣＣＣＧＧＧＡＧＧ ＡＧＡＴＧＡＣＣＡＡＧＡＡＣＣＡＧＧＴＣＡＧ ＣＣＴＧＡＣＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＡＧＧＣ ＴＴＣＴＡＣＣＣＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＧＣＣＧ ＴＧＧＡＧＴＧＧＧＡＧＡＧＣＡＡＴＧＧＧＣＡ ＧＣＣＧＧＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＡＡＧＡＣＣ ＡＣＡＣＣＴＣＣＣＡＴＧＣＴＧＧＡＣＴＣＣＧ ＡＣＧＧＣＴＣＣＴＴＣＴＴＣＣＴＣＴＡＣＡＧ ＣＡＡＧＣＴＣＡＣＣＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＣ ＡＧＧＴＧＧＣＡＧＣＡＧＧＧＧＡＡＣＧＴＣＴ ＴＣＴＣＡＴＧＣＴＣＣＧＴＧＡＴＧＣＡＴＧＡ ＧＧＣＴＣＴＧＣＡＣＡＡＣＣＡＣＴＡＣＡＣＧ ＣＡＧＡＡＧＡＧＣＣＴＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＣ ＣＧＧＧＴＡＡＡ	
１６Ｈ７ 重鎖	Ｙ１０７の 欠失	ＣＡＧＧＴＣＡＣＣＴＴＧＡＡＧＧＡＧＴＣＴＧ ＧＴＣＣＴＧＴＧＣＴＧＧＴＧＡＡＡＣＣＣＡＣ ＡＧＡＧＡＣＣＣＴＣＡＣＧＣＴＧＡＣＣＴＧＣ ＡＣＣＧＴＧＴＣＴＧＧＧＴＴＣＴＣＡＣＴＣＡ ＡＣＡＡＴＧＣＴＡＧＡＡＴＧＧＧＴＧＴＧＡＧ ＣＴＧＧＡＴＣＣＧＴＣＡＧＣＣＣＣＣＡＧＧＧ ＡＡＧＧＣＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＣＴＴＧＣＡＣ ＡＣＡＴＴＴＴＴＴＣＧＡＡＴＧＡＣＧＡＡＡＡ ＡＴＣＣＴＡＣＡＧＣＡＣＡＴＣＴＣＴＧＡＡＧ ＡＧＣＡＧＧＣＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＧＧ ＡＣＡＣＣＴＣＣＡＡＡＡＧＣＣＡＧＧＴＧＧＴ ＣＣＴＡＡＴＴＡＴＧＡＣＣＡＡＣＡＴＧＧＡＣ ＣＣＴＧＴＧＧＡＣＡＣＡＧＣＣＡＣＡＴＡＴＴ ＡＣＴＧＴＧＣＡＣＧＧＴＣＡＧＴＡＧＴＡＡＣ ＴＧＧＣＧＧＣＴＡＣ｜ＴＡＣＧＡＣＧＧＴＡＴ ＧＧＡＣＧＴＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＧＡＣＣ ＡＣＧＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＴＡＧＴＧＣＣＴ ＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴ ＣＣＣＣＣＴＧＧＣＧＣＣＣＴＧＣＴＣＣＡＧＧ	４２１

コア配列	変異	核酸配列	配列番号
		AGCACCTCCGAGAGCACAGCGG	
		CCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA	
		CTACTTCCCCGAACCGGTGACG	
		GTGTCGTGGAACTCAGGCGCTC	
		TGACCAGCGGCGTGCACACCTT	
		CCCAGCTGTCCTACAGTCCTCA	
		GGACTCTACTCCCTCAGCAGCG	
		TGGTGACCGTGCCCTCCAGCAA	
		CTTCGGCACCCAGACCTACACC	
		TGCAACGTAGATCACAAGCCCA	
		GCAACACCAAGGTGGACAAGAC	
		AGTTGAGCGCAAATGTTGTGTC	
		GAGTGCCCACCGTGCCCAGCAC	
		CACCTGTGGCAGGACCGTCAGT	
		CTTCCTCTTCCCCCCAAAACCC	
		AAGGACACCCTCATGATCTCCC	
		GGACCCCTGAGGTCACGTGCGT	
		GGTGGTGGACGTGAGCCACGAA	
		GACCCCGAGGTCCAGTTCAACT	
		GGTACGTGGACGGCGTGGAGGT	
		GCATAATGCCAAGACAAAGCCA	
		CGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA	
		CGTTCCGTGTGGTCAGCGTCCT	
		CACCGTTGTGCACCAGGACTGG	
		CTGAACGGCAAGGAGTACAAGT	
		GCAAGGTCTCCAACAAAGGCCT	
		CCCAGCCCCCATCGAGAAAACC	
		ATCTCCAAAACCAAAGGGCAGC	
		CCCGAGAACCACAGGTGTACAC	
		CCTGCCCCCATCCCGGGAGGAG	
		ATGACCAAGAACCAGGTCAGCC	
		TGACCTGCCTGGTCAAAGGCTT	
		CTACCCCAGCGACATCGCCGTG	

コア配列	変異	核酸配列	配列番号
		GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACTACAAGACCAC ACCTCCCATGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCA AGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGG CTCTGCACAACCACTACACGCA GAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCG GGTAAA	
１６Ｈ７ 重鎖	Ｄ１０９Ｓ	CAGGTCACCTTGAAGGAGTCTG GTCCTGTGCTGGTGAAACCCAC AGAGACCCTCACGCTGACCTGC ACCGTGTCTGGGTTCTCACTCA ACAATGCTAGAATGGGTGTGAG CTGGATCCGTCAGCCCCCAGGG AAGGCCCTGGAGTGGCTTGCAC ACATTTTTTCGAATGACGAAAA ATCCTACAGCACATCTCTGAAG AGCAGGCTCACCATCTCCAAGG ACACCTCCAAAAGCCAGGTGGT CCTAATTATGACCAACATGGAC CCTGTGGACACAGCCACATATT ACTGTGCACGGTCAGTAGTAAC TGGCGGCTACTACTACAGCGGT ATGGACGTCTGGGGCCAAGGGA CCACGGTCACCGTCTCTAGTGC CTCCACCAAGGGCCCATCGGTC TTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGC GGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGA CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGC	４２２

コア配列	変異	核酸配列	配列番号
		TCTGACCAGCGGCGTGCACACC	
		TTCCCAGCTGTCCTACAGTCCT	
		CAGGACTCTACTCCCTCAGCAG	
		CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC	
		AACTTCGGCACCCAGACCTACA	
		CCTGCAACGTAGATCACAAGCC	
		CAGCAACACCAAGGTGGACAAG	
		ACAGTTGAGCGCAAATGTTGTG	
		TCGAGTGCCCACCGTGCCCAGC	
		ACCACCTGTGGCAGGACCGTCA	
		GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAAC	
		CCAAGGACACCCTCATGATCTC	
		CCGGACCCCTGAGGTCACGTGC	
		GTGGTGGTGGACGTGAGCCACG	
		AAGACCCCGAGGTCCAGTTCAA	
		CTGGTACGTGGACGGCGTGGAG	
		GTGCATAATGCCAAGACAAAGC	
		CACGGGAGGAGCAGTTCAACAG	
		CACGTTCCGTGTGGTCAGCGTC	
		CTCACCGTTGTGCACCAGGACT	
		GGCTGAACGGCAAGGAGTACAA	
		GTGCAAGGTCTCCAACAAAGGC	
		CTCCCAGCCCCCATCGAGAAAA	
		CCATCTCCAAAACCAAAGGGCA	
		GCCCCGAGAACCACAGGTGTAC	
		ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGG	
		AGATGACCAAGAACCAGGTCAG	
		CCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC	
		TTCTACCCCAGCGACATCGCCG	
		TGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA	
		GCCGGAGAACAACTACAAGACC	
		ACACCTCCCATGCTGGACTCCG	
		ACGGCTCCTTCTTCCTCTACAG	

コア配列	変異	核酸配列	配列番号
		ＣＡＡＧＣＴＣＡＣＣＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＣ ＡＧＧＴＧＧＣＡＧＣＡＧＧＧＧＡＡＣＧＴＣＴ ＴＣＴＣＡＴＧＣＴＣＣＧＴＧＡＴＧＣＡＴＧＡ ＧＧＣＴＣＴＧＣＡＣＡＡＣＣＡＣＴＡＣＡＣＧ ＣＡＧＡＡＧＡＧＣＣＴＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＣ ＣＧＧＧＴＡＡＡ	
２２Ｈ５ 軽鎖	Ｎ９２Ｑ	ＴＣＣＴＡＴＧＴＧＣＴＧＡＣＴＣＡＧＣＣＡＣ ＣＣＴＣＧＧＴＧＴＣＡＧＴＧＧＣＣＣＣＡＧＧ ＡＣＡＧＡＣＧＧＣＣＡＧＧＡＴＴＡＣＣＴＧＴ ＧＧＧＧＧＡＡＡＣＡＡＣＡＴＴＧＧＡＡＧＴＣ ＡＡＡＧＴＧＴＧＣＡＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡ ＧＡＡＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＧＣＣＣＣＴＧＴＣ ＣＴＧＧＴＣＧＴＣＴＡＴＧＡＴＧＡＴＡＧＣＧ ＡＣＣＧＧＣＣＣＴＣＡＧＧＧＡＴＣＣＣＴＧＡ ＧＣＧＡＴＴＣＴＣＴＧＧＴＴＣＣＡＡＣＴＣＴ ＧＧＧＡＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＣＴＧＡＣＣＡ ＴＣＡＧＣＡＧＧＧＴＣＧＡＡＧＣＣＧＧＧＧＡ ＴＧＡＧＧＣＣＧＡＣＴＡＴＴＡＣＴＧＴＣＡＧ ＧＴＧＴＧＧＧＡＴＣＡＧＡＣＴＡＧＴＧＡＴＣ ＡＴＧＴＧＧＴＡＴＴＣＧＧＣＧＧＧＧＧＧＡＣ ＣＡＡＧＣＴＧＡＣＣＧＴＣＣＴＡＧＧＴＣＡＧ ＣＣＣＡＡＧＧＣＣＡＡＣＣＣＣＡＣＴＧＴＣＡ ＣＴＣＴＧＴＴＣＣＣＧＣＣＣＴＣＣＴＣＴＧＡ ＧＧＡＧＣＴＣＣＡＡＧＣＣＡＡＣＡＡＧＧＣＣ ＡＣＡＣＴＡＧＴＧＴＧＴＣＴＧＡＴＣＡＧＴＧ ＡＣＴＴＣＴＡＣＣＣＧＧＧＡＧＣＴＧＴＧＡＣ ＡＧＴＧＧＣＣＴＧＧＡＡＧＧＣＡＧＡＴＧＧＣ ＡＧＣＣＣＣＧＴＣＡＡＧＧＣＧＧＧＡＧＴＧＧ ＡＧＡＣＣＡＣＣＡＡＡＣＣＣＴＣＣＡＡＡＣＡ ＧＡＧＣＡＡＣＡＡＣＡＡＧＴＡＣＧＣＧＧＣＣ ＡＧＣＡＧＣＴＡＣＣＴＧＡＧＣＣＴＧＡＣＧＣ ＣＣＧＡＧＣＡＧＴＧＧＡＡＧＴＣＣＣＡＣＡＧ ＡＡＧＣＴＡＣＡＧＣＴＧＣＣＡＧＧＴＣＡＣＧ	４２３

コア配列	変異	核酸配列	配列番号
		ＣＡＴＧＡＡＧＧＧＡＧＣＡＣＣＧＴＧＧＡＧＡ ＡＧＡＣＡＧＴＧＧＣＣＣＣＴＡＣＡＧＡＡＴＧ ＴＴＣＡ	
２２Ｈ５ 軽鎖	Ｓ９４Ａ	ＴＣＣＴＡＴＧＴＧＣＴＧＡＣＴＣＡＧＣＣＡＣ ＣＣＴＣＧＧＴＧＴＣＡＧＴＧＧＣＣＣＣＡＧＧ ＡＣＡＧＡＣＧＧＣＣＡＧＧＡＴＴＡＣＣＴＧＴ ＧＧＧＧＧＡＡＡＣＡＡＣＡＴＴＧＧＡＡＧＴＣ ＡＡＡＧＴＧＴＧＣＡＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＡ ＧＡＡＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＧＣＣＣＣＴＧＴＣ ＣＴＧＧＴＣＧＴＣＴＡＴＧＡＴＧＡＴＡＧＣＧ ＡＣＣＧＧＣＣＣＴＣＡＧＧＧＡＴＣＣＣＴＧＡ ＧＣＧＡＴＴＣＴＣＴＧＧＴＴＣＣＡＡＣＴＣＴ ＧＧＧＡＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＣＴＧＡＣＣＡ ＴＣＡＧＣＡＧＧＧＴＣＧＡＡＧＣＣＧＧＧＧＡ ＴＧＡＧＧＣＣＧＡＣＴＡＴＴＡＣＴＧＴＣＡＧ ＧＴＧＴＧＧＧＡＴＡＡＴＡＣＴＧＣＴＧＡＴＣ ＡＴＧＴＧＧＴＡＴＴＣＧＧＣＧＧＧＧＧＧＡＣ ＣＡＡＧＣＴＧＡＣＣＧＴＣＣＴＡＧＧＴＣＡＧ ＣＣＣＡＡＧＧＣＣＡＡＣＣＣＣＡＣＴＧＴＣＡ ＣＴＣＴＧＴＴＣＣＣＧＣＣＣＴＣＣＴＣＴＧＡ ＧＧＡＧＣＴＣＣＡＡＧＣＣＡＡＣＡＡＧＧＣＣ ＡＣＡＣＴＡＧＴＧＴＧＴＣＴＧＡＴＣＡＧＴＧ ＡＣＴＴＣＴＡＣＣＣＧＧＧＡＧＣＴＧＴＧＡＣ ＡＧＴＧＧＣＣＴＧＧＡＡＧＧＣＡＧＡＴＧＧＣ ＡＧＣＣＣＣＧＴＣＡＡＧＧＣＧＧＧＡＧＴＧＧ ＡＧＡＣＣＡＣＣＡＡＡＣＣＣＴＣＣＡＡＡＣＡ ＧＡＧＣＡＡＣＡＡＣＡＡＧＴＡＣＧＣＧＧＣＣ ＡＧＣＡＧＣＴＡＣＣＴＧＡＧＣＣＴＧＡＣＧＣ ＣＣＧＡＧＣＡＧＴＧＧＡＡＧＴＣＣＣＡＣＡＧ ＡＡＧＣＴＡＣＡＧＣＴＧＣＣＡＧＧＴＣＡＣＧ ＣＡＴＧＡＡＧＧＧＡＧＣＡＣＣＧＴＧＧＡＧＡ ＡＧＡＣＡＧＴＧＧＣＣＣＣＴＡＣＡＧＡＡＴＧ ＴＴＣＡ	４２４

コア配列	変異	核酸配列	配列番号
２２Ｈ５ 重鎖	Ｃ１０９Ｓ	ＣＡＧＧＴＣＡＣＣＴＴＧＡＡＧＧＡＧＴＣＴＧ ＧＴＣＣＴＧＴＧＣＴＧＧＴＧＡＡＡＣＣＣＡＣ ＡＧＡＧＡＣＣＣＴＣＡＣＧＣＴＧＡＣＣＴＧＣ ＡＣＣＧＴＧＴＣＴＧＧＧＴＴＣＴＣＡＣＴＣＡ ＧＣＡＡＴＧＣＴＡＧＡＡＴＧＧＧＴＧＴＧＡＧ ＣＴＧＧＡＴＣＣＧＴＣＡＧＣＣＣＣＣＡＧＧＧ ＡＡＧＧＣＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＣＴＴＧＣＡＣ ＡＣＡＴＴＴＴＴＴＣＧＡＡＴＧＡＣＧＡＡＡＡ ＡＴＣＣＴＡＣＡＧＣＡＣＡＴＣＴＣＴＧＡＡＧ ＡＧＣＡＧＧＣＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＧＧ ＡＣＡＣＣＴＣＣＡＡＡＡＧＣＣＡＧＧＴＧＧＴ ＣＣＴＴＡＣＣＡＴＧＡＣＣＡＡＣＡＴＧＧＡＣ ＣＣＴＧＴＧＧＡＣＡＣＡＧＣＣＡＣＡＴＡＴＴ ＡＣＴＧＴＧＣＡＣＧＧＡＴＡＴＴＡＴＴＡＧＴ ＧＧＧＡＧＣＴＴＡＣＴＡＣＴＡＣＡＧＣＧＧＴ ＡＴＧＧＡＣＧＴＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＧＡ ＣＣＡＣＧＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＴＡＧＴＧＣ ＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣ ＴＴＣＣＣＣＣＴＧＧＣＧＣＣＣＴＧＣＴＣＣＡ ＧＧＡＧＣＡＣＣＴＣＣＧＡＧＡＧＣＡＣＡＧＣ ＧＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧ ＧＡＣＴＡＣＴＴＣＣＣＣＧＡＡＣＣＧＧＴＧＡ ＣＧＧＴＧＴＣＧＴＧＧＡＡＣＴＣＡＧＧＣＧＣ ＴＣＴＧＡＣＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＣＡＣＣ ＴＴＣＣＣＡＧＣＴＧＴＣＣＴＡＣＡＧＴＣＣＴ ＣＡＧＧＡＣＴＣＴＡＣＴＣＣＣＴＣＡＧＣＡＧ ＣＧＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＣＣＣＴＣＣＡＧＣ ＡＡＣＴＴＣＧＧＣＡＣＣＣＡＧＡＣＣＴＡＣＡ ＣＣＴＧＣＡＡＣＧＴＡＧＡＴＣＡＣＡＡＧＣＣ ＣＡＧＣＡＡＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＣＡＡＧ ＡＣＡＧＴＴＧＡＧＣＧＣＡＡＡＴＧＴＴＧＴＧ ＴＣＧＡＧＴＧＣＣＣＡＣＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣ ＡＣＣＡＣＣＴＧＴＧＧＣＡＧＧＡＣＣＧＴＣＡ	４２５

コア配列	変異	核酸配列	配列番号
		GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACCCTCATGATCTC CCGGACCCCCTGAGGTCACGTGC GTGGTGGTGGACGTGAGCCACG AAGACCCCGAGGTCCAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGC CACGGGAGGAGCAGTTCAACAG CACGTTCCGTGTGGTCAGCGTC CTCACCGTTGTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAA GTGCAAGGTCTCCAACAAAGGC CTCCCAGCCCCCATCGAGAAAA CCATCTCCAAAACCAAAGGGCA GCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGG AGATGACCAAGAACCAGGTCAG CCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCCAGCGACATCGCCG TGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACC ACACCTCCCATGCTGGACTCCG ACGGCTCCTTCTTCCTCTACAG CAAGCTCACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGA GGCTCTGCACAACCACTACACG CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC CGGGTAAA	
１６Ｈ７ 重鎖	Ｙ１０７の 挿入	CAGGTCACCTTGAAGGAGTCTG GTCCTGTGCTGGTGAAACCCAC AGAGACCCTCACGCTGACCTGC ACCGTGTCTGGGTTCTCACTCA	４２６

コア配列	変異	核酸配列	配列番号
		ACAATGCTAGAATGGGTGTGAG	
		CTGGATCCGTCAGCCCCCAGGG	
		AAGGCCCTGGAGTGGCTTGCAC	
		ACATTTTTTCGAATGACGAAAA	
		ATCCTACAGCACATCTCTGAAG	
		AGCAGGCTCACCATCTCCAAGG	
		ACACCTCCAAAAGCCAGGTGGT	
		CCTAATTATGACCAACATGGAC	
		CCTGTGGACACAGCCACATATT	
		ACTGTGCACGGTCAGTAGTAAC	
		TGGCGGCTACTATTACTACGAC	
		GGTATGGACGTCTGGGGCCAAG	
		GGACCACGGTCACCGTCTCTAG	
		TGCCTCCACCAAGGGCCCATCG	
		GTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCT	
		CCAGGAGCACCTCCGAGAGCAC	
		AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTC	
		AAGGACTACTTCCCCGAACCGG	
		TGACGGTGTCGTGGAACTCAGG	
		CGCTCTGACCAGCGGCGTGCAC	
		ACCTTCCCAGCTGTCCTACAGT	
		CCTCAGGACTCTACTCCCTCAG	
		CAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC	
		AGCAACTTCGGCACCCAGACCT	
		ACACCTGCAACGTAGATCACAA	
		GCCCAGCAACACCAAGGTGGAC	
		AAGACAGTTGAGCGCAAATGTT	
		GTGTCGAGTGCCCACCGTGCCC	
		AGCACCACCTGTGGCAGGACCG	
		TCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAA	
		AACCCAAGGACACCCTCATGAT	
		CTCCCGGACCCCTGAGGTCACG	
		TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCC	

コア配列	変異	核酸配列	配列番号
		ＡＣＧＡＡＧＡＣＣＣＣＧＡＧＧＴＣＣＡＧＴＴ ＣＡＡＣＴＧＧＴＡＣＧＴＧＧＡＣＧＧＣＧＴＧ ＧＡＧＧＴＧＣＡＴＡＡＴＧＣＣＡＡＧＡＣＡＡ ＡＧＣＣＡＣＧＧＧＡＧＧＡＧＣＡＧＴＴＣＡＡ ＣＡＧＣＡＣＧＴＴＣＣＧＴＧＴＧＧＴＣＡＧＣ ＧＴＣＣＴＣＡＣＣＧＴＴＧＴＧＣＡＣＣＡＧＧ ＡＣＴＧＧＣＴＧＡＡＣＧＧＣＡＡＧＧＡＧＴＡ ＣＡＡＧＴＧＣＡＡＧＧＴＣＴＣＣＡＡＣＡＡＡ ＧＧＣＣＴＣＣＣＡＧＣＣＣＣＣＡＴＣＧＡＧＡ ＡＡＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＡＡＡＧＧ ＧＣＡＧＣＣＣＣＧＡＧＡＡＣＣＡＣＡＧＧＴＧ ＴＡＣＡＣＣＣＴＧＣＣＣＣＣＡＴＣＣＣＧＧＧ ＡＧＧＡＧＡＴＧＡＣＣＡＡＧＡＡＣＣＡＧＧＴ ＣＡＧＣＣＴＧＡＣＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＡ ＧＧＣＴＴＣＴＡＣＣＣＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＧ ＣＣＧＴＧＧＡＧＴＧＧＧＡＧＡＧＣＡＡＴＧＧ ＧＣＡＧＣＣＧＧＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＡＡＧ ＡＣＣＡＣＡＣＣＴＣＣＣＡＴＧＣＴＧＧＡＣＴ ＣＣＧＡＣＧＧＣＴＣＣＴＴＣＴＴＣＣＴＣＴＡ ＣＡＧＣＡＡＧＣＴＣＡＣＣＧＴＧＧＡＣＡＡＧ ＡＧＣＡＧＧＴＧＧＣＡＧＣＡＧＧＧＧＡＡＣＧ ＴＣＴＴＣＴＣＡＴＧＣＴＣＣＧＴＧＡＴＧＣＡ ＴＧＡＧＧＣＴＣＴＧＣＡＣＡＡＣＣＡＣＴＡＣ ＡＣＧＣＡＧＡＡＧＡＧＣＣＴＣＴＣＣＣＴＧＴ ＣＴＣＣＧＧＧＴＡＡＡ	

