

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5919188号
(P5919188)

(45) 発行日 平成28年5月18日(2016.5.18)

(24) 登録日 平成28年4月15日(2016.4.15)

(51) Int.Cl.

F 1

C07K 16/24	(2006.01)	C07K 16/24	Z N A
C12N 1/15	(2006.01)	C12N 1/15	
C12N 1/19	(2006.01)	C12N 1/19	
C12N 1/21	(2006.01)	C12N 1/21	
C12N 5/10	(2006.01)	C12N 5/10	

請求項の数 9 (全 102 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-512352 (P2012-512352)
 (86) (22) 出願日 平成22年5月26日 (2010.5.26)
 (65) 公表番号 特表2012-528110 (P2012-528110A)
 (43) 公表日 平成24年11月12日 (2012.11.12)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2010/057228
 (87) 國際公開番号 WO2010/136481
 (87) 國際公開日 平成22年12月2日 (2010.12.2)
 審査請求日 平成25年5月24日 (2013.5.24)
 (31) 優先権主張番号 61/181,833
 (32) 優先日 平成21年5月28日 (2009.5.28)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 61/288,930
 (32) 優先日 平成21年12月22日 (2009.12.22)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 397009934
 グラクソ グループ リミテッド
 G L A X O G R O U P L I M I T E D
 イギリス ミドルセックス ティーダブリ
 ュ8 9ジーエス ブレントフォード グ
 レイ特 ウエスト ロード 980
 (74) 代理人 100091096
 弁理士 平木 祐輔
 (74) 代理人 100118773
 弁理士 藤田 節
 (74) 代理人 100122389
 弁理士 新井 栄一
 (74) 代理人 100111741
 弁理士 田中 夏夫

前置審査

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 I L - 1 3 結合タンパク質

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒト I L - 1 3 と結合し、配列番号 4 8、配列番号 5 0、配列番号 5 2 および配列番号 5 4 から選択される重鎖ならびに配列番号 2 4、1 0 8、1 1 0、1 1 2 および 1 1 4 から選択される軽鎖を含む、抗体またはその抗原結合ドメイン。

【請求項 2】

配列番号 5 4 の重鎖および配列番号 1 0 8 の軽鎖を含む、請求項 1 に記載の抗体またはその抗原結合ドメイン。

【請求項 3】

I L - 1 3 と結合でき、I L - 4 および I L - 5 のうち少なくとも 1 つとも結合できる 10 、請求項 1 または 2 に記載の抗体またはその抗原結合ドメイン。

【請求項 4】

配列番号 7 8、7 9、8 0、8 1 および 9 4 から選択される少なくとも 1 つの d A b を含む、請求項 3 に記載の抗体またはその抗原結合ドメイン。

【請求項 5】

配列番号 6 2、6 4、6 6、6 8、7 0、7 2、7 4、7 6、9 6、9 8、1 0 0、1 0 2、1 0 4、1 0 6、および 1 1 7 ~ 1 3 8 から選択される重鎖ならびに配列番号 2 4、1 0 8、1 1 0、1 1 2 および 1 1 4 から選択される軽鎖を含む、請求項 4 に記載の抗体またはその抗原結合ドメイン。

【請求項 6】

10

20

配列番号 96、98、100、102、104、106 から選択される重鎖ならびに配列番号 24、108 および 110 から選択される軽鎖を含む、請求項 5 に記載の抗体またはその抗原結合ドメイン。

【請求項 7】

第 1 および第 2 ベクターを含む形質転換またはトランスフェクトされた組換え宿主細胞であって、前記第 1 ベクターは請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合ドメインの重鎖をコードするポリヌクレオチドを含み、前記第 2 ベクターは請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合ドメインの軽鎖をコードするポリヌクレオチドを含む、細胞。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合ドメインおよび医薬上許容可能な担体を含む医薬組成物。

【請求項 9】

アレルギー性喘息、重症喘息、困難性喘息、ブリットル喘息、夜間性喘息、月経前喘息、ステロイド抵抗性喘息、ステロイド依存性喘息、アスピリン誘発性喘息、成人発症型喘息、小児喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、クローン病、COPD、線維性疾患もしくは障害（特発性肺線維症を含む）、進行性全身性硬化症、肝線維症、肝肉芽腫、住血吸虫症、リーシュマニア症、細胞周期調節疾患（ホジキン病を含む）、B 細胞慢性リンパ球性白血病の治療または予防における使用のための、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、インターロイキン 13 (IL-13) と結合し、その活性を中和する抗原結合タンパク質（特に抗体）、かかる抗原結合タンパク質をコードするポリヌクレオチド、前記抗原結合タンパク質を含む医薬品ならびに炎症（喘息など）関連疾患の治療および／もしくは予防におけるかかる抗原結合タンパク質の使用に関する。本発明の他の態様、目的および利益は、以下の本明細書から明らかとなるであろう。

【背景技術】

【0002】

インターロイキン - 13 (IL-13)

IL-13 は、炎症サイトカイン産生を阻害する T 細胞由来サイトカインとして元々記載されている 12 kDa 分泌サイトカインである。構造的試験により、IL-13 は 2 つのジスルフィド結合により保持されている 4 つのヘリックスバンドルの配置を有することが示される。IL-13 は 4 つの潜在的グリコシル化部位を有するが、ラット肺由来の天然 IL-13 は、非グリコシル化分子として産生されることが分析により示されている。NSO および COS-7 細胞におけるヒト IL-13 発現により、この観察所見が確認されている (Eisenmesser et al., J. Mol. Biol. 2001 310 (1) : 231-241; Moy et al., J. Mol. Biol. 2001 310 (1) : 219-230; Cannon-Carlson et al., Protein Expression and Purification 1998 12 (2) : 239-248)。

【0003】

IL-13 は、喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、アトピー性皮膚炎およびアレルギー性鼻炎を含むアレルギー疾患、食道好酸球増加症、腫瘍学適応症、例えば B 細胞慢性リンパ性白血病 (B-CLL) およびホジキン病、炎症性腸疾患、例えば潰瘍性大腸炎、クローン病および不確定性大腸炎、乾癬および乾癬性関節炎、急性移植片対宿主病、糖尿病性腎症、線維状態（肺線維症、例えば特発性肺線維症 (IPF) など）に関係している。

【発明の概要】

【0004】

本発明は、IL-13 (例えば IL-13 抗体)、およびかかる IL-13 抗体と IL

10

20

30

40

50

- 4 アンタゴニストおよび / または I L - 5 アンタゴニストの組み合わせと結合する抗原結合タンパク質を提供する。本発明の I L - 1 3 抗体は、 C D R H 3 が変異しているマウス m A b 6 A 1 に関連または由来する。6 A 1 マウス重鎖可変領域アミノ酸配列は、配列番号 5 8 として提供される。6 A 1 マウス軽鎖可変領域アミノ酸配列は、配列番号 5 9 として提供される。

【 0 0 0 5 】

本発明の重鎖可変領域 (V H) は、 (Kabat (Kabat et al ; Sequences of proteins of Immunological Interest NIH , 1987) により定義される) 以下の C D R を含む :

本発明の重鎖可変領域の C D R は、以下の C D R を含み得る :

10

CDR	Kabatに準じる
H1	DTYMH (配列番号1)
H2	TIDPANGNTKYVPKRFQG (配列番号2)
H3	WIYDDYHYDDYYAMDY (配列番号4); または SVYDDYHYDDYYAMDY (配列番号5); または SIFDDYHYDDYYAMDY (配列番号6); または SIYEDYHYDDYYAMDY (配列番号7); または SIYDDYAYDDYYAMDY (配列番号8); または SIYDDYEYDDYYAMDY (配列番号9); または SIYDDYQYDDYYAMDY (配列番号10); または SIYDDYRYDDYYAMDY (配列番号11); または SIYDDYSYDDYYAMDY (配列番号12); または SIYDDYTYDDYYAMDY (配列番号13); または SIYDDYVYDDYYAMDY (配列番号14); または SIYDDYHADDYYAMDY (配列番号15); または SIYDDYHIDDDYYAMDY (配列番号16); または SIYDDYHWDDYYAMDY (配列番号17); または SIYDDYHVDDYYAMDY (配列番号18)

20

【 0 0 0 6 】

本発明の軽鎖可変領域は、 (Kabat により定義される) 以下の C D R を含む :

30

CDR	Kabatに準じる
L1	RSSQNIVHINGNTYLE (配列番号19)
L2	KISDRFS (配列番号20)
L3	FQGSHVPWT (配列番号21)

【 0 0 0 7 】

抗体の C D R 配列は、上表に説明するように Kabat 番号付け系 (Kabat et al ; Sequences of proteins of Immunological Interest NIH , 1987) により決定することもでき、あるいは Chothia 番号付け系 (Al - Lazikani et al . , (1997) J M B 2 7 3 , 9 2 7 - 9 4 8) 、接触点の定義方法 (MacCallum R . M . , and Martin A . C . R . and Thornton J . M , (1 9 9 6) , Journal of Molecular Biology , 2 6 2 (5) , 7 3 2 - 7 4 5) または当業者にとって既知である抗体中残基の番号付けおよび C D R 決定のため他の任意の確立された方法を用いて決定することもできる。本明細書に記載の本発明の C D R は、これらのいずれかの方法によって、または Chothia 番号付けと Kabat 番号付けの組み合わせを用いて定義し得る。例えば C D R H 1 は、 F 40

40

50

Y I K D T Y M H (配列番号 6 0) または G F Y I K D T Y M H (配列番号 6 1) を含むものとして定義し得る。

【 0 0 0 8 】

本発明は、1つまたは複数のエピトープ結合ドメインと結合している本発明の I L - 1 3 抗体を含む抗原結合タンパク質、例えば I L - 4 と結合できるエピトープ結合ドメインと結合している本発明の I L - 1 3 抗体を含む抗原結合タンパク質、または I L - 5 と結合できるエピトープ結合ドメインと結合している本発明の I L - 1 3 抗体を含む抗原結合タンパク質、または I L - 4 と結合できる第1のエピトープ結合ドメインおよび I L - 5 と結合できる第2のエピトープ結合ドメインと結合している本発明の I L - 1 3 抗体を含む抗原結合タンパク質も提供する。

10

【 0 0 0 9 】

本発明は、残基 8 9 (k a b a t 番号付け) の、「Q」(グルタミン)、「G」(グリシン)、「S」(セリン)、「M」(メチオニン)、「A」(アラニン)、「T」(トレオニン) および「E」(グルタミン酸) から選択される残基への変異による、免疫グロブリン单一可変ドメイン(例えばヒト d A b、例えばヒト V K ドメイン抗体)の凝集傾向の低減方法も提供する。一実施形態では、この方法は、残基 8 9 (k a b a t 番号付け) を「Q」(グルタミン)、「G」(グリシン)、「S」(セリン)、「M」(メチオニン) および「E」(グルタミン酸) から選択される残基に変異させることを含む。さらなる実施形態では、この方法は、残基 8 9 (k a b a t 番号付け) を「Q」(グルタミン) に変異させることを含む。

20

【 0 0 1 0 】

一実施形態では、この方法は配列番号 8 0 の抗 I L - 4 ドメイン抗体に適用して、変異 d A b 配列(例えば配列番号 9 4)をもたらすことができる。

【 0 0 1 1 】

かかる変異 d A b は、単独またはより大きな配列の一部(例えば m A b d A b 配列の一部)であってよく、例えば、配列番号 1 1 7 ~ 1 3 4 から選択される配列を含む d A b をもたらし得る。

【 0 0 1 2 】

本発明は、凝集プロファイルが改善されているヒト V K d A b、例えば V K d A b の残基 8 9 (k a b a t 番号付け) が「Q」(グルタミン) である I G K V 1 - 1 7 、 I G K V 1 D - 1 7 、 I G K V 1 / O R 2 - 1 0 8 、 I G K V 1 - 6 、 I G K V 5 - 2 、 I G K V 1 D - 4 2 、 I G K V 2 - 2 4 、 I G K V 2 - 2 8 、 I G K V 2 - 3 0 、 I G K V 2 - 4 0 、 I G K V 2 D - 2 9 、 I G K V 2 D - 3 0 、 I G K V 2 D - 2 4 および I G K V 6 - 2 1 から選択される生殖系列フレームワークに由来するヒト V K d A b も提供する。1つかかる実施形態では、 V K d A b は、 V K d A b の残基 8 9 (k a b a t 番号付け) が「Q」(グルタミン) である生殖系列フレームワーク I G K V 1 - 1 7 、 I G K V 1 D - 1 7 、 I G K V 1 / O R 2 - 1 0 8 、 I G K V 1 - 6 、 I G K V 5 - 2 、 I G K V 1 D - 4 2 、 I G K V 2 - 2 4 、 I G K V 2 - 2 8 、 I G K V 2 - 3 0 、 I G K V 2 - 4 0 、 I G K V 2 D - 2 9 、 I G K V 2 D - 3 0 、 I G K V 2 D - 2 4 および I G K V 6 - 2 1 から選択される生殖系列フレームワーク領域を含む。

30

【 0 0 1 3 】

一実施形態では、本発明は、8 9 位(k a b a t 番号付け)に変異を含み、8 9 位が「Q」(グルタミン)、「G」(グリシン)、「S」(セリン)、「M」(メチオニン)、「A」(アラニン)、「T」(トレオニン) および「E」(グルタミン酸) から選択されるものに変異している配列番号 8 0 の配列を含むヒト d A b を提供する。例えば本発明は、8 9 位(k a b a t 番号付け)が、「Q」(グルタミン)、「G」(グリシン)、「S」(セリン)、「M」(メチオニン) および「E」(グルタミン酸) から選択される残基に変異している配列番号 8 0 の配列を含むヒト d A b を提供する。

40

【 0 0 1 4 】

一実施形態では、本発明は、配列番号 9 4 の配列を含むヒト d A b を提供する。

50

【0015】

本発明は、本明細書に記載の任意の抗原結合タンパク質重鎖をコードするポリヌクレオチド配列、および本明細書に記載の任意の抗原結合タンパク質軽鎖をコードするポリヌクレオチドも提供する。かかるポリヌクレオチドは等価物のポリペプチド配列に相当するコード配列を表すが、かかるポリヌクレオチド配列は開始コドン、適切なシグナル配列および停止コドンと共に発現ベクター中にクローン化し得ることが理解されるであろう。

【0016】

本発明は、本明細書に記載の任意の抗原結合タンパク質の重鎖および軽鎖をコードする1つまたは複数のポリヌクレオチドを含む組換え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する。

10

【0017】

本発明はさらに、本明細書に記載の任意の抗原結合タンパク質の產生方法を提供し、この方法は、第1および第2ベクターを含む宿主細胞の培養工程を含み、前記第1ベクターは本明細書に記載の任意の抗原結合タンパク質重鎖をコードするポリヌクレオチドを含み、前記第2ベクターは、適切な培地（例えば無血清培地）中、本明細書に記載の任意の抗原結合タンパク質軽鎖をコードするポリヌクレオチドを含む。

【0018】

本発明はさらに、本明細書に記載の抗原結合タンパク質および医薬上許容可能な担体を含む医薬組成物を提供する。

【0019】

20

さらなる態様では、本発明は、本発明の抗原結合タンパク質の投与によりアトピー性疾患／障害および慢性炎症疾患／障害と関連した疾患または障害の治療または予防の方法を提供する。特定の興味は、喘息、例えばアレルギー性喘息、特に重症喘息（すなわちコルチコステロイドの全身投与を含む現在の治療が奏効しない喘息；Busse WW et al., J Allergy Clin. Immunol 2000, 106: 1033-1042を参照されたい）、「困難性」喘息（difficult asthma）（最大推奨用量の吸入ステロイド処方にもかかわらず制御不成功を特徴とする喘息性形質として定義、Barnes PJ (1998), Eur Respir J 12: 1208-1218を参照されたい）、「ブリットル」喘息（Brittle asthma）（高用量の吸入ステロイドにもかかわらず大きく変動する最大呼気流量（PEF）を維持する重度の不安定喘息患者のサブグループを定義、Ayres JG et al. (1998) Thorax 58: 315-321を参照されたい）、夜間性喘息、月経前喘息、ステロイド抵抗性喘息（Woodcock AJ (1993) Eur Respir J 6: 743-747を参照されたい）、ステロイド依存性喘息（高用量の経口ステロイドでのみ制御できる喘息として定義）、アスピリン誘発性喘息、成人発症型喘息、小児喘息の治療における本発明の抗原結合タンパク質の使用である。本発明の抗体は、急性喘息エピソード（喘息発作重積状態）を予防する、頻度を減らす、または作用を緩和するために使用してよい。本発明の抗体は、喘息の治療に使用される他の薬の必要な投薬を（投薬の投与量または投与頻度のいずれかに關して）減らすためにも使用してよい。例えば、本発明の抗体は、喘息のステロイド治療（コルチコステロイド治療など）に必要な投薬を減らす（「ステロイド使用を控える」）ために使用してよい。本発明の抗体で治療し得る他の疾患または障害としては、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、クローン病、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、好酸球性食道炎、線維性疾患もしくは障害（特発性肺線維症など）、進行性全身性硬化症（強皮症）、肝線維症、肝肉芽腫、住血吸虫症、リーシュマニア症、および細胞周期調節疾患、例えばホジキン病、B細胞慢性リンパ球性白血病が挙げられる。

30

【0020】

40

別の態様では、本発明は、アトピー性疾患／障害および慢性炎症疾患／障害の治療または予防のための薬の調製における本発明の抗原結合タンパク質の使用を提供する。特定の興味は、喘息、例えばアレルギー性喘息、特に重症喘息（すなわちコルチコステロイドの

50

全身投与を含む現在の治療が奏効しない喘息；Bussse WW et al., J Allergy Clin. Immunol 2000, 106: 1033-1042を参照されたい)、「困難性」喘息(最大推奨用量の吸入ステロイド処方にもかかわらず制御不成功を特徴とする喘息性形質として定義、Barnes PJ (1998), Eur Respir J 12: 1208-1218を参照されたい)、「ブリットル」喘息(高用量の吸入ステロイドにもかかわらず大きく変動する最大呼気流量(PEF)を維持する重度の不安定喘息患者のサブグループを定義、Ayres JG et al (1998) Thorax 58: 315-321を参照されたい)、夜間性喘息、月経前喘息、ステロイド抵抗性喘息(Woodcock AJ (1993) Eur Respir J 6: 743-747を参照されたい)、ステロイド依存性喘息(高用量の経口ステロイドでのみ制御できる喘息として定義)、アスピリン誘発性喘息、成人発症型喘息、小児喘息の治療における本発明の抗原結合タンパク質の使用である。本発明の抗体は、急性喘息エピソード(喘息発作重積状態)を予防する、頻度を減らす、または作用を緩和するために使用してよい。本発明の抗体は、喘息の治療に使用される他の薬の必要な投薬を(投薬の投与量または投与頻度のいずれかに関して)減らすためにも使用してよい。例えば、本発明の抗体は、喘息のステロイド治療(コルチコステロイド治療など)に必要な投薬を減らす(「ステロイド使用を控える」)ために使用してよい。本発明の抗体で治療し得る他の疾患または障害としては、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、クローン病、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、好酸球性食道炎、線維性疾患もしくは障害(特発性肺線維症など)、進行性全身性硬化症(強皮症)、肝線維症、肝肉芽腫、住血吸虫症、リーシュマニア症、および細胞周期調節疾患、例えばホジキン病、B細胞慢性リンパ球性白血病が挙げられる。10 20

【0021】

本発明の他の態様および利益を本明細書およびその実施形態に詳細に記載する。

【0022】

定義

本発明のその抗原結合タンパク質に関して本明細書を通して使用される「ヒトIL-13と結合する」という用語は、抗原結合タンパク質が他のヒトタンパク質(IL-4など)と結合しないかわずかしか結合せずに、ヒトIL-13(以下、hIL-13と呼ぶ)と結合することを意味する。特に、本発明の抗原結合タンパク質は、Biacoreアッセイ(例えば実施例3に記載のBiacoreアッセイ)にてヒトIL-13と結合することを見ることができる点から、ヒトIL-13と結合する。しかしながら、この用語は、本発明のある抗原結合タンパク質は他種由来のIL-13(例えばカニクイザルIL-13)と交差反応もし得るという事実を除外しない。30

【0023】

本明細書で使用する「抗原結合タンパク質」という用語は、ヒトIL-13と結合でき、中和できる抗体、抗体断片および他のタンパク質構築物を指す。

【0024】

Fv、Fc、Fd、Fab、またはF(ab)₂という用語は、標準的な意味で使用される(例えば、Harlow et al., Antibodies A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, (1988)を参照されたい)。40

【0025】

「キメラ抗体」とは、アクセプター抗体に由来する軽鎖および重鎖定常領域に関連したドナー抗体由来の天然可変領域(軽鎖および重鎖)を含む加工された抗体の一種を指す。

【0026】

「ヒト化抗体」とは、非ヒトドナー免疫グロブリンに由来するCDRを有し、分子の残りの免疫グロブリン派生部分は1つ(以上)のヒト免疫グロブリンに由来する加工された抗体の一種を指す。加えて、フレームワーク支持残基は、結合親和性を保持するために改変し得る(例えば、Queen et al., Proc. Natl Acad S50

ci USA, 86:10029-10032 (1989), Hodgson et al., Bio/Technology, 9:421 (1991)を参照されたい)。適切なヒトアクセプター抗体は、ドナー抗体のヌクレオチド配列およびアミノ酸配列への相同により、従来のデータベース、例えば、KABAT(登録商標)データベース、Los Alamosデータベース、およびSwissタンパク質データベースから選択し得る。ドナー抗体のフレームワーク領域との(アミノ酸に基づく)相同を特徴とするヒト抗体は、ドナーCDRを挿入するための重鎖定常領域および/または重鎖可変フレームワーク領域の提供に適し得る。軽鎖の定常または可変フレームワーク領域を供与できる適切なアクセプター抗体を類似の形態にて選択し得る。アクセプター抗体の重鎖と軽鎖は同じアクセプター抗体に由来している必要がないことに留意されたい。先行技術にて、かかるヒト化抗体の产生方法がいくつか記載されている - 例えば欧州特許第A-0239400号および欧州特許第A-054951号を参照されたい。

【0027】

「ドナー抗体」という用語は、領域をコードする改変された免疫グロブリンならびにその結果発現したドナー抗体の抗原特異性および中和活性特徴を有する改変抗体を提供するようにその可変領域、CDR、または他の、その機能的断片もしくは第1免疫グロブリンパートナーANAログのアミノ酸配列に寄与する(モノクローナル、および/または組換え)抗体を指す。

【0028】

「アクセプター抗体」という用語は、第1免疫グロブリンパートナーに対するその重鎖および/もしくは軽鎖フレームワーク領域ならびに/またはその重鎖および/もしくは軽鎖定常領域をコードするアミノ酸配列のすべて(または任意の一部だが、いくつかの実施形態では、すべて)に寄与する、ドナー抗体と異種の(モノクローナルおよび/または組換え)抗体を指す。ある実施形態では、ヒト抗体はアクセプター抗体である。

【0029】

「CDR」は、免疫グロブリン重鎖および軽鎖の超可変領域である抗体の相補性決定領域アミノ酸配列として定義する。例えば、Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 4th Ed., U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health (1987)を参照されたい。免疫グロブリンの可変部分には3つの重鎖および3つの軽鎖CDR(またはCDR領域)がある。したがって、本明細書で使用する「CDR」とは、全3つの重鎖CDRまたは全3つの軽鎖CDR(または適切な場合、全重鎖CDRと全軽鎖CDRの両方)を指す。抗体の構造およびタンパク質の折り畳み部分は、他の残基が抗原結合領域の一部とみなされ、当業者によりそのように理解されることを意味し得る。例えばChothia et al., (1989) Conformations of immunoglobulin hypervariable regions; Nature 342, p877-883を参照されたい。

【0030】

本明細書で使用する「ドメイン」という用語は、残りのタンパク質とは独立した三次構造を有する折り畳まれたタンパク質構造を指す。一般に、ドメインは、タンパク質の別々の機能特性を担い、多くの場合、残るタンパク質および/またはドメインの機能を失わずに他のタンパク質に添加、除去または移動し得る。「单一抗体可変ドメイン」とは、抗体可変ドメインに特徴的な配列を含む折り畳まれたポリペプチドドメインである。したがって、完全な抗体可変ドメインおよび修飾可変ドメイン(例えば、1つまたは複数のループが抗体可変ドメインに特徴的でない配列に置換されている)、またはNもしくはC末端伸長部分が切断されているか含まれる抗体可変ドメイン、ならびに完全長ドメインの少なくとも結合活性および特異性を保持する可変ドメインの折り畳まれた断片を含む。

【0031】

「免疫グロブリン单一可変ドメイン」という語句は、異なるV領域またはVドメインと

10

20

30

40

50

は独立して抗原またはエピトープと特異的結合する抗体可変ドメイン (V_H 、 V_{HH} 、 V_L) を指す。免疫グロブリン単一可変ドメインは、単一免疫グロブリン可変ドメインによる抗原結合のための他の領域またはドメインが不要である他の異なる可変領域または可変ドメインと1つの型式（例えば、ホモまたはヘテロ多量体）で存在できる（すなわち免疫グロブリン単一可変ドメインは、追加の可変ドメインとは独立して抗原と結合する）。「ドメイン抗体」または「dAb」とは、本明細書で使用する、抗原と結合できる「免疫グロブリン単一可変ドメイン」という用語と同義である。免疫グロブリン単一可変ドメインは、ヒト抗体可変ドメインであり得るが、齧歯類（例えば、WO 00/29004号に開示のもの）、テンジクザメおよびラクダ V_{HH} dAb（ナノボディ）などの他種に由来する単一抗体可変ドメインも含む。ラクダ V_{HH} は、天然で軽鎖を欠いている重鎖抗体を産生するラクダ、ラマ、アルパカ、ヒトコブラクダ、およびグアナコを含む種に由来する免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチドである。かかる V_{HH} ドメインは、当技術分野で利用可能な標準的な技術に従いヒト化し得、かかるドメインは、依然として本発明による「ドメイン抗体」とみなされる。本明細書で使用する「 V_H 」は、ラクダ V_{HH} ドメインを含む。NARVは、テンジクザメを含む軟骨魚において同定された別の種類の免疫グロブリン単一可変ドメインである。これらのドメインは、新規の抗原受容体可変領域（一般に $V_{(NAR)}$ または NARV と略される）としても知られている。詳細については、Mol. Immunol. 44, 656-665 (2006) および米国特許第 20050043519 A1 号を参照されたい。

【0032】

「エピトープ結合ドメイン」という用語は、異なる V 領域または V ドメインとは独立して抗原またはエピトープと特異的結合するドメインを指し、これはドメイン抗体 (dAb)、例えばヒト、ラクダまたはサメ免疫グロブリン単一可変ドメインであってもよく、天然リガンド以外のリガンドへの結合を達成するためにタンパク質工学にかけられた非免疫グロブリン足場、例えば CTLA-4 (Evibody)；リポカリン；プロテイン A 派生分子（プロテイン A の Z ドメイン (Affibody, SPA)、A ドメイン (Avimer / Maxibody) など）；熱ショックタンパク質 (GroEL および GroES など)；トランスフェリン (trans-body)；アンキリン反復タンパク質 (DARPin)；ペプチドアブタマー；C型レクチンドメイン (Tetranectin)；ヒトクリスタリンおよびヒトユビキチン (affilin)；PDZ ドメイン；ヒトプロテアーゼ阻害剤のサソリ毒クニッツ型ドメイン；ならびにフィブロネクチン (adnectin) からなる群から選択される非免疫グロブリン足場の誘導体であるドメインであってもよい。

【0033】

CTLA-4（細胞傷害性 T リンパ球結合抗原 4）は主に CD4+T 細胞上で発現する CD28 ファミリー受容体である。その細胞外ドメインは、可変ドメイン様 Ig 折り畳み部分を有する。抗体の CDR に対応するループは、異なる結合特性を与るために異種配列と置換することができる。異なる結合特異性を有するように加工された CTLA-4 分子は、Evibody としても知られている。詳細については、Journal of Immunological Methods 248 (1-2), 31-45 (2001) を参照されたい。

【0034】

リポカリンは、小さな疎水性分子（ステロイド、ビリン、レチノイドおよび脂質など）を輸送する細胞外タンパク質ファミリーである。それらは、異なる標的抗原と結合するように加工することができる、円錐構造の開端にループをいくつか有する硬シート状二次構造を有する。Anticalin は、サイズが 160 ~ 180 個のアミノ酸であり、リポカリンに由来する。詳細については、Biochim Biophys Acta 1482: 337-350 (2000)、米国特許第 7250297 B1 号および米国特許第 20070224633 号を参照されたい。

【0035】

10

20

30

40

50

A f f i b o d y (アフィボディ) は、抗原と結合するように加工することができる黄色ブドウ球菌のプロテインAに由来する足場である。ドメインは、約58個のアミノ酸の3つのヘリックスバンドルからなる。ライプラリは、表面残基の無作為化により生成されている。詳細については、Protein Eng. Des. Sel. 17, 455-462 (2004) および欧州特許第1641818A1号を参照されたい。

【0036】

A v i m e r (アビマー) は、Aドメイン足場ファミリーに由来する多ドメインタンパク質である。約35個のアミノ酸の天然ドメインは、定義されたジスルフィド結合構造をとる。多様性は、Aドメインファミリーによって示される天然変異をシャッフルすることによって生成される。詳細については、Nature Biotechnology 23 (12), 1556 - 1561 (2005) and Expert Opinion on Investigational Drugs 16 (6), 909-917 (June 2007) を参照されたい。

【0037】

トランスフェリンは、単量体血清輸送糖タンパク質である。トランスフェリンは、許容状態の表面ループへのペプチド配列の挿入によって、異なる標的抗原と結合するように加工することができる。加工されたトランスフェリン足場の例としては、Trans-body が挙げられる。詳細については、J. Biol. Chem. 274, 24066 - 24073 (1999) を参照されたい。

【0038】

設計されたアンキリン反復タンパク質 (DARPin) は、内在性膜タンパク質の細胞骨格への結合を媒介するタンパク質ファミリーであるアンキリンに由来する。單一アンキリン反復は、2つの - ヘリックスおよび - ターンからなる33残基のモチーフである。それらは、各反復の第1 - ヘリックスおよび - ターンにおける残基を無作為化することによって、異なる標的抗原と結合するように加工することができる。それらの結合界面は、モジュール数を増大することによって増大できる（親和性成熟の方法）。詳細については、J. Mol. Biol. 332, 489 - 503 (2003), PNAS 100 (4), 1700 - 1705 (2003) および J. Mol. Biol. 369, 1015 - 1028 (2007) ならびに米国特許第20040132028A1号を参照されたい。

【0039】

フィプロネクチンは、抗原と結合するように加工することができる足場である。Adnectinは、ヒトフィプロネクチンIII型 (FN3) 15反復単位の10番目ドメイン天然アミノ酸配列の主鎖からなる。 - サンドイッチの片端における3つのループは、Adnectinが興味の治療標的を特異的に認識することを可能にするように加工することができる。詳細については、Protein Eng. Des. Sel. 18, 435 - 444 (2005)、米国特許第20080139791号、WO2005056764号および米国特許第6818418B1号を参照されたい。

【0040】

ペプチドアプタマーは、普遍的な足場タンパク質、典型的には、活性部位に挿入された制限された可変ペプチドループを含むチオレドキシン (Trx A) からなるコンビナトリアル認識分子である。詳細については、Expert Opin. Biol. Ther. 5, 783 - 797 (2005) を参照されたい。

【0041】

微小体 (Microbody) は、3 ~ 4個のシステイン架橋を含む25 ~ 50個のアミノ酸の長さの天然マイクロタンパク質に由来し、マイクロタンパク質の例としては、Katalat A1およびコノトキシンおよびノッチンが挙げられる。マイクロタンパク質は、マイクロタンパク質の全体的な折り畳み部分に影響を与えるに最大25個のアミノ酸を含むように加工することができるループを有する。加工されたノッチンドメインの詳細については、WO2008098796号を参照されたい。

10

20

30

40

50

【0042】

他のエピトープ結合ドメインとしては、異なる標的抗原結合特性を加工するために足場として使用されてきたタンパク質が挙げられ、ヒトクリスタリンおよびヒトユビキチン(*affilin*)、ヒトプロテアーゼ阻害剤のクニッツ型ドメイン、Ras結合プロテインAF-6のPDZドメイン、サソリ毒(カリブドトキシン)、C型レクチンドメイン(*tetranection*)が挙げられ、Chapter 7 - Non-Antibody Scaffolds from Handbook of Therapeutic Antibodies (2007, edited by Stefan Dubel)およびProtein Science 15:14-27 (2006)に概説されている。本発明のエピトープ結合ドメインは、これらの任意の代替タンパク質ドメインに由来し得る。 10

【0043】

本明細書で使用する「抗原結合部位」という用語は、抗原と特異的結合できるタンパク質上の部位を指し、これは单ードメイン、例えばエピトープ結合ドメインであってもよく、または標準的な抗体上に見つけることができるよう対になったVH/VLドメインであってもよい。本発明のいくつかの態様では、单鎖Fv(ScFv)ドメインは、抗原結合部位を提供できる。

【0044】

本明細書で使用する「mAb dAb」および「dAb mAb」という用語は、本発明の抗原結合タンパク質を指す。2つの用語は同義的に使用でき、本明細書で使用する場合に同じ意味を有することが意図される。 20

【0045】

本明細書で使用する「抗原結合タンパク質」という用語は、抗体、抗体断片、例えばドメイン抗体(dAb)、ScFv、Fab、Fab₂、およびIL-13と結合できる他のタンパク質構築物を指す。抗原結合分子は、Ig可変ドメイン(例えば抗体、ドメイン抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、ScFv、二重特異性抗体、mAb dAb、Affibody、ヘテロ抱合体抗体もしくは二重特異性抗体)を少なくとも1つ含み得る。一実施形態では、抗原結合分子は抗体である。別の実施形態では、抗原結合分子はdAb、すなわち異なるV領域またはVドメインとは独立して抗原またはエピトープと特異的結合するVH、VHHまたはVLなどの免疫グロブリン单一可変ドメインである。抗原結合分子は、2つの標的と結合可能であり得る、すなわち二重標的タンパク質であり得る。抗原結合分子は、抗体および抗原結合断片(例えば、1つもしくは複数のドメイン抗体ならびに/またはモノクローナル抗体と結合した1つもしくは複数のScFvなど)の組み合わせであり得る。抗原結合分子は、IL-13への結合を達成するためにタンパク質工学にかけられた非Igドメイン、例えばCTLA-4(Evibody)；リポカリン；プロテインA派生分子(プロテインAのZドメイン(Affibody、SpA)、Aドメイン(Avimer/Maxibody)など)；熱ショックタンパク質(GroELおよびGroESなど)；トランスフェリン(trans-body)；アンキリン反復タンパク質(DARPin)；ペプチドアブタマー；C型レクチンドメイン(Tetranection)；ヒトクリスタリンおよびヒトユビキチン(*affilin*)；PDZドメイン；ヒトプロテアーゼ阻害剤のサソリ毒クニッツ型ドメイン；ならびにフィブロネクチン(adnectin)からなる群から選択される足場の誘導体であるドメインも含み得る。本明細書で使用する「抗原結合タンパク質」はヒトIL-13を拮抗および/または中和できる。加えて、抗原結合タンパク質はIL-13と結合することによってIL-13活性をロックし得、天然リガンドによる受容体への結合および/または受容体の活性化を防止し得る。 30

