(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2012-509874
(P2012-509874A)
(43)公表日　平成24年4月26日(2012.4.26)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 39/395	***(2006.01)***	A61K	39/395	ZNAU	2G045
A61K 45/00	***(2006.01)***	A61K	45/00		4B024
A61K 48/00	***(2006.01)***	A61K	48/00		4C084
A61K 35/76	***(2006.01)***	A61K	35/76		4C085
A61K 31/7088	***(2006.01)***	A61K	31/7088		4C086

審査請求 未請求　予備審査請求 有　（全 497 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2011-537437 (P2011-537437)
(86)(22)出願日　平成21年11月24日 (2009.11.24)
(85)翻訳文提出日　平成23年7月25日 (2011.7.25)
(86)国際出願番号　PCT/US2009/006274
(87)国際公開番号　WO2010/065079
(87)国際公開日　平成22年6月10日 (2010.6.10)
(31)優先権主張番号　61/117,811
(32)優先日　平成20年11月25日 (2008.11.25)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　12/391,717
(32)優先日　平成21年2月24日 (2009.2.24)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　61/117,861
(32)優先日　平成20年11月25日 (2008.11.25)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　506137550
アルダー　バイオファーマスーティカルズ、インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　９８０１１　ワシントン、ボーテル、　ノース　クリーク　パークウェイ　サウス　１１８０４
(74)代理人　110000855
特許業務法人浅村特許事務所
(74)代理人　100066692
弁理士　浅村　皓
(74)代理人　100072040
弁理士　浅村　肇
(74)代理人　100114719
弁理士　金森　久司

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＩＬ－６に対する抗体およびその使用

(57)【要約】
本発明は、疾病を予防もしくは治療するために、またはそれを必要とする患者の生存率もしくは生活の質を改善するために、ＩＬ－６への結合特異性を有するＡｂ１抗体または抗体フラグメント等のＩＬ－６拮抗剤を使用する治療方法を対象とする。好ましい実施形態では、これらの患者は、治療前に、上昇した血清Ｃ反応性タンパク質レベル、低下した血清アルブミンレベル、上昇したＤダイマーもしくは他の凝固カスケード関連タンパク質、悪液質、発熱、虚弱、および／または疲労を示す（またはそれらを発症する危険性のある）ものを含む。主題の療法はまた、化学療法、抗凝固剤、スタチン等の他の活性物質の投与を含み得る。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ＩＬ－６に関連する疾病または状態を阻止、治療、または診断する方法であって、それを必要とする対象へのＡｂ１抗体または抗体フラグメントの投与を含み、Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、
配列番号７０９に対して少なくとも７５％の同一性を有するポリペプチド、配列番号７２３のポリヌクレオチドに対して少なくとも７５％の同一性を有するポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチド、中ストリンジェンシー条件下で、配列番号７２３の逆相補体の配列を有するポリヌクレオチドとハイブリッド形成するポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチド、または高ストリンジェンシー条件下で、配列番号７２３の逆相補体の配列を有するポリヌクレオチドとハイブリッド形成するポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチドを含む、軽鎖ポリペプチドと、
配列番号６５７に対して少なくとも７５％の同一性を有するポリペプチド、配列番号７００の前記ポリヌクレオチドに対して少なくとも７５％の同一性を有するポリヌクレオチドと、中ストリンジェンシー条件下で、配列番号７００の逆相補体の配列を有するポリヌクレオチドとハイブリッド形成するポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチド、または高ストリンジェンシー条件下で、配列番号７００の逆相補体の配列を有するポリヌクレオチドとハイブリッド形成するポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチドを含む重鎖ポリペプチドと、
を含み、前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、ＩＬ－６に特異的に結合し、ＩＬ－６に関連する１つ以上の活性に拮抗する、方法。
【請求項２】
前記軽鎖ポリペプチドは、配列番号７０９の軽鎖フレームワーク領域配列に対して軽鎖フレームワーク領域内に１つ以上の置換を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記軽鎖フレームワーク領域内の前記置換のうちの１つ以上は、ドナー配列の対応する位置の配列での置換であり、前記ドナー配列は、配列番号２、ヒト、ウサギ、または非ヒト霊長類軽鎖配列、ならびにＡｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、またはＡｂ３６のうちのいずれかの軽鎖、を含み、
前記置換は、１つ以上のアミノ酸の置換、挿入、および／または欠失をもたらし、
前記対応する位置は、配列番号７０９のフレームワーク領域と前記ドナー配列との間の配列アラインメントによって決定される、請求項２に記載の方法。
【請求項４】
前記重鎖ポリペプチドは、配列番号６５７の重鎖フレームワーク領域配列に対して前記重鎖フレームワーク領域内に１つ以上の置換を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項５】
前記重鎖フレームワーク領域内の前記置換のうちの１つ以上は、ドナー配列の対応する位置の配列での置換であり、前記ドナー配列は、配列番号３、ヒト、ウサギ、または非ヒト霊長類重鎖配列、ならびにＡｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、またはＡｂ３６のうちのいずれかの重鎖を含み、
前記置換は、１つ以上のアミノ酸の置換、挿入、および／または欠失をもたらし、
前記対応する位置は、配列番号６５７のフレームワーク領域と前記ドナー配列との間の配列アラインメントによって決定される、請求項４に記載の方法。
【請求項６】

前記軽鎖ポリペプチドは、
配列番号４に対して少なくとも７２．７％の同一性（１１個の残基中少なくとも８個の残基と同一）を有する軽鎖ＣＤＲ１、
配列番号５に対して少なくとも８５．７％の同一性（７個の残基中少なくとも６個の残基と同一）を有する軽鎖ＣＤＲ２、
配列番号６に対して少なくとも５０％の同一性（１２個の残基中少なくとも６個の残基と同一）を有する軽鎖ＣＤＲ３、
配列番号４に対して少なくとも９０．９％の類似性（１１個の残基中少なくとも１０個の残基に類似）を有する軽鎖ＣＤＲ１、
配列番号５に対して少なくとも１００％の類似性（７個の残基中少なくとも７個の残基に類似）を有する軽鎖ＣＤＲ２、または
配列番号６に対して少なくとも６６．６％の類似性（１２個の残基中少なくとも８個の残基に類似）を有する軽鎖ＣＤＲ３、を含む、１つ以上のＡｂ１軽鎖ＣＤＲポリペプチドを含み、
前記重鎖ポリペプチドは、
配列番号７に対して少なくとも８０％の同一性（５個の残基中少なくとも４個の残基と同一）を有する重鎖ＣＤＲ１、
配列番号１２０に対して少なくとも５０％の同一性（１６個の残基中少なくとも８個の残基と同一）を有する重鎖ＣＤＲ２、
配列番号９に対して少なくとも３３．３％の同一性（１２個の残基中少なくとも４個の残基と同一）を有する重鎖ＣＤＲ３、
配列番号７に対して少なくとも１００％の類似性（５個の残基中少なくとも５個の残基に類似）を有する重鎖ＣＤＲ１、
配列番号１２０に対して少なくとも５６．２％の類似性（１６個の残基中少なくとも９個の残基に類似）を有する重鎖ＣＤＲ２、または
配列番号９に対して少なくとも５０％の類似性（１２個の残基中少なくとも６個の残基に類似）を有する重鎖ＣＤＲ３、を含む、１つ以上のＡｂ１軽鎖ＣＤＲポリペプチドを含む、請求項１～５のいずれかに記載の方法。
【請求項７】
前記軽鎖ポリペプチドは、
配列番号４に対して少なくとも８１．８％の同一性（１１個の残基中少なくとも９個の残基と同一）を有する軽鎖ＣＤＲ１、
配列番号５に対して少なくとも７１．４％の同一性（７個の残基中少なくとも５個の残基と同一）を有する軽鎖ＣＤＲ２、または
配列番号６に対して少なくとも８３．３％の同一性（１２個の残基中少なくとも１０個の残基と同一）を有する軽鎖ＣＤＲ３、を含む、１つ以上のＡｂ１軽鎖ＣＤＲポリペプチドを含み、
前記重鎖ポリペプチドは、
配列番号７に対して少なくとも６０％の同一性（５個の残基中少なくとも３個の残基と同一）を有する重鎖ＣＤＲ１、
配列番号１２０に対して少なくとも８７．５％の同一性（１６個の残基中少なくとも１４個の残基と同一）を有する重鎖ＣＤＲ２、または
配列番号９に対して少なくとも８３．３％の同一性（１２個の残基中少なくとも１０個の残基と同一）を有する重鎖ＣＤＲ３、を含む、１つ以上のＡｂ１重鎖ＣＤＲポリペプチドを含む、請求項１～５のいずれかに記載の方法。
【請求項８】
前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、前記軽鎖ＣＤＲポリペプチドのうちの少なくとも２つおよび前記重鎖ＣＤＲポリペプチドのうちの少なくとも２つを含む、請求項６～７のいずれかに記載の方法。
【請求項９】

ＩＬ－６に関連する疾病または状態を予防または治療する方法であって、それを必要とする対象へのＡｂ１抗体または抗体フラグメントの投与を含み、前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、
配列番号４に対して少なくとも７２．７％の同一性（１１個の残基中少なくとも８個の残基と同一）を有する軽鎖ＣＤＲ１、
配列番号５に対して少なくとも８５．７％の同一性（７個の残基中少なくとも６個の残基と同一）を有する軽鎖ＣＤＲ２、または
配列番号６に対して少なくとも５０％の同一性（１２個の残基中少なくとも６個の残基と同一）を有する軽鎖ＣＤＲ３、を含む２つ以上のＡｂ１軽鎖ＣＤＲポリペプチドと、
配列番号７に対して少なくとも８０％の同一性（５個の残基中少なくとも４個の残基と同一）を有する重鎖ＣＤＲ１、
配列番号１２０に対して少なくとも５０％の同一性（１６個の残基中少なくとも８個の残基と同一）を有する重鎖ＣＤＲ２、または
配列番号９に対して少なくとも３３．３％の同一性（１２個の残基中少なくとも４個の残基と同一）を有する重鎖ＣＤＲ３、を含む２つ以上のＡｂ１重鎖ＣＤＲポリペプチドと、
を含み、前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、ＩＬ－６に特異的に結合し、ＩＬ－６に関連する１つ以上の活性に拮抗する、方法。

【請求項１０】
ＩＬ－６に関連する疾病または状態を予防または治療する方法であって、それを必要とする対象へのＡｂ１抗体または抗体フラグメントの投与を含み、前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、
配列番号４に対して少なくとも９０．９％の類似性（１１個の残基中少なくとも１０個の残基に類似）を有する軽鎖ＣＤＲ１、
配列番号５に対して少なくとも１００％の類似性（７個の残基中少なくとも７個の残基に類似）を有する軽鎖ＣＤＲ２、または
配列番号６に対して少なくとも６６．６％の類似性（１２個の残基中少なくとも８個の残基に類似）を有する軽鎖ＣＤＲ３、を含む２つ以上のＡｂ１軽鎖ＣＤＲポリペプチドと、
配列番号７に対して少なくとも１００％の類似性（５個の残基中少なくとも５個の残基に類似）を有する重鎖ＣＤＲ１、
配列番号１２０に対して少なくとも５６．２％の類似性（１６個の残基中少なくとも９個の残基に類似）を有する重鎖ＣＤＲ２、または
配列番号９に対して少なくとも５０％の類似性（１２個の残基中少なくとも６個の残基に類似）を有する重鎖ＣＤＲ３、を含む２つ以上のＡｂ１重鎖ＣＤＲポリペプチドと、
を含み、前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、ＩＬ－６に特異的に結合し、ＩＬ－６に関連する１つ以上の活性に拮抗する、方法。

【請求項１１】
前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、前記軽鎖ＣＤＲ１、前記軽鎖ＣＤＲ３、前記重鎖ＣＤＲ２、および前記重鎖ＣＤＲ３を含む、請求項９～１０のいずれかに記載の方法。

【請求項１２】
前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、前記軽鎖ＣＤＲ１、前記軽鎖ＣＤＲ２、前記軽鎖ＣＤＲ３、前記重鎖ＣＤＲ１、前記重鎖ＣＤＲ２、および前記重鎖ＣＤＲ３を含む、請求項９～１０のいずれかに記載の方法。

【請求項１３】
前記軽鎖および重鎖ＣＤＲポリペプチドは、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、$F(ab')_2$、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、ＩｇＮＡＲ、ＳＭＩＰ、キャメルボディ、またはナノボディを含む抗体または抗体フラグメント中に含まれる、請求項９～１２のいずれかに記載の方法。

【請求項１４】

前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントの可変軽鎖および重鎖領域中のフレームワーク領域（ＦＲ）１、２、３、および４は、それぞれ、修飾されないか、または配列番号２および配列番号３の親ウサギ抗体のそれぞれ軽鎖または重鎖の対応するＦＲ残基での多くとも２または３個のヒトＦＲ残基の置換によって修飾された、ヒトＦＲであり、

前記ヒト軽鎖ＦＲ１、２、および３は、ＦＲ１の開始からＦＲ３の終了まで及ぶ配列番号２の親ウサギ抗体軽鎖の前記サブ配列に対する、その高レベルの相同性（ヒト生殖細胞系列抗体配列のライブラリまたはデータベース中に含有される他のヒト生殖細胞系列抗体配列に対して）に基づいて、前記ライブラリまたはデータベースから選択されたヒト可変軽鎖抗体配列に由来しており、

前記ヒト軽鎖ＦＲ４は、配列番号２に含有される親ウサギ抗体軽鎖ＦＲ４に対する、その高レベルの相同性（ヒト生殖細胞系列抗体配列のライブラリまたはデータベース中に含有される他のヒト生殖細胞系列抗体配列に対して）に基づいて、前記ライブラリまたはデータベースから選択されたヒト可変軽鎖抗体配列に由来しており、

前記ヒト重鎖ＦＲ１、２、および３は、ＦＲ１の開始からＦＲ３の終了まで及ぶ配列番号３の親ウサギ抗体重鎖のサブ配列に対する、その高レベルの相同性（ヒト生殖細胞系列抗体配列のライブラリまたはデータベース中に含有される他のヒト生殖細胞系列抗体配列に対して）に基づいて、前記ライブラリまたはデータベースから選択されたヒト可変重鎖抗体配列に由来しており、

前記ヒト重鎖ＦＲ４は、配列番号３に含有される親ウサギ抗体重鎖ＦＲ４に対する、その高レベルの相同性（ヒト生殖細胞系列抗体配列のライブラリまたはデータベース中に含有される他のヒト生殖細胞系列抗体配列に対して）に基づいて、前記ライブラリまたはデータベースから選択されたヒト可変重鎖抗体配列に由来している、請求項９～１２のいずれかに記載の方法。

【請求項１５】

前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、健常なヒト対象において、少なくとも約２２日間の生体内半減期を有する、請求項１～１４のいずれかに記載の方法。

【請求項１６】

前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、健常なヒト対象において、少なくとも約２５日間の生体内半減期を有する、請求項１～１４のいずれかに記載の方法。

【請求項１７】

前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、健常なヒト対象において、少なくとも約３０日間の生体内半減期を有する、請求項１～１４のいずれかに記載の方法。

【請求項１８】

前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、約５０ピコモル未満のＩＬ－６に対する結合親和性（Ｋｄ）、または$10^{-4}S^{-1}$以下のＩＬ－６からの解離速度（K_{off}）を有する、請求項１～１７のいずれかに記載の方法。

【請求項１９】

前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、無傷ヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、配列番号７０２および配列番号７０４のポリペプチドまたは配列番号２および配列番号３のポリペプチドから本質的に成る抗ＩＬ－６抗体と同一の線状もしくは立体構造エピトープに特異的に結合し、および／または同一の線状もしくは立体構造エピトープへの結合に対して競合する、請求項１～１８のいずれかに記載の方法。

【請求項２０】

無傷ヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、同一の線状もしくは立体構造エピトープへの前記結合および／または同一の線状もしくは立体構造エピトープへの結合に対する競合は、前記天然ヒトＩＬ－６ポリペプチドの全長に及ぶ重複線状ペプチドフラグメントを使用するエピトープマッピングによって確認され、配列番号１のアミノ酸残基３７－５１、アミノ酸残基７０－８４、アミノ酸残基１６９－１８３、アミノ酸残基３１－４５、および／またはアミノ酸残基５８－７２をそれぞれ包囲するものから選択されるＩＬ－６フラグメントに含まれる１つ以上の残基を含む、請求項１９に記載の方法。

【請求項２１】
前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、脱グリコシル化される、請求項１～２０のいずれかに記載の方法。
【請求項２２】
前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、エフェクター機能、半減期、タンパク質分解、および／またはグリコシル化を変化させるように修飾されたＦｃ領域を含有する、請求項１～２１のいずれかに記載の方法。
【請求項２３】
前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、ヒト、ヒト化、単鎖、またはキメラ抗体である、請求項１～２２のいずれかに記載の方法。
【請求項２４】
前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖ、またはｓｃＦｖを含んでいる、請求項１～２３のいずれかに記載の方法。
【請求項２５】
前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、ヒトＦ$_c$をさらに含む、請求項１～２４のいずれかに記載の方法。
【請求項２６】
前記ヒトＦｃは、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＧ５、ＩｇＧ６、ＩｇＧ７、ＩｇＧ８、ＩｇＧ９、ＩｇＧ１０、ＩｇＧ１１、ＩｇＧ１２、ＩｇＧ１３、ＩｇＧ１４、ＩｇＧ１５、ＩｇＧ１６、ＩｇＧ１７、ＩｇＧ１８、またはＩｇＧ１９に由来する、請求項２５に記載の方法。
【請求項２７】
ＩＬ－６に関連する前記１つ以上の活性は、
低下した血清アルブミン、上昇したＣ反応性タンパク質（「ＣＲＰ」）、疲労、発熱、食欲不振（食欲喪失）、体重減少、悪液質、虚弱、低下したグラスゴー予後スコア（「ＧＰＳ」）、上昇した血清Ｄダイマー、異常な凝固プロファイル、またはそれらの任意の組み合わせを含む生体内活性である、請求項１～２６のいずれかに記載の方法。
【請求項２８】
ＩＬ－６に関連する前記１つ以上の活性のうちの１つ以上は、
Ｔ１１６５細胞の増殖の刺激、ＩＬ－６のＩＬ－６Ｒへの結合、ｇｐ１３０シグナル伝達糖タンパク質の活性化（二量体化）、ＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ／ｇｐ１３０多量体の形成、ヒトＩＬ－６受容体を発現するように修飾されるＨｅｐＧ２細胞によるハプトグロビン産生の刺激、またはそれらの任意の組み合わせを含む生体外活性である、請求項１～２６のいずれかに記載の方法。
【請求項２９】
前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、組換え細胞から発現される、請求項１～２８のいずれかに記載の方法。
【請求項３０】
前記細胞は、哺乳類細胞、酵母細胞、細菌細胞、および昆虫細胞から選択される、請求項２９に記載の方法。
【請求項３１】
前記細胞は酵母細胞である、請求項３０に記載の方法。
【請求項３２】
前記細胞は二倍体酵母細胞である、請求項３１に記載の方法。
【請求項３３】
前記酵母細胞はピチア酵母である、請求項３１に記載の方法。
【請求項３４】
ＩＬ－６に関連する前記疾病または状態は、癌、凝固亢進に関連する疾病または状態、上昇した血清ＣＲＰに関連する疾病または状態、低アルブミン血症に関連する疾病または状態、炎症性疾患、ウイルス性疾患、消耗症候群、自己免疫疾患、またはそれらの任意の

組み合わせを含む、請求項１～３３のいずれかに記載の方法。
【請求項３５】
ＩＬ－６に関連する前記疾病または状態は、全身疲労、運動誘発性疲労、癌に関連した疲労、炎症性疾患に関連した疲労、慢性疲労症候群、線維筋痛、癌に関連した悪液質、心臓に関連した悪液質、呼吸に関連した悪液質、腎臓に関連した悪液質、加齢に関連した悪液質、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、全身型若年性特発性関節炎、乾癬、乾癬性関節症、強直性脊椎炎、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、リウマチ性多発性筋痛、巨細胞性動脈炎、自己免疫性血管炎、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、シェーグレン症候群、成人発症スティル病、関節リウマチ、全身型若年性特発性関節炎、変形性関節症、骨粗しょう症、パジェット骨病、変形性関節症、多発性骨髄腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、前立腺癌、白血病、腎細胞癌、多中心性キャッスルマン疾病、卵巣癌、癌化学療法における薬物耐性、癌化学療法毒性、虚血性心疾患、アテローム性動脈硬化症、肥満、糖尿病、喘息、多発性硬化症、アルツハイマー病、脳血管疾患、発熱、急性期応答、アレルギー、貧血、炎症貧血（慢性疾患に伴う貧血）、高血圧症、抑うつ症、慢性疾患に関連する抑うつ症、血栓症、血小板増加症、急性心不全、メタボリック症候群、流産、肥満、慢性前立腺炎、糸球体腎炎、骨盤内炎症性疾患、再灌流傷害、移植片拒絶反応、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、鳥インフルエンザ、天然痘、汎発性インフルエンザ、成人呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、重症急性呼吸器症候群（ＳＡＲＳ）、敗血症、および全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）を含んでいる、請求項１～３３のいずれかに記載の方法。
【請求項３６】
凝固亢進に関連する前記疾病または状態は、癌、急性静脈血栓症、肺塞栓症、妊娠中の血栓症、出血性皮膚壊死、急性または慢性播種性血管内凝固症候群（ＤＩＣ）、手術による血栓形成、長期床上安静、長期不動化、静脈血栓症、劇症髄膜炎菌血症、急性血栓性脳卒中、急性冠動脈閉塞、急性末梢動脈閉塞、広範囲肺塞栓症、腋窩静脈血栓症、広範囲腸骨大腿骨静脈血栓症、閉塞動脈カニューレ、閉塞静脈カニューレ、心筋症、肝静脈閉塞症、低血圧症、心拍出量の低下、血管抵抗の低下、肺高血圧症、肺コンプライアンスの低下、白血球減少症、血小板減少症、ヘパリン起因性血小板減少症（ＨＩＴ）、ヘパリン起因性血小板減少症および血栓症（ＨＩＴＴ）、心房細動、人工心臓弁の移植、血栓症に対する遺伝的感受性、第Ｖ因子ライデン、プロトロンビン遺伝子突然変異、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素（ＭＴＨＦＲ）多型、血小板受容体多型、心的外傷、骨折、火傷、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項３４に記載の方法。
【請求項３７】
上昇した血清ＣＲＰに関連する前記疾病または状態は、慢性炎症性疾患、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、乾癬、乾癬性関節症、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス、クローン病、潰瘍性大腸炎、天疱瘡、皮膚筋炎、多発性筋炎、リウマチ性多発性筋痛、巨細胞性動脈炎、血管炎、結節性多発性動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、川崎病、単離したＣＮＳ血管炎、チャーグ－ストラウス動脈炎、顕微鏡的多発性動脈炎、顕微鏡的多発性血管炎、ヘノッホ－シェーンライン紫斑病、本態性クリオグロブリン血症性血管炎、リウマチ性血管炎、クリオグロブリン血症、再発性多発性軟骨炎、ベーチェット病、高安動脈炎、虚血性心疾患、脳梗塞、多発性硬化症、敗血症、ウイルス感染に続発する血管炎、バージャー病、癌、進行癌、変形性関節症、全身性硬化症、クレスト症候群、ライター症候群、骨パジェット病、シェーグラン症候群、１型糖尿病、２型糖尿病、家族性地中海熱、自己免疫性血小板減少症、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性甲状腺疾患、悪性貧血、白斑、円形脱毛症、原発性胆汁性肝硬変症、自己免疫性慢性活動性肝炎、アルコール性肝硬変、ＢおよびＣ型肝炎を含むウイルス性肝炎、他の臓器特異的自己免疫疾患、熱傷、特発性肺線維症、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性喘息、他のアレルギー性状態、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項３４に記載の方法。
【請求項３８】
低アルブミン血症に関連する前記疾病または状態は、癌、進行癌、関節リウマチ、エイズ、心臓病、肝疾患、脱水症、栄養障害、鉛曝露、マラリア、呼吸器疾患、老齢、甲状腺

機能低下症、結核、下垂体機能低下症、神経虚弱症、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、腎疾患、脾性疾患、強直性脊椎炎、成長障害（成長停滞）、炎症性腸疾患、セリアック病、心的外傷、火傷、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項３４に記載の方法。

【請求項３９】

前記癌は、棘細胞腫、腺房細胞癌、聴神経腫、末端性黒子性黒色腫、先端汗腺腫、急性好酸球性白血病、急性リンパ性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単球性白血病、成熟急性骨髄芽球性白血病、急性骨髄樹状細胞白血病、急性骨髄性白血病、急性前骨髄球性白血病、アダマンチノーマ、腺癌、腺様嚢胞癌、腺腫、腺様歯原性腫瘍、副腎皮質癌、成人Ｔ細胞白血病、侵攻性ＮＫ細胞白血病、エイズ関連癌、エイズ関連リンパ腫、胞状軟部肉腫、エナメル上皮線維腫、肛門癌、未分化大細胞リンパ腫、未分化甲状腺癌、血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫、血管筋脂肪腫、血管肉腫、虫垂癌、星状細胞腫、非定型奇形腫様横紋筋様腫瘍、基底細胞癌、基底細胞型癌腫、Ｂ細胞白血病、Ｂ細胞リンパ腫、ベリニ管癌、胆道癌、膀胱癌、芽細胞腫、骨肉腫、骨腫瘍、脳幹神経膠腫、脳腫瘍、乳癌、ブレンナー腫瘍、気管支腫瘍、細気管支肺胞癌腫、褐色腫、バーキットリンパ腫、未知の原発部位の癌、カルチノイド腫瘍、癌腫、上皮内癌、陰茎癌、未知の原発部位の癌腫、癌肉腫、キャッスルマン病、中枢神経系胚芽腫、小脳星細胞腫、大脳星細胞腫、子宮頸癌、胆管癌、軟骨腫、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛腫、脈絡叢乳頭腫、慢性リンパ球性白血病、慢性単球性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄増殖性疾患、慢性好中球性白血病、透明細胞腫瘍、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚Ｔ細胞性リンパ腫、デゴス病、隆起性皮膚線維肉腫、皮様嚢腫、線維形成性小円形細胞腫瘍、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、胎生期癌、内胚葉洞腫瘍、子宮内膜癌、子宮内膜子宮癌、子宮内膜性腫瘍、腸疾患関連Ｔ細胞リンパ腫、上衣芽細胞腫、上衣細胞腫、類上皮肉腫、赤白血病、食道癌、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング腫瘍ファミリー、ユーイング肉腫ファミリー、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管癌、乳房外ページェット病、卵管癌、封入奇形、線維腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性甲状腺癌、胆嚢癌、胆嚢癌、神経節膠腫、神経節細胞腫、胃癌、胃リンパ腫、消化管癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、消化管間質腫瘍、胚細胞腫瘍、胚細胞腫、妊娠性絨毛癌、妊娠性絨毛腫瘍、骨巨細胞腫、多形性膠芽腫、神経膠腫、大脳膠腫症、グロムス腫瘍、グルカゴン産生腫瘍、性腺芽細胞腫、顆粒膜細胞腫、ヘアリー細胞白血病、ヘアリー細胞白血病、頭頸部癌、頭頸部癌、心臓癌、血管芽細胞腫、血管周囲細胞腫、血管肉腫、血液学的悪性腫瘍、肝細胞癌、肝脾Ｔ細胞リンパ腫、遺伝性乳－卵巣癌症候群、ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、視床下部膠腫、炎症性乳癌、眼内黒色腫、島細胞癌、島細胞腫、若年性骨髄単球性白血病、カポジ肉腫、カポジ肉腫、腎臓癌、クラッキン腫瘍、クルッケンベルグ腫瘍、喉頭癌、喉頭癌、悪性黒子型黒色腫、白血病、白血病、口唇癌および口腔癌、脂肪肉腫、肺癌、黄体腫、リンパ管腫、リンパ管肉腫、リンパ上皮腫、リンパ性白血病、リンパ腫、マクログロブリン血症、悪性線維性組織球腫、悪性線維性組織球腫、骨悪性線維性組織球腫、悪性神経膠腫、悪性中皮腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、悪性横紋筋様腫瘍、悪性トリトン腫瘍、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、マスト細胞白血病、縦隔胚細胞腫瘍、縦隔腫瘍、甲状腺髄様癌、髄芽細胞腫、髄芽細胞腫、髄様上皮腫、黒色腫、黒色腫、髄膜腫、メルケル細胞癌、中皮腫、中皮腫、原発不明転移性扁平上皮性頸部癌、転移性尿路上皮癌、ミュラー管混合腫瘍、単球性白血病、口腔癌、粘液性腫瘍、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫、多発性骨髄腫、菌状息肉腫、菌状息肉腫、骨髄異形成疾患、骨髄異形成症候群、骨髄性白血病、骨髄性肉腫、骨髄増殖性疾患、粘液腫、鼻腔癌、上咽頭癌、鼻咽腔癌、新生物、神経線維腫症、神経芽細胞腫、神経芽細胞腫、神経繊維腫、神経腫、結節型黒色腫、非ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、非黒色腫皮膚癌、非小細胞肺癌、眼癌、乏突起星細胞腫、乏突起膠腫、好酸性顆粒細胞腫、視神経鞘髄膜腫、口腔癌、口腔癌、口腔咽頭癌、骨肉腫、骨肉腫、卵巣癌、卵巣癌、上皮性卵巣癌、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍、乳房パジェット病、パンコースト腫瘍、膵臓癌、膵臓癌、甲状腺乳頭癌、乳頭腫、傍神経節腫、副鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、血管周囲

類上皮細胞腫瘍、咽頭癌、褐色細胞腫、中間分化型松果体実質腫瘍、松果体芽細胞腫、下垂体細胞腫、下垂体腺腫、下垂体部腫瘍、形質細胞腫、胸膜肺芽腫、多胚芽腫、前駆Ｔリンパ芽球性リンパ腫、中枢神経系原発リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、原発性肝細胞癌、原発性肝臓癌、原発性腹膜癌、原始神経外胚葉腫瘍、前立腺癌、腹膜偽粘液腫、直腸癌、腎細胞癌、第１５染色体上のＮＵＴ遺伝子に関連する気道癌、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、リヒタートランスフォーメーション、仙尾部奇形腫、唾液腺癌、肉腫、シュワン細胞腫、脂腺癌、二次腫瘍、精上皮腫、漿液腫、セルトリライディッヒ細胞腫瘍、性索間質腫瘍、セザリー症候群、印環細胞癌、皮膚癌、小青色円形細胞腫瘍、小細胞癌腫、小細胞肺癌、小細胞リンパ腫、小腸癌、軟部組織肉腫、ソマトスタチン産生腫瘍、煤煙性疣贅、脊髄腫瘍、脊髄腫瘍、脾性辺縁帯リンパ腫、扁平上皮細胞癌、胃癌、表在拡大型黒色腫、テント上原始神経外胚葉腫瘍、表層上皮性間質性腫瘍、滑膜肉腫、Ｔ細胞急性リンパ性白血病、Ｔ細胞大型顆粒リンパ球性白血病、Ｔ細胞白血病、Ｔ細胞リンパ腫、Ｔ細胞前リンパ球性白血病、奇形腫、末端リンパ腺癌、睾丸癌、莢膜細胞腫、咽喉癌、胸腺癌、胸腺腫、甲状腺癌、腎盂および尿管の移行上皮癌、移行上皮癌、尿膜管癌、尿道癌、泌尿生殖器腫瘍、子宮肉腫、ブドウ膜黒色腫、膣癌、ヴァーナーモリソン症候群、疣状癌、視経路神経膠腫、外陰癌、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、ワルチン腫瘍、ウィルムス腫瘍、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項３４～３８のいずれかに記載の方法。

【請求項４０】

前記癌は、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、胆管癌、中皮腫、キャッスルマン病、腎細胞癌、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項３９に記載の方法。

【請求項４１】

前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントの投与前に、前記対象は、次の症状：

低下した血清アルブミン、上昇した血清Ｃ反応性タンパク質（「ＣＲＰ」）、疲労、発熱、食欲不振（食欲喪失）、体重減少、悪液質、虚弱、低下したグラスゴー予後スコア（「ＧＰＳ」）、上昇した血清Ｄダイマー、異常な凝固プロファイル、およびそれらの任意の組み合わせのうちの１つ以上を示しているか、または発症する危険性がある、請求項１～４０のいずれかに記載の方法。

【請求項４２】

前記症状は、前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントの投与前に、同時に、または後で、前記対象に投与される別の治療薬の副作用である、請求項４１に記載の方法。

【請求項４３】

前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、上昇したＩＬ－６に関連する１つ以上の症状の予防または治療のために、治療的に有効な量で投与される、請求項１～４０のいずれかに記載の方法。

【請求項４４】

前記治療的に有効な量は、受容対象の体重の１ｋｇ当たり約０．１～２０ｍｇである、請求項４３に記載の方法。

【請求項４５】

前記Ａｂ１抗体の投与後に前記症状を評価するために前記対象を監視することをさらに含む、請求項４１に記載の方法。

【請求項４６】

前記症状は、Ａｂ１抗体または抗体フラグメント投与前に示される、請求項４１に記載の方法。

【請求項４７】

前記症状は、Ａｂ１抗体投与の約１～５週間以内に改善または正常な状態に回復される、請求項４６に記載の方法。

【請求項４８】

その後前記症状は、２回の連続したＡｂ１抗体投与の間の全期間中、改善したままである、請求項４７に記載の方法。

【請求項４９】
前記対象の凝固プロファイルは、Ｄダイマー、第ＩＩ因子、第Ｖ因子、第ＶＩＩＩ因子、第ＩＸ因子、第ＸＩ因子、第ＸＩＩ因子、Ｆ／フィブリン分解生成物、トロンビン抗トロンビンＩＩＩ複合体、フィブリノーゲン、プラスミノーゲン、プロトロンビン、およびフォンヴィレブランド因子のうちの１つ以上の前記対象の血清レベルの測定によって評価される、請求項４１に記載の方法。
【請求項５０】
前記対象の凝固プロファイルは、凝固能の機能的測定によって評価される、請求項４１に記載の方法。
【請求項５１】
凝固能の前記機能的測定は、プロトロンビン時間（ＰＴ）、プロトロンビン比（ＰＲ）、国際標準比（ＩＮＲ）、またはそれらの任意の組み合わせから選択される、請求項５０に記載の方法。
【請求項５２】
前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントの投与前に、前記対象の国際標準比（ＩＮＲ）を測定することと、前記対象のＩＮＲが約０．９未満の場合に、前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントを前記対象に投与することと、をさらに含む、請求項４１に記載の方法。
【請求項５３】
前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントの投与前に、前記対象の国際標準比（ＩＮＲ）を測定することと、前記対象のＩＮＲが約０．５未満の場合に、前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントを前記対象に投与することと、をさらに含む、請求項４１に記載の方法。
【請求項５４】
前記対象のＩＮＲが、前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントを前記対象に投与して４週間以内に、約０．９を超えて上昇する、請求項５２～５３のいずれかに記載の方法。
【請求項５５】
前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントの投与前に、前記対象の血清Ｄダイマーレベルを測定することと、前記対象の血清Ｄダイマーレベルが正常基準範囲を超える場合に、前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントを投与することと、をさらに含む、請求項４１に記載の方法。
【請求項５６】
前記対象の血清Ｄダイマーレベルが、前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントを前記対象に投与して４週間以内に、前記正常基準範囲の上限未満に低下する、請求項５５に記載の方法。
【請求項５７】
前記対象の凝固プロファイルの長期改善をもたらす、請求項４１に記載の方法。
【請求項５８】
前記対象の凝固プロファイルは、前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントの投与の約２週間以内に、測定可能な程度に改善される、請求項４１に記載の方法。
【請求項５９】
前記対象の凝固プロファイルは、前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントを前記対象に投与してから約１２週間後に、測定可能な程度に改善されたままである、請求項５８に記載の方法。
【請求項６０】
前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントの投与前に、前記対象の体温を測定することと、前記対象の体温が約３８℃より高い場合に、前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントを投与することと、をさらに含む、請求項４１に記載の方法。
【請求項６１】
前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントの投与前に、前記対象の体重を測定することと、前記対象の体重が約３０日以内に約５％以上減少する場合に、または前記対象の除脂肪体重指数が約１７ｋｇ／ｍ^{2}未満（男性対象）または約１４ｋｇ／ｍ^{2}未満（女性対象）

である場合に、前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントを投与することと、をさらに含む、請求項４１に記載の方法。
【請求項６２】
前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントの投与前に、前記対象の筋力を測定することと、および前記対象の筋力が約３０日以内に約２０％を超えて減少した場合に、前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントを投与することと、をさらに含む、請求項４１に記載の方法。
【請求項６３】
前記対象において、悪液質、虚弱、疲労、および／または発熱の長期改善をもたらす、請求項４１に記載の方法。
【請求項６４】
前記対象の体重が、前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントの投与の約４週間以内に約１キログラム上昇する、請求項４１に記載の方法。
【請求項６５】
前記対象の悪液質が、Ａｂ１抗体または抗体フラグメント投与の約４週間以内に、測定可能な程度に改善する、請求項４１に記載の方法。
【請求項６６】
前記対象の悪液質は、前記対象の全体重、除脂肪体重、除脂肪体重指数、および／または四肢の除脂肪体重の測定によって評価される、請求項６５に記載の方法。
【請求項６７】
前記対象の体重の測定は、前記対象の腫瘍および／または血管外液貯留の前記推定体重を考慮しないもの（差し引いたもの）である、請求項６６に記載の方法。
【請求項６８】
前記対象の悪液質は、Ａｂ１抗体または抗体フラグメント投与の約８週間後に、測定可能な程度に改善されたままである、請求項６６に記載の方法。
【請求項６９】
前記対象の虚弱は、Ａｂ１抗体または抗体フラグメント投与の約２週間以内に、測定可能な程度に改善される、請求項４１に記載の方法。
【請求項７０】
前記対象の虚弱は、Ａｂ１抗体または抗体フラグメント投与の約１２週間後に、測定可能な程度に改善されたままである、請求項６９に記載の方法。
【請求項７１】
前記対象の疲労は、Ａｂ１抗体または抗体フラグメント投与の約１週間以内に、測定可能な程度に改善される、請求項４１に記載の方法。
【請求項７２】
前記対象の疲労は、前記ＦＡＣＩＴ－Ｆ　ＦＳ試験によって測定される、請求項７１に記載の方法。
【請求項７３】
前記対象のＦＡＣＩＴ－Ｆ　ＦＳスコアは、少なくとも約１０点改善される、請求項７２に記載の方法。
【請求項７４】
前記対象の疲労は、抗ＩＬ－６抗体投与の約１２週間後に、測定可能な程度に改善されたままである、請求項７１に記載の方法。
【請求項７５】
前記対象の発熱は、Ａｂ１抗体または抗体フラグメント投与の約１週間以内に、測定可能な程度に改善される、請求項４１に記載の方法。
【請求項７６】
前記対象の発熱は、Ａｂ１抗体または抗体フラグメント投与の約１２週間後に、測定可能な程度に改善されたままである、請求項７５に記載の方法。
【請求項７７】

前記対象は、前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントの投与前に、上昇した血清ＣＲＰレベルを示す、請求項４１に記載の方法。
【請求項７８】
前記対象は、前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントの投与前に、低下した血清アルブミンレベルを示す、請求項４１に記載の方法。
【請求項７９】
前記対象のグラスゴー予後スコア（ＧＰＳ）が改善される、請求項４１に記載の方法。
【請求項８０】
前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントの投与前に、前記対象の血清ＣＲＰレベルを測定することと、前記対象の血清ＣＲＰレベルが少なくとも約５ｍｇ／Ｌである場合に、前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントを投与することと、をさらに含む、請求項４１に記載の方法。
【請求項８１】
前記対象の血清ＣＲＰレベルは、前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントの投与の１週間以内に、約１０ｍｇ／Ｌ未満に減少する、請求項４１に記載の方法。
【請求項８２】
前記対象の血清ＣＲＰレベルは、前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントの投与の１週間以内に、約５ｍｇ／Ｌ未満に減少する、請求項４１に記載の方法。
【請求項８３】
前記対象の血清ＣＲＰレベルは、前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントの投与の１週間以内に、約１ｍｇ／Ｌ未満に減少する、請求項４１に記載の方法。
【請求項８４】
前記対象の血清ＣＲＰレベルの長期減少をもたらす、請求項４１に記載の方法。
【請求項８５】
Ａｂ１抗体または抗体フラグメント投与の１４日後に、前記対象の血清ＣＲＰレベルは、約１０ｍｇ／Ｌ未満のままである、請求項８１に記載の方法。
【請求項８６】
Ａｂ１抗体または抗体フラグメント投与の２１日後に、前記対象の血清ＣＲＰレベルは、約１０ｍｇ／Ｌ未満のままである、請求項８１に記載の方法。
【請求項８７】
Ａｂ１抗体または抗体フラグメント投与の２８日後に、前記対象の血清ＣＲＰレベルは、約１０ｍｇ／Ｌ未満のままである、請求項８１に記載の方法。
【請求項８８】
Ａｂ１抗体または抗体フラグメント投与の３５日後に、前記対象の血清ＣＲＰレベルは、約１０ｍｇ／Ｌ未満のままである、請求項８１に記載の方法。
【請求項８９】
Ａｂ１抗体または抗体フラグメント投与の４２日後に、前記対象の血清ＣＲＰレベルは、約１０ｍｇ／Ｌ未満のままである、請求項８１に記載の方法。
【請求項９０】
Ａｂ１抗体または抗体フラグメント投与の４９日後に、前記対象の血清ＣＲＰレベルは、約１０ｍｇ／Ｌ未満のままである、請求項８１に記載の方法。
【請求項９１】
Ａｂ１抗体または抗体フラグメント投与の５６日後に、前記対象の血清ＣＲＰレベルは、約１０ｍｇ／Ｌ未満のままである、請求項８１に記載の方法。
【請求項９２】
前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントの投与前に、前記対象の血清アルブミンレベルを測定すること、および前記対象の血清アルブミンレベルが約３５ｇ／Ｌ未満の場合に、前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントを投与すること、をさらに含む、請求項４１に記載の方法。
【請求項９３】

前記対象の血清アルブミンレベルは、前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントの投与の約５週間以内に、約３５ｇ／Ｌを超えて増加する、請求項９２に記載の方法。
【請求項９４】
前記対象の血清アルブミンレベルの長期増加をもたらす、請求項４１に記載の方法。
【請求項９５】
Ａｂ１抗体または抗体フラグメント投与の４２日後に、前記対象の血清アルブミンレベルは、３５ｇ／Ｌを超えたままである、請求項９４に記載の方法。
【請求項９６】
Ａｂ１抗体または抗体フラグメント投与の４９日後に、前記対象の血清アルブミンレベルは、３５ｇ／Ｌを超えたままである、請求項９４に記載の方法。
【請求項９７】
ｂ１抗体または抗体フラグメント投与の５６日後に、前記対象の血清アルブミンレベルは、３５ｇ／Ｌを超えたままである、請求項９４に記載の方法。
【請求項９８】
前記対象の血清アルブミンレベルは、前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントを投与してから約５週間以内に、約５ｇ／Ｌ増加する、請求項４１に記載の方法。
【請求項９９】
凝固プロファイルを評価するために監視することをさらに含む、請求項４１に記載の方法。
【請求項１００】
前記対象は、治療前に血清Ｄダイマーレベルの上昇を示している、請求項４１に記載の方法。
【請求項１０１】
前記対象は、治療前に血清Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）レベルの上昇を示している、請求項４１に記載の方法。
【請求項１０２】
前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、多くとも約４週間に一度の頻度で、前記対象に投与される、請求項１～１０１のいずれかに記載の方法。
【請求項１０３】
前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、多くとも約８週間に一度の頻度で、前記対象に投与される、請求項１０２に記載の方法。
【請求項１０４】
前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、多くとも約１２週間に一度の頻度で、前記対象に投与される、請求項１０３に記載の方法。
【請求項１０５】
前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、多くとも約１６週間に一度の頻度で、前記対象に投与される、請求項１０４に記載の方法。
【請求項１０６】
前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、ＩＬ－６を発現する疾病部位の検出のために、診断的に有効な量を投与される、請求項１～４０のいずれかに記載の方法。
【請求項１０７】
前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、ＩＬ－６を発現する疾病部位での前記抗体の検出を促進する放射性核種、蛍光色素分子、または他の検出可能な標識に、直接的または間接的に結合される、請求項１０６に記載の方法。
【請求項１０８】
ＩＬ－６を発現する腫瘍または腫瘍転移を検出するために使用される、請求項１０６に記載の方法。
【請求項１０９】
ＩＬ－６を発現する細胞に関連する炎症部位の存在を検出するために使用される、請求項１０６に記載の方法。

【請求項１１０】
適切な治療計画の設計を促進するために使用される、請求項１０６に記載の方法。
【請求項１１１】
前記治療計画は、放射線治療、化学療法、またはそれらの組み合わせを含む、請求項１０６に記載の方法。
【請求項１１２】
前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、化学療法剤、スタチン、サイトカイン、免疫抑制剤、遺伝子治療剤、抗凝固剤、抗悪液質剤、抗虚弱剤、抗疲労剤、抗発熱剤、制吐剤、鎮吐剤、ＩＬ－６拮抗剤、細胞毒性剤、鎮痛薬、解熱剤、抗炎症剤、抗生物質、抗ウイルス剤、抗サイトカイン剤、他の治療薬、またはそれらの任意の組み合わせを含む別の治療薬と共投与される、請求項１～１０１のいずれかに記載の方法。
【請求項１１３】
前記化学療法剤は、ＶＥＧＦアンタゴニスト、ＥＧＦＲアンタゴニスト、白金、タキソール、イリノテカン、５－フルオロウラシル、ゲムシタビン、ロイコボリン、ステロイド、シクロホスファミド、メルファラン、ビンカアルカロイド（例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシンおよび酒石酸ビノレルビン）、マスチン、チロシンキナーゼ阻害剤、放射線治療、性ホルモンアンタゴニスト、選択的アンドロゲン受容体モジュレータ、選択的エストロゲン受容体モジュレータ、ＰＤＧＦアンタゴニスト、ＴＮＦアンタゴニスト、ＩＬ－１アンタゴニスト、インターロイキン（例えばＩＬ－１２またはＩＬ－２）、ＩＬ－１２Ｒアンタゴニスト、毒素結合モノクローナル抗体、腫瘍抗原特異的モノクローナル抗体、アービタックス（商標）、アバスチン（商標）、ペルツズマブ抗ＣＤ２０抗体、リツキサン（登録商標）、オクレリズマブ、オファツムマブ、ＤＸＬ６２５、ハーセプチン（登録商標）、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項１１２に記載の方法。
【請求項１１４】
前記抗凝固剤は、アブシキシマブ（ＲｅｏＰｒｏ（商標））、アセノクマロール、アンチトロンビンＩＩＩ、アルガトロバン、アスピリン、ビバリルジン（Ａｎｇｉｏｍａｘ（商標））、クロピドグレル、ダビガトラン、ダビガトランエテキシレート（Ｐｒａｄａｘａ（商標）／Ｐｒａｄａｘ（商標））、デシルジン（Ｒｅｖａｓｃ（商標）／Ｉｐｒｉｖａｓｋ（商標））、ジピリダモール、エプチフィバチド（Ｉｎｔｅｇｒｉｌｉｎ（商標））、フォンダパリヌクス、ヘパリン、ヒルジン、イドラパリナックス、レピルジン（Ｒｅｆｌｕｄａｎ（商標））、低分子量ヘパリン、メラガトラン、フェニンジオン、フェンプロクモン、チクロピジン、チロフィバン（Ａｇｇｒａｓｔａｔ（商標））、ワルファリン、キシメラガトラン、キシメラガトラン（Ｅｘａｎｔａ（商標）／Ｅｘａｒｔａ（商標））、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項１１２に記載の方法。
【請求項１１５】
前記スタチンは、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項１１２に記載の方法。
【請求項１１６】
前記別の治療薬は、腫瘍壊死因子アルファ、インターフェロンガンマ、インターロイキン１アルファ、インターロイキン１ベータ、インターロイキン６、タンパク質分解誘導因子、白血病抑制因子、またはそれらの任意の組み合わせを含む因子の拮抗剤である、請求項１１２に記載の方法。
【請求項１１７】
前記抗悪液質剤は、カンナビス、ドロナビノール（Ｍａｒｉｎｏｌ（商標））、ナビロン（セサメット）、カンナビジオール、カンナビクロメン、テトラヒドロカンナビノール、サティベックス、酢酸メゲストロール、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項１１２に記載の方法。
【請求項１１８】

前記制吐剤または鎮吐剤は、５－ＨＴ３受容体拮抗剤、アジョワン、アリザプリド、抗コリン薬、抗ヒスタミン剤、アプレピタント、ベンゾジアゼピン系薬、カンナビクロメン、カンナビジオール、カンナビノイド、カンナビス、カソピタント、クロルプロマジン、シクリジン、デキサメタゾン、デキサメタゾン、ジメンヒドリナート（Ｇｒａｖｏｌ（商標））、ジフェンヒドラミン、ドラセトロン、ドンペリドン、ドーパミン拮抗剤、ドキシラミン、ドロナビノール（Ｍａｒｉｎｏｌ（商標））、ドロペリドール、エメトロール、ショウガ、グラニセトロン、ハロペリドール、ヒドロキシジン、ヒヨスチン、ロラゼパム、メクリジン、メトクロプラミド、ミダゾラム、ムシモール、ナビロン（セサメット）、ｎｋ１受容体拮抗剤、オンダンセトロン、パロノセトロン、ペパーミント、フェネルガン、プロクロルペラジン、プロマコット、プロメタジン、ペンタジン、プロポフォール、サティベックス、テトラヒドロカンナビノール、トリメトベンズアミド、トロピセトロン、ナンドロロン、スチルベストロール、サリドマイド、レナリドミド、グレリンアゴニスト、ミオスタチン拮抗剤、抗ミオスタチン抗体、選択的アンドロゲン受容体モジュレータ、選択的エストロゲン受容体モジュレータ、アンジオテンシンＡＩＩ拮抗剤、ベータ２アドレナリン受容体アゴニスト、ベータ３アドレナリン受容体アゴニスト、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項１１２に記載の方法。

【請求項１１９】

前記別の治療薬は、タモキシフェン、ＢＣＬ－２拮抗剤、エストロゲン、ビスホスホネート、テリパラチド、ラネリック酸ストロンチウム、アレンドロン酸ナトリウム（フォサマックス）、リセドロン酸（アクトネル）、ラロキシフェン、イバンドロン酸（ボニバ）、オバトクラックス、ＡＢＴ－２６３、ゴシポール、ゲフィチニブ、上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤、エルロチニブ、上皮増殖因子受容体阻害剤、ソラレン、トリオキシサレン、メトキサレン、ベルガプテン、レチノイド、エトレチナート、アシトレチン、インフリキシマブ（Ｒｅｍｉｃａｄｅ（登録商標））、アダリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト、ゼナパックス（商標）、シクロスポリン、メトトレキサート、顆粒球コロニー刺激因子、フィルグラスチム、レノグラスチム、ニューポジェン、ニューラスタ、２－アリールプロピオン酸、アセクロフェナク、アセメタシン、アセチルサリチル酸（アスピリン）、アルクロフェナク、アルミノプロフェン、アモキシプリン、アンピロン、アリールアルカン酸、アザプロパゾン、ベノリレート／ベノリラート、ベノキサプロフェン、ブロムフェナク、カプロフェン、セレコキシブ、コリンマグネシウムサリチル酸、クロフェゾン、ＣＯＸ－２阻害剤、デクスイブプロフェン、デクスケトプロフェン、ジクロフェナク、ジフルニサール、ドロキシカム、エテンザミド、エトドラク、エトリコキシブ、ファイスラミン、フェナム酸、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルフェナム酸、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、イブプロキサム、インドメタシン、インドプロフェン、ケブゾン、ケトプロフェン、ケトロラク、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、ルミラコキシブ、サリチル酸マグネシウム、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、メタミゾール、サリチル酸メチル、モフェブタゾン、ナブメトン、ナプロキセン、Ｎ－アリールアントラニル酸、オキサメタシン、オキサプロジン、オキシカム、オキシフェンブタゾン、パレコキシブ、フェナゾン、フェニルブタゾン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、ピルプロフェン、プロフェン、プログルメタシン、ピラゾリジン誘導体、ロフェコキシブ、サリチルサリチラート、サリチルアミド、サリチル酸、スルフィンピラゾン、スリンダク、スプロフェン、テノキシカム、チアプロフェン酸、トルフェナム酸、トルメチン、およびバルデコキシブを含み、抗生物質は、アミカシン、アミノグルコシド、アモキシシリン、アンピシリン、アンサマイシン、アルスフェナミン、アジスロマイシン、アズロシリン、アザクタム、バシトラシン、カルバセフェム、カルバペネム、カルベニシリン、セファクロル、セファドロキシル、セファレキシン、セファロシン、セファロチン、セファマンドール、セファゾリン、セフジニル、セフジトレン、セフェピム、セフィキシム、セフォペラゾン、セホタキシム、セフォキシチン、セフポドキシム、セフプロジル、セフタジジム、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトビプロール、セフトリアキソン、セフロキシム、セファロスポリン、クロラムフェニコール、シ

ラスタチン、シプロフロキサシン、クラリスロマイシン、クリンダマイシン、クロキサシリン、コリスチン、コトリモキサゾール、ダルフォプリスチン、デメクロサイクリン、ジクロキサシリン、ジリスロマイシン、ドリペネム、ドキシサイクリン、エノキサシン、エルタペネム、エリスロマイシン、エタンブトール、フルクロキサシリン、ホスホマイシン、フラゾリドン、フシジン酸、ガチフロキサシン、ゲルダナマイシン、ゲンタマイシン、グリコペプチド、ハービマイシン、イミペネム、イソニアジド、カナマイシン、レボフロキサシン、リンコマイシン、リネゾリド、ロメフロキサシン、ロラカルベフ、マクロライド、マフェナイド、メロペネム、メチシリン、メトロニダゾール、メズロシリン、ミノサイクリン、モノバクタム、モキシフロキサシン、ムピロシン、ナフシリン、ネオマイシン、ネチルマイシン、ニトロフラントイン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、オキサシリン、オキシテトラサイクリン、パロモマイシン、ペニシリン、ペニシリン、ピペラシリン、プラテンシマイシン、ポリミキシンＢ、ポリペプチド、プロントジル、ピラジナミド、キノロン、キヌプリスチン、リファンピシン、リファンピン、ロキシスロマイシン、スペクチノマイシン、ストレプトマイシン、スルファセタミド、スルファメチゾール、スルファニルアミド、スルファサラジン、スルフイソキサゾール、スルフォンアミド、タイコプラニン、テリスロマイシン、テトラサイクリン、テトラサイクリン、チカルシリン、チニダゾール、トブラマイシン、トリメトプリム、トリメトプリムスルファメトキサゾール、トロレアンドマイシン、トロバフロキサシン、およびバンコマイシンを含み、活性薬剤はまた、アルドステロン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、コルチコステロイド、コルチゾール、酢酸コルチゾン、酢酸デオキシコルチコステロン、デキサメタゾン、酢酸フルドロコルチゾン、グルココルチコイド、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、ステロイド、およびトリアムシノロンを含む。抗ウイルス剤は、アバカビル、アシクロビル、アシクロビル、アデフォビル、アマンタジン、アンプレナビル、抗レトロウイルス性固定用量配合剤、抗レトロウイルス性相乗的エンハンサー、アルビドル、アタザナビル、アトリプラ、ブリブジン、シドフォビル、コンビビル、ダルナビル、デラビルジン、ジダノシン、ドコサノール、エドクスジン、エファビレンツ、エムトリシタビン、エンフビルチド、エンテカビル、侵入阻害剤、ファムシクロビル、ホミビルセン、ホスアンプレナビル、フォスカルネット、フォスフォネット、融合阻害剤、ガンシクロビル、ガーダシル、イバシタビン、イドクスウリジン、イミキモド、イムノビル、インジナビル、イノシン、インテグラーゼ阻害剤、インターフェロン、インターフェロンタイプＩ、インターフェロンタイプＩＩ、インターフェロンタイプＩＩＩ、ラミブジン、ロピナビル、ロビリド、マラビロク、ＭＫ－０５１８、モロキシジン、ネルフィナビル、ネビラピン、ネクサバール、ヌクレオシドアナログ、オセルタミビル、ペンシクロビル、ペラミビル、プレコナリル、ポドフィロトキシン、プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、リバビリン、リマンタジン、リトナビル、サクイナビル、スタブジン、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、チプラナビル、トリフルリジン、トリジビル、トロマンタジン、ツルバダ、バラシクロビル、バルガンシクロビル、ビクリビロク、ビダラビン、ビラミジン、ザルシタビン、ザナミビル、およびジドブジンを含む、請求項１１２に記載の方法。

【請求項１２０】

前記細胞毒性剤、化学療法剤、または免疫抑制剤は、１－デヒドロテストステロン、１－メチルニトロソウレア、５－フルオロウラシル、６－メルカプトプリン、６－メルカプトプリン、６－チオグアニン、アバタセプト、アブラキサン、アシトレチン、アクラルビシン、アクチニウム－２２５（^{225}Ａｃ）、アクチノマイシン、アダリムマブ、アデノシンデアミナーゼ阻害剤、アフェリモマブ、アフリベルセプト、アフツズマブ、アレファセプト、アリトレチノイン、アルキルスルホン酸、アルキル化剤、アルトレタミン、アルボシジブ、アミノレブリン酸／アミノレブリン酸メチル、アミノプテリン、アミノプテリン、アムルビシン、アムサクリン、アムサクリン、アナグレリド、アナキンラ、アントラセネジオン、アントラサイクリン、アントラサイクリン、アントラサイクリン、アントラマイシン（ＡＭＣ）、有糸分裂阻害剤、抗生物質、抗ＣＤ２０抗体、葉酸代謝拮抗剤、抗

リンパ球グロブリン、代謝拮抗剤、抗胸腺細胞グロブリン、亜ヒ酸、アセリズマブ、アスパラギナーゼ、アスパラギン枯渇剤、アスタチン－２１１（^{211}Ａｔ）、アトリズマブ、アトロリムマブ、アトラセンタン、アバスチン（商標）、アザシチジン、アザチオプリン、アゼラスチン、アジリジン、バシリキシマブ、ＢＡＹＸ抗体、ベラタセプト、ベリムマブ、ベロテカン、ベンダムスチン、ベルチリムマブ、ベキサロテン、ビサントレン、ビスマス－２１３（^{213}Ｂｉ）、ビスマス－２１２（^{212}Ｂｉ）、ブレオマイシン、ブレオマイシン、ブレオマイシン、ＢＬｙＳ抗体、ボルテゾミブ、ブスルファン、ブスルファン、カルシニューリン阻害剤、カリチアマイシン、カンプトテシン、カンプトテシン、カペシタビン、カルボプラチン（パラプラチン）、カルボコン、カルミノマイシン、カルモフール、カルムスチン、カルムスチン（ＢＳＮＵ）、ＣＡＴ抗体、ＣＤ１１ａ抗体、ＣＤ１４７／ベイシジン抗体、ＣＤ１５４抗体、ＣＤ１８抗体、ＣＤ２０抗体、ＣＤ２３抗体、ＣＤ３抗体、ＣＤ４抗体、ＣＤ４０抗体、ＣＤ６２Ｌ／Ｌセレクチン抗体、ＣＤ８０抗体、ＣＤＫ阻害剤、セデリズマブ、セレコキシブ、セルトリズマブペゴール、クロラムブシル、クロラムブシル、シクロスポリン、シスジクロロジアミン白金（ＩＩ）（ＤＤＰ）シスプラチン、クラドリビン、クレノリキシマブ、クロファラビン、コルヒチン、補体成分５抗体、銅－６７（^{67}Ｃｕ）、副腎皮質ステロイド、ＣＴＬＡ－４抗体、ＣＴＬＡ－４融合タンパク質、シクロフィリン阻害剤、シクロホスファミド、シクロソスファミド、シタラビン、シタラビン、サイトカラシンＢ、細胞毒性リボヌクレアーゼ、ダカルバジン、ダクリズマブ、ダクチノマイシン、ダクチノマイシン（アクチノマイシンＤ）、ダウノルビシン、ダウノルビシン、ダウノルビシン（以前はダウノマイシン）、デシタビン、デフォロリムス、デメコルチン、デトルビシン、ジブロモマンニトール、ジエチルカルバマジン、ジヒドロ葉酸還元酵素阻害剤、ジヒドロキシアントラセンジオン、ジフテリア毒素、ＤＮＡ　ポリメラーゼ阻害剤、ドセタキセル、ドルリモマブアリトクス、ドルリキシズマブ、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、ＤＸＬ６２５、エクリズマブ、エファリズマブ、エファプロキシラル、ＥＧＦＲ拮抗剤、エレスクロモール、エルサミトルシン、エルシリモマブ、エメチン、エンドセリン受容体拮抗剤、エピポドフィロトキシン、エピルビシン、エポチロン、アービタックス（商標）、エルリズマブ、エストラムスチン、エタネルセプト、臭化エチジウム、エトグルシド、エトポシド、リン酸エトポシド、エベロリムス、ファラリモマブ、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、ＦＫＢＰ阻害剤、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フォントリズマブ、ホテムスチン、ガリキシマブ、ガリウム６７（^{67}Ｇａ）、ガンテネルマブ、ガビリモマブ、ゲムシタビン、グルココルチコイド、ゴリムマブ、ゴミリキシマブ、グラミシジンＤ、グスペリムス、ハーセプチン（登録商標）、ヒドラジン、ヒドロキシ尿素、低メチル化剤、イダルビシン、イダルビシン、イホスファミド、ＩＬ－１拮抗剤、ＩＬ－１受容体拮抗剤、ＩＬ－１２、ＩＬ－１２抗体、ＩＬ－１２Ｒ拮抗剤、ＩＬ－１３抗体、ＩＬ－２、ＩＬ－２阻害剤、ＩＬ－２受容体／ＣＤ２５抗体、ＩＬ－６抗体、メシル酸イマチニブ、免疫グロブリンＥ抗体、ＩＭＰ脱水素酵素阻害剤、インフリキシマブ、イノリモマブ、インテグリン抗体、インターフェロン抗体、インターフェロン、インターロイキン５抗体、インターロイキン６受容体抗体、インターロイキン、ヨウ素１２５（^{125}Ｉ）、ヨウ素１３１（^{131}Ｉ）、イピリムマブ、イリノテカン、イクサベピロン、ケリキシマブ、ラロタキセル、鉛２１２（^{212}Ｐｂ）、レブリリズマブ、レフルノミド、レナリドミド、レルデリムマブ、ロイコボリン、ＬＦＡ－１抗体、リドカイン、リポキシゲナーゼ阻害剤、ロムスチン（ＣＣＮＵ）、ロニダミン、ルカントン、ルミリキシマブ、ルテチウム１７７（^{177}Ｌｕ）、マクロライド、マンノスルファン、マスリモマブ、マソプロコール、メクロレタミン、メルファラン、メポリズマブ、メルカプトプリン、メテリムマブ、メトトレキサート、微小管会合阻害剤、微小管安定性エンハンサー、ミトラマイシン、ミトブロニトール、ミトグアゾン、マイトマイシン、マイトマイシンＣ、ミトタン、ミトキサントロン、モロリムマブ、ｍＴＯＲ阻害剤、ムロモナブＣＤ３、ムスチン、ミコフェノール酸、ミトタン（Ｏ，Ｐ’－（ＤＤＤ））、ナタリズマブ、ネダプラチン、ネレリモマブ、ニムスチン、ナイトロジェンマスタード、ニトロソウレア、ノルジヒドログアヤレチン酸、オブリメルセ

ン、オクレリズマブ、オクレリズマブ、オデュリモマブ、オファツムマブ、オラパリブ、オマリズマブ、オルタタクセル、オテリキシツマブ、オキサリプラチン、オキサリプラチン、パクリタキセル（タキソール）、パスコリズマブ、ＰＤＧＦ拮抗剤、ペグアスパルガーゼ、ペメトレキセド、ペントスタチン、ペルツズマブ、パキセリズマブ、ホスホジエステラーゼ阻害剤、リン３２（^{32}Ｐ）、ピメクロリムスアベチムス、ピラルビシン、ピクサントロン、プラチン、プリカマイシン、ポリＡＤＰリボースポリメラーゼ阻害剤、ポルフィマーナトリウム、ポルフィリン誘導体、プレドニムスチン、プロカイン、プロカルバジン、プロカルバジン、プロプラノロール、プロテアソーム阻害剤、シュードモナス外毒素、シュードモナス毒素、プリン合成阻害剤、ピューロマイシン、ピリミジン合成阻害剤、放射性核種、放射線治療、ラルチトレキセド、ラニムスチン、レスリズマブ、レチノイドＸ受容体アゴニスト、レチノイド、レニウム１８６（^{186}Ｒｅ）、レニウム１８８（^{188}Ｒｅ）、リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤、リシン、リロナセプト、リツキサン（登録商標）、ロベリズマブ、ルビテカン、ルプリズマブ、サマリウム１５３（^{153}Ｓｍ）、サトラプラチン、スカンジウム４７（^{47}Ｓｃ）、選択的アンドロゲン受容体モジュレータ、選択的エストロゲン受容体モジュレータ、セリシクリブ、セムスチン、性ホルモン拮抗剤、シプリズマブ、シロリムス、ステロイドアロマターゼ阻害剤、ステロイド、ストレプトゾシン、ストレプトゾトシン、タクロリムス、タラポルフィン、タリズマブ、タキサン、タキソール、テガフール、テリモマブアリトクス、テモポルフィン、テモゾロミド、テムシロリムス、テムシロリムス、テネリキシマブ、テニポシド、テプリズマブ、テリフルノミド、テセタキセル、テストラクトン、テトラカイン、サリドマイド、チオテパクロラムブシル、チオプリンチオグアニン、チオテパ、チミジル酸合成酵素阻害剤、チアゾフリン、ティピファニブ、Ｔリンパ球抗体、ＴＮＦ拮抗剤、ＴＮＦ抗体、ＴＮＦ融合タンパク質、ＴＮＦ受容体融合タンパク質、ＴＮＦアルファ阻害剤、トシリズマブ、トポイソメラーゼ阻害剤、トポテカン、トラリズマブ、トラベクテジン、トレメリムマブ、トレオスルファン、トレチノイン、トリアゼン、トリアジコン、トリエチレンメラミン、四硝酸トリプラチン、トロホスファミド、腫瘍抗原特異的モノクローナル抗体、チロシンキナーゼ阻害剤、ウラムスチン、ウステキヌマブ、バルルビシン、バルルビシン、バパリキシマブ、ＶＥＧＦ拮抗剤、ベパリモマブ、ベルテポルフィン、ビンブラスチン、ビンカアルカロイド、ビンクリスチン、ビンデシン、ビンフルニン、ビノレルビン、ビジリズマブ、ボリノスタット、イットリウム８８（^{88}Ｙ）、イットリウム９０（^{90}Ｙ）、ザノリムマブ、ジロートン、ジラリムマブ、ゾリモマブアリトクス、ゾルビシン、ゾタロリムス、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項１１２に記載の方法。

【請求項１２１】

前記別の活性剤は、ＴＮＦアルファ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－６、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、ＩＬ－１３、ＩＬ－１８、ＩＦＮアルファ、ＩＦＮ－ガンマ、ＢＡＦＦ、ＣＸＣＬ１３、ＩＰ－１０、ＶＥＧＦ、ＥＰＯ、ＥＧＦ、ＨＲＧ、肝細胞増殖因子（ＨＧＦ）、ヘプシジン、またはそれらの任意の組み合わせを含む因子の１つ以上のアゴニスト、拮抗剤、またはモジュレータである、請求項１１２に記載の方法。

【請求項１２２】

前記ＩＬ－６拮抗剤は、抗ＩＬ－６抗体またはそのフラグメント、アンチセンス核酸、ポリペプチド、小分子、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項１１２に記載の方法。

【請求項１２３】

前記アンチセンス核酸は、ＩＬ－６、ＩＬ－６受容体アルファ、ｇｐ１３０、ｐ３８ＭＡＰキナーゼ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、またはＳＹＫをコードする配列の、少なくとも約１０個のヌクレオチドを含む、請求項１２２に記載の方法。

【請求項１２４】

前記アンチセンス核酸は、ＤＮＡ、ＲＮＡ、ペプチド核酸、ロックド核酸、モルフォリノ（ホスホロジアミダイトモルフォリノオリゴ）、グリセロール核酸、トレオース核酸、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項１２２に記載の方法。

【請求項１２５】
前記抗ＩＬ－６抗体またはそのフラグメントは、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、Ａｂ３６、前述のうちのいずれかのＩＬ－６結合フラグメント、前述のうちのいずれかの変異体、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項１２２に記載の方法。
【請求項１２６】
前記ＩＬ－６拮抗剤ポリペプチドは、ＩＬ－６、ＩＬ－６受容体アルファ、ｇｐ１３０、ｐ３８　ＭＡＰキナーゼ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、およびＳＹＫからなる群から選択される配列を有するポリペプチドのフラグメントを含む、請求項１２２に記載の方法。
【請求項１２７】
前記フラグメントは、少なくとも４０アミノ酸長である、請求項１２６に記載の方法。
【請求項１２８】
前記ＩＬ－６アンタゴニストは、可溶性ＩＬ－６、ＩＬ－６受容体アルファ、ｇｐ１３０、ｐ３８ＭＡＰキナーゼ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、ＳＹＫ、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項１２２に記載の方法。
【請求項１２９】
前記ＩＬ－６アンタゴニストは、半減期増加成分に結合される、請求項１１２に記載の方法。
【請求項１３０】
前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、前記別の治療薬の１つ以上に、直接的または間接的に結合される、請求項１１２～１２９のいずれかに記載の方法。
【請求項１３１】
前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、検出可能な標識に直接的または間接的に結合される、請求項１～１０１のいずれかに記載の方法。
【請求項１３２】
前記検出可能な標識は、蛍光色素、生物発光物質、放射性物質、化学発光成分、ストレプトアビジン、アビジン、ビオチン、放射性物質、酵素、基質、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アセチルコリンエステラーゼ、アルカリホスファターゼ、ベータガラクトシダーゼ、ルシフェラーゼ、ローダミン、フルオレセイン、イソチオシアン酸フルオレセイン、ウンベリフェロン、ジクロロトリアジニルアミン、フィコエリトリン、ダンシルクロリド、ルミノール、ルシフェリン、エクオリン、ヨウ素１２５（^{125}Ｉ）、炭素１４（^{14}Ｃ）、硫黄３５（^{35}Ｓ）、トリチウム（^{3}Ｈ）、リン３２（^{32}Ｐ）、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項１３１に記載の方法。
【請求項１３３】
前記Ａｂ１抗体は、前記Ａｂ１抗体をコードする１つ以上の核酸の形で、前記対象に投与される、請求項１～３０または請求項３４～１２８のいずれかに記載の方法。
【請求項１３４】
前記１つ以上の核酸は、ウイルス、リポソーム、陽イオン性脂質複合体、カチオン性ポリマー複合体、またはナノ粒子複合体として、前記受容者に導入される、請求項１３３に記載の方法。
【請求項１３５】
前記１つ以上の核酸は、酵母または好ましいヒトコドンから成る、請求項１３３に記載の方法。
【請求項１３６】
前記１つ以上の核酸はベクターから成る、請求項１３３に記載の方法。
【請求項１３７】

前記ベクターは、プラスミドまたは組換えウイルスベクターである、請求項１３６に記載の方法。

【請求項１３８】

前記１つ以上の核酸は、配列番号７２３および配列番号７００、配列番号７０１および配列番号７０３、配列番号７０５および配列番号７０７、配列番号７２０および配列番号７２４、ならびに配列番号１０および配列番号１１の重鎖および軽鎖ポリヌクレオチド配列を含む、請求項１３３に記載の方法。

【請求項１３９】

前記Ａｂ１抗体は、

（ａ）配列番号７０９および配列番号６５７、配列番号７０２および配列番号７０４、配列番号７０６および配列番号７０８、配列番号２０および配列番号１９、または配列番号２および配列番号３を含む、軽鎖および重鎖ポリペプチド、

（ｂ）（ａ）のうちのいずれかの前記ポリペプチドに対して、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の同一性を有するポリペプチド、

（ｃ）配列番号７２３および配列番号７００、配列番号７０１および配列番号７０３、配列番号７０５および配列番号７０７、配列番号７２０および配列番号７２４、ならびに配列番号１０および配列番号１１のうちのいずれかの前記重鎖および軽鎖ポリヌクレオチド配列に対して、中度または高度ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下で、ハイブリッド形成するポリヌクレオチド、

（ｄ）配列番号７２３および配列番号７００、配列番号７０１および配列番号７０３、配列番号７０５および配列番号７０７、配列番号７２０および配列番号７２４、ならびに配列番号１０および配列番号１１のうちのいずれかの前記重鎖および軽鎖ポリヌクレオチド配列に対して、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の同一性を有するポリヌクレオチド、

（ｅ）（ｃ）または（ｄ）のうちのいずれかの前記ポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチド、を含む、前述の請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項１４０】

Ａｂ１抗体および別の治療化合物を含む治療組成物であって、

前記Ａｂ１抗体は、

配列番号７０９に対して少なくとも７５％の同一性を有するポリペプチド、配列番号７２３の前記ポリヌクレオチドに対して少なくとも７５％の同一性を有するポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチド、配列番号７２３の逆補体の配列を有するポリヌクレオチドに対して、中ストリンジェンシー条件下でハイブリッド形成するポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチド、配列番号７２３の逆補体の配列を有するポリヌクレオチドに対して、高ストリンジェンシー条件下でハイブリッド形成するポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチド、を含む、軽鎖ポリペプチドと、

配列番号６５７に対して少なくとも７５％の同一性を有するポリペプチド、配列番号７００の前記ポリヌクレオチドに対して少なくとも７５％の同一性を有するポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチド、配列番号７００の逆補体の配列を有するポリヌクレオチドに対して、中ストリンジェンシー条件下でハイブリッド形成するポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチドと、配列番号７００の逆補体の配列を有するポリヌクレオチドに対して、高ストリンジェンシー条件下でハイブリッド形成するポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチドを含む軽鎖ポリペプチドと、を含む、重鎖ポリペプチドと、

を含み、前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、ＩＬ－６に特異的に結合し、およびＩＬ－６に関連する１つ以上の活性を拮抗し、

前記別の治療化合物は、化学療法剤、スタチン、サイトカイン、遺伝子治療剤、抗凝固剤、抗悪液質剤、抗虚弱剤、抗疲労剤、抗発熱剤、制吐剤、鎮吐剤、ＩＬ－６拮抗剤、細胞毒性剤、別の治療化合物、またはそれらの任意の組み合わせを含む、治療組成物。

【請求項１４１】
前記軽鎖ポリペプチドは、配列番号７０９の軽鎖フレームワーク領域配列に対して前記軽鎖フレームワーク領域内に１つ以上の置換を含む、請求項１４０に記載の組成物。
【請求項１４２】
前記軽鎖フレームワーク領域内の前記置換のうちの１つ以上は、ドナー配列の対応する位置の配列での置換であって、前記ドナー配列は、配列番号２、ヒト、ウサギ、または非ヒト霊長類軽鎖配列、ならびにＡｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、またはＡｂ３６のうちのいずれかの軽鎖を含み、
前記置換は、１つ以上のアミノ酸の置換、挿入、および／または欠失をもたらし、
前記対応する位置は、配列番号７０９のフレームワーク領域と前記ドナー配列との間の配列アラインメントによって決定される、請求項１４１に記載の組成物。
【請求項１４３】
前記重鎖ポリペプチドは、配列番号６５７の前記重鎖フレームワーク領域配列に対して前記重鎖フレームワーク領域内で１つ以上の置換を含む、請求項１４２に記載の組成物。
【請求項１４４】
前記重鎖フレームワーク領域内の前記置換のうちの１つ以上は、ドナー配列の対応する位置の配列での置換であって、前記ドナー配列は、配列番号３、ヒト、ウサギ、または非ヒト霊長類重鎖配列、ならびにＡｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、またはＡｂ３６のうちのいずれかの重鎖を含んでおり、
前記置換は、１つ以上のアミノ酸の置換、挿入、および／または欠失をもたらし、および
前記対応する位置は、配列番号６５７のフレームワーク領域と前記ドナー配列との間の配列アラインメントによって決定される、請求項１４３に記載の組成物。
【請求項１４５】
前記軽鎖ポリペプチドは、
配列番号４に対して少なくとも７２．７％の同一性（１１個の残基中少なくとも８個の残基と同一）を有する軽鎖ＣＤＲ１、
配列番号５に対して少なくとも８５．７％の同一性（７個の残基中少なくとも６個の残基と同一）を有する軽鎖ＣＤＲ２、
配列番号６に対して少なくとも５０％の同一性（１２個の残基中少なくとも６個の残基と同一）を有する軽鎖ＣＤＲ３、
配列番号４に対して少なくとも９０．９％の類似性（１１個の残基中少なくとも１０個の残基に類似）を有する軽鎖ＣＤＲ１、
配列番号５に対して少なくとも１００％の類似性（７個の残基中少なくとも７個の残基に類似）を有する軽鎖ＣＤＲ２、または
配列番号６に対して少なくとも６６．６％の類似性（１２個の残基中少なくとも８個の残基に類似）を有する軽鎖ＣＤＲ３、を含む、１つ以上のＡｂ１軽鎖ＣＤＲポリペプチドを含み、
前記重鎖ポリペプチドは、
配列番号７に対して少なくとも８０％の同一性（５個の残基中少なくとも４個の残基と同一）を有する重鎖ＣＤＲ１、
配列番号１２０に対して少なくとも５０％の同一性（１６個の残基中少なくとも８個の残基と同一）を有する重鎖ＣＤＲ２、

配列番号９に対して少なくとも３３．３％の同一性（１２個の残基中少なくとも４個の残基と同一）を有する重鎖ＣＤＲ３、
配列番号７に対して少なくとも１００％の類似性（５個の残基中少なくとも５個の残基に類似）を有する重鎖ＣＤＲ１、
配列番号１２０に対して少なくとも５６．２％の類似性（１６個の残基中少なくとも９個の残基に類似）を有する重鎖ＣＤＲ２、または
配列番号９に対して少なくとも５０％の類似性（１２個の残基中少なくとも６個の残基に類似）を有する重鎖ＣＤＲ３、を含む、１つ以上のＡｂ１重鎖ＣＤＲポリペプチドを含む、請求項１４０～１４４のいずれかに記載の組成物。

【請求項１４６】

前記軽鎖ポリペプチドは、
配列番号４に対して少なくとも８１．８％の同一性（１１個の残基中少なくとも９個の残基と同一）を有する軽鎖ＣＤＲ１、
配列番号５に対して少なくとも７１．４％の同一性（７個の残基中少なくとも５個の残基と同一）を有する軽鎖ＣＤＲ２、または
配列番号６に対して少なくとも８３．３％の同一性（１２個の残基中少なくとも１０個の残基と同一）を有する軽鎖ＣＤＲ３、を含む、１つ以上のＡｂ１軽鎖ＣＤＲポリペプチドを含み、
前記重鎖ポリペプチドは、
配列番号７に対して少なくとも６０％の同一性（５個の残基中少なくとも３個の残基と同一）を有する重鎖ＣＤＲ１、
配列番号１２０に対して少なくとも８７．５％の同一性（１６個の残基中少なくとも１４個の残基と同一）を有する重鎖ＣＤＲ２、または
配列番号９に対して少なくとも８３．３％の同一性（１２個の残基中少なくとも１０個の残基と同一）を有する重鎖ＣＤＲ３、を含む、１つ以上のＡｂ１重鎖ＣＤＲポリペプチドを含む、請求項１４０～１４４のいずれかに記載の組成物。

【請求項１４７】

前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、前記軽鎖ＣＤＲポリペプチドのうちの少なくとも２つおよび前記重鎖ＣＤＲポリペプチドのうちの少なくとも２つを含む、請求項１４５～１４６のいずれかに記載の組成物。

【請求項１４８】

Ａｂ１抗体および別の治療化合物を含む治療組成物であって、
前記Ａｂ１抗体は、
配列番号４に対して少なくとも７２．７％の同一性（１１個の残基中少なくとも８個の残基と同一）を有する軽鎖ＣＤＲ１、
配列番号５に対して少なくとも８５．７％の同一性（７個の残基中少なくとも６個の残基と同一）を有する軽鎖ＣＤＲ２、または
配列番号６に対して少なくとも５０％の同一性（１２個の残基中少なくとも６個の残基と同一）を有する軽鎖ＣＤＲ３、を含む、２つ以上のＡｂ１軽鎖ＣＤＲポリペプチドと、
配列番号７に対して少なくとも８０％の同一性（５個の残基中少なくとも４個の残基と同一）を有する重鎖ＣＤＲ１、
配列番号１２０に対して少なくとも５０％の同一性（１６個の残基中少なくとも８個の残基と同一）を有する重鎖ＣＤＲ２、または
配列番号９に対して少なくとも３３．３％の同一性（１２個の残基中少なくとも４個の残基と同一）を有する重鎖ＣＤＲ３、を含む、２つ以上のＡｂ１重鎖ＣＤＲポリペプチドと、
を含み、前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、ＩＬ－６に特異的に結合し、およびＩＬ－６に関連する１つ以上の活性を拮抗し、
前記別の治療化合物は、化学療法剤、スタチン、サイトカイン、遺伝子治療剤、抗凝固剤、抗悪液質剤、抗虚弱剤、抗疲労剤、抗発熱剤、制吐剤、鎮吐剤、ＩＬ－６拮抗剤、細

胞毒性剤、別の治療化合物、またはそれらの任意の組み合わせを含む、治療組成物。
【請求項１４９】
Ａｂ１抗体および別の治療化合物を含む治療組成物であって、
前記Ａｂ１抗体は、
配列番号４に対して少なくとも９０．９％の類似性（１１個の残基中少なくとも１０個の残基に類似）を有する軽鎖ＣＤＲ１と、
配列番号５に対して少なくとも１００％の類似性（７個の残基中少なくとも７個の残基に類似）を有する軽鎖ＣＤＲ２と、
配列番号６に対して少なくとも６６．６％の類似性（１２個の残基中少なくとも８個の残基に類似）を有する軽鎖ＣＤＲ３と、
配列番号７に対して少なくとも１００％の類似性（５個の残基中少なくとも５個の残基に類似）を有する重鎖ＣＤＲ１、
配列番号１２０に対して少なくとも５６．２％の類似性（１６個の残基中少なくとも９個の残基に類似）を有する重鎖ＣＤＲ２、または
配列番号９に対して少なくとも５０％の類似性（１２個の残基中少なくとも６個の残基に類似）を有する重鎖ＣＤＲ３、を含む、２つ以上のＡｂ１重鎖ＣＤＲポリペプチドと、を含み、前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、ＩＬ－６に特異的に結合し、およびＩＬ－６に関連する１つ以上の活性に拮抗し、
前記別の治療化合物は、化学療法剤、スタチン、サイトカイン、遺伝子治療剤、抗凝固剤、抗悪液質剤、抗虚弱剤、抗疲労剤、抗発熱剤、制吐剤、鎮吐剤、ＩＬ－６拮抗剤、細胞毒性剤、別の治療化合物、またはそれらの任意の組み合わせを含む、治療組成物。
【請求項１５０】
前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、前記軽鎖ＣＤＲ１、前記軽鎖ＣＤＲ３、前記重鎖ＣＤＲ２、および前記重鎖ＣＤＲ３を含む、請求項１４８～１４９のいずれかに記載の組成物。
【請求項１５１】
前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、前記軽鎖ＣＤＲ１、前記軽鎖ＣＤＲ２、前記軽鎖ＣＤＲ３、前記重鎖ＣＤＲ１、前記重鎖ＣＤＲ２、および前記重鎖ＣＤＲ３を含む、請求項１４８～１４９のいずれかに記載の組成物。
【請求項１５２】
前記軽鎖および重鎖ＣＤＲポリペプチドは、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、ＩｇＮＡＲ、ＳＭＩＰ、キャメルボディ、またはナノボディを含む抗体または抗体フラグメントに含まれる、請求項１４４～１４７のいずれかに記載の組成物。
【請求項１５３】
前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントの前記可変軽鎖および重鎖領域内の前記フレームワーク領域（ＦＲ）１、２、３、および４は、それぞれ、非修飾である、またはそれぞれ、配列番号２および配列番号３の前記親ウサギ抗体軽鎖または重鎖の前記対応するＦＲ残基による、多くとも２または３つのヒトＦＲ残基の置換によって各々修飾されたヒトＦＲであり、
前記ヒト軽鎖ＦＲ１、２、および３は、ＦＲ１の開始からＦＲ３の終了まで拡張する配列番号２の前記親ウサギ抗体軽鎖の前記部分列に対する、その高レベルの相同性（前記ライブラリまたはデータベース中に含有される他のヒト生殖細胞系列抗体配列に対して）に基づいてヒト生殖細胞系列抗体配列のライブラリまたはデータベースから選択されたヒト可変軽鎖抗体配列に由来しており、
前記ヒト軽鎖ＦＲ４は、配列番号２に含有される前記親ウサギ抗体軽鎖ＦＲ４に対する、その高レベルの相同性（前記ライブラリまたはデータベース中に含有される他のヒト生殖細胞系列抗体配列に対して）に基づいてヒト生殖細胞系列抗体配列のライブラリまたはデータベースから選択されたヒト可変軽鎖抗体配列に由来しており、
前記ヒト重鎖ＦＲ１、２、および３は、ＦＲ１の開始からＦＲ３の終了まで拡張する配列番号３の前記親ウサギ抗体重鎖の前記部分列に対する、その高レベルの相同性（前記ラ

イブラリまたはデータベース中に含有される他のヒト生殖細胞系列抗体配列に対して）に基づいてヒト生殖細胞系列抗体配列のライブラリまたはデータベースから選択されたヒト可変重鎖抗体配列に由来しており、

前記ヒト重鎖ＦＲ４は、配列番号３に含有される前記親ウサギ抗体重鎖ＦＲ４に対する、その高レベルの相同性（前記ライブラリまたはデータベース中に含有される他のヒト生殖細胞系列抗体配列に対して）に基づいてヒト生殖細胞系列抗体配列のライブラリまたはデータベースから選択されたヒト可変重鎖抗体配列に由来している、請求項１４８～１５１のいずれかに記載の組成物。

【請求項１５４】

前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、健常なヒト対象において、少なくとも約２２日間の生体内半減期を有する、請求項１４０～１５３のいずれかに記載の組成物。

【請求項１５５】

前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、健常なヒト対象において、少なくとも約２５日間の生体内半減期を有する、請求項１４０～１５３のいずれかに記載の組成物。

【請求項１５６】

前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、健常なヒト対象において、少なくとも約３０日間の生体内半減期を有する、請求項１４０～１５３のいずれかに記載の組成物。

【請求項１５７】

前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、約５０ピコモル濃度未満のＩＬ－６に対する結合親和性（Ｋｄ）、または10^{-4} S^{-1}以下のＩＬ－６からの解離速度（K_{off}）を有する、請求項１４０～１５６のいずれかに記載の組成物。

【請求項１５８】

前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、無傷ヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、配列番号７０２および配列番号７０４のポリペプチドまたは配列番号２および配列番号３のポリペプチドから本質的に成る抗ＩＬ－６抗体と同一の線状もしくは立体構造エピトープに特異的に結合し、および／または同一の線状もしくは立体構造エピトープへの結合に対して競合する、請求項１４０～１５７のいずれかに記載の組成物。

【請求項１５９】

無傷ヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはそのフラグメント上の、同一の線状もしくは立体構造エピトープへの前記結合および／または同一の線状もしくは立体構造エピトープへの結合に対する競合は、前記天然ヒトＩＬ－６ポリペプチドの全長に及ぶ重複線状ペプチドフラグメントを使用するエピトープマッピングによって確認され、配列番号１のアミノ酸残基３７－５１、アミノ酸残基７０－８４、アミノ酸残基１６９－１８３、アミノ酸残基３１－４５、および／またはアミノ酸残基５８－７２をそれぞれ包含するものから選択されるＩＬ－６フラグメントに含まれる１つ以上の残基を含む、請求項１５８に記載の組成物。

【請求項１６０】

前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、脱グリコシル化される、請求項１４０～１５９のいずれかに記載の組成物。

【請求項１６１】

前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、エフェクター機能、半減期、タンパク質分解、および／またはグリコシル化を変化させるために修飾されたＦｃ領域を含有する、請求項１４０～１５９のいずれかに記載の組成物。

【請求項１６２】

前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、ヒト、ヒト化、単鎖、またはキメラ抗体である、請求項１４０～１６１のいずれかに記載の組成物。

【請求項１６３】

前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、$F(ab')_2$、Ｆｖ、またはｓｃＦｖを含む、請求項１４０～１６２のいずれかに記載の組成物。

【請求項１６４】

前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、ヒトＦｃをさらに含む、請求項１４０～１６３のいずれかに記載の組成物。

【請求項１６５】

前記ヒトＦｃは、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＧ５、ＩｇＧ６、ＩｇＧ７、ＩｇＧ８、ＩｇＧ９、ＩｇＧ１０、ＩｇＧ１１、ＩｇＧ１２、ＩｇＧ１３、ＩｇＧ１４、ＩｇＧ１５、ＩｇＧ１６、ＩｇＧ１７、ＩｇＧ１８、またはＩｇＧ１９に由来する、請求項１６４に記載の組成物。

【請求項１６６】

ＩＬ－６に関連する前記１つ以上の活性は、

低下した血清アルブミン、上昇したＣ反応性タンパク質（「ＣＲＰ」）、疲労、発熱、食欲不振（食欲喪失）、体重減少、悪液質、虚弱、低下したグラスゴー予後スコア（「ＧＰＳ」）、上昇した血清Ｄダイマー、異常な凝固プロファイル、またはそれらの任意の組み合わせを含む生体内活性である、請求項１４０～１６５のいずれかに記載の組成物。

【請求項１６７】

ＩＬ－６に関連する前記１つ以上の活性の１つ以上は、

Ｔ１１６５細胞の増殖の刺激、ＩＬ－６のＩＬ－６Ｒへの結合、前記ｇｐ１３０シグナル伝達糖タンパク質の活性化（二量体化）、ＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ／ｇｐ１３０多量体の形成、ヒトＩＬ－６受容体を発現するために修飾されるＨｅｐＧ２細胞によるハプトグロビン産生の刺激、またはそれらの任意の組み合わせを含む生体外活性である、請求項１４０～１６５のいずれかに記載の組成物。

【請求項１６８】

前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、組換え細胞から発現される、請求項１４０～１６７のいずれかに記載の組成物。

【請求項１６９】

前記細胞は、哺乳類細胞、酵母細胞、細菌細胞、および昆虫細胞から選択される、請求項１６８に記載の組成物。

【請求項１７０】

前記細胞は酵母細胞である、請求項１６９に記載の組成物。

【請求項１７１】

前記細胞は二倍体酵母細胞である、請求項１７０に記載の組成物。

【請求項１７２】

前記酵母細胞はピチア酵母である、請求項１７１に記載の組成物。

【請求項１７３】

前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、化学療法剤、スタチン、サイトカイン、免疫抑制剤、遺伝子治療剤、抗凝固剤、抗悪液質剤、抗虚弱剤、抗疲労剤、抗発熱剤、制吐剤、鎮吐剤、ＩＬ－６拮抗剤、細胞毒性剤、鎮痛薬、解熱剤、抗炎症剤、抗生物質、抗ウイルス剤、抗サイトカイン剤、他の治療薬、またはそれらの任意の組み合わせを含む別の治療薬と共投与される、請求項１４０～１７２のいずれかに記載の組成物。

【請求項１７４】

前記化学療法剤は、ＶＥＧＦアンタゴニスト、ＥＧＦＲアンタゴニスト、白金、タキソール、イリノテカン、５－フルオロウラシル、ゲムシタビン、ロイコボリン、ステロイド、シクロホスファミド、メルファラン、ビンカアルカロイド（例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシンおよび酒石酸ビノレルビン）、マスチン、チロシンキナーゼ阻害剤、放射線治療、性ホルモンアンタゴニスト、選択的アンドロゲン受容体モジュレータ、選択的エストロゲン受容体モジュレータ、ＰＤＧＦアンタゴニスト、ＴＮＦアンタゴニスト、ＩＬ－１アンタゴニスト、インターロイキン（例えばＩＬ－１２またはＩＬ－２）、ＩＬ－１２Ｒアンタゴニスト、毒素結合モノクローナル抗体、腫瘍抗原特異的モノクローナル抗体、アービタックス（商標）、アバスチン（商標）、ペルツズマブ抗ＣＤ２０抗体、リツキサン（登録商標）、オクレリズマブ、オファツムマブ、ＤＸＬ６２５、ハーセプチン（登録商標）、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項１７３に記載の

組成物。
【請求項１７５】
前記抗凝固剤は、アブシキシマブ（ＲｅｏＰｒｏ（商標））、アセノクマロール、アンチトロンビンＩＩＩ、アルガトロバン、アスピリン、ビバリルジン（Ａｎｇｉｏｍａｘ（商標））、クロピドグレル、ダビガトラン、ダビガトランエテキシレート（Ｐｒａｄａｘａ（商標）／Ｐｒａｄａｘ（商標））、デシルジン（Ｒｅｖａｓｃ（商標）／Ｉｐｒｉｖａｓｋ（商標））、ジピリダモール、エプチフィバチド（Ｉｎｔｅｇｒｉｌｉｎ（商標））、フォンダパリヌクス、ヘパリン、ヒルジン、イドラパリナックス、レピルジン（Ｒｅｆｌｕｄａｎ（商標））、低分子量ヘパリン、メラガトラン、フェニンジオン、フェンプロクモン、チクロピジン、チロフィバン（Ａｇｇｒａｓｔａｔ（商標））、ワルファリン、キシメラガトラン、キシメラガトラン（Ｅｘａｎｔａ（商標）／Ｅｘａｒｔａ（商標））、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項１７３に記載の組成物。
【請求項１７６】
前記スタチンは、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項１７３に記載の組成物。
【請求項１７７】
前記別の治療薬は、腫瘍壊死因子アルファ、インターフェロンガンマ、インターロイキン１アルファ、インターロイキン１ベータ、インターロイキン６、タンパク質分解誘導因子、白血病抑制因子、またはそれらの任意の組み合わせを含む因子の拮抗剤である、請求項１７３に記載の組成物。
【請求項１７８】
前記抗悪液質剤は、カンナビス、ドロナビノール（Ｍａｒｉｎｏｌ（商標））、ナビロン（セサメット）、カンナビジオール、カンナビクロメン、テトラヒドロカンナビノール、サティベックス、酢酸メゲストロール、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項１７３に記載の組成物。
【請求項１７９】
前記制吐剤または鎮吐剤は、５－ＨＴ３受容体拮抗剤、アジョワン、アリザプリド、抗コリン薬、抗ヒスタミン剤、アプレピタント、ベンゾジアゼピン系薬、カンナビクロメン、カンナビジオール、カンナビノイド、カンナビス、カソピタント、クロルプロマジン、シクリジン、デキサメタゾン、デキサメタゾン、ジメンヒドリナート（Ｇｒａｖｏｌ（商標））、ジフェンヒドラミン、ドラセトロン、ドンペリドン、ドーパミン拮抗剤、ドキシラミン、ドロナビノール（Ｍａｒｉｎｏｌ（商標））、ドロペリドール、エメトロール、ショウガ、グラニセトロン、ハロペリドール、ヒドロキシジン、ヒヨスチン、ロラゼパム、メクリジン、メトクロプラミド、ミダゾラム、ムシモール、ナビロン（セサメット）、ｎｋ１受容体拮抗剤、オンダンセトロン、パロノセトロン、ペパーミント、フェネルガン、プロクロルペラジン、プロマコット、プロメタジン、ペンタジン、プロポフォール、サティベックス、テトラヒドロカンナビノール、トリメトベンズアミド、トロピセトロン、ナンドロロン、スチルベストロール、サリドマイド、レナリドミド、グレリンアゴニスト、ミオスタチン拮抗剤、抗ミオスタチン抗体、選択的アンドロゲン受容体モジュレータ、選択的エストロゲン受容体モジュレータ、アンジオテンシンＡＩＩ拮抗剤、ベータ２アドレナリン受容体アゴニスト、ベータ３アドレナリン受容体アゴニスト、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項１７３に記載の組成物。
【請求項１８０】
前記別の治療薬は、タモキシフェン、ＢＣＬ－２拮抗剤、エストロゲン、ビスホスホネート、テリパラチド、ラネリック酸ストロンチウム、アレンドロン酸ナトリウム（フォサマックス）、リセドロン酸（アクトネル）、ラロキシフェン、イバンドロン酸（ボニバ）、オバトクラックス、ＡＢＴ－２６３、ゴシポール、ゲフィチニブ、上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤、エルロチニブ、上皮増殖因子受容体阻害剤、ソラレン、トリオキシサレン、メトキサレン、ベルガプテン、レチノイド、エトレチナート、アシトレチン

、インフリキシマブ（Ｒｅｍｉｃａｄｅ（登録商標））、アダリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト、ゼナパックス（商標）、シクロスポリン、メトトレキサート、顆粒球コロニー刺激因子、フィルグラスチム、レノグラスチム、ニューポジェン、ニューラスタ、２－アリールプロピオン酸、アセクロフェナク、アセメタシン、アセチルサリチル酸（アスピリン）、アルクロフェナク、アルミノプロフェン、アモキシプリン、アンピロン、アリールアルカン酸、アザプロパゾン、ベノリレート／ベノリラート、ベノキサプロフェン、ブロムフェナク、カプロフェン、セレコキシブ、コリンマグネシウムサリチル酸、クロフェゾン、ＣＯＸ－２阻害剤、デクスイブプロフェン、デクスケトプロフェン、ジクロフェナク、ジフルニサール、ドロキシカム、エテンザミド、エトドラク、エトリコキシブ、ファイスラミン、フェナム酸、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルフェナム酸、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、イブプロキサム、インドメタシン、インドプロフェン、ケブゾン、ケトプロフェン、ケトロラク、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、ルミラコキシブ、サリチル酸マグネシウム、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、メタミゾール、サリチル酸メチル、モフェブタゾン、ナブメトン、ナプロキセン、Ｎ－アリールアントラニル酸、オキサメタシン、オキサプロジン、オキシカム、オキシフェンブタゾン、パレコキシブ、フェナゾン、フェニルブタゾン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、ピルプロフェン、プロフェン、プログルメタシン、ピラゾリジン誘導体、ロフェコキシブ、サリチルサリチラート、サリチルアミド、サリチル酸、スルフィンピラゾン、スリンダク、スプロフェン、テノキシカム、チアプロフェン酸、トルフェナム酸、トルメチン、およびバルデコキシブを含み、抗生物質は、アミカシン、アミノグルコシド、アモキシシリン、アンピシリン、アンサマイシン、アルスフェナミン、アジスロマイシン、アズロシリン、アザクタム、バシトラシン、カルバセフェム、カルバペネム、カルベニシリン、セファクロル、セファドロキシル、セファレキシン、セファロシン、セファロチン、セファマンドール、セファゾリン、セフジニル、セフジトレン、セフェピム、セフィキシム、セフォペラゾン、セホタキシム、セフォキシチン、セフポドキシム、セフプロジル、セフタジジム、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトビプロール、セフトリアキソン、セフロキシム、セファロスポリン、クロラムフェニコール、シラスタチン、シプロフロキサシン、クラリスロマイシン、クリンダマイシン、クロキサシリン、コリスチン、コトリモキサゾール、ダルフォプリスチン、デメクロサイクリン、ジクロキサシリン、ジリスロマイシン、ドリペネム、ドキシサイクリン、エノキサシン、エルタペネム、エリスロマイシン、エタンブトール、フルクロキサシリン、ホスホマイシン、フラゾリドン、フシジン酸、ガチフロキサシン、ゲルダナマイシン、ゲンタマイシン、グリコペプチド、ハービマイシン、イミペネム、イソニアジド、カナマイシン、レボフロキサシン、リンコマイシン、リネゾリド、ロメフロキサシン、ロラカルベフ、マクロライド、マフェナイド、メロペネム、メチシリン、メトロニダゾール、メズロシリン、ミノサイクリン、モノバクタム、モキシフロキサシン、ムピロシン、ナフシリン、ネオマイシン、ネチルマイシン、ニトロフラントイン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、オキサシリン、オキシテトラサイクリン、パロモマイシン、ペニシリン、ペニシリン、ピペラシリン、プラテンシマイシン、ポリミキシンＢ、ポリペプチド、プロントジル、ピラジナミド、キノロン、キヌプリスチン、リファンピシン、リファンピン、ロキシスロマイシン、スペクチノマイシン、ストレプトマイシン、スルファセタミド、スルファメチゾール、スルファニルアミド、スルファサラジン、スルフイソキサゾール、スルフォンアミド、タイコプラニン、テリスロマイシン、テトラサイクリン、テトラサイクリン、チカルシリン、チニダゾール、トブラマイシン、トリメトプリム、トリメトプリムスルファメトキサゾール、トロレアンドマイシン、トロバフロキサシン、およびバンコマイシンを含む。活性薬剤はまた、アルドステロン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、コルチコステロイド、コルチゾール、酢酸コルチゾン、酢酸デオキシコルチコステロン、デキサメタゾン、酢酸フルドロコルチゾン、グルココルチコイド、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、ステロイド、およびトリアムシノロンを含み、抗ウイルス剤は、アバカビル、アシクロビル、アシクロビル、アデフォビル、アマンタジン、アンプレナ

ビル、抗レトロウイルス性固定用量配合剤、抗レトロウイルス性相乗的エンハンサー、アルビドル、アタザナビル、アトリプラ、ブリブジン、シドフォビル、コンビビル、ダルナビル、デラビルジン、ジダノシン、ドコサノール、エドクスジン、エファビレンツ、エムトリシタビン、エンフビルチド、エンテカビル、侵入阻害剤、ファムシクロビル、ホミビルセン、ホスアンプレナビル、フォスカルネット、フォスフォネット、融合阻害剤、ガンシクロビル、ガーダシル、イバシタビン、イドクスウリジン、イミキモド、イムノビル、インジナビル、イノシン、インテグラーゼ阻害剤、インターフェロン、インターフェロンタイプＩ、インターフェロンタイプＩＩ、インターフェロンタイプＩＩＩ、ラミブジン、ロピナビル、ロビリド、マラビロク、ＭＫ－０５１８、モロキシジン、ネルフィナビル、ネビラピン、ネクサバール、ヌクレオシドアナログ、オセルタミビル、ペンシクロビル、ペラミビル、プレコナリル、ポドフィロトキシン、プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、リバビリン、リマンタジン、リトナビル、サクイナビル、スタブジン、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、チプラナビル、トリフルリジン、トリジビル、トロマンタジン、ツルバダ、バラシクロビル、バルガンシクロビル、ビクリビロク、ビダラビン、ビラミジン、ザルシタビン、ザナミビル、およびジドブジンを含む、請求項１７３に記載の組成物。

【請求項１８１】

前記細胞毒性剤、化学療法剤、または免疫抑制剤は、１－デヒドロテストステロン、１－メチルニトロソウレア、５－フルオロウラシル、６－メルカプトプリン、６－メルカプトプリン、６－チオグアニン、アバタセプト、アブラキサン、アシトレチン、アクラルビシン、アクチニウム－２２５（^{225}Ａｃ）、アクチノマイシン、アダリムマブ、アデノシンデアミナーゼ阻害剤、アフェリモマブ、アフリベルセプト、アフツズマブ、アレファセプト、アリトレチノイン、アルキルスルホン酸、アルキル化剤、アルトレタミン、アルボシジブ、アミノレブリン酸／アミノレブリン酸メチル、アミノプテリン、アミノプテリン、アムルビシン、アムサクリン、アムサクリン、アナグレリド、アナキンラ、アントラセネジオン、アントラサイクリン、アントラサイクリン、アントラサイクリン、アントラマイシン（ＡＭＣ）、有糸分裂阻害剤、抗生物質、抗ＣＤ２０抗体、葉酸代謝拮抗剤、抗リンパ球グロブリン、代謝拮抗剤、抗胸腺細胞グロブリン、亜ヒ酸、アセリズマブ、アスパラギナーゼ、アスパラギン枯渇剤、アスタチン－２１１（^{211}Ａｔ）、アトリズマブ、アトロリムマブ、アトラセンタン、アバスチン（商標）、アザシチジン、アザチオプリン、アゼラスチン、アジリジン、バシリキシマブ、ＢＡＹＸ抗体、ベラタセプト、ベリムマブ、ベロテカン、ベンダムスチン、ベルチリムマブ、ベキサロテン、ビサントレン、ビスマス－２１３（^{213}Ｂｉ）、ビスマス－２１２（^{212}Ｂｉ）、ブレオマイシン、ブレオマイシン、ブレオマイシン、ＢＬｙＳ抗体、ボルテゾミブ、ブスルファン、ブスルファン、カルシニューリン阻害剤、カリチアマイシン、カンプトテシン、カンプトテシン、カペシタビン、カルボプラチン（パラプラチン）、カルボコン、カルミノマイシン、カルモフール、カルムスチン、カルムスチン（ＢＳＮＵ）、ＣＡＴ抗体、ＣＤ１１ａ抗体、ＣＤ１４７／ベイシジン抗体、ＣＤ１５４抗体、ＣＤ１８抗体、ＣＤ２０抗体、ＣＤ２３抗体、ＣＤ３抗体、ＣＤ４抗体、ＣＤ４０抗体、ＣＤ６２Ｌ／Ｌセレクチン抗体、ＣＤ８０抗体、ＣＤＫ阻害剤、セデリズマブ、セレコキシブ、セルトリズマブペゴール、クロラムブシル、クロラムブシル、シクロスポリン、シスジクロロジアミン白金（ＩＩ）（ＤＤＰ）シスプラチン、クラドリビン、クレノリキシマブ、クロファラビン、コルヒチン、補体成分５抗体、銅－６７（^{67}Ｃｕ）、副腎皮質ステロイド、ＣＴＬＡ－４抗体、ＣＴＬＡ－４融合タンパク質、シクロフィリン阻害剤、シクロホスファミド、シクロソスファミド、シタラビン、シタラビン、サイトカラシンＢ、細胞毒性リボヌクレアーゼ、ダカルバジン、ダクリズマブ、ダクチノマイシン、ダクチノマイシン（アクチノマイシンＤ）、ダウノルビシン、ダウノルビシン、ダウノルビシン（以前はダウノマイシン）、デシタビン、デフォロリムス、デメコルチン、デトルビシン、ジブロモマンニトール、ジエチルカルバマジン、ジヒドロ葉酸還元酵素阻害剤、ジヒドロキシアントラセンジオン、ジフテリア毒素、ＤＮＡポリメラーゼ阻害剤、ドセタキセル、ドルリモマブアリトクス、ドルリキシズ

マブ、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、ＤＸＬ６２５、エクリズマブ、エファリズマブ、エファプロキシラル、ＥＧＦＲ拮抗剤、エレスクロモール、エルサミトルシン、エルシリモマブ、エメチン、エンドセリン受容体拮抗剤、エピポドフィロトキシン、エピルビシン、エポチロン、アービタックス（商標）、エルリズマブ、エストラムスチン、エタネルセプト、臭化エチジウム、エトグルシド、エトポシド、リン酸エトポシド、エベロリムス、ファラリモマブ、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、ＦＫＢＰ阻害剤、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フォントリズマブ、ホテムスチン、ガリキシマブ、ガリウム６７（^{67}Ｇａ）、ガンテネルマブ、ガビリモマブ、ゲムシタビン、グルココルチコイド、ゴリムマブ、ゴミリキシマブ、グラミシジンＤ、グスペリムス、ハーセプチン（登録商標）、ヒドラジン、ヒドロキシ尿素、低メチル化剤、イダルビシン、イダルビシン、イホスファミド、ＩＬ－１拮抗剤、ＩＬ－１受容体拮抗剤、ＩＬ－１２、ＩＬ－１２抗体、ＩＬ－１２Ｒ拮抗剤、ＩＬ－１３抗体、ＩＬ－２、ＩＬ－２阻害剤、ＩＬ－２受容体／ＣＤ２５抗体、ＩＬ－６抗体、メシル酸イマチニブ、免疫グロブリンＥ抗体、ＩＭＰ脱水素酵素阻害剤、インフリキシマブ、イノリモマブ、インテグリン抗体、インターフェロン抗体、インターフェロン、インターロイキン５抗体、インターロイキン６受容体抗体、インターロイキン、ヨウ素１２５（^{125}Ｉ）、ヨウ素１３１（^{131}Ｉ）、イピリムマブ、イリノテカン、イクサベピロン、ケリキシマブ、ラロタキセル、鉛２１２（^{212}Ｐｂ）、レブリリズマブ、レフルノミド、レナリドミド、レルデリムマブ、ロイコボリン、ＬＦＡ－１抗体、リドカイン、リポキシゲナーゼ阻害剤、ロムスチン（ＣＣＮＵ）、ロニダミン、ルカントン、ルミリキシマブ、ルテチウム１７７（^{177}Ｌｕ）、マクロライド、マンノスルファン、マスリモマブ、マソプロコール、メクロレタミン、メルファラン、メポリズマブ、メルカプトプリン、メテリムマブ、メトトレキサート、微小管会合阻害剤、微小管安定性エンハンサー、ミトラマイシン、ミトブロニトール、ミトグアゾン、マイトマイシン、マイトマイシンＣ、ミトタン、ミトキサントロン、モロリムマブ、ｍＴＯＲ阻害剤、ムロモナブＣＤ３、ムスチン、ミコフェノール酸、ミトタン（Ｏ，Ｐ’－（ＤＤＤ））、ナタリズマブ、ネダプラチン、ネレリモマブ、ニムスチン、ナイトロジェンマスタード、ニトロソウレア、ノルジヒドログアヤレチン酸、オブリメルセン、オクレリズマブ、オクレリズマブ、オデュリモマブ、オファツムマブ、オラパリブ、オマリズマブ、オルタタクセル、オテリキシツマブ、オキサリプラチン、オキサリプラチン、パクリタキセル（タキソール）、パスコリズマブ、ＰＤＧＦ拮抗剤、ペグアスパルガーゼ、ペメトレキセド、ペントスタチン、ペルツズマブ、パキセリズマブ、ホスホジエステラーゼ阻害剤、リン３２（^{32}Ｐ）、ピメクロリムスアベチムス、ピラルビシン、ピクサントロン、プラチン、プリカマイシン、ポリＡＤＰリボースポリメラーゼ阻害剤、ポルフィマーナトリウム、ポルフィリン誘導体、プレドニムスチン、プロカイン、プロカルバジン、プロカルバジン、プロプラノロール、プロテアソーム阻害剤、シュードモナス外毒素、シュードモナス毒素、プリン合成阻害剤、ピューロマイシン、ピリミジン合成阻害剤、放射性核種、放射線治療、ラルチトレキセド、ラニムスチン、レスリズマブ、レチノイドＸ受容体アゴニスト、レチノイド、レニウム１８６（^{186}Ｒｅ）、レニウム１８８（^{188}Ｒｅ）、リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤、リシン、リロナセプト、リツキサン（登録商標）、ロベリズマブ、ルビテカン、ルプリズマブ、サマリウム１５３（^{153}Ｓｍ）、サトラプラチン、スカンジウム４７（^{47}Ｓｃ）、選択的アンドロゲン受容体モジュレータ、選択的エストロゲン受容体モジュレータ、セリシクリブ、セムスチン、性ホルモン拮抗剤、シプリズマブ、シロリムス、ステロイドアロマターゼ阻害剤、ステロイド、ストレプトゾシン、ストレプトゾトシン、タクロリムス、タラポルフィン、タリズマブ、タキサン、タキソール、テガフール、テリモマブアリトクス、テモポルフィン、テモゾロミド、テムシロリムス、テムシロリムス、テネリキシマブ、テニポシド、テプリズマブ、テリフルノミド、テセタキセル、テストラクトン、テトラカイン、サリドマイド、チオテパクロラムブシル、チオプリンチオグアニン、チオテパ、チミジル酸合成酵素阻害剤、チアゾフリン、ティピファニブ、Ｔリンパ球抗体、ＴＮＦ拮抗剤、ＴＮＦ抗体、ＴＮＦ融合タンパク質、ＴＮＦ受容体融合タンパク質、ＴＮＦアルファ阻害剤、トシリズマブ、トポ

イソメラーゼ阻害剤、トポテカン、トラリズマブ、トラベクテジン、トレメリムマブ、トレオスルファン、トレチノイン、トリアゼン、トリアジコン、トリエチレンメラミン、四硝酸トリプラチン、トロホスファミド、腫瘍抗原特異的モノクローナル抗体、チロシンキナーゼ阻害剤、ウラムスチン、ウステキヌマブ、バルルビシン、バルルビシン、バパリキシマブ、ＶＥＧＦ拮抗剤、ベパリモマブ、ベルテポルフィン、ビンブラスチン、ビンカアルカロイド、ビンクリスチン、ビンデシン、ビンフルニン、ビノレルビン、ビジリズマブ、ボリノスタット、イットリウム８８（^{88}Ｙ）、イットリウム９０（^{90}Ｙ）、ザノリムマブ、ジロートン、ジラリムマブ、ゾリモマブアリトクス、ゾルビシン、ゾタロリムス、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項１７３に記載の組成物。

【請求項１８２】

前記別の活性剤は、ＴＮＦアルファ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－６、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、ＩＬ－１３、ＩＬ－１８、ＩＦＮアルファ、ＩＦＮ－ガンマ、ＢＡＦＦ、ＣＸＣＬ１３、ＩＰ－１０、ＶＥＧＦ、ＥＰＯ、ＥＧＦ、ＨＲＧ、肝細胞増殖因子（ＨＧＦ）、ヘプシジン、またはそれらの任意の組み合わせを含む因子の１つ以上のアゴニスト、拮抗剤、またはモジュレータである、請求項１７３に記載の組成物。

【請求項１８３】

前記ＩＬ－６拮抗剤は、抗ＩＬ－６抗体またはそのフラグメント、アンチセンス核酸、ポリペプチド、小分子、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項１７３に記載の組成物。

【請求項１８４】

前記アンチセンス核酸は、ＩＬ－６、ＩＬ－６受容体アルファ、ｇｐ１３０、ｐ３８ＭＡＰキナーゼ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、またはＳＹＫをコードする配列の、少なくとも約１０個のヌクレオチドを含む、請求項１８３に記載の方法。

【請求項１８５】

前記アンチセンス核酸は、ＤＮＡ、ＲＮＡ、ペプチド核酸、ロックド核酸、モルフォリノ（ホスホロジアミダイトモルフォリノオリゴ）、グリセロール核酸、トレオース核酸、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項１８３に記載の方法。

【請求項１８６】

前記抗ＩＬ－６抗体またはそのフラグメントは、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、Ａｂ３６、前述のうちのいずれかのＩＬ－６結合フラグメント、前述のうちのいずれかの変異体、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項１８３に記載の組成物。

【請求項１８７】

前記ＩＬ－６拮抗剤ポリペプチドは、ＩＬ－６、ＩＬ－６受容体アルファ、ｇｐ１３０、ｐ３８ＭＡＰキナーゼ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、またはＳＹＫから成る群から選択される配列を有するポリペプチドのフラグメントを含む、請求項１８３に記載の組成物。

【請求項１８８】

前記フラグメントは、少なくとも４０アミノ酸長である、請求項１８７に記載の組成物。

【請求項１８９】

前記ＩＬ－６アンタゴニストは、可溶性ＩＬ－６、ＩＬ－６受容体アルファ、ｇｐ１３０、ｐ３８ＭＡＰキナーゼ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、ＳＹＫ、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項１８３に記載の組成物。

【請求項１９０】

前記ＩＬ－６アンタゴニストは、半減期増加成分に結合される、請求項１７３に記載の組成物。

【請求項１９１】
前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、前記別の治療薬の１つ以上に、直接的または間接的に結合される、請求項１７０～１９０のいずれかに記載の組成物。
【請求項１９２】
前記Ａｂ１抗体または抗体フラグメントは、検出可能な標識に直接的または間接的に結合される、請求項１４０～１６７のいずれかに記載の組成物。
【請求項１９３】
前記検出可能な標識は、蛍光色素、生物発光物質、放射性物質、化学発光成分、ストレプトアビジン、アビジン、ビオチン、放射性物質、酵素、基質、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アセチルコリンエステラーゼ、アルカリホスファターゼ、ベータガラクトシダーゼ、ルシフェラーゼ、ローダミン、フルオレセイン、イソチオシアン酸フルオレセイン、ウンベリフェロン、ジクロロトリアジニルアミン、フィコエリトリン、ダンシルクロリド、ルミノール、ルシフェリン、エクオリン、ヨウ素１２５（^{125}Ｉ）、炭素１４（^{14}Ｃ）、硫黄３５（^{35}Ｓ）、トリチウム（^{3}Ｈ）、リン３２（^{32}Ｐ）、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項１９２に記載の組成物。
【請求項１９４】
前記Ａｂ１抗体は、前記Ａｂ１抗体にコードする１つ以上の核酸の形で、前記対象に投与される、請求項１４０～１９３のいずれかに記載の組成物。
【請求項１９５】
前記１つ以上の核酸は、ウイルス、リポソーム、陽イオン性脂質複合体、カチオン性ポリマー複合体、またはナノ粒子複合体として、前記受容者に導入される、請求項１９４に記載の組成物。
【請求項１９６】
前記１つ以上の核酸は、酵母または好ましいヒトコドンから成る、請求項１９４に記載の組成物。
【請求項１９７】
前記１つ以上の核酸はベクターから成る、請求項１９４に記載の組成物。
【請求項１９８】
前記ベクターは、プラスミドまたは組換えウイルスベクターである、請求項１９４に記載の組成物。
【請求項１９９】
前記１つ以上の核酸は、配列番号７２３および配列番号７００、配列番号７０１および配列番号７０３、配列番号７０５および配列番号７０７、配列番号７２０および配列番号７２４、ならびに配列番号１０および配列番号１１の前記重鎖および軽鎖ポリヌクレオチド配列を含む、請求項１９４に記載の組成物。
【請求項２００】
前記Ａｂ１抗体は、
（ａ）配列番号７０９および配列番号６５７、配列番号７０２および配列番号７０４、配列番号７０６および配列番号７０８、配列番号２０および配列番号１９、または配列番号２および配列番号３を含む軽鎖および重鎖ポリペプチド、
（ｂ）（ａ）のうちのいずれかの前記ポリペプチドに対して、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の同一性を有するポリペプチド、
（ｃ）配列番号７２３および配列番号７００、配列番号７０１および配列番号７０３、配列番号７０５および配列番号７０７、配列番号７２０および配列番号７２４、ならびに配列番号１０および配列番号１１のうちのいずれかの前記重鎖および軽鎖ポリヌクレオチド配列に対して、中度または高度ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下で、ハイブリッド形成するポリヌクレオチド、
（ｄ）配列番号７２３および配列番号７００、配列番号７０１および配列番号７０３、配列番号７０５および配列番号７０７、配列番号７２０および配列番号７２４、ならびに

配列番号１０および配列番号１１のうちのいずれかの前記重鎖および軽鎖ポリヌクレオチド配列に対して、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の同一性を有するポリヌクレオチド、

（ｅ）（ｃ）または（ｄ）のうちのいずれかの前記ポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチド、を含む、請求項１４０～１９３のいずれかに記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願に対する相互参照

本願は、全てが２００８年１１月２５日に出願された米国暫定特許出願第６１／１１７，８３９号、６１／１１７，８６１号、および第６１／１１７，８１１号に対する優先権の利益を主張し、さらに、２００９年７月１４日に出願された米国出願第１２／５０２，５８１号、２００９年３月６日に出願された米国第１２／３９９，１５６号、２００９年２月２４日に出願された米国第１２／３９１，７１７号、および２００９年２月５日に出願された米国第１２／３６６，５６７号の一部継続出願であり、そのそれぞれの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０００２】

２００９年１１月２４日に作成された３３２，０８１バイトの大きさの、「６７８５８ｏ７０６００２．ｔｘｔ」という名前のファイル内の配列表は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【０００３】

本発明は、新規抗ＩＬ－６抗体ならびに抗ＩＬ－６抗体を使用する新療法ならびに治療プロトコル、および抗ＩＬ－６抗体を含有する製剤処方に関する、上で参照される特許出願で開示された出願者の先願発明の延長である。好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体はＡｂ１であって、そのウサギまたはヒト化型であり、ならびに、その重鎖、軽鎖、フラグメント、変異体、およびＣＤＲであるか、または無傷ヒトＩＬ－６ポリペプチドフラグメント上で、Ａｂ１と同一の線状または立体構造エピトープに特異的に結合する抗体または抗体フラグメントを含む。対象出願は、特に、そのＡｂ１として本明細書で参照される例示的なヒト化抗体およびその変異体の好ましい処方および治療用途に関する。好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、少なくとも約２５日間の生体内半減期を有し、アルブミンを上昇させる生体内作用、Ｃ反応性タンパク質を低下させる生体内作用を有し、正常な凝固プロファイルを回復させる生体内作用を有し、約５０ピコモル濃度未満のＩＬ－６に対する結合親和性（Ｋｄ）を所有し、および／または10^{-4} S^{-1}以下のＩＬ－６からの解離速度（K_{off}）を有する。

【０００４】

本発明はまた、ＩＬ－６に関連する疾病および疾患をスクリーニングする方法、および該抗体またはそのフラグメントもしくは変異体を投与することによって、ＩＬ－６に関連する疾病および疾患を予防または治療する方法にも関する。

【０００５】

一態様では、本発明は、改善を必要とする患者の生存率または生活の質を改善する方法に関し、Ａｂ１またはそのフラグメントもしくは変異体等の抗ＩＬ－６抗体を患者に投与し、それによって患者のＣ反応性タンパク質（「ＣＲＰ」）レベルが低下し、および／または患者のアルブミンレベルが上昇すること、ならびに患者のＣＲＰおよび／またはアルブミンレベルを決定するために患者を任意で監視することを含む。

【０００６】

別の態様では、本発明は、それを必要とする患者のＣ反応性タンパク質レベルを低下させる方法に関し、Ａｂ１等のＩＬ－６アンタゴニストを患者に投与し、それによって患者のＣＲＰレベルが低下すること、およびＣＲＰレベルを評価するために患者を監視することを含む。別の態様では、本発明は、改善を必要とする患者のアルブミンレベルを上昇さ

せる方法に関し、Ａｂ１等のＩＬ－６アンタゴニストを患者に投与し、それによって患者の血清アルブミンレベルが上昇すること、およびアルブミンレベルを評価するために患者を監視することを含む。

【０００７】

別の態様では、本発明は、改善を必要とする患者、例えば例えばＣＲＰレベルの上昇を示す患者の悪液質、虚弱、疲労、および／または発熱を予防または治療する方法に関し、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントまたはその変異体を患者に投与し、それによって患者の悪液質、虚弱、疲労、および／または発熱が改善または正常な状態に回復されること、および悪液質、虚弱、疲労、および／または発熱を評価するために患者を任意で監視することを含む。

【０００８】

別の実施形態では、本発明は、凝固亢進状態の患者の血栓症を予防または治療する方法に関し、Ａｂ１またはそのフラグメントもしくは変異体等の抗ＩＬ－６抗体を患者に投与し、それによって患者の凝固プロファイルが改善または正常な状態に回復されること、および凝固プロファイルを評価するために患者を任意で監視することを含む。

【０００９】

別の態様では、本発明は、新規併用療法における新規医薬組成物およびその使用を提供し、Ａｂ１またはそのフラグメントもしくは変異体等の抗ＩＬ－６抗体、およびスタチン、抗凝固剤、鎮吐剤、制吐剤、抗悪液質剤、化学療法剤、抗サイトカイン剤等の、少なくとも１つの他の治療化合物の投与を含む。