【０４３８】

【表１７】

表６Ｃ

バリアントのＣＤＲアミノ酸配列

コア配列	変異	変異位置	ＣＤＲ１	ＣＤＲ１配列番号	ＣＤＲ２	ＣＤＲ２配列番号	ＣＤＲ３	ＣＤＲ３配列番号
１６Ｈ７軽鎖	Ｑ１６Ｋ	ＦＷ	ＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨ	１６６	ＤＤＳＤＲＰＳ	１７６	ＱＶＷＤＧＮＳＤＨＶＶ	１８８
１６Ｈ７軽鎖	Ｄ４９Ｙ	ＣＤＲ２	ＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨ	１６６	ＹＤＳＤＲＰＳ	４２７	ＱＶＷＤＧＮＳＤＨＶＶ	１８８
１６Ｈ７軽鎖	Ｄ４９Ａ	ＣＤＲ２	ＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨ	１６６	ＡＤＳＤＲＰＳ	４２８	ＱＶＷＤＧＮＳＤＨＶＶ	１８８
１６Ｈ７軽鎖	Ｄ９１Ａ	ＣＤＲ３	ＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨ	１６６	ＤＤＳＤＲＰＳ	１７６	ＱＶＷＡＧＮＳＤＨＶＶ	４２９
１６Ｈ７軽鎖	Ｄ４９Ａ＋Ｄ９１Ａ	ＣＤＲ２、ＣＤＲ３	ＧＧＮＮＩＧＳＥＳＶＨ	１６６	ＡＤＳＤＲＰＳ	４２７	ＱＶＷＡＧＮＳＤＨＶＶ	４３０
１６Ｈ７重鎖	Ｖ２４Ｆ	ＦＷ	ＮＡＲＭＧＶＳ	１２２	ＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫＳ	１３３	ＳＶＶＴＧＧＹＹＹＤＧＭＤＶ	１４８

コア配列	変異	変異位置	ＣＤＲ１	ＣＤＲ１配列番号	ＣＤＲ２	ＣＤＲ２配列番号	ＣＤＲ３	ＣＤＲ３配列番号
１６Ｈ７重鎖	Ｉ８３Ｔ	ＦＷ	ＮＡＲＭＧＶＳ	１２２	ＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫＳ	１３３	ＳＶＶＴＧＧＹＹＹＤＧＭＤＶ	１４８
１６Ｈ７重鎖	Ｖ２４Ｆ＋Ｉ８３Ｔ	ＦＷ	ＮＡＲＭＧＶＳ	１２２	ＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫＳ	１３３	ＳＶＶＴＧＧＹＹＹＤＧＭＤＶ	１４８
１６Ｈ７重鎖	Ｅ１６Ｑ＋Ｖ２４Ｆ＋Ｉ８３Ｔ	ＦＷ	ＮＡＲＭＧＶＳ	１２２	ＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫＳ	１３３	ＳＶＶＴＧＧＹＹＹＤＧＭＤＶ	１４８
１６Ｈ７重鎖	Ｅ１６Ｑ＋Ｖ２４Ｆ＋Ｉ８３Ｔ＋Ｔ１１９Ｌ	ＦＷ	ＮＡＲＭＧＶＳ	１２２	ＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫＳ	１３３	ＳＶＶＴＧＧＹＹＹＤＧＭＤＶ	１４８
１６Ｈ７重鎖	Ｅ１６Ｑ＋Ｖ２４Ｆ＋Ｉ８３Ｔ＋Ｓ１００Ｉ＋Ｔ１１９Ｌ	ＦＷ、ＣＤＲ３	ＮＡＲＭＧＶＳ	１２２	ＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫＳ	１３３	ＩＶＶＴＧＧＹＹＹＤＧＭＤＶ	４３１

コア配列	変異	変異位置	ＣＤＲ１	ＣＤＲ１配列番号	ＣＤＲ２	ＣＤＲ２配列番号	ＣＤＲ３	ＣＤＲ３配列番号
１６Ｈ７重鎖	Ｉ８３Ｋ	ＦＷ	ＮＡＲＭＧＶＳ	１２２	ＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫＳ	１３３	ＳＶＶＴＧＧＹＹＹＤＧＭＤＶ	１４８
１６Ｈ７重鎖	Ｓ１００Ｉ	ＣＤＲ３	ＮＡＲＭＧＶＳ	１２２	ＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫＳ	１３３	ＩＶＶＴＧＧＹＹＹＤＧＭＤＶ	４３２
１６Ｈ７重鎖	Ｄ８８Ｒ＋Ｐ８９Ａ＋Ｖ９０Ｅ	ＦＷ	ＮＡＲＭＧＶＳ	１２２	ＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫＳ	１３３	ＳＶＶＴＧＧＹＹＹＤＧＭＤＶ	１４８
１６Ｈ７重鎖	Ｄ８８Ｒ＋Ｐ８９Ａ＋Ｖ９０Ｅ＋Ｓ１００Ｉ	ＦＷ、ＣＤＲ３	ＮＡＲＭＧＶＳ	１２２	ＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫＳ	１３３	ＩＶＶＴＧＧＹＹＹＤＧＭＤＶ	４３３
１６Ｈ７重鎖	Ｙ１０７の欠失	ＣＤＲ３	ＮＡＲＭＧＶＳ	１２２	ＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫＳ	１３３	ＳＶＶＴＧＧＹＹＤＧＭＤＶ	４３４

コア配列	変異	変異位置	ＣＤＲ１	ＣＤＲ１配列番号	ＣＤＲ２	ＣＤＲ２配列番号	ＣＤＲ３	ＣＤＲ３配列番号
１６Ｈ７重鎖	Ｄ１０９Ｓ	ＣＤＲ３	ＮＡＲＭＧＶＳ	１２２	ＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫＳ	１３３	ＳＶＶＴＧＧＹＹＹＳＧＭＤＶ	４３５
２２Ｈ５軽鎖	Ｎ９２Ｑ	ＣＤＲ３	ＧＧＮＮＩＧＳＱＳＶＨ	１６７	ＤＤＳＤＲＰＳ	１７６	ＱＶＷＤＱＴＳＤＨＶＶ	４３６
２２Ｈ５軽鎖	Ｓ９４Ａ	ＣＤＲ３	ＧＧＮＮＩＧＳＱＳＶＨ	１６７	ＤＤＳＤＲＰＳ	１７６	ＱＶＷＤＮＴＡＤＨＶＶ	４３７
２２Ｈ５重鎖	Ｃ１０９Ｓ	ＣＤＲ３	ＮＡＲＭＧＶＳ	１２２	ＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫＳ	１３３	ＩＬＬＶＧＡＹＹＹＳＧＭＤＶ	４３８
１６Ｈ７重鎖	Ｙ１０７の挿入	ＣＤＲ３	ＮＡＲＭＧＶＳ	１２２	ＨＩＦＳＮＤＥＫＳＹＳＴＳＬＫＳ	１３３	ＳＶＶＴＧＧＹＹＹＹＤＧＭＤＶ	４３９

【０４３９】

【表１８】

表６Ｄ

バリアントのＣＤＲ核酸配列

コア配列	変異	変異位置	ＣＤＲ１	ＣＤＲ１配列番号	ＣＤＲ２	ＣＤＲ２配列番号	ＣＤＲ３	ＣＤＲ３配列番号
１６Ｈ７軽鎖	Ｑ１６Ｋ	ＦＷ	ＧＧＧＧＧＡＡＡＡＡＴＴＧＧＡＡＧＴＧＡＡＡＧＴＧＴＧＣＡＣ	２３９	ＧＡＴＧＡＴＡＧＣＧＡＣＣＧＧＣＣＣＴＣＡ	２４９	ＣＡＧＧＴＧＴＧＧＧＡＴＧＧＴＡＡＴＡＧＴＧＡＴＣＡＴＧＴＧＧＴＡ	２６０
１６Ｈ７軽鎖	Ｄ４９Ｙ	ＣＤＲ２	ＧＧＧＧＧＡＡＡＡＡＴＴＧＧＡＡＧＴＧＡＡＡＧＴＧＴＧＣＡＣ	２３９	ＴＡＴＧＡＴＡＧＣＧＡＣＣＧＧＣＣＣＴＣＡ	４４２	ＣＡＧＧＴＧＴＧＧＧＡＴＧＧＴＡＡＴＡＧＴＧＡＴＣＡＴＧＴＧＧＴＡ	２６０

コア配列	変異	変異位置	ＣＤＲ１	ＣＤＲ１配列番号	ＣＤＲ２	ＣＤＲ２配列番号	ＣＤＲ３	ＣＤＲ３配列番号
１６Ｈ７軽鎖	Ｄ４９Ａ	ＣＤＲ２	ＧＧＧ ＧＧＡ ＡＡＣ ＡＡＣ ＡＴＴ ＧＧＡ ＡＧＴ ＧＡＡ ＡＧＴ Ｇ ＴＧＣ ＡＣ	２３９	ＧＣＴ ＧＡＴ ＡＧＣ ＧＡＣ ＣＧＧ ＣＣＣ ＴＣＡ	４４３	ＣＡＧ ＧＴＧ ＴＧＧ ＧＡＴ ＧＧＴ ＡＡＴ ＡＧＴ ＧＡＴ ＣＡＴ ＧＴＧ ＧＴＡ	２６０
１６Ｈ７軽鎖	Ｄ９１Ａ	ＣＤＲ３	ＧＧＧ ＧＧＡ ＡＡＣ ＡＡＣ ＡＴＴ ＧＧＡ ＡＧＴ ＧＡＡ ＡＧＴ Ｇ ＴＧＣ ＡＣ	２３９	ＧＡＴ ＧＡＴ ＡＧＣ ＧＡＣ ＣＧＧ ＣＣＣ ＴＣＡ	２４９	ＣＡＧ ＧＴＧ ＴＧＧ ＧＣＴ ＧＧＴ ＡＡＴ ＡＧＴ ＧＡＣ ＣＡＴ ＧＴＧ ＧＴＡ	４４５

コア配列	変異	変異位置	ＣＤＲ１	ＣＤＲ１配列番号	ＣＤＲ２	ＣＤＲ２配列番号	ＣＤＲ３	ＣＤＲ３配列番号
１６Ｈ７軽鎖	Ｄ４９Ａ＋Ｄ９１Ａ	ＣＤＲ２、ＣＤＲ３	ＧＧＧ ＧＧＡ ＡＡＣ ＡＡＣ ＡＴＴ ＧＧＡ ＡＧＴ ＧＡＡ ＡＧＴ Ｇ ＴＧＣ ＡＣ	２３９	ＧＣＴ ＧＡＴ ＡＧＣ ＧＡＣ ＣＧＧ ＣＣＣ ＴＣＡ	４４４	ＣＡＧ ＧＴＧ ＴＧＧ ＧＣＴ ＧＧＴ ＡＡＴ ＡＧＴ ＧＡＣ ＣＡＴ ＧＴＧ ＧＴＡ	４４５
１６Ｈ７重鎖	Ｖ２４Ｆ	ＦＷ	ＡＡＴ ＧＣＴ ＡＧＡ ＡＴＧ ＧＧＴ ＧＴＧ ＡＧＣ	１９６	ＣＡＣ ＡＴＴ ＴＴＴ ＴＣＧ ＡＡＴ ＧＡＣ ＧＡＡ ＡＡＡ ＴＣＣ ＴＡＣ ＡＧＣ ＡＣＡ ＴＣＴ ＣＴＧ ＡＡＧ ＡＧＣ	２０６	ＴＣＡ ＧＴＡ ＧＴＡ ＡＣＴ ＧＧＣ ＧＧＣ ＴＡＣ ＴＡＣ ＴＡＣ ＧＡＣ ＧＧＴ ＡＴＧ ＧＡＣ ＧＴＣ	２２１

コア配列	変異	変異位置	ＣＤＲ１	ＣＤＲ１配列番号	ＣＤＲ２	ＣＤＲ２配列番号	ＣＤＲ３	ＣＤＲ３配列番号
１６Ｈ７重鎖	Ｉ８３Ｔ	ＦＷ	ＡＡＴ ＧＣＴ ＡＧＡ ＡＴＧ ＧＧＴ ＧＴＧ ＡＧＣ	１９６	ＣＡＣ ＡＴＴ ＴＴＴ ＴＣＧ ＡＡＴ ＧＡＣ ＧＡＡ ＡＡＡ ＴＣＣ ＴＡＣ ＡＧＣ ＡＣＡ ＴＣＴ ＣＴＧ ＡＡＧ ＡＧＣ	２０６	ＴＣＡ ＧＴＡ ＧＴＡ ＡＣＴ ＧＧＣ ＧＧＣ ＴＡＣ ＴＡＣ ＴＡＣ ＧＡＣ ＧＧＴ ＡＴＧ ＧＡＣ ＧＴＣ	２２１

コア配列	変異	変異位置	ＣＤＲ１	ＣＤＲ１配列番号	ＣＤＲ２	ＣＤＲ２配列番号	ＣＤＲ３	ＣＤＲ３配列番号
１６Ｈ７重鎖	Ｖ２４Ｆ＋Ｉ８３Ｔ	ＦＷ	ＡＡＴ ＧＣＴ ＡＧＡ ＡＴＧ ＧＧＴ ＧＴＧ ＡＧＣ	１９６	ＣＡＣ ＡＴＴ ＴＴＴ ＴＣＧ ＡＡＴ ＧＡＣ ＧＡＡ ＡＡＡ ＴＣＣ ＴＡＣ ＡＧＣ ＡＣＡ ＴＣＴ ＣＴＧ ＡＡＧ ＡＧＣ	２０６	ＴＣＡ ＧＴＡ ＧＴＡ ＡＣＴ ＧＧＣ ＧＧＣ ＴＡＣ ＴＡＣ ＴＡＣ ＧＡＣ ＧＧＴ ＡＴＧ ＧＡＣ ＧＴＣ	２２１

コア配列	変異	変異位置	ＣＤＲ１	ＣＤＲ１配列番号	ＣＤＲ２	ＣＤＲ２配列番号	ＣＤＲ３	ＣＤＲ３配列番号
１６Ｈ７重鎖	Ｅ１６Ｑ＋Ｖ２４Ｆ＋Ｉ８３Ｔ	ＦＷ	ＡＡＴ ＧＣＴ ＡＧＡ ＡＴＧ ＧＧＴ ＧＴＧ ＡＧＣ	１９６	ＣＡＣ ＡＴＴ ＴＴＴ ＴＣＧ ＡＡＴ ＧＡＣ ＧＡＡ ＡＡＡ ＴＣＣ ＴＡＣ ＡＧＣ ＡＣＡ ＴＣＴ ＣＴＧ ＡＡＧ ＡＧＣ	２０６	ＴＣＡ ＧＴＡ ＧＴＡ ＡＣＴ ＧＧＣ ＧＧＣ ＴＡＣ ＴＡＣ ＴＡＣ ＧＡＣ ＧＧＴ ＡＴＧ ＧＡＣ ＧＴＣ	２２１

コア配列	変異	変異位置	ＣＤＲ１	ＣＤＲ１配列番号	ＣＤＲ２	ＣＤＲ２配列番号	ＣＤＲ３	ＣＤＲ３配列番号
１６Ｈ７重鎖	Ｅ１６Ｑ＋Ｖ２４Ｆ＋Ｉ８３Ｔ＋Ｔ１１９Ｌ	ＦＷ	ＡＡＴ ＧＣＴ ＡＧＡ ＡＴＧ ＧＧＴ ＧＴＧ ＡＧＣ	１９６	ＣＡＣ ＡＴＴ ＴＴＴ ＴＣＧ ＡＡＴ ＧＡＣ ＧＡＡ ＡＡＡ ＴＣＣ ＴＡＣ ＡＧＣ ＡＣＡ ＴＣＴ ＣＴＧ ＡＡＧ ＡＧＣ	２０６	ＴＣＡ ＧＴＡ ＧＴＡ ＡＣＴ ＧＧＣ ＧＧＣ ＴＡＣ ＴＡＣ ＴＡＣ ＧＡＣ ＧＧＴ ＡＴＧ ＧＡＣ ＧＴＣ	２２１

コア配列	変異	変異位置	ＣＤＲ１	ＣＤＲ１配列番号	ＣＤＲ２	ＣＤＲ２配列番号	ＣＤＲ３	ＣＤＲ３配列番号
１６Ｈ７重鎖	Ｅ１６Ｑ＋Ｖ２４Ｆ＋Ｉ８３Ｔ＋Ｓ１００Ｉ＋Ｔ１１９Ｌ	ＦＷ、ＣＤＲ３	ＡＡＴ ＧＣＴ ＡＧＡ ＡＴＧ ＧＧＴ ＧＴＧ ＡＧＣ	１９６	ＣＡＣ ＡＴＴ ＴＴＴ ＴＣＧ ＡＡＴ ＧＡＣ ＧＡＡ ＡＡＡ ＴＣＣ ＴＡＣ ＡＧＣ ＡＣＡ ＴＣＴ ＣＴＧ ＡＡＧ ＡＧＣ	２０６	ＡＴＣ ＧＴＡ ＧＴＡ ＡＣＴ ＧＧＣ ＧＧＣ ＴＡＣ ＴＡＣ ＴＡＣ ＧＡＣ ＧＧＴ ＡＴＧ ＧＡＣ ＧＴＣ	４４６

コア配列	変異	変異位置	ＣＤＲ１	ＣＤＲ１配列番号	ＣＤＲ２	ＣＤＲ２配列番号	ＣＤＲ３	ＣＤＲ３配列番号
１６Ｈ７重鎖	Ｉ８３Ｋ	ＦＷ	ＡＡＴ ＧＣＴ ＡＧＡ ＡＴＧ ＧＧＴ ＧＴＧ ＡＧＣ	１９６	ＣＡＣ ＡＴＴ ＴＴＴ ＴＣＧ ＡＡＴ ＧＡＣ ＧＡＡ ＡＡＡ ＴＣＣ ＴＡＣ ＡＧＣ ＡＣＡ ＴＣＴ ＣＴＧ ＡＡＧ ＡＧＣ	２０６	ＴＣＡ ＧＴＡ ＧＴＡ ＡＣＴ ＧＧＣ ＧＧＣ ＴＡＣ ＴＡＣ ＴＡＣ ＧＡＣ ＧＧＴ ＡＴＧ ＧＡＣ ＧＴＣ	２２１

コア配列	変異	変異位置	ＣＤＲ１	ＣＤＲ１配列番号	ＣＤＲ２	ＣＤＲ２配列番号	ＣＤＲ３	ＣＤＲ３配列番号
１６Ｈ７重鎖	Ｓ１００Ｉ	ＣＤＲ３	ＡＡＴ ＧＣＴ ＡＧＡ ＡＴＧ ＧＧＴ ＧＴＧ ＡＧＣ	１９６	ＣＡＣ ＡＴＴ ＴＴＴ ＴＣＧ ＡＡＴ ＧＡＣ ＧＡＡ ＡＡＡ ＴＣＣ ＴＡＣ ＡＧＣ ＡＣＡ ＴＣＴ ＣＴＧ ＡＡＧ ＡＧＣ	２０６	ＡＴＣ ＧＴＡ ＧＴＡ ＡＣＴ ＧＧＣ ＧＧＣ ＴＡＣ ＴＡＣ ＴＡＣ ＧＡＣ ＧＧＴ ＡＴＧ ＧＡＣ ＧＴＣ	４４６

コア配列	変異	変異位置	ＣＤＲ１	ＣＤＲ１配列番号	ＣＤＲ２	ＣＤＲ２配列番号	ＣＤＲ３	ＣＤＲ３配列番号
１６Ｈ７重鎖	Ｄ８８Ｒ＋Ｐ８９Ａ＋Ｖ９０Ｅ	ＦＷ	ＡＡＴ ＧＣＴ ＡＧＡ ＡＴＧ ＧＧＴ ＧＴＧ ＡＧＣ	１９６	ＣＡＣ ＡＴＴ ＴＴＴ ＴＣＧ ＡＡＴ ＧＡＣ ＧＡＡ ＡＡＡ ＴＣＣ ＴＡＣ ＡＧＣ ＡＣＡ ＴＣＴ ＣＴＧ ＡＡＧ ＡＧＣ	２０６	ＴＣＡ ＧＴＡ ＧＴＡ ＡＣＴ ＧＧＣ ＧＧＣ ＴＡＣ ＴＡＣ ＴＡＣ ＧＡＣ ＧＧＴ ＡＴＧ ＧＡＣ ＧＴＣ	２２１

コア配列	変異	変異位置	ＣＤＲ１	ＣＤＲ１配列番号	ＣＤＲ２	ＣＤＲ２配列番号	ＣＤＲ３	ＣＤＲ３配列番号
１６Ｈ７重鎖	Ｄ８８Ｒ＋Ｐ８９Ａ＋Ｖ９０Ｅ＋Ｓ１００Ｉ	ＦＷ，ＣＤＲ３	ＡＡＴ ＧＣＴ ＡＧＡ ＡＴＧ ＧＧＴ ＧＴＧ ＡＧＣ	１９６	ＣＡＣ ＡＴＴ ＴＴＴ ＴＣＧ ＡＡＴ ＧＡＣ ＧＡＡ ＡＡＡ ＴＣＣ ＴＡＣ ＡＧＣ ＡＣＡ ＴＣＴ ＣＴＧ ＡＡＧ ＡＧＣ	２０６	ＡＴＣ ＧＴＡ ＧＴＡ ＡＣＴ ＧＧＣ ＧＧＣ ＴＡＣ ＴＡＣ ＴＡＣ ＧＡＣ ＧＧＴ ＡＴＧ ＧＡＣ ＧＴＣ	４４６

コア配列	変異	変異位置	ＣＤＲ１	ＣＤＲ１配列番号	ＣＤＲ２	ＣＤＲ２配列番号	ＣＤＲ３	ＣＤＲ３配列番号
１６Ｈ７重鎖	Ｙ１０７の欠失	ＣＤＲ３	ＡＡＴ ＧＣＴ ＡＧＡ ＡＴＧ ＧＧＴ ＧＴＧ ＡＧＣ	１９６	ＣＡＣ ＡＴＴ ＴＴＴ ＴＣＧ ＡＡＴ ＧＡＣ ＧＡＡ ＡＡＡ ＴＣＣ ＴＡＣ ＡＧＣ ＡＣＡ ＴＣＴ ＣＴＧ ＡＡＧ ＡＧＣ	２０６	ＴＣＡ ＧＴＡ ＧＴＡ ＡＣＴ ＧＧＣ ＧＧＣ ＴＡＣ ＴＡＣ ＧＡＣ ＧＧＴ ＡＴＧ ＧＡＣ ＧＴＣ	４４７

コア配列	変異	変異位置	ＣＤＲ１	ＣＤＲ１配列番号	ＣＤＲ２	ＣＤＲ２配列番号	ＣＤＲ３	ＣＤＲ３配列番号
１６Ｈ７重鎖	Ｄ１０９Ｓ	ＣＤＲ３	ＡＡＴ ＧＣＴ ＡＧＡ ＡＴＧ ＧＧＴ ＧＴＧ ＡＧＣ	１９６	ＣＡＣ ＡＴＴ ＴＴＴ ＴＣＧ ＡＡＴ ＧＡＣ ＧＡＡ ＡＡＡ ＴＣＣ ＴＡＣ ＡＧＣ ＡＣＡ ＴＣＴ ＣＴＧ ＡＡＧ ＡＧＣ	２０６	ＴＣＡ ＧＴＡ ＧＴＡ ＡＣＴ ＧＧＣ ＧＧＣ ＴＡＣ ＴＡＣ ＴＡＣ ＡＧＣ ＧＧＴ ＡＴＧ ＧＡＣ ＧＴＣ	４４８
２２Ｈ５軽鎖	Ｎ９２Ｑ	ＣＤＲ３	ＧＧＧ ＧＧＡ ＡＡＣ ＡＡＣ ＡＴＴ ＧＧＡ ＡＧＴ ＣＡＡ ＡＧＴ Ｇ ＴＧＣ ＡＣ	２４０	ＧＡＴ ＧＡＴ ＡＧＣ ＧＡＣ ＣＧＧ ＣＣＣ ＴＣＡ	２４９	ＣＡＧ ＧＴＧ ＴＧＧ ＧＡＴ ＣＡＧ ＡＣＴ ＡＧＴ ＧＡＴ ＣＡＴ ＧＴＧ ＧＴＡ	４４９