【0046】

本明細書で使用する「IL-13アンタゴニスト」は、IL-13の活性を少なくとも1つ低減およびまたは除去できる任意の化合物を含む。例として、IL-13アンタゴニストはIL-13と結合し、この結合はIL-13活性を直接低減または除去する場合も 40

10

20

30

40

50

あり、リガンドの受容体結合を少なくとも1つブロックすることによって間接的に低減または除去する場合もある。

【0047】

本明細書で使用する「IL-4アンタゴニスト」は、IL-4の活性を少なくとも1つ低減およびまたは除去できる任意の化合物を含む。例として、IL-4アンタゴニストはIL-4と結合し、この結合はIL-4活性を直接低減または除去する場合もあり、リガンドの受容体結合を少なくとも1つブロックすることによって間接的に低減または除去する場合もある。

【0048】

本明細書で使用する「IL-5アンタゴニスト」は、IL-5の活性を少なくとも1つ低減およびまたは除去できる任意の化合物を含む。例として、IL-5アンタゴニストはIL-5と結合し、この結合はIL-5活性を直接低減または除去する場合もあり、リガンドの受容体結合を少なくとも1つブロックすることによって間接的に低減または除去する場合もある。

【図面の簡単な説明】

【0049】

【図1】TF-1細胞増殖アッセイにおいてY100B変異体を含むmAbdAbのヒトIL-13を中和能力を示すグラフ

【図2】TF-1細胞増殖アッセイにおいてY100B変異体を含むmAbdAbのヒトIL-13を中和能力を示すグラフ

【図3】BPC2222のSECトレース

【図4】BPC2223のSECトレース

【図5】BPC2230のSECトレース

【図6】BPC2231のSECトレース

【図7】BPC1085のSECトレース

【図8】BPC1086のSECトレース

【図9】BPC1087のSECトレース

【図10】ELISAにより決定した、精製されたmAbdAb (BPC1085、BPC1086およびBPC1087)のヒトIL-4への結合を示すグラフ。IL-4対照mAbは「パスコリズマブ」と表示する。

【図11】TF-1細胞バイオアッセイにおいて、ヒトIL-4に対し精製されたmAbdAb (BPC1085、BPC1086およびBPC1087)によるヒトIL-4中和を示すグラフ。IL-4対照mAbは「パスコリズマブ」と表示する。

【図12】TF-1細胞バイオアッセイにおいて、ヒトIL-13に対し精製されたmAbdAb (BPC1085、BPC1086およびBPC1087)によるヒトIL-13中和を示すグラフ。IL-4対照mAbは「パスコリズマブ」と表示する。

【図13】BPC3214のSECプロファイル。

【図14】BPC3215のSECプロファイル。

【図15】ELISAにより決定した、精製されたmAbdAb BPC3214、BPC3215、BPC1085および対照mAb A1Y100BVAL1および抗IL-4 mAbのヒトIL-13への結合を示すグラフ。IL-4対照mAbは「パスコリズマブ」と表示する。

【図16】ELISAにより決定した、精製されたmAbdAb BPC3214、BPC3215、BPC1085および対照mAb A1Y100BVAL1および抗IL-4 mAbのヒトIL-4への結合を示すグラフ。IL-4対照mAbは「パスコリズマブ」と表示する。

【図17】ELISAにより決定した、一過性発現したmAbdAbの組換え大腸菌発現ヒトIL-4への結合を示すグラフ。IL-4対照mAbは「パスコリズマブ」と表示する。

【発明を実施するための形態】

10

20

30

40

50

【0050】

一実施形態では、本発明の抗原結合タンパク質は、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8および配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14および配列番号15、配列番号16、配列番号17および配列番号18からなる一覧から選択されるCDRH3ならびに適切なCDRH1およびCDRH2を含む重鎖可変領域を含み、適切なCDRL1、CDRL2およびCDRL3を含む軽鎖可変領域と対をなして、ヒトIL-13と結合する抗原結合Fv単位を形成する。一実施形態では、本発明の抗原結合タンパク質は、ヒトIL-13活性を中和する。

【0051】

この実施形態の一態様では、配列番号1もしくは配列番号60、もしくは配列番号61に説明されるCDRH1ならびに配列番号2に説明されるCDRH2も重鎖可変領域に存在する。この実施形態のさらなる態様では、配列番号19に説明されるCDRHL1、配列番号20に説明されるCDRL2および配列番号21に説明されるCDRL3も軽鎖可変領域に存在する。

【0052】

別の態様では、抗原結合タンパク質は、Biacoreにより10nM以下、より特に2nM以下、例えば約0.8nM～2nM、1nM以下、または100pM以下、例えば約20pM～約100pMまたは約20pM～約80pM、または約20pM～約60pMと測定された高親和性でヒトIL-13と結合する。1つかかる実施形態では、これは例えば実施例3に説明するように、バイオセンサーチップ上に捕捉された抗原結合タンパク質を用いてBiacoreにより測定される。

【0053】

本発明の重鎖可変領域はヒトIL-13と結合させる軽鎖可変領域と共に、従来の免疫グロブリン形態で（例えば、ヒトIgG、IgA、IgMなど）またはヒトIL-13との結合を可能にする他の任意の「抗体様」型式（例えば、単一鎖Fv、二重特異性抗体、Tandab（商標）など）において構成し得る（代替「抗体」型式の概要については、Holliger and Hudson, Nature Biotechnology, 2005, Vol 23, No. 9, 1126-1136を参照されたい）。

【0054】

本発明の抗原結合タンパク質は、配列番号58および配列番号59に記載の可変領域を有するマウス抗体、または非マウスのその等価物（ラット、ヒト、キメラまたはそのヒト化変異体など）に由来し、例えば配列番号22および配列番号24に記載の重鎖および軽鎖を有するヒト化抗体に由来する。

【0055】

本発明の一態様では、ヒトIL-13と結合し、CDRH3 S I Y D D Y H Y D D Y Y A M D Y（配列番号3）の変異体を含み、CDRH3が1つもしくは複数の以下の位置（Kabat番号付けを使用）で以下に説明する代替アミノ酸に置換されている抗原結合タンパク質（例えば抗体）を提供する：

- a) 1位のS95は、トリプトファン(W)と置換されている
- b) 2位のI96は、バリン(V)と置換されている
- c) 3位のY97は、フェニルアラニン(F)と置換されている
- d) 4位のD98は、グルタミン(E)と置換されている
- e) 7位のH100Aは、アラニン(A)、グルタミン酸(E)、グルタミン(Q)、アルギニン(R)、セリン(S)、トレオニン(T)もしくはバリン(V)と置換されている、ならびに
- f) 8位のY100Bは、アラニン(A)、イソロイシン(I)、トリプトファン(W)もしくはバリン(V)と置換されている。

【0056】

10

20

30

40

50

本発明の別の態様では、ヒト I L - 13 と結合し、配列番号 3 に説明される C D R H 3 を含む抗原結合タンパク質（例えば抗体）を提供し、この C D R H 3 は、S 9 5 W、I 9 6 V、Y 9 7 F、D 9 8 E、H 1 0 0 A_A、H 1 0 0 A_E、H 1 0 0 A_Q、H 1 0 0 A_R、H 1 0 0 A_S、H 1 0 0 A_T、H 1 0 0 A_V、Y 1 0 0 B_A、Y 1 0 0 B_I、Y 1 0 0 B_W、および Y 1 0 0 B_V の置換を 1 つまたは複数含む。

【 0 0 5 7 】

一態様では、本発明の抗原結合タンパク質（例えば本発明の抗体）は、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8 および配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11、配列番号 12、配列番号 13、配列番号 14 および配列番号 15、配列番号 16、配列番号 17 および配列番号 18 に説明されるものから選択される C D R H 3 配列を含む。かかる抗原結合タンパク質はさらに以下の C D R 配列

C D R H 1 : 配列番号 1、6 0 および 6 1 から選択される、

C D R H 2 : 配列番号 2、

C D R L 1 : 配列番号 1 9、

C D R L 2 : 配列番号 2 0、ならびに

C D R L 3 : 配列番号 2 1

を含み得る。

【 0 0 5 8 】

一実施形態では、抗原結合タンパク質は、以下の C D R :

C D R H 1 : 配列番号 1、

C D R H 2 : 配列番号 2、

C D R H 3 : 配列番号 1 8、

C D R L 1 : 配列番号 1 9、

C D R L 2 : 配列番号 2 0、および

C D R L 3 : 配列番号 2 1

を含む。

【 0 0 5 9 】

別の実施形態では、抗原結合タンパク質は、以下の C D R :

C D R H 1 : 配列番号 1、

C D R H 2 : 配列番号 2、

C D R H 3 : 配列番号 1 7、

C D R L 1 : 配列番号 1 9、

C D R L 2 : 配列番号 2 0、および

C D R L 3 : 配列番号 2 1

を含む。

【 0 0 6 0 】

別の実施形態では、抗原結合タンパク質は、以下の C D R :

C D R H 1 : 配列番号 1、

C D R H 2 : 配列番号 2、

C D R H 3 : 配列番号 1 6、

C D R L 1 : 配列番号 1 9、

C D R L 2 : 配列番号 2 0、および

C D R L 3 : 配列番号 2 1

を含む。

【 0 0 6 1 】

別の実施形態では、抗原結合タンパク質は、以下の C D R :

C D R H 1 : 配列番号 1、

C D R H 2 : 配列番号 2、

C D R H 3 : 配列番号 1 5、

C D R L 1 : 配列番号 1 9、

10

20

30

40

50

C D R L 2 : 配列番号 2 0 、および

C D R L 3 : 配列番号 2 1

を含む。

【 0 0 6 2 】

本明細書を通して、抗体配列中のアミノ酸残基は、Kabatスキームに従い番号付けされる。同様に、「CDR」、「CDRL1」、「CDRL2」、「CDRL3」、「CDRH1」、「CDRH2」、「CDRH3」(例えば配列番号60および61に説明されるCDRH3)という用語は、別に示されない限り、Kabat et al; "Sequences of proteins of Immunological Interest" NIH, 1987に説明されるようにKabat番号付け系に従う。

10

【 0 0 6 3 】

本発明の別の態様では、配列番号26、配列番号28、配列番号30、配列番号32、配列番号34、配列番号36、配列番号38、配列番号40、配列番号42、配列番号44、配列番号46、配列番号48、配列番号50、配列番号52、配列番号54、配列番号88、配列番号89、配列番号90および配列番号91から選択される配列を有する重鎖；ならびに配列番号24の軽鎖を含む抗原結合タンパク質(ヒト化抗体またはその抗原結合断片など)を提供する。

【 0 0 6 4 】

本発明は、配列番号26、配列番号28、配列番号30、配列番号32、配列番号34、配列番号36、配列番号38、配列番号40、配列番号42、配列番号44、配列番号46、配列番号48、配列番号50、配列番号52、配列番号54、配列番号88、配列番号89、配列番号90から選択される重鎖を含む抗原結合タンパク質(ヒト化抗体またはその抗原結合断片など)を提供する。

20

【 0 0 6 5 】

本発明は、配列番号108、配列番号110、配列番号112および配列番号114から選択される軽鎖を含む抗原結合タンパク質(ヒト化抗体またはその抗原結合断片など)も提供する。

【 0 0 6 6 】

本発明はさらに、配列番号26、配列番号28、配列番号30、配列番号32、配列番号34、配列番号36、配列番号38、配列番号40、配列番号42、配列番号44、配列番号46、配列番号48、配列番号50、配列番号52、配列番号54、配列番号88、配列番号89、配列番号90および配列番号91から選択される配列を有する重鎖；ならびに配列番号108、配列番号110、配列番号112および配列番号114の軽鎖を含む抗原結合タンパク質(ヒト化抗体またはその抗原結合断片など)を提供する。

30

【 0 0 6 7 】

一実施形態では、本発明の抗原結合タンパク質は、配列番号26、配列番号28、配列番号30、配列番号32、配列番号34、配列番号36、配列番号38、配列番号40、配列番号42、配列番号44、配列番号46、配列番号48、配列番号50、配列番号52、配列番号54、配列番号88、配列番号89、配列番号90および配列番号91から選択される重鎖、ならびに配列番号24、配列番号108、配列番号110、配列番号112および配列番号114から選択される軽鎖を含む。

40

【 0 0 6 8 】

一実施形態では、本発明の抗原結合タンパク質は、配列番号48、配列番号50、配列番号52および配列番号54から選択される重鎖；ならびに配列番号24、配列番号108、配列番号110、配列番号112および配列番号114から選択される軽鎖を含み、例えば抗原結合タンパク質は配列番号48の重鎖および配列番号24の軽鎖、または配列番号50の重鎖および配列番号24の軽鎖、または配列番号52の重鎖および配列番号24の軽鎖、または配列番号54の重鎖および配列番号24の軽鎖、または配列番号88の重鎖および配列番号24の軽鎖または配列番号89の重鎖および配列番号24の軽鎖、または配列番号90の重鎖および配列番号24の軽鎖、または配列番号91の重鎖および配

50

列番号 2 4 の軽鎖、または配列番号 4 8 の重鎖および配列番号 1 0 8 の軽鎖、または配列番号 5 0 の重鎖および配列番号 1 0 8 の軽鎖、または配列番号 5 2 の重鎖および配列番号 1 0 8 の軽鎖、または配列番号 5 4 の重鎖および配列番号 1 0 8 の軽鎖、または配列番号 8 8 の重鎖および配列番号 1 0 8 の軽鎖または配列番号 8 9 の重鎖および配列番号 1 0 8 の軽鎖、または配列番号 9 0 の重鎖および配列番号 1 0 8 の軽鎖、または配列番号 9 1 の重鎖および配列番号 1 0 8 の軽鎖、または配列番号 4 8 の重鎖および配列番号 1 1 0 の軽鎖、または配列番号 5 0 の重鎖および配列番号 1 1 0 の軽鎖、または配列番号 5 2 の重鎖および配列番号 1 1 0 の軽鎖、または配列番号 5 4 の重鎖および配列番号 1 1 0 の軽鎖、または配列番号 8 8 の重鎖および配列番号 1 1 0 の軽鎖または配列番号 8 9 の重鎖および配列番号 1 1 0 の軽鎖、または配列番号 9 0 の重鎖および配列番号 1 1 0 の軽鎖、または配列番号 9 1 の重鎖および配列番号 1 1 0 の軽鎖を含む。

【 0 0 6 9 】

1 つのかかる実施形態では、本発明の抗原結合タンパク質は、配列番号 4 8 、配列番号 5 0 、配列番号 5 2 および配列番号 5 4 から選択される重鎖；ならびに配列番号 1 0 8 および配列番号 1 1 0 から選択される軽鎖（例えば配列番号 4 8 の重鎖および配列番号 1 0 8 の軽鎖を含む抗原結合タンパク質、または配列番号 4 8 の重鎖および配列番号 1 1 0 の軽鎖を含む抗原結合タンパク質、または配列番号 5 0 の重鎖および配列番号 1 0 8 の軽鎖を含む抗原結合タンパク質、または配列番号 5 0 の重鎖および配列番号 1 1 0 の軽鎖を含む抗原結合タンパク質、または配列番号 5 2 の重鎖および配列番号 1 0 8 の軽鎖を含む抗原結合タンパク質、または配列番号 5 2 の重鎖および配列番号 1 1 0 の軽鎖を含む抗原結合タンパク質、または配列番号 5 4 の重鎖および配列番号 1 0 8 の軽鎖を含む抗原結合タンパク質、または配列番号 5 4 の重鎖および配列番号 1 1 0 の軽鎖を含む抗原結合タンパク質）を含む。

【 0 0 7 0 】

本発明の I L - 1 3 抗体は I L - 4 および / もしくは I L - 5 アンタゴニスト、例えば I L - 4 抗体もしくはエピトープ結合ドメイン、ならびに / または I L - 5 抗体もしくはエピトープ結合ドメインとの組み合わせであり得る。これらは、同時に投与する、すなわち同時投与するか、または互いに 2 4 時間以内（例えば互いに 2 0 時間以内、または 1 5 時間以内または 1 2 時間以内、または 1 0 時間以内、または 8 時間以内、または 6 時間以内、または 4 時間以内、または 2 時間以内、または 1 時間以内、または 3 0 分以内）に投与する分離する分子の混合物として投与し得る。

【 0 0 7 1 】

さらなる実施形態では、アンタゴニストは、2 つ以上の抗原と結合できる 1 分子として存在し、例えば本発明は、I L - 1 3 と結合でき、I L - 4 へも結合できるまたはI L - 5 へも結合できる、またはI L - 4 とI L - 5 へも結合できる本発明の I L - 1 3 抗体を含む抗原結合タンパク質を提供する。

【 0 0 7 2 】

一実施形態では、本発明の抗原結合タンパク質は、本発明の少なくとも C D R H 3 、ならびに任意選択的に 1 つもしくは複数の C D R H 1 、 C D R H 2 、 C D R L 1 、 C D R L 2 、および C D R L 3 を含み、I L - 1 3 と結合でき、1 つもしくは複数の I L - 4 もしくは I L - 5 へも結合できる多特異的な抗体であり得る。1 つのかかる実施形態では、C D R H 3 、すなわち本明細書において定義される抗原結合タンパク質を含み、I L - 4 、またはI L - 5 と結合できる抗原結合部位をさらに含む多特異的な抗体を提供する。

【 0 0 7 3 】

本発明の抗原結合タンパク質の 1 例は、I L - 4 もしくは I L - 5 に特異性の 1 つもしくは複数のエピトープ結合ドメインと結合している、本明細書において定義される C D R H 1 、 C D R H 2 、 C D R H 3 、 C D R L 1 、 C D R L 2 、および C D R L 3 を含む I L - 1 3 に特異的な抗体、例えば I L - 1 3 と I L - 4 もしくは I L - 1 3 と I L - 5 と結合できる二重特異性抗原結合タンパク質、または I L - 1 3 、 I L - 4 および I L - 5 と結合できる三重特異性抗原結合タンパク質である。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 4 】

本明細書に記載の任意の抗原結合タンパク質は、例えば、実施例8に記載したものなどの適切なアッセイを用いて化学量論分析により決定されるように2つ以上の抗原に同時に結合可能であり得ることが理解されるであろう。

【 0 0 7 5 】

本発明は、1つまたは複数のエピトープ結合ドメインと結合している本発明のIL-13抗体を含む抗原結合タンパク質、例えばIL-4と結合できるエピトープ結合ドメインと結合している本発明のIL-13抗体を含む抗原結合タンパク質、またはIL-5と結合できるエピトープ結合ドメインと結合している本発明のIL-13抗体を含む抗原結合タンパク質、またはIL-4と結合できる第1のエピトープ結合ドメインおよびIL-5と結合できる第2のエピトープ結合ドメインと結合している本発明のIL-13抗体を含む抗原結合タンパク質も提供する。

10

〔 0 0 7 6 〕

エピトープ結合ドメインは、IL-13抗体重鎖のC末端もしくはN末端またはIL-13抗体軽鎖のC末端もしくはN末端と結合し得る。

〔 0 0 7 7 〕

本発明の抗体はリンカーを用いることによりエピトープ結合ドメインと結合し得る。適切なリンカーの例としては、1個のアミノ酸～150個のアミノ酸の長さ、または1個のアミノ酸～140個のアミノ酸、例えば、1個のアミノ酸～130個のアミノ酸、または1～120個のアミノ酸、または1～80個のアミノ酸、または1～50個のアミノ酸、または1～20個のアミノ酸、または1～10個のアミノ酸、または5～18個のアミノ酸であり得るアミノ酸配列が挙げられる。かかる配列はそれら自体の三次構造を有し得る、例えば、本発明のリンカーは单一可変ドメインを含み得る。リンカーのサイズは一実施形態では、单一可変ドメインと等価物である。適切なリンカーのサイズは、1～20オングストローム、例えば15オングストローム未満、または10オングストローム未満、または5オングストローム未満であり得る。

20

[0 0 7 8]

本発明の一実施形態では、少なくとも1つのエピトープ結合ドメインは、1～150個のアミノ酸、例えば1～20個のアミノ酸、例えば1～10個のアミノ酸を含むリンカーリンクでIL-13抗体と直接結合している。

20

〔 0 0 7 9 〕

かかるリンカーは、配列番号 8 2 ~ 8 7、9 2 ~ 9 3 に説明されるものの任意の 1 つまたはかかるリンカーの複数から選択され得る。

[0 0 8 0]

本発明の抗原結合タンパク質において使用するリンカーは、単独または他のリンカーに加えて、1つまたは複数のG S 残基セット、例えば「G S T V A A P S」(配列番号92)または「T V A A P S G S」(配列番号87)または「G S T V A A P S G S」(配列番号93)を含み得る。一実施形態では、リンカーは、配列番号83を含む。

〔 0 0 8 1 〕

一実施形態では、エピトープ結合ドメインはリンカー「(P A S)_n(G S)_m」によりIL-13抗体と結合している。別の実施形態では、エピトープ結合ドメインはリンカー「(G G G G S)_n(G S)_m」によりIL-13抗体と結合している。別の実施形態では、エピトープ結合ドメインはリンカー「(T V A A P S)_n(G S)_m」によりIL-13抗体と結合している。別の実施形態では、エピトープ結合ドメインはリンカー「(G S)_m(T V A A P S G S)_n」によりIL-13抗体と結合している。別の実施形態では、エピトープ結合ドメインはリンカー「(P A V P P P)_n(G S)_m」によりIL-13抗体と結合している。別の実施形態では、エピトープ結合ドメインはリンカー「(T V S D V P)_n(G S)_m」によりIL-13抗体と結合している。別の実施形態では、エピトープ結合ドメインはリンカー「(T G L D S P)_n(G S)_m」によりIL-13抗体と結合している。かかる実施形態のすべてにおいて、n=1~10、およびm=0

40

50

~ 4 である。

【0082】

かかるリンカーの例としては、 $(P A S)_n (G S)_m$ (式中 $n = 1$ および $m = 1$)、 $(P A S)_n (G S)_m$ (式中 $n = 2$ および $m = 1$)、 $(P A S)_n (G S)_m$ (式中 $n = 3$ および $m = 1$)、 $(P A S)_n (G S)_m$ (式中 $n = 4$ および $m = 1$)、 $(P A S)_n (G S)_m$ (式中 $n = 2$ および $m = 0$)、 $(P A S)_n (G S)_m$ (式中 $n = 3$ および $m = 0$)、 $(P A S)_n (G S)_m$ (式中 $n = 4$ および $m = 0$) が挙げられる。

【0083】

かかるリンカーの例としては、 $(G G G G S)_n (G S)_m$ (式中 $n = 1$ および $m = 1$)、 $(G G G G S)_n (G S)_m$ (式中 $n = 2$ および $m = 1$)、 $(G G G G S)_n (G S)_m$ (式中 $n = 3$ および $m = 1$)、 $(G G G G S)_n (G S)_m$ (式中 $n = 4$ および $m = 1$)、 $(G G G G S)_n (G S)_m$ (式中 $n = 2$ および $m = 0$)、 $(G G G G S)_n (G S)_m$ (式中 $n = 3$ および $m = 0$)、 $(G G G G S)_n (G S)_m$ (式中 $n = 4$ および $m = 0$) が挙げられる。
10

【0084】

かかるリンカーの例としては、 $(T V A A P S)_n (G S)_m$ (式中 $n = 1$ および $m = 1$) (配列番号 87)、 $(T V A A P S)_n (G S)_m$ (式中 $n = 2$ および $m = 1$) (配列番号 145)、 $(T V A A P S)_n (G S)_m$ (式中 $n = 3$ および $m = 1$) (配列番号 146)、 $(T V A A P S)_n (G S)_m$ (式中 $n = 4$ および $m = 1$)、 $(T V A A P S)_n (G S)_m$ (式中 $n = 2$ および $m = 0$)、 $(T V A A P S)_n (G S)_m$ (式中 $n = 3$ および $m = 0$)、 $(T V A A P S)_n (G S)_m$ (式中 $n = 4$ および $m = 0$) が挙げられる。
20

【0085】

かかるリンカーの例としては、 $(G S)_m (T V A A P S G S)_n$ (式中 $n = 1$ および $m = 1$) (配列番号 139)、 $(G S)_m (T V A A P S G S)_n$ (式中 $n = 2$ および $m = 1$) (配列番号 140)、 $(G S)_m (T V A A P S G S)_n$ (式中 $n = 3$ および $m = 1$) (配列番号 141)、または $(G S)_m (T V A A P S G S)_n$ (式中 $n = 4$ および $m = 1$) (配列番号 142)、 $(G S)_m (T V A A P S G S)_n$ (式中 $n = 5$ および $m = 1$) (配列番号 143)、 $(G S)_m (T V A A P S G S)_n$ (式中 $n = 6$ および $m = 1$) (配列番号 144)、 $(G S)_m (T V A A P S G S)_n$ (式中 $n = 1$ および $m = 0$) (配列番号 87)、 $(G S)_m (T V A A P S G S)_n$ (式中 $n = 2$ および $m = 10$)、 $(G S)_m (T V A A P S G S)_n$ (式中 $n = 3$ および $m = 0$)、または $(G S)_m (T V A A P S G S)_n$ (式中 $n = 0$) が挙げられる。
30

【0086】

かかるリンカーの例としては、 $(P A V P P P)_n (G S)_m$ (式中 $n = 1$ および $m = 1$)、 $(P A V P P P)_n (G S)_m$ (式中 $n = 2$ および $m = 1$) (配列番号 65)、 $(P A V P P P)_n (G S)_m$ (式中 $n = 3$ および $m = 1$)、 $(P A V P P P)_n (G S)_m$ (式中 $n = 4$ および $m = 1$)、 $(P A V P P P)_n (G S)_m$ (式中 $n = 2$ および $m = 0$)、 $(P A V P P P)_n (G S)_m$ (式中 $n = 3$ および $m = 0$)、 $(P A V P P P)_n (G S)_m$ (式中 $n = 4$ および $m = 0$) が挙げられる。

【0087】

かかるリンカーの例としては、 $(T V S D V P)_n (G S)_m$ (式中 $n = 1$ および $m = 1$) (配列番号 67)、 $(T V S D V P)_n (G S)_m$ (式中 $n = 2$ および $m = 1$)、 $(T V S D V P)_n (G S)_m$ (式中 $n = 3$ および $m = 1$)、 $(T V S D V P)_n (G S)_m$ (式中 $n = 4$ および $m = 1$)、 $(T V S D V P)_n (G S)_m$ (式中 $n = 2$ および $m = 0$)、 $(T V S D V P)_n (G S)_m$ (式中 $n = 3$ および $m = 0$)、 $(T V S D V P)_n (G S)_m$ (式中 $n = 4$ および $m = 0$) が挙げられる。
40

【0088】

かかるリンカーの例としては、 $(T G L D S P)_n (G S)_m$ (式中 $n = 1$ および $m = 1$)、 $(T G L D S P)_n (G S)_m$ (式中 $n = 2$ および $m = 1$)、 $(T G L D S P)_n (G S)_m$ (式中 $n = 3$ および $m = 1$)、 $(T G L D S P)_n (G S)_m$ (式中 $n = 4$ お
50

より $m = 1$ ）、 $(T G L D S P)_n (G S)_m$ （式中 $n = 2$ および $m = 0$ ）、 $(T G L D S P)_n (G S)_m$ （式中 $n = 3$ および $m = 0$ ）、 $(T G L D S P)_n (G S)_m$ 式中 $n = 4$ および $m = 0$ が挙げられる。

【0089】

別の実施形態では、エピトープ結合ドメインとIL-13抗体の間にリンカーはない。別の実施形態では、エピトープ結合ドメインはリンカー「TVAAPS」（配列番号83）によりIL-13抗体と結合している。別の実施形態では、エピトープ結合ドメインはリンカー「TVAAAPSGS」（配列番号87）によりIL-13抗体と結合している。別の実施形態では、エピトープ結合ドメインはリンカー「GS」によりIL-13抗体と結合している。別の実施形態では、エピトープ結合ドメインはリンカー「ASTKGPT」（配列番号84）によりIL-13抗体と結合している。
10

【0090】

本発明において使用するエピトープ結合ドメインは、異なるV領域またはVドメインとは独立して抗原またはエピトープと特異的結合するドメインであり、これはドメイン抗体であってもよいし、天然リガンド以外のリガンドへの結合を達成するためにタンパク質工学にかけられた非免疫グロブリンドメイン、例えばCTL4(Evibody)；リポカリン；プロテインA派生分子（プロテインAのZドメイン(Affibody, SpA)、Aドメイン(Avimer/Maxibody)など）；熱ショックタンパク質(GroELおよびGroESなど)；トランスフェリン(trans-body)；アンキリン反復タンパク質(DARPin)；ペプチドアプタマー；C型レクチンドメイン(Tetranection)；ヒトクリスタリンおよびヒトユビキチン(affilin)；PDZドメイン；ヒトプロテアーゼ阻害剤のサソリ毒クニッツ型ドメイン；ならびにフィプロネクチン(adnectin)からなる群から選択される非免疫グロブリン足場の誘導体であるドメインであってもよい。一実施形態では、これはドメイン抗体または他の適切なドメイン(CTL4、リポカリン、SpA、Affibody、avimer、GroEL、トランスフェリン、GroESおよびフィプロネクチンからなる群から選択されるドメインなど)であり得る。一実施形態では、これは免疫グロブリン单一可変ドメイン、Affibody、アンキリン反復タンパク質(DARPin)およびadnectinから選択し得る。別の実施形態では、これはAffibody、アンキリン反復タンパク質(DARPin)およびadnectinから選択し得る。別の実施形態では、これはドメイン抗体、例えばヒト、ラクダ(ナノボディ)、またはサメ(NARV)ドメイン抗体から選択されるドメイン抗体であり得る。
20

【0091】

かかる抗原結合タンパク質の例としては、重鎖のC末端もしくはN末端またはC末端と結合するIL-4アンタゴニストであるエピトープ結合ドメインを有する本発明のIL-13抗体が挙げられる。例としては、配列番号26、配列番号28、配列番号30、配列番号32、配列番号34、配列番号36、配列番号38、配列番号40、配列番号42、配列番号44、配列番号46、配列番号48、配列番号50、配列番号52、配列番号54、配列番号98、配列番号100、配列番号102、配列番号104、配列番号106または配列番号117～138に説明される重鎖配列、ならびに配列番号24、配列番号108、配列番号110、配列番号112もしくは配列番号114に説明される軽鎖配列を含む抗原結合タンパク質が挙げられ、重鎖および軽鎖の片方または両方はさらにIL-4と拮抗できる1つまたは複数のエピトープ結合ドメイン、例えばIL-4と結合できる単一可変ドメインを含む。かかるエピトープ結合ドメインは、配列番号78～81および94に説明されるものから選択できる。
40

【0092】

一実施形態では、本発明の抗原結合構築物は、配列番号62の重鎖配列および配列番号24の軽鎖配列、または配列番号64の重鎖配列および配列番号24の軽鎖配列、または配列番号66の重鎖配列および配列番号24の軽鎖配列、または配列番号68の重鎖配列および配列番号24の軽鎖配列、または配列番号70の重鎖配列および配列番号24の軽鎖配列。
50

鎖配列、または配列番号 7 2 の重鎖配列および配列番号 2 4 の軽鎖配列、または配列番号 7 4 の重鎖配列および配列番号 2 4 の軽鎖配列、または配列番号 7 6 の重鎖配列および配列番号 2 4 の軽鎖配列を含む。

【 0 0 9 3 】

一実施形態では、本発明の抗原結合構築物は、配列番号 9 4 の重鎖配列および配列番号 2 4 の軽鎖配列、または配列番号 9 6 の重鎖配列および配列番号 2 4 の軽鎖配列、または配列番号 9 8 の重鎖配列および配列番号 2 4 の軽鎖配列、または配列番号 1 0 0 の重鎖配列および配列番号 2 4 の軽鎖配列、または配列番号 1 0 2 の重鎖配列および配列番号 2 4 の軽鎖配列、または配列番号 1 0 4 の重鎖配列および配列番号 2 4 の軽鎖配列、または配列番号 1 0 6 の重鎖配列および配列番号 2 4 の軽鎖配列を含む。 10

【 0 0 9 4 】

一実施形態では、本発明の抗原結合構築物は、配列番号 6 2 の重鎖配列および配列番号 1 0 8 の軽鎖配列、または配列番号 6 4 の重鎖配列および配列番号 1 0 8 の軽鎖配列、または配列番号 6 6 の重鎖配列および配列番号 1 0 8 の軽鎖配列、または配列番号 6 8 の重鎖配列および配列番号 1 0 8 の軽鎖配列、または配列番号 7 0 の重鎖配列および配列番号 1 0 8 の軽鎖配列、または配列番号 7 2 の重鎖配列および配列番号 1 0 8 の軽鎖配列、または配列番号 7 4 の重鎖配列および配列番号 1 0 8 の軽鎖配列、または配列番号 7 6 の重鎖配列および配列番号 1 0 8 の軽鎖配列、または配列番号 6 2 の重鎖配列および配列番号 1 1 0 の軽鎖配列、または配列番号 6 4 の重鎖配列および配列番号 1 1 0 の軽鎖配列、または配列番号 6 6 の重鎖配列および配列番号 1 1 0 の軽鎖配列、または配列番号 6 8 の重鎖配列および配列番号 1 1 0 の軽鎖配列、または配列番号 7 0 の重鎖配列および配列番号 1 1 0 の軽鎖配列、または配列番号 7 2 の重鎖配列および配列番号 1 1 0 の軽鎖配列、または配列番号 7 4 の重鎖配列および配列番号 1 1 0 の軽鎖配列、または配列番号 7 6 の重鎖配列および配列番号 1 1 0 の軽鎖配列を含む。 20

【 0 0 9 5 】

一実施形態では、本発明の抗原結合構築物は、配列番号 9 6 の重鎖配列および配列番号 1 0 8 の軽鎖配列、または配列番号 9 8 の重鎖配列および配列番号 1 0 8 の軽鎖配列、または配列番号 1 0 0 の重鎖配列および配列番号 1 0 8 の軽鎖配列、または配列番号 1 0 2 の重鎖配列および配列番号 1 0 8 の軽鎖配列、または配列番号 1 0 4 の重鎖配列および配列番号 1 0 8 の軽鎖配列、または配列番号 1 0 6 の重鎖配列および配列番号 1 0 8 の軽鎖配列、または配列番号 9 6 の重鎖配列および配列番号 1 1 0 の軽鎖配列、または配列番号 9 8 の重鎖配列および配列番号 1 1 0 の軽鎖配列、または配列番号 1 0 0 の重鎖配列および配列番号 1 1 0 の軽鎖配列、または配列番号 1 0 2 の重鎖配列および配列番号 1 1 0 の軽鎖配列、または配列番号 1 0 4 の重鎖配列および配列番号 1 1 0 の軽鎖配列、または配列番号 1 0 6 の重鎖配列および配列番号 1 1 0 の軽鎖配列を含む。 30

【 0 0 9 6 】

一実施形態では、IL-13抗体の重鎖は、配列番号 4 8 、配列番号 5 0 、配列番号 5 2 および配列番号 5 4 に説明されるものから選択される。別の実施形態では、重鎖は配列番号 8 8 ~ 9 1 、配列番号 9 6 ~ 1 0 6 、および配列番号 1 1 7 ~ 1 3 8 に説明されるものから選択される。1つのかかる実施形態では、重鎖は配列番号 9 6 、配列番号 9 8 、配列番号 1 0 0 、配列番号 1 0 2 、配列番号 1 0 4 および配列番号 1 0 6 から選択される。 40