【００１０】

体重減少、疲労、および筋力低下は、進行型癌を有する患者の非常に一般的な症状であり、これらの症状は、癌が進行し続けるにつれて悪化し得る。疲労、体重減少、および筋力低下は、例えば、生活様式および人間関係を乱すこと、ならびに患者の癌治療を継続する意欲または能力に影響を及ぼすことにより、進行型癌を有する患者の回復に著しい悪影響を及ぼし得る。疲労、体重減少、および筋力低下に対処する知られている方法には、定期的な日常的健康維持および運動、患者のエネルギーを維持する方法、ならびに貧血によって誘発される疲労および筋力低下に対処する治療が含まれる。しかしながら、当技術分野において、癌患者の疲労、体重減少、および筋力低下を改善する方法および／または治療の必要性が未だ存在する。

【００１１】

血栓症は、癌患者の死亡の重大な原因である。Ｂｉｃｋ，Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ ３４９：１０９－１１１（２００３）。例えば、深刻な生死にかかわる血栓事象が約６％の肺癌患者に発生する。Ａｌｇｕｉｒｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ ２００４ Ｖｏｌ ２２（Ｊｕｌｙ １５ｔｈ Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔ）Ｎｏ．１４Ｓ：８０８２。癌患者は、凝固系がその中で増加凝固傾向を有する、凝固亢進をしばしば示す。Ｒｉｃｋｌｅｓ ａｎｄ Ｅｄｗａｒｄｓ，Ｂｌｏｏｄ ６２：１４－３１（１９８３）。凝固亢進のマーカーは、少なくともいくつかの癌では患者予後不良と相関する。Ｂｉｃｋ，Ｓｅｍｉｎ Ｔｈｒｏｍｂ Ｈｅｍｏｓｔａｔ １８：３５３－３７２（１９９２）、Ｂｕｃｃｈｅｒｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ ９７：３０４４－３０５２（２００３）、Ｗｏｊｔｕｋｉｅｗｉｃｚ，Ｂｌｏｏｄ Ｃｏａｇｕｌ Ｆｉｂｒｉｎｏｌｙｓｉｓ ３：４２９－４３７（１９９２）。凝固亢進の原因には、癌自体および癌治療（例えば化学療法）が含まれる。凝固亢進は、血栓事象の危険性増加をもたらし、患者が寝たきりになる時にさらに悪化し得る。禁忌でない時に、抗凝固剤治療がいくつかの癌において延命効果を与えている。Ｌｅｂｅａｕ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ ７４：３８－４５（１９９４）、Ｃｈａｈｉｎｉａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ ７：９９３－１００２（１９８９）。しかしながら、多くの癌患者が大量出血の危険性増加にあるため、治療の選択肢はしばしば制限され、血栓症の危険性を減少するために、さもなければ予防的に与えられ得る抗凝固剤の投与を排除する。つまり、癌患者の血栓症の阻止のための有用な方法は意に満たず、したがって、新療法が必要である。そのような治療は、

癌患者の生存を高め、よりよい生活の質を促進するであろう。

【００１２】

血栓症はまた、慢性疾患または慢性炎症を有する患者、外科患者、寝たきり患者、および整形外科患者を含む、他の患者群の有害事象および死亡の重大な原因になり得る。彼らが特に禁忌でない時に、予防法には、ふくらはぎ圧迫および抗凝固剤（例えば、低分子量ヘパリン）が含まれる。これらの予防法は、血栓症の危険性を減少し得るが、排除しない。これらの予防法は常に効果的であるわけではなく、いくらかの患者にとって禁忌であるため、および抗凝固剤は、大量出血等の潜在的に致命的な副作用を引き起こし得るため、これらの患者の血栓症を阻止するための代替方法が必要である。そのような方法は、患者予後を改善するであろう。

【００１３】

インターロイキン－６（以下「ＩＬ－６」）（インターフェロン－β_2、Ｂ細胞分化因子、Ｂ細胞刺激因子－２、肝細胞刺激因子、ハイブリドーマ増殖因子、および骨髄腫増殖因子としても知られている）は、急性炎症反応の調節、ＢおよびＴ細胞の分化、骨代謝、血小板産生、表皮増殖、月経、神経細胞分化、神経防護作用、老化、癌、およびアルツハイマー病で起こる炎症反応を含む特異的免疫反応の調節等の多数の生物過程に関与する、多機能サイトカインである。Ａ．Ｐａｐａｓｓｏｔｉｒｏｐｏｕｌｏｓ ｅｔ ａｌ，Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌｏｇｙ ｏｆ Ａｇｉｎｇ，２２：８６３－８７１（２００１）を参照されたい。

【００１４】

ＩＬ－６は、信号変換糖タンパク質ｇｐ１３０およびＩＬ－６受容体（「ＩＬ－６Ｒ」）（ｇｐ８０としても知られている）の少なくとも１つのサブユニットから成る受容体複合体を通して、細胞反応を推進するサイトカイン群の一員である。ＩＬ－６Ｒはまた、可溶形態（「ｓＩＬ－６Ｒ」）で存在し得る。ＩＬ－６は、ＩＬ－６Ｒに結合し、次いで信号変換受容体ｇｐ１３０を二量体化する。Ｊｏｎｅｓ，ＳＡ，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，１７５：３４６３－３４６８（２００５）を参照されたい。

【００１５】

ヒトにおいて、ＩＬ－６をコードする遺伝子は、５つのエクソンおよび４つのイントロンで編成され、７ｐ２１で７番染色体の短腕に位置する。ＩＬ－６ＲＮＡの翻訳および翻訳後過程は、その成熟形態で、１８４アミノ酸を伴って、２１から２８ｋＤａタンパク質の形成をもたらす。Ａ．Ｐａｐａｓｓｏｔｉｒｏｐｏｕｌｏｓ，ｅｔ ａｌ，Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌｏｇｙ ｏｆ Ａｇｉｎｇ，２２：８６３－８７１（２００１）を参照されたい。

【００１６】

本明細書でより詳細に説明するように、ＩＬ－６は、疲労、悪液質、自己免疫疾患、骨格系の疾病、癌、心臓病、肥満、糖尿病、喘息、アルツハイマー病、および多発性硬化症を含むが、それらに限定されない、多数の疾病および疾患の発症において役割を果たすと考えられている。認識されている広範な疾病および疾患におけるＩＬ－６の関与のため、ＩＬ－６に関連する疾病を予防または治療するために有用な組成物および方法、ならびにＩＬ－６に関連する疾病または疾患を有する患者を特定するためのスクリーニングの方法が、当技術分野において依然として必要とされている。特に好ましい抗ＩＬ－６組成物は、患者に投与される際、最小限の副作用を有するまたは副作用を最小限とするものである。ＩＬ－６に関連する疾病または疾患を軽減または阻害する組成物または方法は、それを必要とする患者に有益である。

【００１７】

ＩＬ－６の作用は、造血、血小板産生、破骨細胞形成、Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）および血清アミロイドＡ（ＳＡＡ）タンパク質の上昇をもたらす肝臓の急性期応答の誘発において作用するため、免疫反応に限定されない。これは、表皮角化細胞、腎メサンギウム細胞、骨髄腫および形質細胞腫細胞のための増殖因子として知られている（Ｇｒｏｓｓｍａｎ ｅｔ ａｌ．，１９８９ Ｐｒｏｔ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ．，８６，（

１６）６３６７－６３７１、Ｈｏｒｉｉ ｅｔ ａｌ．，１９８９、Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ，１４３，１２，３９４９－３９５５、Ｋａｗａｎｏ ｅｔ ａｌ．，１９８８、Ｎａｔｕｒｅ３３２、６１５９、８３－８５）。ＩＬ－６は、単球／マクロファージ、線維芽細胞、表皮角化細胞、血管内皮細胞、腎メサンギウム細胞、グリア細胞、コンドロイチン、ＴおよびＢ細胞、およびある種の腫瘍細胞を含む、広範囲の細胞型によって産生される（Ａｋｉｒａ ｅｔ ａｌ，１９９０，ＦＡＳＥＢ Ｊ．，４，１１，２８６０－２８６７）。ＩＬ－６を構造的に産生する腫瘍細胞を除いて、正常細胞は、適切に刺激されない限りＩＬ－６を発現しない。

【００１８】

ＩＬ－６レベルの上昇は、乳癌、白血病、卵巣癌、前立腺癌、膵臓癌、リンパ腫、肺癌、腎細胞癌、結腸直腸癌、および多発性骨髄腫を含む多くのタイプの癌で観察されている（例えば、Ｃｈｏｐｒａ ｅｔ ａｌ．，２００４，ＭＪＡＦＩ ６０：４５－４９、Ｓｏｎｇｕｒ ｅｔ ａｌ．，２００４，Ｔｕｍｏｒｉ ９０：１９６－２００、Ｂｌａｙ ｅｔ ａｌ．，１９９２，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ５２：３３１７－３３２２、Ｎｉｋｉｔｅａｓ ｅｔ ａｌ．，２００５，Ｗｏｒｌｄ Ｊ．Ｇａｓｔｅｒｅｎｔｅｒｏｌ．１１：１６３９－１６４３、ｒｅｖｉｅｗｅｄ ｉｎ Ｈｅｉｋｋｉｌａ ｅｔ ａｌ．，２００８，Ｅｕｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ ４４：９３７－９４５で概説）。前述のように、ＩＬ－６は、少なくともいくつかの種類の癌の増殖または生存を推進する役割を果たすことが知られている、または疑われている。さらに、これらの研究のいくつかは、ＩＬ－６レベルと患者予後との間の相関関係を示している。同時に、これらの結果は、ＩＬ－６の阻害が治療に有益になり得る可能性を示唆する。実際に、臨床研究（Ｔｒｉｋｈａ ｅｔ ａｌ．，２００３，Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ９：４６５３－４６６５で概説）は、種々の抗ＩＬ－６抗体の投与によって、患者予後において、特に、ＩＬ－６が癌細胞増殖または生存を推進する直接的な役割を果たす癌において、いくらかの改善を示している。

【００１９】

前述のように、ＩＬ－６は、肝臓の急性期応答を刺激し、より多いＣＲＰの産生および高血清ＣＲＰレベルをもたらす。このため、Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）は、ＩＬ－６活性の代理マーカーを成すことが報告されている。したがって、高いＩＬ－６の活性は、血清ＣＲＰの測定を通して検出することができる。逆に、例えば中和抗ＩＬ－６抗体の投与を通してのＩＬ－６活性の効果的な抑制は、血清ＣＲＰレベルの結果的減少によって検出することができる。

【００２０】

最近の臨床試験は、高ＣＲＰ（２．０ｍｇ／Ｌより大きい）を有する見かけ上健常者へのロスバスタチンの投与は、彼らのＣＲＰレベルを３７％減少し、心筋梗塞、脳梗塞、動脈血行再建、不安定狭心症のための入院、または心臓血管原因による死の発生率を大いに減少させたことを示している。Ｒｉｄｋｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ．２００８ Ｎｏｖ ９［Ｅｐｕｂ ａｈｅａｄ ｏｆ ｐｒｉｎｔ］。

【００２１】

いくつかの癌および他の疾病の発症におけるその直接的な役割に加えて、慢性ＩＬ－６レベルの上昇は、患者の健康および生活の質に悪影響を及ぼすと見られる。例えば、ＩＬ－６レベルの上昇は、悪液質および発熱、また低下した血清アルブミンに関連することが報告されている。Ｇａｕｌｄｉｅ ｅｔ ａｌ．，１９８７，ＰＮＡＳ ８４：７２５１－７２５３、Ｈｅｉｎｒｉｃ ｅｔ ａｌ．，１９９０，２６５：６２１－６３６、Ｚａｍｉｒ ｅｔ ａｌ．，１９９３，Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ ４２：２０４－２０８、Ｚａｍｉｒ ｅｔ ａｌ．，１９９２，Ａｒｃｈ Ｓｕｒｇ，１２７：１７０－１７４。これらの患者の血清アルブミンレベルは報告されていないが、中和抗体によるＩＬ－６の阻害は、癌患者の発熱および悪液質を改善すると報告されている（Ｅｍｉｌｌｅ ｅｔ ａｌ．，１９９４，Ｂｌｏｏｄ，８４：２４７２－２４７９、Ｂｌａｙ ｅｔ ａｌ．，１９９２，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ５２：３３１７－３３２２、Ｂａｔａｉｌｌｅ

ｅｔ ａｌ．，１９９５，Ｂｌｏｏｄ，８６：６８５－６９１）。

【００２２】

多数の研究が、ＣＲＰは、その高レベルが不良予後を予測する、癌患者における重要な予後因子であることを示している。例えば、Ｈｅｆｌｅｒ ｅｔ ａｌ，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００８ Ｆｅｂ １；１４（３）：７１０－４、Ｎａｇａｏｋａ ｅｔ ａｌ，Ｌｉｖｅｒ Ｉｎｔ，２００７ Ｏｃｔ；２７（８）：１０９１－７、Ｈｅｉｋｋｉｌａ ｅｔ ａｌ，Ｊ Ｅｐｉｄｅｍｉｏｌ Ｃｏｍｍｕｎｉｔｙ Ｈｅａｌｔｈ，２００７ Ｓｅｐ；６１（９）：８２４－３３，Ｒｅｖｉｅｗ、Ｈａｒａ ｅｔ ａｌ，Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００７ Ｊｕｌ－Ａｕｇ；２７（４Ｃ）：３００１－４、Ｐｏｌｔｅｒａｕｅｒ ｅｔ ａｌ，Ｇｙｎｅｃｏｌ Ｏｎｃｏｌ，２００７ Ｏｃｔ；１０７（１）：１１４－７，Ｅｐｕｂ ２００７ Ｊｕｌ ６、Ｔｉｎｇｓｔｅｄｔ ｅｔ ａｌ，Ｓｃａｎｄ Ｊ Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ，２００７ Ｊｕｎ；４２（６）：７５４－９、Ｓｕｈ ｅｔ ａｌ，Ｓｕｐｐｏｒｔ Ｃａｒｅ Ｃａｎｃｅｒ，２００７ Ｊｕｎ；１５（６）：６１３－２０，Ｅｐｕｂ ２００７ Ｊａｎ １８、Ｇｅｒｈａｒｄｔ ｅｔ ａｌ，Ｗｏｒｌｄ Ｊ Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ，２００６ Ｓｅｐ １４；１２（３４）：５４９５－５００、ＭｃＡｒｄｌｅ ｅｔ ａｌ，Ｕｒｏｌ Ｉｎｔ，２００６；７７（２）：１２７－９、Ｇｕｉｌｌｅｍ ｅｔ ａｌ，Ｄｉｓ Ｅｓｏｐｈａｇｕｓ，２００５；１８（３）：１４６－５０、Ｂｒｏｗｎ ｅｔ ａｌ，Ｃａｎｃｅｒ，２００５ Ｊａｎ １５；１０３（２）：３７７－８２を参照されたい。低下した血清アルブミン（低アルブミン血症）はまた、癌を含む多くの重病における疾病率および死亡率の増加に関連する（例えば、Ｖｉｇａｎｏ ｅｔ ａｌ．，Ａｒｃｈ Ｉｎｔｅｒｎ Ｍｅｄ，２０００ Ｍａｒ ２７；１６０（６）：８６１－８、Ｈａｕｓｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｓｕｐｐｏｒｔ Ｃａｒｅ Ｃａｎｃｅｒ，２００６ Ｏｃｔ；１４（１０）：９９９－１０１１、Ｓｅｖｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ，２００６ Ｄｅｃ １；１０７（１１）：２６９８－７０５）。低アルブミン血症と患者予後不良との間の明らかな関連は、直接のアルブミン注入を介してアルブミンレベルを回復させることにより、患者の生存を促進し得るが、しかしながら、アルブミン注入のみでは、進行癌を有する患者（Ｄｅｍｉｒｋａｚｉｋ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ａｍ Ｓｏｃ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ ２１：２００２（ａｂｓｔｒ ２８９２））または他の重病患者群（Ｗｉｌｋｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ Ｉｎｔｅｒｎ Ｍｅｄ，２００１ Ａｕｇ ７；１３５（３）：１４９－６４で概説された）の生存は改善していない。

【００２３】

グラスゴー予後スコア（Ｇｌａｓｇｏｗ Ｐｒｏｇｎｏｓｔｉｃ Ｓｃｏｒｅ、ＧＰＳ）は、アルブミン（３５ｍｇ／Ｌ未満＝１ポイント）およびＣＲＰ（１０ｍｇ／Ｌ超＝１ポイント）のレベルを組み合わせる、炎症に基づく予後スコアである（Ｆｏｒｒｅｓｔ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，２００４ Ｍａｙ ４；９０（９）：１７０４－６）。２００４年のこの導入以来、グラスゴー予後スコアは、胃食道癌、非小細胞肺癌、結腸直腸癌、乳癌、卵巣癌、気管支癌、および転移性腎癌を含む多数の癌における死亡率の予測として、予後診断において価値を有することがすでに示されている（Ｆｏｒｒｅｓｔ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，２００４ Ｍａｙ ４；９０（９）：１７０４－６、Ｓｈａｒｍａ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃｏｌｏｒｅｃｔａｌ Ｃａｎｃｅｒ，２００８ Ｓｅｐ；７（５）：３３１－７、Ｓｈａｒｍａ ｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，２００８ Ｊａｎ；４４（２）：２５１－６、ＭｃＭｉｌｌａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｔｒ Ｃａｎｃｅｒ，２００１；４１（１－２）：６４－９、ＭｃＭｉｌｌａｎ，Ｐｒｏｃ Ｎｕｔｒ Ｓｏｃ，２００８ Ａｕｇ；６７（３）：２５７－６２、Ｒａｍｓｅｙ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ、２００７ Ｊａｎ １５；１０９（２）：２０５－１２）。

【００２４】

米国特許出願開示第２００８００８１０４１号（抗ＩＬ－６抗体を使用しての癌治療に関する）は、ＩＬ－６は疾患活性に関連するため、およびＣＲＰはＩＬ－６活性の代理マ

ーカーなので、それらの抗ＩＬ－６抗体（ＣＮＴＯ３２８，Ｚａｋｉ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，２００４ Ｓｅｐ １０；１１１（４）：５９２－５）によるＩＬ－６の中和によるＣＲＰの継続的抑制は、生物活性を達成するために必要であると推測され得ることが開示される。同特許出願特許出願は、良性および悪性の前立腺疾患を有する患者におけるＩＬ－６とＣＲＰとの間の関係は、ＭｃＡｒｄｌｅによって以前に試験（ＭｃＡｒｄｌｅ ｅｔ ａｌ．２００４ Ｂｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ ９１（１０）：１７５５－１７５７）されたことを示している。ＭｃＡｒｄｌｅは、報告によれば、前立腺癌患者と比較して、良性疾患を有する患者のＩＬ－６とＣＲＰの濃度の間で、著しい差異を見出さず、癌患者において、腫瘍悪性度の増加とともに、ＩＬ－６およびＣＲＰ濃度の両方で著しい増加があった。前立腺癌を有する８６人の被験者の血清ＣＲＰの中央値は、１．８ｍｇ／Ｌであった。それに基づいて、上で参照された特許出願の発明者は、抗ＩＬ－６抗体（ＣＮＴＯ３２８）の６ｍｇ／ｋｇが２週間毎に投与される、提案される投与量およびスケジュールを仮定し、転移性ＨＲＰＣを有する対象におけるＣＲＰの継続的抑制を達成し得ることを主張する。

【００２５】

ＩＬ－６シグナルは、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、およびＪＡＫ３を含む細胞質チロシンキナーゼのＪａｋ－Ｔｙｋファミリーによって媒介される（Ｍｕｒｒａｙ Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２００７ Ｍａｒ １；１７８（５）：２６２３－９で概説された）。Ｓｉｖａｓｈ ｅｔ ａｌ．は、口腔扁平癌細胞における、シクロペンテノンプロスタグランジン１５ｄ－ＰＧＪ$_2$によるＩＬ－６－媒介ＪＡＫシグナル伝達破棄を報告する。Ｂｒｉｔｉｓｈ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ（２００４）９１，１０７４－１０８０。これらの結果は、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、またはＪＡＫ３の阻害剤は、ＩＬ－６のアンタゴニストとして採用され得ることを示唆する。

【００２６】

Ｕｌａｎｏｖａ ｅｔ ａｌ．は、非受容体タンパク質チロシンキナーゼＳｙｋ（ｓｉＲＮＡを使用して）の阻害は、上皮細胞による、ＩＬ－６の産生を減少させたことを報告する。Ａｍ Ｊ Ｐｈｙｓｉｏｌ Ｌｕｎｇ Ｃｅｌｌ Ｍｏｌ Ｐｈｙｓｉｏｌ．２００５ Ｍａｒ；２８８（３）：Ｌ４９７－５０７。これらの結果は、Ｓｙｋの阻害剤はＩＬ－６アンタゴニストとして採用され得ることを示唆する。

【００２７】

Ｋｅｄａｒ ｅｔ ａｌ．は、サリドマイドでの治療は、腎細胞癌患者のかなりの割合において、ＣＲＰおよびＩＬ－６の血清レベルを正常または正常に近いレベルまで著しく減少させたことを報告する。Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ．２００４ Ｊｕｎ １０；１１０（２）：２６０－５。これらの結果は、サリドマイド、およびレナリドミド等のおそらくその誘導体が、ＩＬ－６の有用な拮抗剤であり得ることを示唆する。

【００２８】

加えて、もう一つ開示された特許出願、米国号第２００７０２９２４２０号は、進行多発性骨髄腫の不応性患者を治療するための、抗ＩＬ－６（ｃＣＬＢ－８）抗体を使用しての第１相投与量増加研究（Ｎ＝１２）を教授し、この研究は、いくらかの患者が疾病安定を有したことを示したことを示す。その出願はまた、治療の中断後、Ｍタンパク質レベルの増加の促進があったことを報告し、治療の中止後に疾病の跳ね返りを示唆した。抗ＩＬ－６ｃＣＬＢ－８抗体は、自由循環ＩＬ－６を阻害した。

【００２９】

この出願はまた、この抗体試験は、毒性をもたらさず（大量の前治療を受けた２名の患者における一過性血小板減少症を除く）アレルギー反応も観察されず、Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）は全ての患者において、検出レベルを下回って減少したことを示す。これらの抗体（ｃＣＬＢ－８抗体）は、１７．８日の循環半減期を有したと報告されており、ヒト抗キメラ抗体（ＨＡＣＡ）免疫反応は観察されなかった（ｖａｎ Ｚａａｎｅｎ ｅｔ ａｌ．１９９８）。彼らは、ＣＮＴＯ３２８の投与は、血圧、脈拍数、体温、ヘモグロビン、肝機能、および腎機能において変化をもたらさなかったと主張する。大量の前治療

を受けた２名の患者における一過性血小板減少症を除いて、毒性もアレルギー反応も観察されず、ヒト抗キメラ抗体（ＨＡＣＡ）免疫反応は観察されなかった。それらの研究での３名の患者は、治療中、感染症による合併症を発症したと報告されたが、しかしながら、感染合併症は末期多発性骨髄腫においてよく見られ、主な死亡原因と報告されているため、この発明者は、抗ＩＬ－６ｃＣＬＢ－８抗体との考えられる関係は、可能性が少ないと結論付けている。彼らは、これらの結果に基づいて、この抗ＩＬ－６ｃＣＬＢ－８抗体は、多発性骨髄腫患者には安全であったと結論付けている。

【００３０】

本明細書に開示される抗ＩＬ－６抗体のいくつかはまた、下記の公開された、および未公開の特許出願に開示されており、本出願の譲受人によって共同所有される：２００９年２月２４日に出願の米国第２００９／００２８７８４号、ＷＯ２００８／１４４７６３号、米国第１２／３９１，７１７号（弁理士整理番号６７８５８．７０２２０１号）、および２００９年２月５日に出願の米国第１２／３６６，５６７号（弁理士整理番号６７８５８．７０２１０１号）。

【００３１】

他の抗ＩＬ－６抗体は、米国特許および公開特許出願：７，４８２，４３６、７，２９１，７２１、６，１２１，４２３、２００８／００７５７２６、２００７／０１７８０９８、２００７／０１５４４８１、２００６／０２５７４０７、および２００６／０１８８５０２に開示されている。

【００３２】

前述のように、ＩＬ－６の上昇は、悪液質、虚弱、疲労、および発熱の発病に関連付けられている。疲労に関連する疾病および疾患は、全身疲労、ストレスに関連した疲労、運動誘発性疲労、癌に関連した疲労、炎症性疾患に関連した疲労、および慢性疲労症候群を含むが、それらに限定されない。例えば、Ｅｓｐｅｒ ＤＨ，ｅｔ ａｌ，Ｔｈｅ ｃａｎｃｅｒ ｃａｃｈｅｘｉａ ｓｙｎｄｒｏｍｅ：ａ ｒｅｖｉｅｗ ｏｆ ｍｅｔａｂｏｌｉｃ ａｎｄ ｃｌｉｎｉｃａｌ ｍａｎｉｆｅｓｔａｔｉｏｎｓ，Ｎｕｔｒ Ｃｌｉｎ Ｐｒａｃｔ．，２００５ Ａｕｇ；２０（４）：３６９－７６、Ｖｇｏｎｔｚａｓ ＡＮ，ｅｔ ａｌ，ＩＬ－６ ａｎｄ ｉｔｓ ｃｉｒｃａｄｉａｎ ｓｅｃｒｅｔｉｏｎ ｉｎ ｈｕｍａｎｓ，Ｎｅｕｒｏｉｍｍｕｎｏｍｏｄｕｌａｔｉｏｎ，２００５；１２（３）：１３１－４０、Ｒｏｂｓｏｎ－Ａｎｓｌｅｙ，ＰＪ，ｅｔ ａｌ，Ａｃｕｔｅ ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－６ ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ ｉｍｐａｉｒｓ ａｔｈｌｅｔｉｃ ｐｅｒｆｏｒｍａｎｃｅ ｉｎ ｈｅａｌｔｈｙ，ｔｒａｉｎｅｄ ｍａｌｅ ｒｕｎｎｅｒｓ，Ｃａｎ Ｊ Ａｐｐｌ Ｐｈｙｓｉｏｌ．，２００４ Ａｕｇ；２９（４）：４１１－８、Ｓｈｅｐｈａｒｄ ＲＪ．，Ｃｙｔｏｋｉｎｅ ｒｅｓｐｏｎｓｅｓ ｔｏ ｐｈｙｓｉｃａｌ ａｃｔｉｖｉｔｙ，ｗｉｔｈ ｐａｒｔｉｃｕｌａｒ ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ ｔｏ ＩＬ－６：ｓｏｕｒｃｅｓ，ａｃｔｉｏｎｓ，ａｎｄ ｃｌｉｎｉｃａｌ ｉｍｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，Ｃｒｉｔ Ｒｅｖ Ｉｍｍｕｎｏｌ．，２００２；２２（３）：１６５－８２、Ａｒｎｏｌｄ，ＭＣ，ｅｔ ａｌ，Ｕｓｉｎｇ ａｎ ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－６ ｃｈａｌｌｅｎｇｅ ｔｏ ｅｖａｌｕａｔｅ ｎｅｕｒｏｐｓｙｃｈｏｌｏｇｉｃａｌ ｐｅｒｆｏｒｍａｎｃｅ ｉｎ ｃｈｒｏｎｉｃ ｆａｔｉｇｕｅ ｓｙｎｄｒｏｍｅ，Ｐｓｙｃｈｏｌ Ｍｅｄ．，２００２ Ａｕｇ；３２（６）：１０７５－８９、Ｋｕｒｚｒｏｃｋ Ｒ．，Ｔｈｅ ｒｏｌｅ ｏｆ ｃｙｔｏｋｉｎｅｓ ｉｎ ｃａｎｃｅｒ－ｒｅｌａｔｅｄ ｆａｔｉｇｕｅ，Ｃａｎｃｅｒ，２００１ Ｓｅｐ １５；９２（６ Ｓｕｐｐｌ）：１６８４－８、Ｎｉｓｈｉｍｏｔｏ Ｎ，ｅｔ ａｌ，Ｉｍｐｒｏｖｅｍｅｎｔ ｉｎ Ｃａｓｔｌｅｍａｎ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ ｂｙ ｈｕｍａｎｉｚｅｄ ａｎｔｉ－ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－６ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｔｈｅｒａｐｙ，Ｂｌｏｏｄ，２０００ Ｊａｎ １；９５（１）：５６－６１、Ｖｇｏｎｔｚａｓ ＡＮ，ｅｔ ａｌ，Ｃｉｒｃａｄｉａｎ ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－６ ｓｅｃｒｅｔｉｏｎ ａｎｄ ｑｕａｎｔｉｔｙ ａｎｄ ｄｅｐｔｈ ｏｆ ｓｌｅｅｐ，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ Ｍｅｔａｂ．

, 1999 Aug;84(8):2603-7、およびSpath-Schwalbe E, et al, Acute effects of recombinant human interleukin 6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men, J Clin Endocrinol Metab., 1998 May;83(5):1573-9を参照されたく、それぞれの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0033】

悪液質に関連する疾病および疾患は、癌に関連した悪液質、心臓に関連した悪液質、呼吸器に関連した悪液質、腎臓に関連した悪液質、および年齢に関連した悪液質を含むが、それらに限定されない。例えば、Barton, BE., Interleukin-6 and new strategies for the treatment of cancer, hyperproliferative diseases and paraneoplastic syndromes, Expert Opin Ther Targets, 2005 Aug;9(4):737-52、Zaki MH, et al, CNTO 328, a monoclonal antibody to IL-6, inhibits human tumor-induced cachexia in nude mice, Int J Cancer, 2004 Sep 10;111(4):592-5、Trikha M, et al, Targeted anti-interleukin-6 monoclonal antibody therapy for cancer:a review of the rationale and clinical evidence, Clin Cancer Res., 2003 Oct 15;9(13):4653-65、Lelli G, et al, Treatment of the cancer anorexia-cachexia syndrome:a critical reappraisal, J Chemother., 2003 Jun;15(3):220-5、Argiles JM, et al, Cytokines in the pathogenesis of cancer cachexia, Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2003 Jul;6(4):401-6、Barton BE., IL-6-like cytokines and cancer cachexia:consequences of chronic inflammation, Immunol Res., 2001;23(1):41-58、Yamashita JI, et al, Medroxyprogesterone acetate and cancer cachexia:interleukin-6 involvement, Breast Cancer, 2000;7(2):130-5、Yeh SS, et al, Geriatric cachexia:the role of cytokines, Am J Clin Nutr., 1999 Aug;70(2):183-97、Strassmann G, et al, Inhibition of experimental cancer cachexia by anti-cytokine and anti-cytokine-receptor therapy, Cytokines Mol Ther., 1995 Jun;1(2):107-13、Fujita J, et al, Anti-interleukin-6 receptor antibody prevents muscle atrophy in colon-26 adenocarcinoma-bearing mice with modulation of lysosomal and ATP-ubiquitin-dependent proteolytic pathways, Int J Cancer, 1996 Nov 27;68(5):637-43、Tsujinaka T, et al, Interleukin 6 receptor antibody inhibits muscle atrophy and modulates proteolytic systems in interleukin 6 transgenic

mice, J Clin Invest., 1996 Jan l;97(l):244−9、Emilie D, et al, Administration of an anti−interleukin−6 monoclonal antibody to patients with acquired immunodeficiency syndrome and lymphoma:effect on lymphoma growth and on B clinical Symptoms, Blood, 1994 Oct 15;84 (8):2472−9、およびStrassmann G, et al, Evidence for the involvement of interleukin 6 in experimental cancer cachexia, J Clin Invest., 1992 May;89(5):1681−4を参照されたく、それぞれの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【００３４】

もう一つの悪液質に関連した疾秒は、成長障害であり、成長停滞としても知られており、小児が期待されるよりも小さい体重増加率を示す。成長障害は、典型的には、第３のパーセンタイルを下回る体重、または短期での２つの主要な成長パラメータのパーセンタイル順位における減少として定義される。成長障害は、異なる医療および心理社会的な原因に由来し、その原因は時として診断が困難である。最近の１つの研究（全３４患者）は、成長障害と診断される患者においてＩＬ−６レベルの統計的に著しい上昇を報告した。Shaoul et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr., 2003 Oct;37(4):487−91。

【発明の概要】

【００３５】

本発明は、ＩＬ−６に対する結合特異性を有する、特異抗体、ヒト化もしくはキメラまたは単鎖の抗体およびそのフラグメントおよび変異体、特に、特定のエピトープ特異性および／または機能特性を有する抗体、およびこれらおよび他の抗ＩＬ−６抗体を使用する新治療法を対象とする、出願者の先願発明の延長である。本発明の１つの実施形態は、ＩＬ−６および／またはＩＬ−６／ＩＬ−６Ｒ複合体に結合することができる、ヒト化特異抗体ならびにそのフラグメントおよび変異体を含む。これらの抗体は、可溶性ＩＬ−６または細胞表面に発現するＩＬ−６に結合し得る。また、これらの抗体は、ＩＬ−６、ＩＬ−６／ＩＬ−６Ｒ複合体、ＩＬ−６／ＩＬ−６Ｒ／ｇｐ１３０複合体、および／またはＩＬ−６／ＩＬ−６Ｒ／ｇｐ１３０の多重体のうちの１つ以上の形成または生物学的作用を阻害し得る。本発明は、抗ＩＬ−６抗体、好ましくは、本明細書に記載されるそれらを使用しての新治療法および治療プロトコルに関する。具体的には、本発明は、改善を必要とする患者、例えば、治療前にＤダイマーおよび／またはＣＲＰレベルの上昇を示す患者の血栓症を予防または治療する方法に関し、例えば、抗ＩＬ−６抗体（Ａｂ１等）もしくは抗体フラグメントまたはその変異体にもの等の、以下に特定されるＩＬ−６拮抗剤を患者に投与し、それによって患者の凝固プロファイルが改善または正常な状態に回復されることを含む。いくつかの実施形態では、これらの方法は、Ａｂ１等のＩＬ−６アンタゴニストのさらなる助けとなり得る（相乗効果を与え得る）スタチン等の他の活性の投与をさらに含む場合もあり、それによって血栓症をより効果的に治療または阻止し得る。

【００３６】

本発明はまた、改善を必要とする患者、例えば、ＣＲＰレベルの上昇および／またはアルブミンレベルの低下を示す患者の生存率または生活の質を改善する方法に関し、以下、に特定される、例えば、抗ＩＬ−６抗体（Ａｂ１等）もしくは抗体フラグメントまたはその変異体等のＩＬ−６アンタゴニストを患者に投与することを含み、それによって患者のＣ反応性タンパク質（「ＣＲＰ」）レベルが低下し、および／または患者のアルブミンレベルが上昇する。いくつかの実施形態では、これらの方法は、Ａｂ１等のＩＬ−６アンタゴニストのさらなる助けとなり得る（相乗効果を与え得る）スタチン等の他の活性をさらに含む場合もあり、それによってより効果的に患者を治療し得る。

【００３７】
本発明の別の実施形態は、そのウサギおよびヒト化型、ならびに重鎖、軽鎖、フラグメント、変異体、およびそのＣＤＲを含むＡｂ１に関する。示されるヒト臨床試験データでは、Ａｂ１のヒト化型が投与された。
【００３８】
好ましい実施形態では、これは、本明細書に記載される抗体の投与によってもたらされ、本明細書に記載されるV_H、V_L、およびＣＤＲポリペプチドの配列、または例示される抗ＩＬ－６抗体配列のＣＤＲおよびそれらをコードするポリヌクレオチドの１つ以上を含有するそのヒト化またはキメラ単鎖の変形を含む。好ましくは、これらの抗体は脱グリコシル化される。本発明のより具体的な実施形態では、これらの抗体は、ｇｐ１３０活性剤を阻止し、および／または５０ピコモル未満の結合親和性（Ｋｄｓ）および／または$10^{-4}S^{-1}$未満または等しいK_{off}値を持つ。
【００３９】
本発明の別の実施形態では、これらの抗体およびヒト化変形は、ウサギ免疫細胞（Ｂリンパ球）に由来し、ヒト生殖細胞系配列に対するそれらの相同性（配列同一性）に基づいて選択され得る。これらの抗体は、配列修飾しか必要としないか、またはそれを必要としない可能性があり、それによってヒト化後に機能特性の保有を促進する。例示的な実施形態では、これらのヒト化抗体は、以下に示されるように、親（例えばウサギ）抗体のそれに対して、高度の相同性を示す（配列同一性の高レベルを持つ）ヒトフレームワークを含む。
【００４０】
本発明の別の実施形態では、主題抗体は、ＩＬ－６誘導Ｔ１１６５増殖アッセイ、ＩＬ－６刺激ＨｅｐＧ２ハプトグロビン産生アッセイ等の、機能アッセイにおけるそれらの活性に基づいて選択され得る。本発明のさらなる実施形態は、V_H、V_LおよびＣＤＲポリペプチドもしくは変異体、または例えば、ウサギ免疫細胞およびそれをコードするポリヌクレオチドに由来するそのフラグメントを含む抗ＩＬ－６抗体からのフラグメント、ならびに新規抗体およびＩＬ－６および／またはＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ複合体またはＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ／ｇｐ１３０複合体および／またはその多重体を認識することができるポリペプチド組成物の形成において、これらの抗体フラグメントおよびそれらをコードするポリヌクレオチドの使用を対象とする。
【００４１】
本発明はまた、抗ＩＬ－６抗体およびヒト化、キメラ、またはその単鎖変形、および１つ以上の機能的または検出可能な成分に結合する、その他の結合フラグメント及び変異体の複合体の投与を企図する。本発明はまた、該ヒト化抗ＩＬ－６または抗ＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ複合体抗体ならびにその結合フラグメントおよび変異体を作製する方法を企図する。１つの実施形態では、結合フラグメントは、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、$F(ab')_2$、Ｆｖ、およびｓｃＦｖフラグメントを含むが、それらに限定されない。
【００４２】
本発明の実施形態は、ＩＬ－６またはその異常な発現に関連する疾病および疾患の診断、評価、および治療のための抗ＩＬ－６抗体の使用に関する。本発明はまた、ＩＬ－６またはその異常な発現に関連する疾病および疾患の診断、評価、および治療のための抗ＩＬ－６抗体のフラグメントまたは変異体の使用を企図する。主題抗体、特に、ヒト化、キメラ、および単鎖抗体の好ましい用法は、癌に関連する疲労、および／または悪液質、および関節リウマチの治療および予防である。
【００４３】
他の本発明の実施形態は、組換え宿主細胞、好ましくは、二倍体ピチアおよび他の酵母菌株等の二倍体酵母における、抗ＩＬ－６抗体の産生に関する。
【００４４】
本発明の別の実施形態は、癌と診断された患者の生存率または生活の質を改善する方法に関し、抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体を患者に投与し、そ

れによって患者の血清Ｃ反応性タンパク質（「ＣＲＰ」）レベルが安定化、および好ましくは減少されること、患者の血清ＣＲＰレベルの減少を評価するために患者を監視することを含み、抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体は、無傷ヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはその抗体フラグメントもしくは変異体で、Ａｂ１を含む抗ＩＬ－６抗体ならびにＩＬ－６に特異的に結合するそのキメラ、ヒト化、単鎖抗体およびフラグメント（以前に特定されている抗体の１つ以上のＣＤＲを含有する）のと同一の線状もしくは立体構造エピトープに特異的に結合し得る、および／または同一の線状もしくは立体構造エピトープへの結合に対して競合し得、抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体は、好ましくは脱グリコシル化される。

【００４５】

本発明の別の実施形態は、癌と診断された患者の筋力を改善する方法に関し、抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体を患者に投与し、それによって患者の筋力が改善されること、筋力を評価するために患者を監視することを含み、抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体は、無傷ヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはその抗体フラグメントもしくは変異体で、Ａｂ１を含む抗ＩＬ－６抗体ならびにＩＬ－６に特異的に結合するそのキメラ、ヒト化、単鎖抗体およびフラグメント（以前に特定されている抗体の１つ以上のＣＤＲを含有する）と同一の線状もしくは立体構造エピトープに特異的に結合し得る、および／または同一の線状もしくは立体構造エピトープへの結合に対して競合し得、抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体は、好ましくは脱グリコシル化される。そのような方法では、好ましくは、患者の筋力は、握力試験によって測定して、抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体投与の約４週間以内に、少なくとも約１５％改善され、より好ましくは、患者の筋力は、握力試験によって測定して、抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体投与の約４週間以内に、少なくとも約２０％改善される。

【００４６】

本発明の別の実施形態は、改善を必要とする患者の血清アルブミンを増加させる方法に関し、抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体を患者に投与し、それによって患者の血清アルブミンレベルが改善されること、血清アルブミンレベルを評価するために患者を監視することを含み、抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体は、無傷ヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはその抗体フラグメントもしくは変異体で、Ａｂ１を含む抗ＩＬ－６抗体ならびにＩＬ－６に特異的に結合するそのキメラ、ヒト化、単鎖抗体およびフラグメント（以前に特定されている抗体の１つ以上のＣＤＲを含有する）と同一の線状もしくは立体構造エピトープに特異的に結合し得る、および／または同一の線状もしくは立体構造エピトープへの結合に対して競合し得、抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体は、好ましくは脱グリコシル化される。好ましくは、これらの方法は、患者の生存率が改善される条件下、および／または抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体投与の約６週間以内に、血清アルブミンレベルが約５～１０ｇ／Ｌ、好ましくは７～８ｇ／Ｌ増加する条件下でもたらされる。これらの患者は、制限なしに、関節リウマチ、癌、進行癌、肝疾患、腎疾患、炎症性腸疾患、セリアック病、外傷、熱傷、低血清アルブミンに関連する他の疾病、またはそれらの任意の組み合わせと診断される患者を含む。

【００４７】

本発明の実施形態では、患者は、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、乾癬、乾癬性関節症、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス、クローン病、潰瘍性大腸炎、天疱瘡、皮膚筋炎、多発性筋炎、リウマチ性多発性筋痛、巨細胞性動脈炎、血管炎、結節性多発性動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、川崎病、単離したＣＮＳ血管炎、チャーグ－ストラウス動脈炎、顕微鏡的多発性動脈炎、顕微鏡的多発性血管炎、ヘノッホ－シェーンライン紫斑病、本態性クリオグロブリン血症性血管炎、リウマチ性血管炎、クリオグロブリン血症、再発性多発性軟骨炎、ベーチェット病、高安動脈炎、虚血性心疾患、脳梗塞、多発性硬化症、敗血症、ウイルス感染に続発する血管炎、バージャー病、癌、進行癌、変形性関節症、全

身性硬化症、クレスト症候群、ライター症候群、骨パジェット病、シェーグラン症候群、１型糖尿病、２型糖尿病、家族性地中海熱、自己免疫性血小板減少症、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性甲状腺疾患、悪性貧血、白斑、円形脱毛症、原発性胆汁性肝硬変症、自己免疫性慢性活動性肝炎、アルコール性肝硬変、ＢおよびＣ型肝炎を含むウイルス性肝炎、他の臓器特異的自己免疫疾患、熱傷、特発性肺線維症、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性喘息、他のアレルギー性状態、またはそれらの任意の組み合わせと診断されている可能性がある。

【００４８】

本発明の実施形態では、患者は治療前に、上昇したＣ反応性タンパク質（ＣＲＰ）レベルを有し得る。

【００４９】

本発明の別の実施形態は、改善を必要とする患者の生存率または生活の質を改善する方法に関し、Ａｂ１等のＩＬ－６アンタゴニストを患者に投与すること、それによって患者の血清Ｃ反応性タンパク質（「ＣＲＰ」）レベルが減少すること、および患者の血清ＣＲＰレベルの減少を評価するために患者を監視することを含む。

【００５０】

本発明の別の実施形態は、改善を必要とする患者の生存率または生活の質を改善する方法に関し、Ａｂ１等のＩＬ－６アンタゴニストを患者に投与し、それによって患者の血清アルブミンレベルが増加すること、および患者の血清アルブミンレベルの増加を評価するために患者を監視することを含む。

【００５１】

本発明の別の実施形態は、改善を必要とする患者の生存率または生活の質を改善する方法に関し、Ａｂ１等のＩＬ－６アンタゴニストを患者に投与し、それによって患者の血清ＣＲＰレベルが減少すること、および患者の血清アルブミンレベルは増加すること、ならびに患者の血清ＣＲＰレベルの減少および患者の血清アルブミンレベルの増加を評価するために患者を監視することを含む。

【００５２】

本発明の別の実施形態は、凝固亢進状態の患者の血栓症を予防または治療する方法に関し、ＩＬ－６拮抗剤、例えば、抗ＩＬ－６抗体（例えばＡｂ１）ならびにＩＬ－６に特異的に結合するそのキメラ、ヒト化、単鎖抗体およびフラグメント（以前に特定されている抗体１つ以上のＣＤＲを含有する）を患者に投与し、それらは好ましくは脱グリコシル化され、それによって患者の凝固プロファイルが改善または正常な状態に回復されること、および凝固プロファイルを評価するために患者を任意で監視することを含む。以下に示されるように、好ましい例示的な実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、Ａｂ１のＣＤＲを含有するヒト化抗体を含み、より好ましくは、それぞれ、配列番号６５７および配列番号７０９の可変重鎖および軽鎖、ならびにそれぞれ、配列番号５８８および５８６の定常領域、またはその変異体を含み、１つ以上のアミノ酸は、実質的には結合親和性を妨害させることなく、置換または欠失によって修飾される。

【００５３】

そのような方法では、ＩＬ－６拮抗剤が好ましくは抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体である場合、この抗体は、無傷ヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、Ａｂ１ならびにそのフラグメントおよび変異体を含む抗ＩＬ－６抗体と同一の線状もしくは立体構造エピトープに結合し得る、および／または同一の線状もしくは立体構造エピトープへの結合に対して競合し得る。発明血栓症を予防または治療する本発明方法では、患者の凝固プロファイルは、Ｄダイマー、第ＩＩ因子、第Ｖ因子、第ＶＩＩＩ因子、第ＩＸ因子、第ＸＩ因子、第ＸＩＩ因子、Ｆ／フィブリン分解生成物、トロンビン抗トロンビンＩＩＩ複合体、フィブリノーゲン、プラスミノーゲン、プロトロンビン、およびフォンヴィレブランド因子のうちの１つ以上の患者の血清レベルの測定によって、および好ましくは、抗ＩＬ－６抗体の投与前に患者の血清Ｄダイマーレベルを測定することを含む方法によって評価され、患者の血清Ｄダイマーレベルが上昇している場

合、抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体を投与する。加えて、Ｃ反応性タンパク質のレベルもまた、治療前の患者において評価される場合もあり、上昇している場合、これは患者の血栓症の危険性の増加に応じてさらなる指標として使用され得る。

【００５４】

本発明の実施形態は、凝固亢進に関連する疾患または状態を有する患者を治療する方法に関し、Ａｂ１等のＩＬ－６拮抗剤を患者に投与し、それによって患者の凝固プロファイルが改善または正常な状態に回復されること、および凝固プロファイルを評価するために患者を任意で監視することを含み得る。

【００５５】

本発明の実施形態では、患者は治療前に上昇した血清Ｄダイマーレベルを有し得る。

【００５６】

本発明の実施形態では、患者は治療前に低下した血清アルブミンレベルを有し得る。

【００５７】

本発明の実施形態では、患者のグラスゴー予後スコア（Ｇｌａｓｇｏｗ　Ｐｒｏｇｎｏｓｔｉｃ　Ｓｃｏｒｅ、ＧＰＳ）が、治療の後に改善され得る。

【００５８】

本発明の実施形態では、患者は治療前に上昇した血清ＣＲＰレベルを有し得る。

【００５９】

本発明の実施形態では、方法は、少なくとも１つのスタチンの投与をさらに含み得る。

【００６０】

本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニストは、ＩＬ－６、ＩＬ－６受容体アルファ、ｇｐ１３０、ｐ３８ＭＡＰキナーゼ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、ＳＹＫ、またはそれらの任意の組み合わせを標的とし得る。

【００６１】

本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニストは、抗体、抗体フラグメント、ペプチド、グリコアルコイド、アンチセンス核酸、リボザイム、レチノイド、アベミール、小分子，またはそれらの任意の組み合わせを含み得る。

【００６２】

本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニストは、抗ＩＬ－６Ｒ、抗ｇｐ１３０、抗ｐ３８ＭＡＰキナーゼ、抗ＪＡＫ１、抗ＪＡＫ２、抗ＪＡＫ３、または抗ＳＹＫ抗体もしくは抗体フラグメントを含み得る。

【００６３】

本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニストは、サリドマイド、レナリドミド、またはそれらの任意の組み合わせを含む小分子を含み得る。

【００６４】

本発明の実施形態では、アンタゴニストは、抗ＩＬ－６抗体（例えばＡｂ１）またはその抗体フラグメントもしくは変異体を含み得る。

【００６５】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体は、無傷ヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、Ａｂ１を含む抗ＩＬ－６抗体ならびにＩＬ－６に特異的に結合するそのキメラ、ヒト化、単鎖抗体およびフラグメント（以前に特定されている抗体１つ以上のＣＤＲを含有する）と同一の線状もしくは立体構造エピトープに特異的に結合し得る、および／または同一の線状もしくは立体構造エピトープへの結合に対して競合し得、抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体は、好ましくは脱グリコシル化される。

【００６６】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、無傷ヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、Ａｂ１と同一の線状もしくは立体構造エピトープに結合し得る、および／または同一の線状もしくは立体構造エピトープへの結合に対して競合し得る。

【００６７】
本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体は、無傷ヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、Ａｂ１を含む抗ＩＬ－６抗体ならびにＩＬ－６に特異的に結合するそのキメラ、ヒト化、単鎖抗体およびフラグメント（以前に特定されている抗体１つ以上のＣＤＲを含有する）と同一の線状または立体構造エピトープに特異的に結合し得、抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体は、好ましくは脱グリコシル化される。
【００６８】
本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体は、無傷ヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、Ａｂ１と同一の線状または立体構造エピトープに特異的に結合し得る。
【００６９】
本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、無傷ＩＬ－６ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、Ａｂ１によって特異的に結合される同一の線状または立体構造エピトープに特異的に結合し得、該エピトープは、天然ヒトＩＬ－６ポリペプチドの全長に及ぶ重複線状ペプチドフラグメントを使用するエピトープマッピングによって解明される時に、それぞれ、アミノ酸残基３７～５１、アミノ酸残基７０～８４、アミノ酸残基１６９～１８３、アミノ酸残基３１～４５、および／またはアミノ酸残基５８～７２を含むものから選択されるＩＬ－６フラグメント中に含まれる１つ以上の残基を含む。
【００７０】
本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体は、可変軽鎖および可変重鎖領域内それぞれに、Ａｂ１ならびにＩＬ－６に特異的に結合するそのキメラ、ヒト化、単鎖抗体およびフラグメント（以前に特定されている抗体１つ以上のＣＤＲを含有する）を含む抗ＩＬ－６抗体に含有されるものと同一の少なくとも２つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含み得、それらは好ましくは脱グリコシル化される。ある実施形態では、これらのＣＤＲを含有する抗体は、本明細書に開示されるヒト化方法に基づく適切なヒトフレームワークを使用して構築され得る。
【００７１】
本発明の実施形態では、可変軽鎖および可変重鎖領域内それぞれに、抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体は、Ａｂ１に含有されるものと同一の少なくとも２つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含み得る。
【００７２】
本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体の全てのＣＤＲは、Ａｂ１ならびにＩＬ－６に特異的に結合するそのキメラ、ヒト化、単鎖抗体およびフラグメント（以前に特定されている抗体１つ以上のＣＤＲを含有する）を含む抗ＩＬ－６抗体に含有されるＣＤＲと同一であり得、抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体は、好ましくは脱グリコシル化される。
【００７３】
本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体の全てのＣＤＲは、Ａｂ１に含有されるＣＤＲの１つ以上と同一であり得る。
【００７４】
好適な例示的な実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、Ａｂ１中の全てのＣＤＲを含む。より好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号６５７および配列番号７０９の可変重鎖および軽鎖配列、またはその変異体を含む。
【００７５】
好ましい実施形態では、ヒト化抗ＩＬ－６抗体は、それぞれ、配列番号６５７の可変重鎖および配列番号７０９の可変軽鎖配列を含有し、好ましくは、それぞれ、配列番号５８８の重鎖および配列番号５８６の軽鎖定常領域、ならびにＩＬ－６結合および／または所望のエフェクター機能に実質的に影響を及ぼさない、１つ以上のアミノ酸置換または欠失

を含有するそれらの変異体をさらに含む。本実施形態はまた、可変重鎖（配列番号７００）および可変軽鎖（配列番号７２３）配列ならびに定常領域重鎖（配列番号５８９）および定常領域軽鎖（配列番号５８７）配列をコードする核酸の１つ以上を含む、またはあるいはそれらから成るポリヌクレオチドも企図する。本実施形態は、それぞれ、配列番号６５７の可変重鎖および配列番号７０９に含有される可変軽鎖配列およびそれぞれ、配列番号５８８の重鎖および配列番号５８６に含有される軽鎖定常領域に対して、ＩＬ－６結合および／または所望のエフェクター機能に実質的に影響を及ぼさない、１つ以上のアミノ酸置換または欠失を含む変異体をコードする核酸をさらに企図する。

【００７６】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体は脱グリコシル化であり得る。

【００７７】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体は、エフェクター機能、半減期、タンパク質分解，および／またはグリコシル化を変化させるために修飾されたＦｃ領域を含有し得る。好ましくは、Ｆｃ領域は、グリコシル化を排除するために修飾される。

【００７８】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体は、ヒト、ヒト化、単鎖、またはキメラ抗体であり得る。

【００７９】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体は、ウサギ（親）抗ＩＬ－６抗体に由来するヒト化抗体であり得る。

【００８０】

本発明の実施形態では、該抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体の可変軽鎖領域および可変重鎖領域内のフレームワーク領域（ＦＲ）は、それぞれ、修飾されない、または可変軽鎖または重鎖領域中の多くとも２つまたは３つのヒトＦＲ残基を、親ウサギ抗体の対応するＦＲ残基によって置換にすることによって修飾されたヒトＦＲであり得、ヒトＦＲは、ライブラリに含まれる他のヒト生殖細胞系列抗体配列と比較して、対応するウサギ可変重鎖または軽鎖領域への高度の相同性に基づいて、ヒト生殖細胞系列抗体配列のライブラリから選択された、ヒト可変重鎖および軽鎖抗体配列られたものであり得る。以下に詳しく開示されるように、好ましい実施形態では、抗体は、ヒト化される親抗体に対する、高度の相同性（一定の配列同一性）に基づいて選択されるＦＲを含む。

【００８１】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体は、多くとも約４週間毎に１回、約８週間毎に１回、約１２週間毎に１回、約１６週間毎に１回、約２０週間毎に１回、または約２４週間毎に１回の頻度で、患者に投与され得る。

【００８２】

本発明の実施形態では、患者の凝固プロファイルは、２回の連続した抗ＩＬ－６抗体投与の間の全期間中、改善されたままであり得る。

【００８３】

本発明の実施形態では、２回の連続抗ＩＬ－６抗体投与の間の全期間中、患者の血清ＣＲＰレベルは減少したままであり得、および／または血清アルブミンレベルは上昇したままであり得る。

【００８４】

本発明の実施形態では、患者の悪液質、虚弱、疲労、および／または発熱は、２回の連続抗ＩＬ－６抗体投与の間の全期間中、改善されたままであり得る。

【００８５】

本発明の実施形態では、患者は、棘細胞腫、腺房細胞癌、聴神経腫、末端性黒子性黒色腫、先端汗腺腫、急性好酸球性白血病、急性リンパ性白血病、急性巨核芽球性白血病、急

性単球性白血病、成熟急性骨髄芽球性白血病、急性骨髄樹状細胞白血病、急性骨髄性白血病、急性前骨髄球性白血病、アダマンチノーマ、腺癌、腺様嚢胞癌、腺腫、腺様歯原性腫瘍、副腎皮質癌、成人Ｔ細胞白血病、侵攻性ＮＫ細胞白血病、エイズ関連癌、エイズ関連リンパ腫、胞状軟部肉腫、エナメル上皮線維腫、肛門癌、未分化大細胞リンパ腫、未分化甲状腺癌、血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫、血管筋脂肪腫、血管肉腫、虫垂癌、星状細胞腫、非定型奇形腫様横紋筋様腫瘍、基底細胞癌、基底細胞型癌腫、Ｂ細胞白血病、Ｂ細胞リンパ腫、ベリニ管癌、胆道癌、膀胱癌、芽細胞腫、骨肉腫、骨腫瘍、脳幹神経膠腫、脳腫瘍、乳癌、ブレンナー腫瘍、気管支腫瘍、細気管支肺胞癌腫、褐色腫、バーキットリンパ腫、未知の原発部位の癌、カルチノイド腫瘍、癌腫、上皮内癌、陰茎癌、未知の原発部位の癌腫、癌肉腫、キャッスルマン病、中枢神経系胚芽腫、小脳星細胞腫、大脳星細胞腫、子宮頸癌、胆管癌、軟骨腫、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛腫、脈絡叢乳頭腫、慢性リンパ球性白血病、慢性単球性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄増殖性疾患、慢性好中球性白血病、透明細胞腫瘍、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚Ｔ細胞性リンパ腫、デゴス病、隆起性皮膚線維肉腫、皮様嚢腫、線維形成性小円形細胞腫瘍、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、胎生期癌、内胚葉洞腫瘍、子宮内膜癌、子宮内膜子宮癌、子宮内膜性腫瘍、腸疾患関連Ｔ細胞リンパ腫、上衣芽細胞腫、上衣細胞腫、類上皮肉腫、赤白血病、食道癌、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング腫瘍ファミリー、ユーイング肉腫ファミリー、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管癌、乳房外ページェット病、卵管癌、封入奇形、線維腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性甲状腺癌、胆嚢癌、胆嚢癌、神経節膠腫、神経節細胞腫、胃癌、胃リンパ腫、消化管癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、消化管間質腫瘍、胚細胞腫瘍、胚細胞腫、妊娠性絨毛癌、妊娠性絨毛腫瘍、骨巨細胞腫、多形性膠芽腫、神経膠腫、大脳膠腫症、グロムス腫瘍、グルカゴン産生腫瘍、性腺芽細胞腫、顆粒膜細胞腫、ヘアリー細胞白血病、ヘアリー細胞白血病、頭頸部癌、頭頸部癌、心臓癌、血管芽細胞腫、血管周囲細胞腫、血管肉腫、血液学的悪性腫瘍、肝細胞癌、肝脾Ｔ細胞リンパ腫、遺伝性乳－卵巣癌症候群、ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、視床下部膠腫、炎症性乳癌、眼内黒色腫、島細胞癌、島細胞腫、若年性骨髄単球性白血病、カポジ肉腫、カポジ肉腫、腎臓癌、クラッキン腫瘍、クルッケンベルグ腫瘍、喉頭癌、喉頭癌、悪性黒子型黒色腫、白血病、白血病、口唇癌および口腔癌、脂肪肉腫、肺癌、黄体腫、リンパ管腫、リンパ管肉腫、リンパ上皮腫、リンパ性白血病、リンパ腫、マクログロブリン血症、悪性線維性組織球腫、悪性線維性組織球腫、骨悪性線維性組織球腫、悪性神経膠腫、悪性中皮腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、悪性横紋筋様腫瘍、悪性トリトン腫瘍、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、マスト細胞白血病、縦隔胚細胞腫瘍、縦隔腫瘍、甲状腺髄様癌、髄芽細胞腫、髄芽細胞腫、髄様上皮腫、黒色腫、黒色腫、髄膜腫、メルケル細胞癌、中皮腫、中皮腫、原発不明転移性扁平上皮性頸部癌、転移性尿路上皮癌、ミュラー管混合腫瘍、単球性白血病、口腔癌、粘液性腫瘍、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫、多発性骨髄腫、菌状息肉腫、菌状息肉腫、骨髄異形成疾患、骨髄異形成症候群、骨髄性白血病、骨髄性肉腫、骨髄増殖性疾患、粘液腫、鼻腔癌、上咽頭癌、鼻咽腔癌、新生物、神経線維腫症、神経芽細胞腫、神経芽細胞腫、神経繊維腫、神経腫、結節型黒色腫、非ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、非黒色腫皮膚癌、非小細胞肺癌、眼癌、乏突起星細胞腫、乏突起膠腫、好酸性顆粒細胞腫、視神経鞘髄膜腫、口腔癌、口腔癌、口腔咽頭癌、骨肉腫、骨肉腫、卵巣癌、卵巣癌、上皮性卵巣癌、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍、乳房パジェット病、パンコースト腫瘍、膵臓癌、膵臓癌、甲状腺乳頭癌、乳頭腫、傍神経節腫、副鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、血管周囲類上皮細胞腫瘍、咽頭癌、褐色細胞腫、中間分化型松果体実質腫瘍、松果体芽細胞腫、下垂体細胞腫、下垂体腺腫、下垂体部腫瘍、形質細胞腫、胸膜肺芽腫、多胚芽腫、前駆Ｔリンパ芽球性リンパ腫、中枢神経系原発リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、原発性肝細胞癌、原発性肝臓癌、原発性腹膜癌、原始神経外胚葉腫瘍、前立腺癌、腹膜偽粘液腫、直腸癌、腎細胞癌、第１５染色体上のＮＵＴ遺伝子に関連する気道癌、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、リヒタートランスフォーメーション、仙尾部奇形腫、唾液腺癌、肉腫、シュワン細胞腫、脂腺癌、二次腫瘍、精上皮腫、漿液腫、セルトリラ

イディッヒ細胞腫瘍、性索間質腫瘍、セザリー症候群、印環細胞癌、皮膚癌、小青色円形細胞腫瘍、小細胞癌腫、小細胞肺癌、小細胞リンパ腫、小腸癌、軟部組織肉腫、ソマトスタチン産生腫瘍、煤煙性疣贅、脊髄腫瘍、脊髄腫瘍、脾性辺縁帯リンパ腫、扁平上皮細胞癌、胃癌、表在拡大型黒色腫、テント上原始神経外胚葉腫瘍、表層上皮性間質性腫瘍、滑膜肉腫、Ｔ細胞急性リンパ性白血病、Ｔ細胞大型顆粒リンパ球性白血病、Ｔ細胞白血病、Ｔ細胞リンパ腫、Ｔ細胞前リンパ球性白血病、奇形腫、末端リンパ腺癌、睾丸癌、莢膜細胞腫、咽喉癌、胸腺癌、胸腺腫、甲状腺癌、腎盂および尿管の移行上皮癌、移行上皮癌、尿膜管癌、尿道癌、泌尿生殖器腫瘍、子宮肉腫、ブドウ膜黒色腫、膣癌、ヴァーナーモリソン症候群、疣状癌、視経路神経膠腫、外陰癌、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、ワルチン腫瘍、ウィルムス腫瘍、またはそれらの任意の組み合わせから選択される癌と診断されている可能性がある。

【００８６】

本発明の実施形態では、患者は、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、胆管癌、中皮腫、キャッスルマン疾病、腎細胞癌、またはそれらの任意の組み合わせから選択される癌と診断されている可能性がある。

【００８７】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体は、配列番号３、１８、１９、６５２、６５６、６５７、６５８、６６１、６６４、６６５、７０４、または７０８を含む重鎖ポリペプチド配列を含み得、および配列番号２、２０、６４７、６５１、６６０、６６６、６９９、７０２、７０６、または７０９またはその変異体を含むＶＬポリペプチド配列をさらに含み得、該ＶＨまたはＶＬポリペプチドのフレームワーク残基（ＦＲ残基）の１つ以上は、ヒトＩＬ－６に特異的に結合する抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体をもたらす別のアミノ酸残基と置換されている可能性があり、またはそこでその中のＣＤＲが該配列と相同であるヒトフレームワークに組み込まれるポリペプチドを含み得る。好ましくは、可変重鎖および軽鎖配列は、配列番号６５７および７０９のものを含む。

【００８８】

本発明の実施形態では、該ＦＲ残基の１つ以上は、該ＶＨまたはＶＬポリペプチドに含有される相補性決定領域（ＣＤＲ）が由来した親ウサギ抗ＩＬ－６抗体において対応する部位で存在しているアミノ酸と置換、または保存アミノ酸置換によって置換され得る。

【００８９】

本発明の実施形態では、該抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体はヒト化され得る。

【００９０】

本発明の実施形態では、該抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体はキメラであり得る。

【００９１】

本発明の実施形態では、該抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体は、ヒトＦｃ、例えば、配列番号７０４および７０２に含有される可変重鎖および軽鎖定常領域から成るＦｃ領域をさらに含み得る。

【００９２】

本発明の実施形態では、ヒトＦｃは、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＧ５、ＩｇＧ６、ＩｇＧ７、ＩｇＧ８、ＩｇＧ９、ＩｇＧ１０、ＩｇＧ１１、ＩｇＧ１２、ＩｇＧ１３、ＩｇＧ１４、ＩｇＧ１５、ＩｇＧ１６、ＩｇＧ１７、ＩｇＧ１８、またはＩｇＧ１９に由来し得る。

【００９３】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体は、配列番号３、１８、１９、６５２、６５６、６５７、６５８、６６１、６６４、６６５、７０４、７０８、２、２０、６４７、６５１、６６０、６６６、６９９、７０２、７０６、および７０９のポリペプチド配列の１つ以上に対して、少なくとも９０％の配列相同

性を有するポリペプチドを含み得る。

【００９４】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体は、少なくとも約２２日、少なくとも約２５日、または少なくとも約３０日の排出半減期を有し得る。

【００９５】

本発明の実施形態では、Ａｂ１等のＩＬ－６拮抗剤は、化学療法剤と共投与され得る。本発明の実施形態では、化学療法剤は、制限なしに、ＶＥＧＦアンタゴニスト、ＥＧＦＲアンタゴニスト、白金、タキソール、イリノテカン、５－フルオロウラシル、ゲムシタビン、ロイコボリン、ステロイド、シクロホスファミド、メルファラン、ビンカアルカロイド（例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシンおよび酒石酸ビノレルビン）、マスチン、チロシンキナーゼ阻害剤、放射線治療、性ホルモンアンタゴニスト、選択的アンドロゲン受容体モジュレータ、選択的エストロゲン受容体モジュレータ、ＰＤＧＦアンタゴニスト、ＴＮＦアンタゴニスト、ＩＬ－１アンタゴニスト、インターロイキン（例えばＩＬ－１２またはＩＬ－２）、ＩＬ－１２Ｒアンタゴニスト、毒素結合モノクローナル抗体、腫瘍抗原特異的モノクローナル抗体、アービタックス（商標）、アバスチン（商標）、ペルツズマブ抗ＣＤ２０抗体、リツキサン（登録商標）、オクレリズマブ、オファツムマブ、ＤＸＬ６２５、ハーセプチン（登録商標）、またはそれらの任意の組み合わせを含む。

【００９６】

本発明の実施形態では、別の治療化合物はスタチンであり得る。

【００９７】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、検出可能ラベルまたは治療薬に、直接的にまたは間接的に付着され得る。

【００９８】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体は、Ａｂ１もしくはＡｂ１のＣＤＲの全てまたはほとんどを含むヒト化、キメラ、単鎖またはフラグメントであり得る。

【００９９】

本発明の実施形態では、疾患または状態は、急性静脈血栓症、肺塞栓症、妊娠中の血栓症、出血性皮膚壊死、急性または慢性播種性血管内凝固症候群（ＤＩＣ）、手術による血栓形成、長期床上安静、長期不動化、静脈血栓症、劇症髄膜炎菌血症、急性血栓性脳卒中、急性冠動脈閉塞、急性末梢動脈閉塞、広範囲肺塞栓症、腋窩静脈血栓症、広範囲腸骨大腿骨静脈血栓症、閉塞動脈カニューレ、閉塞静脈カニューレ、心筋症、肝静脈閉塞症、低血圧症、心拍出量の低下、血管抵抗の低下、肺高血圧症、肺コンプライアンスの低下、白血球減少症、血小板減少症、ヘパリン起因性血小板減少症（ＨＩＴ）、ヘパリン起因性血小板減少症および血栓症（ＨＩＴＴ）、心房細動、人工心臓弁の移植、血栓症に対する遺伝的感受性、第Ｖ因子ライデン、プロトロンビン遺伝子突然変異、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素（ＭＴＨＦＲ）多型、血小板受容体多型、心的外傷、骨折、火傷、またはそれらの任意の組み合わせから選択され得る。

【０１００】

本発明の実施形態では、疾患または状態は、癌、関節リウマチ、エイズ、心臓病、脱水症、栄養障害、鉛曝露、マラリア、呼吸器疾患、老齢、甲状腺機能低下症、結核、下垂体機能低下症、神経虚弱症、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、腎疾患、脾性疾患、強直性脊椎炎、成長障害（成長停滞）、またはそれらの任意の組み合わせから選択され得る。

【０１０１】

本発明の実施形態では、方法は、悪液質関連因子、虚弱関連因子、疲労関連因子、および／または発熱関連因子の拮抗剤の投与を含み得る。悪液質関連因子、虚弱関連因子、疲労関連因子、および／または発熱関連因子は、腫瘍壊死因子アルファ、インターフェロン

ガンマ、インターロイキン１アルファ、インターロイキン１ベータ、インターロイキン６、タンパク質分解誘導因子、白血病抑制因子、またはそれらの任意の組み合わせから選択され得る。

【０１０２】

本発明の実施形態では、方法は、カンナビス、ドロナビノール（Ｍａｒｉｎｏｌ（商標））、ナビロン（セサメット）、カンナビジオール、カンナビクロメン、テトラヒドロカンナビノール、サティベックス、酢酸メゲストロール、またはそれらの任意の組み合わせから選択される抗悪液質剤の投与を含み得る。

【０１０３】

本発明の実施形態では、方法は、５－ＨＴ３受容体拮抗剤、アジョワン、アリザプリド、抗コリン薬、抗ヒスタミン剤、アプレピタント、ベンゾジアゼピン系薬、カンナビクロメン、カンナビジオール、カンナビノイド、カンナビス、カソピタント、クロルプロマジン、シクリジン、デキサメタゾン、デキサメタゾン、ジメンヒドリナート（Ｇｒａｖｏｌ（商標））、ジフェンヒドラミン、ドラセトロン、ドンペリドン、ドーパミン拮抗剤、ドキシラミン、ドロナビノール（Ｍａｒｉｎｏｌ（商標））、ドロペリドール、エメトロール、ショウガ、グラニセトロン、ハロペリドール、ヒドロキシジン、ヒヨスチン、ロラゼパム、メクリジン、メトクロプラミド、ミダゾラム、ムシモール、ナビロン（セサメット）、ｎｋ１受容体拮抗剤、オンダンセトロン、パロノセトロン、ペパーミント、フェネルガン、プロクロルペラジン、プロマコット、プロメタジン、ペンタジン、プロポフォール、サティベックス、テトラヒドロカンナビノール、トリメトベンズアミド、トロピセトロン、ナンドロロン、スチルベストロール、サリドマイド、レナリドミド、グレリンアゴニスト、ミオスタチン拮抗剤、抗ミオスタチン抗体、選択的アンドロゲン受容体モジュレータ、選択的エストロゲン受容体モジュレータ、アンジオテンシンＡＩＩ拮抗剤、ベータ２アドレナリン受容体アゴニスト、ベータ３アドレナリン受容体アゴニスト、またはそれらの任意の組み合わせから選択される制吐剤または鎮吐剤の投与を含み得る。

【０１０４】

本発明の実施形態では、方法は、５－ＨＴ３受容体拮抗剤、アジョワン、アリザプリド、抗コリン薬、抗ヒスタミン剤、アプレピタント、ベンゾジアゼピン系薬、カンナビクロメン、カンナビジオール、カンナビノイド、カンナビス、カソピタント、クロルプロマジン、シクリジン、デキサメタゾン、デキサメタゾン、ジメンヒドリナート（Ｇｒａｖｏｌ（商標））、ジフェンヒドラミン、ドラセトロン、ドンペリドン、ドーパミン拮抗剤、ドキシラミン、ドロナビノール（Ｍａｒｉｎｏｌ（商標））、ドロペリドール、エメトロール、ショウガ、グラニセトロン、ハロペリドール、ヒドロキシジン、ヒヨスチン、ロラゼパム、メクリジン、メトクロプラミド、ミダゾラム、ムシモール、ナビロン（セサメット）、ｎｋ１受容体拮抗剤、オンダンセトロン、パロノセトロン、ペパーミント、フェネルガン、プロクロルペラジン、プロマコット、プロメタジン、ペンタジン、プロポフォール、サティベックス、テトラヒドロカンナビノール、トリメトベンズアミド、トロピセトロン、ナンドロロン、スチルベストロール、サリドマイド、レナリドミド、グレリンアゴニスト、ミオスタチン拮抗剤、抗ミオスタチン抗体、選択的アンドロゲン受容体モジュレータ、選択的エストロゲン受容体モジュレータ、アンジオテンシンＡＩＩ拮抗剤、ベータ２アドレナリン受容体アゴニスト、ベータ３アドレナリン受容体アゴニスト、またはそれらの任意の組み合わせから選択される制吐または鎮吐剤の投与を含み得る。

【０１０５】

本発明の実施形態では、患者の発熱は、患者の体温の測定によって評価され得る。

【０１０６】

本発明の実施形態では、方法は、抗ＩＬ－６抗体の投与前に患者の体温を測定すること、および患者の体温が約３８℃より高い場合、抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体を投与することを含み得る。

【０１０７】

本発明の実施形態では、方法は、抗ＩＬ－６抗体の投与前の２４時間以内に患者の体温

を測定すること、および患者の体温測定が発熱を示す場合、抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体を投与することを含み得る。

【０１０８】

本発明の実施形態では、方法は、抗ＩＬ－６抗体の投与前に患者の体重を測定すること、および患者の体重が約３０日以内に約５％を超えて減少した場合、もしくは患者の除脂肪体重指数が約１７ｋｇ／ｍ^{2}未満（男性患者）または約１４ｋｇ／ｍ^{2}未満（女性患者）である場合、抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体を投与することをさらに含み得る。

【０１０９】

本発明の実施形態では、方法は、抗ＩＬ－６抗体の投与前に患者の筋力を測定すること、および患者の筋力が約３０日以内に約２０％を超えて減少した場合、抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体を投与することを含み得る。

【０１１０】

本発明の実施形態では、方法は、患者の悪液質、虚弱、疲労、および／または発熱における長期改善をもたらし得る。

【０１１１】

本発明の実施形態では、患者の体重は、抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体投与の約４週間以内に、約１キログラム上昇し得る。

【０１１２】

本発明の実施形態では、患者の悪液質は、抗ＩＬ－６抗体投与の約４週間以内に、測定可能な程度に改善され得る。

【０１１３】

本発明の実施形態では、患者の悪液質は、患者の全体重、除脂肪体重、除脂肪体重指数、および／または四肢の除脂肪体重の測定によって評価され得る。

【０１１４】

本発明の実施形態では、患者の体重の測定は、患者の腫瘍および／または血管外液貯留の推定体重を考慮しないもの（差し引いたもの）であり得る。

【０１１５】

本発明の実施形態では、患者の悪液質は、抗ＩＬ－６抗体投与後の約８週間、測定可能な程度に改善されたままであり得る。

【０１１６】

本発明の実施形態では、患者の虚弱は、抗ＩＬ－６抗体投与の約４週間以内に、測定可能な程度に改善され得る。

【０１１７】

本発明の実施形態では、患者の虚弱は、握力試験によって測定され得る。

【０１１８】

本発明の実施形態では、患者の握力は、少なくとも約１５％、または少なくとも約２０％改善され得る。

【０１１９】

本発明の実施形態では、患者の虚弱は、抗ＩＬ－６抗体投与後の約８週間、測定可能な程度に改善されたままであり得る。

【０１２０】

本発明の実施形態では、患者の疲労は、抗ＩＬ－６抗体投与の約１週間以内に、測定可能な程度に改善され得る。

【０１２１】

本発明の実施形態では、患者の疲労は、ＦＡＣＩＴ－Ｆ　ＦＳ試験によって測定され得る。

【０１２２】

本発明の実施形態では、患者のＦＡＣＩＴ－Ｆ　ＦＳスコアは、少なくとも約１０点改善され得る。

【０１２３】
本発明の実施形態では、患者の疲労は、抗ＩＬ－６抗体投与後の約８週間、測定可能な程度に改善されたままであり得る。
【０１２４】
本発明の実施形態では、患者の発熱は、抗ＩＬ－６抗体投与の約１週間以内に、測定可能な程度に改善され得る。
【０１２５】
本発明の実施形態では、患者の発熱は、抗ＩＬ－６抗体投与後の約８週間、測定可能な程度に改善されたままであり得る。
【０１２６】
本発明の実施形態では、患者の生活の質は改善され得る。
【０１２７】
本発明の実施形態では、１つ以上の抗凝固剤またはスタチンの投与を含み得る。
【０１２８】
本発明の実施形態では、１つ以上の抗凝固剤は、アブシキシマブ（ＲｅｏＰｒｏ（商標））、アセノクマロール、アンチトロンビンＩＩＩ、アルガトロバン、アスピリン、ビバリルジン（Ａｎｇｉｏｍａｘ（商標））、クロピドグレル、ダビガトラン、ダビガトランエテキシレート（Ｐｒａｄａｘａ（商標）／Ｐｒａｄａｘ（商標））、デシルジン（Ｒｅｖａｓｃ（商標）／Ｉｐｒｉｖａｓｋ（商標））、ジピリダモール、エプチフィバチド（Ｉｎｔｅｇｒｉｌｉｎ（商標））、フォンダパリヌクス、ヘパリン、ヒルジン、イドラパリナックス、レピルジン（Ｒｅｆｌｕｄａｎ（商標））、低分子量ヘパリン、メラガトラン、フェニンジオン、フェンプロクモン、チクロピジン、チロフィバン（Ａｇｇｒａｓｔａｔ（商標））、ワルファリン、キシメラガトラン、キシメラガトラン（Ｅｘａｎｔａ（商標）／Ｅｘａｒｔａ（商標））、またはそれらの任意の組み合わせから選択され得る。
【０１２９】
本発明の実施形態では、１つ以上のスタチンは、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シムバスタチン、またはそれらの任意の組み合わせから選択され得る。
【０１３０】
本発明の実施形態では、患者の凝固プロファイルは、Ｄダイマー、第ＩＩ因子、第Ｖ因子、第ＶＩＩＩ因子、第ＩＸ因子、第ＸＩ因子、第ＸＩＩ因子、Ｆ／フィブリン分解生成物、トロンビン抗トロンビンＩＩＩ複合体、フィブリノーゲン、プラスミノーゲン、プロトロンビン、およびフォンヴィレブランド因子うちの１つ以上の患者の血清レベルの測定によって評価され得る。
【０１３１】
本発明の実施形態では、患者の凝固プロファイルは、凝固能の機能的測定によって評価され得る。
【０１３２】
本発明の実施形態では、凝固能の機能的測定は、プロトロンビン時間（ＰＴ）、プロトロンビン比（ＰＲ）、国際標準比（ＩＮＲ）、またはそれらの任意の組み合わせから選択され得る。
【０１３３】
本発明の実施形態では、方法は、ＩＬ－６拮抗剤の投与前に患者の国際標準比（ＩＮＲ）を測定すること、および患者のＩＮＲが約０．９未満の場合、Ａｂ１等のＩＬ－６拮抗剤を患者に投与することを含み得る。
【０１３４】
本発明の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６拮抗剤の投与前に患者の国際標準比（ＩＮＲ）を測定すること、および患者のＩＮＲが約０．５未満の場合、等のＩＬ－６拮抗剤を患者に投与することを含み得る。本発明の実施形態では、患者のＩＮＲは、ＩＬ－６拮抗剤を患者に投与して４週間以内に、約０．９以上上昇し得る。

【０１３５】
本発明の実施形態では、方法は、ＩＬ－６拮抗剤の投与前に患者の血清Ｄダイマーレベルを測定すること、および患者の血清Ｄダイマーレベルが正常基準範囲を超える場合、Ａｂ１等のＩＬ－６拮抗剤を投与することを含み得る。
【０１３６】
本発明の実施形態では、患者の血清Ｄダイマーレベルは、ＩＬ－６拮抗剤を患者に投与して４週間以内に正常基準範囲の上限未満に低下し得る。
【０１３７】
本発明の実施形態では、方法は、患者の凝固プロファイルにおける長期改善をもたらし得る。
【０１３８】
本発明の実施形態では、患者の凝固プロファイルは、ＩＬ－６拮抗剤の投与の約２週間以内に、測定可能な程度に改善され得る。
【０１３９】
本発明の実施形態では、患者の凝固プロファイルは、ＩＬ－６拮抗剤を患者に投与した後約１２週間、測定可能な程度に改善されたままであり得る。
【０１４０】
本発明の実施形態では、患者の生存率は改善され得る。
【０１４１】
本発明の実施形態では、ＩＬ－６拮抗剤は、アンチセンス核酸であり得る。
【０１４２】
本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニストは、例えば、ＩＬ－６、ＩＬ－６受容体アルファ、ｇｐ１３０、ｐ３８ＭＡＰキナーゼ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、またはＳＹＫをコードする配列の少なくとも約１０ヌクレオチドを含む、アンチセンス核酸であり得る。
【０１４３】
本発明の実施形態では、アンチセンス核酸は、ＤＮＡ、ＲＮＡ、ペプチド核酸、ロックド核酸、モルフォリノ（ホスホロジアミダイトモルフォリノオリゴ）、グリセロール核酸、トレオース核酸、またはそれらの任意の組み合わせを含み得る。
【０１４４】
本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニストは、アクテムラ（商標）（トシリズマブ）、レミケード（登録商標）、ゼナパックス（商標）（ダクリズマブ）、またはそれらの任意の組み合わせを含み得る。
【０１４５】
本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニストは、少なくとも４０アミノ酸長であるフラグメントまたは全長ポリペプチド等の、ＩＬ－６のフラグメント、ＩＬ－６受容体アルファ、ｇｐ１３０、ｐ３８ＭＡＰキナーゼ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、ＳＹＫ、またはそれらの任意の組み合わせを含む配列を有するポリペプチドを含み得る。
【０１４６】
本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニストは、ＩＬ－６、ＩＬ－６受容体アルファ、ｇｐ１３０、ｐ３８ＭＡＰキナーゼ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、ＳＹＫ、またはそれらの任意の組み合わせを含み得る。
【０１４７】
本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニストは、半減期増加成分と結合され得る。
【０１４８】
本発明の実施形態では、方法は、抗ＩＬ－６抗体の投与前に患者の血清ＣＲＰレベルを測定すること、および患者の血清ＣＲＰレベルが少なくとも約５ｍｇ／Ｌである場合、抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体を投与することを含み得る。
【０１４９】
本発明の実施形態では、患者の血清ＣＲＰレベルは、ＩＬ－６アンタゴニストの投与の

１週以内に、約５ｍｇ／Ｌ未満に減少し得る。
【０１５０】
本発明の実施形態では、患者の血清ＣＲＰレベルは、ＩＬ－６アンタゴニストの投与の１週以内に、１ｍｇ／Ｌを下回って減少し得る。
【０１５１】
本発明の実施形態では、治療は、患者の血清ＣＲＰレベルの長期減少をもたらし得る。
【０１５２】
本発明の実施形態では、患者の血清ＣＲＰレベルは、ＩＬ－６アンタゴニスト投与の約１週以内に、１０ｍｇ／Ｌを下回って減少し得る。
【０１５３】
本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニスト投与の１４日後、患者の血清ＣＲＰレベルは、１０ｍｇ／Ｌを下回ったままであり得る。
【０１５４】
本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニスト投与の２１日後、患者の血清ＣＲＰレベルは、１０ｍｇ／Ｌを下回ったままであり得る。
【０１５５】
本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニスト投与の２８日後、患者の血清ＣＲＰレベルは、１０ｍｇ／Ｌを下回ったままであり得る。
【０１５６】
本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニスト投与の３５日後、患者の血清ＣＲＰレベルは、１０ｍｇ／Ｌを下回ったままであり得る。
【０１５７】
本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニスト投与の４２日後、患者の血清ＣＲＰレベルは、１０ｍｇ／Ｌを下回ったままであり得る。
【０１５８】
本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニスト投与の４９日後、患者の血清ＣＲＰレベルは、１０ｍｇ／Ｌを下回ったままであり得る。
【０１５９】
本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニスト投与の５６日後、患者の血清ＣＲＰレベルは、１０ｍｇ／Ｌを下回ったままであり得る。
【０１６０】
本発明の実施形態では、患者の生存率が改善される。
【０１６１】
本発明の実施形態では、方法は、ＩＬ－６アンタゴニストの投与前に患者の血清アルブミンレベルを測定すること、および患者の血清アルブミンレベルが約３５ｇ／Ｌ以下である場合に、Ａｂ１等のＩＬ－６アンタゴニストを投与することをさらに含み得る。
【０１６２】
本発明の実施形態では、患者の血清アルブミンレベルは、ＩＬ－６アンタゴニストの投与の約５週間以内に、約３５ｇ／Ｌ以上に増加され得る。
【０１６３】
本発明の実施形態では、治療は、患者の血清アルブミンレベルの長期増加をもたらし得る。
【０１６４】
本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニスト投与後の４２日間、患者の血清アルブミンレベルは、３５ｇ／Ｌを超えたままであり得る。
【０１６５】
本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニスト投与後の４９日間、患者の血清アルブミンレベルは、３５ｇ／Ｌを超えたままであり得る。
【０１６６】
本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニスト投与後の５６日間、患者の血清アルブ

ミンレベルは、３５ｇ／Ｌを超えたままであり得る。
【０１６７】
本発明の実施形態では、患者の血清アルブミンレベルは、前記ＩＬ－６アンタゴニスト投与の約５週間以内に約５ｇ／Ｌ増加され得る。
【０１６８】
本発明の実施形態では、患者は、関節リウマチ、癌、進行癌、肝疾患、腎疾患、炎症性腸疾患、セリアック病、外傷、熱傷、血清アルブミン低下に関連する他の疾病、またはそれらの任意の組み合わせと診断されている可能性がある。
【０１６９】
本発明の実施形態では、方法は、制限なしに、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シムバスタチン、またはそれらの任意の組み合わせを含む、１つ以上のスタチンの投与をさらに含み得る。
【０１７０】
本発明の別の実施形態は、Ａｂ１等のＩＬ－６拮抗剤および抗凝固剤を含む組成物に関する。本発明の実施形態では、１つ以上の抗凝固剤は、アブシキシマブ（ＲｅｏＰｒｏ（商標））、アセノクマロール、アンチトロンビンＩＩＩ、アルガトロバン、アスピリン、ビバリルジン（Ａｎｇｉｏｍａｘ（商標））、クロピドグレル、ダビガトラン、ダビガトランエテキシレート（Ｐｒａｄａｘａ（商標）／Ｐｒａｄａｘ（商標））、デシルジン（Ｒｅｖａｓｃ（商標）／Ｉｐｒｉｖａｓｋ（商標））、ジピリダモール、エプチフィバチド（Ｉｎｔｅｇｒｉｌｉｎ（商標））、フォンダパリヌクス、ヘパリン、ヒルジン、イドラパリナックス、レピルジン（Ｒｅｆｌｕｄａｎ（商標））、低分子量ヘパリン、メラガトラン、フェニンジオン、フェンプロクモン、チクロピジン、チロフィバン（Ａｇｇｒａｓｔａｔ（商標））、ワルファリン、キシメラガトラン、キシメラガトラン（Ｅｘａｎｔａ（商標）／Ｅｘａｒｔａ（商標））、またはそれらの任意の組み合わせから選択され得る。
【０１７１】
本発明の別の実施形態は、Ａｂ１等のＩＬ－６拮抗剤および化学療法剤を含む組成物に関する。本発明の実施形態では、化学療法剤は、ＶＥＧＦアンタゴニスト、ＥＧＦＲアンタゴニスト、白金、タキソール、イリノテカン、５－フルオロウラシル、ゲムシタビン、ロイコボリン、ステロイド、シクロホスファミド、メルファラン、ビンカアルカロイド（例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシンおよび酒石酸ビノレルビン）、マスチン、チロシンキナーゼ阻害剤、放射線治療、性ホルモンアンタゴニスト、選択的アンドロゲン受容体モジュレータ、選択的エストロゲン受容体モジュレータ、ＰＤＧＦアンタゴニスト、ＴＮＦアンタゴニスト、ＩＬ－１アンタゴニスト、インターロイキン（例えばＩＬ－１２またはＩＬ－２）、ＩＬ－１２Ｒアンタゴニスト、毒素結合モノクローナル抗体、腫瘍抗原特異的モノクローナル抗体、アービタックス（商標）、アバスチン（商標）、ペルツズマブ抗ＣＤ２０抗体、リツキサン（登録商標）、オクレリズマブ、オファツムマブ、ＤＸＬ６２５、ハーセプチン（登録商標）、またはそれらの任意の組み合わせから選択され得る。
【図面の簡単な説明】
【０１７２】
【図１】種々の特異エピトープが、抗体選択プロトコルによって調製される抗ＩＬ－６抗体の集合によって認識されたことを示す。エピトープ可変性は、抗体－ＩＬ－６結合競合研究（ＦｏｒｔｅＢｉｏ　Ｏｃｔｅｔ）によって確認された。
【０１７３】
【図２】ウサギ抗体可変軽鎖および可変重鎖配列と相同ヒト配列およびヒト化配列との間の可変軽鎖および可変重鎖配列の整列を示す。フレームワーク領域は、ＦＲ１～ＦＲ４として特定される。相補性決定領域は、ＣＤＲ１～ＣＤＲ３として特定される。アミノ酸残基は、示されるように番号を付けられる。最初のウサギ配列は、可変軽鎖および可変重鎖

配列に対して、それぞれ、ＲｂｔＶＬおよびＲｂｔＶＨと呼ばれる。フレームワーク１からフレームワーク３の最後までに及ぶ最も類似するヒト生殖細胞系列抗体配列の３が、ウサギ配列の下に整列される。ウサギ配列と最も類似すると見なされるヒト配列が、最初に示される。この例では、それらの最も類似の配列は、軽鎖ではＬ１２Ａ、および重鎖では３－６４－０４である。ヒトＣＤＲ３配列は示されない。最も近いヒトフレームワーク４配列が、ウサギフレームワーク４配列の下に整列される。縦線は、ウサギ残基が同位置において、ヒト残基のうちの１つ以上と同一である残基を示す。太字の残基は、その位置におけるヒト残基が同位置において、ウサギ残基と同一であることを示す。最後のヒト化配列は、可変軽鎖および可変重鎖配列に対して、それぞれ、ＶＬｈおよびＶＨｈと呼ばれる。下線を付した残基が、残基が、その位置においてウサギ残基と同一であるが、３つの整列ヒト配列中でのその位置においてヒト残基とは異なることを示す。

【０１７４】

【図３】例示的なＩＬ－６プロトコルについての、産生されたＩｇＧと抗原特異性との間の高い相関関係を示す。１１ウェルのうちの９ウェルは、抗原認識との特異的ＩｇＧ相関関係を示した。

【０１７５】

【図４】１００μｇ／ｋｇ用量のヒトＩＬ－６の皮下注射の１時間後、異なる投与量で静脈内投与された抗体Ａｂ１に対する、α－２－マクログロブリン（Ａ２Ｍ）用量反応曲線を提供する。

【０１７６】

【図５】対照群に対する抗体Ａｂ１進行群の生存データを提供する。

【０１７７】

【図６】対照群に対する抗体Ａｂ１退行群の付加的な生存データを提供する。

【０１７８】

【図７】３日に１回の１０ｍｇ／ｋｇの静脈内注入でのポリクローナルヒトＩｇＧ（２７０～３２０ｍｇの腫瘍の大きさ）対３日に１回の１０ｍｇ／ｋｇの静脈内注入での抗体Ａｂ１（２７０～３２０ｍｇの腫瘍の大きさ）についての、生存データを提供する。

【０１７９】

【図８】１０ｍｇ／ｋｇの静脈内注入でのポリクローナルヒトＩｇＧ（４００～５２７ｍｇの腫瘍の大きさ）対３日に１回の１０ｍｇ／ｋｇの静脈内注入での抗体Ａｂ１（４００～５２７ｍｇの腫瘍の大きさ）についての、生存データを提供する。

【０１８０】

【図９】カニクイザルにおける抗体Ａｂ１の薬物動態プロファイルを提供する。抗体Ａｂ１の血漿中濃度は、抗原検出ＥＬＩＳＡを通じて定量化された。このタンパク質は、他の全長ヒト化抗体と一致している、１２日～１７日間の半減期を示す。

【０１８１】

【図１０Ａ－Ｄ】それぞれ、抗体Ａｂ４、Ａｂ３、Ａｂ８、およびＡｂ２に対する、結合データを提供する。図１０Ｅは、Ａｂ１、Ａｂ６、およびＡｂ７に対する、結合データを提供する。

【０１８２】

【図１１】図１０（Ａ～Ｅ）の結合データを表形式で要約する。

【０１８３】

【図１２】実施例１４のペプチドマッピング実験で使用される１５アミノ酸ペプチドの配列を示す。

【０１８４】

【図１３】実施例１４で調製されるブロットの結果を示す。

【０１８５】

【図１４】実施例１４で調製されるブロットの結果を示す。

【０１８６】

【図１５Ａ】種々の種のＩＬ－６に対する、Ａｂ１の親和性および結合反応速度を示す。

【０１８７】
【図１５Ｂ】Ｔ１１６５細胞増殖アッセイにおける、Ａｂ１によるＩＬ－６の阻害を示す。
【０１８８】
【図１６】いくつかの用量群における、健常男性被験者へのＡｂ１の単回投与によって起こるＡｂ１の平均血漿濃度を示す。
【０１８９】
【図１７】図１６で示される用量群についての、血漿Ａｂ１濃度時間曲線（ＡＵＣ）下の平均面積を示す。
【０１９０】
【図１８】図１６で示される用量群に対する平均最大血漿Ａｂ１濃度（C_{max}）を示す。
【０１９１】
【図１９】図１６で示される用量群のＡｂ１薬物動態測定を要約する。
【０１９２】
【図２０】進行癌の患者へのＡｂ１の単回投与によって起こるＡｂ１の平均血漿濃度を示す。
【０１９３】
【図２１】他の抗ＩＬ－６抗体と比較して、Ａｂ１の前例のない排出半減期を示す。
【０１９４】
【図２２】進行癌の患者へのＡｂ１の投与後の増加ヘモグロビン濃度を示す。
【０１９５】
【図２３】進行癌の患者へのＡｂ１の投与後の平均血漿液濃度を示す。
【０１９６】
【図２４】進行癌の患者へのＡｂ１の投与後の平均好中球数を示す。
【０１９７】
【図２５】健常者における、血清ＣＲＰレベルの抑制を示す。
【０１９８】
【図２６Ａ－Ｂ】進行癌患者における、血清ＣＲＰレベルの抑制を示す。
【０１９９】
【図２７】マウス癌悪液質モデルにおける、Ａｂ１による体重減少の阻止を示す。
【０２００】
【図２８】癌悪液質モデルにおける、典型的なＡｂ１処置されたマウスおよび対照マウスの外見を示す。
【０２０１】
【図２９】Ａｂ１は、進行癌患者において、増量を推進することを示す。
【０２０２】
【図３０】Ａｂ１は、進行癌患者において、疲労を減少することを示す。
【０２０３】
【図３１】Ａｂ１は、進行癌患者において、握力を推進することを示す。
【０２０４】
【図３２】Ａｂ１は、マウスにおいて、急性期タンパク質（血清アミロイドＡ）を抑制することを示す。
【０２０５】
【図３３】Ａｂ１は、進行癌患者において、血漿アルブミン濃度を増加させることを示す。
【０２０６】
【図３４】ウサギ抗体軽鎖および可変重鎖配列と相同ヒト配列および最終ヒト化配列との間の整列を示す。フレームワーク領域は、ＦＲ１～ＦＲ４として特定されている。相補性決定領域は、ＣＤＲ１～ＣＤＲ３として特定される。

【図３５】ウサギ抗体軽鎖および可変重鎖配列と相同ヒト配列および最終ヒト化配列との間の整列を示す。フレームワーク領域は、ＦＲ１～ＦＲ４として特定されている。相補性決定領域は、ＣＤＲ１～ＣＤＲ３として特定される。

【０２０７】

【図３６】それぞれ、Ａｂ１の異なる型の可変軽鎖配列と可変重鎖配列との間の整列を示す。フレームワーク領域は、ＦＲ１～ＦＲ４として特定されている。相補性決定領域は、ＣＤＲ１～ＣＤＲ３として特定される。配列は、ＣＤＲ領域内の配列の違いが強調されれている。

【図３７】それぞれ、Ａｂ１の異なる型の可変軽鎖配列と可変重鎖配列との間の整列を示す。フレームワーク領域は、ＦＲ１～ＦＲ４として特定されている。相補性決定領域は、ＣＤＲ１～ＣＤＲ３として特定される。配列は、ＣＤＲ領域内の配列の違いが強調されれている。

【０２０８】

【図３８】Ａｂ１モノクローナル抗体の各投与濃度（プラセボ、８０ｍｇ、１６０ｍｇ、および３２０ｍｇ）に対する平均ＣＲＰ値を示す。

【０２０９】

【図３９】図３８に対応する各投与濃度群からのＣＲＰの中央値における変化を示す。

【０２１０】

【図４０】種々の癌を有する患者における、１２週間、８０、１６０、または３２０ｍｇで投薬した後の、血清ＣＲＰレベルの減少を示す。

【０２１１】

【図４１】関節リウマチの患者集団における、１２週間、８０、１６０、または３２０ｍｇで投薬した後の、血清ＣＲＰレベルの減少を示す。

【０２１２】

【図４２】Ａｂ１は、８０、１６０、または３２０ｍｇでの１２週間の投与後、平均ヘモグロビンを増加させることを示す。

【０２１３】

【図４３】図４２に示されるデータについての、基準ヘモグロビンからの平均変化を示す。

【０２１４】

【図４４】Ａｂ１は、１１ｇ／Ｌを下回った基準ヘモグロビンを有する患者において、１６０および３２０ｍｇでの１２週間の投与後、平均ヘモグロビンを増加させることを示す。

【０２１５】

【図４５】Ａｂ１は、８０、１６０、および３２０ｍｇでの１６週間の投与後、平均ヘモグロビンを増加させることを示す。

【０２１６】

【図４６】Ａｂ１は、８０、１６０、および３２０ｍｇでの１２週間の投与後、平均アルブミン濃度を増加させることを示す。

【０２１７】

【図４７】図４６に対応する各投与濃度群からの平均アルブミン濃度に対して、基準からの変化を示す。

【０２１８】

【図４８】Ａｂ１は、３５ｇ／Ｌを下回った基準アルブミンを有する患者において、１６０および３２０ｍｇでの１２週間の投与後、平均アルブミン濃度の持続的増加を提供することを示す。

【０２１９】

【図４９】１２週間にわたるＡｂ１モノクローナル抗体の各投与濃度群（プラセボ、８０ｍｇ、１６０ｍｇ、および３２０ｍｇ）からの平均体重変化データを示す。

【０２２０】

【図５０】図４９に対応する各投与濃度群からの体重平均変化率（％）を示す。
【０２２１】
【図５１】図４９に対応する投与濃度群についての平均除脂肪体重データの変化を示す。
【０２２２】
【図５２】８週間、８０、１６０、および３２０ｍｇで投与した後の、患者集団における、いくつかの投与濃度群についての平均Ｆａｃｉｔ－Ｆ　ＦＳサブスケールスコアの増加を示す。
【０２２３】
【図５３】図５２に対応する基準Ｆａｃｉｔ－Ｆ　ＦＳサブスケールスコアからの変化を示す。
【０２２４】
【図５４】Ａｂ１が、８０、１６０、および３２０ｍｇでの１６週間の投与後に、プラセボを超えてＤダイマーレベルを下げることを示す。
【０２２５】
【図５５】図５４に対応する各投与濃度群からの、Ｄダイマー濃度の基準からの変化率（％）を示す。
【０２２６】
【図５６】関節リウマチを有する患者の治療が、ＡＣＲ測定基準に基づき、プラセボを超える著しい改善をもたらしたことを示す。
【０２２７】
【図５７】８０、１６０、および３２０ｍｇでの１６週間の投与後に、プラセボを超えるＡＣＲ２０を達成する患者を示す。
【０２２８】
【図５８】８０、１６０、および３２０ｍｇでの１６週間の投与後に、プラセボを越えてＡＣＲ５０を達成する患者を示す。
【０２２９】
【図５９】８０、１６０、および３２０ｍｇでの１６週間の投与後、プラセボを越えてＡＣＲ７０を達成する患者を示す。
【０２３０】
【図６０】プラセボ、８０、１６０、および３２０ｍｇ投与濃度群に対する、ＡＣＲ測定基準の成分についての基準からの変化を示す。
【０２３１】
【図６１】プラセボ、８０、１６０、および３２０ｍｇ投与濃度群に対する、ＨＡＱ－ＤＩスコアにおける変化を示す。
【０２３２】
【図６２】プラセボ、８０、１６０、および３２０ｍｇ投与濃度群に対する、ＤＡＳ２８スコアにおける変化を示す。
【０２３３】
【図６３】プラセボ、８０、１６０、および３２０ｍｇ投与濃度群に対する、ＥＵＬＡＲの良好または中程度の反応を達成する患者の割合（％）の変化を示す。
【発明を実施するための形態】
【０２３４】
定義
【０２３５】
記載される特定の方法論、プロトコル、細胞株、動物種または属、および試薬は、それら自体異なり得るため、本発明がそれらに限定されないことを理解されたい。本明細書で使用される用語は、特定の実施形態を記述する目的のものであるに過ぎず、本発明の範囲を限定することを目的とせず、本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲によってのみ限定されることもまた理解されたい。
【０２３６】

「変異体」（Ａｂ１を含む抗体に適用される場合）という用語は、単鎖抗体、二量体、多量体、配列変異体、領域置換変異体等を含む。単鎖抗体は、ＳＭＩＰ、サメ抗体、ナノボディ（例えば、ラクダ科抗体）等である。配列変異体は、例えば、９９％、９５％、９０％、８５％、８０％、７０％、６０％等の同一性（または類似性）の割合によって、または許容される保存的または非保存的置換の数によって特定することができる。領域置換変異体は、タンパク質の一領域の関連するタンパク質の同様の領域による置換を含む。同様の領域は、配列、構造（実際の、または予測された）、もしくは機能の類似性によって特定され得る。例えば、領域置換変異体は、１つ以上のＣＤＲおよび／またはフレームワーク領域の置換を含む。

【０２３７】

本明細書で使用される単数形「ａ」、「ａｎ」、および「ｔｈｅ」は、文脈が別様に明確に示さない限り、複数指示対象を含む。したがって、例えば、「１つの細胞（ａ ｃｅｌｌ）」への言及は、複数のそのような細胞を含み、「そのタンパク質（ｔｈｅ ｐｒｏｔｅｉｎ）」への言及は、１つ以上のタンパク質および当業者等に知られているその均等物を含む。本明細書で使用される全ての技術的および科学用語は、別途明示しない限り、本発明が属する技術分野に精通するものに理解されものと同じ意味を有する。

【０２３８】

インターロイキン－６（ＩＬ－６）：本明細書で使用される、インターロイキン６（ＩＬ－６）は、ＧｅｎＢａｎｋタンパク質受入番号ＮＰ＿０００５９１：ＭＮＳＦＳＴＳＡＦＧＰＶＡＦＳＬＧＬＬＬＶＬＰＡＡＦＰＡＰＶＰＰＧＥＤＳＫＤＶＡＡＰＨＲＱＰＬＴＳＳＥＲＩＤＫＱＩＲＹＩＬＤＧＩＳＡＬＲＫＥＴＣＮＫＳＮＭＣＥＳＳＫＥＡＬＡＥＮＮＬＮＬＰＫＭＡＥＫＤＧＣＦＱＳＧＦＮＥＥＴＣＬＶＫＩＩＴＧＬＬＥＦＥＶＹＬＥＹＬＱＮＲＦＥＳＳＥＥＱＡＲＡＶＱＭＳＴＫＶＬＩＱＦＬＱＫＫＡＫＮＬＤＡＩＴＴＰＤＰＴＴＮＡＳＬＬＴＫＬＱＡＱＮＱＷＬＱＤＭＴＴＨＬＩＬＲＳＦＫＥＦＬＱＳＳＬＲＡＬＲＱＭ（配列番号１）として有用な以下の２１２アミノ酸配列のみならず、このＩＬ－６アミノ酸配列の任意のプレプロ、プロ、および成熟形態、ならびにこの配列の対立遺伝子多型を含む突然変異体および変異体も包含する。

【０２３９】

ＩＬ－６アンタゴニスト：本明細書で使用される、「ＩＬ－６アンタゴニスト」という用語およびその文法上の変形は、ＩＬ－６シグナル伝達を阻止する、阻害する、または減少させる任意の組成物を含む。概して、そのようなアンタゴニストは、ＩＬ－６、ＩＬ－６受容体アルファ、ｇｐ１３０、またはＩＬ－６シグナル変換に関わる分子のレベルまたは活性を減少させ得、または前述のものの間の複合体のレベルまたは活性を減少させ得る（例えば、ＩＬ－６／ＩＬ－６受容体複合体の活性を減少させる）。アンタゴニストは、ＤＮＡ、ＲＮＡ、またはペプチド核酸、ロックド核酸、モルフォリノ（ホスホロジアミダイトモルフォリノオリゴ）、グリセロール核酸、またはトレオース核酸等の核酸アナログを含むアンチセンス核酸を含む。Ｈｅａｓｍａｎ，Ｄｅｖ Ｂｉｏｌ．２００２ Ｍａｒ １５；２４３（２）：２０９－１４、Ｈａｎｎｏｎ ａｎｄ Ｒｏｓｓｉ，Ｎａｔｕｒｅ．２００４ Ｓｅｐ １６；４３１（７００６）：３７１－８、Ｐａｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２００２ Ｍａｙ；２０（５）：５０５－８、Ｚｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ａｍ Ｃｈｅｍ Ｓｏｃ．２００５ Ｍａｒ ３０；１２７（１２）：４１７４－５、Ｗａｈｌｅｓｔｅｄｔ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ Ｕ Ｓ Ａ．２０００ Ｍａｙ ９；９７（１０）：５６３３－８、Ｈａｎｖｅｙ ｅｔ ａｌ．，１９９２ Ｎｏｖ ２７；２５８（５０８７）：１４８１－５、Ｂｒａａｓｃｈ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ．２００２ Ａｐｒ ９；４１（１４）：４５０３－１０、Ｓｃｈｏｎｉｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ．２０００ Ｎｏｖ １７；２９０（５４９５）：１３４７－５１を参照されたい。加えて、ＩＬ－６アンタゴニストは、米国特許第６，５９９，８７５；６，１７２，０４２；６，８３８，４３３；６，８４１，５３３；５，２１０，０７５他のいずれかに示されるもの等のＩＬ－６シグナル伝達を阻止するペプチドを特に含む。また、本発明に記載のＩ

Ｌ－６アンタゴニストは、米国２００７００１０５２９他に報告されるもの等のｐ３８ＭＡＰキナーゼ阻害剤を、サイトカイン産生、特にＩＬ－６産生におけるこのキナーゼの役割を考慮すると、含み得る。さらに、本発明に記載のＩＬ－６アンタゴニストは、米国２００５００９０４５３で報告されるグリコアルカロイド化合物、ならびにそこで報告されるＩＬ－６アンタゴニストスクリーニングアッセイを使用して単離可能な他のＩＬ－６アンタゴニスト化合物を含む。他のＩＬ－６アンタゴニストは、抗ＩＬ－６抗体、抗ＩＬ－６受容体アルファ抗体、抗ｇｐ１３０抗体、および本明細書で開示される抗ＩＬ－６抗体、アクテムラ（商標）（トシリズマブ）、レミケード（登録商標）、ゼナパックス（商標）（ダクリズマブ）、またはそれらの任意の組み合わせを含む（がそれらに限定されない）抗ｐ３８ＭＡＰキナーゼ抗体等の抗体、またはそれらの任意の組み合わせを含む。他のＩＬ－６アンタゴニストは、未変性、突然変異体、または変異体配列であり得、任意で他の成分（半減期増加成分等、例えばＦｃドメイン）と結合され得る、ＩＬ－６、ＩＬ－６受容体アルファ、およびｇｐ１３０等のＩＬ－６シグナル伝達に関わる分子の部分またはフラグメントを含む。例えば、ＩＬ－６アンタゴニストは、可溶性ＩＬ－６受容体またはフラグメント、可溶性ＩＬ－６受容体：Ｆｃ融合タンパク質、ＩＬ－６の小分子阻害剤、抗ＩＬ－６受容体抗体または抗体フラグメント、アンチセンス核酸他であり得る。他のＩＬ－６アンタゴニストは、Ｃ３２６等のａｖｅｍｉｒ（Ｓｉｌｖｅｒｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２００５ Ｄｅｃ；２３（１２）：１５５６－６１）、および合成レチノイドＡＭ８０（タミバロテン）等の小分子（Ｔａｋｅｄａ ｅｔ ａｌ．，Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ Ｔｈｒｏｍｂ Ｖａｓｃ Ｂｉｏｌ．２００６ Ｍａｙ；２６（５）：１１７７－８３）を含む。そのようなＩＬ－６アンタゴニストは、前述のポリペプチドまたはアンチセンス配列のいずれかをコードまたは発現させる核酸で対象と接触することを含む、当技術分野で知られている任意の手段によって投与され得る。

【０２４０】

血栓症：本明細書で使用される、血栓症は、血管内の血栓（血餅）を指す。この用語は、制限なしに、深部静脈血栓症、門脈血栓症、頸静脈血栓症、腎静脈血栓症、脳卒中、心筋梗塞、バッドキアリ症候群、パジェットシュレッター症候群、および脳静脈洞血栓症を含む動脈および静脈血栓症を包含する。血栓症に関連する疾病および状態は、制限なしに、急性静脈血栓症、肺塞栓症、妊娠中の血栓症、出血性皮膚壊死、急性または慢性播種性血管内凝固症候群（ＤＩＣ）、手術による血栓形成、長期床上安静、長期不動化、静脈血栓症、劇症髄膜炎菌血症、急性血栓性脳卒中、急性冠動脈閉塞、急性末梢動脈閉塞、広範囲肺塞栓症、腋窩静脈血栓症、広範囲腸骨大腿骨静脈血栓症、閉塞動脈カニューレ、閉塞静脈カニューレ、心筋症、肝静脈閉塞症、低血圧症、心拍出量の低下、血管抵抗の低下、肺高血圧症、肺コンプライアンスの低下、白血球減少症、および血小板減少症を含む。

【０２４１】

Ｄダイマー：本明細書で使用される、Ｄダイマーは、酵素プラスミンによる血餅の分解中に産生されるフィブリン分解生成物を指す。Ｄダイマーに対して特に反応を示す単クローン抗体、例えば、ＤＤ－３Ｂ６／２２は、容易に入手可能である（Ｅｌｍｓ ｅｔ ａｌ．，１９８６，Ａｍ Ｊ Ｃｌｉｎ Ｐａｔｈｏｌ．８５：３６０－４）。Ｄダイマーレベルの臨床的測定は、例えば、赤血球凝集試験、ＥＬＩＳＡ等を使用して、日常的に実行される（Ｄｅｍｐｆｌｅ，Ｓｅｍｉｎ Ｖａｓｃ Ｍｅｄ，２００５ Ｎｏｖ；５（４）：３１５－２０で概説された）。Ｄダイマーの測定値は、測定方法および試験研究室によって異なり得るが、それにもかかわらず、正常な「基準範囲」は、例えば、健常な個人から測定値を得るすることによって、いずれの特定の方法および試験研究室のためにも容易に確立され得る。したがって、Ｄダイマーレベルの上昇は、特定の方法および試験研究室に対する基準範囲を超えているＤダイマーレベルを指すことが、当業者によって理解される。

【０２４２】

凝固プロファイル：本明細書で使用される、凝固プロファイルは、概して、凝固系の機能を指す。凝固の組織因子（外因性）および接触活性化（内因性）経路は、双方ともに、

凝固プロファイルの要素である。正常な凝固プロファイルは、普通の健常者における凝固機能、すなわち、出血を制御する能力と過剰な凝固への傾向（血栓傾向）との間のバランスを維持することを指す。異常な凝固プロファイルは、凝固傾向の減少または増加であり得る。１つの特に異常な凝固プロファイルは凝固亢進であり、過剰な血栓形成の著しく増加した危険性を指し、血栓症の高い危険性をもたらす。凝固プロファイルは、活性化部分トロンボプラスチン時間（ａＰＴＴ）試験、プロトロンビン時間（ＰＴ）試験（１２から１５秒の典型的な基準範囲）、プロトロンビン比（ＰＲ）および国際標準比（ＩＮＲ）（０．８から１．２の典型的な基準範囲）等のＰＴ試験から得られる測定値、フィブリノーゲン試験（例えば、Ｃｌａｕｓｓ法（Ｃｌａｕｓｓ Ａ、「Ｒａｐｉｄ Ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｃｏａｇｕｌａｔｉｏｎ Ｍｅｔｈｏｄ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｄｅｔｅｒｍｉｎａｔｉｏｎ ｏｆ Ｆｉｂｒｉｎｏｇｅｎ ［Ｇｅｒｍａｎ］」、Ａｃｔａ Ｈａｅｍａｔｏｌ，１９５７，１７：２３７－４６）またはＥｌｌｉｓ法（Ｅｌｌｉｓ ＢＣおよびＳｔｒａｎｓｋｙ Ａ、「Ａ Ｑｕｉｃｋ ａｎｄ Ａｃｃｕｒａｔｅ Ｍｅｔｈｏｄ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｄｅｔｅｒｍｉｎａｔｉｏｎ ｏｆ Ｆｉｂｒｉｎｏｇｅｎ ｉｎ Ｐｌａｓｍａ」、Ｊ Ｌａｂ Ｃｌｉｎ Ｍｅｄ，１９６１，５８：４７７－８８）、活性タンパク質Ｃ耐性、タンパク質Ｃ、タンパク質Ｓ、および抗トロンビンのためのアッセイ、抗リン脂質抗体（ループス性抗凝固因子および抗カルジオリピン抗体）のためのアッセイ、上昇したホモシステイン、プラスミノーゲンのためのアッセイ、異常フィブリノーゲン血症、ヘパリン副因子ＩＩ、または血小板過凝集性等の、当技術分野で知られている種々の試験およびアッセイによって評価され得る。凝固プロファイルを評価するために有用な他のアッセイは、Ｄダイマー、第ＩＩ因子、第Ｖ因子、第ＶＩＩＩ因子、第ＩＸ因子、第ＸＩ因子、第ＸＩＩ因子、Ｆ／フィブリン分解生成物、トロンビン抗トロンビンＩＩＩ複合体、血小板増加症、フィブリノーゲン、プラスミノーゲン、プロトロンビン、およびフォンヴィレブランド因子の血清レベル等の凝固因子および／または凝固の指標の測定を含む。「凝固プロファイルの悪化」は、凝固の指標、例えば、前述のアッセイのいずれかにおける測定可能な変化を指し、測定された値が異常になる、または以前よりもさらに大きく正常な範囲逸脱するように、正常な凝固傾向の悪化を反映する。「凝固プロファイルの改善」は、凝固の指標、例えば、前述のアッセイのいずれかにおける測定可能な変化を指し、正常な凝固傾向の部分的または完全な回復を反映し、すなわち、抗ＩＬ－６抗体の投与等の治療的介入後、測定された値が正常な範囲にある、または治療的介入前よりも正常な範囲に近いことである。

【０２４３】

疾病または状態：本明細書で使用される、「疾病または状態」は、患者が、特にＩＬ－６の上昇に関連する疾病または状態を有すると診断または疑われた疾病または状態を指す。疾病または状態は、それに対して制限なしに、薬物または治療（放射線治療等）の副作用、ならびにＩＬ－６の上昇を含む症状によって特徴付けられる特発性状態を含む。

【０２４４】

悪液質：本明細書で使用される、消耗性疾患としても知られている悪液質は、慢性炎症反応の状況における、進行性虚弱、虚弱、略健康障害、栄養失調症、体重の減少、筋肉量の減少、または骨格筋の加速減少によって特徴付けられる、いずれの疾病をも指す（Ｋｏｔｌｅｒ，Ａｎｎ Ｉｎｔｅｒｎ Ｍｅｄ．２０００ Ｏｃｔ １７；１３３（８）：６２２－３４で概説される）。悪液質が頻繁に観察される疾病および状態は、癌、関節リウマチ、エイズ、心臓病、脱水症、栄養失調症、鉛曝露、マラリア、呼吸器疾患、老齢、状腺機能低下症、結核、下垂体機能低下症、神経虚弱症、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、腎疾患、脾性疾患、強直性脊椎炎、成長障害（成長停滞）および他の疾病、特に慢性病を含む。悪液質はまた、特発性（不確かな原因から起こる）であり得る。患者における重量評価は、増殖または液体貯留、例えば、腫瘍重量、血管外液体貯留等を除外すると考えられている。悪液質は、患者の全体重（増殖または液体貯留を除いて）、全除脂肪（無脂肪）体重、腕および脚の除脂肪体重（四肢の除脂肪体重、例えば、二重エネルギーＸ線吸収法または生体電気インピーダンス分光法を使用して測定される）、および／または

除脂肪ボディマス指数（患者の除脂肪体重を身長の二乗除す）の測定によって評価され得る。Ｋｏｔｌｅｒ，Ａｎｎ Ｉｎｔｅｒｎ Ｍｅｄ．２０００ Ｏｃｔ １７；１３３（８）：６２２－３４、Ｍａｒｃｏｒａ ｅｔ ａｌ．，Ｒｈｅｕｍａｔｏｌｏｇｙ（Ｏｘｆｏｒｄ）．２００６ Ｎｏｖ；４５（１１）：１３８５－８を参照されたい。

【０２４５】

虚弱：本明細書で使用される、虚弱は、典型的には筋力および／または耐久力の減少として現れる肉体的疲労を指す。虚弱は、中枢性（体の筋肉の大部分または全てに影響を及ぼす）または末梢性（一部の筋肉に影響を及ぼす）であり得る。虚弱は、患者の筋肉が最高および／または持続力出力のいくらかの測定における減少を有する「真の虚弱」、および患者が客観的に測定される体力はほぼ同じままであり、患者によって客観的に測定または自己報告され得るが、作業実行のためにより大きな労力が必要とされると認知する「認知された虚弱」を含む。例えば、虚弱は、握力試験（筋肉を評価するために、医学的に認識された試験）を使用することによって、典型的には、ハンドグリップ動力計を採用することによって、客観的に測定され得る。

【０２４６】

疲労：本明細書で使用される、疲労は、精神的疲労（肉体的疲労については「虚弱」を参照）を指す。疲労は、眠気（傾眠）および／または低下した注意力を含む。疲労は、ＦＡＣＩＴ－Ｆ（慢性病治療－疲労の機能的評価）試験等の、当技術分野で知られている種々の試験を使用して測定され得る。例えば、Ｃｅｌｌａ，Ｄ．，Ｌａｉ，Ｊ．Ｓ．，Ｃｈａｎｇ，Ｃ．Ｈ．，Ｐｅｔｅｒｍａｎ，Ａ．，＆Ｓｌａｖｉｎ，Ｍ．（２００２）．Ｆａｔｉｇｕｅ ｉｎ ｃａｎｃｅｒ ｐａｔｉｅｎｔｓ ｃｏｍｐａｒｅｄ ｗｉｔｈ ｆａｔｉｇｕｅ ｉｎ ｔｈｅ ｇｅｎｅｒａｌ ｐｏｐｕｌａｔｉｏｎ．Ｃａｎｃｅｒ，９４（２），５２８－５３８、Ｃｅｌｌａ，Ｄ．，Ｅｔｏｎ，Ｄ．Ｔ．，Ｌａｉ，Ｆ Ｊ－Ｓ．，Ｐｅｔｅｒｍａｎ，Ａ．Ｈ ＆ Ｍｅｒｋｅｌ，Ｄ．Ｅ（２００２）．Ｃｏｍｂｉｎｉｎｇ ａｎｃｈｏｒ ａｎｄ ｄｉｓｔｒｉｂｕｔｉｏｎ ｂａｓｅｄ ｍｅｔｈｏｄｓ ｔｏ ｄｅｒｉｖｅ ｍｉｎｉｍａｌ ｃｌｉｎｉｃａｌｌｙ ｉｍｐｏｒｔａｎｔ ｄｉｆｆｅｒｅｎｃｅｓ ｏｎ ｔｈｅ Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ ａｎｅｍｉａ ａｎｄ ｆａｔｉｇｕｅ ｓｃａｌｅｓ．Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐａｉｎ＆Ｓｙｍｐｔｏｍ Ｍａｎａｇｅｍｅｎｔ，２４（６）５４７－５６１を参照されたい。

【０２４７】

発熱：本明細書で使用される、「発熱」は、少なくとも摂氏１から２度高い体温設定点を指す。発熱はしばしば、冷覚、震え、個人の体が増加設定点に達することによって増加する心拍数および呼吸数として示される低体温の主観的感覚に関連する。医学分野でよく理解されるように、正常な体温は、典型的には、活動レベルおよび時刻によって変化し、最高体温は午後および夕方に観察され、最低体温は睡眠周期の後期中に観察されて、体温測定は、口呼吸、食物または飲料の消費、喫煙、または周辺温度（測定の種類による）等の外的要因によって影響され得る。さらに、個人の正常な体温設定点は、最高で摂氏約０．５度まで変化し得、したがって、医療専門家は、発熱があるかを診断するために、これらの要因を考慮して個人の体温を解釈し得る。一般的に言えば、発熱は、典型的には、摂氏３８．０度を超える中核体温、摂氏３７．５度を超える口腔体温、または摂氏３７．２度を超える腋窩温によって診断される。

【０２４８】

改善される：本明細書で使用される、「改善される」、「改善」、および他の文法的変形は、治療からもたらされるいずれの有益な変化を含む。有益な変化は、患者の状態が、治療が存在しなかった時よりも良好である、いずれかの状態である。「改善される」は、好ましくない状態の予防、状態が悪化する速度の減速、好ましくない状態の進行の遅延、および本質的に正常な状態への回復を含む。例えば、悪液質の改善は、全体重（例えば、腫瘍重量、血管外液体貯留等の、悪液質の評価中に通常は除外される体重を除外する）、除脂肪体重、および／または四肢の除脂肪体重等の、患者の体重におけるいずれの増加、

ならびに体重の減少速度におけるいずれの遅延または減速、または患者が診断された疾病または状態に関連する体重の減少の予防または減速を含む。別の例では、虚弱の改善は、患者の体力におけるいずれの増加、ならびに体力の減少速度におけるいずれの遅延または減速、または患者が診断された疾病または状態に関連する体力の減少の予防または減速を含む。別の例では、疲労の改善は、患者の疲労におけるいずれの減少、ならびに疲労の増加速度におけるいずれの遅延または減速、または患者が診断された疾病または状態に関連する疲労の増加の予防または減速を含む。別の実施例では、発熱の改善は、患者の発熱におけるいずれの減少、ならびに発熱の増加速度におけるいずれの遅延または減速、または患者が診断された疾病または状態に関連する発熱の増加の予防または減速を含む。

【０２４９】

Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）：本明細書で使用される、Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）は、ＧｅｎＢａｎｋタンパク質受入番号ＮＰ＿０００５５８として利用可能な以下の２２４アミノ酸配列：

ＭＥＫＬＬＣＦＬＶＬＴＳＬＳＨＡＦＧＱＴＤＭＳＲＫＡＦＶＦＰＫＥＳＤＴＳＹＶＳＬ
ＫＡＰＬＴＫＰＬＫＡＦＴＶＣＬＨＦＹＴＥＬＳＳＴＲＧＹＳＩＦＳＹＡＴＫＲＱＤＮＥ
ＩＬＩＦＷＳＫＤＩＧＹＳＦＴＶＧＧＳＥＩＬＦＥＶＰＥＶＴＶＡＰＶＨＩＣＴＳＷＥＳ
ＡＳＧＩＶＥＦＷＶＤＧＫＰＲＶＲＫＳＬＫＫＧＹＴＶＧＡＥＡＳＩＩＬＧＱＥＱＤＳＦ
ＧＧＮＦＥＧＳＱＳＬＶＧＤＩＧＮＶＮＭＷＤＦＶＬＳＰＤＥＩＮＴＩＹＬＧＧＰＦＳＰ
ＮＶＬＮＷＲＡＬＫＹＥＶＱＧＥＶＦＴＫＰＱＬＷＰ（配列番号７２６）のみならず、このＣＲＰアミノ酸配列の任意のプレプロ、プロ、および成熟形態、ならびにこの配列の対立遺伝子多型を含む突然変異体および変異体も含む。例えば、血清、肝臓、腫瘍、または体の他の部分のＣＲＰレベルは、例えば、ＥＬＩＳＡ、抗体試験条片、免疫比濁法、急速免疫拡散法、視覚的凝集、ウエスタンブロット、ノーザンブロット等の、所定の方法および市販の試薬を使用することによって、容易に測定することができる。前述のように、上記のＣＲＰレベルは、加えて、本発明に記載の血栓症を有する、または血栓症を発症する危険性のある患者で測定され得る。