コア配列	変異	変異位置	ＣＤＲ１	ＣＤＲ１配列番号	ＣＤＲ２	ＣＤＲ２配列番号	ＣＤＲ３	ＣＤＲ３配列番号
２２Ｈ５軽鎖	Ｓ９４Ａ	ＣＤＲ３	ＧＧＧ ＧＧＡ ＡＡＣ ＡＡＣ ＡＴＴ ＧＧＡ ＡＧＴ ＣＡＡ ＡＧＴ Ｇ ＴＧＣ ＡＣ	２４０	ＧＡＴ ＧＡＴ ＡＧＣ ＧＡＣ ＣＧＧ ＣＣＣ ＴＣＡ	２４９	ＣＡＧ ＧＴＧ ＴＧＧ ＧＡＴ ＡＡＴ ＡＣＴ ＧＣＴ ＧＡＴ ＣＡＴ ＧＴＧ ＧＴＡ	４５０
２２Ｈ５重鎖	Ｃ１０９Ｓ	ＣＤＲ３	ＡＡＴ ＧＣＴ ＡＧＡ ＡＴＧ ＧＧＴ ＧＴＧ ＡＧＣ	１９６	ＣＡＣ ＡＴＴ ＴＴＴ ＴＣＧ ＡＡＴ ＧＡＣ ＧＡＡ ＡＡＡ ＴＣＣ ＴＡＣ ＡＧＣ ＡＣＡ ＴＣＴ ＣＴＧ ＡＡＧ ＡＧＣ	２０６	ＡＴＡ ＴＴＡ ＴＴＡ ＧＴＧ ＧＧＡ ＧＣＴ ＴＡＣ ＴＡＣ ＴＡＣ ＡＧＣ ＧＧＴ ＡＴＧ ＧＡＣ ＧＴＣ	４５１

コア配列	変異	変異位置	ＣＤＲ１	ＣＤＲ１配列番号	ＣＤＲ２	ＣＤＲ２配列番号	ＣＤＲ３	ＣＤＲ３配列番号
１６Ｈ７重鎖	Ｙ１０７の挿入	ＣＤＲ３	ＡＡＴ	１９６	ＣＡＣ	２０６	ＴＣＡ	４５２
			ＧＣＴ		ＡＴＴ		ＧＴＡ	
			ＡＧＡ		ＴＴＴ		ＧＴＡ	
			ＡＴＧ		ＴＣＧ		ＡＣＴ	
			ＧＧＴ		ＡＡＴ		ＧＧＣ	
			ＧＴＧ		ＧＡＣ		ＧＧＣ	
			ＡＧＣ		ＧＡＡ		ＴＡＣ	
					ＡＡＡ		ＴＡＴ	
					ＴＣＣ		ＴＡＣ	
					ＴＡＣ		ＴＡＣ	
					ＡＧＣ		ＧＡＣ	
					ＡＣＡ		ＧＧＴ	
					ＴＣＴ		ＡＴＧ	
					ＣＴＧ		ＧＡＣ	
					ＡＡＧ		ＧＴＣ	
					ＡＧＣ			

【０４４０】

さらに、「半抗体」を産生し、試験した。この構造は、１６Ｈ７軽鎖（Ｌ３、配列番号５０）を含んでおり、これは、１６Ｈ７重鎖の遺伝子操作した形態と対形成しており；遺伝子操作した重鎖は、１６Ｈ７重鎖のＦｃ配列と対形成したＩｇＧ２　Ｆｃ配列（配列番号４４１）と$(G_4S)_8$リンカー（配列番号４４０）を介して連結した１６Ｈ７重鎖（配列番号３２）を含んでいた。半抗体の成分の部分は以下の配列を有している：

１６Ｈ７重鎖

ＭＤＭＲＶＰＡＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＲＧＡＲＣＱＶＴＬＫＥＳＧＰＶＬＶＫＰＴＥＴＬ
ＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＮＮＡＲＭＧＶＳＷＩＲＱＰＰＧＫＡＬＥＷＬＡＨＩＦＳＮＤＥ
ＫＳＹＳＴＳＬＫＳＲＬＴＩＳＫＤＴＳＫＳＱＶＶＬＩＭＴＮＭＤＰＶＤＴＡＴＹＹＣＡ
ＲＳＶＶＴＧＧＹＹＹＤＧＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＣ
ＳＲＳＴＳＥＳＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰ
ＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＮＦＧＴＱＴＹＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴＫＶ
ＤＫＴＶＥＲＫＳＳＶＥＣＰＰＣＰＡＰＰＶＡＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲ
ＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱ
ＦＮＳＴＦＲＶＶＳＶＬＴＶＶＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＡＰＩＥＫＴ
ＩＳＫＴＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳ
ＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＭＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳ
ＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰ（配列番号３２）

リンカー

ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧ
Ｓ（配列番号４４０）

ＩｇＧ２　Ｆｃ

ＥＲＫＳＳＶＥＣＰＰＣＰＡＰＰＶＡＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶ
ＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴ
ＦＲＶＶＳＶＬＴＶＶＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＴ
ＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶ
ＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＭＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱ
ＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号４４１）

【０４４１】

完全半抗体重鎖は、以下に示すアミノ酸配列を有しており：

ＭＤＭＲＶＰＡＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＲＧＡＲＣＱＶＴＬＫＥＳＧＰＶＬＶＫＰＴＥＴＬ
ＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＮＮＡＲＭＧＶＳＷＩＲＱＰＰＧＫＡＬＥＷＬＡＨＩＦＳＮＤＥ
ＫＳＹＳＴＳＬＫＳＲＬＴＩＳＫＤＴＳＫＳＱＶＶＬＩＭＴＮＭＤＰＶＤＴＡＴＹＹＣＡ
ＲＳＶＶＴＧＧＹＹＹＤＧＭＤＶＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＣ
ＳＲＳＴＳＥＳＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰ
ＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＮＦＧＴＱＴＹＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴＫＶ
ＤＫＴＶＥＲＫＳＳＶＥＣＰＰＣＰＡＰＰＶＡＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲ
ＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱ
ＦＮＳＴＦＲＶＶＳＶＬＴＶＶＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＡＰＩＥＫＴ
ＩＳＫＴＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳ
ＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＭＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳ
ＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＧＧＧＧＳＧＧＧＧ
ＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＥＲＫＳＳＶＥＣＰ
ＰＣＰＡＰＰＶＡＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨ
ＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＦＲＶＶＳＶＬＴＶ
ＶＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＴＫＧＱＰＲＥＰＱＶ
ＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥ
ＮＮＹＫＴＴＰＰＭＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭ
ＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号４５３）

これは、以下の配列によってコードされる：

ＡＴＧＧＡＣＡＴＧＡＧＧＧＴＧＣＣＣＧＣＴＣＡＧＣＴＣＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＧＴＧＧＣＴＧＡＧＡＧＧＴＧＣＧＣＧＣＴＧＴＣＡＧＧＴＣＡＣＣＴＴＧＡＡ
ＧＧＡＧＴＣＴＧＧＴＣＣＴＧＴＧＣＴＧＧＴＧＡＡＡＣＣＣＡＣＡＧＡＧＡＣＣＣＴＣ
ＡＣＧＣＴＧＡＣＣＴＧＣＡＣＣＧＴＧＴＣＴＧＧＧＴＴＣＴＣＡＣＴＣＡＡＣＡＡＴＧ
ＣＴＡＧＡＡＴＧＧＧＴＧＴＧＡＧＣＴＧＧＡＴＣＣＧＴＣＡＧＣＣＣＣＣＡＧＧＧＡＡ
ＧＧＣＣＣＴＧＧＡＧＴＧＧＣＴＴＧＣＡＣＡＣＡＴＴＴＴＴＴＣＧＡＡＴＧＡＣＧＡＡ
ＡＡＡＴＣＣＴＡＣＡＧＣＡＣＡＴＣＴＣＴＧＡＡＧＡＧＣＡＧＧＣＴＣＡＣＣＡＴＣＴ
ＣＣＡＡＧＧＡＣＡＣＣＴＣＣＡＡＡＡＧＣＣＡＧＧＴＧＧＴＣＣＴＡＡＴＴＡＴＧＡＣ
ＣＡＡＣＡＴＧＧＡＣＣＣＴＧＴＧＧＡＣＡＣＡＧＣＣＡＣＡＴＡＴＴＡＣＴＧＴＧＣＡ
ＣＧＧＴＣＡＧＴＡＧＴＡＡＣＴＧＧＣＧＧＣＴＡＣＴＡＣＴＡＣＧＡＣＧＧＴＡＴＧＧ
ＡＣＧＴＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＧＡＣＣＡＣＧＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＴＡＧＴＧＣ
ＣＡＧＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＣＴＣＣＧＴＧＴＴＣＣＣＴＣＴＧＧＣＣＣＣＣＴＧＣ
ＡＧＣＡＧＡＡＧＣＡＣＣＡＧＣＧＡＧＡＧＣＡＣＡＧＣＣＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴＧＣＣ
ＴＧＧＴＣＡＡＧＧＡＣＴＡＣＴＴＣＣＣＣＧＡＧＣＣＣＧＴＧＡＣＣＧＴＧＴＣＴＴＧ
ＧＡＡＣＡＧＣＧＧＡＧＣＣＣＴＧＡＣＣＡＧＣＧＧＧＣＧＴＧＣＡＣＡＣＣＴＴＴＣＣＡ
ＧＣＣＧＴＧＣＴＧＣＡＧＡＧＣＡＧＣＧＧＣＣＴＧＴＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＣＡＧＣＧ
ＴＧＧＴＣＡＣＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＧＣＡＡＣＴＴＣＧＧＣＡＣＣＣＡＧＡＣＣＴＡ
ＣＡＣＣＴＧＴＡＡＣＧＴＧＧＡＣＣＡＣＡＡＧＣＣＣＡＧＣＡＡＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧ
ＧＡＣＡＡＧＡＣＡＧＴＧＧＡＧＣＧＧＡＡＧＴＣＣＡＧＣＧＴＧＧＡＧＴＧＣＣＣＴＣ
ＣＴＴＧＴＣＣＴＧＣＣＣＣＴＣＣＴＧＴＧＧＣＣＧＧＡＣＣＴＡＧＣＧＴＧＴＴＣＣＴ
ＧＴＴＣＣＣＣＣＣＣＡＡＡＧＣＣＣＡＡＧＧＡＣＡＣＣＣＴＧＡＴＧＡＴＣＡＧＣＣＧＧ
ＡＣＣＣＣＣＧＡＡＧＴＧＡＣＣＴＧＣＧＴＧＧＴＧＧＴＧＧＡＣＧＴＧＴＣＣＣＡＣＧ

ＡＧＧＡＣＣＣＣＧＡＧＧＴＧＣＡＧＴＴＣＡＡＴＴＧＧＴＡＣＧＴＧＧＡＣＧＧＧＧＴ
ＧＧＡＧＧＴＧＣＡＣＡＡＣＧＣＣＡＡＧＡＣＣＡＡＧＣＣＣＣＧＧＧＧＡＧＧＧＡＡＣＡＧ
ＴＴＣＡＡＣＡＧＣＡＣＣＴＴＣＣＧＧＧＴＧＧＴＧＴＣＣＧＴＣＣＴＣＡＣＣＧＴＧＧ
ＴＧＣＡＣＣＡＧＧＡＣＴＧＧＣＴＧＡＡＣＧＧＣＡＡＡＧＡＧＴＡＣＡＡＧＴＧＣＡＡ
ＧＧＴＣＴＣＣＡＡＣＡＡＧＧＧＣＣＴＧＣＣＴＧＣＣＣＣＣＡＴＣＧＡＧＡＡＡＡＣＣ
ＡＴＣＡＧＣＡＡＧＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＡＧＣＣＴＣＧＧＧＡＧＣＣＴＣＡＧＧＴＧＴ
ＡＣＡＣＣＣＴＧＣＣＣＣＣＣＡＧＣＣＧＧＧＡＧＧＡＡＡＴＧＡＣＣＡＡＧＡＡＣＣＡ
ＧＧＴＧＴＣＣＣＴＧＡＣＣＴＧＣＣＴＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣＴＴＣＴＡＣＣＣＣＡＧＣ
ＧＡＴＡＴＣＧＣＣＧＴＧＧＡＧＴＧＧＧＡＧＡＧＣＡＡＣＧＧＣＣＡＧＣＣＣＧＡＧＡ
ＡＣＡＡＣＴＡＣＡＡＧＡＣＣＡＣＣＣＣＣＣＣＣＣＡＴＧＣＴＧＧＡＣＡＧＣＧＡＣＧＧ
ＣＡＧＣＴＴＣＴＴＣＣＴＧＴＡＣＴＣＣＡＡＡＣＴＧＡＣＣＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＣ
ＣＧＧＴＧＧＣＡＧＣＡＧＧＧＣＡＡＣＧＴＧＴＴＣＡＧＣＴＧＴＡＧＣＧＴＧＡＴＧＣ
ＡＣＧＡＧＧＣＣＣＴＧＣＡＣＡＡＣＣＡＣＴＡＣＡＣＣＣＡＧＡＡＧＴＣＣＣＴＧＡＧ
ＣＣＴＧＴＣＴＣＣＴＧＧＣＧＧＡＧＧＣＧＧＡＧＧＡＴＣＴＧＧＣＧＧＣＧＧＡＧＧＡ
ＡＧＴＧＧＡＧＧＧＧＧＣＧＧＡＴＣＴＧＧＴＧＧＴＧＧＡＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＡＧ
ＧＴＧＧＡＡＧＴＧＧＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＴＣＣＧＧＴＧＧＡＧＧＣＧＧＣＴＣＡＧＧ
ＴＧＧＣＧＧＣＧＧＡＡＧＣＧＡＧＡＧＡＡＡＧＴＣＣＴＣＣＧＴＧＧＡＧＴＧＴＣＣＡ
ＣＣＡＴＧＣＣＣＴＧＣＴＣＣＡＣＣＡＧＴＧＧＣＴＧＧＣＣＣＴＴＣＣＧＴＣＴＴＴＣ
ＴＣＴＴＴＣＣＡＣＣＴＡＡＡＣＣＴＡＡＧＧＡＴＡＣＡＣＴＣＡＴＧＡＴＣＴＣＣＡＧ
ＡＡＣＴＣＣＡＧＡＧＧＴＣＡＣＡＴＧＴＧＴＧＧＴＣＧＴＣＧＡＴＧＴＣＡＧＴＣＡＴ
ＧＡＧＧＡＴＣＣＴＧＡＡＧＴＣＣＡＧＴＴＴＡＡＣＴＧＧＴＡＴＧＴＧＧＡＴＧＧＣＧ
ＴＣＧＡＡＧＴＣＣＡＴＡＡＴＧＣＴＡＡＧＡＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＣＧＡＡＧＡＡＣＡ
ＧＴＴＴＡＡＣＴＣＣＡＣＣＴＴＴＡＧＡＧＴＣＧＴＧＡＧＣＧＴＧＣＴＧＡＣＡＧＴＣ
ＧＴＣＣＡＴＣＡＧＧＡＴＴＧＧＣＴＣＡＡＴＧＧＧＡＡＡＧＡＡＴＡＣＡＡＡＴＧＴＡ
ＡＡＧＴＣＴＣＴＡＡＣＡＡＡＡＧＧＡＣＴＧＣＣＣＧＣＴＣＣＴＡＴＣＧＡＡＡＡＧＡＣ
ＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＡＡＡＧＧＧＧＣＡＧＣＣＣＡＧＡＧＡＧＣＣＣＣＡＧＧＴＣ
ＴＡＣＡＣＡＣＴＣＣＣＡＣＣＣＴＣＣＡＧＡＧＡＡＧＡＧＡＴＧＡＣＡＡＡＡＡＡＴＣ
ＡＧＧＴＧＴＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＴＣＴＧＧＴＣＡＡＧＧＧＧＴＴＴＴＡＣＣＣＣＴＣ
ＣＧＡＣＡＴＴＧＣＣＧＴＧＧＡＡＴＧＧＧＡＡＴＣＣＡＡＴＧＧＧＣＡＧＣＣＴＧＡＡ
ＡＡＣＡＡＴＴＡＴＡＡＧＡＣＴＡＣＡＣＣＴＣＣＴＡＴＧＣＴＣＧＡＣＴＣＴＧＡＴＧ
ＧＧＡＧＴＴＴＣＴＴＴＣＴＣＴＡＣＴＣＴＡＡＡＣＴＣＡＣＡＧＴＧＧＡＴＡＡＧＴＣ
ＴＡＧＡＴＧＧＣＡＧＣＡＧＧＧＧＡＡＴＧＴＣＴＴＴＴＣＣＴＧＣＴＣＣＧＴＣＡＴＧ
ＣＡＴＧＡＡＧＣＴＣＴＣＣＡＣＡＡＴＣＡＴＴＡＴＡＣＡＣＡＧＡＡＧＴＣＴＴＴＧＴ
ＣＣＣＴＧＴＣＣＣＣＣＧＧＣＡＡＧ（配列番号４５４）

【０４４２】

実施例１４．１

遺伝子操作抗体に対するβ‐クロトー結合ＥＬＩＳＡ

１６Ｈ７および２２Ｈ５の遺伝子操作した形態を、ＥＬＩＳＡアッセイを用いてβ‐クロトー結合について試験した。ＥＬＩＳＡの条件は以下の通りとした。

【０４４３】

ストレプトアビジンコーティングしたＭａｘｉｓｏｒｐプレートを、２μｇ／ｍＬのβ‐クロトーと共に、４度にて一晩インキュベートした。１μＭから開始して、３倍の段階希釈を行った抗体を、室温にて１時間添加した。ＨＲＰ結合抗ヒトＦｃを検出抗体として用いた。シグナルは、Ｌｕｍｉｇｌｏで発色させ、Ｅｎｖｉｓｉｏｎで読み取った。

【０４４４】

ＥＬＩＳＡアッセイの結果を図３２Ａ～３２Ｃに示し、それは１０７位にチロシンが挿入された変異体以外、ほとんどの１６Ｈ７のバリアントがヒトβ‐クロトーと結合したことを示している。

【０４４５】

実施例１４．２

ＦＡＣＳによって示されるように１６Ｈ７および２２Ｈ５の遺伝子操作バリアントは自然受容体構造へ結合する。

ＦＡＣＳ結合アッセイを、１６Ｈ７および２２Ｈ５のいくつかの遺伝子操作した形態で行った。実験は以下のようにして行った。

【０４４６】

安定してＦＧＦ２１受容体を発現するＣＨＯ細胞を、親抗体１６Ｈ７および２２Ｈ５、ならびにそれらの遺伝子操作バリアントで処理した（１００μＬのＰＢＳ／０．５％ＢＳＡ中、1×10^{6}細胞あたり１μｇ）。細胞を４℃にて抗体と共にインキュベートし、続いて、ＰＢＳ／ＢＳＡによる洗浄を２回行った。次に、細胞を、４℃にてＦＩＴＣ標識二次抗体で処理し、続いて２回の洗浄を行った。細胞を１ｍＬのＰＢＳ／ＢＳＡ中に再懸濁し、抗体結合を、ＦＡＣＳ　Ｃａｌｉｂｕｒ装置を用いて分析した。

【０４４７】

ＥＬＩＳＡの結果と一致して、試験したＦＧＦ２１受容体アゴニスト抗体の遺伝子操作バリアントのほとんどが、ＦＡＣＳにおいて細胞表面ＦＧＦ２１受容体へ良好に結合している。この観察結果から、誘導によるＦＧＦ２１受容体アゴニスト抗体の遺伝子操作が、自然構造への結合を維持することがさらに確認された。Ｙ１０７の位置にチロシンを含むようにＣＤＲ３が遺伝子操作された１つの変異体では、細胞表面受容体への結合の完全な喪失が観察され、これはＥＬＩＳＡの結果に類似している。この観察結果は、自然コンフォメーションへの結合におけるＣＤＲ３ループの役割を示唆している。

【０４４８】

実施例１４．３

初代ヒト脂肪細胞における１６Ｈ７および２２Ｈ５バリアントの活性

ＦＧＦ２１は、培養脂肪細胞においてグルコースの取り込みおよび脂肪分解を刺激しており、従って、脂肪細胞は、多くの場合、生理学的に適切なアッセイであると考えられる。表７に示すように、ヒト脂肪細胞アッセイにおいて、一群の１６Ｈ７および２２Ｈ５の遺伝子操作バリアントが、算出ＥＣ５０が１０ｎＭ未満であるＦＧＦ２１に類似のＥｒｋ‐リン酸化活性を示すことが分かった。

【０４４９】

【表１９】

表７

ヒト脂肪細胞アッセイにおけるバリアントの活性

コア配列	バリアント鎖の配列番号	バリアント	ＥＣ５０（ｎＭ）
１６Ｈ７重鎖	３９１	Ｉ８３Ｔ	０．７３
１６Ｈ７重鎖	３９３	Ｅ１６Ｑ＋Ｖ２４Ｆ＋Ｉ８３Ｔ	０．３８
１６Ｈ７重鎖	３９８	Ｄ８８Ｒ＋Ｐ８９Ａ＋Ｖ９０Ｅ	０．３５
１６Ｈ７重鎖	３９４	Ｅ１６Ｑ＋Ｖ２４Ｆ＋Ｉ８３Ｔ＋Ｔ１１９Ｌ	０．３６
		１６Ｈ７（ＷＴ）	０．５３
２２Ｈ５軽鎖	４０３	Ｓ９４Ａ	１．９８
２２Ｈ５軽鎖	４０２	Ｎ９２Ｑ	３．３３
１６Ｈ７重鎖	４００	Ｙ１０７の欠失	１．０４
１６Ｈ７重鎖	３９６	Ｉ８３Ｋ	０．３９
１６Ｈ７重鎖	３９７	Ｓ１００Ｉ	０．１７
１６Ｈ７重鎖	４０１	Ｄ１０９Ｓ	０．３１
１６Ｈ７重鎖	３９９	Ｄ８８Ｒ＋Ｐ８９Ａ＋Ｖ９０Ｅ＋Ｓ１００Ｉ	０．１４
１６Ｈ７重鎖	３９５	Ｅ１６Ｑ＋Ｖ２４Ｆ＋Ｉ８３Ｔ＋Ｓ１００Ｉ＋Ｔ１１９Ｌ	０．２４
２２Ｈ５重鎖	４０５	Ｙ１０７の挿入	０．５１
１６Ｈ７重鎖	３９０	Ｖ２４Ｆ	０．７５
１６Ｈ７重鎖	３９２	Ｖ２４Ｆ＋Ｉ８３Ｔ	０．３７
１６Ｈ７軽鎖	３８６	Ｄ４９Ｙ	０．６０
１６Ｈ７軽鎖	３８７	Ｄ４９Ａ	０．６３
１６Ｈ７軽鎖	３８９	Ｄ４９Ａ、Ｄ９１Ａ	１．４
１６Ｈ７軽鎖	３８８	Ｄ９１Ａ	１．３
１６Ｈ７軽鎖	３８５	Ｑ１６Ｋ	０．１１
		２２Ｈ５（ＷＴ）	２．２７