【 0 0 9 7 】

一実施形態では、抗原結合タンパク質は、IL-5アンタゴニストであるエピトープ結合ドメインと結合した抗IL-13抗体を含み、この抗IL-13抗体は配列番号 3 ~ 1 8 、例えば配列番号 1 5 ~ 1 8 に説明されるものおよび配列番号 2 4 の軽鎖配列から選択されるCDRH3を含む。

【 0 0 9 8 】

例としては、配列番号 2 6 、 2 8 、 3 0 、 3 2 、 3 4 、 3 6 、 3 8 、 4 0 、 4 2 、 4 4 、 4 6 、 4 8 、 5 0 、 5 2 もしくは 5 4 に説明される重鎖配列ならびに配列番号 2 4 に説明される軽鎖配列を含み、重鎖および軽鎖の片方または両方がさらにIL-5と拮抗でき 50

る 1 つまたは複数のエピトープ結合ドメイン、例えば I L - 5 と結合できる免疫グロブリン単一可変ドメインを含む抗原結合タンパク質が挙げられる。

【 0 0 9 9 】

さらなる実施形態では、抗原結合タンパク質は、配列番号 2 6、 2 8、 3 0、 3 2、 3 4、 3 6、 3 8、 4 0、 4 2、 4 4、 4 6、 4 8、 5 0、 5 2 もしくは 5 4 に説明される重鎖配列ならびに配列番号 2 4 に説明される軽鎖配列を含み、この重鎖および軽鎖の片方または両方はさらに I L - 4 と拮抗できる 1 つまたは複数のエピトープ結合ドメイン（例えば I L - 4 と結合できる免疫グロブリン単一可変ドメイン）、および I L - 5 と拮抗できる 1 つまたは複数のエピトープ結合ドメイン（例えば I L - 5 と結合できる免疫グロブリン単一可変ドメイン）を含む。

10

【 0 1 0 0 】

一実施形態では、本発明の抗原結合タンパク質は、ヒト血清アルブミンと結合できるエピトープ結合ドメインを少なくとも 1 つ含む。

【 0 1 0 1 】

一実施形態では、少なくとも 3 つの抗原結合部位がある、例えば 4、または 5 または 6 または 8 または 1 0 個の抗原結合部位があり、抗原結合タンパク質は少なくとも 3 または 4 または 5 または 6 または 8 または 1 0 個の抗原と結合できる、例えば抗原結合タンパク質は、3 または 4 または 5 または 6 または 8 または 1 0 個の抗原と同時に結合できる。

【 0 1 0 2 】

一実施形態では、第 1 のエピトープ結合ドメインはタンパク質足場と結合しており、第 2 のエピトープ結合ドメインは第 1 のエピトープ結合ドメインと結合している。例えばタンパク質足場が I g G 足場である場合、第 1 のエピトープ結合ドメインは I g G 足場の重鎖の C 末端と結合していてもよく、そのエピトープ結合ドメインはその C 末端で第 2 のエピトープ結合ドメインと結合でき、または例えば第 1 のエピトープ結合ドメインは I g G 足場の軽鎖の C 末端と結合していてもよく、第 1 のエピトープ結合ドメインはさらにその C 末端で第 2 のエピトープ結合ドメインと結合していてもよいし、または例えば第 1 のエピトープ結合ドメインは I g G 足場の軽鎖の N 末端と結合していてもよく、第 1 のエピトープ結合ドメインはさらにその N 末端で第 2 のエピトープ結合ドメインと結合していてもよいし、または例えば第 1 のエピトープ結合ドメインは、I g G 足場の重鎖の N 末端と結合していてもよく、第 1 のエピトープ結合ドメインはさらにその N 末端で第 2 のエピトープ結合ドメインと結合していてもよい。

20

【 0 1 0 3 】

エピトープ結合ドメインがドメイン抗体である場合、一部のドメイン抗体は足場内の特定の位置に適合し得る。

【 0 1 0 4 】

本発明において使用する免疫グロブリン単一可変ドメインは、I L - 1 3 m A b の重鎖および / または軽鎖の C 末端と結合できる。加えて一部の免疫グロブリン単一可変ドメインは、従来の抗体の重鎖および軽鎖の両 C 末端と結合できる。

【 0 1 0 5 】

免疫グロブリン単一可変ドメインの N 末端が抗体定常ドメイン (C H 3 または C L のいずれか) に融合している構築物において、ペプチドリンカーは免疫グロブリン単一可変ドメインが抗原と結合するのを補助し得る。実際、d A b の N 末端は、抗原結合活性に関与する C D R に近接して位置する。したがって短いペプチドリンカーは、エピトープ結合ドメインと抗体の定常ドメイン間のスペーサーとして働き、これは d A b C D R がより容易に抗原に達することを可能にし得るため、高親和性で結合し得る。

40

【 0 1 0 6 】

免疫グロブリン単一可変ドメインが I g G と結合する環境は、それらがどの抗体鎖へ融合しているかによって異なる：

抗体軽鎖の C 末端で融合している場合、各免疫グロブリン単一可変ドメインは、抗体ヒンジおよび F c 部分に近接して位置することが予期される。かかる免疫グロブリン単一可

50

変ドメインは互いに遠く離れて位置している可能性が高い。従来の抗体では、F_ab断片間の角度および各F_ab断片とF_c部分間の角度は非常に著しく変わり得る。mAbdAbと、F_ab断片間の角度は著しく異なることはないであろうが、各F_ab断片とF_c部分間の角度にはいくらか制限が観察され得る。

【0107】

抗体重鎖のC末端で融合している場合、各免疫グロブリン单一可変ドメインは、F_c部分のC_H3ドメインに近接して位置することが予期される。これはF_c受容体（例えばF_cRI、II、III、FcRn）に対するF_c結合特性に影響を与えることは予期されない。なぜなら、これらの受容体はC_H2ドメイン（Fc RI、IIおよびIIIクラスの受容体について）またはC_H2ドメインとC_H3ドメイン間のヒンジ（例えばFc Rn受容体）と結合するためである。かかる抗原結合タンパク質はさらに、両免疫グロブリン单一可変ドメインが空間的に互いに近いことを特徴とし、適切なリンカーの供給によって柔軟性が得られる場合、これらの免疫グロブリン单一可変ドメインはホモ二量体種さえも形成し得るため、F_c部分の「ジッパー型」四次構造を増やして構築物の安定性を高め得ることが予期される。

【0108】

かかる構造に関する考察は、抗体にエピトープ結合ドメイン、例えば免疫グロブリン单一可変ドメインを結合させるために最も適した位置の選択に役立つことができる。

【0109】

抗原のサイズ、その局在性（血中または細胞表面上）、その四次構造（単量体または多量体）は変わり得る。従来の抗体は、ヒンジ領域の存在のためにアダプター構築物として機能するように当然設計され、F_ab断片の先端の2つの抗原結合部位の配向は広範囲に変わり得るため、抗原の分子特性およびその環境に適応し得る。一方、ヒンジ領域のない抗体と結合した免疫グロブリン单一可変ドメインは、直接的にも間接的にも構造的な柔軟性に欠け得る。

【0110】

溶液状態および免疫グロブリン单一可変ドメインへの結合形態の理解も役立つ。インビトロのヒトdAbは大部分が溶液中に単量体、ホモ二量体または多量体形態で存在し得るという証拠が増えている（Reiter et al. (1999) J Mol Biol 290 p 685-698；Ewert et al (2003) J Mol Biol 325, p 531-553, Jespers et al (2004) J Mol Biol 337 p 893-903；Jespers et al (2004) Nat Biotechnol 22 p 1161-1165；Martin et al (1997) Protein Eng. 10 p 607-614；Sepulvada et al (2003) J Mol Biol 333 p 355-365）。これは、免疫グロブリン軽鎖の二量体であるベンス-ジヨーンズタンパク質（Epp et al (1975) Biochemistry 14 p 4943-4952；Huan et al (1994) Biochemistry 33 p 14848-14857；Huang et al (1997) Mol immunol 34 p 1291-1301）およびアミロイド線維（James et al. (2007) J Mol Biol. 367: 603-8）などのIgドメインでインビボにおいて観察される多量体化事象を十分に暗示する。

【0111】

例えば、溶液中で二量体化する傾向があるdAbは、軽鎖C末端よりもF_c部分のC末端と結合させることができ本発明の抗原結合タンパク質との関連で所望され得る。なぜなら、F_cのC末端への結合はそれらのdAbの二量体化を可能にさせるためである。

【0112】

本発明の抗原結合タンパク質は、单一抗原に特異的な抗原結合部位を含んでいてもよいし、2つ以上の抗原もしくは单一抗原上の2つ以上のエピトープに特異的な抗原結合部位を有してもよく、またはそれぞれの抗原結合部位が同じもしくは異なる抗原上の異なる工

10

20

30

40

50

ピトープに特異的である抗原結合部位があつてもよい。

【0113】

本発明の抗原結合タンパク質は、天然抗体または機能的断片またはその等価物の構造内に構成し得る本発明の重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み得る。したがつて本発明の抗原結合タンパク質は、適切な軽鎖と対をなす場合、完全長抗体、(F_{ab'})₂断片、F_{ab}断片、またはその等価物(scfV、二量体、三量体、または四量体、Tanda bなど)内に形成された本発明のVH領域を含み得る。抗体は、IgG1、IgG2、IgG3、もしくはIgG4；またはIgM；IgA、IgEもしくはIgDまたはその修飾変異型であり得る。それに応じて抗体重鎖の定常ドメインを選択し得る。軽鎖定常ドメインは、定常ドメインであつても定常ドメインであつてもよい。さらに、抗原結合タンパク質は、すべてのクラスの修飾、例えばIgG二量体、Fc受容体と結合しなくなつたまたはC1q結合を媒介しなくなつたFc変異体を含み得る。抗原結合タンパク質は、抗原結合領域および非免疫グロブリン領域を含むWO86/01533号に記載されている種類のキメラ抗体でもあり得る。 10

【0114】

定常領域は、必要な任意の機能性に応じて選択される。IgG1は、補体結合を介して溶解能を示し得るおよび/またはADCC(抗体依存性細胞傷害)を媒介し得る。非細胞傷害性ブロック抗体が必要である場合、IgG4を使用できる。しかしながら、IgG4抗体は産生において不安定性を示し得るため、代替的に、一般にさらに安定したIgG1に修飾する。推奨される修飾は、欧州特許第0307434号に記載されている(例えば235位および237位の変異)。したがつて本発明は、本発明による抗原結合タンパク質(例えば抗体)の溶解または非溶解形態を提供する。 20

【0115】

ある形態では、本発明の抗体は本明細書に記載の任意の重鎖可変領域を有する完全長(例えばH2L2四量体)溶解または非溶解IgG1抗体である。さらなる態様では、本発明は、本明細書に記載の軽鎖および重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチドを提供する。

【0116】

本発明の一実施形態では、抗原結合部位はBiacore(商標)の測定に基づき少なくとも約1mMのKdで抗原と結合する、例えば少なくとも約10nM、少なくとも約1nM、少なくとも約500pM、少なくとも約200pM、少なくとも約100pM、または少なくとも約50pMのKdで各抗原と結合する。 30

【0117】

本発明の一実施形態では、抗原結合部位はBiacore(商標)の測定に基づき少なくとも約1mMのKdで抗原と結合する、例えば少なくとも約10nM、少なくとも約1nM、少なくとも約500pM、少なくとも約200pM、少なくとも約100pM、または少なくとも約50pMのKdで各抗原と結合する。

【0118】

一実施形態では、本発明は、Biacoreの測定に基づき、ヒトIL-13に対して抗IL-13抗体よりも少なくとも2倍高い親和性、または少なくとも4倍高い親和性、または少なくとも6倍高い親和性、または少なくとも8倍高い親和性、または少なくとも10倍高い親和性を有する、配列番号22に説明される重鎖配列および配列番号24に説明される軽鎖配列を含む抗原結合タンパク質を提供する。 40

【0119】

本明細書を通して使用される、本発明の抗原結合タンパク質に関する「中和」という用語およびその文法的変形は、本発明の抗原結合タンパク質の存在下においてIL-13の生体活性が、かかる抗原結合タンパク質の不在下のIL-13の活性よりも完全にまたは部分的に低下することを意味する。中和は、これらに限定されないが、1つまたは複数のリガンド結合をブロックし、リガンドによる受容体活性化を防止し、IL-13受容体をダウンレギュレートし、またはエフェクター機能に影響を与えたために起こり得る。中和 50

レベルはいくつかの方法において、例えば以下の実施例に説明されるアッセイ、例えばT F 1アッセイ（例えば実施例4に記載のように実行し得る）を用いて測定できる。このアッセイにおけるIL-13、IL-4またはこれら両サイトカインの中和は、中和する抗原結合タンパク質の存在下、T F 1細胞増殖の阻害を評価することによって測定する。

【0120】

例えば、中和する抗原結合タンパク質の存在下でIL-13とその受容体間の低減した結合を評価することによる他の中和の評価方法は当該分野において知られており、例えば、Biacoreアッセイなどが挙げられる。

【0121】

本発明の代替態様では、本明細書において例示した抗体、例えば実施例4に説明するように実行できるT F 1細胞増殖アッセイにおけるA1Y100BA1aL1、A1Y100B1eL1、A1Y100BTrpL1またはA1Y100BVa1L1の中性活性を保持する抗原結合タンパク質と少なくとも実質的に等しい中性活性を有する抗原結合タンパク質を提供する。

10

【0122】

抗原結合タンパク質（例えば本発明の抗体）は、本発明の抗原結合タンパク質コード配列を含む発現ベクターを用いた宿主細胞のトランスフェクションにより産生し得る。発現ベクターまたは組換えプラスミドは、宿主細胞における複製および発現ならびに／または宿主細胞からの分泌を制御できる従来の調節制御配列との操作可能に結合して抗原結合タンパク質に対するこれらのコード配列を配置することにより産生される。調節配列としては、プロモーター配列、例えば、CMVプロモーター、および他の既知の抗体に由来し得るシグナル配列が挙げられる。同様に、相補的な抗原結合タンパク質軽鎖または重鎖をコードするDNA配列を有する第2の発現ベクターを産生できる。ある実施形態では、この第2の発現ベクターは、各ポリペプチド鎖が機能的に発現することを可能な限り確実にするためにコード配列および選択マーカーが考慮される点を除き第1の発現ベクターと同一である。あるいは、抗原結合タンパク質の重鎖および軽鎖コード配列は単一ベクター上に存在し得る。選択された宿主細胞を第1ベクターと第2ベクターの両方を従来技術により共トランスフェクトして（または単一ベクターにより単にトランスフェクトして）、組換えまたは合成の軽鎖および重鎖の両方を含むトランスフェクトされた本発明の宿主細胞を作製する。次いでトランスフェクトされた細胞を従来技術により培養し、本発明の加工された抗原結合タンパク質を産生する。組換え重鎖および／または軽鎖の両結合を含む抗原結合タンパク質は、適切なアッセイ（ELISAまたはRIAなど）により培養からスクリーニングされる。他の抗原結合タンパク質を構築するために類似の従来技術を適用し得る。

20

【0123】

本発明の組成物の方法および構築において使用されるクローニング工程およびサブクローニング工程に適したベクターは、当業者によって選択され得る。例えば、クローニングベクターの従来のpUCシリーズを使用してよい。1つのベクターであるpUC19は、Amersham (Buckinghamshire, United Kingdom) またはPharmacia (Uppsala, Sweden)などの供給源から市販されている。さらに、容易に複製でき、豊富なクローニング部位および選択可能な遺伝子（例えば、抗生剤耐性）を有し、容易に操作される任意のベクターをクローニングに使用してよい。したがって、クローニングベクターの選択は、本発明における限定要素ではない。

30

【0124】

発現ベクターは、異種DNA配列の発現を増幅するのに適した遺伝子、例えば、哺乳動物ジヒドロ葉酸還元酵素遺伝子（DHFR）も特徴とし得る。他のベクター配列としては、ウシ成長ホルモン（BGH）由来などのポリAシグナル配列およびベータグロビンプロモーター配列（beta-globin）が挙げられる。本明細書において有用な発現ベクターは、当業者にとって周知の技術により合成され得る。

40

50

【0125】

かかるベクターの成分、例えばレプリコン、選択遺伝子、エンハンサー、プロモーター、シグナル配列などは、市販または天然の供給源から得てもよいし、選択された宿主において組換えDNA生成物の発現および/または分泌の対象における使用のための既知の手段によって合成してもよい。当該分野において知られている、哺乳動物、細菌、昆虫、酵母、および真菌の発現に適した他の多くの種類の発現ベクターもこの目的のために選択してよい。

【0126】

本発明は、本発明の抗原結合タンパク質のコード配列を含む組換えプラスミドを用いてトランスフェクトされた細胞系も包含する。これらのクローニングベクターのクローニングおよび他の操作に有用な宿主細胞も従来のものである。しかしながら、様々な大腸菌株由来の細胞を、クローニングベクターの複製および本発明の抗原結合タンパク質の構築における他の工程に使用してよい。

10

【0127】

本発明の抗原結合タンパク質の発現に適した宿主細胞または細胞系としては、NS0、Sp2/0、CHO(例えばDG44)、COS、HEK、線維芽細胞(例えば、3T3)、および骨髄腫細胞などの哺乳動物細胞が挙げられ、例えばCHOまたは骨髄腫細胞において発現し得る。分子がヒトグリコシル化パターンで修飾されることを可能にするようにヒト細胞を使用してよい。あるいは、他の真核細胞系を適用し得る。形質転換、培養、増幅、スクリーニングならびに生成物の産生および精製に適した哺乳動物宿主細胞の選択および方法は当該分野において知られている。例えば、上に引用したSambrook et al.を参照されたい。

20

【0128】

細菌細胞は、本発明の組換えFab、または他の実施形態の発現に適した宿主細胞として有用であることが分かるかもしれない(例えば、Pluckthun, A., Immunol. Rev., 130:151-188(1992)を参照されたい)。しかしながら、細菌細胞内で発現するタンパク質は折り畳まれていないか不適切に折り畳まれた形態または非グリコシル化形態となる傾向があるために、細菌細胞内で産生した組換えFabはいずれも抗原結合能力の保持についてスクリーニングする必要があるであろう。細菌細胞によって発現している分子が適切に折り畳まれた形態で産生した場合、その細菌細胞は所望される宿主であり得、または代替的な実施形態では、分子は細菌宿主内で発現し、続いて再び折り畳まれ得る。例えば、発現のために使用される様々な大腸菌株が生物工学分野において宿主細胞として周知である。様々な枯草菌、ストレプトミセス属、他の桿菌株などもこの方法に使用してよい。

30

【0129】

所望の場合、当業者に知られている酵母細胞の株、ならびに昆虫細胞(例えばショウジョウバエおよび鱗翅類)およびウイルス発現系も宿主細胞として利用可能である。例えばMiller et al., Genetic Engineering, 8:277-298, Plenum Press (1986)およびそこで引用されている参考文献を参照されたい。

40

【0130】

ベクターを構築し得る一般的な方法、本発明の宿主細胞を産生するために必要とされるトランスフェクション方法、およびかかる宿主細胞から本発明の抗原結合タンパク質を産生するために必要な培養方法はすべて従来技術であってよい。典型的には、本発明の培養方法は、無血清培養方法、通常、懸濁液中の無血清細胞培養である。同様に、産生後は、本発明の抗原結合タンパク質は、硫酸アンモニウム沈殿法、親和性カラム、カラムクロマトグラフィー、ゲル電気泳動などを含む当該技術分野の標準的な手段に従い細胞培養の内容物から精製し得る。かかる技術は、当該技術分野の技術範囲内であり、本発明を限定しない。例えば、変形抗体の調製については、WO99/58679号およびWO96/16990号に記載されている。

50

【0131】

抗原結合タンパク質のさらに別の発現方法は、米国特許第4,873,316号に記載されるように、遺伝子導入動物における発現の利用である。これは、哺乳動物に遺伝子導入で組み込まれた場合、雌の母乳において所望の組換えタンパク質の産生を可能にする動物のカゼインプロモーターを用いる発現系に関する。

【0132】

本発明のさらなる態様では、本発明の抗体の産生方法を提供し、この方法は、本発明の抗体の軽鎖および／もしくは重鎖をコードするベクターを用いて形質転換またはトランسفェクトされた宿主細胞を培養する工程、およびその結果産生した抗体を回収する工程を含む。

10

【0133】

本発明に従い、ヒトIL-13と結合してその活性を中和する本発明の抗IL-13抗体の産生方法を提供し、この方法は以下；

- (a) 抗体重鎖をコードする第1ベクターを提供する工程；
- (b) 抗体軽鎖をコードする第2ベクターを提供する工程；
- (c) 前記第1および第2ベクターを用いて哺乳動物宿主細胞（例えばCHO）を形質転換する工程；
- (d) 前記培地内へ前記宿主細胞から抗体の分泌を促す条件下で工程(c)の宿主細胞を培養する工程；
- (e) 工程(d)の分泌した抗体を回収する工程

20

を含む。

【0134】

所望の方法によって発現後は、適切なアッセイを用いて抗体のインビトロ活性を検討する。現在、抗体のIL-13に対する定性および定量的結合を評価するために従来のELISAアッセイ形態が使用されている。さらに、通常のクリアランス機序にもかかわらず体内における抗体の持続性を評価するために実施するヒト臨床研究の前に、中和効力を検証するために他のインビトロアッセイを使用してよい。

【0135】

治療の用量および期間は、ヒト循環における本発明の分子の相対的な持続時間に関し、治療する状態および患者の一般的な健康状態に応じて、当業者によって調整されることができる。最大の治療効果に達するために、長期（例えば4～6ヶ月）にわたる反復投薬（例えば週1回または隔週）が必要な場合があることが想定される。

30

【0136】

本発明の治療薬の投与方法は、その作用物質を宿主へ送達する上で適した任意の経路であってよい。本発明の抗原結合タンパク質および医薬組成物は、非経口投与、すなわち、皮下(s.c.)、髄腔内、腹腔内、筋肉内(i.m.)、静脈内(i.v.)、または鼻腔内投与に特に有用である。

【0137】

本発明の治療薬は、医薬上許容可能な担体中に有効成分として有効量の本発明の抗原結合タンパク質を含む医薬組成物として調製し得る。一実施形態では、本発明の予防薬は、抗原結合タンパク質を注射形態で含む水性懸濁液または溶液である。一実施形態では、懸濁液または溶液は生理的pHに緩衝されており、一実施形態では、非経口投与用の組成物は、本発明の抗原結合タンパク質の溶液または医薬上許容可能な担体に溶解したその混合物を含む。一実施形態では、担体は水性担体である。様々な水性担体、例えば、0.9%食塩水、0.3%グリシンなどを適用し得る。これらの溶液は、滅菌で作製し得、一般に粒子物質を含まない。これらの溶液は、従来の周知の滅菌技術（例えば、濾過）により滅菌し得る。組成物には、生理的状態に近づけるために必要に応じて医薬上許容可能な補助物質(pH調節剤および緩衝剤など)を含み得る。かかる医薬製剤中の本発明の抗原結合タンパク質の濃度は広範囲、すなわち、約0.5重量%未満、通常、約1重量%以上から約15または20重量%程度に変わり得、選択された特定の投与方法に従い、主に体液の

40

50

容量および粘性などに基づき選択されるであろう。

【0138】

したがって、筋肉内注射用の本発明の医薬組成物は、滅菌緩衝水約1mL、ならびに本発明の抗原結合タンパク質、例えば抗体を約1ng～約100mg、例えば約50ng～約30mgもしくは約5mg～約25mg含むように調製できる。同様に、静脈内注射用の本発明の医薬組成物は、滅菌リンガー溶液を最大約250mL、ならびに本発明の抗原結合タンパク質を約1～約30もしくは5mg～約25mg/mLリンガー溶液含むように作製し得る。非経口投与可能な組成物を調製するための実際の方法は当業者に周知または明白であり、例えば、Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvaniaに詳述されている。静脈内に投与可能な本発明の抗原結合タンパク質製剤の調製については、Lasmar U and Parkins D "The formulation of Biopharmaceutical products", Pharma. Sci. Tech. today, page 129-137, Vol. 3 (3rd April 2000); Wang, W "Instability, stabilisation and formulation of liquid protein pharmaceuticals", Int. J. Pharm 185 (1999) 129-188; Stability of Protein Pharmaceuticals Part A and B ed Ahern T.J., Manning M.C., New York, NY: Plenum Press (1992); Akers, M.J. "Excipient-Drug interactions in Parenteral Formulations", J. Pharm Sci 91 (2002) 2283-2300; Imamura, K et al "Effects of types of sugar on stabilization of Protein in the dried state", J. Pharm Sci 92 (2003) 266-274; Izutsu, Kkojima, S. "Excipient crystallinity and its protein-structure-stabilizing effect during freeze-drying", J. Pharm. Pharmacol., 54 (2002) 1033-1039; Johnson, R, "Mannitol-sucrose mixtures-versatile formulations for protein lyophilization", J. Pharm. Sci., 91 (2002) 914-922; および Ha, E Wang W, Wang Y. J. "Peroxide formation in polysorbate 80 and protein stability", J. Pharm Sci., 91, 2252-2264, (2002)を参照されたく、その全体の内容は参照によって本明細書に組み込まれ、読者は、この全内容を特に参照する。

【0139】

一実施形態では、本発明の治療薬は、医薬調製物中にある場合、単位用量形態で存在する。適切な治療有効量は当業者によって容易に決定されるであろう。患者に適した用量は体重に応じて算出し得、例えば適切な用量は、約0.1～約20mg/kg、例えば約1～約20mg/kg、例えば約10～約20mg/kgまたは例えば約1～約15mg/kg、例えば約10～約15mg/kgの範囲であり得る。本発明の抗原結合タンパク質の、ヒトにおける喘息またはIPFなどの状態を効果的に治療するために適した用量は、約0.1～約1000mg、例えば約0.1～約500mg、例えば約500mg、例えば約0.1～約100mg、または約0.1～約80mg、または約0.1～約60mg、または約0.1～約40mg、または例えば約1～約100mg、または約1～約50mgの範囲内であり得、これは非経口(例えば皮下、静脈内または筋肉内)投与し得るかかる用量は、必要な場合、医師によって適切に選択された適切な時間間隔で反復し得る

。

【0140】

本明細書に記載の抗原結合タンパク質は、保存用に凍結乾燥し、使用前に適切な担体中で再構成することができる。この技術は従来の免疫グロブリンで有効であることが示されており、当技術分野において知られている凍結乾燥および再構成技術を使用できる。

【0141】

別の態様では、本発明は、アトピー性疾患／障害および慢性炎症疾患／障害、例えば、喘息、例えばアレルギー性喘息、特に重症喘息（すなわちコルチコステロイドの全身投与を含む現在の治療が奏効しない喘息；*Busse WW et al, J Allergy Clin. Immunol 2000, 106: 1033-1042*を参照されたい）、「困難性」喘息（最大推奨用量の吸入ステロイド処方にもかかわらず制御不成功を特徴とする喘息性形質として定義、*Barnes PJ (1998), Eur Respir J 12: 1208-1218*を参照されたい）、「ブリットル」喘息（高用量の吸入ステロイドにもかかわらず大きく変動する最大呼気流量（PEF）を維持する重度の不安定喘息患者のサブグループを定義、*Ayres JG et al (1998) Thorax 58: 315-321*を参照されたい）、夜間性喘息、月経前喘息、ステロイド抵抗性喘息（*Woodcock AJ (1993) Eur Respir J 6: 743-747*を参照されたい）、ステロイド依存性喘息（高用量の経口ステロイドでのみ制御できる喘息として定義）、アスピリン誘発性喘息、成人発症型喘息、小児喘息の治療または予防のための本発明の抗原結合タンパク質もしくはその機能的断片ならびに医薬上許容可能な担体を含む医薬組成物を提供する。本発明の抗体は、急性喘息エピソード（喘息発作重積状態）を予防する、頻度を減らす、または作用を緩和するために使用してよい。本発明の抗体は、喘息の治療に使用される他の薬の必要な投薬を（投薬の投与量または投与頻度のいずれかに関して）減らすためにも使用してよい。例えば、本発明の抗体は、喘息のステロイド治療（コルチコステロイド治療など）に必要な投薬を減らす（「ステロイド使用を控える」）ために使用してよい。本発明の抗体で治療し得る他の疾患または障害としては、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、クローン病、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、好酸球性食道炎、線維性疾患もしくは障害（特発性肺線維症など）、進行性全身性硬化症（強皮症）、肝線維症、肝肉芽腫、住血吸虫症、リーシュマニア症、および細胞周期調節疾患、例えばホジキン病、B細胞慢性リンパ球性白血病が挙げられる。一実施形態では、障害は重症喘息である。さらなる実施形態では、障害は線維性障害（IPFなど）である。

【0142】

よりさらなる態様では、本発明は、本発明の抗原結合タンパク質および医薬上許容可能な担体を含む医薬組成物を、アトピー性疾患／障害および慢性炎症疾患／障害、例えば、喘息、例えばアレルギー性喘息、特に重症喘息（すなわちコルチコステロイドの全身投与を含む現在の治療が奏効しない喘息；*Busse WW et al, J Allergy Clin. Immunol 2000, 106: 1033-1042*を参照されたい）、「困難性」喘息（最大推奨用量の吸入ステロイド処方にもかかわらず制御不成功を特徴とする喘息性形質として定義、*Barnes PJ (1998), Eur Respir J 12: 1208-1218*を参照されたい）、「ブリットル」喘息（高用量の吸入ステロイドにもかかわらず大きく変動する最大呼気流量（PEF）を維持する重度の不安定喘息患者のサブグループを定義、*Ayres JG et al (1998) Thorax 58: 315-321*を参照されたい）、夜間性喘息、月経前喘息、ステロイド抵抗性喘息（*Woodcock AJ (1993) Eur Respir J 6: 743-747*を参照されたい）、ステロイド依存性喘息（高用量の経口ステロイドでのみ制御できる喘息として定義）、アスピリン誘発性喘息、成人発症型喘息、小児喘息の治療のために提供する。本発明の抗体は、急性喘息エピソード（喘息発作重積状態）を予防する、頻度を減らす、または作用を緩和するために使用してよい。本発明の抗体は、喘息の治療に使用される他の薬の必要な投薬を（投薬の投与量または投与頻

10

20

30

40

50

度のいずれかについて)減らすためにも使用してよい。例えば、本発明の抗体は、喘息のステロイド治療(コルチコステロイド治療など)に必要な投薬を減らす(「ステロイド使用を控える」)ために使用してよい。本発明の抗体で治療し得る他の疾患または障害としては、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、クローン病、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、好酸球性食道炎、線維性疾患もしくは障害(特発性肺線維症など)、進行性全身性硬化症(強皮症)、肝線維症、肝肉芽腫、住血吸虫症、リーシュマニア症、および細胞周期調節疾患、例えばホジキン病、B細胞慢性リンパ球性白血病が挙げられる。一実施形態では、障害は重症喘息である。さらなる実施形態では、障害は線維性障害(IPFなど)である。

【0143】

10

本明細書に記載の配列(配列番号26～配列番号55および配列番号62～配列番号146)は、本明細書に記載の配列と実質的に同一である、例えば、少なくとも90%同一である、例えば、少なくとも91%、または少なくとも92%、または少なくとも93%、または少なくとも94%または少なくとも95%、または少なくとも96%、または少なくとも97%または少なくとも98%、または少なくとも99%同一である配列を含むことが理解されるであろう。

【0144】

20

核酸において、「実質的な同一性」という用語は、適切にヌクレオチドを挿入してまたは欠失させて至適整列および比較時に、少なくとも約80%のヌクレオチド、少なくとも約90%～約95%、または少なくとも約98%～約99.5%のヌクレオチドが同一である2つの核酸、またはその設計された配列を示す。あるいは、実質的な同一性は、選択的ハイブリダイゼーション条件下でセグメントが鎖の補体にハイブリダイズする場合に存在する。

【0145】

ヌクレオチド配列およびアミノ酸配列において、「同一」という用語は、2つの核酸またはアミノ酸配列を適切に挿入してまたは欠失させて至適整列および比較時の同一度を示す。あるいは、実質的な同一性は、選択的ハイブリダイゼーション条件下でDNAセグメントが鎖の補体にハイブリダイズする場合に存在する。

【0146】

30

2配列間の同一性%は、2配列の至適整列のために導入する必要があるギャップ数、および各ギャップの長さを考慮した、配列の共有する同一の位置数の関数(すなわち、同一性% = 同一の位置数 / 総位置数 × 100)である。配列の比較および2配列間の同一性%の決定は、以下の非制限的な実施例に記載のように数学アルゴリズムを用いて成し遂げることができる。

【0147】

40

2つのヌクレオチド配列間の同一性%は、GCGソフトウェアパッケージ内のGAPプログラムを用いて、NWSgapDNA.CMP行列、ならびに40、50、60、70、もしくは80のギャップウェイト、ならびに1、2、3、4、5、もしくは6のレングスウェイトを用いて決定することができる。2つのヌクレオチド配列またはアミノ酸配列間の同一性%は、ALIGNプログラム(バージョン2.0)に組み込まれているE.Meyers and W. Miller (Comput. Appl. Biosci., 4:11-17 (1988))のアルゴリズムを用いて、PAM120ウェイト残基表、ギャップレングスペナルティ12、およびギャップペナルティ4を用いて決定することもできる。加えて、2つのアミノ酸配列間の同一性%は、GCGソフトウェアパッケージ内のGAPプログラムに組み込まれているNeedleman and Wunsch (J. Mol. Biol. 48:444-453 (1970))アルゴリズムを用いて、Blosum62行列もしくはPAM250行列のいずれか、ならびに16、14、12、10、8、6、もしくは4のギャップウェイト、ならびに1、2、3、4、5、もしくは6のレングスウェイトを用いて決定することができる。

【0148】

50

例として、本発明のポリヌクレオチド配列は、配列番号25の基準配列と同一、すなわち100%同一であってもよく、または、基準配列と比較してヌクレオチド改変を特定の整数の数まで含んでもよい。かかる改変は、少なくとも1つのヌクレオチド欠失、置換（転位および塩基転換を含む）、または挿入からなる群から選択され、前記改変は基準ヌクレオチド配列の5'もしくは3'末端位またはそれら末端位の間のどこかで、基準配列中のヌクレオチド間に個々に散在してまたは基準配列中の1つもしくは複数の連続基としてのいずれかで生じ得る。ヌクレオチド改変数は、配列番号25の総ヌクレオチド数にそれぞれの同一性%の%数値を乗じて（100で割って）、その積を前記配列番号23の総ヌクレオチド数から減算するか、または：

$$n_n \times n - (x_n \times y),$$

10

式中 n_n はヌクレオチド改変数であり、 x_n は配列番号25の総ヌクレオチド数であり、 y は、50%の場合は0.50、60%の場合は0.60、70%の場合は0.70、80%の場合は0.80、85%の場合は0.85、90%の場合は0.90、95%の場合は0.95、97%の場合は0.97または100%の場合は1.00であり、 x_n と y の積が整数ではない場合はいずれも端数を切り捨てて最も近い整数にした後で x_n から減算することによって決定する。配列番号25のポリヌクレオチド配列改変はこのコード配列中にナンセンス、ミスセンスまたはフレームシフト変異を生じ得、その結果かかる改変に続いてポリヌクレオチドによりコードされるポリペプチドを改変する。