【０２５０】

インターロイキン６受容体（ＩＬ－６Ｒ）（ＩＬ－６受容体アルファ（ＩＬ－６ＲＡ）とも呼ばれる）：本明細書で使用される、「インターロイキン６受容体」（「ＩＬ－６Ｒ」、また「ＩＬ－６受容体アルファ」または「ＩＬ－６ＲＡ」）は、Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔタンパク質受入番号Ｐ０８８８７として利用可能な以下の４６８アミノ酸配列：ＭＬＡ
ＶＧＣＡＬＬＡＡＬＬＡＡＰＧＡＡＬＡＰＲＲＣＰＡＱＥＶＡＲＧＶＬＴＳＬＰＧＤＳＶ
ＴＬＴＣＰＧＶＥＰＥＤＮＡＴＶＨＷＶＬＲＫＰＡＡＧＳＨＰＳＲＷＡＧＭＧＲＲＬＬＬ
ＲＳＶＱＬＨＤＳＧＮＹＳＣＹＲＡＧＲＰＡＧＴＶＨＬＬＶＤＶＰＰＥＥＰＱＬＳＣＦＲ
ＫＳＰＬＳＮＶＶＣＥＷＧＰＲＳＴＰＳＬＴＴＫＡＶＬＬＶＲＫＦＱＮＳＰＡＥＤＦＱＥ
ＰＣＱＹＳＱＥＳＱＫＦＳＣＱＬＡＶＰＥＧＤＳＳＦＹＩＶＳＭＣＶＡＳＳＶＧＳＫＦＳ
ＫＴＱＴＦＱＧＣＧＩＬＱＰＤＰＰＡＮＩＴＶＴＡＶＡＲＮＰＲＷＬＳＶＴＷＱＤＰＨＳ
ＷＮＳＳＦＹＲＬＲＦＥＬＲＹＲＡＥＲＳＫＴＦＴＴＷＭＶＫＤＬＱＨＨＣＶＩＨＤＡＷ
ＳＧＬＲＨＶＶＱＬＲＡＱＥＥＦＧＱＧＥＷＳＥＷＳＰＥＡＭＧＴＰＷＴＥＳＲＳＰＰＡ
ＥＮＥＶＳＴＰＭＱＡＬＴＴＮＫＤＤＤＮＩＬＦＲＤＳＡＮＡＴＳＬＰＶＱＤＳＳＳＶＰ
ＬＰＴＦＬＶＡＧＧＳＬＡＦＧＴＬＬＣＩＡＩＶＬＲＦＫＫＴＷＫＬＲＡＬＫＥＧＫＴＳ
ＭＨＰＰＹＳＬＧＱＬＶＰＥＲＰＲＰＴＰＶＬＶＰＬＩＳＰＰＶＳＰＳＳＬＧＳＤＮＴＳ
ＳＨＮＲＰＤＡＲＤＰＲＳＰＹＤＩＳＮＴＤＹＦＦＰＲ（配列番号７２７）のみならず、このアミノ酸配列の任意のプレプロ、プロ、および成熟形態、ならびにこの配列の対立遺伝子多型を含む突然変異体および変異体も含む。

【０２５１】

ｇｐ１３０：本明細書で使用される、ｇｐ１３０（インターロイキン６受容体ベータサブユニットとも呼ばれる）は、Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔタンパク質受入番号Ｐ４０１８９として利用可能な以下の９１８前駆体アミノ酸配列：ＭＬＴＬＱＴＷＶＶＱＡＬＦＩＦＬＴ
ＴＥＳＴＧＥＬＬＤＰＣＧＹＩＳＰＥＳＰＶＶＱＬＨＳＮＦＴＡＶＣＶＬＫＥＫＣＭＤＹ

ＦＨＶＮＡＮＹＩＶＷＫＴＮＨＦＴＩＰＫＥＱＹＴＩＩＮＲＴＡＳＳＶＴＦＴＤＩＡＳＬ
ＮＩＱＬＴＣＮＩＬＴＦＧＱＬＥＱＮＶＹＧＩＴＩＩＳＧＬＰＰＥＫＰＫＮＬＳＣＩＶＮ
ＥＧＫＫＭＲＣＥＷＤＧＧＲＥＴＨＬＥＴＮＦＴＬＫＳＥＷＡＴＨＫＦＡＤＣＫＡＫＲＤ
ＴＰＴＳＣＴＶＤＹＳＴＶＹＦＶＮＩＥＶＷＶＥＡＥＮＡＬＧＫＶＴＳＤＨＩＮＦＤＰＶ
ＹＫＶＫＰＮＰＰＨＮＬＳＶＩＮＳＥＥＬＳＳＩＬＫＬＴＷＴＮＰＳＩＫＳＶＩＩＬＫＹ
ＮＩＱＹＲＴＫＤＡＳＴＷＳＱＩＰＰＥＤＴＡＳＴＲＳＳＦＴＶＱＤＬＫＰＦＴＥＹＶＦ
ＲＩＲＣＭＫＥＤＧＫＧＹＷＳＤＷＳＥＥＡＳＧＩＴＹＥＤＲＰＳＫＡＰＳＦＷＹＫＩＤ
ＰＳＨＴＱＧＹＲＴＶＱＬＶＷＫＴＬＰＰＦＥＡＮＧＫＩＬＤＹＥＶＴＬＴＲＷＫＳＨＬ
ＱＮＹＴＶＮＡＴＫＬＴＶＮＬＴＮＤＲＹＬＡＴＬＴＶＲＮＬＶＧＫＳＤＡＡＶＬＴＩＰ
ＡＣＤＦＱＡＴＨＰＶＭＤＬＫＡＦＰＫＤＮＭＬＷＶＥＷＴＴＰＲＥＳＶＫＫＹＩＬＥＷ
ＣＶＬＳＤＫＡＰＣＩＴＤＷＱＱＥＤＧＴＶＨＲＴＹＬＲＧＮＬＡＥＳＫＣＹＬＩＴＶＴ
ＰＶＹＡＤＧＰＧＳＰＥＳＩＫＡＹＬＫＱＡＰＰＳＫＧＰＴＶＲＴＫＫＶＧＫＮＥＡＶＬ
ＥＷＤＱＬＰＶＤＶＱＮＧＦＩＲＮＹＴＩＦＹＲＴＩＩＧＮＥＴＡＶＮＶＤＳＳＨＴＥＹ
ＴＬＳＳＬＴＳＤＴＬＹＭＶＲＭＡＡＹＴＤＥＧＧＫＤＧＰＥＦＴＦＴＴＰＫＦＡＱＧＥ
ＩＥＡＩＶＶＰＶＣＬＡＦＬＬＴＴＬＬＧＶＬＦＣＦＮＫＲＤＬＩＫＫＨＩＷＰＮＶＰＤ
ＰＳＫＳＨＩＡＱＷＳＰＨＴＰＰＲＨＮＦＮＳＫＤＱＭＹＳＤＧＮＦＴＤＶＳＶＶＥＩＥ
ＡＮＤＫＫＰＦＰＥＤＬＫＳＬＤＬＦＫＫＥＫＩＮＴＥＧＨＳＳＧＩＧＧＳＳＣＭＳＳＳ
ＲＰＳＩＳＳＳＤＥＮＥＳＳＱＮＴＳＳＴＶＱＹＳＴＶＶＨＳＧＹＲＨＱＶＰＳＶＱＶＦ
ＳＲＳＥＳＴＱＰＬＬＤＳＥＥＲＰＥＤＬＱＬＶＤＨＶＤＧＧＤＧＩＬＰＲＱＱＹＦＫＱ
ＮＣＳＱＨＥＳＳＰＤＩＳＨＦＥＲＳＫＱＶＳＳＶＮＥＥＤＦＶＲＬＫＱＱＩＳＤＨＩＳ
ＱＳＣＧＳＧＱＭＫＭＦＱＥＶＳＡＡＤＡＦＧＰＧＴＥＧＱＶＥＲＦＥＴＶＧＭＥＡＡＴ
ＤＥＧＭＰＫＳＹＬＰＱＴＶＲＱＧＧＹＭＰＱ（配列番号７２８）のみならず、示される配列のアミノ酸２３から９１８によってコードされる成熟形態等の、このアミノ酸配列の任意のプレプロ、プロ、および成熟形態、ならびにこの配列の対立遺伝子多型を含む突然変異体および変異体も含む。

【０２５２】

グラスゴー予後スコア（Ｇｌａｓｇｏｗ　Ｐｒｏｇｎｏｓｔｉｃ　Ｓｃｏｒｅ、ＧＰＳ）：本明細書で使用される、グラスゴー予後スコア（Ｇｌａｓｇｏｗ　Ｐｒｏｇｎｏｓｔｉｃ　Ｓｃｏｒｅ、ＧＰＳ）は、３５ｍｇ／Ｌ未満の血清アルブミンレベルで１点、および１０ｍｇ／Ｌ以上のＣＲＰレベルで１点与える、炎症に基づく予後スコアを指す。したがって、０のＧＰＳは、正常なアルブミンおよびＣＲＰを示し、１のＧＰＳは、減少アルブミンまたは高ＣＲＰを示し、２のＧＰＳは、減少アルブミンおよび高ＣＲＰの両方を示す。

【０２５３】

有効量：本明細書で使用される、「有効な量」、「に有効な量」、「に有効なＸの量」等は、化合物が投与された時、治療を必要とする疾病の１つ以上の症状をある程度軽減もしくは低減する、または臨床的指標の開始または予防を必要とする疾病の症状を遅延させるのに有効である活性成分の量を指す。したがって、有効量は、（ｉ）疾病の進行速度を逆転させ、（ｉｉ）疾病のさらなる進行をある程度阻害し、および／または（ｉｉｉ）疾病に関連する１つ以上の症状をある程度軽減する（または、好ましくは排除する）等の効果を示す活性成分の量を指す。有効量は、治療を必要とする疾病のための、知られている生体内および体外モデルシステムに関与している化合物を実験することによって、経験的に決定され得る。語句「有効量」が使用される文脈は、特定の所望の効果を示し得る。例えば、「凝固能亢進状態を予防または治療するのに効果的な抗ＩＬ－６抗体の量」および同様の語句は、対象に投与された時に、対象の凝固プロファイルの測定可能な改善を引き起こす、または対象にとって危険性のある凝固プロファイルの悪化を阻止する、鈍化させる、遅延させる、もしくは抑止する抗ＩＬ－６抗体の量を指す。同様に、「血清ＣＲＰレベルを減少するのに有効な抗ＩＬ－６抗体の量」および同様の語句は、対象に投与された時に、血清ＣＲＰレベルの測定可能な減少を引き起こす、または対象にとって危険性のある血清ＣＲＰレベルの増加を防止する、鈍化させる、遅延させる、もしくは抑止する抗Ｉ

Ｌ－６抗体の量を指す。同様に、「血清アルブミンレベルを増加させるのに有効な抗ＩＬ－６抗体の量」および同様の語句は、対象に投与された時に、血清アルブミンレベルの測定可能な増加を引き起こす、または対象にとって危険性のある血清アルブミンレベルの増加を防止する、鈍化させる、遅延させる、もしくは抑止する抗ＩＬ－６抗体の量を指す。同様に、「虚弱を軽減するのに有効な抗ＩＬ－６抗体の量」および同様の語句は、対象に投与された時に、握力試験によって測定される、虚弱の測定可能な減少を引き起こす抗ＩＬ－６抗体の量を指す。同様に、「体重を増加させるのに有効な抗ＩＬ－６抗体の量」および同様の語句は、対象に投与された時に、患者の体重の測定可能な増加を引き起こす抗ＩＬ－６抗体の量を指す。有効量は、個人の体重、性別、年齢、および病歴、ならびに患者の状態の重症度、疾病の種類、投与方法等によって異なる。有効量は、例えば、滴定（有効量が見出されるまで増加量の投与）および／または以前の患者にとって有効であった量への参照によって、通常の実験を使用して容易に決定され得る。該して、本発明の抗ＩＬ－６抗体は、患者の体重の約０．１ｍｇ／ｋｇから約２０ｍｇ／ｋｇの範囲の用量で投与される。

【０２５４】

凝固プロファイルの長期改善：本明細書で使用される、「凝固プロファイルの長期改善」および同様の語句は、対象の初期の凝固プロファイル（すなわち、治療開始前の凝固プロファイル）に対する、治療開始時（例えば、Ａｂ１等のＩＬ－６拮抗剤の投与）から約１週間以内に検出可能であり、長期間、例えば、治療開始時から少なくとも約１４日間、少なくとも約２１日間、少なくとも約２８日間、少なくとも約３５日間、少なくとも約４０日間、少なくとも約５０日間、少なくとも約６０日間、少なくとも約７０日間、少なくとも約１１週間、または少なくとも約１２週間、改善されたままである、凝固プロファイルの測定可能な改善を指す。

【０２５５】

血清ＣＲＰの長期減少：本明細書で使用される、「血清ＣＲＰの長期減少」および同様の語句は、初期の血清ＣＲＰレベル（すなわち、治療開始前の一時点における血清ＣＲＰレベル）に対する、治療開始時（例えば、抗ＩＬ－６抗体の投与）から約１週間以内に検出可能であり、長期間、例えば、治療開始時から少なくとも約１４日、少なくとも約２１日、少なくとも約２８日、少なくとも約３５日、少なくとも約４０日、少なくとも約５０日、少なくとも約６０日、少なくとも約７０日、少なくとも約１１週間、または少なくとも約１２週間、初期の血清ＣＲＰレベルを下回ったままである、血清ＣＲＰレベルにおける測定可能な減少を指す。

【０２５６】

血清アルブミンの長期増加：本明細書で使用される、「血清アルブミンの長期増加」および同様の語句は、初期の血清アルブミンレベル（すなわち、治療開始前の一時点における血清アルブミンレベル）に対する、治療開始時（例えば、抗ＩＬ－６抗体の投与）から約１週間以内に検出可能であり、長期間、例えば、治療開始時から少なくとも約１４日、少なくとも約２１日、少なくとも約２８日、少なくとも約３５日、少なくとも約４０日、少なくとも約５０日、少なくとも約６０日、少なくとも約７０日、少なくとも約１１週間、または少なくとも約１２週間、初期の血清アルブミンレベルを超えたままである、血清アルブミンレベルにおける測定可能な減少を指す。

【０２５７】

悪液質における長期改善：本明細書で使用される、「悪液質における長期改善」は、初期レベル（すなわち、治療開始前の一時点におけるレベル）に対する、約４週間以内に検出可能であり、長期間、例えば、治療開始時から少なくとも約３５日、少なくとも約４０日、少なくとも約５０日、少なくとも約６０日、少なくとも約７０日、少なくとも約１１週間、または少なくとも約１２週間、改善されたままである、患者の体重、除脂肪体重、四肢の除脂肪体重、および／または除脂肪ボディマス指数における測定可能な改善を指す。

【０２５８】

虚弱の長期改善：本明細書で使用される、「虚弱の長期改善」は、初期レベル（すなわち、治療開始前の一時点におけるレベル）に対する、約２週間以内に検出可能であり、長期間、例えば、治療開始時から少なくとも約２１日、少なくとも約２８日、少なくとも約３５日、少なくとも約４０日、少なくとも約５０日、少なくとも約６０日、少なくとも約７０日、少なくとも約１１週間、または少なくとも約１２週間、改善されたままである、筋力における測定可能な改善を指す。

【０２５９】

疲労の長期改善：本明細書で使用される、「疲労の長期改善」は、初期レベル（すなわち、治療開始前の一時点におけるレベル）に対する、約１週間以内に検出可能であり、長期間、例えば、治療開始時から少なくとも約１４日、少なくとも約２１日、少なくとも約２８日、少なくとも約３５日、少なくとも約４０日、少なくとも約５０日、少なくとも約６０日、少なくとも約７０日、少なくとも約１１週間、または少なくとも約１２週間、改善されたままである疲労における測定可能な改善を指す。

【０２６０】

発熱の長期改善：本明細書で使用される、「発熱の長期改善」は、初期レベル（すなわち、治療開始前の一時点におけるレベル）に対する、約１週間以内に検出可能であり、長期間、例えば、治療開始時から少なくとも約１４日、少なくとも約２１日、少なくとも約２８日、少なくとも約３５日、少なくとも約４０日、少なくとも約５０日、少なくとも約６０日、少なくとも約７０日、少なくとも約１１週間、または少なくとも約１２週間、改善されたままである発熱（例えば、最高体温または体温が上昇する時間）における測定可能な減少を指す。

【０２６１】

接合コンピテント酵母種：本発明では、培養物中で培養することができる任意の二倍体または四倍体酵母を広範囲に含むことを目的とする。酵母のそのような種は、半数体、二倍体、または四倍体品種で生存し得る。所与の倍数性の細胞は、適切な状態下で、その品種における不定数の産生を増殖し得る。二倍体細胞はまた、半数体細胞を形成するために胞子形成し得る。順次接合は、二倍体株のさらなる接合または融合を介して四倍体株をもたらすことができる。本発明では、二倍体または倍数性酵母細胞は、接合またはスフェロプラスト融合によって好ましくは産生される。

【０２６２】

本発明の１つの実施形態では、接合コンピテント酵母は、属として、Ａｒｘｉｏｚｙｍａ、Ａｓｃｏｂｏｔｒｙｏｚｙｍａ、Ｃｉｔｅｒｏｍｙｃｅｓ、Ｄｅｂａｒｙｏｍｙｃｅｓ、Ｄｅｋｋｅｒａ、Ｅｒｅｍｏｔｈｅｃｉｕｍ、Ｉｓｓａｔｃｈｅｎｋｉａ、Ｋａｚａｃｈｓｔａｎｉａ、Ｋｌｕｙｖｅｒｏｍｙｃｅｓ、Ｋｏｄａｍａｅａ、Ｌｏｄｄｅｒｏｍｙｃｅｓ、Ｐａｃｈｙｓｏｌｅｎ、Ｐｉｃｈｉａ、Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ、Ｓａｔｕｒｎｉｓｐｏｒａ、Ｔｅｔｒａｐｉｓｉｓｐｏｒａ、Ｔｏｒｕｌａｓｐｏｒａ、Ｗｉｌｌｉｏｐｓｉｓ、およびＺｙｇｏｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓを含む、サッカロミセス科の一員である。本発明において潜在的に有用な酵母の他の種類は、Ｙａｒｒｏｗｉａ、Ｒｈｏｄｏｓｐｏｒｉｄｉｕｍ、Ｃａｎｄｉｄａ、Ｈａｎｓｅｎｕｌａ、Ｆｉｌｏｂａｓｉｕｍ、Ｆｉｌｏｂａｓｉｄｅｌｌｌａ、Ｓｐｏｒｉｄｉｏｂｏｌｕｓ、Ｂｕｌｌｅｒａ、Ｌｅｕｃｏｓｐｏｒｉｄｉｕｍ、およびＦｉｌｏｂａｓｉｄｅｌｌａを含む。

【０２６３】

本発明の好ましい実施形態では、接合コンピテント酵母は、ピチア属の一員である。本発明のさらなる好ましい実施形態では、ピチア属の接合コンピテント酵母は、以下の種：ピチアパストリス、ピチアメタノリカ、およびハンセヌラポリモーファ（ピチアアンガスタ）の１つである。本発明の特に好ましい実施形態では、ピチア属の接合コンピテント酵母は、ピチアパストリス種である。

【０２６４】

半数体酵母細胞：その正常なゲノム（染色体）補体の各遺伝子の単一配列を有する細胞。

【０２６５】
倍数体酵母細胞：その正常なゲノム（染色体）補体の１つより多い配列を有する細胞。
【０２６６】
二倍体酵母細胞：典型的には、２つの半数体細胞の融合（接合）の過程によって形成される、その正常なゲノム補体の本質的に全遺伝子の２つの配列（対立遺伝子）を有する細胞。
【０２６７】
四倍体酵母細胞：典型的には、２つの半数体細胞の融合（接合）の過程によって形成される、その正常なゲノム補体の本質的に全遺伝子の４つの配列（対立遺伝子）を有する細胞。四倍体は、２つ、３つ、４つ、またはそれ以上の異なる発現カセットを輸送し得る。このような四倍体は、栄養要求性二倍体を得るために、選択的接合ホモ接合性異体性ａ／ａおよびアルファ／アルファ二倍体によってＳ．ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅ内に、および半数体の順次接合によってピチアに含まれる場合もある。例えば、［ｍｅｔ　ｈｉｓ］半数体は、二倍体［ｈｉｓ］を得るために［ａｄｅ　ｈｉｓ］半数体と接合され得、［ｍｅｔ　ａｒｇ］半数体は、二倍体［ａｒｇ］を得るために［ａｄｅ　ａｒｇ］半数体接合され得、次いで二倍体［ｈｉｓ］は、四倍体原栄養体を得るために二倍体［ａｒｇ］と接合され得る。二倍体細胞の利益および使用への参照はまた、四倍体細胞に適用し得ることを当業者によって理解されたい。
【０２６８】
酵母接合：２つの半数体酵母細胞にが自然に融合して、１つの二倍体酵母細胞を形成する過程は、。
【０２６９】
減数分裂：二倍体酵母細胞が還元分裂を経て、４つの半数体胞子生成物を形成する過程。各胞子は、次いで発芽し、植物性に細胞株を培養する半数体を形成する。
【０２７０】
選択可能なマーカー：選択可能なマーカーは、例えば、形質転換現象を介して等、その遺伝子を受け取る細胞上で、増殖表現型（物理的増殖特徴）を与える、遺伝子または遺伝子フラグメントである。選択可能なマーカーは、選択可能なマーカー遺伝子を受け取らない細胞は培養できない条件下で、その細胞が選択的増殖培地において生存し、および培養することを可能にする。選択可能なマーカー遺伝子は、通常、ｔｓ突然変異体が交差される、またはｔｓ突然変異体が形質転換される時に、細胞抵抗に抗生物質または他の薬物を与える遺伝子等の陽性選択可能なマーカー遺伝子、生合成遺伝子を有さない全ての細胞によって必要とされる特定の栄養素なしで、細胞に培地で培養する能力を与える生合成遺伝子等の陰性選択可能なマーカー遺伝子、または野生型遺伝子を有さない細胞によっては成長できないようにする突然変異生合成遺伝子等を含むいくつかの種類に分類される。適切なマーカーは、ＺＥＯ、Ｇ４１８、ＬＹＳ３、ＭＥＴ１、ＭＥＴ３ａ、ＡＤＥ１、ＡＤＥ３、ＵＲＡ３等を含むが、それらに限定されない。
【０２７１】
発現ベクター：これらのＤＮＡベクターは、標的宿主細胞内で、外来性タンパク質の発現のための操作を促進する要素を含有する。好都合には、形質転換のためのＤＮＡの配列および産生の操作は、まず、例えば、大腸菌等、細菌宿主で実行され、ベクターは通常、複製の細菌起源および適切な細菌選択マーカーを含む、そのような操作を促進するための配列を含む。選択マーカーは、選択的培養基で培養される形質転換される宿主細胞の生存または増殖に必要なタンパク質をコードする。選択遺伝子を含有するベクターで形質転換されない宿主細胞は、培養基で生存しない。典型的な選択遺伝子は、（ａ）抗生物質または他の毒素に対する耐性を与え、（ｂ）栄養要求性欠乏を補完し、（ｃ）複合培地から入手不可能な重要な栄養素を供給するタンパク質をコードする。酵母の形質転換のための例示的なベクターおよび方法は、例えば、Ｂｕｒｋｅ，Ｄ．，Ｄａｗｓｏｎ，Ｄ．，＆Ｓｔｅａｒｎｓ，Ｔ．（２０００）．Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　ｙｅａｓｔ　ｇｅｎｅｔｉｃｓ：ａ　Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　ｃｏｕｒｓｅ

ｍａｎｕａｌ．Ｐｌａｉｎｖｉｅｗ，Ｎ．Ｙ．：Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓで示される。

【０２７２】

本発明の方法での使用のための発現ベクターは、形質転換された酵母菌株を識別するための選択可能な栄養要求性または薬物マーカーを含む、酵母特定の配列をさらに含む。薬物マーカーは、酵母宿主細胞内のベクターのコピー数を増幅するためにさらに使用され得る。

【０２７３】

目的の配列をコードするポリペプチドは、酵母細胞でポリペプチドの発現を提供する転写および翻訳調節配列に操作可能に連結される。これらのベクター成分は、エンハンサー要素、プロモーター、および転写終結配列の１つ以上を含み得るが、それらに限定されない。ポリペプチドの分泌のための配列はまた、例えば、シグナル配列等のポリペプチドの分泌のための配列も含まれ得る。複製の酵母起源は、発現ベクターがしばしば酵母ゲノム内に組み込まれる時に任意である。

【０２７４】

本発明の１つの実施形態では、目的のポリペプチドは、酵母二倍体細胞からのポリペプチドの最適分泌を提供する配列に、操作可能に連結される、または融合される。

【０２７５】

核酸は、別の核酸配列との機能的な関係内に配置される時に、「操作可能に連結される」。例えば、シグナル配列のＤＮＡは、ポリペプチドの分泌に関与するプレタンパク質として発現される場合に、ポリペプチドのＤＮＡに操作可能に連結され、プロモーターまたはエンハンサーは、配列の転写に影響を及ぼす場合に、コード配列に操作可能に連結される。一般に、「操作可能に連結される」は、連結されるＤＮＡ配列は隣接しており、分泌リーダーについては、隣接し、およびリーディングフレーム内に存在することを意味する。しかしながら、エンハンサーは隣接する必要はない。連結は、好都合な制限部位で、または当業者（Ｇａｔｅｗａｙ[R] Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ；Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｃａｒｌｓｂａｄ Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ）によく知られているＰＣＲ／組換え方法を介して、核酸連結によって達成される。そのような部位が存在しない場合、合成オリゴヌクレオチドアダプタまたはリンカーが、従来の実践に従って使用される。

【０２７６】

プロモーターは、それらが操作可能に連結される特定の核酸配列の転写および翻訳を制御する構造遺伝子（通常約１００から１０００ｂｐ以内）の開始コドンに対して上流（５’）に位置される非翻訳配列である。そのようなプロモーターは、いくつかのクラス、すなわち誘導性、恒常的、および抑制可能なプロモーター（リプレッサーの不在に応じて、転写レベルを増加する）に分類される。誘導性プロモーターは、例えば、栄養素の存在もしくは不在または温度変化等、培養物中のある変化に応じて、それらの制御下で、ＤＮＡからの転写の増加レベルを開始し得る。

【０２７７】

酵母プロモーターフラグメントはまた、酵母ゲノム中の同一の部位内への、発現ベクターの相同組換えおよび組込み部位の役割を果たし得、あるいは、選択可能なマーカーは、相同組換え部位として使用される。ピチア形質転換は、Ｃｒｅｇｇ ｅｔ ａｌ．（１９８５）Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．５：３３７６－３３８５で示される。

【０２７８】

ピチアからの適切なプロモーターの実施例は、ＡＯＸ１およびプロモーター（Ｃｒｅｇｇ ｅｔ ａｌ．（１９８９）Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．９：１３１６－１３２３）、ＩＣＬ１プロモーター（Ｍｅｎｅｎｄｅｚ ｅｔ ａｌ．（２００３）Ｙｅａｓｔ２０（１３）：１０９７－１０８）、グリセルアルデヒド－３－リン酸デヒドロゲナーゼプロモーター（ＧＡＰ）（Ｗａｔｅｒｈａｍ ｅｔ ａｌ．（１９９７）Ｇｅｎｅ１８６（１）：３７－４４）、およびＦＬＤ１プロモーター（Ｓｈｅｎ ｅｔ ａｌ．（１９９８）Ｇｅｎｅ２１６（１）：９３－１０２）を含む。ＧＡＰプロモーターは強力な構成的プロ

モーターであり、ＡＯＸおよびＦＬＤ１プロモーターは誘導性である。

【０２７９】

他の酵母プロモーターは、ＡＤＨ１、アルコールデヒドロゲナーゼＩＩ、ＧＡＬ４、ＰＨＯ３、ＰＨＯ５、Ｐｙｋ、およびそれらに由来するキメラプロモーターを含む。加えて、非酵母プロモーターは、本発明では、哺乳類、昆虫、植物、爬虫類、両生類、ウイルス性、および鳥類プロモーター等が使用され得る。最も典型的には、プロモーターは、哺乳類プロモーター（発現遺伝子に対して潜在的に内在性である）を含み、または酵母系で効率的な転写を提供する酵母またはウイルス性プロモーターを含む。

【０２８０】

目的のポリペプチドは、直接的のみならず、例えば、成熟タンパク質またはポリペプチドのＮ終端で特異的切断部位を有するシグナル配列または他のポリペプチド等の異種ポリペプチドを伴う融合ポリペプチドとして、組換えで産生され得る。概して、シグナル配列は、ベクターの成分であり得、またはベクターに挿入される配列をコードするポリペプチドの一部であり得る。選択される異種シグナル配列は、好ましくは、宿主細胞内で入手可能な標準経路の１つを介して認識および処理されるものである。Ｓ．ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅアルファ係数プレプロシグナルは、ピチアパストリスからの種々の組換えタンパク質の分泌において、有効であると判明した。他の酵母シグナル配列は、アルファ接合因子シグナル配列、インベルターゼシグナル配列、および他の分泌酵母ポリペプチドに由来するシグナル配列を含む。加えて、これらのシグナルペプチド配列は、二倍体酵母発現系で改善された分泌を提供するために操作され得る。他の目的の分泌シグナルはまた、分泌タンパク質に対して異種であり得る、または分泌タンパク質のための未変性の配列であり得る、哺乳類シグナル配列を含む。シグナル配列は、プレペプチド配列を含み、場合によってはプロペプチド配列を含む。例えば、Ｋ２８プレプロ毒素配列、ＰＨＡ－Ｅ、ＦＡＣＥ、ヒトＭＣＰ－１、ヒト血清アルブミンシグナル配列、ヒトＩｇ重鎖、ヒトＩｇ軽鎖等の、免疫グロブリン鎖状で発見されたシグナル配列を含む、多くのそのようなシグナル配列が、当技術分野で知られている。例えば、Ｈａｓｈｉｍｏｔｏ ｅｔ．ａｌ．Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ １１（２）７５（１９９８）、およびＫｏｂａｙａｓｈｉ ｅｔ．ａｌ．Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ａｐｈｅｒｅｓｉｓ ２（４）２５７（１９９８）を参照されたい。

【０２８１】

転写は、転写活性化因子配列をベクターに挿入することによって増加され得る。これらの活性化因子は、その転写を増加するためにプロモーター上で作用する、通常約１０から３００ｂｐのＤＮＡのシス作用エレメントである。イントロン内で、ならびにそのコード配列内で、転写ユニットに対して５’および３’であることが見出された転写エンハンサーは、比較的配向、位置に依存しない。エンハンサーは、コード配列に対して５’または３’の位置で発現ベクターにスプライスされ得るが、好ましくは、プロモーターから５’部位で位置される。

【０２８２】

真核宿主細胞内で使用される発現ベクターはまた、転写の終結のために、およびｍＲＮＡを安定化するために必要である配列を含有し得る。そのような配列は、核性もしくはウイルス性ＤＮＡまたはｃＤＮＡの非翻訳領域において、３’から翻訳終結コドンで通常使用可能である。これらの領域は、ｍＲＮＡの非翻訳部分で、ポリアデニル化されたフラグメントとして転写されたヌクレオチドセグメントを含有する。

【０２８３】

上記に掲載される成分の１つ以上を含有する適切なベクターの構築は、標準核酸連結技術またはＰＣＲ／組換え方法を採用する。単離されたプラスミドまたはＤＮＡフラグメントは、必要とされるプラスミドを産生するための所望の形態で、または組換え方法を介して、切断され、調整され、および再結紮される。構築されたプラスミド中の正確な配列を確認するための分析のために、宿主細胞を形質転換するために、結紮混合物が使用され、適切な場合、良好な形質転換体を、抗生物質抵抗（例えば、アンピシリンまたはＺｅｏｃ

ｉｎ（商標）（フレオマイシン））によって選択する。形質転換体からのプラスミドは、調製され、制限エンドヌクレアーゼ消化によって分析され、および／または配列決定される。

【０２８４】

フラグメントの制限および結紮の別の方法として、ａｔｔ部位および組換え酵素に基づく組換え方法は、ＤＮＡ配列をベクターに挿入するために使用され得る。そのような方法は、例えば、Ｌａｎｄｙ（１９８９）Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．５８：９１３－９４９によって示され、当業者に知られている。そのような方法は、ラムダおよび大腸菌コードされた組換えタンパク質の混合によって媒介される分子間ＤＮＡ組換えを利用する。組換えは、相互作用ＤＮＡ分子上の特定付着（ａｔｔ）部位の間で生じる。ａｔｔ部位の説明には、ＷｅｉｓｂｅｒｇおよびＬａｎｄｙ（１９８３）Ｓｉｔｅ－Ｓｐｅｃｉｆｉｃ Ｒｅｃｏｍｂｉｎａｔｉｏｎ ｉｎ Ｐｈａｇｅ Ｌａｍｂｄａ、ｉｎ Ｌａｍｂｄａ ＩＩ、Ｗｅｉｓｂｅｒｇ、ｅｄ．（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ、ＮＹ：Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｒｅｓｓ）、ｐｐ．２１１～２５０を参照されたい。組換え部位を隣接するＤＮＡセグメントは、組換え後、ａｔｔ部位が、各親ベクターによって提供される配列から成るハイブリッド配列になるように転換される。組換えは、任意のトポロジーのＤＮＡ間で発生することができる。

【０２８５】

Ａｔｔ部位は、関心の配列を適切なベクター内に結紮することによって、特異的プライマの使用を介して、ａｔｔＢ部位を含有するＰＣＲ生成物を産生することによって、ａｔｔ部位を含有する適切なベクターにクローン化されるｃＤＮＡライブラリを産生することによって等、目的の配列内に導入され得る。

【０２８６】

本明細書で使用される、フォールディングは、アミノ酸残基間の相互作用が構造を安定させるように作用する、ポリペプチドおよびタンパク質の三次元構造を指す。非共有相互作用が構造を決定する上で重要である一方、通常、目的のタンパク質は、２つのシステイン残基によって形成される、分子内および／または分子間共有ジスルフィド結合を有する。自然発生するタンパク質およびポリペプチドまたはその誘導体および変異体については、適切なフォールディングは、典型的には最適な生物活性をもたらす配置であり、好都合には、監視、例えば、リガンド結合、酵素活性等の活性のためのアッセイによって監視することができる。

【０２８７】

場合によっては、所望の生成物が合成起源である場合の例では、生物活性に基づくアッセイは、あまり有意義ではないだろう。そのような分子の適切なフォールディングは、物理的性質、エネルギー的考察、モデリング研究、等に基づいて決定され得る。

【０２８８】

発現宿主は、フォールディングおよびジスルフィド結合形成を増強する、１つ以上の酵素、すなわち、フォルダース、シャペロニン等をコードする配列の導入によって、さらに修飾され得る。そのような配列は、当技術分野で知られているように、ベクター、マーカー等を使用して、酵母宿主細胞で、構造的にまたは誘導的に発現され得る。好ましくは、発現の所望のパターンに十分な転写調節要素を含む配列は、標的方法を介して、酵母ゲノム中に安定的に組み込まれる。

【０２８９】

例えば、真核性ＰＤＩは、タンパク質システイン酸化およびジスルフィド結合異性化の効率的な触媒であるばかりではなく、シャペロン活性も示す。ＰＤＩの共発現は、多重ジスルフィド結合を有する活性タンパク質の産生を促進することができる。さらに注目されるのは、ＢＩＰ（タンパク質に結合する免疫グロブリン重鎖）、サイクロフィリン等の発現である。本発明の１つの実施形態では、各半数体親株は、別々のフォールディング酵素を発現し、例えば、１つの株はＢＩＰを発現し得、他の株はＰＤＩまたはそれらの組み合わせを発現し得る。

【０２９０】
「所望のタンパク質」または「標的タンパク質」という用語は、互換的に使用され、本明細書に記載されるヒト化抗体またはその結合部分を通常指す。「抗体」という用語は、エピトープに適合し、および認識する特異形状を伴う分子構造を含有する任意のポリペプチド鎖を含むように意図し、１つ以上の非共有結合相互作用は、分子構造とエピトープとの間の複合体を安定させる。原型の抗体分子は免疫グロブリンであり、例えば、ヒト、齧歯類、ウサギ、ウシ、ヒツジ、ブタ、イヌ、他の哺乳類、ニワトリ、他の鳥類等の全ての供給源からの、全ての種類の免疫グロブリン、ＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＥ、ＩｇＤ等は、「抗体」であると見なされる。本発明に記載の出発原料として有用な抗体を産生すための好適な供給源は、ウサギである。多数の抗体コード配列が説明されており、他の抗体コード配列は、当技術分野でよく知られている方法によってもたらされ得る。その例は、キメラ抗体、ヒト抗体および他の非ヒト哺乳類抗体、ヒト化抗体、ｓｃＦｖ等の単鎖抗体、キャメルボディ、ナノボディ、ＩｇＮＡＲ（単鎖抗体に由来するサメ）、小分子免疫製剤（ＳＭＩＰ）、およびＦａｂｓＦａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$等の抗体フラグメントを含む。Ｓｔｒｅｌｔｓｏｖ ＶＡ，ｅｔ ａｌ．，Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ｏｆ ａ ｓｈａｒｋ ＩｇＮＡＲ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｖａｒｉａｂｌｅ ｄｏｍａｉｎ ａｎｄ ｍｏｄｅｌｉｎｇ ｏｆ ａｎ ｅａｒｌｙ－ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔａｌ ｉｓｏｔｙｐｅ，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉ．２００５ Ｎｏｖ；１４（１１）：２９０１－９．Ｅｐｕｂ ２００５ Ｓｅｐ ３０、Ｇｒｅｅｎｂｅｒｇ ＡＳ，ｅｔ ａｌ．，Ａ ｎｅｗ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｇｅｎｅ ｆａｍｉｌｙ ｔｈａｔ ｕｎｄｅｒｇｏｅｓ ｒｅａｒｒａｎｇｅｍｅｎｔ ａｎｄ ｅｘｔｅｎｓｉｖｅ ｓｏｍａｔｉｃ ｄｉｖｅｒｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｉｎ ｓｈａｒｋｓ，Ｎａｔｕｒｅ．１９９５ Ｍａｒ ９；３７４（６５１８）：１６８－７３、Ｎｕｔｔａｌｌ ＳＤ，ｅｔ ａｌ．，Ｉｓｏｌａｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ ｎｅｗ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｆｒｏｍ ｗｏｂｂｅｇｏｎｇ ｓｈａｒｋｓ，ａｎｄ ｕｓｅ ａｓ ａ ｓｃａｆｆｏｌｄ ｆｏｒ ｔｈｅ ｄｉｓｐｌａｙ ｏｆ ｐｒｏｔｅｉｎ ｌｏｏｐ ｌｉｂｒａｒｉｅｓ，Ｍｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２００１ Ａｕｇ；３８（４）：３１３－２６、Ｈａｍｅｒｓ－Ｃａｓｔｅｒｍａｎ Ｃ，ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒａｌｌｙ ｏｃｃｕｒｒｉｎｇ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ｄｅｖｏｉｄ ｏｆ ｌｉｇｈｔ ｃｈａｉｎｓ，Ｎａｔｕｒｅ．１９９３ Ｊｕｎ ３；３６３（６４２８）：４４６－８、Ｇｉｌｌ ＤＳ，ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ ｄｒｕｇ ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ｕｓｉｎｇ ｎｏｖｅｌ ｐｒｏｔｅｉｎ ｓｃａｆｆｏｌｄｓ，Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２００６ Ｄｅｃ；１７（６）：６５３－８．Ｅｐｕｂ ２００６ Ｏｃｔ １９を参照されたい。

【０２９１】
例えば、抗体もしくは抗原結合フラグメントまたはその変異体は、遺伝子工学によって産生され得る。この技術では、他の方法と同様に、抗体産生細胞は、所望の抗原または免疫原に感作される。抗体産生細胞から単離されるメッセンジャーＲＮＡは、ＰＣＲ増幅を使用するｃＤＮＡを作るためのテンプレートとして使用される。各ベクターが初期の抗原特異性を保持する１つの重鎖遺伝子および１つの軽鎖遺伝子を含有するベクターのライブラリは、発現ベクターへの増幅免疫グロブリンｃＤＮＡの適切な部分の挿入によって産生される。組み合わせのライブラリは、重鎖遺伝子ライブラリと軽鎖遺伝子ライブラリを結合することによって作成される。これは、重鎖および軽鎖（抗体分子のＦａｂフラグメントまたは抗原結合フラグメントに類似する）を共発現するクローンのライブラリをもたらす。これらの遺伝子を持つベクターは、宿主細胞に共形質移入される。抗体遺伝子合成が形質移入宿主内で誘発される時に、活性抗体を産生するために自己組織化した重鎖および軽鎖タンパク質は、抗原または免疫原でのスクリーニングによって検出することができる。

【０２９２】
目的の抗体コード配列は、天然配列によってコードされるもの、ならびに遺伝子コード

の縮重によって、開示される核酸と配列において同一ではない核酸、およびその変異体を含む。変異体ポリペプチドは、アミノ酸（ａａ）置換、付加、または欠失を含むことができる。アミノ酸置換は、グリコシル化部位を変化させるための、または作用に必要ではない１つ以上のシステイン残基の置換または欠失によるミスフォールディングを最小化するための等、不必要なアミノ酸を排除するための保存アミノ酸置換または置換であり得る。変異体は、タンパク質（例えば、機能的なドメイン、触媒アミノ酸残基等）の特定の領域の増強生物活性を保持または有するように設計することができる。変異体はまた、本明細書に開示されるポリペプチドのフラグメント、特に、機能的ドメインに対応する生物学的活性フラグメントおよび／またはフラグメントを含む。クローン化遺伝子の体外突然変異生成のための技術が知られている。また、主題発明に含まれるものは、タンパク質分解に対する抵抗を改善するために、または溶解特性を最適化するために、または治療薬としてより適切にするために、通常分子生物学的技術を使用して修飾されたポリペプチドである。

【０２９３】

キメラ抗体は、１つの種の抗体産生細胞から得られた可変軽鎖および重鎖領域（V_LおよびV_H）をもう１つの種からの定常軽鎖および重鎖領域と組み合わせることによる、組換え手段によって作成することができる。典型的には、キメラ抗体は、主にヒトドメインを有する抗体を生成するために、齧歯類またはウサギ可変領域およびヒト定常領域を利用する。そのようなキメラ抗体の産生は、当技術分野でよく知られており、標準手段（例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれている、米国特許第５，６２４，６５９号で示されるような）によって達成され得る。本発明のキメラ抗体のヒト定常領域は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＧ５、ＩｇＧ６、ＩｇＧ７、ＩｇＧ８、ＩｇＧ９、ＩｇＧ１０、ＩｇＧ１１、ＩｇＧ１２、ＩｇＧ１３、ＩｇＧ１４、ＩｇＧ１５、ＩｇＧ１６、ＩｇＧ１７、ＩｇＧ１８、またはＩｇＧ１９定常領域から選択され得ることがさらに検討される。

【０２９４】

ヒト化抗体は、よりヒト様の免疫グロブリンドメインを含有するために操作され、動物由来の抗体の相補性決定領域のみを組み込む。これは、モノクローナル抗体の可変領域の超可変ループの配列を注意深く調べることによって、およびそれらをヒト抗体鎖の構造に適合することによって達成される。表面的には複雑であるが、過程は実際には容易である。例えば、参照により本明細書に完全に組み込まれる、米国特許Ｎｏ．６，１８７，２８７を参照のこと。好ましい実施形態では、ヒト化は、以下に詳細で開示されるように、達成され得る。このスキームは、ヒト化されている親抗体のＦＲに高度の相同性を示すヒトＦＲ上に、ＣＤＲをグラフトする。

【０２９５】

全免疫グロブリン（またはそれらの組換え対応物）に加えて、エピトープ結合部位（例えば、Ｆａｂ’、$F(ab')_2$、または他のフラグメント）を含む免疫グロブリンフラグメントを、合成することができる。「断片」または最小限の免疫グロブリンは、組換え免疫グロブリン技術を利用することによって設計され得る。例えば、本発明で使用する「Ｆｖ」免疫グロブリンは、融合可変軽鎖領域および可変重鎖領域を合成することによって産生され得る。また、抗体の組み合わせとして、例えば、２つの別々のＦｖ特異性を含むディアボディ等にも着目する。本発明の別の実施形態では、ＳＭＩＰ（小分子免疫製剤）、キャメルボディ、ナノボディ、およびＩｇＮＡＲは、免疫グロブリンフラグメントに含まれる。

【０２９６】

免疫グロブリンおよびそのフラグメントは、例えば、化学的リンカー、蛍光色素、酵素、毒素、基質、生物発光物質、放射性物質、化学発光成分等の検出可能な成分、またはストレプトアビジン、アビジン、またはビオチン等の特定の結合成分等の効果または成分を加えるように、翻訳後に修飾され得、本発明の方法および組成物で利用され得る。付加的な効果または分子の実施例は、以下に提供される。

【０２９７】
「安定的に発現する、または長期間、所望の分泌される異種ポリペプチドを発現する、倍数性酵母」という用語は、少なくとも数日から１週間、より好ましくは少なくとも１ヶ月、さらにより好ましくは少なくとも１から６ヶ月、およびさらにより好ましくは１年以上、典型的には少なくとも１０～２５ｍｇ／Ｌの閾値発現レベルで、好ましくは閾値発現レベルより大幅に高いレベルで、該ポリペプチドを分泌する酵母培養物を指す。
【０２９８】
「組換えポリペプチドの所望の量を分泌する倍数性酵母培養物」という用語は、異種ポリペプチドの少なくとも１０～２５ｍｇ／Ｌ、より好ましくは少なくとも５０～５００ｍｇ／Ｌ、および最も好ましくは５００～１０００ｍｇ／Ｌまたはそれ以上、安定的にまたは長期間分泌する培養物を指す。
【０２９９】
遺伝子コードに従ってのポリヌクレオチド配列の翻訳が、ポリペプチド配列を産生する（すなわち、ポリヌクレオチド配列がポリペプチド配列を「コード」する）場合、ポリヌクレオチド配列はポリペプチド配列に「対応」し、２つの配列が同一のポリペプチド配列をコードする場合、１つのポリヌクレオチド配列は別のポリヌクレオチド配列に「対応」する。
【０３００】
ＤＮＡ構築物の「異種」領域またはドメインは、より大きな分子と関連して本来見出されないより大きなＤＮＡ分子内で、ＤＮＡの識別可能なセグメントである。したがって、異種領域が哺乳類遺伝子をコードする時に、遺伝子は、供給源生物のゲノム中の哺乳類ゲノムＤＮＡと隣接しないＤＮＡによって通常隣接される。異種領域の別の例は、コード配列自体は、本来見出されない構築物である（例えば、ゲノムコード配列がイントロンを含有するｃＤＮＡ、または未変性遺伝子とは異なるコドンを有する合成配列）。対立遺伝子変異または自然に発生する突然変異現象は、本明細書に定義されるように、ＤＮＡの異種領域を引き起こさない。
【０３０１】
「コード配列」は、（遺伝子コードを考慮して）タンパク質またはペプチド配列に対応する、またはコードするコドンのインフレーム配列である。配列またはそれらの相補配列が同一のアミノ酸配列コードする場合、２つのコード配列は相互に対応する。適切な調節配列に関連するコード配列は、ポリペプチドに転写および翻訳され得る。ポリアデニル化シグナルおよび転写終結配列は、コード配列に対して通常３’で位置する。「プロモーター配列」は、細胞内のＲＮＡポリメラーゼに結合し、下流（３’方向）コード配列の転写を開始することのできるＤＮＡ調節領域である。プロモーター配列は、典型的には、コード配列の転写に影響を及ぼす調節分子（例えば、転写要因）の結合のための付加的な部位を含有する。コード配列は、ＲＮＡポリメラーゼが細胞内のプロモーター配列に結合し、コード配列をｍＲＮＡに転写する時に、プロモーター配列の「支配下」であり、またはプロモーターに「動作可能に連結」され、次に、ｍＲＮＡは、コード配列によってコードされるタンパク質に翻訳される。
【０３０２】
ベクターは、ＤＮＡ、ＲＮＡ、またはタンパク質等の異物を生物または宿主細胞に導入するために使用される。典型的なベクターは、組換えウイルス（ポリヌクレオチド用）およびリポソームまたは他の液体凝集物（ポリペプチドおよび／またはポリヌクレオチド用）を含む。「ＤＮＡベクター」は、付着セグメントの複製をもたらすために、別のポリヌクレオチドセグメントが付着し得る、プラスミド、ファージ、またはコスミド等のレプリコンである。「発現ベクター」は、適切な宿主細胞によるポリペプチド合成に導く調節配列を含有するＤＮＡベクターである。これは、ＲＮＡポリメラーゼに結合し、ｍＲＮＡの転写を開始するプロモーター、ならびにｍＲＮＡのポリペプチドへの翻訳を指示するリボソーム結合部位および開始シグナルを通常意味する。適切な部位で、および正確なリーディングフレーム内での、ポリヌクレオチド配列の発現ベクターへの組入れ、次いで、ベク

ターによって適切な宿主細胞の形質転換は、該ポリヌクレオチド配列によってコードされるポリペプチドの産生を可能にする。それらの使用のための例示的な発現ベクターおよび技術は、以下：Ｏｌｄ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｇｅｎｅ Ｍａｎｉｐｕｌａｔｉｏｎ：Ａｎ Ｉｎｔｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｔｏ Ｇｅｎｅｔｉｃ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，Ｂｌａｃｋｗｅｌｌ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎｓ，４ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，１９８９、Ｓａｍｂｒｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，１９８９、Ｓａｍｂｒｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，３ｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，２００１、Ｇｏｒｍａｎ，“Ｈｉｇｈ Ｅｆｆｉｃｉｅｎｃｙ Ｇｅｎｅ Ｔｒａｎｓｆｅｒ ｉｎｔｏ Ｍａｍｍａｌｉａｎ Ｃｅｌｌｓ，”ｉｎ ＤＮＡ Ｃｌｏｎｉｎｇ，Ｖｏｌｕｍｅ ＩＩ，Ｇｌｏｖｅｒ，Ｄ．Ｍ．，Ｅｄ．，ＩＲＬ Ｐｒｅｓｓ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｄ．Ｃ．，ｐｐ．１４３ １９０（１９８５）の開示で示される。

【０３０３】

例えば、リポソームまたは他の液体凝集物は、ホスファチジルコリン（レシチン）（ＰＣ）、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、リゾレシチン、リゾホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン（ＰＳ）、ホスファチジルグリセロール（ＰＧ）、ホスファチジルイノシトール（ＰＩ）、スフィンゴミエリン、カルジオリピン、ホスファチジン酸（ＰＡ）、脂肪酸、ガングリオシド、糖脂質、糖脂質、モノ、ジ、またはトリグリセリド、セラミド、セレブロシドおよびそれらの組み合わせ等の脂質、１，２－ジオレイルオキシ－３－（トリメチルアミノ）プロパン（ＤＯＴＡＰ）、Ｎ－コレステリルオキシカルバリル－３，７，１２－トリアザペンタデカン－１，１５－ジアミン（ＣＴＡＰ）、Ｎ－［１－（２，３、－ジテトラデシルオキシ）プロピル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ－ヒドロキシエチル臭化アンモニウム（ＤＭＲＩＥ）、Ｎ－［１－（２，３，－ジオレイルオキシ）プロピル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ－ヒドロキシエチル臭化アンモニウム（ＤＯＲＩＥ）、Ｎ－［１－（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル］－Ｎ，Ｎ，Ｎ－塩化トリメチルアンモニウム（ＤＯＴＭＡ）、３ベータ［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）カルバモイル］コレステロール（ＤＣ－Ｃｈｏｉ）、およびジメチルジオクタデシルアンモニウム（ＤＤＡＢ）、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン（ＤＯＰＥ）、コレステロール含有ＤＯＰＣ、およびそれらの組み合わせ等の陽イオン性脂質（または他のカチオン性両親媒性化合物）、および／またはポリビニルピロリドン、ポリビニルメチルエーテル、ポリメチルオキサゾリン、ポリエチルオキサゾリン、ポリヒドロキシプロピルオキサゾリン、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド、ポリメタクリルアミド、ポリジメチルアクリルアミド、ポリヒドロキシプロピルメタクリレート、ポリヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリアスパルトアミド、およびそれらの組み合わせ等の親水性ポリマーを含み得る。他の適切な陽イオン性脂質は、Ｍｉｌｌｅｒ、Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．３７：１７６８ １７８５（１９９８）、およびＣｏｏｐｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｃｈｅｍ．Ｅｕｒ．Ｊ．４（１）：１３７ １５１（１９９８）で示される。リポソームは、交差結合される、部分的に交差結合される、または交差結合を含まないことができる。交差結合リポソームは、交差結合成分、ならびに非交差結合成分を含むことができる。適切な陽イオンリポソームまたはサイトフェクチンは、市販であり、Ｓｉｐｋｉｎｓ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，１９９８，４（５）：（１９９８），６２３ ６２６で示されるように、または上記Ｍｉｌｌｅｒで示されるように、調製することができる。例示的なリポソームは、重合可能な両性イオンまたは中性脂質、重合可能なインテグリン標的脂質、および核酸に結合するのに適切な重合可能な陽イオン液を含む。リポソームは、例えば、米国特許第７，２９７，７５９号で示されるように、効率増加を提供するペプチドを任意で含むことができ、さらなる例示的なリポソームおよび

他の液体凝集物は、米国特許第７，１６６，２９８号で示される。

【０３０４】

ポリヌクレオチド配列の「増幅」は、特定の核酸配列の多重複製の体外産生である。増幅配列は、通常ＤＮＡ形の形態である。そのような増幅を実行するための種々の技術は、Ｖａｎ　Ｂｒｕｎｔ（１９９０，Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌ．，８（４）：２９１－２９４）による総説で示される。ポリメラーゼ鎖反応またはＰＣＲは、核酸増幅の原型であり、本明細書でのＰＣＲの使用は、他の適切な増幅技術の例示であると見なされるべきである。

【０３０５】

脊椎動物における抗体の一般構造は、現在よく理解されている（Ｅｄｅｌｍａｎ，Ｇ．Ｍ．，Ａｎｎ．Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．，１９０：５（１９７１））。抗体は、分子量約２３，０００ダルトンの分子の２つの同一軽ポリペプチド鎖（「軽鎖」）、および分子量５３，０００～７０，０００の２つの同一重鎖（「重鎖」）から成る。４つの鎖は、軽鎖が「Ｙ」配置の口で始まる重鎖を一括する「Ｙ」配置で、ジスルフィド結合によって連結される。「Ｙ」配置の「分岐」部分は、$Ｆ_{ａｂ}$領域と名付けられ、「Ｙ」配置の幹部は、Ｆｃ領域と名付けられる。アミノ酸配列の配向は、「Ｙ」配置の上部でのＮ－端末終端から、各鎖の下部でのＣ－端末終端の方向となる。Ｎ－端末終端は、それを誘発した抗原に対する特異性を有する可変領域を持ち、約１００アミノ酸長であるが、軽鎖と重鎖との間、および抗体間でわずかな違いがある。

【０３０６】

可変領域は、鎖の残りの長さに延在し、抗体の特定のクラス内で、抗体（すなわち、それを誘発する抗原）の特異性とともに変化しない定常領域に対して各鎖で連結される免疫グロブリン分子のクラスを決定する、定常領域の５つのよく知られた主要クラスがある（γ、μ、α、δ、およびε（ガンマ、ミュー、アルファ、デルタ、またはエプシロン）重鎖定常領域に対応する、ＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＤ、およびＩｇＥ）。定常領域またはクラスは、補体の活性剤（Ｋａｂａｔ、Ｅ．Ａ．，Ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ　Ｃｏｎｃｅｐｔｓ　ｉｎ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　ａｎｄ　Ｉｍｍｕｎｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２ｎｄ　Ｅｄ．，ｐ．４１３－４３６，Ｈｏｌｔ，Ｒｉｎｅｈａｒｔ，Ｗｉｎｓｔｏｎ（１９７６））、および他の細胞反応（Ａｎｄｒｅｗｓ，Ｄ．Ｗ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｉｍｍｕｎｏｂｉｏｌｏｇｙ，ｐｐ１－１８，Ｗ．Ｂ．Ｓａｎｄｅｒｓ（１９８０）、Ｋｏｈｌ，Ｓ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，４８：１８７（１９８３））を含む抗体のその後のエフェクター機能を決定し、一方、可変領域は、それが反応する抗原を決定する。軽鎖は、κ（カッパ）またはλ（ラムダ）のどちらかに分類される。各重鎖クラスは、カッパまたはラムダ軽鎖のどちらかと対になることができる。軽鎖および重鎖は相互に共有結合され、２つの重鎖の「尾」部分は、免疫グロブリンがハイブリドーマまたはＢ細胞のどちらかによって産生される時に、共有ジスルフィド連鎖によって相互に結合される。

【０３０７】

「可変領域」または「ＶＲ」という表現は、抗体を抗原に結合することに直接的に関与する、抗体中の軽鎖および重鎖の各対内のドメインを指す。各重鎖は、１つの末端で可変ドメイン（$Ｖ_{Ｈ}$）を有し、いくつかの定常ドメインの番号が続く。各軽鎖は、１つの末端で可変ドメイン（$Ｖ_{Ｌ}$）およびその他の末端で定常ドメインを有し、軽鎖の定常ドメインは、重鎖の第１の定常ドメインと整列し、軽鎖可変ドメインは、重鎖の可変ドメインと整列する。

【０３０８】

「相補性決定領域」、「超可変領域」、または「ＣＤＲ」という表現は、抗体の軽鎖または重鎖の可変領域で見出される１つ以上の超可変または相補性決定領域（ＣＤＲ）を指す（Ｋａｂａｔ，Ｅ．Ａ．ｅｔ　ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ　ｏｆ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｉｎｔｅｒｅｓｔ、Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ　ｏｆ　Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ、Ｍｄ．，（１９８７）参照）。

これらの表現は、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．（「Ｓｅｑｕｅｎｃｅ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ」，Ｋａｂａｔ Ｅ．，ｅｔ ａｌ．，ＵＳ Ｄｅｐｔ．ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，１９８３）によって定義される、超可変領域または抗体の三次元構造における超可変ループ（Ｃｈｏｔｈｉａ ａｎｄ Ｌｅｓｋ，Ｊ Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６ ９０１－９１７（１９８７））を含む。各鎖内のＣＤＲは、フレームワーク領域によって接近して維持され、他方の鎖からのＣＤＲとともに、抗原結合部位の形成に寄与する。ＣＤＲ内で、抗体抗原相互作用において、ＣＤＲによって使用される必須の接触残基を表す選択性決定領域（ＳＤＲ）として説明される選択アミノ酸が存在する（Ｋａｓｈｍｉｒｉ、Ｓ．，方法，３６：２５－３４（２００５））。例示的な抗ＩＬ－６抗体のためのＣＤＲが本明細書で提供される。

【０３０９】

「フレームワーク領域」または「ＦＲ」という表現は、抗体の軽鎖および重鎖の可変領域内の１つ以上のフレームワーク領域を指す（Ｋａｂａｔ，Ｅ．Ａ．ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ、Ｂｅｔｈｅｓｄａ、Ｍｄ．，（１９８７）参照）。これらの表現は、抗体の軽鎖および重鎖の可変領域内で、ＣＤＲの間に挿入されるアミノ酸配列領域を含む。好ましい実施形態で述べられるように、ＦＲは、親抗体（例えば、ウサギ抗体）に対して高度の相同性を示すヒトＦＲ’ｓを含む。

【０３１０】

Ａｂ１抗ＩＬ－６抗体およびその結合フラグメント

【０３１１】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を有する抗体、ならびに図２および３４～３７で示すそれら、ならびに表１で特定されるそれらを含むヒト化形態およびその変異体を含む：ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＮＮＥＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＲＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＡＳＧＶＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＹＳＬＲＮＩＤＮＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮ（配列番号２）またはＡＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＳＩＮＮＥＬＳＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＧＹＳＬＲＮＩＤＮＡＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号７０９）。

【０３１２】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を有する抗体、ならびに図２および３４～３７で示すそれら、ならびに表１で特定されるそれらを含むヒト化形態およびその変異体を含む：ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＬＳＮＹＹＶＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＹＧＳＤＥＴＡＹＡＴＷＡＩＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＤＳＳＤＷＤＡＫＦＮＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫ（配列番号３）またはＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＳＬＳＮＹＹＶＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＧＩＩＹＧＳＤＥＴＡＹＡＴＳＡＩＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＤＳＳＤＷＤＡＫＦＮＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号６５７）。

【０３１３】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示すように、ＣＤＲ２のトリプトファン残基がセリンに変えられる配列番号３の修飾バージョンである可変重鎖配列を有する抗体、および図２および３４～３７、ならびに表１で特定されるそれらを含むヒト化形態およびその変異体をさらに含む：ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥ

ＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＬＳＮＹＹＶＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＹＧＳＤＥＴＡＹＡＴＳＡＩＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＤＳＳＤＷＤＡＫＦＮＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫ（配列番号６５８）。

【０３１４】

本発明は、配列番号２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４、配列番号５、および配列番号６のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号３または１９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号７、配列番号８または１２０、および配列番号９のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０３１５】

他の実施形態では、本発明は、配列番号２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４、配列番号５、および配列番号６のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号３または１９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号７、配列番号８または１２０、および配列番号９のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で説明する可変重鎖および軽鎖配列のＣＤＲヒト化変形の組み合わせを含む。

【０３１６】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号２、２０、６４７、６５１、６６０、６６６、６９９、７０２、７０６、または７０９のポリペプチド配列のヒト化変形を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号３、１８、１９、６５２、６５６、６５７、６５８、６６１、６６４、６６５、７０４、または７０８のポリペプチド配列のヒト化変形を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３１７】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２または配列番号７０９の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号４、配列番号５、および配列番号６の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３１８】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－１２０に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３および配列番号６５７または配列番号１９の可変軽鎖配列相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号７、配列番号８、または配列番号１２０のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３１９】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントの１つ以上を含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、下記の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、３つ、またはそれ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号２の可変軽鎖領域、配列番号３の可変重鎖領域、配列番号２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号４、配列番号５、および配列番号６）、および配列番号３および６５７または１９の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号７、配列番号８または配列番号１２０、および配列番号９）。

【０３２０】

本発明はまた、配列番号１８または配列番号１９の重鎖ポリペプチド配列のいずれかが、配列番号３または６５７の重鎖ポリペプチド配列に置換され、配列番号２０の軽鎖ポリ

ペプチド配列が、配列番号２または配列番号７０９の軽鎖ポリペプチド配列に置換され、および配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ配列が、配列番号８の重鎖ＣＤＲ配列に置換される変異体を企図する。

【０３２１】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号２および配列番号３を有するＡｂ１、またはより詳しくは、配列番号６５７および配列番号７０９（それぞれ、配列番号７００および配列番号７２３の核酸配列によってコードされる）を含む抗体、または前項で説明する代替配列番号から成り、本明細書で示す生物学的活性の少なくとも１つを有する抗体である。好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、図３４～３７で示される、ヒト化配列を含む。

【０３２２】

本発明の抗ＩＬ－６抗体の配列は、表１に示される。Ａｂ１からＡｂ７の重鎖および軽鎖の例示的な配列変異体他の代替形態が示される。本発明の抗体は、保存的置換、１つ以上のＣＤＲ配列および／またはＦＲ配列等の置換を含む、付加的な配列変異体を含む。

【０３２３】

例示的なＡｂ１実施形態は、軽鎖および／または重鎖の変異体を含む抗体を含む。Ａｂ１の軽鎖の例示的な変異体は、示すＡｂ１軽鎖のいずれかの配列（すなわち、配列番号２、２０、６４７、６５１、６６０、６６６、６９９、７０２、７０６、または７０９いずれか）を含み、全ＣＤＲ１配列が置換される、またはＣＤＲ１配列の１つ以上の残基が示す他の軽鎖ＣＤＲ１配列のいずれか（すなわち、配列番号２３、３９、５５、７１、８７、１０３、１２４、１４０、１５６、１７２、１８８、２０４、２２０、２３６、２５２、２６８、２８４、３００、３１６、３３２、３４８、３６４、３８０、３９６、４１２、４２８、４４４、４６０、４７６、４９２、５０８、５２４、５４０、５５６、または５７２のいずれか）の対応する位置の残基によって置換される、および／または全ＣＤＲ２配列が置換される、またはＣＤＲ２配列の１つ以上の残基が示す他の軽鎖ＣＤＲ２配列のいずれか（すなわち、配列番号２４、４０、５６、７２、８８、１０４、１２５、１４１、１５７、１７３、１８９、２０５、２２１、２３７、２５３、２６９、２８５、３０１、３１７、３３３、３４９、３６５、３８１、３９７、４１３、４２９、４４５、４６１、４７７、４９３、５０９、５２５、５４１、５５７、または５７３のいずれか）の対応する位置の残基によって置換される、および／または全ＣＤＲ３配列が置換される、またはＣＤＲ３配列の１つ以上の残基が示す他の軽鎖ＣＤＲ３配列のいずれか（すなわち、配列番号２５、４１、５７、７３、８９、１０５、１２６、１４２、１５８、１７４、１９０、２０６、２２２、２３８、２５４、２７０、２８６、３０２、３１８、３３４、３５０、３６６、３８２、３９８、４１４、４３０、４４６、４６２、４７８、４９４、５１０、５２６、５４２、５５８、または５７４のいずれか）の対応する位置の残基によって置換される。

【０３２４】

Ａｂ１の重鎖の例示的な変異体は、示されるＡｂ１重鎖のいずれかの配列（すなわち、配列番号３、１８、１９、６５２、６５６、６５７、６５８、６６１、６６４、６６５、７０４、または７０８のいずれか）を含み、全ＣＤＲ１配列が置換される、またはＣＤＲ１配列の１つ以上の残基が示す他の重鎖ＣＤＲ１配列のいずれか（すなわち、配列番号２６、４２、５８、７４、９０、１０６、１２７、１４３、１５９、１７５、１９１、２０７、２２３、２３９、２５５、２７１、２８７、３０３、３１９、３３５、３５１、３６７、３８３、３９９、４１５、４３１、４４７、４６３、４７９、４９５、５１１、５２７、５４３、５５９、または５７５のいずれか）の対応する位置の残基によって置換される、および／または全ＣＤＲ２配列が置換される、もしくは表１で示すそれら等のＡｂ１重鎖ＣＤＲ２（すなわち、配列番号８または１２０のいずれか）、またはＣＤＲ２配列の１つ以上の残基が示す他の重鎖ＣＤＲ２配列のいずれか（すなわち、配列番号２７、４３、５９、７５、９１、１０７、１２１、１２８、１４４、１６０、１７６、１９２、２０８、２２４、２４０、２５６、２７２、２８８、３０４、３２０、３３６、３５２、３６

８、３８４、４００、４１６、４３２、４４８、４６４、４８０、４９６、５１２、５２８、５４４、５６０、または５７６のいずれか）の対応する位置の残基によって置換される、および／または全ＣＤＲ３配列が置換される、またはＣＤＲ３配列の１つ以上の残基が示す他の重鎖ＣＤＲ３配列のいずれか（すなわち、配列番号２８、４４、６０、７６、９２、１０８、１２９、１４５、１６１、１７７、１９３、２０９、２２５、２４１、２５７、２７３、２８９、３０５、３２１、３３７、３５３、３６９、３８５、４０１、４１７、４３３、４４９、４６５、４８１、４９７、５１３、５２９、５４５、５６１、または５７７のいずれか）の対応する位置の残基によって置換される。

【０３２５】

他の実施形態では、本発明は、配列番号２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４、配列番号５、および配列番号６のポリペプチド配列の１つ以上、および／または配列番号３または配列番号１９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号７（ＣＤＲ１）、配列番号８（ＣＤＲ２）、配列番号１２０（ＣＤＲ２）、配列番号９（ＣＤＲ３）のポリペプチド配列の１つ以上、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラまたはヒト化抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、図２および３４～３７で示されるもの、ならびに表１で特定されるものを含む、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０３２６】

別の実施形態抗では、本発明のＩＬ－６抗体は、以下の少なくとも１つを含む抗体である：配列番号１２または配列番号６９４の配列によってコードされるＣＤＲ１軽鎖、配列番号１３の配列によってコードされる軽鎖ＣＤＲ２、配列番号１４または配列番号６９５の配列によってコードされる軽鎖ＣＤＲ３、配列番号１５の配列によってコードされる重鎖ＣＤＲ１、配列番号１６または配列番号６９６によってコードされる重鎖ＣＤＲ２、および配列番号１７または配列番号６９７によってコードされる重鎖ＣＤＲ３。加えて、本発明はそのような核酸配列およびその変異体を含有する。

【０３２７】

別の実施形態では、本発明は、配列番号４（ＣＤＲ１）、配列番号５（ＣＤＲ２）、配列番号６（ＣＤＲ３）、配列番号７、配列番号１２０、および配列番号９から選択される、該抗ＩＬ－６抗体のＣＤＲと対応するアミノ酸配列を対象とする。

【０３２８】

別の実施形態抗では、本発明のＩＬ－６抗体は、配列番号１０、６６２、６９８、７０１、７０５、７２０、７２１、７２２、または７２３の軽鎖核酸配列、および／または配列番号１１、６６３、７００、７０３、７０７、７２４、または７２５の重鎖核酸配列を含む。加えて、本発明は、前述の核酸配列のいずれかおよびその組み合わせによってコードされる対応するポリペプチドを対象とする。

【０３２９】

本発明の具体的な実施形態では、抗ＩＬ－６抗体またはその一部分は、配列番号１０、１２、１３、１４、６６２、６９４、６９５、６９８、７０１、７０５、７２０、７２１、７２２、７２３、１１、１５、１６、１７、６６３、６９６、６９７、７００、７０３、７０７、７２４，および７２５から成るそれらから選択される核酸配列によってコードされる。例えば、軽鎖のＣＤＲ１は、配列番号１２または６９４によってコードされ得、軽鎖のＣＤＲ２は、配列番号１３によってコードされ得、軽鎖のＣＤＲ３は、配列番号１４または６９５によってコードされ得、重鎖のＣＤＲ１は、配列番号１５によってコードされ得、重鎖のＣＤＲ２は、配列番号１６または６９６によってコードされ得、重鎖のＣＤＲ３は、配列番号１７または６９７によってコードされ得る。以下に述べるように、これらのＣＤＲを含有する抗体は、本明細書に開示されるヒト化方法に基づいて適切なヒトフレームワークを使用することによって構成され得る。

【０３３０】

本発明の別の具体的な実施例では、抗ＩＬ－６抗体の可変軽鎖は、配列番号１０、６６

２、６９８、７０１、７０５、７２０、７２１、７２２，または７２３によってコードされ、抗ＩＬ－６抗体の可変重鎖は、列番号１１、６６３、７００、７０３、７０７、７２４，または７２５によってコードされる。

【０３３１】

より具体的な実施形態では、抗ＩＬ－６抗体の可変軽鎖および重鎖は、それぞれ、配列番号１０および１１、または配列番号６９８および配列番号７００、または配列番号７０１および配列番号７０３、または配列番号７０５および配列番号７０７によってコードされる。

【０３３２】

別の具体的な実施形態では、本発明は、任意の前述の核酸配列およびそれらの組み合わせを含有する核酸構築物、ならびにこれらの核酸配列および構築物を含有する組換え細胞を含有し、これらの核酸配列または構築物は染色体であり得る、または宿主細胞ゲノム中に組み込まれ得る。

【０３３３】

別の具体的な実施形態では、本発明は、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、配列番号１２０、配列番号９で列挙される任意のＣＤＲまたはそれらの組み合わせを含有するポリペプチド、または配列番号２、２０、６４７、６５１、６６０、６６６、６９９、７０２、７０６、または７０９に含まれる任意の可変軽ポリペプチドを含むポリペプチド、および／または配列番号３、１８、１９、６５２、６５６、６５７、６５８、６６１、６６４、６６５、７０４、または７０８に含まれる可変重ポリペプチドを包含する。これらのポリペプチドは、任意で、他の免疫グロブリンポリペプチドまたは治療または検出可能な実体等のエフェクター成分直接的にまたは間接的に付着され得る。

【０３３４】

別の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、以下の少なくとも１つを含む抗体である：配列番号１０または配列番号６９８または配列番号７０１または配列番号７０５の配列によってコードされる可変軽鎖、配列番号１１または配列番号７００または配列番号７０３または配列番号７０７の配列によってコードされる可変重鎖。

【０３３５】

別の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、フレームワークおよび／またはＣＤＲ配列中で１つ以上の置換を含み、体外および／または体内投与後に、Ａｂ１特性の１つ以上を有する、前述の配列の変異体である。

【０３３６】

これらの体外および体内の特性は、以下に実施例でより詳細に示され、ＩＬ－６および／またはそのペプチドへの結合に対してＡｂ１と競合すること、約５０ピコモル未満のＩＬ－６のために結合親和性（Ｋｄ）および／または$10^{-4}S^{-1}$未満もしくはそれに等しいＩＬ－６からの解離速度（K_{off}）を有すること、健康なヒト被験者において少なくとも約２２日の体内半減期を有すること、低アルブミン血症を予防する、または治療する能力、高ＣＲＰを予防する、または治療する能力、凝固異常を予防する、または治療する能力、および／または血栓症の危険増加に関連する疾病または状態を有する個人において、血栓症の危険性を減少させる能力を含む。抗ＩＬ－６活性の付加的な非限定実施例は、例えば「抗ＩＬ－６活性」の表題で本明細書で示される。

【０３３７】

別の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、Ａｂ１軽鎖および／または重鎖ＣＤＲ配列（表１参照）または体外および／もしくは体内投与後に、１つ以上のＡｂ１の特性を有するその変異体の１つ以上を含む。当業者は、例えば、ヒトまたは他の哺乳類フレームワーク配列を含み得る１つ以上の足場への連鎖によって、またはＳＭＩＰ、キャメルボディ、ナノボディ、ＩｇＮＡＲ、または他の免疫グロブリンもしくは他の改変抗体に由来するそれらの機能的なオルソログによって、抗原結合表面を形成するために、これらのＣＤＲ配列をどのように結合するかを理解するであろう。例えば、実施形態は、ヒトＩＬ－６に特異的

に結合し得、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、またはそれ以上の以下のＣＤＲ配列またはその変異体を含む：

【０３３８】

配列番号４の軽鎖ＣＤＲ１に対して、少なくとも７２．７％（すなわち、１１アミノ酸中、８アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、

【０３３９】

配列番号４の軽鎖ＣＤＲ１少なくとも８１．８％（すなわち、１１アミノ酸中、９アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、

【０３４０】

配列番号４の軽鎖ＣＤＲ１に対して、少なくとも９０．９％（すなわち、１１アミノ酸中、１０アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、

【０３４１】

配列番号４の軽鎖ＣＤＲ１に対して、１００％（すなわち、１１アミノ酸中、１１アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、

【０３４２】

配列番号５の軽鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも８５．７％（すなわち、７アミノ酸中、６アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、

【０３４３】

配列番号５の軽鎖ＣＤＲ２に対して、１００％（すなわち、７アミノ酸中、７アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、

【０３４４】

配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも５０％（すなわち、１２アミノ酸中、６アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、

【０３４５】

配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも５８．３％（すなわち、１２アミノ酸中、７アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、

【０３４６】

配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも６６．６％（すなわち、１２アミノ酸中、８アミノ酸）と同一性を有するポリペプチド、

【０３４７】

配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも７５％（すなわち、１２アミノ酸中、９アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、

【０３４８】

配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも８３．３％（すなわち、１２アミノ酸中、１０アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、

【０３４９】

配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも９１．６％（すなわち、１２アミノ酸中、１１アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、

【０３５０】

配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、１００％（すなわち、１２アミノ酸中、１２アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、

【０３５１】

配列番号７の重鎖ＣＤＲ１に対して、少なくとも８０％（すなわち、５アミノ酸中、４アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、

【０３５２】

配列番号７の重鎖ＣＤＲ１に対して、１００％（すなわち、５アミノ酸中、５アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、

【０３５３】

配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも５０％（すなわち、１６アミノ酸中、８アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、

【０３５４】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも５６．２％（すなわち、１６アミノ酸中、９アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０３５５】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも６２．５％（すなわち、１６アミノ酸中、１０アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０３５６】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも６８．７％（すなわち、１６アミノ酸中、１１アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０３５７】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも７５％（すなわち、１６アミノ酸中、１２アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０３５８】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも８１．２％（すなわち、１６アミノ酸中、１３アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０３５９】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも８７．５％（すなわち、１６アミノ酸中、１４アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０３６０】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも９３．７％（すなわち、１６アミノ酸中、１５アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０３６１】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、１００％（すなわち、１６アミノ酸中、１６アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０３６２】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも３３．３％（すなわち、１２アミノ酸中、４アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０３６３】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも４１．６％（すなわち、１２アミノ酸中、５アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０３６４】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも５０％（すなわち、１２アミノ酸中、６アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０３６５】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも５８．３％（すなわち、１２アミノ酸中、７アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０３６６】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも６６．６％（すなわち、１２アミノ酸中、８アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０３６７】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも７５％（すなわち、１２アミノ酸中、９アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０３６８】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも８３．３％（すなわち、１２アミノ酸中、１０アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０３６９】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも９１．６％（すなわち、１２アミノ酸中、１１アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０３７０】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、１００％（すなわち、１２アミノ酸中、１２アミ

ノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０３７１】
配列番号４の軽鎖ＣＤＲ１に対して、少なくとも９０．９％（すなわち、１１アミノ酸中、１０アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０３７２】
配列番号４の軽鎖ＣＤＲ１に対して、１００％（すなわち、１１アミノ酸中、１１アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０３７３】
配列番号５の軽鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも８５．７％（すなわち、７アミノ酸中、６アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０３７４】
配列番号５の軽鎖ＣＤＲ２に対して、１００％（すなわち、７アミノ酸中、７アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０３７５】
配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも６６．６％（すなわち、１２アミノ酸中、８アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０３７６】
配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも７５％（すなわち、１２アミノ酸中、９アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０３７７】
配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも８３．３％（すなわち、１２アミノ酸中、１０アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０３７８】
配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも９１．６％（すなわち、１２アミノ酸中、１１アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０３７９】
配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、１００％（すなわち、１２アミノ酸中、１２アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０３８０】
配列番号７の重鎖ＣＤＲ１に対して、少なくとも８０％（すなわち、５アミノ酸中、４アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０３８１】
配列番号７の重鎖ＣＤＲ１に対して、１００％（すなわち、５アミノ酸中、５アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０３８２】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも５６．２％（すなわち、１６アミノ酸中、９アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０３８３】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも６２．５％（すなわち、１６アミノ酸中、１０アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０３８４】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも６８．７％（すなわち、１６アミノ酸中、１１アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０３８５】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも７５％（すなわち、１６アミノ酸中、１２アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０３８６】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも８１．２％（すなわち、１６アミノ酸中、１３アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０３８７】

配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも８７．５％（すなわち、１６アミノ酸中、１４アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、

【０３８８】

配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも９３．７％（すなわち、１６アミノ酸中、１５アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、

【０３８９】

配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、１００％（すなわち、１６アミノ酸中、１６アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、

【０３９０】

配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも５０％（すなわち、１２アミノ酸中、６アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、

【０３９１】

配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも５８．３％（すなわち、１２アミノ酸中、７アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、

【０３９２】

配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも６６．６％（すなわち、１２アミノ酸中、８アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、

【０３９３】

配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも７５％（すなわち、１２アミノ酸中、９アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、

【０３９４】

配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも８３．３％（すなわち、１２アミノ酸中、１０アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、

【０３９５】

配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも９１．６％（すなわち、１２アミノ酸中、１１アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、

【０３９６】

配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、１００％（すなわち、１２アミノ酸中、１２アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド。

【０３９７】

他の例示的な実施形態は、例えば、ヒトＩＬ－６に特異的に結合し、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、またはそれ以上の以下のＣＤＲまたはその変異体を含むポリペプチドをコードするポリヌクレオチド等の任意の前述のものをコードする、１つ以上のポリヌクレオチド含む：

【０３９８】

配列番号４の軽鎖ＣＤＲ１に対して、少なくとも７２．７％（すなわち、１１アミノ酸中、８アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０３９９】

配列番号４の軽鎖ＣＤＲ１に対して、少なくとも８１．８％（すなわち、１１アミノ酸中、９アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０４００】

配列番号４の軽鎖ＣＤＲ１に対して、少なくとも９０．９％（すなわち、１１アミノ酸中、１０アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０４０１】

配列番号４の軽鎖ＣＤＲ１に対して、１００％（すなわち、１１アミノ酸中、１１アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０４０２】

配列番号５の軽鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも８５．７％（すなわち、７アミノ酸中、６アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０４０３】

配列番号５の軽鎖ＣＤＲ２に対して、１００％（すなわち、７アミノ酸中、７アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０４０４】

配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも５０％（すなわち、１２アミノ酸中、６アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０４０５】

配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも５８．３％（すなわち、１２アミノ酸中、７アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０４０６】

配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも６６．６％（すなわち、１２アミノ酸中、８アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０４０７】

配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも７５％（すなわち、１２アミノ酸中、９アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０４０８】

配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも８３．３％（すなわち、１２アミノ酸中、１０アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０４０９】

配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも９１．６％（すなわち、１２アミノ酸中、１１アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０４１０】

配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、１００％（すなわち、１２アミノ酸中、１２アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０４１１】

配列番号７の重鎖ＣＤＲ１に対して、少なくとも８０％（すなわち、５アミノ酸中、４アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０４１２】

配列番号７の重鎖ＣＤＲ１に対して、１００％（すなわち、５アミノ酸中、５アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０４１３】

配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも５０％（すなわち、１６アミノ酸中、８アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０４１４】

配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも５６．２％（すなわち、１６アミノ酸中、９アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０４１５】

配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、を少なくとも６２．５％（すなわち、１６アミノ酸中、１０アミノ酸）の同一性有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０４１６】

配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも６８．７％（すなわち、１６アミノ酸中、１１アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０４１７】

配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも７５％（すなわち、１６アミノ酸中、１２アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０４１８】

配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも８１．２％（すなわち、１６アミノ酸中、１３アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０４１９】

配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも８７．５％（すなわち、１６アミノ酸中、１４アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０４２０】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも９３．７％（すなわち、１６アミノ酸中、１５アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０４２１】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、１００％（すなわち、１６アミノ酸中、１６アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０４２２】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも３３．３％（すなわち、１２アミノ酸中、４アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０４２３】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも４１．６％（すなわち、１２アミノ酸中、５アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０４２４】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも５０％（すなわち、１２アミノ酸中、６アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０４２５】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも５８．３％（すなわち、１２アミノ酸中、７アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０４２６】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも６６．６％（すなわち、１２アミノ酸中、８アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０４２７】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも７５％（すなわち、１２アミノ酸中、９アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０４２８】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも８３．３％（すなわち、１２アミノ酸中、１０アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０４２９】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも９１．６％（すなわち、１２アミノ酸中、１１アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０４３０】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、１００％（すなわち、１２アミノ酸中、１２アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０４３１】
配列番号４の軽鎖ＣＤＲ１に対して、少なくとも９０．９％（すなわち、１１アミノ酸中、１０アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０４３２】
配列番号４の軽鎖ＣＤＲ１に対して、１００％（すなわち、１１アミノ酸中、１１アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０４３３】
配列番号５の軽鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも８５．７％（すなわち、７アミノ酸中、６アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０４３４】
配列番号５の軽鎖ＣＤＲ２に対して、１００％（すなわち、７アミノ酸中、７アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０４３５】
配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも６６．６％（すなわち、１２アミノ酸中、８アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０４３６】
配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも７５％（すなわち、１２アミノ酸中、

９アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０４３７】
配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも８３．３％（すなわち、１２アミノ酸中、１０アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０４３８】
配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも９１．６％（すなわち、１２アミノ酸中、１１アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０４３９】
配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、１００％（すなわち、１２アミノ酸中、１２アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０４４０】
配列番号７の重鎖ＣＤＲ１に対して、少なくとも８０％（すなわち、５アミノ酸中、４アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０４４１】
配列番号７の重鎖ＣＤＲ１に対して、１００％（すなわち、５アミノ酸中、５アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０４４２】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも５６．２％（すなわち、１６アミノ酸中、９アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０４４３】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも６２．５％（すなわち、１６アミノ酸中、１０アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０４４４】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも６８．７％（すなわち、１６アミノ酸中、１１アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０４４５】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも７５％（すなわち、１６アミノ酸中、１２アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０４４６】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも８１．２％（すなわち、１６アミノ酸中、１３アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０４４７】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも８７．５％（すなわち、１６アミノ酸中、１４アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０４４８】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも９３．７％（すなわち、１６アミノ酸中、１５アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０４４９】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、１００％（すなわち、１６アミノ酸中、１６アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０４５０】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも５０％（すなわち、１２アミノ酸中、６アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０４５１】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも５８．３％（すなわち、１２アミノ酸中、７アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０４５２】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも６６．６％（すなわち、１２アミノ酸中、８アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０４５３】

配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも７５％（すなわち、１２アミノ酸中、９アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０４５４】

配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも８３．３％（すなわち、１２アミノ酸中、１０アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０４５５】

配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも９１．６％（すなわち、１２アミノ酸中、１１アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０４５６】

配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、１００％（すなわち、１２アミノ酸中、１２アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド。

【０４５７】

【表１－１】

表1. 例示的な抗IL－6抗体の配列

抗体	抗体鎖		CDR1		CDR2		CDR3	
	PRT.	Nuc.	PRT.	Nuc.	PRT.	Nuc.	PRT.	Nuc.
Ab1軽鎖*	2	10	4	12	5	13	6	14
	20	720	4	12	5	13	6	14
	647	721	4	12	5	13	6	14
	651		4	12	5	13	6	14
	660	662	4	12	5	13	6	14
	666	722	4	12	5	13	6	14
	699	698	4	694	5	13	6	695
	702	701	4	694	5	13	6	695
	706	705	4	694	5	13	6	695
	709	723	4	12	5	13	6	14
Ab1ヒト化で使用されるヒト軽鎖	648		710		713			
	649		711		714			
	650		712		715			
Ab1重鎖	3	11	7	15	8	16	9	17
	18		7	15	8	16	9	17
	19	724	7	15	120	696	9	17
	652	725	7	15	8	16	9	17
	656		7	15	8	16	9	17
	657	700	7	15	659	696	9	697
	658		7	15	120	696	9	17
	661	663	7	15	8	16	9	17
	664		7	15	8	16	9	17
	665		7	15	120	696	9	17
	704	703	7	15	120	696	9	697
	708	707	7	15	120	696	9	697

【表１－２】

Ab1ヒト化で使用されるヒト重鎖	653		716		717			
	654		716		717			
	655		74	82	718			
Ab2軽鎖	21	29	23	31	24	32	25	33
	667	669	23	31	24	32	25	33
Ab2重鎖	22	30	26	34	27	35	28	36
	668	670	26	34	27	35	28	36
Ab3軽鎖	37	45	39	47	40	48	41	49
	671	673	39	47	40	48	41	49
Ab3重鎖	38	46	42	50	43	51	44	52
	672	674	42	50	43	51	44	52
Ab4軽鎖	53	61	55	63	56	64	57	65
	675	677	55	63	56	64	57	65
Ab4重鎖	54	62	58	66	59	67	60	68
	676	678	58	66	59	67	60	68
Ab5軽鎖	69	77	71	79	72	80	73	81
	679	681	71	79	72	80	73	81
Ab5重鎖	70	78	74	82	75	83	76	84
	680	682	74	82	75	83	76	84
Ab6軽鎖	85	93	87	95	88	96	89	97
	683	685	87	95	88	96	89	97
Ab6重鎖	86	94	90	98	91	99	92	100
	684	686	90	98	91	99	92	100
Ab7軽鎖	101	109	103	111	104	112	105	113
	119		103	111	104	112	105	113
	687	689	103	111	104	112	105	113
	693		103	111	104	112	105	113

【表１－３】

Ab7 重鎖	102	110	106	114	107	115	108	116
	117		106	114	107	115	108	116
	118		106	114	121		108	116
	688	690	106	114	107	115	108	116
	691		106	114	107	115	108	116
	692		106	114	121		108	116
Ab8 軽鎖	122	130	124	132	125	133	126	134
Ab8 重鎖	123	131	127	135	128	136	129	137
Ab9 軽鎖	138	146	140	148	141	149	142	150
Ab9 重鎖	139	147	143	151	144	152	145	153
Ab10 軽鎖	154	162	156	164	157	165	158	166
Ab10 重鎖	155	163	159	167	160	168	161	169
Ab11 軽鎖	170	178	172	180	173	181	174	182
Ab11 重鎖	171	179	175	183	176	184	177	185
Ab12 軽鎖	186	194	188	196	189	197	190	198
Ab12 重鎖	187	195	191	199	192	200	193	201
Ab13 軽鎖	202	210	204	212	205	213	206	214
Ab13 重鎖	203	211	207	215	208	216	209	217
Ab14 軽鎖	218	226	220	228	221	229	222	230
Ab14 重鎖	219	227	223	231	224	232	225	233
Ab15 軽鎖	234	242	236	244	237	245	238	246
Ab15 重鎖	235	243	239	247	240	248	241	249
Ab16 軽鎖	250	258	252	260	253	261	254	262
Ab16 重鎖	251	259	255	263	256	264	257	265
Ab17 軽鎖	266	274	268	276	269	277	270	278
Ab17 重鎖	267	275	271	279	272	280	273	281
Ab18 軽鎖	282	290	284	292	285	293	286	294
Ab18 重鎖	283	291	287	295	288	296	289	297
Ab19 軽鎖	298	306	300	308	301	309	302	310
Ab19 重鎖	299	307	303	311	304	312	305	313

【表１－４】

Ab20 軽鎖	314	322	316	324	317	325	318	326
Ab20 重鎖	315	323	319	327	320	328	321	329
Ab21 軽鎖	330	338	332	340	333	341	334	342
Ab21 重鎖	331	339	335	343	336	344	337	345
Ab22 軽鎖	346	354	348	356	349	357	350	358
Ab22 重鎖	347	355	351	359	352	360	353	361
Ab23 軽鎖	362	370	364	372	365	373	366	374
Ab23 重鎖	363	371	367	375	368	376	369	377
Ab24 軽鎖	378	386	380	388	381	389	382	390
Ab24 重鎖	379	387	383	391	384	392	385	393
Ab25 軽鎖	394	402	396	404	397	405	398	406
Ab25 重鎖	395	403	399	407	400	408	401	409
Ab26 軽鎖	410	418	412	420	413	421	414	422
Ab26 重鎖	411	419	415	423	416	424	417	425
Ab27 軽鎖	426	434	428	436	429	437	430	438
Ab27 重鎖	427	435	431	439	432	440	433	441
Ab28 軽鎖	442	450	444	452	445	453	446	454
Ab28 重鎖	443	451	447	455	448	456	449	457
Ab29 軽鎖	458	466	460	468	461	469	462	470
Ab29 重鎖	459	467	463	471	464	472	465	473
Ab30 軽鎖	474	482	476	484	477	485	478	486
Ab30 重鎖	475	483	479	487	480	488	481	489
Ab31 軽鎖	490	498	492	500	493	501	494	502
Ab31 重鎖	491	499	495	503	496	504	497	505
Ab32 軽鎖	506	514	508	516	509	517	510	518
Ab32 重鎖	507	515	511	519	512	520	513	521
Ab33 軽鎖	522	530	524	532	525	533	526	534
Ab33 重鎖	523	531	527	535	528	536	529	537
Ab34 軽鎖	538	546	540	548	541	549	542	550
Ab34 重鎖	539	547	543	551	544	552	545	553

【表１－５】

Ab35軽鎖	554	562	556	564	557	565	558	566
Ab35重鎖	555	563	559	567	560	568	561	569
Ab36軽鎖	570	578	572	580	573	581	574	582
Ab36重鎖	571	579	575	583	576	584	577	585

＊重鎖および軽鎖の例示的な配列変異体形態は、別々の行で示される。

PRT．ポリペプチド配列

Nuc．例示的なコード配列

【０４５８】

参考として、表１に含まれるもの以外の配列識別子を、表２で要約する。

【０４５９】

表２．本出願における配列識別子の要約

配列番号	説明
1	ヒトIL-6
586	カッパ定常軽鎖ポリペプチド配列
587	カッパ定常軽鎖ポリヌクレオチド配列
588	ガンマ-1定常重鎖ポリペプチド配列
589	ガンマ-1定常重鎖ポリヌクレオチド配列
590－646	ヒトIL-6ペプチド(図12および実施例14参照)
719	ガンマ-1定常重鎖ポリペプチド配列(2つの位置において配列番号518と異なる)
726	C反応性タンパク質ポリペプチド配列
727	IL-6受容体アルファ
728	IL-6受容体ベータ/gp130

【０４６０】

そのような抗体フラグメントまたは変異体は、以下の非限定形態の１つ以上で示され得る：Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖ、および単鎖Ｆｖ抗体形態。好ましい実施形態では、本明細書に記載される抗ＩＬ－６抗体は、以下に示す配列を含むカッパ定常軽鎖配列をさらに含む：

【０４６１】

ＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号５８６）。

【０４６２】

別の好ましい実施形態抗では、本明細書に記載されるＩＬ－６抗体は、以下に示す配列の１つを含むガンマ－１定常重鎖ポリペプチド配列をさらに含む：

【０４６３】

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧ

ＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥ
ＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰ
ＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹ
ＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号５８８）

【０４６４】

および

【０４６５】

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶ
ＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱ
ＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧ
ＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮ
ＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧ
ＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤ
ＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰ
ＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹ
ＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号７１９）。

【０４６６】

本明細書に記載される抗体の実施形態は、ウサギＩｇリーダー、アルブミンプレペプチド、酵母接合因子プレプロ分泌リーダー配列（ピチアパストリスもしくは出芽酵母またはアルファ因子等）、またはヒトＨＡＳリーダー等のリーダー配列を含み得る。例示的なリーダー配列は、以下のように、図３６Ａおよび３７Ａで示されるポリペプチドのＮ終端でＦＲ１からオフセットして示される：配列番号２および６６０（ＭＤ．．．）および配列番号３および６６１（ＭＥ．．．）のウサギＩｇリーダー配列、ならびに配列番号７０６および７０８の分泌を促進するアルブミンプレペプチド。改善された安定性または半減期等の所望の特性を与えるための、当技術分野で知られている他のリーダー配列も、被験者への投与前に任意で切断され得る重鎖および／または軽鎖上で、単独でまたは互いに組み合わせて使用され得る。例えば、ポリペプチドは、例えば、リーダー配列を切断する膜結合型シグナルペプチダーゼ等のプロテアーゼを発現する、または含む（または、発現する、もしくは含むために修飾される）細胞または無細胞発現システム内で、発現され得る。

【０４６７】

他の実施形態では、配列番号３、１８、１９、２２、３８、５４、７０、８６、１０２、１１７、１１８、１２３、１３９、１５５、１７１、１８７、２０３、２１９、２３５、２５１、２６７、２８３、２９９、３１５、３３１、３４７、３６３、３７９、３９５、４１１、４２７、４４３、４５９、４７５、４９１、５０７、５２３、５３９、５５５、５７１、６５２、６５６、６５７、６５８、６６１、６６４、６６５、６６８、６７２、６７６、６８０、６８４、６８８、６９１、６９２、７０４、または７０８を含むV_Hポリペプチド配列、および２、２０、２１、３７、５３、６９、８５、１０１、１１９、１２２、１３８、１５４、１７０、１８６、２０２、２１８、２３４、２５０、２６６、２８２、２９８、３１４、３３０、３４６、３６２、３７８、３９４、４１０、４２６、４４２、４５８、４７４、４９０、５０６、５２２、５３８、５５４、５７０、６４７、６５１、６６０、６６６、６６７、６７１、６７５、６７９、６８３、６８７、６９３、６９９、７０２、７０６、または７０９もしくはその変異体をさらに含むV_Lポリペプチド配列を含み、該V_HまたはV_Lポリペプチドのフレームワーク残基（ＦＲ残基）またはＣＤＲ残基の１つ以上が、別のアミノ酸残基と置換され、ＩＬ－６に特異的に結合する抗ＩＬ－６抗体をもたらす、単離抗ＩＬ－６抗体を企図する。本発明は、これらの抗体のヒト化およびキメラ形態を企図し、好ましくは、ＦＲが親抗体に対して高度の相同性を示すヒトＦＲを含む。キメラ抗体は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＧ５、ＩｇＧ６、ＩｇＧ７、ＩｇＧ８、ＩｇＧ９、ＩｇＧ１０、ＩｇＧ１１、ＩｇＧ１２、ＩｇＧ１３、ＩｇＧ１４、ＩｇＧ１５、ＩｇＧ１６、ＩｇＧ１７、ＩｇＧ１８、またはＩｇＧ１９定常領域、具体的には、配列番号５８８および配列番号５８６に含有される可変重鎖

および軽鎖定常領域に由来するＦｃを含み得る。

【０４６８】

本発明の１つの実施形態では、抗体またはV_HもしくはV_Lポリペプチドは、本明細書で参照されるヒト化過程の開始前に、１つ以上のウサギＢ細胞集団から始まる、または選択される。

【０４６９】

本発明の別の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体およびそのフラグメントおよび変異体は、ヒトＩＬ－６タンパク質の霊長類相同体に対して結合特異性を有する。ヒトＩＬ－６タンパク質の霊長類相同体の非限定実施例は、カニクイザル（カニクイザルとしても知られている）および赤毛猿から得られたＩＬ－６である。本発明の別の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体およびそのフラグメントおよび変異体は、ＩＬ－６ＲとのＩＬ－６の会合、および／またはＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ／ｇｐ１３０複合体の産生、および／またはＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ／ｇｐ１３０多重体の産生を阻害し、および／または前述の１つ以上の生物学的作用に拮抗する。

【０４７０】

前述のように、抗体およびそのフラグメントは、化学的リンカー、例えば蛍光色素、酵素、基質、生物発光物質、放射性物質、および化学発光成分等の出可能な成分、または例えばストレプトアビジン、アビジン、ビオチン、細胞毒素、細胞毒性薬、および放射性物質等の機能的な成分等のエフェクター成分を付加するよう、翻訳後に修飾され得る。

【０４７１】

検出可能な成分に関して、さらなる例示的な酵素は、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アセチルコリンエステラーゼ、アルカリ性ホスファターゼ、ベータガラクトシダーゼ、および発光酵素を含むが、それらに限定されない。さらなる例示的な蛍光体は、ローダミン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、ウンベリフェロン、ジクロロトリアジニルアミン、フィコエリトリン、および塩化ダンシルを含むが、それらに限定されない。さらなる例示的な化学発光成分は、ルミノールを含むが、それに限定されない。さらなる例示的な生物発光物質は、ルシフェリンおよびエクオリンを含むが、それらに限定されない。さらなる例示的な放射性物質は、ヨウ素１２５（^{125}Ｉ）、炭素１４（^{14}Ｃ）、硫黄３５（^{35}Ｓ）、三重水素（^{3}Ｈ）、およびリン３２（^{32}Ｐ）を含むが、それらに限定されない。

【０４７２】

機能的な成分に関して、例示的な細胞毒性薬は、メトトレキサート、アミノプテリン、６－メルカプトプリン、６－チオグアニン、シタラビン、５－フルオロウラシルデカルバジン、メクロレタミン、チオエパクロラムブシル、メルファラン、カルムスチン（ＢＳＮＵ）、マイトマイシンＣ、ロムスチン（ＣＣＮＵ）、１－メチルニトロソ尿素、シクロソスファミド、メクロレタミン、ブスルファン、ジブロモマンニトール、ストレプトゾトシン、マイトマイシンＣ、シスジクロロジアミン白金（ＩＩ）（ＤＤＰ）シスプラチンおよびカルボプラチン（パラプラチン）等のアルキル化剤、ダウノルビシン（以前はウノマイシン）、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、デトルビシン、カルミノマイシン、イダルビシン、エピルビシン、ミトキサントロンおよびビサントレンを含むアントラサイクリン、ダクチノマイシン（アクチノマイシンＤ）、ブレオマイシン、カリケアマイシン、ミトラマイシン、およびアンスラマイシン（ＡＭＣ）を含む抗生物質、およびビンカアルカロイド、ビンクリスチン、およびビンブラスチン等の有糸分裂阻害剤を含むが、それらに限定されない。他の細胞毒性薬は、パクリタキセル（タキソール）、リシン、緑膿菌外毒素、ゲムシタビン、サイトカラシンＢ、グラミシジンＤ、エチジウムブロマイド、エメチン、エトポシド、テノポシド、コルヒチン、ジヒドロキシアントラセンジオン、１－デヒドロテストステロン、グルココルチコイド、プロカイン、テトラカイン、リドカイン、プロプラノロール、ピューロマイシン、プロカルバジン、ヒドロキシウレア、アスパラギナーゼ、コルチコステロイド、ミトタン（Ｏ、Ｐ’－（ＤＤＤ））、インターフェロン、およびこれらの細胞毒性薬の混合を含む。

【０４７３】
さらなる細胞毒性薬は、カルボプラチン、シスプラチン、パクリタキセル、ゲムシタビン、カリケアマイシン、ドキソルビシン、５－フルオロウラシル、マイトマイシンＣ、アクチノマイシンＤ、シクロホスファミド、ビンクリスチン、ブレオマイシン、ＶＥＧＦアンタゴニスト、ＥＧＦＲアンタゴニスト、白金、タキソール、イリノテカン、５－フルオロウラシル、ゲムシタビン、ロイコボリン、ステロイド、シクロホスファミド、メルファラン、ビンカアルカロイド（例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシンおよび酒石酸ビノレルビン）、マスチン、チロシンキナーゼ阻害剤、放射線治療、性ホルモンアンタゴニスト、選択的アンドロゲン受容体モジュレータ、選択的エストロゲン受容体モジュレータ、ＰＤＧＦアンタゴニスト、ＴＮＦアンタゴニスト、ＩＬ－１アンタゴニスト、インターロイキン（例えばＩＬ－１２またはＩＬ－２）、ＩＬ－１２Ｒアンタゴニスト、毒素結合モノクローナル抗体、腫瘍抗原特異的モノクローナル抗体、アービタックス（商標）、アバスチン（商標）、ペルツズマブ抗ＣＤ２０抗体、リツキサン（登録商標）、オクレリズマブ、オファツムマブ、ＤＸＬ６２５、ハーセプチン（登録商標）等の化学療法剤、またはそれらの任意の組み合わせを含むが、それらに限定されない。リシン、ジフテリア毒素、およびシュードモナス毒素等の植物および細菌からの毒性酵素は、細胞型特異的殺傷試薬を産生するために、ヒト化抗体またはその結合フラグメントに結合され得る（Ｙｏｕｌｅ，ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ７７：５４８３（１９８０）；Ｇｉｌｌｉｌａｎｄ，ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ７７：４５３９（１９８０）；Ｋｒｏｌｉｃｋ，ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ７７：５４１９（１９８０））。

【０４７４】
他の細胞毒性薬は、米国特許第６、６５３、１０４号のゴールデンバーグによって記述される、細胞傷害性リボヌクレアーゼを含む。本発明の実施形態はまた、アルファまたはベータ粒子を放射する放射性核種が、複合体形成剤の使用を伴って、または使用なしで、安定的に抗体またはその結合フラグメントに結合される、放射性免疫複合体に関する。そのような放射性核種は、リン３２（^{32}Ｐ）、スカンジウム４７（^{47}Ｓｃ）、銅６７（^{67}Ｃｕ）、ガリウム６７（^{67}Ｇａ）、イットリウム８８（^{88}Ｙ）、イットリウム９０（^{90}Ｙ）、ヨウ素１２５（^{125}Ｉ）、ヨウ素１３１（^{131}Ｉ）、サマリウム１５３（^{153}Ｓｍ）、ルテチウム１７７（^{177}Ｌｕ）、レニウム１８６（^{186}Ｒｅ）、またはレニウム１８８（^{188}Ｒｅ）等のベータ放射体、およびＡスタチン－２１１（^{211}Ａｔ）、鉛２１２（^{212}Ｐｂ）、ビスマス２１２（^{212}Ｂｉ）または－２１３（^{213}Ｂｉ）、またはアクチニウム２２５（^{225}Ａｃ）等のアルファ放射体を含む。

【０４７５】
抗体またはその結合フラグメントを検出可能な部分等に結合するための、Ｈｕｎｔｅｒ ｅｔ ａｌ，Ｎａｔｕｒｅ １４４：９４５（１９６２）、Ｄａｖｉｄ ｅｔ ａｌ，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ １３：１０１４（１９７４）、Ｐａｉｎ ｅｔ ａｌ，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈ．４０：２１９（１９８１）、ならびにＮｙｇｒｅｎ，Ｊ．，Ｈｉｓｔｏｃｈｅｍ．およびＣｙｔｏｃｈｅｍ．３０：４０７（１９８２）によって示されるそれらの方法等の方法は当技術分野で知られている。

【０４７６】
本明細書に記載される実施形態は、本明細書で示す、抗体、抗体フラグメント、ディアボディ、ＳＭＩＰ、キャメルボディ、ナノボディ、ＩｇＮＡＲ、ポリペプチド、可変領域、およびＣＤＲに実質的に類似する、変異体および同等物をさらに含む。これらは、例えば、保存的置換変異体（すなわち、同様のアミノ酸による１つ以上のアミノ酸置換）を含有し得る。例えば、保存的置換は、同一の一般クラス内で、１つの酸性アミノ酸と別の酸性アミノ酸、１つの塩基性アミノ酸と別の塩基性アミノ酸、または１つの中性アミノ酸によって別の中性アミノ酸等、別のアミノ酸とのアミノ酸置換を指す。保存アミノ酸置換によって何が意図されるかは、当技術分野でよく知られている。

【０４７７】

他の実施形態では、本発明は、本明細書で示す、抗体フラグメント、可変領域、およびＣＤＲの任意の１つ以上のポリペプチド配列に対して、少なくとも９０％またはより大きい配列相同性を有するポリペプチド配列を企図する。本発明は、本明細書で示す、抗体フラグメント、可変領域、およびＣＤＲの任意の１つ以上のポリペプチド配列に対して、より好ましくは、少なくとも９５％またはより大きい配列相同性、さらにより好ましくは、少なくとも９８％またはより大きい配列相同性、およびさらにより好ましくは、少なくとも９９％またはより大きい配列相同性を有するポリペプチド配列、ポリペプチド配列を企図する。核酸とアミノ酸配列との間の相同性を決定するための方法は、当業者によく知られている。

【０４７８】

他の実施形態では、本発明は、本明細書で示す、抗ＩＬ－６活性をさらに有する抗体フラグメント、可変領域、およびＣＤＲの上記で列挙されるポリペプチド相同体をさらに企図する。抗ＩＬ－６活性の非限定実施例は、例えば以下に「抗ＩＬ－６活性」の表題で、本明細書で示される。

【０４７９】

他の実施形態では、本発明は、任意の前述配列に結合する抗イディオタイプ抗体の産生および使用をさらに企図する。例示的な実施形態では、そのような抗イディオタイプ抗体は、抗ＩＬ－６抗体の効果を調節する、減少する、または中和するために、抗ＩＬ－６抗体を受けた対象に投与され得る。そのような抗イディオタイプ抗体はまた、抗ＩＬ－６抗体の存在によって特徴付けられる自己免疫疾患の治療に有用でもあり得る。そのような抗イディオタイプ抗体のさらなる例示的な使用は、例えば、被験者の血液または他の体液に存在する抗ＩＬ－６抗体のレベルを監視するため等、本発明の抗ＩＬ－６抗体の検出のためである。

【０４８０】

本発明はまた、本明細書に記載される任意の他のポリヌクレオチド配列と置換される、本明細書に記載される任意のポリペプチドまたはポリヌクレオチド配列を含む抗ＩＬ－６抗体を企図する。例えば、制限なしに、本発明は、本明細書に記載される任意の可変軽鎖および可変重鎖配列の組み合わせを含む抗体を企図し、本明細書に記載される任意のＣＤＲ配列の、本明細書に記載される任意の他のＣＤＲ配列への置換によって得られる抗体をさらに企図する。述べられたように、好ましい抗ＩＬ－６抗体もしくはそのフラグメントまたは変異体は、配列番号６５１、６５７、７０９またはその変異体等の、図３４または３５で示される、可変重鎖および／または軽鎖配列を含有し得、１つ以上のＣＤＲまたはＦＲ残基は、ＩＬ－６または他の望ましい機能的活性に結合する抗体に悪影響を及ぼすことなく修飾される。

【０４８１】

抗ＩＬ－６抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド

【０４８２】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：

【０４８３】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＣＴＡＴＧＡＴＡＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＧＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＣＡＴＴＡＡＣＡＡＴ
ＧＡＡＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＧＴＣＣＣＡ
ＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＡＧＧＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴ
ＣＴＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＴＣ
ＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡ

ＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＧＴＣＴＧＡＧＧＡＡＴＡＴＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡＣＧＴＡＣＧＧＴＡＧＣＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴＣＡＴＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣＴＧＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＣＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧＣＣＴＧＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴ（配列番号１０）もしくは配列番号６６２、６９８、７０１、または７０５のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４８４】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列：

【０４８５】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＡＣＴＡＣＴＡＣＧＴＧＡＣＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧＧＡＡＴＣＡＴＴＴＡＴＧＧＴＡＧＴＧＡＴＧＡＡＡＣＧＧＣＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧＧＧＣＧＡＴＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣＡＧＣＣＧＣＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＡＴＧＡＴＡＧＴＡＧＴＧＡＣＴＧＧＧＡＴＧＣＡＡＡＡＴＴＴＡＡＣＴＴＧＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＣＡＣＣＣＴＧＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣＣＣＣＴＧＧＣＡＣＣＣＴＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣＧＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＧ（配列番号１１）もしくは配列番号６６３、７００、７０３、または７０７のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４８６】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントまたは変異体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号１２または６９４、配列番号１３、および配列番号１４または６９５のポリペプチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれらから成る。

【０４８７】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントまたは変異体をコードするポリヌクレオチドは、配列番号３もしくは配列番号６６１もしくは配列番号６５７または図３４または３５で示される他の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号１５、配列番号１６または６９６、および配列番号１７または６９７のポリヌクレオチド配列の１つ以上を含む、またはあるいはそれらから成る。

【０４８８】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントまたはその変異体をコードするポリヌクレオチド配列の１つ以上を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントまたは変異体をコードするポリヌクレオチドは、抗体フラグメントをコードする以下のポリヌクレオチドの全てを含む、１つ、２つ、３つ、またはそれ以上を含む、またはあるいはそれらから成る：配列番号２の軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号１０、配列番号３の重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチド配列番号１１、配列番号２０の軽鎖ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列番号７２０、配列番号６４７の軽鎖ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列番号７２１、配列番号６６０の軽鎖ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列番号６６２、配列番号６６６の軽鎖ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列番号７２２、配列番号６９９の軽鎖ポリペプチドをコード

するポリヌクレオチド配列番号６９８、配列番号７０２の軽鎖ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列番号７０１、配列番号７０６の軽鎖ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列番号７０５、配列番号７０９の軽鎖ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列番号７２３、配列番号１９の重鎖ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列番号７２４、配列番号６５２の重鎖ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列番号７２５、配列番号６５７の重鎖ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列番号７００、配列番号６６１の重鎖ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列番号６６３、配列番号７０４の重鎖ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列番号７０３、配列番号７０８の重鎖ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列番号７０７、前述の軽鎖ポリペプチドの相補性決定領域をコードする配列番号１２、１３、１４、６９４、および６９５、ならびに前述の重鎖ポリペプチドの相補性決定領域をコードする配列番号１５、１６、１７、６９６、および６９７のポリヌクレオチド、ならびにそれぞれ、配列番号６５７および配列番号７０９の可変重鎖および軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド、例えば、配列番号７００および配列番号７２３の核酸配列、ならびに、例えばコドン縮重に基づくフラグメントまたはその変異体等。可変重鎖および軽鎖配列をコードするこれらの核酸配列は、単独で、または組み合わせで発現され得、これらの配列は、好ましくは、例えば配列番号５８９および配列番号５８７の配列等、適切な可変定常配列に融合される。

【０４８９】

本発明の抗ＩＬ－６抗体にコードする例示的なヌクレオチド配列は、上記の表１で特定される。示されるポリヌクレオチド配列は、限定するものではなく説明的であると理解されたい。当業者は、例えば、公開米国特許出願第２００８／０１２０７３２号で示されるように、または当技術分野で知られている他の方法を使用して、規定のポリペプチドをコードするであろうポリヌクレオチド配列を容易に決定することができ、提供されるポリヌクレオチド配列を適応させることによって、および／またはそれらを新たに産生することによって等、規定の発現システムにおいて発現に適しているコード配列を容易に産生することができ、コドン最適化発現配列を容易に産生することができる。

【０４９０】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号５８６のカッパ定常軽鎖配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列のカッパ定常軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド配列をさらに含む：

ＧＴＧＧＣＴＧＣＡＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴＣＡＴＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣＴＧＡＴＧ
ＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＣＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧＣＣＴＧＣＴ
ＧＡＡＴＡＡＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＡＧＡＧＧＣＣＡＡＡＧＴＡＣＡＧＴＧＧＡＡＧ
ＧＴＧＧＡＴＡＡＣＧＣＣＣＴＣＣＡＡＴＣＧＧＧＧＴＡＡＣＴＣＣＣＡＧＧＡＧＡＧＴＧ
ＴＣＡＣＡＧＡＧＣＡＧＧＡＣＡＧＣＡＡＧＧＡＣＡＧＣＡＣＣＴＡＣＡＧＣＣＴＣＡＧ
ＣＡＧＣＡＣＣＣＴＧＡＣＧＣＴＧＡＧＣＡＡＡＧＣＡＧＡＣＴＡＣＧＡＧＡＡＡＣＡＣ
ＡＡＡＧＴＣＴＡＣＧＣＣＴＧＣＧＡＡＧＴＣＡＣＣＣＡＴＣＡＧＧＧＣＣＴＧＡＧＣＴ
ＣＧＣＣＣＧＴＣＡＣＡＡＡＧＡＧＣＴＴＣＡＡＣＡＧＧＧＧＡＧＡＧＴＧＴ（配列番号５８７）。

【０４９１】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号５８８のガンマ－１定常重鎖ポリペプチド配列をコードする以下のポリヌクレオチド配列をさらに含む：

ＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣＣＣＣＴＧＧＣＡＣＣＣＴ
ＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣＧＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴＧ
ＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＧＡＣＴＡＣＴＴＣＣＣＣＧＡＡＣＣＧＧＴＧＡＣＧＧＴＧＴＣＧ
ＴＧＧＡＡＣＴＣＡＧＧＣＧＣＣＣＴＧＡＣＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＣＡＣＣＴＴＣＣ
ＣＧＧＣＴＧＴＣＣＴＡＣＡＧＴＣＣＴＣＡＧＧＡＣＴＣＴＡＣＴＣＣＣＴＣＡＧＣＡＧ
ＣＧＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＣＣＣＴＣＣＡＧＣＡＧＣＴＴＧＧＧＣＡＣＣＣＡＧＡＣＣ

ＴＡＣＡＴＣＴＧＣＡＡＣＧＴＧＡＡＴＣＡＣＡＡＧＣＣＣＡＧＣＡＡＣＡＣＣＡＡＧＧ
ＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＡＧＴＴＧＡＧＣＣＣＡＡＡＴＣＴＴＧＴＧＡＣＡＡＡＡＣＴＣＡ
ＣＡＣＡＴＧＣＣＣＡＣＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＣＣＴＧＡＡＣＴＣＣＴＧＧＧＧＧＧＡ
ＣＣＧＴＣＡＧＴＣＴＴＣＣＴＣＴＴＣＣＣＣＣＣＡＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧＡＣＡＣＣＣ
ＴＣＡＴＧＡＴＣＴＣＣＣＧＧＡＣＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＣＡＴＧＣＧＴＧＧＴＧＧＴ
ＧＧＡＣＧＴＧＡＧＣＣＡＣＧＡＡＧＡＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＡＧＴＴＣＡＡＣＴＧＧ
ＴＡＣＧＴＧＧＡＣＧＧＣＧＴＧＧＡＧＧＴＧＣＡＴＡＡＴＧＣＣＡＡＧＡＣＡＡＡＧＣ
ＣＧＣＧＧＧＡＧＧＡＧＣＡＧＴＡＣＧＣＣＡＧＣＡＣＧＴＡＣＣＧＴＧＴＧＧＴＣＡＧ
ＣＧＴＣＣＴＣＡＣＣＧＴＣＣＴＧＣＡＣＣＡＧＧＡＣＴＧＧＣＴＧＡＡＴＧＧＣＡＡＧ
ＧＡＧＴＡＣＡＡＧＴＧＣＡＡＧＧＴＣＴＣＣＡＡＣＡＡＡＧＣＣＣＴＣＣＣＡＧＣＣＣ
ＣＣＡＴＣＧＡＧＡＡＡＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＧＣＣＡＡＡＧＧＧＣＡＧＣＣＣＣＧ
ＡＧＡＡＣＣＡＣＡＧＧＴＧＴＡＣＡＣＣＣＴＧＣＣＣＣＣＡＴＣＣＣＧＧＧＡＧＧＡＧ
ＡＴＧＡＣＣＡＡＧＡＡＣＣＡＧＧＴＣＡＧＣＣＴＧＡＣＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＡＧ
ＧＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＧＣＣＧＴＧＧＡＧＴＧＧＧＡＧＡＧＣＡＡ
ＴＧＧＧＣＡＧＣＣＧＧＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＡＡＧＡＣＣＡＣＧＣＣＴＣＣＣＧＴＧ
ＣＴＧＧＡＣＴＣＣＧＡＣＧＧＣＴＣＣＴＴＣＴＴＣＣＴＣＴＡＣＡＧＣＡＡＧＣＴＣＡ
ＣＣＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＣＡＧＧＴＧＧＣＡＧＣＡＧＧＧＧＡＡＣＧＴＣＴＴＣＴＣ
ＡＴＧＣＴＣＣＧＴＧＡＴＧＣＡＴＧＡＧＧＣＴＣＴＧＣＡＣＡＡＣＣＡＣＴＡＣＡＣＧ
ＣＡＧＡＡＧＡＧＣＣＴＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＣＣＧＧＧＴＡＡＡ（配列番号５８９）。

【０４９２】

１つの実施形態では、本発明は、配列番号３、１８、１９、６５２、６５６、６５７、６５８、６６１、６６４、６６５、７０４、および７０８から選択される抗ＩＬ－６V_H抗体アミノ酸配列をコードする、またはその変異体をコードするポリヌクレオチドを含む単離ポリヌクレオチドを対象とし、少なくとも１つのフレームワーク残基（ＦＲ残基）は、ウサギ抗ＩＬ－６抗体V_Hポリペプチドにおいて対応する位置に存在するアミノ酸によって、または保存的アミノ酸置換によって置換されている。加えて、本発明は、ヒト化抗Ｉｌ－６抗体もしくはヒト化抗体結合フラグメントまたはその変異体、および図２もしくは３４～３７に含まれる配列、または表１で特定される配列に示されるヒト化可変重鎖および／または軽鎖ポリペプチドを含む前述のものをコードする核酸配列、またはその変異体を特異的に包含し、１つ以上のフレームワークまたはＣＤＲ残基は修飾され得る。好ましくは、いくらかの修正が導入される場合、それらは、結果として生じる抗ＩＬ－６抗体またはそのフラグメントまたは変異体の結合親和性に悪影響を及ぼさない。

【０４９３】

別の実施形態では、本発明は、配列番号２、２０、６４７、６５１、６６０、６６６、６９９、７０２、７０６、および７０９から選択される抗ＩＬ－６V_L抗体アミノ酸配列をコードする、またはその変異体をコードするポリヌクレオチド配列を含む単離ポリヌクレオチドを対象とし、少なくとも１つのフレームワーク残基（ＦＲ残基）は、ウサギ抗ＩＬ－６抗体V_Lポリペプチドまたは保存的アミノ酸置換において対応する位置に存在するアミノ酸と置換されている。

【０４９４】

別の実施形態では、本発明は、配列番号２および配列番号３、配列番号２および配列番号１８、配列番号２および配列番号１９、配列番号２０および配列番号３、配列番号２０および配列番号１８、または配列番号２０および配列番号１９に含有されるポリペプチドをコードする配列を含む１つ以上の異種ポリヌクレオチドを対象とする。

【０４９５】

他の実施形態では、本発明は、抗ＩＬ－６抗体に由来する少なくとも１つのＣＤＲポリペプチドを含有するポリペプチドを発現する単離ポリヌクレオチドを対象とし、該発現されるポリペプチドが単独でＩＬ－６に特異的に結合し、または抗ＩＬ－６抗体に由来する少なくとも１つのＣＤＲポリペプチドを含有するポリペプチドを発現する別のポリヌクレオチド配列と関連して発現される時に、ＩＬ－６に特異的に結合し、該少なくとも１つの

ＣＤＲは、配列番号３、１８、１９、６５２、６５６、６５７、６５８、６６１、６６４、６６５、７０４、７０８、２、２０、６４７、６５１、６６０、６６６、６９９、７０２、７０６、または７０９に含有されるＶ$_L$またはＶ$_H$ポリペプチドに含有されるそれらから選択される。

【０４９６】

該ポリヌクレオチドを含む宿主細胞およびベクターもまた企図される。

【０４９７】

別の具体的な実施形態では、本発明は、任意の前述の核酸配列およびそれらの組み合わせを含有する核酸構築物、ならびに任意の前述の核酸配列およびそれらの組み合わせを含有するこれらの核酸配列および構築物を含有する組換え細胞を包含し、これらの核酸配列または構築物は、染色体外であり得る、または宿主細胞ゲノムに組み込まれ得る。

【０４９８】

本発明は、可変重鎖および軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列、ならびに本明細書で示す各相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）を含むベクター、ならびに該配列を含む宿主細胞をさらに企図する。本発明の１つの実施形態では、宿主細胞は酵母細胞である。本発明の別の実施形態では、酵母宿主細胞はピチア属に属する。

【０４９９】

場合によっては、表３で要約されるように、得られるポリペプチド配列をコードする１つ以上の例示的なポリヌクレオチドが提供される。

【０５００】

【表３－１】

表３．特定のポリペプチドをコードする多重の例示的なポリヌクレオチド

ポリペプチド配列番号	例示的なコード配列番号
4	12, 111, 694
5	13, 112, 389, 501
6	14, 113, 695
9	17, 116, 697
39	47, 260
40	48, 261
60	68, 265
72	80, 325, 565, 581
89	97, 134, 166
103	12, 111, 694
104	13, 112, 389, 501
105	14, 113, 695
108	17, 116, 697
126	97, 134, 166
158	97, 134, 166
190	198, 214
191	199, 215
205	213, 469, 485
206	198, 214
207	199, 215
252	47, 260
253	48, 261
257	68, 265
317	80, 325, 565, 581
333	341, 533
381	13, 112, 389, 501
415	423, 439
431	423, 439
461	213, 469, 485
475	483, 499
476	484, 500
477	213, 469, 485
478	486, 502
479	487, 503
480	488, 504
481	489, 505
491	483, 499
492	484, 500
493	13, 112, 389, 501
494	486, 502
495	487, 503
496	488, 504
497	489, 505
525	341, 533
545	553, 585
554	562, 578
556	564, 580