【０４５０】

実施例１４．４

ビアコア結合実験および解離速度測定

１６Ｈ７および２２Ｈ５バリアントのヒトβ‐クロトーへの結合を、ビアコアアッセイを用いて試験した。簡潔に述べると、マウス抗Ｈｉｓ抗体（キアゲン、バレンシア，カリフォルニア州）を、アミンカップリング試薬（ジェネラルエレクトロニクス、ピスカタウェイ，ニュージャージー州）を用いてＣＭ５チップ上に固定化した。Ｈｉｓタグヒト組換

えβ‐クロトーを、約１００ＲＵまで、第二のフローセル上に捕捉した。第一のフローセルは、バックグラウンド対照として用いた。１００ｎＭのｍＡｂをＰＢＳプおよび０．１ｍｇ／ｍＬ　ＢＳＡ、０．００５％　Ｐ２０で希釈し、抗Ｈｉｓ抗体表面上に捕捉されたβ‐クロトー上へ注入した。動態測定では、ＰＢＳおよび０．１ｍｇ／ｍＬ　ＢＳＡ、０．００５％　Ｐ２０で希釈した０．７８～１００ｎＭのｍＡｂを、β‐クロトー表面上へ注入した。

【０４５１】

試験したバリアントを表８にまとめる：

【０４５２】

【表２０】

表８

結合および解離速度実験で研究したバリアント

コンストラクト番号	コア抗原結合タンパク質	重鎖名称／変異	軽鎖名称／変異	重鎖配列番号	軽鎖配列番号
２２Ｈ５		Ｈ２	Ｌ２	３１	１３
＃１，Ｐ６０８８１．３	１６Ｈ７	Ｉ８３Ｔ	Ｌ３	３９１	１４
＃２，Ｐ６０８８０．３	１６Ｈ７	Ｅ１６Ｑ＋Ｖ２４Ｆ＋Ｉ８３Ｔ	Ｌ３	３９３	１４
＃３，Ｐ６０８９０．３	１６Ｈ７	Ｄ８８Ｒ＋Ｐ８９Ａ＋Ｖ９０Ｅ	Ｌ３	３９８	１４
＃４，Ｐ６０８７８．３	１６Ｈ７	Ｅ１６Ｑ＋Ｖ２４Ｆ＋Ｉ８３Ｔ＋Ｔ１１９Ｌ	Ｌ３	３９４	１４
＃５，１６Ｈ７ＷＴ	１６Ｈ７	Ｈ３	Ｌ３	３２	１４
＃６，Ｐ６０８９８．３	２２Ｈ５	Ｈ２	Ｓ９４Ａ	３１	４０３
＃７，Ｐ６０８９７．３	２２Ｈ５	Ｈ２	Ｎ９２Ｑ	３１	４０２
＃８，Ｐ６０８８６．３	１６Ｈ７	Ｙ１０７の欠失	Ｌ３	４００	１４
＃９，Ｐ６０８８５．３	１６Ｈ７	Ｉ８３Ｋ	Ｌ３	３９６	１４
＃１０，Ｐ６０８８４．３	１６Ｈ７	Ｓ１００Ｉ	Ｌ３	３９７	１４
＃１１，Ｐ６０８８３．３	１６Ｈ７	Ｄ１０９Ｓ	Ｌ３	４０１	１４
＃１２，Ｐ６０８７９．３	１６Ｈ７	Ｄ８８Ｒ＋Ｐ８９Ａ＋Ｖ９０Ｅ＋Ｓ１００Ｉ	Ｌ３	３９９	１４
＃１３，Ｐ６０８	１６Ｈ７	半抗体重鎖	Ｌ３	４５３	１４

コンストラクト番号	コア抗原結合タンパク質	重鎖名称／変異	軽鎖名称／変異	重鎖配列番号	軽鎖配列番号
８２．３					
＃１４，Ｐ６０８９１．３	１６Ｈ７	Ｅ１６Ｑ＋Ｖ２４Ｆ＋Ｉ８３Ｔ＋Ｓ１００Ｉ＋Ｔ１１９Ｌ	Ｌ３	３９５	１４
＃１５，Ｐ６０８８９．３	１６Ｈ７	Ｙ１０７の挿入	Ｌ３	４０５	１４
＃１６，Ｐ６０８８８．３	１６Ｈ７	Ｖ２４Ｆ	Ｌ３	３９０	１４
＃１７，Ｐ６０８８７．３	１６Ｈ７	Ｖ２４Ｆ＋Ｉ８３Ｔ	Ｌ３	３９２	１４
＃１８，Ｐ６０８９４．３	１６Ｈ７	Ｈ３	Ｄ４９Ｙ	３２	３８６
＃１９，Ｐ６０８９５．３	１６Ｈ７	Ｈ３	Ｄ４９Ａ	３２	３８７
＃２０，Ｐ６０８９３．３	１６Ｈ７	Ｈ３	Ｄ４９Ａ＋Ｄ９１Ａ	３２	３８９
＃２１，Ｐ６０８９２．３	１６Ｈ７	Ｈ３	Ｄ９１Ａ	３２	３８８
＃２２，Ｐ６０８９６．３	１６Ｈ７	Ｈ３	Ｑ１６Ｋ	３２	３８５
＃２３，Ｐ６０８９９．２	２２Ｈ５	Ｃ１０９Ｓ	Ｌ２	４０４	１３

【０４５３】

試験した遺伝子操作ｍＡｂの中で、結合を示さなかった＃１５以外、その大部分は、ヒトβ‐クロトーへの強い結合を示した。以下の表９は、抗Ｈｉｓ上に捕捉されたβ‐クロトーへの１００ｎＭのｍＡｂの結合を示す。図３３は、解離速度に対する比較を示す。

【０４５４】

【表２１】

表９

β-クロトーへの結合

サンプル	ｋｏｆｆ（１／ｓ）
＃２０，Ｐ６０８９３．３	１．９Ｅ－０４
＃１１，Ｐ６０８８３．３	２．６Ｅ－０４
＃２３，Ｐ６０８９９．２	３．０Ｅ－０４
２２Ｈ５	３．１Ｅ－０４
＃１８，Ｐ６０８９４．３	３．１Ｅ－０４
＃６，Ｐ６０８９８．３	３．５Ｅ－０４
＃１３，Ｐ６０８８２．３	４．４Ｅ－０４
＃７，Ｐ６０８９７．３	５．２Ｅ－０４
＃８，Ｐ６０８８６．３	５．３Ｅ－０４

【０４５５】

実施例１５

抗原結合タンパク質の組み合わせは相加効果を示す。

異なる結合ビン（binding bins）を代表する抗原結合タンパク質（図１１ａおよびｂ）を選択し、対でレポーターアッセイにおいて試験して、分子の対が相加的な挙動を示すかどうかを判定した。アッセイは以下のようにして行った。

【０４５６】

第一日に、ＡＭ‐１／Ｄ　ＦＧＦＲ１ｃ＋β‐クロトー　Ｌｕｃクローンを、ＤＭＥＭ＋１０％　ＦＢＳ培地中、２０Ｋ細胞／ウェルにて９６ウェルプレートへ播種した。プレートを一晩インキュベートした。翌日、培地をアッセイ培地（ＤＭＥＭ＋０．２％　ＦＢＳ）に置き換え、一晩インキュベートした。抗体のワーキングストック液（ＰＢＳ中１ｍｇ／ｍＬ）から、試験下の各抗体を、アッセイ培地で２μｇ／ｍＬに希釈して調製した。試験すべき各抗体の１００μＬをＵ底プレートで合わせた。アッセイ培地をセルから除去し、５０μＬの抗体混合物をセルへ移した。抗体混合物をセル上で５時間インキュベートした。最後に、各サンプルの読み取りを、ＳｔｅａｄｙＧｌｏルシフェラーゼ試薬（５０μＬ／ウェル）により、製造元の仕様に従って行った。

【０４５７】

以下の表１０は、この研究で観察された活性（レポーターアッセイからのＦＧＦ２１活性の％）をまとめたものであり；表１１は、ビンに対する観察された活性を表す。

【０４５８】

【表２２】

表１０

抗体の組み合わせによる活性（%）

		Ｉｓｏ	６	５	４	３	２	１
		ＩｇＧ２ｋ	２Ｇ１０	１６Ｈ７	１２Ｅ４．１	２０Ｄ４．１	３９Ｆ７	２６Ｈ１１．１
Ｉｓｏ	ＩｇＧ２ｋ	ＮＤ	－１．１	２３．５	２５．４	１２．５	９．２	１７．９
１	２６Ｈ１１．１	１７．９	１９．１	３６．７	２１．４	２８．３	２０．７	
２	３９Ｆ７	９．２	９．１	３７．０	３０．８	２１．４		
３	２０Ｄ４．１	１２．５	１３．５	１９．４	３２．０			
４	１２Ｅ４．１	２５．４	２８．８	４１．５				
５	１６Ｈ７	２３．５	２７．８					
６	２Ｇ１０	－１．１						

【０４５９】

【表２３】

表１１

ビンに関して表した抗体の組み合わせ

			D	C	B	B	A	A
ビン	Ａｂ ＩＤ	アイソタイプ	２Ｇ１０	３９Ｆ７	１２Ｅ４．１	２６Ｈ１１．１	１６Ｈ７	２０Ｄ４．１
A	２０Ｄ４．１	１２．５	１３．５	２１．４	３２．０	２８．３	１９．４	
A	１６Ｈ７	２３．５	２７．８	３７．０	４１．５	３６．７		
B	２６Ｈ１１．１	１７．９	１９．１	２０．７	２１．４			
B	１２Ｅ４．１	２５．４	２８．８	３０．８				
C	３９Ｆ７	９．２	９．１					
D	２Ｇ１０	－１．１						

【０４６０】

驚くべきことに、分子のいくつかの対は、相加効果を示した。それぞれ図３４および３５に示すように、３９Ｆ１１およびＦＧＦ２１は、実施例５のレポーターアッセイで測定した場合、相加効果を示し、１６Ｈ７および３９Ｈ１１も同様であった。

【０４６１】

この一連の実験からのデータをまとめると、２０Ｄ４との対とした場合の１６Ｈ７（いずれもグループＡから）を例とする同じ結合ビンからの抗原結合タンパク質は、その合計の活性が相加的ではないことが観察された。このことは、１２Ｅ４が２６Ｈ１１と対とされた場合も観察された（いずれもグループＢ）。加えて、２６Ｈ１１もしくは１２Ｅ４（グループＢ）との対とした、または３９Ｆ７（グループＣ）との対とした１６Ｈ７（グループＡ）を例とする、重なり合わないビンからの抗原結合タンパク質の対は、相加的な活性を示した。さらに、抗原結合タンパク質２６Ｈ１１および１２Ｅ４（グループＢ）は、グループＡからの抗体と組み合わされた場合に相加効果を示したが、グループＣからとは示さず、このことは、グループＢおよびグループＣの結合部位間である程度の重なりがあり得ること、ならびに／またはグループＢおよびグループＣからの抗原結合タンパク質によって誘発される活性化コンフォメーションが互いに適合し合うものではないことを示唆している。最後に、予想通り、機能性抗原結合タンパク質が、グループＡ、Ｂ、またはＣとは別の重なり合わない結合部位へ結合する非機能性抗原結合タンパク質（例：２Ｇ１０）と対にされた場合、グループＡ、Ｂ、またはＣからの機能性抗原結合タンパク質の活性に対する効果は見られない。

【０４６２】

まとめると、このデータは、開示される抗原結合タンパク質を共投与することで、任意

の抗原結合タンパク質がそれ単独で提供し得る効果を高めることができることを示唆している。

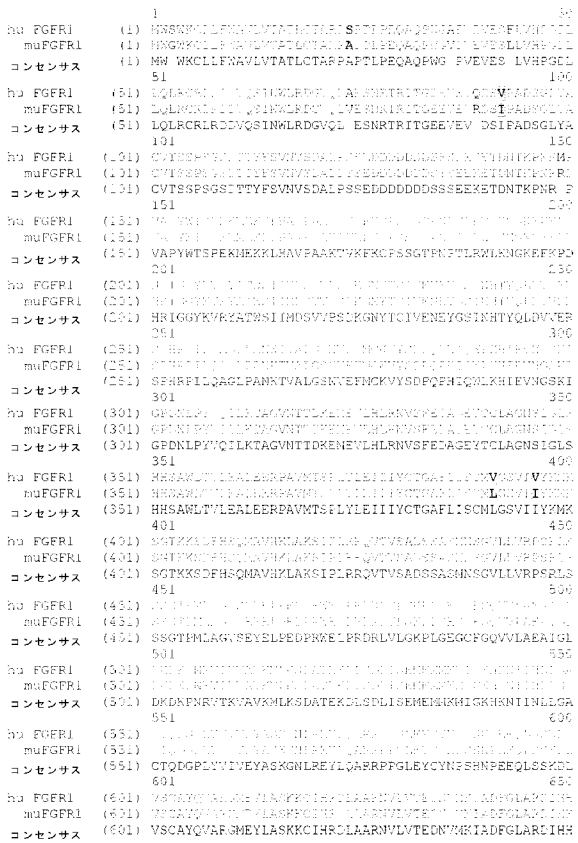
【０４６３】

本明細書で引用される各参考文献は、それが教示するすべてについて、およびあらゆる点について、その全ての内容は参照により組み込まれる。

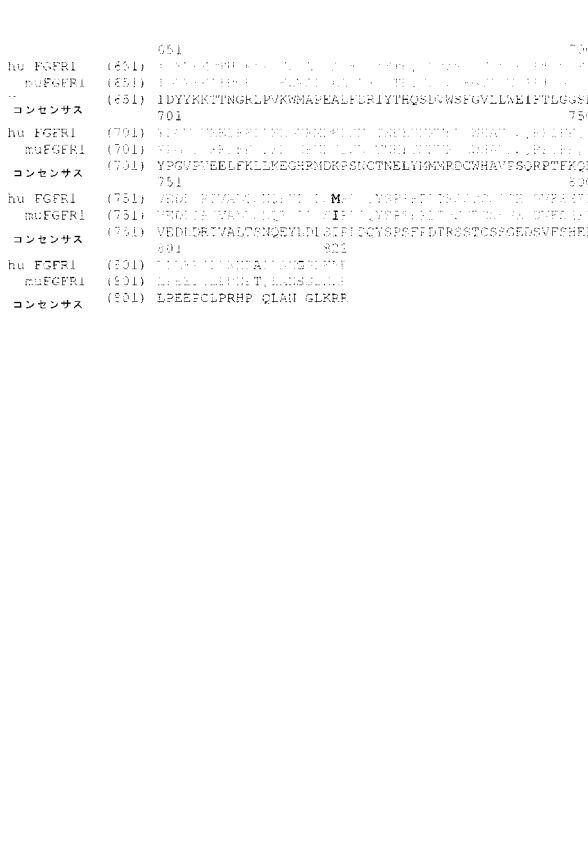
【０４６４】

本開示は、本明細書で述べる特定の実施形態によってその範囲が限定されるものではなく、それらは本開示の個々の態様の説明であることが意図され、機能的に同等である方法および構成要素は、本開示の態様を形成する。実際、当業者であれば、本明細書で示し、述べるものに加えて、本開示の様々な改変が、上述の記載および添付の図面から明らかとなるであろう。そのような改変は、添付の請求項の範囲内であることが意図される。

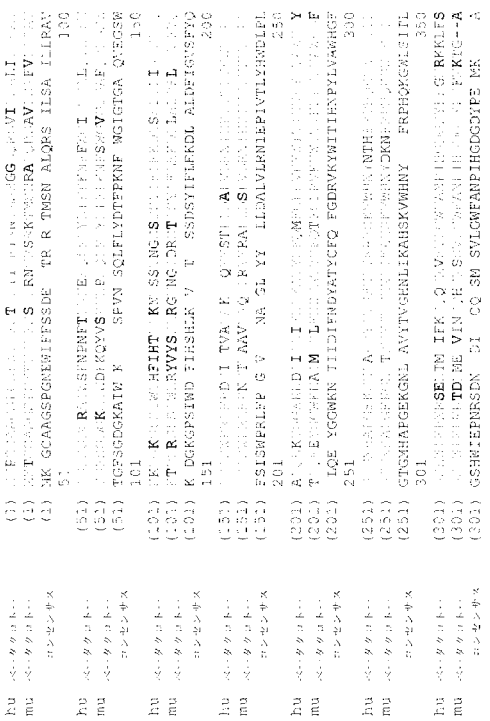
【図１Ａ】



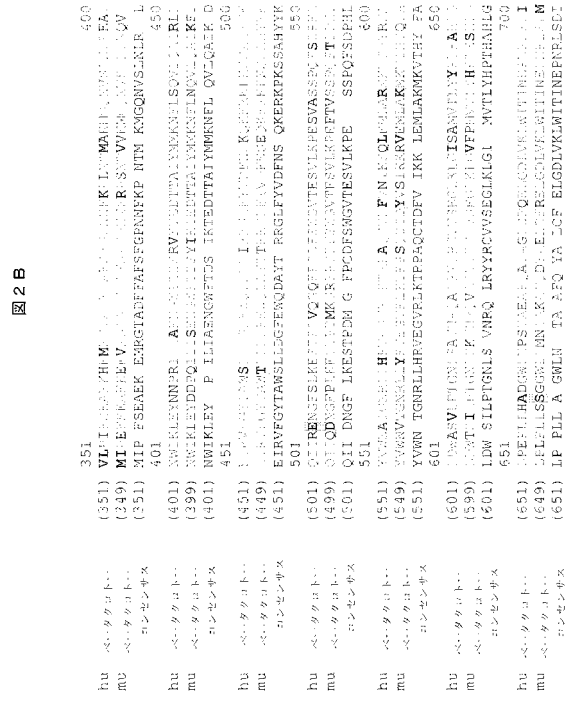
【図１Ｂ】



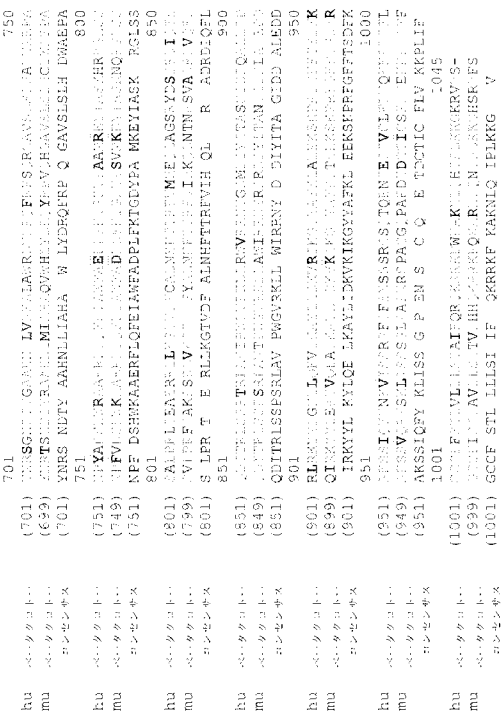
【図２Ａ】



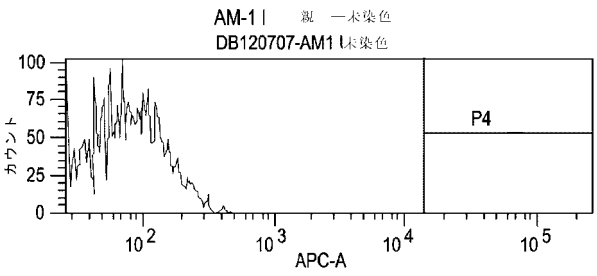
【図２Ｂ】



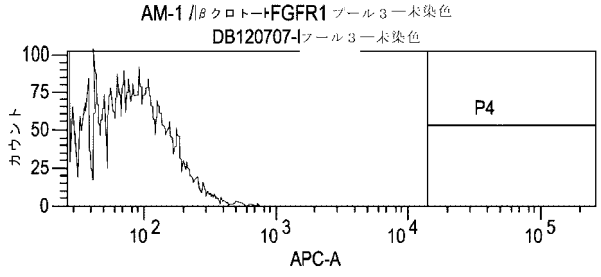
【図２Ｃ】



【図３Ａ】

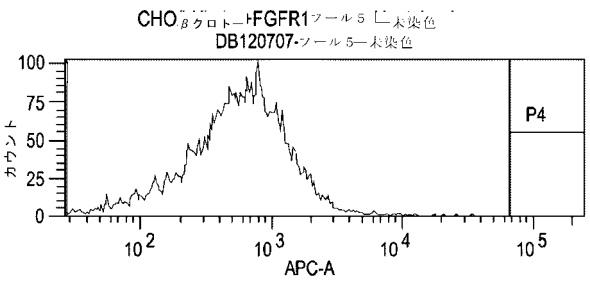


【図３Ｂ】



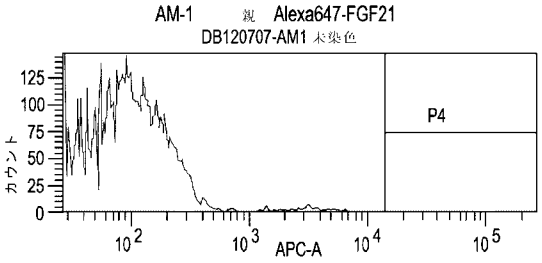
【図３Ｃ】

図３Ｃ



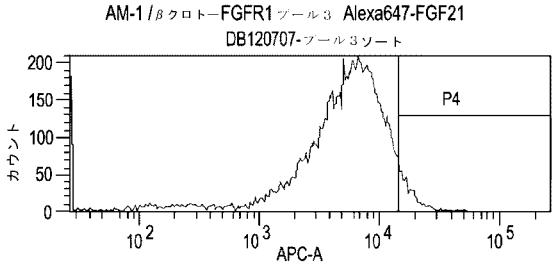
【図３Ｄ】

図３Ｄ



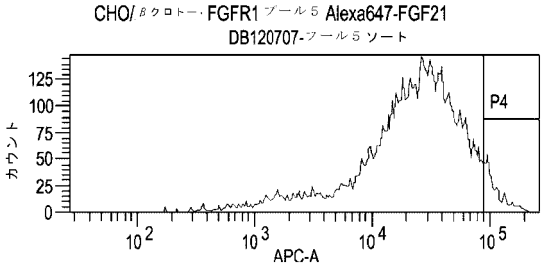
【図３Ｅ】

図３Ｅ



【図３Ｆ】

図３Ｆ



【図４】

図４

DPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLIQLRCRLRDDVQSINWLRDGVQL
AESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSDALPSS
EDDDDDDDSSSEEKETDNTKPNRMPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFK
CPSSGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVPSDKGNYT
CIVENEYGSINHTYQLDVVERSPHRPILQAGLPANKTVALGSNVEFMCKVYS
DPQPHIQWLKHIEVNGSKIGPDNLPYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSF
EDAGEYTCLAGNSIGLSHHSAWLTVLEALEERPAVMTSPLY*gggggdkthtc*
ppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcVvvdvshedpevkfnwy
vdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeyKckvsnkalpa
piektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewE
sngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhn
hytqkslslspgk