【0149】

同様に、別の例では、本発明のポリペプチド配列は、配列番号24によりコードされた基準配列と同一、すなわち100%同一であってもよく、または、基準配列と比較して同一性%が100%未満であるようにアミノ酸改変を特定の整数の数まで含んでもよい。かかる改変は、少なくとも1つのアミノ酸欠失、置換（保存的および非保存的置換を含む）、または挿入からなる群から選択され、前記改変は基準ポリペプチド配列のアミノもしくはカルボキシ末端位またはそれら末端位の間のどこかで、基準配列中のアミノ酸間に個々に散在してまたは基準配列中の1つもしくは複数の連続基としてのいずれかで生じ得る。所定の同一性%のアミノ酸改変数は、配列番号24によりコードされるポリペプチド配列の総アミノ酸数にそれぞれの同一性%の%数値を乗じて（100で割って）、次いでその積を前記配列番号24によりコードされるポリペプチド配列の総アミノ酸数から減算するか、または：

$$n_a \times a - (x_a \times y),$$

20

式中 n_a は、アミノ酸改変数であり、 x_a は配列番号24によりコードされるポリペプチド配列の総アミノ酸数であり、 y は、例えば70%の場合は0.70、80%の場合は0.80、85%の場合は0.85、などであり、 x_a と y の積が整数ではない場合はいずれも端数を切り捨てて最も近い整数にした後で x_a から減算することによって決定する。

【0150】

以下の実施例により例証するが、これらは本発明を限定しない。

実施例

【実施例1】

40

【0151】

組換え抗IL-13抗体の構築

オリジナルのマウスmAbを組換えヒトIL-13を有するマウスの免疫化により產生した。反応した動物由来の脾臓を回収して、骨髄腫細胞に融合させてハイブリドーマを生成した。ハイブリドーマ上清物質の結合をスクリーニングした。標準的な技術を用いて興味のハイブリドーマをモノクローナル化した。生成したマウス抗体（6A1）は配列番号58および配列番号59に示す可変領域を含む。このマウス抗体およびこの抗体A1L1（配列番号22および24）のヒト化バージョンの詳細については、WO2006/003407号に記載されており、これは参照によって本明細書に組み込まれる。抗IL-13 mAb抗体A1L1を比較抗体として以下の実施例のいくつかに使用した。

50

【0152】

配列番号22に説明した重鎖を含むヒト化抗体の変異体をいくつか産生した。これらはすべて抗体のCDRH3領域が異なる(配列番号3)。

【0153】

R1dおよびR1n哺乳動物発現ベクター内へクローニングのための制限部位を含む重複オリゴヌクレオチドならびにヒトシグナル配列を形成して本発明の抗体のための塩基性DNA発現構築物、配列番号23(重鎖)および配列番号25(軽鎖)をde novoで調製した。Hind IIIおよびSpe I制限部位を導入して、ヒト1定常領域を含むR1d内へのクローニングのためにシグナル配列(配列番号56)を含むV_Hドメインを枠組みした。Hind IIIおよびBsiWI制限部位を導入して、ヒト定常領域を含むR1n内へのクローニングのためにシグナル配列(配列番号56)を含むV_Lドメインを枠組みした。代替構築物は同様にヒト定常領域を含むpTTベクターを用いて産生した。適切な場合、部位指向変異(SDM)を用いて異なるヒト化構築物を生成した。

【実施例2】

【0154】

H E K 2 9 3 6 E 細胞における抗体発現

重鎖と軽鎖をそれぞれコードするpTTプラスミドをH E K 2 9 3 6 E細胞内に一過性共トランスクレオチドトシ、少量発現させて抗体を産生した。抗体を組織培養上清から直接評価した。固定化プロテインAカラムを用いて他の抗体を精製して、吸光度を280nmで読み取ることにより定量化し、指定の場合、精製された抗体物質を以下に説明する実施例に記載のアッセイにおいて評価した。

【0155】

我々がコード(すなわちA1Y100BTrpL1)により抗体を指す場合、我々は記載の第1プラスミドと第2プラスミドの共トランスクレオチドトシにより生成したmAbを指している。例えば「A1Y100BTrpL1」とは、適切な細胞系においてA1Y100BTrp配列を含むプラスミドとL1配列を含むプラスミドの共トランスクレオチドトシにより生成したmAbに関する。

【実施例3】

【0156】

抗IL-13ヒト化mAbのBiacore分析動力学分析

CDRH3変異体の初回スクリーニングをProtein XPR36(Biorad)上で実施した。方法は以下のとおりであった。抗ヒトIgG(Biacore BR-1008~39)を第1級アミンカップリングによりGLMチップ上に固定化してから、CDRH3変異体抗体をこの表面上に捕捉して、IL13を256、64、16、4、1nMで通過させ、0nM注入(すなわち緩衝液単独)を二重照合に使用した。3M MgCl₂を用いて捕捉表面を再生し、結合CDRH3変異体抗体を除去して、別のサイクルの捕捉およびアナライト注入を準備した。データは、機械に固有のソフトウェアを用いて1:1モデルに適合させた。精製された物質であった親抗体を除きすべての作業を組織培養上清から直接抗体を用いて実施した。

【0157】

スクリーニングにより、親分子より良好な動力学プロファイルを有するように思われた抗体をいくつか同定してから、これらの同一試料をBiacore T100上で分析して類似の方法を用いて結果を確認し、同じ抗ヒトIgG捕捉抗体を第1級アミンカップリングによりCM5チップ上に固定化して、IL13を表面上に256、64、16、4、1および0.25nMで通過させ、0nMを二重照合に使用して、3M MgCl₂で再生し、T100に固有の1:1モデルにデータを適合させた。ProteinスクリーニングおよびT100実行から選択された構築物の全体の親和性(平衡解離定数K_D)を表1に詳述する。

10

20

30

40

50

【表1】

表1

分子	ProteOn KD(pM)	Biacore KD(pM)
A1S95TrpL1	分析不能	216
A1I96ValL1	395	696
A1Y97PheL1	683	618
A1D98GluL1	873	779
A1H100A AlaL1	分析不能	172
A1H100A GluL1	110	195
A1H100A GlnL1	195	278
A1H100A ArgL1	256	307
A1H100A SerL1	131	174
A1H100A ThrL1	158	211
A1H100A ValL1	112	152
A1Y100B AlaL1	75	83
A1Y100B IleL1	75	73
A1Y100B TrpL1	68	95
A1L1	約 450～600*	366

* ProteOnスクリーニング中にA1L1を数回実行して範囲の値が得られた

【0158】

データにより、Y100B残基のいくつかの変異により全体の親和性が改善されると思われることが強調された。この観点から、先に記載のものと同じ方法でProteOnを用いて、組織培養上清から再び抗体を直接用いて、初回スクリーニング時に存在しなかつたこの残基の変異を試験した。試験した変異のうち、A1Y100B ValL1において、親の0.390～0.460nM値と比較して0.166nM値が得られ、全体の親和性（平衡解離定数K_D）が改善されると思われた。先に記載のものと同じ方法を用いてBiacore T100上でY100B Valを試験時、平衡解離定数K_Dは親の0.346nM値と比較して0.025nMで測定された。

【0159】

抗体変異体を組織培養上清から直接用いてこれまで実行した作業の点から、精製された抗体をA1Y100B L1変異体Ala、IleおよびTrpのために產生した。これらは、この段階で精製しなかつたA1Y100B ValL1変異体を対象として、前と同じ方法を用いてBiacore T100上で実行した。この実験から得られたデータを表2に示す。

10

20

30

【表2】

表2

分子	ka (M ⁻¹ s ⁻¹)	kd (s ⁻¹)	KD (nM)
A1Y100B ValL1 (上清)	1. 018E+6	3. 455E-5	0. 034
A1Y100B AlaL1	9. 599E+5	3. 004E-5	0. 031
A1Y100B IleL1	1. 149E+6	5. 584E-5	0. 049
A1Y100B TrpL1	2. 572E+6	1. 627E-4	0. 063
A1L1	1. 267E+6	4. 560E-4	0. 360

10

20

【0160】

実験により、変異体はIL-13に対する結合親和性を親分子と比較して改善しなかったことを確認した。

【0161】

精製されたA1Y100BL1変異体では組織培養上清から得られるよりも良好な結合親和性が得られることから、A1Y100B ValL1を精製し、同様に親和性を改善した他の精製されたA1Y100BL1変異体と共に、Biacore T100機械で先に記載の方法を用いて実行した。この実験から得られたデータを表3に示す。この実験は表2のデータと十分一致し、Y100B変異の親和性の改善が確認された。

【表3】

30

表3

分子	ka (M ⁻¹ s ⁻¹)	kd (s ⁻¹)	KD (nM)
A1Y100B IleL1(pur)	9. 886E+5	4. 214E-5	0. 043
A1Y100B ValL1(pur)	7. 757E+5	2. 123E-5	0. 027
A1Y100B AlaL1(pur)	8. 096E+5	2. 583E-5	0. 032
A1Y100B TrpL1(pur)	2. 385E+6	1. 253E-4	0. 053
A1L1(pur)	1. 128E+6	3. 677E-4	0. 326

40

【実施例4】

【0162】

TF-1細胞増殖バイオアッセイにおける大腸菌発現組換えヒトIL-13の中和
ヒトIL-13を含むいくつかの異なるサイトカインに対する反応において、TF-1
細胞は増殖する。したがってIL-13のためのこれらの細胞の増殖反応を用いてIL-
13の生体活性を測定し、続いてアッセイを開発してmAbのIL-13中和効能 (IL-
13生体活性の阻害)を決定することができる。

【0163】

アッセイは滅菌96ウェル組織培養プレートにおいて滅菌条件下で実施して、すべての

50

試験ウェルは三連で実施した。14 ng / ml の組換え大腸菌発現ヒトIL-13を様々な希釈のmAb (通常3倍希釈液で滴定した93.4 nM ~ 0.014 nM)と37で1時間プレインキュベートした。無関係な特異性抗体を陰性対照として同様に滴定した。次いでこれらの試料を、滅菌96ウェル組織培養プレート中TF-1細胞50 µl (濃度 2×10^5 細胞 / ml)に添加した。したがって最終100 µlアッセイ体積には、様々な希釈のmAb (3倍希釈液で滴定した最終濃度46.7 nM ~ 0.007 nM)、組換え大腸菌発現ヒトIL-13 (最終濃度7 ng / ml)およびTF-1細胞 (最終濃度 1×10^5 細胞 / ml)を含有した。アッセイプレートは加温CO₂インキュベーター内で37で約3日間インキュベートした。次いでPromega製「Cell Titre 96 (登録商標) Non-Radioactive Cell Proliferation Assay」(カタログ番号G4100)を製造業者の説明書に記載どおりに用いて、細胞増殖量を決定した。96ウェルプレート中の試料の吸光度はプレートリーダーで570 nmで読み取った。

【0164】

組換え大腸菌発現ヒトIL-13の生体活性を中和するmAbの能力は定義した量のヒトIL-13 (7 ng / ml)の生体活性を50%中和するために必要なmAb濃度 (=ND₅₀)として表した。必要なmAb濃度が低いほど、中和能力は強力である。本明細書に提供するND₅₀データ (表4) はマイクロソフトエクセルのRobosageを用いて算出した。データの図解は図1に見ることができる。

【表4】

表4

分子	ND ₅₀ (nM)	標準誤差 (nM)
A1L1	9. 77	34. 82
A1Y100BAla L1	0. 92	0. 08
A1Y100Bile L1	1. 10	0. 21
A1Y100BTrpL1	1. 25	0. 34

【実施例5】

【0165】

CDRH3変異型抗IL-13 mAbを含むmAb-dAbの構築および発現

標準的な分子生物学技術を用いて、A1抗体のCDRH3変異体の可変重鎖領域の各配列をコードする遺伝子を既存の構築物から、hIgG1定常領域のC末端にてTVAAP SまたはASTKGPSリンクを介して抗ヒトIL-4ドメイン抗体 (DOM9-112-210) に融合したhIgG1定常領域を含む発現ベクターに移した。構築した重鎖の詳細を表5に列挙する。

10

20

30

【表5】

表5

分子番号	名称	詳細	タンパク質配列番号	DNA配列番号
BPC1624	A1Y100BAla H-TVAAPS-210 L1	H鎖=A1Y100B Ala H鎖 -TVAAPS リンカ一 -DOM9-112-210dAb	62	63
		L鎖=L1	24	25
BPC1625	A1Y100Bile H-TVAAPS-210 L1	H鎖=A1Y100Bile H鎖-TVAAPS リンカ一-DOM9-112-210dAb	64	65
		L鎖=L1	24	25
BPC1626	A1Y100BTrp H-TVAAPS-210 L1	H鎖=A1Y100BTrp H鎖-TVAAPS リンカ一-DOM9-112-210dAb	66	67
		L鎖=L1	24	25
BPC1627	A1Y100BVal H-TVAAPS-210 L1	H鎖=A1Y100BVal H鎖-TVAAPS リンカ一-DOM9-112-210dAb	68	69
		L鎖=L1	24	25
BPC1628	A1Y100BAla H-ASTKGPS-210 L1	H鎖=A1Y100B Ala H鎖 -ASTKGPS リンカ一 -DOM9-112-210dAb	70	71
		L鎖=L1	24	25
BPC1629	A1 Y100Bile H-ASTKGPS-210 L1	H鎖=A1Y100Bile H鎖 -ASTKGPS リンカ一 -DOM9-112-210dAb	72	73
		L鎖=L1	24	25
BPC1630	A1Y100BTrp H-ASTKGPS-210 L1	H鎖=A1Y100BTrp H鎖 -ASTKGPS リンカ一 -DOM9-112-210dAb	74	75
		L鎖=L1	24	25
BPC1631	A1Y100BVal H-ASTKGPS-210 L1	H鎖=A1Y100BVal H鎖 -ASTKGPS リンカ一 -DOM9-112-210dAb	76	77
		L鎖=L1	24	25

【0166】

BPC1624、BPC1625、BPC1626およびBPC1627をHEK293細胞内で発現した。簡単に述べると、250mlのHEK293細胞 1.5×10^6 細胞/mlを、293fectin試薬(Invitrogen #51~0031)で先にインキュベートした重鎖および軽鎖発現プラスミドと共にトランスクレプトした。これらを37°C、5%CO₂、および95%相対湿度で攪拌インキュベーター内に入れた。24時間後にトリプトン供給培養を添加して、細胞をさらに5日間増殖させた。上清を遠心分離により収穫してフィルター滅菌した。固定化プロテインAカラムを用いて発現した分子を親和性クロマトグラフィーにより精製して、吸光度を280nmで測定することによって濃度を決定した。精製された試料中のタンパク質凝集レベルをサイズ排除クロマトグラフィーにより決定した。精製されたタンパク質の収率および凝集レベルを表5bに示す。

【0167】

10

20

30

40

表5 b

BPC	名称	収率	凝集%
BPC1624	586Y100BA H-TVAAPS-210	0. 81mg	3. 6%
BPC1625	586Y100BI H-TVAAPS-210	0. 944mg	6. 7%
BPC1626	586Y100BW H-TVAAPS-210	1. 14mg	5. 5%
BPC1627	586Y100BV H-TVAAPS-210	1. 26mg	8. 4%

【実施例6】

【0168】

CDRH3変異型抗IL-13 mAbを含むmAb-dAbの中和活性データ

10

TF-1細胞増殖バイオアッセイにおいてCDRH3変異型抗IL-13 mAbを含むmAb-dAbによる大腸菌発現組換えヒトIL-13の中和を試験した。

【0169】

アッセイは滅菌96ウェル組織培養プレートにおいて滅菌条件下で実施して、すべての試験ウェルは三連で実施した。約20ng/mlの組換え大腸菌発現ヒトIL-13を様々な希釈のmAb-dAb（通常3倍希釈液で滴定した、50nM～0.02nM）（HEK細胞内で作製し、実施例5に記載のように精製されたmAb-dAb）の総体積50μlと37で1時間プレインキュベートした。無関係な特異性抗体を陰性対照として同様に滴定した（データは示さず）。次いでこれらの試料を、滅菌96ウェル組織培養プレート中TF-1細胞50μl（濃度 2×10^5 細胞/ml）に添加した。したがって最終100μlアッセイ体積には、様々な希釈のmAb-dAb（3倍希釈液で滴定した最終濃度25nM～0.01nM）、組換え大腸菌発現ヒトIL-13（最終濃度10ng/ml）およびTF-1細胞（最終濃度 1×10^5 細胞/ml）を含有した。アッセイプレートは加湿CO₂インキュベーター内で37で約3日間インキュベートした。次いでPromega製「Cell Titre 96 (登録商標) Non-Radioactive Cell Proliferation Assay」（カタログ番号G4100）を製造業者の説明書に記載どおりに用いて、細胞増殖量を決定した。96ウェルプレート中の試料の吸光度はプレートリーダーで570nmで読み取った。

20

【0170】

ヒトIL-13の生体活性を中和するmAb-dAbの能力は定義した量のヒトIL-13（10ng/ml）の生体活性を50%中和するために必要なmAb-dAb濃度（=ND₅₀）として表した。必要なmAb-dAb濃度が低いほど、中和能力は強力である。本明細書に提供するND₅₀データ（表6）はGraphPad Prismを用いて算出した。これらのデータを図2に図式的に表す。

30

【表6】

表6

抗体ID	詳細	ヒトIL-13のND ₅₀
BPC1624	A1Y100BA1a H-TVAAPS-210L1	0. 553nM
BPC1625	A1Y100BI1e H-TVAAPS-210L1	0. 542nM
BPC1626	A1Y100BTrp H-TVAAPS-210L1	0. 681nM
BPC1627	A1Y100BVal H-TVAAPS-210L1	0. 615nM
A1L1	抗IL-13抗体	2. 524nM

40

【実施例7】

【0171】

CHOE1a発現系におけるCDRH3変異型抗IL-13 mAbを含むmAb-dAbの発現

表5に示す分子BPC1624～1631もCHOE1a細胞内で発現した。重鎖および軽鎖をコードするDNAベクターを懸濁CHO細胞内に共電気穿孔した。攪拌フラスコ内のMR1基底選択的培地で、37、5%CO₂、130rpmで細胞生存能および細

50

胞数が改善されるまで細胞を継代させた。次いで C H O 細胞を M R 1 基底 × 2 選択的培地内で播種し、34%、5% C O₂、130 rpmで8~12日間インキュベートした。細胞を遠心分離によりペレットして、上清を滅菌濾過した。

【0172】

固定化プロテイン A カラムを用いて発現物質を親和性クロマトグラフィーにより精製して、吸光度を280 nmで測定することによって収率を決定した。凝集レベルをサイズ排除クロマトグラフィーにより決定した。凝集を調製用サイズ排除クロマトグラフィーにより除去し、収率を再評価した。この発現系から得られる収率および凝集レベルを表7に列挙する。

【表7】

表7

分子	発現体積 (ml)	収率 (mgs) (タン パク質 A 前ク リーンアップ 後)	凝集 (%) (タ ンパク質 A 前 クリーンアップ 後)		最終収率 (mgs)	最終凝集 (%)
			タンパク質 A 前	クリーンアップ 後)		
BPC1628	850	80. 70	17. 1%	39. 50	2. 6%	
BPC1629	850	77. 90	20. 3%	35. 25	2. 8%	
BPC1630	850	69. 30	15. 7%	38. 00	3. 3%	
BPC1631	850	61. 47	20. 3%	30. 00	2. 3%	
BPC1624	850	88. 65	15. 2%	45. 00	2. 6%	
BPC1625	850	77. 49	16. 2%	37. 49	2. 3%	
BPC1626	850	65. 16	12. 6%	30. 80	3. 1%	
BPC1627	850	73. 26	15. 2%	34. 44	1. 9%	

【実施例8】

【0173】

抗原結合タンパク質の化学量論評価 (Biacore (商標) を使用)

この実施例は予測である。本発明の抗原結合タンパク質を試験できる追加アッセイを実行するための指針を提供する。

【0174】

抗ヒトIgGは、第1級アミンカップリングによりCM5バイオセンサーチップ上に固定化する。抗原結合タンパク質をこの表面上に捕捉後、単一濃度のIL-13またはIL-4またはIL-5を通過させる。この濃度は結合表面を飽和するのに十分であり、観察される結合シグナルは完全なRmaxに達する。次いで以下の式：

化学量論値 = Rmax × Mw(リガンド) / Mw(アナライト) × R(固定化または捕捉されたリガンド)

を用いて化学量論値を算出する。

【0175】

複数のアナライト結合の化学量論値を同時に算出する場合、異なる抗原を飽和抗原濃度および上で算出した化学量論で連続通過させる。この作業は、Biacore 3000上、HBS-EPランニング緩衝液を用いて25℃で実行できる。

【実施例9】

【0176】

改善されたヒト化変異型mAbの用量予測

異なるモノクローナル抗体(mAb)候補を結合親和性に基づき順位付けるために抗体リガンド結合PK-PDモデルを開発して、ヒトにおける潜在的治療用量を予測した。

【0177】

ヒトにおける予測した潜在的治療用量をこの目的のために、mAbの月1回静脈内投与1時間後に肺(作用部位)中標的IL-13を定常状態で90%阻害する用量として定義

10

20

30

40

50

した。各分子の分子量は同じであり、m A b の標準分子量、すなわち 150 kDa と等しいと推定した。加えて、異なる候補の動物またはヒト薬力学データの不在下、A1L1 抗体のヒト薬力学をすべての候補と推測した。

【0178】

同一の抗体リガンド結合 PK - PD モデルならびに標的濃度、標的ターンオーバー、標的組織：血漿比率および m A b 組織浸透に関する同じ仮定を各 m A b において使用する。したがって、モデルにより提供される順位付けは、もっぱら分子の結合親和性に基づき、変数のみ異なる。かかる状態において、ヒトにおける 4 つの候補 A1Y100B11eL1、A1Y100BVa1L1、A1Y100BA1aL1 および A1Y100BTrpL1 の潜在的治療用量は、ヒトにおける A1L1 の予測される潜在的治療用量を超える実質的な改善を提供すると予測される。 10

【実施例 10】

【0179】

変異型 IL - 4 d A b を伴う抗 IL 13 / IL 4 m A b d A b

10.1 構築および発現

凝集予測アルゴリズムを用いて、抗 IL - 4 d A b (DOM9 - 155 - 154、配列番号 80) の凝集傾向がある残基を調査した。Kabat 89 位のロイシン残基を凝集促進のための主要残基として同定した。

【0180】

この d A b を含む m A b d A b の潜在的凝集を減らすために、このアミノ酸残基を他のアミノ酸と置換していくつかの m A b - d A b 変異体を生成した。既存の m A b d A b 構築物の重鎖をコードする DNA 発現ベクターを用いて、部位指向変異により発現構築物を生成した。変異 d A b 配列を含む生成した新規 m A b d A b 重鎖のタンパク質配列は、配列番号 117 ~ 134 において提示される。 20

【0181】

89 位に別の変異を挿入された他の重鎖配列は、配列番号 96 ~ 106 である。これらを実施例 11 に詳述する。

【0182】

発現した分子の一覧を表 8 に提供する。

【表8】

表8

識別	別名	リンク	分子詳細	タグ 質 配 列 番 号
BPC1090	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154(89G)	(TVAAPS) ₂ GS	H鎖：抗ヒト IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154(89G) L鎖：抗ヒト IL-13 mAb 軽鎖	117 24
BPC1091	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154(89S)	(TVAAPS) ₂ GS	H鎖：抗ヒト IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154(89S) L鎖：抗ヒト IL-13 mAb 軽鎖	118 24
BPC1092	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154(89H)	(TVAAPS) ₂ GS	H鎖：抗ヒト IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154(89H) L鎖：抗ヒト IL-13 mAb 軽鎖	119 24
BPC1093	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154(89M)	(TVAAPS) ₂ GS	H鎖：抗ヒト IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154(89M) L鎖：抗ヒト IL-13 mAb 軽鎖	147 24
BPC1094	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154(89A)	(TVAAPS) ₂ GS	H鎖：抗ヒト IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154(89A) L鎖：抗ヒト IL-13 mAb 軽鎖	121 24
BPC1095	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154(89T)	(TVAAPS) ₂ GS	H鎖：抗ヒト IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154(89T) L鎖：抗ヒト IL-13 mAb 軽鎖	122 24
BPC1108	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154(89C)	(TVAAPS) ₂ GS	H鎖：抗ヒト IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154(89C) L鎖：抗ヒト IL-13 mAb 軽鎖	123 24
BPC1109	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154(89R)	(TVAAPS) ₂ GS	H鎖：抗ヒト IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154(89R) L鎖：抗ヒト IL-13 mAb 軽鎖	124 24

10

20

30

【0183】

識別	別名	リソース	分子詳細	タンパク質配列番号
BPC1110	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154(89W)	(TVAAPS) ₂ GS	H鎖：抗ヒト IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154(89W) L鎖：抗ヒト IL-13 mAb 軽鎖	125 24
BPC1111	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154(89E)	(TVAAPS) ₂ GS	H鎖：抗ヒト IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154(89E) L鎖：抗ヒト IL-13 mAb 軽鎖	126 24
BPC1112	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154(89K)	(TVAAPS) ₂ GS	H鎖：抗ヒト IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154(89K) L鎖：抗ヒト IL-13 mAb 軽鎖	127 24
BPC1113	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154(89D)	(TVAAPS) ₂ GS	H鎖：抗ヒト IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154(89D) L鎖：抗ヒト IL-13 mAb 軽鎖	128 24
BPC1114	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154(89N)	(TVAAPS) ₂ GS	H鎖：抗ヒト IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154(89N) L鎖：抗ヒト IL-13 mAb 軽鎖	129 24
BPC1115	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154(89Y)	(TVAAPS) ₂ GS	H鎖：抗ヒト IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154(89Y) L鎖：抗ヒト IL-13 mAb 軽鎖	130 24
BPC1116	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154(89V)	(TVAAPS) ₂ GS	H鎖：抗ヒト IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154(89V) L鎖：抗ヒト IL-13 mAb 軽鎖	131 24
BPC1117	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154(89I)	(TVAAPS) ₂ GS	H鎖：抗ヒト IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154(89I) L鎖：抗ヒト IL-13 mAb 軽鎖	132 24
BPC1118	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154(89F)	(TVAAPS) ₂ GS	H鎖：抗ヒト IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154(89F) L鎖：抗ヒト IL-13 mAb 軽鎖	133 24
BPC1119	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154(89P)	(TVAAPS) ₂ GS	H鎖：抗ヒト IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154(89P) L鎖：抗ヒト IL-13 mAb 軽鎖	134 24

【0184】

40

10.2 HEK 293 6E 細胞における分子発現

重鎖と軽鎖をそれぞれコードするプラスミドをHEK 293 6E細胞内に一過性共トランスフェクトして少量発現させて、抗体分子を産生した。トランスフェクションから最大24時間後にトリプトン供給物を各細胞培養に添加して、3日後に細胞を回収した。

【0185】

抗体分子を組織培養上清から直接評価して、Gyrolabワーカステーションを用いて定量化した。

【0186】

細胞上清中の抗体分子の定量化のためのGyrolabワーカステーション方法

Gyrolab Biaffyワーカステーション(Gyros)を用いた定量免疫

50

アッセイにより、少量の一過性 H E K 2 9 3 6 E トランスフェクション (0 . 7 5 ~ 2 . 0 m l) から產生した抗体を組織培養上清から定量化した。コンパクトディスク (C D) マイクロ実験室 (G y r o s) 上にストレプトアビジンコーティングした粒子に固定化したビオチン化抗 I g G A f f i b o d y 分子 (A b c a m) を用いた F c 領域を介して抗体を捕捉された。 A f f i b o d y 試薬を簡単にボルテックスして、 P B S - T w e e n 2 0 (0 . 0 1 % v / v) で最終作業濃度 0 . 1 m g / m l に希釈した。次いで、レーザ誘発蛍光を用いて A L E X A 6 4 7 標識化 F a b 2 抗ヒト I g G 軽鎖分子により抗体を検出した。 A L E X A 6 4 7 標識化検出試薬は、簡単にボルテックスすることによって、および 1 3 0 0 0 r p m で 4 分間遠心分離することによって調製した。標識化 F a b 2 検出試薬を非標識化 F a b 2 に添加して、これを R e x c i p F 検出試薬希釈液 (G y r o s) を用いて最終濃度 7 5 n M および 1 . 5 μ M にそれぞれ希釈した。抗体定量範囲は抗 C D 2 3 モノクローナル抗体標準曲線と比較して 0 . 2 4 4 ~ 2 5 0 μ g / m l であった。組織培地 (F r e e s t y l e 2 9 3 発現培地、 P l u r o n i c F 6 8 および G e n e t i c i n 、 I n v i t r o g e n) で抗体を連續希釈して抗 C D 2 3 (1 m g / m l) 標準曲線を作成した。

【 0 1 8 7 】

場合により、固定化プロテイン A カラムを用いて抗体分子を精製して、吸光度を 2 8 0 n m で読み取ることにより定量化し、指定の場合、精製された抗体分子を以下に説明する実施例に記載のアッセイにおいて評価した。

【 0 1 8 8 】

1 0 . 3 I L - 4 結合 E L I S A

以下の方法を用いた直接結合 E L I S A において、これらの m A b d A b の I L - 4 への結合を試験した。

【 0 1 8 9 】

5 μ g / m l ヒト I L - 4 (G S K 製) の N a H C O ₃ 溶液を 9 6 ウェル高結合プレートにコーティングして、 4 ℃ で一晩保存した。プレートを 0 . 0 5 % の T w e e n - 2 0 (T B S T) 含有トリス緩衝食塩水で 2 回洗浄した。 1 0 0 μ L のプロック溶液 (1 % B S A の T B S T 緩衝液) を各ウェルに添加して、プレートを室温で少なくとも 1 時間インキュベートした。引き続いて m A b d A b をプレート全体でプロック溶液で希釈した。 1 時間インキュベーション後、プレートを 3 回洗浄した。ヤギ抗ヒト 軽鎖特異的ペルオキシダーゼ抱合抗体 (S i g m a A 7 1 6 4) をプロック溶液で 1 μ g / m L に希釈して、 5 0 μ L を各ウェルに添加した。プレートを 1 時間インキュベートした。さらに 3 つの洗浄工程後、 5 0 μ l の O P D (o - フェニレンジアミン二塩酸塩) S i g m a F a s t 基質溶液を各ウェルに添加して、 3 M 硫酸 2 5 μ L 添加により約 5 分後に反応は停止した。基本終点プロトコルを用いて、 V e r s a M a x T u n a b l e マイクロプレートリーダー (M o l e c u l a r D e v i c e s) を用いて、吸光度を 4 9 0 n m で読み取った。

【 0 1 9 0 】

精製された物質であった陽性対照 (抗 I L - 4 m A b) および抗 I L 1 3 陰性対照 m A b を除き、 g y r o l a b プラットフォームを用いて定量化されている組織培養上清から直接 m A b d A b を用いて実験を実施した。これらのデータを図 1 7 に示す。

【 0 1 9 1 】

E L I S A 結果は、これらの一過性発現抗 I L 1 3 m A b - 抗 I L 4 d A b 結合 I L - 4 のほとんど (ただし、 I L - 4 結合活性において一部変形) が観察されたことを示す。精製された陽性対照の抗 I L - 4 m A b も I L - 4 への結合を示したのに対し、精製された陰性対照 m A b はヒト I L - 4 と結合しないことが示された。

【 0 1 9 2 】

1 0 . 4 m A b d A b 発現における凝集レベルの分析

2 9 3 f e c t i n (I n v i t r o g e n 、 1 2 3 4 7 0 1 9) を用いて、 B P C 1 0 9 0 、 B P C 1 0 9 1 、 B P C 1 0 9 2 、 B P C 1 0 9 3 、 B P C 1 0 9 4 および B P

C 1095の重鎖および軽鎖をコードするpTTプラスミドをHEK 293 6E細胞内に一過性共トランスフェクトして、実施例10.2に上述したmAb dAbよりもわずかに多く(200~600ml)発現させた。同じ方法論を用いてBPC1111およびBPC1085を独立してHEK 293 6E細胞内で一過性発現させた。上のトランスフェクションに使用したプラスミドは、EndoFree Plasmid Maxi Kit (Qiagen, 12362)を用いて生成した。

【0193】

24時間後にトリプトン供給物を各細胞培養に添加して、72時間後に細胞を回収した。抗体をプロテインAカラムを用いて精製し、280nmでの吸光度の読み取りにより定量化し、サイズ排除クロマトグラフィー(SEC)により分析した。

10

【0194】

これらのmAb dAbを、独立して発現しているBPC2223、抗IL13 mAb(829)および抗IL-13 mAb(586)と比較した。

【0195】

変異dAbを含むmAb dAb(BPC1090、BPC1091、BPC1093、BPC1094およびBPC1095)と同様に、両抗体(オリジナルのCDRH3を有する586および変異CDRH3を有する829)は低い凝集レベルを示した。オリジナルのdAbを含む、すなわち89位が変異していなかったBPC2223はL89H変異を有するBPC1092よりも凝集レベルが高かった。代表的な凝集データを表8bに示す。

20

【表8b】

表8b

分子番号	分子詳細	凝集%(SEC)
BPC1085	829H-GS(TVAAPSGS) ₂ -154(89Q)	約1.6
BPC1090	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154(89G)	約0.7
BPC1091	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154(89S)	約1.5
BPC1092	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154(89H)	約20
BPC1093	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154(89M)	約4.3
BPC1094	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154(89A)	約0.8
BPC1095	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154(89T)	約2
BPC1111	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154(89E)	<5%
BPC 2223	586H-GS(TVAAPSGS) ₂ -154	約25%
-	829(mAb)	約2.1
-	586(mAb)	<1

30

【0196】

10.5 BIACore分析

BIACoreアッセイにおいて、精製されたmAbおよびmAb dAb構築物について、89位の変異がdAbのIL-4への結合に対して何らかの影響を与えるかどうかを決定するために試験した。

40

【0197】

プロテインAを第1級アミンカップリングによりCM5チップ上に固定化した；この表面を、試験する抗体分子の捕捉表面として使用した。組換え大腸菌発現ヒトIL4をアライドとして256、64、16、4および1、0.25および0.0625で使用し、0nM(すなわち緩衝液単独)を結合曲線の二重照合に使用した。抗プロテインA表面を

50

50 mM NaOHで再生した。HBS-EPをランニング緩衝液として用いてアッセイを25℃で実行した。データは、Biacore T100分析ソフトウェアに固有の1:1モデルに適合させた。

【表8c】

表8c

分子番号	分子詳細	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)
BPC1085	829H-GS(TVAAPSGS) ₂ -256	2. 38E+07	1. 23E-03	0. 052
BPC2223	586H-GS(TVAAPSGS) ₂ -154	9. 71E+06	9. 34E-05	0. 010
BPC1090	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154(89G)	3. 00E+06	4. 55E-04	0. 152
BPC1091	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154(89S)	3. 96E+06	9. 66E-04	0. 244
BPC1092	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154(89H)	2. 98E+06	5. 34E-03	1. 794
BPC1093	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154(89M)	4. 19E+06	2. 16E-04	0. 051
BPC1094	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154(89A)	1. 91E+06	3. 73E-03	1. 948
BPC1095	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154(89T)	2. 50E+06	1. 44E-02	5. 760
BPC1111	829H-(TVAAPS) ₂ GS-154(89E)	3. 37E+06	1. 04E-04	0. 031