【表３－２】

557	80, 325, 565, 581
558	566, 582
570	562, 578
572	564, 580
573	80, 325, 565, 581
574	566, 582
577	553, 585

【０５０１】

場合によっては、多重の配列識別子は、表４で要約されるように、同一のポリペプチドまたはポリヌクレオチド配列を指す。これらの配列識別子への参照は、別途文脈により示す場合を除いて、互換的であると理解されたい。

【０５０２】

【表４】

表４．反復配列各細胞は、配列表に含まれる反復配列群を記載する。

反復配列の配列番号
4, 103
5, 104, 381, 493
6, 105
9, 108
12, 111
13, 112
14, 113
17, 116
39, 252
40, 253
48, 261
60, 257
68, 265
72, 317, 557, 573
80, 325, 565, 581
89, 126, 158
97, 134, 166
120, 659
190, 206
191, 207
198, 214
199, 215
205, 461, 477
213, 469
333, 525
415, 431
423, 439
475, 491
476, 492
478, 494
479, 495
480, 496
481, 497
483, 499
484, 500
486, 502
487, 503
488, 504
489, 505
545, 577
554, 570
556, 572
558, 574
562, 578
564, 580
566, 582

【０５０３】

ある例示的な実施形態は、中または高ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下で、表１で列挙される例示的なコード配列の１つを有するポリヌクレオチドにハイブリ

ッド形成するポリヌクレオチドを含み、また中または高ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下で、表１で列挙される例示的なコード配列の１つを有するポリヌクレオチドと同一のポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、または任意の前述のポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチドを含む。

【０５０４】

「高ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件」という語句は、典型的には核酸の複合混合物中で、プローブがその標的物質にハイブリッド形成するが、他の配列にはハイブリッド形成しない条件を指す。高ストリンジェンシー条件は配列依存性であり、異なる状況において異なる。より長い配列は、より高い温度で特異的にハイブリッド形成する。核酸のハイブリダイゼーションの広範なガイドは、Ｔｉｊｓｓｅｎ，Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ｉｎ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ－Ｈｙｂｒｉｄｉｚａｔｉｏｎ ｗｉｔｈ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ｐｒｏｂｅｓ、「Ｏｖｅｒｖｉｅｗ ｏｆ ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ ｈｙｂｒｉｄｉｚａｔｉｏｎ ａｎｄ ｔｈｅ ｓｔｒａｔｅｇｙ ｏｆ ｎｕｃｌｅｉｃ ａｃｉｄ ａｓｓａｙｓ」（１９９３）で見出される。通常、高ストリンジェンシー条件は、定義されるイオン強度ｐＨで特定の配列に対する、熱融点（Ｔｍ）よりも約５－１０℃低くなるよう選択される。Ｔｍは、標的に相補的であるプローブの５０％が、平衡状態で標的配列にハイブリッド形成する温度（定義されるイオン強度、ｐＨ、および核濃度下）である（Ｔｍにおいて標的配列が過度に存在すると、プローブの５０％は平衡状態で占有される）。高ストリンジェンシー条件は、塩濃度は約１．０Ｍナトリウムイオン未満、典型的には、ｐＨ７．０から８．３において約０．０１から１．０Ｍナトリウムイオン濃度（または他の塩）である条件であり、温度は、短いプローブ（例えば、１０から５０ヌクレオチド）では少なくとも約３０℃、および長いプローブ（例えば、５０ヌクレオチドより大きい）では少なくとも約６０℃である。高ストリンジェンシー条件はまた、ホルムアミド等の不安定薬剤の付加によって達成され得る。選択的または特定のハイブリダイゼーションについては、陽性シグナルは少なくともバックグラウンドの２倍であり、任意でバックグラウンドハイブリダイゼーションの１０倍である。例示的な高ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件は、以下のとおりであり得る：５０％ホルムアミド、５×ＳＳＣ、および１％ＳＤＳ、４２℃でインキュベートする、または、５×ＳＳＣ、１％ＳＤＳ、０．２×ＳＳＣでの洗浄を伴って、６５℃でインキュベートする、および６５℃で０．１％ＳＤＳ。そのようなハイブリダイゼーションおよび洗浄ステップは、例えば、１分間、２分間、５分間、１０分間、１５分間、３０分間、６０分間、またはそれ以上で実行することができる。

【０５０５】

高ストリンジェンシー条件下で相互にハイブリッド形成しない核酸は、それらがコードするポリペプチドが実質的に関連している場合、さらに実質的に関連している。これは例えば、核酸の複製が遺伝子コードによって許容される最大コドン縮重を使用して作られる時に発生する。このような場合において、核酸は、典型的には中ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件下でハイブリッド形成する。例示的な「中ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件」は、４０％ホルムアミドの中のハイブリダイゼーション、１Ｍ ＮａＣｌ、３７℃で１％ＳＤＳ、および４５℃で１×ＳＳＣ中での洗浄を含む。そのようなハイブリダイゼーションおよび洗浄ステップは、例えば、１分間、２分間、５分間、１０分間、１５分間、３０分間、６０分間、またはそれ以上で実行することができる。陽性ハイブリダイゼーションは、少なくともバックグラウンドの２倍である。当業者は、代替ハイブリダイゼーションおよび洗浄条件が、同様のストリンジェンシーの条件を提供するために利用することができることを容易に認識する。

【０５０６】

本発明の付加的な例示的実施形態

【０５０７】

別の実施形態では、本発明は、無傷ヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、Ａｂ１を含む抗ＩＬ－６抗体およびＩＬ－６に特異的に結合するそのキメラ、ヒト

化、単鎖抗体およびフラグメント（以前に特定されている抗体１つ以上のＣＤＲを含有する）と同一の線状もしくは立体構造エピトープに特異的に結合し得る、および／または同一の線状もしくは立体構造エピトープへの結合に対して競合し得、好ましくは脱グリコシル化される、１つ以上の抗ＩＬ－６抗体またはその抗体フラグメントもしくは変異体を企図する。好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体またはそのフラグメントもしくは変異体は、無傷ヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、Ａｂ１およびそのキメラ、ヒト化、単鎖抗体、ならびにＩＬ－６に特異的に結合するそのキメラ、ヒト化、単鎖抗体およびフラグメント（以前に特定されている抗体１つ以上のＣＤＲを含有する）と同一の線状もしくは立体構造エピトープに特異的に結合し得る、および／または同一の線状もしくは立体構造エピトープへの結合に対して競合し得、抗ＩＬ－６抗体またはそのフラグメントもしくは変異体は、好ましくは脱グリコシル化される。

【０５０８】

本発明の別の実施形態では、無傷ＩＬ－６ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、Ａｂ１によって特異的に結合される同一の線状または立体構造エピトープに特異的に結合し得る抗ＩＬ－６抗体は、天然ヒトＩＬ－６ポリペプチドの全長に及ぶ重複線状ペプチドフラグメントを使用して、エピトープマッピングによって解明されるＩＬ－６エピトープに結合し得る。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６エピトープは、それぞれ、アミノ酸残基３７～５１、アミノ酸残基７０～８４、アミノ酸残基１６９～１８３、アミノ酸残基３１～４５、および／またはアミノ酸残基５８～７２を含むそれらから選択されるＩＬ－６フラグメント中に含まれる１つ以上の残基を含む、またはあるいはそれらから成る。

【０５０９】

本発明はまた、本明細書に開示される抗体または抗体フラグメントと同一のＩＬ－６エピトープと結合する、および／またはＩＬ－６への結合に対して抗ＩＬ－６抗体と競合する抗ＩＬ－６抗体を対象とし、Ａｂ１およびそのキメラ、ヒト化、単鎖抗体、ならびにＩＬ－６に特異的に結合するそのキメラ、ヒト化、単鎖抗体およびフラグメント（以前に特定されている抗体１つ以上のＣＤＲを含有する）から選択される抗ＩＬ－６抗体を含み、それらは好ましくは脱グリコシル化されるが、それらに限定されない。

【０５１０】

他の実施形態では、本発明はまた、３、１８、１９、２２、３８、５４、７０、８６、１０２、１１７、１１８、１２３、１３９、１５５、１７１、１８７、２０３、２１９、２３５、２５１、２６７、２８３、２９９、３１５、３３１、３４７、３６３、３７９、３９５、４１１、４２７、４４３、４５９、４７５、４９１、５０７、５２３、５３９、５５５、５７１、６５２、６５６、６５７、６５８、６６１、６６４、６６５、６６８、６７２、６７６、６８０、６８４、６８８、６９１、６９２、７０４、または７０８を含むV_Hポリペプチド配列中に含有されるＣＤＲの１つ以上、および／または配列番号２、２０、２１、３７、５３、６９、８５、１０１、１１９、１２２、１３８、１５４、１７０、１８６、２０２、２１８、２３４、２５０、２６６、２８２、２９８、３１４、３３０、３４６、３６２、３７８、３９４、４１０、４２６、４４２、４５８、４７４、４９０、５０６、５２２、５３８、５５４、５７０、６４７、６５１、６６０、６６６、６６７、６７１、６７５、６７９、６８３、６８７、６９３、６９９、７０２、７０６、または７０９を含むV_Lポリペプチド配列中に含まれるＣＤＲの１つ以上、ならびに本出願の図３４～３７中に含まれる抗体整列で示されるＶＨおよびＶＬ配列を含む抗ＩＬ－６抗体単独または抗体フラグメントを対象とする。

【０５１１】

本発明の１つの実施形態では、２節前で述べられた抗ＩＬ－６抗体は、Ａｂ１およびそのキメラ、ヒト化、単鎖抗体、ならびにＩＬ－６に特異的に結合するそのキメラ、ヒト化、単鎖抗体およびフラグメント（以前に特定されている抗体１つ以上のＣＤＲを含有する）を含む抗ＩＬ－６抗体に含有されるそれらと同一である、各々の可変軽鎖および可変重鎖領域において少なくとも２つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、それらは好ましくは脱グリコシル化される。

【０５１２】
好ましい実施形態では、前述の抗ＩＬ－６抗体は、可変軽鎖および可変重鎖領域のそれぞれで、Ａｂ１中に含有されるものと同一の、少なくとも２つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む。別の実施形態では、前述の抗ＩＬ－６抗体のＣＤＲの全ては、Ａｂ１およびそのキメラ、ヒト化、単鎖抗体、ならびにＩＬ－６に特異的に結合するそのキメラ、ヒト化、単鎖抗体およびフラグメント（以前に特定されている抗体１つ以上のＣＤＲを含有する）を含む抗ＩＬ－６抗体に含有されるＣＤＲと同一であり、それらは好ましくは脱グリコシル化される。本発明の好ましい実施形態では、前述の抗ＩＬ－６抗体のＣＤＲの全ては、Ａｂ１、例えば、それぞれ、配列番号６５７および配列番号７０９のＶＨおよびＶＬ配列から成る抗体を含む抗ＩＬ－６抗体に含有されるＣＤＲと同一である。

【０５１３】
本発明は、前述の１つ以上の抗ＩＬ－６抗体は脱グリコシル化され、エフェクター機能、半減期、タンパク質分解、および／またはグリコシル化を変化させるよう修飾されたＦｃ領域を含有し、ヒト、ヒト化、単鎖、またはキメラであり、ウサギ（親）抗ＩＬ－６抗体に由来するヒト化抗体であることをさらに企図する。ピチア属における脱グリコシル化抗体の産生を提供する例示的な定常領域は、それぞれ、配列番号５８９および配列番号５８７の核酸配列によってコードされる配列番号５８８および配列番号５８６に含まれる。

【０５１４】
本発明は、１つ以上の抗ＩＬ－６抗体をさらに企図し、該抗体の可変軽鎖領域および可変重鎖領域におけるフレームワーク領域（ＦＲ）は、それぞれ、修飾されないか、可変軽鎖または重鎖領域において、多くても２つまたは３つのヒトＦＲ残基を、親ウサギ抗体の対応するＦＲ残基によって置換することによって修飾されたヒトＦＲであり、該ヒトＦＲは、ライブラリに含有される他のヒト生殖細胞系列抗体配列と比較して、対応するウサギ可変重鎖または軽鎖領域に対する高レベルの相同性に基づいてヒト生殖細胞系列抗体配列のライブラリから選択されたヒト可変重鎖および軽鎖抗体配列に由来している。

【０５１５】
本発明の１つの実施形態では、抗ＩＬ－６抗体またはフラグメントは、ＩＬ－６を発現する細胞とに関連する疾病を有する患者において、ヒト細胞上で、またはヒト細胞によって発現されるＩＬ－６を含む、ＩＬ－６分子を発現するヒト細胞、および／または体内の循環する可溶性ＩＬ－６分子に特異的に結合し得る。

【０５１６】
別の実施形態では、疾病は、全身疲労、運動誘発性疲労、癌に関連した疲労、炎症性疾患に関連した疲労、慢性疲労症候群、線維筋痛、癌に関連した悪液質、心臓に関連した悪液質、呼吸に関連した悪液質、腎臓に関連した悪液質、加齢に関連した悪液質、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、全身型若年性特発性関節炎、乾癬、乾癬性関節症、強直性脊椎炎、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、リウマチ性多発性筋痛、巨細胞性動脈炎、自己免疫性血管炎、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、シェーグレン症候群、成人発症スティル病、関節リウマチ、全身型若年性特発性関節炎、変形性関節症、骨粗しょう症、パジェット骨病、変形性関節症、多発性骨髄腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、前立腺癌、白血病、腎細胞癌、多中心性キャッスルマン疾病、卵巣癌、癌化学療法における薬物耐性、癌化学療法毒性、虚血性心疾患、アテローム性動脈硬化症、肥満、糖尿病、喘息、多発性硬化症、アルツハイマー病、脳血管疾患、発熱、急性期応答、アレルギー、貧血、炎症貧血（慢性疾患に伴う貧血）、高血圧症、抑うつ症、慢性疾患に関連する抑うつ症、血栓症、血小板増加症、急性心不全、メタボリック症候群、流産、肥満、慢性前立腺炎、糸球体腎炎、骨盤内炎症性疾患、再灌流傷害、移植片拒絶反応、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、鳥インフルエンザ、天然痘、汎発性インフルエンザ、成人呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、重症急性呼吸器症候群（ＳＡＲＳ）、敗血症、および全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）から選択される。好ましい実施形態では、疾病は、癌、炎症性疾患、ウイルス性疾患、または自己免疫疾患から選択される。特に好ましい実施形態では、疾病は、関節炎、悪液質、および虚弱症候群である。

【０５１７】
本発明は、検出可能ラベルまたは治療薬に直接的にまたは間接的に付着される、抗ＩＬ－６抗体またはそのフラグメントまたは変異体をさらに企図する。
【０５１８】
本発明はまた、上で示した、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントの発現をもたらす１つ以上の核酸配列を企図し、酵母またはヒトの好ましいコドンを含む、またはあるいはそれから成るものを含む。本発明はまた、該核酸配列を含むベクター（プラスミドまたは組換えウイルス性ベクターを含む）を企図する。本発明はまた、哺乳類、酵母、細菌、および昆虫細胞を含む、上で説明された抗体の少なくとも１つを発現する宿主細胞または組換え宿主細胞を企図する。好ましい実施形態では、宿主細胞は酵母細胞である。さらに好ましい実施形態では、酵母細胞は二倍体酵母細胞である。より好ましい実施形態では、酵母細胞はピチア酵母である。
【０５１９】
本発明はまた、ＩＬ－６発現細胞に関連する疾病または状態を有する患者に、少なくとも１つの抗ＩＬ－６抗体またはそのフラグメントもしくは変異体の治療に有効な量を投与することを含む治療方法を企図する。治療され得る疾病は、上で示した非限定リストで示される。好ましい実施形態では、疾病は、癌、自己免疫疾患、または炎症状態から選択される。特に好ましい実施形態では、疾病は癌またはウイルス感染である。別の実施形態では、治療は、別の治療薬の投与、または化学療法、放射線治療、サイトカイン投与、または遺伝子治療から選択される治療をさらに含む。
【０５２０】
本発明は、少なくとも１つの抗ＩＬ－６抗体の診断上有効な量を投与することを含む、ＩＬ－６を発現する細胞の存在を検出する生体内造影の方法をさらに企図する。１つの実施形態では、該投与は、疾病部位を発現するＩＬ－６で抗体の検出を促進する、放射性核種または蛍光色素分子の投与をさらに含む。本発明の別の実施形態では、生体内造影の方法は、腫瘍もしくは転移を発現するＩＬ－６を検出するために使用され、または細胞を発現するＩＬ－６に関連する自己免疫疾患の部位の存在を検出するために使用される。さらなる実施形態では、該生体内造影方法の結果は、放射線治療、化学療法、またはそれらの組み合わせを含む治療計画を含む適切な治療計画の設計を促進するために使用される。
【０５２１】
抗ＩＬ－６活性
【０５２２】
前項で述べたように、ＩＬ－６は、信号変換糖タンパク質ｇｐ１３０およびＩＬ－６受容体（ＩＬ－６Ｒ）の少なくとも１つのサブユニットを含む受容体複合体を介して、細胞反応を推進するサイトカイン群の一員である。ＩＬ－６Ｒはまた、可溶型（ｓＩＬ－６Ｒ）で存在し得る。ＩＬ－６は、ＩＬ－６Ｒに結合し、ＩＬ－６Ｒは次いで信号変換受容体ｇｐ１３０を二量体化する。
【０５２３】
本発明の抗ＩＬ－６抗体、またはそのＩＬ－６結合フラグメントもしくは変異体は、抗ＩＬ－６活性を示すことによって有用であると考えられる。本発明の１つの非限定実施形態では、本発明の抗ＩＬ－６抗体、またはそのＩＬ－６結合フラグメントもしくは変異体は、可溶性ＩＬ－６もしくは細胞表面で発現するＩＬ－６であり得るＩＬ－６に結合することによって抗ＩＬ－６活性を示し、および／またはＩＬ－６のＩＬ－６Ｒへの結合、および／またはｇｐ１３０信号変換糖タンパク質の活性化（二量化）、ＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ／ｇｐ１３０多重体の形成、および任意の前述の生物学的作用を防止し得る、または阻害し得る。主題の抗ＩＬ－６抗体は、特定の抗体がどこでＩＬ－６に結合するか（すなわち、エピトープ）、および／またはそれがどのように前述のＩＬ－６複合体および／または多重体およびその生物学的作用の形成に影響を及ぼすかに基づく、異なるアンタゴニスト活性を有し得る。したがって、本発明に記載の異なる抗ＩＬ－６抗体は、関節リウマチ等の、かなりの可溶性ＩＬ－６の形成および蓄積を伴う状態を予防する、または治療する

のにより適し得る一方、他の抗体は、ＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ／ｇｐ１３０またはＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ／ｇｐ１３０多重体の防止が所望の治療結果である治療において好適である。これは、結合および他のアッセイにおいて決定することができる。

【０５２４】

本発明の抗ＩＬ－６抗体ならびにＩＬ－６に対して結合特異性を有するそのフラグメントおよび変異体の抗ＩＬ－６活性はまた、それらの結合の強度、またはそれらのＩＬ－６への親和性によって示され得る。これはまた、治療特性に影響を及ぼし得る。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＬ－６抗体およびＩＬ－６に対して結合特異性を有するそのフラグメントは、$5x10^{-7}$、10^{-7}、$5x10^{-8}$、10^{-8}、$5x10^{-9}$、10^{-9}、$5x10^{-10}$、10^{-10}、$5x10^{-11}$、10^{-11}、$5x10^{-12}$、10^{-12}、$5x10^{-13}$、10^{-13}、$5x10^{-14}$、10^{-14}、$5x10^{-15}$、または10^{-15}以下の解離定数（K_D）でＩＬ－６に結合する。好ましくは、抗ＩＬ－６抗体ならびにそのフラグメントおよび変異体は、$5x10^{-10}$以下の解離定数でＩＬ－６に結合する。

【０５２５】

本発明の別の実施形態では、本発明の抗ＩＬ－６抗体ならびにＩＬ－６に対して結合特異性を有するそのフラグメントおよび変異体の抗ＩＬ－６活性は、$10^{-4}S^{-1}$、$5x10^{-5}S^{-1}$、$10^{-5}S^{-1}$、$5x10^{-6}S^{-1}$、$10^{-6}S^{-1}$、$5x10^{-7}S^{-1}$、または$10^{-7}S^{-1}$以下のオフ速度でＩＬ－６に結合する。本発明の一実施形態では、本発明の抗ＩＬ－６抗体およびＩＬ－６に対して結合特異性を有するそのフラグメントおよび変異体は、直線状または立体構造エピトープに結合する。

【０５２６】

本発明のさらなる実施形態では、本発明の抗ＩＬ－６抗体の抗ＩＬ－６活性、ならびにＩＬ－６に対して結合特異性を有するそのフラグメントおよび変異体は、ＩＬ－６に関連する疾病および疾患の症状を改善もしくは軽減する、または治療する、もしくは予防することによって、抗ＩＬ－６活性を示す。ＩＬ－６に関連する疾病および疾患の非限定実施例は、以下に示される。述べたように、癌に関連した疲労、悪液質、および関節リウマチは、主題の抗ＩＬ－６抗体の好適な適応症である。

【０５２７】

本発明の別の実施形態では、本明細書に記載される抗ＩＬ－６抗体、またはそのＩＬ－６結合フラグメントおよび変異体は、ＩＬ－６Ｒまたはｇｐ－１３０信号変換グリコタンパク質への結合特異性を有さない。

【０５２８】

Ｂ細胞のスクリーニングおよび単離

【０５２９】

１つの実施形態では、本発明は、少なくとも１つの抗原特異的細胞を単離するために使用され得る、抗原特異的Ｂ細胞のクローン集団を単離する方法を提供する。以下に示され例示されるように、これらの方法は、独立して、組み合わせで、経時的に、反復して、または周期的に使用することができる、一連の培養および選択ステップを含有する。好ましくは、これらの方法は、少なくとも１つの抗原特異的細胞を単離するために使用され、所望の抗原またはそのような抗体に対応する核酸配列に特異的である、モノクローナル抗体を産生するために使用することができる。

【０５３０】

１つの実施形態では、本発明は、以下のステップを含む方法を提供する。

【０５３１】

ａ．少なくとも１つの抗原特異的Ｂ細胞を含む細胞集団を調製し、

【０５３２】

ｂ．少なくとも１つの抗原特異的Ｂ細胞を含む濃縮された細胞集団を形成するために、例えば、クロマトグラフィーによって細胞集団を濃縮し、

【０５３３】

ｃ．濃縮されたＢ細胞集団から単一Ｂ細胞を単離し、および
【０５３４】
ｄ．単一Ｂ細胞が抗原に特異的である抗体を産生するかを決定する。
【０５３５】
別の実施形態では、本発明は、単一抗体産生Ｂ細胞を単離する方法に改善を提供し、改善は、免疫した、または抗原に自然曝露された宿主から得られる濃縮Ｂ細胞集団を濃縮することを含み、そこでは、濃縮ステップがいかなる選択ステップにも先行し、少なくとも１つの培養ステップを含み、該抗原に特異的である単一モノクローナル抗体を産生するＢ細胞のクローン集団をもたらす。
【０５３６】
本出願を通して、「Ｂ細胞のクローン集団」は、所望の抗原に特異的である単一抗体のみを分泌するＢ細胞の集団を指す。すなわち、これらの細胞は、所望の抗原に特異的であるモノクローナルの１つの種類のみを産生する。
【０５３７】
本出願では、細胞集団を「濃縮する」ことは、例えば、所望の抗原に対して免疫される宿主に由来するＢ細胞含有単離細胞集団等の混合細胞集団に含有される、所望の細胞、典型的には抗原特異的細胞の頻度の増加を意味する。したがって、濃縮された細胞集団は、濃縮ステップの結果として、抗原特異的細胞の高頻度を有する細胞集団を含むが、この細胞集団は、異なる抗体を含有および産生し得る。
【０５３８】
「細胞集団」という一般用語は、複数の濃縮ステップが実行される時に細胞集団は前濃縮および後濃縮の両方であることができることに留意して、前濃縮および後濃縮細胞集団を含む。例えば、１つの実施形態では、本発明は、以下の方法を提供する。
【０５３９】
ａ．回収された細胞集団を得るために、細胞集団を免疫した宿主から回収し、
【０５４０】
ｂ．回収された細胞集団から少なくとも１つの単一細胞懸濁液を作成し、
【０５４１】
ｃ．第１の濃縮された細胞集団を形成するために、少なくとも１つの単一細胞懸濁液を濃縮し、
【０５４２】
ｄ．第２の濃縮された細胞集団を形成するために、第１の濃縮された細胞集団を濃縮し、
【０５４３】
ｅ．第３の濃縮された細胞集団を形成するために、第２の濃縮された細胞集団を濃縮し、および
【０５４４】
ｆ．第３の濃縮された細胞集団の抗原特異的細胞によって産生される抗体を選択する。
【０５４５】
各細胞集団は、次のステップで直接的に使用され得、または後のステップのために、長期間もしくは短期間貯蔵のために、または後のステップのために、部分的もしくは全体的に凍結することができる。また、細胞集団からの細胞は、単一細胞懸濁液を産生するために、個々に懸濁することができる。単一細胞懸濁液は、単一細胞懸濁液が前濃縮細胞集団として役立つように濃縮することができる。次いで、１つ以上の抗原特異的単一細胞懸濁液はともに、濃縮された細胞集団を形成し、例えば、さらなる分析および／または抗体産生のために再び蒔かれる等、抗原特異的単一細胞懸濁液はともに分類することができる。
【０５４６】
１つの実施形態では、本発明は、約５０％から約１００％、またはその中の増分の抗原特異的細胞の頻度を有する、濃縮された細胞集団を産生するために、細胞集団を濃縮する方法を提供する。好ましくは、濃縮された細胞集団は、約５０％、６０％、７０％、７５

％、８０％、９０％、９５％、９９％、または１００％より大きい、またはそれらに等しい抗原特異的細胞の頻度を有する。

【０５４７】

別の実施形態では、本発明は、それによって抗原特異的細胞の頻度が少なくとも約２倍、５倍、１０倍、２０倍、５０倍、１００倍、またはその中の増分で増加される、細胞集団を濃縮する方法を提供する。

【０５４８】

本出願を通して、「増分」という用語は、例えば、最近の１０、１、０．１、０．０１等の異なる精度における数値を定義するために使用される。増分は、任意の測定可能な精度に四捨五入されることができ、増分は、範囲の両側上で同一の精度に四捨五入される必要はない。例えば、１から１００の範囲またはその中の増分は、２０から８０、５から５０、および０．４から９８等の範囲を含む。例えば１００未満の範囲等、範囲が開かれている場合、その中の増分は、１００と測定可能な限度との間の増分を意味する。例えば、１００未満またはその中の増分は、例えば温度等の特徴が０までに制限されることがない場合を除いて、０から１００またはその中の増分を意味する。

【０５４９】

抗原特異性は、任意の抗原に対して、測定することができる。抗原は、ペプチド、タンパク質またはそのフラグメント、炭水化物、有機および無機分子、動物細胞、細菌細胞、およびウイルスによって産生される受容体、酵素、生物学的経路のアゴニストおよびアンタゴニスト、ホルモン、およびサイトカインを含むが、それらに限定されない、抗体がそれらに結合することができる、任意の物質であることができる。例示的な抗原は、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－６、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、ＩＬ－１３、ＩＬ－１８、ＩＦＮ－アルファ、ＩＦＮ－ガンマ、ＢＡＦＦ、ＣＸＣＬ１３、ＩＰ－１０、ＶＥＧＦ、ＥＰＯ、ＥＧＦ、ＨＲＧ、肝細胞増殖因子（ＨＧＦ）、およびヘプシジンを含むが、それらに限定されない。好適な抗原は、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＴＮＦ－アルファ、ＶＥＧＦ－アルファ、肝細胞増殖因子（ＨＧＦ）、およびヘプシジンを含む。１つより多い濃縮ステップを利用する方法では、各濃縮ステップで使用される抗原は、相互で同一であることができる、または異なることができる。同一の抗原での複数の濃縮ステップは、抗原特異的細胞の多数および／または多様な集団を産生し得、異なる抗原での複数の濃縮ステップは、異なる抗原に対して交差特異性を有する濃縮された細胞集団を産生し得る。

【０５５０】

濃縮細胞集団は、当技術分野で知られている、抗原特異的細胞を単離するための任意の細胞選択手段によって実行することができる。例えば、細胞集団は、例えば、Ｍｉｌｔｅｎｙｉビーズまたは電磁ビーズ技術等のクロマトグラフ技術によって濃縮することができる。ビーズは、直接的または間接的に目的の抗原に付着させることができる。好ましい実施形態では、細胞集団を濃縮する方法は、少なくとも１つのクロマトグラフ濃縮ステップを含む。

【０５５１】

細胞集団はまた、当技術分野で知られている任意の抗原特異性アッセイ技術、例えば、ＥＬＩＳＡアッセイまたはハロアッセイを実行することによって、濃縮することができる。ＥＬＩＳＡアッセイは、選択的抗原固定化（例えば、ストレプトアビジン、アビジン、またはニュートラアビジン被覆プレートによるビオチン化抗原検出）、非特異的抗原プレートコーディング、抗原増強戦略（例えば、選択的抗原検出、次いでヘテロマータンパク質抗原複合体を生産するための結合パートナー添加）を介することを含むが、それらに限定されない。抗原は、例えば、カラム等の固体マトリクスまたはサポートに直接的または間接的に付着することができる。ハロアッセイは、Ｂ細胞を回収するために使用される宿主に特異的である、抗原負荷ビーズおよび標識抗宿主抗体の細胞との接触を含む。標識は、例えば、蛍光色素分子であることができる。１つの実施形態では、少なくとも１つのアッセイ濃縮ステップは、少なくとも１つの単一細胞懸濁液で実行される。別の実施形態では、細胞集団を濃縮する方法は、少なくとも１つのクロマトグラフ濃縮ステップおよび少

なくとも１つのアッセイ濃縮ステップを含む。

【０５５２】

大きさまたは密度によって細胞集団を「濃縮する」方法は、当技術分野で知られている。例えば、米国特許５，６２７，０５２を参照されたい。これらのステップは、抗原特異性によって細胞集団を濃縮することに加えて、本方法で使用することができる。

【０５５３】

本発明の細胞集団は、抗原を認識することのできる少なくとも１つの細胞を含有する。抗原認識細胞は、Ｂ細胞、血漿細胞、およびその子孫を含むが、それらに限定されない。１つの実施形態では、本発明は、抗原特異的Ｂ細胞の単一種類を含有するクローン細胞集団を提供し、すなわち、細胞集団は、所望の抗原に特異的である単一モノクローナル抗体を産生する。

【０５５４】

そのような実施形態では、Ｂ細胞クローン抗原特異的集団は、本明細書で提供される新規培養および選択プロトコルによって得られる抗原特異的な抗体分泌細胞から主に成ると考えられる。従って、本発明はまた、少なくとも１つの抗原特異的な抗体分泌細胞を含有する濃縮された細胞集団を得るための方法を提供する。１つの実施形態では、本発明は、約５０％から約１００％、もしくはその中の増分、または約６０％、７０％、８０％、９０％、もしくは１００％より大きい、またはそれらに等しい抗原特異的な抗体分泌細胞を含有する濃縮された細胞集団を提供する。

【０５５５】

１つの実施形態では、本発明は、例えば、特定のＢ細胞を細胞集団から選択する、および／または特定の細胞によって産生される抗体を選択する等、いかなる選択ステップよりも前に、宿主から得られる細胞集団を濃縮することによって単一Ｂ細胞を単離する方法を提供する。濃縮ステップは、１つ、２つ、３つ、またはそれ以上のステップとして実行することができる。１つの実施形態では、単一Ｂ細胞が抗原特異性および／または所望の性質を有する抗体を分泌するかどうかを確認する前に、単一Ｂ細胞は濃縮された細胞集団から単離される。

【０５５６】

１つの実施形態では、細胞集団を濃縮する方法は、抗体産生および／または選択のための方法において使用される。したがって、本発明は、抗体を選択する前に細胞集団を濃縮することを含む方法を提供する。該方法は、少なくとも１つの抗原特異的細胞を含む細胞集団を調製し、少なくとも１つの抗原特異的細胞を単離することによって細胞集団を濃縮して、濃縮された細胞集団を形成し、および少なくとも１つの抗原特異的細胞から抗体産生を誘導するステップを含むことができる。好ましい実施形態では、濃縮された細胞集団は、１つより多い抗原特異的細胞を含有する。１つの実施形態では、濃縮された集団の各抗原特異的細胞は、それから細胞を産生する抗体を単離する前に、および／または該Ｂ細胞やそのような抗体に対応する核酸配列抗体を使用して抗体を産生する前に、クローン抗原特異的Ｂ細胞集団を産生する条件下で培養される。抗体が抗原特異的細胞が低頻度である細胞集団から産生される従前の技術とは異なり、本発明は、高頻度の抗原特異的細胞の中からの抗体選択を許容する。濃縮ステップが抗体選択前に使用されるので、抗体産生のために使用される細胞の大部分、好ましくは実質的に細胞の全ては、抗原特異的である。抗原特異性の増加した頻度を有する細胞の集団から抗体を産生することによって、抗体の量および種類が増加する。

【０５５７】

本発明の抗体選択方法では、抗体は、好ましくは、抗原特異的Ｂ細胞のクローン集団をもたらす濃縮ステップおよび培養ステップ後に選択される。該方法は、１つ以上の単離抗原特異的細胞から、選択された抗体またはその部分を配列決定するステップをさらに含むことができる。当技術分野で知られている、配列決定のための任意の方法を、重鎖、軽鎖、可変領域、および／または相補性決定領域（ＣＤＲ）を配列決定することを用いることができる、および含むことができる。

【０５５８】
濃縮ステップに加えて、抗体選択のための方法はまた、抗原認識および／または抗体機能に関して、細胞集団をスクリーニングするステップの１つ以上を含むことができる。例えば、所望の抗体は、特定のエピトープまたは特定の構造の模倣に結合すること、アンタゴニストまたはアゴニスト活性、例えば、抗原とリガンドとの間の結合を阻害する等、活性を中和すること等の特定の構造的特徴を有し得る。１つの実施形態では、抗体機能スクリーンは、リガンド依存性である。抗体機能に関するスクリーニングは、組換え受容体タンパク質との抗原リガンドの自然な相互作用を再現する体外のタンパク質－タンパク質相互作用アッセイ、およびリガンド依存性であり、容易に監視される、細胞に基づいた反応（例えば、増殖反応）を含むが、それらに限定されない。１つの実施形態では、抗体選択のための方法は、抑制濃度（ＩＣ５０）を測定することによって、抗体機能に関して細胞集団をスクリーニングするステップを含む。１つの実施形態では、少なくとも１つの単離抗原特異的細胞は、約１００、５０、３０、２５、１０μｇ／ｍＬ未満、またはその中の増分のＩＣ５０を有する抗体を産生する。

【０５５９】
濃縮ステップに加えて、抗体選択のための方法はまた、抗体結合力に関して、細胞集団をスクリーニングするステップの１つ以上を含むことができる。抗体結合力は、当技術分野で知られている任意の方法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（商標））によって測定することができる。１つの実施形態では、少なくとも１つの単離抗原特異的細胞は、例えば、約５ｘ１０$^{-10}$未満のＭ－１、好ましくは、約１×１０$^{-13}$から５×１０$^{-10}$、１×１０$^{-12}$から１×１０$^{-10}$、１×１０$^{-12}$から７．５×１０$^{-11}$、１×１０$^{-11}$から２×１０$^{-11}$、約１．５×１０$^{-11}$未満、またはその中の増分の解離定数（Ｋｄ）の高抗原親和性を有する抗体を産生する。本実施形態では、抗体は親和性成熟であると言われる。好ましい実施形態では、抗体の親和性は、Ｐａｎｏｒｅｘ（登録商標）（エドレコロマブ）、リツキサン（登録商標）（リツキシマブ）、ハーセプチン（登録商標）（トラスツズマブ）、Ｍｙｌｏｔａｒｇ（登録商標）（ゲンツズマブ）、Ｃａｍｐａｔｈ（登録商標）（アレムツズマブ）、Ｚｅｖａｌｉｎ（商標）（イブリツモマブ）、アービタックス（商標）（セツキシマブ）、アバスチン（商標）（ベバシズマブ）、Ｒａｐｔｉｖａ（商標）（エファリズマブ）、レミケード（登録商標）（インフリキシマブ）、Ｈｕｍｉｒａ（商標）（アダリムマブ）、およびＸｏｌａｉｒ（商標）（オマリズマブ）のいずれかのうちの１つの親和性に相当する、またはそれよりも高い。好ましくは、抗体の親和性は、Ｈｕｍｉｒａ（商標）の親和性に相当する、またはそれよりも高い。抗体の親和性はまた、知られている親和性成熟技術によって増加させることができる。１つの実施形態では、少なくとも１つの細胞集団が、抗体機能および抗体結合力のうちの少なくとも１つ、好ましくは両方に関してスクリーニングされる。

【０５６０】
濃縮ステップに加えて、抗体選択のための方法はまた、抗体配列相同性、特にヒト相同性に関して、細胞集団をスクリーニングするステップの１つ以上を含むことができる。１つの実施形態では、少なくとも１つの単離抗原特異的細胞は、ヒト抗体に対して、約５０％から約１００％、またはその中の増分の相同性、または約６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、または９５％の相同性を有する抗体を産生する。抗体は、ヒト配列に対する相同性を増加させるために、ＣＤＲグラフティングまたは選択性決定残基グラフティング（ＳＤＲ）等の当技術分野で知られている技術によって、ヒト化することができる。

【０５６１】
別の実施形態では、本発明はまた、ＩＣ５０、Ｋｄ、および／または相同性に関して上述の実施形態のいずれかに記載の抗体そのものを提供する。

【０５６２】
本明細書で開示されるＢ細胞選択プロトコルは、抗体分泌Ｂ細胞および所望の標的抗原に特異的であるモノクローナル抗体を得るための他の方法に対して、多数の内在利点を有する。これらの利点は、以下を含むが、それらに限定されない。

【０５６３】
第１に、これらの選択手順が、ＩＬ－６またはＴＮＦ－アルファ等の所望の抗原をで使用される時に、方法は、実質的には抗体の網羅的補体、すなわち、抗原の種々の異なるエピトープに結合する抗体と思われるようなものを産生する能力のある抗原特異的Ｂ細胞を再現性よくもたらすことが見出された。理論によって縛られることなく、網羅的補体は、初期のＢ細胞回収前に実行される抗原濃縮ステップに起因すると仮定される。さらに、この利点は、これらの特性が特定の抗体のエピトープ特異性によって変化し得るので、異なる特性を有する抗体の単離および選択を可能にする。
【０５６４】
第２に、Ｂ細胞選択プロトコルは、比較的高い結合親和性、すなわち、ピコモルまたはよりよい抗原結合親和性で、通常所望の抗原に結合する単一モノクローナル抗体を分泌する、単一Ｂ細胞を含有するクローンＢ細胞培養、またはその子孫を再現性よく産生することが見出された。それに反して、従前の抗体選択方法は、比較的少数の高い親和性抗体を産生する傾向があり、したがって、治療可能性を伴う抗体を単離するために広範なスクリーニング手順を必要とする。理論によって縛られることなく、このプロトコルは、宿主の体内のＢ細胞免疫化（二次抗原刺激ステップ）、それに続く、回収したクローンＢ細胞の抗原標的に特異的である単一高親和性モノクローナル抗体を分泌する能力および傾向を増強し得る第２の体外のＢ細胞刺激の両方をもたらすことが仮定される。
【０５６５】
第３に、Ｂ細胞選択プロトコルは、（ＩＬ－６特異的Ｂ細胞を伴って本明細書に示されるように）所望の標的に対して、平均して高度選択的（抗原特異的）であるＩｇＧを産生する、濃縮されたＢ細胞を再現性よく産生することが観察された。これらの方法によって回収される抗原濃縮されたＢ細胞は、前述のように、エピトープ特異性の所望の全補体を産生することのできるＢ細胞を含有すると考えられる。
【０５６６】
第４に、Ｂ細胞選択プロトコルは、小さな抗原、すなわち、例えば５－５０アミノ酸長の１００アミノ酸またはそれ未満のペプチドで使用される時でさえ、ペプチドに単一高親和性抗体を分泌するクローンＢ細胞培養を再現性よく引き起こすことが観察された。これは通常かなり困難で、労働集約的で、小さなペプチドに高親和性抗体を産生することでさえ時々実行不可能であるため、これは非常な驚きである。したがって、本発明は、例えば、ウイルス性、細菌、または自己抗原ペプチド等の所望のペプチド標的に治療抗体を産生するために使用することができ、それによって、異なるペプチド標的、例えば異なるウイルス株に、非常に別個の結合特性を有するモノクローナル抗体の産生、またはモノクローナル抗体の混合物の産生を可能にする。この利点は、異なるＨＰＶ株に感染防御免疫を誘発するＨＰＶワクチン等の、所望の価数を有する治療または予防ワクチンの産生において特に有用であり得る。
【０５６７】
第５に、Ｂ細胞選択プロトコルは、特にウサギに由来するＢ細胞で使用される時に、内因性ヒト免疫グロブリンに非常に類似し（アミノ酸レベルで約９０％類似する）、非常にヒト免疫グロブリンに類似した長さを持つＣＤＲを含有し、したがって、潜在的免疫原性の懸念を排除するために、ごくわずかの配列修飾しか必要としない、または全く必要としない抗原特異的抗体配列を再現性よく産生する傾向がある。具体的には、好ましくは、組換え抗体は、抗原認識および全体のＣＤＲ３に必要な宿主（ウサギ）ＣＤＲ１およびＣＤＲ２残基を含有する。その結果、Ｂ細胞および抗体選択プロトコルに従って産生される回収された抗体配列の高抗原結合親和性は、ヒト化を伴っても無傷のまま、または実質的には無傷のままである。
【０５６８】
要約すると、これらの方法は、以前に知られているより効率的なプロトコルの使用によって、より異なる別個のエピトープに対してより高い結合親和性を示す抗体を産生するために使用することができる。

【０５６９】
具体的な実施形態では、本発明は、以下のステップを含む過程によって、所望の抗原に特異的である抗体を分泌し、親和性、結合活性、細胞溶解活性等の、少なくとも１つの所望の機能的性質を任意で持つ単一Ｂ細胞を同定するための方法を提供する。
【０５７０】
ａ．抗原に対して宿主を免疫し、
【０５７１】
ｂ．宿主からＢ細胞を回収し、
【０５７２】
ｃ．抗原特異的細胞の頻度を増加させるために、回収されたＢ細胞を濃縮し、
【０５７３】
ｄ．少なくとも１つの単一細胞懸濁液を作成し、
【０５７４】
ｅ．培養ウェルごとに単一抗原特異的Ｂ細胞の生存に好適な条件下で、単一細胞懸濁液から亜集団を培養し、
【０５７５】
ｆ．亜集団からＢ細胞を単離し、および
【０５７６】
ｇ．単一Ｂ細胞が抗原に特異的である抗体を産生するかを決定する。
【０５７７】
典型的には、これらの方法は、所望の抗体をコードするポリペプチドおよび核酸配列を全体的または部分的に単離および配列決定する付加的なステップをさらに含む。これらの配列または修飾された形態またはその部分は、所望の抗原に組換え抗体を産生するために、所望の宿主細胞で発現することができる。
【０５７８】
前述のように、Ｂ細胞のクローン集団は、所望の抗原に対して抗体を産生する抗体分泌Ｂ細胞を主に含むとと考えられる。いくつかの抗原および異なるＢ細胞集団で得られた実験結果に基づいて、クローン産生されるＢ細胞および本発明に従って産生されるそれに由来する単離抗原特異的Ｂ細胞は、培養抗原特異的Ｂ細胞からモノクローナル抗体を得る他の方法と比較して、典型的には比較的高い親和性があり、さらにより大きなエピトープ可変性のモノクローナル抗体の選択を、効率的におよび再現性よく産生する能力のあるモノクローナル抗体を分泌するとも考えられる。例示的な実施形態では、そのようなＢ細胞選択方法で使用される免疫細胞の集団は、ウサギに由来する。しかしながら、非ヒトおよびヒト宿主を含む抗体を産生する他の宿主を、免疫Ｂ細胞の供給源として代わりに使用することができる。Ｂ細胞の供給源としてのウサギの使用は、該方法によって得られ得るモノクローナル抗体の多様性を増強し得ると考えられる。また、本発明に記載のウサギに由来する抗体配列は、ヒト抗体配列に対して、典型的には高度の配列同一性を有する配列を有し、それらはほとんど抗原性を持たないであろうという理由で、ヒト中での使用に好適となる。ヒト化の過程では、最終のヒト化抗体は、グラフティングで使用されるヒト標的配列に対して、それらの性質により劇的に異なる宿主ＣＤＲ残基の一部に通常制限される、非常に低い外来性／宿主残基量を含有する。これは、ヒト化抗体タンパク質における完全な活性の回復の可能性を増強する。
【０５７９】
本明細書に開示される濃縮ステップを使用する抗体選択の方法は、免疫宿主から免疫細胞含有細胞集団を得るステップを含む。免疫宿主から免疫細胞含有細胞集団を得る方法は、当技術分野で知られており、１つ以上の細胞集団を得るために、通常、宿主で免疫反応を誘発し、宿主から細胞を回収することを含む。反応は、所望の抗原に対して宿主を免疫することによって誘発することができる。あるいは、そのような免疫細胞の供給源として使用される宿主は、細菌またはウイルス等の特定の病原体に感染し、またはあるいは、個人が罹患している癌に対する特異的抗体反応を開始している個人等の所望の抗原に自然に

曝露することができる。

【０５８０】

宿主動物は、当技術分野でよく知られており、モルモット、ウサギ、マウス、ラット、非ヒト霊長類、ヒト、ならびに他の哺乳類および齧歯類、ニワトリ、ウシ、ブタ、ヤギ、およびヒツジを含むが、それらに限定されない。好ましくは、宿主は哺乳動物であり、より好ましくは、ウサギ、マウス、ラット、またはヒトである。抗原曝露される時に、寄主は、抗原に対する自然免疫反応の一部として抗体を産生する。述べたように、免疫反応は、疾病の結果として自然に発生し得、または抗原による免疫化によって誘発することができる。免疫化は、完全または不完全フロイントアジュバント等の免疫反応を増強するための薬剤を伴う、または伴わない抗原の１回以上の注射によって等の、当技術分野で知られている任意の方法によって実行することができる。別の実施形態では、本発明はまた、脾臓免疫を企図する。宿主動物体内に免疫する代替案として、方法は、体外で宿主細胞培養を免疫することを含むことができる。

【０５８１】

免疫反応のための時間を許した後（例えば、血清抗体検出によって測定されるように）、宿主動物細胞は、１つ以上の細胞集団を得るために回収される。好ましい実施形態では、回収された細胞集団は、抗体結合力および／または抗体機能に関してスクリーニングされる。回収された細胞集団は、好ましくは、脾臓、リンパ節、骨髄、および／または末梢血単核球（ＰＢＭＣｓ）の少なくとも１つからである。細胞は、１つより多い供給源から回収され、貯蔵することができる。ある種の供給源が、ある抗原に好適であり得る。例えば、脾臓、リンパ節、およびＰＢＭＣは、ＩＬ－６に好適であり、およびリンパ節は、ＴＮＦに好適である。細胞集団は、免疫後、約２０から約９０日またはその中の増分、好ましくは、約５０から約６０日に回収される。回収された細胞集団および／またはそれからの単一細胞懸濁液は、抗体選択のために、濃縮され、スクリーニングされ、培養することができる。回収された細胞集団内での抗原特異的細胞の頻度は、通常、約１％から約５％、またはその中の増分である。

【０５８２】

１つの実施形態では、回収された細胞集団からの単一細胞懸濁液が、好ましくは、Ｍｉｌｔｅｎｙｉビーズを使用することによって濃縮される。約１％から約５％の抗原特異的細胞の頻度を有する回収された細胞集団から、そのようにして、１００％に近づく抗原特異的細胞の頻度を有する、濃縮された細胞集団が得られる。

【０５８３】

濃縮ステップを使用する抗体選択の方法は、濃縮された細胞集団からの少なくとも１つの抗原特異的細胞から、抗体を産生するステップを含む。体外で抗体を産生する方法は、当技術分野でよく知られており、任意の適切な方法が用いることができる。１つの実施形態では、回収された細胞集団からの抗原特異的単一細胞懸濁液等の濃縮された細胞集団は、ウェルごとに、５０、１００、２５０、５００、または１～１０００細胞の他の増分等の種々の細胞密度で蒔かれる。好ましくは、亜集団は、約１０，０００以上の抗原特異的抗体分泌細胞は含まず、より好ましくは、約５０～１０，０００、約５０～５，０００、約５０－１，０００、約５０～５００、約５０－２５０の抗原特異的抗体分泌細胞、またはその中の増分を含む。次いで、これらの亜集団は、支持細胞層での適切な培地（例えば、活性化Ｔ細胞馴化培地、特に１～５％の活性化ウサギＴ細胞馴化培地）、好ましくは、培養ウェルごとの単一増殖抗体分泌細胞の生存に好適な条件下で培養される。通常照射細胞物質、例えばＥＬ４Ｂ細胞から成る支持細胞層は、細胞集団の部分を構成しない。細胞は、例えば、約１日から約２週間、約１日から約１０日、少なくとも約３日、約３から約５日、約５日から約７日、少なくとも約７日、または他のその中の増分等、抗体産生に十分な時間をかけて、適切な培地で培養される。１つの実施形態では、１つより多い亜集団が同時に培養される。好ましくは、単一抗体産生細胞およびその子孫は各ウェルで生存し、その結果、抗原特異的Ｂ細胞のクローン集団を各ウェルで提供する。この段階において、クローン集団によって産生される免疫グロブリンＧ（ＩｇＧ）は、抗原特異性と高相関

性がある。好ましい実施形態では、ＩｇＧｓは、約５０％よりも大きい、より好ましくは、７０％、８５％、９０％、９５％、９９％よりも大きい、またはその中の増分の抗原特異性との相関関係を示す。ＩＬ－６についての例示的な相関関係を示す図３を指す。相関関係は、ウェルごとに単一抗原特異的抗体生成物を樹立するような、制約条件下でＢ細胞培養を構成することによって示された。抗原特異的対一般的ＩｇＧ合成が比較された。３つの集団すなわち、抗原（ビオチン化および直接被覆）の単一形態を認識するＩｇＧ、固定化に無関係に検出可能なＩｇＧおよび抗原認識、およびＩｇＧ産生のみが観察された。ＩｇＧ産生は、抗原特異性と高相関性があった。

【０５８４】

抗体を含有する上清を、任意で回収することができ、それを上述のステップに従って、抗体選択のために濃縮し、スクリーニングし、および／または培養することができる。１つの実施形態では、上清は濃縮され（好ましくは、抗原特異性アッセイ、特にＥＬＩＳＡアッセイによって）、および／または抗体機能に関してスクリーニングされる。

【０５８５】

別の実施形態では、上述の上清が所望の分泌されるモノクローナル抗体の存在を検出するために、任意でスクリーニングされる、濃縮、好ましくは、クローン化抗原特異的Ｂ細胞集団は、数個のＢ細胞、好ましくは単一Ｂ細胞の単離のために使用され、次いで、クローンＢ細胞集団中の単一抗体産生Ｂ細胞の存在を確認するために適切なアッセイで検査される。１つの実施形態では、約１から約２０細胞、好ましくは、約１５、１２、１０、５、または３細胞未満、またはその中の増分、最も好ましくは、単一細胞が、クローンＢ細胞集団から単離される。スクリーニングは、好ましくは抗原特異性アッセイによって、特にハロアッセイによってもたらされる。ハロアッセイは、全長タンパク質、またはそのフラグメントをで実行することができる。抗体含有上清はまた、抗原結合親和性、抗原リガンド結合の受容体活性化作用または拮抗作用、特異的標的細胞型の増殖の誘発または阻害、標的細胞の溶解の誘発または阻害、および抗原を含む生物学的経路の誘発または阻害のうちの少なくとも１つに関してスクリーニングすることができる。

【０５８６】

特定された抗原特異的細胞は、所望のモノクローナル抗体をコードする対応する核酸配列を得るために使用することができる。（ＡｌｕＩ消化物は、単一モノクローナル抗体種類のみがウェルごとに産生されることを確認することができる。）前述のように、これらの配列は、ヒト薬物での使用に適するために、ヒト化等によって突然変異させることができる。

【０５８７】

上述のように、この過程で使用される濃縮Ｂ細胞集団はまた、上述のステップに従って、抗体選択のためにさらに濃縮し、スクリーニングし、および／または培養することができ、これは異なる順序で反復または実行することができる。好ましい実施形態では、濃縮、好ましくはクローン化抗原特異的細胞集団のうちの少なくとも１つの細胞が、抗体選択のために単離され、培養され、および使用される。

【０５８８】

したがって、１つの実施形態では、本発明は、

【０５８９】

ａ．回収された細胞集団を得るために、細胞集団を免疫した宿主から回収し、

【０５９０】

ｂ．回収された細胞集団から少なくとも１つの単一細胞懸濁液を作成し、

【０５９１】

ｃ．第１の濃縮された細胞集団を形成するために、少なくとも１つの単一細胞懸濁液を、好ましくはクロマトグラフィーによって濃縮し、

【０５９２】

ｄ．好ましくはクローンであり、すなわち、抗原特異的Ｂ細胞の単一種類のみを含有する、第２の濃縮された細胞集団を形成するために、第１の濃縮された細胞集団を、好まし

くはＥＬＩＳＡアッセイによって濃縮し、
【０５９３】
ｅ．所望の抗原に特異的である抗体を産生する単一または少数のＢ細胞を含有する、第３の濃縮された細胞集団を形成するために、第２の濃縮された細胞集団を、好ましくはハロアッセイによって濃縮し、および
【０５９４】
ｆ．抗原特異的細胞によって産生される抗体を選択し、第３の濃縮された細胞集団から単離される抗原特異的細胞によって産生される抗体を選択することを含む方法を提供する。
【０５９５】
該方法は、抗体結合力（親和性、結合活性）および／または抗体機能に関して回収された細胞集団をスクリーニングするステップのうちの１つ以上のステップをさらに含むことができる。適切なスクリーニングステップは、特定抗原特異的Ｂ細胞によって産生される抗体が、最小限の抗原結合親和性を持つ抗体を産生するか、抗体がリガンドに対して所望の抗原の結合を刺激する、または拮抗するか、抗体が特定の細胞型の増殖を誘発する、または阻害するか、抗体が標的細胞に対して細胞溶解反応を誘発する、または引き出すか、抗体が特定のエピトープに結合するか、および抗体が特定の生物学的経路または抗原を含む経路を調節する（阻害する、または刺激する）かを検出するアッセイ方法を含むが、それらに限定されない。
【０５９６】
同様に、該方法は、抗体結合力および／または抗体機能に関して、第２の濃縮された細胞集団をスクリーニングするステップのうちの１つ以上のステップを含むことができる。
【０５９７】
該方法は、選択された抗体のポリペプチド配列または対応する核酸配列を配列決定するステップをさらに含むことができる。該方法はまた、配列、そのフラグメント、または選択された抗体の遺伝的に修飾された変形を使用して、組換え抗体を産生するステップを含むことができる。所望の特性を保持するために抗体配列を突然変異させるための方法は、当業者によく知られており、ヒト化、キメラ化、単鎖抗体の産生を含み、これらの変異方法は、所望のエフェクター機能、免疫原性、安定性、グリコシルの除去または付加等を持つ組換え抗体を産生することができる。組換え抗体は、ＣＨＯ、ＣＯＳ、ＢＨＫ、ＨＥＫ－２９３等の哺乳類細胞、細菌細胞、酵母細胞、植物細胞、昆虫細胞、および両生類細胞を含むが、それらに限定されない、任意の適切な組換え細胞によって産生することができる。１つの実施形態では、抗体は、倍数性酵母細胞、すなわち二倍体酵母細胞、特にピチアで発現される。
【０５９８】
１つの実施形態では、方法は、
【０５９９】
ａ．宿主抗体を産生するために、抗原に対して宿主を免疫し、
【０６００】
ｂ．抗原特異性および中和に関して、宿主抗体をスクリーニングし、
【０６０１】
ｃ．宿主からＢ細胞を回収し、
【０６０２】
ｄ．抗原特異的細胞の増加頻度を有する濃縮された細胞集団を作成するために、回収されたＢ細胞を濃縮し、
【０６０３】
ｅ．少なくとも１つの培養ウェルでクローン集団を産生するために、単一Ｂ細胞の生存に好適な条件下で、濃縮された細胞集団から１つ以上の亜集団を培養し、
【０６０４】
ｆ．クローン集団が抗原に特異的である抗体を産生するかを決定し、

【０６０５】
ｇ．単一Ｂ細胞から単離し、および
【０６０６】
ｈ．単一Ｂ細胞によって産生される抗体の核酸配列を配列決定することを含む。
【０６０７】
抗体をヒト化する方法
【０６０８】
本発明の別の実施形態では、抗体重鎖および軽鎖をヒト化するための方法が提供される。本実施形態では、重鎖および軽鎖のヒト化のために以下の方法に従う。
【０６０９】
軽鎖
【０６１０】
１．シグナルペプチド配列に従う第１のアミノ酸であるアミノ酸を特定する。これは、フレームワーク１の開始である。シグナルペプチドは、第１の開始メチオニンで開始し、典型的であるが必然的ではないが、ウサギ軽鎖タンパク質配列に対して２２アミノ酸長である。成熟ポリペプチドの開始はまた、Ｎ－端末タンパク質配列決定によって実験的に決定することができ、または、予測アルゴリズムを使用して予測することができる。これはまた、当業者によって古典的に定義されるように、フレームワーク１の開始である。
【０６１１】
例：図２中の「ＡＹＤＭ…」で始まるＲｂｔＶＬアミノ酸残基１
【０６１２】
２．フレームワーク３の末端を特定する。これは、典型的にはフレームワーク１の開始に続く８６～９０アミノ酸であり、典型的には２つのチロシン残基によって先行されるシステイン残基である。これは、当業者によって古典的に定義されるように、フレームワーク３の末端である。
【０６１３】
例：図２中の「ＴＹＹＣ」で終わるＲｂｔＶＬアミノ酸残基８８
【０６１４】
３．上記で定義される、フレームワーク１の開始から始まり、フレームワーク３の末端までのポリペプチドのウサギ軽鎖配列を使用し、最類似ヒト抗体タンパク質配列の配列相同性検索を実行する。これは、典型的には、免疫原性の可能性を低減するために、抗体成熟前のヒト生殖細胞系列配列に反対する検索であるが、しかしながら、任意のヒト配列を使用することができる。典型的には、ＢＬＡＳＴ等のプログラムを、最大相同性のための配列のデータベースを検索するために使用することができる。ヒト抗体配列のデータベースは、ＮＣＢＩ（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｅｎｔｅｒ ｆｏｒ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｉｎ形成）等の種々の供給源から見出すことができる。
【０６１５】
例：図２中の１から８８で番号付けられた残基からのＲｂｔＶＬアミノ酸配列は、ヒト抗体生殖細胞系列データベースに対してＢＬＡＳＴを用いて検索される。結果の上位３つの固有配列が、Ｌ１２Ａ、Ｖ１、およびＶｘ０２として図２で示される。
【０６１６】
４．通常、最大相同ヒト生殖細胞系列可変軽鎖配列が、次いで、ヒト化の基本として使用される。しかしながら、当業者は、配列ギャップおよびフレームワーク類似性を含む他の要因に基づいて、相同性アルゴリズムによって決定して、最高相同性ではなかった別の配列を使用することを決定し得る。
【０６１７】
例：図２では、Ｌ１２Ａは、最も相同のヒト生殖細胞系列可変軽鎖配列であり、ＲｂｔＶＬのヒト化の基本として使用される。
【０６１８】
５．軽鎖ヒト化のために使用されるヒト相同体のためのフレームワークおよびＣＤＲ配

置（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ１＆ＣＤＲ２）を決定する。これは、当分野で示される、従来のレイアウトを使用する。ヒト相同体とともにウサギ可変軽鎖配列を整列し、一方、フレームワークおよびＣＤＲ領域のレイアウトを維持する。

【０６１９】

例：図２では、ＲｂｔＶＬ配列は、ヒト相同性配列Ｌ１２Ａとともに整列し、フレームワークおよびＣＤＲドメインが示される。

【０６２０】

６．ヒト相同軽鎖配列ＣＤＲ１およびＣＤＲ２領域をウサギ配列からのＣＤＲ１およびＣＤＲ２配列で置換する。ウサギとヒトＣＤＲ配列との間で長さの差異がある場合、全体のウサギＣＤＲ配列およびそれらの長さを使用する。結果として生じるヒト化抗体の特異性、親和性、および／または免疫原性は、より小さいまたはより大きい配列置換が実行される場合、または特定の残基が変化する場合、不変であり得る可能性があるが、しかしながら、示されるように、置換はうまく使用されたが、他の変化が許容され得る可能性を除外しない。

【０６２１】

例：図２では、ヒト相同可変軽鎖Ｌ１２ＡのＣＤＲ１およびＣＤＲ２アミノ酸残基が、ＲｂｔＶＬウサギ抗体軽鎖配列からＣＤＲ１およびＣＤＲ２アミノ酸配列で置換される。ヒトＬ１２Ａフレームワーク１、２、および３は、不変である。結果として生じるヒト化配列は、１から８８で番号付けられた残基からのＶＬｈとして以下に示される。Ｌ１２Ａヒト配列と異なる残基のみ下線が引かれており、したがって、ウサギ由来のアミノ酸残基であることを指摘する。この例では、８８残基のうちの８残基のみがヒト配列と異なる。

【０６２２】

７．新規ハイブリッド配列のフレームワーク３が、ステップ６で作成された後、ウサギ軽鎖抗体配列の全体のＣＤＲ３を付着する。ＣＤＲ３配列は、種々の長さであることができるが、典型的には、９から１５アミノ酸残基長である。ＣＤＲ３領域およびそれに続くフレームワーク４領域の開始は、当業者によって古典的におよび識別可能に定義される。典型的にはフレームワーク４の開始、したがって、ＣＤＲ３の末端の後で、配列「ＦＧＧＧ…」を含むが、いくつかの変動がこれらの残基中に存在し得る。

【０６２３】

例：図２では、ＲｂｔＶＬのＣＤＲ３（８９～１００で番号付けられたアミノ酸残基）は、ＶＬｈとして示されるように、ヒト化配列中に、フレームワーク３の末端の後に付加される。

【０６２４】

８．典型的には、可変軽鎖の最後の１１アミノ酸残基であり、上記のステップ７で示されるように開始し、典型的にはアミノ酸配列「…ＶＶＫＲ」で終了するウサギ軽鎖フレームワーク４は、通常、生殖細胞系列配列から最も近いヒト軽鎖フレームワーク４相同体と置換される。しばしば、このヒト軽鎖フレームワーク４は、配列「ＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲ」である。最大相同ではなく、またはさもなければ異なる他のヒト軽鎖フレームワーク４配列が、結果として生じるヒト化抗体の特異性、親和性、および／または免疫原性に影響を及ぼすことなく使用され得る可能性がある。このヒト軽鎖フレームワーク４配列は、可変軽鎖ヒト化配列の末端に、上記のステップ７からのＣＤＲ３配列の直後に付加される。これは、可変軽鎖ヒト化アミノ酸配列の末端となる。

【０６２５】

例：図２では、ＲｂｔＶＬウサギ軽鎖配列のフレームワーク４（ＦＲ４）が、相同ヒトＦＲ４配列の上に示される。ヒトＦＲ４配列は、ヒト化可変軽鎖配列（ＶＬｈ）に、上記のステップ７で付加されたＣＤ３領域の末端の直後に付加される。

【０６２６】

加えて、図３４および３５は、本発明に記載のＡｂ１で可変重鎖および軽鎖領域からヒト化される好ましいヒト化抗ＩＬ－６可変重鎖および可変軽鎖配列を示す。これらのヒト化軽鎖および重鎖領域は、それぞれ、配列番号６４７または６５１および配列番号６５２

、６５６、６５７、または６５８に含有されるポリペプチドに含有される。配列番号６５７のヒト化可変重鎖領域のＣＤＲ２（ＣＤＲ２にセリン置換を含有する）は、配列番号６５８に含有される。軽鎖および重鎖の変異体を示す整列は、それぞれ、図３６および３７に示され、ＣＤＲ領域内での配列差異が強調されている。ＣＤＲ配列および例示的なコード配列の配列識別子は、上記の表１で要約される。

【０６２７】

重鎖

【０６２８】

１．シグナルペプチド配列に従う第１のアミノ酸であるアミノ酸を特定する。これは、フレームワーク１の開始である。シグナルペプチドは、第１の開始メチオニンで開始し、典型的には、ウサギ重鎖タンパク質配列については１９アミノ酸長である。典型的であるが必ずしもそうであるわけではないが、ウサギ重鎖シグナルペプチドの最後の３アミノ酸残基は「…ＶＱＣ」であり、次いで、フレームワーク１の開始が続く。成熟ポリペプチドの開始はまた、Ｎ－端末タンパク質配列決定によって実験的に決定され、または予測アルゴリズムを使用して予測することができる。これはまた、当業者によって古典的に定義されるように、フレームワーク１の開始である。

【０６２９】

例：図２中の「ＱＥＱＬ…」で始まるＲｂｔＶＨアミノ酸残基１

【０６３０】

２．フレームワーク３の末端を特定する。これは典型的には、フレームワーク１の開始に続く９５～１００アミノ酸であり、典型的には「…ＣＡＲ」の最終配列を有する（アラニンはバリンでもあることができるが）。これは、当業者によって古典的に定義されるように、フレームワーク３の末端である。

【０６３１】

例：図２中の「…ＦＣＶＲ」で終わるＲｂｔＶＨアミノ酸残基９８

【０６３２】

３．上記で定義される、フレームワーク１の開始から始まり、フレームワーク３の末端までのポリペプチドのウサギ重鎖配列を使用し、最も相同のヒト抗体タンパク質配列に対する配列相同性検索を実行する。これは、典型的には、免疫原性の可能性を低減するために、抗体成熟前のヒト生殖細胞系列配列のデータベースに対するものであるが、しかしながら、任意のヒト配列を使用することができる。典型的には、ＢＬＡＳＴ等のプログラムを、最大相同性のための配列のデータベースを検索するために使用することができる。ヒト抗体配列のデータベースは、ＮＣＢＩ（Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｃｅｎｔｅｒ　ｆｏｒ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　Ｉｎ形成）等の種々の供給源から見出すことができる。

【０６３３】

例：図２中の１から９８で番号付けられた残基からのＲｂｔＶＨアミノ酸配列が、ヒト抗体生殖細胞系列データベースに対してＢＬＡＳＴを用いて検索される。結果の上位３つの固有配列は、３－６４－０４、３－６６－０４、および３－５３－０２として、図２で示される。

【０６３４】

４．　通常、最大相同ヒト生殖細胞系列可変重鎖配列が、次いで、ヒト化の基本として使用される。しかしながら、当業者は、配列ギャップおよびフレームワーク類似性を含む他の要因に基づいて、相同性アルゴリズムによって決定して最高相同性ではなかった別の配列を使用することを決定し得る。

【０６３５】

例：図２の３－６４－０４は、最も相同のヒト生殖細胞系列可変重鎖配列であり、ＲｂｔＶＨのヒト化の基本として使用される。

【０６３６】

５．重鎖ヒト化のために使用されるヒト相同体のためのフレームワークおよびＣＤＲ配置（ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ１＆ＣＤＲ２）を決定する。これは、当分野で示さ

れる、従来のレイアウトを使用する。ヒト相同体とともにウサギ可変重鎖配列を整列し、一方、フレームワークおよびＣＤＲ領域のレイアウトを維持する。

【０６３７】

例：図２では、ＲｂｔＶＨ配列は、ヒト相同性配列３－６４－０４と整列し、フレームワークおよびＣＤＲドメインが示される。

【０６３８】

６．ヒト相同重鎖配列ＣＤＲ１およびＣＤＲ２領域をウサギ配列からのＣＤＲ１およびＣＤＲ２配列で置換する。ウサギとヒトＣＤＲ配列との間で長さの差異がある場合、全体のウサギＣＤＲ配列およびそれらの長さを使用する。加えて、ヒト重鎖フレームワーク１領域の最後の３つのアミノ酸を、ウサギ重鎖フレームワーク１の最後の３つのアミノ酸で置換することが必要であり得る。典型的であるが常にではない、ウサギ重鎖フレームワーク１では、これらの３つの残基は、セリン残基によって先行されるグリシン残基に続く。加えて、ヒト重鎖フレームワーク２領域の最後のアミノ酸を、ウサギ重鎖フレームワーク２の最後のアミノ酸で置換することが必要であり得る。典型的であるが必ずしもそうであるわけではないが、これは、ウサギ重鎖フレームワーク２のイソロイシン残基によって先行されるグリシン残基である。結果として生じるヒト化抗体の特異性、親和性、および／または免疫原性は、より小さいまたはより大きい配列置換が実行される場合、または特定の残基が変化する場合、不変であり得る可能性があるが、しかしながら、示されるように、置換はうまく使用されたが、他の変化が許容され得る可能性を除外しない。例えば、トリプトファンアミノ酸残基が、典型的には、ウサギ重鎖ＣＤＲ２領域末端の４残基前に出現するが、ヒト重鎖ＣＤＲ２においては、この残基は典型的にはセリン残基である。この位置でこのウサギトリプトファン残基をヒトセリン残基に変化することは、ヒト化抗体の特異性または親和性に最小の影響から無影響を及ぼすことが示されており、したがって、ヒト化配列において、ウサギ配列由来のアミノ酸残基の含有量をさらに最小化する。

【０６３９】

例：図２では、ヒト相同可変重鎖のＣＤＲ１およびＣＤＲ２アミノ酸残基が、ウサギ配列（位置番号６３）でトリプトファンであり、ヒト配列中の同位置でセリンであり、ヒトセリン残基として保持される、ボックスで囲まれた残基を除いて、ＲｂｔＶＨウサギ抗体軽鎖配列からＣＤＲ１およびＣＤＲ２アミノ酸配列で置換される。ＣＤＲ１およびＣＤＲ２の変化に加えて、フレームワーク１（位置２８～３０）の最終の３つのアミノ酸、ならびにフレームワーク２（位置４９）の最終の残基は、ヒトの代わりにウサギアミノ酸残基として保持される。結果として生じるヒト化配列は、１から９８で番号付けられた残基からのＶＨｈとして下に示される。結果として生じるヒト化配列は、１から８８で番号付けられた残基からのＶＬｈとして以下に示される。３－６４－０４ヒト配列と異なる残基のみ下線が引かれており、したがって、ウサギ由来のアミノ酸残基であることを指摘する。この例では、９８残基のうちの１５残基のみがヒト配列と異なる。

【０６４０】

７．新規ハイブリッド配列のフレームワーク３が、ステップ６で作成された後、ウサギ重鎖抗体配列の全体のＣＤＲ３を付着する。ＣＤＲ３配列は、種々の長さであることができるが、典型的には、５から１９アミノ酸残基長である。ＣＤＲ３領域およびそれに続くフレームワーク４領域の開始は、当業者によって古典的におよび識別可能に定義される。典型的にはフレームワーク４の開始、したがって、ＣＤＲ３の末端の後で、配列「ＷＧＸＧ…」（Ｘが通常ＱまたはＰである場合）を含むが、いくつかの変動がこれらの残基中に存在し得る。

【０６４１】

例：ＲｂｔＶＨのＣＤＲ３（９９－１１０で番号付けられたアミノ酸残基）は、ＶＨｈとして示されるように、ヒト化配列中に、フレームワーク３の末端の後に付加される。

【０６４２】

８．典型的には、可変重鎖の最終の１１アミノ酸残基であり、上記のステップ７で示されるように開始し、典型的にはアミノ酸配列「…ＴＶＳＳ」で終了するウサギ重鎖フレー

ムワーク４は、通常、生殖細胞系列配列から最も近いヒト軽鎖フレームワーク４相同体と置換される。しばしば、このヒト重鎖フレームワーク４は、配列「ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ」である。最大相同ではなく、またはさもなければ異なる他のヒト重鎖フレームワーク４配列が、結果として生じるヒト化抗体の特異性、親和性、および／または免疫原性に影響を及ぼすことなく使用され得る可能性がある。このヒト重鎖フレームワーク４配列は、可変重鎖ヒト化配列の末端に、上記のステップ７からのＣＤＲ３配列の直後に付加される。これは、可変重鎖ヒト化アミノ酸配列の末端となる。

【０６４３】

例：図２では、ＲｂｔＶＨウサギ重鎖配列のフレームワーク４（ＦＲ４）が、相同ヒト重ＦＲ４配列の上に示される。ヒトＦＲ４配列は、ヒト化可変重鎖配列（ＶＨｈ）に、上記のステップ７で付加されたＣＤ３領域の末端の直後に付加される。

【０６４４】

抗体およびそのフラグメントを産生する方法

【０６４５】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体またはそのフラグメントの産生を対象とする。本明細書に記載される抗体またはそのフラグメントに対応する組換えポリペプチドは、接合コンピテント酵母の倍数性、好ましくは、二倍体または四倍体株から分泌される。例示的な実施形態では、本発明は、倍数性酵母を含む培養を使用して、分泌型で長期間、すなわち、少なくとも数日から１週間、より好ましくは、少なくとも１ヶ月または数ヶ月、およびさらにより好ましくは、少なくとも６ヶ月から１年、またはそれ以上、これらの組換えポリペプチドを産生する方法を対象とする。これらの倍数性酵母培養物は、ポリペプチドの少なくとも１０～２５ｍｇ／リットル、より好ましくは、少なくとも５０～２５０ｍｇ／リットル、さらにより好ましくは、少なくとも５００～１０００ｍｇ／リットル、および最も好ましくは、１リットル当たり１グラム、またはより多くの組換えポリペプチドを発現する。

【０６４６】

本発明の１つの実施形態では、遺伝的に特徴付けられる酵母半数体細胞の一対は、所望のヘテロ多量体タンパク質のサブユニットを含む発現ベクターで形質転換される。１つの半数体細胞は第１の発現ベクターを含み、第２の半数体細胞は第２の発現ベクターを含む。別の実施形態では、二倍体酵母細胞は、組換えポリペプチドのうちの１つ以上の発現および分泌を提供する、１つ以上の発現ベクターで形質転換される。さらに別の実施形態では、単一半数体細胞は、１つ以上のベクターで形質転換され得、融合または接合ストラテジーによって倍数性酵母を産生するために使用され得る。さらに別の実施形態では、二倍体酵母培養物は、所望のポリペプチドまたはポリペプチドの発現および分泌を提供する、１つ以上のベクターで形質転換され得る。これらのベクターは、例えば、相同組換えを介して、またはＣｒｅ／ＬｏｘまたはＦｌｐ／Ｆｒｔ等のリコンビナーゼを使用して、酵母細胞のゲノム内にランダムに組み込む線状プラスミドまたは他の線状ＤＮＡ生成物等のベクターを含み得る。任意で、付加的な発現ベクターが半数体または二倍体細胞に導入され得、または第１または第２の発現ベクターは、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体等の合成のための付加的なコード配列を含み得る。同一でないポリペプチドの発現レベルは、個々に較正され、適切な選択、ベクターコピー番号、プロモーター強度、および／または誘発等を介して調整される。形質転換された半数体細胞は、遺伝的に交差される、または融合される。結果として生じる二倍体または四倍体株は、完全構築された生物学的に機能的なタンパク質、本明細書に記載されるヒト化抗体またはそのフラグメントを産生および分泌するために利用される。

【０６４７】

タンパク質産生のための二倍体または四倍体細胞の使用は、予想外の利益を提供する。細胞は、半数体細胞の増殖に有害である可能性があり、高細胞密度、最小培地における増殖、低温での増殖、選択圧の非存在下での安定増殖を含み得、時間とともに異種遺伝子配列完全性の維持および高レベル発現の維持を提供し得る条件下で、長時間、産生目的、す

なわち、規模拡大のために培養することができる。それによって束縛されることを望むことなく、本発明者は、これらの利益は、少なくとも一部分において、２つの別々の親半数体株からの二倍体株の作成から起こり得ると理論化する。このような半数体株は、多数のマイナー独立栄養性変異体を含むことができ、このような半数体株は、多数の小さな独立栄養性変異を含むことができ、その変異は二倍体または四倍体で補完され、増殖を可能にし、高選択状態下で産生を増強する。

【０６４８】

形質転換接合コンピテント半数体酵母細胞は、所望のタンパク質のサブユニット対合を可能にする遺伝子法を提供する。半数体酵母菌株は、２つの各発現ベクターで形質転換され、第１のベクターは１つのポリペプチド鎖の合成に導き、第２のベクターは、第２の同一でないポリペプチド鎖の合成に導く。２つの半数体株は、最適化された標的タンパク質産生が得られる二倍体宿主を提供するために接合される。

【０６４９】

任意で、付加的な同一でないコード配列が提供される。そのような配列は、付加的な発現ベクター上で、または第１もしくは第２の発現ベクター中で存在し得る。当技術分野で知られているように、多重コード配列は単一のプロモーターから独立して発現され得、またはシストロン（タンパク質コード領域）のＡＴＧ等の開始コドンに直接的内部リボソーム侵入を推進する要素である「内部リボソーム侵入部位」もしくは「ＩＲＥＳ」の封入を介して協調的に発現され得、その結果、遺伝子のキャップ非依存的翻訳に導く。酵母中で機能的なＩＲＥＳ要素は、Ｔｈｏｍｐｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．（２００１）Ｐ．Ｎ．Ａ．Ｓ．９８：１２８６６－１２８６８によって説明される。

【０６５０】

本発明の１つの実施形態では、抗体配列は、ＩｇＡの増強された安定性を提供する分泌型Ｊ鎖との組み合わせで産生される（米国特許第５，９５９，１７７号および５，２０２，４２２号参照）。

【０６５１】

好ましい実施形態では、２つの半数体酵母菌株は、それぞれ栄養要求性であり、半数体細胞の増殖のために培地の補給を必要とする。栄養要求体の対は、二倍体生成物が半数体細胞に必要な補充なく培養するために、相補的である。多くのそのような遺伝子マーカーは、酵母では知られており、アミノ酸（例えば、ｍｅｔ、ｌｙｓ、ｈｉｓ、ａｒｇ等）、ヌクレオシド（例えば、ｕｒａ３、ａｄｅ１等）等の要求を含む。アミノ酸マーカーは、本発明の方法に好適であり得る。あるいは、所望のベクターを含有する二倍体細胞は、他の手段、例えば、緑色蛍光タンパク質、抗生物質抵抗遺伝子、種々の優性選択可能なマーカー等の他のマーカーの使用によって選択することができる。

【０６５２】

２つの形質転換半数体細胞は、遺伝的に交差され得、それらのハイブリッド栄養要求量および／または抗生物質耐性スペクトルによって選択されるこの接合イベントから起こる二倍体株であり得る。あるいは、２つの形質転換半数体株の集団は、スフェロプラストおよび融合され、二倍体子孫が再生成および選択される。いずれの方法によっても、二倍体株は、特定することができ、それらの親とは異なる培地で培養するそれらの能力に基づいて選択的に培養することができる。例えば、二倍体細胞は、抗生物質を含み得る最小培地中で培養され得る。二倍体合成戦略はいくつかの利点を有する。二倍体株は、組換えタンパク質の産生および／または分泌に影響し得る、基礎変異体に対するより広範な相補性を介して、異種タンパク質の増強されたレベルを産生する可能性を有する。さらに、いったん安定株が得られると、それらの株を選択するために使用される任意の抗生物質は、増殖培地で連続的に存在する必要は必ずしもない。

【０６５３】

前述のように、いくつかの実施形態では、半数体酵母は、該ベクターまたはベクターを含有する二倍体細胞を産生するために、単一または多重ベクターで形質転換され得、非形質転換細胞と接合または融合され得る。他の実施形態では、二倍体酵母細胞は、二倍体酵

母細胞によって、所望の異種ポリペプチドの発現および分泌を提供する１つ以上のベクターで形質転換され得る。

【０６５４】

本発明の１つの実施形態では、２つの半数体株は、ポリペプチドのライブラリ、例えば、抗体重鎖または軽鎖のライブラリで形質転換される。ポリペプチドを合成する形質転換半数体細胞は、相補性半数体細胞と接合される。結果として生じる二倍体細胞は、機能的なタンパク質についてスクリーニングされる。二倍体細胞は、機能試験用のポリペプチドの多数の組合せを迅速に、簡便に、そして安価で集める手段を提供する。この技術は、ヘテロ二量体タンパク質生成物の産生に特に適用可能であり、そこでは最適化されたサブユニット合成レベルは、機能的タンパク質発現および分泌に重大な意味を持つ。

【０６５５】

本発明の別の実施形態では、２つのサブユニットの発現レベル比が、生成物産生を最大にするために制御される。ヘテロ二量体サブユニットタンパク質レベルが、最終の生成物産生に影響を及ぼすことが以前に示されている（Ｓｉｍｍｏｎｓ ＬＣ，Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ ｍｅｔｈｏｄｓ．２００２ Ｍａｙ １；２６３（１－２）：１３３－４７）。調整は、発現ベクター上で示されるマーカーの選択によって、接合ステップの前に達成することができる。ベクターの複製数を安定して増加させることにより、発現レベルを増加させることができる。場合によっては、ポリペプチドのサブユニット間の平衡した比率に到達するように、一方の鎖のレベルを他方に対して増加させることが望ましい場合もある。例えば、Ｚｅｏｃｉｎ（商標）（フレオマイシン）耐性マーカー、Ｇ４１８耐性等の、抗生物質耐性マーカーはこの目的にとって有用であり、Ｚｅｏｃｉｎ（商標）（フレオマイシン）またはＧ４１８のより高いレベルに耐性を有する形質転換体のために選択することによって、株中に発現ベクターの多重組み込み配列を含有する株のための濃縮の手段を提供する。例えば、１：１、１：２等のサブユニット遺伝子の適切な比は、効率的なタンパク質産生に重要であり得る。同一のプロモーターが両方のサブユニットを転写するために使用される時でさえ、多くの他の要因は、発現されるタンパク質の最終レベルに寄与し、したがって、一方のコード遺伝子の複製数を他方に対して増加させることが有用であり得る。あるいは、単一複製ベクター株に対して、２ポリペプチドのより高いレベルを産生する二倍体株は、両者ともに発現ベクターの多重配列を有する２つの半数体株を接合することによって作成される。

【０６５６】

宿主細胞は、前述の発現ベクターで形質転換され、二倍体株を形成するために接合され、およびプロモーターを誘発し、形質転換体を選択し、または所望の配列をコードする遺伝子を増幅するのに適切なように変更された従来の栄養素培地中で培養される。酵母の増殖に適切な多くの最小培地が当技術分野で知られている。これらの培地のいずれもが、必要に応じて、塩（塩化ナトリウム、カルシウム、マグネシウム、およびリン酸塩等）、緩衝液（リン酸塩、ＨＥＰＥＳ等）、ヌクレオシド（アデノシンおよびチミジン等）、抗生物質、微量元素、およびブドウ糖、または同等のエネルギー供給源で補充され得る。任意の他の必要な補充はまた、当業者に知られているであろう適切な濃度で含まれ得る。温度、ｐＨ等の培養条件は、発現のために選択される宿主細胞とともに以前に使用されたものであり、当業者には明らかである。

【０６５７】

分泌タンパク質は、培養基から回収される。フェニルメチルスルホニルフッ化物（ＰＭＳＦ）等のプロテアーゼ阻害剤は、精製中、タンパク質分解を阻害するために有用であり得、抗生物質は、外来性汚染物質の増殖を防止するために含まれ得る。組成物は、当技術分野で知られている方法を使用して、濃縮され、濾過され、透析等され得る。

【０６５８】

本発明の二倍体細胞は、産生目的のために培養される。そのような産生目的は、望ましくは、培地、例えば、窒素供給源としてアンモニア、エネルギーおよび炭素供給源としてブドウ糖、リン酸塩、カルシウム等の供給源として塩を含む培地が事前形成されたアミノ

酸および他の複合体生体分子を欠乏する最小培地中の増殖を含む。好ましくは、そのような産生培地は、抗生物質、アミノ酸、プリン、ピリミジン等の選択薬剤を欠く。二倍体細胞は、例えば、少なくとも約５０ｇ／Ｌ、より通常では少なくとも約１００ｇ／Ｌ、および少なくとも約３００、約４００、約５００ｇ／Ｌ、またはそれ以上であり得る高細胞密度に培養することができる。

【０６５９】

本発明の１つの実施形態では、産生目的のための本主題の細胞の増殖は低温で実施され、その温度は、対数期の間、静止期の間、またはその両方で低下させ得る。「低温」という用語は、少なくとも約１５℃，より通常では少なくとも約１７℃の温度を参照し、約２０℃であり得、および通常約２５℃以上ではなく、より通常では約２２℃以上ではない。本発明の別の実施形態では、低温は、通常約２８℃以上ではない。成長温度は、産生培養中の完全長の分泌タンパク質の産生に影響を及ぼし得、培養成長温度を減少させることは、無傷生成物産生を強く増強することができる。低下温度は、細胞プロテアーゼ分解の減少とともに、標的生成物を産生するために、宿主によって使用されるフォールディングおよび翻訳後過程経路を介する細胞内移動を補助するようである。

【０６６０】

本発明の方法は、分泌活性タンパク質、好ましくは哺乳類タンパク質の発現を提供する。１つの実施形態では、本明細書で使用される、分泌される「活性抗体」は、その同種抗原に正確に結合する、少なくとも２つの適切に対合した鎖の、正確に折り畳まれた多重体を指す。活性タンパク質の発現レベルは、通常は少なくとも約１０～５０ｍｇ／リットル培養物、より通常は少なくとも約１００ｍｇ／リットル、好ましくは少なくとも約５００ｍｇ／リットルであり、１０００ｍｇ／リットルまたはそれ以上であり得る。

【０６６１】

本発明の方法は、産生中、宿主および異種コード配列の増加された安定性を提供することができる。安定性は、例えば、時間の発現の高レベルの維持によって証明され、発現の開始レベルは、発現の開始レベルは、約２０の倍増、５０の倍増、１００の倍増、またはそれ以上にわたって、２０％を超えて減少することはなく、通常１０％を超えることはなく、また約５％を超えて減少することがない可能性がある。

【０６６２】

株安定性はまた、異種遺伝子配列完全性の経時的な維持を提供し、活性コード配列の配列および必要な転写調節要素は、約２０回の倍増、５０回の倍増、１００回の倍増、またはそれ以上にわたって、二倍体細胞の少なくとも約９９％において、通常二倍体細胞の少なくとも約９９．９％において、および好ましくは、二倍体細胞の少なくとも約９９．９９％維持される。好ましくは、実質的に全ての二倍体細胞は、活性コード配列および必要な転写調節要素の配列を維持する。

【０６６３】

抗体を産生する他の方法が、当業者によく知られている。例えば、キメラ抗体を産生する方法が、現在当技術分野でよく知られている（例えば、Ｃａｂｉｌｌｙらの米国特許第４，８１６，５６７号、ＭｏｒｒｉｓｏｎらのＰ．Ｎ．Ａ．Ｓ．ＵＳＡ，８１：８６５１－５５（１９８４）、Ｎｅｕｂｅｒｇｅｒ，Ｍ．Ｓ．らのＮａｔｕｒｅ，３１４：２６８－２７０（１９８５）、Ｂｏｕｌｉａｎｎｅ，Ｇ．Ｌ．らのＮａｔｕｒｅ，３１２：６４３－４６（１９８４）を参照されたく、それぞれの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。

【０６６４】

同様に、ヒト化抗体を産生する他の方法が、現在当技術分野でよく知られている（例えば、Ｑｕｅｅｎらの米国特許第５，５３０，１０１号、５，５８５，０８９号、５，６９３，７６２号、および６，１８０，３７０号、Ｗｉｎｔｅｒの米国特許第５，２２５，５３９号および６，５４８，６４０号、Ｃａｒｔｅｒらの米国特許第６，０５４，２９７号、６，４０７，２１３号、および６，６３９，０５５号、Ａｄａｉｒの米国特許第６，６３２，９２７号、Ｊｏｎｅｓ，Ｐ．Ｔ．らのＮａｔｕｒｅ，３２１：５２２－５２５（１

９８６）、Ｒｅｉｃｈｍａｎｎ，Ｌ．らのＮａｔｕｒｅ，３３２：３２３－３２７（１９８８）、Ｖｅｒｈｏｅｙｅｎ，ＭらのＳｃｉｅｎｃｅ，２３９：１５３４－３６（１９８８）を参照されたく、それぞれの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。

【０６６５】

ＩＬ－６結合特異性を有する本発明の抗体ポリペプチドはまた、当業者によく知られている従来の技術を作成し、使用することによって産生され得、発現ベクターは、オペロンおよび抗体重鎖をコードするＤＮＡ配列を含有し、ここで抗体特異性に必要とされるＣＤＲをコードするＤＮＡ配列は、非ヒト細胞源、好ましくはウサギＢ細胞源に由来し、一方、抗体鎖の残る部分をコードするＤＮＡ配列は、ヒト細胞源に由来する。

【０６６６】

第２の発現ベクターは、当業者によく知られている同一の従来の手段を使用して産生され、該発現ベクターは、オペロンおよび抗体軽鎖をコードするＤＮＡ配列コードを含有し、ここで抗体特異性に必要とされるＣＤＲをコードするＤＮＡ配列は、非ヒト細胞源、好ましくはウサギＢ細胞源に由来し、一方、抗体鎖の残る部分をコードするＤＮＡ配列は、ヒト細胞源に由来する。

【０６６７】

発現ベクターは、形質移入された宿主細胞を産生するために、当業者によく知られている従来の技術によって宿主細胞内に形質移入され、該形質移入された宿主細胞は、該抗体ポリペプチドを産生するために、当業者によく知られている従来の技術によって培養される。

【０６６８】

宿主細胞は、前述の２つの発現ベクターで共形質移入し得、第１の発現ベクターは、オペロンおよび軽鎖由来ポリペプチドをコードするＤＮＡを含有し、および第２のベクターは、オペロンおよび重鎖由来ポリペプチドをコードするＤＮＡを含有する。２つのベクターは、異なる選択可能なマーカーを含有するが、好ましくは、重鎖および軽鎖ポリペプチドの同等の発現を実質的に達成する。あるいは、単一ベクターを使用することができ、そのベクターは、重鎖および軽鎖ポリペプチドの両方をコードするＤＮＡを含む。重鎖および軽鎖のためのコード配列は、ｃＤＮＡを含み得る。

【０６６９】

抗体ポリペプチドを発現するために使用される宿主細胞は、大腸菌等の細菌細胞または真核細胞のいずれかであり得る。本発明の特に好ましい実施形態では、形質細胞腫細胞またはチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞株等の、この目的のために正しく定義された種類の哺乳類細胞が使用され得る。

【０６７０】

ベクターが作成され得る一般的な方法は、宿主細胞を産生するために必要とされる形質移入方法、および該宿主細胞から抗体ポリペプチドを産生するのに必要とされる培養方法は、全て従来の技術を含む。好ましくは、抗体を産生するために使用される細胞株は哺乳類細胞株であるが、大腸菌由来の細菌株当為の細菌細胞株または酵母細胞株等の任意の他の適切な細胞株を、代わりに使用することができる。

【０６７１】

同様に、いったん産生されると、抗体ポリペプチドは、例えば、クロスフロー濾過、硫酸アンモニウム沈殿、親和性カラムクロマトグラフィー等の当技術分野の標準手順に従って精製することができる。

【０６７２】

本明細書に記載される抗体ポリペプチドはまた、本発明の抗体ポリペプチドと同一の治療応用に有用であろうペプチド又は非ペプチドのいずれかの模倣体の設計および合成に使用され得る。例えば、その内容がその全体において参照により本明細書に組み込まれる、Ｓａｒａｇｏｂｉ　ｅｔ　ａｌ，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２５３：７９２－７９５（１９９１）を参照されたい。

【０６７３】
重鎖および軽鎖ポリペプチドおよびポリヌクレオチドの例示的な実施形態
【０６７４】
この項は、重鎖および軽鎖ポリペプチドの例示的な実施形態、ならびにポリペプチド等をコードする例示的なポリヌクレオチドを列挙する。これらの例示的なポリヌクレオチドは、開示されるピチア属発現システムにおける発現に適している。
【０６７５】
ある実施形態では、本発明は、本出願で列挙される、ポリヌクレオチドに対して、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％等、少なくとも７０％の同一性を有するポリヌクレオチド、または本出願で列挙されるポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、もしくは低ストリンジェンシー、中ストリンジェンシー、または高ストリンジェンシーの条件下で、該ポリヌクレオチドにハイブリッド形成するポリヌクレオチド、好ましくは、制限なしに、ＩＬ－６ポリペプチドへの特異結合を含む、本明細書で示す少なくとも１つの生物学的活性を有するポリペプチドをコードするそれらを含む。別の態様では、本発明は、そのようなポリヌクレオチドによってコードされるそのようなポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチドを含む組成物を含む。さらに別の態様では、本発明は、ＩＬ－６に関連する、またはそのようなポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチドを含む組成物の投与を含む、Ａｂ１等のＩＬ－６アンタゴニストで防止される、治療される、または改善される、疾病または状態の治療の方法を含む。
【０６７６】
ある好ましい実施形態では、重鎖ポリペプチドは、本明細書で列挙される重鎖および／または軽鎖ポリペプチドのＣＤＲ配列の１つ以上（本明細書で列挙される重鎖および軽鎖ポリペプチドに含有されるそれらを含む）、および図２および３４～３７または表１で示され、本明細書で列挙される重鎖および軽鎖ポリペプチド配列中に含有されるそれらを含む、本明細書で列挙されるフレームワーク領域ポリペプチドの１つ以上を含む。ある好ましい実施形態では、重鎖ポリペプチドは、図２および３４～３７もしくは表１で示されるような、または本明細書で列挙される重鎖または軽鎖ポリペプチドに含有されるような、１つ以上のフレームワーク４領域配列を含む。
【０６７７】
ある好ましい実施形態では、軽鎖ポリペプチドは、本明細書で列挙される重鎖および／または軽鎖ポリペプチドのＣＤＲ配列の１つ以上（本明細書で列挙される重鎖および軽鎖ポリペプチドに含有されるそれらを含む）、および図２および３４～３７または表１で示され、本明細書で列挙される重鎖および軽鎖ポリペプチド配列中に含有されるそれらを含む、本明細書で列挙されるフレームワーク領域ポリペプチドの１つ以上を含む。ある好ましい実施形態では、軽鎖ポリペプチドは、図２および３４～３７もしくは表１で示されるような、または本明細書で列挙される重鎖または軽鎖ポリペプチドに含有されるような、１つ以上のフレームワーク４領域配列を含む。
【０６７８】
本明細書で列挙される実施形態のいずれでも、列挙されるある配列は、別途文脈が示さない限り、相互に置換され得る。特定の配列が相互に置換され得る列挙は、そのように列挙される際、限定的ではなく説明的であると理解され、また、置換の説明的実施例が列挙されない時でさえもそのような置換は含まれると理解される。例として、１つ以上のＡｂ１軽鎖ポリペプチド、例えば、配列番号２、２０、６４７、６５１、６６０、６６６、６９９、７０２、７０６、または７０９のいずれかが列挙される場合はいつでも、別途文脈が示さない限り、別のＡｂ１軽鎖ポリペプチドが置換され得る。同様に、Ａｂ１重鎖ポリペプチドの１つ、例えば、配列番号３、１８、１９、６５２、６５６、６５７、６５８、６６１、６６４、６６５、７０４、または７０８のいずれかが列挙される場合はいつでも

、別途文脈が示さない限り、別のＡｂ１重鎖ポリペプチドが置換され得る。同様に、Ａｂ１軽鎖ポリヌクレオチドの１つ、例えば、配列番号１０、６６２、６９８、７０１、または７０５のいずれかが列挙される場合はいつでも、別途文脈が示さない限り、別のＡｂ１軽鎖ポリヌクレオチドが置換され得る。同様に、Ａｂ１重鎖ポリヌクレオチドの１つ、例えば、配列番号１１、６６３、７００、７０３、または７０７のいずれかが列挙される場合はいつでも、別途文脈が示さない限り、別のＡｂ１重鎖ポリヌクレオチドが置換され得る。加えて、任意の数の任意の以下の群の列挙は、以下のように、その群の任意の他の成員による置換を含むことが理解される：Ａｂ２軽鎖ポリペプチド（配列番号２１および６６７）、Ａｂ２軽鎖ポリヌクレオチド（配列番号２９および６６９）、Ａｂ２重鎖ポリペプチド（配列番号２２および６６８）、Ａｂ２重鎖ポリヌクレオチド（配列番号３０および６７０）、Ａｂ３軽鎖ポリペプチド（配列番号３７および６７１）、Ａｂ３軽鎖ポリヌクレオチド（配列番号４５および６７３）、Ａｂ３重鎖ポリペプチド（配列番号３８および６７２）、Ａｂ３重鎖ポリヌクレオチド（配列番号４６および６７４）、Ａｂ４軽鎖ポリペプチド（配列番号５３および６７５）、Ａｂ４軽鎖ポリヌクレオチド（配列番号６１および６７７）、Ａｂ４重鎖ポリペプチド（配列番号５４および６７６）、Ａｂ４重鎖ポリヌクレオチド（配列番号６２および６７８）、Ａｂ５軽鎖ポリペプチド（配列番号６９および６７９）、Ａｂ５軽鎖ポリヌクレオチド（配列番号７７および６８１）、Ａｂ５重鎖ポリペプチド（配列番号７０および６８０）、Ａｂ５重鎖ポリヌクレオチド（配列番号７８および６８２）、Ａｂ６軽鎖ポリペプチド（配列番号８５および６８３）、Ａｂ６軽鎖ポリヌクレオチド（配列番号９３および６８５）、Ａｂ６重鎖ポリペプチド（配列番号８６および６８４）、Ａｂ６重鎖ポリヌクレオチド（配列番号９４および６８６）、Ａｂ７軽鎖ポリペプチド（配列番号１０１、１１９、６８７、６９３）、Ａｂ７軽鎖ポリヌクレオチド（配列番号１０９および６８９）、Ａｂ７重鎖ポリペプチド（配列番号１０２、１１７、１１８、６８８、６９１、および６９２）、Ａｂ７重鎖ポリヌクレオチド（配列番号１１０および６９０）、Ａｂ１軽鎖ＣＤＲ１ポリヌクレオチド（配列番号１２および６９４）、Ａｂ１軽鎖ＣＤＲ３ポリヌクレオチド（配列番号１４および６９５）、Ａｂ１重鎖ＣＤＲ２ポリヌクレオチド（配列番号１６および６９６）、およびＡｂ１重鎖ＣＤＲ３ポリヌクレオチド（配列番号１７および６９７）。

【０６７９】

例示的なＡｂ１をコードするポリヌクレオチド配列が以下に示される。

【０６８０】

配列番号６６２：ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＣＴＡＴＧＡＴＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＧＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＣＡＴＴＡＡＣＡＡＴＧＡＡＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＧＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＡＧＧＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＴＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＧＴＣＴＧＡＧＧＡＡＴＡＴＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴ

【０６８１】

配列番号６６３：ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＡＣＴＡＣＴＡＣＧＴＧＡＣＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧＧＡＡＴＣＡＴＴＴＡＴＧＧＴＡＧＴＧＡＴＧＡＡＡＣＧＧＧＣＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧＧＧＣＧＡＴＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣＡＧＣＣＧＣ

GGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGATGATAGTAGT
GACTGGGATGCAAAATTTAACTTG

【０６８２】

配列番号６９８：GCTATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCTCCC
TGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCA
GGCCAGTCAGAGCATTAACAATGAGTTATCCTGGTATCAG
CAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAGGG
CATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGG
CAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGG
GTTATAGTCTGAGGAACATTGATAATGCTTTCGGCGGAGG
GACCAAGGTGGAAATCAAACGTACG

【０６８３】

配列番号７００：GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCT
TGGTCCAGCCTGGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGC
CTCTGGATTCTCCCTCAGTAACTACTACGTGACCTGGGTC
CGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGCATCA
TCTATGGTAGTGATGAAACCGCCTACGCTACCTCCGCTAT
AGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACC
CTGTATCTTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTG
CTGTGTATTACTGTGCTAGAGATGATAGTAGTGACTGGGA
TGCAAAGTTCAACTTGTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACC
GTCTCGAGC

【０６８４】

配列番号７０１：GCTATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCTCCC
TGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCA
GGCCAGTCAGAGCATTAACAATGAGTTATCCTGGTATCAG
CAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAGGG
CATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGG
CAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGG
GTTATAGTCTGAGGAACATTGATAATGCTTTCGGCGGAGG
GACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT
GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTG
GAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCC
CAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC
CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACA
GCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCT
GAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC
GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA
GCTTCAACAGGGGAGAGTGT

【０６８５】

配列番号７０３：GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCT
TGGTCCAGCCTGGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGC
CTCTGGATTCTCCCTCAGTAACTACTACGTGACCTGGGTC
CGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGCATCA
TCTATGGTAGTGATGAAACCGCCTACGCTACCTCCGCTAT
AGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACC
CTGTATCTTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTG
CTGTGTATTACTGTGCTAGAGATGATAGTAGTGACTGGGA

TGCAAAGTTCAACTTGTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACC
GTCTTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCC
TGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC
CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG
ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC
ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTC
CCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC
ACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCA
ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGA
CAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTC
CTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA
AGGACACCCTCATGATCTCCCGGGACCCCTGAGGTCACATG
CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAG
TTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA
AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCG
TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG
AATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCC
TCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG
GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCC
CGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCC
TGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTG
GGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACG
CCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACA
GCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAA
CGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC
CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

【０６８６】

配列番号７０５：ATGAAGTGGGTAACCTTTATTTCCCTTCTGT
TTCTCTTTAGCAGCGCTTATTCCGCTATCCAGATGACCCA
GTCTCCTTCCTCCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTC
ACCATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAACAATGAGT
TATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCT
CCTGATCTATAGGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCA
TCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTC
TCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTA
TTACTGCCAACAGGGTTATAGTCTGAGGAACATTGATAAT
GCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGG
TGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGA
GCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGG
TGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGT
CACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC
AGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACA
AAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC
GCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

【０６８７】

配列番号７０７：ATGAAGTGGGTAACCTTTATTTCCCTTCTGT
TTCTCTTTAGCAGCGCTTATTCCGAGGTGCAGCTGGTGGA
GTCTGGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGGTCCCTGAGA
CTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAACTACT

ACGTGACCTGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGA
GTGGGTCGGCATCATCTATGGTAGTGATGAAACCGCCTAC
GCTACCTCCGCTATAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACA
ATTCCAAGAACACCCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAG
AGCTGAGGACACTGCTGTGTATTACTGTGCTAGAGATGAT
AGTAGTGACTGGGATGCAAAGTTCAACTTGTGGGGCCAAG
GGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCC
ATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCT
GGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT
TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT
GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC
TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCT
CCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAA
TCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAG
CCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC
CAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTT
CCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC
CCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG
ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGA
GGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC
GCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGC
ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGT
CTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC
TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACA
CCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGAC
ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA
ACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTC
CTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG
TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATG
AGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCT
GTCTCCGGGTAAA

【０６８８】

配列番号７２０：ATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCTCCCTGT
CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGC
CAGTCAGAGCATTAACAATGAGTTATCCTGGTATCAGCAG
AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAGGGCAT
CCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAG
TGGATCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGGGTT
ATAGTCTGAGGAACATTGATAATGCT

【０６８９】

配列番号７２１：GCCTATGATATGACCCAGACTCCAGCCTCGG
TGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCA
GGCCAGTCAGAGCATTAACAATGAATTATCCTGGTATCAG
CAGAAACCAGGGCAGCGTCCCAAGCTCCTGATCTATAGGG
CATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGG
CAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCGAC
CTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGTCAACAGG
GTTATAGTCTGAGGAATATTGATAATGCTTTCGGCGGAGG

GACCGAGGTGGTGGTCAAACGT

【０６９０】

配列番号７２２：ATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCTCCCTGT
CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGC
CAGTCAGAGCATTAACAATGAGTTATCCTGGTATCAGCAG
AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAGGGCAT
CCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAG
TGGATCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGGGTT
ATAGTCTGAGGAACATTGATAATGCTTTCGGCGGAGGGAC
CAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC
TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA
CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAG
AGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAA
TCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCA
AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAG
CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA
GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCT
TCAACAGGGGAGAGTGT

【０６９１】

配列番号７２３：GCTATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCTCCC
TGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCA
GGCCAGTCAGAGCATTAACAATGAGTTATCCTGGTATCAG
CAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAGGG
CATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGG
CAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGG
GTTATAGTCTGAGGAACATTGATAATGCTTTCGGCGGAGG
GACCAAGGTGGAAATCAAACGT

【０６９２】

配列番号７２４：GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCT
TGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGC
CTCTGGATTCTCCCTCAGTAACTACTACGTGACCTGGGTC
CGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGCATCA
TCTATGGTAGTGATGAAACCGCCTACGCTACCTCCGCTAT
AGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACC
CTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTG
CTGTGTATTACTGTGCTAGAGATGATAGTAGTGACTGGGA
TGCAAAGTTCAACTTG

【０６９３】

配列番号７２５：CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGG
TCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTC
TGGATTCTCCCTCAGTAACTACTACGTGACCTGGGTCCGC
CAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAATCATTT
ATGGTAGTGATGAAACGGCCTACGCGACCTGGGCGATAGG
CCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTG
AAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACACGGCCACCTATT
TCTGTGCCAGAGATGATAGTAGTGACTGGGATGCAAAATT
TAACTTGTGGGGCCAAGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

【０６９４】

スクリーニングアッセイ

【０６９５】

本発明はまた、ＩＬ－６に関連する疾病または疾患の症状を示す患者において、ＩＬ－６に関連する疾病および疾患の特定を補助するために設計されるスクリーニングアッセイを含む。

【０６９６】

本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＬ－６抗体、またはそのＩＬ－６結合フラグメントもしくは変異体は、ＩＬ－６に関連する疾病または疾患の症状を示す患者から得られる生体サンプル中で、ＩＬ－６の存在を検出するために使用される。ＩＬ－６の存在、または同等な生体サンプル中のＩＬ－６の疾病前の値と比較する時のその上昇値は、ＩＬ－６に関連する疾病または疾患を診断するのに有益であり得る。

【０６９７】

本発明の別の実施形態は、本明細書で特定されている疾病または疾患ＩＬ－６に関連するの症状を示す患者において、ＩＬ－６に関連する疾病または疾患の診断を補助するための診断またはスクリーニングアッセイを提供し、翻訳後に修飾される抗ＩＬ－６抗体またはその結合フラグメントもしくは変異体を使用して、患者からの生体サンプル中でＩＬ－６発現のレベルをアッセイすることを含む。抗ＩＬ－６抗体またはその結合フラグメントもしくは変異体は、以前に開示で示すもの等の検出可能な部分を含むように、翻訳後に修飾され得る。

【０６９８】

生体サンプルのＩＬ－６レベルは、本明細書で示す、修飾された抗ＩＬ－６抗体またはその結合フラグメントもしくは変異体を使用して決定され、生体サンプル中のＩＬ－６のレベルをＩＬ－６の標準レベル、例えば、正常な生体サンプル中のレベル）に対して比較する。熟練した臨床医は、いくらかのばらつきが正常な生体サンプルの間で存在し得ることを理解し、結果を評価する時にそれを考慮に入れる。

【０６９９】

上記に列挙されるアッセイは、疾病または疾患を監視するのに有用であり得、疾病または疾患ＩＬ－６に関連するを有すると考えられる患者からの生体サンプル中で得られたＩＬ－６のレベルが、該患者のＩＬ－６レベルが、例えば、治療計画とともに患者が変化しているかを確認するために、同一患者からの以前の生体サンプル中のＩＬ－６のレベルと比較される。

【０７００】

本発明はまた、診断組成物の診断上の有効量を投与することを含む、ＩＬ－６を発現する細胞の存在を検出する、生体内造影の方法を対象とする。該生体内造影は、例えば、ＩＬ－６を発現する腫瘍または転移、およびＩＬ－６を発現する炎症部位の検出および造影に有用であり、有効な癌または関節炎治療プロトコルの設計のための計画投与の一部として使用することができる。治療プロトコルは、例えば、放射線、化学療法、サイトカイン治療、遺伝子治療、および抗体治療のうちの１つ以上、ならびに抗ＩＬ－６抗体またはそのフラグメントもしくは変異体を含み得る。

【０７０１】

熟練した臨床医は、生体サンプルは、血清、プラズマ、尿、唾液、粘膜、胸水、滑液および髄液を含むが、それらに限定されないことを理解するであろう。

【０７０２】

ＩＬ－６に関連する疾病および疾患の症状を改善もしくは軽減し、またはその疾病および疾患の症状を治療もしくは防止する方法

【０７０３】

本発明の実施形態では、本明細書に記載されるＩＬ－６アンタゴニストは、Ａｂ１等のＩＬ－６に関連する疾病および疾患の症状を改善もしくは軽減し、またはその疾病および疾患を治療もしくは防止するのに有用である。本明細書に記載されるＩＬ－６アンタゴニスト（例えばＡｂ１）はまた、以下により詳しく説明される医薬組成物の形で、ＩＬ－６

に関連する疾病および疾患の治療を必要とする患者に、治療に有効な量で投与することができる。

【０７０４】

本発明の１つの実施形態では、本明細書に記載されるＩＬ－６アンタゴニスト（例えばＡｂ１）は、Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）の上昇に関連する疾病および疾患の症状を改善もしくは軽減し、またはその疾病および疾患を治療もしくは防止するのに有用である。このような疾病は、例えば、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、乾癬、乾癬性関節症、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス、クローン病、潰瘍性大腸炎、天疱瘡、皮膚筋炎、多発性筋炎、リウマチ性多発性筋痛、巨細胞性動脈炎、血管炎、結節性多発性動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、川崎病、単離したＣＮＳ血管炎、チャーグ－ストラウス動脈炎、顕微鏡的多発性動脈炎、顕微鏡的多発性血管炎、ヘノッホ－シェーンライン紫斑病、本態性クリオグロブリン血症性血管炎、リウマチ性血管炎、クリオグロブリン血症、再発性多発性軟骨炎、ベーチェット病、高安動脈炎、虚血性心疾患、脳梗塞、多発性硬化症、敗血症、ウイルス感染に続発する血管炎（例えば、Ｂ型肝炎、Ｃ型肝炎、ＨＩＶ、サイトメガロウイルス、エプスタインバーウイルス、パルボＢ１９ウイルス等）、バージャー病、癌、進行癌、変形性関節症、全身性硬化症、クレスト症候群、ライター病、骨パジェット病、シェーグレン症候群、１型糖尿病、２型糖尿病、家族性地中海熱、自己免疫性血小板減少症、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性甲状腺疾患、悪性貧血、白斑、円形脱毛症、原発性胆汁性肝硬変症、自己免疫性慢性活動性肝炎、アルコール性肝硬変、ＢおよびＣ型肝炎を含むウイルス性肝炎、他の器官特異の自己免疫疾患、熱傷、特発性肺線維症、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー喘息、他のアレルギー状態、またはそれらの任意の組み合わせの、慢性炎症を示す任意の疾病を含む。

【０７０５】

本発明の１つの実施形態では、抗ＩＬ－６抗体（例えばＡｂ１）、その変異体、またはそのフラグメント等の、本明細書に記載されるＩＬ－６アンタゴニストは、例えば、関節リウマチ、癌、進行癌、肝疾患、腎疾患、炎症性腸疾患、セリアック病、外傷、熱傷、他の疾病に関連する低血清アルブミン、またはそれらの任意の組み合わせの、低血清アルブミンに関連する疾病および疾患の症状を改善もしくは軽減し、またはその疾病および疾患を治療もしくは防止するのに有用である。

【０７０６】

本発明の別の実施形態では、本明細書に記載されるＩＬ－６アンタゴニストは、別の活性薬剤との組み合わせで、患者に投与される。例えば、Ａｂ１等のＩＬ－６アンタゴニストは、ＶＥＧＦアンタゴニスト、ＥＧＦＲアンタゴニスト、白金、タキソール、イリノテカン、５－フルオロウラシル、ゲムシタビン、ロイコボリン、ステロイド、シクロホスファミド、メルファラン、ビンカアルカロイド（例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシンおよび酒石酸ビノレルビン）、マスチン、チロシンキナーゼ阻害剤、放射線治療、性ホルモンアンタゴニスト、選択的アンドロゲン受容体モジュレータ、選択的エストロゲン受容体モジュレータ、ＰＤＧＦアンタゴニスト、ＴＮＦアンタゴニスト、ＩＬ－１アンタゴニスト、インターロイキン（例えばＩＬ－１２またはＩＬ－２）、ＩＬ－１２Ｒアンタゴニスト、毒素結合モノクローナル抗体、腫瘍抗原特異的モノクローナル抗体、アービタックス（商標）、アバスチン（商標）、ペルツズマブ抗ＣＤ２０抗体、リツキサン（登録商標）、オクレリズマブ、オファツムマブ、ＤＸＬ６２５、ハーセプチン（登録商標）、またはそれらの任意の組み合わせ等の、１つ以上の化学療法薬剤とともに共投与され得る。

【０７０７】

本発明の１つの実施形態では、本明細書に記載される抗ＩＬ－６抗体、またはそのフラグメントもしくは変異体は、疲労に関連する疾病および疾患の症状を改善もしくは軽減し、またはその疾病および疾患を治療もしくは防止するのに有用である。疲労に関連する疾病および疾患は、全身疲労、運動誘発性疲労、癌に関連した疲労、線維筋痛、炎症性疾患に関連した疲労、および慢性疲労症候群を含むが、それらに限定されない。例えば、Ｅｓ

per DH, et al, The cancer cachexia syndrome: a review of metabolic and clinical manifestations, Nutr Clin Pract., 2005 Aug; 20(4): 369-76、Vgontzas AN, et al, IL-6 and its circadian secretion in humans, Neuroimmunomodulation, 2005; 12(3): 131-40、Robson-Ansley, PJ, et al, Acute interleukin-6 administration impairs athletic performance in healthy, trained male runners, Can J Appl Physiol., 2004 Aug; 29(4): 411-8、Shephard RJ., Cytokine responses to physical activity, with particular reference to IL-6: sources, actions, and clinical implications, Crit Rev Immunol., 2002; 22(3): 165-82、Arnold, MC, et al, Using an interleukin-6 challenge to evaluate neuropsychological performance in chronic fatigue syndrome, Psychol Med., 2002 Aug; 32(6): 1075-89、Kurzrock R., The role of cytokines in cancer-related fatigue, Cancer, 2001 Sep 15; 92(6 Suppl): 1684-8、Nishimoto N, et al, Improvement in Castleman's disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy, Blood, 2000 Jan 1; 95(1): 56-61、Vgontzas AN, et al, Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep, J Clin Endocrinol Metab., 1999 Aug; 84(8): 2603-7、およびSpath-Schwalbe E, et al, Acute effects of recombinant human interleukin 6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men, J Clin Endocrinol Metab., 1998 May; 83(5): 1573-9を参照されたく、それぞれの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0708】

本発明の好ましい実施形態では、本明細書に記載される抗ＩＬ－６抗体、またはそのフラグメントもしくは変異体は、悪液質の症状を改善もしくは軽減し、または悪液質を治療もしくは防止するのに有用である。悪液質に関連する疾病および疾患は、癌に関連した悪液質、心臓に関連した悪液質、呼吸器に関連した悪液質、腎臓に関連した悪液質、および年齢に関連した悪液質を含むが、それらに限定されない。例えば、Barton, BE., Interleukin-6 and new strategies for the treatment of cancer, hyperproliferative diseases and paraneoplastic syndromes, Expert Opin Ther Targets, 2005 Aug; 9(4): 737-52、Zaki MH, et al, CNTO 328, a monoclonal antibody to IL-6, inhibits human tumor-induced cachexia in nude mice, Int J Cancer, 2004 Sep 10; 111(4): 592-5、Trikha M, et al, Targeted anti-interleukin-6 monoclonal antibody therapy for cancer: a review of the rationale and clinical evidence, Cli

n Cancer Res.，2003 Oct 15；9（13）：4653－65、Lelli G, et al, Treatment of the cancer anorexia－cachexia syndrome：a critical reappraisal, J Chemother.，2003 Jun；15（3）：220－5、Argiles JM, et al, Cytokines in the pathogenesis of cancer cachexia, Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2003 Jul；6（4）：401－6、Barton BE.，IL－6－like cytokines and cancer cachexia：consequences of chronic inflammation, Immunol Res.，2001；23（1）：41－58、Yamashita JI, et al, Medroxyprogesterone acetate and cancer cachexia：interleukin－6 involvement, Breast Cancer, 2000；7（2）：130－5、Yeh SS, et al, Geriatric cachexia：the role of cytokines, Am J Clin Nutr.，1999 Aug；70（2）：183－97、Strassmann G, et al, Inhibition of experimental cancer cachexia by anti－cytokine and anti－cytokine－receptor therapy, Cytokines Mol Ther.，1995 Jun；1（2）：107－13、Fujita J, et al, Anti－interleukin－6 receptor antibody prevents muscle atrophy in colon－26 adenocarcinoma－bearing mice with modulation of lysosomal and ATP－ubiquitin－dependent proteolytic pathways, Int J Cancer, 1996 Nov 27；68（5）：637－43、Tsujinaka T, et al, Interleukin 6 receptor antibody inhibits muscle atrophy and modulates proteolytic systems in interleukin 6 transgenic mice, J Clin Invest.，1996 Jan l；97（l）：244－9、Emilie D, et al, Administration of an anti－interleukin－6 monoclonal antibody to patients with acquired immunodeficiency syndrome and lymphoma：effect on lymphoma growth and on B clinical Symptoms, Blood, 1994 Oct 15；84（8）：2472－9、およびStrassmann G, et al, Evidence for the involvement of interleukin 6 in experimental cancer cachexia, J Clin Invest.，1992 May；89（5）：1681－4を参照されたく、それぞれの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0709】

本発明の別の実施形態では、本明細書に記載される抗ＩＬ－６抗体、またはそのフラグメントもしくは変異体は、自己免疫性疾病および疾患の症状を改善もしくは軽減し、または自己免疫性疾病および疾患を治療もしくは防止するのに有用である。自己免疫に関連する疾病および疾患は、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、全身型若年性特発性関節炎、乾癬、乾癬性関節症、強直性脊椎炎、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、リウマチ性多発性筋痛、巨細胞性動脈炎、自己免疫性血管炎、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、シェーグレン症候群、成人発症スティル病を含むが、それらに限定されない。本発明の好ましい実施形態では、本明細書に記載されるヒト化抗ＩＬ－６抗体、またはそのフラグメントは、関節リウマチおよび全身型若年性特発性関節炎の症状を改善もしくは軽減し、または

関節リウマチおよび全身型若年性特発性関節炎を治療もしくは防止するのに有用である。例えば、Nishimoto N.,Clinical studies in patients with Castleman's disease,Crohn's disease,and rheumatoid arthritis in Japan,Clin Rev Allergy Immunol.,2005 Jun;28(3):221-30、Nishimoto N,et al,Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody:a multicenter,double-blind,placebo-controlled trial,Arthritis Rheum.,2004 Jun;50(6):1761-9、Choy E.,Interleukin 6 receptor as a target for the treatment of rheumatoid arthritis,Ann Rheum Dis.,2003 Nov;62 Suppl 2:ii68-9、Nishimoto N,et al,Toxicity,pharmacokinetics,and dose-finding study of repetitive treatment with the humanized anti-interleukin 6 receptor antibody MRA in rheumatoid arthritis.Phase I/II clinical study,J Rheumatol.,2003 Jul;30(7):1426-35、Mihara M,et al,Humanized antibody to human interleukin-6 receptor inhibits the development of collagen arthritis in cynomolgus monkeys,Clin Immunol.,2001 Mar;98(3):319-26、Nishimoto N,et al,Anti-interleukin 6 receptor antibody treatment in rheumatic disease,Ann Rheum Dis.,2000 Nov;59 Suppl 1:i21-7、Tackey E,et al,Rationale for interleukin-6 blockade in systemic lupus erythematosus,Lupus,2004;13(5):339-43、Finck BK,et al,Interleukin 6 promotes murine lupus in NZB/NZW F1 mice,J Clin Invest.,1994 Aug;94(2):585-91、Kitani A,et al,Autostimulatory effects of IL-6 on excessive B cell differentiation in patients with systemic lupus erythematosus:analysis of IL-6 production and IL-6R expression,Clin Exp Immunol.,1992 Apr;88(1):75-83、Stuart RA,et al,Elevated serum interleukin-6 levels associated with active disease in systemic connective tissue disorders,Clin Exp Rheumatol.,1995 Jan-Feb;13(1):17-22、Mihara M,et al,IL-6 receptor blockage inhibits the onset of autoimmune kidney disease in NZB/W F1 mice,Clin Exp Immunol.,1998 Jun;112(3):397-402、Woo P,et al,Open label phase II trial of single,ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis:proof of principle of the efficacy of IL-6 rec

eptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement, Arthritis Res Ther., 2005;7(6):RI281-8. Epub 2005 Sep 15、Yokota S, et al, Clinical study of tocilizumab in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis, Clin Rev Allergy Immunol., 2005 Jun;28(3):231-8、Yokota S, et al, Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis, Arthritis Rheum., 2005 Mar;52(3):818-25、de Benedetti F, et al, Targeting the interleukin-6 receptor: a new treatment for systemic juvenile idiopathic arthritis?, Arthritis Rheum., 2005 Mar;52(3):687-93、De Benedetti F, et al, Is systemic juvenile rheumatoid arthritis an interleukin 6 mediated disease?, J Rheumatol., 1998 Feb;25(2):203-7、Ishihara K, et al, IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease, Cytokine Growth Factor Rev., 2002 Aug-Oct;13(4-5):357-68、Gilhar A, et al, In vivo effects of cytokines on psoriatic skin grafted on nude mice: involvement of the tumor necrosis factor (TNF) receptor, Clin Exp Immunol., 1996 Oct;106(1):134-42、Spadaro A, et al, Interleukin-6 and soluble interleukin-2 receptor in psoriatic arthritis: correlations with clinical and laboratory parameters, Clin Exp Rheumatol., 1996 Jul-Aug;14(4):413-6、Ameglio F, et al, Interleukin-6 and tumor necrosis factor levels decrease in the suction blister fluids of psoriatic patients during effective therapy, Dermatology, 1994;189(4):359-63、Wendling D, et al, Combination therapy of anti-CD4 and anti-IL-6 monoclonal antibodies in a case of severe spondylarthropathy, Br J Rheumatol., 1996 Dec;35(12):1330、Gratacos J, et al, Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity, Br J Rheumatol., 1994 Oct;33(10):927-31、Ito H., Treatment of Crohn's disease with anti-IL-6 receptor antibody, J Gastroenterol., 2005 Mar;40 Suppl 16:32-4、Ito H, et al, A pilot randomized tri

al of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease, Gastroenterology, 2004 Apr;126(4):989-96、discussion 947、Ito H., IL-6 and Crohn's disease, Curr Drug Targets Inflamm Allergy, 2003 Jun;2(2):125-30、Ito H, et al, Anti-IL-6 receptor monoclonal antibody inhibits leukocyte recruitment and promotes T-cell apoptosis in a murine model of Crohn's disease, J Gastroenterol., 2002 Nov;37 Suppl 14:56-61、Ito H., Anti-interleukin-6 therapy for Crohn's disease, Curr Pharm Des., 2003;9(4):295-305、Salvarani C, et al, Acute-phase reactants and the risk of relapse/recurrence in polymyalgia rheumatica:a prospective follow-up study, Arthritis Rheum., 2005 Feb 15;53(1):33-8、Roche NE, et al, Correlation of interleukin-6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis, Arthritis Rheum., 1993 Sep;36(9):1286-94、Gupta M, et al, Cytokine modulation with immune gamma-globulin in peripheral blood of normal children and its implications in Kawasaki disease treatment, J Clin Immunol., 2001 May;21(3):193-9、Noris M, et al, Interleukin-6 and RANTES in Takayasu arteritis:a guide for therapeutic decisions?, Circulation, 1999 Jul 6;100(1):55-60、Besbas N, et al, The role of cytokines in Henoch Schonlein purpura, Scand J Rheumatol., 1997;26(6):456-60、Hirohata S, et al, Cerebrospinal fluid interleukin-6 in progressive Neuro-Behcet's syndrome, Clin Immunol Immunopathol., 1997 Jan;82(1):12-7、Yamakawa Y, et al, Interleukin-6 (IL-6) in patients with Behcet's disease, J Dermatol Sci., 1996 Mar;11(3):189-95、Kim DS., Serum interleukin-6 in Kawasaki disease, Yonsei Med J., 1992 Jun;33(2):183-8、Lange, A., et al, Cytokines, adhesion molecules (E-selectin and VCAM-1) and graft-versus-host disease, Arch. Immunol Ther Exp., 1995, 43(2):99-105、Tanaka, J., et al, Cytokine gene expression after allogeneic bone marrow transplantation, Leuk. Lymphoma, 1995 16(5-6):413-418、Dickenson, AM, et al, Predicting outcome in hematological stem cell transplantation, Arch Immunol Ther Exp.,