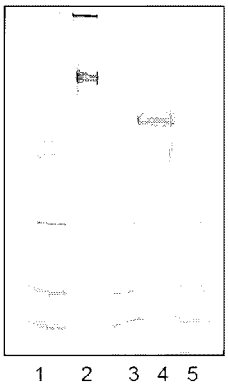
【図５】

図５

FSGDGRAI WSKNPNFTPV NESQLFLYDT FPKNFFWGIG TGALQVEGSW
KKDGKGPSIW DHFIHTHLKN VSSTNGSSDS YIFLEKDLSA LDFIGVSFYQ
FSISWPRLFP DGIVTVANAK GLQYYSTLLD ALVLRNIEFI VTLYHWDLPL
ALQEKYGGWK NDTIIDIFND YATYCFQMFG DRVKYWITIH NPYLVAWHGY
GTGMHAPGEK GNLAAVYTVG HNLIKAHSKV WHNYNTHFRP HQKGWLSITL
GSHWIEPNRS ENTMDIFKCQ QSMVSVLGWF ANPIHGDGDY PEGMRKKLFS
VLPIFSEAEK HEMRGTADFF AFSFGPNNFK PLNTMAKMGQ NVSLNLREAL
NWIKLEYNNP RILIAENGWF TDSRVKTEDT TAIYMMKNFL SQVLQAIRLD
EIRVFGYTAW SLLDGFEWQD AYTIRRGLFY VDFNSKQKER KPKSSAHYYK
QIIRENGFSL KESTPDVQGQ FPCDFSWGVT ESVLKPESVA SSPQFSDPHL
YVWNATGNRL LHRVEGVRLK TRPAQCTDFV NIKKQLEMLA RMKVTHYRFA
LDWASVLPTG NLSAVNRQAL RYYRCVVSEG LKLGISAMVT LYYPTHAHLG
LPEPLLHADG WLNPSTAEAF QAYAGLCFQE LGDLVKLWIT INEPNRLSDI
YNRSGNDTYG AAHNLLVAHA LAWRLYDRQF RPSQRGAVSL SLHADWAEPA
NPYADSHWRA AERFLQFEIA WFAEPLFKTG DYPAAMREYI ASKHRRGLSS
SALPRLTEAE RRLLKGTVDF CALNHFTTRF VMHEQLAGSR YDSDRDIQFL
QDITRLSSPT RLAVIPWGVR KLLRWVRRNY GDMDIYITAS GIDDQALEDD
RLRKYYLGKY LQEVLKAYLI DKVRIKGVYA FKLAEEKSKP RFGFFTSDFK
AKSSIQFYNK VISSRGFPFE NSSSRCSQTQ ENTECTVCLF LVQKKP
gggggdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshe
dpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstYrvvsvltvlhqdwlngkeykckv
snkalpapiekiskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdi
avewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhea
lhnhytqkslslspgk

【図６】

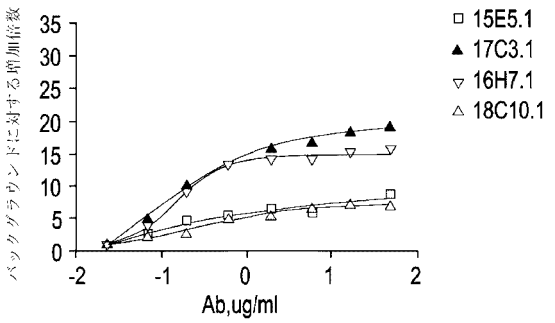
図６



1. 分子量マーカー
2. ヘテロ二量体、非還元性
3. 標準
4. ヘテロ二量体、還元性
5. 分子量マーカー

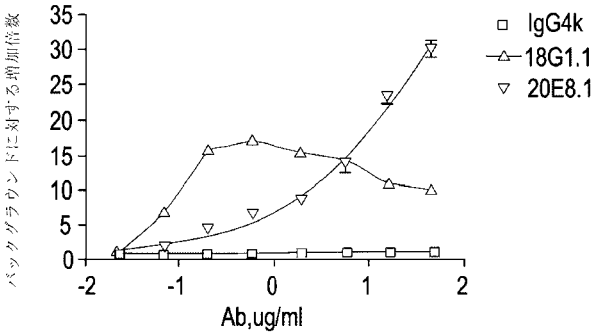
【図７Ａ】

図７Ａ



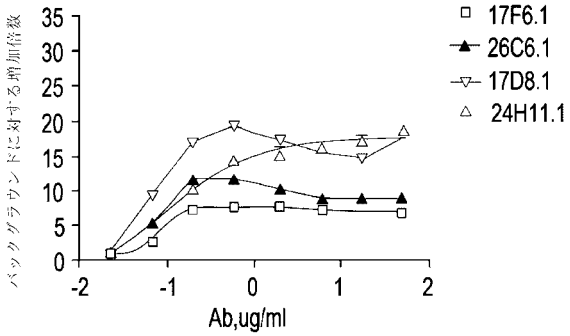
【図７Ｂ】

図７Ｂ



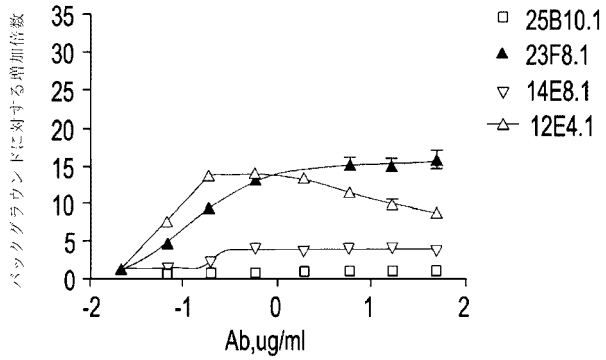
【図７Ｃ】

図７Ｃ

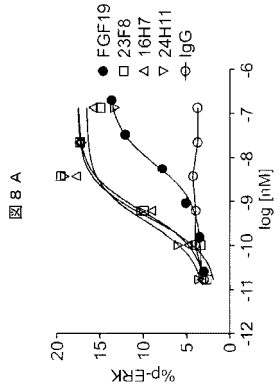


【図７Ｄ】

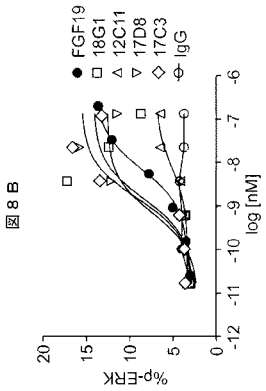
図７Ｄ



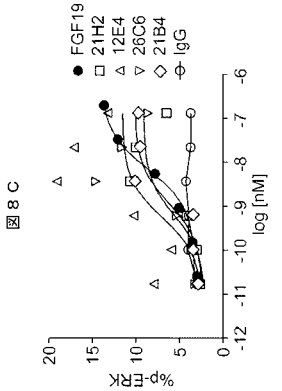
【図８Ａ】



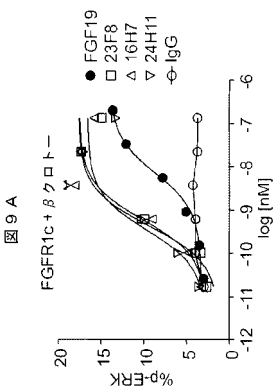
【図８Ｂ】



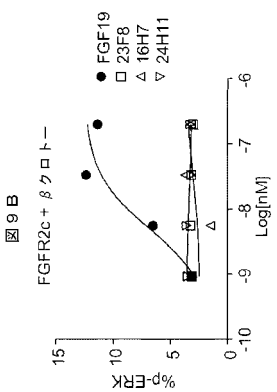
【図８Ｃ】



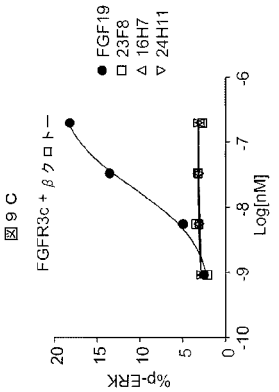
【図９Ａ】



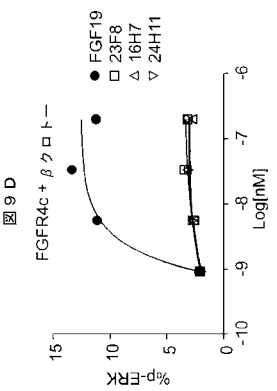
【図９Ｂ】



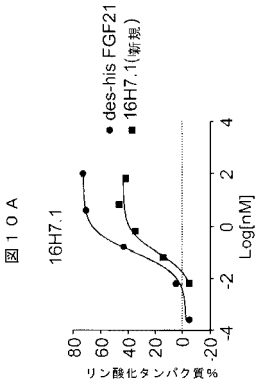
【図９Ｃ】



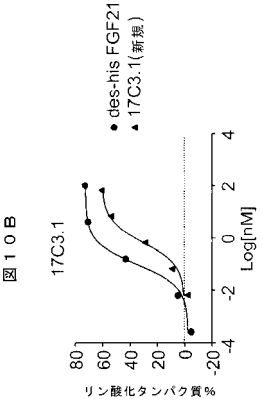
【図９Ｄ】



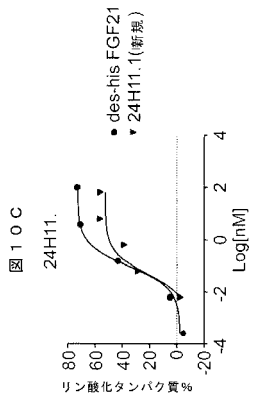
【図１０Ａ】



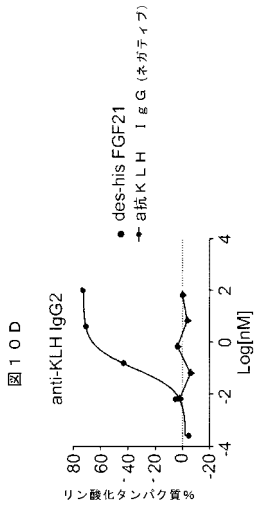
【図１０Ｂ】



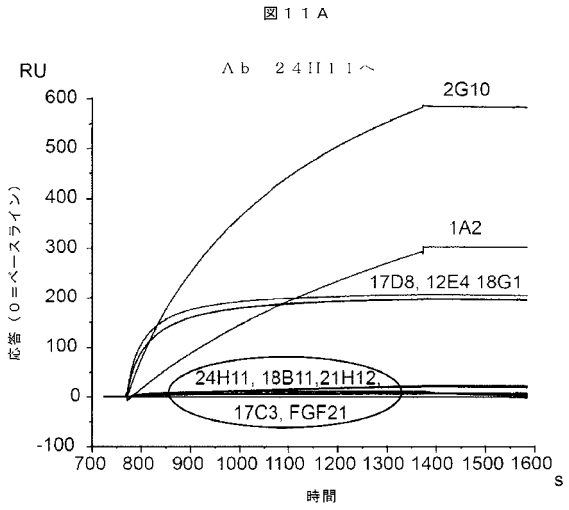
【図１０Ｃ】



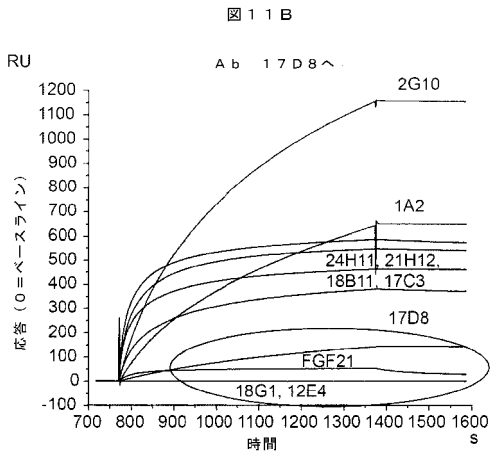
【図１０Ｄ】



【図１１Ａ】

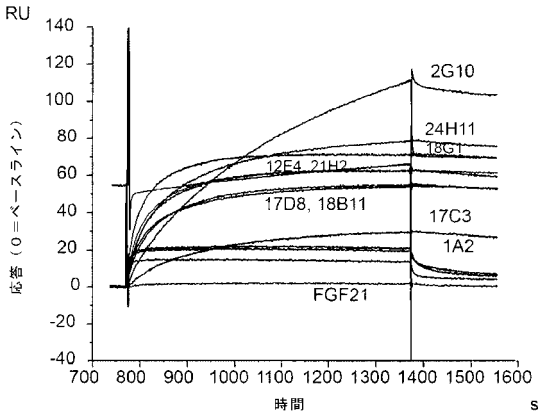


【図１１Ｂ】



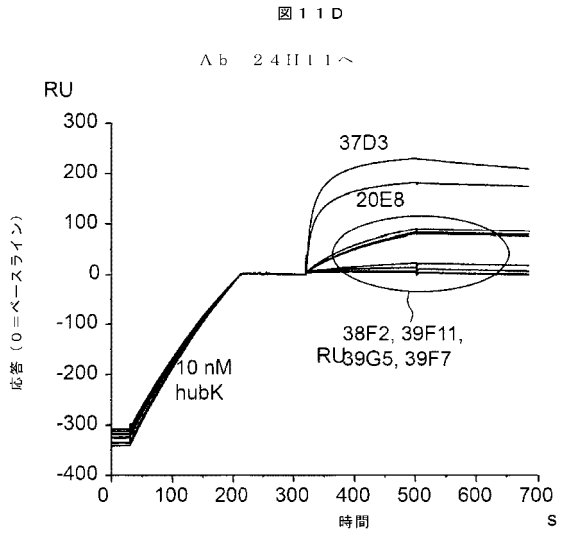
【図１１Ｃ】

図１１Ｃ



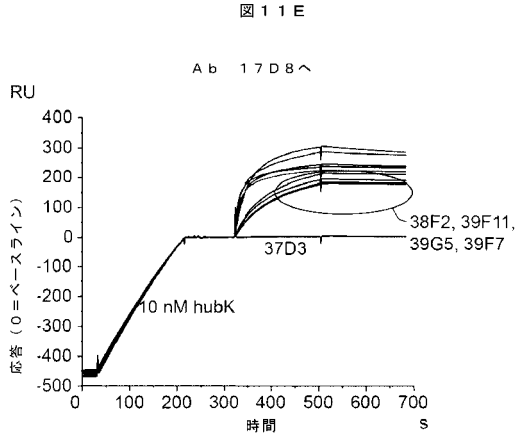
【図１１Ｄ】

図１１Ｄ



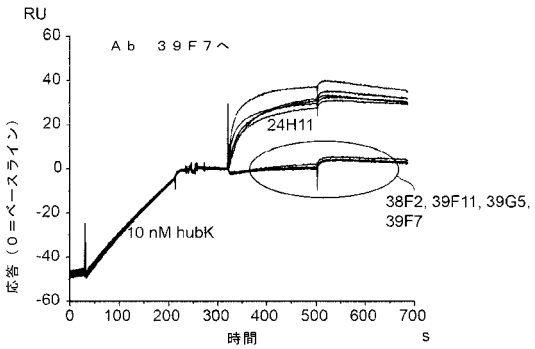
【図１１Ｅ】

図１１Ｅ



【図１１Ｆ】

図１１Ｆ



【図１１Ｇ】

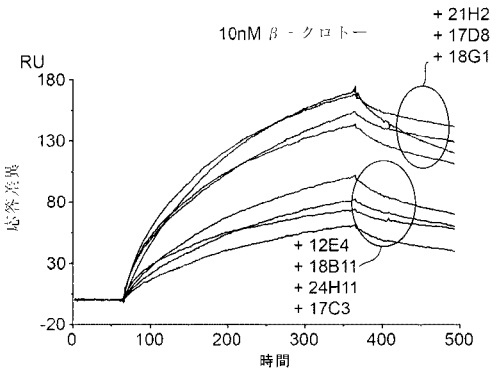
図１１Ｇ

エピトープビニングのまとめ

24H11ビン 第二キャンペーン － 24H11, 17C3, 16H7, 20D4, 21B4, 22H5, 23F8, 21H2, 18B11; 第三キャンペーン － 40D2, 46D11	
17D8 ビン 第二キャンペーン － 17D8, 12C11, 26H11, 12E4, 18G1; 第三キャンペーン － 37D3	
39F7 ビン 第三キャンペーン － 39F7, 38F2, 39F11, 39G5	
20E8 ビン 第二キャンペーン － 20E8	

【図１２】

図１２



【図１３Ａ】

図１３Ａ

軽鎖			
	生殖系列	生殖系列	FR1
			DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
20D4	VK1|A30	JK4	---L----------I--------
	生殖系列	生殖系列	FR1
			DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC
46D11	VK1|L5	JK5	----------
	生殖系列	生殖系列	FR1
			DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISC
40D2=36F2=39C2	VK2|A18	JK1	-F----------
	生殖系列	生殖系列	FR1
			DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISC
37D3	VK2|A19	JK2	----------
	生殖系列	生殖系列	FR1
			DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISC
18B11 LC#1	VK2|A19	JK3	----------
	生殖系列	生殖系列	FR1
			EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC
12C11	VK3|A27	JK4	----------
18G1	VK3|A27	JK4	----------
17D8	VK3|A27	JK4	----------
21B4	VK3|A27	JK4	----------
21H2	VK3|A27	JK4	----------
26H11	VK3|A27	JK4	----------
12E4	VK3|A27	JK4	----------
39F7=47E3=38F2	VK3|A27	JK4	----------
39F11=41H5=37G3=39G8	VK3|A27	JK4	----------
39G5	VK3|A27	JK4	----------
	生殖系列	生殖系列	FR1
			EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC
18B11 LC#2	VK3|L2	JK1	----------
	生殖系列	生殖系列	FR1
			SYVLTQPPSVSVAPGKTARITC
16H7=23F8	VL3|3h	JL3	----------Q------
24H11	VL3|3h	JL3	----------Q------
22H5	VL3|3h	JL3	----------Q------
17C3	VL3|3h	JL3	----------Q------

【図１３Ｂ】

図１３Ｂ

重鎖			
	生殖系列	生殖系列	FR1
			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGY TLT
20D4	VH1|124	JH6	----------
	生殖系列	生殖系列	FR1
			QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSL S
17C3	VH2|226	JH6	----------
22H5	VH2|226	JH6	----------
16H7=23F8	VH2|226	JH6	----------N
24H11	VH2|226	JH6	----------
46D11	VH2|226	JH6	------A----------
	生殖系列	生殖系列	FR1
			EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFS
18B11	VH3|315	JH6	----------
37D3	VH3|315	JH6	--H--------A----------R
	生殖系列	生殖系列	FR1
			EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFS
18G1	VH3|323	JH4	----------R----
12C11	VH3|323	JH4	----------R----
12E4	VH3|323	JH4	----------R----
17D8	VH3|323	JH4	----------Y----------
26H11	VH3|323	JH4	----------Y----------
	生殖系列	生殖系列	FR1
			QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TFS
39F11=41H5=37G3=39G8	VH3|333	JH6	----------
39F7=47E3=38F2	VH3|333	JH6	----------
39G5	VH3|333	JH6	----------V------
	生殖系列	生殖系列	FR1
			QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGG SIS
40D2=36F2=39C2	VH4|431	JH5	----------

	生殖系列	生殖系列	FR1
			QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGS IS
21B4	VH4|459	JH6	----------
21H2	VH4|459	JH6	----------

【図１３Ｃ】

図１３Ｃ

CDR1	FR2	CDR2
RASQGIRNDLG	WYQQKPGKAPKRLIY	AASSLQS
----D--Y---	----------	-------
CDR1	FR2	CDR2
RASQGISSWLA	WYQQKPGKAPKLLIY	AASSLQS
-------I---	----------	-------
CDR1	FR2	CDR2
KSSQSLLHSDGKTYLY	WYLQKPGQSPQLLIY	EVSSRFS
-------Q--------	--------P-H----	---N---
CDR1	FR2	CDR2
RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS
----------F--	----------	---D---
CDR1	FR2	CDR2
RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS
-------YY--FT---	-F--------H----	-------
CDR1	FR2	CDR2
RASQSVSSSYLA	WYQQKPGQAPRLLIY	GASSRAT
----NFD--S--	----------	-------
----NFD-----	----------	-T-----
-------GN---	----------	-------
--------T---	-H------GL-----	-------
--------T---	-H------GL-----	-------
-------GN---	----------	-------
----NFD-N---	----------	-------
--------T---	----------	-------
--------T---	----------S----	-------
--------T---	----------	---F---
CDR1	FR2	CDR2
RASQSVSSNLA	WYQQKPGQAPRLLIY	GASTRAT
------N----	----------	-V-----
CDR1	FR2	CDR2
GGNNIGSKSVH	WYQQKPGQAPVLVIY	YDSDRPS
-------E---	----------V-	D------
-------E---	----------V-	D------
-------Q---	----------V-	D------
-------Q---	----------V-	D------

【図１３Ｄ】

図１３Ｄ

CDR1	FR2	CDR2
ELSMH	WVRQAPGKGLEWMG	GFDPEDGETIYAQKFQG
D----	----------	----------
CDR1	FR2	CDR2
NARMGVS	WIRQPPGKALEWLA	HIFSNDEKSYSTSLKS
-------	----------	----------
-------	----------	----------
-------	----------	----------
-------	----------	----------N
------N	----------	----------
CDR1	FR2	CDR2
NAWMS	WVRQAPGKGLEWVG	RIKSKTDGGTTDYAAPVKG
D----	----------	----------
-----	----------	----------
CDR1	FR2	CDR2
SYAMS	WVRQAPGKGLEWVS	AISGSGGSTYYADSVKG
T----	----------	G-----V--H-------
T----	----------	G-----V----------
T----	----------	G-----V----------
T----	----------	------V----------
T----	----------	------V--N-------
CDR1	FR2	CDR2
SYGMH	WVRQAPGKGLEWVA	VIWYDGSNKYYADSVKG
---I-	----------	-------D---------
N--I-	----------	-------I---------
---I-	----------	-------D---G-----
CDR1	FR2	CDR2
SGGYYWS	WIRQHPGKGLEWIG	YIYYSGSTYYNPSLKS
----N--	----------	N----------

CDR1	FR2	CDR2
SYYWS	WIRQPPGKGLEWIG	YIYYSGSTNYNPSLKS
--F--	-----A--------	R--T----------
-----	-----A--------	R--T----------

【図１３Ｅ】

図１３Ｅ

FR3	CDR3	FR4
GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC		
----------V----------	LQHNSYPLT	FGGGTKVEIE
FR3	CDR3	FR4
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC		
----------	QQANDFPIT	FGQGTRLEIK
FR3	CDR3	FR4
GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC		
----------	MQSIQLPRT	FGQGTKVEIK
FR3	CDR3	FR4
GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC		
----------E----------I---	MQALQTPCS	FGQGTKLEIK
FR3	CDR3	FR4
GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC		
--------V----------	MQSLQTPFT	FGPGTKVDIK
FR3	CDR3	FR4
GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC		
----------M---	QQCGSSPLT	FGGGTKVEIK
--------I---------N--------M---	QQYGGSPLT	FGGGTEVEIK
----------	QQYGSAPLT	FGGGTKVEIK
----------	QQYGSSFT	FGGGTRVEIK
----------	QQYGSSFT	FGGGTRVEIK
----------M---	QQYGSSPLT	FGGGSKVEIK
----N----------M---	QQYGSSPLT	FGGGTKVEIK
----------	QQSGSSPLT	FGGGTEVEIK
----------	QQSGSSPLT	FGGGTKVEIK
----------	QQSGSSPLT	FGGGTKVEIK
FR3	CDR3	FR4
GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC		
----------R----------	QQYNNWPPT	FGQGTKVEIK
FR3	CDR3	FR4
GIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYC		
----------	QVWDGNSDHVV	FGGGTKLTVL
----------	QVWDGNSDHVV	FGGGTKLTVL
----------	QVWDNTSDHVV	FGGGTKLTVL
----------	QVWDSSSDHVV	FGGGTKLTVL