【実施例11】

【0198】

C D R H 3 変異型抗 I L - 1 3 m A b および変異 d A b を含む抗原結合タンパク質 (B P C 1 0 8 5 、 B P C 1 0 8 6 および B P C 1 0 8 7) の構築および試験

10

20

1.1.1 構築および発現

代替プラスミド構築物を生成するための塩基構築物として抗 I L - 1 3 m A b および抗 I L - 4 d A b からなる重鎖をコードするプラスミドを使用した。2工程のクローニング戦略を要した。工程1では、 Hind III および Spe I を用いた制限クローニングにより、H鎖の抗 I L 1 3 m A b 成分の V H をコードする D N A 配列を別のヒト化抗 I L 1 3 抗体の V H (配列番号 54) をコードする D N A 配列と置換した。工程2では、 m A b d A b の抗 I L 4 d A b (D O M 9 - 1 5 5 - 1 5 4 、配列番号 80) 成分の K a b a t 8 9 位でロイシンコードコドンを部位指向変異によりグルタミンに変異した。生成した重鎖 D N A 配列はすべて配列番号 96 、 98 および 100 に提示される。構築および発現した分子の一覧を表9に提供する。

30

【表9】

表9-構築および発現した抗体の概要

識別	別名	リンカー	分子詳細	タンパク質配列番号
BPC1085	829H-GS(TVAAPSGS) ₂ -154 (89Q) または 829H-GS(TVAAPSGS) ₂ -256	GS(TVAAPSGS) ₂	H鎖:抗ヒト IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-GS(TVAAPSGS) ₂ -DOM 9-155-256	96
			L鎖:抗ヒト IL-13 mAb 軽鎖	24
BPC1086	829H-GS(TVAAPSGS) ₃ -154 (89Q) または 829H-GS(TVAAPSGS) ₃ -256	GS(TVAAPSGS) ₃	H鎖:抗ヒト IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-GS(TVAAPSGS) ₃ -DOM 9-155-256	98
			L鎖:抗ヒト IL-13 mAb 軽鎖	24
BPC1087	829H-GS(TVAAPSGS) ₄ -154 (89Q) または 829H-GS(TVAAPSGS) ₄ -256	GS(TVAAPSGS) ₄	H鎖:抗ヒト IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-GS(TVAAPSGS) ₄ -DOM 9-155-256	100
			L鎖:抗ヒト IL-13 mAb 軽鎖	24

10

20

【0199】

293fection (Invitrogen, 12347019) を用いて、BPC1085、BPC1086 および BPC1087 mAb dAb をコードする重鎖および軽鎖発現プラスミドを HEK 2936E 細胞内に共トランスフェクトした。24 時間後にトリプトン供給物を各細胞培養に添加して、72 時間後に細胞を回収した。プロテイン A カラムを用いて抗体を精製後、結合アッセイにおいて試験した。

【0200】

プロテイン A 親和性を用いて BPC1085、BPC1086 および BPC1087 mAb dAb を精製した。AKTA Xpress 系上で 1 ml プロテイン A カラム (GE Healthcare) を用いて、カラムを PBS (Gibco / Invitrogen) 中で平衡させて、Pierce IgG 溶出液を用いて抗体を溶出した。1 M トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン緩衝液 (通常 5 ~ 10% v/v) を用いて溶出した留分を中和した。溶出した抗体留分をプールして、サイズ排除クロマトグラフィーにより凝集分析し、分光光度計を用いて OD_{280 nm} での読み取りにより定量化した。

30

【0201】

これらを、表 10 に記載する等価物 mAb dAb (2222、2223、2230 および 2231) と比較した。これらは、以下を含む：

i) BPC2222、BPC2223、BPC2230 および BPC2231 において「L」であり、BPC1085、BPC1086 および BPC1087 において「Q」である 89 位を除き BPC1085、BPC1086 および BPC1087 に使用されるものと同一である 1 つの dAb。

40

【0202】

i i) 同一リンカー

i i i) BPC2222、BPC2223、BPC2230 および BPC2231 において「Y」であり、BPC1085、BPC1086 および BPC1087 において「V」である 100B 位を除き BPC1085、BPC1086 および BPC1087 に使用されるものと同一である 1 つの IL-13 mAb 配列。

【表10】

表10：

識別	mAb	リシンマーク	dAb	重鎖	軽鎖
BPC2222	A1L1	GS(TVAAPSGS) ₁	DOM9-155-154	135	24
BPC2223	A1L1	GS(TVAAPSGS) ₂	DOM9-155-154	136	24
BPC2230	A1L1	GS(TVAAPSGS) ₃	DOM9-155-154	137	24
BPC2231	A1L1	GS(TVAAPSGS) ₄	DOM9-155-154	138	24

【0203】

10
プロテインA親和性を用いてBPC2222、2223、2230および2231 mAb dAbを精製した。AKTA Express系上で1m1プロテインAカラム(GE Healthcare)を用いて、カラムをPBS(Gibco/Invitrogen)中で平衡させて、Pierce IgG溶出液を用いて抗体を溶出した。1Mトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン緩衝液(通常5~10%v/v)を用いて溶出した留分を中和した。溶出した抗体留分をプールして、サイズ排除クロマトグラフィーにより凝集分析し、分光光度計を用いてOD_{280 nm}での読み取りにより定量化した。

【0204】

BPC2222、2223、2230および2231は30~40%の凝集を示し、凝集した物質は10分前に溶出した。

20

【0205】

サイズ排除クロマトグラフィーにより評価したところ、構築物BPC1085、1086および1087はBPC2222、2223、2230および2231より低い凝集レベルを示した。これらの分子のSECプロファイルを図3~9に示す。

【0206】

11.2 IL-4結合ELISA

実施例10.3に記載の方法に従った直接結合ELISAにおいて、精製されたBPC1085、BPC1086およびBPC1087 mAb dAbのIL-4への結合を試験した。

【0207】

30

これらのデータを図10に示す。ELISA結果により、これらの精製されたmAb dAbはIL-4と結合したことを確認した。陽性対照の抗IL-4 mAbおよびBPC2231もIL-4への結合を示したのに対し、陰性対照mAb(抗IL-13 mAb)はIL-4と結合しないことが示された。これは、このELISAにおいて、リンカーの長さをGS(TVAAPSGS)からGS(TVAAPSGS)_{2~4}に伸長時にdAb効能が向上したことを示した。

【0208】

11.3 TF-1細胞増殖バイオアッセイにおけるIL-4中和

TF-1細胞バイオアッセイにおいて、精製されたBPC1085、BPC1086およびBPC1087 mAb dAbのヒトIL-4中和を試験した。

40

【0209】

ヒトIL-4を含むいくつかの異なるサイトカインに対する反応においてTF-1細胞は増殖する。したがってIL-4のためのこれらの細胞の増殖反応を用いてIL-4の生体活性を測定し、続いてアッセイを開発してmAb dAbのIL-4中和効能(IL-4生体活性の阻害)を決定することができる。

【0210】

アッセイは滅菌96ウェル組織培養プレートにおいて滅菌条件下で実施して、すべての試験ウェルは二連で実施した。約2.2ng/mlの組換え大腸菌発現ヒトIL-4を様々な希釈のmAb dAb(通常3倍希釈液で滴定した、560nM~0.009nM)の総体積120μlと37℃で1時間プレインキュベートした。無関係な特異性抗体を陰性

50

対照（抗IL-13 mAb）として同様に滴定した。次いでこれらの試料50μlを、滅菌96ウェル組織培養プレート中TF-1細胞50μl（濃度 2×10^5 細胞/ml）に添加した。したがって最終100μlアッセイ体積には、様々な希釈のmAbdAb（3倍希釈液で滴定した最終濃度270nM～0.005nM）、組換え大腸菌発現ヒトIL-4（最終濃度1.1ng/ml）およびTF-1細胞（最終濃度 1×10^5 細胞/ml）を含有した。アッセイプレートは加湿CO₂インキュベーター内で37℃で約4日間インキュベートした。次いでPromega製「Cell Titration Assay」（カタログ番号G4100）を製造業者の説明書に記載どおりに用いて、細胞増殖量を決定した。96ウェルプレート中の試料の吸光度はプレートリーダーで570nmで読み取った。これらのデータをエクセルシートに入力し、2回の試験ウェル値を平均化して、平均背景値（mAb-dAbなしおよびIL-4試験ウェルなし）を差し引いた。
10

【0211】

組換え大腸菌発現ヒトIL-4の生体活性を中和するmAbdAbの能力は定義した量のヒトIL-4（1.1ng/ml）の生体活性を50%中和するために必要なmAb-dAb濃度（=ND₅₀）として表した。必要なmAbdAb濃度が低いほど、中和能力は強力である。本明細書に提供するND₅₀データ（表11）はエクセルのRobosage関数を用いて算出した。これらのデータを図11に図式的に表す。

【0212】

TF-1細胞バイオアッセイにおいて、抗IL-4 mAbおよびDOM9-155-154（配列番号80）をヒトおよびカニクイザルIL-4中和の陽性対照として含んだ。さらに、TF-1細胞バイオアッセイにおいて、無関係な抗原（ダミー-dAb）に特異的なdAbもヒトまたはカニクイザルIL-4中和の陰性対照として含んだ。
20

【0213】

これらを数回反復し、これらの実験の1つの結果を図11に示す。ND₅₀値をデータセットから算出した。ND₅₀値は、IL-4の生体活性を50%中和できるmAbdAbまたはmAbまたはdAb濃度である。平均ND₅₀値および試験回数（n）を表11に示す。

【表11】

表11

分子	平均 ND ₅₀ 値および標準偏差 (nM)	試験回数
BPC1085	9.21	3
BPC1086	4.32	3
BPC1087	3.59	3
抗IL-4 mAb	1.95	2
DOM9-155-154	0.98	2
陰性対照 dAb	中和せず	2

30

40

【0214】

これらのデータにより、精製されたBPC1085、BPC1086およびBPC1087 mAbdAbは、ヒトおよびカニクイザルIL-4の生体活性を中和したことを確認した。抗IL-4 mAbおよびDOM9-155-154もヒトおよびカニクイザルIL-4の生体活性を中和し、陰性dAb（ダミー-dAb）は同じバイオアッセイにおいて中和を示さなかった。

【0215】

50

全3つのmAbdAbは良好な効能を示し、リンカーの長さが伸びるにつれてdAb効能の明らかな増大傾向があることが中和アッセイから明らかであった（ただし、より粗いELISAではこの効能差が見出されなかった）。陰性対照の抗IL-4 mAbは同じバイオアッセイにおいて中和を示さなかった。

【0216】

11.4 TF-1細胞増殖バイオアッセイにおけるヒトIL-13の中和
TF-1細胞バイオアッセイにおいて、精製されたBPC1085、BPC1086およびBPC1087 mAbdAbのヒトIL-13の中和を下記のとおり試験した。

【0217】

TF-1細胞はいくつかの異なるサイトカイン（ヒトIL-13を含む）に対する反応において増殖する。したがってIL-13のためのこれらの細胞の増殖反応を用いてIL-13の生体活性を測定し、続いてアッセイを開発してmAbdAbのIL-13中和効能（IL-13生体活性の阻害）を決定することができる。

【0218】

アッセイは滅菌96ウェル組織培養プレートにおいて滅菌条件下で実施して、すべての試験ウェルは二連で実施した。約14ng/mlの組換え大腸菌発現ヒトIL-13を様々な希釈のmAbdAb（通常3倍希釈液で滴定した560nM～0.009nM）の総体積120μlと37で1時間プレインキュベートした。無関係な特異性の抗体およびdAbを陰性対照として同様に滴定した（それぞれ抗IL-4 mAbおよびDOM9-155-154）。次いでこれらの試料50μlを、滅菌96ウェル組織培養プレート中TF-1細胞50μl（濃度 2×10^5 細胞/ml）に添加した。したがって最終100μlアッセイ体積には様々な希釈のmAbdAb（3倍希釈液で滴定した最終濃度270nM～0.005nM）、組換え大腸菌発現ヒトIL-13（最終濃度7ng/ml）およびTF-1細胞（最終濃度 1×10^5 細胞/ml）を含有した。アッセイプレートは加湿CO₂インキュベーター内で37で約4日間インキュベートした。次いでPromega製「Cell Titre 96 (登録商標) Non-Radioactive Cell Proliferation Assay」（カタログ番号G4100）を製造業者の説明書に記載どおりに用いて、細胞増殖量を決定した。96ウェルプレート中の試料の吸光度はプレートリーダーで570nmで読み取った。これらのデータをエクセルシートに入力し、2回の試験ウェル値を平均化して、平均背景値（mAb-dAbなしおよびIL-13試験ウェルなし）を差し引いた。

【0219】

組換え大腸菌発現ヒトIL-13の生体活性を中和するmAbdAbの能力は定義した量のヒトIL-13（7ng/ml）の生体活性を50%中和するために必要なmAb-dAb濃度（=ND₅₀）として表した。必要なmAbdAb濃度が低いほど、中和能力は強力である。本明細書に提供するND₅₀データ（表12）はエクセルのRobosage関数を用いて算出した。これらのデータを図12に図式的に表す。

【0220】

TF-1細胞バイオアッセイにおいて、ヒトIL-13中和の陽性対照として抗IL-13 mAb（配列番号22および24）を含んだ。さらに、抗IL-4 mAbも陰性対照として含んだ。

【0221】

図12は、TF-1細胞中和アッセイ結果を示す。ND₅₀値をデータセットから算出した。ND₅₀値は、IL-13の生体活性を50%中和できるmAbdAbまたはmAbまたはdAb濃度である。

【0222】

平均ND₅₀値および試験回数を表12に示す。

【表12】

表12

分子	平均 ND ₅₀ 値および標準偏差(nM)	試験回数
BPC1085	0. 88	1
BPC1086	1. 01	1
BPC1087	1. 14	1
抗 IL-13 mAb	5. 01	1
抗 IL-4 mAb	中和せず	1

10

【0223】

これらのデータにより、精製された B P C 1 0 8 5、B P C 1 0 8 6 および B P C 1 0 8 7 m A b d A b は組換えヒトおよびカニクイザル I L - 1 3 の生体活性を中和したことが確認される。陰性対照の抗 I L - 4 m A b は同じバイオアッセイにおいて中和を示さなかった。

【実施例12】

【0224】

20

抗 I L - 1 3 m A b 軽鎖の再ヒト化

12.1再ヒト化

一部の抗 I L - 1 3 m A b - 抗 I L - 4 d A b 分子 (B P C 1 0 8 5) の発現を改善するために、マウス抗体 6 A 1 の軽鎖 C D R (配列番号 5 9 に説明される軽鎖) を新規フレームワーク上に再グラフト化した。P C R ベース戦略およびオリゴヌクレオチド重複を用いてコドン至適化軽鎖可変領域配列 (表 1 3 に要約する) を d e n o v o で構築した。P C R プライマーはシグナル配列 (配列番号 5 6) を組み込み、V L ドメインを枠組みするように設計された H i n d I I I および B s i W I 制限部位を含むように設計し、ヒト C 領域を含む p T T および R 1 n 哺乳動物発現ベクター内へのクローニングを可能にした。構築されている再ヒト化軽鎖を表 1 3 に要約する。

30

【表13】

表13

軽鎖名	詳細	主鎖	逆突然変異	ヌクレオチド配列の配列番号	アミノ酸配列の配列番号
P0	抗 I L - 1 3 808VL κ 軽鎖	I G K V 1 _ 3 9 + J K 2	N / A	108	109
P1	抗 I L - 1 3 809VL κ 軽鎖	I G K V 1 _ 3 9 + J K 2	I 2 V + Q 3 L	110	111
Q0		I G K V 3 _ 2 0 + J K 2	N / A	112	113
Q1		I G K V 3 _ 2 0 + J K 2	I 2 V 、 V 3 L 、 L 4 M 、 E 1 D 、 R 4 5 K 、 I 5 8 V	114	115

40

【0225】

50

12.2 HEK 293 6E 細胞における分子発現

再ヒト化軽鎖の発現特性を初めに mAb 型式において検討した。293fection (Invitrogen、12347019) を用いて、A1Y100BVAL1 (配列番号 54) 重鎖をコードするプラスミド、既存の軽鎖 (配列番号 24) および再ヒト化軽鎖を HEK 293 6E 細胞内に一過性共トランスフェクトした。プラスミドは少量 (2 × 0.75 ml 培養体積) 発現して抗体を產生した。24 時間後にトリプトン供給物を細胞培養に添加して、さらに 72 時間後に細胞を回収した。構築して発現した mAb のすべてを表 14 に要約する。

【表 14】

表 14

抗体 ID	分子詳細	タシペク質 配列番号
<u>A1Y100BVAL1</u>	<u>H鎖:抗ヒト IL-13 Y100b_V mAb</u>	<u>54</u>
	<u>L鎖:586 抗ヒト IL-13 mAb</u>	<u>24</u>
<u>BPC3208</u>	<u>H鎖:抗ヒト IL-13 Y100b_V mAb</u>	<u>54</u>
	<u>L鎖:P0 再ヒト化抗ヒト IL-13 mAb</u>	<u>108</u>
<u>BPC3211</u>	<u>H鎖:抗ヒト IL-13 Y100b_V mAb</u>	<u>54</u>
	<u>L鎖:P1 再ヒト化抗ヒト IL-13 mAb</u>	<u>110</u>
<u>BPC3219</u>	<u>H鎖:抗ヒト IL-13 Y100b_V mAb</u>	<u>54</u>
	<u>L鎖:Q0 再ヒト化抗ヒト IL-13 mAb</u>	<u>112</u>
<u>BPC3220</u>	<u>H鎖:抗ヒト IL-13 Y100b_V mAb</u>	<u>54</u>
	<u>L鎖:Q1 再ヒト化抗ヒト IL-13 mAb</u>	<u>114</u>

【0226】

Gyrolab ワークステーションを用いた定量免疫アッセイにより、抗体発現を組織培養上清から直接評価した。再ヒト化軽鎖を含む抗体 BPC3208 および BPC3211 (それぞれ P0 および P1 で示す) は、A1Y100BVAL1 mAb より改善された発現収率を示した。Q0 および Q1 軽鎖 (BPC3219 および BPC3220) は抗 IL-13 mAb の発現を改善しなかった。発現データを表 15 に提示する。

【表 15】

表 15

抗体 ID	細胞上清中の総収率 (μg)
<u>A1Y100BVAL1</u>	<u>19. 9</u>
<u>BPC3208</u>	<u>111. 0</u>
<u>BPC3211</u>	<u>115. 0</u>
<u>BPC3219</u>	<u>16. 0</u>
<u>BPC3220</u>	<u>18. 3</u>

10

20

30

40

50

【0227】

12.3 HEK 293 6E 細胞内の mAb - dAb 発現

BPC3208 および BPC3211 の再ヒト化軽鎖は抗 IL-13 mAb の改善された発現を示したため、それらを抗 IL-13 mAb - 抗 IL-4 dAb との関連で検討した。293fectin (Invitrogen、12347019) を用いて、再ヒト化軽鎖 P0 および P1 ならびに 586 (L1) 軽鎖を 829H-GS (TVAAPSGS)₂-256 重鎖 (配列番号 96、詳細は表 16 に要約する) と HEK 293 6E 細胞内に共トランスフェクトした。プラスミドを 50 ~ 500 m1 発現させて、抗体分子を産生した。24 時間後にトリプトン供給物を細胞培養に添加して、さらに 48 時間後に細胞を回収した。固定化プロテイン A カラムを用いて抗体を精製して、吸光度を 280 nm で読み取ることにより定量化し、指定の場合、精製された抗体分子を以下に説明する実施例に記載のアッセイにおいて評価した。図 13 および 14 に例証するとおり BPC3214 および BPC3215 をサイズ排除クロマトグラフィー (SEC) により分析した。

【表 16】

表 16

抗体 ID	別名	リジカル	分子詳細	タンパク質配列番号	DNA 配列番号
BPC1085	<u>829H-GS (TVAAPSGS)₂-256</u>	GS (TVAAPSGS) ₂	H鎖:抗ヒト IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-GS (TVAAPSGS) ₂ -DOM9-155-256 L鎖:586 抗ヒト IL-13 mAb 軽鎖	96 24	97 25
BPC3214	<u>808H-GS (TVAAPSGS)₂-256</u>	GS (TVAAPSGS) ₂	H鎖:抗ヒト IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-GS (TVAAPSGS) ₂ -DOM9-155-256 L鎖:P0 再ヒト化抗ヒト IL-13 mAb	96 108	97 109
BPC3215	<u>809H-GS (TVAAPSGS)₂-256</u>	GS (TVAAPSGS) ₂	H鎖:抗ヒト IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-GS (TVAAPSGS) ₂ -DOM9-155-256 L鎖:P1 再ヒト化抗ヒト IL-13 mAb	96 110	97 111

【0228】

mAb 型式における観察と一致して、再ヒト化軽鎖を含む mAb dAb (BPC3214 および BPC3215) は、BPC1085 より改善された発現を示した。代表的な発現データを表 17 に要約する。

10

20

30

40

【表17】

表17

抗体ID	精製されたmAbdAb収率(μg/mL)
BPC1085	5. 6
BPC3214	9. 8
BPC3215	7. 2

10

【0229】

12.4 ヒトIL-13結合ELISA

直接結合ELISAを介して、精製されたBPC3214およびBPC3215のヒトIL-13への結合についてBPC1085（実施例10に記載）と比較して試験した。抗IL-13 mAb A1Y100BVAL1および抗IL-4 mAbもそれぞれ陽性対照および陰性対照として検討した。組換え大腸菌発現ヒトIL-13（バッチ番号GRITS31061）5 μg/mLを96ウェル高結合プレート50 μl/ウェルにコーティングして、+4で一晩インキュベートした。続く工程をすべて室温で行った。プレートを0.05%のTween-20含有リン酸緩衝食塩水で3回洗浄した。100 μLブロック溶液（0.05%のTween-20含有1%BSAのリン酸緩衝食塩水）を各ウェルに添加して、プレートを室温で少なくとも1時間インキュベートした。次いで別の洗浄工程を実施した。引き続いて精製された抗体をプレート全体でブロック溶液で希釈した。1時間インキュベーション後、プレートを洗浄した。ヤギ抗ヒト 軽鎖特異的ペルオキシダーゼ抱合抗体をブロック溶液で0.75 μg/mLに希釈して、50 μlを各ウェルに添加した。プレートを1時間インキュベートした。さらに2つの洗浄工程後、50 μlのOPD（o-フェニレンジアミン二塩酸塩）SigmaFast基質溶液を各ウェルに添加して、3M硫酸50 μLを添加することによって反応を停止させた。基本終点プロトコルを用いて、VersaMaxマイクロプレートリーダー（Molecular Devices）を用いて吸光度を490 nmで読み取った。これらのデータを図15に示す。直接結合ELISAにより、BPC3214およびBPC3215はヒトIL-13と結合することを確認した。BPC3214およびBPC3215はBPC1085と類似のIL-13結合効能を示す。陽性対照の抗IL-13 mAb A1Y100BVAL1も組換えIL-13への結合を示したのに対し、陰性対照の抗IL-4 mAbはヒトIL-13と結合しないことが示された。

【0230】

12.5 ヒトIL-4結合ELISA

直接結合ELISAにおいて、精製されたBPC3214およびBPC3215の組換え大腸菌発現ヒトIL-4への結合も試験した。ELISAを実施例4に記載のように実施し、組換え大腸菌発現ヒトIL-4 5 μg/mLを96ウェル高結合プレート50 μl/ウェルにコーティングして、+4で一晩インキュベートした。これらのデータを図16に示す。直接結合ELISAにより、BPC3214およびBPC3215はヒトIL-4と結合することが確認される。BPC1085も検討した。BPC3214はBPC1085と類似のIL-4結合効能を示す。陽性対照の抗IL-4 mAbも組換えIL-4への結合を示したのに対し、陰性対照の抗IL-13 mAb A1Y100BVAL1はヒトIL-4に対して結合しないことが示された。

【実施例13】

【0231】

BIAcore（商標）分析により評価したオリジナルのIL-13 mAb CDR H3を含むmAbdAb（BPC2222、BPC2223およびBPC2230~22

20

30

30

40

50

3.1) の IL-13 および IL-4 結合親和性

方法

プロテインAを第1級アミンカップリングによりC1チップ上に固定化した；この表面を、試験する抗体分子の捕捉表面として使用した。組換え大腸菌発現ヒトIL13を256、64、16、4、および1nMで使用し、組換え大腸菌発現ヒトIL4を64、16、4、1および0.25nMで使用し、0nM(すなわち緩衝液単独)をIL4結合とIL13結合の両方の結合曲線の二重照合に使用した。プロテインA表面を100mMリン酸で再生した。HBS-EPをランニング緩衝液として用いてアッセイを25で実行した。データは、Biacore T100分析ソフトウェアに固有の1:1モデルに適合させた。

10

【0232】

ヒトIL13への結合結果を表18に示し、ヒトIL4への結合結果を表19に示す。

【表18】

表18

分子名	ka(M/s)	kd(1/s)	KD(nM)
BPC2222	1. 31E+06	4. 93E-04	0. 376
BPC2223	1. 32E+06	4. 90E-04	0. 372
BPC2230	1. 31E+06	4. 88E-04	0. 373
BPC2231	1. 30E+06	5. 13E-04	0. 394

【0233】

【表19】

表19

分子名	ka(M/s)	kd(1/s)	KD(nM)
BPC2222	1. 06E+05	1. 09E-04	1. 027
BPC2223	8. 59E+06	1. 56E-04	0. 018
BPC2230*	2. 48E+07	2. 48E-04	0. 010
BPC2231*	4. 03E+07	2. 31E-04	0. 006

*BPC2230および2231の結合速度は、Biacoreの感度を超えており、我々がこのデータを精密に分析できないという事実から、IL4との相互作用は速い結合速度での高親和性のものである可能性が高いことが示される。

20

【実施例14】

30

【0234】

Biacore(商標)分析により評価したオリジナルのIL-13 mAb CDR H3を含むmAbdAb(BPC2222、BPC2231)および変異型抗IL-13 mAb CDR H3(BPC1085~1087)のIL-13およびIL-4結合親和性

方法

プロテインAを第1級アミンカップリングによりCM5チップ上に固定化した；この表面を、試験する抗体分子の捕捉表面として使用した。組換え大腸菌発現ヒトIL13を256nMのみで使用し、組換え大腸菌発現ヒトIL4を64、16、4および1nMで使用し、0nM(すなわち緩衝液単独)をIL4結合とIL13結合の両方の結合曲線の二

40

50

重照合に使用した。プロテインA表面を50mM NaOHで再生した。HBS-EPをランニング緩衝液として用いてアッセイを25で実行した。データは、Biacore T100分析ソフトウェアに固有の1:1モデルに適合させた。

【0235】

ヒトIL-13への結合結果を表20に示し、ヒトIL-4への結合結果を表21に示す。

【表20】

分子名	ka(M/s)	kd(1/s)	KD(nM)
BPC2222	1. 64E+05	5. 15E-05	0. 314
BPC2231	5. 36E+08	1. 16E-03	0. 002
BPC1085	1. 87E+07	8. 97E-04	0. 048
BPC1086	7. 99E+07	1. 64E-03	0. 021
BPC1087	9. 86E+07	1. 79E-03	0. 018

10

【0236】

BPC1086およびBPC1087の結合速度はBiacoreの感度外であるが、我々がこのデータを精密に分析できないという事実から、IL-4との相互作用は速い結合速度での高親和性のものである可能性が高いことが示される。

20

【表21】

分子名	ka(M/s)	kd(1/s)	KD(nM)
BPC2222	1. 44E+06	4. 44E-04	0. 308
BPC2231	1. 56E+06	4. 95E-04	0. 316
BPC1085	1. 20E+06	6. 39E-05	0. 053
BPC1086	1. 28E+06	6. 57E-05	0. 051
BPC1087	1. 13E+06	6. 42E-05	0. 057

30

【実施例15】

【0237】

BIAcore(商標)分析により評価したいくつかの変異型抗IL-13 mAb CDRH3を含むmAbdAb(BPC1085、BPC1090-BPC1095、およびBPC1108-BPC1119)のIL-4結合親和性

40

方法(ヒトIL-4結合親和性)

プロテインAを第1級アミンカップリングによりCM5チップ上に固定化した;この表面を、試験する抗体分子の捕捉表面として使用した。

【0238】

組換え大腸菌発現ヒトIL-4を64、16、4、1および0.25nMで使用した。すべての結合曲線を0nM注入(すなわち緩衝液単独)で二重照合した。

【0239】

プロテインA表面を50mM NaOHで再生した。HBS-EPをランニング緩衝液として用いてアッセイを25で実行した。データは、Biacore T100分析ソフトウェアに固有の1:1モデルに適合させた。

50

【0240】

ヒトIL4への結合結果を表22に示す。

【表22】

表22

分子名	ka (M/s)	kd (1/s)	KD (nM)
BPC1085	1. 07E+07	8. 34E-04	0. 078
BPC1090	4. 34E+06	4. 16E-04	0. 096
BPC1091	6. 05E+06	1. 02E-03	0. 168
BPC1092	2. 27E+06	3. 89E-03	1. 713
BPC1093	3. 84E+06	2. 11E-04	0. 055
BPC1094	1. 46E+06	3. 04E-03	2. 078
BPC1095	6. 78E+06	3. 18E-02	4. 687
BPC1108	4. 38E+06	1. 23E-03	0. 281
BPC1109	1. 20E+06	1. 77E-01	147. 300
BPC1110	1. 07E+06	1. 73E-03	1. 626
BPC1111	2. 98E+06	1. 11E-04	0. 037
BPC1112*	1. 14E+08	3. 31E+00	28. 980
BPC1113	なし	結合	認められた
BPC1114	3. 89E+06	2. 55E-03	0. 656
BPC1115**	1. 44E+08	3. 29E-01	2. 292
BPC1116	6. 82E+06	2. 74E-03	0. 402
BPC1117	3. 95E+06	9. 13E-04	0. 231
BPC1118	6. 39E+06	2. 58E-03	0. 405
BPC1119	なし	結合	認められた

*BPC1112データは、おそらく、この構築物の結合速度がBiacoreの測定可能値を超えており、急速すぎるという事実のために機械が実際の解離速度を算出不能であった結果として陽性の解離速度を有するが、構築物はIL4に対する結合剤として非常に不良である。

*BPC1115も、Biacoreの算出親和性範囲外であり、あり得ない結合速度を有する。

【実施例16】

【0241】

Biacore(商標)分析により評価して、オリジナルの軽鎖(BPC1085)と比較した再ヒト化軽鎖を含むmAbdAb(BPC3214およびBPC3215)のIL-13結合親和性

方法(ヒトおよびカニクイザルIL-13結合親和性)

10

20

30

40

50

プロテインAを第1級アミンカップリングによりCM5チップ上に固定化した；この表面を、試験する抗体分子の捕捉表面として使用した。

【0242】

組換え大腸菌発現ヒトIL13およびカニクイザルIL13を64、16、4、1および0.25nM使用した。すべての結合曲線を0nM注入（すなわち緩衝液単独）で二重照合した。

【0243】

プロテインA表面を50mM NaOHで再生した。HBS-EPをランニング緩衝液として用いてアッセイを25で実行した。データは、Biacore T100分析ソフトウェアに固有の1:1モデルに適合させた。

【0244】

ヒトおよびカニクイザルIL13への結合結果を表23に示す。

【表23】

表23

分子名	ka(M/s)	kd(1/s)	KD(nM)	注釈
ヒトIL13への結合				
BPC3214	7.749E+05	7.18E-05	0.093	
BPC3215	8.220E+05	5.23E-05	0.064	
BPC1085	8.652E+05	6.34E-05	0.073	
カニクイザルIL13への結合				
BPC3214*	3.214E+05	5.07E-06	0.015770	解離速度不能
BPC3215*	3.283E+05	3.13E-06	0.009546	解離速度不能
BPC1085*	3.552E+05	5.19E-10	0.000001	解離速度不能

*BPC3214、BPC3215およびBPC1085のカニクイザルIL13への結合解離速度(ka)は、Biacore T100の感度を超えており、これは解離速度が非常に遅く、その相互作用が非常に高い親和性のものである可能性が高いことを示す。

【実施例17】

【0245】

変異dAbを伴うおよび伴わないmAbdAbのストレッサー試験

いくつかのmAbdAbをPBSまたは50mM酢酸緩衝液に入れて、37で最大14日間インキュベートした。次いで、視認可能な沈殿物の存在、溶解性凝集および濃度安定性アドヒアランスについて分析した。

【0246】

結果により、変異dAbを含むmAbdAb(BPC2222、2223、2230、2231)は、非変異dAb(BPC1085、1086、1087)と同様に動作することが示され、両種類のmAbdAbはPBSと酢酸緩衝液の両方において37、2週間のインキュベーション期間に溶液中のタンパク質濃度に変化がなかったことから、安定していると思われた。加えて溶液中の凝集レベルには変化はないかほとんど認められず、沈殿は観察されなかった。

【実施例18】

【0247】

PK評価

10

20

30

40

50

ラットへの I V 投与後の分離した試験において、B P C 1 0 8 5、B P C 1 0 8 6、およびB P C 1 0 8 7 の薬力学を調査した。B P C 1 0 8 5 のP K もカニクイザルへの I V 投与後に調査した。

【 0 2 4 8 】

ラットにおける全 3 分子およびサルにおける B P C 1 0 8 5 の P K が標準的 m A b の P K と一致することを見出した。

【表24】

配列概要(表24)

詳細	配列識別(配列番号)	
	アミノ酸配列	ポリヌクレオチド配列
抗 IL13 A1、CDRH1	1	-
抗 IL13 A1、CDRH2	2	-
抗 IL13 A1、CDRH3	3	-
CDRH3 代替	4	-
CDRH3 代替	5	-
CDRH3 代替	6	-
CDRH3 代替	7	-
CDRH3 代替	8	-
CDRH3 代替	9	-
CDRH3 代替	10	-
CDRH3 代替	11	-
CDRH3 代替	12	-
CDRH3 代替	13	-
CDRH3 代替	14	-
CDRH3 代替	15	-
CDRH3 代替	16	-
CDRH3 代替	17	-
CDRH3 代替	18	-
抗 IL13 L1、CDRL1	19	-
抗 IL13 L1、CDRL2	20	-
抗 IL13 L1、CDRL3	21	-
抗 IL13 A1(重鎖)	22	23
抗 IL13 L1(軽鎖)	24	25
抗 IL13 ヒト化変異型 A1 S95 Trp(重鎖)	26	27
抗 IL13 ヒト化変異型 A1 I96 Val(重鎖)	28	29
抗 IL13 ヒト化変異型 A1 Y97 Phe(重鎖)	30	31
抗 IL13 ヒト化変異型 A1 D98 Glu(重鎖)	32	33
抗 IL13 ヒト化変異型 A1 H100A Ala(重鎖)	34	35
抗 IL13 ヒト化変異型 A1 H100A Glu(重鎖)	36	37
抗 IL13 ヒト化変異型 A1 H100A Gln(重鎖)	38	39
抗 IL13 ヒト化変異型 A1 H100A Arg(重鎖)	40	41
抗 IL13 ヒト化変異型 A1 H100A Ser(重鎖)	42	43
抗 IL13 ヒト化変異型 A1 H100A Thr(重鎖)	44	45
抗 IL13 ヒト化変異型 A1 H100A Val(重鎖)	46	47
抗 IL13 ヒト化変異型 A1 Y100B Ala(重鎖)	48	49
抗 IL13 ヒト化変異型 A1 Y100B Ile(重鎖)	50	51
抗 IL13 ヒト化変異型 A1 Y100B Trp(重鎖)	52	53
抗 IL13 ヒト化変異型 A1 Y100B Val(重鎖)	54	55
シグナル配列	56	-
ヒト IL13	57	-
マウス 6A1 VH	58	-
マウス 6A1 VL	59	-
代替 CDRH1(Chothia および Kabat 番号付け)	60	-
代替 CDRH1(Chothia および Kabat 番号付け)	61	-