2002 50(6):371-8、Zeiser,R,et al,Immunopathogenesis of acute graft-versus-host disease:implications for novel preventive and therapeutic strategies,Ann Hematol.,2004 83(9):551-65、Dickinson,AM,et al,Genetic polymorphisms predicting the outcome of bone marrow transplants,Br.J Haematol.,2004 127(5):479-90、およびScheinberg MA,et al,Interleukin 6:a possible marker of disease activity in adult onset Still's disease,Clin Exp Rheumatol.,1996 Nov-Dec;14(6):653-5を参照されたく、それぞれの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0710】

本発明の別の実施形態では、本明細書に記載される抗IL-6抗体、またはそのフラグメントもしくは変異体は、骨格系に関連する疾病および疾患の症状を改善もしくは軽減し、またはその疾病および疾患を治療もしくは防止するのに有用である。骨格系に関連する疾病および疾患は、変形性関節症、骨粗しょう症、およびパジェット骨病を含むが、それらに限定されない。本発明の好ましい実施形態では、本明細書に記載されるヒト化抗IL-6抗体、またはそのフラグメントもしくは変異体は、変形性関節症の症状を改善もしくは軽減し、または変形性関節症を治療もしくは防止するのに有用である。例えば、Malemud CJ.,Cytokines as therapeutic targets for osteoarthritis,BioDrugs,2004;18(1):23-35;Westacott CI,et al,Cytokines in osteoarthritis:mediators or markers of joint destruction?,Semin Arthritis Rheum.,1996 Feb;25(4):254-72、Sugiyama T.,Involvement of interleukin-6 and prostaglandin E2 in particular osteoporosis of postmenopausal women with rheumatoid arthritis,J Bone Miner Metab.,2001;19(2):89-96、Abrahamsen B,et al,Cytokines and bone loss in a 5-year longitudinal study-hormone replacement therapy suppresses serum soluble interleukin-6 receptor and increases interleukin-1-receptor antagonist:the Danish Osteoporosis Prevention Study,J Bone Miner Res.,2000 Aug;15(8):1545-54、Straub RH,et al,Hormone replacement therapy and interrelation between serum interleukin-6 and body mass index in postmenopausal women:a population-based study,J Clin Endocrinol Metab.,2000 Mar;85(3):1340-4、Manolagas SC,The role of IL-6 type cytokines and their receptors in bone,Ann N Y Acad Sci.,1998 May 1;840:194-204、Ershler WB,et al,Immunologic aspects of osteoporosis,Dev Comp Immunol.,1997 Nov-Dec;21(6):487-99、Jilka RL,et al,Increased osteoclast development after estrogen lo

ss：mediation by interleukin－6，Science，1992 Jul 3；257（5066）：88－91、Kallen KJ，et al，New developments in IL－6 dependent biology and therapy：where do we stand and what are the options?，Expert Opin Investig Drugs，1999 Sep；8（9）：1327－49、Neale SD，et al，The influence of serum cytokines and growth factors on osteoclast formation in Paget's disease，QJM，2002 Apr；95（4）：233－40、Roodman GD，Osteoclast function In Paget's disease and multiple myeloma，Bone，1995 Aug；17（2 Suppl）：57S－61S、Hoyland JA，et al，Interleukin－6，IL－6 receptor，and IL－6 nuclear factor gene expression in Paget's disease，J Bone Miner Res.，1994 Jan；9（1）：75－80、およびRoodman GD，et al，Interleukin 6.A potential autocrine／paracrine factor in Paget's disease of bone，J Clin Invest.，1992 Jan；89（1）：46－52を参照されたく、それぞれの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0711】

本発明の別の実施形態では、本明細書に記載される抗ＩＬ－６抗体、またはそのフラグメントもしくは変異体は、癌に関連する疾病および疾患の症状を改善もしくは軽減し、またはその疾病および疾患を治療もしくは防止するのに有用である。癌に関連する疾病および疾患は、棘細胞腫、腺房細胞癌、聴神経腫、末端性黒子性黒色腫、先端汗腺腫、急性好酸球性白血病、急性リンパ性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単球性白血病、成熟急性骨髄芽球性白血病、急性骨髄樹状細胞白血病、急性骨髄性白血病、急性前骨髄球性白血病、アダマンチノーマ、腺癌、腺様嚢胞癌、腺腫、腺様歯原性腫瘍、副腎皮質癌、成人Ｔ細胞白血病、侵攻性ＮＫ細胞白血病、エイズ関連癌、エイズ関連リンパ腫、胞状軟部肉腫、エナメル上皮線維腫、肛門癌、未分化大細胞リンパ腫、未分化甲状腺癌、血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫、血管筋脂肪腫、血管肉腫、虫垂癌、星状細胞腫、非定型奇形腫様横紋筋様腫瘍、基底細胞癌、基底細胞型癌腫、Ｂ細胞白血病、Ｂ細胞リンパ腫、ベリニ管癌、胆道癌、膀胱癌、芽細胞腫、骨肉腫、骨腫瘍、脳幹神経膠腫、脳腫瘍、乳癌、ブレンナー腫瘍、気管支腫瘍、細気管支肺胞癌腫、褐色腫、バーキットリンパ腫、未知の原発部位の癌、カルチノイド腫瘍、癌腫、上皮内癌、陰茎癌、未知の原発部位の癌腫、癌肉腫、キャッスルマン病、中枢神経系胚芽腫、小脳星細胞腫、大脳星細胞腫、子宮頸癌、胆管癌、軟骨腫、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛腫、脈絡叢乳頭腫、慢性リンパ球性白血病、慢性単球性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄増殖性疾患、慢性好中球性白血病、透明細胞腫瘍、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚Ｔ細胞性リンパ腫、デゴス病、隆起性皮膚線維肉腫、皮様嚢腫、線維形成性小円形細胞腫瘍、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、胎生期癌、内胚葉洞腫瘍、子宮内膜癌、子宮内膜子宮癌、子宮内膜性腫瘍、腸疾患関連Ｔ細胞リンパ腫、上衣芽細胞腫、上衣細胞腫、類上皮肉腫、赤白血病、食道癌、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング腫瘍ファミリー、ユーイング肉腫ファミリー、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管癌、乳房外ページェット病、卵管癌、封入奇形、線維腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性甲状腺癌、胆嚢癌、胆嚢癌、神経節膠腫、神経節細胞腫、胃癌、胃リンパ腫、消化管癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、消化管間質腫瘍、胚細胞腫瘍、胚細胞腫、妊娠性絨毛癌、妊娠性絨毛腫瘍、骨巨細胞腫、多形性膠芽腫、神経膠腫、大脳膠腫症、グロムス腫瘍、グルカゴン産生腫瘍、性腺芽細胞腫、顆粒膜細胞腫、ヘアリー細胞白血病、ヘアリー細胞白血病、頭頸部癌、頭頸部癌、心臓癌、血管芽細胞腫、血管周囲細胞腫、血管肉腫、血液学的悪性腫

瘍、肝細胞癌、肝脾Ｔ細胞リンパ腫、遺伝性乳－卵巣癌症候群、ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、視床下部膠腫、炎症性乳癌、眼内黒色腫、島細胞癌、島細胞腫、若年性骨髄単球性白血病、カポジ肉腫、カポジ肉腫、腎臓癌、クラッキン腫瘍、クルッケンベルグ腫瘍、喉頭癌、喉頭癌、悪性黒子型黒色腫、白血病、白血病、口唇癌および口腔癌、脂肪肉腫、肺癌、黄体腫、リンパ管腫、リンパ管肉腫、リンパ上皮腫、リンパ性白血病、リンパ腫、マクログロブリン血症、悪性線維性組織球腫、悪性線維性組織球腫、骨悪性線維性組織球腫、悪性神経膠腫、悪性中皮腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、悪性横紋筋様腫瘍、悪性トリトン腫瘍、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、マスト細胞白血病、縦隔胚細胞腫瘍、縦隔腫瘍、甲状腺髄様癌、髄芽細胞腫、髄芽細胞腫、髄様上皮腫、黒色腫、黒色腫、髄膜腫、メルケル細胞癌、中皮腫、中皮腫、原発不明転移性扁平上皮性頸部癌、転移性尿路上皮癌、ミュラー管混合腫瘍、単球性白血病、口腔癌、粘液性腫瘍、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫、多発性骨髄腫、菌状息肉腫、菌状息肉腫、骨髄異形成疾患、骨髄異形成症候群、骨髄性白血病、骨髄性肉腫、骨髄増殖性疾患、粘液腫、鼻腔癌、上咽頭癌、鼻咽腔癌、新生物、神経線維腫症、神経芽細胞腫、神経芽細胞腫、神経繊維腫、神経腫、結節型黒色腫、非ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、非黒色腫皮膚癌、非小細胞肺癌、眼癌、乏突起星細胞腫、乏突起膠腫、好酸性顆粒細胞腫、視神経鞘髄膜腫、口腔癌、口腔癌、口腔咽頭癌、骨肉腫、骨肉腫、卵巣癌、卵巣癌、上皮性卵巣癌、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍、乳房パジェット病、パンコースト腫瘍、膵臓癌、膵臓癌、甲状腺乳頭癌、乳頭腫、傍神経節腫、副鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、血管周囲類上皮細胞腫瘍、咽頭癌、褐色細胞腫、中間分化型松果体実質腫瘍、松果体芽細胞腫、下垂体細胞腫、下垂体腺腫、下垂体部腫瘍、形質細胞腫、胸膜肺芽腫、多胚芽腫、前駆Ｔリンパ芽球性リンパ腫、中枢神経系原発リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、原発性肝細胞癌、原発性肝臓癌、原発性腹膜癌、原始神経外胚葉腫瘍、前立腺癌、腹膜偽粘液腫、直腸癌、腎細胞癌、第１５染色体上のＮＵＴ遺伝子に関連する気道癌、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、リヒタートランスフォーメーション、仙尾部奇形腫、唾液腺癌、肉腫、シュワン細胞腫、脂腺癌、二次腫瘍、精上皮腫、漿液腫、セルトリライディッヒ細胞腫瘍、性索間質腫瘍、セザリー症候群、印環細胞癌、皮膚癌、小青色円形細胞腫瘍、小細胞癌腫、小細胞肺癌、小細胞リンパ腫、小腸癌、軟部組織肉腫、ソマトスタチン産生腫瘍、煤煙性疣贅、脊髄腫瘍、脊髄腫瘍、脾性辺縁帯リンパ腫、扁平上皮細胞癌、胃癌、表在拡大型黒色腫、テント上原始神経外胚葉腫瘍、表層上皮性間質性腫瘍、滑膜肉腫、Ｔ細胞急性リンパ性白血病、Ｔ細胞大型顆粒リンパ球性白血病、Ｔ細胞白血病、Ｔ細胞リンパ腫、Ｔ細胞前リンパ球性白血病、奇形腫、末端リンパ腺癌、睾丸癌、莢膜細胞腫、咽喉癌、胸腺癌、胸腺腫、甲状腺癌、腎盂および尿管の移行上皮癌、移行上皮癌、尿膜管癌、尿道癌、泌尿生殖器腫瘍、子宮肉腫、ブドウ膜黒色腫、膣癌、ヴァーナーモリソン症候群、疣状癌、視経路神経膠腫、外陰癌、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、ワルチン腫瘍、ウィルムス腫瘍、またはそれらの任意の組み合わせ、ならびに癌化学療法および癌化学療法毒性における薬物耐性を含むが、それらに限定されない。例えば、Ｈｉｒａｔａ Ｔ，ｅｔ ａｌ，Ｈｕｍａｎｉｚｅｄ ａｎｔｉ－ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－６ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｉｎｄｕｃｅｄ ａｐｏｐｔｏｓｉｓ ｏｆ ｆｒｅｓｈ ａｎｄ ｃｌｏｎｅｄ ｈｕｍａｎ ｍｙｅｌｏｍａ ｃｅｌｌｓ ｉｎ ｖｉｔｒｏ，Ｌｅｕｋ Ｒｅｓ．，２００３ Ａｐｒ；２７（４）：３４３－９、Ｂａｔａｉｌｌｅ Ｒ，ｅｔ ａｌ，Ｂｉｏｌｏｇｉｃ ｅｆｆｅｃｔｓ ｏｆ ａｎｔｉ－ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－６ ｍｕｒｉｎｅ ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｉｎ ａｄｖａｎｃｅｄ ｍｕｌｔｉｐｌｅ ｍｙｅｌｏｍａ，Ｂｌｏｏｄ，１９９５ Ｊｕｌ １５；８６（２）：６８５－９１、Ｇｏｔｏ Ｈ，ｅｔ ａｌ，Ｍｏｕｓｅ ａｎｔｉ－ｈｕｍａｎ ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－６ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｉｎｈｉｂｉｔｓ ｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｏｎ ｏｆ ｆｒｅｓｈ ｈｕｍａｎ ｍｙｅｌｏｍａ ｃｅｌｌｓ ｉｎ ｖｉｔｒｏ，Ｊｐｎ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．，１９９４ Ｓｅｐ；８５（９）：９５８－６５、Ｋｌｅｉｎ Ｂ，ｅｔ ａｌ，Ｍｕｒｉｎｅ ａｎｔｉ－ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－６ ｍｏ

noclonal antibody therapy for a patient with plasma cell leukemia, Blood, 1991 Sep 1;78(5):1198-204、Mauray S, et al, Epstein-Barr virus-dependent lymphoproliferative disease:critical role of IL-6, Eur J Immunol., 2000 Jul;30(7):2065-73、Tsunenari T, et al, New xenograft model of multiple myeloma and efficacy of a humanized antibody against human interleukin-6 receptor, Blood, 1997 Sep 15;90(6):2437-44、Emilie D, et al, Interleukin-6 production in high-grade B lymphomas:correlation with the presence of malignant immunoblasts in acquired immunodeficiency syndrome and in human immunodeficiency virus-seronegative patients, Blood, 1992 Jul 15;80(2):498-504、Emilie D, et al, Administration of an anti-interleukin-6 monoclonal antibody to patients with acquired immunodeficiency syndrome and lymphoma:effect on lymphoma growth and on B clinical Symptoms, Blood, 1994 Oct 15;84(8):2472-9、Smith PC, et al, Anti-interleukin-6 monoclonal antibody induces regression of human prostate cancer xenografts in nude mice, Prostate, 2001 Jun 15;48(1):47-53、Smith PC, et al, Interleukin-6 and prostate cancer progression, Cytokine Growth Factor Rev., 2001 Mar;12(1):33-40、Chung TD, et al, Characterization of the role of IL-6 in the progression of prostate cancer, Prostate, 1999 Feb 15;38(3):199-207、Okamoto M, et al, Interleukin-6 as a paracrine and autocrine growth factor in human prostatic carcinoma cells in vitro, Cancer Res., 1997 Jan 1;57(1):141-6、Reittie JE, et al, Interleukin-6 inhibits apoptosis and tumor necrosis factor induced proliferation of B-chronic lymphocytic leukemia, Leuk Lymphoma, 1996 Jun;22(1-2):83-90, follow 186, color plate VI、Sugiyama H, et al, The expression of IL-6 and its related genes in acute leukemia, Leuk Lymphoma, 1996 Mar;21(1-2):49-52、Bataille R, et al, Effects of an anti-interleukin-6 (IL-6) murine monoclonal antibody in a patient with acute monoblastic leukemia, Med Oncol Tumor Pharmacother., 1993;10(4):185-8、Kedar I, et al, Thalidomide reduces serum C-reactive protein and in

terleukin-6 and induces response to IL-2 in a fraction of metastatic renal cell cancer patients who failed IL-2-based therapy, Int J Cancer, 2004 Jun 10;110(2):260-5、Angelo LS, Talpaz M, Kurzrock R, Autocrine interleukin-6 production in renal cell carcinoma:evidence for the involvement of p53, Cancer Res., 2002 Feb 1;62(3):932-40、Nishimoto N, Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease, Blood, 2005 Oct 15;106(8):2627-32, Epub 2005 Jul 5、Katsume A, et al, Anti-interleukin 6(IL-6) receptor antibody suppresses Castleman's disease like symptoms emerged in IL-6 transgenic mice, Cytokine, 2002 Dec 21;20(6):304-11、Nishimoto N, et al, Improvement in Castleman's disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy, Blood, 2000 Jan 1;95(1):56-61、Screpanti I, Inactivation of the IL-6 gene prevents development of multicentric Castleman's disease in C/EBP beta-deficient mice, J Exp Med., 1996 Oct 1;184(4):1561-6、Hsu SM, et al, Expression of interleukin-6 in Castleman's disease, Hum Pathol., 1993 Aug;24(8):833-9、Yoshizaki K, et al, Pathogenic significance of interleukin-6(IL 6/BSF-2) in Castleman's disease, Blood, 1989 Sep;74(4):1360-7、Nilsson MB, et al, Interleukin-6, secreted by human ovarian carcinoma cells, is a potent proangiogenic cytokine, Cancer Res., 2005 Dec 1;65(23):10794-800、Toutirais O, et al, Constitutive expression of TGF-betal, interleukin-6 and interleukin-8 by tumor cells as a major component of immune escape in human ovarian carcinoma, Eur Cytokine Netw., 2003 Oct-Dec;14(4):246-55、Obata NH, et al, Effects of interleukin 6 on in vitro cell attachment, migration and invasion of human ovarian carcinoma, Anticancer Res., 1997 Jan-Feb;17(lA):337-42、Dedoussis GV, et al, Endogenous interleukin 6 conveys resistance to cis-diamminedichloroplatinum-mediated apoptosis of the K562 human leukemic cell line, Exp Cell Res., 1999 Jun 15;249(2):269-78、Borsellino N, et al, Blocking signaling through the Gp130 receptor chain by interleukin-6 and oncostatin M inhibits PC-3 c

ell growth and sensitizes the tumor cells to etoposide and cisplatin−mediated cytotoxicity, Cancer, 1999 Jan 1;85(1):134−44、Borsellino N, et al, Endogenous interleukin 6 is a resistance factor for cis−diamminedichloroplatinum and etoposide−mediated cytotoxicity of human prostate carcinoma cell lines, Cancer Res., 1995 Oct 15;55(20):4633−9、Mizutani Y, et al, Sensitization of human renal cell carcinoma cells to cis−diamminedichloroplatinum(II) by anti−interleukin 6 monoclonal antibody or anti−interleukin 6 receptor monoclonal antibody、Cancer Res., 1995 Feb 1;55(3):590−6、Yusuf RZ, et al, Paclitaxel resistance:molecular mechanisms and pharmacologic manipulation, Curr Cancer Drug Targets, 2003 Feb;3(1):1−19、Duan Z, et al, Overexpression of IL−6 but not IL−8 increases paclitaxel resistance of U−20S human osteosarcoma cells, Cytokine, 2002 Mar 7;17(5):234−42、Conze D, et al, Autocrine production of interleukin 6 causes multidrug resistance in breast cancer cells, Cancer Res., 2001 Dec 15;61(24):8851−8、Rossi JF, et al, Optimizing the use of anti−interleukin−6 monoclonal antibody with dexamethasone and 140 mg/m^2 of melphalan in multiple myeloma:results of a pilot study including biological aspects, Bone Marrow Transplant, 2005 Nov;36(9):771−9、およびTonini G, et al, Oxaliplatin may induce cytokine−release syndrome in colorectal cancer patients, J Biol Regul Homeost Agents, 2002 Apr−Jun;16(2):105−9を参照されたく、それぞれの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0712】

本発明の別の実施形態では、本明細書に記載される抗ＩＬ−６抗体、またはそのフラグメントもしくは変異体は、虚血性心疾患、アテローム性動脈硬化症、肥満、糖尿病、喘息、多発性硬化症、アルツハイマー病、脳血管疾患、発熱、急性期応答、アレルギー、貧血、炎症貧血（慢性疾患に伴う貧血）、高血圧症、抑うつ症、慢性疾患に関連する抑うつ症、血栓症、血小板増加症、急性心不全、メタボリック症候群、流産、肥満、慢性前立腺炎、糸球体腎炎、骨盤内炎症性疾患、再灌流傷害、および移植片拒絶反応の症状を改善もしくは軽減し、またはそれらを治療もしくは防止するのに有用である。例えば、Tzoulaki I, et al, C−reactive protein, interleukin−6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population:Edinburgh Artery Study, Circulation, 2005 Aug 16;112(7):976−83, Epub 2005 Aug 8、Ratta

zzi M, et al, C-reactive protein and interleukin-6 in vascular disease:culprits or passive bystanders?, J Hypertens., 2003 Oct;21(10):1787-803、Ito T, et al, HMG-CoA reductase inhibitors reduce interleukin-6 synthesis in human vascular smooth muscle cells, Cardiovasc Drugs Ther., 2002 Mar;16(2):121-6、Stenvinkel P, et al, Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in ESRD:what is the role of interleukin-6?, Kidney Int Suppl., 2002 May;(80):103-8、Yudkin JS, et al, Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease:is interleukin-6 the link?, Atherosclerosis, 2000 Feb;148(2):209-14、Huber SA, et al, Interleukin-6 exacerbates early atherosclerosis in mice, Arterioscler Thromb Vasc Biol., 1999 Oct;19(10):2364-7、Kado S, et al, Circulating levels of interleukin-6, its soluble receptor and interleukin-6/interleukin-6 receptor complexes in patients with type 2 diabetes mellitus, Acta Diabetol., 1999 Jun;36(1-2):67-72、Sukovich DA, et al, Expression of interleukin-6 in atherosclerotic lesions of male ApoE-knockout mice:inhibition by 17beta-estradiol, Arterioscler Thromb Vasc Biol., 1998 Sept;8(9):1498-505、Klover PJ, et al, Interleukin-6 depletion selectively improves hepatic insulin action in obesity, Endocrinology, 2005 Aug;146(8):3417-27, Epub 2005 Apr 21、Lee YH, et al, The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome, Curr Diab Rep., 2005 Feb;5(1):70-5、Diamant M, et al, The association between abdominal visceral fat and carotid stiffness is mediated by circulating inflammatory markers in uncomplicated type 2 diabetes, J Clin Endocrinol Metab., 2005 Mar;90(3):1495-501, Epub 2004 Dec 21、Bray GA, Medical consequences of obesity, J Clin Endocrinol Metab., 2004 Jun;89(6):2583 9、Klover PJ, et al, Chronic exposure to interleukin-6 causes hepatic insulin resistance in mice, Diabetes, 2003 Nov;52(11):2784-9、Yudkin JS, et al, Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease:is interleukin-6 the link?, Atherosclerosis, 2000 Feb;148(2):209-14、Doganci A, et al, Pathological role of IL-6 in the experimental alle

rgic bronchial asthma in mice, Clin Rev Allergy Immunol., 2005 Jun;28(3):257-70、Doganci A, et al, The IL-6R alpha chain controls lung CD4+CD25+Treg development and function during allergic airway inflammation in vivo, J Clin Invest., 2005 Feb;l15(2):313 25, (Erratum in:J Clin Invest., 2005 May;l15(5):1388, Lehr, Hans A [added])、Stelmasiak Z, et al, IL 6 and sIL-6R concentration in the cerebrospinal fluid and serum of MS patients, Med Sci Monit., 2001 Sep-Oct;7(5):914-8、Tilgner J, et al, Continuous interleukin-6 application in vivo via macroencapsulation of interleukin-6-expressing COS-7 cells induces massive gliosis, Glia, 2001 Sep;35(3):234-45、Brunello AG, et al, Astrocytic alterations in interleukin-6 Soluble interleukin-6 receptor alpha double-transgenic mice, Am J Pathol., 2000 Nov;157(5):1485-93、Hampel H, et al, Pattern of interleukin-6 receptor complex immunoreactivity between cortical regions of rapid autopsy normal and Alzheimer's disease brain, Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci., 2005 Aug;255(4):269-78, Epub 2004 Nov 26、Cacquevel M, et al, Cytokines in neuroinflammation and Alzheimer's disease, Curr Drug Targets, 2004 Aug;5(6):529-34、Quintanilla RA, et al, Interleukin 6 induces Alzheimer-type phosphorylation of tau protein by deregulating the cdk5/p35 pathway, Exp Cell Res., 2004 Apr 15;295(1):245-57、Gadient RA, et al, Interleukin-6 (IL-6)--a molecule with both beneficial and destructive potentials, Prog Neurobiol., 1997 Aug;52(5):379-90、Hull M, et al, Occurrence of interleukin-6 in cortical plaques of Alzheimer's disease patients may precede transformation of diffuse into neuritic plaques, Ann N Y Acad Sci., 1996 Jan 17;777:205-12、Rallidis LS, et al, Inflammatory markers and in-hospital mortality in acute ischaemic stroke, Atherosclerosis, 2005 Dec 30、Emsley HC, et al, Interleukin-6 and acute ischaemic stroke, Acta Neurol Scand., 2005 Oct;112(4):273-4、Smith CJ, et al, Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volum

e，stroke severity and long−term outcome，BMC Neurol.，2004 Jan 15；4：2、Vila N，et al，Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke，Stroke，2000 Oct；31（10）：2325−9、およびTarkowski E，et al，Early intrathecal production of interleukin−6 predicts the size of brain lesion in stroke，Stroke，1995 Aug；26（8）：1393−8を参照されたく、それぞれの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0713】

本発明の別の実施形態では、本明細書に記載される抗ＩＬ−６抗体、またはそのフラグメントもしくは変異体は、サイトカインストームに関連する疾病および疾患の症状を改善もしくは軽減し、またはその疾病および疾患を治療もしくは防止するのに有用である。サイトカインストームに関連する疾病および疾患は、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、鳥インフルエンザ、天然痘、汎発性インフルエンザ、成人呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、重症急性呼吸器症候群（ＳＡＲＳ）、敗血症、および全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）を含むが、それらに限定されない。例えば、Ｃｅｃｉｌ，Ｒ．Ｌ．，Ｇｏｌｄｍａｎ，Ｌ．，＆Ｂｅｎｎｅｔｔ，Ｊ．Ｃ．（２０００）．Ｃｅｃｉｌ ｔｅｘｔｂｏｏｋ ｏｆ ｍｅｄｉｃｉｎｅ．Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ：Ｗ．Ｂ．Ｓａｕｎｄｅｒｓ、Ｆｅｒｒａｒａ ＪＬ，ｅｔ ａｌ．，Ｃｙｔｏｋｉｎｅ ｓｔｏｒｍ ｏｆ ｇｒａｆｔ−ｖｅｒｓｕｓ−ｈｏｓｔ ｄｉｓｅａｓｅ：ａ ｃｒｉｔｉｃａｌ ｅｆｆｅｃｔｏｒ ｒｏｌｅ ｆｏｒ ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ−１，Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔ Ｐｒｏｃ．１９９３ Ｆｅｂ；２５（１ Ｐｔ ２）：１２１６−７、Ｏｓｔｅｒｈｏｌｍ ＭＴ，Ｐｒｅｐａｒｉｎｇ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｎｅｘｔ Ｐａｎｄｅｍｉｃ，Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ．２００５ Ｍａｙ ５；３５２（１８）：１８３９−４２、Ｈｕａｎｇ ＫＪ，ｅｔ ａｌ．，Ａｎ ｉｎｔｅｒｆｅｒｏｎ−ｇａｍｍａ−ｒｅｌａｔｅｄ ｃｙｔｏｋｉｎｅ ｓｔｏｒｍ ｉｎ ＳＡＲＳ ｐａｔｉｅｎｔｓ，Ｊ Ｍｅｄ Ｖｉｒｏｌ．２００５ Ｆｅｂ；７５（２）：１８５−９４、およびＣｈｅｕｎｇ ＣＹ，ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｄｕｃｔｉｏｎ ｏｆ ｐｒｏｉｎｆｌａｍｍａｔｏｒｙ ｃｙｔｏｋｉｎｅｓ ｉｎ ｈｕｍａｎ ｍａｃｒｏｐｈａｇｅｓ ｂｙ ｉｎｆｌｕｅｎｚａ Ａ（Ｈ５Ｎ１）ｖｉｒｕｓｅｓ：ａ ｍｅｃｈａｎｉｓｍ ｆｏｒ ｔｈｅ ｕｎｕｓｕａｌ ｓｅｖｅｒｉｔｙ ｏｆ ｈｕｍａｎ ｄｉｓｅａｓｅ？Ｌａｎｃｅｔ．２００２ Ｄｅｃ ７；３６０（９３４８）：１８３１−７を参照されたい。

【0714】

本発明の別の実施形態では、本明細書に記載される抗ＩＬ−６抗体、またはそのフラグメントもしくは変異体は、覚醒補助として有用である。

【0715】

投与

【0716】

本発明の１つの実施形態では、本明細書に記載される抗ＩＬ−６抗体、またはそのＩＬ−６結合フラグメントもしくは変異体、ならびに該抗体フラグメントもしくは変異体の組み合わせは、受容対象の体重１ｋｇあたり、約０．４ｍｇ／ｋｇ、約０．８ｍｇ／ｋｇ、約１．６ｍｇ／ｋｇ、または約４ｍｇ／ｋｇ等の、約０．１～２０ｍｇの濃度で、対象に投与される。本発明の好ましい実施形態では、本明細書に記載される抗ＩＬ−６抗体、またはそのＩＬ−６結合フラグメントもしくは変異体、ならびに該抗体フラグメントもしくは変異体の組み合わせは、受容対象の体重１ｋｇ当たり約０．４ｍｇの濃度で、対象に投与される。本発明の好ましい実施形態では、本明細書に記載される抗ＩＬ−６抗体、またはそのＩＬ−６結合フラグメントもしくは変異体、ならびに該抗体フラグメントもしくは変異体の組み合わせは、１６週間またはそれ未満に１回、８週間またはそれ未満に１回、

４週間またはそれ未満に１回等、２６週間またはそれ未満に１回の頻度で、受容対象に投与される。別の好ましいの実施形態では、本発明本明細書に記載される抗ＩＬ－６抗体、またはそのＩＬ－６結合フラグメントもしくは変異体、ならびにそれらの組み合わせは、多くても約２週間毎に１回、多くても約４週間毎に１回、多くても約８週間毎に１回、多くても約１２週間毎に１回、多くても約１６週間毎に１回、多くても約２４週間毎に１回等、多くても約１週間毎に１回の頻度で、受容対象に投与される。

【０７１７】

有効量は、例えば、年齢、性別、妊娠の有無、ボディマス指数、除脂肪体重、状態、または組成物が与えられる条件、組成物の代謝または耐性に影響を与え得る受容対象の他の健康状態、受容対象のＩＬ－６レベル、および組成物に対する抵抗性（例えば、患者が組成物に対する抗体を発現することから生じる）等の対象の特質に依存し得ることが理解される。当業者であれば、例えば、本明細書の開示およびＧｏｏｄｍａｎ，Ｌ．Ｓ．，Ｇｉｌｍａｎ，Ａ．，Ｂｒｕｎｔｏｎ，Ｌ．Ｌ．，Ｌａｚｏ，Ｊ．Ｓ．，＆Ｐａｒｋｅｒ，Ｋ．Ｌ．（２００６）、Ｇｏｏｄｍａｎ＆Ｇｉｌｍａｎ’ｓ ｔｈｅ ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ ｂａｓｉｓ ｏｆ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ．Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ、Ｈｏｗｌａｎｄ，Ｒ．Ｄ．，Ｍｙｃｅｋ，Ｍ．Ｊ．，Ｈａｒｖｅｙ，Ｒ．Ａ．，Ｃｈａｍｐｅ，Ｐ．Ｃ．，＆Ｍｙｃｅｋ，Ｍ．Ｊ．（２００６）、Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ．Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ’ｓ ｉｌｌｕｓｔｒａｔｅｄ ｒｅｖｉｅｗｓ．Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ：Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ＆Ｗｉｌｋｉｎｓ、およびＧｏｌａｎ，Ｄ．Ｅ．（２００８）、Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ：ｔｈｅ ｐａｔｈｏｐｈｙｓｉｏｌｏｇｉｃ ｂａｓｉｓ ｏｆ ｄｒｕｇ ｔｈｅｒａｐｙ．Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，Ｐａ．，［ｅｔｃ．］：Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ内の技術による手引きにより、日常の実験を通して、投与の有効量および頻度決定することができるであろう。

【０７１８】

本発明の別の実施形態では、本明細書に記載される抗ＩＬ－６抗体、またはそのＩＬ－６結合フラグメントもしくは変異体、ならびに該抗体フラグメントもしくは変異体の組み合わせは、製剤処方で被験者に投与される。

【０７１９】

「医薬組成物」は、哺乳動物への投与に適切である化学的または生物学的組成物を指す。そのような組成物は、頬内、表皮、硬膜外、吸入、動脈内、心臓内、脳室内、皮内、筋肉内、鼻腔内、眼内、腹腔内、脊髄内、鞘内、静脈内、経口、非経口、浣腸剤又は坐剤により直腸へ、皮下、真皮下、舌下、経皮、および経粘膜を含むが、それらに限定されない多数の経路の１つ以上を介した投与のために、特定的に製剤化され得る。加えて、投与は、注射剤、散剤、液剤、ゲル剤、滴剤の手段、または他の投与手段によって発生し得る。

【０７２０】

本発明の１つの実施形態では、本明細書に記載される抗ＩＬ－６抗体、またはそのＩＬ－６結合フラグメントもしくは変異体、ならびに該抗体フラグメントもしくは変異体の組み合わせは、任意で１つ以上の活性薬剤との組み合わせで投与され得る。このような活性薬剤は、鎮痛剤、解熱剤、抗炎症剤、抗生剤、抗ウイルス剤、および抗サイトカイン剤を含む。活性薬剤は、アゴニスト、アンタゴニスト、およびＴＮＦ－アルファ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－６、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、ＩＬ－１３、ＩＬ－１８、ＩＦＮ－アルファ、ＩＦＮ－ガンマ、ＢＡＦＦ、ＣＸＣＬ１３、ＩＰ－１０、ＶＥＧＦ、ＥＰＯ、ＥＧＦ、ＨＲＧ、肝細胞成長因子（ＨＧＦ）、ヘプシジンのモジュレータを含み、前述のいずれかに対して反作用を示す抗体、およびそれらの受容体のいずれかに対して反作用を示す抗体を含む。活性薬剤はまた、２－アリールプロピオン酸、アセクロフェナク、アセメタシン、アセチルサリチル酸（アスピリン）、アルクロフェナク、アルミノプロフェン、アモキシプリン、アンピロン、アリールアルカン酸、アザプロパゾン、ベノリレート／ベノリラート、ベノキサプロフェン、ブロムフェナク、カルプロフェン、セレコキシブ、コリンマグネシウムサリチル酸、クロフェゾン、ＣＯＸ－２阻害剤、デクスイブプロフェン、

デクスケトプロフェン、ジクロフェナク、ジフルニサール、ドロキシカム、エテンザミド、エトドラク、エトリコキシブ、ファイスラミン、フェナム酸、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルフェナム酸、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、イブプロキサム、インドメタシン、インドプロフェン、ケブゾン、ケトプロフェン、ケトロラク、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、ルミラコキシブ、サリチル酸マグネシウム、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、メタミゾール、サリチル酸メチル、モフェブタゾン、ナブメトン、ナプロキセン、アリルアシルアミド、Ｎ－アリールアントラニル酸、オキサメタシン、オキサプロジン、オキシカム、オキシフェンブタゾン、パレコキシブ、フェナゾン、フェニルブタゾン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、ピルプロフェン、プロフェン、プログルメタシン、ピラゾリジン誘導体、ロフェコキシブ、サリチルサリチラート、サリチルアミド、サリチル酸、スルフィンピラゾン、スリンダク、スプロフェン、テノキシカム、チアプロフェン酸、トルフェナム酸、トルメチン、およびバルデコキシブを含む。抗生物質は、アミカシン、アミノグルコシド、アモキシシリン、アンピシリン、アンサマイシン、アルスフェナミン、アジスロマイシン、アズロシリン、アザクタム、バシトラシン、カルバセフェム、カルバペネム、カルベニシリン、セファクロル、セファドロキシル、セファレキシン、セファロシン、セファロチン、セファマンドール、セファゾリン、セフジニル、セフジトレン、セフェピム、セフィキシム、セフォペラゾン、セホタキシム、セフォキシチン、セフポドキシム、セフプロジル、セフタジジム、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトビプロール、セフトリアキソン、セフロキシム、セファロスポリン、クロラムフェニコール、シラスタチン、シプロフロキサシン、クラリスロマイシン、クリンダマイシン、クロキサシリン、コリスチン、コトリモキサゾール、ダルフォプリスチン、デメクロサイクリン、ジクロキサシリン、ジリスロマイシン、ドリペネム、ドキシサイクリン、エノキサシン、エルタペネム、エリスロマイシン、エタンブトール、フルクロキサシリン、ホスホマイシン、フラゾリドン、フシジン酸、ガチフロキサシン、ゲルダナマイシン、ゲンタマイシン、グリコペプチド、ハービマイシン、イミペネム、イソニアジド、カナマイシン、レボフロキサシン、リンコマイシン、リネゾリド、ロメフロキサシン、ロラカルベフ、マクロライド、マフェナイド、メロペネム、メチシリン、メトロニダゾール、メズロシリン、ミノサイクリン、モノバクタム、モキシフロキサシン、ムピロシン、ナフシリン、ネオマイシン、ネチルマイシン、ニトロフラントイン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、オキサシリン、オキシテトラサイクリン、パロモマイシン、ペニシリン、ペニシリン、ピペラシリン、プラテンシマイシン、ポリミキシンＢ，ポリペプチド、プロントジル、ピラジナミド、キノロン、キヌプリスチン、リファンピシン、リファンピン、ロキシスロマイシン、スペクチノマイシン、ストレプトマイシン、スルファセタミド、スルファメチゾール、スルファニルアミド、スルファサラジン、スルフイソキサゾール、スルフォンアミド、タイコプラニン、テリスロマイシン、テトラサイクリン、テトラサイクリン、チカルシリン、チニダゾール、トブラマイシン、トリメトプリム、トリメトプリムスルファメトキサゾール、トロレアンドマイシン、トロバフロキサシン、およびバンコマイシンを含む。活性薬剤はまた、アルドステロン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、コルチコステロイド、コルチゾール、酢酸コルチゾン、酢酸デオキシコルチコステロン、デキサメタゾン、酢酸フルドロコルチゾン、グルココルチコイド、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、ステロイド、およびトリアムシノロンを含む。抗ウイルス剤は、アバカビル、アシクロビル、アシクロビル、アデフォビル、アマンタジン、アンプレナビル、抗レトロウイルス性固定用量配合剤、抗レトロウイルス性相乗的エンハンサー、アルビドル、アタザナビル、アトリプラ、ブリブジン、シドフォビル、コンビビル、ダルナビル、デラビルジン、ジダノシン、ドコサノール、エドクスジン、エファビレンツ、エムトリシタビン、エンフビルチド、エンテカビル、侵入阻害剤、ファムシクロビル、ホミビルセン、ホスアンプレナビル、フォスカルネット、フォスフォネット、融合阻害剤、ガンシクロビル、ガーダシル、イバシタビン、イドクスウリジン、イミキモド、イムノビル、インジナビル、イノシン、インテグラーゼ阻害剤、インターフェロン、インターフェロンタイプＩ、インターフェロンタイプＩ

Ｉ、インターフェロンタイプＩＩＩ、ラミブジン、ロピナビル、ロビリド、マラビロク、ＭＫ－０５１８、モロキシジン、ネルフィナビル、ネビラピン、ネクサバール、ヌクレオシドアナログ、オセルタミビル、ペンシクロビル、ペラミビル、プレコナリル、ポドフィロトキシン、プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、リバビリン、リマンタジン、リトナビル、サクイナビル、スタブジン、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、チプラナビル、トリフルリジン、トリジビル、トロマンタジン、ツルバダ、バラシクロビル、バルガンシクロビル、ビクリビロク、ビダラビン、ビラミジン、ザルシタビン、ザナミビル、およびジドブジンを含む。これらの活性薬剤の任意の適切な組み合わせもまた企図される。

【０７２１】

「医薬品賦形剤」または「医薬的に許容可能な賦形剤」は担体であり、通常、その中で活性治療薬が製剤化される液体である。本発明の１つの実施形態では、活性治療薬は、本明細書に記載されるヒト化抗体、または１つ以上のそのフラグメントまたは変異体である。賦形剤は化学的および／または生物学的安定性、ならびに放出特性を提供し得るが、通常、製剤にいずれの薬理学的活性も提供しない。例示的な製剤は、例えば、参照により組み込まれるＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１９ｔｈ Ｅｄ．，Ｇｒｅｎｎａｒｏ，Ａ．，Ｅｄ．，１９９５で見出すことができる。

【０７２２】

本明細書で使用される、「医薬的に許容される担体」または「賦形剤」は、生理学的適合性がある、ありとあらゆる溶剤、分散媒体、コーティング剤、抗菌および抗真菌薬、等張性および吸収遅延剤を含む。１つの実施形態では、担体は、非経口的投与に適している。あるいは担体は、静脈内、腹腔内、筋肉内、または舌下の投与に適し得る。医薬的に許容される担体は、医薬的に許容される担体には、無菌の水溶液剤または分散剤および無菌の注射可能な溶剤または分散剤の即時調製のための無菌散剤を含む。医薬活性物質へのこのような媒体および薬剤の使用は、当技術分野でよく知られている。いずれの従来の媒体または薬剤も活性化合物と不適合であることを除いた限りにおいて、本発明の医薬組成物におけるその使用が企図される。補充の活性化合物もまた、組成物に組み込むことができる。

【０７２３】

Ａｂ１を含む、癌の適応症のための本発明の抗体を静脈内投与するために使用され得る本発明の１つの実施形態では、投与製剤は、約１０．５ｍｇ／ｍＬの抗体、２５ｍＭのヒスチジン塩基、ｐＨ６にするために適量のリン酸、および２５０ｍＭのソルビトールを含む、またはあるいはから成る。

【０７２４】

Ａｂ１を含む、癌の徴候のための本発明の抗体を静脈内投与するために使用され得る本発明の別の実施形態では、投与製剤は、約１０．５ｍｇ／ｍＬの抗体、１２．５ｍＭのヒスチジン塩基、１２．５ｍＭのヒスチジンＨＣｌ（または２５ｍＭのヒスチジン塩基およびｐＨ６にするために適量の塩酸）、２５０ｍＭのソルビトール、および０．０１５％（ｗ／ｗ）のポリソルベート８０を含む、またはあるいはから成る。

【０７２５】

Ａｂ１を含む、関節リウマチの徴候のための本発明の抗体を静脈内投与するために使用され得る本発明の１つの実施形態では、投与製剤は、約５０または１００ｍｇ／ｍＬの抗体、約５ｍＭのヒスチジン塩基、最終ｐＨ６にするために約５ｍＭのヒスチジンＨＣｌ、２５０ｍＭのソルビトール、および０．０１５％（ｗ／ｗ）のポリソルベート８０を含む、またはあるいはから成る。

【０７２６】

Ａｂ１を含む、関節リウマチの適応症のための本発明の抗体を静脈内投与するために使用され得る本発明の別の実施形態では、投与製剤は、約２０または１００ｍｇ／ｍＬの抗体、約５ｍＭのヒスチジン塩基、最終ｐＨ６にするために約５ｍＭのヒスチジンＨＣｌ、

２５０から２８０ｍＭのソルビトール（またはスクロースと組み合わせたソルビトール）、および０．０１５％（ｗ／ｗ）のポリソルベート８０、シッピングバイアル中に窒素ヘッドスペースを有する該製剤を含む、またはあるいはから成る。

【０７２７】

医薬組成物は、典型的には、製造および貯蔵の条件下で、無菌および安定でなくてはならない。本発明は、医薬組成物が凍結乾燥型で存在することを企図する。組成物は、溶剤、マイクロエマルジョン、リポソーム、または高い薬物濃度に適した他の秩序構造として、製剤化することができる。担体は、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコール）、およびそれらの適切な混合を含有する溶剤または分散媒体であることができる。本発明は、医薬組成物中で安定剤の包含をさらに企図する。

【０７２８】

多くの場合、組成物中に、例えば、糖類、マンニトール、ソルビトール、または塩化ナトリウム等の多価アルコールの等張性薬剤を含むのが好ましい。注射可能な組成物の長期吸収は、吸収を遅延する組成物中に、吸収を遅延する薬剤、例えば、モノステアレート塩およびゼラチンを含めることによってもたらすことができる。さらに、アルカリ性ポリペプチドは、例えば、持続放出ポリマーを含む組成物中の徐放製剤中で製剤化することができる。活性化合物は、移植片およびマイクロカプセル化運搬システムを含む、迅速放出から制御放出製剤等の化合物を保護する担体とともに調製することができる。エチレン酢酸ビニール、ポリ酸無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、ポリ乳酸およびポリ乳、ポリグリコールコポリマー（ＰＬＧ）等の生分解性、生体適合性ポリマーを使用することができる。そのような製剤の調製のための多くの方法が、当業者に知られている。

【０７２９】

列挙される実施形態のそれぞれのために、化合物は種々の剤形によって投与することができる。当業者に知られている任意の生物学的に許容可能な剤形およびそれらの組み合わせが企図される。そのような剤形の例は、制限なく、再構成可能な散剤、エリキシル剤、液体、溶剤、懸濁液、乳剤、散剤、顆粒剤、粒子、微小粒子、分散性顆粒剤、カプセル、吸入剤、エアロゾル吸入剤、パッチ、粒子吸入剤、移植片、デポー移植片、注射剤（皮下、筋内、静脈内、および皮内を含む）、注入、およびそれらの組み合わせを含む。

【０７３０】

種々の例証された本発明の実施形態の上記説明は、網羅的であるように意図されておらず、または本発明を開示されたその通りの形態に限定するように意図されていない。本発明の具体的な実施形態および本発明のための実施例が、例証目的のために本明細書に記載されているが、種々の同等の修正は、当業者が認識するように、本発明の範囲内で可能である。本発明の本明細書に提供される教示は、前述の実施例に加えて、他の目的に適用することができる。

【０７３１】

これらおよび他の変更は、上記の詳細説明を考慮に入れて、本発明に対して行うことができる。概して、以下の請求項では、使用される用語が、本発明を明細書および請求項で開示される具体的な実施形態に限定すると、解釈されるべきではない。したがって、本発明は本開示によって限定されず、その代わりに、本発明の範囲は以下の請求項によって完全に決定される。

【０７３２】

本発明は、前述の説明および実施例に具体的に示されるもの以外の方法で実行され得る。上記の教示を考慮に入れて、本発明の多数の修正および変更が、可能であり、したがって、それらは添付の請求項の範囲内である。

【０７３３】

抗原特異的Ｂ細胞のクローン集団を得るための方法に関連するある教示が、２００６年５月１９日に出願の米国仮特許出願第６０／８０１，４１２号に開示され、これらの開示

は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０７３４】

ウサギ由来のモノクローナル抗体のヒト化および抗原結合親和性を維持するための好ましい配列修飾に関連するある教示が、２００８年5月２８日出願の代理人整理番号６７８５８．７０４００１の表題「新規ウサギ抗体ヒト化方法およびヒト化ウサギ抗体」に相当する、国際出願第１２／１２４，７２３号に開示され、これらの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０７３５】

接合コンピテント酵母を用いた、抗体またはそのフラグメントを産生することに関連するある教示が、および対応する方法が、２００６年5月８日出願の米国特許出願第１１／４２９，０５３号（米国特許出願公開第ＵＳ２００６／０２７００４５号）に開示され、これらの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０７３６】

抗ＩＬ－６抗体、および接合コンピテント酵母を用いた、抗体またはそのフラグメントを産生するための方法に関連するある教示、および対応する方法が、２００７年5月２１日に出願の米国仮特許出願第６０／９２４，５５０号に開示され、これらの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０７３７】

抗ＩＬ－６抗体に関連するある教示、およびある疾病および／または疾患に対処するためにこれらの抗体またはそのフラグメントを使用する方法が、すべて２００８年１１月２５日に出願の米国仮特許出願第６１／１１７，８３９号、６１／１１７，８６１号、および６１／１１７，８１１号に開示され、これらの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０７３８】

ある抗ＩＬ－６抗体のポリヌクレオチドおよびポリペプチドは、本特許出願に添付する配列表で開示され、該配列表の開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０７３９】

本明細書で引用される各文書（特許、特許出願、論文、要約、取扱説明書、本、または他の開示）の全開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０７４０】

以下の実施例は、本発明の作製方法および使用方法の完全な開示および説明を当業者に提供するために提示されるものであって、本発明として見なされるものの範囲を限定することを意図するものではない。使用される数字（例えば、量、温度、濃度等）に関して正確さを保証するために努力がなされたが、いくつかの実験誤差および偏差は、許容されるべきである。別途示されない限り、割合は、重量による割合であり、分子量は、平均分子量、温度は、摂氏度であり、圧力は、大気圧であるか、近大気圧である。

実施例

【０７４１】

以下の実施例において、「Ａｂ１」という用語は、文脈が別途示す場合を除いて、配列番号７０２の軽鎖配列および配列番号７０４の重鎖配列を含有する抗体を指す。

実施例１　濃縮された抗原特異的Ｂ細胞抗体培養物の産生

【０７４２】

従来の抗体宿主動物を免疫化して、目的の標的抗原への自然な免疫反応を利用することによって、抗体のパネルが得られる。典型的には、免疫化に使用する宿主は、ウサギであるか、または同様の成熟化過程を用いて抗体を産生して、匹敵する多様性、例えば、エピトープ多様性の抗体を産生する抗原特異的Ｂ細胞の集団をもたらす他の宿主である。初期の抗原免疫化は、完全フロイントアジュバント（ＣＦＡ）を用いて実行することができ、後続の追加免疫は、不完全アジュバントで達成することができる。免疫化から約５０～６０日後、好ましくは５５日目に、抗体力価を試験して、適切な力価を確証する場合、抗体選択（ＡＢＳ）過程を開始する。ＡＢＳ開始の鍵となる２つの判定基準は、ポリクローナ

ル血清における強力な抗原認識と機能修正活性である。

【０７４３】

陽性の抗体力価を確証した時点で、動物は、殺処分し、Ｂ細胞源を単離する。これらの供給源には、脾臓、リンパ節、骨髄、および末梢血単核球（ＰＢＭＣ）が含まれる。単一細胞懸濁液を生成し、この細胞懸濁液を洗浄して、それらを低温長期貯蔵に適合可能なものとする。次いで、この細胞を典型的には凍結させる。

【０７４４】

抗体同定過程を開始するために、凍結させた細胞懸濁液の小画分を解凍し、洗浄して、組織培養培地中に入れる。次いで、これらの懸濁液を、動物の免疫反応を発生させるために使用した抗原のビオチニル化形態と混合し、Ｍｉｌｔｅｎｙｉの電磁ビーズ細胞選択の方法を用いて、抗原特異的な細胞を回収する。ストレプトアビジンビーズを用いて、特異的な濃縮を実行する。濃縮された集団を回収して、特異的Ｂ細胞単離の次段階へ進める。

実施例２　クローンの抗原特異的Ｂ細胞含有培養物の産生

【０７４５】

次いで、実施例１に従って産生した濃縮Ｂ細胞は、９６ウェルマイクロタイタープレートにおいて、１ウェル当たりの様々な細胞密度でプレート培養する。通常、これは、１群当たり１０個のプレートを用いて、１ウェル当たり５０、１００、２５０、または５００個の細胞である。この培地に、４％の活性化ウサギＴ細胞条件付け培地を５０Ｋ凍結照射ＥＬ４Ｂフィーダー細胞とともに補充する。これらの培養物を５～７日間静置して、その時点で、上清を含有する分泌された抗体を採取して、別のアッセイ設定において標的特性を評価する。残りの上清は無傷なままとして、プレートを－７０℃で凍結させる。これらの条件の下で、培養過程は、典型的には、抗原特異的Ｂ細胞のクローン集団を含む、混合した細胞集団を含有するウェルをもたらす、即ち、単一のウェルは、所望の抗原に特異的な単一のモノクローナル抗体のみを含有する。

実施例３　所望の特異性および／または機能特性のモノクローナル抗体についての抗体上清のスクリーニング

【０７４６】

実施例２に従って産生されたクローン抗原特異的Ｂ細胞集団を含有するウェルに由来する抗体含有上清を、最初に、ＥＬＩＳＡ法を用いて抗原認識をスクリーニングする。これには、選択的な抗原固定化（例えば、ストレプタビジンコート化プレートによるビオチニル化抗原の捕捉）、非特異的な抗原のプレートコーティング、またあるいは、抗原組立戦略を介すること（例えば、選択的な抗原捕捉に続いて、結合パートナーを付加し、ヘテロマーのタンパク質－抗原複合体を産生すること）が含まれる。次いで、抗原陽性のウェルの上清を、リガンドに厳密に依存する機能修飾アッセイにおいて、任意に試験する。１つのかかる例は、抗原リガンドの組換え受容体タンパク質との天然の相互作用を再現する体外のタンパク質－タンパク質相互作用アッセイである。代替として、リガンド依存型であり、容易にモニタリングされる細胞ベースの応答（例えば、増殖応答）を利用する。有意な抗原認識および力価を示す上清を陽性ウェルとみなす。次いで、元の陽性ウェルに由来する細胞を抗体回収段階へ移す。

実施例４　所望の抗原特異性のある単一の抗体産生Ｂ細胞の回収

【０７４７】

単一の抗体配列を分泌する、抗原特異的Ｂ細胞のクローン集団（実施例２または３に従って産生された）を含有するウェルより細胞を単離する。次いで、この単離した細胞をアッセイして、単一の抗体分泌細胞を単離する。Ｄｙｎａｌストレプタビジンビーズを緩衝培地下にビオチニル化標的抗原でコートして、細胞の生存能力と適合する抗原含有マイクロビーズを調製する。次に、抗原負荷ビーズ、陽性ウェルからの抗体産生細胞、およびフルオレセインイソチオシアネート（ＦＩＴＣ）標識化した抗宿主Ｈ＆Ｌ　ＩｇＧ抗体（注記したように、宿主は、いかなる哺乳動物の宿主（例、ウサギ、マウス、ラット等）であり得る）を３７℃で一緒にインキュベートする。次いで、この混合物を、各アリコートが平均して単一の抗体産生Ｂ細胞を有するように、スライドガラス上へアリコートで再ピペ

ッティングする。次いで、蛍光顕微鏡により、抗原特異的な抗体分泌細胞を検出する。分泌された抗体は、結合した抗原により隣接ビーズ上へ局所的に濃縮されて、強力な蛍光シグナルに基づいた局在化情報を提供する。分泌細胞の隣に形成される抗体－抗原複合体のＦＩＴＣ検出により、抗体分泌細胞を同定する。次いで、この複合体の中心に見出される単一細胞を、マイクロマニピュレータを用いて回収する。この細胞は、抗体配列の回収を始めるまで、－８０℃での保存のためにエッペンドルフＰＣＲ管において瞬間凍結させる。

実施例５　抗原特異的Ｂ細胞からの抗体配列の単離

【０７４８】

実施例４に従って産生された単一の単離Ｂ細胞、または実施例２に従って得られたクローンＢ細胞集団から単離される抗原特異的Ｂ細胞より、組み合わせたＲＴ－ＰＣＲベースの方法を用いて、抗体配列を回収する。プライマを、ウサギ免疫グロブリン配列等の標的免疫グロブリン遺伝子（重鎖および軽鎖）に保存され、かつ定常的な領域においてアニールするように設計して、２工程のネストＰＣＲ回収工程を使用して抗体配列を得る。各ウェルからのアンプリコンを、回収とサイズ完全性について分析する。次いで、結果として生じるフラグメントをＡｌｕＩで消化して、配列クローン性のフィンガープリントを取る。同一の配列は、それらの電気泳動分析において、共通したフラグメンテーションパターンを示す。重要にも、細胞クローン性を証明するこの共通のフラグメンテーションパターンは、一般に、初めに１０００細胞／ウェルまでプレート培養したウェルにおいても観察される。次いで、元の重鎖および軽鎖アンプリコンフラグメントを、ＨｉｎｄＩＩＩおよびＸｈｏＩまたはＨｉｎｄＩＩＩおよびＢｓｉｗＩで制限酵素消化して、クローニング用ＤＮＡのそれぞれの切片を調製する。次いで、結果として生じる消化物を発現ベクター中へライゲートして、プラスミドの増殖および産生用のために細菌へ形質転換させる。配列の特徴付けのためにコロニーを選択する。

実施例６　所望の抗原特異性および／または機能特性のモノクローナル抗体の組換え産生

【０７４９】

単一のモノクローナル抗体を含有する各ウェルについて正確な完全長の抗体配列を確立して、Ｑｉａｇｅｎ固相法の方法を用いてミニプレプＤＮＡを調製する。次いで、ＤＮＡを使用して哺乳動物細胞を形質移入して、組換え完全長抗体を産生する。抗原認識と機能特性について粗抗体産物を試験して、元の特徴がこの組換え抗体タンパク質に見出されることを確認する。適宜、大規模な一過性の哺乳動物トランスフェクションを完了して、タンパク質Ａ親和性クロマトグラフィーにより抗体を精製する。標準法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（商標））を用いてＫｄを評価するとともに、力価アッセイにおいてＩＣ５０を評価する。

実施例７　ヒトＩＬ－６に結合する抗体の調製

【０７５０】

本明細書に記載される抗体選択プロトコルを使用することによって、広範な抗体のパネルを産生することができる。この抗体は、ＩＬ－６に対する高親和性（１桁～２桁のｐＭＫｄ）を有し、多重細胞ベースのスクリーニングシステム（Ｔ１１６５およびＨｅｐＧ２）において、ＩＬ－６の強力な拮抗作用を示す。さらに、抗体の回収は、ＩＬ－６誘導過程に関して拮抗作用の別々の様式を示す。

【０７５１】

免疫化戦略

【０７５２】

ｈｕＩＬ－６（Ｒ＆Ｒ）でウサギを免疫化した。免疫化は、完全フロイントアジュバント（ＣＦＡ）（Ｓｉｇｍａ）中の１００μｇの第１の皮下（ｓｃ）注射に続いて、各回５０μｇの２週間の間を空けた、不完全フロイントアジュバント（ＩＦＡ）（Ｓｉｇｍａ）中の２回の追加免疫から構成された。５５日目に動物を採血し、ＥＬＩＳＡ（抗原認識）およびＴ１１６５細胞株を用いた非放射性増殖アッセイ（Ｐｒｏｍｅｇａ）により、血清力価を決定した。

【０７５３】
抗体選択力価の評価
【０７５４】
Ｉｍｍｕｌｏｎ４プレート（Ｔｈｅｒｍｏ）を、リン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ、Ｈｙｃｌｏｎ社）中の１μｇ／ｍＬのｈｕＩＬ－６（５０μＬ／ウェル）で、一晩４℃でコーティングすることにより、抗原認識を決定した。アッセイ当日に、ＰＢＳ／Ｔｗｅｅｎ２０（ＰＢＳＴ錠剤、Ｃａｌｂｉｏｃｈｅｍ）でプレートを３回洗浄した。ＰＢＳ中の０．５％の魚皮ゼラチン（ＦＳＧ、Ｓｉｇｍａ）の２００μＬ／ウェルを用いて、プレートを３７℃で３０分間ブロックした。ブロッキング溶液を除去し、プレートをブロットした。血清サンプル（採血後および採血前）は、初期希釈率１：１００で作製（すべての希釈液はＦＳＧ５０μＬ／ウェルで作製）し、続いて、プレートに渡って希釈率が１：１０になるようにした（カラム１２はバックグラウンド対照のために空にした）。プレートを３７℃で３０分間インキュベートした。プレートをＰＢＳ／Ｔｗｅｅｎ２０で３回洗浄した。１：５０００に希釈したヤギ抗ウサギＦｃ－ＨＲＰ（Ｐｉｅｒｃｅ）を全ウェルに添加し（５０μＬ／ウェル）、プレートを３７℃で３０分間インキュベートした。プレートを前述したように洗浄した。５０μＬ／ウェルのＴＭＢ－Ｓ表ｓｔｏｐ（Ｆｉｔｚｇｅｒａｌｄ Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ）をプレートに添加し、通常３～５分間発色させた。現像反応を５０μＬ／ウェルの０．５Ｍ ＨＣｌで停止させた。プレートは４５０ｎｍで読み取った。光学密度（ＯＤ）対希釈率をＧｒａｐｈ Ｐａｄ Ｐｒｉｚｍソフトウェアを用いてプロットし、力価を決定した。
【０７５５】
機能力価の評価
【０７５６】
サンプルの機能活性を、Ｔ１１６５増殖アッセイによって決定した。ヘペス、ピルビン酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、Ｌ－グルタミン酸、高グルコース、ペニシリン／ストレプトマイシン、１０％の加熱不活性化ＦＢＳ（全てＨｙｃｌｏｎｅより調達）、２－メルカプトエタノール（Ｓｉｇｍａ）、および１０ｎｇ／ｍＬのヒトＩＬ－６（Ｒ＆Ｄ）を添加した改変ＲＰＭＩ培地（Ｈｙｃｌｏｎｅ）中で、規定通りに、Ｔ１１６５細胞を維持した。アッセイ当日に、トリパンブルー（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社）によって細胞の生存率を決定し、細胞を２０，０００細胞／ウェルの一定密度で播種した。播種する前に、細胞を、（１３０００ｒｐｍ／５分で遠心分離機にかけて上清を廃棄することにより）ヒトＩＬ－６を含まない、上述の培地で２回洗浄した。最後の洗浄後、５０μＬ／ウェルに相当する体積で、洗浄に使用したのと同じ培地に、細胞を再懸濁した。細胞は室温で放置した。
【０７５７】
丸底の９６ウェルプレート（Ｃｏｓｔａｒ）に、血清サンプルを３０μＬ／ウェルで、１：１００から始めて、プレートに渡って（２～１０列まで）希釈率が１：１０になるように添加し、これを５回繰り返した（Ｂ～Ｆ行：ヒトＩＬ－６を含まない上述の培地で作製されて希釈）。１１列は、ＩＬ－６対照のために培地のみとした。３０μＬ／ウェルのヒトＩＬ－６を、最終ＥＣ５０（以前に決定した濃度）の４倍濃度で全ウェルに添加した（ヒトＩＬ－６は前述した培地中で希釈した）。ウェルを３７℃で１時間インキュベートして、抗体結合を発生させた。１時間後、丸底プレートに既定されたプレートマップフォーマットに従って、５０μＬ／ウェルの抗体－抗原（Ａｂ－Ａｇ）複合体を平底の９６ウェルプレート（Ｃｏｓｔａｒ）に移した。バックグラウンド対照のために、５０μＬ／ウェルの培地をＧ行の全ウェルに添加した（２～１１列）。とっておいた５０μＬ／ウェルの細胞懸濁液を全ウェルに添加した（２～１１列、Ｂ～Ｇ行）。試験ウェルの蒸発を防ぐため、およびエッジ効果を最小限に抑えるために、１および１２列ならびにＡおよびＨ行に２００μＬ／ウェルの培地を添加した。プレートを３７℃、４％CO_2で７２時間インキュベートした。７２時間後、２０μＬ／ウェルの細胞Ｔｉｔｅｒ９６（Ｐｒｏｍｅｇａ）試薬を、製造者のプロトコルに従って全ての試験ウェルに添加し、プレートを３７℃で

２時間インキュベートした。２時間後、プレートをオービタルシェーカー（ｏｒｂｉｔａｌ　ｓｈａｋｅｒ）で穏やかに混合して細胞を分散させ、試験ウェル内で均一化させた。プレートは４９０ｎｍの波長で読み取った。光学密度（ＯＤ）対希釈率をＧｒａｐｈ　Ｐａｄ　Ｐｒｉｚｍソフトウェアを用いてプロットし、機能力価を決定した。陽性アッセイ対照プレートを、ＭＡＢ２０６１（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ）を用いて、開始濃度の１μｇ／ｍＬ（最終濃度）に続いて、プレートに渡って希釈率が１：３で、前述のように実行した。

【０７５８】

組織採取

【０７５９】

許容できる力価が確立されてから、ウサギを殺処分した。脾臓、リンパ節、および全血を採取し、以下の通りに処理した。

【０７６０】

脾臓およびリンパ節を、組織を分離して、２０ｃｃシリンジのプランジャーを用いて７０μｍの滅菌ワイヤーメッシュ（Ｆｉｓｈｅｒ）を通過させることで、単一細胞懸濁液に処理した。ヒトＩＬ－６は含まないが低グルコースを含む、前述の改変ＲＰＭＩ培地で、細胞を収集した。遠心分離することで細胞を２回洗浄した。最後の洗浄後、トリパンブルーによって細胞密度を決定した。細胞を１５００ｒｐｍで１０分間遠心分離機にかけて、上清を廃棄した。ＦＢＳ（Ｈｙｃｌｏｎｅ）中の適量の１０％ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ、Ｓｉｇｍａ）に細胞を再懸濁して、１ｍＬ／バイアルで分注した。次いで、長期間貯蔵のために液体窒素（LN_2）タンクに収納する前に、バイアルを－７０℃で２４時間保存した。

【０７６１】

ＦＢＳを含まない、等量の上記の低グルコース培地に全血を混合することにより、末梢血単核球（ＰＢＭＣ）を単離した。４５ｍＬの円錐管（Ｃｏｒｎｉｎｇ）に入った、８ｍＬのＬｙｍｐｈｏｌｙｔｅウサギ（Ｃｅｄａｒｌａｎｅ）の上に、３５ｍＬの全血混合液を注意深く載せ、室温で３０分間２５００ｒｐｍで、休まず遠心分離した。遠心分離した後、ガラス製パスツールピペット（ＶＷＲ）を用いてＰＢＭＣ層を慎重に除去し、無菌５０ｍＬバイアルに注いだ。室温で１０分間、１５００ｒｐｍで遠心分離することにより上記の改変培地で細胞を２回洗浄し、トリパンブルー染色によって細胞密度を決定した。最後の洗浄後、適量の１０％ＤＭＳＯ／ＦＢＳ培地に細胞を再懸濁させ、上記のように凍結させた。

【０７６２】

Ｂ細胞の培養

【０７６３】

Ｂ細胞の培養を開始する当日に、ＰＢＭＣ、脾細胞、またはリンパ節のバイアルを使用するために解凍した。LN_2タンクからバイアルを取り出し、解凍するまで３７℃の水浴中に入れた。１５ｍＬの円錐形の遠心分離管（Ｃｏｒｎｉｎｇ社）に、バイアルの内容物を移し、１０ｍＬの上記の改変ＲＰＭＩを徐々に管に添加した。細胞を１．５Ｋｒｐｍで５分間遠心分離して、上清を廃棄した。細胞を１０ｍＬの新しい培地に再懸濁した。トリパンブルーによって、細胞密度および生存率を決定した。細胞を再度洗浄し、１Ｅ０７細胞／８０μＬ培地で再懸濁した。ビオチン化ヒトＩＬ－６（ＢヒトＩＬ－６）を、３ｕｇ／ｍＬの最終濃度で細胞懸濁液に添加し、４℃で３０分間インキュベートした。非結合ＢヒトＩＬ－６は、１０ｍＬのリン酸緩衝フッ化物（ＰＢＦ）：Ｃａ／ＭｇフリーＰＢＳ（Ｈｙｃｌｏｎｅ）、２ｍＭのエチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、０．５％ウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）（Ｓｉｇｍａ－ビオチンフリー）で２回洗浄して、除去した。２回目の洗浄後、１Ｅ０７細胞／８０μＬのＰＢＦで細胞を再懸濁した。２０μＬのＭＡＣＳ（登録商標）ストレプトアビジンビーズ（Ｍｉｌｔｅｎｉ）／１０Ｅ７細胞を、細胞懸濁液に添加した。細胞を４℃で１５分間インキュベートした。２ｍＬのＰＢＦ／１０Ｅ７細胞で、細胞を１度洗浄した。洗浄後、細胞を１Ｅ０８細胞／５００μＬのＰＢＦで再懸濁し

、別にとっておいた。ＭＡＣＳ（登録商標）ＭＳカラム（Ｍｉｌｔｅｎｉ）を、磁気スタンド（Ｍｉｌｔｅｎｉ）上で５００ｍＬのＰＢＦで事前にすすいだ。プレフィルタを通して細胞懸濁液をカラムにかけ、非結合画分を収集した。１．５ｍＬのＰＢＦ緩衝液で、カラムを洗浄した。磁気スタンドからカラムを除去し、きれいに滅菌した５ｍＬのポリプロピレンのファルコンチューブに移した。１ｍＬのＰＢＦ緩衝液をカラムの頂部に添加し、陽性の選択した細胞を収集した。陽性および陰性の細胞画分の収率および生存率は、トリパンブルー染色によって決定した。陽性選択により、平均１％の初期細胞濃度が得られた。

【０７６４】

培養物の播種レベルに関する情報を提供するために、試験的な細胞スクリーニングを確立した。３つの１０プレート群（合計３０プレート）を、５０、１００、および２００個の濃縮Ｂ細胞／ウェルで播種した。加えて、各ウェルは、最終体積２５０μＬ／ウェルの高グルコース改変ＲＰＭＩ培地中に、５０Ｋ個の細胞／ウェルの照射ＥＬ－４．Ｂ５細胞（５，０００ラド）および適切なレベルのＴ細胞上清（調製に依存して１～５％の範囲）を含んでいた。培養物を、３７℃、４％CO_2で５～７日間インキュベートした。

【０７６５】

選択的抗体分泌Ｂ細胞の同定

【０７６６】

５日目と７日目の間に、培養物を抗原認識および機能活性について検査した。

【０７６７】

抗原認識スクリーニング

【０７６８】

使用したＥＬＩＳＡフォーマットは、抗体源としてＢ細胞培養物（ＢＣＣ）ウェル（全３０プレート）からの５０μＬの上清を用いたことを除いて上記の通りである。馴化培地を、抗原でコーティングしたプレートに移した。陽性ウェルを同定した後、上清を除去して９６ウェルのマスタープレートに移した。次いで、元の培養プレートは、４０μＬ／ウェルを除く全ての上清を除去して、６０μＬ／ウェルのＦＢＳ中の１６％ＤＭＳＯに加えることにより、凍結した。凍結を遅らせるためにプレートをペーパータオルで包んでから－７０℃の温度下においた。

【０７６９】

機能活性スクリーニング

【０７７０】

次いで、前述したように、Ｔ１１６５増殖アッセイにおいてマスタープレートを機能活性についてスクリーニングしたが、Ｂ行はバックグラウンド対照のために媒体のみ、Ｃ行は陽性増殖対照のために媒体＋ＩＬ－６、Ｄ～Ｇ行および２～１１列はＢＣＣからのウェル（５０μＬ／ウェル、単一点）であった。培地の行を除く全ウェルに、４０μｌのＩＬ－６をアッセイのために決定したＥＣ５０濃度の２．５倍で添加した。１時間インキュベートした後、Ａｂ／Ａｇ複合体を、組織培養物（ＴＣ）で処理した９６ウェル平底プレートに移した。ヒトＩＬ－６を含まない（２０，０００細胞／ウェルのＴ１１６５）改変ＲＰＭＩ培地中の２０μＬの細胞懸濁液を、全ウェルに添加した（１ウェル当たりの最終体積は１００μＬ）。バックグラウンドを差し引いて、観察されたＯＤ値を阻害率に変換した。

【０７７１】

Ｂ細胞の回収

【０７７２】

対象となるウェルを含むプレートを、－７０℃から取り出して、各ウェルの細胞を５～２００μＬの培地／ウェルの洗浄で回収した。洗浄液を１．５ｍＬの滅菌した遠心分離管に入れ、２分間１５００ｒｐｍで遠心分離して細胞をペレット状にした。

【０７７３】

管を反転させて回転を繰り返し、上清を慎重に除去した。細胞を１００μＬ／管の培地

に再懸濁した。１００μＬのビオチン化ＩＬ－６でコーティングしたストレプトアビジンＭ２８０ダイナビーズ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）と、培地中に１：１００で希釈した、１６μＬのヤギ抗ウサギＨ＆Ｌ　ＩｇＧ－ＦＩＴＣを細胞懸濁液に添加した。

【０７７４】

２０μＬの細胞／ビーズ／ＦＩＴＣ懸濁液を除去して、３５～４０液滴／スライドの、シグマコート（Ｓｉｇｍａ）で事前に処理したスライドガラス（Ｃｏｒｎｉｎｇ）に、３５～４０液滴／スライドで、５μＬの液滴を調製した。パラフィン油の不浸透性バリア（ＪＴ　Ｂａｋｅｒ）を、液滴を浸漬するために添加し、このスライドを３７℃、４％CO_2で９０分間暗所でインキュベートした。

【０７７５】

抗体を産生する特異的Ｂ細胞は、抗体の分泌、ビーズに関連するビオチン化抗原の認識、およびそれに続く蛍光‐ＩｇＧ検出試薬を用いた検出により、それらの周囲を蛍光のリングによって同定することができる。対象となる細胞が同定されてから、蛍光リングの中心にある細胞を、マイクロマニピュレーター（Ｅｐｐｅｎｄｏｒｆ）を用いて回収した。抗体を合成して運搬する単一の細胞を、２５０μＬの微量遠心管に移してドライアイス中に置いた。対象となる細胞を全て回収した後で、これらを長期間貯蔵のために－７０℃の温度下に置いた。

実施例８　酵母細胞発現

【０７７６】

抗体遺伝子：キメラのヒト化ウサギモノクローナル抗体の合成に導いた遺伝子をクローン化し、構築した。

【０７７７】

発現ベクター：該ベクターは、以下の機能的な成分を含有する。１）細菌である大腸菌の細胞内のプラスミドベクターの複製を促進する、突然変異体ＣｏｌＥ１の複製起点、２）抗生物質Ｚｅｏｃｉｎ（商標）（フレオマイシン）への耐性を与え、大腸菌およびメタノール資化酵母の両方の形質転換に対して選択可能なマーカーとしての機能を果たす、細菌のＳｈ　ｂｌｅ遺伝子、３）グリセルアルデヒドデヒドロゲナーゼ遺伝子（ＧＡＰ遺伝子）プロモーターからなり、出芽酵母アルファ接合因子プレプロ分泌リーダー配列をコードする配列に融合し、続いて、アルコールオキシダーゼＩ遺伝子（ＡＯＸ１）からのピチアパストリス転写終結シグナルをコードする配列が続く、発現カセット。Ｚｅｏｃｉｎ（商標）（フレオマイシン）耐性マーカー遺伝子は、高レベルのＺｅｏｃｉｎ（商標）（フレオマイシン）に耐性を示す、形質転換体に対して選択することによって、株内にある発現ベクターの複数の統合された複製物を含有する株に対する濃縮する手段を提供する。

【０７７８】

ピチアパストリス株：ピチアパストリス株ｍｅｔ１、ｌｙｓ３、ｕｒａ３、およびａｄｅ１が、使用され得る。栄養要求性株のうちのいずれか２つの相補的セットは、２倍体株の構築および維持のために使用され得、これらの２つの株は、特に、２つの理由でこの方法に適している。第１に、それらは、それらの接合または融合の結果として、２倍体株よりも緩やかに増殖する。したがって、少数の半数体ａｄｅ１またはｕｒａ３細胞が、培養物に存在したままであるか、または減数分裂または他の機序によって生じる場合、２倍体株は、培養物中でそれらよりも多く増殖するはずである。

【０７７９】

第２は、それらの接合から生じる２倍体Ａｄｅ＋コロニーが、正常な白色またはクリーム色である一方、半数体ａｄｅ１変異体であるいずれの株の細胞も、明らかに異なるピンク色であるため、これらの株の有性状態を容易に監視することである。加えて、半数体ｕｒａ３変異体であるいかなる株も、薬物５－フルオロオロト酸（ＦＯＡ）に対して耐性を示し、ＦＯＡを伴う最小培地＋ウラシルのプレート上に培養物のサンプルをプレート培養することによって高感度に同定することができる。これらのプレート上で、ウラシル要求性ｕｒａ３変異体（恐らく、半数体）株のみが、増殖し、コロニーを形成することができる。したがって、ａｄｅ１およびｕｒａ３で標識した半数体の親株を用いて、結果として

生じる抗体産生する２倍体株（半数体対２倍体）の有性状態を容易に監視することができる。

【０７８０】

方法

【０７８１】

軽鎖および重鎖抗体遺伝子の転写用ｐＧＡＰＺアルファ発現ベクター群の作成。ヒト化軽鎖および重鎖フラグメントを、ＰＣＲによる過程を通してｐＧＡＰＺ発現ベクターにクローン化した。回収したヒト化構築物は、標準ＫＯＤポリメラーゼ（Ｎｏｖ年齢ｎ）キット条件下（（１）９４℃、２分、（２）９４℃、３０秒（３）５５℃、３０秒、（４）７２℃、ステップ２～４を通して、３５回、３０秒サイクル、（５）７２℃、２分）で、増幅に供し、以下のプライマを採用する：（１）軽鎖の順方向

ＡＧＣＧＣＴＴＡＴＴＣＣＧＣＴＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣ

（ＡｆｅＩ部位は、一重線）。ＨＳＡシグナル配列の末端は、二重線、続いて、成熟可変軽鎖の配列（下線なし）、逆方向ＣＧＴＡＣＧＴＴＴＧＡＴＴＴＣＣＡＣＣＴＴＧである。

【０７８２】

可変軽鎖逆方向プライマ。ＢｓｉＷＩ部位は、下線が引かれており、続いて、可変軽鎖の３’末端の逆相補配列である。制限酵素が、ＡｆｅＩおよびＢｓｉＷＩで消化すると、これにより、輸出のためのヒトκ軽鎖定常領域とインフレームのヒトＨＡＳリーダー配列を用いて、ｐＧＡＰＺベクターとのインフレームの挿入を可能にする。（２）同様の戦略が、重鎖に対して実行される。採用した順方向プライマは、

ＡＧＣＧＣＴＴＡＴＴＣＣＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣ

である。ＡｆｅＩ部位は、一重線である。ＨＳＡシグナル配列の末端は、二重線であり、続いて、成熟可変重鎖の配列（下線なし）である。逆方法重鎖プライマは、ＣＴＣＧＡＧＡＣＧＧＴＧＡＣＧＡＧＧＧＴである。ＸｈｏＩ部位は、下線が引かれており、続いて、可変重鎖の３’末端の逆相補配列である。これにより、匹敵する方向性クローニング（ｄｉｒｅｃｔｉｏｎａｌ　ｃｌｏｎｉｎｇ）戦略を用いて、ｐＧＡＰＺ内に以前挿入されたＩｇＧ－γ１　ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３領域とインフレームの重鎖のクローニングを可能にする。

【０７８３】

ピチアパストリスの半数体ａｄｅ１、ｕｒａ３、ｍｅｔ１、およびｌｙｓ３宿主株への発現ベクターの形質転換。半数体のピチアパストリス株の形質転換およびピチアパストリスの性周期の遺伝子操作に使用される全ての方法は、Ｈｉｇｇｉｎｓ，Ｄ．Ｒ．，ａｎｄ　Ｃｒｅｇｇ，Ｊ．Ｍ．，Ｅｄｓ．１９９８．Ｐｉｃｈｉａ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ．Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ．Ｈｕｍａｎａ　Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪに記載される通りである。

【０７８４】

形質転換する前に、それぞれの発現ベクターは、ピチアパストリスゲノムのＧＡＰプロモーター遺伝子座へのベクターの組込みを導くために、ＡｖｒＩＩでＧＡＰプロモーター配列内で線状化される。次いで、それぞれのベクターのサンプルを、個々に、エレクトロポレーションによってａｄｅ１、ｕｒａ３、ｍｅｔ１、およびｌｙｓ３株をエレクトロポレーション用の培養物に形質転換し、良好な形質転換体は、この抗生物質に対するそれらの耐性によってＹＰＤ　Ｚｅｏｃｉｎ（商標）（フレオマイシン）プレート上に選択する。結果として生じるコロニーを、選択し、ＹＰＤ　Ｚｅｏｃｉｎ（商標）（フレオマイシ

ン）プレート上に単一コロニーに対して画線培養し、次いで、適切な抗体遺伝子挿入のために各株から抽出したゲノムＤＮＡにつきＰＣＲアッセイ法によって該抗体遺伝子挿入の存在、および／または各株の抗体鎖を合成する能力についてはコロニーリフト法／免疫ブロット法によって試験を行う（Ｗｕｎｇ　ｅｔ　ａｌ．　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ　２１　８０８－８１２（１９９６）。３種の重鎖構成物の１つを発現する半数体ａｄｅ１、ｍｅｔ１、およびｌｙｓ３株を、２倍体作成用に軽鎖遺伝子を発現する半数体ｕｒａ３株と共に回収する。重鎖遺伝子を発現する半数体を適切な軽鎖半数体ｕｒａ３と接合させて２倍体分泌タンパク質を産生する。

【０７８５】

単一抗体鎖を合成する半数体株の接合、および四量体機能的抗体を合成する２倍体誘導体の選択。ピチアパストリスの半数体株を接合するために、交雑させる各ａｄｅ１（またはｍｅｔ１またはｌｙｓ３）重鎖産生菌株を、富ＹＰＤプレートに横断的に画線をし、該ｕｒａ３軽鎖産生株は、２枚目のＹＰＤプレートで横断的に画線をした（１プレート当たり約１０線）。３０℃で１日または２日インキュベートした後、重鎖株を含有する１つのプレートおよびｕｒａ３軽鎖株を含有する１つのプレートから細胞を、レプリカ平板ブロック上の滅菌ベルベット布に斜交平行模様で移して、各重鎖株が各軽鎖株と混合する細胞の斑を含有するようにする。次いで、該交差‐画線レプリカプレートした細胞を、接合プレートに移し、２５℃でインキュベートして株間の接合の開始を刺激する。２日後、接合プレート上の細胞を、再びレプリカプレートしたブロック上の滅菌ベルベットに移し、次いで、最小培地プレートに移す。これらのプレートを、３０℃で３日間インキュベートし、原栄養２倍体株のコロニーの選択的増殖を可能にさせる。生じたコロニーを採取し、第２の最小培地プレート上に画線して単一コロニーを単離し、各２倍体株を精製する。次いで、結果として生じる２倍体細胞株を、抗体産生に関して検査する。

【０７８６】

推定上の２倍体株は、それらが２倍体で抗体産生用の両方の発現ベクターを含有することを示すための試験を行う。２倍性について、株のサンプルを接合プレート上に広げて減数分裂を行い、胞子を形成するように刺激する。半数体の胞子生成物を収集し、表現型につき試験を行う。結果として生じる胞子生成物の多くの割合が、一種または二種の栄養要求性である場合、原株は２倍体であったに違いないと結論付けることができる。２倍体株は、各々からゲノムＤＮＡを抽出し、このＤＮＡを各遺伝子に特異的なＰＣＲ反応において使用することによって両方の抗体遺伝子の存在について検査する。

【０７８７】

単一抗体鎖を合成する半数体株の融合、および四量体機能的抗体を合成する２倍体誘導体の選択。上記の接合手順に代わるものとして、半数体ａｄｅ１およびｕｒａ３株を産生する単鎖抗体の個々の培養物を、スフェロプラスト化し、それらの結果として生じるスフェロプラストを、ポリエチレングリコール／$CaCl_2$を用いて融合させる。次いで、融合した半数体株を、１Ｍソルビトールおよび最小培地を含有する寒天に埋め込み、２倍体株にそれらの細胞壁を再生させ、目に見えるコロニーに増殖させる。結果として生じるコロニーを、寒天から採取して、最小培地プレート上に画線し、該プレートを、３０℃で２日間インキュベートして２倍体細胞株の単一細胞を生じさせる。次いで、結果として生じる推定上の２倍体細胞株は、上記したように２倍性および抗体産生について検査する。

【０７８８】

抗体の精製およびアッセイ。上記の方法を用いた、ｍｅｔ１軽鎖およびｌｙｓ３重鎖の接合により、全長抗体の産生用の２倍体株を生じる。２倍体のピチアパストリス発現株の振とうフラスコまたは発酵槽培養からの培養培地を回収し、ＳＤＳ‐Ｐ年齢、およびヒトＩｇＧの重鎖や軽鎖、または具体的には、ＩｇＧの重鎖に対して向けられる抗体を用いた免疫ブロット法により、抗体タンパク質の存在について検査する。

【０７８９】

酵母を分泌する抗体を精製するために、抗体産生培養物から浄化した培地は、タンパク質Ａカラムを通過させ、２０ｍＭリン酸ナトリウム、ｐＨ７．０、結合緩衝液で洗浄した

後、タンパク質Ａ結合タンパク質を０．１ＭグリシンＨＣｌ緩衝液、ｐＨ３．０を用いて溶出する。最も多くのタンパク質を含有する画分を、クマシーブルー染色したＳＤＳ‐Ｐ年齢によって検査し、抗体タンパク質については免疫ブロッティング法で検査する。抗体は、ＩＬ－６認識に対して、上記のＥＬＩＳＡを用いて特徴付けられる。

【０７９０】

抗体活性についてのアッセイ。組み換え酵母由来ヒト化抗体は、上記のＩＬ－６誘導Ｔ１１６５細胞増殖アッセイおよびＩＬ－６刺激ＨｅｐＧ２ハプトグロビンアッセイを通して機能的活性について評価する。

実施例９　抗ＩＬ－６抗体Ａｂ１の静脈内投与による急性期応答の中和

【０７９１】

ヒトＩＬ－６は、ラットにおいて、急性期応答を誘発することができ、ラットにおいて刺激される主要な急性期タンパク質の１つは、アルファ－２マクログロブリン（Ａ２Ｍ）である。研究は、抗体Ａｂ１の異なる投与量（０．０３、０．１、０．３、１、および３ｍｇ／ｋｇ）を静脈内投与してから１時間後に与えられた１００μｇのヒトＩＬ－６の単回皮下注射に対してＡ２Ｍ応答をなくすために必要とされる抗体Ａｂ１の投与量（ｎ＝１０匹のラット／用量レベル）、または対照としてポリクローナルヒトＩｇＧ１（ｎ＝１０匹のラット）を評価するために設計された。血漿を回収し、Ａ２Ｍを、市販のサンドイッチＥＬＩＳＡキット（ＩＣＬ　Ｉｎｃ．，Ｎｅｗｂｅｒｇまたは、カタログ番号－Ｅ－２５Ａ２Ｍ）を介して定量化した。エンド点は、２４時間の時点（Ａｂ１後）でのＡ２Ｍの血漿濃度の差異であった。結果を図４に示す。

【０７９２】

抗体Ａｂ１のＩＤ５０は０．１ｍｇ／ｋｇであり、０．３ｍｇ／ｋｇで、Ａ２Ｍ応答を完全抑制した。これにより、ヒトＩＬ－６の生体内の中和が、抗体Ａｂ１によって達成することができることを確証する。

実施例１０　ＲＸＦ３９３悪液質モデル研究１

【０７９３】

序

【０７９４】

ヒト腎細胞癌細胞株のＲＸＦ３９３は、無胸腺ヌードマウスに移植された場合、著しい体重減少を引き起こす。体重減少は、全ての動物の８０％で、移植から約１５日で始まり、移植から１８～２０日後で、それらの全体重のうちの少なくとも３０％体重減少する。ＲＸＦ３９３は、ヒトＩＬ－６を分泌し、これらの動物において、ヒトＩＬ－６の血漿濃度は、約１０ｎｇ／ｍＬで非常に高い。ヒトＩＬ－６は、マウス可溶性ＩＬ－６受容体に結合し、マウスにおいてＩＬ－６応答を活性化することができる。ヒトＩＬ－６は、マウスで、ＩＬ－６応答の活性化において、マウスＩＬ－６よりも約１０倍低い。この研究の目的は、ヒト腎細胞癌細胞株のＲＸＦ３９３を移植した、無胸腺ヌードマウスにおいて、生存率、体重、血清アミロイドＡタンパク質、血液学パラメータ、および腫瘍成長における、抗体Ａｂ１の効果を決定することである。

【０７９５】

方法

【０７９６】

８０匹の、６週齢の雄の無胸腺ヌードマウスは、右腹部の皮下にＲＸＦ３９３腫瘍フラグメント（３０～４０ｍｇ）を埋め込んだ。次いで、動物は、１０匹のマウスの８つの群に分割された。３つの群は、移植から１日目、８日目、１５日目、および２２日目に、週１回、３ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、または３０ｍｇ／ｋｇのいずれかで、抗体Ａｂ１を静脈内投与した（進行群）。別の３つの群は、移植から８日目、１５日目、および２２日目に、週１回、３ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、または３０ｍｇ／ｋｇのいずれかで、抗体Ａｂ１を静脈内投与した（退行群）。最後に、１つの対照群は、ポリクローナルヒトＩｇＧ　３０ｍｇ／ｋｇを投与し、第２の対照群は、移植から１日目、８日目、１５日目、および２２日目に、週１回、３ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、または３０ｍｇ／ｋｇの

いずれかで、リン酸緩衝食塩水を投与した。

【０７９７】

動物は、２８日目に、または腫瘍が４，０００ｍｍ^{3}に達するか、または動物が虚弱した場合（体重の＞３０％減少）安楽死させた。動物は、移植から１日目、６日目、次いで、９日目から２８日目まで、毎日体重を測った。平均体重パーセント（ＭＰＢＷ）は、研究中、体重減少を監視するための一次パラメータとして使用した。それは以下の通りに計算した。（体重－腫瘍重量）／基準体重×１００。腫瘍重量は、移植から１日目、６日目、９日目、１２日目、１５日目、１８日目、２２日目、２５日目、および２８日目に測定した。血液は、麻酔下で、５日目および１３日目において各群において、５匹のマウスから採血し、安楽死した際（ほとんどの場合、２８日目）、各群において、全て１０匹のマウスで採血した。血液は、血液学および血清アミロイドＡタンパク質（ＳＡＡ）濃度について分析した。追加群の１０匹の非腫瘍担持６週齢の無胸腺ヌードマウスは、基準値としての役割を果たす血液学およびＳＡＡ濃度の見積もりのために血液サンプルのために採血した。

【０７９８】

結果－生存

【０７９９】

２８日目の研究終結日前に、抗体Ａｂ１群のいずれにおいても、動物は安楽死させず、または死亡しなかった。２つの対照群において、１５匹の動物（ポリクローナルヒトＩｇＧ群において、７／９およびリン酸緩衝食塩水群において、８／１０）は、死亡が認められたか、または非常に虚弱していたため（体重＞３０％の減少）安楽死させた。両方の対照群において、平均生存時間は、２０日であった。

【０８００】

２つの対照群に対する生存曲線および抗体Ａｂ１の進行（研究の１日目から投与）群を、図５に示す。

【０８０１】

２つの対照群に対する生存曲線および抗体Ａｂ１の退行（研究の８日目から投与）群を、図６に示す。

【０８０２】

ポリクローナルヒトＩｇＧ（ｐ＝０．００３８）およびリン酸緩衝食塩水（ｐ＝０．０００３）対照群の生存曲線と６つの抗体Ａｂ１群の生存曲線との間で統計的に有意な差異を示した。２つの対照群の間で統計的に有意な差異を示さなかった（ｐ＝０．９７）。

【０８０３】

結果－腫瘍の大きさ

【０８０４】

生存マウスにおいて、腫瘍の大きさは、触診によって推定された。研究から初めの１５日間については、いずれの群におけるマウスにおいても死亡も認められず、または安楽死させなかったため、これらの日における群間の腫瘍の大きさは、サンプリングバイアスはなかった。１５日まで、抗体Ａｂ１進行群または退行群と対照群の間で腫瘍の大きさにおける差異は、観察されなかった。対照において、死亡率の発生した後（１５日目において）で、対照および処置群における生存マウス間の腫瘍の大きさの比較は、生存対照マウスの腫瘍の大きさは、偏りがあると推定されたため、着手されず、したがって、かかる比較の結果は、有意ではない。

【０８０５】

抗体Ａｂ１の投与は、腫瘍の大きさにおいて明らかな減少がなく、生存を推進したため、高血清ＩＬ－６は、腫瘍成長と無関係である機序を通して死亡率の一因となり得る。これらの観察は、抗体Ａｂ１が、腫瘍成長に直接影響を与えることなく、場合により、一般患者の健康を増進することによって、癌患者の生存率を推進することができることを支持している。

【０８０６】

結果－体重減少

【０８０７】

平均体重パーセント（ＭＰＢＷ）（±標準誤差）対時間が、図２７に示される。対照と比較して、Ａｂ１を投与したマウスは、体重減少から保護された。１８日目において、対照マウスにおけるＭＰＢＷは、７５％であり、２５％の平均体重パーセント減少に相当する。対照的に、同日において、Ａｂ－１処置群におけるＭＰＢＷは、最小限の変化（９７％～１０３％）であった。対照（ポリクローナルヒトＩｇＧまたはＰＢＳを受容）に対するＭＰＢＷ曲線と１０ｍｇ／ｋｇ用量群（ｐ＜０．０００１）または３ｍｇ／ｋｇおよび３０ｍｇ／ｋｇ用量群（ｐ＜０．０００５）との間で統計的に有意な差異を示した。２つの対照群の間で統計的に有意な差異を示さなかった。

【０８０８】

対照およびＡｂ１処置マウスの典型的な写真（図２８）は、研究の終了時で、Ａｂ１－処置マウスの正常な見かけと比較して、対照マウスの虚弱した状態を例示する（注　右腹部における外部から目に見える腫瘍部位）。

【０８０９】

これらの結果は、Ａｂ１が、ヒトにおいて、高ＩＬ－６によって生じる悪液質を予防するまたは治療するために有用であり得ることを示唆している。

【０８１０】

結果－血漿血清アミロイドＡ

【０８１１】

２つの対照群ならびに抗体Ａｂ１進行（研究の１日後から投与）および退行（研究の８日目から投与）群における平均（±標準誤差）血漿血清アミロイドＡ濃度対時間を、表５およびグラフを使って図３２に示す。

【表５】

表５：　平均血漿ＳＡＡ－抗体Ａｂ１、全ての群対対照群

	平均血漿 SAA±標準誤差、5 日目(μg/mL)	平均血漿 SAA±標準誤差、13 日目(μg/mL)	平均血漿 SAA±標準誤差最終採血(μg/mL)
1 日目から週1回、ポリクローナル IgG を静脈内投与	675 ± 240(n=5)	3198 ± 628(n=4)	13371 ± 2413(n=4)
1 日目から週1回、PBS を静脈内投与	355 ± 207(n=5)	4844 ± 1126(n=5)	15826 ± 802(n=3)
1 日目から週1回、Ab1 を 30mg/kg 静脈内投与	246 ± 100(n=5)	2979 ± 170(n=5)	841 ± 469(n=10)
1 日目から週1回、Ab1 を 10mg/kg 静脈内投与	3629 ± 624(n=5)	3096 ± 690(n=5)	996 ± 348(n=10)
1 日目から週1回、Ab1 を 3mg/kg 静脈内投与	106 ± 9(n=5)	1623 ± 595(n=4)	435 ± 70(n=9)
8 日目から週1回、Ab1 30mg/kgiv	375 ± 177(n=5)	1492 ± 418(n=4)	498 ± 83(n=9)
8 日目から週1回、Ab1 を 10mg/kg 静脈内投与	487 ± 170(n=5)	1403 ± 187(n=5)	396 ± 58(n=10)
8 日目から週1回、Ab1 を 3mg/kg 静脈内投与	1255 ± 516(n=5)	466 ± 157(n=5)	685 ± 350(n=5)

【０８１２】

ＳＡＡは、ヒトＩＬ－６の刺激を介して上方調節され、この応答は、埋め込まれた腫瘍に由来するヒトＩＬ－６の血中濃度と直接的に相関する。代理マーカーは、活性ヒトＩＬ－６についての間接的な読み出しを提供する。したがって、上記の２つの処置群において、腫瘍由来のヒトＩＬ－６の中和のため、ＳＡＡの著しい減少がある。これにより、抗体Ａｂ１が生体内の有効性を示すことをさらに支持している。

実施例１１　ＲＸＦ３９３悪液質モデル研究２

【０８１３】

序

【０８１４】

第２の研究は、抗体Ａｂ１による治療を後期（移植後１０および１３日目）で開始し、およびさらに長期処置段階（移植後４９日目まで）のＲＸＦ－３９３悪液質モデルにおいて実行した。抗体Ａｂ１による投与間隔は、７日から３日に短縮され、毎日の食物消費量も測定された。抗体Ａｂ１による投与を開始する時点での腫瘍の大きさを標準化することも試みられた。

【０８１５】

方法

【０８１６】

８０匹の、６週齢の雄の無胸腺ヌードマウスは、右腹部の皮下にＲＸＦ３９３腫瘍フラ

グメント（３０～４０ｍｇ）を埋め込んだ。腫瘍が、２７０～３２０ｍｇの大きさに達した２０匹のマウスを選択し、２つの群に分割した。１つの群は、３日に１回の１０ｍｇ／ｋｇの抗体Ａｂ１の静脈内投与を受け、他の群は、その時点から（移植後１０日目）３日に１回の１０ｍｇ／ｋｇのポリクローナルヒトＩｇＧを受けた。それらの腫瘍の大きさが４００～５２７ｍｇの大きさに達した際、別の２０匹のマウスを選択し、２つの群に分割した。１つの群は、３日に１回の１０ｍｇ／ｋｇの抗体Ａｂ１の静脈内投与を受け、他の群は、その時点から（移植後１３日目）３日に１回の１０ｍｇ／ｋｇのポリクローナルヒトＩｇＧを受けた。残りの４０匹のマウスは、研究においてこれ以上参加させず、４９日目に、または腫瘍が４，０００ｍｍ^{3}に達するか、または動物が非常に虚弱した場合（体重＞３０％の減少）安楽死させた。

【０８１７】

動物は、移植後１日目から４９日目の３～４日に１回、体重を測った。平均体重パーセント（ＭＰＢＷ）は、研究中、体重減少を監視するための一次パラメータとして使用した。それは以下の通りに計算した。（（体重－腫瘍重量）／基準体重）×１００。腫瘍重量は、移植後５日目から４９日目の３～４日に１回、測定した。２７０～３２０ｍｇの腫瘍群において、１０日目から、および４００～５２７ｍｇの腫瘍群において、１３日目から毎日の食物の消費量を測定した（各処置群ごとに２４時間で消費した重量（ｇ））。

【０８１８】

結果－生存

【０８１９】

３日に１回の１０ｍｇ／ｋｇの静脈内投与における抗体Ａｂ１（２７０～３２０ｍｇの腫瘍の大きさ）および３日に１回の１０ｍｇ／ｋｇの静脈内投与におけるポリクローナルヒトＩｇＧ（２７０～３２０ｍｇの腫瘍の大きさ）の生存曲線を図７に示す。

【０８２０】

３日に１回の１０ｍｇ／ｋｇの静脈内投与における抗体Ａｂ１（２７０～３２０ｍｇの腫瘍の大きさ）の平均生存は、４６日であり、および３日に１回の１０ｍｇ／ｋｇの静脈内投与におけるポリクローナルヒトＩｇＧ（２７０～３２０ｍｇの腫瘍の大きさ）の平均生存は、３２．５日であった（ｐ＝０．００７１）。

【０８２１】

３日に１回の１０ｍｇ／ｋｇの静脈内投与における抗体Ａｂ１（４００～５２７ｍｇの腫瘍の大きさ）および３日に１回の１０ｍｇ／ｋｇの静脈内投与におけるポリクローナルヒトＩｇＧ（４００～５２７ｍｇの腫瘍の大きさ）の生存曲線を図８に示す。３日に１回の１０ｍｇ／ｋｇの静脈内投与における抗体Ａｂ１（４００～５２７ｍｇの腫瘍の大きさ）の平均生存は、４６．５日であり、３日に１回の１０ｍｇ／ｋｇの静脈内投与におけるポリクローナルヒトＩｇＧ（４００～５２７ｍｇの腫瘍の大きさ）の平均生存は、２７日であった（ｐ＝０．０４８１）。

実施例１２　非ヒト霊長類における、抗体Ａｂ１の複数回投与の薬物動態評価

【０８２２】

抗体Ａｂ１は、１匹の雄および１匹の雌のカニクイザルに、リン酸緩衝食塩水中の単回ボーラス注入にて投与した。血漿サンプルを、一定の時間間隔で取り出し、抗体Ａｂ１のレベルを、抗原捕捉ＥＬＩＳＡアッセイの使用を通して定量化した。ビオチン化ＩＬ－６（５０μｌの３μｇ／ｍＬ）を、ストレプトアビジンでコーティングした９６ウェルマイクロタイタープレート上に捕捉した。プレートを洗浄し、０．５％の魚皮ゼラチンを用いて、ブロックした。適切に希釈した血漿サンプルを添加し、室温で１時間インキュベートした。上清を除去し、抗ｈＦｃ－ＨＲＰ共役した第２の抗体を適用し、室温で放置した。

【０８２３】

次いで、プレートを吸引し、抗体の量を可視化するためにＴＭＢを添加した。次いで、特異的レベルを、標準曲線の使用を通して決定した。抗体Ａｂ１の第２の投与量を、同一の２匹のカニクイザルに、３５日目に投与し、同様のサンプリング計画を用いて実験を反復した。次いで、結果として生じる濃度を、図９に示されるように、時間に対してプロッ

トする。
【０８２４】
このヒト化全長脱グリコシル化された抗体発現および精製されたピチアパストリスは、哺乳類発現タンパク質と類似の特徴を示す。加えて、この生成物の複数回投与は、この生成物プラットフォームが、免疫原性の増強を示す生成物を生成しないことを暗示する再生可能な半減期を示す。
実施例１３　抗体タンパク質のオクテット機序の特徴付け
【０８２５】
ＩＬ－６のシグナル伝達は、ＩＬ－６と、２つの受容体であるＩＬ－６Ｒ１（ＣＤ１２６）およびｇｐ１３０（ＩＬ－６シグナル伝達物質）との相互作用に依存する。抗体作用機序を決定するために、機序研究が、Ｏｃｔｅｔ　ＱＫ装置（ＦｏｒｔｅＢｉｏ；Ｍｅｎｌｏ　Ｐａｒｋ，ＣＡ）を用いて、バイオレイヤー（ｂｉｏ－ｌａｙｅｒ）干渉分光法を用いて実行された。研究は、２つの異なる構成において実行された。第１の方向では、ビオチン化ＩＬ－６（製造業者のプロトコルに従って、Ｐｉｅｒｃｅ　ＥＺ－ｌｉｎｋ　ｓｕｌｆｏ－ＮＨＳ－ＬＣ－ＬＣ－ビオチンの製品番号２１３３８を用いてビオチン化された、Ｒ＆Ｄシステム部品番号２０６－ＩＬ－００１ＭＧ／ＣＦ）を、最初に、ストレプトアビジンでコーティングされたバイオセンサー（ＦｏｒｔｅＢｉｏ部品番号１８－５００６）に結合した。結合は、シグナルの増加として監視される。
【０８２６】
次いで、センサーに結合されたＩＬ－６は、対象の抗体、あるいは希釈された溶液のみとともにインキュベートされた。次いで、センサーは、可溶性ＩＬ－６Ｒ１（Ｒ＆Ｄ　システム製品番号２２７－ＳＲ－０２５／ＣＦ）分子とともにインキュベートされた。ＩＬ－６Ｒ１分子が結合できない場合、抗体は、ＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ１相互作用をブロックしたと見なされた。これらの複合体は、安定性の目的のためにＩＬ－６Ｒ１の存在下で、ｇｐ１３０（Ｒ＆Ｄシステム２２８－ＧＰ－０１０／ＣＦ）でインキュベートされた。ｇｐ１３０が結合しなかった場合、抗体が、ＩＬ－６とｇｐ１３０の相互作用をブロックしたと結論付けられた。
【０８２７】
第２の方向では、抗体は、抗ヒトＩｇＧ１Ｆｃに特異的な試薬（ＦｏｒｔｅＢｉｏ部品番号１８－５００１）でコーティングされたバイオセンサーに結合された。ＩＬ－６は、固定化抗体に結合され、センサーは、ＩＬ－６Ｒ１とともにインキュベートされた。ＩＬ－６Ｒ１がＩＬ－６と相互作用しなかった場合、ＩＬ－６結合抗体が、ＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ１の相互作用をブロックしたと結論付けられた。抗体／ＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ１が観察された状況では、複合体は、ＩＬ－６Ｒ１の存在下で、ｇｐ１３０とともにインキュベートされた。ｇｐ１３０が相互作用しなかった場合、抗体が、ＩＬ－６／ｇｐ１３０の相互作用をブロックしたと結論付けられた。全ての研究は、２００μＬ最終容量、３０℃および１０００ｒｐｍで実行された。これらの研究について、全てのタンパク質は、ＦｏｒｔｅＢｉｏのサンプル希釈緩衝液（部位番号１８－５０２８）を用いて希釈された。
【０８２８】
結果を、図１０（Ａ～Ｅ）および図１１に示す。
実施例１４　ペプチドマッピング
【０８２９】
ヒトＩＬ－６における、Ａｂ１によって認識されるエピトープを決定するために、抗体を、ウエスタンブロットベースのアッセイに用いた。この実施例において利用されたヒトＩＬ－６型は、１８３アミノ酸長の配列を有した（以下に示す）。この配列を包含する１５アミノ酸ペプチドを重複する５７員のライブラリは、商業的に合成され、ＰｅｐＳｐｏｔｓニトロセルロース膜（ＪＰＴ　Ｐｅｐｔｉｄｅ　ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、Ｂｅｒｌｉｎ、Ｇｅｒｍａｎｙ）に共有結合された。重複１５アミノ酸ペプチドの配列を図１２に示し、これは配列番号５９０～６４６に対応する。製造業者の推奨に従ってブロットを調製し、プローブした。

【０８３０】
簡潔に言えば、ブロットは、メタノール中で前湿潤させ、ＰＢＳ中ですすぎ、ＰＢＳ／０．０５％のＴｗｅｅｎ（ブロッキング溶液）中の１０％の脱脂ミルク中で２時間以上の間、ブロックした。Ａｂ１抗体は、１ｍｇ／ｍＬの最終希釈で使用し、ＨＲＰ共役したマウス抗ヒト－カッパ第の抗体（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ　ＢｉｏＴｅｃｈ＃９２２０－０５）を１：５０００の希釈で使用した。抗体の希釈／インキュベーションは、ブロッキング溶液中で実行された。ブロットは、Ａｍｅｒｓｈａｍ　ＥＣＬ　ａｄｖａｎｃｅ試薬（ＧＥ＃ＲＰＮ２１３５）を用いて現像し、化学発光シグナルは、ＣＣＤカメラ（アルファＩｎｎｏｔｅｃ）を用いて文書化した。ブロットの結果を図１３および図１４に示す。
【０８３１】
ペプチドライブラリを生成するために利用されたヒトＩＬ－６型の配列を以下に示す。
【０８３２】
ＶＰＰＧＥＤＳＫＤＶＡＡＰＨＲＱＰＬＴＳＳＥＲＩＤＫＱＩＲＹＩＬＤＧＩＳＡＬＲＫＥＴＣＮＫＳＮＭＣＥＳＳＫＥＡＬＡＥＮＮＬＮＬＰＫＭＡＥＫＤＧＣＦＱＳＧＦＮＥＥＴＣＬＶＫＩＩＴＧＬＬＥＦＥＶＹＬＥＹＬＱＮＲＦＥＳＳＥＥＱＡＲＡＶＱＭＳＴＫＶＬＩＱＦＬＱＫＫＡＫＮＬＤＡＩＴＴＰＤＰＴＴＮＡＳＬＬＴＫＬＱＡＱＮＱＷＬＱＤＭＴＴＨＬＩＬＲＳＦＫＥＦＬＱＳＳＬＲＡＬＲＱＭ（配列番号１）
実施例１５　Ａｂ１はＩＬ－６に対して高親和性を有する
【０８３３】
表面プラズモン共鳴を、２５℃で、ラット、マウス、イヌ、ヒト、およびカニクイザルからのＩＬ－６へのＡｂ１についての会合速度（K_a）、解離速度（K_d）、および解離定数（K_D）を測定するために使用した（図１５Ａ）。ヒトＩＬ－６の解離定数は、４ｐＭであり、非常に高い親和性を示した。予想通りに、親和性は、通常、ヒトとの系統的距離とともに減少した。カニクイザル、ラット、およびマウスのＩＬ－６に対するＡｂ１の解離定数は、それぞれ、３１ｐＭ、１．４ｎＭ、および０．４ｎＭであった。イヌＩＬ－６に対するＡｂ１の親和性は、実験の定量化の限度を下回った。
【０８３４】
マウス、ラット、およびカニクイザルのＩＬ－６に対するＡｂ１の高親和性は、Ａｂ１が、これらの種のＩＬ－６を阻害するために使用され得ることを示唆している。この仮説は、細胞増殖アッセイを用いて、試験した。簡潔に言えば、各種のＩＬ－６を、Ｔ１１６５細胞の増殖を刺激するために使用し、Ａｂ１が、増殖の５０％（ＩＣ５０）を阻害することができる濃度を測定した。阻害は、測定した解離定数と一致した（図１５Ｂ）。これらの結果は、Ａｂ１が、これらの種の天然ＩＬ－６を阻害することができることを示し、Ａｂ１によるＩＬ－６阻害の体外のまたは生体内のモデリングにおけるこれらの生物の使用を示唆している。
実施例１６　健常なヒト志願者における抗体Ａｂ１の複数回投与の薬物動態評価
【０８３５】
抗体Ａｂ１は、健常なヒト志願者に、ヒスチジンおよびソルビトール中の単回ボーラス注入にて投与された。１ｍｇ、３ｍｇ、１０ｍｇ、３０ｍｇ、または１００ｍｇの用量を、５人～６人の個人を含む投与群の、各個人に投与した。血漿サンプルを、最長１２週間、一定の時間間隔で取り出した。ヒト血漿は、ＥＤＴＡを含有する真空回収管に静脈穿刺を介して回収した。血漿は、以下の通りに、分離し、Ａｂ１に対して特異的なモノクローナル抗体を用いて、Ａｂ１の血中濃度を評価するために使用した。９６ウェルマイクロタイタープレートは、４℃で終夜１Ｘ　ＰＢＳ中でＡｂ１に対して特異的なモノクローナル抗体を用いて、終夜コーティングした。残りのステップは、室温で行われた。ウェルを、吸引し、続いて、１Ｘ　ＰＢＳ中の０．５％の魚皮ゼラチン（ＦＳＧ）（Ｓｉｇｍａ）を用いて、６０分間ブロックした。次いで、ヒト血漿サンプルを添加し、６０分間インキュベートし、吸引し、５０μＬの１μｇ／ｍＬのビオチン化ＩＬ－６を各ウェルに添加し、６０分間インキュベートした。ウェルを、吸引し、０．５％のＦＳＧ／ＰＢＳ中に１：５，０００で希釈した、５０μＬのストレプトアビジン－ＨＲＰ（Ｐｈａｒｍｉｎｇｅｎ）

を添加し、４５分間インキュベートした。検出のためにＴＭＢを採用する標準方法を用いて、展開を行った。比較形式において調製された、標準曲線と比較して、レベルを決定した。

【０８３６】

各用量群についてのＡｂ１の平均血漿濃度対時間を、図１６に示す。平均ＡＵＣおよびＣ$_{max}$は、用量とともに直線的に増加した（それぞれ、図１７および図１８）。３０ｍｇおよびそれ以上の用量については、各用量群における、Ａｂ１の平均半減期は、約２５から３０日であった（図１９）。

実施例１７　進行癌に罹患している患者におけるＡｂ１の薬物動態

【０８３７】

抗体Ａｂ１は、進行癌に罹患している５人の個人に、リン酸緩衝食塩水中の単回ボーラス注入にて投与された。各個人は、８０ｍｇ（ｎ＝２）または１６０ｍｇ（ｎ＝３）の用量のＡｂ１を受けた。血漿サンプルを、週１回、採血し、実施例１６にあるように、抗体Ａｂ１のレベルを定量化した。

【０８３８】

時間の関数として、これらの個人におけるＡｂ１の平均血漿濃度を図２０に示す。Ａｂ１の平均半減期は、約３１日であった。

実施例１８　Ａｂ１の前例のない半減期

【０８３９】

概して、Ａｂ１の平均半減期は、ヒト（１０ｍｇおよびそれ以上の用量に対して）において、約３１日、およびカニクイザルにおいて、約１５～２１日であった。ヒトおよびカニクイザルにおいて、Ａｂ１の半減期は、他の抗ＩＬ－６抗体の半減期と比較した場合、前例のないものであった（図２１）。上記のように、Ａｂ１は、ウサギ抗体のヒト化に由来し、脱グリコシル化された形態で、ピチアパストリスから産生される。これらの特徴は、ヒトにおいて、非常に低い免疫原性を有する抗体をもたらす。さらに、グリコシル化の欠如は、Ａｂ１がＦｃ受容体または補体と相互作用するのを防ぐ。理論によって限定されることを意図せずに、Ａｂ１の前例のない半減期は、ヒト化および／またはグリコシル化の欠如に少なくとも部分的に起因すると考えられる。抗原結合表面の特定の配列および／または構造はまた、Ａｂ１の半減期の一因となり得る。

実施例１９　進行癌に罹患している患者におけるヘモグロビン濃度、血漿液濃度、および好中球数へのＡｂ１の効果

【０８４０】

抗体Ａｂ１は、進行癌（ＮＳＣＬＣ、結腸直腸癌、胆管癌、または中皮腫）に罹患している８人の個人に、リン酸緩衝食塩水中の単回ボーラス注入にて投与された。各個人は、Ａｂ１の８０ｍｇ、１６０ｍｇ、または３２０ｍｇの投与を受けた。血液サンプルを、注入直前および６週間の一定の時間間隔で取り出し、ヘモグロビン濃度、血漿液濃度、および好中球数を決定した。平均ヘモグロビン濃度はわずかに増加し、総コレステロールおよびトリグリセリド（図２３）も同様であったが、（図２２）、平均好中球数は、わずかに減少した（図２４）。

【０８４１】

これらの結果は、慢性疾患個人へのＡｂ１の投与の有益な効果のいくつかをさらに示す。ＩＬ－６は、慢性疾患に伴う貧血（癌に関連した貧血を含む）の原因である主なサイトカインなので、Ａｂ１によるＩＬ－６の中和は、これらの個人においてヘモグロビン濃度を増加させる。同様に、ＩＬ－６は、主として、炎症において、好中球数を増加させるのに重要であるため、観察された好中球数のわずかな減少は、Ａｂ１が、ＩＬ－６を阻害することをさらに確認する。最後に、ＩＬ－６は、これらの患者において、拒食症、および悪液質を引き起こし、Ａｂ１によるＩＬ－６の中和は、食欲の回復、悪液質の好転をもたらす。血漿液濃度の増加は、患者の改善された栄養状態を反映する。総合すれば、これらの結果は、Ａｂ１が、これらの患者において、ＩＬ－６のこれらの悪影響を効果的に逆転することをさらに示す。

実施例２０　Ａｂ１は健常な志願者および進行癌に罹患している患者において血清ＣＲＰを抑制する

【０８４２】

序

【０８４３】

血清ＣＲＰ濃度は、ある種の癌を有する患者における強力な予後指標として特定されている。例えば、Ｈａｓｈｉｍｏｔｏらは、生存および疾病の再発に影響を及ぼす要因を特定するために、肝細胞癌に罹患している患者において、術前の血清ＣＲＰ濃度の単変量および多変量解析を実行した（Ｈａｓｈｉｍｏｔｏ，Ｋ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ，１０３（９）：１８５６－１８６４（２００５））。患者は、血清ＣＲＰレベル＞１．０ｍｇ／ｄＬを有する者（「ＣＲＰ陽性群」）および血清ＣＲＰレベル＜１．０ｍｇ／ｄＬを有する者（「ＣＲＰ陰性群」）の２つの群に分類された。著者は、「術前の血清ＣＲＰレベルと腫瘍の大きさとの間で有意な相関関係」を特定した。同文献。さらに、著者は、「ＣＲＰ陽性群の全生存率および無再発生存率は、ＣＲＰ陰性群の生存率と比較して著しく低かった」ことを見出した。同文献。著者は、患者の術前のＣＲＰレベルは、肝細胞癌に罹患している患者における、予後不良および早期再発の独立した、有意な予測指標であると結論付けている。

【０８４４】

同様の相関関係が、他の研究者によって特定されている。例えば、Ｋａｒａｋｉｅｗｉｃｚらは、血清ＣＲＰが、腎細胞癌特定の死亡率の、独立した、有益な指標であることを決定した（Ｋａｒａｋｉｅｗｉｃｚ，Ｐ．Ｉ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ，１１０（６）：１２４１－１２４７（２００７））。したがって、当技術分野において、癌患者、および特に進行癌を有するものの血清Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）濃度を減少させる方法および／または治療の必要性が未だ存在する。

【０８４５】

方法

【０８４６】

健常な志願者が、１００ｍｇ（５人の患者）、３０ｍｇ（５人の患者）、１０ｍｇ（６人の患者）、３ｍｇ（６人の患者）、または１ｍｇ（６人の患者）のいずれかのＡｂ１モノクローナル抗体の単回１時間の静脈内（ＩＶ）注入を受け、一方、別の１４人の健常な志願者は、プラセボの静脈内投与を受けた。比較上、進行型の結腸直腸癌に罹患している２人の患者が、８０ｍｇのＡｂ１モノクローナル抗体の単回１時間の静脈内（ＩＶ）注入を受けた。Ａｂ１モノクローナル抗体のさらなる用量は、この試験集団には投与されなかった。

【０８４７】

その投与量の投与前、およびそれ以降、投与後少なくとも少なくとも５週間、週ごとに患者を評価した。各評価時点で、血清ＣＲＰ濃度について患者をスクリーニングをした。

【０８４８】

結果

【０８４９】

健常な志願者

【０８５０】

前述のように、血清ＣＲＰレベルは、炎症のマーカーであり、したがって、基準ＣＲＰレベルは、典型的には、健常者において低い。低基準ＣＲＰレベルは、ＣＲＰレベルのさらなる減少を検出することを困難にし得る。それにもかかわらず、血清ＣＲＰ濃度の実質的減少が、対照と比較して、全ての濃度のＡｂ１モノクローナル抗体を受けた健常な志願者において検出可能であった（図２５）。血清ＣＲＰレベルの減少は、急速であり、抗体投与から１週間以内で生じ、少なくとも最終の測定を得るまで持続した（抗体投与から８または１２週間）。

【０８５１】

癌患者

【０８５２】

高血清ＣＲＰレベルを有する５人の進行癌患者（結腸直腸癌、胆管癌、またはＮＳＣＬＣ）に、８０ｍｇまたは１６０ｍｇのＡｂ１を投与した。血清ＣＲＰレベルは、これらの患者において、大幅に減少した（図２６Ａ）。血清ＣＲＰレベルの減少は、急速であり、Ａｂ１投与から１週間以内で９０％の減少を生じ、長期にわたって、少なくとも最終の測定を得るまで持続した（最長１２週間）。２人の代表的な個人のＣＲＰレベルを図２６Ｂに示す。これらの個人において、ＣＲＰレベルは、１週間以内で、正常な参照範囲（５～６ｍｇ／Ｌ未満）を下回るように低下した。したがって、進行癌患者へのＡｂ１の投与は、血清ＣＲＰレベルの急速かつ持続した抑制を生じ得る。

実施例２１　Ａｂ１は進行癌を有する患者の筋力を改善し、体重を改善し、疲労を減少させた

【０８５３】

序

【０８５４】

体重減少および疲労（ならびに付随する筋力低下）は、進行した形態の癌を有する患者の非常に一般的な症状であり、癌が進行を続けるに従い、これらの症状は悪化する。疲労、体重減少、および筋力低下は、例えば、生活様式および人間関係を乱すこと、および患者の癌治療を継続する意欲または能力に影響を及ぼすことにより、進行した形態の癌を有する患者の回復に著しい悪影響を及ぼし得る。疲労、体重減少、および筋力低下に対処する知られている方法には、定期的な日常的健康維持および運動、患者のエネルギーを維持する方法、ならびに貧血によって誘発される疲労および筋力低下に対処する治療が含まれる。しかしながら、癌患者の疲労、体重減少、および筋力低下を改善する方法および／または治療の必要性が未だ存在する。

【０８５５】

方法

【０８５６】

進行した形態の癌を有する４人の患者（結腸直腸癌（２）、ＮＳＣＬＣ（１）、胆管癌（１））が、８０ｍｇまたは１６０ｍｇのいずれかのＡｂ１モノクローナル抗体の、１時間の単回静脈内（ＩＶ）注入を受けた。Ａｂ１モノクローナル抗体のさらなる用量は、この試験集団には投与されなかった。

【０８５７】

その投与量の投与前、およびそれ以降、投与後少なくとも６週間、患者を評価した。各診断時に、患者は、以下：ａ．）体重の何らかの変化、ｂ．）疲労を評価するための医学的に認識されている試験である、Ｆａｃｉｔ－Ｆ疲労サブスケール質問表を使用して測定される、疲労（例えば、Ｃｅｌｌａ，Ｄ．，Ｌａｉ，Ｊ．Ｓ．，Ｃｈａｎｇ，Ｃ．Ｈ．，Ｐｅｔｅｒｍａｎ，Ａ．，＆　Ｓｌａｖｉｎ，Ｍ．（２００２）．Ｆａｔｉｇｕｅ ｉｎ ｃａｎｃｅｒ ｐａｔｉｅｎｔｓ ｃｏｍｐａｒｅｄ ｗｉｔｈ ｆａｔｉｇｕｅ ｉｎ ｔｈｅ ｇｅｎｅｒａｌ ｐｏｐｕｌａｔｉｏｎ．Ｃａｎｃｅｒ，９４（２），５２８－５３８、Ｃｅｌｌａ，Ｄ．，Ｅｔｏｎ，Ｄ．Ｔ．，Ｌａｉ，Ｆ Ｊ－Ｓ．，Ｐｅｔｅｒｍａｎ，Ａ．Ｈ ＆ Ｍｅｒｋｅｌ，Ｄ．Ｅ．（２００２）．Ｃｏｍｂｉｎｉｎｇ ａｎｃｈｏｒ ａｎｄ ｄｉｓｔｒｉｂｕｔｉｏｎ ｂａｓｅｄ ｍｅｔｈｏｄｓ ｔｏ ｄｅｒｉｖｅ ｍｉｎｉｍａｌ ｃｌｉｎｉｃａｌｌｙ ｉｍｐｏｒｔａｎｔ ｄｉｆｆｅｒｅｎｃｅｓ ｏｎ ｔｈｅ Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ ａｎｅｍｉａ ａｎｄ ｆａｔｉｇｕｅ ｓｃａｌｅｓ．Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐａｉｎ ＆ Ｓｙｍｐｔｏｍ Ｍａｎａｇｅｍｅｎｔ，２４（６）５４７－５６１を参照）、ならびに握力（典型的にはハンドグリップ動力計を採用する、筋力を評価するための医学的に認識される試験）。