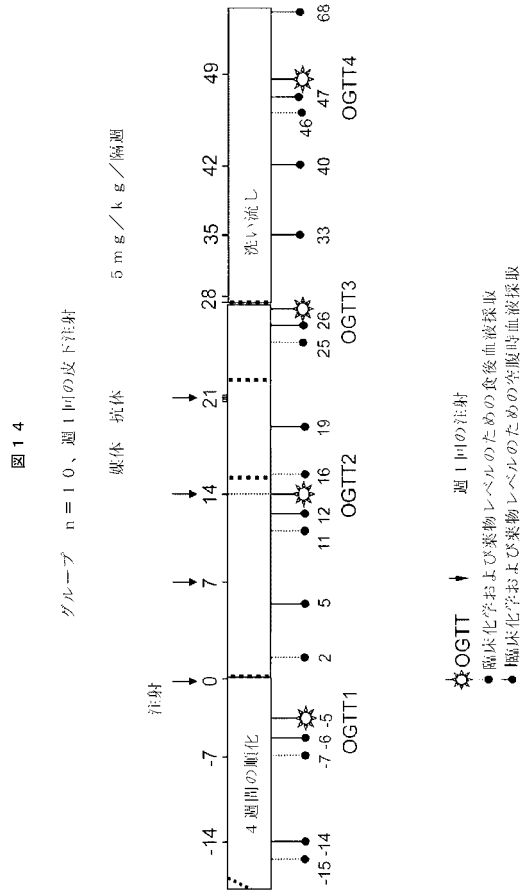
【図１３Ｆ】

図１３Ｆ

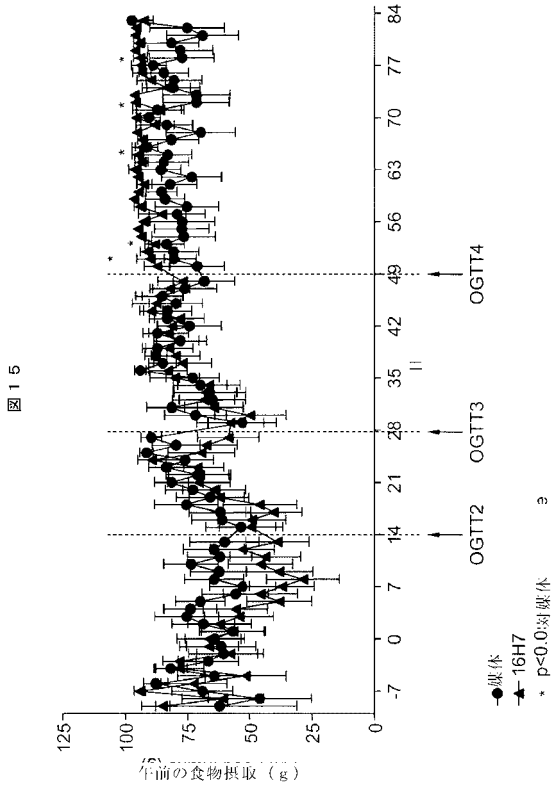
FR3	CDR3	FR4
RVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAT		
-I----------S	IVVVPAAIQSYYYYYGMGV	WGQGTTVTVSS
FR3	CDR3	FR4
RLTISKDTSKSQVVLTMTNMDPVDTATYYCAR		
----------	ILLLGAYYYYGMDV	WGQGTTVTVSS
----------	ILLVGAYYYCGMDV	WGQGTTVTVSS
----------I----------	SVVTGGYYYDGMDV	WGQGTTVTVSS
----------I----------	SVVTGGYYYDGMDV	WGQGTTVTVSS
----------	VRIAGDYYYYYGMDV	WGQGTTVTVSS
FR3	CDR3	FR4
RFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTT		
----------F--S	TYSSGWYVWDYYGMDV	WGQGTTVTVSS
----------E---I-	DRVLSYYAMAV	WGQGTTVTVSS
FR3	CDR3	FR4
RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK		
----------	SLIVVIVYALDH	WGQGTLVTVSS
----------	SLIVVIVYALDY	WGQGTLVTVSS
----------	SLIVVIVYALDY	WGQGTLVTVSS
----------	SLIVVMVYVLDY	WGQGTLVTVSS
----------	SLIVVMVYVLDY	WGQGTLVTVSS
FR3	CDR3	FR4
RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR		
----------	DRAAAGLHYYYGMDV	WGQGTTVTVSS
----------	DRAAAGLHYYYGMDV	WGQGTTVTVSS
----------	DRAAAGLHYYYGMDV	WGQGTTVTVSS
FR3	CDR3	FR4
RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR		
----------R----------	ENIVVIPAAIFAGWFDP	WGQGTLVTVSS

FR3	CDR3	FR4
RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR		
---M-I----------	DPDGDYYYYGMDV	WGQGTTVTVSS
---M-K----------R----------	DPDGDYYYYGMDV	WGQGTSVTVSS