A1Y100BALa H-TVAAPS-210(重鎖)	62	63
A1 Y100B1le H-TVAAPS-210(重鎖)	64	65
A1Y100BTrp H-TVAAPS-210(重鎖)	66	67
A1Y100BVal H-TVAAPS-210(重鎖)	68	69
A1Y100BALa H-ASTKGPS-210(重鎖)	70	71
A1 Y100B1le H-ASTKGPS-210(重鎖)	72	73
A1Y100BTrp H-ASTKGPS-210(重鎖)	74	75
A1Y100BVal H-ASTKGPS-210(重鎖)	76	77
DOM9-155-25	78	
DOM9-155-147	79	
DOM9-155-154	80	
DOM9-112-210	81	
リンカー	82	
リンカー	83	
リンカー	84	
リンカー	85	
リンカー	86	
リンカー	87	
147-TVAAPS-586 Y100B V 重鎖	88	
147-ASTKG-586 Y100B V 重鎖	89	
154-TVAAPS-586 Y100B V 重鎖	90	
154-ASTKG-586 Y100B V 重鎖	91	
リンカー	92	
リンカー	93	
DOM9-155-154 L89Q(別名 DOM9-155-256)	94	95
829H-GS(TVAAPSGS) ₂ -154 L89Q	96	97
829H-GS(TVAAPSGS) ₃ -154 L89Q	98	99
829H-GS(TVAAPSGS) ₄ -154 L89Q	100	101
829H-(TVAAPS) ₂ GS-154 L89Q	102	103
829H-(TVAAPS) ₃ GS-154 L89Q	104	105
829H-(TVAAPS) ₄ GS-154 L89Q	106	107
P0	108	109
P1	110	111
Q0	112	113
Q1	114	115
586H-TVAAPS-154(H鎖)	116	
抗 ヒ ツ IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154(89G)	117	
抗 ヒ ツ IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154(89S)	118	
抗 ヒ ツ IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154(89H)	119	
抗 ヒ ツ IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154(89M)	120	
抗 ヒ ツ IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154(89A)	121	
抗 ヒ ツ IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154(89T)	122	

抗 ヒ バ IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154(89C)	123	
抗 ヒ バ IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154(89R)	124	
抗 ヒ バ IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154(89W)	125	
抗 ヒ バ IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154(89E)	126	
抗 ヒ バ IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154(89K)	127	10
抗 ヒ バ IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154(89D)	128	
抗 ヒ バ IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154(89N)	129	
抗 ヒ バ IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154(89Y)	130	
抗 ヒ バ IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154(89V)	131	
抗 ヒ バ IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154(89I)	132	20
抗 ヒ バ IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154(89F)	133	
抗 ヒ バ IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154(89P)	134	
抗 IL-13 mAb 重鎖 -GS(TVAAPSGS) ₁ -DOM9-155-154	135	-
抗 IL-13 mAb 重鎖 -GS(TVAAPSGS) ₂ -DOM9-155-154	136	-
抗 IL-13 mAb 重鎖 -GS(TVAAPSGS) ₃ -DOM9-155-154	137	30
抗 IL-13 mAb 重鎖 -GS(TVAAPSGS) ₄ -DOM9-155-154	138	
GS(TVAAPSGS) ₁	139	
GS(TVAAPSGS) ₂	140	
GS(TVAAPSGS) ₃	141	
GS(TVAAPSGS) ₄	142	
GS(TVAAPSGS) ₅	143	
GS(TVAAPSGS) ₆	144	
(TVAAPS) ₂ (GS) ₁	145	40
(TVAAPS) ₃ (GS) ₁	146	
抗 ヒ バ IL-13 mAb 重鎖 Y100B_V-(TVAAPS) ₂ GS-DOM9-155-154(89M)	147	

配列**配列番号1**

DTYMH

配列番号2

TIDPANGNTKYVPKFQG

配列番号3

SIYDDYHYDDYYAMDY

10

配列番号4

WIYDDYHYDDYYAMDY

配列番号5

SVYDDYHYDDYYAMDY

配列番号6

SIFDDYHYDDYYAMDY

20

配列番号7

SIYEDYHYDDYYAMDY

配列番号8

SIYDDYAYDDYYAMDY

配列番号9

SIYDDYEYDDYYAMDY

配列番号10

SIYDDYQYDDYYAMDY

30

配列番号11

SIYDDYRYDDYYAMDY

配列番号12

SIYDDYSYDDYYAMDY

配列番号13

SIYDDTYDDYYAMDY

40

配列番号14

SIYDDYVYDDYYAMDY

配列番号15

【 0 2 5 2 】

SIYDDYHADDYYAMDY

配列番号16

SIYDDYHIDDYYAMDY

配列番号17

SIYDDYHWDDYYAMDY

配列番号18

SIYDDYHVDDYYAMDY

10

配列番号19

RSSQNIVHINGNTYLE

配列番号20

KISDRFS

配列番号21

FQGSHVPWT

20

配列番号22

QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIYDDYHYDDYYAMDYWGQGTIVTVSSASTKG
PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHPSPNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLPPPKDTL
ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTIASKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

配列番号23

30

CAGGTGCAGCTCGTGCAGACCGGGCGCGAAGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTG
CAAGGCCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTCAAGCAGGCTCCTGGCCAGG
GCCTGGAGTGGATGGGCACTATCGACCCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCAAGTTCCAG
GGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCGACCCGCTACATGGAACGTGAGCAGCCTGAG
GTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACCAACTACGACGACT
ACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGC
CCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAAGCGGGGGCACAGCCGCCCTGGGCTG
CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCG
GGTGCACACCTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCACCGCCGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACC
GTGCCAGCAGCAGCCTGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACAC
CAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCTGGCTG
CCCCCGAGCTGCTGGAGGCCAGCGTGTCTGTTCCCCCAAGCCTAAGGACACCCCTGATG
ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCCTGAGGTGAA
GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGT
ACAAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTAACGGCAAG

40

【 0 2 5 3 】

GAGTACAAGTGTAAAGGTGCTCAACACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGC
 CAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCTGCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGA
 ACCAGGTGCTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATGCCGTGGAGTGGAG
 AGCAACGCCAGCCCAGAACAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTT
 CTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCAGCTGCT
 CCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCGGCAAG

配列番号24

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQNIVHINGNTYLEWYLQKPGQSPRLIYKISDRFSGVPD
 RFSGSGSGTDFTLKISRVEADDVGIYYCFQGSHVPWTFGQGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL
 KSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTTLSKADYEKHK
 VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

10

配列番号25

GACATCGTGATGACCCAGTCTCCTCTGAGCCTCCCGTGACCCCCGGCGAACCCAGCCAGCATCTC
 CTGCAGAACAGCCAGAACATCGTGACATCAACGGCAACACCTACCTGGAGTGGTACCTGCAA
 AGCCCGGCCAGAGCCCCAGGCTGCTGATCTACAAGATCAGCGACAGGTTCAGCGCGTGCCCGAT
 AGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGACCCACTCACCCCTGAAGAGATCAGCAGGGTGGAGGCCGACGA
 CGTGGGCATCTACTACTGCTTCCAGGGCAGCCACGTCCCCCTGGACTTCGGACAGGGCACCAAGC
 TGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCAGCGTGTCTGCTGAACAACCTCTACCCCCGGAGGCCAAGGTGCA
 AAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTCTGCTGAACAACCTCTACCCCCGGAGGCCAAGGTGCA
 GTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGAAACAGCCAGGAGAGCGTACCGAGCAGGACAGCA
 AGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAACAGACAAG
 GTGTACGCCGTGAGGTGACCCACCAGGGCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGG
 CGAGTGC

20

配列番号26

QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
 GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARWIYDDYHYDDYAMDYWGQGTLTVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLPPPKDLM
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTIASKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

30

配列番号27

CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGCCGAAGTAAAAAGCCCGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTG
 CAAGGCCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTCAAGCAGGCTCTGCCAGG
 GCCTGGAGTGGATGGGACTATCGACCCGCCAACGGAAACACCAAGTACGTGCCAAGTTCCAG
 GGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCGCTACATGGAACGTGAGCAGCCTGAG
 GTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGTGGATCTACGACGACTACCAACTACGACGACT
 ACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGC
 CCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGCCAGCACGCCCTGGCTG
 CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCCAGCACAGCGGAGCCCTGACCGAGCG

40

【 0 2 5 4 】

GC GT GC AC AC CT CCC CG CG TG CT GC AG AG CAG CG GG CT GT AC AG CT GAG CAG CG TG GT GACC
 GT GCC C AG CAG CAG C CT GGG C ACC CAG AC CT AC AT CT GT A AC GT G A ACC CAC A AG CCC AG CA AC AC
 CA AG GT GG A CA A AG A AG GT GG AG C CC AAG AG C AG CT GT G A CA A AG ACC CAC AC CT G C C C C C T G C C C T G
 C C C C G AG C T G C T GGG AG G C CC AAG C GT G T C C T G T C C C C C C AAG C C T AAG G A C ACC C T G AT G
 AT CAG C AG A A C C C C G AG GT G AC CT GT GT GG AT GT G AG C AC GAG G C C T G AG GT G A A
 GT T C A A C T G G T A C G T G G A C G G C G T G G A G G T G C A C A T G C C A A G A C C A A G C C C A G G G A G G A G C A G T
 A C A A C A G C A C C T A C C G G G T G G T G T C C G T G C T G A C C G T G C T G A C C A G G A T T G G C T G A C G G C A A G
 G A G T A C A A G T G T A A G G T G T C C A A C A A G G C C T G C C T G C C C T A T C G A G A A A C C A T C A G C A A G G C
 C A A G G G C C A G C C C A G A G A G C C C C A G G T G T A C A C C C T G C C C C T A G C A G A G A T G A G C T G A C C A A G A
 A C C A G G T G T C C C T G A C C T G C C T G G T G A A G G G C T T C T A C C C C A G C G A C A T C G C C G T G G A G T G G G A G
 A G C A A C G G C C A G C C C G A G A A C A A C T A C A A G A C C A C C C C C T G T G C T G G A C A G C G A T G G C A G C T T
 C T T C C T G T A C A G C A A G C T G A C C G T G G A C A A G A G C A G A T G G C A G C A G G G C A A C G T G T T C A G C T G C T
 C C G T G A T G C A C G A G G C C C T G C A C A A T C A C T A C A C C C A G A A G A G C C T G A G C C T G T C C C C T G G C A A G

10

配列番号28

QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
 GRVTITAESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSVYDDYHYDDYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLPPPKDTLM
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVNAKTPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTIASKAGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQOPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNVFSCSVVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

20

配列番号29

CAGGTGCAGCTCGTG CAG AG CG CG CG C G A A G T G A A A A A G C C C G G C A G C A G C G T G A A G G T G A G C T G
 C A A G G C C T C C G G C T T C T A C A T C A A G G A C A C C T A C A T G C A C T G G G T C A G G C A G G C T C C T G G C C A G G
 G C C T G G A G T G G A T G G G C A C T A T C G A C C C C G C C A A C G G C A A C A C C A A G T A C G T G C C C A A G T T C C A G
 G G C A G G G T G A C C A T C A C C G C C G A T G A G A G C A C C A G C A C C G C C T A C A T G G A A C T G A G C A G C C T G A G
 G T C T G A G G A C A C C G C C G T G T A C T A T T G C G C C A G G A G C G T C T A C G A C G A C T A C C A C T A C G A C G A C T
 A C T A C G C C A T G G A C T A C T G G G G A C A G G G C A C A C T A G T G A C C G T G T C C A G C G C C A G C A C C A A G G G C
 C C C A G C G T G T T C C C C T G G C C C C C A G C A G A G C A C C A G C G G C G G C A C A G C C C C T G G G C T G
 C C T G G T G A A G G A C T A C T T C C C G A A C C G G T G A C C G T G T C C T G G A A C A G C G G A G C C C T G A C C A G C G
 G C G T G C A C A C T T C C C C G C C G T G C T G C A G A G C A G C G G C C T G T A C A G C C T G A G C A G C G T G G G T G A C C
 G T G C C C A G C A G C A G C C T G G G C A C C A G A C C T A C A T C T G T A A C G T G A A C C A C A A G C C C A G C A A C A C
 C A A G G T G G A C A A G A A G G T G G A G G C C A A G A G C T G T G A C A A G A C C C A C A C C T G C C C C C C T G C C C T G
 C C C C C G A G C T G C T G G G A G G C C C A G C G T G T C C T G T C C C C C C A A G C C T A A G G A C A C C C T G A T G
 A T C A G C A G A A C C C C C G A G G T G A C C T G T G G T G G A T G T G A G C C A C G A G G A C C C T G A G G T G A A
 G T T C A A C T G G T A C G T G G A C G G C G T G G A G G T G C A C A A T G C C A A G A C C A A G C C C A G G G A G G A G C A G T
 A C A A C A G C A C C T A C C G G G T G G T G T C C G T G C T G A C C G T G C T G A C C A G G A T T G G C T G A A C G G C A A G
 G A G T A C A A G T G T A A G G T G T C C A A C A A G G C C T G C C C T G C C C T A T C G A G A A A C C A T C A G C A A G G C
 C A A G G G C C A G C C C A G A G A G C C C C A G G T G T A C A C C C T G C C C C T A G C A G A G A T G A G C T G A C C A A G A
 A C C A G G T G T C C C T G A C C T G C C T G G T G A A G G G C T T C T A C C C C A G C G A C A T C G C C G T G G A G T G G G A G
 A G C A A C G G C C A G C C C G A G A A C A A C T A C A A G A C C A C C C C C C T G T G C T G G A C A G C G A T G G C A G C T T
 C T T C C T G T A C A G C A A G C T G A C C G T G G A C A A G A G C A G A T G G C A G C A G G G C A A C G T G T T C A G C T G C T
 C C G T G A T G C A C G A G G C C C T G C A C A A T C A C T A C A C C C A G A A G A G C C T G A G C C T G T C C C C T G G C A A G

30

【 0 2 5 5 】

配列番号30

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
 GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIFDDYHYDDYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNHPNTKVDKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPPKDLM
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDEPKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSPGK

配列番号31

10
 CAGGTGCAGCTCGTAGAGCGGCGCGAAGTAAAAAGCCCGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTG
 CAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTCAAGGCAGGCTCTGCCAGG
 GCCTGGAGTGGATGGCACTATCGACCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCAAGTTCCAG
 GGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAACGTGAGCAGCCTGAG
 GTCTGAGGACACGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCATCTTGACGACTACCAACTACGACGACT
 ACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCAGCAGCACCAAGGGC
 CCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACAGCAGCGGGCACAGCCGCCCTGGCTG
 CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCG
 GCGTGCACACCTCCCCGCCGTGCTGAGAGCAGCAGCGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACC
 GTGCCAGCAGCAGCCTGGGACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACAC
 CAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCAAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCTGGCTG
 CCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCAGCGTGTCCCTGTTCCCCCAAGCCTAAGGACACCCCTGATG
 ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTTGGATGTGAGCCACGAGGACCCCTGAGGTGAA
 GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGT
 ACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACCAGGATTGGCTGAACGGCAAG
 GAGTACAAGTGTAAAGGTGTCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGC
 CAAGGGCCAGCCCAGAGAGGCCAGGTGTACACCCCTGCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGA
 ACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATGCCGTGGAGTGGAG
 AGCAACGCCAGCCCAGAACACTACAAGACCAACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTT
 CTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGCT
 CCGTGTAGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCGGCAAG

20

30

30

配列番号32

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
 GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIYEDYHYDDYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNHPNTKVDKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPPKDLM
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDEPKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSPGK

40

配列番号33

CAGGTGCAGCTCGTAGAGCGGCGCGAAGTAAAAAGCCCGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTG
 CAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTCAAGGCAGGCTCTGCCAGG
 GCCTGGAGTGGATGGCACTATCGACCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCAAGTTCCAG

【 0 2 5 6 】

GGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAACGTGAGCAGCCTGAG
 GTCTGAGGACACCGCCGTACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGAGGACTACCAACTACGACGACT
 ACTACGCCATGGACTACTGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCAGCAGCACCAAGGGC
 CCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGGCACAGCCGCCCTGGCTG
 CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCCAGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCG
 CGTGACACCTTCCCCGCGTGTGAGAGCAGCGGCCGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACC
 GTGCCAGCAGCAGCTGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACAC
 CAAGGTGACAAGAAGGTGGAGCCAAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCTGGCTG
 CCCCCGAGCTGCTGGAGGCCCCAGCGTGTCCCTGTTCCCCCAAGCCTAAGGACACCTGATG
 ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTTGGATGTGAGCCACGAGGACCCCTGAGGTGAA
 GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGACAATGCCAAGACCAAGGCCAGGGAGGAGCAGT
 ACAACAGCACCTACCGGGTGGTCCGTGCTGACCGTGTGACCAGGATTGGCTGAACGGCAAG
 GAGTACAAGTGTAAAGGTGTCACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGC
 CAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCCTGCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGA
 ACCAGGTGCTCTGACCTGCTGGTAAGGGCTTCTACCCAGCGACATGCCGTGGAGTGGAG
 AGCAACGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTT
 CTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGCT
 CGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCTGGCAAG

10

配列番号34

20

QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
 GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIYDDYAYDDYAMDYWGQGTIVTVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKDLM
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREFQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSRQQGNFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

配列番号35

30

CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGCCGAAGTGAAAAGCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTG
 CAAGGCCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGTCAGGCAGGCTCTGCCAGG
 GCCTGGAGTGGATGGCACTATCGACCCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCAAGTTCCAG
 GGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAACGTGAGCAGCCTGAG
 GTCTGAGGACACCGCCGTACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACCGTACGACGACT
 ACTACGCCATGGACTACTGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCAGCAGCACCAAGGGC
 CCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGGCACAGCCGCCCTGGCTG
 CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCCAGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCG
 CGTGACACCTTCCCCGCGTGTGAGAGCAGCGGCCGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACC
 GTGCCAGCAGCAGCTGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACAC
 CAAGGTGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCTGGCTG
 CCCCCGAGCTGCTGGAGGCCCCAGCGTGTCCCTGTTCCCCCAAGCCTAAGGACACCTGATG
 ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTTGGATGTGAGCCACGAGGACCCCTGAGGTGAA
 GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGACAATGCCAAGACCAAGGCCAGGGAGGAGCAGT
 ACAACAGCACCTACCGGGTGGTCCGTGCTGACCGTGTGACCAGGATTGGCTGAACGGCAAG
 GAGTACAAGTGTAAAGGTGTCACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGC
 CAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCCTGCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGA

40

ACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCGACATGCCGTGGAGTGGAG
AGCAACGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGCCAGCTT
CTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGCT
CCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCTGGCAAG

配列番号36

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIIYDDYQYDDYYAMDYWGQGTIVTVSSASTKG
PSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHPNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

配列番号37

CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGCGCCGAAGTAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTG
CAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTCAAGCAGGCTGGCCAGG
GCCTGGAGTGGATGGCACTATCGACCCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCAAGTCCAG
GGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAACGTGAGCAGCCTGAG
GTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACGAGTACGACGACT
ACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGC
CCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGGCACAGCCGCCCTGGGCTG
CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCG
GCGTGCACACCTCCCCGCCGTGCTGAGAGCAGCGGCCGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACC
GTGCCAGCAGCAGCCTGGGACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACAC
CAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCAAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCTGCCCTG
CCCCCGAGCTGCTGGAGGCCCCAGCGTGTCTGTTCCCCCAAGCTAAGGACACCTGATG
ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTTGGATGTGAGCCACGAGGACCTGAGGTGAA
GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGACAATGCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGT
ACAACAGCACCTACCGGGTGGTCCGTGCTGACCGTGTGACCAGGATTGGCTGAACGGCAAG
GAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGC
CAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCAAGGTGTACACCCCTGCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGA
ACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAAGCAGCATGCCGTGGAGTGGAG
AGCAACGCCAGCCCAGAACAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTT
CTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGCT
CCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCTGGCAAG

20

配列番号38

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIIYDDYQYDDYYAMDYWGQGTIVTVSSASTKG
PSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHPNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

30

配列番号39

CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGCCGAAGTAAAAAGCCCGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTG
 CAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTCAAGCAGGCTCTGGCCAGG
 GCCTGGAGTGGATGGCACTATCGACCCGCCAACGGAACACCAAGTACGTGCCAAGTCCAG
 GGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCGCTACATGGAACGTGAGCAGCCTGAG
 GTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACAGTACGACGACT
 ACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTAGTGAACGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGC
 CCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCCAGAGCCGCTGGCTG
 CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCG
 GCGTGCACACCTCCCCGCGTGTGCAGAGCAGCGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACC
 GTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACAC
 CAAGGTGACAAGAAGGTGGAGCCAAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCTGCCCTG
 CCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTCTGGTACAGCCTAAGCCTAAGGACACCTGATG
 ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGATGTGAGCCACGAGGACCTGAGGTGAA
 GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGT
 ACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAG
 GAGTACAAGTGTAAAGGTGTCACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGC
 CAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCAAGGTGTACACCTGCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGA
 ACCAGGTGTCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAAGCAGCAGCATGCCGTGGAGTGGAG
 AGCAACGCCAGCCCAGAACACTACAAGACCAACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTT
 CTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGCT
 CCGTGTGACGAGGCCCTGCCACAATCACTACACCCAGAACAGACCTGAGCCTGTCCTGGCAAG

10

配列番号40

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
 GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIYDDYRYDDYYAMDYWGQGTIVTVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNHPNTKVDKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPPKDTL
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTIASKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

20

配列番号41

CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGCCGAAGTAAAAAGCCCGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTG
 CAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTCAAGCAGGCTCTGGCCAGG
 GCCTGGAGTGGATGGCACTATCGACCCGCCAACGGAACACCAAGTACGTGCCAAGTCCAG
 GGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCGCTACATGGAACGTGAGCAGCCTGAG
 GTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACAGGTACGACGACT
 ACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTAGTGAACGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGC
 CCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCCAGCAGAACAGCACCAGCGGCCAGAGCCGCTGGCTG
 CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCG
 GCGTGCACACCTCCCCGCGTGTGCAGAGCAGCGCCGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACC
 GTGCCAGCAGCAGCCTGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACAC
 CAAGGTGACAAGAAGGTGGAGCCAAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCTGCCCTG
 CCCCCGAGCTGCTGGAGGCCCCAGCGTGTCTGGTACAGCCTAAGGACACCTGATG
 ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCCTGAGGTGAA

30

【 0 2 5 9 】

40

GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGT
 ACAACAGCACCTACCGGGTGGTGCCTGCTGACCGTGCACCAAGGCTGCCTGCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGC
 GAGTACAAGTGTAAAGGTGTCACAAGGCCCTGCCTGCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGC
 CAAGGGCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGA
 ACCAGGTGTCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCCAGCGACATGCCGTGGAGTGGAG
 AGCAACGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTT
 CTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGCT
 CCGTATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCAGAAGAGCAGCTGAGCCTGTCCTGGCAAG

配列番号42

10

QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
 GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIYDDYSYDDYYAMDYWGQGTIVTVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNHPNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEELLGGPSVFLFPPPKDLM
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIKTISKAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

配列番号43

20

CAGGTGCAGCTCGTCAGAGCGCGCCGAAGTAAAAAGCCCGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTG
 CAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTCAAGCAGGCTCCTGGCCAGG
 GCCTGGAGTGGATGGGACTATCGACCCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCAAGTTCCAG
 GGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCGCTACATGGAACGTGAGCAGCCTGAG
 GTCTGAGGACACCGCCGTGACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACTCCTACGACGACT
 ACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGC
 CCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGGCACAGCCGCCCTGGGCTG
 CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCG
 GCGTGCACACCTCCCCGCGTGTGAGAGCAGCGGCCGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACC
 GTGCCAGCAGCAGCCTGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACAC
 CAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCTGGCTG
 CCCCCGAGCTGCTGGAGGCCAGCGTGTCTGGTCTGGTGGAGGTGAA
 ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGAGGTGACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGT
 GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGT
 ACAACAGCACCTACCGGGTGGTCCGTGCTGACCGTGCACCAAGGATTGGCTGAACGGCAAG
 GAGTACAAGTGTAAAGGTGTCACAAGGCCCTGCCTGCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGC
 CAAGGGCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGA
 ACCAGGTGTCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCCAGCGACATGCCGTGGAGTGGAG
 AGCAACGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTT
 CTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGCT
 CCGTATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCAGAAGAGCAGCTGAGCCTGTCCTGGCAAG

30

配列番号44

40

QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
 GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIYDDYSYDDYYAMDYWGQGTIVTVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNHPNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEELLGGPSVFLFPPPKDLM
 【0260】

ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVVSLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

配列番号45

CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGCGCCGAAGTAAAAAGCCCGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTG
CAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTCAAGCAGGCTCTGGCCAGG
GCCTGGAGTGGATGGGCACTATCGACCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCAAGTTCCAG
GGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAACGTGAGCAGCCTGAG
GTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACACGTACGACGACT
ACTACGCCATGGACTACTGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGC
CCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGGCACAGCCGCCCTGGGCTG
CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCG
GCGTGCACACCTCCCCGCCGTGCTGAGAGCAGCGCCGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACC
GTGCCAGCAGCAGCCTGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACAC
CAAGGTGACAAGAAGGTGGAGCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCTGCCCTG
CCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCAGCGTGTCCCTGTTCCCCCAAGCCTAAGGACACCCCTGATG
ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTTGGATGTGAGCCACGAGGACCCCTGAGGTGAA
GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGT
ACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACCAGGATTGGCTGAACGGCAAG
GAGTACAAGTGTAAAGGTGTCACAAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGC
CAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGA
ACCAGGTGCTCTGACCTGCTGGTAAGGGTTCTACCCCAAGCGACATGCCGTGGAGTGGAG
AGCAACGCCAGCCCCAGAACAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTT
CTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCT
CCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCTGGCAAG

10

20

30

配列番号46

QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIYDDYVYDDYYAMDYWGQGTIVTVSSASTKG
PSVFLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVIQQSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLPPPKPKDTLM
ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVVSLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

40

配列番号47

CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGCGCCGAAGTAAAAAGCCCGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTG
CAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTCAAGCAGGCTCTGGCCAGG
GCCTGGAGTGGATGGGCACTATCGACCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCAAGTTCCAG
GGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAACGTGAGCAGCCTGAG
GTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACGTGTACGACGACT
ACTACGCCATGGACTACTGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGC
CCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGGCACAGCCGCCCTGGGCTG
CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCG
GCGTGCACACCTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGCCGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACC

【 0 2 6 1 】

GTGCCAGCAGCAGCCTGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACAC
 CAAGGTGACAAGAAGGTGGAGGCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCTGCTGCTG
 CCCCCGAGCTGCTGGAGGCCAAGCGTGTCTGCTGCCCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
 ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCCTGAGGTGAA
 GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGT
 ACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAG
 GAGTACAAGTGTAAAGGTGTCACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGC
 CAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCCTGCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGA
 ACCAGGTGCTCCCTGACCTGCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATGCCGTGGAGTGGAG
 AGCAACGCCAGCCCAGAACACTACAAGACCAACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTT
 CTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCT
 CCGTATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCGGCAAG

10

配列番号48

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDTYMHVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
 GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSITYDDYHADDYYAMDYWGQGTIVTVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREFQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCIVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

20

配列番号49

CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGCGGCCAAGTGAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTG
 CAAGGCCTCCGGTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTAGGCAGGCTGCCAGG
 GCCTGGAGTGGATGGCACTATCGACCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCAAGTCCAG
 GGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAACGTGAGCAGCCTGAG
 GTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACCACGCCAGCAG
 ACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGGCCAGCACCAAGGGC
 CCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGGCACAGCCGCCCTGGCTG
 CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCG
 GCGTGCACACCTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACC
 GTGCCAGCAGCAGCCTGGGCCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACAC
 CAAGGTGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCTGCTGCTG
 CCCCCGAGCTGCTGGAGGCCAGCGTGTCTGCTGCCCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
 ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCCTGAGGTGAA
 GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGT
 ACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAG
 GAGTACAAGTGTAAAGGTGTCACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGC
 CAAGGGCCAGCCCAGAGAGGCCAGGTGTACACCCCTGCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGA
 ACCAGGTGCTCCCTGACCTGCTGGTAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATGCCGTGGAGTGGAG
 AGCAACGCCAGCCCAGAACACTACAAGACCAACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTT
 CTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCT
 CCGTATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCGGCAAG

30

配列番号50

【 0 2 6 2 】

40

QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
 GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIIYDDYHIDDYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNHPNTKVDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

配列番号51

CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTG
 CAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTAGGCAGGCTCTGGCCAGG
 GCCTGGAGTGGATGGCACTATCGACCCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCAAGTTCCAG
 GGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAACGTGAGCAGCCTGAG
 GTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACCACATTGACGACT
 ACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGC
 CCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGCACAGCCGCCCCCTGGGCTG
 CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCCAGCAACAGCGGAGCCCTGACCAGCG
 GCGTGCACACCTCCCCGCGGTGCTGAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACC
 GTGCCAGCAGCAGCAGCACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACAC
 CAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCAAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCTGGCTG
 CCCCCGAGCTGCTGGAGGCCCCAGCGTGTCCCTGTTCCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCTGATG
 ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCCTGAGGTGAA
 GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGACAATGCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGT
 ACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTAACGGCAAG
 GAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGC
 CAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCTGCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGA
 ACCAGGTGCCCTGACCTGCTGGTGAAGGGTTCTACCCAGCGACATGCCGTGGAGTGGAG
 AGCAACGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCAACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTT
 CTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGCT
 CCGTATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGACCCCTGGCAAG

10

20

30

配列番号52

QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
 GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIIYDDYHWDYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNHPNTKVDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

40

配列番号53

CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTG
 CAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTAGGCAGGCTCTGGCCAGG
 GCCTGGAGTGGATGGCACTATCGACCCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCAAGTTCCAG
 GGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAACGTGAGCAGCCTGAG
 GTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACCACTGGGACGACT

【 0 2 6 3 】

ACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGGCCAGCACCAAGGGC
 CCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGCACAGCCGCCCTGGCTG
 CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCG
 GCGTGCACACCTCCCCGCGCTGCTGAGAGCAGCGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACC
 GTGCCAGCAGCAGCCTGGGACCCAGACCTACATCTGTAACTGTGAGCACCACAAGCCCAGCAACAC
 CAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCAAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCTGCCCTG
 CCCCCGAGCTGCTGGAGGCCAGCGTGTCTGTTCCCCCAAGCCTAAGGACACCCCTGATG
 ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCCTGAGGTGAA
 GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGACAATGCCAACAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGT
 10 ACAACAGCACCTACCGGGTGGTCCGTGCTGACCGTGCACCAGGATTGGCTAACGGCAAG
 GAGTACAAGTGTAAAGGTGTCACAAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGC
 CAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCAAGGTGTACACCCCTGCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGA
 ACCAGGTGCTCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAAGCGACATGCCGTGGAGTGGAG
 AGCAACGCCAGCCCAGAACAACTACAAGACCAACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTT
 CTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGCT
 CCGTATGCAACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAACAGAGCCTGAGCCTGCCCCGGCAAG

配列番号54

QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
 GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIYDDYHVDDYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNHPNSNTKVDKKVEPKSCDKTHCPPCPAPELLGGPSVFLPPPKDLM
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREFQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

20

配列番号55

CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGCGCCGAAGTGAAGAACGCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTG
 CAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTCAAGCAGGCTCTGCCAGG
 GCCTGGAGTGGATGGGCACTATCGACCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCAACGTTCCAG
 30 GGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAACGTGAGCAGCCTGAG
 GTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACCACGTCACGACT
 ACTACGCCATGGACTACTGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCAGCACCAAGGGC
 CCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGCACAGCCGCCCTGGCTG
 CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCG
 GCGTGCACACCTCCCCGCGCTGCTGAGAGCAGCGGCCGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACC
 GTGCCAGCAGCAGCCTGGGACCCAGACCTACATCTGTAACTGTGAGCACCACAAGCCCAGCAACAC
 CAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCAAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCTGCCCTG
 CCCCCGAGCTGCTGGAGGCCAGCGTGTCTGTTCCCCCAAGCCTAAGGACACCCCTGATG
 ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCCTGAGGTGAA
 GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGACAATGCCAACAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGT
 40 ACAACAGCACCTACCGGGTGGTCCGTGCTGACCGTGCACCAGGATTGGCTAACGGCAAG
 GAGTACAAGTGTAAAGGTGTCACAAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGC
 CAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCAAGGTGTACACCCCTGCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGA
 ACCAGGTGCTCTGACCTGCCGTGGTAAGGGCTTCTACCCAGCGACATGCCGTGGAGTGGAG
 AGCAACGCCAGCCCAGAACAACTACAAGACCAACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTT

30

【 0 2 6 4 】

CTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGCT
CCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCTGGCAAG

配列番号56

MGWSCIILFLVATATGVHS

配列番号57

GPVPPSTALRELIEELVNITQNQKAPLCNGSMVWSINLTAGMYCAALESLINVSGCSAIEKTQRM
LSGFCPHKVSAGQFSSLHVRDTKIEVAQFVKDLLLHLKKLFREGRFN

10

配列番号58

EIQLQQSVAELVRPGASVRLSCTASGFYIKDTYMHWVIQRPEQGLEWIGTIDPANGNTKYVPKFQ
GKATITADTSSNTAYLRLSSLTSEDTAIYYCARSIIYDDYHYDDYAMDYWGQGTSVTVSS

配列番号59

DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQNIVHINGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKISDRFSGVPD
RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHVPWTFGGGTKLEIK

20

配列番号60

FYIKDTYMH

配列番号61

GFYIKDTYMH

配列番号62:A1Y100BAla H-TVAAPS-210(タンパク質配列)

QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIIYDDYHADDYYAMDYWGQGTLTVSSASTKG
PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSNNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHPNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHNAAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMVHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TVAAPSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKGLEWVSWIISSGTETY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSLGRFDYWGQGTLTVSS

30

配列番号63:A1Y100BAla H-TVAAPS-210(DNA配列)

CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGCGCCGAAGTAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTG
CAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTCAAGGCAGGCTGGCCAGG
GCCTGGAGTGGATGGCACTATCGACCCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCAAGTTCCAG
GGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAACGTGAGCAGCCTGAG
GTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACCACGCGGACGACT
ACTACGCCATGGACTACTGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCTAGCGCCAGCACCAAGGGC
CCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGGCACAGCCGCCCTGGCTG

40

CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAAACGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCG
 GCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACC
 GTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACAC
 CAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCAAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCTGCCCTG
 CCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCAGCGTGTCTGTTCTGTTCCCCCAAGCCTAAGGACACCCCTGATG
 ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGATGTGAGCCACGAGGACCTGAGGTGAA
 GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGT
 ACAACAGCACCTACCGGGTGGTCCGTGCTGACCGTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAG
 GAGTACAAGTGTAAAGGTGCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGC
 CAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCCTGCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGA
 ACCAGGTGCTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATGCCGTGGAGTGGAG
 AGCAACGCCAGCCCAGAACAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTT
 CTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCT
 CCGTGTACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCCTGGCAAG
 ACCGTGGCGCCCCCTCGGAAGTGCAGCTCTGGAGAGCGGCGGGCCTGGTGCAGCCGGCG
 CAGCCTGAGGCTGAGCTGCCCGTAGCGGCTTCACCTCAGGAACCTCGGCATGGCTGGTCA
 GGCAGGCCCGGCAAGGGCTGGAGTGGTCAGCTGGATCATCAGCTCCGGCACCGAGACCTAC
 TACGCCGACAGCGTGAAGGGCAGGTTACCATCAGCCGACAACAGCAAGAACACCCCTGTACCT
 GCAGATGAACAGCCTGAGGGCGAGGACACGCCGACTACTGCGCCAAGAGCCTGGCAGGT
 TCGACTACTGGGACAGGGACCCCTGGTACTGTGAGCAGC 20

配列番号64:A1Y100B1e H-TVAAPS-210(タンパク質配列)

QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMTIDPANGNTKYVPKFQ
 GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIYDDYHIDDYYAMDYWGQGTIVTVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKVEPKSCDKTHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREFQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCIVKGYPSPDIAVEWE
 SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNFSCSVMHEALHNHTQKSLSLSPGK
 TVAAPSEVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKGLEWVSWIISSGTETY
 YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSLGRFDYWGQGTIVTVSS 30

配列番号65:A1Y100B1e H-TVAAPS-210(DNA配列)

CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGCCGAAGTAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTG
 CAAGGCCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTCAAGCAGGCTCTGCCAGG
 GCCTGGAGTGGATGGCACTATCGACCCGCCAACGGCACACCAAGTACGTGCCCAAGTTCCAG
 GGCAGGGTGACCATCACGCCGATGAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAACGTGAGCAGCCTGAG
 GTCTGAGGACACGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACCACATTGACGACT
 ACTACGCCATGGACTACTGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCTAGGCCAGCACCAAGGGC
 CCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCCAGGCCCTGGCTG 40
 CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAAACGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCG
 GCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACC
 GTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACAC
 CAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCAAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCTGCCCTG
 CCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCAGCGTGTCTGTTCCCCCAAGCCTAAGGACACCCCTGATG

ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCCTGAGGTGAA
 GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGT
 ACAACAGCACCTACCGGGTGGTCCGTGCTGACCGTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAG
 GAGTACAAGTGTAAAGGTGTCACAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGC
 CAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCTGCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGA
 ACCAGGTGTCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATGCCGTGGAGTGGGAG
 AGCAACGCCAGCCCAGAGACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTT
 CTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCT
 CCGTGTGACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCTGGCAAG
 ACCGTGGCGCCCCCTCGGAAGTGCAGCTCCTGGAGAGCAGGGCGGCGCTGGTGCAGCCCGCG
 CAGCCTGAGGCTGAGCTGCAGCGTAGCGGCTTCACCTCAGGAACCTCGGCATGGCTGGTCA
 GGCAGGCCCGCAAGGGCCTGGAGTGGTCAGCTGGATCATCAGCTCCGGCACCGAGACCTAC
 TACGCCGACAGCGTGAAGGGCAGGTTACCATCAGCCGCGACAACAGCAAGAACACCCGTACCT
 GCAGATGAACAGCCTGAGGGCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCCAAGAGCCTGGCAGGT
 TCGACTACTGGGACAGGGACCTGGTACTGTGAGCAGC
10

配列番号66:A1Y100BTrp H-TVAAPS-210(タンパク質配列)

QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
 GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSITYDDYHWDDYYAMDYWGQGTIVTVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDVFPEPVTSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLPPPKPKDTLM
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREFQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
 TVAAPSEVQLLSAGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKGLEWVSWIISSGTETY
 YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSLGRFDYWGQGTIVTVSS
20

配列番号67:A1Y100BTrp H-TVAAPS-210(DNA配列)

CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGCGCCGAAGTAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTG
 CAAGGCCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTCAAGCAGGCTCCTGCCAGG
 GCCTGGAGTGGATGGCACTATCGACCCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCAAGTTCCAG
 GGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAACGTGAGCAGCCTGAG
 GTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACCAACTGGGACGACT
 ACTACGCCATGGACTACTGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTAGCGCCAGCACCAAGGGC
 CCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGGCACAGCCGCCCTGGCTG
 CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCG
 GCGTGCACACCTCCCCGCGCTGCTGAGAGCAGCGGCCGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACC
 GTGCCAGCAGCAGCCTGGGACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACAC
 CAAGGTGGACAAGAAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCTGGCTG
 CCCCCGAGCTGGAGGCCCCAGCGTGTCTGGTCCCCCAAGCCTAAGGACACCCGTATG
 ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCCTGAGGTGAA
 GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGT
 ACAACAGCACCTACCGGGTGGTCCGTGCTGACCGTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAG
 GAGTACAAGTGTAAAGGTGTCACAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGC
 CAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCTGCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGA
 ACCAGGTGTCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATGCCGTGGAGTGGGAG
30

AGCAACGGCCAGCCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTT
 CTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGCT
 CCGTATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAACAGAGCAGCTGAGCCTGTCAGCTGCT
 ACCGTGGCCGCCCTCGGAAGTGCAGCTCTGGAGAGCGGCCGGCTGGCAGCCGGCG
 CAGCCTGAGGCTGAGCTGCCGCTAGCGCTCACCTCAGGAACCTCGGATGGCTGGCAAG
 GGCAGGCCGCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGTCAGCTGGATCATCAGCTCCGGCACCGAGACCTAC
 TACGCCGACAGCGTGAAGGGCAGGTTACCATCAGCCGACAACAGCAAGAACACCCGTACCT
 GCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCCTGCTACTACTGCGCCAAGAGCCTGGCAGGT
 TCGACTACTGGGACAGGGACCCTGGTACTGTGAGCAGC

10

配列番号68:A1Y100BVal H-TVAAPS-210(タンパク質配列)

QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
 GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIIYDDYHVDYYAMDYWGQGTLTVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTT
 VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEELLGGPSVFLFPPPKDLM
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTIASKAGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTTPEVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMVHEALHNHYTQKSLSLSPGK
 TVAAPSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKLEWVSWIISSGTETY
 YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSLGRFDYWGQGTLTVSS

20

配列番号69:A1Y100BVal H-TVAAPS-210(DNA配列)

CAGGTGCAGCTCGTCAGAGCGGCCGAAGTAAAAAGCCCGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTG
 CAAGGCCTCCGGTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTAGGCAGGCTCTGGCCAGG
 GCCTGGAGTGGATGGGACTATCGACCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCAAGTCCAG
 GGCAGGGTGACCATCACGCCGATGAGAGCACCAGCACCGCTACATGGAACGTGAGCAGCCTGAG
 GTCTGAGGACACCGCCGTACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACCACGTCAGCAG
 ACTACGCCATGGACTACTGGGACAGGGCACACTAGTGAACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGC
 CCCAGCGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGGCACAGCCGCCCCGGCTG
 CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCG
 GCGTGCACACCTCCCCGCCGTGCTGAGAGCAGCGCCGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTAC
 GTGCCAGCAGCAGCTGGGACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACAC
 CAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCTGGCTG
 CCCCCGAGCTGCTGGAGGCCAGCGTGTCTGGTCTGGTCAAGGACACCTGATG
 ATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCCTGAGGTGAA
 GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGT
 ACAACAGCACCTACCGGGTGGTCCGTGCTGACCGTGTGACCAGGATTGGCTGAACGGCAAG
 GAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGC
 CAAGGGCAGCCCAGAGAGGCCAGGTGTACACCCCTGCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGA
 ACCAGGTGCTCTGACCTGCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATGCCGTGGAGTGGAG
 AGCAACGCCAGCCCAGAACAACTACAAGACCAACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTT
 CTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGCT
 CCGTATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAACAGAGCAGCTGAGCCTGTCAGCTGCT
 ACCGTGGCCGCCCTCGGAAGTGCAGCTCTGGAGAGCGGCCGGCTGGCAGCCGGCG
 CAGCCTGAGGCTGAGCTGCCGCTAGCGGTTACCTCAGGAACCTCGGATGGCTGGTCA
 GGCAGGCCGCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGTCAGCTGGATCATCAGCTCCGGCACCGAGACCTAC

30

TACGCCGACAGCGTGAAGGGCAGGTTACCATCAGCCGCGACAACAGCAAGAACACCCCTGTACCT
GCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTACTACTGCGCCAAGAGCCTGGCAGGT
TCGACTACTGGGGACAGGGGACCCCTGGTACTGTGAGCAGC

配列番号70:A1Y100BAla H-ASTKGPS-210(タンパク質配列)

QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIIYDDYHADDYYAMDYWGQGTIVTVSSASTKG
PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHPNTKVDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPDKTLM
ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTIASKAGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHTQKSLSLSPGK
ASTKGPSERVQLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKGLEWVSWIISSGTET
YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSLGRFDYWGQGTIVTVSS

10

配列番号71:A1Y100BAla H-ASTKGPS-210(DNA配列)

CAGGTGCAGCTCGTCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTG
CAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTCAAGCAGGCTCTGCCAGG
GCCTGGAGTGGATGGCACTATCGACCCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCAAGTTCCAG
GGCAGGGTGACCATCACCGCGATGAGAGCACCAGCACCGCTACATGGAACGTGAGCAGCCTGAG
GTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACCACGCCAGCAG
ACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGGCCAGCACCAAGGGC
CCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCAGCAGCAAGAGCACAGCGGGCACAGCCGCCCTGGCTG
CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCCAGCACAGCGGAGCCCTGACCAGCG
GCCGTGCACACCTCCCCGCCGTGCTGAGCAGCGGCCGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACC
GTGCCAGCGCAGCTGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACAC
CAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCAAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCTGGCTG
CCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCAGCGTGTCCCTGTTCCCCCAAGCTAAAGGACACCTGATG
ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCCTGAGGTGAA
GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGT
ACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCTGACCGAGATTGGCTGAACGGCAAG
GAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGC
CAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCTGCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGA
ACCAGGTGCTCTGACCTGCTGGTGAAGGGTTCTACCCAGCGATATGCCGTGGAGTGGAG
AGCAACGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCCT
CTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCACCGTGTCCAGCTGCT
CCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCGTGAGCCTGCTCCCTGGCAAG
GCCAGCACCAAGGGCCCTCGGAAGTGCAGCTCTGGAGAGCGGGCGGCCCTGGTGCAGCCGG
CGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCTAGCGGCTTCACCTCAGGAACCTCGGCATGGCTGGG
TCAGGCAGGCCCTGGCAAGGGCTGGAGTGGTCAGCTGGATCATCAGCTCCGGCACCGAGACC
TACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAGGTTACCATCAGCCGCGACAACAGCAAGAACACCCCTGTA
CCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTACTACTGCGCCAAGAGCCTGGCA
GGTTGACTACTGGGGACAGGGGACCCCTGGTACTGTGAGCAGC

20

30

40

配列番号72:A1Y100B1le H-ASTKGPS-210(タンパク質配列)

【 0 2 6 9 】

QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
 GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIIYDDYHIDDYAMDYWGQGTLTVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNHPNTKVDKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPPKDTL
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTTPPVLDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
 ASTKGPSVQLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKGLEWVSWIISSGTET
 YYADSVKGRTFISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSLGRFDYWGQGTLTVSS

10

配列番号73:A1Y100B1le H-ASTKGPS-210(DNA配列)

CAGGTGCAGCTCGTCAGAGCGCGCGAAGTAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTG
 CAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTAGGCAGGCTCCTGGCCAGG
 GCCTGGAGTGGATGGGACTATCGACCCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCAAGTTCCAG
 GGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCGCTACATGGAACGTGAGCAGCCTGAG
 GTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACCACATTGACGACT
 ACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTAGTGAACCGTGTCCAGCAGCAGCACCAAGGGC
 CCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCAGCAGCACAGCCGCCCTGGGCTG
 CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCG
 GCGTGCACACCTCCCCGCCGTGCTGAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACC
 GTGCCAGCAGCAGCCTGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCAAGCCCAGCAACAC
 CAAGGTGACAAGAAGGTGGAGCCAAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCTGGCTG
 CCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCAGCGTGTCTGGTGGAGGTGACAATGCCAACAGCCAGGGAGCTG
 ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGATGTGAGCCACGAGGACCTGAGGTGAA
 GTTCAACTGGTACGGTGGACGGCGTGGAGGTGACAATGCCAACAGCCAGGGAGGAGCAGT
 ACAACAGCACCTACCGGGTGGTCCGTGCTGACCGTGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAG
 GAGTACAAGTGTAAAGGTGTCACAGGCTGCTGCCCTATCGAGAAAACCACATCAGCAAGGC
 CAAGGGCCAGCCCAGAGAGGCCAGGTGTACACCCCTGCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGA
 ACCAGGTGCTCTGACCTGCCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGATATGCCGTGGAGTGGAG
 AGCAACGCCAGCCCAGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTT
 CTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGCT
 CCGTGTGACGAGGCCCTGCAAAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGCTGCCCTGGCAAG
 GCCAGCACCAAGGCCCTCGGAAGTGCAGCTCTGGAGAGCAGGCCCTGGTCAAGCCGG
 CGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCCGCTAGCGCTTCACCTCAGGAACCTGGCATGGCTGG
 TCAGGCAGGCCCTGGCAAGGGCTGGAGTGGTCAAGCTGGATCATCAGCTCCGGCACCGAGAC
 TACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAGGTTACCATCAGCCGCAACAGCAAGAACACCCCTGTA
 CCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCAGGACACCGCCGTACTACTGCGCCAAGAGGCTGGCA
 GGTCGACTACTGGGACAGGGACCCCTGGTCACTGTGAGCAGC

20

30

30

配列番号74:A1Y100B1Trp H-ASTKGPS-210(タンパク質配列)

QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
 GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIIYDDYHWDYAMDYWGQGTLTVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNHPNTKVDKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPPKDTL
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE

40

【 0 2 7 0 】

SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
ASTKGPS EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKGLEWVSWIISSGTET
YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSLGRFDYWGQGTLTVSS

配列番号75:A1Y100BTrp H-ASTKGPS-210(DNA配列)

CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGCCGAAGTAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTG
CAAGGCCCTCCGGCTTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTCAAGGCAGGCTCTGGCCAGG
GCCTGGAGTGGATGGCACTATCGACCCGCCAACGGAACACCAAGTACGTGCCAAGTTCCAG
GGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAACGTGAGCAGCCTGAG
GTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACCAACTGGGACGACT
ACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGC
CCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGACAGCCGCCCTGGCTG
CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCCAGAACAGCGGAGCCCTGACCGAGC
GCGTGCACACCTCCCCGCCGTGCTGAGAGCAGCGGCCGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACC
GTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACAC
CAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCAAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCTGGCTG
CCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCAGCGTGTCCAGGCTTACAGCCTGAGAAAACCATCAGCAAGGC
ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCTGAGGTGAA
GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGT
ACAACAGCACCTACCGGGTGGTCCGTGCTGACCGTGTGACCAGGATTGGCTAACGGCAAG
GAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCCTGAGAAAACCATCAGCAAGGC
CAAGGGCCAGCCCAGAGAGGCCAGGTGTACACCTGCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGA
ACCAGGTGCCCTGACCTGCTGGTGAAGGGCTTACCCAGCGATATGCCGTGGAGTGGAG
AGCAACGCCAGCCCAGAACAACTACAAGACCAACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTT
CTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGCT
CCGTGATGCACGAGGCCCTGACAATCACTACACCCAGAACAGAGCCTGAGGAGCGGGCGGCG
GCCAGCACCAAGGGCCCTCGGAAGTGCAGCTCTGGAGAGCGGGCGGCGCTGGTGCAGCCC
CGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCTAGCGGCTTACCTTCAGGAACCTCGGCATGGCTGG
TCAGGCAGGCCCGCAAGGGCCTGGAGTGGTCAGCTGGATCATCAGCTCCGGCACCGAGAC
TACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAGGTTACCATCAGCCGACAACAGCAAGAACACCC
CCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTACTACTGCGCCAAGAGCCTGG
GGTCGACTACTGGGACAGGGACCCCTGGTACTGTGAGCAGC

10

20

30

配列番号76:A1Y100BVal H-ASTKGPS-210(タンパク質配列)

QVQLVQSGAEVKKGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIYDDYHVDDYYAMDYWGQGTLTVSSASTKG
PSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHPNTKVDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHNNAKTPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
ASTKGPS EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKGLEWVSWIISSGTET
YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSLGRFDYWGQGTLTVSS

40

配列番号77:A1Y100BVal H-ASTKGPS-210(DNA配列)

CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTG
 CAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTCAAGGCAGGCTCTGCCAGG
 GCCTGGAGTGGATGGGCACTATCGACCCGCCAACGGCAACACCAAGTACGTGCCAAGTCCAG
 GGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCAGCTACATGGAACGTGAGCAGCCTGAG
 GTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCATCTACGACGACTACCACGTCGACGACT
 ACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGC
 CCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGGCACAGCCGCCCTGGGCTG 10
 CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCG
 GCGTGCACACCTCCCCGCGTGTGCAGAGCAGCGGCCGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACC
 GTGCCAGCAGCAGCCTGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACAC
 CAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCAAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCTGGCTG 20
 CCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCAGCGTGTCCCTGTTCCCCCAAGCCTAAGGACACCTGATG
 ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTTGGATGTGAGCCACGAGGACCTGAGGTGAA
 GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGACAATGCCAACAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGT
 ACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAG
 GAGTACAAGTGTAAAGGTGTCACAGGCCCTGCTGCCCCCTATCGAGAAACCATCAGCAAGGC
 CAAGGGCCAGCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGA
 ACCAGGTGTCCTGACCTGCTGGTGAAGGGTTCTACCCAGCGATATGCCGTGGAGTGGAG 30
 AGCAACGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTT
 CTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGCT
 CCGTGTGACGAGGCCCTGACAATCACTACACCCAGAACAGGCCTGAGCCTGTCCTGGCAAG
 GCCAGCACCAAGGCCCTCGGAAGTGCAGCTCTGGAGAGCGGGCGGCCCTGGTCAGCCCG
 CGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCTAGCGGCTTCACCTCAGGAACCTCGGATGGCTGG
 TCAGGCAGGCCCGCAAGGGCTGGAGTGGTCAGCTGGATCATCAGCTCCGGCACCGAGACC
 TACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAGGTTACCATCAGCCGCAACACAGCAAGAACACCCCTGTA
 CCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGCTACTACTGCGCCAAGAGCCTGGCA
 GGTTGACTACTGGGACAGGGGACCCCTGGTACTGTGAGCAGC

配列番号78=DOM9-155-25

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASTLDSGVPSRFSGS
 GSGTDFLTISLQPEDFATYYCLQEGWGPPTFGQGKVEIKR

配列番号79=DOM9-155-147

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLYEGVPSRFSGS
 GSGTDFLTISLQPEDFATYYCLQEGWGPPTFGQGKVEIKR

配列番号80=DOM9-155-154

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGS
 GSGTDFLTISLQPEDFATYYCLQEGWGPPTFGQGKVEIKR 40

配列番号81=DOM9-112-210

EVQLLESGGGLVQPQGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKGLEWVSWIISSGTETYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSLGRFDYWGQGT LTVSS

配列番号82(G4Sリンクー)

GGGGS

配列番号83(リンクー)

TVAAPS

10

配列番号84(リンクー)

ASTKGPT

配列番号85(リンクー)

ASTKGPS

配列番号86(リンクー)

GS

20

配列番号87(リンクー)

TVAAPSGS

配列番号88=147-TVAAPS-586 Y100B V(重鎖)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLYEGVPSRFSGS
GSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQEGWGPPTFGQGTKVEIKRGSTVAAPSQVQLVQSGAEVKKP
GSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQGRVTITADESTSTA
YME LSSLRSEDTAVYYCARS IYDDYHVDDYYAMDYWGQGT LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS
GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVFKFNWYV DGVEVHN A KTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

30

配列番号89=147-ASTKG-586 Y100B V(重鎖)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLYEGVPSRFSGS
GSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQEGWGPPTFGQGTKVEIKRG SASTKGPSQVQLVQSGAEVK
PGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQGRVTITADESTSTA
AYME LSSLRSEDTAVYYCARS IYDDYHVDDYYAMDYWGQGT LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC
VN NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD
V SHEDPEVFKFNWYV DGVEVHN A KTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
PI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
PV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

40

【 0 2 7 3 】

配列番号90=154-TVAAPS-586 Y100B V(重鎖)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVТИCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRSGS
 GSGTDFLTISLQPEDFATYYCLQEGWGPPTFGQGTKVEIKRGSTVAAPSQVQLVQSGAEVK
 GSSVKV рука ASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQGRVTITADESTSTA
 YMELSSLRSEDTAVYYCARSИYDDYHVDDYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS
 GGTAALGCLV рука FPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSLGTQTYICN
 VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD
 SHEDPEV рука FNWYV рука DGVEV рука HNAKTKPREEQYNSTYRVV рука SVLTVLHQDWLNGKEYKCKV рука SNKALPAP
 IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV рука GFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTTPP
 VLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

配列番号91=154-ASTKG-586 Y100B V(重鎖)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVТИCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRSGS
 GSGTDFLTISLQPEDFATYYCLQEGWGPPTFGQGTKVEIKRGСASTKGPSQVQLVQSGAEVK
 PGSSVKV рука ASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQGRVTITADESTSTA
 AYMELSSLRSEDTAVYYCARSИYDDYHVDDYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS
 SGGTAALGCLV рука FPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSLGTQTYIC
 NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD
 VSHEDPEV рука FNWYV рука DGVEV рука HNAKTKPREEQYNSTYRVV рука SVLTVLHQDWLNGKEYKCKV рука SNKALPAP
 PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV рука GFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTTPP
 PVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

20

配列番号92(リンカー)

GSTVAAPS

配列番号93(リンカー)

GSTVAAPSGS

配列番号94**DOM9-155-154 L89Q(別名DOM9-155-256)**

30

DIQMTQSPSSLSASVGDRVТИCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPS
 RFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQEGWGPPTFGQGTKVEIKR

配列番号95**DOM9-155-154 L89Q(別名DOM9-155-256)**

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGCGACAGGGTGACC
 ATTACCTGCAGGCCAGCAGGCCATCAGCGACTGGCTGCAGTGGTACCAACAGAAGCCC
 GGCAAGGCTCCAAAGCTGCTGATCGCCTGGCCAGCAGCCTGCAGGGAGGCAGGCCAGC
 AGGTTTAGCGGCAGCGGACCGACTTCACCCCTACCATCTCTCCCTGCAGCCC
 GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGAGGGCTGGGGCCCCCTACTTCGGCCAG
 GGCACCAAGGTGGAGATCAAGAGG

40

配列番号96**829H-GS(TVAAPSGS)₂-154 L89Q**

QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSKASGFYIKDTYMHWVRQAPQGLEWMGTIDPANGNTKY
 VPKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIVDDYHVDDYYAMDYWGQGTL
 VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVWNSGALTSGVHTFPA
 VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHCPCPAP
 ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
 EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
 PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESENQOPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLT
 DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHTQKSLSLSPKGSTVAAPSGSTVAAPSGSDIQMTQS
 PSSLASVGDRVTITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGS
 GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQEGWGPPTFGQGTKVEIKR

10

配列番号97

829H-GS(TVAAPSGS)₂-154 L89Q

CAGGTGCAGCTCGTCAGAGCGGCCGAAGTGAAAAAGCCGGCAGCAGCGTGAAGGTG
 AGCTGCAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGTCAGGCAGGCT
 CCTGGCCAGGGCTGGAGTGGATGGCACTATCGACCCGCCAACGGAACACCAAGTAC
 GTGCCCAAGTTCCAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCGCCTAC
 ATGGAACTGAGCAGCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCCAGGAGCATC
 TACGACGACTACCACGTGACGACTACTACGCCATGGACTACTGGGACAGGGCACACTA
 GTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCAGCAGC
 AAGAGCACCAGCGGCCACAGCCCTGGCTGCCTGGTAAGGACTACTTCCCCGAA
 CCGGTGACCGTGTCCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTCCCCGCC
 GTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTACCGTGCAGCAGCAGC
 CTGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGAC
 AAGAAGGTGGAGCCAAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCTGGCTGCCCTGCC
 GAGCTGCTGGAGGCCAGCGTGTCCCTGTTCCCCCAAGCCTAAGGACACCTGATG
 ATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCCTGAG
 GTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCAGG
 GAGGAGCAGTACAACACGACCTACCGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCACCAAGG
 TGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATC
 GAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGGCCAGGTGTACACCTGCC
 CCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACAGGTGCTGCCGTGACCTGCCGTGAAGGGCTTC
 TACCCCGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAACGCCAGCCCAGAGAACAACTACAAG
 ACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
 GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCC
 CACAATCACTACACCCAGAAAGAGCCTGAGCCTGCCGTGCAAGGGATCTACCGTGGCA
 GCACCATCCGGATCTACCGTAGCAGCACCATCCGGATCCGACATCCAGATGACCCAGAGC
 CCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGCGACAGGGTACCTGACCTGCCGTGAGGGCCAGCAGG
 CCCATCAGCGACTGGCTGCACTGGTACCAACAGAAGCCGCCAGGCTCCAGCTGCTG
 ATCGCCTGGGCCAGCAGCCTGCAGGGAGGCCAGCAGGTTAGCGGCAGCGGCCAGC
 GGCACCGACTTCACCCTCACCATCTTCCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTAC

20

30

40

TGCCAGCAGGAGGGCTGGGGCCCCCTACTTCGGCCAGGGACCAAGGTGGAGATCAAG
AGG

配列番号98

829H-GS(TVAAPSGS)₃-154 L89Q

QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWRQAPQGLEWMGTIDPANGNTKY
VPKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIFYDDYHVDDYYAMDYWGQGTL
VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVWNNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHPNSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELLGGPSVFLPPPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR 10
EEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESENQOPENNYKTPVLDSDGSFFLYSKLT
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHTQKSLSLSPKGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSG
SDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEGWGPPTFGQGKVEIKR

配列番号99

829H-GS(TVAAPSGS)₃-154 L89Q

CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGCCGAAGTGAAAAAGCCCGCAGCAGCGTGAAGGTG
AGCTGCAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTCAAGCAGGCT
CCTGGCCAGGGCCTGGAGTGGATGGCACTATCGACCCGCCAACGGAAACACCAAGTAC
GTGCCCAAGTTCCAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCGCCTAC
ATGGAACTGAGCAGCCTGAGGTCTGAGGAACCCGCCGTGTACTATTGCCAGGAGCATC
TACGACGACTACCACGTGACGACTACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTA
GTGACCGTGTCCAGGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTGGCCAGCAGC 20
AAGAGCACCAAGCGGCCACAGCCCTGGCTGCCCTGGTAAGGACTACTTCCCCGAA
CCGGTGACCGTGTCCAGGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTGCACACCTCCCCGCC
GTGCTGCAGAGCAGCGCCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCAGCAGCAGC
CTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGAC
AAGAAGGTGGAGGCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCTGCCCTGCCCT 30
GAGCTGCTGGAGGCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCAAGCCTAAGGACACCCGTGATG
ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCCTGAG
GTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGG
GAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAAGGAG
TGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGCTAACAGGCCCTGCCTGCCCTATC
GAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGACCCAGGTGTACACCCCTGCC
CCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACAGGTGCTGCCCTGACCTGCCCTGGTAAGGGCTTC
TACCCCAAGCGACATGCCGTGGAGTGGAGAGCAACGGCCAGCCCAGAAACAACCTACAAG 40
ACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTG
ACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCTGGCAAGGGATCTACCGTGGCA
GCACCATCAGGATCTACCGTGGCAGCACCACAGGTTAACAGTAGCTGCTCCCTGGA

TCCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGGCCAGCGTGGCGACAGGGTG
 ACCATTACCTGCAGGCCAGCAGGCCATCAGCGACTGGCTGACTGGTACCAACAGAAAG
 CCCGGCAAGGCTCCCAAGCTGCTATGCCCTGGGCCAGCAGCCTGCAGGGAGGCAGCCC
 AGCAGGTTAGCGGCAGCGGCAGCGGACCTCACCCCTACCATCTCTCCCTGCAG
 CCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGAGGGCTGGGGCCCCCTACTTCGGC
 CAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAGAGG

配列番号100

10

829H-GS(TVAAPSGS)₄-154 L89Q

QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWRQAPQGLEWMGTIDPANGNTKY
 VPKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIYDDYHVDDYYAMDYWGQGTL
 VTVSSASTKGPSVFPLAPSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPA
 VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP
 ELLGGPSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
 EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPR
 PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSKLT
 DKSRWQQGNVFSCSVHEALHNHYTQKSLSLSPKGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSG
 STVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWA
 SSLQGGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQEGWGPPTFGQGTKVEIKR

20

配列番号101

30

829H-GS(TVAAPSGS)₄-154 L89Q

CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGCCGAAGTGAAAAAGCCGGCAGCAGCGTGAAGGTG
 AGCTGCAAGGCCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTCAAGGCAGGCT
 CCTGGCCAGGGCCTGGAGTGGATGGCACTATCGACCCCGCCAACGGCAACACCAAGTAC
 GTGCCCAAGTTCCAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCGCCTAC
 ATGGAACTGAGCAGCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCCAGGAGCATC
 TACGACGACTACCACGTGACGACTACTACGCCATGGACTACTGGGACAGGGCACACTA
 GTGACCGTGTCCAGGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCAGCAGC
 AAGAGCACCAGCGCCGGCACAGCCGCTGGCTGCCCTGGTAAGGACTACTTCCCCGAA
 CCGGTGACCGTGTCCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTCCCCGCC
 GTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTACCGTGCAGCAGCAGC
 CTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGAC
 AAGAAGGTGGAGCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCTGGCCCTGCCCT
 GAGCTGCTGGAGGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCAAGCCTAAGGACACCTGATG
 ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGATGTGAGGCCACGAGGACCCCTGAG
 GTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGG
 GAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAAGGAG
 TGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATC
 GAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCCTGCC

40

CCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCGAGGTGTCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTC
 TACCCCGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACTACAAG
 ACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
 GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGCTCCGTATGCACGAGGCCCTG
 CACAATCACTACACCCAGAACAGAGCCTGAGCCTGTCCTGGCAAGGGATCTACCGTGGCA
 GCACCATCAGGATCTACCGTGGCAGCACCACAGGTTAACAGTAGCTGCTCCTCTGGT
 TCAACAGTAGCTGCTCCTCTGGATCCGACATCCAGATGACCCAGAGGCCAGCAGCCTG
 AGCGCCAGCGTGGCGACAGGGTGACCATTACCTGCAGGGCAGCAGGCCATCAGCGAC
 TGGCTGCACTGGTACCAACAGAACAGCCGGCAAGGCTCCAAGCTGCTGATGCCTGGCC 10
 AGCAGCCTGCAGGGAGGCAGCAGGTTAGCGGCAGCGGCAGCGGACCCACTTC
 ACCCTCACCACATCTTCCCTGCAGCCCAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGAG
 GGCTGGGGGCCCTACTTCGGCCAGGGACCAAGGTGGAGATCAAGAGG

配列番号102

829H-(TVAAPS)₂GS-154 L89Q

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWRQAPGQGLEWMTIDPANGNTKY
 VPKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIYDDYHVDDYYAMDYWGQGTL
 VTVSSASTKGPSVFPLAPSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA 20
 VLOSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHPNSNTKVDKKVEPKSCDKHTCPCPAP
 ELLGGPSVFLFPPPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
 EQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
 PSRDELTQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSKLTV
 DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHTQKSLSPGKTVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSL
 SASVGDRVTTITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDF
 TLTISLQPEDFATYYCQQEGWGPPTFQGQTKVEIKR

配列番号103

829H-(TVAAPS)₂GS-154 L89Q 30

CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTG
 AGCTGCAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTCAAGCAGGCT
 CCTGGCCAGGGCCTGGAGTGGATGGCACTATCGACCCGCCAACGGCAACACCAAGTAC
 GTGCCCAAGTTCCAGGGCAGGGTGACCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCGCCTAC
 ATGGAACTGAGCAGCCTGAGGTCTGAGGAACCCGCCGTGTACTATTGCCAGGAGCATT
 TACGACGACTACCACGTGACGACTACTACGCCATGGACTACTGGGACAGGGCACACTA
 GTGACCGTGTCCAGGCCAGCACAGGGCCCTGGGCTGCCGTGAAGGACTACTTCCCCGAA
 AAGAGCACCAGCGGCCAGCACAGGCCCTGGGCTGCCGTGAAGGACTACTTCCCCGAA
 CCGGTGACCGTGTCCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAAGCGGTGCACACCTCCCCGCC 40
 GTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTACCGTGCAGCAGCAGC
 CTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGAC
 AAGAAGGTGGAGGCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCTGGCCTGCCCT
 GAGCTGCTGGAGGCCAGCGTGTCCCTGTTCCCCCAAGCCTAAGGACACCCGTGATG
 ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCGTGAG

GTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGG
 GAGGAGCAGTACAACACAGCACCTACCGGGTGGTCCGTGCTGACCGTGTGACCAGGAT
 TGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATC
 GAGAAAACCATCAGCAAGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCGTGCC
 CCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCGAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTC
 TACCCCCAGCGACATGCCGTGGAGTGGAGAGCAACGCCAGCCCAGAACAACTACAAG
 ACCACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
 GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCACACGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTG
 CACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCAGGCCAGAGGCCAGCAGCACCA 10
 TCCACCGTAGCAGCACCATCCGGATCCGACATCCAGATGACCCAGAGGCCAGCAGCCTG
 AGCGCCAGCGTGGCGACAGGGTGACCATTAACCTGCAGGGCCAGCAGGCCATCAGCGAC
 TGGCTGCACTGGTACCAACAGAACGCCGGCAAGGCTCCCAAGCTGCTGATGCCTGGGCC
 AGCAGCCTGCAGGGAGGCGTGCAGGTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTC
 ACCCTCACCATCTCTCCCTGCAGCCCAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGAG
 GGCTGGGGGCCCTACTTCGGCCAGGGACCAAGGTGGAGATCAAGAGG

配列番号104

829H-(TVAAPS)₃GS-154 L89Q

QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWRQAPQGLEWMGTIDPANGNTKY
 VPKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIFYDDYHVDDYYAMDYWGQGTL
 VTVSSASTKGPSVFPLAPSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPA
 VLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPNSNTKVDKKVEPKSCDKTHCPPCPAP
 ELLGGPSVFLPPPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
 EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
 PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESENQOPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLT
 DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHTQKSLSPGKTVAAPSTVAAPSTVAAPSGSDIQMT
 QSPSSLSASVGDRVITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRSGS 30
 GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEGWGPPFGQGKVEIKR

20

30

配列番号105

829H-(TVAAPS)₃GS-154 L89Q

CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGCGCGAAGTGAAAAAGCCCGCAGCAGCGTGAAGGTG
 AGCTGCAAGGCCTCCGGCTTCTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGTCAGGCAGGCT
 CCTGGCCAGGGCTGGAGTGGATGGCACTATCGACCCCGCCAACGCCAACACCAAGTAC
 GTGCCCAAGTTCCAGGGCAGGGTGACCATACCGCCATGAGAGCACCAGCACCGCCTAC
 ATGGAACTGAGCAGCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCATC
 TACGACGACTACCACGTGACGACTACTACGCCATGGACTACTGGGACAGGGCACACTA 40
 GTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCAGCGTGTCCCTGGCCAGCAGCAGC
 AAGAGCACCAAGCGGCGGCACAGCCGCTGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAA
 CCGGTGACCGTGTCCAGCACAGCGGAGCCCTGACCAAGCGGCGTGCACACCTCCCCG
 GTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGAACCGTGCAGCAGCAGC
 CTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGAC

40

配列番号106

829H-(TVAAPS)₄GS-154 L89Q

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMTIDPANGNTKY
VPKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIYDDYHVDDYYAMDYWGQGTL
VTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHPNTKVDKKVEPKSCDKHTCPPCPAP
ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSKLT
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHTQKSLSLSPGKTVAAPSTVAAPSTVAAPSTVAAPSG
SDIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLOPEDFATYYCOOEGWGPPTFGQGKVEIKR

配列番号107

829H-(TVAAPS)₄GS-154 L89Q

CAGGTG CAGCTCGTGCAGAGCGGCCGAAGTGA AAAAGCCCGCAGCAGCGTGAAGGTG
AGCTGCAAGGCCTCCGGCTTACATCAAGGACACCTACATGCACTGGGTCAAGGAGGCT 40
CCTGGCCAGGGCCTGGAGTGGATGGCACTATCGACCCCGCCAACGGCAACACCAAGTAC
GTGCCAAGTCCAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGATGAGAGCACCAGCACCGCCTAC
ATGGAAC TGAGCAGCCTGAGGTCTGAGGACACCAGCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCATC
TACGACGACTACCACGTGACGACTACTACGCCATGGACTACTGGGGACAGGGCACACTA
GTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCCAGCAGC

AAGAGCACCAGCGCGGCACAGCCGCCCTGGCTGCCTGGTAAGGACTACTTCCCCGAA
 CCGGTGACCGTGTCCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGCGTGACACCTCCCCGCC
 GTGCTGCAGAGCAGCGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTACCGTGCCCAGCAGCAGC
 CTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGAC
 AAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCTGCC
 GAGCTGCTGGAGGCCAGCGTGTCCCTGTTCCCCCAAGCCTAAGGACACCCGTGATG
 ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCGTGAG
 GTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGG
 GAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAAGGAT 10
 TGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATC
 GAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGGCCAGGTGTACACCCGTCCC
 CCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTAAGGGCTTC
 TACCCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAACGCCAGCCCAGAACAACTACAAG
 ACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
 GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTG
 CACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGCAAGACCGTGGCAGCACCA
 TCAACCGTGGCAGCACCATCAACAGTAGCTGCTCCTCTACAGTAGCTGCTCCTCTGG
 TCCGACATCCAGATGACCCAGAGGCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGCGACAGGGTG
 ACCATTACCTGCAGGGCCAGCAGGCCATCAGCGACTGGCTGCACTGGTACCAACAGAAC 20
 CCCGGCAAGGCTCCAAGCTGCTGATGCCCTGGCCAGCAGCCTGCAAGGGAGGCGTGC
 AGCAGGTTAGCGGCAGCGGCAGCGGACCTCACCCCTACCATCTTCCCTGCAG
 CCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGAGGGCTGGGGCCCCCTACTTCGGC
 CAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAGAGG

配列番号108

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRSSQNIVHINGNTYLEWYQQKPGKAPKLLIYKISDRFSGVPS
 RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCFQGSHVPWTFGQGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL 30
 KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTTLSKADYEKHK
 VYACEVTHQGLSSPVTKSFRGE

配列番号109

ATGGGCTGGTCTGCATCATCCTGTTCTGGTGGCCACCGCCACCGCGTGACAGCGACATCCA
 GATGACCCAGAGCCCCCAGCAGCCTGAGGCCAGCGTGGCGACAGGGTACTATCACCTGCAGGA
 GCAGCCAGAACATCGTCACATCAACGGCAACACCTACCTCGAGTGGTACCAAGCAGAACCCGG
 AAGGCCCCAAGCTGCTGATCTACAAGATCAGCGACAGGTTAGCGCCCTGAGCCGAGGACTTC
 CGGCTCCGGCTCAGGCACCGATTTCACCCCTGACCATTAGCAGCCTGAGCCGAGGACTTC
 CCTACTACTGCTTCCAGGGCTCTCACGTCCCTGGACCTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATC 40
 AAGCGTACGGTGGCGCCCCCAGCGTGTTCATCTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGG
 CACCGCCAGCGTGGTGTCTGCTGAACAACCTCACCCCGGGAGGCCAGGTGCAGTGGAGG
 TGGACAATGCCCTGCAGAGCGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGCACAGCAAGGACTC
 ACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCCTGAGCAAGGCCAGTACCGAGAAGCACAAAGGTGTACGC
 CTGTGAGGTGACCCACCAGGGCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

配列番号110

DVLMTQSPSSLSASVGDRVТИCRSSQNIVHINGNTYLEWYQQKPGKAPKLLIYKISDRFSGVPS
 RFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCFQGSHVPWTFQGQTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL
 KSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLKADYEKHK
 VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

配列番号111

ATGGGCTGGTCTGCATCATCCTGTTCTGGTGGCCACCGCCACCGCGTGCACAGCGACGTGCT
 GATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGCGACAGGGTACTATCACCTGCAGGA
 GCAGCCAGAACATCGTCACATCAACGGCAACACCTACCTCGAGTGGTACCAGCAGAAACCCGGG
 10
 AAGGCCCAAGCTGCTGATCTACAAGATCAGCGACAGGTTCAGCGCGTGCAGGGCAGCAGGTTAG
 CGGCTCCGGCTCAGGCACCGATTCACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAGCCCAGGACTCGCCA
 CCTACTACTGCTTCCAGGGCTCTCACGTCCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATC
 AAGCGTACGGTGGCCGCCAGCGTGGTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGG
 CACCGCCAGCGTGGTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGG
 TGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGCAAGGACTCC
 ACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCCTGAGCAAGGCCACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGC
 CTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCAGGGCGAGTGC

配列番号112

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRSSQNIVHINGNTYLEWYQQKPGQAPRLLIYKISDRFSGIPD
 RFSGSGSGTDFLTISRLEPEDFAYYYCFQGSHVPWTFQGQTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL
 KSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLKADYEKHK
 VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

20

配列番号113

ATGGGCTGGTCTGCATCATCCTGTTCTGGTGGCCACCGCCACCGCGTGCACAGCGAGATCGT
 GCTGACCCAGAGCCCTGGCACACTGAGCCTGAGCCCCGGAGAGAGGGCCACCCTGAGCTGCAGGT
 30
 CTAGCCAGAACATCGTCACATCAACGGCAACACCTACCTGGAGTGGTATCAGCAGAACGCCGGC
 CAGGCCAGGCTGCTGATCTACAAGATCAGCGACAGGTTCAGCGGCATCCCCGACAGGTTAG
 CGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATTAGCAGGCTGGAGGCCAGGGACTCGCCG
 TGTACTACTGCTTCCAGGGGAGCCACGTGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTCGAAATC
 AAGCGTACGGTGGCCGCCAGCGTGGTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGG
 CACCGCCAGCGTGGTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGG
 TGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGCAAGGACTCC
 ACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCCTGAGCAAGGCCACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGC
 CTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCAGGGCGAGTGC

30

配列番号114

DVLMTQSPGTLSLSPGERATLSCRSSQNIVHINGNTYLEWYQQKPGQAPKLLIYKISDRFSGVPD
 RFSGSGSGTDFLTISRLEPEDFAYYYCFQGSHVPWTFQGQTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL
 KSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLKADYEKHK
 VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

40

【 0 2 8 2 】

配列番号115

GACGTGCTGATGACCCAGAGCCCTGGCACACTGAGCCTGAGCCCCGGAGAGAGGGCCACCCCTGAG
 CTGCAGGTCTAGCCAGAACATCGTCACATCAACGGCAACACCTACCTGGAGTGGTATCAGCAGA
 AGCCCGGCCAGGCCCAAGCTGCTGATCTACAAGATCAGCGACAGGTTCAGCGCGTGCAGCAG
 AGGTTAGCGGCAGCGGCAGCGGACCTCACCTGACCATTAGCAGGCTGGAGGCCAGGAGGA
 CTTCGCCGTGTACTACTGCTTCCAGGGGAGCCACGTGCCCTGGACCTCGGCCAGGGCACCAAGC
 TCGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCCAGCGTGTTCATCTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTG
 AAGAGCGGCACCGGCCAGCGTGGTGTCTGCTGAACAACCTCTACCCCCGGGAGGCCAGGTGCA
 GTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGCAACAGCCAGGAGAGCGTACCGAGCAGGACAGCA
 AGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCCTGAGCAAGGCCACTACGAGAAGCACAAG
 GTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGACCAAGAGCTCAACCAGGG
 CGAGTGC

10

配列番号116=586H-TVAAPS-154(H鎖)

QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
 GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIIYDDYHVDYYAMDYWGQGTIVTVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKVEPKSCDKTHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TVAAPSSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGG
 VPSRFSGSGSGTDFLTISISSLQPEDFATYYCLQEGWGPPTFGQGTKEIKR

20

配列番号117

QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
 GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIIYDDYHVDYYAMDYWGQGTIVTVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKVEPKSCDKTHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWA
 SSLQGGVPSRFSGSGSGTDFLTISISSLQPEDFATYYCGQEGWGPPTFGQGTKEIKR

30

配列番号118

QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
 GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIIYDDYHVDYYAMDYWGQGTIVTVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKVEPKSCDKTHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWA
 SSLQGGVPSRFSGSGSGTDFLTISISSLQPEDFATYYCSQEGWGPPTFGQGTKEIKR

40

配列番号119

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
 GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIFYDDYHVDYYAMDYWGQGTLTVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNPKSNTKVDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVGVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLGSKLTVDKSRWQQGNFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWA
 SSLQGGVPSRFSGSGSGTDFLTLSISSLQPEDFATYYCHQEGWGPPTFGQGTKVEIKR

10

配列番号120

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
 GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIFYDDYHVDYYAMDYWGQGTLTVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNPKSNTKVDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVGVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLGSKLTVDKSRWQQGNFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWA
 SSLQGGVPSRFSGSGSGTDFLTLSISSLQPEDFATYYCHQEGWGPPTFGQGTKVEIKR

20

配列番号121

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
 GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIFYDDYHVDYYAMDYWGQGTLTVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNPKSNTKVDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVGVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLGSKLTVDKSRWQQGNFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWA
 SSLQGGVPSRFSGSGSGTDFLTLSISSLQPEDFATYYCAQEGWGPPTFGQGTKVEIKR

30

配列番号122

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
 GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIFYDDYHVDYYAMDYWGQGTLTVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNPKSNTKVDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVGVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLGSKLTVDKSRWQQGNFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWA
 SSLQGGVPSRFSGSGSGTDFLTLSISSLQPEDFATYYCTQEGWGPPTFGQGTKVEIKR

40

配列番号123

【 0 2 8 4 】

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
 GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIIYDDYHVDYYAMDYWGQGTIVTVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNHPNTKVDKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPPKDITLM
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREFQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSPGK
TVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWA
 SSLQGGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCCQEGWGPPTFGQGTKVEIKR

10

配列番号124

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
 GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIIYDDYHVDYYAMDYWGQGTIVTVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNHPNTKVDKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPPKDITLM
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREFQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSPGK
TVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWA
 SSLQGGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCCQEGWGPPTFGQGTKVEIKR

20

配列番号125

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
 GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIIYDDYHVDYYAMDYWGQGTIVTVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNHPNTKVDKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPPKDITLM
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREFQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSPGK
TVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWA
 SSLQGGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCRQEGWGPPTFGQGTKVEIKR

30

配列番号126

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
 GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIIYDDYHVDYYAMDYWGQGTIVTVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNHPNTKVDKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPPKDITLM
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREFQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSPGK
TVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWA
 SSLQGGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCEQEGWGPPTFGQGTKVEIKR

40

配列番号127

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
 GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIIYDDYHVDYYAMDYWGQGTIVTVSSASTKG

【 0 2 8 5 】

PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNHPNTKVDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKDITLM
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWA
 SSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCKQEGWGPPTFGQGTKVEIKR

配列番号128

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ 10
 GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIIYDDYHVDYYAMDYWGQGTLTVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNHPNTKVDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKDITLM
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWA
 SSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCDQEGWGPPTFGQGTKVEIKR

配列番号129

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
 GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIIYDDYHVDYYAMDYWGQGTLTVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNHPNTKVDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKDITLM
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWA
 SSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCDQEGWGPPTFGQGTKVEIKR

20

30

配列番号130

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
 GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIIYDDYHVDYYAMDYWGQGTLTVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNHPNTKVDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKDITLM
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWA
 SSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCYQEGWGPPTFGQGTKVEIKR

40

配列番号131

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
 GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIIYDDYHVDYYAMDYWGQGTLTVSSASTKG

【 0 2 8 6 】

PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNHPNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKDFTLM
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLI
 AWA
 SSIQGGVPSRFSGSGSGTDFLTISISSLQPEDFATYYCVQEGWGPPTFGQGTKVEIKR

配列番号132

10
 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
 GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIIYDDYHVDDYYAMDYWGQGTIVTVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNHPNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKDFTLM
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLI
 AWA
 SSIQGGVPSRFSGSGSGTDFLTISISSLQPEDFATYYCIEGWGPPTFGQGTKVEIKR

配列番号133

20
 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
 GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIIYDDYHVDDYYAMDYWGQGTIVTVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNHPNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKDFTLM
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLI
 AWA
 SSIQGGVPSRFSGSGSGTDFLTISISSLQPEDFATYYCIEGWGPPTFGQGTKVEIKR

配列番号134

30
 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
 GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIIYDDYHVDDYYAMDYWGQGTIVTVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNHPNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKDFTLM
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLI
 AWA
 SSIQGGVPSRFSGSGSGTDFLTISISSLQPEDFATYYCIEGWGPPTFGQGTKVEIKR

配列番号135

40
 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
 GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIIYDDYHVDDYYAMDYWGQGTIVTVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT

VPSSSLGTQTYICNVNHPNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKDFTLM
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
GSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQ
 GGVPSRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQEGWGPPFGQGTKVEIKR

配列番号136

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
 GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIIYDDYHYDDYAMDYWGQGTLTVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNHPNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKDFTLM
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
GSTVAAPSGSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLL
 IAWASSLQGGVPSRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQEGWGPPFGQGTKVEIKR

10

配列番号137

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
 GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIIYDDYHYDDYAMDYWGQGTLTVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNHPNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKDFTLM
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
GSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASRPISDWLHWYQQK
 PGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQEGWGPPFGQGTKV
 EIKR

20

配列番号138

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQ
 GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIIYDDYHYDDYAMDYWGQGTLTVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNHPNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKDFTLM
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
GSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASRPISD
 WLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQEGWGPP
 TFGQGTKVEIKR

30

配列番号139

GSTVAAPSGS

【 0 2 8 8 】

40

配列番号140

GSTVAAPSGSTVAAPSGS

配列番号141

GSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGS

配列番号142

GSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGS

配列番号143

GSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGS

10

配列番号144

GSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGS

配列番号145

TVAAPSTVAAPSGS

配列番号146

TVAAPSTVAAPSTVAAPSGS

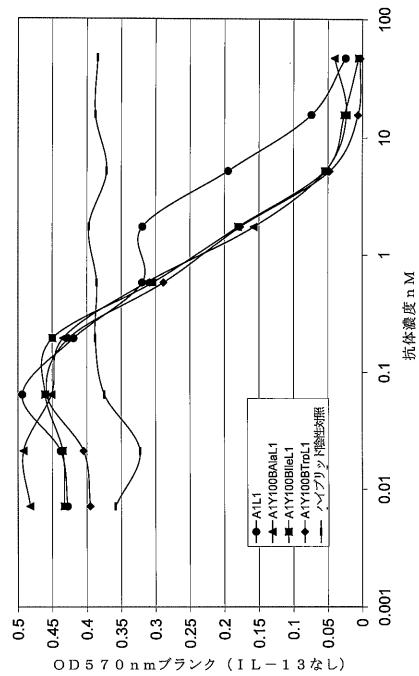
20

配列番号147

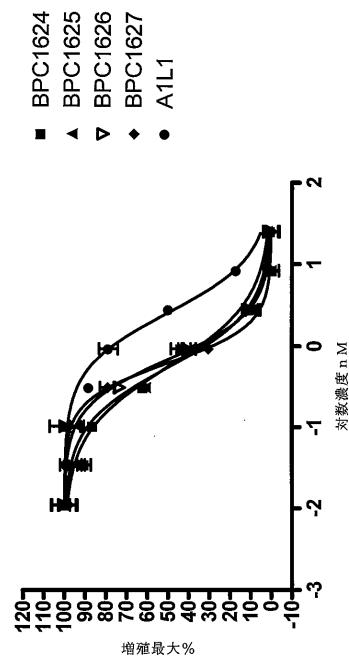
QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQGRVTITA
 DESTSTAYMELSSLRSEDSAVYYCARSIIYDDYHVDDYYAMDYLGQGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS
 GGTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN
 TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPETCVVVDSHEDPEVKFNWYVD
 GVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
 PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
 CSVMHEALHNHTQKSLSLSPGKTVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASRPISDWLHW
 YQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCMQEGWGPPTFGQGTKVEIK
 R

30

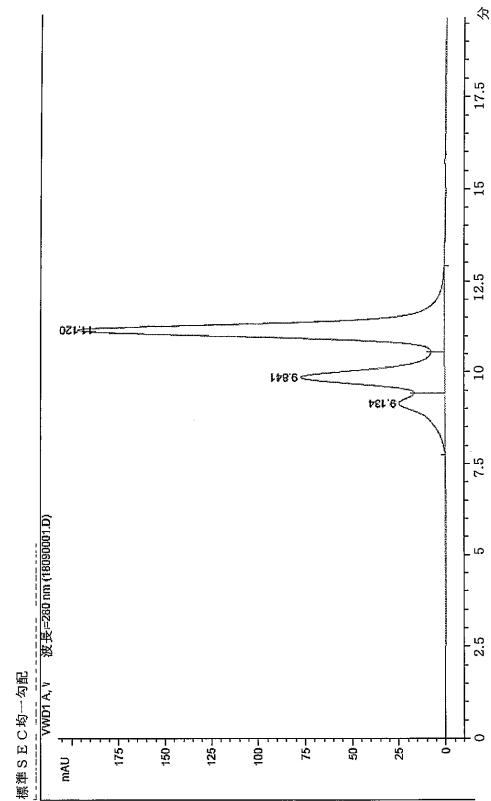
【図1】



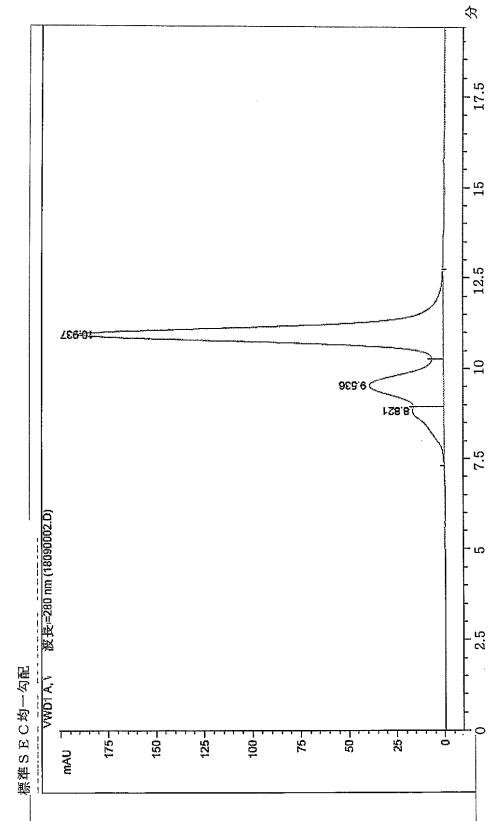
【図2】



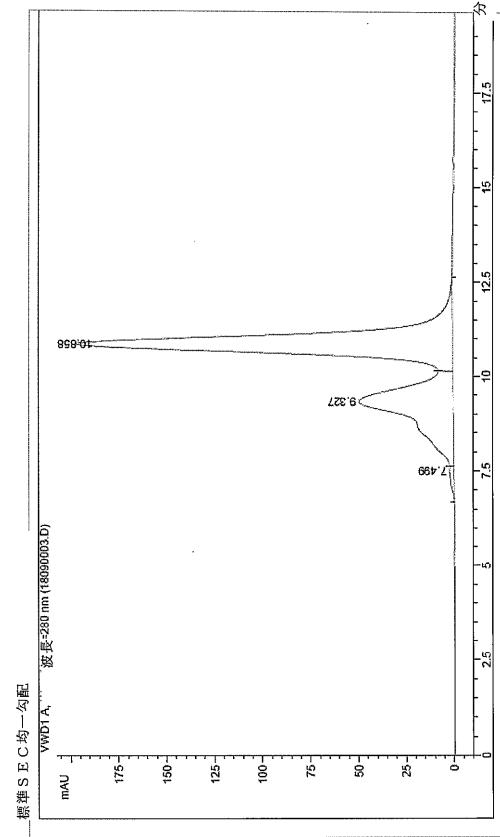
【図3】



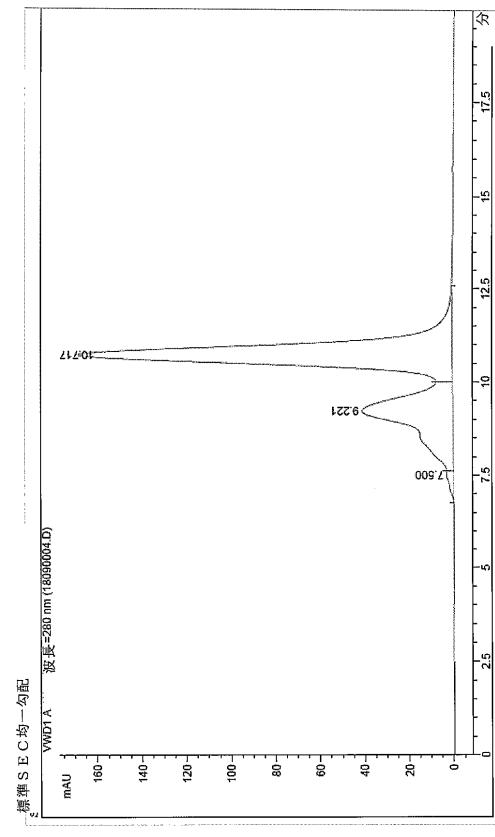
【図4】



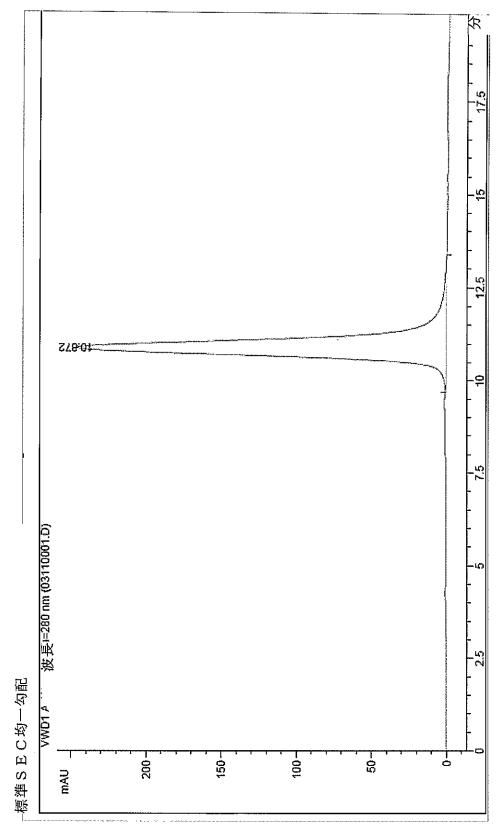
【图 5】



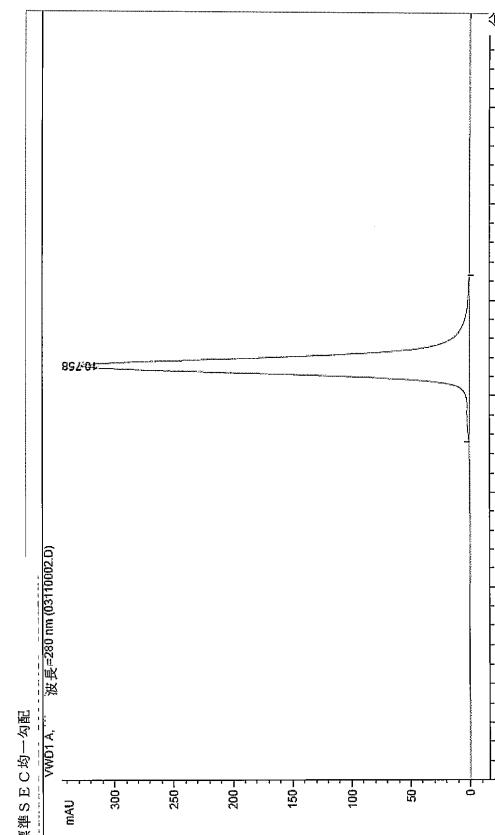
【图 6】



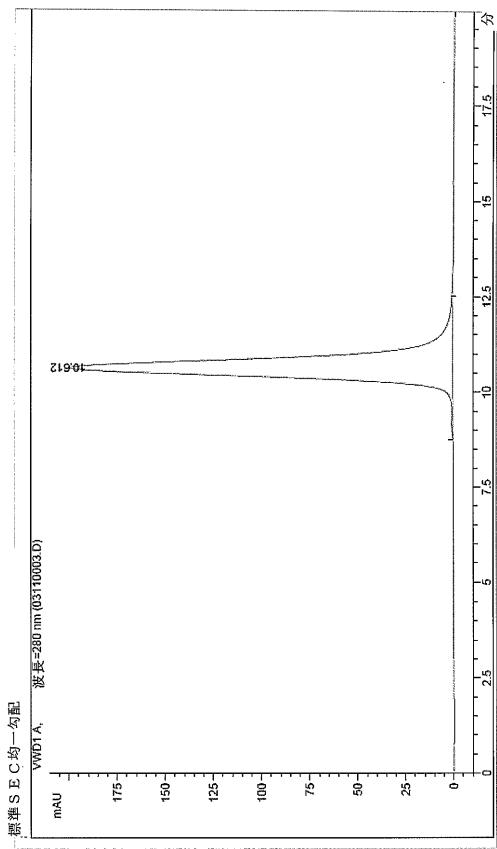
【图 7】



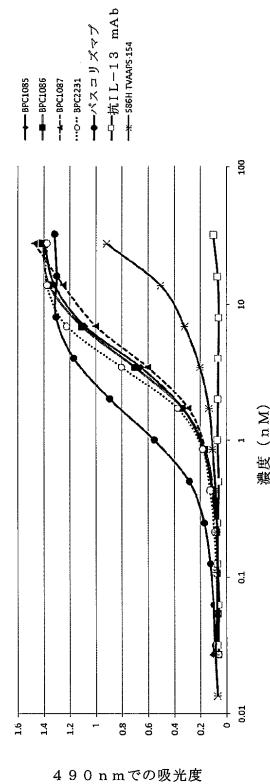
【图 8】



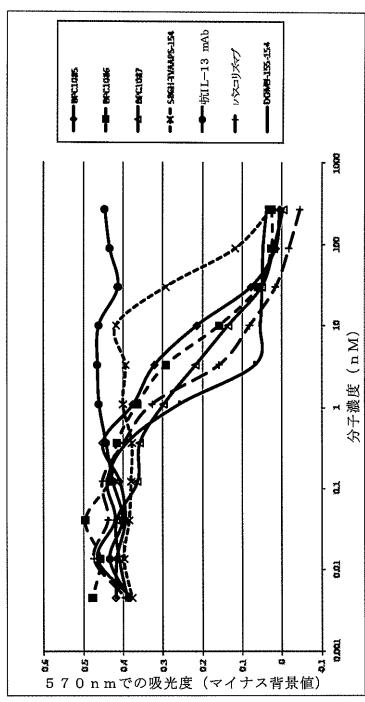
【図 9】



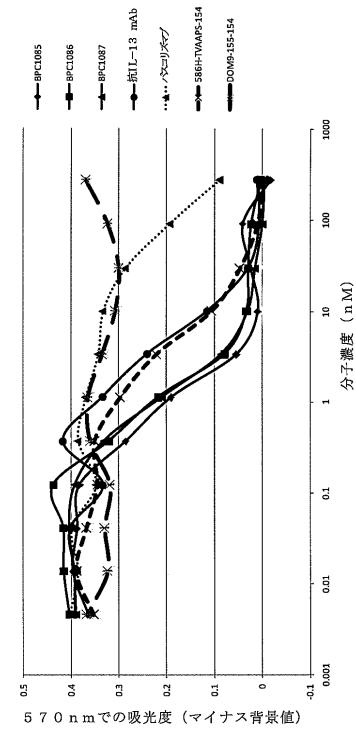
【図 10】



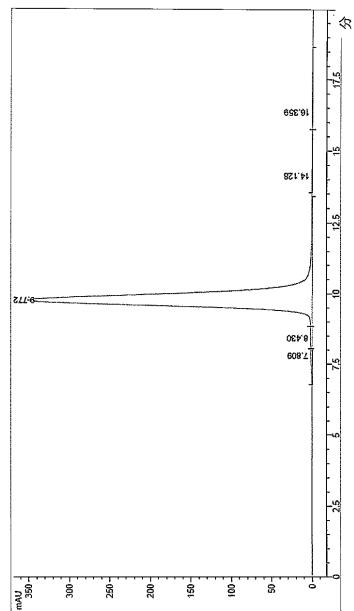
【図 11】



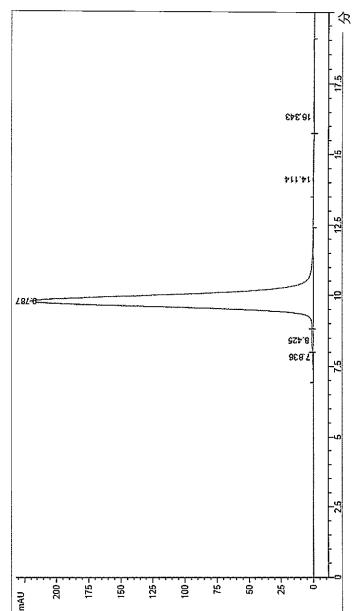
【図 12】



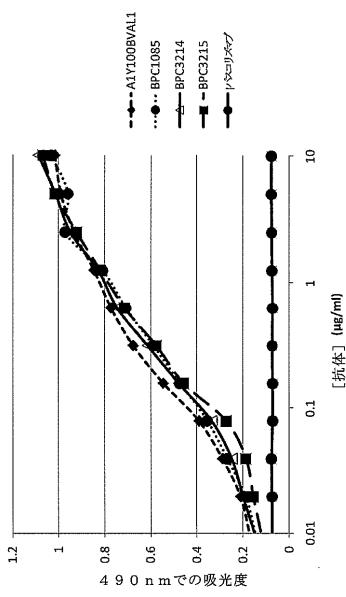
【図13】



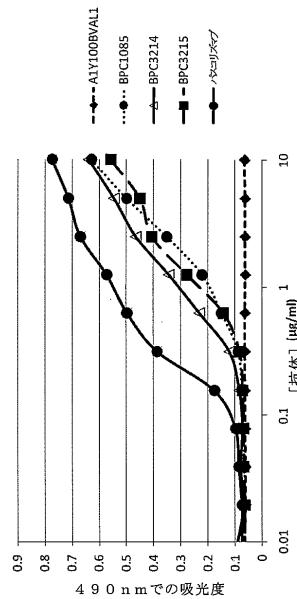
【図14】



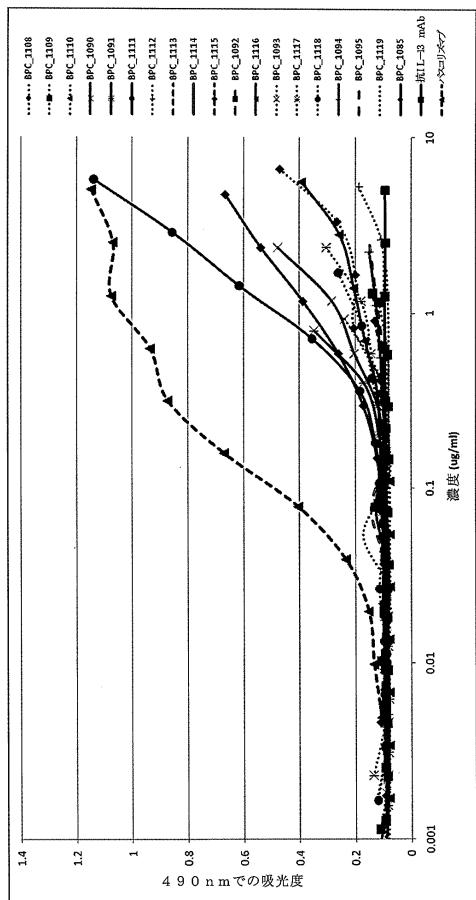
【図15】



【図16】



【図17】



【配列表】

0005919188000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	39/395	(2006.01)	A 6 1 K 39/395
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/02
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P	33/12	(2006.01)	A 6 1 P 33/12
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02
C 1 2 N	15/09	(2006.01)	C 1 2 N 15/00

N

A

(72)発明者 アシュマン, クレア

イギリス国 エスジー 1 2エヌワイ ハートフォードシャー スティーヴネイジ, ガンネルズ
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

(72)発明者 エリス, ジョナサン, ヘンリー

イギリス国 エスジー 1 2エヌワイ ハートフォードシャー スティーヴネイジ, ガンネルズ
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

(72)発明者 ハンブリン, ポール アンドリュー

イギリス国 エスジー 1 2エヌワイ ハートフォードシャー スティーヴネイジ, ガンネルズ
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

(72)発明者 ルイス, アラン ピーター

イギリス国 エスジー 1 2エヌワイ ハートフォードシャー スティーヴネイジ, ガンネルズ
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

(72)発明者 オレッキア, マーティン, アニバル

イギリス国 エスジー 1 2エヌワイ ハートフォードシャー スティーヴネイジ, ガンネルズ
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

審査官 小石 真弓

(56)参考文献 特表2008-511542 (JP, A)

国際公開第2007/085815 (WO, A1)

Tai Te Wu, Analytical Molecular Biology, 英国, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, 2003年
, p18

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 K

A 6 1 K

C 1 2 N 1 5 /