【０８５８】

結果

【０８５９】
体重変化
【０８６０】
Ａｂ１モノクローナル抗体の両方の投与濃度（８０ｍｇおよび１６０ｍｇ）の平均データは、６週間にわたって患者１人につき体重約２キログラムの増加を示した（図２９）。
【０８６１】
疲労
【０８６２】
Ａｂ１モノクローナル抗体の両方の投与濃度（８０ｍｇおよび１６０ｍｇ）の平均データは、６週間にわたって患者集団の間で、平均Ｆａｃｉｔ－Ｆ　ＦＳサブスケールスコアにおいて少なくとも約１０点の増加を示した（図３０）。
【０８６３】
握力
【０８６４】
Ａｂ１モノクローナル抗体の両方の投与濃度（８０ｍｇおよび１６０ｍｇ）の平均データは、６週間にわたって患者集団の間で、少なくとも約１０パーセントの平均握力の増加を示した（図３１）。
実施例２２　血栓症の予防のためのＡｂ１
【０８６５】
従前の研究で、抗ＩＬ－６抗体の投与が血小板数の減少を引き起こし得ることが示された。Ｅｍｉｌｉｅ，Ｄ．ｅｔ　ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ，８４（８）：２４７２－９（１９９４）、Ｂｌａｙ　ｅｔ　ａｌ．，Ｉｎｔ　Ｊ　Ｃａｎｃｅｒ，７２（３）：４２４－３０（１９９７）。これらの結果は、血小板数のさらなる減少が出血等の合併症を引き起こし得うる、見た目は潜在的な危険性の指標と見なされている。しかしながら、出願者は、ＩＬ－６を阻害することは、正常な凝固プロファイルを回復させ、出願者が予測するには、それが血栓症を阻止するであろうことを理解している。ＩＬ－６の阻止に由来する減少した血小板数は、潜在的な危険性の兆候ではなく、むしろ正常な凝固の有益な回復を反映する。
【０８６６】
正常な凝固が回復される機序は、ＩＬ－６と急性期応答との間の相互作用に由来すると考えられる。上昇ＩＬ－６レベルに応答して、例として癌患者において、肝臓は急性期タンパク質を産生する。これらの急性期タンパク質は、第ＩＩ因子、第Ｖ因子、第ＶＩＩＩ因子、第ＩＸ因子、第ＸＩ因子、第ＸＩＩ因子、Ｆ／フィブリン分解生成物、トロンビン抗トロンビンＩＩＩ複合体、フィブリノーゲン、プラスミノーゲン、プロトロンビン、およびフォンヴィレブランド因子等の凝固因子を含む。凝固因子のこの増加は、直接に測定され得るか、または凝固能の機能的測定から推察される。Ａｂ１等のＩＬ－６の拮抗剤は、急性期タンパク質、例えば、血清アミロイドＡを抑制する（図３２および実施例１０を参照）。出願者は、急性期タンパク質のこの抑制は、正常な凝固プロファイルを回復させ、それによって血栓症を阻止すると予測する。正常な凝固の回復は、血小板数のわずかな低下を引き起こし得るが、患者は、それでも正常な凝固能を保持し、したがって、出血の危険性増加を有さない。そのような治療は、有用性が大量出血等の有害な副作用の危険性に制限される、現在使用できる抗凝固治療にまさる、大幅な改善を意味する。
【０８６７】
出願者は、ＩＬ－６を阻害する同一の有益な効果が、阻害の方法にかかわらず得られると企図する。ＩＬ－６を阻害する適切な方法は、別個の、あるいは組み合わせでの抗ＩＬ－６抗体、アンチセンス治療、可溶性ＩＬ－６受容体等の投与を含む。
実施例２３　Ａｂ１は進行癌を有する患者における血漿アルブミン濃度を増加する
【０８６８】
序
【０８６９】

血清アルブミン濃度は、癌患者の生存および／または回復の成功を予測する指標であると認識されている。低アルブミン血症は、癌の多数の形態における患者の不良なパフォーマンスと強く相関する。例えば、１つの研究では、転移性膵臓腺癌のための全身化学療法を受け、３．５ｇ／ｄＬ未満の血清アルブミンレベルを有する患者で、全身化学療法にうまく応答した者は一人もいなかった（Ｆｕｊｉｓｈｉｒｏ，Ｍ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｈｅｐａｔｏｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ，４７（３６）：１７４４－４６（２０００））。著者は、「低アルブミン血症…を有する患者は…全身化学療法に対して不適当な候補者であり得、他の実験アプローチまたは対症療法で治療され得る」と結論付けている。同文献。

【０８７０】

同様に、ＳｅｎｉｏｒおよびＭａｒｏｎｉは、「低アルブミン血症が、末期腎疾患における死亡率の最も強力な予測指標であるという最近の認識は、適切なタンパク質摂取量を保証することがこの患者集団において極めて重要であることを強調している」と記載している（Ｊ．Ｒ．ＳｅｎｉｏｒおよびＢ．Ｊ．Ｍａｒｏｎｉ，Ａｍ．Ｓｏｃ．Ｎｕｔｒ．Ｓｃｉ．，１２９：３１３Ｓ－３１４Ｓ（１９９９））。

【０８７１】

少なくとも１つの研究では、正常な血清アルブミンレベル（＞３．５ｇ／ｄＬ）が達成されるまで、２０ｇの１日１回の静脈内アルブミン注入によって転移性癌を有する２７人の患者の低アルブミン血症を矯正する試みは、ほとんど成功しなかった。著者は、「進行癌患者へのアルブミン注入は、臨床診療において限定された価値しか有さない。ＰＳ４および低アルブミン血症を有する患者は、より不良な予後を有する」と記述している（Ｄｅｍｉｒｋａｚｉｋ，Ａ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ａｍ．Ｓｏｃ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．，２１：Ａｂｓｔｒ２８９２（２００２））。

【０８７２】

したがって、当技術分野において、癌患者の血清アルブミン濃度を改善し、癌患者、特に進行癌を有する者の低アルブミン血症状態に対処する、方法および／または治療の必要性が未だ存在する。

【０８７３】

方法

【０８７４】

進行した形態の癌を有する４人の患者（結腸直腸癌（２）、ＮＳＣＬＣ（１）、胆管癌（１））が、８０ｍｇまたは１６０ｍｇのいずれかのＡｂ１モノクローナル抗体の、１時間の単回静脈内（ＩＶ）注入を受けた。Ａｂ１モノクローナル抗体のさらなる用量は、この試験集団には投与されなかった。

【０８７５】

その投与量の投与前、およびそれ以降、投与後少なくとも６週間、患者を評価した。各評価時点で、血漿アルブミン濃度について患者をスクリーニングした。

【０８７６】

結果

【０８７７】

Ａｂ１モノクローナル抗体の両方の投与濃度（８０ｍｇおよび１６０ｍｇ）の平均データは、６週間にわたって患者１人につき約５ｇ／Ｌの血漿アルブミン濃度の増加を示した（図３３）。

実施例２４　Ａｂ１は進行癌を有する患者の血清ＣＲＰを抑制する

【０８７８】

序

【０８７９】

血清ＣＲＰ濃度は、ある形態の癌を有する患者における強力な予後指標として特定されている。例えば、Ｈａｓｈｉｍｏｔｏらは、生存および疾病の再発に影響を及ぼす要因を特定するために、肝細胞癌に罹患している患者において、術前の血清ＣＲＰ濃度の単変量

および多変量解析を実行した（Ｈａｓｈｉｍｏｔｏ，Ｋ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ，１０３（９）：１８５６－１８６４（２００５））。患者は、血清ＣＲＰレベル＞１．０ｍｇ／ｄＬを有する者（「ＣＲＰ陽性群」）および血清ＣＲＰレベル＜１．０ｍｇ／ｄＬを有する者（「ＣＲＰ陰性群」）の２つの群に分類された。著者は、「術前の血清ＣＲＰレベルと腫瘍の大きさとの間で有意な相関関係」を特定した。同文献。さらに、著者は、「ＣＲＰ陽性群の全生存率および無再発生存率は、ＣＲＰ陰性群の生存率と比較して著しく低かった」ことを見出した。同文献。著者は、患者の術前のＣＲＰレベルは、肝細胞癌に罹患している患者における、予後不良および早期再発の独立した、有意な予測指標であると結論付けている。

【０８８０】

同様の相関関係が、他の研究者によって特定されている。例えば、Ｋａｒａｋｉｅｗｉｃｚらは、血清ＣＲＰが、腎細胞癌特定の死亡率の、独立した、有益な指標であることを決定した（Ｋａｒａｋｉｅｗｉｃｚ，Ｐ．Ｉ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ，１１０（６）：１２４１－１２４７（２００７））。したがって、当技術分野において、癌患者、および特に進行癌を有するものの血清Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）濃度を減少させる方法および／または治療の必要性が未だ存在する。

【０８８１】

方法

【０８８２】

非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）を有する１２４人の患者を、４つの治療群に分けた。１つの群の患者は、プラセボ（ｎ＝３１）、Ａｂ１モノクローナル抗体８０ｍｇ（ｎ＝２９）、１６０ｍｇ（ｎ＝３２）、または３２０ｍｇ（ｎ＝３２）のいずれかの１時間の静脈内（ＩＶ）注入を、８週間に１回、２４週間を超えて計３回受けた。ＣＲＰ濃度は、ラテックス付着抗ＣＲＰ抗体を使用したＣ反応性タンパク質粒子増強免疫比濁アッセイ（すなわち、Ｒｏｃｈｅ　ＣＲＰ　Ｔｉｎａｑｕａｎｔ（登録商標））によって定量化した。簡潔に言えば、約１．０ｍＬの患者サンプル血清を収集し、プラスチック製収集チューブに保管した。サンプルを適切な緩衝液に入れ、ラテックス微粒子に結合された抗ＣＲＰ抗体をサンプルに添加し、反応を開始させた。これらの抗ＣＲＰ抗体は、結合したラテックス微粒子とともに、サンプル中の抗原と反応し、抗原／抗体複合体を形成する。凝集反応後、これを、Ｒｏｃｈｅ／Ｈｉｔａｃｈｉ　Ｍｏｄｕｌａｒ　Ｐ分析器を使用して、比濁法によって測定した。

【０８８３】

その投与量の投与前、およびそれ以降、投与後２、４、８、および１２週目に患者を評価した。各評価時に、血清ＣＲＰ濃度について患者をスクリーニングした。

【０８８４】

結果

【０８８５】

Ａｂ１モノクローナル抗体の各投与濃度（プラセボ、８０ｍｇ、１６０ｍｇ、および３２０ｍｇ）の平均データを、図３８にプロットする。Ａｂ１抗体の全ての投与レベルが、１２週間にわたってプラセボに対してＣＲＰ濃度の即時の低下を示した。ＣＲＰレベルは、投与後８週間で大きな進捗を示した。ＣＲＰレベルは、１２週目までに５ｍｇ／Ｌ以下に低下した。ＣＲＰの中央値は、プラセボと比較して、全ての投与濃度に対して迅速かつ持続的な減少を示した（図３９）。したがって、進行癌患者へのＡｂ１の投与は、血清ＣＲＰレベルの急速かつ持続した抑制を生じ得る。

実施例２５　Ａｂ１は進行癌を有する患者の血清ＣＲＰを抑制する

【０８８６】

序

【０８８７】

血清ＣＲＰ濃度は、ある形態の癌を有する患者における強力な予後指標として特定されている。例えば、Ｈａｓｈｉｍｏｔｏらは、生存および疾病の再発に影響を及ぼす要因を

特定するために、肝細胞癌に罹患している患者において、術前の血清ＣＲＰ濃度の単変量および多変量解析を実行した（Ｈａｓｈｉｍｏｔｏ，Ｋ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ，１０３（９）：１８５６－１８６４（２００５））。患者は、血清ＣＲＰレベル＞１．０ｍｇ／ｄＬを有する者（「ＣＲＰ陽性群」）および血清ＣＲＰレベル＜１．０ｍｇ／ｄＬを有する者（「ＣＲＰ陰性群」）の２つの群に分類された。著者は、「術前の血清ＣＲＰレベルと腫瘍の大きさとの間で有意な相関関係」を特定した。同文献。さらに、著者は、「ＣＲＰ陽性群の全生存率および無再発生存率は、ＣＲＰ陰性群の生存率と比較して著しく低かった」ことを見出した。同文献。著者は、患者の術前のＣＲＰレベルは、肝細胞癌に罹患している患者における、予後不良および早期再発の独立した、有意な予測指標であると結論付けている。

【０８８８】

同様の相関関係が、他の研究者によって特定されている。例えば、Ｋａｒａｋｉｅｗｉｃｚらは、血清ＣＲＰが、腎細胞癌特定の死亡率の、独立した、有益な指標であることを決定した（Ｋａｒａｋｉｅｗｉｃｚ，Ｐ．Ｉ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ，１１０（６）：１２４１－１２４７（２００７））。したがって、当技術分野において、癌患者、および特に進行癌を有するものの血清Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）濃度を減少させる方法および／または治療の必要性が未だ存在する。

【０８８９】

方法

【０８９０】

種々の形態の進行癌を有する８人の患者（結腸直腸（３）、ＮＳＣＬＣ（１）、胆管癌（１）、および中皮腫（２））が、８０ｍｇ（２人の患者）、１６０ｍｇ（３人の患者）、または３２０ｍｇ（３人の患者）のうちのいずれかのＡｂ１モノクローナル抗体の、１時間の単回静脈内注入を受けた。Ａｂ１モノクローナル抗体のさらなる用量は、この試験集団には投与されなかった。

【０８９１】

その投与量の投与前、およびそれ以降、投与後少なくとも８週間、週１回ベースで患者を評価した。各評価時点で、血清ＣＲＰ濃度について患者をスクリーニングした。ＣＲＰ濃度は、ラテックス付着抗ＣＲＰ抗体を使用したＣ反応性タンパク質粒子増強免疫比濁アッセイ（すなわち、Ｒｏｃｈｅ　ＣＲＰ　Ｔｉｎａｑｕａｎｔ（登録商標））によって定量化した。簡潔に言えば、約１．０ｍＬの患者サンプル血清を収集し、プラスチック製収集チューブに保管した。サンプルを適切な緩衝液に入れ、ラテックス微粒子に結合された抗ＣＲＰ抗体をサンプルに添加し、反応を開始させた。これらの抗ＣＲＰ抗体は、結合したラテックス微粒子とともに、サンプル中の抗原と反応し、抗原／抗体複合体を形成する。凝集反応後、これを、Ｒｏｃｈｅ／Ｈｉｔａｃｈｉ　Ｍｏｄｕｌａｒ　Ｐ分析器を使用して、比濁法によって測定した。

【０８９２】

結果

【０８９３】

血清ＣＲＰレベルは、研究した全ての患者において、大幅に減少した（図４０）。血清ＣＲＰレベルの減少は迅速で、減少の約９０％がＡｂ１投与の１週間以内に発生し、長期の低下したレベルが、少なくとも最終の測定が行われるまで継続した（最大１２週間）。結腸直腸癌を有する１人の患者を除いて全ての場合において、ＣＲＰレベルが１週間以内に正常な参照範囲（５～６ｍｇ／Ｌ未満）以下に低下した。結腸直腸癌患者は、本研究の４週目までに同様の正常なレベルを達成した。したがって、進行癌患者へのＡｂ１の投与は、血清ＣＲＰレベルの急速かつ持続した抑制を生じ得る。

実施例２６　Ａｂ１は関節リウマチを有する患者の血清ＣＲＰを抑制する

【０８９４】

序

【０８９５】

血清ＣＲＰ濃度は、関節リウマチを有する患者における強力な予後指標として特定されている。高レベルのＣＲＰを有する関節リウマチに罹患する患者は、ほとんど普遍的に悪化を示した。Ａｍｏｓ　ｅｔ　ａｌ．，１　Ｂｒ．Ｍｅｄ．Ｊ．１９５－９７（１９７７）。逆に、低いＣＲＰレベルを有する患者は、疾病の進行を示さず、低レベルのＣＲＰを持続することが、関節リウマチを効果的に治療するために必要であることを示唆している。同文献。金、Ｄ－ペニシラミン、クロロキン、またはダプソンの関節リウマチ治療体制の間のＣＲＰの追跡によって、ＣＲＰレベルが一貫して制御されると、最初の６ヶ月の治療後に放射線学的悪化が妨げられたことが示された。Ｄａｗｅｓ　ｅｔ　ａｌ．，２５　Ｒｈｅｕｍａｔｏｌｏｇｙ　４４－４９（１９８６）。ＣＲＰ産生と放射線学的進行との間に、高度に有意な相関関係が特定されている。ｖａｎ　Ｌｅｅｕｗｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，３２（Ｓｕｐｐ．３）Ｒｈｅｕｍａｔｏｌｏｇｙ９－１３（１９９７）。別の研究は、活動性の関節リウマチを有する患者について、異常なＣＲＰ上昇の抑制は、機能的試験の測定基準の改善をもたらしたが、持続的なＣＲＰ上昇は、同一測定基準における悪化を伴ったことを明らかにした。Ｄｅｖｌｉｎ　ｅｔ　ａｌ．，２４　Ｊ．Ｒｈｅｕｍａｔｏｌ．９－１３（１９９７）。ＣＲＰの再度の上昇なしには、さらなる悪化は観察されず、ＣＲＰの抑制を、関節リウマチ治療に対する有望な候補者として示している。同文献。したがって、当技術分野において、関節リウマチ患者の血清Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）濃度を減少させる方法および／または治療の必要性が未だ存在する。

【０８９６】

方法

【０８９７】

活動性関節リウマチを有し、ＣＲＰ≧１０ｍｇ／Ｌである１２７人の患者を、４つの治療群に分けた。１つの群の患者は、１６週試験の開始時に一度、および８週目に再び、プラセボ（ｎ＝３３）、８０ｍｇ（ｎ＝３２）、１６０ｍｇ（ｎ＝３４）、または３２０ｍｇ（ｎ＝２８）のＡｂ１モノクローナル抗体のいずれかの、１時間の静脈内（ＩＶ）注入を受けた。ＣＲＰ濃度を、ラテックス付着抗ＣＲＰ抗体を使用したＣ反応性タンパク質粒子増強免疫比濁アッセイ（すなわち、Ｒｏｃｈｅ　ＣＲＰ　Ｔｉｎａｑｕａｎｔ（登録商標））によって定量化した。簡潔に言えば、約１．０ｍＬの患者サンプル血清を収集し、プラスチック製収集チューブに保管した。サンプルを適切な緩衝液に入れ、ラテックス微粒子に結合された抗ＣＲＰ抗体をサンプルに添加し、反応を開始させた。これらの抗ＣＲＰ抗体は、結合したラテックス微粒子とともに、サンプル中の抗原と反応し、抗原／抗体複合体を形成する。凝集反応後、これを、Ｒｏｃｈｅ／Ｈｉｔａｃｈｉ　Ｍｏｄｕｌａｒ　Ｐ分析器を使用して、比濁法によって測定した。ＣＲＰ濃度についてのデータは、最初の４週間の間毎週、４～１２週の間は２週間毎、そして１６週目の試験完結時に収集した。

【０８９８】

結果

【０８９９】

血清ＣＲＰレベルは、研究した全ての患者において、大幅に減少した（図４１）。血清ＣＲＰレベルの減少は迅速で、Ａｂ１投与の１週間以内にプラセボに対してＣＲＰレベルが即時減少し、長期の低下したレベルが、少なくとも最終の測定が行われるまで継続した（最大１６週間）。全ての場合において、ＣＲＰレベルは１週間以内に、正常な参照範囲（５～６ｍｇ／Ｌ未満）以下に低下した。したがって、関節リウマチ患者へのＡｂ１の投与は、血清ＣＲＰレベルの迅速かつ持続的な抑制を引き起こし得、効果的な治療体制であることを示している。

実施例２７　Ａｂ１は進行癌を有する患者においてヘモグロビンを増加させる

【０９００】

抗体Ａｂ１は、非小細胞肺癌を有する９３個人に、リン酸塩緩衝食塩水中のＡｂ１の８０ｍｇ、１６０ｍｇ、または３２０ｍｇで投薬された。非小細胞肺癌を有する３１個人のプラセボ群は、リン酸塩緩衝食塩水のみで投薬された。血液サンプルを投薬前に（０週間

）、ならびに、２週間、４週間、８週間、１２週間で取り出し、ヘモグロビン濃度を決定した。平均ヘモグロビン濃度は、抗体Ａｂ１を受けた患者で上昇し、一方、プラセボを受け他患者の平均ヘモグロビン濃度は、投薬前（０週間）の濃度と比較すると、１２週間後に上昇しなかった（図４２および４３）。

【０９０１】

研究集団の一部は、１１ｇ／Ｌを下回る基準ヘモグロビン濃度として定義される、ヘモグロビンの低レベルを対象とした研究を開始した。平均ヘモグロビン濃度は、１６０ｍｇおよび３２０ｍｇの投与量で、抗体Ａｂ１を受けた患者で、８週間後に１１ｇ／Ｌを超えて上昇し、一方、８０ｍｇの投与量で、抗体Ａｂ１を受けた患者の平均ヘモグロビン濃度またはプラセボは、８週間後に１１ｇ／Ｌを超えて上昇しなかった（図４４）。

【０９０２】

これらの結果は、慢性疾患個人へのＡｂ１の投与の有益な効果のいくつかをさらに示す。ＩＬ－６は、慢性疾患に伴う貧血（癌に関連した貧血を含む）の原因である主なサイトカインなので、Ａｂ１によるＩＬ－６の中和は、これらの個人においてヘモグロビン濃度を増加させる。

実施例２８　Ａｂ１は関節リウマチを有する患者においてヘモグロビンを増加させる

【０９０３】

ヘモグロビンレベルを、Ａｂ１抗体での治療中、関節リウマチを有する患者においてアッセイした。Ａｂ１抗体は、関節リウマチを有する９４個人に、リン酸塩緩衝食塩水中の８０ｍｇ、１６０ｍｇ、または３２０ｍｇで投薬した。関節リウマチを有する３３個人のプラセボ群は、リン酸塩緩衝食塩水のみで投薬した。血液サンプルを投薬前に（０週間）、ならびに、１週間、２週間、３週間、４週間、６週間、８週間、１０週間、１２週間、１６週間で取り出し、ヘモグロビン濃度を決定した。平均ヘモグロビン濃度は、抗体Ａｂ１を受けた患者で上昇し、一方、プラセボを受けた患者の平均ヘモグロビン濃度は、投薬前（０週間）の濃度と比較すると、１６週間後にほとんど上昇しなかった（図４５）。

【０９０４】

これらの結果は、慢性疾患個人へのＡｂ１の投与の有益な効果のいくつかをさらに示す。ＩＬ－６は、慢性疾患に伴う貧血（癌に関連した貧血を含む）の原因である主なサイトカインなので、Ａｂ１によるＩＬ－６の中和は、ヘモグロビン濃度を増加させる。

実施例２９　Ａｂ１は進行癌を有する患者においてアルブミンを増加させる

【０９０５】

序

【０９０６】

血清アルブミン濃度は、癌患者の生存および／または回復の成功を予測する指標であると認識されている。低アルブミン血症は、癌の多数の形態における患者の貧弱なパフォーマンスと強く相関する。例えば、１つの研究では、転移性膵臓腺癌のための全身化学療法を受け、３．５ｇ／ｄＬ未満の血清アルブミンレベルを有する患者で、全身化学療法にうまく応答した者は一人もいなかった（Ｆｕｊｉｓｈｉｒｏ，Ｍ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｈｅｐａｔｏｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ，４７（３６）：１７４４－４６（２０００））。著者は、「低アルブミン血症…を有する患者は…全身化学療法に対して不適当な候補者であり得、他の実験アプローチまたは対症療法で治療され得る」と結論付けている。同文献。

【０９０７】

同様に、ＳｅｎｉｏｒおよびＭａｒｏｎｉは、「低アルブミン血症が、末期腎疾患における死亡率の最も強力な予測指標であるという最近の認識は、適切なタンパク質摂取量を保証することがこの患者集団において極めて重要であることを強調している」と記載している（Ｊ．Ｒ．ＳｅｎｉｏｒおよびＢ．Ｊ．Ｍａｒｏｎｉ，Ａｍ．Ｓｏｃ．Ｎｕｔｒ．Ｓｃｉ．，１２９：３１３Ｓ－３１４Ｓ（１９９９））。

【０９０８】

少なくとも１つの研究では、正常な血清アルブミンレベル（＞３．５ｇ／ｄＬ）が達成

されるまで、２０ｇの１日１回の静脈内アルブミン注入によって転移性癌を有する２７人の患者の低アルブミン血症を矯正する試みは、ほとんど成功しなかった。著者は、「進行癌患者へのアルブミン注入は、臨床診療において限定された価値しか有さない。ＰＳ４および低アルブミン血症を有する患者は、より不良な予後を有する」と記述している（Ｄｅｍｉｒｋａｚｉｋ，Ａ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ａｍ．Ｓｏｃ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．，２１：Ａｂｓｔｒ２８９２（２００２））。

【０９０９】

したがって、当技術分野において、癌患者における血清アルブミン濃度を改善し、癌患者、特に進行癌を有する患者の低アルブミン血症状態に対処する方法および／または治療の必要性が未だ存在する。

【０９１０】

方法

【０９１１】

抗体Ａｂ１は、非小細胞肺癌を有する９３個人に、リン酸塩緩衝食塩水中のＡｂ１の８０ｍｇ、１６０ｍｇ、または３２０ｍｇで投薬した。各個人は、Ａｂ１の８０ｍｇ、１６０ｍｇ、または３２０ｍｇのの投与を受けた。非小細胞肺癌を有する３１個人のプラセボ群は、リン酸塩緩衝食塩水のみで投薬した。血液サンプルを、投薬前に（０週間）、ならびに、２週間、４週間、８週間、１２週間で取り出し、アルブミン濃度が決定された。

【０９１２】

結果

【０９１３】

平均アルブミン濃度は、抗体Ａｂ１を受けた患者で上昇し、一方、プラセボを受けた患者の平均アルブミン濃度は、投薬前（０週間）の濃度と比較すると、１２週間後に上昇しなかった（図４６）。全ての投与濃度群のための基準アルブミン値からの変化を、図４７にプロットする。

【０９１４】

研究集団の一部は、３５ｇ／Ｌ以下の基準アルブミン濃度として定義される、アルブミンの低レベルを対象とした研究を開始した。平均アルブミン濃度は、はじめに、プラセボ上の抗体Ａｂ１の全投与量で上昇したが、１６０ｍｇまたは３２０ｍｇを受けた患者のみ、研究の８週間にわたって、３５ｇ／Ｌを超えた、持続したアルブミンレベルを示した（図４８）。８０ｍｇ用量群は初期増加を示したが、第２週後に減退し、データが入手可能である８週間の間に、３５ｇ／Ｌを超えて上昇しなかった（同図）。

実施例３０　Ａｂ１は進行癌を有する患者において体重を改善し、疲労を軽減した

【０９１５】

序

【０９１６】

体重減少および疲労は、進行型癌を有する患者の非常に一般的な症状であり、これらの症状は、癌が進行し続けるにつれて悪化し得る。疲労および体重減少は、例えば、生活習慣および人間関係を乱し、患者の癌治療を継続する意欲および能力に影響を及ぼすことによって、進行型癌を有する患者の回復で著しい悪影響を及ぼし得る。疲労および体重減少に取り組む知られている方法は、フィットネスおよび運動の規則的な日常課程、患者のエネルギーを保存する方法、および貧血によって誘発される疲労に取り組む治療を含む。それにもかかわらず、癌患者における疲労および体重減少を改善する方法および／または治療のために、当技術分野において必要性が未だ存在する。

【０９１７】

方法

【０９１８】

非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）を有する１２４人の患者を、４つの治療群に分けた。１つの群の患者は、プラセボ（ｎ＝３１）、Ａｂ１モノクローナル抗体８０ｍｇ（ｎ＝２９）、１６０ｍｇ（ｎ＝３２）、または３２０ｍｇ（ｎ＝３２）のいずれかの１時間の静脈内

（ＩＶ）注入を、８週間に１回、２４週間を超えて計３回受けた。
【０９１９】
その投与量の投与前、およびそれ以降、投与後少なくとも１２週間の間患者を評価した。各診断時に、患者は、以下についてスクリーニングされた：ａ．）体重のいくらかの変化、およびｂ．）疲労を診断するために医学的に認識された試験である、Ｆａｃｉｔ－Ｆ疲労サブスケール質問表を使用して測定される疲労（例えば、Ｃｅｌｌａ，Ｄ．，Ｌａｉ，Ｊ．Ｓ．，Ｃｈａｎｇ，Ｃ．Ｈ．，Ｐｅｔｅｒｍａｎ，Ａ．，＆Ｓｌａｖｉｎ，Ｍ．（２００２）。Ｆａｔｉｇｕｅ ｉｎ ｃａｎｃｅｒ ｐａｔｉｅｎｔｓ ｃｏｍｐａｒｅｄ ｗｉｔｈ ｆａｔｉｇｕｅ ｉｎ ｔｈｅ ｇｅｎｅｒａｌ ｐｏｐｕｌａｔｉｏｎ．Ｃａｎｃｅｒ，９４（２），５２８－５３８、Ｃｅｌｌａ，Ｄ．，Ｅｔｏｎ，Ｄ．Ｔ．，Ｌａｉ，Ｆ Ｊ－Ｓ．，Ｐｅｔｅｒｍａｎ，Ａ．Ｈ＆Ｍｅｒｋｅｌ，Ｄ．Ｅ．（２００２）。Ｃｏｍｂｉｎｉｎｇ ａｎｃｈｏｒ ａｎｄ ｄｉｓｔｒｉｂｕｔｉｏｎ ｂａｓｅｄ ｍｅｔｈｏｄｓ ｔｏ ｄｅｒｉｖｅ ｍｉｎｉｍａｌ ｃｌｉｎｉｃａｌｌｙ ｉｍｐｏｒｔａｎｔ ｄｉｆｆｅｒｅｎｃｅｓ ｏｎ ｔｈｅ Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ ａｎｅｍｉａ ａｎｄ ｆａｔｉｇｕｅ ｓｃａｌｅｓ．Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐａｉｎ＆Ｓｙｍｐｔｏｍ Ｍａｎａｇｅｍｅｎｔ，２４（６）５４７－５６１を参照のこと）。
【０９２０】
結果
【０９２１】
体重変化
【０９２２】
１２週間にわたるＡｂ１モノクローナル抗体の各投与濃度群（プラセボ、８０ｍｇ、１６０ｍｇ、および３２０ｍｇ）からの平均体重パーセント変化データを、図４９にプロットする。各投与濃度からの体重の平均変化率（％）を、図５０にプロットする。投与濃度群のための平均除脂肪体重データを、図５１にプロットする。
【０９２３】
疲労
【０９２４】
Ａｂ１モノクローナル抗体の各投与濃度群（プラセボ、８０ｍｇ、１６０ｍｇ、および３２０ｍｇ）からの平均疲労は、８週間にわたって、患者集団におけるいくつかの投与濃度群の平均Ｆａｃｉｔ－Ｆ ＦＳサブスケールスコアで増加を示した（図５２）。基準Ｆａｃｉｔ－Ｆサブスケールスコアからの変化を、図５３にプロットする。
実施例３１　Ａｂ１は進行癌を有する患者においてＤダイマーレベルを減少させる
【０９２５】
序
【０９２６】
Ｄダイマー濃度は、患者における血栓事象の危険性を予測する有用な診断用道具と認識されている。（Ａｄａｍ ｅｔ ａｌ．，１１３ Ｂｌｏｏｄ ２８７８－８７（２００９））Ｄダイマーに対して陰性である患者は、血栓症の低い可能性を有する。例えば、Ｄダイマー分析は、患者における疑わしい下肢深部静脈血栓症を除外することができる。（Ｗｅｌｌｓ ｅｔ ａｌ．，３４９ Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．１２２７－３５（２００３））陰性のＤダイマー試験との併用での臨床評価は、肺塞栓症の発生を０．５％に効果的に低下させることができる。（Ｖａｎ Ｂｅｌｌｅ ｅｔ ａｌ．，２９５ ＪＡＭＡ １７２－７９（２００６）、Ｋｒｕｉｐ ｅｔ ａｌ．，１６２ Ａｒｃｈ．Ｉｎｔｅｒｎ．Ｍｅｄ．１６３１－３５（２００２）、Ｗｅｌｌｓ ｅｔ ａｌ．，１３５ Ａｎｎ．Ｉｎｔｅｒｎ．Ｍｅｄ．９８－１０７（２００１））
【０９２７】
Ｄダイマー分析は、凝固疾患を治療する過程を追跡することにおいて有用性を有し得る。１つの研究は、急性静脈血栓塞栓症の治療がＤダイマー濃度の漸減をもたらしたことを

示した。（Ａｄａｍ　ｅｔ　ａｌ．，１１３　Ｂｌｏｏｄ　２８７８－８７（２００９）、Ｓｃｈｕｔｇｅｎｓ　ｅｔ　ａｌ．，１４４　Ｊ．Ｌａｂ．Ｃｌｉｎ．Ｍｅｄ．１００－０７（２００４））この発見は、Ｄダイマーレベルの監視を、治療応答性を評価するために使用することができるという結論に導いた。（Ａｄａｍ　ｅｔ　ａｌ．，１１３　Ｂｌｏｏｄ　ａｔ　２８８３）

【０９２８】

癌を有する患者にとって、癌が血栓症の有病率を増加させるにつれて、Ｄダイマー分析はさらなる有意性を有し得る。（Ａｄａｍ　ｅｔ　ａｌ．，１１３　Ｂｌｏｏｄ　２８７８－８７（２００９））癌患者を対象とした１つの研究は、Ｄダイマー濃度は肺塞栓症の診断において高い陰性適中率および高い感度を有することを示した。（Ｋｉｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，２４７　Ｒａｄｉｏｌｏｇｙ　８５４－６１（２００８））深部静脈血栓症は、深部静脈血栓症を発症する低い可能性およびＤダイマーの陰性試験で、このような組み合わせの可能性は、あまり癌患者に高くはないが、同様に除外することができる。（Ｌｅｅ　ｅｔ　ａｌ．，１２３　Ｔｈｒｏｍｂ．Ｒｅｓ．１７７－８３（２００８））陰性Ｄダイマー結果のより高い閾値は、癌患者において必要であり得る。（Ｒｉｇｈｉｎｉ　ｅｔ　ａｌ．，９５　Ｈａｅｍｏｓｔ．７１５－１９（２００６））

【０９２９】

したがって、当技術分野において、癌患者におけるＤダイマー濃度を改善し、癌患者、特に進行癌を有する患者の上昇するＤダイマー状態に対処する、方法および／または血栓症の治療に対する必要性が未だ存在する。

【０９３０】

方法

【０９３１】

非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）を有する１２４人の患者を、４つの治療群に分けた。１つの群の患者は、プラセボ（ｎ＝３１）、Ａｂ１モノクローナル抗体８０ｍｇ（ｎ＝２９）、１６０ｍｇ（ｎ＝３２）、または３２０ｍｇ（ｎ＝３２）のいずれかの１時間の静脈内（ＩＶ）注入を、８週間に１回、２４週間にわたって計３回受けた。Ｄダイマー濃度についてのデータを治療の最初の８週間収集した。Ｄダイマーデータ濃度は、Ｄダイマー免疫比濁アッセイによって定量化した。簡潔に言えば、アッセイは、測光法によって測定される微粒子懸濁の濁度の変化に基づく。約１．５ｍＬの患者試料クエン酸ナトリウム血漿を収集し、プラスチック製収集チューブに保管した。Ｄダイマーに対して特異的な単クローン抗体との共有結合によってコーティングされたラテックス微粒子の懸濁液を、患者のＤダイマーレベルがアッセイされる試験血漿とともに混合した。ラテックス微粒子の凝集に導く抗原抗体反応は、反応培地の濁度の増加を誘発した。この濁度の増加は、吸光度の増加に反映され、後者はＳＴＡＧＯ　ＳＴＡ分析計を使用して測光法で測定された。吸光度の増加は、試験試料に存在するＤダイマーレベルの関数である。

【０９３２】

結果

【０９３３】

Ａｂ１単クローン抗体の各投与濃度（プラセボ、８０ｍｇ、１６０ｍｇ、および３２０ｍｇ）に対する平均データを、図５４にプロットする。明瞭さのために、図式からエラーバーを省略した。Ｄダイマー濃度の基準からの変化率（％）を図５５にプロットする。Ａｂ１抗体の全ての投与レベルは、８週間わたってプラセボにまさるＤダイマーレベルの低下を示した。

実施例３２　Ａｂ１は関節リウマチを有する患者においてＡＣＲ２０／５０／７０を達成した

【０９３４】

序

【０９３５】

関節リウマチは、主に関節の滑膜を攻撃する慢性の全身性炎症性疾患である。この疾病

は、有痛性および潜在的に身体障害をもたらす炎症を引き起こし、典型的には４０～５０歳の間で発症する。関節リウマチにおける薬物治療効果の解釈は、長年にわたって利用されている無数の自覚的および他覚的評価方法によって困難となっている。米国リウマチ学会（「ＡＣＲ」）は、臨床試験における疾病の改善の評価を促進するための、標準化された一式の関節リウマチ測定を公開した。Ｆｅｌｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，３６ Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ ＆ Ｒｈｅｕｍａｔｉｓｍ ７２９－４０（１９９３）。

【０９３６】

方法

【０９３７】

活動性関節リウマチを有し、ＣＲＰ≧１０ｍｇ／Ｌである１２７人の患者を、４つの治療群に分けた。１つの群の患者は、１６週試験の開始時に一度、および８週目に再び、プラセボ（ｎ＝３３）、８０ｍｇ（ｎ＝３２）、１６０ｍｇ（ｎ＝３４）、または３２０ｍｇ（ｎ＝２８）のＡｂ１モノクローナル抗体のいずれかの、１時間の静脈内（ＩＶ）注入を受けた。ＣＲＰ濃度についてのデータを、最初の４週間の間毎週、４～１２週の間は２週間毎、そして１６週目の試験完結時に収集した。

【０９３８】

米国リウマチ学会からの標準的プロトコル下での評価を、臨床試験中、患者の改善の割合（％）を決定するために使用し、関節リウマチを評価する当分野で訓練された人によって指導された。評価は、圧痛関節数、腫脹関節数、患者の痛みの評価、患者および医師の疾病活性の全体的評価、ならびに赤血球沈降速度もしくはＣＲＰレベルのどちらかの実験室評価を含む活性測定に基づくものであった。前出文献。患者の痛みの評価は、スタンフォード健康状態質問票障害指数に基づくものであった。臨床試験中に関節リウマチの活性測定において２０％の増加を達成する患者は、ＡＣＲ２０達成に分類される。同様に、５０％および７０％の改善を達成する患者は、それぞれ、ＡＣＲ５０およびＡＣＲ７０と分類される。

【０９３９】

結果

【０９４０】

関節リウマチを患うかなりの数の患者が、研究過程中、ＡＣＲ２０またはそれより大きい改善を達成した（図５６）。患者は、研究の最初の４週間以内にシステムの急速な改善を観察し、ならびに１６週間の評価の過程を通して安定した改善を継続した（図５７、５８、および５９）。最高の結果は、３２０ｍｇの投与レベルを受けた患者によって示され、研究中、４３％がＡＣＲ７０状態を達成した（図５９）。

【０９４１】

ＡＣＲ評価の個々の要素の分析は、全ての要素の増加を示した（図６０）。ＨＡＱ ＤＩスコアは、評価の過程中、プラゼボにまさって臨床的に有意な変化を示した（図６１）。血清ＣＲＰレベルは、研究した全ての患者において、大幅に減少した（図４１）。血清ＣＲＰレベルの減少は迅速で、Ａｂ１投与の１週間以内にプラセボに対してＣＲＰレベルが即時減少し、長期の低下したレベルが、少なくとも最終の測定が行われるまで継続した（最大１６週間）。全ての場合において、ＣＲＰレベルは１週間以内に、正常な参照範囲（５～６ｍｇ／Ｌ未満）以下に低下した。したがって、Ａｂ１の投与は、臨床試験中のＡＣＲスコアにおける著しい改善によって証明されるように、関節リウマチ患者に急速および持続的改善を引き起こし得、効果的な治療計画を示す。

実施例３３ Ａｂ１は関節リウマチを有する患者においてＤＡＳ２８およびＥＵＬＡＲスコア改善を達成した

【０９４２】

序

【０９４３】

関節リウマチは、主に関節の滑膜を攻撃する慢性の全身性炎症性疾患である。この疾病は、有痛性および潜在的に身体障害をもたらす炎症を引き起こし、典型的には４０～５０

歳の間で発症する。関節リウマチにおける薬物治療効果の解釈は、長年にわたって利用されている無数の自覚的および他覚的評価方法によって困難となっている。米国リウマチ学会（「ＡＣＲ」）は、臨床試験における疾病の改善の評価を促進するための、標準化された一式の関節リウマチ測定を公開した。Ｆｅｌｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，３６ Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ ＆ Ｒｈｅｕｍａｔｉｓｍ ７２９－４０（１９９３）。

【０９４４】

関節リウマチに伴う炎症活性を、疾病活性スコア（ＤＡＳ）、ＤＡＳ２８、およびＥＵＬＡＲ等の検証された応答基準を介して、多数の変数を使用して測定する。ＤＡＳは、腫脹関節、圧痛関節、急性期応答、および総体的な健康からの情報を組み合わせる、関節リウマチ疾病活性の臨床的指標である。Ｆｒａｎｓｅｎ，Ｊ．，ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｅｘｐ．Ｒｈｅｕｍａｔｏｌ．，２３（Ｓｕｐｐｌ．３９）：Ｓ９３－Ｓ９９（２００５）。ＤＡＳ２８は、元のＤＡＳに類似する指標であるが、２８の圧痛関節数（範囲０～２８）、２８の腫脹関節数（範囲０～２８）、ＥＳＲ（赤血球沈降速度）、および視覚アナログ尺度（範囲０～１００）上の任意の一般健康評価を利用する。前出文献。欧州リウマチ学会（ＥＵＬＡＲ）応答基準は、良好、中程度、または無回答のうちの分類の１つに達するＤＡＳおよびＤＡＳ値（低、中、高）の個々の変化量を使用して患者を分類する。前出文献。

【０９４５】

方法

【０９４６】

活動性関節リウマチを有する１２７人の患者を、４つの治療群に分けた。１つの群の患者は、１６週試験の開始時に一度、および８週目に再び、プラセボ（ｎ＝３３）、８０ｍｇ（ｎ＝３２）、１６０ｍｇ（ｎ＝３４）、または３２０ｍｇ（ｎ＝２８）のＡｂ１モノクローナル抗体のいずれかの、１時間の静脈内（ＩＶ）注入を受けた。ＤＡＳ２８およびＥＵＬＡＲスコアについてのデータは、最初の４週間の間毎週、４～１２週の間は２週間毎、そして１６週目の試験完結時に収集した。米国リウマチ学会からの標準化されたＤＡＳ２８およびＥＵＬＡＲプロトコル下での評価は、臨床試験中、患者の各スコアを決定するよう採用され、関節リウマチを評価する当分野で訓練された人によって指導された。

【０９４７】

結果

【０９４８】

８０ｍｇ、１６０ｍｇ、または３２０ｍｇのＡｂ１を受けた患者は、基準ＤＡＳ２８スコアからの平均変化（％）として図６２で示されるように、１６週間の過程上でプラセボを受けたそれらの患者と比較して、ＤＡＳ２８スコアの改善を示した。さらに、８０ｍｇ、１６０ｍｇ、または３２０ｍｇのＡｂ１を受けた患者のかなりの割合が、１６週間の過程上でプラセボを受けたそれらの患者と比較して、「良好」または「中程度」分類を達成した（図６３）。

【０９４９】

したがって、Ａｂ１の投与は、プラセボを受けるそれらの患者と比較して、関節リウマチにおけるＤＡＳ２８およびＥＵＬＡＲスコアの改善をもたらすことができる。

配列表

本明細書で参照される生物学的配列を、以下に提供する。

配列番号１

ＶＰＰＧＥＤＳＫＤＶＡＡＰＨＲＱＰＬＴＳＳＥＲＩＤＫＱＩＲＹＩＬＤＧＩＳＡＬＲＫＥＴＣＮＫＳＮＭＣＥＳＳＫＥＡＬＡＥＮＮＬＮＬＰＫＭＡＥＫＤＧＣＦＱＳＧＦＮＥＥＴＣＬＶＫＩＩＴＧＬＬＥＦＥＶＹＬＥＹＬＱＮＲＦＥＳＳＥＥＱＡＲＡＶＱＭＳＴＫＶＬＩＱＦＬＱＫＫＡＫＮＬＤＡＩＴＴＰＤＰＴＴＮＡＳＬＬＴＫＬＱＡＱＮＱＷＬＱＤＭＴＴＨＬＩＬＲＳＦＫＥＦＬＱＳＳＬＲＡＬＲＱＭ

配列番号２

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＳＡＡＶＧＧＴ

V T I K C Q A S Q S I N N E L S W Y Q Q K P G Q R P K L L I Y R A S T L A S G V
S S R F K G S G S G T E F T L T I S D L E C A D A A T Y Y C Q Q G Y S L R N I D
N A F G G G T E V V V K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L
L N N

配列番号３

M E T G L R W L L L V A V L K G V Q C Q S L E E S G G R L V T P G T P L T L T C
T A S G F S L S N Y Y V T W V R Q A P G K G L E W I G I I Y G S D E T A Y A T W
A I G R F T I S K T S T T V D L K M T S L T A A D T A T Y F C A R D D S S D W D
A K F N L W G Q G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A
L G C L V K

配列番号４

Q A S Q S I N N E L S

配列番号５

R A S T L A S

配列番号６

Q Q G Y S L R N I D N A

配列番号７

N Y Y V T

配列番号８

I I Y G S D E T A Y A T W A I G

配列番号９

D D S S D W D A K F N L

配列番号１０

A T G G A C A C G A G G G C C C C C A C T C A G C T G C T G G G G C T C C T G C
T G C T C T G G C T C C C A G G T G C C A G A T G T G C C T A T G A T A T G A C
C C A G A C T C C A G C C T C G G T G T C T G C A G C T G T G G G A G G C A C A
G T C A C C A T C A A G T G C C A G G C C A G T C A G A G C A T T A A C A A T G
A A T T A T C C T G G T A T C A G C A G A A A C C A G G G C A G C G T C C C A A
G C T C C T G A T C T A T A G G G C A T C C A C T C T G G C A T C T G G G G T C
T C A T C G C G G T T C A A A G G C A G T G G A T C T G G G A C A G A G T T C A
C T C T C A C C A T C A G C G A C C T G G A G T G T G C C G A T G C T G C C A C
T T A C T A C T G T C A A C A G G G T T A T A G T C T G A G G A A T A T T G A T
A A T G C T T T C G G C G G A G G G A C C G A G G T G G T G G T C A A A C G T A
C G G T A G C G G C C C C A T C T G T C T T C A T C T T C C C G C C A T C T G A
T G A G C A G T T G A A A T C T G G A A C T G C C T C T G T T G T G T G C C T G
C T G A A T A A C T T

配列番号１１

A T G G A G A C T G G G C T G C G C T G G C T T C T C C T G G T C G C T G T G C
T C A A A G G T G T C C A G T G T C A G T C G C T G G A G G A G T C C G G G G G
T C G C C T G G T C A C G C C T G G G A C A C C C C T G A C A C T C A C C T G C
A C A G C C T C T G G A T T C T C C C T C A G T A A C T A C T A C G T G A C C T
G G G T C C G C C A G G C T C C A G G G A A G G G G C T G G A A T G G A T C G G
A A T C A T T T A T G G T A G T G A T G A A A C G G C C T A C G C G A C C T G G
G C G A T A G G C C G A T T C A C C A T C T C C A A A A C C T C G A C C A C G G
T G G A T C T G A A A A T G A C C A G T C T G A C A G C C G C G G A C A C G G C
C A C C T A T T T C T G T G C C A G A G A T G A T A G T A G T G A C T G G G A T
G C A A A A T T T A A C T T G T G G G G C C A A G G C A C C C T G G T C A C C G
T C T C G A G C G C C T C C A C C A A G G G C C C A T C G G T C T T C C C C C T
G G C A C C C T C C T C C A A G A G C A C C T C T G G G G G C A C A G C G G C C
C T G G G C T G C C T G G T C A A G G

50

配列番号１２
ＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＣＡＴＴＡＡＣＡＡＴＧＡＡＴＴＡＴＣＣ
配列番号１３
ＡＧＧＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴ
配列番号１４
ＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＧＴＣＴＧＡＧＧＡＡＴＡＴＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴ
配列番号１５
ＡＡＣＴＡＣＴＡＣＧＴＧＡＣＣ
配列番号１６
ＡＴＣＡＴＴＴＡＴＧＧＴＡＧＴＧＡＴＧＡＡＡＣＧＧＣＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧＧＧ
ＣＧＡＴＡＧＧＣ
配列番号１７
ＧＡＴＧＡＴＡＧＴＡＧＴＧＡＣＴＧＧＧＡＴＧＣＡＡＡＡＴＴＴＡＡＣＴＴＧ
配列番号１８
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＳＬＳＮＹＹＶＴＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＶＧＩＩＹＧＳＤＥＴＡＹＡＴＷＡＩＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬ
ＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＤＳＳＤＷＤＡＫＦＮＬ
配列番号１９
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＳＬＳＮＹＹＶＴＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＶＧＩＩＹＧＳＤＥＴＡＹＡＴＳＡＩＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬ
ＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＤＳＳＤＷＤＡＫＦＮＬ
配列番号２０
ＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＳＩＮＮＥＬＳＷＹＱＱＫＰＧ
ＫＡＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤ
ＤＦＡＴＹＹＣＱＱＧＹＳＬＲＮＩＤＮＡ
配列番号２１
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＥＶＡＶＧＧＴ
ＶＴＩＮＣＱＡＳＥＴＩＹＳＷＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＱＡＳＤＬＡＳＧＶ
ＰＳＲＦＳＧＳＧＡＧＴＥＹＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＹＳＧＳＮＶＤ
ＮＶＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬ
ＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫ
配列番号２２
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＥＱＬＫＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴ
ＣＴＡＳＧＦＳＬＮＤＨＡＭＧＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＹＩＧＦＩＮＳＧＧＳＡＲＹＡＳ
ＷＡＥＧＲＦＴＩＳＲＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＬＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＶＲＧＧＡＶＷＳ
ＩＨＳＦＤＰＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡ
ＡＬＧＣＬＶＫ
配列番号２３
ＱＡＳＥＴＩＹＳＷＬＳ
配列番号２４
ＱＡＳＤＬＡＳ
配列番号２５
ＱＱＧＹＳＧＳＮＶＤＮＶ
配列番号２６
ＤＨＡＭＧ
配列番号２７
ＦＩＮＳＧＧＳＡＲＹＡＳＷＡＥＧ
配列番号２８
ＧＧＡＶＷＳＩＨＳＦＤＰ
配列番号２９

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGTGCCTATGATATGAC
CCAGACTCCAGCCTCTGTGGAGGTAGCTGTGGGAGGCACA
GTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTGAGACCATTTACAGTT
GGTTATCCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGGCAGCCTCCCAA
GCTCCTGATCTACCAGGCATCCGATCTGGCATCTGGGGTC
CCATCGCGATTCAGCGGCAGTGGGGCTGGGACAGAGTACA
CTCTCACCATCAGCGGCGTGCAGTGTGACGATGCTGCCAC
TTACTACTGTCAACAGGGTTATAGTGGTAGTAATGTTGAT
AATGTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTA
CGGTAGCGGCCCCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGA
TGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTG
CTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAG

配列番号３０

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGG
GGGTCGCCCTGGTCACGCCCTGGGACACCCCCTGACACTTACC
TGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAATGACCATGCAATGG
GCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATACAT
CGGATTCATTAATAGTGGTGGTAGCGCACGCTACGCGAGC
TGGGCAGAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAACCTCGACCA
CGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACAC
GGCCACCTATTTCTGTGTCAGAGGGGGTGCTGTTTGGAGT
ATTCATAGTTTTGATCCCTGGGGCCCAGGGACCCTGGTCA
CCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCC
CCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCG
GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG

配列番号３１

CAGGCCAGTGAGACCATTTACAGTTGGTTATCC

配列番号３２

CAGGCATCCGATCTGGCATCT

配列番号３３

CAACAGGGTTATAGTGGTAGTAATGTTGATAATGTT

配列番号３４

GACCATGCAATGGGC

配列番号３５

TTCATTAATAGTGGTGGTAGCGCACGCTACGCGAGCTGGG
CAGAAGGC

配列番号３６

GGGGGTGCTGTTTGGAGTATTCATAGTTTTGATCCC

配列番号３７

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAAVLTQTPSPVSAAVGGT
VSISCQASQSVYDNNYLSWFQQKPGQPPKLLIYGASTLAS
GVPSRFVGSGSGTQFTLTITDVQCDDAATYYCAGVYDDDS
DNAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC
LLNNF

配列番号３８

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTC
TASGFSLSVYYMNWVRQAPGKGLEWIGFITMSDNINYASW
AKGRFTISKTSTTVDLKMTSPTTEDTATYFCARSRGWGTM

G R L D L W G P G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A
L G C L V K
配列番号３９
Q A S Q S V Y D N N Y L S
配列番号４０
G A S T L A S
配列番号４１
A G V Y D D D S D N A
配列番号４２
V Y Y M N
配列番号４３
F I T M S D N I N Y A S W A K G
配列番号４４
S R G W G T M G R L D L
配列番号４５
A T G G A C A C G A G G G C C C C C A C T C A G C T G C T G G G G C T C C T G C
T G C T C T G G C T C C C A G G T G C C A C A C A T T T G C C G G C C G T G C T G A C
C C A G A C T C C A T C T C C C G T G T C T G C A G C T G T G G G A G G C A C A
G T C A G C A T C A G T T G C C A G G C C A G T C A G A G T G T T T A T G A C A
A C A A C T A C T T A T C C T G G T T T C A G C A G A A A C C A G G G C A G C C
T C C C A A G C T C C T G A T C T A T G G T G C A T C C A C T C T G G C A T C T
G G G G T C C C A T C G G C G G T T C G T G G G C A G T G G A T C T G G G A C A C
A G T T C A C T C T C A C C A T C A C A G A C G T G C A G T G T G A C G A T G C
T G C C A C T T A C T A T T G T G C A G G C G T T T A T G A T G A T G A T A G T
G A T A A T G C C T T C G G G C G G A G G G A C C G A G G T G G T G G T C A A A C
G T A C G G T A G C G G C C C C A T C T G T C T T C A T C T T C C C G C C A T C
T G A T G A G C A G T T G A A A T C T G G A A C T G C C T C T G T T G T G T G C
C T G C T G A A T A A C T T C T
配列番号４６
A T G G A G A C T G G G C T G C G C T G G C T T C T C C T G G T G G C T G T G C
T C A A A G G T G T C C A G T G T C A G T C G C T G G A G G A G T C C G G G G G G
T C G C C T G G T C A C C C C T G G G A C A C C C C T G A C A C T C A C C T G C
A C A G C C T C T G G A T T C T C C C T C A G T G T C T A C T A C A T G A A C T
G G G T C C G C C A G G C T C C A G G G A A G G G G C T G G A A T G G A T C G G
A T T C A T T A C A A T G A G T G A T A A T A T A A A T T A C G G C G A G C T G G
G C G A A A G G C C G A T T C A C C A T C T C C A A A A C C T C G A C C A C G G
T G G A T C T G A A A A T G A C C A G T C C G A C A A C C G A G G A C A C G G C
C A C C T A T T T C T G T G C C A G G A G T C G T G G C T G G G G G T A C A A T G
G G T C G G T T G G A T C T C T G G G G C C C A G G C A C C C T C G T C A C C G
T C T C G A G C G C C T C C A C C A A G G G C C C A T C G G T C T T C C C C C T
G G C A C C C T C C T C C A A G A G C A C C T C T G G G G G C A C A G C G G C C
C T G G G C T G C C T G G T C A A G G
配列番号４７
C A G G C C A G T C A G A G T G T T T A T G A C A A C A A C T A C T T A T C C
配列番号４８
G G T G C A T C C A C T C T G G C A T C T
配列番号４９
G C A G G C G T T T A T G A T G A T G A T A G T G A T A A T G C C
配列番号５０
G T C T A C T A C A T G A A C

配列番号５１
ＴＴＣＡＴＴＡＣＡＡＴＧＡＧＴＧＡＴＡＡＴＡＴＡＡＡＴＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧ
ＣＧＡＡＡＧＧＣ
配列番号５２
ＡＧＴＣＧＴＧＧＣＴＧＧＧＧＴＡＣＡＡＴＧＧＧＴＣＧＧＴＴＧＧＡＴＣＴＣ
配列番号５３
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＩＣＤＰＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＰＶＧＧＴ
ＶＳＩＳＣＱＡＳＱＳＶＹＥＮＮＹＬＳＷＦＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＧＡＳＴＬＤＳ
ＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＴＤＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＡＧＶＹＤＤＤＳ
ＤＤＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣ
ＬＬＮＮ
配列番号５４
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＥＱＬＫＥＳＧＧＧＬＶＴＰＧＧＴＬＴＬＴ
ＣＴＡＳＧＦＳＬＮＡＹＹＭＮＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＦＩＴＬＮＮＮＶＡＹＡＮ
ＷＡＫＧＲＦＴＦＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＰＴＰＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＳＲＧＷＧＡ
ＭＧＲＬＤＬＷＧＨＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡ
ＡＬＧＣＬＶＫ
配列番号５５
ＱＡＳＱＳＶＹＥＮＮＹＬＳ
配列番号５６
ＧＡＳＴＬＤＳ
配列番号５７
ＡＧＶＹＤＤＤＳＤＤＡ
配列番号５８
ＡＹＹＭＮ
配列番号５９
ＦＩＴＬＮＮＮＶＡＹＡＮＷＡＫＧ
配列番号６０
ＳＲＧＷＧＡＭＧＲＬＤＬ
配列番号６１
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＴＡＴＧＴＧＡＣＣＣＴＧＴＧＣＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＴＣＣＣＧＴＡＴＣＴＧＣＡＣＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＧＣＡＴＣＡＧＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＧＡＧＡ
ＡＣＡＡＣＴＡＴＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＴＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣ
ＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴ
ＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣ
ＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＴＡＣＡＧＡＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣ
ＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＴＴＧＴＧＣＡＧＧＣＧＴＴＴＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＡＧＴ
ＧＡＴＧＡＴＧＣＣＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡＣ
ＧＴＡＣＧＧＴＡＧＣＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴＣＡＴＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣ
ＴＧＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＣＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧＣ
ＣＴＧＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴ
配列番号６２
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＧＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＧＡＧＣＡＧＣＴＧＡＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧ
ＡＧＧＡＧＧＣＣＴＧＧＴＡＡＣＧＣＣＴＧＧＡＧＧＡＡＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣ
ＴＧＣＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＡＴＧＣＣＴＡＣＴＡＣＡＴＧＡ
ＡＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴ
ＣＧＧＡＴＴＣＡＴＴＡＣＴＣＴＧＡＡＴＡＡＴＡＡＴＧＴＡＧＣＴＴＡＣＧＣＧＡＡＣ

TGGGCGAAAGGCCGATTCACCTTCTCCAAAACCTCGACCA
CGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCCGACACCCGAGGACAC
GGCCACCTATTTCTGTGCCAGGAGTCGTGGCTGGGGTGCA
ATGGGTCGGTTGGATCTCTGGGGCCATGGCACCCTGGTCA
CCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCC
CCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCG
GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG

配列番号６３

CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGAGAACAACTATTTATCC

配列番号６４

GGTGCATCCACTCTGGATTCT

配列番号６５

GCAGGCGTTTATGATGATGATAGTGATGATGCC

配列番号６６

GCCTACTACATGAAC

配列番号６７

TTCATTACTCTGAATAATAATGTAGCTTACGCGAACTGGG
CGAAAGGC

配列番号６８

AGTCGTGGCTGGGGTGCAATGGGTCGGTTGGATCTC

配列番号６９

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAQVLTQTPSPVSAAVGGT
VTINCQASQSVDDNNWLGWYQQKRGQPPKYLIYSASTLAS
GVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECDDAATYYCAGGFSGNI
FAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL
LNNF

配列番号７０

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTC
TVSGFSLSSYAMSWVRQAPGKGLEWIGIIGGFGTTYYATW
AKGRFTISKTSTTVDLRITSPTTEDTATYFCARGGPGNGG
DIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKD

配列番号７１

QASQSVDDNNWLG

配列番号７２

SASTLAS

配列番号７３

AGGFSGNIFA

配列番号７４

SYAMS

配列番号７５

IIGGFGTTYYATWAKG

配列番号７６

GGPGNGGDI

配列番号７７

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGCCACATTTGCCCCAAGTGCTGAC
CCAGACTCCATCGCCTGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACA
GTCACCATCAACTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTGATGATA
ACAACTGGTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACGAGGGCAGCC

TCCCAAGTACCTGATCTATTCTGCATCCACTCTGGCATCT
GGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAC
AGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGACGATGC
TGCCACTTACTACTGTGCAGGCGGTTTTAGTGGTAATATC
TTTGCTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTA
CGGTAGCGGCCCCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGA
TGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTG
CTGAATAACTTCT
配列番号７８
ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGG
TCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCCTGC
ACAGTCTCTGGCTTCTCCCTCAGTAGCTATGCAATGAGCT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGGCTGGAGTGGATCGG
AATCATTGGTGGTTTTGGTACCACATACTACGCGACCCTGG
GCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGG
TGGATCTGAGAATCACCAGTCCGACAACCGAGGACACGGC
CACCTATTTCTGTGCCAGAGGTGGTCCTGGTAATGGTGGT
GACATCTGGGGCCAAGGGACCCTGGTCACCGTCTCGAGCG
CCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTC
CTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGC
CTGGTCAAGGACT
配列番号７９
CAGGCCAGTCAGAGTGTTGATGATAACAACTGGTTAGGC
配列番号８０
TCTGCATCCACTCTGGCATCT
配列番号８１
GCAGGCGGTTTTAGTGGTAATATCTTTGCT
配列番号８２
AGCTATGCAATGAGC
配列番号８３
ATCATTGGTGGTTTTGGTACCACATACTACGCGACCTGGG
CGAAAGGC
配列番号８４
GGTGGTCCTGGTAATGGTGGTGACATC
配列番号８５
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAAVLTQTPSPVSVPVGGT
VTIKCQSSQSVYNNFLSWYQQKPGQPPKLLIYQASKLASG
VPDRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCLGGYDDDAD
NAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL
LNNF
配列番号８６
METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTC
TVSGIDLSDYAMSWVRQAPGKGLEWIGIIYAGSGSTWYAS
WAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARDGYDDY
GDFDRLDLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG
TAALGCLVKD
配列番号８７
QSSQSVYNNFLS
配列番号８８

Q A S K L A S
配列番号８９
L G G Y D D D A D N A
配列番号９０
D Y A M S
配列番号９１
I I Y A G S G S T W Y A S W A K G
配列番号９２
D G Y D D Y G D F D R L D L
配列番号９３
A T G G A C A C G A G G G C C C C A C T C A G C T G C T G G G G C T C C T G C
T G C T C T G G C T C C C A G G T G C C A C A C A T T T G C A G C C G T G C T G A C
C C A G A C A C C A T C G C C C G T G T C T G T A C C T G T G G G A G G C A C A
G T C A C C A T C A A G T G C C A G T C C A G T C A G A G T G T T T A T A A T A
A T T T C T T A T C G T G G T A T C A G C A G A A A C C A G G G C A G C C T C C
C A A G C T C C T G A T C T A C C A G G C A T C C A A A C T G G C A T C T G G G
G T C C C A G A T A G G T T C A G C G G C A G T G G A T C T G G G A C A C A G T
T C A C T C T C A C C A T C A G C G G C G T G C A G T G T G A C G A T G C T G C
C A C T T A C T A C T G T C T A G G C G G T T A T G A T G A T G A T G C T G A T
A A T G C T T T C G G C G G A G G G A C C G A G G T G G T G G T C A A A C G T A
C G G T A G C G G C C C C A T C T G T C T T C A T C T T C C C G C C A T C T G A
T G A G C A G T T G A A A T C T G G A A C T G C C T C T G T T G T G T G C C T G
C T G A A T A A C T T C
配列番号９４
A T G G A G A C T G G G C T G C G C T G G C T T C T C C T G G T C G C T G T G C
T C A A A G G T G T C C A G T G T C A G T C G G T G G A G G A G T C C G G G G G
T C G C C T G G T C A C G C C T G G G A C A C C C C T G A C G C T C A C C T G C
A C A G T C T C T G G A A T C G A C C T C A G T G A C T A T G C A A T G A G C T
G G G T C C G C C A G G C T C C A G G G A A G G G G C T G G A A T G G A T C G G
A A T C A T T T A T G C T G G T A G T G G T A G C A C A T G G T A C G C G A G C
T G G G C G A A A G G C C G A T T C A C C A T C T C C A A A A C C T C G A C C A
C G G T G G A T C T G A A A A T C A C C A G T C C G A C A A C C G A G G A C A C
G G C C A C C T A T T T C T G T G C C A G A G A T G G A T A C G A T G A C T A T
G G T G A T T T C G A T C G A T T G G A T C T C T G G G G C C C A G G C A C C C
T C G T C A C C G T C T C G A G C G C C T C C A C C A A G G G C C C A T C G G T
C T T C C C C C T G G C A C C C T C C T C C A A G A G C A C C T C T G G G G G C
A C A G C G G C C C T G G G C T G C C T G G T C A A G G A C T
配列番号９５
C A G T C C A G T C A G A G T G T T T A T A A T A A T T T C T T A T C G
配列番号９６
C A G G C A T C C A A A C T G G C A T C T
配列番号９７
C T A G G C G G T T A T G A T G A T G A T G C T G A T A A T G C T
配列番号９８
G A C T A T G C A A T G A G C
配列番号９９
A T C A T T T A T G C T G G T A G T G G T A G C A C A T G G T A C G C G A G C T
G G G C G A A A G G C
配列番号１００
G A T G G A T A C G A T G A C T A T G G T G A T T T C G A T C G A T T G G A T C

ＴＣ
配列番号１０１
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＳＡＡＶＧＧＴ
ＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＮＮＥＬＳＷＹＱＱＫＳＧＱＲＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＡＳＧＶ
ＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＹＳＬＲＮＩＤ
ＮＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬ
ＬＮＮＦ
配列番号１０２
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＳＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣ
ＴＡＳＧＦＳＬＳＮＹＹＭＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＭＩＹＧＳＤＥＴＡＹＡＮＷ
ＡＩＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＤＳＳＤＷＤ
ＡＫＦＮＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡ
ＬＧＣＬＶＫ
配列番号１０３
ＱＡＳＱＳＩＮＮＥＬＳ
配列番号１０４
ＲＡＳＴＬＡＳ
配列番号１０５
ＱＱＧＹＳＬＲＮＩＤＮＡ
配列番号１０６
ＮＹＹＭＴ
配列番号１０７
ＭＩＹＧＳＤＥＴＡＹＡＮＷＡＩＧ
配列番号１０８
ＤＤＳＳＤＷＤＡＫＦＮＬ
配列番号１０９
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＣＴＡＴＧＡＴＡＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＧＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＡＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＣＡＴＴＡＡＣＡＡＴＧ
ＡＡＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＴＣＡＧＧＧＣＡＧＣＧＴＣＣＣＡＡ
ＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＡＧＧＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣ
ＴＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＴＣＡ
ＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣ
ＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＧＴＣＴＧＡＧＧＡＡＴＡＴＴＧＡＴ
ＡＡＴＧＣＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡＣＧＴＡ
ＣＧＧＴＡＧＣＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴＣＡＴＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣＴＧＡ
ＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＣＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧＣＣＴＧ
ＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴＣ
配列番号１１０
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＴＣＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧ
ＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣ
ＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＡＣＴＡＣＴＡＣＡＴＧＡＣＣＴ
ＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧＧ
ＡＡＴＧＡＴＴＴＡＴＧＧＴＡＧＴＧＡＴＧＡＡＡＣＡＧＣＣＴＡＣＧＣＧＡＡＣＴＧＧ
ＧＣＧＡＴＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧ
ＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣＡＧＣＣＧＣＧＧＡＣＡＣＧＧＣ
ＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＡＴＧＡＴＡＧＴＡＧＴＧＡＣＴＧＧＧＡＴ
ＧＣＡＡＡＡＴＴＴＡＡＣＴＴＧＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＧＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧ

TCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCT
GGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC
CTGGGCTGCCTGGTCAAGG
配列番号１１１
CAGGCCAGTCAGAGCATTAACAATGAATTATCC
配列番号１１２
AGGGCATCCACTCTGGCATCT
配列番号１１３
CAACAGGGTTATAGTCTGAGGAATATTGATAATGCT
配列番号１１４
AACTACTACATGACC
配列番号１１５
ATGATTTATGGTAGTGATGAAACAGCCTACGCGAACTGGG
CGATAGGC
配列番号１１６
GATGATAGTAGTGACTGGGATGCAAAATTTAACTTG
配列番号１１７
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSNYYMTWVRQA
PGKGLEWVGMIYGSDETAYANWAIGRFTISRDNSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCARDDSSDWDAKFNL
配列番号１１８
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSNYYMTWVRQA
PGKGLEWVGMIYGSDETAYANSAIGRFTISRDNSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCARDDSSDWDAKFNL
配列番号１１９
DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSINNELSWYQQKP
GKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQP
DDFATYYCQQGYSLRNIDNA
配列番号１２０
IIYGSDETAYATSAIG
配列番号１２１
MIYGSDETAYANSAIG
配列番号１２２
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAAVLTQTPSPVSAAVGGT
VTISCQSSQSVGNNQDLSWFQQRPGQPPKLLIYEISKLES
GVPSRFSGSGSGTHFTLTISGVQCDDAATYYCLGGYDDDA
DNA
配列番号１２３
METGLRWLLLVAVLKGVQCHSVEESGGRLVTPGTPLTLTC
TVSGFSLSSRTMSWVRQAPGKGLEWIGYIWSGGSTYYATW
AKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARLGDTGGH
AYATRLNL
配列番号１２４
QSSQSVGNNQDLS
配列番号１２５
EISKLES
配列番号１２６
LGGYDDDADNA
配列番号１２７
SRTMS

配列番号１２８
Ｙ Ｉ Ｗ Ｓ Ｇ Ｇ Ｓ Ｔ Ｙ Ｙ Ａ Ｔ Ｗ Ａ Ｋ Ｇ
配列番号１２９
Ｌ Ｇ Ｄ Ｔ Ｇ Ｇ Ｈ Ａ Ｙ Ａ Ｔ Ｒ Ｌ Ｎ Ｌ
配列番号１３０
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＡＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＡＣＣＡＴＣＡＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＴＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＧＧＴＡＡＴＡ
ＡＣＣＡＧＧＡＣＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＴＴＣＡＧＣＡＧＡＧＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣ
ＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＡＡＡＴＡＴＣＣＡＡＡＣＴＧＧＡＡＴＣＴ
ＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣ
ＡＣＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＣＧＴＡＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣ
ＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＴＡＧＧＣＧＧＴＴＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＣＴ
ＧＡＴＡＡＴＧＣＴ
配列番号１３１
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＣＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧ
ＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣ
ＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＧＴＣＧＴＡＣＡＡＴＧＴＣＣＴ
ＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＣＧＧ
ＡＴＡＣＡＴＴＴＧＧＡＧＴＧＧＴＧＧＴＡＧＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧＧ
ＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧ
ＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣ
ＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＴＴＧＧＧＣＧＡＴＡＣＴＧＧＴＧＧＴＣＡＣ
ＧＣＴＴＡＴＧＣＴＡＣＴＣＧＣＴＴＡＡＡＴＣＴＣ
配列番号１３２
ＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＧＧＴＡＡＴＡＡＣＣＡＧＧＡＣＴＴＡＴＣＣ
配列番号１３３
ＧＡＡＡＴＡＴＣＣＡＡＡＣＴＧＧＡＡＴＣＴ
配列番号１３４
ＣＴＡＧＧＣＧＧＴＴＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＣＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴ
配列番号１３５
ＡＧＴＣＧＴＡＣＡＡＴＧＴＣＣ
配列番号１３６
ＴＡＣＡＴＴＴＧＧＡＧＴＧＧＴＧＧＴＡＧＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧＧＧ
ＣＧＡＡＡＧＧＣ
配列番号１３７
ＴＴＧＧＧＣＧＡＴＡＣＴＧＧＴＧＧＴＣＡＣＧＣＴＴＡＴＧＣＴＡＣＴＣＧＣＴＴＡＡ
ＡＴＣＴＣ
配列番号１３８
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＡＶＬＴＱＴＰＳＳＶＳＡＡＶＧＧＴ
ＶＳＩＳＣＱＳＳＱＳＶＹＳＮＫＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＷＴＳＫＬＡＳ
ＧＡＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＬＧＡＹＤＤＤＡ
ＤＮＡ
配列番号１３９
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＫＰＤＥＴＬＴＬＴＣ
ＴＡＳＧＦＳＬＥＧＧＹＭＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＳＹＤＳＧＳＴＹＹＡＳＷ
ＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＬＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＶＲＳＬＫＹＰＴ
ＶＴＳＤＤＬ

配列番号１４０
Ｑ Ｓ Ｓ Ｑ Ｓ Ｖ Ｙ Ｓ Ｎ Ｋ Ｙ Ｌ Ａ
配列番号１４１
Ｗ Ｔ Ｓ Ｋ Ｌ Ａ Ｓ
配列番号１４２
Ｌ Ｇ Ａ Ｙ Ｄ Ｄ Ｄ Ａ Ｄ Ｎ Ａ
配列番号１４３
Ｇ Ｇ Ｙ Ｍ Ｔ
配列番号１４４
Ｉ Ｓ Ｙ Ｄ Ｓ Ｇ Ｓ Ｔ Ｙ Ｙ Ａ Ｓ Ｗ Ａ Ｋ Ｇ
配列番号１４５
Ｓ Ｌ Ｋ Ｙ Ｐ Ｔ Ｖ Ｔ Ｓ Ｄ Ｄ Ｌ
配列番号１４６
Ａ Ｔ Ｇ Ｇ Ａ Ｃ Ａ Ｃ Ｇ Ａ Ｇ Ｇ Ｇ Ｃ Ｃ Ｃ Ｃ Ａ Ｃ Ｔ Ｃ Ａ Ｇ Ｃ Ｔ Ｇ Ｃ Ｔ Ｇ Ｇ Ｇ Ｇ Ｃ Ｔ Ｃ Ｃ Ｔ Ｇ Ｃ
Ｔ Ｇ Ｃ Ｔ Ｃ Ｔ Ｇ Ｇ Ｃ Ｔ Ｃ Ｃ Ｃ Ａ Ｇ Ｇ Ｔ Ｇ Ｃ Ｃ Ａ Ｃ Ａ Ｔ Ｔ Ｔ Ｇ Ｃ Ａ Ｇ Ｃ Ｃ Ｇ Ｔ Ｇ Ｃ Ｔ Ｇ Ａ Ｃ
Ｃ Ｃ Ａ Ｇ Ａ Ｃ Ａ Ｃ Ｃ Ａ Ｔ Ｃ Ｇ Ｔ Ｃ Ｃ Ｇ Ｔ Ｇ Ｔ Ｃ Ｔ Ｇ Ｃ Ａ Ｇ Ｃ Ｔ Ｇ Ｔ Ｇ Ｇ Ｇ Ａ Ｇ Ｇ Ｃ Ａ Ｃ Ａ
Ｇ Ｔ Ｃ Ａ Ｇ Ｃ Ａ Ｔ Ｃ Ａ Ｇ Ｔ Ｔ Ｇ Ｃ Ｃ Ａ Ｇ Ｔ Ｃ Ｃ Ａ Ｇ Ｔ Ｃ Ａ Ｇ Ａ Ｇ Ｔ Ｇ Ｔ Ｔ Ｔ Ａ Ｔ Ａ Ｇ Ｔ Ａ
Ａ Ｔ Ａ Ａ Ｇ Ｔ Ａ Ｃ Ｃ Ｔ Ａ Ｇ Ｃ Ｃ Ｔ Ｇ Ｇ Ｔ Ａ Ｔ Ｃ Ａ Ｇ Ｃ Ａ Ｇ Ａ Ａ Ａ Ｃ Ｃ Ａ Ｇ Ｇ Ｇ Ｃ Ａ Ｇ Ｃ Ｃ
Ｔ Ｃ Ｃ Ｃ Ａ Ａ Ｇ Ｃ Ｔ Ｃ Ｃ Ｔ Ｇ Ａ Ｔ Ｃ Ｔ Ａ Ｃ Ｔ Ｇ Ｇ Ａ Ｃ Ａ Ｔ Ｃ Ｃ Ａ Ａ Ａ Ｃ Ｔ Ｇ Ｇ Ｃ Ａ Ｔ Ｃ Ｔ
Ｇ Ｇ Ｇ Ｇ Ｃ Ｃ Ｃ Ｃ Ａ Ｔ Ｃ Ａ Ｃ Ｇ Ｇ Ｔ Ｔ Ｃ Ａ Ｇ Ｃ Ｇ Ｇ Ｃ Ａ Ｇ Ｔ Ｇ Ｇ Ａ Ｔ Ｃ Ｔ Ｇ Ｇ Ｇ Ａ Ｃ Ａ Ｃ
Ａ Ａ Ｔ Ｔ Ｃ Ａ Ｃ Ｔ Ｃ Ｔ Ｃ Ａ Ｃ Ｃ Ａ Ｔ Ｃ Ａ Ｇ Ｃ Ｇ Ｇ Ｃ Ｇ Ｔ Ｇ Ｃ Ａ Ｇ Ｔ Ｇ Ｔ Ｇ Ａ Ｃ Ｇ Ａ Ｔ Ｇ Ｃ
Ｔ Ｇ Ｃ Ｃ Ａ Ｃ Ｔ Ｔ Ａ Ｃ Ｔ Ａ Ｃ Ｔ Ｇ Ｔ Ｃ Ｔ Ａ Ｇ Ｇ Ｃ Ｇ Ｃ Ｔ Ｔ Ａ Ｔ Ｇ Ａ Ｔ Ｇ Ａ Ｔ Ｇ Ａ Ｔ Ｇ Ｃ Ｔ
Ｇ Ａ Ｔ Ａ Ａ Ｔ Ｇ Ｃ Ｔ
配列番号１４７
Ａ Ｔ Ｇ Ｇ Ａ Ｇ Ａ Ｃ Ｔ Ｇ Ｇ Ｇ Ｃ Ｔ Ｇ Ｃ Ｇ Ｃ Ｔ Ｇ Ｇ Ｃ Ｔ Ｔ Ｃ Ｔ Ｃ Ｃ Ｔ Ｇ Ｇ Ｔ Ｃ Ｇ Ｃ Ｔ Ｇ Ｔ Ｇ Ｃ
Ｔ Ｃ Ａ Ａ Ａ Ｇ Ｇ Ｔ Ｇ Ｔ Ｃ Ｃ Ａ Ｇ Ｔ Ｇ Ｔ Ｃ Ａ Ｇ Ｔ Ｃ Ｇ Ｇ Ｔ Ｇ Ｇ Ａ Ａ Ｇ Ａ Ｇ Ｔ Ｃ Ｃ Ｇ Ｇ Ｇ Ｇ Ｇ
Ｔ Ｃ Ｇ Ｃ Ｃ Ｔ Ｇ Ｇ Ｔ Ｃ Ａ Ａ Ｇ Ｃ Ｃ Ｔ Ｇ Ａ Ｃ Ｇ Ａ Ａ Ａ Ｃ Ｃ Ｃ Ｔ Ｇ Ａ Ｃ Ａ Ｃ Ｔ Ｃ Ａ Ｃ Ｃ Ｔ Ｇ Ｃ
Ａ Ｃ Ａ Ｇ Ｃ Ｃ Ｔ Ｃ Ｔ Ｇ Ｇ Ａ Ｔ Ｔ Ｃ Ｔ Ｃ Ｃ Ｃ Ｔ Ｇ Ｇ Ａ Ｇ Ｇ Ｇ Ｃ Ｇ Ｇ Ｃ Ｔ Ａ Ｃ Ａ Ｔ Ｇ Ａ Ｃ Ｃ Ｔ
Ｇ Ｇ Ｇ Ｔ Ｃ Ｃ Ｇ Ｃ Ｃ Ａ Ｇ Ｇ Ｃ Ｔ Ｃ Ｃ Ａ Ｇ Ｇ Ｇ Ａ Ａ Ｇ Ｇ Ｇ Ｇ Ｃ Ｔ Ｇ Ｇ Ａ Ａ Ｔ Ｇ Ｇ Ａ Ｔ Ｃ Ｇ Ｇ
Ａ Ａ Ｔ Ｃ Ａ Ｇ Ｔ Ｔ Ａ Ｔ Ｇ Ａ Ｔ Ａ Ｇ Ｔ Ｇ Ｇ Ｔ Ａ Ｇ Ｃ Ａ Ｃ Ａ Ｔ Ａ Ｃ Ｔ Ａ Ｃ Ｇ Ｃ Ｇ Ａ Ｇ Ｃ Ｔ Ｇ Ｇ
Ｇ Ｃ Ｇ Ａ Ａ Ａ Ｇ Ｇ Ｃ Ｃ Ｇ Ａ Ｔ Ｔ Ｃ Ａ Ｃ Ｃ Ａ Ｔ Ｃ Ｔ Ｃ Ｃ Ａ Ａ Ｇ Ａ Ｃ Ｃ Ｔ Ｃ Ｇ Ｔ Ｃ Ｇ Ａ Ｃ Ｃ Ａ
Ｃ Ｇ Ｇ Ｔ Ｇ Ｇ Ａ Ｔ Ｃ Ｔ Ｇ Ａ Ａ Ａ Ａ Ｔ Ｇ Ａ Ｃ Ｃ Ａ Ｇ Ｔ Ｃ Ｔ Ｇ Ａ Ｃ Ａ Ａ Ｃ Ｃ Ｇ Ａ Ｇ Ｇ Ａ Ｃ Ａ Ｃ
Ｇ Ｇ Ｃ Ｃ Ａ Ｃ Ｃ Ｔ Ａ Ｔ Ｔ Ｔ Ｃ Ｔ Ｇ Ｃ Ｇ Ｔ Ｃ Ａ Ｇ Ａ Ｔ Ｃ Ａ Ｃ Ｔ Ａ Ａ Ａ Ａ Ｔ Ａ Ｔ Ｃ Ｃ Ｔ Ａ Ｃ Ｔ
Ｇ Ｔ Ｔ Ａ Ｃ Ｔ Ｔ Ｃ Ｔ Ｇ Ａ Ｔ Ｇ Ａ Ｃ Ｔ Ｔ Ｇ
配列番号１４８
Ｃ Ａ Ｇ Ｔ Ｃ Ｃ Ａ Ｇ Ｔ Ｃ Ａ Ｇ Ａ Ｇ Ｔ Ｇ Ｔ Ｔ Ｔ Ａ Ｔ Ａ Ｇ Ｔ Ａ Ａ Ｔ Ａ Ａ Ｇ Ｔ Ａ Ｃ Ｃ Ｔ Ａ Ｇ Ｃ Ｃ
配列番号１４９
Ｔ Ｇ Ｇ Ａ Ｃ Ａ Ｔ Ｃ Ｃ Ａ Ａ Ａ Ｃ Ｔ Ｇ Ｇ Ｃ Ａ Ｔ Ｃ Ｔ
配列番号１５０
Ｃ Ｔ Ａ Ｇ Ｇ Ｃ Ｇ Ｃ Ｔ Ｔ Ａ Ｔ Ｇ Ａ Ｔ Ｇ Ａ Ｔ Ｇ Ａ Ｔ Ｇ Ｃ Ｔ Ｇ Ａ Ｔ Ａ Ａ Ｔ Ｇ Ｃ Ｔ
配列番号１５１
Ｇ Ｇ Ｃ Ｇ Ｇ Ｃ Ｔ Ａ Ｃ Ａ Ｔ Ｇ Ａ Ｃ Ｃ
配列番号１５２
Ａ Ｔ Ｃ Ａ Ｇ Ｔ Ｔ Ａ Ｔ Ｇ Ａ Ｔ Ａ Ｇ Ｔ Ｇ Ｇ Ｔ Ａ Ｇ Ｃ Ａ Ｃ Ａ Ｔ Ａ Ｃ Ｔ Ａ Ｃ Ｇ Ｃ Ｇ Ａ Ｇ Ｃ Ｔ Ｇ Ｇ Ｇ
Ｃ Ｇ Ａ Ａ Ａ Ｇ Ｇ Ｃ
配列番号１５３
Ｔ Ｃ Ａ Ｃ Ｔ Ａ Ａ Ａ Ａ Ｔ Ａ Ｔ Ｃ Ｃ Ｔ Ａ Ｃ Ｔ Ｇ Ｔ Ｔ Ａ Ｃ Ｔ Ｔ Ｃ Ｔ Ｇ Ａ Ｔ Ｇ Ａ Ｃ Ｔ Ｔ Ｇ
配列番号１５４
Ｍ Ｄ Ｔ Ｒ Ａ Ｐ Ｔ Ｑ Ｌ Ｌ Ｇ Ｌ Ｌ Ｌ Ｌ Ｗ Ｌ Ｐ Ｇ Ａ Ｔ Ｆ Ａ Ａ Ｖ Ｌ Ｔ Ｑ Ｔ Ｐ Ｓ Ｐ Ｖ Ｓ Ａ Ａ Ｖ Ｇ Ｇ Ｔ
Ｖ Ｔ Ｉ Ｓ Ｃ Ｑ Ｓ Ｓ Ｑ Ｓ Ｖ Ｙ Ｎ Ｎ Ｎ Ｄ Ｌ Ａ Ｗ Ｙ Ｑ Ｑ Ｋ Ｐ Ｇ Ｑ Ｐ Ｐ Ｋ Ｌ Ｌ Ｉ Ｙ Ｙ Ａ Ｓ Ｔ Ｌ Ａ Ｓ

G V P S R F K G S G S G T Q F T L T I S G V Q C D D A A A Y Y C L G G Y D D D A
D N A
配列番号１５５
M E T G L R W L L L V A V L K G V Q C Q S V E E S G G R L V T P G T P L T L T C
T V S G L S L S S N T I N W V R Q A P G K G L E W I G Y I W S G G S T Y Y A S W
V N G R F T I S K T S T T V D L K I T S P T T E D T A T Y F C A R G G Y A S G G
Y P Y A T R L D L
配列番号１５６
Q S S Q S V Y N N N D L A
配列番号１５７
Y A S T L A S
配列番号１５８
L G G Y D D D A D N A
配列番号１５９
S N T I N
配列番号１６０
Y I W S G G S T Y Y A S W V N G
配列番号１６１
G G Y A S G G Y P Y A T R L D L
配列番号１６２
A T G G A C A C G A G G G C C C C A C T C A G C T G C T G G G G C T C C T G C
T G C T C T G G C T C C C A G G T G C C A C A T T T G C A G C C G T G C T G A C
C C A G A C A C C A T C A C C C G T G T C T G C A G C T G T G G G A G G C A C A
G T C A C C A T C A G T T G C C A G T C C A G T C A G A G T G T T T A T A A T A
A T A A C G A C T T A G C C T G G T A T C A G C A G A A A C C A G G G C A G C C
T C C T A A A C T C C T G A T C T A T T A T G C A T C C A C T C T G G C A T C T
G G G G T C C C A T C G C G G T T C A A A G G C A G T G G A T C T G G G A C A C
A G T T C A C T C T C A C C A T C A G C G G C G T G C A G T G T G A C G A T G C
T G C C G C T T A C T A C T G T C T A G G C G G T T A T G A T G A T G A T G C T
G A T A A T G C T
配列番号１６３
A T G G A G A C T G G G C T G C G C T G G C T T C T C C T G G T C G C T G T G C
T C A A A G G T G T C C A G T G T C A G T C G G T G G A G G A G T C C G G G G G
T C G C C T G G T C A C G C C T G G G A C A C C C C T G A C A C T C A C C T G C
A C A G T A T C T G G A T T A T C C C T C A G T A G C A A T A C A A T A A A C T
G G G T C C G C C A G G C T C C A G G G A A G G G G C T G G A G T G G A T C G G
A T A C A T T T G G A G T G G T G G T A G T A C A T A C T A C G C G A G C T G G
G T G A A T G G T C G A T T C A C C A T C T C C A A A A C C T C G A C C A C G G
T G G A T C T G A A A A T C A C C A G T C C G A C A A C C G A G G A C A C G G C
C A C C T A T T T C T G T G C C A G A G G G G G G T T A C G G C T A G T G G T G G T
T A T C C T T A T G C C A C T C G G T T G G A T C T C
配列番号１６４
C A G T C C A G T C A G A G T G T T T A T A A T A A T A A C G A C T T A G C C
配列番号１６５
T A T G C A T C C A C T C T G G C A T C T
配列番号１６６
C T A G G C G G T T A T G A T G A T G A T G C T G A T A A T G C T
配列番号１６７
A G C A A T A C A A T A A A C
配列番号１６８

TACATTTGGAGTGGTGGTAGTACATACTACGCGAGCTGGG
TGAATGGT
配列番号１６９
GGGGGTTACGCTAGTGGTGGTTATCCTTATGCCACTCGGT
TGGATCTC
配列番号１７０
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAAVLTQTPSSVSAAVGGT
VTINCQSSQSVYNNDYLSWYQQRPGQRPKLLIYGASKLAS
GVPSRFKGSGSGKQFTLTISGVQCDDAATYYCLGDYDDDA
DNT
配列番号１７１
METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTC
TVSGFTLSTNYYLSWVRQAPGKGLEWIGIIYPSGNTYCAK
WAKGRFTISKTSSTTVDLKMTSPTTEDTATYFCARNYGGD
ESL
配列番号１７２
QSSQSVYNNDYLS
配列番号１７３
GASKLAS
配列番号１７４
LGDYDDDADNT
配列番号１７５
TNYYLS
配列番号１７６
IIYPSGNTYCAKWAKG
配列番号１７７
NYGGDESL
配列番号１７８
ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGCCACACATTTGCAGCCGTGCTGAC
CCAGACACCCATCCTCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACA
GTCACCATCAATTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAATA
ACGACTACTTATCCTGGTATCAACAGAGGCCAGGGGCAACG
TCCCAAGCTCCTAATCTATGGTGCTTCCAAACTGGCATCT
GGGGTCCCGTCACGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGAAAC
AGTTTACTCTCACCCATCAGCGGCGTGCAGTGTGACGATGC
TGCCACTTACTACTGTCTGGGCGATTATGATGATGATGCT
GATAATACT
配列番号１７９
ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGG
TCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACTTGC
ACAGTCTCTGGATTCACCCTCAGTACCAACTACTACCTGA
GCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTAGAATGGAT
CGGAATCATTTATCCTAGTGGTAACACATATTGCGCGAAG
TGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGTCGA
CCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCCGACAACCGAGGA
CACAGCCACGTATTTCTGTGCCAGAAATTATGGTGGTGAT
GAAAGTTTG
配列番号１８０

CAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAATAACGACTACTTATCC
配列番号１８１
GGTGCTTCCAAACTGGCATCT
配列番号１８２
CTGGGCGATTATGATGATGATGCTGATAATACT
配列番号１８３
ACCAACTACTACCTGAGC
配列番号１８４
ATCATTTATCCTAGTGGTAACACATATTGCGCGAAGTGGG
CGAAAGGC
配列番号１８５
AATTATGGTGGTGATGAAAGTTTG
配列番号１８６
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCDVVMTQTPASVEAAVGGT
VTIKCQASETIGNALAWYQQKSGQPPKLLIYKASKLASGV
PSRFKGSGSGTEYTLTISDLECADAATYYCQWCYFGDSV
配列番号１８７
METGLRWLLLVTVLKGVQCQEQLVESGGGLVQPEGSLTLT
CTASGFDFSSGYYMCWVRQAPGKGLEWIACIFTITTNTYY
ASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYLCARGIY
SDNNYYAL
配列番号１８８
QASETIGNALA
配列番号１８９
KASKLAS
配列番号１９０
QWCYFGDSV
配列番号１９１
SGYYMC
配列番号１９２
CIFTITTNTYYASWAKG
配列番号１９３
GIYSDNNYYAL
配列番号１９４
ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGTGATGTTGTGATGAC
CCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGCTGTGGGAGGCACA
GTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTGAGACCATTGGCAATG
CATTAGCCTGGTATCAGCAGAAATCAGGGCAGCCTCCCAA
GCTCCTGATCTACAAGGCATCCAAACTGGCATCTGGGGTC
CCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTACA
CTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCAC
TTACTACTGTCAATGGTGTTATTTTGGTGATAGTGTT
配列番号１９５
ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCACTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGGAGCAGCTGGTGGAGTCCGG
GGGAGGCCTGGTCCAGCCTGAGGGATCCCTGACACTCACC
TGCACAGCCTCTGGATTCGACTTCAGTAGCGGCTACTACA
TGTGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG
GATCGCGTGTATTTTCACTATTACTACTAACACTTACTAC

GCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAGACCT
CGTCGACCACGGTGACTCTGCAAATGACCAGTCTGACAGC
CGCGGACACGGCCACCTATCTCTGTGCGAGAGGGATTTAT
TCTGATAATAATTATTATGCCTTG
配列番号１９６
CAGGCCAGTGAGACCATTGGCAATGCATTAGCC
配列番号１９７
AAGGCATCCAAACTGGCATCT
配列番号１９８
CAATGGTGTTATTTTGGTGATAGTGTT
配列番号１９９
AGCGGCTACTACATGTGC
配列番号２００
TGTATTTTCACTATTACTACTAACACTTACTACGCGAGCT
GGGCGAAAGGC
配列番号２０１
GGGATTTATTCTGATAATAATTATTATGCCTTG
配列番号２０２
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCDVVMTQTPASVEAAVGGT
VTIKCQASESIGNALAWYQQKPGQPPKLLIYKASTLASGV
PSRFSGSGSGTEFTLTISGVQCADAAAYYCQWCYFGDSV
配列番号２０３
METGLRWLLLVAVLKGVQCQQQLVESGGGLVKPGASLTLT
CKASGFSFSSGYYMCWVRQAPGKGLESIACIFTITDNTYY
ANWAKGRFTISKPSSPTVTLQMTSLTAADTATYFCARGIY
STDNYYAL
配列番号２０４
QASESIGNALA
配列番号２０５
KASTLAS
配列番号２０６
QWCYFGDSV
配列番号２０７
SGYYMC
配列番号２０８
CIFTITDNTYYANWAKG
配列番号２０９
GIYSTDNYYAL
配列番号２１０
ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGTGATGTTGTGATGAC
CCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGCTGTGGGAGGCACA
GTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTGAGAGCATTGGCAATG
CATTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAA
GCTCCTGATCTACAAGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTC
CCATCGCGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCA
CTCTCACCATCAGCGGCGTGCAGTGTGCCGATGCTGCCGC
TTACTACTGTCAATGGTGTTATTTTGGTGATAGTGTT
配列番号２１１
ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC

TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGCAGCAGCTGGTGGAGTCCGG
GGGAGGCCTGGTCAAGCCGGGGGGCATCCCTGACACTCACC
TGCAAAGCCTCTGGATTCTCCTTCAGTAGCGGCTACTACA
TGTGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTC
GATCGCATGCATTTTTACTATTACTGATAACACTTACTAC
GCGAACTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAGCCCT
CGTCGCCCACGGTGACTCTGCAAATGACCAGTCTGACAGC
CGCGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCGAGGGGGATTTAT
TCTACTGATAATTATTATGCCTTG
配列番号２１２
CAGGCCAGTGAGAGCATTGGCAATGCATTAGCC
配列番号２１３
AAGGCATCCACTCTGGCATCT
配列番号２１４
CAATGGTGTTATTTTGGTGATAGTGTT
配列番号２１５
AGCGGCTACTACATGTGC
配列番号２１６
TGCATTTTTACTATTACTGATAACACTTACTACGCGAACT
GGGCGAAAGGC
配列番号２１７
GGGATTTATTCTACTGATAATTATTATGCCTTG
配列番号２１８
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCDVVMTQTPASVEAAVGGT
VTIKCQASQSVSSYLNWYQQKPGQPPKLLIYRASTLESGV
PSRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYCQCTYGTSSSY
GAA
配列番号２１９
METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTC
TVSGISLSSNAISWVRQAPGKGLEWIGIISYSGTTYYASW
AKGRFTISKTSSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARDDPTTV
MVMLIPFGAGMDL
配列番号２２０
QASQSVSSYLN
配列番号２２１
RASTLES
配列番号２２２
QCTYGTSSSYGAA
配列番号２２３
SNAIS
配列番号２２４
IISYSGTTYYASWAKG
配列番号２２５
DDPTTVMVMLIPFGAGMDL
配列番号２２６
ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGTGATGTTGTGATGAC
CCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGCTGTGGGAGGCACA
GTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCGTTAGTAGCT
ACTTAAACTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAA

GCTCCTGATCTACAGGGCATCCACTCTGGAATCTGGGGTC
CCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCA
CTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCAC
TTACTACTGTCAATGTACTTATGGTACTAGTAGTAGTTAT
GGTGCTGCT
配列番号２２７
ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGG
TCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGC
ACCGTCTCTGGTATCTCCCTCAGTAGCAATGCAATAAGCT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGG
AATCATTAGTTATAGTGGTACCACATACTACGCGAGCTGG
GCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCA
CGGTGGATCTGAAAATCACTAGTCCGACAACCGAGGACAC
GGCCACCTACTTCTGTGCCAGAGATGACCCTACGACAGTT
ATGGTTATGTTGATACCTTTTGGAGCCGGCATGGACCTC
配列番号２２８
CAGGCCAGTCAGAGCGTTAGTAGCTACTTAAAC
配列番号２２９
AGGGCATCCACTCTGGAATCT
配列番号２３０
CAATGTACTTATGGTACTAGTAGTAGTTATGGTGCTGCT
配列番号２３１
AGCAATGCAATAAGC
配列番号２３２
ATCATTAGTTATAGTGGTACCACATACTACGCGAGCTGGG
CGAAAGGC
配列番号２３３
GATGACCCTACGACAGTTATGGTTATGTTGATACCTTTTG
GAGCCGGCATGGACCTC
配列番号２３４
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAQVLTQTASPVSAAVGGT
VTINCQASQSVYKNNYLSWYQQKPGQPPKGLIYSASTLDS
GVPLRFSGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSYDCSS
GDCYA
配列番号２３５
METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGDLVKPEGSLTLTC
TASGFSFSSYWMCWVRQAPGKGLEWIACIVTGNGNTYYAN
WAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCAKAYDL
配列番号２３６
QASQSVYKNNYLS
配列番号２３７
SASTLDS
配列番号２３８
LGSYDCSSGDCYA
配列番号２３９
SYWMC
配列番号２４０
CIVTGNGNTYYANWAKG
配列番号２４１

A Y D L
配列番号２４２
A T G G A C A C G A G G G C C C C C A C T C A G C T G C T G G G G C T C C T G C
T G C T C T G G C T C C C A G G T G C C A C A C A T T T G C C C C A A G T G C T G A C
C C A G A C T G C A T C G C C C C G T G T C T G C A G C T G T G G G A G G C A C A
G T C A C C A T C A A C T G C C A G G C C A G T C A G A G T G T T T A T A A G A
A C A A C T A C T T A T C C T G G T A T C A G C A G A A A C C A G G G C A G C C
T C C C A A A G G C C T G A T C T A T T C T G C A T C G A C T C T A G A T T C T
G G G G T C C C A T T G C G G T T C A G C G G C A G T G G A T C T G G G A C A C
A G T T C A C T C T C A C C A T C A G C G A C G T G C A G T G T G A C G A T G C
T G C C A C T T A C T A C T G T C T A G G C A G T T A T G A T T G T A G T A G T
G G T G A T T G T T A T G C T
配列番号２４３
A T G G A G A C T G G G C T G C G C T G G C T T C T C C T G G T C G C T G T G C
T C A A A G G T G T C C A G T G T C A G T C G T T G G A G G A G T C C G G G G G G
A G A C C T G G T C A A G C C T G A G G G A T C C C T G A C A C T C A C C T G C
A C A G C C T C T G G A T T C T C C T T C A G T A G C T A C T G G A T G T G C T
G G G T C C G C C A G G C T C C A G G G A A G G G G C T G G A G T G G A T C G C
A T G C A T T G T T A C T G G T A A T G G T A A C A C T T A C T A C G C G A A C
T G G G C G A A A G G C C G A T T C A C C A T C T C C A A A A C C T C G T C G A
C C A C G G T G A C T C T G C A A A T G A C C A G T C T G A C A G C C G C G G A
C A C G G C C A C C T A T T T T T G T G C G A A A G C C T A T G A C T T G
配列番号２４４
C A G G C C A G T C A G A G T G T T T A T A A G A A C A A C T A C T T A T C C
配列番号２４５
T C T G C A T C G A C T C T A G A T T C T
配列番号２４６
C T A G G C A G T T A T G A T T G T A G T A G T G G T G A T T G T T A T G C T
配列番号２３７
A G C T A C T G G A T G T G C
配列番号２４８
T G C A T T G T T A C T G G T A A T G G T A A C A C T T A C T A C G C G A A C T
G G G C G A A A G G C
配列番号２４９
G C C T A T G A C T T G
配列番号２５０
M D T R A P T Q L L G L L L L W L P G S T F A A V L T Q T P S P V S A A V G G T
V S I S C Q A S Q S V Y D N N Y L S W Y Q Q K P G Q P P K L L I Y G A S T L A S
G V P S R F K G T G S G T Q F T L T I T D V Q C D D A A T Y Y C A G V F N D D S
D D A
配列番号２５１
M E T G L R W L L L V A V P K G V Q C Q S L E E S G G R L V T P G T P L T L T C
T L S G F S L S A Y Y M S W V R Q A P G K G L E W I G F I T L S D H I S Y A R W
A K G R F T I S K T S T T V D L K M T S P T T E D T A T Y F C A R S R G W G A M
G R L D L
配列番号２５２
Q A S Q S V Y D N N Y L S
配列番号２５３
G A S T L A S
配列番号２５４

A G V F N D D S D D A
配列番号２５５
A Y Y M S
配列番号２５６
F I T L S D H I S Y A R W A K G
配列番号２５７
S R G W G A M G R L D L
配列番号２５８
A T G G A C A C G A G G G C C C C A C T C A G C T G C T G G G G C T C C T G C
T G C T C T G G C T C C C A G G T T C C A C A T T T G C C G C C G T G C T G A C
C C A G A C T C C A T C T C C C G T G T C T G C A G C T G T G G G A G G C A C A
G T C A G C A T C A G T T G C C A G G C C A G T C A G A G T G T T T A T G A C A
A C A A C T A T T T A T C C T G G T A T C A G C A G A A A C C A G G A C A G C C
T C C C A A G C T C C T G A T C T A T G G T G C A T C C A C T C T G G C A T C T
G G G G T C C C A T C G C G G T T C A A A G G C A C G G G A T C T G G G A C A C
A G T T C A C T C T C A C C A T C A C A G A C G T G C A G T G T G A C G A T G C
T G C C A C T T A C T A T T G T G C A G G C G T T T T T A A T G A T G A T A G T
G A T G A T G C C
配列番号２５９
A T G G A G A C T G G G C T G C G C T G G C T T C T C C T G G T C G C T G T G C
C C A A A G G T G T C C A G T G T C A G T C G C T G G A G G A G T C C G G G G G
T C G C C T G G T C A C G C C T G G G A C A C C C C T G A C A C T C A C C T G C
A C A C T C T C T G G A T T C T C C C T C A G T G C A T A C T A T A T G A G C T
G G G T C C G C C A G G C T C C A G G G A A G G G G C T G G A A T G G A T C G G
A T T C A T T A C T C T G A G T G A T C A T A T A T C T T A C G C G A G G T G G
G C G A A A G G C C G A T T C A C C A T C T C C A A A A C C T C G A C C A C G G
T G G A T C T G A A A A T G A C C A G T C C G A C A A C C G A G G A C A C G G C
C A C C T A T T T C T G T G C C A G G A G T C G T G G C T G G G G T G C A A T G
G G T C G G T T G G A T C T C
配列番号２６０
C A G G C C A G T C A G A G T G T T T A T G A C A A C A A C T A T T T A T C C
配列番号２６１
G G T G C A T C C A C T C T G G C A T C T
配列番号２６２
G C A G G C G T T T T T A A T G A T G A T A G T G A T G A T G C C
配列番号２６３
G C A T A C T A T A T G A G C
配列番号２６４
T T C A T T A C T C T G A G T G A T C A T A T A T C T T A C G C G A G G T G G G
C G A A A G G C
配列番号２６５
A G T C G T G G C T G G G G T G C A A T G G G T C G G T T G G A T C T C
配列番号２６６
M D T R A P T Q L L G L L L L W L P G A T F A A V L T Q T P S P V S A A V G G T
V T I S C Q A S Q S V Y N N K N L A W Y Q Q K S G Q P P K L L I Y W A S T L A S
G V S S R F S G S G S G T Q F T L T V S G V Q C D D A A T Y Y C L G V F D D D A
D N A
配列番号２６７
M E T G L R W L L L V A V L K G V Q C Q S V E E S G G R L V T P G T P L T L T C
T A S G F S L S S Y S M T W V R Q A P G K G L E Y I G V I G T S G S T Y Y A T W

A K G R F T I S R T S T T V A L K I T S P T T E D T A T Y F C V R S L S S I T F
L
配列番号２６８
Q A S Q S V Y N N K N L A
配列番号２６９
W A S T L A S
配列番号２７０
L G V F D D D A D N A
配列番号２７１
S Y S M T
配列番号２７２
V I G T S G S T Y Y A T W A K G
配列番号２７３
S L S S I T F L
配列番号２７４
A T G G A C A C G A G G G C C C C A C T C A G C T G C T G G G G C T C C T G C
T G C T C T G G C T C C C A G G T G C C A C A T T C G C A G C C G T G C T G A C
C C A G A C A C C A T C G C C C G T G T C T G C G G C T G T G G G A G G C A C A
G T C A C C A T C A G T T G C C A G G C C A G T C A G A G T G T T T A T A A C A
A C A A A A A T T T A G C C T G G T A T C A G C A G A A A T C A G G G C A G C C
T C C C A A G C T C C T G A T C T A C T G G G C A T C C A C T C T G G C A T C T
G G G G T C T C A T C G C G G T T C A G C G G C A G T G G A T C T G G G A C A C
A G T T C A C T C T C A C C G T C A G C G G C G T G C A G T G T G A C G A T G C
T G C C A C T T A C T A C T G T C T A G G C G T T T T T G A T G A T G A T G C T
G A T A A T G C T
配列番号２７５
A T G G A G A C T G G G C T G C G C T G G C T T C T C C T G G T C G C T G T G C
T C A A A G G T G T C C A A T G T C A G T C G G T G G A G G A G T C C G G G G G
T C G C C T G G T C A C G C C T G G G A C A C C C C T G A C A C T C A C C T G C
A C A G C C T C T G G A T T C T C C C T C A G T A G C T A C T C C A T G A C C T
G G G T C C G C C A G G C T C C A G G G A A G G G G C T G G A A T A T A T C G G
A G T C A T T G G T A C T A G T G G T A G C A C A T A C T A C G C G A C C T G G
G C G A A A G G C C G A T T C A C C A T C T C C A G A A C C T C G A C C A C G G
T G G C T C T G A A A A T C A C C A G T C C G A C A A C C G A G G A C A C G G C
C A C C T A T T T C T G T G T C A G G A G T C T T T C T T C T A T T A C T T T C
T T G
配列番号２７６
C A G G C C A G T C A G A G T G T T T A T A A C A A C A A A A A T T T A G C C
配列番号２７７
T G G G C A T C C A C T C T G G C A T C T
配列番号２７８
C T A G G C G T T T T T G A T G A T G A T G C T G A T A A T G C T
配列番号２７９
A G C T A C T C C A T G A C C
配列番号２８０
G T C A T T G G T A C T A G T G G T A G C A C A T A C T A C G C G A C C T G G G
C G A A A G G C
配列番号２８１
A G T C T T T C T T C T A T T A C T T T C T T G
配列番号２８２

M D T R A P T Q L L G L L L L W L P G A R C A F E L T Q T P A S V E A A V G G T
V T I N C Q A S Q N I Y R Y L A W Y Q Q K P G Q P P K F L I Y L A S T L A S G V
P S R F K G S G S G T E F T L T I S D L E C A D A A T Y Y C Q S Y Y S S N S V A

配列番号２８３

M E T G L R W L L L V A V L K G V Q C Q E Q L V E S G G D L V Q P E G S L T L T
C T A S E L D F S S G Y W I C W V R Q V P G K G L E W I G C I Y T G S S G S T F
Y A S W A K G R F T I S K T S S T T V T L Q M T S L T A A D T A T Y F C A R G Y
S G F G Y F K L

配列番号２８４

Q A S Q N I Y R Y L A

配列番号２８５

L A S T L A S

配列番号２８６

Q S Y Y S S N S V A

配列番号２８７

S G Y W I C

配列番号２８８

C I Y T G S S G S T F Y A S W A K G

配列番号２８９

G Y S G F G Y F K L

配列番号２９０

A T G G A C A C G A G G G C C C C C A C T C A G C T G C T G G G G C T C C T G C
T G C T C T G G C T C C C A G G T G C C A G A T G T G C A T T C G A A T T G A C
C C A G A C T C C A G C C T C C G T G G A G G C A G C T G T G G G A G G C A C A
G T C A C C A T C A A T T G C C A G G C C A G T C A G A A C A T T T A T A G A T
A C T T A G C C T G G T A T C A G C A G A A A C C A G G G C A G C C T C C C A A
G T T C C T G A T C T A T C T G G C A T C T A C T C T G G C A T C T G G G G T C
C C A T C G C G G T T T A A A G G C A G T G G A T C T G G G A C A G A G T T C A
C T C T C A C C A T C A G C G A C C T G G A G T G T G C C G A T G C T G C C A C
T T A C T A C T G T C A A A G T T A T T A T A G T A G T A A T A G T G T C G C T

配列番号２９１

A T G G A G A C T G G G C T G C G C T G G C T T C T C C T G G T C G C T G T G C
T C A A A G G T G T C C A G T G T C A G G A G C A G C T G G T G G A G T C C G G
G G G A G A C C T G G T C C A G C C T G A G G G A T C C C T G A C A C T C A C C
T G C A C A G C T T C T G A G T T A G A C T T C A G T A G C G G C T A C T G G A
T A T G C T G G G T C C G C C A G G T T C C A G G G A A G G G G C T G G A G T G
G A T C G G A T G C A T T T A T A C T G G T A G T A G T G G T A G C A C T T T T
T A C G C G A G T T G G G C G A A A G G C C G A T T C A C C A T C T C C A A A A
C C T C G T C G A C C A C G G T G A C T C T G C A A A T G A C C A G T C T G A C
A G C C G C G G A C A C G G C C A C C T A T T T C T G T G C G A G A G G T T A T
A G T G G C T T T G G T T A C T T T A A G T T G

配列番号２９２

C A G G C C A G T C A G A A C A T T T A T A G A T A C T T A G C C

配列番号２９３

C T G G C A T C T A C T C T G G C A T C T

配列番号２９４

C A A A G T T A T T A T A G T A G T A A T A G T G T C G C T

配列番号２９５

A G C G G C T A C T G G A T A T G C

配列番号２９６

TGCATTTATACTGGTAGTAGTGGTAGCACTTTTTACGCGA
GTTGGGCGAAAGGC
配列番号２９７
GGTTATAGTGGCTTTGGTTACTTTAAGTTG
配列番号２９８
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAYDMTQTPASVEVAVGGT
VTIKCQASEDIYRLLAWYQQKPGQPPKLLIYDSSDLASGV
PSRFKGSGSGTEFTLAISGVQCDDAATYYCQQAWSYSDID
NA
配列番号２９９
METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTC
TASGFSLSSYYMSWVRQAPGKGLEWIGIITTSGNTFYASW
AKGRLTISRTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARTSDIFYY
RNL
配列番号３００
QASEDIYRLLA
配列番号３０１
DSSDLAS
配列番号３０２
QQAWSYSDIDNA
配列番号３０３
SYYMS
配列番号３０４
IITTSGNTFYASWAKG
配列番号３０５
TSDIFYYRNL
配列番号３０６
ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGTGCCTATGATATGAC
CCAGACTCCAGCCTCTGTGGAGGTAGCTGTGGGAGGCACA
GTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTGAGGACATTTATAGGT
TATTGGCCTGGTATCAACAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAA
GCTCCTGATCTATGATTCATCCGATCTGGCATCTGGGGTC
CCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCA
CTCTCGCCCATCAGCGGGTGTGCAGTGTGACGATGCTGCCAC
TTACTACTGTCAACAGGCTTGGAGTTATAGTGATATTGAT
AATGCT
配列番号３０７
ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGG
TCGCCTGGTCACGCCCGGGGACACCCCTGACACTCACCTGC
ACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGCTACTACATGAGCT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGG
AATCATTACTACTAGTGGTAATACATTTTACGCGAGCTGG
GCGAAAGGCCGGCTCACCATCTCCAGAACCTCGACCACGG
TGGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGGACACGGC
CACCTATTTCTGTGCCAGAACTTCTGATATTTTTTATTAT
CGTAACTTG
配列番号３０８
CAGGCCAGTGAGGACATTTATAGGTTATTGGCC

配列番号３０９
ＧＡＴＴＣＡＴＣＣＧＡＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴ
配列番号３１０
ＣＡＡＣＡＧＧＣＴＴＧＧＡＧＴＴＡＴＡＧＴＧＡＴＡＴＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴ
配列番号３１１
ＡＧＣＴＡＣＴＡＣＡＴＧＡＧＣ
配列番号３１２
ＡＴＣＡＴＴＡＣＴＡＣＴＡＧＴＧＧＴＡＡＴＡＣＡＴＴＴＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧ
ＣＧＡＡＡＧＧＣ
配列番号３１３
ＡＣＴＴＣＴＧＡＴＡＴＴＴＴＴＴＡＴＴＡＴＣＧＴＡＡＣＴＴＧ
配列番号３１４
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＡＶＬＴＱＴＡＳＰＶＳＡＡＶＧＡＴ
ＶＴＩＮＣＱＳＳＱＳＶＹＮＤＭＤＬＡＷＦＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＳＡＳＴＬＡＳ
ＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＬＧＡＦＤＤＤＡ
ＤＮＴ
配列番号３１５
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣ
ＴＶＳＧＦＳＬＴＲＨＡＩＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＣＩＷＳＧＧＳＴＹＹＡＴＷ
ＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＲＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＶＩＧＤＴＡＧ
ＹＡＹＦＴＧＬＤＬ
配列番号３１６
ＱＳＳＱＳＶＹＮＤＭＤＬＡ
配列番号３１７
ＳＡＳＴＬＡＳ
配列番号３１８
ＬＧＡＦＤＤＤＡＤＮＴ
配列番号３１９
ＲＨＡＩＴ
配列番号３２０
ＣＩＷＳＧＧＳＴＹＹＡＴＷＡＫＧ
配列番号３２１
ＶＩＧＤＴＡＧＹＡＹＦＴＧＬＤＬ
配列番号３２２
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＧＴＴＴＧＣＡＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＧＣＡＴＣＡＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＣＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＣＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＣＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＴＧ
ＡＣＡＴＧＧＡＣＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＴＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣ
ＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＴＣＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴ
ＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧ
ＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣ
ＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＴＡＧＧＣＧＣＴＴＴＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＣＴ
ＧＡＴＡＡＴＡＣＴ
配列番号３２３
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧ
ＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣ
ＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＣＴＡＧＧＣＡＴＧＣＡＡＴＡＡＣＣＴ
ＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧＧ

ＡＴＧＣＡＴＴＴＧＧＡＧＴＧＧＴＧＧＴＡＧＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧＧ
ＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧ
ＴＧＧＡＴＣＴＣＡＧＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣ
ＣＡＣＣＴＡＣＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＴＣＡＴＴＧＧＣＧＡＴＡＣＴＧＣＴＧＧＴ
ＴＡＴＧＣＴＴＡＴＴＴＴＡＣＧＧＧＧＣＴＴＧＡＣＴＴＧ

配列番号３２４

ＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＴＧＡＣＡＴＧＧＡＣＴＴＡＧＣＣ

配列番号３２５

ＴＣＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴ

配列番号３２６

ＣＴＡＧＧＣＧＣＴＴＴＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＣＴＧＡＴＡＡＴＡＣＴ

配列番号３２７

ＡＧＧＣＡＴＧＣＡＡＴＡＡＣＣ

配列番号３２８

ＴＧＣＡＴＴＴＧＧＡＧＴＧＧＴＧＧＴＡＧＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧＧＧ
ＣＧＡＡＡＧＧＣ

配列番号３２９

ＧＴＣＡＴＴＧＧＣＧＡＴＡＣＴＧＣＴＧＧＴＴＡＴＧＣＴＴＡＴＴＴＴＡＣＧＧＧＧＣ
ＴＴＧＡＣＴＴＧ

配列番号３３０

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＥＶＡＶＧＧＴ
ＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＶＹＮＷＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＴＡＳＳＬＡＳＧＶ
ＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＧＶＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＹＴＳＤＶＤＮ
Ｖ

配列番号３３１

ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＡＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣ
ＴＶＳＧＩＤＬＳＳＹＡＭＧＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＹＩＧＩＩＳＳＳＧＳＴＹＹＡＴＷ
ＡＫＧＲＦＴＩＳＱＡＳＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＳＡＴＹＦＣＡＲＧＧＡＧＳＧ
ＧＶＷＬＬＤＧＦＤＰ

配列番号３３２

ＱＡＳＱＳＶＹＮＷＬＳ

配列番号３３３

ＴＡＳＳＬＡＳ

配列番号３３４

ＱＱＧＹＴＳＤＶＤＮＶ

配列番号３３５

ＳＹＡＭＧ

配列番号３３６

ＩＩＳＳＳＧＳＴＹＹＡＴＷＡＫＧ

配列番号３３７

ＧＧＡＧＳＧＧＶＷＬＬＤＧＦＤＰ

配列番号３３８

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＣＴＡＴＧＡＴＡＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＴＧＴＧＧＡＧＧＴＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＴＴ
ＧＧＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＡ
ＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＡＣＴＧＣＡＴＣＣＡＧＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣ
ＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＴＣＡ
ＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＧＡＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣ

TTACTACTGTCAACAGGGTTATACTAGTGATGTTGATAATGTT
配列番号３３９
ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGGCCGGGGG
TCGCCTGGTCACGCCCTGGGACACCCCCTGACACTCACCTGC
ACAGTCTCTGGAATCGACCCTCAGTAGCTATGCAATGGGCT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGGAAGGGGCTGGAATACATCGG
AATCATTAGTAGTAGTAGTGGTAGCACATACTACGCGACCCTGG
GCGAAAGGCCGATTCACCATCTCACAAGCCTCGTCGACCA
CGGTGGATCTGAAAATTACCAGTCCGACAACCGAGGACTC
GGCCACATATTTCTGTGCCAGAGGGGGGTGCTGGTAGTGGT
GGTGTTTGGCTGCTTGATGGTTTTGATCCC
配列番号３４０
CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATAATTGGTTATCC
配列番号３４１
ACTGCATCCAGTCTGGCATCT
配列番号３４２
CAACAGGGTTATACTAGTGATGTTGATAATGTT
配列番号３４３
AGCTATGCAATGGGC
配列番号３４４
ATCATTAGTAGTAGTGGTAGCACATACTACGCGACCTGGG
CGAAAGGC
配列番号３４５
GGGGGTGCTGGTAGTGGTGGTGTTTGGCTGCTTGATGGTT
TTGATCCC
配列番号３４６
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGAKCADVVMTQTPASVSAAVGG
TVTINCQASENIYNWLAWYQQKPGQPPKLLIYTVGDLASG
VSSRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYCQQGYSSSYV
DNV
配列番号３４７
METGLRWLLLVAVLKGVQCQEQLKESGGRLVTPGTPLTLT
CTVSGFSLNDYAVGWFRQAPGKGLEWIGYIRSSGTTAYAT
WAKGRFTISATSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARGGAGSS
GVWILDGFAP
配列番号３４８
QASENIYNWLA
配列番号３４９
TVGDLAS
配列番号３５０
QQGYSSSYVDNV
配列番号３５１
DYAVG
配列番号３５２
YIRSSGTTAYATWAKG
配列番号３５３
GGAGSSGVWILDGFAP
配列番号３５４

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAAATGTGCCGATGTTGTGAT
GACCCAGACTCCAGCCTCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGC
ACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTGAGAACATTTATA
ATTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCC
CAAGCTCCTGATCTATACTGTAGGCGATCTGGCATCTGGG
GTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGT
TCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGC
CACTTACTATTGTCAACAGGGTTATAGTAGTAGTTATGTT
GATAATGTT

配列番号３５５

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGG
GGGTCGCCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACC
TGCACAGTCTCTGGATTCTCCCTCAATGACTATGCAGTGG
GCTGGTTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGAT
CGGATACATTCGTAGTAGTGGTACCACAGCCTACGCGACC
TGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCGCTACCTCGACCA
CGGTGGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGGACAC
GGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGGGTGCTGGTAGTAGT
GGTGTGTGGATCCTTGATGGTTTTGCTCCC

配列番号３５６

CAGGCCAGTGAGAACATTTATAATTGGTTAGCC

配列番号３５７

ACTGTAGGCGATCTGGCATCT

配列番号３５８

CAACAGGGTTATAGTAGTAGTTATGTTGATAATGTT

配列番号３５９

GACTATGCAGTGGGC

配列番号３６０

TACATTCGTAGTAGTGGTACCACAGCCTACGCGACCTGGG
CGAAAGGC

配列番号３６１

GGGGGTGCTGGTAGTAGTGGTGTGTGGATCCTTGATGGTT
TTGCTCCC

配列番号３６２

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAQVLTQTPSSVSAAVGGT
VTINCQASQSVYQNNYLSWFQQKPGQPPKLLIYGAATLAS
GVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECDDAATYYCAGAYRDVD
S

配列番号３６３

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGDLVKPGASLTLTC
TASGFSFTSTYYIYWVRQAPGKGLEWIACIDAGSSGSTYY
ATWVNGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCAKWDY
GGNVGWGYDL