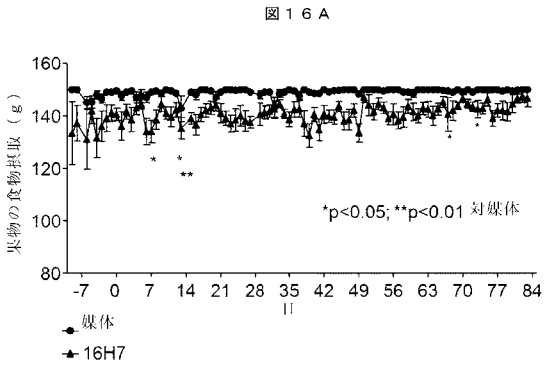
【図１４】



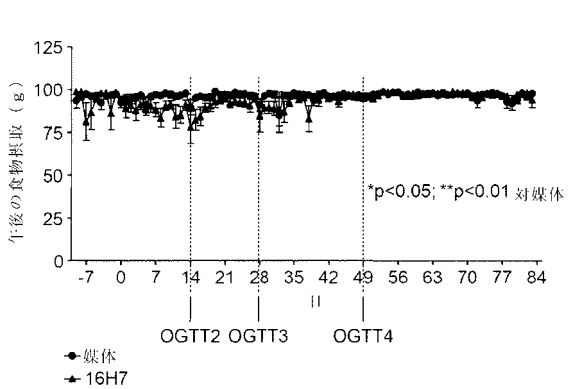
【図１５】



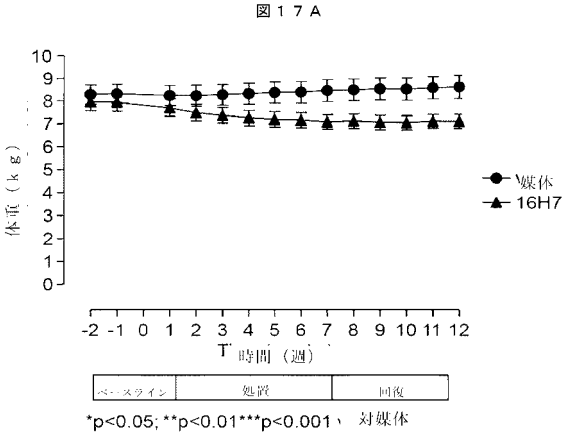
【図１６Ａ】



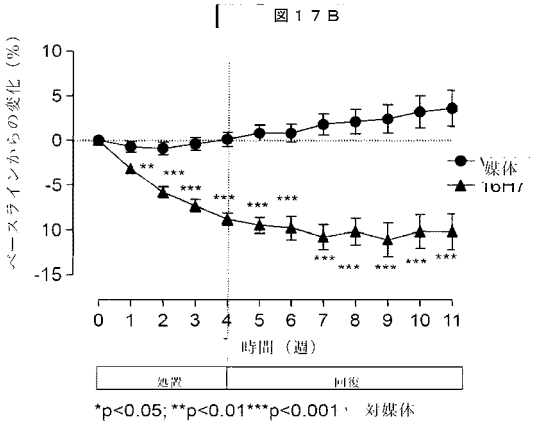
【図１６Ｂ】



【図１７Ａ】

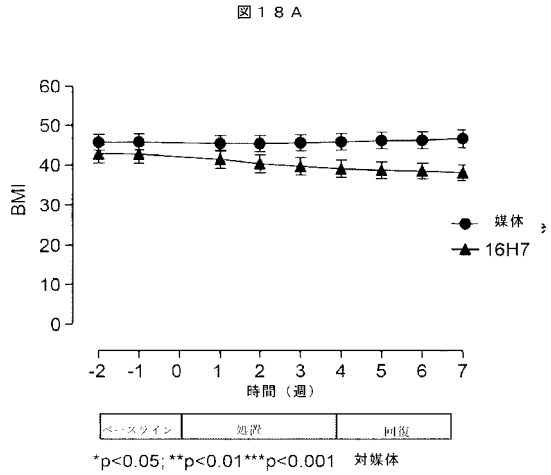


【図１７Ｂ】



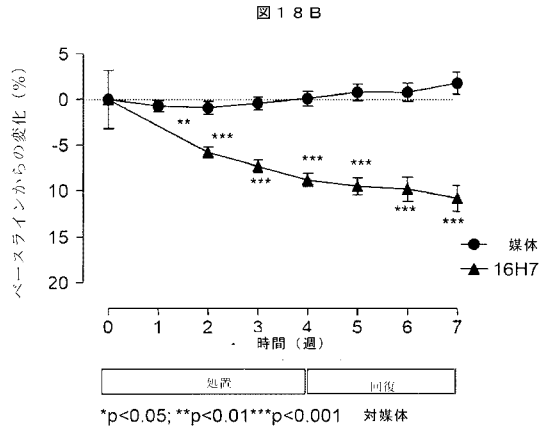
*p<0.05; **p<0.01***p<0.001、対媒体

【図１８Ａ】



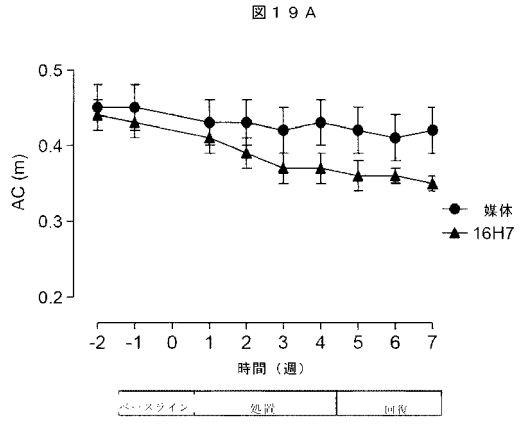
*p<0.05; **p<0.01***p<0.001　対媒体

【図１８Ｂ】



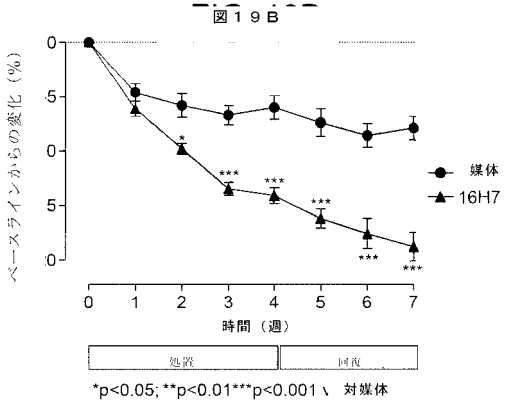
*p<0.05; **p<0.01***p<0.001　対媒体

【図１９Ａ】



*p<0.05; **p<0.01***p<0.001、対媒体

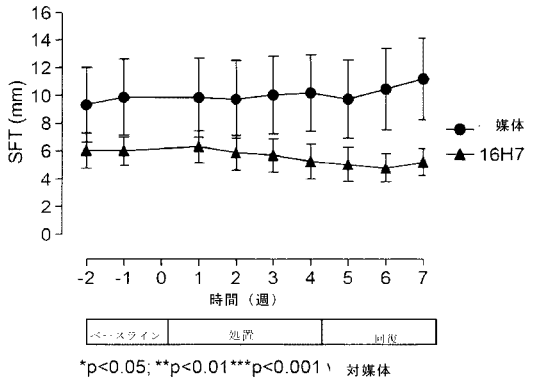
【図１９Ｂ】



*p<0.05; **p<0.01***p<0.001、対媒体

【図２０Ａ】

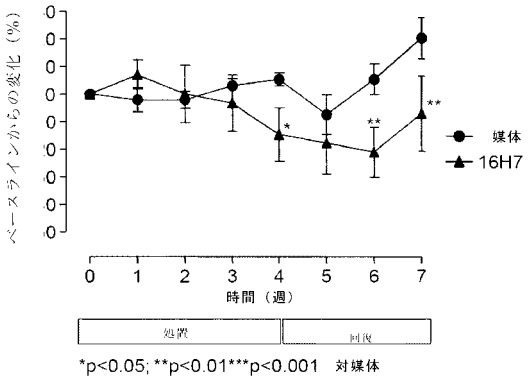
図２０Ａ



*p<0.05; **p<0.01***p<0.001 対媒体

【図２０Ｂ】

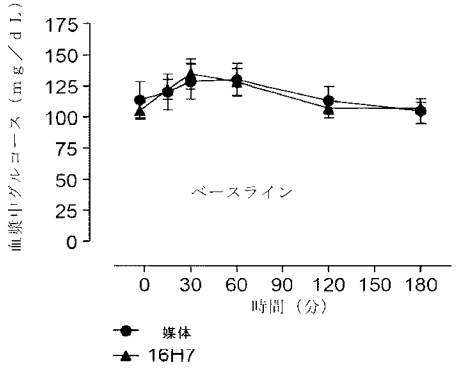
図２０Ｂ



*p<0.05; **p<0.01***p<0.001 対媒体

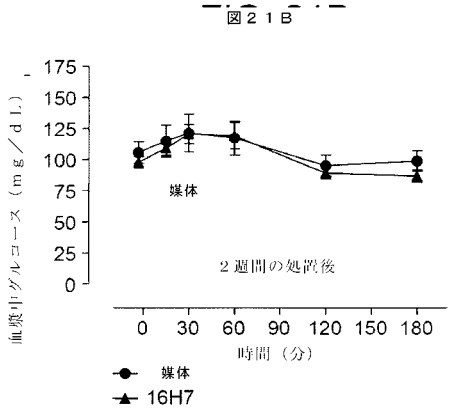
【図２１Ａ】

図２１Ａ



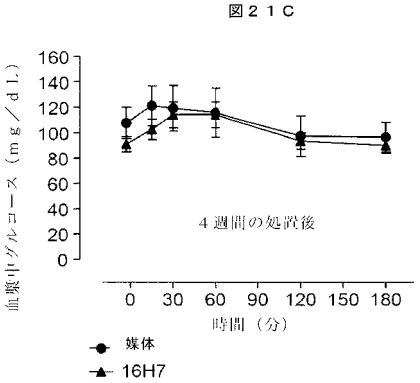
【図２１Ｂ】

図２１Ｂ



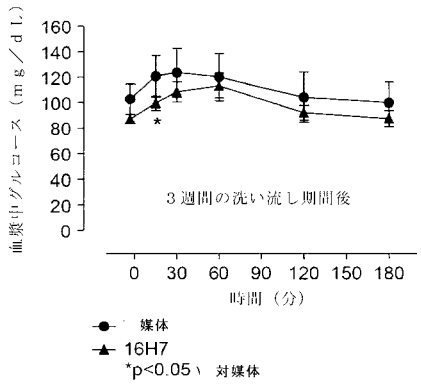
【図２１Ｃ】

図２１Ｃ



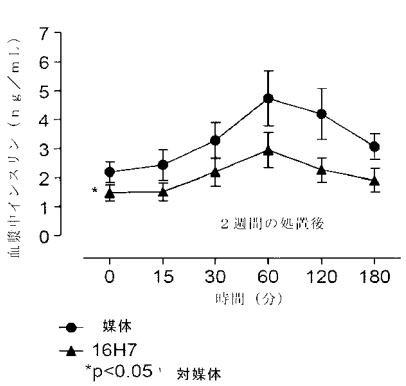
【図２１Ｄ】

図２１Ｄ



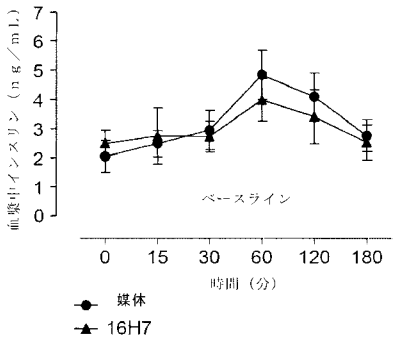
【図２２Ｂ】

図２２Ｂ



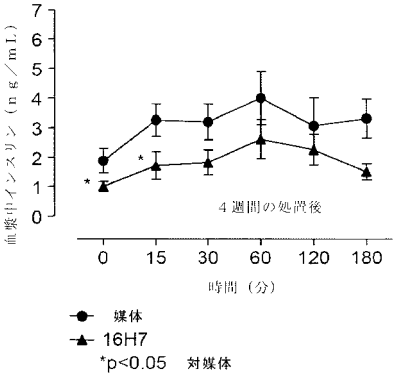
【図２２Ａ】

図２２Ａ



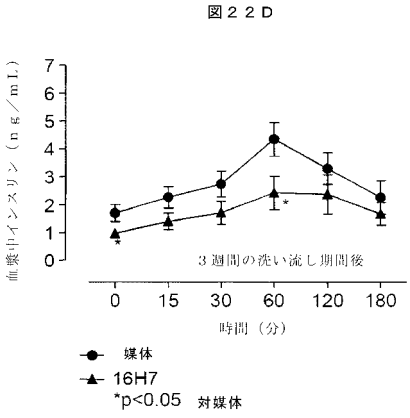
【図２２Ｃ】

図２２Ｃ



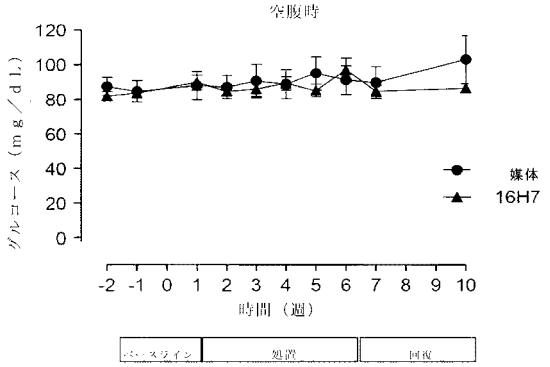
【図２２Ｄ】

図２２Ｄ



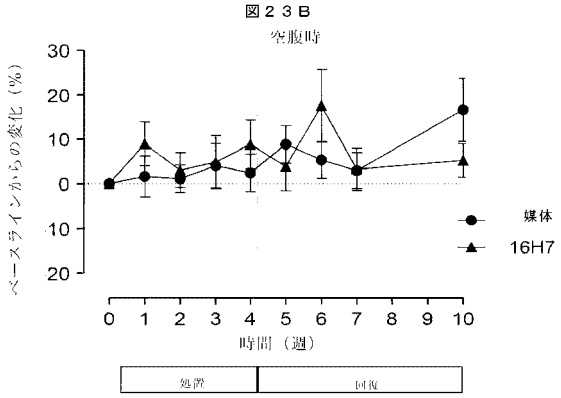
【図２３Ａ】

図２３Ａ



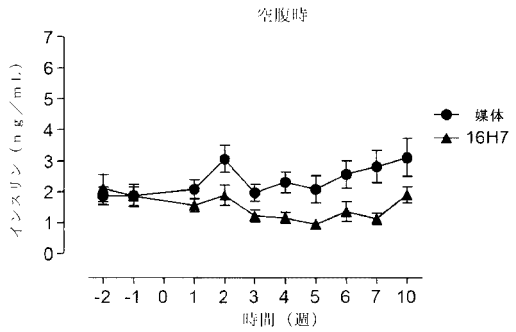
【図２３Ｂ】

図２３Ｂ



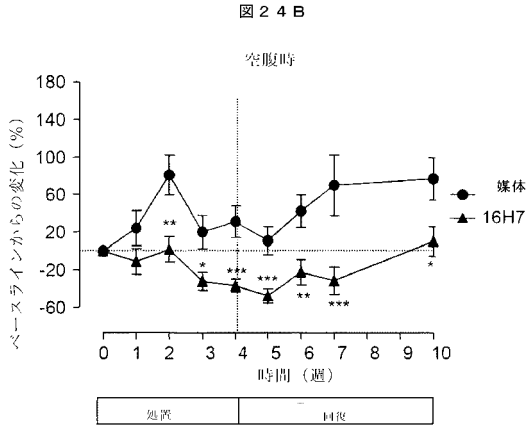
【図２４Ａ】

図２４Ａ



【図２４Ｂ】

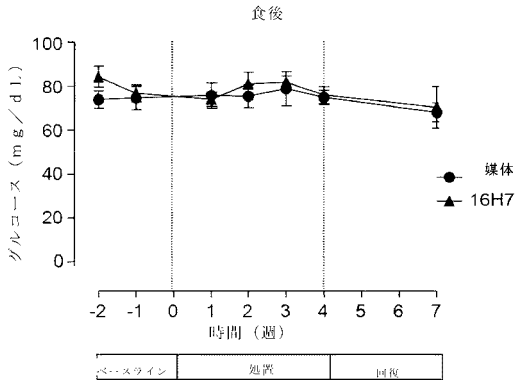
図２４Ｂ



*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001 対媒体

【図２５Ａ】

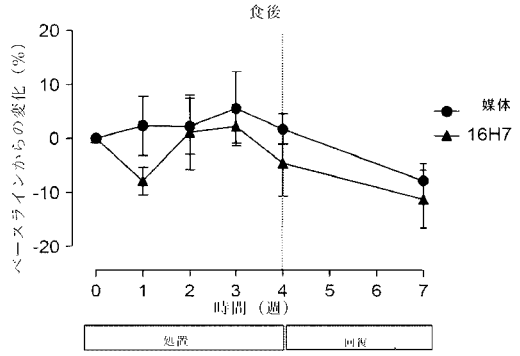
図２５Ａ



*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001 対媒体

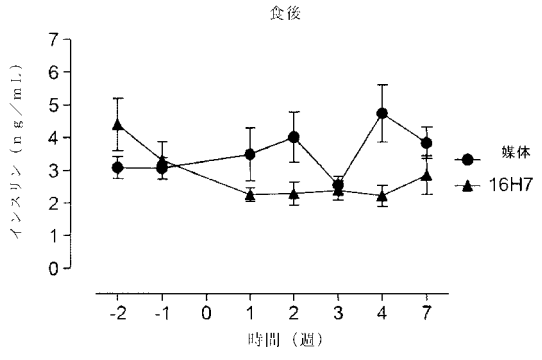
【図２５Ｂ】

図２５Ｂ



【図２６Ａ】

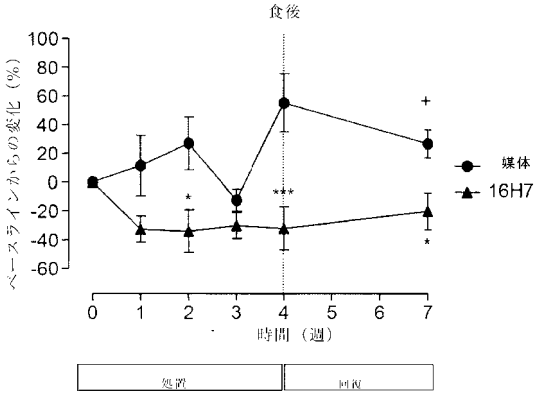
図２６Ａ



*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001 、対媒体

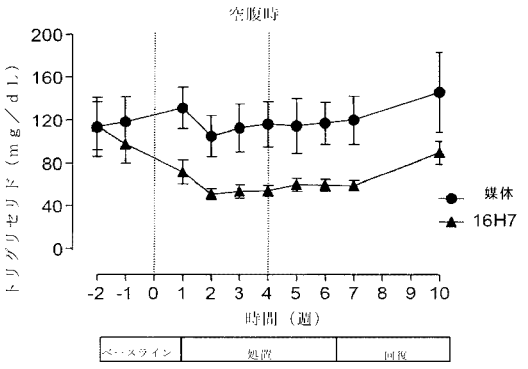
【図２６Ｂ】

図２６Ｂ



【図２７Ａ】

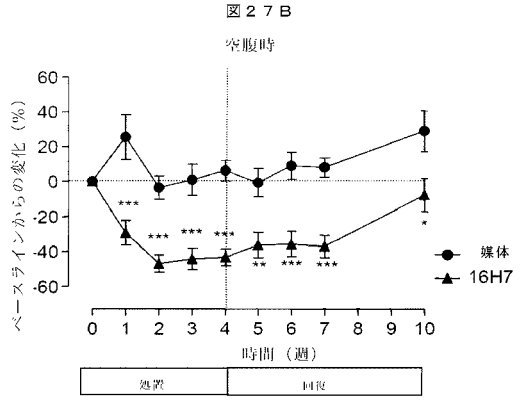
図２７Ａ



*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001 対媒体

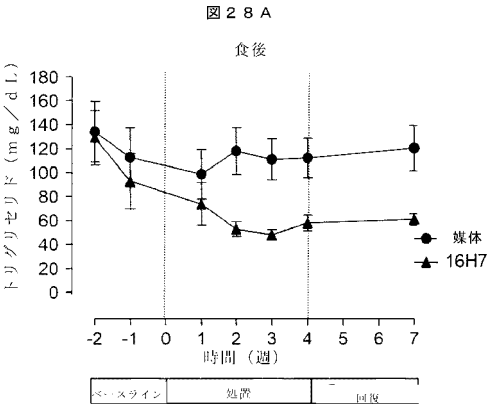
【図２７Ｂ】

図２７Ｂ



【図２８Ａ】

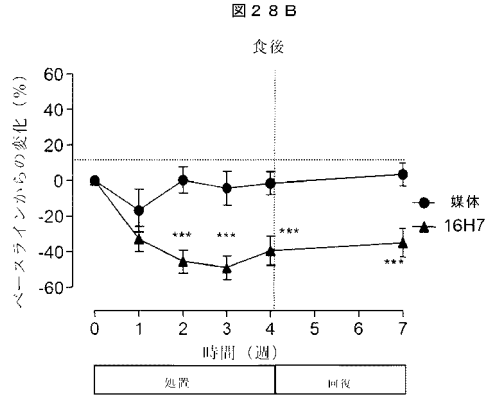
図２８Ａ



*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001 対媒体

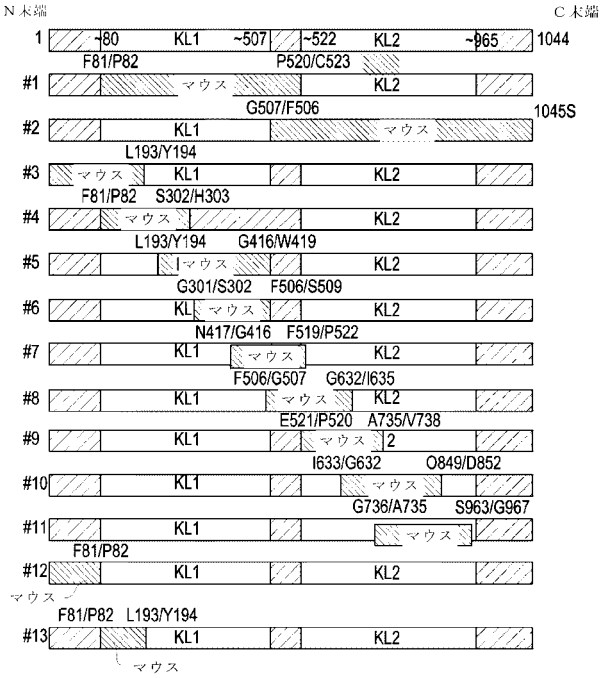
【図２８Ｂ】

図２８Ｂ



【図２９】

図２９



【図３０】

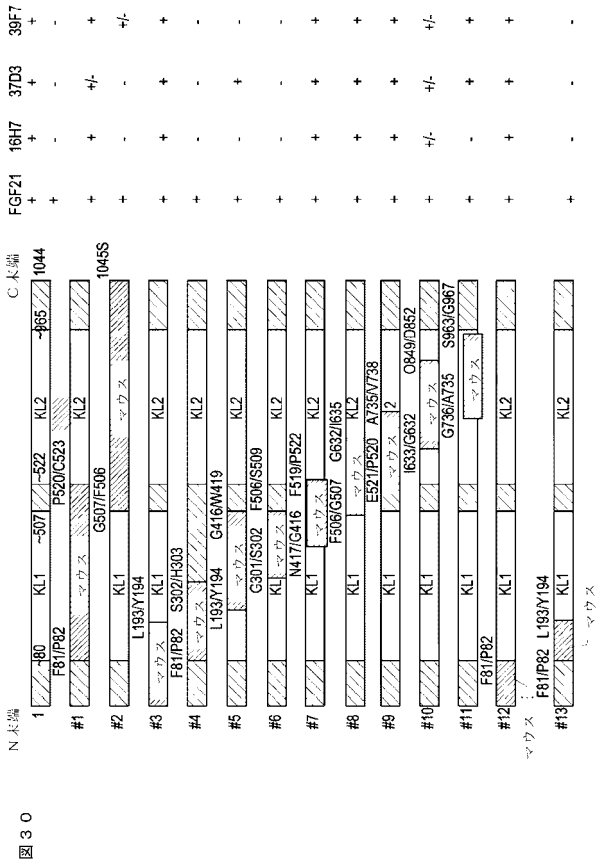
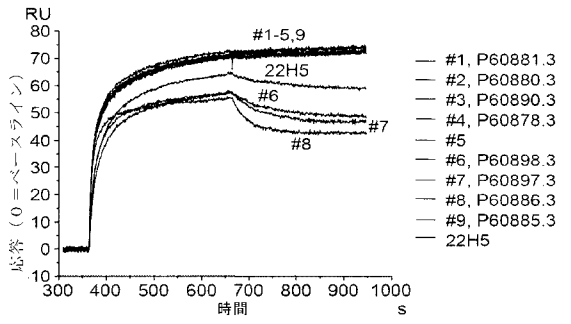


図３０

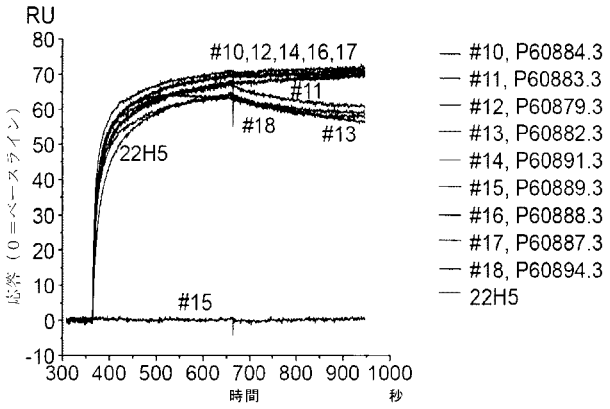
【図３１Ａ】

図３１Ａ



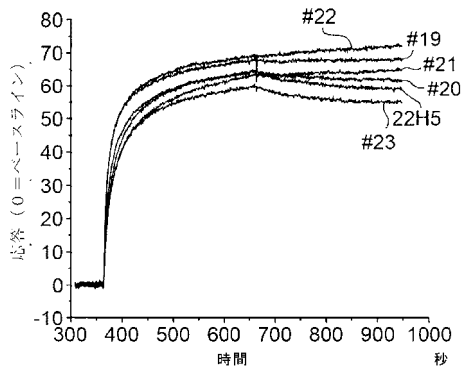
【図３１Ｂ】

図３１Ｂ



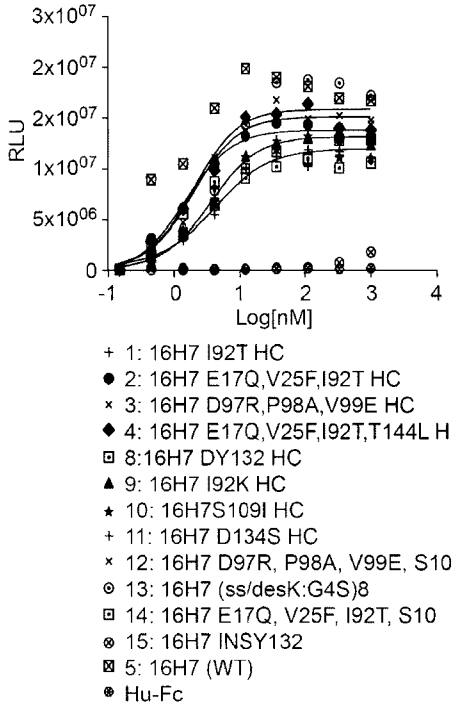
【図３１Ｃ】

図３１Ｃ



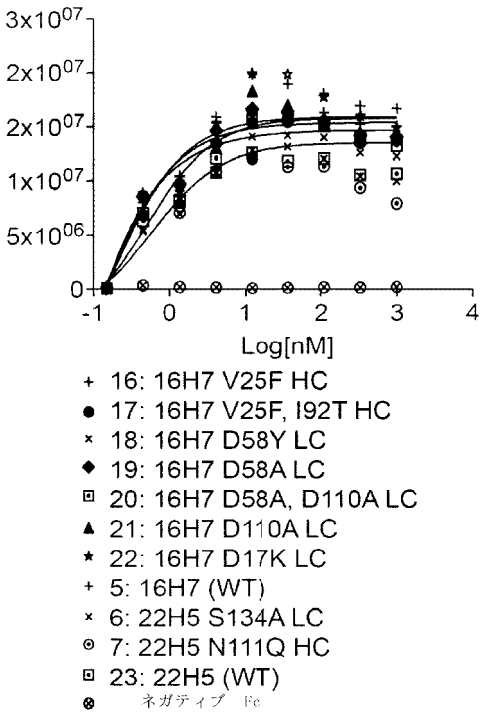
【図３２Ａ】

図３２Ａ



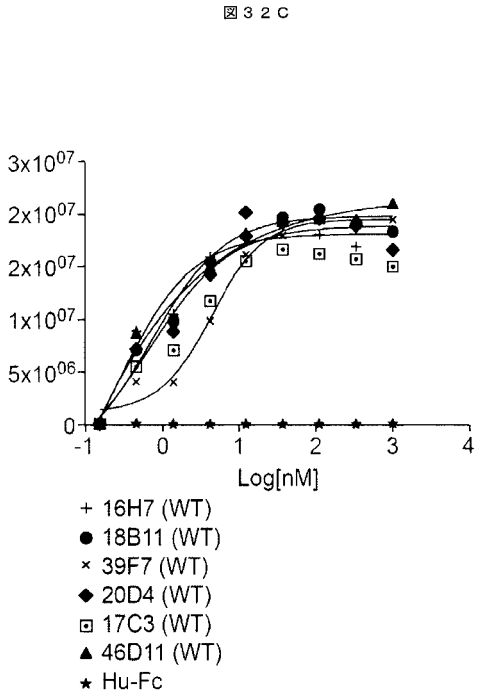
【図３２Ｂ】

図３２Ｂ



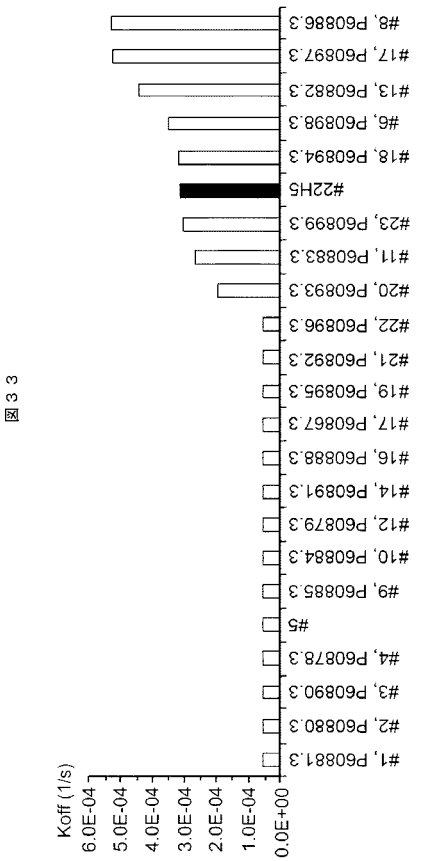
【図３２Ｃ】

図３２Ｃ

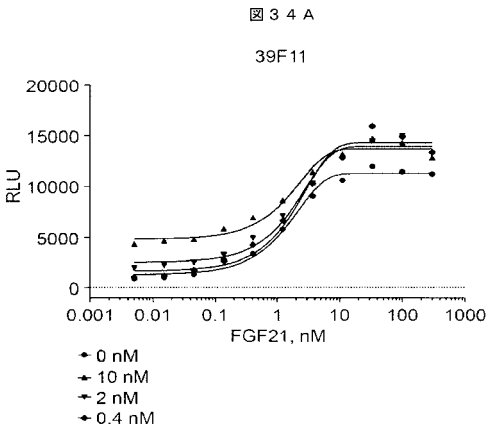


【図３３】

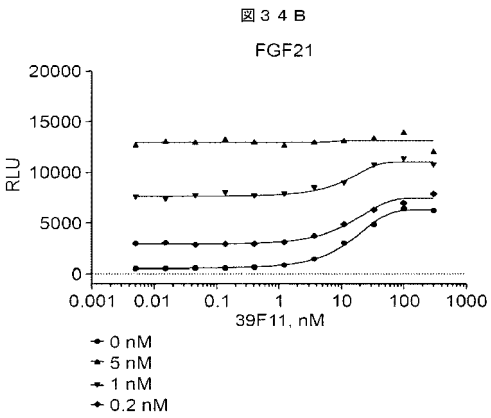
図３３



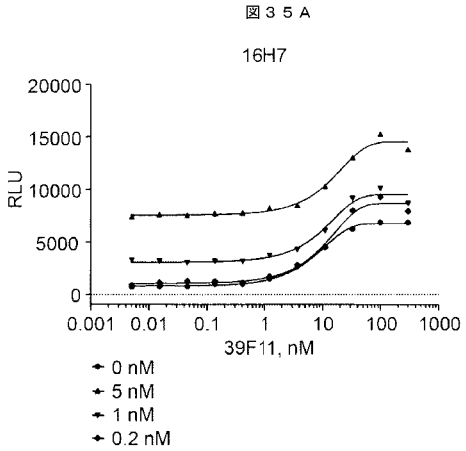
【図３４Ａ】



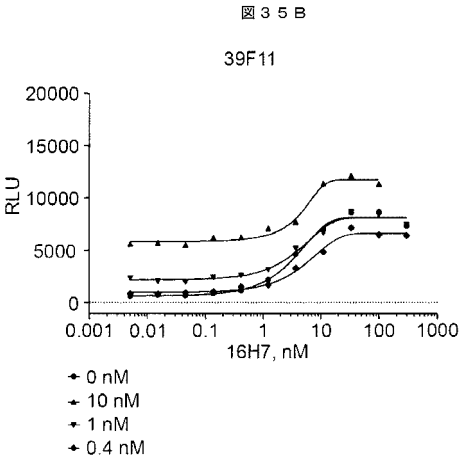
【図３４Ｂ】



【図３５Ａ】



【図３５Ｂ】



【配列表】
2016105704000001.app
【手続補正書】
【提出日】平成27年12月9日(2015.12.9)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
ＦＧＦ２１媒介シグナル伝達を誘発する、単離された抗体又はその断片であって、以下のＣＤＲを含む単離された抗体又はその断片：
ａ）配列番号３５２で表されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１であって、X_{39}はＳ又はＮである、
ｂ）配列番号３３３で表されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ２であって、X_{39}はＳ又はＮである、
ｃ）配列番号１４７で表されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ３、
ｄ）配列番号３０７で表されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ１であって、X_{15}はＥ又はＱである、
ｅ）配列番号１７６で表されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ２及び
ｆ）配列番号１８９で表されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３。
【請求項２】
ＣＤＲＨ１が配列番号１２２で表されるアミノ酸配列を含む、請求項１に記載の単離された抗体又はその断片。
【請求項３】
ＣＤＲＨ２が配列番号１３３で表されるアミノ酸配列を含む、請求項１に記載の単離された抗体又はその断片。
【請求項４】
ＣＤＲＬ１が配列番号１６７で表されるアミノ酸配列を含む、請求項１に記載の単離された抗体又はその断片。
【請求項５】
ＣＤＲＨ１が配列番号１２２で表されるアミノ酸配列を含み、
ＣＤＲＨ２が配列番号１３３で表されるアミノ酸配列を含み、及び
ＣＤＲＬ１が配列番号１６７で表されるアミノ酸配列を含む、
請求項１に記載の単離された抗体又はその断片。
【請求項６】
配列番号６７と少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む、請求項１に記載の単離された抗体又はその断片。
【請求項７】
配列番号４９と少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項１に記載の単離された抗体又はその断片。
【請求項８】
配列番号６７と少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む、請求項７に記載の単離された抗体又はその断片。
【請求項９】
配列番号６７で表されるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、及び
配列番号４９で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、
請求項８に記載の単離された抗体又はその断片。
【請求項１０】

配列番号３１と少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖を含む、請求項１に記載の単離された抗体又はその断片。
【請求項１１】
配列番号１３と少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１に記載の単離された抗体又はその断片。
【請求項１２】
配列番号３１と少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖を含む、請求項１１に記載の単離された抗体又はその断片。
【請求項１３】
配列番号１３で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖及び、
配列番号３１で表されるアミノ酸配列を含む重鎖を含む、
請求項１２に記載の単離された抗体又はその断片。
【請求項１４】
請求項１－３のいずれかに記載の単離された抗体又はその断片を、医薬として許容されるその担体との混合物として含む、医薬組成物。
【請求項１５】
対象における体重、腹囲、皮下脂肪厚、インスリンレベル又はトリグリセリドレベルを減少させるための請求項１４に記載の医薬組成物の使用。
【請求項１６】
対象が、糖尿病又は肥満症である請求項１４に記載の使用。
【請求項１７】
対象における体重、腹囲、皮下脂肪厚、インスリンレベル又はトリグリセリドレベルを減少させるための医薬組成物の使用であって、
該医薬組成物がＦＧＦ２１媒介シグナル伝達を誘発する、抗体又はその断片を含み、以下のＣＤＲを含む、医薬組成物の使用、
ａ）配列番号１２２で表されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、
ｂ）配列番号１３３で表されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ２、
ｃ）配列番号１４６又は１４８で表されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ３、
ｄ）配列番号１６６又は１６７で表されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ１、
ｅ）配列番号１７６で表されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ２及び
ｆ）配列番号１８８又は１９０で表されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３。
【請求項１８】
対象が、糖尿病又は肥満症である請求項１７に記載の使用。
【請求項１９】
抗体又はその断片が、
配列番号１４６で表されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ３及び、
配列番号１９０で表されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む、請求項１８に記載の使用。
【請求項２０】
抗体又はその断片が、
配列番号１４８で表されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ３及び、
配列番号１８８で表されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む、請求項１８に記載の使用。
【請求項２１】
抗体又はその断片が、配列番号６６で表されるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び、配列番号４８で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項１９に記載の使用。
【請求項２２】
抗体又はその断片が、配列番号３０で表されるアミノ酸配列を含む重鎖及び、配列番号１２で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項２１に記載の使用。

【請求項２３】
抗体又はその断片が、配列番号６８で表されるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び、配列番号５０で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項２０に記載の使用。
【請求項２４】
抗体又はその断片が、配列番号３２で表されるアミノ酸配列を含む重鎖及び、配列番号１４で表されるアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項２１に記載の使用。
【手続補正書】
【提出日】平成27年12月9日(2015.12.9)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００２８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００２８】
【図１Ａ】図１Ａは、ヒトＦＧＦＲ１ｃ（ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｐ１１３６２；配列番号３５６）およびマウスＦＧＦＲ１ｃ（ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＮＰ＿０３４３３６；配列番号３５７）の間の配列相同性を示すアライメントであり；シグナルペプチド、膜貫通配列、ヘパリン結合領域を含む種々の特徴がハイライトされており、コンセンサス配列（配列番号３５８）が提供されている。
【図１Ｂ】図１Ｂは、ヒトＦＧＦＲ１ｃ（ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｐ１１３６２；配列番号３５６）およびマウスＦＧＦＲ１ｃ（ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＮＰ＿０３４３３６；配列番号３５７）の間の配列相同性を示すアライメントであり；シグナルペプチド、膜貫通配列、ヘパリン結合領域を含む種々の特徴がハイライトされており、コンセンサス配列（配列番号３５８）が提供されている。
【図２Ａ】図２Ａは、ヒトβ‐クロトー（ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＮＰ＿７８３８６４；配列番号３５９）およびマウスβ‐クロトー（ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＮＰ＿１１２４５７；配列番号３６０）の間の配列相同性を示すアライメントであり；膜貫通配列および２つのグリコシルヒドロラーゼドメインを含む種々の特徴がハイライトされており、コンセンサス配列（配列番号３６１）が提供されている。
【図２Ｂ】図２Ｂは、ヒトβ‐クロトー（ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＮＰ＿７８３８６４；配列番号３５９）およびマウスβ‐クロトー（ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＮＰ＿１１２４５７；配列番号３６０）の間の配列相同性を示すアライメントであり；膜貫通配列および２つのグリコシルヒドロラーゼドメインを含む種々の特徴がハイライトされており、コンセンサス配列（配列番号３６１）が提供されている。
【図２Ｃ】図２Ｃは、ヒトβ‐クロトー（ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＮＰ＿７８３８６４；配列番号３５９）およびマウスβ‐クロトー（ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＮＰ＿１１２４５７；配列番号３６０）の間の配列相同性を示すアライメントであり；膜貫通配列および２つのグリコシルヒドロラーゼドメインを含む種々の特徴がハイライトされており、コンセンサス配列（配列番号３６１）が提供されている。
【図３Ａ】図３Ａは、免疫原として抗原結合タンパク質の産生に用いられた、ＦＧＦ２１‐Ａｌｅｘａ６４７で染色した細胞のフローサイトメトリープロファイルであり；この図から、ＦＧＦ２１Ｒ（ＦＧＦＲ１ｃおよびβ‐クロトーを含む複合体）の発現レベル、ならびにＦＧＦ２１への結合が示される。
【図３Ｂ】図３Ｂは、免疫原として抗原結合タンパク質の産生に用いられた、ＦＧＦ２１‐Ａｌｅｘａ６４７で染色した細胞のフローサイトメトリープロファイルであり；この図から、ＦＧＦ２１Ｒ（ＦＧＦＲ１ｃおよびβ‐クロトーを含む複合体）の発現レベル、ならびにＦＧＦ２１への結合が示される。
【図３Ｃ】図３Ｃは、免疫原として抗原結合タンパク質の産生に用いられた、ＦＧＦ２１‐Ａｌｅｘａ６４７で染色した細胞のフローサイトメトリープロファイルであり；この図

から、ＦＧＦ２１Ｒ（ＦＧＦＲ１ｃおよびβ‐クロトーを含む複合体）の発現レベル、ならびにＦＧＦ２１への結合が示される。
【図３Ｄ】図３Ｄは、免疫原として抗原結合タンパク質の産生に用いられた、ＦＧＦ２１‐Ａｌｅｘａ６４７で染色した細胞のフローサイトメトリープロファイルであり；この図から、ＦＧＦ２１Ｒ（ＦＧＦＲ１ｃおよびβ‐クロトーを含む複合体）の発現レベル、ならびにＦＧＦ２１への結合が示される。
【図３Ｅ】図３Ｅは、免疫原として抗原結合タンパク質の産生に用いられた、ＦＧＦ２１‐Ａｌｅｘａ６４７で染色した細胞のフローサイトメトリープロファイルであり；この図から、ＦＧＦ２１Ｒ（ＦＧＦＲ１ｃおよびβ‐クロトーを含む複合体）の発現レベル、ならびにＦＧＦ２１への結合が示される。
【図３Ｆ】図３Ｆは、免疫原として抗原結合タンパク質の産生に用いられた、ＦＧＦ２１‐Ａｌｅｘａ６４７で染色した細胞のフローサイトメトリープロファイルであり；この図から、ＦＧＦ２１Ｒ（ＦＧＦＲ１ｃおよびβ‐クロトーを含む複合体）の発現レベル、ならびにＦＧＦ２１への結合が示される。
【図４】図４は、免疫原として抗原結合タンパク質の産生に用いられたＦｃ融合タンパク質を示す配列（配列番号３６２）であり；この免疫原は、$Ｇｌｙ_{5}$リンカー（配列番号３７９）を介してＩｇＧ１　Ｆｃに融合したヒトＦＧＦＲ１ｃの細胞外ドメイン（ＥＣＤ）を含み；ＦＧＦＲ１ｃ成分は大文字であり、リンカーは下線を付したイタリックであり、Ｆｃは小文字である。
【図５】図５は、免疫原として抗原結合タンパク質の産生に用いられたＦｃ融合タンパク質を示す配列（配列番号３６３）であり；この免疫原は、$Ｇｌｙ_{5}$リンカー（配列番号３７９）を介してＩｇＧ１　Ｆｃに融合したヒトβ‐クロトーの細胞外ドメイン（ＥＣＤ）を含み；β‐クロトー成分は大文字であり、リンカーは下線を付したイタリックであり、Ｆｃは小文字である。
【図６】図６は、免疫原として抗原結合タンパク質の産生に用いられた、ＦＧＦＲ１ｃ、ＥＣＤ‐Ｆｃ、およびβ‐クロトー　ＥＣＤ‐Ｆｃを含む可溶性ＦＧＦ２１受容体複合体の製剤から得られた純度レベルを示すＳＤＳ　ＰＡＧＥゲルである。
【図７Ａ】図７Ａは、組換えＣＨＯクローン２Ｅ１０に対して実施された、本明細書で述べるＥＬＫ‐ルシフェラーゼレポーターアッセイから作成された一連のプロットであり、いくつかの抗原結合タンパク質が、ＦＧＦＲ１ｃおよびβ‐クロトーを含むＦＧＦ２１受容体複合体を発現する組換えＣＨＯ細胞中において、ＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発することができることを示している。
【図７Ｂ】図７Ｂは、組換えＣＨＯクローン２Ｅ１０に対して実施された、本明細書で述べるＥＬＫ‐ルシフェラーゼレポーターアッセイから作成された一連のプロットであり、いくつかの抗原結合タンパク質が、ＦＧＦＲ１ｃおよびβ‐クロトーを含むＦＧＦ２１受容体複合体を発現する組換えＣＨＯ細胞中において、ＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発することができることを示している。
【図７Ｃ】図７Ｃは、組換えＣＨＯクローン２Ｅ１０に対して実施された、本明細書で述べるＥＬＫ‐ルシフェラーゼレポーターアッセイから作成された一連のプロットであり、いくつかの抗原結合タンパク質が、ＦＧＦＲ１ｃおよびβ‐クロトーを含むＦＧＦ２１受容体複合体を発現する組換えＣＨＯ細胞中において、ＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発することができることを示している。
【図７Ｄ】図７Ｄは、組換えＣＨＯクローン２Ｅ１０に対して実施された、本明細書で述べるＥＬＫ‐ルシフェラーゼレポーターアッセイから作成された一連のプロットであり、いくつかの抗原結合タンパク質が、ＦＧＦＲ１ｃおよびβ‐クロトーを含むＦＧＦ２１受容体複合体を発現する組換えＣＨＯ細胞中において、ＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発することができることを示している。
【図８Ａ】図８Ａは、本明細書で述べるＥＲＫ１／２リン酸化アッセイから作成された一連のプロットであり、いくつかの抗原結合タンパク質が、ラットＬ６細胞中においてＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発することができることを示している。Ｘ軸は、抗原結合タン

パク質の濃度であり、Ｙ軸は、全ＥＲＫ１／２のうちのリン酸化ＥＲＫ１／２のパーセントである。
【図８Ｂ】図８Ｂは、本明細書で述べるＥＲＫ１／２リン酸化アッセイから作成された一連のプロットであり、いくつかの抗原結合タンパク質が、ラットＬ６細胞中においてＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発することができることを示している。Ｘ軸は、抗原結合タンパク質の濃度であり、Ｙ軸は、全ＥＲＫ１／２のうちのリン酸化ＥＲＫ１／２のパーセントである。
【図８Ｃ】図８Ｃは、本明細書で述べるＥＲＫ１／２リン酸化アッセイから作成された一連のプロットであり、いくつかの抗原結合タンパク質が、ラットＬ６細胞中においてＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発することができることを示している。Ｘ軸は、抗原結合タンパク質の濃度であり、Ｙ軸は、全ＥＲＫ１／２のうちのリン酸化ＥＲＫ１／２のパーセントである。
【図９Ａ】図９Ａは、本明細書で述べるＥＲＫ１／２リン酸化アッセイから作成された一連のプロットであり、Ｌ６細胞中における抗原結合タンパク質媒介ＦＧＦ２１様シグナル伝達が、ＦＧＦＲ１ｃ／β‐クロトー特異的であることを示している。
【図９Ｂ】図９Ｂは、本明細書で述べるＥＲＫ１／２リン酸化アッセイから作成された一連のプロットであり、Ｌ６細胞中における抗原結合タンパク質媒介ＦＧＦ２１様シグナル伝達が、ＦＧＦＲ１ｃ／β‐クロトー特異的であることを示している。
【図９Ｃ】図９Ｃは、本明細書で述べるＥＲＫ１／２リン酸化アッセイから作成された一連のプロットであり、Ｌ６細胞中における抗原結合タンパク質媒介ＦＧＦ２１様シグナル伝達が、ＦＧＦＲ１ｃ／β‐クロトー特異的であることを示している。
【図９Ｄ】図９Ｄは、本明細書で述べるＥＲＫ１／２リン酸化アッセイから作成された一連のプロットであり、Ｌ６細胞中における抗原結合タンパク質媒介ＦＧＦ２１様シグナル伝達が、ＦＧＦＲ１ｃ／β‐クロトー特異的であることを示している。
【図１０Ａ】図１０Ａは、本明細書で述べるＥＲＫリン酸化アッセイから作成された一連のプロットであり、いくつかの抗原結合タンパク質が、ヒト脂肪細胞中におけるＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発することができることを示している。
【図１０Ｂ】図１０Ｂは、本明細書で述べるＥＲＫリン酸化アッセイから作成された一連のプロットであり、いくつかの抗原結合タンパク質が、ヒト脂肪細胞中におけるＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発することができることを示している。
【図１０Ｃ】図１０Ｃは、本明細書で述べるＥＲＫリン酸化アッセイから作成された一連のプロットであり、いくつかの抗原結合タンパク質が、ヒト脂肪細胞中におけるＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発することができることを示している。
【図１０Ｄ】図１０Ｄは、本明細書で述べるＥＲＫリン酸化アッセイから作成された一連のプロットであり、いくつかの抗原結合タンパク質が、ヒト脂肪細胞中におけるＦＧＦ２１様シグナル伝達を誘発することができることを示している。
【図１１Ａ】図１１Ａ－Ｃは、２４Ｈ１１（グループＡ）および１７Ｄ８（グループＢ）で表されるＦＧＦ２１媒介シグナル伝達を誘発する抗原結合タンパク質のいくつかが、２つの異なる、しかし部分的に重なり合う結合部位にてヒトβ‐クロトーへ結合し、一方、ＦＧＦ２１媒介シグナル伝達を誘発しない抗原結合タンパク質は（２Ｇ１０、１Ａ２）、これらの部位へ結合しないことを示す一連の結合センサーグラム（応答単位対時間）である。
【図１１Ｂ】図１１Ａ－Ｃは、２４Ｈ１１（グループＡ）および１７Ｄ８（グループＢ）で表されるＦＧＦ２１媒介シグナル伝達を誘発する抗原結合タンパク質のいくつかが、２つの異なる、しかし部分的に重なり合う結合部位にてヒトβ‐クロトーへ結合し、一方、ＦＧＦ２１媒介シグナル伝達を誘発しない抗原結合タンパク質は（２Ｇ１０、１Ａ２）、これらの部位へ結合しないことを示す一連の結合センサーグラム（応答単位対時間）である。
【図１１Ｃ】図１１Ａ－Ｃは、２４Ｈ１１（グループＡ）および１７Ｄ８（グループＢ）で表されるＦＧＦ２１媒介シグナル伝達を誘発する抗原結合タンパク質のいくつかが、２

つの異なる、しかし部分的に重なり合う結合部位にてヒトβ‐クロトーへ結合し、一方、ＦＧＦ２１媒介シグナル伝達を誘発しない抗原結合タンパク質は（２Ｇ１０、１Ａ２）、これらの部位へ結合しないことを示す一連の結合センサーグラム（応答単位対時間）である。

【図１１Ｄ】図１１Ｄ－Ｆは、３９Ｆ７で表されるグループＣ抗原結合タンパク質に対して特定されたヒトβ‐クロトー上の第三の結合部位を示す一連の結合センサーグラム（応答単位対時間）である。

【図１１Ｅ】図１１Ｄ－Ｆは、３９Ｆ７で表されるグループＣ抗原結合タンパク質に対して特定されたヒトβ‐クロトー上の第三の結合部位を示す一連の結合センサーグラム（応答単位対時間）である。

【図１１Ｆ】図１１Ｄ－Ｆは、３９Ｆ７で表されるグループＣ抗原結合タンパク質に対して特定されたヒトβ‐クロトー上の第三の結合部位を示す一連の結合センサーグラム（応答単位対時間）である。

【図１１Ｇ】図１１Ｇは得られたビニングの結果をまとめたものである。

【図１２】図１２は、ＦＧＦ２１媒介シグナル伝達を誘発する抗原結合タンパク質のいくつか（１２Ｅ４、２４Ｈ１１、１７Ｃ３、１８Ｂ１１）は、β‐クロトーのＦＧＦ２１への結合に干渉するが、一方、他の抗原結合タンパク質（２１Ｈ２、１７Ｄ８、１８Ｇ１）は干渉しないことを示す一連の結合センサーグラム（応答単位対時間）である。

【図１３Ａ】図１３Ａは、産生された抗原結合タンパク質のいくつかの可変領域のアライメントであり；フレームワークおよびＣＤＲ領域が識別される。図１３は、記載の順にてそれぞれ、配列番号３６４、５９、３６５、６０、３６６、６１、３６７、６２、３６８、５７、３６９、５５、５１～５２、５６、５６、５３～５４、６３～６５、３７０、５８、３７１、５０、５０、４９、４８、３７２、７８、３７３、６６～６９、７９、３７４、７６、８１、３７５、７０、７３、７３、７１～７２、３７６、８３、８２、８４、３７７、８０、３７８、７５、および７４を開示する。

【図１３Ｂ】図１３Ｂは、産生された抗原結合タンパク質のいくつかの可変領域のアライメントであり；フレームワークおよびＣＤＲ領域が識別される。図１３は、記載の順にてそれぞれ、配列番号３６４、５９、３６５、６０、３６６、６１、３６７、６２、３６８、５７、３６９、５５、５１～５２、５６、５６、５３～５４、６３～６５、３７０、５８、３７１、５０、５０、４９、４８、３７２、７８、３７３、６６～６９、７９、３７４、７６、８１、３７５、７０、７３、７３、７１～７２、３７６、８３、８２、８４、３７７、８０、３７８、７５、および７４を開示する。

【図１３Ｃ】図１３Ｃは、産生された抗原結合タンパク質のいくつかの可変領域のアライメントであり；フレームワークおよびＣＤＲ領域が識別される。図１３は、記載の順にてそれぞれ、配列番号３６４、５９、３６５、６０、３６６、６１、３６７、６２、３６８、５７、３６９、５５、５１～５２、５６、５６、５３～５４、６３～６５、３７０、５８、３７１、５０、５０、４９、４８、３７２、７８、３７３、６６～６９、７９、３７４、７６、８１、３７５、７０、７３、７３、７１～７２、３７６、８３、８２、８４、３７７、８０、３７８、７５、および７４を開示する。

【図１３Ｄ】図１３Ｄは、産生された抗原結合タンパク質のいくつかの可変領域のアライメントであり；フレームワークおよびＣＤＲ領域が識別される。図１３は、記載の順にてそれぞれ、配列番号３６４、５９、３６５、６０、３６６、６１、３６７、６２、３６８、５７、３６９、５５、５１～５２、５６、５６、５３～５４、６３～６５、３７０、５８、３７１、５０、５０、４９、４８、３７２、７８、３７３、６６～６９、７９、３７４、７６、８１、３７５、７０、７３、７３、７１～７２、３７６、８３、８２、８４、３７７、８０、３７８、７５、および７４を開示する。

【図１３Ｅ】図１３Ｅは、産生された抗原結合タンパク質のいくつかの可変領域のアライメントであり；フレームワークおよびＣＤＲ領域が識別される。図１３は、記載の順にてそれぞれ、配列番号３６４、５９、３６５、６０、３６６、６１、３６７、６２、３６８、５７、３６９、５５、５１～５２、５６、５６、５３～５４、６３～６５、３７０、５

８、３７１、５０、５０、４９、４８、３７２、７８、３７３、６６～６９、７９、３７４、７６、８１、３７５、７０、７３、７３、７１～７２、３７６、８３、８２、８４、３７７、８０、３７８、７５、および７４を開示する。
【図１３Ｆ】図１３Ｆは、産生された抗原結合タンパク質のいくつかの可変領域のアライメントであり；フレームワークおよびＣＤＲ領域が識別される。図１３は、記載の順にてそれぞれ、配列番号３６４、５９、３６５、６０、３６６、６１、３６７、６２、３６８、５７、３６９、５５、５１～５２、５６、５６、５３～５４、６３～６５、３７０、５８、３７１、５０、５０、４９、４８、３７２、７８、３７３、６６～６９、７９、３７４、７６、８１、３７５、７０、７３、７３、７１～７２、３７６、８３、８２、８４、３７７、８０、３７８、７５、および７４を開示する。
【図１４】図１４は、肥満カニクイザルで実施された６８日間の試験に対する試験設計を図示する図である。
【図１５】図１５は、試験された肥満カニクイザルの午前の食餌での食物摂取に対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。
【図１６Ａ】図１６Ａは、試験された肥満カニクイザルのフルーツ摂取および午後の食物摂取に対する媒体および１６Ｈ７の効果を示す２つのプロットである。
【図１６Ｂ】図１６Ｂは、試験された肥満カニクイザルのフルーツ摂取および午後の食物摂取に対する媒体および１６Ｈ７の効果を示す２つのプロットである。
【図１７Ａ】図１７Ａは、試験された肥満カニクイザルの体重に対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。
【図１７Ｂ】図１７Ｂは、試験された肥満カニクイザルの体重に対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。
【図１８Ａ】図１８Ａは、試験された肥満カニクイザルの肥満度指数（ＢＭＩ）に対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。
【図１８Ｂ】図１８Ｂは、試験された肥満カニクイザルの肥満度指数（ＢＭＩ）に対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。
【図１９Ａ】図１９Ａは、試験された肥満カニクイザルの腹囲（ＡＣ）に対する媒体の効果を示すプロットである。
【図１９Ｂ】図１９Ｂは、試験された肥満カニクイザルの腹囲（ＡＣ）に対する媒体の効果を示すプロットである。
【図２０Ａ】図２０Ａは、試験された肥満カニクイザルの皮下脂肪厚（ＳＦＴ）に対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。
【図２０Ｂ】図２０Ｂは、試験された肥満カニクイザルの皮下脂肪厚（ＳＦＴ）に対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。
【図２１Ａ】図２１Ａは、試験された肥満カニクイザルのグルコース負荷試験中のグルコースレベルに対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。
【図２１Ｂ】図２１Ｂは、試験された肥満カニクイザルのグルコース負荷試験中のグルコースレベルに対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。
【図２１Ｃ】図２１Ｃは、試験された肥満カニクイザルのグルコース負荷試験中のグルコースレベルに対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。
【図２１Ｄ】図２１Ｄは、試験された肥満カニクイザルのグルコース負荷試験中のグルコースレベルに対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。
【図２２Ａ】図２２Ａは、試験された肥満カニクイザルのグルコース負荷試験中の血漿中インスリンレベルに対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。
【図２２Ｂ】図２２Ｂは、試験された肥満カニクイザルのグルコース負荷試験中の血漿中インスリンレベルに対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。
【図２２Ｃ】図２２Ｃは、試験された肥満カニクイザルのグルコース負荷試験中の血漿中インスリンレベルに対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。
【図２２Ｄ】図２２Ｄは、試験された肥満カニクイザルのグルコース負荷試験中の血漿中インスリンレベルに対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。

【図２３Ａ】図２３Ａは、試験された肥満カニクイザルの空腹時血漿中グルコースレベルに対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。
【図２３Ｂ】図２３Ｂは、試験された肥満カニクイザルの空腹時血漿中グルコースレベルに対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。
【図２４Ａ】図２４Ａは、試験された肥満カニクイザルの空腹時血漿中インスリンレベルに対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。
【図２４Ｂ】図２４Ｂは、試験された肥満カニクイザルの空腹時血漿中インスリンレベルに対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。
【図２５Ａ】図２５Ａは、試験された肥満カニクイザルの食後血漿中グルコースレベルに対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。
【図２５Ｂ】図２５Ｂは、試験された肥満カニクイザルの食後血漿中グルコースレベルに対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。
【図２６Ａ】図２６Ａは、試験された肥満カニクイザルの食後血漿中インスリンレベルに対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。
【図２６Ｂ】図２６Ｂは、試験された肥満カニクイザルの食後血漿中インスリンレベルに対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。
【図２７Ａ】図２７Ａは、試験された肥満カニクイザルの空腹時血漿中トリグリセリドレベルに対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。
【図２７Ｂ】図２７Ｂは、試験された肥満カニクイザルの空腹時血漿中トリグリセリドレベルに対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。
【図２８Ａ】図２８Ａは、試験された肥満カニクイザルの食後血漿中トリグリセリドレベルに対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。
【図２８Ｂ】図２８Ｂは、試験された肥満カニクイザルの食後血漿中トリグリセリドレベルに対する媒体および１６Ｈ７の効果を示すプロットである。
【図２９】図２９は、構築され、抗原結合タンパク質の結合試験に用いられたヒト‐マウスβ‐クロトーキメラを概略的に示す。
【図３０】図３０は、構築されたヒト‐マウスβ‐クロトーキメラを概略的に示すものであり、ＦＧＦ２１、１６Ｈ７、３７Ｄ３、および３９Ｆ７の定量的結合データも含む。
【図３１Ａ】図３１Ａは、構築された１６Ｈ７および２２Ｈ５変異体の８個、ならびに２２Ｈ５および１６Ｈ７についての結合データを示す一連のプロットである。
【図３１Ｂ】図３１Ｂは、構築された１６Ｈ７および２２Ｈ５変異体の８個、ならびに２２Ｈ５および１６Ｈ７についての結合データを示す一連のプロットである。
【図３１Ｃ】図３１Ｃは、構築された１６Ｈ７および２２Ｈ５変異体の８個、ならびに２２Ｈ５および１６Ｈ７についての結合データを示す一連のプロットである。
【図３２Ａ】図３２Ａは、２２Ｈ５および１６Ｈ７変異体のいくつかが結合能を有することを示すために用いられたＥＬＩＳＡアッセイの結果を示す一連のプロットである。
【図３２Ｂ】図３２Ｂは、２２Ｈ５および１６Ｈ７変異体のいくつかが結合能を有することを示すために用いられたＥＬＩＳＡアッセイの結果を示す一連のプロットである。
【図３２Ｃ】図３２Ｃは、２２Ｈ５および１６Ｈ７変異体のいくつかが結合能を有することを示すために用いられたＥＬＩＳＡアッセイの結果を示す一連のプロットである。
【図３３】図３３は、産生されたいくつかの２２Ｈ５および１７Ｈ７変異体についての解離速度を比較する棒グラフである。
【図３４Ａ】図３４Ａは、ＦＧＦ２１で滴定された場合の３９Ｆ１１、および３９Ｆ１１で滴定された場合のＦＧＦ２１についての結合曲線を示す２つのプロットであり；これらのプロットは、相加効果を示す。
【図３４Ｂ】図３４Ｂは、ＦＧＦ２１で滴定された場合の３９Ｆ１１、および３９Ｆ１１で滴定された場合のＦＧＦ２１についての結合曲線を示す２つのプロットであり；これらのプロットは、相加効果を示す。
【図３５Ａ】図３５Ａは、３９Ｆ１１で滴定された場合の１６Ｈ７、および１６Ｈ７で滴定された場合の３９Ｆ１１についての結合曲線を示す２つのプロットであり；これらのプ

ロットは、相加効果を示す。
【図３５Ｂ】図３５Ｂは、３９Ｆ１１で滴定された場合の１６Ｈ７、および１６Ｈ７で滴定された場合の３９Ｆ１１についての結合曲線を示す２つのプロットであり；これらのプロットは、相加効果を示す。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		テーマコード（参考）
C12N	*1/21*	*(2006.01)*	C12N	1/21	
C12N	*5/10*	*(2006.01)*	C12N	5/10	
C12P	*21/08*	*(2006.01)*	C12P	21/08	
C12N	*15/02*	*(2006.01)*	C12N	15/00	C
A61K	*39/395*	*(2006.01)*	A61K	39/395	D
A61P	*3/08*	*(2006.01)*	A61K	39/395	N
A61P	*3/10*	*(2006.01)*	A61K	39/395	Y
A61P	*3/06*	*(2006.01)*	A61P	3/08	
A61P	*9/00*	*(2006.01)*	A61P	3/10	
A61P	*3/04*	*(2006.01)*	A61P	3/06	
			A61P	9/00	
			A61P	3/04	

(72)発明者 チヤドウイツク・テレンス・キング
カナダ国、ブリテイツシユ・コロンビア・ブイ・７・エル・３・テイー・５、ノース・バンクーバー、ムーデイ・アベニユー・１３２５
(72)発明者 ヤン・リー
アメリカ合衆国、カリフオルニア・９４０４０、マウンテン・ビユー、クエスタ・ドライブ・１１４２
(72)発明者 タルナ・アローラ
アメリカ合衆国、カリフオルニア・９１３２０、サウザンド・オークス、ビア・ピサ・５３８０

Ｆターム(参考) 4B024 AA01 BA44 CA01 DA02 DA05 DA12 EA04 GA03 GA11 HA01
4B064 AG27 BJ12 CA01 CA10 CA19 CC24 DA01
4B065 AA01X AA58X AA72X AA90X AA90Y AB01 AB04 AC14 BA02 BA08
CA25 CA44
4C085 AA13 AA14 AA34 BB34 BB35 BB36 BB37 BB41 BB43 CC23
4H045 AA11 AA20 AA30 CA40 DA76 EA20 FA74