配列番号３６４

QASQSVYQNNYLS

配列番号３６５

GAATLAS

配列番号３６６

A G A Y R D V D S
配列番号３６７
S T Y Y I Y
配列番号３６８
C I D A G S S G S T Y Y A T W V N G
配列番号３６９
W D Y G G N V G W G Y D L
配列番号３７０
A T G G A C A C G A G G G C C C C C A C T C A G C T G C T G G G G C T C C T G C
T G C T C T G G C T C C C A G G T G C C A C A T T T G C T C A A G T G C T G A C
C C A G A C T C C A T C C T C C G T G T C T G C A G C T G T G G G A G G C A C A
G T C A C C A T C A A T T G C C A G G C C A G T C A G A G T G T T T A T C A G A
A C A A C T A C T T A T C C T G G T T T C A G C A G A A A C C A G G G C A G C C
T C C C A A G C T C C T G A T C T A T G G T G C G G C C A C T C T G G C A T C T
G G G G T C C C A T C G C G G T T C A A A G G C A G T G G A T C T G G G A C A C
A G T T C A C T C T C A C C A T C A G C G A C C T G G A G T G T G A C G A T G C
T G C C A C T T A C T A C T G T G C A G G C G C T T A T A G G G A T G T G G A T
T C T
配列番号３７１
A T G G A G A C T G G G C T G C G C T G G C T T C T C C T G G T C G C T G T G C
T C A A A G G T G T C C A G T G T C A G T C G T T G G A G G A G T C C G G G G G
A G A C C T G G T C A A G C C T G G G G C A T C C C T G A C A C T C A C C T G C
A C A G C C T C T G G A T T C T C C T T T A C T A G T A C C T A C T A C A T C T
A C T G G G T C C G C C A G G C T C C A G G G A A G G G G C T G G A G T G G A T
C G C A T G T A T T G A T G C T G G T A G T A G T G G T A G C A C T T A C T A C
G C G A C C T G G G T G A A T G G C C G A T T C A C C A T C T C C A A A A C C T
C G T C G A C C A C G G T G A C T C T G C A A A T G A C C A G T C T G A C A G C
C G C G G A C A C G G C C A C C T A T T T C T G T G C G A A A T G G G A T T A T
G G T G G T A A T G T T G G T T G G G G T T A T G A C T T G
配列番号３７２
C A G G C C A G T C A G A G T G T T T A T C A G A A C A A C T A C T T A T C C
配列番号３７３
G G T G C G G C C A C T C T G G C A T C T
配列番号３７４
G C A G G C G C T T A T A G G G A T G T G G A T T C T
配列番号３７５
A G T A C C T A C T A C A T C T A C
配列番号３７６
T G T A T T G A T G C T G G T A G T A G T G G T A G C A C T T A C T A C G C G A
C C T G G G T G A A T G G C
配列番号３７７
T G G G A T T A T G G T G G T A A T G T T G G T T G G G G T T A T G A C T T G
配列番号３７８
M D T R A P T Q L L G L L L L W L P G A R C A F E L T Q T P S S V E A A V G G T
V T I K C Q A S Q S I S S Y L A W Y Q Q K P G Q P P K F L I Y R A S T L A S G V
P S R F K G S G S G T E F T L T I S D L E C A D A A T Y Y C Q S Y Y D S V S N P
配列番号３７９
M E T G L R W L L L V A V L K G V Q C Q S L E E S G G D L V K P E G S L T L T C
K A S G L D L G T Y W F M C W V R Q A P G K G L E W I A C I Y T G S S G S T F Y
A S W V N G R F T I S K T S S T T V T L Q M T S L T A A D T A T Y F C A R G Y S

G Y G Y F K L
配列番号３８０
Q A S Q S I S S Y L A
配列番号３８１
R A S T L A S
配列番号３８２
Q S Y Y D S V S N P
配列番号３８３
T Y W F M C
配列番号３８４
C I Y T G S S G S T F Y A S W V N G
配列番号３８５
G Y S G Y G Y F K L
配列番号３８６
A T G G A C A C G A G G G C C C C C A C T C A G C T G C T G G G G C T C C T G C
T G C T C T G G C T C C C A G G T G C C A G A T G T G C A T T C G A A T T G A C
C C A G A C T C C A T C C C T C C G T G G A G G C A G C T G T G G G A G G C A C A
G T C A C C A T C A A G T G C C A G G C C A G T C A G A G C A T T A G T A G T T
A C T T A G C C T G G T A T C A G C A G A A A C C A G G G C A G C C T C C C A A
G T T C C T G A T C T A C A G G G C G T C C C A C T C T G G C A T C T G G G G T C
C C A T C G C G A T T C A A A G G C A G T G G A T C T G G G A C A G A G T T C A
C T C T C A C C C A T C A G C G A C C T G G A G T G T G C C G A T G C T G C C A C
T T A C T A C T G T C A A A G C T A T T A T G A T A G T G T T T C A A A T C C T
配列番号３８７
A T G G A G A C T G G G C T G C G C T G G C T T C T C C T G G T C G C T G T G C
T C A A A G G T G T C C A G T G T C A G T C G T T G G A G G A G T C C G G G G G
A G A C C T G G T C A A G C C T G A G G G A T C C C T G A C A C T C A C C T G C
A A A G C C T C T G G A C T C G A C C T C G G T A C C T A C T G G T T C A T G T
G C T G G G T C C G C C A G G C T C C A G G G A A G G G G C T G G A G T G G A T
C G C T T G T A T T T A T A C T G G T A G T A G T G G T T C C A C T T T C T A C
G C G A G C T G G G T G A A T G G C C G A T T C A C C A T C T C C A A A A C C T
C G T C G A C C A C G G T G A C T C T G C A A A T G A C C A G T C T G A C A G C
C G C G G A C A C G G C C A C T T A T T T T T G T G C G A G A G G T T A T A G T
G G T T A T G G T T A T T T T A A G T T G
配列番号３８８
C A G G C C A G T C A G A G C A T T A G T A G T T A C T T A G C C
配列番号３８９
A G G G C G T C C A C T C T G G C A T C T
配列番号３９０
C A A A G C T A T T A T G A T A G T G T T T C A A A T C C T
配列番号３９１
A C C T A C T G G T T C A T G T G C
配列番号３９２
T G T A T T T A T A C T G G T A G T A G T G G T T C C A C T T T C T A C G C G A
G C T G G G T G A A T G G C
配列番号３９３
G G T T A T A G T G G T T A T G G T T A T T T T A A G T T G
配列番号３９４
M D T R A P T Q L L G L L L L W L P G V T F A I E M T Q S P F S V S A A V G G T
V S I S C Q A S Q S V Y K N N Q L S W Y Q Q K S G Q P P K L L I Y G A S A L A S

GVPSRFKGSGSGTEFTLTISDVQCDDAATYYCAGAITGSI
DTDG
配列番号３９５
METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGDLVKPGASLTLTC
TTSGFSFSSSYFICWVRQAPGKGLEWIACIYGGDGSTYYA
SWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARREWAY
SQGYFGAFDL
配列番号３９６
QASQSVYKNNQLS
配列番号３９７
GASALAS
配列番号３９８
AGAITGSIDTDG
配列番号３９９
SSYFIC
配列番号４００
CIYGGDGSTYYASWAKG
配列番号４０１
EWAYSQGYFGAFDL
配列番号４０２
ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGTCACATTTGCCATCGAAATGAC
CCAGAGTCCATTCTCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACA
GTCAGCATCAGTTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATAAGA
ACAACCAATTATCCTGGTATCAGCAGAAATCAGGGCAGCC
TCCCAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCGGCTCTGGCATCT
GGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAG
AGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGACGATGC
TGCCACTTACTACTGTGCAGGCGCTATTACTGGTAGTATT
GATACGGATGGT
配列番号４０３
ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGTCGTTGGAGGAGTCCGGGGG
AGACCTGGTCAAGCCTGGGGCATCCCTGACACTCACCTGC
ACAACTTCTGGATTCTCCTTCAGTAGCAGCTACTTCATTT
GCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGAT
CGCATGCATTTATGGTGGTGATGGCAGCACATACTACGCG
AGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGT
CGACCACGGTGACGCTGCAAATGACCAGTCTGACAGCCGC
GGACACGGCCACCTATTTCTGTGCGAGAGAATGGGCATAT
AGTCAAGGTTATTTTGGTGCTTTTGATCTC
配列番号４０４
CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATAAGAACAACCAATTATCC
配列番号４０５
GGTGCATCGGCTCTGGCATCT
配列番号４０６
GCAGGCGCTATTACTGGTAGTATTGATACGGATGGT
配列番号４０７
AGCAGCTACTTCATTTGC
配列番号４０８

TGCATTTATGGTGGTGATGGCAGCACATACTACGCGAGCT
GGGCGAAAGGC
配列番号４０９
GAATGGGCATATAGTCAAGGTTATTTTGGTGCTTTTGATC
TC
配列番号４１０
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCDVVMTQTPASVEAAVGGT
VTIKCQASEDISSYLAWYQQKPGQPPKLLIYAASNLESGV
SSRFKGSGSGTEYTLTISDLECADAATYYCQCTYGTISIS
DGNA
配列番号４１１
METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTC
TVSGFSLSSYFMTWVRQAPGEGLEYIGFINPGGSAYYASW
VKGRFTISKSSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARVLIVSYG
AFTI
配列番号４１２
QASEDISSYLA
配列番号４１３
AASNLES
配列番号４１４
QCTYGTISISDGNA
配列番号４１５
SYFMT
配列番号４１６
FINPGGSAYYASWVKG
配列番号４１７
VLIVSYGAFTI
配列番号４１８
ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGTGATGTTGTGATGAC
CCAGACTCCAGCCCTCCGTGGAGGCAGCTGTGGGAGGCACA
GTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTGAGGATATTAGTAGCT
ACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAATCTGGAATCTGGGGTC
TCATCGCGATTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTACA
CTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCAC
CTATTACTGTCAATGTACTTATGGTACTATTTCTATTAGT
GATGGTAATGCT
配列番号４１９
ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAATGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGG
TCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGC
ACAGTCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGCTACTTCATGACCT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGGAGGGGCTGGAATACATCGG
ATTCATTAATCCTGGTGGTAGCGCTTACTACGCGAGCTGG
GTGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAGTCCTCGACCACGG
TAGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGGACACGGC
CACCTATTTCTGTGCCAGGGTTCTGATTGTTTCTTATGGA
GCCTTTACCATC
配列番号４２０

CAGGCCAGTGAGGATATTAGTAGCTACTTAGCC
配列番号４２１
GCTGCATCCAATCTGGAATCT
配列番号４２２
CAATGTACTTATGGTACTATTTCTATTAGTGATGGTAATG
CT
配列番号４２３
AGCTACTTCATGACC
配列番号４２４
TTCATTAATCCTGGTGGTAGCGCTTACTACGCGAGCTGGG
TGAAAGGC
配列番号４２５
GTTCTGATTGTTTCTTATGGAGCCTTTACCATC
配列番号４２６
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCDVVMTQTPASVSAAVGGT
VTIKCQASEDIESYLAWYQQKPGQPPKLLIYGASNLESGV
SSRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYCQCTYGIISIS
DGNA
配列番号４２７
METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTC
TVSGFSLSSYFMTWVRQAPGEGLEYIGFMNTGDNAYYASW
AKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARVLVVAYG
AFNI
配列番号４２８
QASEDIESYLA
配列番号４２９
GASNLES
配列番号４３０
QCTYGIISISDGNA
配列番号４３１
SYFMT
配列番号４３２
FMNTGDNAYYASWAKG
配列番号４３３
VLVVAYGAFNI
配列番号４３４
ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGTGATGTTGTGATGAC
CCAGACTCCAGCCTCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACA
GTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTGAGGACATTGAAAGCT
ATCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAA
GCTCCTGATCTATGGTGCATCCAATCTGGAATCTGGGGTC
TCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCA
CTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCAC
TTACTATTGTCAATGCACTTATGGTATTATTAGTATTAGT
GATGGTAATGCT
配列番号４３５
ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGG
TCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGC

ＡＣＡＧＴＧＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＣＴＴＣＡＴＧＡＣＣＴ
ＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＧＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＡＣＡＴＣＧＧ
ＡＴＴＣＡＴＧＡＡＴＡＣＴＧＧＴＧＡＴＡＡＣＧＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧ
ＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧ
ＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣ
ＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＧＧＴＴＣＴＴＧＴＴＧＴＴＧＣＴＴＡＴＧＧＡ
ＧＣＣＴＴＴＡＡＣＡＴＣ

配列番号４３６

ＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＧＡＣＡＴＴＧＡＡＡＧＣＴＡＴＣＴＡＧＣＣ

配列番号４３７

ＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＡＴＣＴＧＧＡＡＴＣＴ

配列番号４３８

ＣＡＡＴＧＣＡＣＴＴＡＴＧＧＴＡＴＴＡＴＴＡＧＴＡＴＴＡＧＴＧＡＴＧＧＴＡＡＴＧ
ＣＴ

配列番号４３９

ＡＧＣＴＡＣＴＴＣＡＴＧＡＣＣ

配列番号４４０

ＴＴＣＡＴＧＡＡＴＡＣＴＧＧＴＧＡＴＡＡＣＧＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧ
ＣＧＡＡＡＧＧＣ

配列番号４４１

ＧＴＴＣＴＴＧＴＴＧＴＴＧＣＴＴＡＴＧＧＡＧＣＣＴＴＴＡＡＣＡＴＣ

配列番号４４２

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＥＰＶＧＧＴ
ＶＳＩＳＣＱＳＳＫＳＶＭＮＮＮＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＧＡＳＮＬＡＳ
ＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＱＧＧＹＴＧＹＳ
ＤＨＧＴ

配列番号４４３

ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＫＰＤＥＴＬＴＬＴＣ
ＴＶＳＧＩＤＬＳＳＹＰＭＮＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＦＩＮＴＧＧＴＩＶＹＡＳＷ
ＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＳＹＶＳＳＧ
ＹＡＹＹＦＮＶ

配列番号４４４

ＱＳＳＫＳＶＭＮＮＮＹＬＡ

配列番号４４５

ＧＡＳＮＬＡＳ

配列番号４４６

ＱＧＧＹＴＧＹＳＤＨＧＴ

配列番号４４７

ＳＹＰＭＮ

配列番号４４８

ＦＩＮＴＧＧＴＩＶＹＡＳＷＡＫＧ

配列番号４４９

ＧＳＹＶＳＳＧＹＡＹＹＦＮＶ

配列番号４５０

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＣＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＴＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＡＡＣＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＧＣＡＴＣＡＧＴＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＡＡＧＡＧＴＧＴＴＡＴＧＡＡＴＡ
ＡＣＡＡＣＴＡＣＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣ
ＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＡＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴ

GGGGTCCCATCACGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAC
AGTTCACTCTCACCCATCAGCGACGTGCAGTGTGACGATGC
TGCCACTTACTACTGTCAAGGCGGTTATACTGGTTATAGT
GATCATGGGACT
配列番号４５１
ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGG
TCGCCTGGTCAAGCCTGACGAAACCCTGACACTCACCTGC
ACAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTAGCTATCCAATGAACT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGG
ATTCATTAATACTGGTGGTACCATAGTCTACGCGAGCTGG
GCAAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGG
TGGATCTGAAAATGACCAGTCCGACAACCGAGGACACGGC
CACCTATTTCTGTGCCAGAGGCAGTTATGTTTCATCTGGT
TATGCCTACTATTTTAATGTC
配列番号４５２
CAGTCCAGTAAGAGTGTTATGAATAACAACTACTTAGCC
配列番号４５３
GGTGCATCCAATCTGGCATCT
配列番号４５４
CAAGGCGGTTATACTGGTTATAGTGATCATGGGACT
配列番号４５５
AGCTATCCAATGAAC
配列番号４５６
TTCATTAATACTGGTGGTACCATAGTCTACGCGAGCTGGG
CAAAAGGC
配列番号４５７
GGCAGTTATGTTTCATCTGGTTATGCCTACTATTTTAATG
TC
配列番号４５８
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAAVLTQTPSPVSAAVGGT
VSISCQSSQSVYNNNWLSWFQQKPGQPPKLLIYKASTLAS
GVPSRFKGSGSGTQFTLTISDVQCDDVATYYCAGGYLDSV
I
配列番号４５９
METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTC
TVSGFSLSTYSINWVRQAPGKGLEWIGIIANSGTTFYANW
AKGRFTVSKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARESGMYNE
YGKFNI
配列番号４６０
QSSQSVYNNNWLS
配列番号４６１
KASTLAS
配列番号４６２
AGGYLDSVI
配列番号４６３
TYSIN
配列番号４６４
IIANSGTTFYANWAKG
配列番号４６５

E S G M Y N E Y G K F N I
配列番号４６６
A T G G A C A C G A G G G C C C C A C T C A G C T G C T G G G G C T C C T G C
T G C T C T G G C T C C C A G G T G C C A C A T T T G C C G C C G T G C T G A C
C C A G A C T C C A T C T C C C G T G T C T G C A G C T G T G G G A G G C A C A
G T C A G C A T C A G T T G C C A G T C C A G T C A G A G T G T T T A T A A T A
A C A A C T G G T T A T C C T G G T T T C A G C A G A A A C C A G G G C A G C C
T C C C A A G C T C C T G A T C T A C A A G G C A T C C A C T C T G G C A T C T
G G G G T C C C A T C G C G G T T C A A A G G C A G T G G A T C T G G G A C A C
A G T T C A C T C T C A C C A T C A G C G A C G T G C A G T G T G A C G A T G T
T G C C A C T T A C T A C T G T G C G G G C G G T T A T C T T G A T A G T G T T
A T T
配列番号４６７
A T G G A G A C T G G G C T G C G C T G G C T T C T C C T G G T C G C T G T G C
T C A A A G G T G T C C A G T G T C A G T C G G T G G A G G A G T C C G G G G G
T C G C C T G G T C A C G C C T G G G A C A C C C C T G A C A C T C A C C T G C
A C A G T C T C T G G A T T C T C C C T C A G T A C C T A T T C A A T A A A C T
G G G T C C G C C A G G C T C C A G G G A A G G G C C T G G A A T G G A T C G G
A A T C A T T G C T A A T A G T G G T A C C A C A T T C T A C G C G A A C T G G
G C G A A A G G C C G A T T C A C C G T C T C C A A A A C C T C G A C C A C G G
T G G A T C T G A A A A T C A C C A G T C C G A C A A C C G A G G A C A C G G C
C A C C T A T T T C T G T G C C A G A G A G A G A G T G G A A T G T A C A A T G A A
T A T G G T A A A T T T A A C A T C
配列番号４６８
C A G T C C A G T C A G A G T G T T T A T A A T A A C A A C T G G T T A T C C
配列番号４６９
A A G G C A T C C A C T C T G G C A T C T
配列番号４７０
G C G G G C G G T T A T C T T G A T A G T G T T A T T
配列番号４７１
A C C T A T T C A A T A A A C
配列番号４７２
A T C A T T G C T A A T A G T G G T A C C A C A T T C T A C G C G A A C T G G G
C G A A A G G C
配列番号４７３
G A G A G T G G A A T G T A C A A T G A A T A T G G T A A A T T T A A C A T C
配列番号４７４
M D T R A P T Q L L G L L L L W L P G A R C A S D M T Q T P S S V S A A V G G T
V T I N C Q A S E N I Y S F L A W Y Q Q K P G Q P P K L L I F K A S T L A S G V
S S R F K G S G S G T Q F T L T I S D L E C D D A A T Y Y C Q Q G A T V Y D I D
N N
配列番号４７５
M E T G L R W L L L V A V L K G V Q C Q S L E E S G G R L V T P G T P L T L T C
T V S G I D L S A Y A M I W V R Q A P G E G L E W I T I I Y P N G I T Y Y A N W
A K G R F T V S K T S T A M D L K I T S P T T E D T A T Y F C A R D A E S S K N
A Y W G Y F N V
配列番号４７６
Q A S E N I Y S F L A
配列番号４７７
K A S T L A S

配列番号４７８
ＱＱＧＡＴＶＹＤＩＤＮＮ
配列番号４７９
ＡＹＡＭＩ
配列番号４８０
ＩＩＹＰＮＧＩＴＹＹＡＮＷＡＫＧ
配列番号４８１
ＤＡＥＳＳＫＮＡＹＷＧＹＦＮＶ
配列番号４８２
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＣＴＣＴＧＡＴＡＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＣＴＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＡＡＣＡＴＴＴＡＴＡＧＣＴ
ＴＴＴＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＡ
ＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＴＣＡＡＧＧＣＴＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣ
ＴＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣＡＧＴＴＣＡ
ＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣ
ＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＴＧＣＴＡＣＴＧＴＧＴＡＴＧＡＴＡＴＴＧＡＴ
ＡＡＴＡＡＴ
配列番号４８３
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧ
ＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣ
ＡＣＡＧＴＴＴＣＴＧＧＡＡＴＣＧＡＣＣＴＣＡＧＴＧＣＣＴＡＴＧＣＡＡＴＧＡＴＣＴ
ＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＧＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＡＣ
ＡＡＴＣＡＴＴＴＡＴＣＣＴＡＡＴＧＧＴＡＴＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＡＣＴＧＧ
ＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＧＣＧＡ
ＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣ
ＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＡＴＧＣＡＧＡＡＡＧＴＡＧＴＡＡＧＡＡＴ
ＧＣＴＴＡＴＴＧＧＧＧＣＴＡＣＴＴＴＡＡＣＧＴＣ
配列番号４８４
ＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＡＡＣＡＴＴＴＡＴＡＧＣＴＴＴＴＴＧＧＣＣ
配列番号４８５
ＡＡＧＧＣＴＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴ
配列番号４８６
ＣＡＡＣＡＧＧＧＴＧＣＴＡＣＴＧＴＧＴＡＴＧＡＴＡＴＴＧＡＴＡＡＴＡＡＴ
配列番号４８７
ＧＣＣＴＡＴＧＣＡＡＴＧＡＴＣ
配列番号４８８
ＡＴＣＡＴＴＴＡＴＣＣＴＡＡＴＧＧＴＡＴＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＡＣＴＧＧＧ
ＣＧＡＡＡＧＧＣ
配列番号４８９
ＧＡＴＧＣＡＧＡＡＡＧＴＡＧＴＡＡＧＡＡＴＧＣＴＴＡＴＴＧＧＧＧＣＴＡＣＴＴＴＡ
ＡＣＧＴＣ
配列番号４９０
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡＳＤＭＴＱＴＰＳＳＶＳＡＡＶＧＧＴ
ＶＴＩＮＣＱＡＳＥＮＩＹＳＦＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＦＲＡＳＴＬＡＳＧＶ
ＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＤＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＡＴＶＹＤＩＤ
ＮＮ
配列番号４９１

M E T G L R W L L L V A V L K G V Q C Q S L E E S G G R L V T P G T P L T L T C
T V S G I D L S A Y A M I W V R Q A P G E G L E W I T I I Y P N G I T Y Y A N W
A K G R F T V S K T S T A M D L K I T S P T T E D T A T Y F C A R D A E S S K N
A Y W G Y F N V

配列番号４９２

Q A S E N I Y S F L A

配列番号４９３

R A S T L A S

配列番号４９４

Q Q G A T V Y D I D N N

配列番号４９５

A Y A M I

配列番号４９６

I I Y P N G I T Y Y A N W A K G

配列番号４９７

D A E S S K N A Y W G Y F N V

配列番号４９８

A T G G A C A C G A G G G C C C C C A C T C A G C T G C T G G G G C T C C T G C
T G C T C T G G C T C C C A G G T G C C A G A T G T G C C T C T G A T A T G A C
C C A G A C T C C A T C C T C C G T G T C T G C A G C T G T G G G A G G C A C A
G T C A C C A T C A A T T G C C A G G C C A G T G A G A A C A T T T A T A G C T
T T T T G G C C T G G T A T C A G C A G A A A C C A G G G C A G C C T C C C A A
G C T C C T G A T C T T C A G G G C T T C C A C T C T G G C A T C T G G G G T C
T C A T C G C G G T T C A A A G G C A G T G G A T C T G G G A C A C A G T T C A
C T C T C A C C A T C A G C G A C C T G G A G T G T G A C G A T G C T G C C A C
T T A C T A C T G T C A A C A G G G T G C T A C T G T G T A T G A T A T T G A T
A A T A A T

配列番号４９９

A T G G A G A C T G G G C T G C G C T G G C T T C T C C T G G T C G C T G T G C
T C A A A G G T G T C C A G T G T C A G T C G C T G G A G G A G T C C G G G G G
T C G C C T G G T C A C G C C T G G G A C A C C C C T G A C A C T C A C C T G C
A C A G T T T C T G G A A T C G A C C T C A G T G C C T A T G C A A T G A T C T
G G G T C C G C C A G G C T C C A G G G G A G G G G C T G G A A T G G A T C A C
A A T C A T T T A T C C T A A T G G T A T C A C A T A C T A C G C G A A C T G G
G C G A A A G G C C G A T T C A C C G T C T C C A A A A C C T C G A C C G C G A
T G G A T C T G A A A A T C A C C A G T C C G A C A A C C G A G G A C A C G G C
C A C C T A T T T C T G T G C C A G A G A T G C A G A A A G T A G T A A G A A T
G C T T A T T G G G G C T A C T T T A A C G T C

配列番号５００

C A G G C C A G T G A G A A C A T T T A T A G C T T T T T G G C C

配列番号５０１

A G G G C T T C C A C T C T G G C A T C T

配列番号５０２

C A A C A G G G T G C T A C T G T G T A T G A T A T T G A T A A T A A T

配列番号５０３

G C C T A T G C A A T G A T C

配列番号５０４

A T C A T T T A T C C T A A T G G T A T C A C A T A C T A C G C G A A C T G G G
C G A A A G G C

配列番号５０５

GATGCAGAAAGTAGTAAGAATGCTTATTGGGGCTACTTTA
ACGTC
配列番号５０６
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAIEMTQTPSPVSAAVGGT
VTINCQASESVFNNNMLSWYQQKPGHSPKLLIYDASDLASG
VPSRFKGSGSGTQFTLTISGVECDDAATYYCAGYKSDSND
GDNV
配列番号５０７
METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTC
TVSGFSLNRNSITWVRQAPGEGLEWIGIITGSGRTYYANW
AKGRFTISKTSTTVDLKMTSPTTEDTATYFCARGHPGLGS
GNI
配列番号５０８
QASESVFNNMLS
配列番号５０９
DASDLAS
配列番号５１０
AGYKSDSNDGDNV
配列番号５１１
RNSIT
配列番号５１２
IITGSGRTYYANWAKG
配列番号５１３
GHPGLGSGNI
配列番号５１４
ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGCCACATTTGCCATTGAAATGAC
CCAGACTCCATCCCCCCGTGTCTGCCGCTGTGGGAGGCACA
GTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTGAGAGTGTTTTTAATA
ATATGTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCACTCTCC
TAAGCTCCTGATCTATGATGCATCCGATCTGGCATCTGGG
GTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGT
TCACTCTCACCATCAGTGGCGTGGAGTGTGACGATGCTGC
CACTTACTATTGTGCAGGGTATAAAAGTGATAGTAATGAT
GGCGATAATGTT
配列番号５１５
ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGG
TCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCTGACACTCACCTGC
ACAGTCTCTGGATTCTCCCTCAACAGGAATTCAATAACCT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGGAGGGGCTGGAATGGATCGG
AATCATTACTGGTAGTGGTAGAACGTACTACGCGAACTGG
GCAAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGG
TGGATCTGAAAATGACCAGTCCGACAACCGAGGACACGGC
CACCTATTTCTGTGCCAGAGGCCATCCTGGTCTTGGTAGT
GGTAACATC
配列番号５１６
CAGGCCAGTGAGAGTGTTTTTAATAATATGTTATCC
配列番号５１７
GATGCATCCGATCTGGCATCT

配列番号５１８
ＧＣＡＧＧＧＴＡＴＡＡＡＡＧＴＧＡＴＡＧＴＡＡＴＧＡＴＧＧＣＧＡＴＡＡＴＧＴＴ
配列番号５１９
ＡＧＧＡＡＴＴＣＡＡＴＡＡＣＣ
配列番号５２０
ＡＴＣＡＴＴＡＣＴＧＧＴＡＧＴＧＧＴＡＧＡＡＣＧＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＡＣＴＧＧＧ
ＣＡＡＡＡＧＧＣ
配列番号５２１
ＧＧＣＣＡＴＣＣＴＧＧＴＣＴＴＧＧＴＡＧＴＧＧＴＡＡＣＡＴＣ
配列番号５２２
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＱＶＬＴＱＴＡＳＳＶＳＡＡＶＧＧＴ
ＶＴＩＮＣＱＳＳＱＳＶＹＮＮＹＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＴＡＳＳＬＡＳＧ
ＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＥＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＱＧＹＹＳＧＰＩＩ
Ｔ
配列番号５２３
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣ
ＴＡＳＧＦＳＬＮＮＹＹＩＱＷＶＲＱＡＰＧＥＧＬＥＷＩＧＩＩＹＡＧＧＳＡＹＹＡＴＷ
ＡＮＧＲＦＴＩＡＫＴＳＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＬＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＴＦＤＧＹ
ＥＬ
配列番号５２４
ＱＳＳＱＳＶＹＮＮＹＬＳ
配列番号５２５
ＴＡＳＳＬＡＳ
配列番号５２６
ＱＧＹＹＳＧＰＩＩＴ
配列番号５２７
ＮＹＹＩＱ
配列番号５２８
ＩＩＹＡＧＧＳＡＹＹＡＴＷＡＮＧ
配列番号５２９
ＧＴＦＤＧＹＥＬ
配列番号５３０
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＧＣＡＡＧＴＧＣＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＧＣＡＴＣＧＴＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＴＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＴＡ
ＡＣＴＡＣＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣ
ＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＡＣＴＧＣＡＴＣＣＡＧＣＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧ
ＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣＡＧＴ
ＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＡＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣＴＧＣ
ＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＧＧＣＴＡＴＴＡＴＡＧＴＧＧＴＣＣＴＡＴＡＡＴＴ
ＡＣＴ
配列番号５３１
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧ
ＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣ
ＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＡＴＡＡＣＴＡＣＴＡＣＡＴＡＣＡＡＴ
ＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＧＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧＧ
ＧＡＴＣＡＴＴＴＡＴＧＣＴＧＧＴＧＧＴＡＧＣＧＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧＧ
ＧＣＡＡＡＣＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＧＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＴＣＧＡＣＣＡ

CGGTGGATCTGAAGATGACCAGTCTGACAACCGAGGACAC
GGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGACATTTGATGGTTAT
GAGTTG
配列番号５３２
CAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAATAACTACTTATCC
配列番号５３３
ACTGCATCCAGCCTGGCATCT
配列番号５３４
CAAGGCTATTATAGTGGTCCTATAATTACT
配列番号５３５
AACTACTACATACAA
配列番号５３６
ATCATTTATGCTGGTGGTAGCGGCATACTACGCGACCTGGG
CAAACGGC
配列番号５３７
GGGACATTTGATGGTTATGAGTTG
配列番号５３８
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAQVLTQTPSPVSVPVGDT
VTISCQSSESVYSNNLLSWYQQKPGQPPKLLIYRASNLAS
GVPSRFKGSGSGTQFTLTISGAQCDDAATYYCQGYYSGVI
NS
配列番号５３９
METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTC
TVSGFSLSSYFMSWVRQAPGEGLEYIGFINPGGSAYYASW
ASGRLTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARILIVSYG
AFTI
配列番号５４０
QSSESVYSNNLLS
配列番号５４１
RASNLAS
配列番号５４２
QGYYSGVINS
配列番号５４３
SYFMS
配列番号５４４
FINPGGSAYYASWASG
配列番号５４５
ILIVSYGAFTI
配列番号５４６
ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGCCACATTTGCCCAAGTGCTGAC
CCAGACTCCATCCCCTGTGTCTGTCCCTGTGGGAGACACA
GTCACCATCAGTTGCCAGTCCAGTGAGAGCGTTTATAGTA
ATAACCTCTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCC
TCCCAAGCTCCTGATCTACAGGGCATCCAATCTGGCATCT
GGTGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAC
AGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGCACAGTGTGACGATGC
TGCCACTTACTACTGTCAAGGCTATTATAGTGGTGTCATT
AATAGT
配列番号５４７

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGG
TCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGC
ACAGTGTCTGGATTCTCCCTCAGTAGCTACTTCATGAGCT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGGAGGGGCTGGAATACATCGG
ATTCATTAATCCTGGTGGTAGCGCATACTACGCGAGCTGG
GCGAGTGGCCGACTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGG
TAGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGGACACGGC
CACCTATTTCTGTGCCAGGATTCTTATTGTTTCTTATGGA
GCCTTTACCATC

配列番号５４８

CAGTCCAGTGAGAGCGTTTATAGTAATAACCTCTTATCC

配列番号５４９

AGGGCATCCAATCTGGCATCT

配列番号５５０

CAAGGCTATTATAGTGGTGTCATTAATAGT

配列番号５５１

AGCTACTTCATGAGC

配列番号５５２

TTCATTAATCCTGGTGGTAGCGCATACTACGCGAGCTGGG
CGAGTGGC

配列番号５５３

ATTCTTATTGTTTCTTATGGAGCCTTTACCATC

配列番号５５４

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAYDMTQTPASVEVAVGGT
VTIKCQATESIGNELSWYQQKPGQAPKLLIYSASTLASGV
PSRFKGSGSGTQFTLTITGVECDDAATYYCQQGYSSANID
NA

配列番号５５５

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTC
TVSGFSLSKYYMSWVRQAPEKGLKYIGYIDSTTVNTYYAT
WARGRFTISKTSTTVDLKITSPTSEDTATYFCARGSTYFT
DGGHRLDL

配列番号５５６

QATESIGNELS

配列番号５５７

SASTLAS

配列番号５５８

QQGYSSANIDNA

配列番号５５９

KYYMS

配列番号５６０

YIDSTTVNTYYATWARG

配列番号５６１

GSTYFTDGGHRLDL

配列番号５６２

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGTGCCTATGATATGAC
CCAGACTCCAGCCTCTGTGGAGGTAGCTGTGGGAGGCACA
GTCACCATCAAGTGCCAGGCCACTGAGAGCATTGGCAATG

AGTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGGCTCCCAA
GCTCCTGATCTATTCTGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTC
CCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCA
CTCTCACCCATCACCGGGCGTGGAGTGTGATGATGCTGCCAC
TTACTACTGTCAACAGGGTTATAGTAGTGCTAATATTGAT
AATGCT
配列番号５６３
ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGG
TCGCCTGGTCACGCCCTGGGACACCCCCTGACACTCACCTGC
ACCGTCTCTGGATTCTCCCTCAGTAAGTACTACATGAGCT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGAGAAGGGGCTGAAATACATCGG
ATACATTGATAGTACTACTGTTAATACATACTACGCGACCC
TGGGCGAGAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCA
CGGTGGATCTGAAGATCACCAGTCCGACAAGTGAGGACAC
GGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGAAGTACTTATTTTACT
GATGGAGGCCATCGGTTGGATCTC
配列番号５６４
CAGGCCACTGAGAGCATTGGCAATGAGTTATCC
配列番号５６５
TCTGCATCCACTCTGGCATCT
配列番号５６６
CAACAGGGTTATAGTAGTGCTAATATTGATAATGCT
配列番号５６７
AAGTACTACATGAGC
配列番号５６８
TACATTGATAGTACTACTGTTAATACATACTACGCGACCT
GGGCGAGAGGC
配列番号５６９
GGAAGTACTTATTTTACTGATGGAGGCCATCGGTTGGATC
TC
配列番号５７０
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAYDMTQTPASVEVAVGGT
VTIKCQATESIGNELSWYQQKPGQAPKLLIYSASTLASGV
PSRFKGSGSGTQFTLTITGVECDDAATYYCQQGYSSANIDN
A
配列番号５７１
METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTC
TVSGFSLSTYNMGWVRQAPGKGLEWIGSITIDGRTYYASW
AKGRFTVSKSSTTVDLKMTSLTTGDTATYFCARILIVSYG
AFTI
配列番号５７２
QATESIGNELS
配列番号５７３
SASTLAS
配列番号５７４
QQGYSSANIDNA
配列番号５７５
TYNMG
配列番号５７６

S I T I D G R T Y Y A S W A K G
配列番号５７７
I L I V S Y G A F T I
配列番号５７８
A T G G A C A C G A G G G C C C C C A C T C A G C T G C T G G G G C T C C T G C
T G C T C T G G C T C C C A G G T G C C A G A T G T G C C T A T G A T A T G A C
C C A G A C T C C A G C C T C T G T G G A G G T A G C T G T G G G A G G C A C A
G T C A C C A T C A A G T G C C A G G C C A C T G A G A G C A T T G G C A A T G
A G T T A T C C T G G T A T C A G C A G A A A C C A G G G C A G G C T C C C A A
G C T C C T G A T C T A T T C T G C A T C C A C T C T G G C A T C T G G G G T C
C C A T C G C G G T T C A A A G G C A G T G G A T C T G G G A C A C A G T T C A
C T C T C A C C A T C A C C G G G C G T G G A G T G T G A T G A T G C T G C C A C
T T A C T A C T G T C A A C A G G G T T A T A G T A G T G C T A A T A T T G A T
A A T G C T
配列番号５７９
A T G G A G A C T G G G C T G C G C T G G C T T C T C C T G G T C G C T G T G C
T C A A A G G T G T C C A G T G T C A G T C G C T G G A G G A G T C C G G G G G G
T C G C C T G G T A A C G C C T G G G A C A C C C C T G A C A C T C A C C T G C
A C A G T C T C T G G A T T C T C C C T C A G T A C C T A C A A C A T G G G C T
G G G T C C G C C A G G C T C C A G G G A A G G G G C T G G A A T G G A T C G G
A A G T A T T A C T A T T G A T G G T C G C A C A T A C T A C G C G A G C T G G
G C G A A A G G C C G A T T C A C C G T C T C C A A A A G C T C G A C C A C G G
T G G A T C T G A A A A T G A C C A G T C T G A C A A C C G G G G A C A C G G C
C A C C T A T T T C T G T G C C A G G A T T C T T A T T G T T T C T T A T G G G
G C C T T T A C C A T C
配列番号５８０
C A G G C C A C T G A G A G C A T T G G C A A T G A G T T A T C C
配列番号５８１
T C T G C A T C C A C T C T G G C A T C T
配列番号５８２
C A A C A G G G T T A T A G T A G T G C T A A T A T T G A T A A T G C T
配列番号５８３
A C C T A C A A C A T G G G C
配列番号５８４
A G T A T T A C T A T T G A T G G T C G C A C A T A C T A C G C G A G C T G G G
C G A A A G G C
配列番号５８５
A T T C T T A T T G T T T C T T A T G G G G C C T T T A C C A T C
配列番号５８６
V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K
V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H
K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C
配列番号５８７
G T G G C T G C A C C A T C T G T C T T C A T C T T C C C G C C A T C T G A T G
A G C A G T T G A A A T C T G G A A C T G C C T C T G T T G T G T G C C T G C T
G A A T A A C T T C T A T C C C A G A G A G G C C A A A G T A C A G T G G A A G
G T G G A T A A C G C C C T C C A A T C G G G T A A C T C C C A G G A G A G T G
T C A C A G A G C A G G A C A G C A A G G A C A G C A C C T A C A G C C T C A G
C A G C A C C C T G A C G C T G A G C A A A G C A G A C T A C G A G A A A C A C
A A A G T C T A C G C C T G C G A A G T C A C C C A T C A G G G C C T G A G C T

CGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
配列番号５８８
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK
配列番号５８９
GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCT
CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTG
CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG
TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCC
CGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG
CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC
TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG
TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCA
CACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGA
CCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCC
TCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGT
GGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG
TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGC
CGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAG
CGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG
GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCC
CCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCG
AGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAG
ATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG
GCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAA
TGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCA
CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACG
CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
配列番号５９０
VPPGEDSKDVAAPHR
配列番号５９１
GEDSKDVAAPHRQPL
配列番号５９２
SKDVAAPHRQPLTSS
配列番号５９３
VAAPHRQPLTSSERI
配列番号５９４
PHRQPLTSSERIDKQ
配列番号５９５
QPLTSSERIDKQIRY
配列番号５９６

T S S E R I D K Q I R Y I L D
配列番号５９７
E R I D K Q I R Y I L D G I S
配列番号５９８
D K Q I R Y I L D G I S A L R
配列番号５９９
I R Y I L D G I S A L R K E T
配列番号６００
I L D G I S A L R K E T C N K
配列番号６０１
G I S A L R K E T C N K S N M
配列番号６０２
A L R K E T C N K S N M C E S
配列番号６０３
K E T C N K S N M C E S S K E
配列番号６０４
C N K S N M C E S S K E A L A
配列番号６０５
S N M C E S S K E A L A E N N
配列番号６０６
C E S S K E A L A E N N L N L
配列番号６０７
S K E A L A E N N L N L P K M
配列番号６０８
A L A E N N L N L P K M A E K
配列番号６０９
E N N L N L P K M A E K D G C
配列番号６１０
L N L P K M A E K D G C F Q S
配列番号６１１
P K M A E K D G C F Q S G F N
配列番号６１２
A E K D G C F Q S G F N E E T
配列番号６１３
D G C F Q S G F N E E T C L V
配列番号６１４
F Q S G F N E E T C L V K I I
配列番号６１５
G F N E E T C L V K I I T G L
配列番号６１６
E E T C L V K I I T G L L E F
配列番号６１７
C L V K I I T G L L E F E V Y
配列番号６１８
K I I T G L L E F E V Y L E Y
配列番号６１９
T G L L E F E V Y L E Y L Q N
配列番号６２０
L E F E V Y L E Y L Q N R F E
配列番号６２１

E V Y L E Y L Q N R F E S S E
配列番号６２２
L E Y L Q N R F E S S E E Q A
配列番号６２３
L Q N R F E S S E E Q A R A V
配列番号６２４
R F E S S E E Q A R A V Q M S
配列番号６２５
S S E E Q A R A V Q M S T K V
配列番号６２６
E Q A R A V Q M S T K V L I Q
配列番号６２７
R A V Q M S T K V L I Q F L Q
配列番号６２８
Q M S T K V L I Q F L Q K K A
配列番号６２９
T K V L I Q F L Q K K A K N L
配列番号６３０
L I Q F L Q K K A K N L D A I
配列番号６３１
F L Q K K A K N L D A I T T P
配列番号６３２
K K A K N L D A I T T P D P T
配列番号６３３
K N L D A I T T P D P T T N A
配列番号６３４
D A I T T P D P T T N A S L L
配列番号６３５
T T P D P T T N A S L L T K L
配列番号６３６
D P T T N A S L L T K L Q A Q
配列番号６３７
T N A S L L T K L Q A Q N Q W
配列番号６３８
S L L T K L Q A Q N Q W L Q D
配列番号６３９
T K L Q A Q N Q W L Q D M T T
配列番号６４０
Q A Q N Q W L Q D M T T H L I
配列番号６４１
N Q W L Q D M T T H L I L R S
配列番号６４２
L Q D M T T H L I L R S F K E
配列番号６４３
M T T H L I L R S F K E F L Q
配列番号６４４
H L I L R S F K E F L Q S S L
配列番号６４５
L R S F K E F L Q S S L R A L
配列番号６４６

F K E F L Q S S L R A L R Q M
配列番号６４７
A Y D M T Q T P A S V S A A V G G T V T I K C Q A S Q S I N N E L S W Y Q Q K P
G Q R P K L L I Y R A S T L A S G V S S R F K G S G S G T E F T L T I S D L E C
A D A A T Y Y C Q Q G Y S L R N I D N A F G G G T E V V V K R
配列番号６４８
A I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q G I R N D L G W Y Q Q K P
G K A P K L L I Y A A S S L Q S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P
E D F A T Y Y C
配列番号６４９
D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q G I S N Y L A W Y Q Q K P
G K V P K L L I Y A A S T L Q S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P
E D V A T Y Y C
配列番号６５０
D I Q M T Q S P S T L S A S V G D R V T I T C R A S Q S I S S W L A W Y Q Q K P
G K A P K L L I Y K A S S L E S G V P S R F S G S G S G T E F T L T I S S L Q P
D D F A T Y Y C
配列番号６５１
A I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C Q A S Q S I N N E L S W Y Q Q K P
G K A P K L L I Y R A S T L A S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P
E D F A T Y Y C Q Q G Y S L R N I D N A F G G G T K V E I K R
配列番号６５２
Q S L E E S G G R L V T P G T P L T L T C T A S G F S L S N Y Y V T W V R Q A P
G K G L E W I G I I Y G S D E T A Y A T W A I G R F T I S K T S T T V D L K M T
S L T A A D T A T Y F C A R D D S S D W D A K F N L W G Q G T L V T V S S
配列番号６５３
E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T V S S N Y M S W V R Q A
P G K G L E W V S V I Y S G G S T Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L
Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R
配列番号６５４
E V Q L V E S G G G L I Q P G G S L R L S C A A S G F T V S S N Y M S W V R Q A
P G K G L E W V S V I Y S G G S T Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L
Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R
配列番号６５５
E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S S Y A M S W V R Q A
P G K G L E W V S V I Y S G G S S T Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y
L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A K
配列番号６５６
E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F S L S N Y Y V T W V R Q A
P G K G L E W V G I I Y G S D E T A Y A T W A I G R F T I S R D N S K N T L Y L
Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R D D S S D W D A K F N L W G Q G T L V T V S S
配列番号６５７
E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F S L S N Y Y V T W V R Q A
P G K G L E W V G I I Y G S D E T A Y A T S A I G R F T I S R D N S K N T L Y L
Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R D D S S D W D A K F N L W G Q G T L V T V S S
配列番号６５８
M E T G L R W L L L V A V L K G V Q C Q S L E E S G G R L V T P G T P L T L T C
T A S G F S L S N Y Y V T W V R Q A P G K G L E W I G I I Y G S D E T A Y A T S
A I G R F T I S K T S T T V D L K M T S L T A A D T A T Y F C A R D D S S D W D
A K F N L W G Q G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A

L G C L V K
配列番号６５９
I I Y G S D E T A Y A T S A I G
配列番号６６０
M D T R A P T Q L L G L L L L W L P G A R C A Y D M T Q T P A S V S A A V G G T
V T I K C Q A S Q S I N N E L S W Y Q Q K P G Q R P K L L I Y R A S T L A S G V
S S R F K G S G S G T E F T L T I S D L E C A D A A T Y Y C Q Q G Y S L R N I D
N A
配列番号６６１
M E T G L R W L L L V A V L K G V Q C Q S L E E S G G R L V T P G T P L T L T C
T A S G F S L S N Y Y V T W V R Q A P G K G L E W I G I I Y G S D E T A Y A T W
A I G R F T I S K T S T T V D L K M T S L T A A D T A T Y F C A R D D S S D W D
A K F N L
配列番号６６２
A T G G A C A C G A G G G C C C C A C T C A G C T G C T G G G G C T C C T G C
T G C T C T G G C T C C C A G G T G C C A G A T G T G C C T A T G A T A T G A C
C C A G A C T C C A G C C T C G G T G T C T G C A G C T G T G G G A G G C A C A
G T C A C C A T C A A G T G C C A G G C C A G T C A G A G C A T T A A C A A T G
A A T T A T C C T G G T A T C A G C A G A A A C C A G G G C A G C G T C C C A A
G C T C C T G A T C T A T A G G G C A T C C A C T C T G G C A T C T G G G G T C
T C A T C G C G G T T C A A A G G C A G T G G A T C T G G G A C A G A G T T C A
C T C T C A C C A T C A G C G A C C T G G A G T G T G C C G A T G C T G C C A C
T T A C T A C T G T C A A C A G G G T T A T A G T C T G A G G A A T A T T G A T
A A T G C T
配列番号６６３
A T G G A G A C T G G G C T G C G C T G G C T T C T C C T G G T C G C T G T G C
T C A A A G G T G T C C A G T G T C A G T C G C T G G A G G A G T C C G G G G G
T C G C C T G G T C A C G C C T G G G A C A C C C C T G A C A C T C A C C T G C
A C A G C C T C T G G A T T C T C C C T C A G T A A C T A C T A C G T G A C C T
G G G T C C G C C A G G C T C C A G G G A A G G G G C T G G A A T G G A T C G G
A A T C A T T T A T G G T A G T G A T G A A A C G G C C T A C G C G A C C T G G
G C G A T A G G C C G A T T C A C C A T C T C C A A A A C C T C G A C C A C G G
T G G A T C T G A A A A T G A C C A G T C T G A C A G C C G C G G A C A C G G C
C A C C T A T T T C T G T G C C A G A G A T G A T A G T A G T G A C T G G G A T
G C A A A A T T T A A C T T G
配列番号６６４
E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F S L S N Y Y V T W V R Q A
P G K G L E W V G I I Y G S D E T A Y A T W A I G R F T I S R D N S K N T L Y L
Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R D D S S D W D A K F N L W G Q G T L V T V S S
A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S
W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T
Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T C P P C P A P E L L G G
P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W
Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y A S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K
E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E
L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V
L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T
Q K S L S L S P G K
配列番号６６５
E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F S L S N Y Y V T W V R Q A

P G K G L E W V G I I Y G S D E T A Y A T S A I G R F T I S R D N S K N T L Y L
Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R D D S S D W D A K F N L W G Q G T L V T V S S
A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S
W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T
Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T C P P C P A P E L L G G
P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W
Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y A S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K
E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E
L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V
L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T
Q K S L S L S P G K

配列番号６６６

I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C Q A S Q S I N N E L S W Y Q Q K P G
K A P K L L I Y R A S T L A S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P D
D F A T Y Y C Q Q G Y S L R N I D N A F G G G T K V E I K R T V A A P S V F I F
P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N
S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H
Q G L S S P V T K S F N R G E C

配列番号６６７

M D T R A P T Q L L G L L L L W L P G A R C A Y D M T Q T P A S V E V A V G G T
V T I N C Q A S E T I Y S W L S W Y Q Q K P G Q P P K L L I Y Q A S D L A S G V
P S R F S G S G S G A G T E Y T L T I S G V Q C D D A A T Y Y C Q Q G Y S G S N V D
N V

配列番号６６８

M E T G L R W L L L V A V L K G V Q C Q E Q L K E S G G R L V T P G T P L T L T
C T A S G F S L N D H A M G W V R Q A P G K G L E Y I G F I N S G G S A R Y A S
W A E G R F T I S R T S T T V D L K M T S L T T E D T A T Y F C V R G G A V W S
I H S F D P

配列番号６６９

A T G G A C A C G A G G G C C C C C A C T C A G C T G C T G G G G C T C C T G C
T G C T C T G G C T C C C A G G T G C C A G A T G T G C C T A T G A T A T G A C
C C A G A C T C C A G C C T C T G T G G A G G T A G C T G T G G G A G G C A C A
G T C A C C A T C A A T T G C C A G G C C A G T G A G A C C A T T T A C A G T T
G G T T A T C C T G G T A T C A G C A G A A G C C A G G G C A G C C T C C C A A
G C T C C T G A T C T A C C A G G C A T C C G A T C T G G C A T C T G G G G T C
C C A T C G C G A T T C A G C G G C A G T G G G G C T G G G A C A G A G T A C A
C T C T C A C C A T C A G C G G C G T G C A G T G T G A C G A T G C T G C C A C
T T A C T A C T G T C A A C A G G G T T A T A G T G G T A G T A A T G T T G A T
A A T G T T

配列番号６７０

A T G G A G A C T G G G C T G C G C T G G C T T C T C C T G G T C G C T G T G C
T C A A A G G T G T C C A G T G T C A G G A G C A G C T G A A G G A G T C C G G
G G G T C G C C C T G G T C A C G C C C T G G G A C A C C C C C T G A C A C T T A C C
T G C A C A G C C C T C T G G A T T C T C C C T C A A T G A C C A T G C A A T G G
G C T G G G G T C C G C C A G G C T C C A G G G G A A G G G G G C T G G A A T A C A T
C G G A T T C A T T A A T A G T G G T G G T A G C G G C A C G G C T A C G C G G A G C
T G G G C A G A A G G C C G A T T C A C C A T C T C C A G A A C C T C G A C C A
C G G T G G A T C T G A A A A T G A C C A G T C T G A C A A C C G A G G A C A C
G G C C A C C T A T T T C T G T G T C A G A G G G G G T G C T G T T T G G A G T
A T T C A T A G T T T T G A T C C C

配列番号６７１
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴ
ＶＳＩＳＣＱＡＳＱＳＶＹＤＮＮＹＬＳＷＦＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＧＡＳＴＬＡＳ
ＧＶＰＳＲＦＶＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＴＤＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＡＧＶＹＤＤＤＳ
ＤＮＡ
配列番号６７２
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣ
ＴＡＳＧＦＳＬＳＶＹＹＭＮＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＦＩＴＭＳＤＮＩＮＹＡＳＷ
ＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＳＲＧＷＧＴＭ
ＧＲＬＤＬ
配列番号６７３
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＣＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＴＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＧＣＡＴＣＡＧＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＧＡＣＡ
ＡＣＡＡＣＴＡＣＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＴＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣ
ＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴ
ＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＧＴＧＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣ
ＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＡＧＡＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣ
ＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＴＴＧＴＧＣＡＧＧＣＧＴＴＴＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＡＧＴ
ＧＡＴＡＡＴＧＣＣ
配列番号６７４
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＧＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧ
ＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＣＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣ
ＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＧＴＣＴＡＣＴＡＣＡＴＧＡＡＣＴ
ＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧＧ
ＡＴＴＣＡＴＴＡＣＡＡＴＧＡＧＴＧＡＴＡＡＴＡＴＡＡＡＴＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧ
ＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧ
ＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣ
ＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＧＡＧＴＣＧＴＧＧＣＴＧＧＧＧＴＡＣＡＡＴＧ
ＧＧＴＣＧＧＴＴＧＧＡＴＣＴＣ
配列番号６７５
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＩＣＤＰＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＰＶＧＧＴ
ＶＳＩＳＣＱＡＳＱＳＶＹＥＮＮＹＬＳＷＦＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＧＡＳＴＬＤＳ
ＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＴＤＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＡＧＶＹＤＤＤＳ
ＤＤＡ
配列番号６７６
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＥＱＬＫＥＳＧＧＧＬＶＴＰＧＧＴＬＴＬＴ
ＣＴＡＳＧＦＳＬＮＡＹＹＭＮＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＦＩＴＬＮＮＮＮＶＡＹＡＮ
ＷＡＫＧＲＦＴＦＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＰＴＰＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＳＲＧＷＧＡ
ＭＧＲＬＤＬ
配列番号６７７
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＴＡＴＧＴＧＡＣＣＣＴＧＴＧＣＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＴＣＣＣＧＴＡＴＣＴＧＣＡＣＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＧＣＡＴＣＡＧＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＧＡＧＡ
ＡＣＡＡＣＴＡＴＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＴＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣ
ＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴ
ＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣ

A G T T C A C T C T C A C C A T T A C A G A C G T G C A G T G T G A C G A T G C
T G C C A C T T A C T A T T G T G C A G G C G T T T A T G A T G A T G A T A G T
G A T G A T G C C

配列番号６７８

A T G G A G A C T G G G C T G C G C T G G C T T C T C C T G G T G G C T G T G C
T C A A A G G T G T C C A G T G T C A G G A G C A G C T G A A G G A G T C C G G
A G G A G G C C T G G T A A C G C C T G G A G G A A C C C T G A C A C T C A C C
T G C A C A G C C T C T G G A T T C T C C C T C A A T G C C T A C T A C A T G A
A C T G G G T C C G C C A G G C T C C A G G G A A G G G G C T G G A A T G G A T
C G G A T T C A T T A C T C T G A A T A A T A A T G T A G C T T A C G C G A A C
T G G G C G A A A G G C C G A T T C A C C T T C T C C A A A A C C T C G A C C A
C G G T G G A T C T G A A A A T G A C C A G T C C G A C A C C C G A G G A C A C
G G C C A C C T A T T T C T G T G C C A G G A G T C G T G G C T G G G G T G C A
A T G G G T C G G T T G G A T C T C

配列番号６７９

M D T R A P T Q L L G L L L L W L P G A T F A Q V L T Q T P S P V S A A V G G T
V T I N C Q A S Q S V D D N N W L G W Y Q Q K R G Q P P K Y L I Y S A S T L A S
G V P S R F K G S G S G T Q F T L T I S D L E C D D A A T Y Y C A G G F S G N I
F A

配列番号６８０

M E T G L R W L L L V A V L K G V Q C Q S V E E S G G R L V T P G T P L T L T C
T V S G F S L S S Y A M S W V R Q A P G K G L E W I G I I G G F G T T Y Y A T W
A K G R F T I S K T S T T V D L R I T S P T T E D T A T Y F C A R G G P G N G G
D I

配列番号６８１

A T G G A C A C G A G G G C C C C C A C T C A G C T G C T G G G G C T C C T G C
T G C T C T G G C T C C C A G G T G C C A C A T T T G C C C A A G T G C T G A C
C C A G A C T C C A T C G C C T G T G T C T G C A G C T G T G G G A G G C A C A
G T C A C C A T C A A C T G C C A G G C C A G T C A G A G T G T T G A T G A T A
A C A A C T G G T T A G G C T G G T A T C A G C A G A A A C G A G G G C A G C C
T C C C A A G T A C C T G A T C T A T T C T G C A T C C A C T C T G G C A T C T
G G G G T C C C A T C G C G G T T C A A A G G C A G T G G A T C T G G G A C A C
A G T T C A C T C T C A C C A T C A G C G A C C T G G A G T G T G A C G A T G C
T G C C A C T T A C T A C T G T G C A G G C G G T T T T A G T G G T A A T A T C
T T T G C T

配列番号６８２

A T G G A G A C T G G G C T G C G C T G G C T T C T C C T G G T C G C T G T G C
T C A A A G G T G T C C A G T G T C A G T C G G G T G G A G G A G T C C G G G G G
T C G C C T G G T C A C G C C T G G G A C A C C C C T G A C A C T C A C C T G C
A C A G T C T C T G G C T T C T C C C T C A G T A G C T A T G C A A T G A G C T
G G G T C C G C C A G G C T C C A G G A A A G G G G C T G G A G T G G A T C G G
A A T C A T T G G T G G T T T T G G T A C C A C A T A C T A C G C G A C C T G G
G C G A A A G G C C G A T T C A C C A T C T C C A A A A C C T C G A C C A C G G
T G G A T C T G A G A A T C A C C A G T C C G A C A A C C G A G G A C A C G G C
C A C C T A T T T C T G T G C C A G A G G T G G T C C T G G T A A T G G T G G T
G A C A T C

配列番号６８３

M D T R A P T Q L L G L L L L W L P G A T F A A V L T Q T P S P V S V P V G G T
V T I K C Q S S Q S V Y N N F L S W Y Q Q K P G Q P P K L L I Y Q A S K L A S G
V P D R F S G S G S G T Q F T L T I S G V Q C D D A A T Y Y C L G G Y D D D A D

ＮＡ
配列番号６８４
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣ
ＴＶＳＧＩＤＬＳＤＹＡＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＹＡＧＳＧＳＴＷＹＡＳ
ＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＧＹＤＤＹ
ＧＤＦＤＲＬＤＬ
配列番号６８５
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＡＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＡＣＣＡＴＣＧＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＴＡＣＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＴＡ
ＡＴＴＴＣＴＴＡＴＣＧＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣ
ＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＣＡＧＧＣＡＴＣＣＡＡＡＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧ
ＧＴＣＣＣＡＧＡＴＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣＡＧＴ
ＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣＴＧＣ
ＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＴＡＧＧＣＧＧＴＴＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＣＴＧＡＴ
ＡＡＴＧＣＴ
配列番号６８６
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧ
ＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＧＣＴＣＡＣＣＴＧＣ
ＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＡＴＣＧＡＣＣＴＣＡＧＴＧＡＣＴＡＴＧＣＡＡＴＧＡＧＣＴ
ＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧＧ
ＡＡＴＣＡＴＴＴＡＴＧＣＴＧＧＴＡＧＴＧＧＴＡＧＣＡＣＡＴＧＧＴＡＣＧＣＧＡＧＣ
ＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡ
ＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣ
ＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＡＴＧＧＡＴＡＣＧＡＴＧＡＣＴＡＴ
ＧＧＴＧＡＴＴＴＣＧＡＴＣＧＡＴＴＧＧＡＴＣＴＣ
配列番号６８７
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＳＡＡＶＧＧＴ
ＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＮＮＥＬＳＷＹＱＱＫＳＧＱＲＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＡＳＧＶ
ＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＹＳＬＲＮＩＤ
ＮＡ
配列番号６８８
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＳＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣ
ＴＡＳＧＦＳＬＳＮＹＹＭＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＭＩＹＧＳＤＥＴＡＹＡＮＷ
ＡＩＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＤＳＳＤＷＤ
ＡＫＦＮＬ
配列番号６８９
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＣＴＡＴＧＡＴＡＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＧＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＡＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＣＡＴＴＡＡＣＡＡＴＧ
ＡＡＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＴＣＡＧＧＧＣＡＧＣＧＴＣＣＣＡＡ
ＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＡＧＧＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣ
ＴＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＴＣＡ
ＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣ
ＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＧＴＣＴＧＡＧＧＡＡＴＡＴＴＧＡＴ
ＡＡＴＧＣＴ
配列番号６９０

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC
TCTCAGGTGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGG
TCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGC
ACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAACTACTACATGACCT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGG
AATGATTTATGGTAGTGATGAAACAGCCTACGCGAACTGG
GCGATAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGG
TGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACACGGC
CACCTATTTCTGTGCCAGAGATGATAGTAGTGGACTGGGAT
GCAAAATTTAACTTG

配列番号６９１

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSNYYMTWVRQA
PGKGLEWVGMIYGSDETAYANWAIGRFTISRDNSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCARDDSSDWDAKFNLWGQGTLVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK

配列番号６９２

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSNYYMTWVRQA
PGKGLEWVGMIYGSDETAYANSAIGRFTISRDNSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCARDDSSDWDAKFNLWGQGTLVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK

配列番号６９３

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSINNELSWYQQKP
GKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQP
DDFATYYCQQGYSLRNIDNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG
NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT
HQGLSSPVTKSFNRGEC

配列番号６９４

CAGGCCAGTCAGAGCATTAACAATGAGTTATCC

配列番号６９５

CAACAGGGTTATAGTCTGAGGAACATTGATAATGCT

配列番号６９６

ATCATCTATGGTAGTGATGAAACCGCCTACGCTACCTCCG
CTATAGGC

配列番号６９７
GATGATAGTAGTGACTGGGATGCAAAGTTCAACTTG
配列番号６９８
GCTATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCTCCCTGTCTGCAT
CTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCCAGTCA
GAGCATTAACAATGAGTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAGGGCATCCACTC
TGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATC
TGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGGGTTATAGTC
TGAGGAACATTGATAATGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGT
GGAAATCAAACGTACG
配列番号６９９
AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSINNELSWYQQKP
GKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
DDFATYYCQQGYSLRNIDNAFGGGTKVEIKRT
配列番号７００
GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGC
CTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT
CTCCCTCAGTAACTACTACGTGACCTGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGCATCATCTATGGTA
GTGATGAAACCGCCTACGCTACCTCCGCTATAGGCCGATT
CACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTT
CAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATT
ACTGTGCTAGAGATGATAGTAGTGACTGGGATGCAAAGTT
CAACTTGTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC
配列番号７０１
GCTATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCTCCCTGTCTGCAT
CTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCCAGTCA
GAGCATTAACAATGAGTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAGGGCATCCACTC
TGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATC
TGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGGGTTATAGTC
TGAGGAACATTGATAATGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGT
GGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTTCATC
TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCT
CTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGC
CAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT
AACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACA
GCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC
AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC
CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACA
GGGGAGAGTGT
配列番号７０２
AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSINNELSWYQQKP
GKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
DDFATYYCQQGYSLRNIDNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG
NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT

H Q G L S S P V T K S F N R G E C

配列番号７０３

G A G G T G C A G C T G G T G G A G T C T G G G G G A G G C T T G G T C C A G C
C T G G G G G G G T C C C T G A G A C T C T C C T G T G C A G C C T C T G G A T T
C T C C C T C A G T A A C T A C T A C G T G A C C T G G G T C C G T C A G G C T
C C A G G G A A G G G G C T G G A G T G G G T C G G C A T C A T C T A T G G T A
G T G A T G A A A C C G C C T A C G C T A C C T C C G C T A T A G G C C G A T T
C A C C A T C T C C A G A G A C A A T T C C A A G A A C A C C C T G T A T C T T
C A A A T G A A C A G C C T G A G A G C T G A G G A C A C T G C T G T G T A T T
A C T G T G C T A G A G A T G A T A G T A G T G A C T G G G G A T G C A A A G T T
C A A C T T G T G G G G C C A A G G G A C C C T C G T C A C C G T C T C G A G C
G C C T C C A C C A A G G G C C C A T C G G T C T T C C C C C T G G C A C C C T
C C T C C A A G A G C A C C T C T G G G G G C A C A G C G G C C C T G G G C T G
C C T G G T C A A G G A C T A C T T C C C C G A A C C G G T G A C G G T G T C G
T G G A A C T C A G G C G C C C T G A C C A G C G G C G T G C A C A C C T T C C
C G G C T G T C C T A C A G T C C T C A G G A C T C T A C T C C C T C A G C A G
C G T G G T G A C C G T G C C C T C C A G C A G C T T G G G C A C C C A G A C C
T A C A T C T G C A A C G T G A A T 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 G A G T T G A G C C C A A A T C T T G T G A C A A A A C T C A
C A C A T G C C C A C C G T G C C C A G C A C C T G A A C T C C T G G G G G G G A
C C G T C A G T C T T C C T C T T C C C C C C A A A A C C C A A G G A C A C C C
T C A T G A T C T C C C G G A C C C C T G A G G T C A C A T G C G T G G T G G T
G G A C G T G A G C C A C G A A G A C C C T G A G G T C 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 T A A T G C C A A G A C A A A G C
C G C G G G A G G A G C A G T A C G C C A G C A C G T A C C G T G T G G T C A G
C G T C C T C A C C G T C C T G C A C C A G G A C T G G C T G A A T G G C A A G
G A G T A C A A G T G C A A G G T C T C C A A C A A A G C C C T C C C A G C C C
C C A T C G A G A A A A C C A T C T C C A A A G C C A A A G G G C A G C C C C G
A G A A C C A C A G G T G T A C A C C C T G C C C C C A T C C C G G G A G G A G
A T G A C C A A G A A C C A G G T C A G C C T G A C C T G C C T G G T C A A A G
G C T T C T A T 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
T G G G C A G C C G G A G A A C A A C T A C A A G A C C A C G C C T C C C G T G
C T G G A C T C C G A C G G C T C C T T C T T C C T C T A C A G C A A G C T C A
C C G T G G A C A A G A G C A G G T G G C A G C A G G G G A A C G T C T T C T C
A T G C T C C G T G A T G C A T G A G G C T C T G C A C A A C C A C T A C A C G
C A G A A G A G C C T C T C C C T G T C T C C G G G T A A A

配列番号７０４

E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F S L S N Y Y V T W V R Q A
P G K G L E W V G I I Y G S D E T A Y A T S A I G R F T I S R D N S K N T L Y L
Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R D D S S D W D A K F N L W G Q G T L V T V S S
A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S
W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T
Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T C P P C P A P E L L G G
P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W
Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y A S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K
E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E
M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V
L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T
Q K S L S L S P G K

配列番号７０５

ATGAAGTGGGTAACCTTTATTTCCCTTCTGTTTCTCTTTA
GCAGCGCTTATTCCGCTATCCAGATGACCCAGTCTCCTTC
CTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACT
TGCCAGGGCCAGTCAGAGCATTAACAATGAGTTATCCTGGT
ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA
TAGGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTC
AGCGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCA
GCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCA
ACAGGGTTATAGTCTGAGGAACATTGATAATGCTTTCGGC
GGAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCAC 10
CATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA
ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTC
TATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACG
CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCA
GGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTG
ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACG
CCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAC
AAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
配列番号７０６
MKWVTFISLLFLFSSAYSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT 20
CQASQSINNELSWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYCQQGYSLRNIDNAFG
GGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL
TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号７０７
ATGAAGTGGGTAACCTTTATTTCCCTTCTGTTTCTCTTTA
GCAGCGCTTATTCCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGG
AGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGT
GCAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAACTACTACGTGACCT 30
GGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGG
CATCATCTATGGTAGTGATGAAACCGCCTACGCTACCTCC
GCTATAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGA
ACACCCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGA
CACTGCTGTGTATTACTGTGCTAGAGATGATAGTAGTGAC
TGGGATGCAAAGTTCAACTTGTGGGGCCAAGGGACCCTCG
TCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTT
CCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA
GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAAC
CGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGG 40
CGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC
TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCT
TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCC
CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCT
TGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG
AACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAA
ACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGG
TCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA
TGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACG 50

T A C C G T G T G G T C A G C G T C C T C A C C G T C C T G C A C C A G G A C T
G G C T G A A T G G C A A G G A G T A C A A G T G C A A G G T C T C C A A C A A
A G C C C T C C C A G C C C C C A T C G A G A A A A C C A T C T C C A A A G C C
A A A G G G C A G C C C C G A G A A C C A C A G G T G T A C A C C C T G C C C C
C A T C C C G G G A G G A G A T G A C C A A G A A C C A G G T C A G C C T G A C
C T G C C T G G T C A A A G G C T T C T A T 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 T G G G C A G C C G G A G A A C A A C T A C A A G A
C C A C G C C T C C C G T G C T G G A C T C C G A C G G C T C C T T C T T C C T
C T A C A G C A A G C T C A C C G T G G A C A A G A G C A G G T G G C A G C A G
G G G A A C G T C T T C T C A T G C T C C G T G A T G C A T G A G G C T C T G C
A C A A C C A C T A C A C G C A G A A G A G C C T C T C C C T G T C T C C G G G
T A A A
配列番号７０８
M K W V T F I S L L F L F S S A Y S E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C
A A S G F S L S N Y Y V T W V R Q A P G K G L E W V G I I Y G S D E T A Y A T S
A I G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R D D S S D
W D A K F N L W G Q G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T
A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L
Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S
C D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V
T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y A S T
Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A
K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V
E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q
G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
配列番号７０９
A I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C Q A S Q S I N N E L S W Y Q Q K P
G K A P K L L I Y R A S T L A S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P
D D F A T Y Y C Q Q G Y S L R N I D N A F G G G T K V E I K R
配列番号７１０
R A S Q G I R N D L G
配列番号７１１
R A S Q G I S N Y L A
配列番号７１２
R A S Q S I S S W L A
配列番号７１３
A A S S L Q S
配列番号７１４
A A S T L Q S
配列番号７１５
K A S S L E S
配列番号７１６
S N Y M S
配列番号７１７
V I Y S G G S T Y Y A D S V K G
配列番号７１８
V I Y S G G S S T Y Y A D S V K G
配列番号７１９
A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S
W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T

Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T C P P C P A P E L L G G
P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W
Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y A S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K
E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E
L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V
L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T
Q K S L S L S P G K

配列番号７２０

A T C C A G A T G A C C C A G T C T C C T T C C T C C C T G T C T G C A T C T G
T A G G A G A C A G A G T C A C C A T C A C T T G C C A G G C C A G T C A G A G
C A T T A A C A A T G A G T T A T C C T G G T A T C A G C A G A A A C C A G G G
A A A G C C C C T A A G C T C C T G A T C T A T A G G G C A T C C A C T C T G G
C A T C T G G G G T C C C A T C A A G G T T C A G C G G C A G T G G A T C T G G
G A C A G A C T T C A C T C T C A C C A T C A G C A G C C T G C A G C C T G A T
G A T T T T G C A A C T T A T T A C T G C C A A C A G G G T T A T A G T C T G A
G G A A C A T T G A T A A T G C T

配列番号７２１

G C C T A T G A T A T G A C C C A G A C T C C A G C C T C G G T G T C T G C A G
C T G T G G G A G G C A C A G T C A C C A T C A A G T G C C A G G C C A G T C A
G A G C A T T A A C A A T G A A T T A T C C T G G T A T C A G C A G A A A C C A
G G G C A G C G T C C C A A G C T C C T G A T C T A T A G G G C A T C C A C T C
T G G C A T C T G G G G T C T C A T C G C G G T T C A A A G G C A G T G G A T C
T G G G A C A G A G T T C A C T C T C A C C A T C A G C G A C C T G G A G T G T
G C C G A T G C T G C C A C T T A C T A C T G T C A A C A G G G T T A T A G T C
T G A G G A A T A T T G A T A A T G C T T T C G G C G G A G G G A C C G A G G T
G G T G G T C A A A C G T

配列番号７２２

A T C C A G A T G A C C C A G T C T C C T T C C T C C C T G T C T G C A T C T G
T A G G A G A C A G A G T C A C C A T C A C T T G C C A G G C C A G T C A G A G
C A T T A A C A A T G A G T T A T C C T G G T A T C A G C A G A A A C C A G G G
A A A G C C C C T A A G C T C C T G A T C T A T A G G G C A T C C A C T C T G G
C A T C T G G G G T C C C A T C A A G G T T C A G C G G C A G T G G A T C T G G
G A C A G A C T T C A C T C T C A C C A T C A G C A G C C T G C A G C C T G A T
G A T T T T G C A A C T T A T T A C T G C C A A C A G G G T T A T A G T C T G A
G G A A C A T T G A T A A T G C T T T C G G C G G A G G G A C C A A G G T G G A
A A T C A A A C G T A C G G T G G C T G C A C C A T C T G T C T T C A T C T T C
C C G C C A T C T G A T G A G C A G T T G A A A T C T G G A A C T G C C T C T G
T T G T G T G C C T G C T G A A T A A C T T C T A T C C C A G A G A G G C C A A
A G T A C A G T G G A A G G T G G A T A A C G C C C T C C A A T C G G G T A A C
T C C C A G G A G A G T G T C A C A G A G C A G G A C A G C A A G G A C A G C A
C C T A C A G C C T C A G C A G C A C C C T G A C G C T G A G C A A A G C A G A
C T A C G A G A A A C A C A A A G T C T A C G C C T G C G A A G T C A C C C A T
C A G G G C C T G A G C T C G C C C G T C A C A A A G A G C T T C A A C A G G G
G A G A G T G T

配列番号７２３

G C T A T C C A G A T G A C C C A G T C T C C T T C C T C C C T G T C T G C A T
C T G T A G G A G A C A G A G T C A C C A T C A C T T G C C A G G C C A G T C A
G A G C A T T A A C A A T G A G T T A T C C T G G T A T C A G C A G A A A C C A
G G G A A A G C C C C T A A G C T C C T G A T C T A T A G G G C A T C C A C T C
T G G C A T C T G G G G T C C C A T C A A G G T T C A G C G G C A G T G G A T C

TGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGGGTTATAGTC
TGAGGAACATTGATAATGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGT
GGAAATCAAACGT

配列番号７２４

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGC
CTGGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT
CTCCCTCAGTAACTACTACGTGACCTGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGCATCATCTATGGTA
GTGATGAAACCGCCTACGCTACCTCCGCTATAGGCCGATT
CACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTT
CAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATT
ACTGTGCTAGAGATGATAGTAGTGACTGGGATGCAAAGTT
CAACTTG

配列番号７２５

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTG
GGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTC
CCTCAGTAACTACTACGTGACCTGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAATCATTTATGGTAGTG
ATGAAACGGCCTACGCGACCTGGGCGATAGGCCGATTCAC
CATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACC
AGTCTGACAGCCGCGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCA
GAGATGATAGTAGTGACTGGGATGCAAAATTTAACTTGTG
GGGCCAAGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

配列番号７２６

MEKLLCFLVLTSLSHAFGQTDMSRKAFVFPKESDTSYVSL
KAPLTKPLKAFTVCLHFYTELSSTRGYSIFSYATKRQDNE
ILIFWSKDIGYSFTVGGSEILFEVPEVTVAPVHICTSWES
ASGIVEFWVDGKPRVRKSLKKGYTVGAEASIILGQEQDSF
GGNFEGSQSLVGDIGNVNMWDFVLSPDEINTIYLGGPFSP
NVLNWRALKYEVQGEVFTKPQLWP

配列番号７２７

MLAVGCALLAALLAAPGAALAPRRCPAQEVARGVLTSLPG
DSVTLTCPGVEPEDNATVHWVLRKPAAGSHPSRWAGMGRR
LLLRSVQLHDSGNYSCYRAGRPAGTVHLLVDVPPEEPQLS
CFRKSPLSNVVCEWGPRSTPSLTTKAVLLVRKFQNSPAED
FQEPCQYSQESQKFSCQLAVPEGDSSFYIVSMCVASSVGS
KFSKTQTFQGCGILQPDPPANITVTAVARNPRWLSVTWQD
PHSWNSSFYRLRFELRYRAERSKTFTTWMVKDLQHHCVIH
DAWSGLRHVVQLRAQEEFGQGEWSEWSPEAMGTPWTESRS
PPAENEVSTPMQALTTNKDDDNILFRDSANATSLPVQDSS
SVPLPTFLVAGGSLAFGTLLCIAIVLRFKKTWKLRALKEG
KTSMHPPYSLGQLVPERPRPTPVLVPLISPPVSPSSLGSD
NTSSHNRPDARDPRSPYDISNTDYFFPR

配列番号７２８

MLTLQTWVVQALFIFLTTESTGELLDPCGYISPESPVVQL
HSNFTAVCVLKEKCMDYFHVNANYIVWKTNHFTIPKEQYT
IINRTASSVTFTDIASLNIQLTCNILTFGQLEQNVYGITI
ISGLPPEKPKNLSCIVNEGKKMRCEWDGGRETHLETNFTL
KSEWATHKFADCKAKRDTPTSCTVDYSTVYFVNIEVWVEA

E N A L G K V T S D H I N F D P V Y K V K P N P P H N L S V I N S E E L S S I L
K L T W T N P S I K S V I I L K Y N I Q Y R T K D A S T W S Q I P P E D T A S T
R S S F T V Q D L K P F T E Y V F R I R C M K E D G K G Y W S D W S E E A S G I
T Y E D R P S K A P S F W Y K I D P S H T Q G Y R T V Q L V W K T L P P F E A N
G K I L D Y E V T L T R W K S H L Q N Y T V N A T K L T V N L T N D R Y L A T L
T V R N L V G K S D A A V L T I P A C D F Q A T H P V M D L K A F P K D N M L W
V E W T T P R E S V K K Y I L E W C V L S D K A P C I T D W Q Q E D G T V H R T
Y L R G N L A E S K C Y L I T V T P V Y A D G P G S P E S I K A Y L K Q A P P S
K G P T V R T K K V G K N E A V L E W D Q L P V D V Q N G F I R N Y T I F Y R T
I I G N E T A V N V D S S H T E Y T L S S L T S D T L Y M V R M A A Y T D E G G
K D G P E F T F T T P K F A Q G E I E A I V V P V C L A F L L T T L L G V L F C
F N K R D L I K K H I W P N V P D P S K S H I A Q W S P H T P P R H N F N S K D
Q M Y S D G N F T D V S V V E I E A N D K K P F P E D L K S L D L F K K E K I N
T E G H S S G I G G S S C M S S S R P S I S S S D E N E S S Q N T S S T V Q Y S
T V V H S G Y R H Q V P S V Q V F S R S E S T Q P L L D S E E R P E D L Q L V D
H V D G G D G I L P R Q Q Y F K Q N C S Q H E S S P D I S H F E R S K Q V S S V
N E E D F V R L K Q Q I S D H I S Q S C G S G Q M K M F Q E V S A A D A F G P G
T E G Q V E R F E T V G M E A A T D E G M P K S Y L P Q T V R Q G G Y M P Q

［配列表］

SEQUENCE LISTING

<110> Smith, Jeffrey T.L.
Schatzman, Randall C.
Litton, Mark J.
Latham, John
Garcia, Leon
Jensen, Anne Elisabeth Carvalho
Olson, Katie
Dutzar, Ben
Kovacevich, Brian

<120> ANTIBODIES TO IL-6 AND USE THEREOF

<130> 67858.706002

<150> 61/117,861
<151> 2008-11-25

<150> 61/117,839
<151> 2008-11-25

<150> 61/117,811
<151> 2008-11-25

<150> 12/502,581
<151> 2009-07-14

<150> 12/399,156
<151> 2009-03-06

<150> 12/391,717
<151> 2009-02-24

<150> 12/366,567
<151> 2009-02-05

<160> 728

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 183
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 1

Val Pro Pro Gly Glu Asp Ser Lys Asp Val Ala Ala Pro His Arg Gln
1 5 10 15

Pro Leu Thr Ser Ser Glu Arg Ile Asp Lys Gln Ile Arg Tyr Ile Leu
20 25 30

Asp Gly Ile Ser Ala Leu Arg Lys Glu Thr Cys Asn Lys Ser Asn Met
35 40 45

Cys Glu Ser Ser Lys Glu Ala Leu Ala Glu Asn Asn Leu Asn Leu Pro

50 55 60

Lys Met Ala Glu Lys Asp Gly Cys Phe Gln Ser Gly Phe Asn Glu Glu
65 70 75 80

Thr Cys Leu Val Lys Ile Ile Thr Gly Leu Leu Glu Phe Glu Val Tyr
85 90 95

Leu Glu Tyr Leu Gln Asn Arg Phe Glu Ser Ser Glu Glu Gln Ala Arg
100 105 110

Ala Val Gln Met Ser Thr Lys Val Leu Ile Gln Phe Leu Gln Lys Lys
115 120 125

Ala Lys Asn Leu Asp Ala Ile Thr Thr Pro Asp Pro Thr Thr Asn Ala
130 135 140

Ser Leu Leu Thr Lys Leu Gln Ala Gln Asn Gln Trp Leu Gln Asp Met
145 150 155 160

Thr Thr His Leu Ile Leu Arg Ser Phe Lys Glu Phe Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Leu Arg Ala Leu Arg Gln Met
180

<210> 2
<211> 163
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 2

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser
20 25 30

Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser
35 40 45

Gln Ser Ile Asn Asn Glu Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
50 55 60

Arg Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val
65 70 75 80

Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr

85 90 95

Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110

Gly Tyr Ser Leu Arg Asn Ile Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu
115 120 125

Val Val Val Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
130 135 140

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
145 150 155 160

Leu Asn Asn

<210> 3
<211> 166
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 3

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser
35 40 45

Asn Tyr Tyr Val Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50 55 60

Trp Ile Gly Ile Ile Tyr Gly Ser Asp Glu Thr Ala Tyr Ala Thr Trp
65 70 75 80

Ala Ile Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu
85 90 95

Lys Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Arg Asp Asp Ser Ser Asp Trp Asp Ala Lys Phe Asn Leu Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

130 135 140

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
145 150 155 160

Leu Gly Cys Leu Val Lys
165

<210> 4
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 4

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asn Glu Leu Ser
1 5 10

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 5

Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 6
<211> 12
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 6

Gln Gln Gly Tyr Ser Leu Arg Asn Ile Asp Asn Ala
1 5 10

<210> 7
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 7

Asn Tyr Tyr Val Thr
1 5

<210> 8
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 8

Ile Ile Tyr Gly Ser Asp Glu Thr Ala Tyr Ala Thr Trp Ala Ile Gly

1 5 10 15

<210> 9
<211> 12
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 9

Asp Asp Ser Ser Asp Trp Asp Ala Lys Phe Asn Leu
1 5 10

<210> 10
<211> 491
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 10
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

agatgtgcct atgatatgac ccagactcca gcctcggtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca agtgccaggc cagtcagagc attaacaatg aattatcctg gtatcagcag 180

aaaccagggc agcgtcccaa gctcctgatc tatagggcat ccactctggc atctggggtc 240

tcatcgcggt tcaaaggcag tggatctggg acagagttca ctctcaccat cagcgacctg 300

gagtgtgccg atgctgccac ttactactgt caacagggtt atagtctgag gaatattgat 360

aatgctttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtagcggc cccatctgtc 420

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 480

ctgaataact t 491

<210> 11
<211> 499
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 11
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

tcgctggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga cacccctgac actcacctgc 120

acagcctctg gattctccct cagtaactac tacgtgacct gggtccgcca ggctccaggg 180

aaggggctgg aatggatcgg aatcatttat ggtagtgatg aaacggccta cgcgacctgg 240

gcgataggcc gattcaccat ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctgaa aatgaccagt 300

ctgacagccg cggacacggc cacctatttc tgtgccagag atgatagtag tgactgggat 360

gcaaaattta acttgtgggg ccaaggcacc ctggtcaccg tctcgagcgc ctccaccaag 420

ggcccatcgg tcttcccccc ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 480

ctgggctgcc tggtcaagg 499

<210> 12
<211> 33
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 12
caggccagtc agagcattaa caatgaatta tcc 33

<210> 13
<211> 21
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 13
agggcatcca ctctggcatc t 21

<210> 14
<211> 36
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 14
caacagggtt atagtctgag gaatattgat aatgct 36

<210> 15
<211> 15
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 15
aactactacg tgacc 15

<210> 16
<211> 48
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 16
atcatttatg gtagtgatga aacggcctac gcgacctggg cgataggc 48

<210> 17
<211> 36
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 17
gatgatagta gtgactggga tgcaaaattt aacttg 36

<210> 18
<211> 109
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 18

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr
20 25 30

Tyr Val Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Gly Ser Asp Glu Thr Ala Tyr Ala Thr Trp Ala Ile
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Asp Ser Ser Asp Trp Asp Ala Lys Phe Asn Leu
100 105

<210> 19
<211> 109
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 19

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr
20 25 30

Tyr Val Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Gly Ser Asp Glu Thr Ala Tyr Ala Thr Ser Ala Ile
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Asp Ser Ser Asp Trp Asp Ala Lys Phe Asn Leu
100 105

<210> 20

<211> 99
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 20

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asn Glu Leu
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Leu Arg Asn Ile
85 90 95

Asp Asn Ala

<210> 21
<211> 170
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 21

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser
20 25 30

Val Glu Val Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser
35 40 45

Glu Thr Ile Tyr Ser Trp Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
50 55 60

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gln Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Val
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110

Gly Tyr Ser Gly Ser Asn Val Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu
115 120 125

Val Val Val Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
130 135 140

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
145 150 155 160

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
165 170

<210> 22
<211> 167
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 22

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Glu Gln Leu Lys Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr
20 25 30

Pro Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu
35 40 45

Asn Asp His Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Tyr Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Ala Arg Tyr Ala Ser
65 70 75 80

Trp Ala Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Val Asp
85 90 95

Leu Lys Met Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
100 105 110

Val Arg Gly Gly Ala Val Trp Ser Ile His Ser Phe Asp Pro Trp Gly
115 120 125

Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
130 135 140

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
145 150 155 160

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
165

<210> 23
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 23

Gln Ala Ser Glu Thr Ile Tyr Ser Trp Leu Ser
1 5 10

<210> 24
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 24

Gln Ala Ser Asp Leu Ala Ser
1 5

<210> 25
<211> 12
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 25

Gln Gln Gly Tyr Ser Gly Ser Asn Val Asp Asn Val
1 5 10

<210> 26
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 26

Asp His Ala Met Gly
1 5

<210> 27
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 27

Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Ala Arg Tyr Ala Ser Trp Ala Glu Gly
1 5 10 15

<210> 28
<211> 12
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 28

Gly Gly Ala Val Trp Ser Ile His Ser Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 29
<211> 511
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 29
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

agatgtgcct atgatatgac ccagactcca gcctctgtgg aggtagctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca attgccaggc cagtgagacc atttacagtt ggttatcctg gtatcagcag 180

aagccagggc agcctcccaa gctcctgatc taccaggcat ccgatctggc atctggggtc 240

ccatcgcgat tcagcggcag tggggctggg acagagtaca ctctcaccat cagcggcgtg 300

cagtgtgacg atgctgccac ttactactgt caacagggtt atagtggtag taatgttgat 360

aatgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtagcggc cccatctgtc 420

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 480

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa g 511

<210> 30
<211> 501
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 30
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

gagcagctga aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacacttacc 120

tgcacagcct ctggattctc cctcaatgac catgcaatgg gctgggtccg ccaggctcca 180

gggaaggggc tggaatacat cggattcatt aatagtggtg gtagcgcacg ctacgcgagc 240

tgggcagaag gccgattcac catctccaga acctcgacca cggtggatct gaaaatgacc 300

agtctgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgtca gaggggtgc tgtttggagt 360

attcatagtt ttgatccctg gggcccaggg accctggtca ccgtctcgag cgcctccacc 420

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 480

gccctgggct gcctggtcaa g 501

<210> 31
<211> 33
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 31
caggccagtg agaccattta cagttggtta tcc 33

<210> 32
<211> 21
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 32
caggcatccg atctggcatc t 21

<210> 33
<211> 36
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 33
caacagggtt atagtggtag taatgttgat aatgtt 36

<210> 34
<211> 15
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 34
gaccatgcaa tgggc 15

<210> 35
<211> 48
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 35
ttcattaata gtggtggtag cgcacgctac gcgagctggg cagaaggc 48

<210> 36
<211> 36
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 36
gggggtgctg tttggagtat tcatagtttt gatccc 36

<210> 37
<211> 165
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 37

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro
20 25 30

Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Ser Ile Ser Cys Gln Ala Ser
35 40 45

Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro
50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser
65 70 75 80

Gly Val Pro Ser Arg Phe Val Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
85 90 95

Leu Thr Ile Thr Asp Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
100 105 110

Ala Gly Val Tyr Asp Asp Asp Ser Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr
115 120 125

Glu Val Val Val Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
130 135 140

Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
145 150 155 160

Leu Leu Asn Asn Phe
165

<210> 38
<211> 166
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 38

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser
35 40 45

Val Tyr Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50 55 60

Trp Ile Gly Phe Ile Thr Met Ser Asp Asn Ile Asn Tyr Ala Ser Trp
65 70 75 80

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu
85 90 95

Lys Met Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Arg Ser Arg Gly Trp Gly Thr Met Gly Arg Leu Asp Leu Trp Gly Pro
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
130 135 140

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
145 150 155 160

Leu Gly Cys Leu Val Lys
165

<210> 39
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 39

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Tyr Leu Ser
1 5 10

<210> 40
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 40

Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 41
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 41

Ala Gly Val Tyr Asp Asp Asp Ser Asp Asn Ala
1 5 10

<210> 42
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 42

Val Tyr Tyr Met Asn
1 5

<210> 43
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 43

Phe Ile Thr Met Ser Asp Asn Ile Asn Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 44
<211> 12
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 44

Ser Arg Gly Trp Gly Thr Met Gly Arg Leu Asp Leu
1 5 10

<210> 45
<211> 496
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 45
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

acatttgccg ccgtgctgac ccagactcca tctcccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120

gtcagcatca gttgccaggc cagtcagagt gtttatgaca acaactactt atcctggttt 180

cagcagaaac cagggcagcc tcccaagctc ctgatctatg gtgcatccac tctggcatct 240

ggggtcccat cgcggttcgt gggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcaca 300

gacgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tattgtgcag gcgtttatga tgatgatagt 360

gataatgcct tcggcggagg gaccgaggtg gtggtcaaac gtacggtagc ggccccatct 420

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 480

ctgctgaata acttct 496

<210> 46
<211> 499
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 46
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtggctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

tcgctggagg agtccggggg tcgcctggtc acccctggga cacccctgac actcacctgc 120

acagcctctg gattctccct cagtgtctac tacatgaact gggtccgcca ggctccaggg 180

aaggggctgg aatggatcgg attcattaca atgagtgata atataaatta cgcgagctgg 240

gcgaaaggcc gattcaccat ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctgaa aatgaccagt 300

ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccagga gtcgtggctg gggtacaatg 360

ggtcggttgg atctctgggg cccaggcacc ctcgtcaccg tctcgagcgc ctccaccaag 420

ggcccatcgg tcttcccccc ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 480

ctgggctgcc tggtcaagg 499

<210> 47
<211> 39
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 47
caggccagtc agagtgttta tgacaacaac tacttatcc 39

<210> 48
<211> 21
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 48
ggtgcatcca ctctggcatc t 21

<210> 49
<211> 33
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 49
gcaggcgttt atgatgatga tagtgataat gcc 33

<210> 50
<211> 15
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 50
gtctactaca tgaac 15

<210> 51
<211> 48
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 51
ttcattacaa tgagtgataa tataaattac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 52
<211> 36
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 52
agtcgtggct ggggtacaat gggtcggttg gatctc 36

<210> 53
<211> 164
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 53

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Ile Cys Asp Pro Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro
20 25 30

Val Ser Ala Pro Val Gly Gly Thr Val Ser Ile Ser Cys Gln Ala Ser
35 40 45

Gln Ser Val Tyr Glu Asn Asn Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro
50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Asp Ser
65 70 75 80

Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
85 90 95

Leu Thr Ile Thr Asp Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
100 105 110

Ala Gly Val Tyr Asp Asp Asp Ser Asp Asp Ala Phe Gly Gly Gly Thr
115 120 125

Glu Val Val Val Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
130 135 140

Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
145 150 155 160

Leu Leu Asn Asn

<210> 54

<211> 167
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 54

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Glu Gln Leu Lys Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Thr
20 25 30

Pro Gly Gly Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu
35 40 45

Asn Ala Tyr Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Phe Ile Thr Leu Asn Asn Asn Val Ala Tyr Ala Asn
65 70 75 80

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Phe Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp
85 90 95

Leu Lys Met Thr Ser Pro Thr Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
100 105 110

Ala Arg Ser Arg Gly Trp Gly Ala Met Gly Arg Leu Asp Leu Trp Gly
115 120 125

His Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
130 135 140

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
145 150 155 160

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
165

<210> 55
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 55

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Glu Asn Asn Tyr Leu Ser
1 5 10

<210> 56
<211> 7

<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 56

Gly Ala Ser Thr Leu Asp Ser
1 5

<210> 57
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 57

Ala Gly Val Tyr Asp Asp Asp Ser Asp Asp Ala
1 5 10

<210> 58
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 58

Ala Tyr Tyr Met Asn
1 5

<210> 59
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 59

Phe Ile Thr Leu Asn Asn Asn Val Ala Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 60
<211> 12
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 60

Ser Arg Gly Trp Gly Ala Met Gly Arg Leu Asp Leu
1 5 10

<210> 61
<211> 494
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 61
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

atatgtgacc ctgtgctgac ccagactcca tctcccgtat ctgcacctgt gggaggcaca 120

gtcagcatca gttgccaggc cagtcagagt gtttatgaga acaactattt atcctggttt 180

cagcagaaac cagggcagcc tcccaagctc ctgatctatg gtgcatccac tctggattct 240

ggggtcccat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccattaca 300

gacgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tattgtgcag gcgtttatga tgatgatagt 360

gatgatgcct tcggcggagg gaccgaggtg gtggtcaaac gtacggtagc ggccccatct 420

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 480

ctgctgaata actt 494

<210> 62
<211> 502
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 62
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtggctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

gagcagctga aggagtccgg aggaggcctg gtaacgcctg gaggaaccct gacactcacc 120

tgcacagcct ctggattctc cctcaatgcc tactacatga actgggtccg ccaggctcca 180

gggaaggggc tggaatggat cggattcatt actctgaata ataatgtagc ttacgcgaac 240

tgggcgaaag gccgattcac cttctccaaa acctcgacca cggtggatct gaaaatgacc 300

agtccgacac ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca ggagtcgtgg ctggggtgca 360

atgggtcggt tggatctctg gggccatggc accctggtca ccgtctcgag cgcctccacc 420

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 480

gccctgggct gcctggtcaa gg 502

<210> 63
<211> 39
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 63
caggccagtc agagtgttta tgagaacaac tatttatcc 39

<210> 64
<211> 21
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 64
ggtgcatcca ctctggattc t 21

<210> 65
<211> 33
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 65
gcaggcgttt atgatgatga tagtgatgat gcc 33

<210> 66
<211> 15
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 66
gcctactaca tgaac 15

<210> 67
<211> 48
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 67
ttcattactc tgaataataa tgtagcttac gcgaactggg cgaaaggc 48

<210> 68
<211> 36
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 68
agtcgtggct ggggtgcaat gggtcggttg gatctc 36

<210> 69
<211> 164
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 69

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro
20 25 30

Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser
35 40 45

Gln Ser Val Asp Asp Asn Asn Trp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Arg
50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Tyr Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser
65 70 75 80

Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys

100 105 110

Ala Gly Gly Phe Ser Gly Asn Ile Phe Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu
115 120 125

Val Val Val Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
130 135 140

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
145 150 155 160

Leu Asn Asn Phe

<210> 70
<211> 164
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 70

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser
35 40 45

Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50 55 60

Trp Ile Gly Ile Ile Gly Gly Phe Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp
65 70 75 80

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu
85 90 95

Arg Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Arg Gly Gly Pro Gly Asn Gly Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
115 120 125

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
130 135 140

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

145 150 155 160

Leu Val Lys Asp

<210> 71
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 71

Gln Ala Ser Gln Ser Val Asp Asp Asn Asn Trp Leu Gly
1 5 10

<210> 72
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 72

Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 73
<211> 10
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 73

Ala Gly Gly Phe Ser Gly Asn Ile Phe Ala
1 5 10

<210> 74
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 74

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 75
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 75

Ile Ile Gly Gly Phe Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 76

<211> 9
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 76

Gly Gly Pro Gly Asn Gly Gly Asp Ile
1 5

<210> 77
<211> 493
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 77
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60
acatttgccc aagtgctgac ccagactcca tcgcctgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120
gtcaccatca actgccaggc cagtcagagt gttgatgata acaactggtt aggctggtat 180
cagcagaaac gagggcagcc tcccaagtac ctgatctatt ctgcatccac tctggcatct 240
ggggtcccat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 300
gacctggagt gtgacgatgc tgccacttac tactgtgcag gcggttttag tggtaatatc 360
tttgctttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtagcggc cccatctgtc 420
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 480
ctgaataact tct 493

<210> 78
<211> 493
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 78
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60
tcggtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga cacccctgac actcacctgc 120
acagtctctg gcttctccct cagtagctat gcaatgagct gggtccgcca ggctccagga 180
aaggggctgg agtggatcgg aatcattggt ggttttggta ccacatacta cgcgacctgg 240
gcgaaaggcc gattcaccat ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctgag aatcaccagt 300
ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccagag gtggtcctgg taatggtggt 360
gacatctggg gccaagggac cctggtcacc gtctcgagcg cctccaccaa gggcccatcg 420
gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc 480
ctggtcaagg act 493

<210> 79
<211> 39
<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 79
caggccagtc agagtgttga tgataacaac tggttaggc 39

<210> 80
<211> 21
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 80
tctgcatcca ctctggcatc t 21

<210> 81
<211> 30
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 81
gcaggcggtt ttagtggtaa tatctttgct 30

<210> 82
<211> 15
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 82
agctatgcaa tgagc 15

<210> 83
<211> 48
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 83
atcattggtg gttttggtac cacatactac gcgacctggg cgaaaggc 48

<210> 84
<211> 27
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 84
ggtggtcctg gtaatggtgg tgacatc 27

<210> 85
<211> 164
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 85

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro

20 25 30

Val Ser Val Pro Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ser Ser
35 40 45

Gln Ser Val Tyr Asn Asn Phe Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gln Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu
100 105 110

Gly Gly Tyr Asp Asp Asp Ala Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu
115 120 125

Val Val Val Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
130 135 140

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
145 150 155 160

Leu Asn Asn Phe

<210> 86
<211> 170
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 86

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser
35 40 45

Asp Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50 55 60

Trp Ile Gly Ile Ile Tyr Ala Gly Ser Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Ser

65 70 75 80

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp
85 90 95

Leu Lys Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
100 105 110

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Phe Asp Arg Leu Asp Leu
115 120 125

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
130 135 140

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
145 150 155 160

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
165 170

<210> 87
<211> 12
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 87

Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn Phe Leu Ser
1 5 10

<210> 88
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 88

Gln Ala Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 89
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 89

Leu Gly Gly Tyr Asp Asp Asp Ala Asp Asn Ala
1 5 10

<210> 90
<211> 5
<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 90

Asp Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 91
<211> 17
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 91

Ile Ile Tyr Ala Gly Ser Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 92
<211> 14
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 92

Asp Gly Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Phe Asp Arg Leu Asp Leu
1 5 10

<210> 93
<211> 492
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 93
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

acatttgcag ccgtgctgac ccagacacca tcgcccgtgt ctgtacctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca agtgccagtc cagtcagagt gtttataata atttcttatc gtggtatcag 180

cagaaaccag ggcagcctcc caagctcctg atctaccagg catccaaact ggcatctggg 240

gtcccagata ggttcagcgg cagtggatct gggacacagt tcactctcac catcagcggc 300

gtgcagtgtg acgatgctgc cacttactac tgtctaggcg gttatgatga tgatgctgat 360

aatgctttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtagcggc cccatctgtc 420

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 480

ctgaataact tc 492

<210> 94
<211> 511
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 94
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

tcggtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga cacccctgac gctcacctgc 120

acagtctctg gaatcgacct cagtgactat gcaatgagct gggtccgcca ggctccaggg 180

aaggggctgg aatggatcgg aatcatttat gctggtagtg gtagcacatg gtacgcgagc 240

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggatct gaaaatcacc 300

agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gagatggata cgatgactat 360

ggtgatttcg atcgattgga tctctggggc ccaggcaccc tcgtcaccgt ctcgagcgcc 420

tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc 480

acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac t 511

<210> 95
<211> 36
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 95
cagtccagtc agagtgttta taataatttc ttatcg 36

<210> 96
<211> 21
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 96
caggcatcca aactggcatc t 21

<210> 97
<211> 33
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 97
ctaggcggtt atgatgatga tgctgataat gct 33

<210> 98
<211> 15
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 98
gactatgcaa tgagc 15

<210> 99
<211> 51
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 99

atcatttatg ctggtagtgg tagcacatgg tacgcgagct gggcgaaagg c 51

<210> 100
<211> 42
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 100
gatggatacg atgactatgg tgatttcgat cgattggatc tc 42

<210> 101
<211> 164
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 101

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser
20 25 30

Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser
35 40 45

Gln Ser Ile Asn Asn Glu Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
50 55 60

Arg Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val
65 70 75 80

Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110

Gly Tyr Ser Leu Arg Asn Ile Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu
115 120 125

Val Val Val Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
130 135 140

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
145 150 155 160

Leu Asn Asn Phe

<210> 102
<211> 166
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 102

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Ser Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser
35 40 45

Asn Tyr Tyr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50 55 60

Trp Ile Gly Met Ile Tyr Gly Ser Asp Glu Thr Ala Tyr Ala Asn Trp
65 70 75 80

Ala Ile Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu
85 90 95

Lys Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Arg Asp Asp Ser Ser Asp Trp Asp Ala Lys Phe Asn Leu Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
130 135 140

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
145 150 155 160

Leu Gly Cys Leu Val Lys
165

<210> 103
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 103

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asn Glu Leu Ser
1 5 10

<210> 104

<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 104

Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 105
<211> 12
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 105

Gln Gln Gly Tyr Ser Leu Arg Asn Ile Asp Asn Ala
1 5 10

<210> 106
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 106

Asn Tyr Tyr Met Thr
1 5

<210> 107
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 107

Met Ile Tyr Gly Ser Asp Glu Thr Ala Tyr Ala Asn Trp Ala Ile Gly
1 5 10 15

<210> 108
<211> 12
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 108

Asp Asp Ser Ser Asp Trp Asp Ala Lys Phe Asn Leu
1 5 10

<210> 109
<211> 492
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 109
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

agatgtgcct atgatatgac ccagactcca gcctcggtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca aatgccaggc cagtcagagc attaacaatg aattatcctg gtatcagcag 180

aaatcagggc agcgtcccaa gctcctgatc tatagggcat ccactctggc atctggggtc 240

tcatcgcggt tcaaaggcag tggatctggg acagagttca ctctcaccat cagcgacctg 300

gagtgtgccg atgctgccac ttactactgt caacagggtt atagtctgag gaatattgat 360

aatgctttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtagcggc cccatctgtc 420

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 480

ctgaataact tc 492

<210> 110
<211> 499
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 110
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tctcaggtgt ccagtgtcag 60

tcgctggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga cacccctgac actcacctgc 120

acagcctctg gattctccct cagtaactac tacatgacct gggtccgcca ggctccaggg 180

aaggggctgg aatggatcgg aatgatttat ggtagtgatg aaacagccta cgcgaactgg 240

gcgataggcc gattcaccat ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctgaa aatgaccagt 300

ctgacagccg cggacacggc cacctatttc tgtgccagag atgatagtag tgactgggat 360

gcaaaattta acttgtgggg ccaagggacc ctcgtcaccg tctcgagcgc ctccaccaag 420

ggcccatcgg tcttcccccc ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 480

ctgggctgcc tggtcaagg 499

<210> 111
<211> 33
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 111
caggccagtc agagcattaa caatgaatta tcc 33

<210> 112
<211> 21
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 112
agggcatcca ctctggcatc t 21

<210> 113
<211> 36
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 113
caacagggtt atagtctgag gaatattgat aatgct 36

<210> 114
<211> 15
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 114
aactactaca tgacc 15

<210> 115
<211> 48
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 115
atgatttatg gtagtgatga aacagcctac gcgaactggg cgataggc 48

<210> 116
<211> 36
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 116
gatgatagta gtgactggga tgcaaaattt aacttg 36

<210> 117
<211> 109
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 117

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr
20 25 30

Tyr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Met Ile Tyr Gly Ser Asp Glu Thr Ala Tyr Ala Asn Trp Ala Ile
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Asp Ser Ser Asp Trp Asp Ala Lys Phe Asn Leu
100 105

<210> 118
<211> 109
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 118

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr
20 25 30

Tyr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Met Ile Tyr Gly Ser Asp Glu Thr Ala Tyr Ala Asn Ser Ala Ile
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Asp Ser Ser Asp Trp Asp Ala Lys Phe Asn Leu
100 105

<210> 119
<211> 100
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 119

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asn Glu
20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Leu Arg Asn
85 90 95

Ile Asp Asn Ala
100

<210> 120
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 120

Ile Ile Tyr Gly Ser Asp Glu Thr Ala Tyr Ala Thr Ser Ala Ile Gly
1 5 10 15

<210> 121
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 121

Met Ile Tyr Gly Ser Asp Glu Thr Ala Tyr Ala Asn Ser Ala Ile Gly
1 5 10 15

<210> 122
<211> 123
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 122

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro
20 25 30

Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Ser Cys Gln Ser Ser
35 40 45

Gln Ser Val Gly Asn Asn Gln Asp Leu Ser Trp Phe Gln Gln Arg Pro
50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Glu Ile Ser Lys Leu Glu Ser
65 70 75 80

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr His Phe Thr
85 90 95

Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
100 105 110

Leu Gly Gly Tyr Asp Asp Asp Ala Asp Asn Ala
115 120

<210> 123
<211> 128
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 123

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys His Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser
35 40 45

Ser Arg Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50 55 60

Trp Ile Gly Tyr Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp
65 70 75 80

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu
85 90 95

Lys Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Arg Leu Gly Asp Thr Gly Gly His Ala Tyr Ala Thr Arg Leu Asn Leu
115 120 125

<210> 124
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 124

Gln Ser Ser Gln Ser Val Gly Asn Asn Gln Asp Leu Ser
1 5 10

<210> 125
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 125

Glu Ile Ser Lys Leu Glu Ser
1 5

<210> 126
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 126

Leu Gly Gly Tyr Asp Asp Asp Ala Asp Asn Ala
1 5 10

<210> 127
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 127

Ser Arg Thr Met Ser
1 5

<210> 128
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 128

Tyr Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 129
<211> 15
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 129

Leu Gly Asp Thr Gly Gly His Ala Tyr Ala Thr Arg Leu Asn Leu
1 5 10 15

<210> 130
<211> 369
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 130
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

acatttgcag ccgtgctgac ccagacacca tcacccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca gttgccagtc cagtcagagt gttggtaata accaggactt atcctggttt 180

cagcagagac cagggcagcc tcccaagctc ctgatctacg aaatatccaa actggaatct 240

ggggtcccat cgcggttcag cggcagtgga tctgggacac acttcactct caccatcagc 300

ggcgtacagt gtgacgatgc tgccacttac tactgtctag gcggttatga tgatgatgct 360

gataatgct 369

<210> 131
<211> 384
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 131
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcac 60

tcggtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga cacccctgac actcacctgc 120

acagtctctg gattctccct cagtagtcgt acaatgtcct gggtccgcca ggctccaggg 180

aaggggctgg agtggatcgg atacatttgg agtggtggta gcacatacta cgcgacctgg 240

gcgaaaggcc gattcaccat ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctgaa aatcaccagt 300

ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccagat tgggcgatac tggtggtcac 360

gcttatgcta ctcgcttaaa tctc 384

<210> 132
<211> 39
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 132
cagtccagtc agagtgttgg taataaccag gacttatcc 39

<210> 133
<211> 21
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 133
gaaatatcca aactggaatc t 21

<210> 134
<211> 33
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 134
ctaggcggtt atgatgatga tgctgataat gct 33

<210> 135
<211> 15
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 135

agtcgtacaa tgtcc 15

<210> 136
<211> 48
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 136
tacatttgga gtggtggtag cacatactac gcgacctggg cgaaaggc 48

<210> 137
<211> 45
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 137
ttgggcgata ctggtggtca cgcttatgct actcgcttaa atctc 45

<210> 138
<211> 123
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 138

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser
20 25 30

Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Ser Ile Ser Cys Gln Ser Ser
35 40 45

Gln Ser Val Tyr Ser Asn Lys Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Lys Leu Ala Ser
65 70 75 80

Gly Ala Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
85 90 95

Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
100 105 110

Leu Gly Ala Tyr Asp Asp Asp Ala Asp Asn Ala
115 120

<210> 139
<211> 126
<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 139

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Lys Pro
20 25 30

Asp Glu Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Glu
35 40 45

Gly Gly Tyr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50 55 60

Trp Ile Gly Ile Ser Tyr Asp Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp
65 70 75 80

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp
85 90 95

Leu Lys Met Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
100 105 110

Val Arg Ser Leu Lys Tyr Pro Thr Val Thr Ser Asp Asp Leu
115 120 125

<210> 140
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 140

Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Ser Asn Lys Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 141
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 141

Trp Thr Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 142
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 142

Leu Gly Ala Tyr Asp Asp Asp Ala Asp Asn Ala
1 5 10

<210> 143
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 143

Gly Gly Tyr Met Thr
1 5

<210> 144
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 144

Ile Ser Tyr Asp Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 145
<211> 12
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 145

Ser Leu Lys Tyr Pro Thr Val Thr Ser Asp Asp Leu
1 5 10

<210> 146
<211> 369
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 146
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

acatttgcag ccgtgctgac ccagacacca tcgtccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120

gtcagcatca gttgccagtc cagtcagagt gtttatagta ataagtacct agcctggtat 180

cagcagaaac cagggcagcc tcccaagctc ctgatctact ggacatccaa actggcatct 240

ggggccccat cacggttcag cggcagtgga tctgggacac aattcactct caccatcagc 300

ggcgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgtctag gcgcttatga tgatgatgct 360

gataatgct 369

<210> 147
<211> 378
<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 147
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

tcggtggaag agtccggggg tcgcctggtc aagcctgacg aaaccctgac actcacctgc 120

acagcctctg gattctccct ggagggcggc tacatgacct gggtccgcca ggctccaggg 180

aaggggctgg aatggatcgg aatcagttat gatagtggta gcacatacta cgcgagctgg 240

gcgaaaggcc gattcaccat ctccaagacc tcgtcgacca cggtggatct gaaaatgacc 300

agtctgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgcgtca gatcactaaa atatcctact 360

gttacttctg atgacttg 378

<210> 148
<211> 39
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 148
cagtccagtc agagtgttta tagtaataag tacctagcc 39

<210> 149
<211> 21
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 149
tggacatcca aactggcatc t 21

<210> 150
<211> 33
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 150
ctaggcgctt atgatgatga tgctgataat gct 33

<210> 151
<211> 15
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 151
ggcggctaca tgacc 15

<210> 152
<211> 48
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 152
atcagttatg atagtggtag cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 153
<211> 36
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 153
tcactaaaat atcctactgt tacttctgat gacttg 36

<210> 154
<211> 123
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 154

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro
20 25 30

Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Ser Cys Gln Ser Ser
35 40 45

Gln Ser Val Tyr Asn Asn Asn Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Ser
65 70 75 80

Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
85 90 95

Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys
100 105 110

Leu Gly Gly Tyr Asp Asp Asp Ala Asp Asn Ala
115 120

<210> 155
<211> 129
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 155

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Leu Ser Leu Ser
35 40 45

Ser Asn Thr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50 55 60

Trp Ile Gly Tyr Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp
65 70 75 80

Val Asn Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu
85 90 95

Lys Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Arg Gly Gly Tyr Ala Ser Gly Gly Tyr Pro Tyr Ala Thr Arg Leu Asp
115 120 125

Leu

<210> 156
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 156

Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn Asn Asp Leu Ala
1 5 10

<210> 157
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 157

Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 158
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 158

Leu Gly Gly Tyr Asp Asp Asp Ala Asp Asn Ala
1 5 10

<210> 159
<211> 5

<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 159

Ser Asn Thr Ile Asn
1 5

<210> 160
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 160

Tyr Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Val Asn Gly
1 5 10 15

<210> 161
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 161

Gly Gly Tyr Ala Ser Gly Gly Tyr Pro Tyr Ala Thr Arg Leu Asp Leu
1 5 10 15

<210> 162
<211> 369
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 162
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

acatttgcag ccgtgctgac ccagacacca tcacccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca gttgccagtc cagtcagagt gtttataata ataacgactt agcctggtat 180

cagcagaaac cagggcagcc tcctaaactc ctgatctatt atgcatccac tctggcatct 240

ggggtcccat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 300

ggcgtgcagt gtgacgatgc tgccgcttac tactgtctag gcggttatga tgatgatgct 360

gataatgct 369

<210> 163
<211> 387
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 163
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

tcggtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga cacccctgac actcacctgc 120

acagtatctg gattatccct cagtagcaat acaataaact gggtccgcca ggctccaggg 180

aaggggctgg agtggatcgg atacatttgg agtggtggta gtacatacta cgcgagctgg 240

gtgaatggtc gattcaccat ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctgaa aatcaccagt 300

ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccagag ggggttacgc tagtggtggt 360

tatccttatg ccactcggtt ggatctc 387

<210> 164
<211> 39
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 164
cagtccagtc agagtgttta taataataac gacttagcc 39

<210> 165
<211> 21
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 165
tatgcatcca ctctggcatc t 21

<210> 166
<211> 33
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 166
ctaggcggtt atgatgatga tgctgataat gct 33

<210> 167
<211> 15
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 167
agcaatacaa taaac 15

<210> 168
<211> 48
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 168
tacatttgga gtggtggtag tacatactac gcgagctggg tgaatggt 48

<210> 169
<211> 48
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 169
gggggttacg ctagtggtgg ttatccttat gccactcggt tggatctc 48

<210> 170
<211> 123
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 170

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser
20 25 30

Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser
35 40 45

Gln Ser Val Tyr Asn Asn Asp Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Arg Pro
50 55 60

Gly Gln Arg Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Lys Leu Ala Ser
65 70 75 80

Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Lys Gln Phe Thr
85 90 95

Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
100 105 110

Leu Gly Asp Tyr Asp Asp Asp Ala Asp Asn Thr
115 120

<210> 171
<211> 123
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 171

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Thr Leu Ser
35 40 45

Thr Asn Tyr Tyr Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Ile Ile Tyr Pro Ser Gly Asn Thr Tyr Cys Ala Lys
65 70 75 80

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val
85 90 95

Asp Leu Lys Met Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
100 105 110

Cys Ala Arg Asn Tyr Gly Gly Asp Glu Ser Leu
115 120

<210> 172
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 172

Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn Asp Tyr Leu Ser
1 5 10

<210> 173
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 173

Gly Ala Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 174
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 174

Leu Gly Asp Tyr Asp Asp Asp Ala Asp Asn Thr
1 5 10

<210> 175
<211> 6
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 175

Thr Asn Tyr Tyr Leu Ser
1 5

<210> 176
<211> 16
<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 176

Ile Ile Tyr Pro Ser Gly Asn Thr Tyr Cys Ala Lys Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 177
<211> 8
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 177

Asn Tyr Gly Gly Asp Glu Ser Leu
1 5

<210> 178
<211> 369
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 178
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

acatttgcag ccgtgctgac ccagacacca tcctccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca attgccagtc cagtcagagt gtttataata acgactactt atcctggtat 180

caacagaggc cagggcaacg tcccaagctc ctaatctatg gtgcttccaa actggcatct 240

ggggtcccgt cacggttcaa aggcagtgga tctgggaaac agtttactct caccatcagc 300

ggcgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgtctgg gcgattatga tgatgatgct 360

gataatact 369

<210> 179
<211> 369
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 179
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

tcgctggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga cacccctgac actcacttgc 120

acagtctctg gattcaccct cagtaccaac tactacctga gctgggtccg ccaggctcca 180

gggaaggggc tagaatggat cggaatcatt tatcctagtg gtaacacata ttgcgcgaag 240

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg 300

accagtccga caaccgagga cacagccacg tatttctgtg ccagaaatta tggtggtgat 360

gaaagtttg 369

<210> 180
<211> 39

<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 180
cagtccagtc agagtgttta taataacgac tacttatcc 39

<210> 181
<211> 21
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 181
ggtgcttcca aactggcatc t 21

<210> 182
<211> 33
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 182
ctgggcgatt atgatgatga tgctgataat act 33

<210> 183
<211> 18
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 183
accaactact acctgagc 18

<210> 184
<211> 48
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 184
atcatttatc ctagtggtaa cacatattgc gcgaagtggg cgaaaggc 48

<210> 185
<211> 24
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 185
aattatggtg gtgatgaaag tttg 24

<210> 186
<211> 119
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 186

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser
20 25 30

Val Glu Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser
35 40 45

Glu Thr Ile Gly Asn Ala Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
50 55 60

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Trp
100 105 110

Cys Tyr Phe Gly Asp Ser Val
115

<210> 187
<211> 128
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 187

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Thr Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Glu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

Pro Glu Gly Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Phe
35 40 45

Ser Ser Gly Tyr Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Ala Cys Ile Phe Thr Ile Thr Thr Asn Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr
85 90 95

Thr Val Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr
100 105 110

Tyr Leu Cys Ala Arg Gly Ile Tyr Ser Asp Asn Asn Tyr Tyr Ala Leu
115 120 125

<210> 188
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 188

Gln Ala Ser Glu Thr Ile Gly Asn Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 189
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 189

Lys Ala Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 190
<211> 9
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 190

Gln Trp Cys Tyr Phe Gly Asp Ser Val
1 5

<210> 191
<211> 6
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 191

Ser Gly Tyr Tyr Met Cys
1 5

<210> 192
<211> 17
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 192

Cys Ile Phe Thr Ile Thr Thr Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 193
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 193

Gly Ile Tyr Ser Asp Asn Asn Tyr Tyr Ala Leu
1 5 10

<210> 194
<211> 357
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 194
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

agatgtgatg ttgtgatgac ccagactcca gcctccgtgg aggcagctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca agtgccaggc cagtgagacc attggcaatg cattagcctg gtatcagcag 180

aaatcagggc agcctcccaa gctcctgatc tacaaggcat ccaaactggc atctggggtc 240

ccatcgcggt tcaaaggcag tggatctggg acagagtaca ctctcaccat cagcgacctg 300

gagtgtgccg atgctgccac ttactactgt caatggtgtt attttggtga tagtgtt 357

<210> 195
<211> 384
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 195
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcactgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

gagcagctgg tggagtccgg gggaggcctg gtccagcctg agggatccct gacactcacc 120

tgcacagcct ctggattcga cttcagtagc ggctactaca tgtgctgggt ccgccaggct 180

ccagggaagg ggctggagtg gatcgcgtgt attttcacta ttactactaa cacttactac 240

gcgagctggg cgaaaggccg attcaccatc tccaagacct cgtcgaccac ggtgactctg 300

caaatgacca gtctgacagc cgcggacacg gccacctatc tctgtgcgag agggatttat 360

tctgataata attattatgc cttg 384

<210> 196
<211> 33
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 196
caggccagtg agaccattgg caatgcatta gcc 33

<210> 197
<211> 21
<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 197
aaggcatcca aactggcatc t 21

<210> 198
<211> 27
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 198
caatggtgtt attttggtga tagtgtt 27

<210> 199
<211> 18
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 199
agcggctact acatgtgc 18

<210> 200
<211> 51
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 200
tgtattttca ctattactac taacacttac tacgcgagct gggcgaaagg c 51

<210> 201
<211> 33
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 201
gggatttatt ctgataataa ttattatgcc ttg 33

<210> 202
<211> 119
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 202

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser
20 25 30

Val Glu Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser
35 40 45

Glu Ser Ile Gly Asn Ala Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
50 55 60

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Gly Val Gln Cys Ala Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln Trp
100 105 110

Cys Tyr Phe Gly Asp Ser Val
115

<210> 203
<211> 128
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 203

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Gln Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Leu Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Phe
35 40 45

Ser Ser Gly Tyr Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Ser Ile Ala Cys Ile Phe Thr Ile Thr Asp Asn Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Ala Asn Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Pro Ser Ser Pro
85 90 95

Thr Val Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Ile Tyr Ser Thr Asp Asn Tyr Tyr Ala Leu
115 120 125

<210> 204
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 204

Gln Ala Ser Glu Ser Ile Gly Asn Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 205
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 205

Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 206
<211> 9
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 206

Gln Trp Cys Tyr Phe Gly Asp Ser Val
1 5

<210> 207
<211> 6
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 207

Ser Gly Tyr Tyr Met Cys
1 5

<210> 208
<211> 17
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 208

Cys Ile Phe Thr Ile Thr Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 209
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 209

Gly Ile Tyr Ser Thr Asp Asn Tyr Tyr Ala Leu
1 5 10

<210> 210
<211> 357
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 210
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

agatgtgatg ttgtgatgac ccagactcca gcctccgtgg aggcagctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca agtgccaggc cagtgagagc attggcaatg cattagcctg gtatcagcag 180

aaaccagggc agcctcccaa gctcctgatc tacaaggcat ccactctggc atctggggtc 240

ccatcgcggt tcagcggcag tggatctggg acagagttca ctctcaccat cagcggcgtg 300

cagtgtgccg atgctgccgc ttactactgt caatggtgtt attttggtga tagtgtt 357

<210> 211
<211> 384
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 211
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

cagcagctgg tggagtccgg gggaggcctg gtcaagccgg gggcatccct gacactcacc 120

tgcaaagcct ctggattctc cttcagtagc ggctactaca tgtgctgggt ccgccaggct 180

ccagggaagg ggctggagtc gatcgcatgc atttttacta ttactgataa cacttactac 240

gcgaactggg cgaaaggccg attcaccatc tccaagccct cgtcgcccac ggtgactctg 300

caaatgacca gtctgacagc cgcggacacg gccacctatt tctgtgcgag ggggatttat 360

tctactgata attattatgc cttg 384

<210> 212
<211> 33
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 212
caggccagtg agagcattgg caatgcatta gcc 33

<210> 213
<211> 21
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 213
aaggcatcca ctctggcatc t 21

<210> 214
<211> 27
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 214
caatggtgtt attttggtga tagtgtt 27

<210> 215
<211> 18
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 215
agcggctact acatgtgc 18

<210> 216
<211> 51
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 216
tgcattttta ctattactga taacacttac tacgcgaact gggcgaaagg c 51

<210> 217
<211> 33
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 217
gggatttatt ctactgataa ttattatgcc ttg 33

<210> 218
<211> 123
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 218

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser
20 25 30

Val Glu Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser
35 40 45

Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
50 55 60

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Cys
100 105 110

Thr Tyr Gly Thr Ser Ser Ser Tyr Gly Ala Ala
115 120

<210> 219
<211> 133
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 219

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Ser Leu Ser
35 40 45

Ser Asn Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50 55 60

Trp Ile Gly Ile Ile Ser Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp
65 70 75 80

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp
85 90 95

Leu Lys Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
100 105 110

Ala Arg Asp Asp Pro Thr Thr Val Met Val Met Leu Ile Pro Phe Gly
115 120 125

Ala Gly Met Asp Leu
130

<210> 220
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 220

Gln Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 221

<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 221

Arg Ala Ser Thr Leu Glu Ser
1 5

<210> 222
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 222

Gln Cys Thr Tyr Gly Thr Ser Ser Ser Tyr Gly Ala Ala
1 5 10

<210> 223
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 223

Ser Asn Ala Ile Ser
1 5

<210> 224
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 224

Ile Ile Ser Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 225
<211> 19
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 225

Asp Asp Pro Thr Thr Val Met Val Met Leu Ile Pro Phe Gly Ala Gly
1 5 10 15

Met Asp Leu

<210> 226
<211> 369
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 226
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

agatgtgatg ttgtgatgac ccagactcca gcctccgtgg aggcagctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca agtgccaggc cagtcagagc gttagtagct acttaaactg gtatcagcag 180

aaaccagggc agcctcccaa gctcctgatc tacagggcat ccactctgga atctggggtc 240

ccatcgcggt tcaaaggcag tggatctggg acagagttca ctctcaccat cagcgacctg 300

gagtgtgccg atgctgccac ttactactgt caatgtactt atggtactag tagtagttat 360

ggtgctgct 369

<210> 227
<211> 399
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 227
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

tcggtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga cacccctgac actcacctgc 120

accgtctctg gtatctccct cagtagcaat gcaataagct gggtccgcca ggctccaggg 180

aaggggctgg aatggatcgg aatcattagt tatagtggta ccacatacta cgcgagctgg 240

gcgaaaggcc gattcaccat ctccaaaacc tcgtcgacca cggtggatct gaaaatcact 300

agtccgacaa ccgaggacac ggccacctac ttctgtgcca gagatgaccc tacgacagtt 360

atggttatgt tgataccttt tggagccggc atggacctc 399

<210> 228
<211> 33
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 228
caggccagtc agagcgttag tagctactta aac 33

<210> 229
<211> 21
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 229
agggcatcca ctctggaatc t 21

<210> 230
<211> 39
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 230
caatgtactt atggtactag tagtagttat ggtgctgct 39

<210> 231
<211> 15
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 231
agcaatgcaa taagc 15

<210> 232
<211> 48
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 232
atcattagtt atagtggtac cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 233
<211> 57
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 233
gatgacccta cgacagttat ggttatgttg ataccttttg gagccggcat ggacctc 57

<210> 234
<211> 125
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 234

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro
20 25 30

Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser
35 40 45

Gln Ser Val Tyr Lys Asn Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Gly Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Asp Ser
65 70 75 80

Gly Val Pro Leu Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
100 105 110

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Ser Gly Asp Cys Tyr Ala
115 120 125

<210> 235
<211> 119
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 235

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro
20 25 30

Glu Gly Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser
35 40 45

Ser Tyr Trp Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50 55 60

Trp Ile Ala Cys Ile Val Thr Gly Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asn
65 70 75 80

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val
85 90 95

Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
100 105 110

Cys Ala Lys Ala Tyr Asp Leu
115

<210> 236
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 236

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Lys Asn Asn Tyr Leu Ser
1 5 10

<210> 237
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 237

Ser Ala Ser Thr Leu Asp Ser
1 5

<210> 238
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 238

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Ser Gly Asp Cys Tyr Ala
1 5 10

<210> 239
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 239

Ser Tyr Trp Met Cys
1 5

<210> 240
<211> 17
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 240

Cys Ile Val Thr Gly Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 241
<211> 4
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 241

Ala Tyr Asp Leu
1

<210> 242
<211> 375
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 242
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

acatttgccc aagtgctgac ccagactgca tcgcccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca actgccaggc cagtcagagt gtttataaga acaactactt atcctggtat 180

cagcagaaac cagggcagcc tcccaaaggc ctgatctatt ctgcatcgac tctagattct 240

ggggtcccat tgcggttcag cggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 300

gacgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgtctag gcagttatga ttgtagtagt 360

ggtgattgtt atgct 375

<210> 243
<211> 357
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 243
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

tcgttggagg agtccggggg agacctggtc aagcctgagg gatccctgac actcacctgc 120

acagcctctg gattctcctt cagtagctac tggatgtgct gggtccgcca ggctccaggg 180

aaggggctgg agtggatcgc atgcattgtt actggtaatg gtaacactta ctacgcgaac 240

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgac tctgcaaatg 300

accagtctga cagccgcgga cacggccacc tatttttgtg cgaaagccta tgacttg 357

<210> 244
<211> 39
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 244
caggccagtc agagtgttta taagaacaac tacttatcc 39

<210> 245
<211> 21
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 245
tctgcatcga ctctagattc t 21

<210> 246
<211> 39
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 246
ctaggcagtt atgattgtag tagtggtgat tgttatgct 39

<210> 247
<211> 15
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 247
agctactgga tgtgc 15

<210> 248
<211> 51
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 248
tgcattgtta ctggtaatgg taacacttac tacgcgaact gggcgaaagg c 51

<210> 249
<211> 12
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 249
gcctatgact tg 12

<210> 250
<211> 123
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 250

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ser Thr Phe Ala Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro
20 25 30

Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Ser Ile Ser Cys Gln Ala Ser
35 40 45

Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser
65 70 75 80

Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
85 90 95

Leu Thr Ile Thr Asp Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
100 105 110

Ala Gly Val Phe Asn Asp Asp Ser Asp Asp Ala
115 120

<210> 251
<211> 125
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 251

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Pro Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Leu Ser Gly Phe Ser Leu Ser
35 40 45

Ala Tyr Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50 55 60

Trp Ile Gly Phe Ile Thr Leu Ser Asp His Ile Ser Tyr Ala Arg Trp
65 70 75 80

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu
85 90 95

Lys Met Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Arg Ser Arg Gly Trp Gly Ala Met Gly Arg Leu Asp Leu
115 120 125

<210> 252
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 252

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Tyr Leu Ser
1 5 10

<210> 253
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 253

Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 254
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 254

Ala Gly Val Phe Asn Asp Asp Ser Asp Asp Ala

5 10

<210> 255
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 255

Ala Tyr Tyr Met Ser
1 5

<210> 256
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 256

Phe Ile Thr Leu Ser Asp His Ile Ser Tyr Ala Arg Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 257
<211> 12
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 257

Ser Arg Gly Trp Gly Ala Met Gly Arg Leu Asp Leu
1 5 10

<210> 258
<211> 369
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 258
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggttcc 60

acatttgccg ccgtgctgac ccagactcca tctcccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120

gtcagcatca gttgccaggc cagtcagagt gtttatgaca acaactattt atcctggtat 180

cagcagaaac caggacagcc tcccaagctc ctgatctatg gtgcatccac tctggcatct 240

ggggtcccat cgcggttcaa aggcacggga tctgggacac agttcactct caccatcaca 300

gacgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tattgtgcag gcgtttttaa tgatgatagt 360

gatgatgcc 369

<210> 259
<211> 375
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 259

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc ccaaaggtgt ccagtgtcag 60

tcgctggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga cacccctgac actcacctgc 120

acactctctg gattctccct cagtgcatac tatatgagct gggtccgcca ggctccaggg 180

aaggggctgg aatggatcgg attcattact ctgagtgatc atatatctta cgcgaggtgg 240

gcgaaaggcc gattcaccat ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctgaa aatgaccagt 300

ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccagga gtcgtggctg gggtgcaatg 360

ggtcggttgg atctc 375

<210> 260
<211> 39
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 260
caggccagtc agagtgttta tgacaacaac tatttatcc 39

<210> 261
<211> 21
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 261
ggtgcatcca ctctggcatc t 21

<210> 262
<211> 33
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 262
gcaggcgttt ttaatgatga tagtgatgat gcc 33

<210> 263
<211> 15
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 263
gcatactata tgagc 15

<210> 264
<211> 48
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 264
ttcattactc tgagtgatca tatatcttac gcgaggtggg cgaaaggc 48

<210> 265
<211> 36
<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 265
agtcgtggct ggggtgcaat gggtcggttg gatctc 36

<210> 266
<211> 123
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 266

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro
20 25 30

Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Ser Cys Gln Ala Ser
35 40 45

Gln Ser Val Tyr Asn Asn Lys Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser
50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Ala Ser
65 70 75 80

Gly Val Ser Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
85 90 95

Leu Thr Val Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
100 105 110

Leu Gly Val Phe Asp Asp Asp Ala Asp Asn Ala
115 120

<210> 267
<211> 121
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 267

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser
35 40 45

Ser Tyr Ser Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50 55 60

Tyr Ile Gly Val Ile Gly Thr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp
65 70 75 80

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Val Ala Leu
85 90 95

Lys Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Val
100 105 110

Arg Ser Leu Ser Ser Ile Thr Phe Leu
115 120

<210> 268
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 268

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn Lys Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 269
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 269

Trp Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 270
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 270

Leu Gly Val Phe Asp Asp Asp Ala Asp Asn Ala
1 5 10

<210> 271
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 271

Ser Tyr Ser Met Thr
1 5

<210> 272
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 272

Val Ile Gly Thr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 273
<211> 8
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 273

Ser Leu Ser Ser Ile Thr Phe Leu
1 5

<210> 274
<211> 369
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 274
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

acattcgcag ccgtgctgac ccagacacca tcgcccgtgt ctgcggctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca gttgccaggc cagtcagagt gtttataaca acaaaaattt agcctggtat 180

cagcagaaat cagggcagcc tcccaagctc ctgatctact gggcatccac tctggcatct 240

ggggtctcat cgcggttcag cggcagtgga tctgggacac agttcactct caccgtcagc 300

ggcgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgtctag gcgtttttga tgatgatgct 360

gataatgct 369

<210> 275
<211> 363
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 275
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccaatgtcag 60

tcggtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga cacccctgac actcacctgc 120

acagcctctg gattctccct cagtagctac tccatgacct gggtccgcca ggctccaggg 180

aaggggctgg aatatatcgg agtcattggt actagtggta gcacatacta cgcgacctgg 240

gcgaaaggcc gattcaccat ctccagaacc tcgaccacgg tggctctgaa aatcaccagt 300

ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgtcagga gtctttcttc tattactttc 360

ttg 363

<210> 276
<211> 39
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 276
caggccagtc agagtgttta taacaacaaa aatttagcc 39

<210> 277
<211> 21
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 277
tgggcatcca ctctggcatc t 21

<210> 278
<211> 33
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 278
ctaggcgttt ttgatgatga tgctgataat gct 33

<210> 279
<211> 15
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 279
agctactcca tgacc 15

<210> 280
<211> 48
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 280
gtcattggta ctagtggtag cacatactac gcgacctggg cgaaaggc 48

<210> 281
<211> 24
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 281
agtctttctt ctattacttt cttg 24

<210> 282
<211> 120
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 282

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Phe Glu Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser
20 25 30

Val Glu Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser
35 40 45

Gln Asn Ile Tyr Arg Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
50 55 60

Pro Pro Lys Phe Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser
100 105 110

Tyr Tyr Ser Ser Asn Ser Val Ala
115 120

<210> 283
<211> 128
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 283

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Glu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln
20 25 30

Pro Glu Gly Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Glu Leu Asp Phe
35 40 45

Ser Ser Gly Tyr Trp Ile Cys Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Cys Ile Tyr Thr Gly Ser Ser Gly Ser Thr Phe
65 70 75 80

Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser
85 90 95

Thr Thr Val Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala
100 105 110

Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Gly Phe Gly Tyr Phe Lys Leu
115 120 125

<210> 284
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 284

Gln Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Arg Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 285
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 285

Leu Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 286
<211> 10
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 286

Gln Ser Tyr Tyr Ser Ser Asn Ser Val Ala
1 5 10

<210> 287
<211> 6
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 287

Ser Gly Tyr Trp Ile Cys
1 5

<210> 288
<211> 18
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 288

Cys Ile Tyr Thr Gly Ser Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Ala Ser Trp Ala
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 289
<211> 10
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 289

Gly Tyr Ser Gly Phe Gly Tyr Phe Lys Leu
1 5 10

<210> 290
<211> 360
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 290
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

agatgtgcat tcgaattgac ccagactcca gcctccgtgg aggcagctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca attgccaggc cagtcagaac atttatagat acttagcctg gtatcagcag 180

aaaccagggc agcctcccaa gttcctgatc tatctggcat ctactctggc atctggggtc 240

ccatcgcggt ttaaaggcag tggatctggg acagagttca ctctcaccat cagcgacctg 300

gagtgtgccg atgctgccac ttactactgt caaagttatt atagtagtaa tagtgtcgct 360

<210> 291
<211> 384
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 291
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

gagcagctgg tggagtccgg gggagacctg gtccagcctg agggatccct gacactcacc 120

tgcacagctt ctgagttaga cttcagtagc ggctactgga tatgctgggt ccgccaggtt 180

ccagggaagg ggctggagtg gatcggatgc atttatactg gtagtagtgg tagcactttt 240

tacgcgagtt gggcgaaagg ccgattcacc atctccaaaa cctcgtcgac cacggtgact 300

ctgcaaatga ccagtctgac agccgcggac acggccacct atttctgtgc gagaggttat 360

agtggctttg gttactttaa gttg 384

<210> 292
<211> 33
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 292
caggccagtc agaacattta tagatactta gcc 33

<210> 293
<211> 21
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 293
ctggcatcta ctctggcatc t 21

<210> 294
<211> 30
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 294
caaagttatt atagtagtaa tagtgtcgct 30

<210> 295
<211> 18
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 295
agcggctact ggatatgc 18

<210> 296
<211> 54
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 296
tgcatttata ctggtagtag tggtagcact ttttacgcga gttgggcgaa aggc 54

<210> 297
<211> 30
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 297
ggttatagtg gctttggtta ctttaagttg 30

<210> 298
<211> 122
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 298

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser
20 25 30

Val Glu Val Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser

35 40

Glu Asp Ile Tyr Arg Leu Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
50 55 60

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ser Ser Asp Leu Ala Ser Gly Val
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ala
85 90 95

Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110

Ala Trp Ser Tyr Ser Asp Ile Asp Asn Ala
115 120

<210> 299
<211> 123
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 299

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser
35 40 45

Ser Tyr Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50 55 60

Trp Ile Gly Ile Ile Thr Thr Ser Gly Asn Thr Phe Tyr Ala Ser Trp
65 70 75 80

Ala Lys Gly Arg Leu Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu
85 90 95

Lys Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Arg Thr Ser Asp Ile Phe Tyr Tyr Arg Asn Leu
115 120

<210> 300

<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 300

Gln Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Arg Leu Leu Ala
1 5 10

<210> 301
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 301

Asp Ser Ser Asp Leu Ala Ser
1 5

<210> 302
<211> 12
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 302

Gln Gln Ala Trp Ser Tyr Ser Asp Ile Asp Asn Ala
1 5 10

<210> 303
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 303

Ser Tyr Tyr Met Ser
1 5

<210> 304
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 304

Ile Ile Thr Thr Ser Gly Asn Thr Phe Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 305
<211> 10
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 305

Thr Ser Asp Ile Phe Tyr Tyr Arg Asn Leu
1 5 10

<210> 306
<211> 366
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 306
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

agatgtgcct atgatatgac ccagactcca gcctctgtgg aggtagctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca agtgccaggc cagtgaggac atttataggt tattggcctg gtatcaacag 180

aaaccagggc agcctcccaa gctcctgatc tatgattcat ccgatctggc atctggggtc 240

ccatcgcggt tcaaaggcag tggatctggg acagagttca ctctcgccat cagcggtgtg 300

cagtgtgacg atgctgccac ttactactgt caacaggctt ggagttatag tgatattgat 360

aatgct 366

<210> 307
<211> 369
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 307
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

tcggtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgccgggga cacccctgac actcacctgc 120

acagcctctg gattctccct cagtagctac tacatgagct gggtccgcca ggctccaggg 180

aaggggctgg aatggatcgg aatcattact actagtggta tacatttta cgcgagctgg 240

gcgaaaggcc ggctcaccat ctccagaacc tcgaccacgg tggatctgaa aatcaccagt 300

ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccagaa cttctgatat tttttattat 360

cgtaacttg 369

<210> 308
<211> 33
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 308
caggccagtg aggacattta taggttattg gcc 33

<210> 309
<211> 21
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 309
gattcatccg atctggcatc t 21

<210> 310

<211> 36
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 310
caacaggctt ggagttatag tgatattgat aatgct 36

<210> 311
<211> 15
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 311
agctactaca tgagc 15

<210> 312
<211> 48
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 312
atcattacta ctagtggtaa tacattttac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 313
<211> 30
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 313
acttctgata ttttttatta tcgtaacttg 30

<210> 314
<211> 123
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 314

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Ala Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro
20 25 30

Val Ser Ala Ala Val Gly Ala Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser
35 40 45

Gln Ser Val Tyr Asn Asp Met Asp Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro
50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser
65 70 75 80

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr

85 90 95

Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
100 105 110

Leu Gly Ala Phe Asp Asp Asp Ala Asp Asn Thr
115 120

<210> 315
<211> 129
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 315

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr
35 40 45

Arg His Ala Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50 55 60

Trp Ile Gly Cys Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp
65 70 75 80

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu
85 90 95

Arg Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Arg Val Ile Gly Asp Thr Ala Gly Tyr Ala Tyr Phe Thr Gly Leu Asp
115 120 125

Leu

<210> 316
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 316

Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asp Met Asp Leu Ala
1 5 10

<210> 317
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 317

Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 318
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 318

Leu Gly Ala Phe Asp Asp Asp Ala Asp Asn Thr
1 5 10

<210> 319
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 319

Arg His Ala Ile Thr
1 5

<210> 320
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 320

Cys Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 321
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 321

Val Ile Gly Asp Thr Ala Gly Tyr Ala Tyr Phe Thr Gly Leu Asp Leu
1 5 10 15

<210> 322
<211> 369
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 322

atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

acgtttgcag ccgtgctgac ccagactgca tcacccgtgt ctgccgctgt gggagccaca 120

gtcaccatca actgccagtc cagtcagagt gtttataatg acatggactt agcctggttt 180

cagcagaaac cagggcagcc tcccaagctc ctgatctatt ctgcatccac tctggcatct 240

ggggtcccat cgcggttcag cggcagtgga tctgggacag agttcactct caccatcagc 300

ggcgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgtctag gcgcttttga tgatgatgct 360

gataatact 369

<210> 323
<211> 387
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 323
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

tcggtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga cacccctgac actcacctgc 120

acagtctctg gattctccct cactaggcat gcaataacct gggtccgcca ggctccaggg 180

aaggggctgg aatggatcgg atgcatttgg agtggtggta gcacatacta cgcgacctgg 240

gcgaaaggcc gattcaccat ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctcag aatcaccagt 300

ccgacaaccg aggacacggc cacctacttc tgtgccagag tcattggcga tactgctggt 360

tatgcttatt ttacggggct tgacttg 387

<210> 324
<211> 39
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 324
cagtccagtc agagtgttta taatgacatg gacttagcc 39

<210> 325
<211> 21
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 325
tctgcatcca ctctggcatc t 21

<210> 326
<211> 33
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 326
ctaggcgctt ttgatgatga tgctgataat act 33

<210> 327
<211> 15
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 327
aggcatgcaa taacc 15

<210> 328
<211> 48
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 328
tgcatttgga gtggtggtag cacatactac gcgacctggg cgaaaggc 48

<210> 329
<211> 48
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 329
gtcattggcg atactgctgg ttatgcttat tttacggggc ttgacttg 48

<210> 330
<211> 121
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 330

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser
20 25 30

Val Glu Val Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser
35 40 45

Gln Ser Val Tyr Asn Trp Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
50 55 60

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Ser Leu Ala Ser Gly Val
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Gly Val Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110

Gly Tyr Thr Ser Asp Val Asp Asn Val

115 120

<210> 331
<211> 130
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 331

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ala Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser
35 40 45

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50 55 60

Tyr Ile Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp
65 70 75 80

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Ala Ser Ser Thr Thr Val Asp
85 90 95

Leu Lys Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Phe Cys
100 105 110

Ala Arg Gly Gly Ala Gly Ser Gly Gly Val Trp Leu Leu Asp Gly Phe
115 120 125

Asp Pro
130

<210> 332
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 332

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Trp Leu Ser
1 5 10

<210> 333
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 333

Thr Ala Ser Ser Leu Ala Ser
1 5

<210> 334
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 334

Gln Gln Gly Tyr Thr Ser Asp Val Asp Asn Val
1 5 10

<210> 335
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 335

Ser Tyr Ala Met Gly
1 5

<210> 336
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 336

Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 337
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 337

Gly Gly Ala Gly Ser Gly Gly Val Trp Leu Leu Asp Gly Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 338
<211> 363
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 338
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

agatgtgcct atgatatgac ccagactcca gcctctgtgg aggtagctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca agtgccaggc cagtcagagt gtttataatt ggttatcctg gtatcagcag 180

aaaccagggc agcctcccaa gctcctgatc tatactgcat ccagtctggc atctggggtc 240

ccatcgcggt tcagtggcag tggatctggg acagagttca ctctcaccat cagcggcgtg 300

gagtgtgccg atgctgccac ttactactgt caacagggtt atactagtga tgttgataat 360

gtt 363

<210> 339
<211> 390
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 339
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

tcgctggagg aggccggggg tcgcctggtc acgcctggga cacccctgac actcacctgc 120

acagtctctg gaatcgacct cagtagctat gcaatgggct gggtccgcca ggctccaggg 180

aaggggctgg aatacatcgg aatcattagt agtagtggta gcacatacta cgcgacctgg 240

gcgaaaggcc gattcaccat ctcacaagcc tcgtcgacca cggtggatct gaaaattacc 300

agtccgacaa ccgaggactc ggccacatat ttctgtgcca gaggggggtgc tggtagtggt 360

ggtgtttggc tgcttgatgg ttttgatccc 390

<210> 340
<211> 33
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 340
caggccagtc agagtgttta taattggtta tcc 33

<210> 341
<211> 21
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 341
actgcatcca gtctggcatc t 21

<210> 342
<211> 33
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 342
caacagggtt atactagtga tgttgataat gtt 33

<210> 343
<211> 15
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 343
agctatgcaa tgggc 15

<210> 344
<211> 48
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 344
atcattagta gtagtggtag cacatactac gcgacctggg cgaaaggc 48

<210> 345
<211> 48
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 345
gggggtgctg gtagtggtgg tgtttggctg cttgatggtt ttgatccc 48

<210> 346
<211> 123
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 346

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Lys Cys Ala Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ala
20 25 30

Ser Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala
35 40 45

Ser Glu Asn Ile Tyr Asn Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Val Gly Asp Leu Ala Ser Gly
65 70 75 80

Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
100 105 110

Gln Gly Tyr Ser Ser Ser Tyr Val Asp Asn Val
115 120

<210> 347
<211> 130
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 347

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Glu Gln Leu Lys Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr
20 25 30

Pro Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu
35 40 45

Asn Asp Tyr Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Arg Ser Ser Gly Thr Thr Ala Tyr Ala Thr
65 70 75 80

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Thr Ser Thr Thr Val Asp
85 90 95

Leu Lys Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
100 105 110

Ala Arg Gly Gly Ala Gly Ser Ser Gly Val Trp Ile Leu Asp Gly Phe
115 120 125

Ala Pro
130

<210> 348
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 348

Gln Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Asn Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 349
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 349

Thr Val Gly Asp Leu Ala Ser
1 5

<210> 350
<211> 12
<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 350

Gln Gln Gly Tyr Ser Ser Ser Tyr Val Asp Asn Val
1 5 10

<210> 351
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 351

Asp Tyr Ala Val Gly
1 5

<210> 352
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 352

Tyr Ile Arg Ser Ser Gly Thr Thr Ala Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 353
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 353

Gly Gly Ala Gly Ser Ser Gly Val Trp Ile Leu Asp Gly Phe Ala Pro
1 5 10 15

<210> 354
<211> 369
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 354
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

aaatgtgccg atgttgtgat gacccagact ccagcctccg tgtctgcagc tgtgggaggc 120

acagtcacca tcaattgcca ggccagtgag aacatttata attggttagc ctggtatcag 180

cagaaaccag ggcagcctcc caagctcctg atctatactg taggcgatct ggcatctggg 240

gtctcatcgc ggttcaaagg cagtggatct gggacagagt tcactctcac catcagcgac 300

ctggagtgtg ccgatgctgc cacttactat tgtcaacagg gttatagtag tagttatgtt 360

gataatgtt 369

<210> 355

<211> 390
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 355
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

gagcagctga aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 120

tgcacagtct ctggattctc cctcaatgac tatgcagtgg gctggttccg ccaggctcca 180

gggaaggggc tggaatggat cggatacatt cgtagtagtg gtaccacagc ctacgcgacc 240

tgggcgaaag gccgattcac catctccgct acctcgacca cggtggatct gaaaatcacc 300

agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gaggggggtgc tggtagtagt 360

ggtgtgtgga tccttgatgg ttttgctccc 390

<210> 356
<211> 33
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 356
caggccagtg agaacattta taattggtta gcc 33

<210> 357
<211> 21
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 357
actgtaggcg atctggcatc t 21

<210> 358
<211> 36
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 358
caacagggtt atagtagtag ttatgttgat aatgtt 36

<210> 359
<211> 15
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 359
gactatgcag tgggc 15

<210> 360
<211> 48
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 360
tacattcgta gtagtggtac cacagcctac gcgacctggg cgaaaggc 48

<210> 361
<211> 48
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 361
gggggtgctg gtagtagtgg tgtgtggatc cttgatggtt ttgctccc 48

<210> 362
<211> 121
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 362

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser
20 25 30

Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser
35 40 45

Gln Ser Val Tyr Gln Asn Asn Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro
50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ala Thr Leu Ala Ser
65 70 75 80

Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
100 105 110

Ala Gly Ala Tyr Arg Asp Val Asp Ser
115 120

<210> 363
<211> 130
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 363

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro
20 25 30

Gly Ala Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Thr
35 40 45

Ser Thr Tyr Tyr Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Ala Cys Ile Asp Ala Gly Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Ala Thr Trp Val Asn Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr
85 90 95

Thr Val Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Lys Trp Asp Tyr Gly Gly Asn Val Gly Trp Gly Tyr
115 120 125

Asp Leu
130

<210> 364
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 364

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Gln Asn Asn Tyr Leu Ser
1 5 10

<210> 365
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 365

Gly Ala Ala Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 366
<211> 9
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 366

Ala Gly Ala Tyr Arg Asp Val Asp Ser
1 5

<210> 367
<211> 6
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 367

Ser Thr Tyr Tyr Ile Tyr
1 5

<210> 368
<211> 18
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 368

Cys Ile Asp Ala Gly Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Val
1 5 10 15

Asn Gly

<210> 369
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 369

Trp Asp Tyr Gly Gly Asn Val Gly Trp Gly Tyr Asp Leu
1 5 10

<210> 370
<211> 363
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 370
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

acatttgctc aagtgctgac ccagactcca tcctccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca attgccaggc cagtcagagt gtttatcaga acaactactt atcctggttt 180

cagcagaaac cagggcagcc tcccaagctc ctgatctatg gtgcggccac tctggcatct 240

ggggtcccat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 300

gacctggagt gtgacgatgc tgccacttac tactgtgcag gcgcttatag ggatgtggat 360

tct 363

<210> 371
<211> 390
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 371
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

tcgttggagg agtccggggg agacctggtc aagcctgggg catccctgac actcacctgc 120

acagcctctg gattctcctt tactagtacc tactacatct actgggtccg ccaggctcca 180

gggaaggggc tggagtggat cgcatgtatt gatgctggta gtagtggtag cacttactac 240

gcgacctggg tgaatggccg attcaccatc tccaaaacct cgtcgaccac ggtgactctg 300

caaatgacca gtctgacagc cgcggacacg gccacctatt tctgtgcgaa atgggattat 360

ggtggtaatg ttggttgggg ttatgacttg 390

<210> 372
<211> 39
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 372
caggccagtc agagtgttta tcagaacaac tacttatcc 39

<210> 373
<211> 21
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 373
ggtgcggcca ctctggcatc t 21

<210> 374
<211> 27
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 374
gcaggcgctt atagggatgt ggattct 27

<210> 375
<211> 18
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 375
agtacctact acatctac 18

<210> 376
<211> 54
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 376
tgtattgatg ctggtagtag tggtagcact tactacgcga cctgggtgaa tggc 54

<210> 377
<211> 39

<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 377
tgggattatg gtggtaatgt tggttggggt tatgacttg 39

<210> 378
<211> 120
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 378

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Phe Glu Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser
20 25 30

Val Glu Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser
35 40 45

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
50 55 60

Pro Pro Lys Phe Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser
100 105 110

Tyr Tyr Asp Ser Val Ser Asn Pro
115 120

<210> 379
<211> 127
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 379

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro
20 25 30

Glu Gly Ser Leu Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gly Leu Asp Leu Gly
35 40 45

Thr Tyr Trp Phe Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Ala Cys Ile Tyr Thr Gly Ser Ser Gly Ser Thr Phe Tyr
65 70 75 80

Ala Ser Trp Val Asn Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr
85 90 95

Thr Val Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Gly Tyr Gly Tyr Phe Lys Leu
115 120 125

<210> 380
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 380

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 381
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 381

Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 382
<211> 10
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 382

Gln Ser Tyr Tyr Asp Ser Val Ser Asn Pro
1 5 10

<210> 383
<211> 6
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 383

Thr Tyr Trp Phe Met Cys

1 5

<210> 384
<211> 18
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 384

Cys Ile Tyr Thr Gly Ser Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Ala Ser Trp Val
1 5 10 15

Asn Gly

<210> 385
<211> 10
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 385

Gly Tyr Ser Gly Tyr Gly Tyr Phe Lys Leu
1 5 10

<210> 386
<211> 360
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 386
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

agatgtgcat tcgaattgac ccagactcca tcctccgtgg aggcagctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca agtgccaggc cagtcagagc attagtagtt acttagcctg gtatcagcag 180

aaaccagggc agcctcccaa gttcctgatc tacagggcgt ccactctggc atctggggtc 240

ccatcgcgat tcaaaggcag tggatctggg acagagttca ctctcaccat cagcgacctg 300

gagtgtgccg atgctgccac ttactactgt caaagctatt atgatagtgt ttcaaatcct 360

<210> 387
<211> 381
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 387
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

tcgttggagg agtccggggg agacctggtc aagcctgagg gatccctgac actcacctgc 120

aaagcctctg gactcgacct cggtacctac tggttcatgt gctgggtccg ccaggctcca 180

gggaaggggc tggagtggat cgcttgtatt tatactggta gtagtggttc cactttctac 240

gcgagctggg tgaatggccg attcaccatc tccaaaacct cgtcgaccac ggtgactctg 300

caaatgacca gtctgacagc cgcggacacg gccacttatt tttgtgcgag aggttatagt 360

ggttatggtt attttaagtt g 381

<210> 388
<211> 33
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 388
caggccagtc agagcattag tagttactta gcc 33

<210> 389
<211> 21
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 389
agggcgtcca ctctggcatc t 21

<210> 390
<211> 30
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 390
caaagctatt atgatagtgt ttcaaatcct 30

<210> 391
<211> 18
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 391
acctactggt tcatgtgc 18

<210> 392
<211> 54
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 392
tgtatttata ctggtagtag tggttccact ttctacgcga gctgggtgaa tggc 54

<210> 393
<211> 30
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 393
ggttatagtg gttatggtta ttttaagttg 30

<210> 394
<211> 124
<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 394

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Val Thr Phe Ala Ile Glu Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser
20 25 30

Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Ser Ile Ser Cys Gln Ala Ser
35 40 45

Gln Ser Val Tyr Lys Asn Asn Gln Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser
50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ala Leu Ala Ser
65 70 75 80

Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
100 105 110

Ala Gly Ala Ile Thr Gly Ser Ile Asp Thr Asp Gly
115 120

<210> 395
<211> 130
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 395

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro
20 25 30

Gly Ala Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Thr Ser Gly Phe Ser Phe Ser
35 40 45

Ser Ser Tyr Phe Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Ala Cys Ile Tyr Gly Gly Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
65 70 75 80

Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr
85 90 95

Val Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr
100 105 110

Phe Cys Ala Arg Glu Trp Ala Tyr Ser Gln Gly Tyr Phe Gly Ala Phe
115 120 125

Asp Leu
130

<210> 396
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 396

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Lys Asn Asn Gln Leu Ser
1 5 10

<210> 397
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 397

Gly Ala Ser Ala Leu Ala Ser
1 5

<210> 398
<211> 12
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 398

Ala Gly Ala Ile Thr Gly Ser Ile Asp Thr Asp Gly
1 5 10

<210> 399
<211> 6
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 399

Ser Ser Tyr Phe Ile Cys
1 5

<210> 400
<211> 17
<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 400

Cys Ile Tyr Gly Gly Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 401
<211> 14
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 401

Glu Trp Ala Tyr Ser Gln Gly Tyr Phe Gly Ala Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 402
<211> 372
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 402
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgtc 60

acatttgcca tcgaaatgac ccagagtcca ttctccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120

gtcagcatca gttgccaggc cagtcagagt gtttataaga acaaccaatt atcctggtat 180

cagcagaaat cagggcagcc tcccaagctc ctgatctatg gtgcatcggc tctggcatct 240

ggggtcccat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacag agttcactct caccatcagc 300

gacgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgtgcag gcgctattac tggtagtatt 360

gatacggatg gt 372

<210> 403
<211> 390
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 403
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

tcgttggagg agtccggggg agacctggtc aagcctgggg catccctgac actcacctgc 120

acaacttctg gattctcctt cagtagcagc tacttcattt gctgggtccg ccaggctcca 180

gggaaggggc tggagtggat cgcatgcatt tatggtggtg atggcagcac atactacgcg 240

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc aaaacctcgt cgaccacggt gacgctgcaa 300

atgaccagtc tgacagccgc ggacacggcc acctatttct gtgcgagaga atgggcatat 360

agtcaaggtt attttggtgc ttttgatctc 390

<210> 404
<211> 39
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 404
caggccagtc agagtgttta taagaacaac caattatcc 39

<210> 405
<211> 21
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 405
ggtgcatcgg ctctggcatc t 21

<210> 406
<211> 36
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 406
gcaggcgcta ttactggtag tattgatacg gatggt 36

<210> 407
<211> 18
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 407
agcagctact tcatttgc 18

<210> 408
<211> 51
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 408
tgcatttatg gtggtgatgg cagcacatac tacgcgagct gggcgaaagg c 51

<210> 409
<211> 42
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 409
gaatgggcat atagtcaagg ttattttggt gcttttgatc tc 42

<210> 410
<211> 124
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 410

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser
20 25 30

Val Glu Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser
35 40 45

Glu Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
50 55 60

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val
65 70 75 80

Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Cys
100 105 110

Thr Tyr Gly Thr Ile Ser Ile Ser Asp Gly Asn Ala
115 120

<210> 411
<211> 124
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 411

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser
35 40 45

Ser Tyr Phe Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu
50 55 60

Tyr Ile Gly Phe Ile Asn Pro Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp
65 70 75 80

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu
85 90 95

Lys Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Arg Val Leu Ile Val Ser Tyr Gly Ala Phe Thr Ile
115 120

<210> 412
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 412

Gln Ala Ser Glu Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 413
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 413

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 414
<211> 14
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 414

Gln Cys Thr Tyr Gly Thr Ile Ser Ile Ser Asp Gly Asn Ala
1 5 10

<210> 415
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 415

Ser Tyr Phe Met Thr
1 5

<210> 416
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 416

Phe Ile Asn Pro Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 417
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 417

Val Leu Ile Val Ser Tyr Gly Ala Phe Thr Ile
1 5 10

<210> 418
<211> 372
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 418
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

agatgtgatg ttgtgatgac ccagactcca gcctccgtgg aggcagctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca agtgccaggc cagtgaggat attagtagct acttagcctg gtatcagcag 180

aaaccagggc agcctcccaa gctcctgatc tatgctgcat ccaatctgga atctggggtc 240

tcatcgcgat tcaaaggcag tggatctggg acagagtaca ctctcaccat cagcgacctg 300

gagtgtgccg atgctgccac ctattactgt caatgtactt atggtactat ttctattagt 360

gatggtaatg ct 372

<210> 419
<211> 372
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 419
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccaatgtcag 60

tcggtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga cacccctgac actcacctgc 120

acagtctctg gattctccct cagtagctac ttcatgacct gggtccgcca ggctccaggg 180

gaggggctgg aatacatcgg attcattaat cctggtggta gcgcttacta cgcgagctgg 240

gtgaaaggcc gattcaccat ctccaagtcc tcgaccacgg tagatctgaa aatcaccagt 300

ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccaggg ttctgattgt ttcttatgga 360

gcctttacca tc 372

<210> 420
<211> 33
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 420
caggccagtg aggatattag tagctactta gcc 33

<210> 421

<211> 21
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 421
gctgcatcca atctggaatc t 21

<210> 422
<211> 42
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 422
caatgtactt atggtactat ttctattagt gatggtaatg ct 42

<210> 423
<211> 15
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 423
agctacttca tgacc 15

<210> 424
<211> 48
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 424
ttcattaatc ctggtggtag cgcttactac gcgagctggg tgaaaggc 48

<210> 425
<211> 33
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 425
gttctgattg tttcttatgg agcctttacc atc 33

<210> 426
<211> 124
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 426

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser
20 25 30

Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser
35 40 45

Glu Asp Ile Glu Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
50 55 60

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val
65 70 75 80

Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Cys
100 105 110

Thr Tyr Gly Ile Ile Ser Ile Ser Asp Gly Asn Ala
115 120

<210> 427
<211> 124
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 427

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser
35 40 45

Ser Tyr Phe Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu
50 55 60

Tyr Ile Gly Phe Met Asn Thr Gly Asp Asn Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp
65 70 75 80

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu
85 90 95

Lys Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Arg Val Leu Val Val Ala Tyr Gly Ala Phe Asn Ile
115 120

<210> 428
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 428

Gln Ala Ser Glu Asp Ile Glu Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 429
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 429

Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 430
<211> 14
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 430

Gln Cys Thr Tyr Gly Ile Ile Ser Ile Ser Asp Gly Asn Ala
1 5 10

<210> 431
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 431

Ser Tyr Phe Met Thr
1 5

<210> 432
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 432

Phe Met Asn Thr Gly Asp Asn Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 433
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 433

Val Leu Val Val Ala Tyr Gly Ala Phe Asn Ile
1 5 10

<210> 434

<211> 372
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 434
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

agatgtgatg ttgtgatgac ccagactcca gcctccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca agtgccaggc cagtgaggac attgaaagct atctagcctg gtatcagcag 180

aaaccagggc agcctcccaa gctcctgatc tatggtgcat ccaatctgga atctggggtc 240

tcatcgcggt tcaaaggcag tggatctggg acagagttca ctctcaccat cagcgacctg 300

gagtgtgccg atgctgccac ttactattgt caatgcactt atggtattat tagtattagt 360

gatggtaatg ct 372

<210> 435
<211> 372
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 435
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

tcggtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga cacccctgac actcacctgc 120

acagtgtctg gattctccct cagtagctac ttcatgacct gggtccgcca ggctccaggg 180

gaggggctgg aatacatcgg attcatgaat actggtgata acgcatacta cgcgagctgg 240

gcgaaaggcc gattcaccat ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctgaa aatcaccagt 300

ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccaggg ttcttgttgt tgcttatgga 360

gcctttaaca tc 372

<210> 436
<211> 33
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 436
caggccagtg aggacattga aagctatcta gcc 33

<210> 437
<211> 21
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 437
ggtgcatcca atctggaatc t 21

<210> 438
<211> 42
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 438
caatgcactt atggtattat tagtattagt gatggtaatg ct 42

<210> 439
<211> 15
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 439
agctacttca tgacc 15

<210> 440
<211> 48
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 440
ttcatgaata ctggtgataa cgcatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 441
<211> 33
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 441
gttcttgttg ttgcttatgg agcctttaac atc 33

<210> 442
<211> 124
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 442

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro
20 25 30

Val Ser Glu Pro Val Gly Gly Thr Val Ser Ile Ser Cys Gln Ser Ser
35 40 45

Lys Ser Val Met Asn Asn Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Ala Ser
65 70 75 80

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
100 105 110

Gln Gly Gly Tyr Thr Gly Tyr Ser Asp His Gly Thr
115 120

<210> 443
<211> 127
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 443

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Lys Pro
20 25 30

Asp Glu Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser
35 40 45

Ser Tyr Pro Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50 55 60

Trp Ile Gly Phe Ile Asn Thr Gly Gly Thr Ile Val Tyr Ala Ser Trp
65 70 75 80

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu
85 90 95

Lys Met Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Arg Gly Ser Tyr Val Ser Ser Gly Tyr Ala Tyr Tyr Phe Asn Val
115 120 125

<210> 444
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 444

Gln Ser Ser Lys Ser Val Met Asn Asn Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 445
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 445

Gly Ala Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 446
<211> 12
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 446

Gln Gly Gly Tyr Thr Gly Tyr Ser Asp His Gly Thr
1 5 10

<210> 447
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 447

Ser Tyr Pro Met Asn
1 5

<210> 448
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 448

Phe Ile Asn Thr Gly Gly Thr Ile Val Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 449
<211> 14
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 449

Gly Ser Tyr Val Ser Ser Gly Tyr Ala Tyr Tyr Phe Asn Val
1 5 10

<210> 450
<211> 372
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 450
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

acatttgccg ccgtgctgac ccagactcca tctcccgtgt ctgaacctgt gggaggcaca 120

gtcagcatca gttgccagtc cagtaagagt gttatgaata acaactactt agcctggtat 180

cagcagaaac cagggcagcc tcccaagctc ctgatctatg gtgcatccaa tctggcatct 240

ggggtcccat cacggttcag cggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 300

gacgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgtcaag gcggttatac tggttatagt 360

gatcatggga ct 372

<210> 451
<211> 381
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 451
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

tcggtggagg agtccggggg tcgcctggtc aagcctgacg aaaccctgac actcacctgc 120

acagtctctg gaatcgacct cagtagctat ccaatgaact gggtccgcca ggctccaggg 180

aaggggctgg aatggatcgg attcattaat actggtggta ccatagtcta cgcgagctgg 240

gcaaaaggcc gattcaccat ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctgaa aatgaccagt 300

ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccagag gcagttatgt ttcatctggt 360

tatgcctact attttaatgt c 381

<210> 452
<211> 39
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 452
cagtccagta agagtgttat gaataacaac tacttagcc 39

<210> 453
<211> 21
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 453
ggtgcatcca atctggcatc t 21

<210> 454
<211> 36
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 454
caaggcggtt atactggtta tagtgatcat gggact 36

<210> 455
<211> 15
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 455
agctatccaa tgaac 15

<210> 456
<211> 48
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 456
ttcattaata ctggtggtac catagtctac gcgagctggg caaaaggc 48

<210> 457
<211> 42
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 457
ggcagttatg tttcatctgg ttatgcctac tattttaatg tc 42

<210> 458
<211> 121
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 458

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro
20 25 30

Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Ser Ile Ser Cys Gln Ser Ser
35 40 45

Gln Ser Val Tyr Asn Asn Asn Trp Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro
50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser
65 70 75 80

Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln Cys Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
100 105 110

Ala Gly Gly Tyr Leu Asp Ser Val Ile
115 120

<210> 459
<211> 126
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 459

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser
35 40 45

Thr Tyr Ser Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50 55 60

Trp Ile Gly Ile Ile Ala Asn Ser Gly Thr Thr Phe Tyr Ala Asn Trp
65 70 75 80

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu
85 90 95

Lys Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Arg Glu Ser Gly Met Tyr Asn Glu Tyr Gly Lys Phe Asn Ile
115 120 125

<210> 460
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 460

Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn Asn Trp Leu Ser
1 5 10

<210> 461
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 461

Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 462
<211> 9
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 462

Ala Gly Gly Tyr Leu Asp Ser Val Ile
1 5

<210> 463
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 463

Thr Tyr Ser Ile Asn
1 5

<210> 464
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 464

Ile Ile Ala Asn Ser Gly Thr Thr Phe Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 465
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 465

Glu Ser Gly Met Tyr Asn Glu Tyr Gly Lys Phe Asn Ile
1 5 10

<210> 466
<211> 363
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 466
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

acatttgccg ccgtgctgac ccagactcca tctcccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120

gtcagcatca gttgccagtc cagtcagagt gtttataata acaactggtt atcctggttt 180

cagcagaaac cagggcagcc tcccaagctc ctgatctaca aggcatccac tctggcatct 240

ggggtcccat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 300

gacgtgcagt gtgacgatgt tgccacttac tactgtgcgg gcggttatct tgatagtgtt 360

att 363

<210> 467
<211> 378
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 467
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

tcggtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga cacccctgac actcacctgc 120

acagtctctg gattctccct cagtacctat tcaataaact gggtccgcca ggctccaggg 180

aagggcctgg aatggatcgg aatcattgct aatagtggta ccacattcta cgcgaactgg 240

gcgaaaggcc gattcaccgt ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctgaa aatcaccagt 300

ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccagag agagtggaat gtacaatgaa 360

tatggtaaat ttaacatc 378

<210> 468
<211> 39
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 468
cagtccagtc agagtgttta taataacaac tggttatcc 39

<210> 469
<211> 21
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 469
aaggcatcca ctctggcatc t 21

<210> 470
<211> 27
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 470
gcgggcggtt atcttgatag tgttatt 27

<210> 471
<211> 15
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 471
acctattcaa taaac 15

<210> 472
<211> 48
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 472
atcattgcta atagtggtac cacattctac gcgaactggg cgaaaggc 48

<210> 473

<211> 39
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 473
gagagtggaa tgtacaatga atatggtaaa tttaacatc 39

<210> 474
<211> 122
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 474

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Ser Asp Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser
20 25 30

Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser
35 40 45

Glu Asn Ile Tyr Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
50 55 60

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val
65 70 75 80

Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Asp Leu Glu Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110

Gly Ala Thr Val Tyr Asp Ile Asp Asn Asn
115 120

<210> 475
<211> 128
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 475

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser

35 40 45

Ala Tyr Ala Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu
50 55 60

Trp Ile Thr Ile Ile Tyr Pro Asn Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp
65 70 75 80

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Lys Thr Ser Thr Ala Met Asp Leu
85 90 95

Lys Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Arg Asp Ala Glu Ser Ser Lys Asn Ala Tyr Trp Gly Tyr Phe Asn Val
115 120 125

<210> 476
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 476

Gln Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 477
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 477

Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 478
<211> 12
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 478

Gln Gln Gly Ala Thr Val Tyr Asp Ile Asp Asn Asn
1 5 10

<210> 479
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 479

Ala Tyr Ala Met Ile
1 5

<210> 480
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 480

Ile Ile Tyr Pro Asn Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 481
<211> 15
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 481

Asp Ala Glu Ser Ser Lys Asn Ala Tyr Trp Gly Tyr Phe Asn Val
1 5 10 15

<210> 482
<211> 366
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 482
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

agatgtgcct ctgatatgac ccagactcca tcctccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca attgccaggc cagtgagaac atttatagct ttttggcctg gtatcagcag 180

aaaccagggc agcctcccaa gctcctgatc ttcaaggctt ccactctggc atctggggtc 240

tcatcgcggt tcaaaggcag tggatctggg acacagttca ctctcaccat cagcgacctg 300

gagtgtgacg atgctgccac ttactactgt caacagggtg ctactgtgta tgatattgat 360

aataat 366

<210> 483
<211> 384
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 483
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

tcgctggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga cacccctgac actcacctgc 120

acagtttctg gaatcgacct cagtgcctat gcaatgatct gggtccgcca ggctccaggg 180

gaggggctgg aatggatcac aatcatttat cctaatggta tcacatacta cgcgaactgg 240

gcgaaaggcc gattcaccgt ctccaaaacc tcgaccgcga tggatctgaa aatcaccagt 300

ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccagag atgcagaaag tagtaagaat 360

gcttattggg gctactttaa cgtc 384

<210> 484
<211> 33
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 484
caggccagtg agaacattta tagctttttg gcc 33

<210> 485
<211> 21
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 485
aaggcttcca ctctggcatc t 21

<210> 486
<211> 36
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 486
caacagggtg ctactgtgta tgatattgat aataat 36

<210> 487
<211> 15
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 487
gcctatgcaa tgatc 15

<210> 488
<211> 48
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 488
atcatttatc ctaatggtat cacatactac gcgaactggg cgaaaggc 48

<210> 489
<211> 45
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 489
gatgcagaaa gtagtaagaa tgcttattgg ggctacttta acgtc 45

<210> 490
<211> 122
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 490

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Ser Asp Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser
20 25 30

Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser
35 40 45

Glu Asn Ile Tyr Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
50 55 60

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val
65 70 75 80

Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Asp Leu Glu Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110

Gly Ala Thr Val Tyr Asp Ile Asp Asn Asn
115 120

<210> 491
<211> 128
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 491

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser
35 40 45

Ala Tyr Ala Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu
50 55 60

Trp Ile Thr Ile Ile Tyr Pro Asn Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp
65 70 75 80

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Lys Thr Ser Thr Ala Met Asp Leu

85 90 95

Lys Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Arg Asp Ala Glu Ser Ser Lys Asn Ala Tyr Trp Gly Tyr Phe Asn Val
115 120 125

<210> 492
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 492

Gln Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 493
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 493

Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 494
<211> 12
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 494

Gln Gln Gly Ala Thr Val Tyr Asp Ile Asp Asn Asn
1 5 10

<210> 495
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 495

Ala Tyr Ala Met Ile
1 5

<210> 496
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 496

Ile Ile Tyr Pro Asn Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Gly

1 5 15

<210> 497
<211> 15
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 497

Asp Ala Glu Ser Ser Lys Asn Ala Tyr Trp Gly Tyr Phe Asn Val
1 5 10 15

<210> 498
<211> 366
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 498
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

agatgtgcct ctgatatgac ccagactcca tcctccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca attgccaggc cagtgagaac atttatagct ttttggcctg gtatcagcag 180

aaaccagggc agcctcccaa gctcctgatc ttcagggctt ccactctggc atctggggtc 240

tcatcgcggt tcaaaggcag tggatctggg acacagttca ctctcaccat cagcgacctg 300

gagtgtgacg atgctgccac ttactactgt caacagggtg ctactgtgta tgatattgat 360

aataat 366

<210> 499
<211> 384
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 499
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

tcgctggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga cacccctgac actcacctgc 120

acagtttctg gaatcgacct cagtgcctat gcaatgatct gggtccgcca ggctccaggg 180

gaggggctgg aatggatcac aatcatttat cctaatggta tcacatacta cgcgaactgg 240

gcgaaaggcc gattcaccgt ctccaaaacc tcgaccgcga tggatctgaa aatcaccagt 300

ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccagag atgcagaaag tagtaagaat 360

gcttattggg gctactttaa cgtc 384

<210> 500
<211> 33
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 500
caggccagtg agaacattta tagcttttg gcc 33

<210> 501
<211> 21
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 501
agggcttcca ctctggcatc t 21

<210> 502
<211> 36
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 502
caacagggtg ctactgtgta tgatattgat aataat 36

<210> 503
<211> 15
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 503
gcctatgcaa tgatc 15

<210> 504
<211> 48
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 504
atcatttatc ctaatggtat cacatactac gcgaactggg cgaaaggc 48

<210> 505
<211> 45
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 505
gatgcagaaa gtagtaagaa tgcttattgg ggctacttta acgtc 45

<210> 506
<211> 124
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 506

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Ile Glu Met Thr Gln Thr Pro Ser Pro
20 25 30

Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser

35 40 45

Glu Ser Val Phe Asn Asn Met Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

His Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
100 105 110

Gly Tyr Lys Ser Asp Ser Asn Asp Gly Asp Asn Val
115 120

<210> 507
<211> 123
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 507

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn
35 40 45

Arg Asn Ser Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu
50 55 60

Trp Ile Gly Ile Ile Thr Gly Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp
65 70 75 80

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu
85 90 95

Lys Met Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Arg Gly His Pro Gly Leu Gly Ser Gly Asn Ile
115 120

<210> 508

<211> 12
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 508

Gln Ala Ser Glu Ser Val Phe Asn Asn Met Leu Ser
1 5 10

<210> 509
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 509

Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser
1 5

<210> 510
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 510

Ala Gly Tyr Lys Ser Asp Ser Asn Asp Gly Asp Asn Val
1 5 10

<210> 511
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 511

Arg Asn Ser Ile Thr
1 5

<210> 512
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 512

Ile Ile Thr Gly Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 513
<211> 10
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 513

Gly His Pro Gly Leu Gly Ser Gly Asn Ile
1 5 10

<210> 514
<211> 372
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 514
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

acatttgcca ttgaaatgac ccagactcca tcccccgtgt ctgccgctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca attgccaggc cagtgagagt gtttttaata atatgttatc ctggtatcag 180

cagaaaccag ggcactctcc taagctcctg atctatgatg catccgatct ggcatctggg 240

gtcccatcgc ggttcaaagg cagtggatct gggacacagt tcactctcac catcagtggc 300

gtggagtgtg acgatgctgc cacttactat tgtgcagggt ataaaagtga tagtaatgat 360

ggcgataatg tt 372

<210> 515
<211> 369
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 515
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

tcgctggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga cacccctgac actcacctgc 120

acagtctctg gattctccct caacaggaat tcaataacct gggtccgcca ggctccaggg 180

gaggggctgg aatggatcgg aatcattact ggtagtggta gaacgtacta cgcgaactgg 240

gcaaaaggcc gattcaccat ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctgaa aatgaccagt 300

ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccagag gccatcctgg tcttggtagt 360

ggtaacatc 369

<210> 516
<211> 36
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 516
caggccagtg agagtgtttt taataatatg ttatcc 36

<210> 517
<211> 21
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 517
gatgcatccg atctggcatc t 21

<210> 518

<211> 39
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 518
gcagggtata aaagtgatag taatgatggc gataatgtt 39

<210> 519
<211> 15
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 519
aggaattcaa taacc 15

<210> 520
<211> 48
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 520
atcattactg gtagtggtag aacgtactac gcgaactggg caaaaggc 48

<210> 521
<211> 30
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 521
ggccatcctg gtcttggtag tggtaacatc 30

<210> 522
<211> 121
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 522

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Ser
20 25 30

Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser
35 40 45

Gln Ser Val Tyr Asn Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Ser Leu Ala Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu

85 90 95

Thr Ile Ser Glu Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
100 105 110

Gly Tyr Tyr Ser Gly Pro Ile Ile Thr
115 120

<210> 523
<211> 122
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 523

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Asn
35 40 45

Asn Tyr Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu
50 55 60

Trp Ile Gly Ile Ile Tyr Ala Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Thr Trp
65 70 75 80

Ala Asn Gly Arg Phe Thr Ile Ala Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp
85 90 95

Leu Lys Met Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
100 105 110

Ala Arg Gly Thr Phe Asp Gly Tyr Glu Leu
115 120

<210> 524
<211> 12
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 524

Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn Tyr Leu Ser
1 5 10

<210> 525
<211> 7

<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 525

Thr Ala Ser Ser Leu Ala Ser
1 5

<210> 526
<211> 10
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 526

Gln Gly Tyr Tyr Ser Gly Pro Ile Ile Thr
1 5 10

<210> 527
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 527

Asn Tyr Tyr Ile Gln
1 5

<210> 528
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 528

Ile Ile Tyr Ala Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Asn Gly
1 5 10 15

<210> 529
<211> 8
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 529

Gly Thr Phe Asp Gly Tyr Glu Leu
1 5

<210> 530
<211> 363
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 530
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

acatttgcgc aagtgctgac ccagactgca tcgtccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca attgccagtc cagtcagagt gtttataata actacttatc ctggtatcag 180

cagaaaccag ggcagcctcc caagctcctg atctatactg catccagcct ggcatctggg 240

gtcccatcgc ggttcaaagg cagtggatct gggacacagt tcactctcac catcagcgaa 300

gtgcagtgtg acgatgctgc cacttactac tgtcaaggct attatagtgg tcctataatt 360

act 363

<210> 531
<211> 366
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 531
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

tcgctggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga cacccctgac actcacctgc 120

acagcctctg gattctccct caataactac tacatacaat gggtccgcca ggctccaggg 180

gaggggctgg aatggatcgg gatcatttat gctggtggta gcgcatacta cgcgacctgg 240

gcaaacggcc gattcaccat cgccaaaacc tcgtcgacca cggtggatct gaagatgacc 300

agtctgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gagggacatt tgatggttat 360

gagttg 366

<210> 532
<211> 36
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 532
cagtccagtc agagtgttta taataactac ttatcc 36

<210> 533
<211> 21
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 533
actgcatcca gcctggcatc t 21

<210> 534
<211> 30
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 534
caaggctatt atagtggtcc tataattact 30

<210> 535
<211> 15
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 535
aactactaca tacaa 15

<210> 536
<211> 48
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 536
atcatttatg ctggtggtag cgcatactac gcgacctggg caaacggc 48

<210> 537
<211> 24
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 537
gggacatttg atggttatga gttg 24

<210> 538
<211> 122
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 538

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro
20 25 30

Val Ser Val Pro Val Gly Asp Thr Val Thr Ile Ser Cys Gln Ser Ser
35 40 45

Glu Ser Val Tyr Ser Asn Asn Leu Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser
65 70 75 80

Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
85 90 95

Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
100 105 110

Gln Gly Tyr Tyr Ser Gly Val Ile Asn Ser
115 120

<210> 539

<211> 124
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 539

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser
35 40 45

Ser Tyr Phe Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu
50 55 60

Tyr Ile Gly Phe Ile Asn Pro Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp
65 70 75 80

Ala Ser Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu
85 90 95

Lys Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Arg Ile Leu Ile Val Ser Tyr Gly Ala Phe Thr Ile
115 120

<210> 540
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 540

Gln Ser Ser Glu Ser Val Tyr Ser Asn Asn Leu Leu Ser
1 5 10

<210> 541
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 541

Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 542
<211> 10
<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 542

Gln Gly Tyr Tyr Ser Gly Val Ile Asn Ser
1 5 10

<210> 543
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 543

Ser Tyr Phe Met Ser
1 5

<210> 544
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 544

Phe Ile Asn Pro Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Ser Gly
1 5 10 15

<210> 545
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 545

Ile Leu Ile Val Ser Tyr Gly Ala Phe Thr Ile
1 5 10

<210> 546
<211> 366
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 546
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

acatttgccc aagtgctgac ccagactcca tcccctgtgt ctgtccctgt gggagacaca 120

gtcaccatca gttgccagtc cagtgagagc gtttatagta ataacctctt atcctggtat 180

cagcagaaac cagggcagcc tcccaagctc ctgatctaca gggcatccaa tctggcatct 240

ggtgtcccat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 300

ggcgcacagt gtgacgatgc tgccacttac tactgtcaag gctattatag tggtgtcatt 360

aatagt 366

<210> 547

<211> 372
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 547
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

tcggtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga cacccctgac actcacctgc 120

acagtgtctg gattctccct cagtagctac ttcatgagct gggtccgcca ggctccaggg 180

gaggggctgg aatacatcgg attcattaat cctggtggta gcgcatacta cgcgagctgg 240

gcgagtggcc gactcaccat ctccaaaacc tcgaccacgg tagatctgaa aatcaccagt 300

ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccagga ttcttattgt ttcttatgga 360

gcctttacca tc 372

<210> 548
<211> 39
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 548
cagtccagtg agagcgttta tagtaataac ctcttatcc 39

<210> 549
<211> 21
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 549
agggcatcca atctggcatc t 21

<210> 550
<211> 30
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 550
caaggctatt atagtggtgt cattaatagt 30

<210> 551
<211> 15
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 551
agctacttca tgagc 15

<210> 552
<211> 48
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 552
ttcattaatc ctggtggtag cgcatactac gcgagctggg cgagtggc 48

<210> 553
<211> 33
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 553
attcttattg tttcttatgg agcctttacc atc 33

<210> 554
<211> 122
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 554

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser
20 25 30

Val Glu Val Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Thr
35 40 45

Glu Ser Ile Gly Asn Glu Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
50 55 60

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Thr Gly Val Glu Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110

Gly Tyr Ser Ser Ala Asn Ile Asp Asn Ala
115 120

<210> 555
<211> 128
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 555

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser
35 40 45

Lys Tyr Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Lys
50 55 60

Tyr Ile Gly Tyr Ile Asp Ser Thr Thr Val Asn Thr Tyr Tyr Ala Thr
65 70 75 80

Trp Ala Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp
85 90 95

Leu Lys Ile Thr Ser Pro Thr Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
100 105 110

Ala Arg Gly Ser Thr Tyr Phe Thr Asp Gly Gly His Arg Leu Asp Leu
115 120 125

<210> 556
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 556

Gln Ala Thr Glu Ser Ile Gly Asn Glu Leu Ser
1 5 10

<210> 557
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 557

Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 558
<211> 12
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 558

Gln Gln Gly Tyr Ser Ser Ala Asn Ile Asp Asn Ala
1 5 10

<210> 559
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 559

Lys Tyr Tyr Met Ser
1 5

<210> 560
<211> 17
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 560

Tyr Ile Asp Ser Thr Thr Val Asn Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 561
<211> 14
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 561

Gly Ser Thr Tyr Phe Thr Asp Gly Gly His Arg Leu Asp Leu
1 5 10

<210> 562
<211> 366
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 562
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

agatgtgcct atgatatgac ccagactcca gcctctgtgg aggtagctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca agtgccaggc cactgagagc attggcaatg agttatcctg gtatcagcag 180

aaaccagggc aggctcccaa gctcctgatc tattctgcat ccactctggc atctggggtc 240

ccatcgcggt tcaaaggcag tggatctggg acacagttca ctctcaccat caccggcgtg 300

gagtgtgatg atgctgccac ttactactgt caacagggtt atagtagtgc taatattgat 360

aatgct 366

<210> 563
<211> 384
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 563
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

tcgctggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga cacccctgac actcacctgc 120

accgtctctg gattctccct cagtaagtac tacatgagct gggtccgcca ggctccagag 180

aaggggctga aatacatcgg atacattgat agtactactg ttaatacata ctacgcgacc 240

tgggcgagag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggatct gaagatcacc 300

agtccgacaa gtgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gaggaagtac ttattttact 360

gatggaggcc atcggttgga tctc 384

<210> 564
<211> 33
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 564
caggccactg agagcattgg caatgagtta tcc 33

<210> 565
<211> 21
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 565
tctgcatcca ctctggcatc t 21

<210> 566
<211> 36
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 566
caacagggtt atagtagtgc taatattgat aatgct 36

<210> 567
<211> 15
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 567
aagtactaca tgagc 15

<210> 568
<211> 51
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 568
tacattgata gtactactgt taatacatac tacgcgacct gggcgagagg c 51

<210> 569
<211> 42
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 569

ggaagtactt attttactga tggaggccat cggttggatc tc 42

<210> 570
<211> 122
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 570

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser
20 25 30

Val Glu Val Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Thr
35 40 45

Glu Ser Ile Gly Asn Glu Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
50 55 60

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Thr Gly Val Glu Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110

Gly Tyr Ser Ser Ala Asn Ile Asp Asn Ala
115 120

<210> 571
<211> 124
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 571

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser
35 40 45

Thr Tyr Asn Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50 55 60

Trp Ile Gly Ser Ile Thr Ile Asp Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp
65 70 75 80

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Lys Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu
85 90 95

Lys Met Thr Ser Leu Thr Thr Gly Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Arg Ile Leu Ile Val Ser Tyr Gly Ala Phe Thr Ile
115 120

<210> 572
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 572

Gln Ala Thr Glu Ser Ile Gly Asn Glu Leu Ser
1 5 10

<210> 573
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 573

Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 574
<211> 12
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 574

Gln Gln Gly Tyr Ser Ser Ala Asn Ile Asp Asn Ala
1 5 10

<210> 575
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 575

Thr Tyr Asn Met Gly
1 5

<210> 576

<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 576

Ser Ile Thr Ile Asp Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 577
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 577

Ile Leu Ile Val Ser Tyr Gly Ala Phe Thr Ile
1 5 10

<210> 578
<211> 366
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 578
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

agatgtgcct atgatatgac ccagactcca gcctctgtgg aggtagctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca agtgccaggc cactgagagc attggcaatg agttatcctg gtatcagcag 180

aaaccagggc aggctcccaa gctcctgatc tattctgcat ccactctggc atctggggtc 240

ccatcgcggt tcaaaggcag tggatctggg acacagttca ctctcaccat caccggcgtg 300

gagtgtgatg atgctgccac ttactactgt caacagggtt atagtagtgc taatattgat 360

aatgct 366

<210> 579
<211> 372
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 579
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

tcgctggagg agtccggggg tcgcctggta acgcctggga cacccctgac actcacctgc 120

acagtctctg gattctccct cagtacctac aacatgggct gggtccgcca ggctccaggg 180

aaggggctgg aatggatcgg aagtattact attgatggtc gcacatacta cgcgagctgg 240

gcgaaaggcc gattcaccgt ctccaaaagc tcgaccacgg tggatctgaa aatgaccagt 300

ctgacaaccg gggacacggc cacctatttc tgtgccagga ttcttattgt ttcttatggg 360

gcctttacca tc 372

<210> 580
<211> 33
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 580
caggccactg agagcattgg caatgagtta tcc 33

<210> 581
<211> 21
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 581
tctgcatcca ctctggcatc t 21

<210> 582
<211> 36
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 582
caacagggtt atagtagtgc taatattgat aatgct 36

<210> 583
<211> 15
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 583
acctacaaca tgggc 15

<210> 584
<211> 48
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 584
agtattacta ttgatggtcg cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 585
<211> 33
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 585
attcttattg tttcttatgg ggcctttacc atc 33

<210> 586
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Kappa constant domain

<400> 586

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
1 5 10 15

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
20 25 30

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
35 40 45

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
50 55 60

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
65 70 75 80

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
85 90 95

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 587
<211> 315
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Kappa constant domain

<400> 587
gtggctgcac catctgtctt catcttcccg ccatctgatg agcagttgaa atctggaact 60

gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc tatcccagag aggccaaagt acagtggaag 120

gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc caggagagtg tcacagagca ggacagcaag 180

gacagcacct acagcctcag cagcaccctg acgctgagca aagcagacta cgagaaacac 240

aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc 300

aacaggggag agtgt 315

<210> 588
<211> 330
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Gamma-1 constant domain

<400> 588

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 589
<211> 990
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Gamma-1 constant domain

<400> 589
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60
ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300
aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420
gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840
ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 590
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 590

Val Pro Pro Gly Glu Asp Ser Lys Asp Val Ala Ala Pro His Arg
1 5 10 15

<210> 591
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 591

Gly Glu Asp Ser Lys Asp Val Ala Ala Pro His Arg Gln Pro Leu
1 5 10 15

<210> 592
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 592

Ser Lys Asp Val Ala Ala Pro His Arg Gln Pro Leu Thr Ser Ser
1 5 10 15

<210> 593
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 593

Val Ala Ala Pro His Arg Gln Pro Leu Thr Ser Ser Glu Arg Ile
1 5 10 15

<210> 594
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 594

Pro His Arg Gln Pro Leu Thr Ser Ser Glu Arg Ile Asp Lys Gln
1 5 10 15

<210> 595
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 595

Gln Pro Leu Thr Ser Ser Glu Arg Ile Asp Lys Gln Ile Arg Tyr

1 5 10 15

<210> 596
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 596

Thr Ser Ser Glu Arg Ile Asp Lys Gln Ile Arg Tyr Ile Leu Asp
1 5 10 15

<210> 597
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 597

Glu Arg Ile Asp Lys Gln Ile Arg Tyr Ile Leu Asp Gly Ile Ser
1 5 10 15

<210> 598
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 598

Asp Lys Gln Ile Arg Tyr Ile Leu Asp Gly Ile Ser Ala Leu Arg
1 5 10 15

<210> 599
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 599

Ile Arg Tyr Ile Leu Asp Gly Ile Ser Ala Leu Arg Lys Glu Thr
1 5 10 15

<210> 600
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 600

Ile Leu Asp Gly Ile Ser Ala Leu Arg Lys Glu Thr Cys Asn Lys
1 5 10 15

<210> 601
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 601

Gly Ile Ser Ala Leu Arg Lys Glu Thr Cys Asn Lys Ser Asn Met
1 5 10 15

<210> 602
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 602

Ala Leu Arg Lys Glu Thr Cys Asn Lys Ser Asn Met Cys Glu Ser
1 5 10 15

<210> 603
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 603

Lys Glu Thr Cys Asn Lys Ser Asn Met Cys Glu Ser Ser Lys Glu
1 5 10 15

<210> 604
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 604

Cys Asn Lys Ser Asn Met Cys Glu Ser Ser Lys Glu Ala Leu Ala
1 5 10 15

<210> 605
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 605

Ser Asn Met Cys Glu Ser Ser Lys Glu Ala Leu Ala Glu Asn Asn
1 5 10 15

<210> 606
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 606

Cys Glu Ser Ser Lys Glu Ala Leu Ala Glu Asn Asn Leu Asn Leu
1 5 10 15

<210> 607
<211> 15

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 607

Ser Lys Glu Ala Leu Ala Glu Asn Asn Leu Asn Leu Pro Lys Met
1 5 10 15

<210> 608
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 608

Ala Leu Ala Glu Asn Asn Leu Asn Leu Pro Lys Met Ala Glu Lys
1 5 10 15

<210> 609
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 609

Glu Asn Asn Leu Asn Leu Pro Lys Met Ala Glu Lys Asp Gly Cys
1 5 10 15

<210> 610
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 610

Leu Asn Leu Pro Lys Met Ala Glu Lys Asp Gly Cys Phe Gln Ser
1 5 10 15

<210> 611
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 611

Pro Lys Met Ala Glu Lys Asp Gly Cys Phe Gln Ser Gly Phe Asn
1 5 10 15

<210> 612
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 612

Ala Glu Lys Asp Gly Cys Phe Gln Ser Gly Phe Asn Glu Glu Thr
1 5 10 15

<210> 613
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 613

Asp Gly Cys Phe Gln Ser Gly Phe Asn Glu Glu Thr Cys Leu Val
1 5 10 15

<210> 614
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 614

Phe Gln Ser Gly Phe Asn Glu Glu Thr Cys Leu Val Lys Ile Ile
1 5 10 15

<210> 615
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 615

Gly Phe Asn Glu Glu Thr Cys Leu Val Lys Ile Ile Thr Gly Leu
1 5 10 15

<210> 616
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 616

Glu Glu Thr Cys Leu Val Lys Ile Ile Thr Gly Leu Leu Glu Phe
1 5 10 15

<210> 617
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 617

Cys Leu Val Lys Ile Ile Thr Gly Leu Leu Glu Phe Glu Val Tyr
1 5 10 15

<210> 618
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 618

Lys Ile Ile Thr Gly Leu Leu Glu Phe Glu Val Tyr Leu Glu Tyr
1 5 10 15

<210> 619
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 619

Thr Gly Leu Leu Glu Phe Glu Val Tyr Leu Glu Tyr Leu Gln Asn
1 5 10 15

<210> 620
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 620

Leu Glu Phe Glu Val Tyr Leu Glu Tyr Leu Gln Asn Arg Phe Glu
1 5 10 15

<210> 621
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 621

Glu Val Tyr Leu Glu Tyr Leu Gln Asn Arg Phe Glu Ser Ser Glu
1 5 10 15

<210> 622
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 622

Leu Glu Tyr Leu Gln Asn Arg Phe Glu Ser Ser Glu Glu Gln Ala
1 5 10 15

<210> 623
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 623

Leu Gln Asn Arg Phe Glu Ser Ser Glu Glu Gln Ala Arg Ala Val
1 5 10 15

<210> 624
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 624

Arg Phe Glu Ser Ser Glu Glu Gln Ala Arg Ala Val Gln Met Ser
1 5 10 15

<210> 625
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 625

Ser Ser Glu Glu Gln Ala Arg Ala Val Gln Met Ser Thr Lys Val
1 5 10 15

<210> 626
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 626

Glu Gln Ala Arg Ala Val Gln Met Ser Thr Lys Val Leu Ile Gln
1 5 10 15

<210> 627
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 627

Arg Ala Val Gln Met Ser Thr Lys Val Leu Ile Gln Phe Leu Gln
1 5 10 15

<210> 628
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 628

Gln Met Ser Thr Lys Val Leu Ile Gln Phe Leu Gln Lys Lys Ala
1 5 10 15

<210> 629
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 629

Thr Lys Val Leu Ile Gln Phe Leu Gln Lys Lys Ala Lys Asn Leu
1 5 10 15

<210> 630

<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 630

Leu Ile Gln Phe Leu Gln Lys Lys Ala Lys Asn Leu Asp Ala Ile
1 5 10 15

<210> 631
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 631

Phe Leu Gln Lys Lys Ala Lys Asn Leu Asp Ala Ile Thr Thr Pro
1 5 10 15

<210> 632
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 632

Lys Lys Ala Lys Asn Leu Asp Ala Ile Thr Thr Pro Asp Pro Thr
1 5 10 15

<210> 633
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 633

Lys Asn Leu Asp Ala Ile Thr Thr Pro Asp Pro Thr Thr Asn Ala
1 5 10 15

<210> 634
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 634

Asp Ala Ile Thr Thr Pro Asp Pro Thr Thr Asn Ala Ser Leu Leu
1 5 10 15

<210> 635
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 635

Thr Thr Pro Asp Pro Thr Thr Asn Ala Ser Leu Leu Thr Lys Leu
1 5 10 15

<210> 636
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 636

Asp Pro Thr Thr Asn Ala Ser Leu Leu Thr Lys Leu Gln Ala Gln
1 5 10 15

<210> 637
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 637

Thr Asn Ala Ser Leu Leu Thr Lys Leu Gln Ala Gln Asn Gln Trp
1 5 10 15

<210> 638
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 638

Ser Leu Leu Thr Lys Leu Gln Ala Gln Asn Gln Trp Leu Gln Asp
1 5 10 15

<210> 639
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 639

Thr Lys Leu Gln Ala Gln Asn Gln Trp Leu Gln Asp Met Thr Thr
1 5 10 15

<210> 640
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 640

Gln Ala Gln Asn Gln Trp Leu Gln Asp Met Thr Thr His Leu Ile
1 5 10 15

<210> 641
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 641

Asn Gln Trp Leu Gln Asp Met Thr Thr His Leu Ile Leu Arg Ser
1 5 10 15

<210> 642
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 642

Leu Gln Asp Met Thr Thr His Leu Ile Leu Arg Ser Phe Lys Glu
1 5 10 15

<210> 643
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 643

Met Thr Thr His Leu Ile Leu Arg Ser Phe Lys Glu Phe Leu Gln
1 5 10 15

<210> 644
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 644

His Leu Ile Leu Arg Ser Phe Lys Glu Phe Leu Gln Ser Ser Leu
1 5 10 15

<210> 645
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 645

Leu Arg Ser Phe Lys Glu Phe Leu Gln Ser Ser Leu Arg Ala Leu
1 5 10 15

<210> 646
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 646

Phe Lys Glu Phe Leu Gln Ser Ser Leu Arg Ala Leu Arg Gln Met
1 5 10 15

<210> 647
<211> 111
<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 647

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asn Glu
20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Arg Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Leu Arg Asn
85 90 95

Ile Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
100 105 110

<210> 648
<211> 88
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 648

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
85

<210> 649
<211> 88
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 649

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
85

<210> 650
<211> 88
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 650

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
85

<210> 651

<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody

<400> 651

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asn Glu
20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Leu Arg Asn
85 90 95

Ile Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 652
<211> 117
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 652

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr Tyr
20 25 30

Val Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Ile Ile Tyr Gly Ser Asp Glu Thr Ala Tyr Ala Thr Trp Ala Ile Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met Thr
65 70 75 80

Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Asp
85 90 95

Ser Ser Asp Trp Asp Ala Lys Phe Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 653
<211> 97
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 653

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg

<210> 654
<211> 97
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 654

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg

<210> 655
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 655

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys

<210> 656
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Humanized antibody

<400> 656

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr
20 25 30

Tyr Val Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Gly Ser Asp Glu Thr Ala Tyr Ala Thr Trp Ala Ile
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Asp Ser Ser Asp Trp Asp Ala Lys Phe Asn Leu Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 657
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Humanized antibody

<400> 657

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr
20 25 30

Tyr Val Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Gly Ser Asp Glu Thr Ala Tyr Ala Thr Ser Ala Ile
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Asp Ser Ser Asp Trp Asp Ala Lys Phe Asn Leu Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 658
<211> 166
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 658

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser
35 40 45

Asn Tyr Tyr Val Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50 55 60

Trp Ile Gly Ile Ile Tyr Gly Ser Asp Glu Thr Ala Tyr Ala Thr Ser
65 70 75 80

Ala Ile Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu
85 90 95

Lys Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Arg Asp Asp Ser Ser Asp Trp Asp Ala Lys Phe Asn Leu Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
130 135 140

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
145 150 155 160

Leu Gly Cys Leu Val Lys
165

<210> 659
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 659

Ile Ile Tyr Gly Ser Asp Glu Thr Ala Tyr Ala Thr Ser Ala Ile Gly
1 5 10 15

<210> 660
<211> 122
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 660

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser
20 25 30

Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser
35 40 45

Gln Ser Ile Asn Asn Glu Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
50 55 60

Arg Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val
65 70 75 80

Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110

Gly Tyr Ser Leu Arg Asn Ile Asp Asn Ala
115 120

<210> 661
<211> 125
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 661

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro

20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser
35 40 45

Asn Tyr Tyr Val Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50 55 60

Trp Ile Gly Ile Ile Tyr Gly Ser Asp Glu Thr Ala Tyr Ala Thr Trp
65 70 75 80

Ala Ile Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu
85 90 95

Lys Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Arg Asp Asp Ser Ser Asp Trp Asp Ala Lys Phe Asn Leu
115 120 125

<210> 662
<211> 366
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 662
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

agatgtgcct atgatatgac ccagactcca gcctcggtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca agtgccaggc cagtcagagc attaacaatg aattatcctg gtatcagcag 180

aaaccagggc agcgtcccaa gctcctgatc tatagggcat ccactctggc atctggggtc 240

tcatcgcggt tcaaaggcag tggatctggg acagagttca ctctcaccat cagcgacctg 300

gagtgtgccg atgctgccac ttactactgt caacagggtt atagtctgag gaatattgat 360

aatgct 366

<210> 663
<211> 375
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 663
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

tcgctggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga cacccctgac actcacctgc 120

acagcctctg gattctccct cagtaactac tacgtgacct gggtccgcca ggctccaggg 180

aaggggctgg aatggatcgg aatcatttat ggtagtgatg aaacggccta cgcgacctgg 240

gcgataggcc gattcaccat ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctgaa aatgaccagt 300

ctgacagccg cggacacggc cacctatttc tgtgccagag atgatagtag tgactgggat 360

gcaaaattta acttg 375

<210> 664
<211> 450
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 664

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr
20 25 30

Tyr Val Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Gly Ser Asp Glu Thr Ala Tyr Ala Thr Trp Ala Ile
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Asp Ser Ser Asp Trp Asp Ala Lys Phe Asn Leu Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys

450

<210> 665
<211> 450
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 665

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr
20 25 30

Tyr Val Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Gly Ser Asp Glu Thr Ala Tyr Ala Thr Ser Ala Ile
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Asp Ser Ser Asp Trp Asp Ala Lys Phe Asn Leu Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 666
<211> 216
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 666

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asn Glu Leu
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Leu Arg Asn Ile
85 90 95

Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 667
<211> 122
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 667

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser
20 25 30

Val Glu Val Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser
35 40 45

Glu Thr Ile Tyr Ser Trp Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
50 55 60

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gln Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Val
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110

Gly Tyr Ser Gly Ser Asn Val Asp Asn Val
115 120

<210> 668
<211> 126
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 668

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Glu Gln Leu Lys Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr
20 25 30

Pro Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu
35 40 45

Asn Asp His Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Tyr Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Ala Arg Tyr Ala Ser

65 70 75 80

Trp Ala Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Val Asp
85 90 95

Leu Lys Met Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
100 105 110

Val Arg Gly Gly Ala Val Trp Ser Ile His Ser Phe Asp Pro
115 120 125

<210> 669
<211> 366
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 669
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

agatgtgcct atgatatgac ccagactcca gcctctgtgg aggtagctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca attgccaggc cagtgagacc atttacagtt ggttatcctg gtatcagcag 180

aagccagggc agcctcccaa gctcctgatc taccaggcat ccgatctggc atctggggtc 240

ccatcgcgat tcagcggcag tggggctggg acagagtaca ctctcaccat cagcggcgtg 300

cagtgtgacg atgctgccac ttactactgt caacagggtt atagtggtag taatgttgat 360

aatgtt 366

<210> 670
<211> 378
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 670
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

gagcagctga aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacacttacc 120

tgcacagcct ctggattctc cctcaatgac catgcaatgg gctgggtccg ccaggctcca 180

gggaaggggc tggaatacat cggattcatt aatagtggtg gtagcgcacg ctacgcgagc 240

tgggcagaag gccgattcac catctccaga acctcgacca cggtggatct gaaaatgacc 300

agtctgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgtca gaggggtgc tgtttggagt 360

attcatagtt ttgatccc 378

<210> 671
<211> 123
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 671

```
Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1               5                  10                  15

Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro
            20                  25                  30

Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Ser Ile Ser Cys Gln Ala Ser
        35                  40                  45

Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro
    50                  55                  60

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser
65                  70                  75                  80

Gly Val Pro Ser Arg Phe Val Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
                85                  90                  95

Leu Thr Ile Thr Asp Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
            100                 105                 110

Ala Gly Val Tyr Asp Asp Asp Ser Asp Asn Ala
        115                 120
```

<210> 672
<211> 125
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 672

```
Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1               5                  10                  15

Val Gln Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
            20                  25                  30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser
        35                  40                  45

Val Tyr Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
    50                  55                  60

Trp Ile Gly Phe Ile Thr Met Ser Asp Asn Ile Asn Tyr Ala Ser Trp
65                  70                  75                  80

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu
                85                  90                  95
```

Lys Met Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Arg Ser Arg Gly Trp Gly Thr Met Gly Arg Leu Asp Leu
115 120 125

<210> 673
<211> 369
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 673
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

acatttgccg ccgtgctgac ccagactcca tctcccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120

gtcagcatca gttgccaggc cagtcagagt gtttatgaca acaactactt atcctggttt 180

cagcagaaac cagggcagcc tcccaagctc ctgatctatg gtgcatccac tctggcatct 240

ggggtcccat cgcggttcgt gggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcaca 300

gacgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tattgtgcag gcgtttatga tgatgatagt 360

gataatgcc 369

<210> 674
<211> 375
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 674
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtggctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

tcgctggagg agtccggggg tcgcctggtc acccctggga cacccctgac actcacctgc 120

acagcctctg gattctccct cagtgtctac tacatgaact gggtccgcca ggctccaggg 180

aaggggctgg aatggatcgg attcattaca atgagtgata atataaatta cgcgagctgg 240

gcgaaaggcc gattcaccat ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctgaa aatgaccagt 300

ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccagga gtcgtggctg gggtacaatg 360

ggtcggttgg atctc 375

<210> 675
<211> 123
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 675

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Ile Cys Asp Pro Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro

20 25 30

Val Ser Ala Pro Val Gly Gly Thr Val Ser Ile Ser Cys Gln Ala Ser
35 40 45

Gln Ser Val Tyr Glu Asn Asn Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro
50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Asp Ser
65 70 75 80

Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
85 90 95

Leu Thr Ile Thr Asp Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
100 105 110

Ala Gly Val Tyr Asp Asp Asp Ser Asp Asp Ala
115 120

<210> 676
<211> 126
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 676

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Glu Gln Leu Lys Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Thr
20 25 30

Pro Gly Gly Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu
35 40 45

Asn Ala Tyr Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Phe Ile Thr Leu Asn Asn Asn Val Ala Tyr Ala Asn
65 70 75 80

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Phe Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp
85 90 95

Leu Lys Met Thr Ser Pro Thr Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
100 105 110

Ala Arg Ser Arg Gly Trp Gly Ala Met Gly Arg Leu Asp Leu

115 120 125

<210> 677
<211> 369
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 677
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

atatgtgacc ctgtgctgac ccagactcca tctcccgtat ctgcacctgt gggaggcaca 120

gtcagcatca gttgccaggc cagtcagagt gtttatgaga acaactattt atcctggttt 180

cagcagaaac cagggcagcc tcccaagctc ctgatctatg gtgcatccac tctggattct 240

ggggtcccat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccattaca 300

gacgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tattgtgcag gcgtttatga tgatgatagt 360

gatgatgcc 369

<210> 678
<211> 378
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 678
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtggctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

gagcagctga aggagtccgg aggaggcctg gtaacgcctg gaggaaccct gacactcacc 120

tgcacagcct ctggattctc cctcaatgcc tactacatga actgggtccg ccaggctcca 180

gggaaggggc tggaatggat cggattcatt actctgaata ataatgtagc ttacgcgaac 240

tgggcgaaag gccgattcac cttctccaaa acctcgacca cggtggatct gaaaatgacc 300

agtccgacac ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca ggagtcgtgg ctggggtgca 360

atgggtcggt tggatctc 378

<210> 679
<211> 122
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 679

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro
20 25 30

Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser
35 40 45

Gln Ser Val Asp Asp Asn Asn Trp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Arg
50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Tyr Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser
65 70 75 80

Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
100 105 110

Ala Gly Gly Phe Ser Gly Asn Ile Phe Ala
115 120

<210> 680
<211> 122
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 680

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser
35 40 45

Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50 55 60

Trp Ile Gly Ile Ile Gly Gly Phe Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp
65 70 75 80

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu
85 90 95

Arg Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Arg Gly Gly Pro Gly Asn Gly Gly Asp Ile
115 120

<210> 681
<211> 366
<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 681
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

acatttgccc aagtgctgac ccagactcca tcgcctgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca actgccaggc cagtcagagt gttgatgata acaactggtt aggctggtat 180

cagcagaaac gagggcagcc tcccaagtac ctgatctatt ctgcatccac tctggcatct 240

ggggtcccat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 300

gacctggagt gtgacgatgc tgccacttac tactgtgcag gcggttttag tggtaatatc 360

tttgct 366

<210> 682
<211> 366
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 682
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

tcggtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga cacccctgac actcacctgc 120

acagtctctg gcttctccct cagtagctat gcaatgagct gggtccgcca ggctccagga 180

aaggggctgg agtggatcgg aatcattggt ggttttggta ccacatacta cgcgacctgg 240

gcgaaaggcc gattcaccat ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctgag aatcaccagt 300

ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccagag gtggtcctgg taatggtggt 360

gacatc 366

<210> 683
<211> 122
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 683

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro
20 25 30

Val Ser Val Pro Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ser Ser
35 40 45

Gln Ser Val Tyr Asn Asn Phe Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gln Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly

65 70 75 80

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu
100 105 110

Gly Gly Tyr Asp Asp Asp Ala Asp Asn Ala
115 120

<210> 684
<211> 128
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 684

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser
35 40 45

Asp Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50 55 60

Trp Ile Gly Ile Ile Tyr Ala Gly Ser Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Ser
65 70 75 80

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp
85 90 95

Leu Lys Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
100 105 110

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Phe Asp Arg Leu Asp Leu
115 120 125

<210> 685
<211> 366
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 685
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

acatttgcag ccgtgctgac ccagacacca tcgcccgtgt ctgtacctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca agtgccagtc cagtcagagt gtttataata atttcttatc gtggtatcag 180

cagaaaccag ggcagcctcc caagctcctg atctaccagg catccaaact ggcatctggg 240

gtcccagata ggttcagcgg cagtggatct gggacacagt tcactctcac catcagcggc 300

gtgcagtgtg acgatgctgc cacttactac tgtctaggcg gttatgatga tgatgctgat 360

aatgct 366

<210> 686
<211> 384
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 686
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

tcggtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga cacccctgac gctcacctgc 120

acagtctctg gaatcgacct cagtgactat gcaatgagct gggtccgcca ggctccaggg 180

aaggggctgg aatggatcgg aatcatttat gctggtagtg gtagcacatg gtacgcgagc 240

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggatct gaaaatcacc 300

agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gagatggata cgatgactat 360

ggtgatttcg atcgattgga tctc 384

<210> 687
<211> 122
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 687

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser
20 25 30

Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser
35 40 45

Gln Ser Ile Asn Asn Glu Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
50 55 60

Arg Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val
65 70 75 80

Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110

Gly Tyr Ser Leu Arg Asn Ile Asp Asn Ala
115 120

<210> 688
<211> 125
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 688

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Ser Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser
35 40 45

Asn Tyr Tyr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50 55 60

Trp Ile Gly Met Ile Tyr Gly Ser Asp Glu Thr Ala Tyr Ala Asn Trp
65 70 75 80

Ala Ile Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu
85 90 95

Lys Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Arg Asp Asp Ser Ser Asp Trp Asp Ala Lys Phe Asn Leu
115 120 125

<210> 689
<211> 366
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 689
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

agatgtgcct atgatatgac ccagactcca gcctcggtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca aatgccaggc cagtcagagc attaacaatg aattatcctg gtatcagcag 180

aaatcagggc agcgtcccaa gctcctgatc tatagggcat ccactctggc atctggggtc 240

tcatcgcggt tcaaaggcag tggatctggg acagagttca ctctcaccat cagcgacctg 300

gagtgtgccg atgctgccac ttactactgt caacagggtt atagtctgag gaatattgat 360

aatgct 366

<210> 690
<211> 375
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 690
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tctcaggtgt ccagtgtcag 60

tcgctggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga cacccctgac actcacctgc 120

acagcctctg gattctccct cagtaactac tacatgacct gggtccgcca ggctccaggg 180

aaggggctgg aatggatcgg aatgatttat ggtagtgatg aaacagccta cgcgaactgg 240

gcgataggcc gattcaccat ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctgaa aatgaccagt 300

ctgacagccg cggacacggc cacctatttc tgtgccagag atgatagtag tgactgggat 360

gcaaaattta acttg 375

<210> 691
<211> 450
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 691

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr
20 25 30

Tyr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Met Ile Tyr Gly Ser Asp Glu Thr Ala Tyr Ala Asn Trp Ala Ile
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Asp Ser Ser Asp Trp Asp Ala Lys Phe Asn Leu Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 692
<211> 450
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 692

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr
20 25 30

Tyr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Met Ile Tyr Gly Ser Asp Glu Thr Ala Tyr Ala Asn Ser Ala Ile
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Asp Ser Ser Asp Trp Asp Ala Lys Phe Asn Leu Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 693
<211> 217
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 693

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asn Glu
20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Leu Arg Asn
85 90 95

Ile Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 694
<211> 33
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 694
caggccagtc agagcattaa caatgagtta tcc 33

<210> 695
<211> 36
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 695
caacagggtt atagtctgag gaacattgat aatgct 36

<210> 696
<211> 48
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 696
atcatctatg gtagtgatga aaccgcctac gctacctccg ctataggc 48

<210> 697
<211> 36
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 697
gatgatagta gtgactggga tgcaaagttc aacttg 36

<210> 698
<211> 336
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 698

gctatccaga tgacccagtc tccttcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggccagtca gagcattaac aatgagttat cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatagg gcatccactc tggcatctgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccaacag ggttatagtc tgaggaacat tgataatgct 300

ttcggcggag ggaccaaggt ggaaatcaaa cgtacg 336

<210> 699
<211> 112
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 699

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asn Glu
20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Leu Arg Asn
85 90 95

Ile Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

<210> 700
<211> 360
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 700
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt ctccctcagt aactactacg tgacctgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggcatc atctatggta gtgatgaaac cgcctacgct 180

acctccgcta taggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cctgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt actgtgctag agatgatagt 300

agtgactggg atgcaaagtt caacttgtgg ggccaaggga ccctcgtcac cgtctcgagc 360

<210> 701
<211> 651
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 701
gctatccaga tgacccagtc tccttcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggccagtca gagcattaac aatgagttat cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatagg gcatccactc tggcatctgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccaacag ggttatagtc tgaggaacat tgataatgct 300

ttcggcggag ggaccaaggt ggaaatcaaa cgtacggtgg ctgcaccatc tgtcttcatc 360

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 420

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 480

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 540

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 600

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 651

<210> 702
<211> 217
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 702

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asn Glu
20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Leu Arg Asn
85 90 95

Ile Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 703
<211> 1350
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 703
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt ctccctcagt aactactacg tgacctgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggcatc atctatggta gtgatgaaac cgcctacgct 180

acctccgcta taggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cctgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt actgtgctag agatgatagt 300

agtgactggg atgcaaagtt caacttgtgg ggccaaggga ccctcgtcac cgtctcgagc 360

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 420

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 540

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 600

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 660

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 720

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 780

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 840

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 900

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1080

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1350

<210> 704
<211> 450
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 704

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr
20 25 30

Tyr Val Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Gly Ser Asp Glu Thr Ala Tyr Ala Thr Ser Ala Ile
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Asp Ser Ser Asp Trp Asp Ala Lys Phe Asn Leu Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 705
<211> 705
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 705
atgaagtggg taacctttat ttcccttctg tttctcttta gcagcgctta ttccgctatc 60

cagatgaccc agtctccttc ctccctgtct gcatctgtag gagacagagt caccatcact 120

tgccaggcca gtcagagcat taacaatgag ttatcctggt atcagcagaa accagggaaa 180

gcccctaagc tcctgatcta tagggcatcc actctggcat ctggggtccc atcaaggttc 240

agcggcagtg gatctgggac agacttcact ctcaccatca gcagcctgca gcctgatgat 300

tttgcaactt attactgcca acagggttat agtctgagga acattgataa tgctttcggc 360

ggagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 420

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 480

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 540

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 600

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 660

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 705

<210> 706
<211> 235
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 706

Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15

Tyr Ser Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser

20 25 30

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn
35 40 45

Asn Glu Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
50 55 60

Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
85 90 95

Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Leu
100 105 110

Arg Asn Ile Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
130 135 140

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
145 150 155 160

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
165 170 175

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
180 185 190

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
195 200 205

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
210 215 220

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 707
<211> 1404
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 707
atgaagtggg taacctttat ttcccttctg tttctcttta gcagcgctta ttccgaggtg 60

cagctggtgg agtctggggg aggcttggtc cagcctgggg ggtccctgag actctcctgt 120
gcagcctctg gattctccct cagtaactac tacgtgacct gggtccgtca ggctccaggg 180
aaggggctgg agtgggtcgg catcatctat ggtagtgatg aaaccgccta cgctacctcc 240
gctataggcc gattcaccat ctccagagac aattccaaga acaccctgta tcttcaaatg 300
aacagcctga gagctgagga cactgctgtg tattactgtg ctagagatga tagtagtgac 360
tgggatgcaa agttcaactt gtggggccaa gggaccctcg tcaccgtctc gagcgcctcc 420
accaagggcc catcggtctt ccccctggca ccctcctcca agagcacctc tgggggcaca 480
gcggccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac 540
tcaggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccggctg tcctacagtc ctcaggactc 600
tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc tccagcagct tgggcaccca gacctacatc 660
tgcaacgtga atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agagagttga gcccaaatct 720
tgtgacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca 780
gtcttcctct tccccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccggac ccctgaggtc 840
acatgcgtgg tggtggacgt gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg 900
gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta cgccagcacg 960
taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac 1020
aagtgcaagg tctccaacaa agccctccca gcccccatcg agaaaaccat ctccaaagcc 1080
aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga ggagatgacc 1140
aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg 1200
gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac 1260
tccgacggct ccttcttcct ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag 1320
gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag 1380
agcctctccc tgtctccggg taaa 1404

<210> 708
<211> 468
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 708

Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15

Tyr Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
20 25 30

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser

35 40 45

Asn Tyr Tyr Val Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50 55 60

Trp Val Gly Ile Ile Tyr Gly Ser Asp Glu Thr Ala Tyr Ala Thr Ser
65 70 75 80

Ala Ile Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
85 90 95

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
100 105 110

Cys Ala Arg Asp Asp Ser Ser Asp Trp Asp Ala Lys Phe Asn Leu Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
130 135 140

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
145 150 155 160

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
165 170 175

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
180 185 190

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
195 200 205

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
210 215 220

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
225 230 235 240

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
245 250 255

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
260 265 270

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
275 280 285

```
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
    290                 295                 300

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr
305                 310                 315                 320

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
                325                 330                 335

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
            340                 345                 350

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
        355                 360                 365

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
    370                 375                 380

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
385                 390                 395                 400

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
                405                 410                 415

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
            420                 425                 430

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
        435                 440                 445

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
    450                 455                 460

Ser Pro Gly Lys
465
```

<210> 709
<211> 111
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 709

```
Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asn Glu
            20                  25                  30
```

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Leu Arg Asn
85 90 95

Ile Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 710
<211> 11
<212> PRT
<213> RASQGIRNDLG

<400> 710

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 711
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 711

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 712
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 712

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 713
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 713

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 714
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 714

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 715
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 715

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 716
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 716

Ser Asn Tyr Met Ser
1 5

<210> 717
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 717

Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 718
<211> 17
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 718

Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 719
<211> 330
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Gamma-1 constant domain

<400> 719

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 720
<211> 297
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 720
atccagatga cccagtctcc ttcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

acttgccagg ccagtcagag cattaacaat gagttatcct ggtatcagca gaaaccaggg 120

aaagccccta agctcctgat ctatagggca tccactctgg catctggggt cccatcaagg 180

ttcagcggca gtggatctgg gacagacttc actctcacca tcagcagcct gcagcctgat 240

gattttgcaa cttattactg ccaacagggt tatagtctga ggaacattga taatgct 297

<210> 721
<211> 333
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 721
gcctatgata tgacccagac tccagcctcg gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtca gagcattaac aatgaattat cctggtatca gcagaaacca 120

gggcagcgtc ccaagctcct gatctatagg gcatccactc tggcatctgg ggtctcatcg 180

cggttcaaag gcagtggatc tgggacagag ttcactctca ccatcagcga cctggagtgt 240

gccgatgctg ccacttacta ctgtcaacag ggttatagtc tgaggaatat tgataatgct 300

ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 333

<210> 722
<211> 648
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 722
atccagatga cccagtctcc ttcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

acttgccagg ccagtcagag cattaacaat gagttatcct ggtatcagca gaaaccaggg 120

aaagccccta agctcctgat ctatagggca tccactctgg catctggggt cccatcaagg 180

ttcagcggca gtggatctgg gacagacttc actctcacca tcagcagcct gcagcctgat 240

gattttgcaa cttattactg ccaacagggt tatagtctga ggaacattga taatgctttc 300

ggcggaggga ccaaggtgga aatcaaacgt acggtggctg caccatctgt cttcatcttc 360

ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 420

ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac 480

tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 540

ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 600

cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 648

<210> 723
<211> 333
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 723
gctatccaga tgacccagtc tccttcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggccagtca gagcattaac aatgagttat cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatagg gcatccactc tggcatctgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccaacag ggttatagtc tgaggaacat tgataatgct 300

ttcggcggag ggaccaaggt ggaaatcaaa cgt 333

<210> 724
<211> 327
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 724
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt ctccctcagt aactactacg tgacctgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggcatc atctatggta gtgatgaaac cgcctacgct 180

acctccgcta taggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cctgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt actgtgctag agatgatagt 300

agtgactggg atgcaaagtt caacttg 327

<210> 725
<211> 351
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 725
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagcct ctggattctc cctcagtaac tactacgtga cctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggaatcatt tatggtagtg atgaaacggc ctacgcgacc 180

tgggcgatag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggatct gaaaatgacc 240

agtctgacag ccgcggacac ggccacctat ttctgtgcca gagatgatag tagtgactgg 300

gatgcaaaat ttaacttgtg gggccaaggc accctggtca ccgtctcgag c 351

<210> 726
<211> 224
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 726

Met Glu Lys Leu Leu Cys Phe Leu Val Leu Thr Ser Leu Ser His Ala
1 5 10 15

Phe Gly Gln Thr Asp Met Ser Arg Lys Ala Phe Val Phe Pro Lys Glu
20 25 30

Ser Asp Thr Ser Tyr Val Ser Leu Lys Ala Pro Leu Thr Lys Pro Leu
35 40 45

Lys Ala Phe Thr Val Cys Leu His Phe Tyr Thr Glu Leu Ser Ser Thr
50 55 60

Arg Gly Tyr Ser Ile Phe Ser Tyr Ala Thr Lys Arg Gln Asp Asn Glu
65 70 75 80

Ile Leu Ile Phe Trp Ser Lys Asp Ile Gly Tyr Ser Phe Thr Val Gly
85 90 95

Gly Ser Glu Ile Leu Phe Glu Val Pro Glu Val Thr Val Ala Pro Val
100 105 110

His Ile Cys Thr Ser Trp Glu Ser Ala Ser Gly Ile Val Glu Phe Trp
115 120 125

Val Asp Gly Lys Pro Arg Val Arg Lys Ser Leu Lys Lys Gly Tyr Thr
130 135 140

Val Gly Ala Glu Ala Ser Ile Ile Leu Gly Gln Glu Gln Asp Ser Phe
145 150 155 160

Gly Gly Asn Phe Glu Gly Ser Gln Ser Leu Val Gly Asp Ile Gly Asn
165 170 175

Val Asn Met Trp Asp Phe Val Leu Ser Pro Asp Glu Ile Asn Thr Ile
180 185 190

Tyr Leu Gly Gly Pro Phe Ser Pro Asn Val Leu Asn Trp Arg Ala Leu
195 200 205

Lys Tyr Glu Val Gln Gly Glu Val Phe Thr Lys Pro Gln Leu Trp Pro
210 215 220

<210> 727
<211> 468
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 727

Met Leu Ala Val Gly Cys Ala Leu Leu Ala Ala Leu Leu Ala Ala Pro
1 5 10 15

Gly Ala Ala Leu Ala Pro Arg Arg Cys Pro Ala Gln Glu Val Ala Arg
20 25 30

Gly Val Leu Thr Ser Leu Pro Gly Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Pro
35 40 45

Gly Val Glu Pro Glu Asp Asn Ala Thr Val His Trp Val Leu Arg Lys
50 55 60

Pro Ala Ala Gly Ser His Pro Ser Arg Trp Ala Gly Met Gly Arg Arg
65 70 75 80

Leu Leu Leu Arg Ser Val Gln Leu His Asp Ser Gly Asn Tyr Ser Cys
85 90 95

Tyr Arg Ala Gly Arg Pro Ala Gly Thr Val His Leu Leu Val Asp Val
100 105 110

Pro Pro Glu Glu Pro Gln Leu Ser Cys Phe Arg Lys Ser Pro Leu Ser
115 120 125

Asn Val Val Cys Glu Trp Gly Pro Arg Ser Thr Pro Ser Leu Thr Thr
130 135 140

Lys Ala Val Leu Leu Val Arg Lys Phe Gln Asn Ser Pro Ala Glu Asp
145 150 155 160

Phe Gln Glu Pro Cys Gln Tyr Ser Gln Glu Ser Gln Lys Phe Ser Cys
165 170 175

Gln Leu Ala Val Pro Glu Gly Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Val Ser Met
180 185 190

Cys Val Ala Ser Ser Val Gly Ser Lys Phe Ser Lys Thr Gln Thr Phe
195 200 205

Gln Gly Cys Gly Ile Leu Gln Pro Asp Pro Pro Ala Asn Ile Thr Val
210 215 220

Thr Ala Val Ala Arg Asn Pro Arg Trp Leu Ser Val Thr Trp Gln Asp
225 230 235 240

Pro His Ser Trp Asn Ser Ser Phe Tyr Arg Leu Arg Phe Glu Leu Arg
245 250 255

Tyr Arg Ala Glu Arg Ser Lys Thr Phe Thr Thr Trp Met Val Lys Asp
260 265 270

Leu Gln His His Cys Val Ile His Asp Ala Trp Ser Gly Leu Arg His
275 280 285

Val Val Gln Leu Arg Ala Gln Glu Glu Phe Gly Gln Gly Glu Trp Ser
290 295 300

Glu Trp Ser Pro Glu Ala Met Gly Thr Pro Trp Thr Glu Ser Arg Ser
305 310 315 320

Pro Pro Ala Glu Asn Glu Val Ser Thr Pro Met Gln Ala Leu Thr Thr
325 330 335

Asn Lys Asp Asp Asp Asn Ile Leu Phe Arg Asp Ser Ala Asn Ala Thr
340 345 350

Ser Leu Pro Val Gln Asp Ser Ser Ser Val Pro Leu Pro Thr Phe Leu
355 360 365

Val Ala Gly Gly Ser Leu Ala Phe Gly Thr Leu Leu Cys Ile Ala Ile
370 375 380

Val Leu Arg Phe Lys Lys Thr Trp Lys Leu Arg Ala Leu Lys Glu Gly
385 390 395 400

Lys Thr Ser Met His Pro Pro Tyr Ser Leu Gly Gln Leu Val Pro Glu
405 410 415

Arg Pro Arg Pro Thr Pro Val Leu Val Pro Leu Ile Ser Pro Pro Val
420 425 430

Ser Pro Ser Ser Leu Gly Ser Asp Asn Thr Ser Ser His Asn Arg Pro
435 440 445

Asp Ala Arg Asp Pro Arg Ser Pro Tyr Asp Ile Ser Asn Thr Asp Tyr
450 455 460

Phe Phe Pro Arg
465

<210> 728
<211> 918
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 728

Met Leu Thr Leu Gln Thr Trp Val Val Gln Ala Leu Phe Ile Phe Leu
1 5 10 15

Thr Thr Glu Ser Thr Gly Glu Leu Leu Asp Pro Cys Gly Tyr Ile Ser
20 25 30

Pro Glu Ser Pro Val Val Gln Leu His Ser Asn Phe Thr Ala Val Cys
35 40 45

Val Leu Lys Glu Lys Cys Met Asp Tyr Phe His Val Asn Ala Asn Tyr
50 55 60

Ile Val Trp Lys Thr Asn His Phe Thr Ile Pro Lys Glu Gln Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Ile Asn Arg Thr Ala Ser Ser Val Thr Phe Thr Asp Ile Ala Ser
85 90 95

Leu Asn Ile Gln Leu Thr Cys Asn Ile Leu Thr Phe Gly Gln Leu Glu
100 105 110

Gln Asn Val Tyr Gly Ile Thr Ile Ile Ser Gly Leu Pro Pro Glu Lys
115 120 125

Pro Lys Asn Leu Ser Cys Ile Val Asn Glu Gly Lys Lys Met Arg Cys
130 135 140

Glu Trp Asp Gly Gly Arg Glu Thr His Leu Glu Thr Asn Phe Thr Leu
145 150 155 160

Lys Ser Glu Trp Ala Thr His Lys Phe Ala Asp Cys Lys Ala Lys Arg
165 170 175

Asp Thr Pro Thr Ser Cys Thr Val Asp Tyr Ser Thr Val Tyr Phe Val
180 185 190

Asn Ile Glu Val Trp Val Glu Ala Glu Asn Ala Leu Gly Lys Val Thr
195 200 205

Ser Asp His Ile Asn Phe Asp Pro Val Tyr Lys Val Lys Pro Asn Pro
210 215 220

Pro His Asn Leu Ser Val Ile Asn Ser Glu Glu Leu Ser Ser Ile Leu
225 230 235 240

Lys Leu Thr Trp Thr Asn Pro Ser Ile Lys Ser Val Ile Ile Leu Lys
245 250 255

Tyr Asn Ile Gln Tyr Arg Thr Lys Asp Ala Ser Thr Trp Ser Gln Ile
260 265 270

Pro Pro Glu Asp Thr Ala Ser Thr Arg Ser Ser Phe Thr Val Gln Asp
275 280 285

Leu Lys Pro Phe Thr Glu Tyr Val Phe Arg Ile Arg Cys Met Lys Glu
290 295 300

Asp Gly Lys Gly Tyr Trp Ser Asp Trp Ser Glu Glu Ala Ser Gly Ile
305 310 315 320

Thr Tyr Glu Asp Arg Pro Ser Lys Ala Pro Ser Phe Trp Tyr Lys Ile
325 330 335

Asp Pro Ser His Thr Gln Gly Tyr Arg Thr Val Gln Leu Val Trp Lys
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Phe Glu Ala Asn Gly Lys Ile Leu Asp Tyr Glu Val
355 360 365

Thr Leu Thr Arg Trp Lys Ser His Leu Gln Asn Tyr Thr Val Asn Ala
370 375 380

Thr Lys Leu Thr Val Asn Leu Thr Asn Asp Arg Tyr Leu Ala Thr Leu
385 390 395 400

Thr Val Arg Asn Leu Val Gly Lys Ser Asp Ala Ala Val Leu Thr Ile
405 410 415

Pro Ala Cys Asp Phe Gln Ala Thr His Pro Val Met Asp Leu Lys Ala
420 425 430

Phe Pro Lys Asp Asn Met Leu Trp Val Glu Trp Thr Thr Pro Arg Glu
435 440 445

Ser Val Lys Lys Tyr Ile Leu Glu Trp Cys Val Leu Ser Asp Lys Ala
450 455 460

Pro Cys Ile Thr Asp Trp Gln Gln Glu Asp Gly Thr Val His Arg Thr
465 470 475 480

Tyr Leu Arg Gly Asn Leu Ala Glu Ser Lys Cys Tyr Leu Ile Thr Val
485 490 495

Thr Pro Val Tyr Ala Asp Gly Pro Gly Ser Pro Glu Ser Ile Lys Ala
500 505 510

Tyr Leu Lys Gln Ala Pro Pro Ser Lys Gly Pro Thr Val Arg Thr Lys
515 520 525

Lys Val Gly Lys Asn Glu Ala Val Leu Glu Trp Asp Gln Leu Pro Val
530 535 540

Asp Val Gln Asn Gly Phe Ile Arg Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Arg Thr
545 550 555 560

Ile Ile Gly Asn Glu Thr Ala Val Asn Val Asp Ser Ser His Thr Glu
565 570 575

Tyr Thr Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Thr Leu Tyr Met Val Arg Met
580 585 590

Ala Ala Tyr Thr Asp Glu Gly Gly Lys Asp Gly Pro Glu Phe Thr Phe
595 600 605

Thr Thr Pro Lys Phe Ala Gln Gly Glu Ile Glu Ala Ile Val Val Pro
610 615 620

Val Cys Leu Ala Phe Leu Leu Thr Thr Leu Leu Gly Val Leu Phe Cys

625 630 635 640

Phe Asn Lys Arg Asp Leu Ile Lys Lys His Ile Trp Pro Asn Val Pro
645 650 655

Asp Pro Ser Lys Ser His Ile Ala Gln Trp Ser Pro His Thr Pro Pro
660 665 670

Arg His Asn Phe Asn Ser Lys Asp Gln Met Tyr Ser Asp Gly Asn Phe
675 680 685

Thr Asp Val Ser Val Val Glu Ile Glu Ala Asn Asp Lys Lys Pro Phe
690 695 700

Pro Glu Asp Leu Lys Ser Leu Asp Leu Phe Lys Lys Glu Lys Ile Asn
705 710 715 720

Thr Glu Gly His Ser Ser Gly Ile Gly Gly Ser Ser Cys Met Ser Ser
725 730 735

Ser Arg Pro Ser Ile Ser Ser Ser Asp Glu Asn Glu Ser Ser Gln Asn
740 745 750

Thr Ser Ser Thr Val Gln Tyr Ser Thr Val Val His Ser Gly Tyr Arg
755 760 765

His Gln Val Pro Ser Val Gln Val Phe Ser Arg Ser Glu Ser Thr Gln
770 775 780

Pro Leu Leu Asp Ser Glu Glu Arg Pro Glu Asp Leu Gln Leu Val Asp
785 790 795 800

His Val Asp Gly Gly Asp Gly Ile Leu Pro Arg Gln Gln Tyr Phe Lys
805 810 815

Gln Asn Cys Ser Gln His Glu Ser Ser Pro Asp Ile Ser His Phe Glu
820 825 830

Arg Ser Lys Gln Val Ser Ser Val Asn Glu Glu Asp Phe Val Arg Leu
835 840 845

Lys Gln Gln Ile Ser Asp His Ile Ser Gln Ser Cys Gly Ser Gly Gln
850 855 860

Met Lys Met Phe Gln Glu Val Ser Ala Ala Asp Ala Phe Gly Pro Gly
865 870 875 880

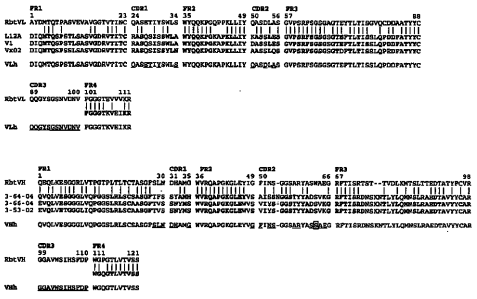
Thr Glu Gly Gln Val Glu Arg Phe Glu Thr Val Gly Met Glu Ala Ala
885 890 895

Thr Asp Glu Gly Met Pro Lys Ser Tyr Leu Pro Gln Thr Val Arg Gln
900 905 910

Gly Gly Tyr Met Pro Gln
915

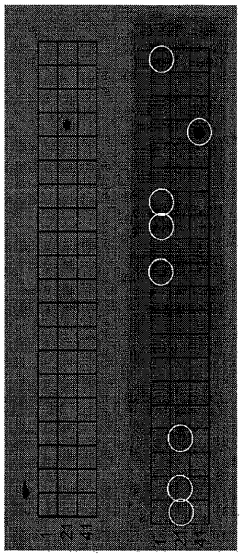
【図２】

FIG. 2



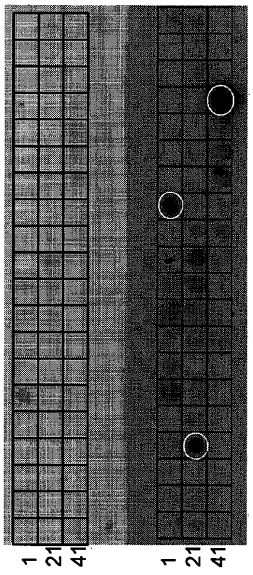
【図１３】

FIG. 13

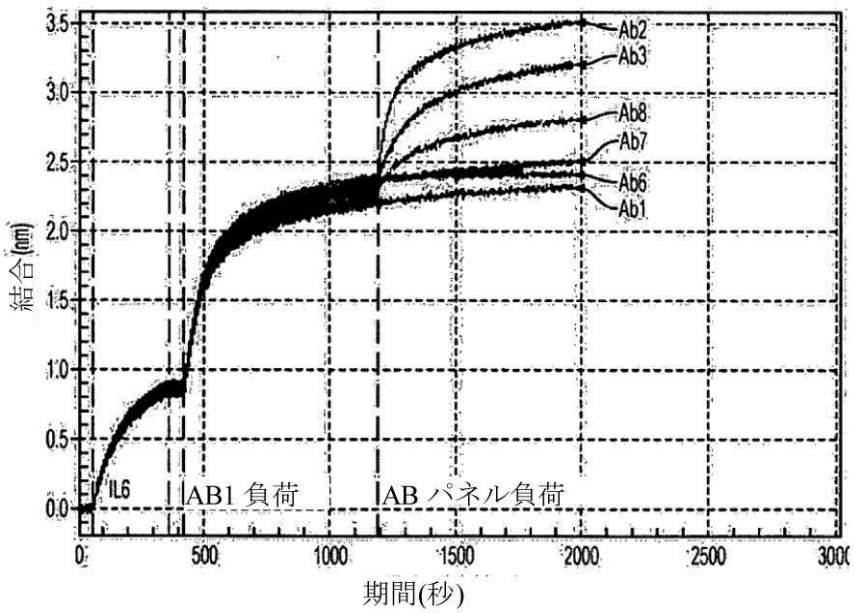


【図１４】

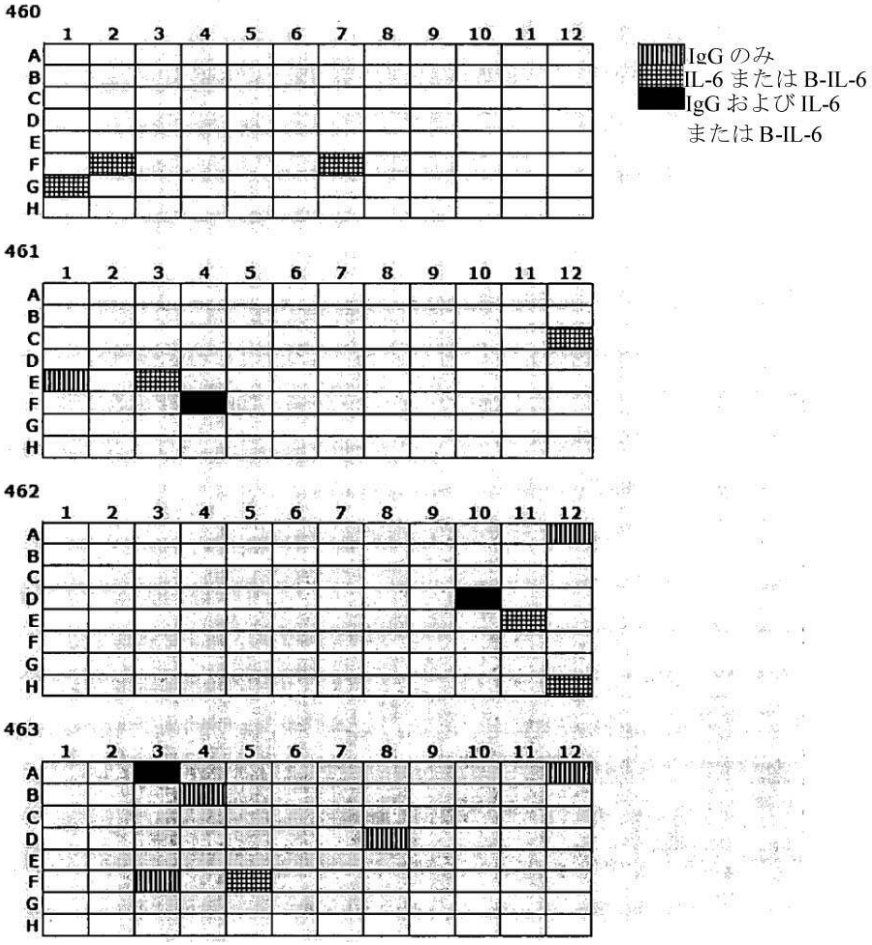
FIG. 14



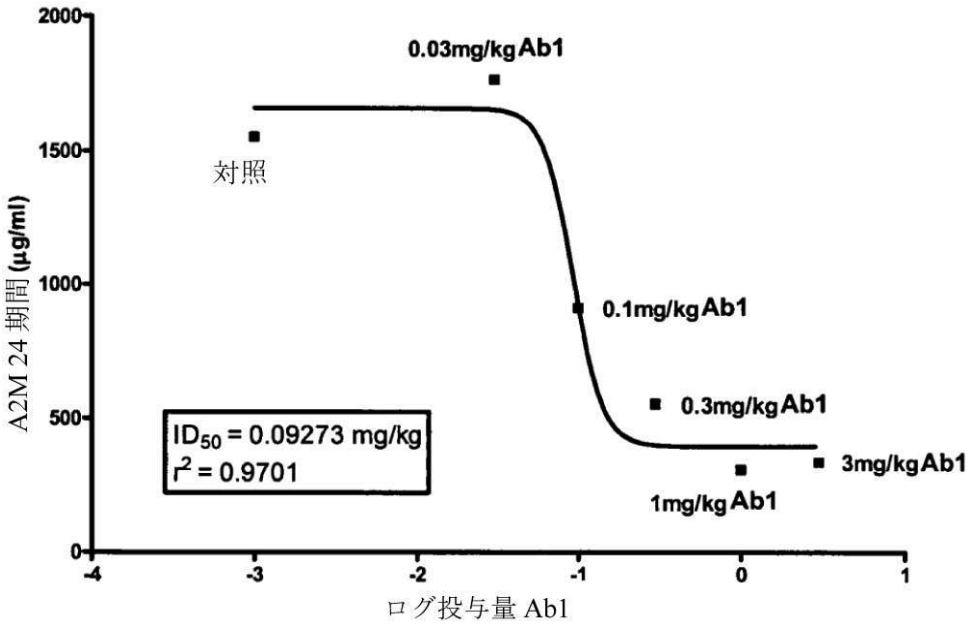
【図１】


結合(nm)
期間(秒)
IL6
AB1 負荷
AB パネル負荷
Ab2
Ab3
Ab8
Ab7
Ab6
Ab1

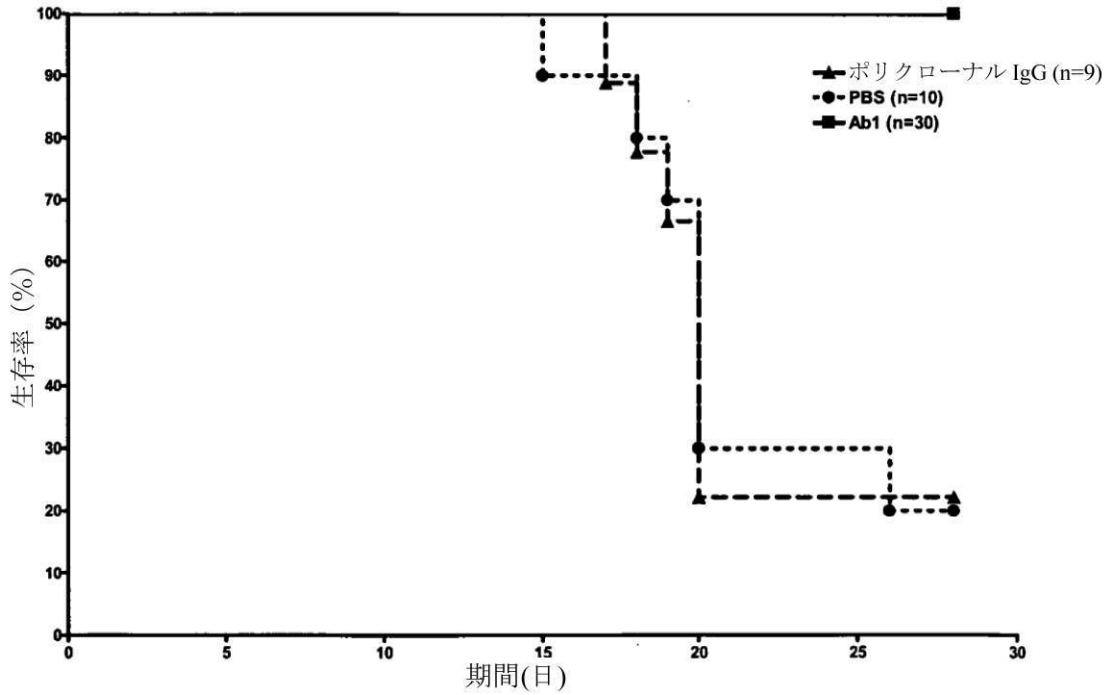
【図３】


460
461
462
463
IgG のみ
IL-6 または B-IL-6
IgG および IL-6
または B-IL-6

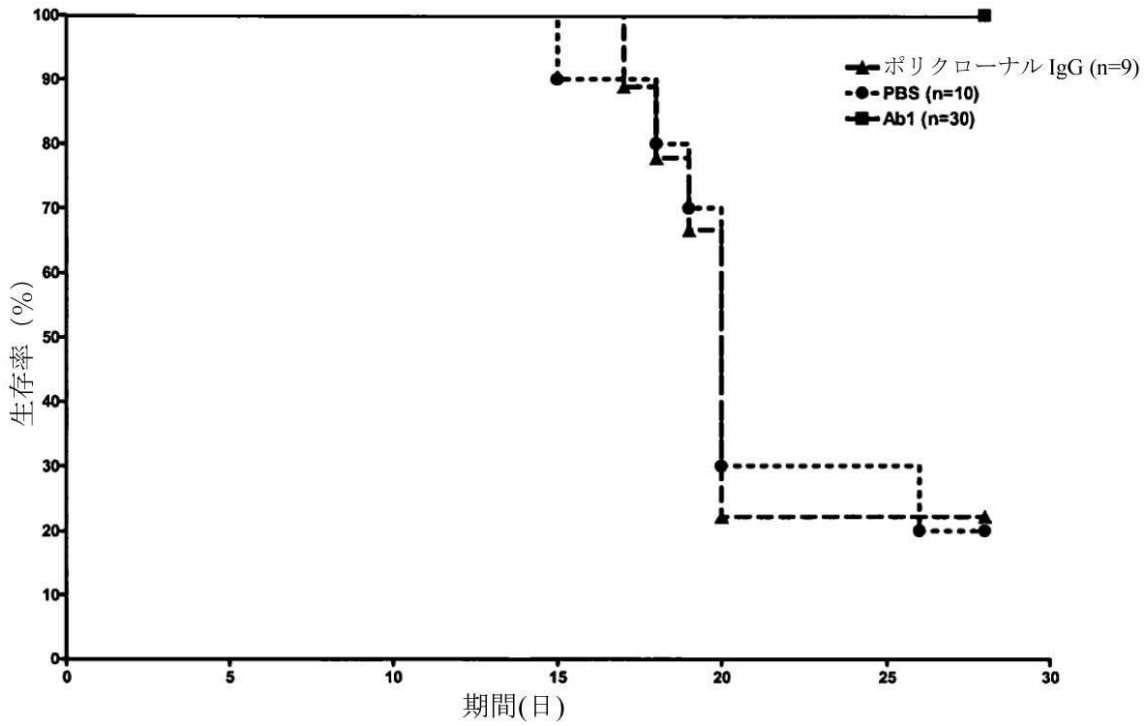
【図４】


2000
1500
1000
500
0
A2M 24 期間 (µg/ml)
0.03mg/kg Ab1
対照
0.1mg/kg Ab1
0.3mg/kg Ab1
3mg/kg Ab1
1mg/kg Ab1
ID50 = 0.09273 mg/kg
r2 = 0.9701
-4
-3
-2
-1
0
1
ログ投与量 Ab1

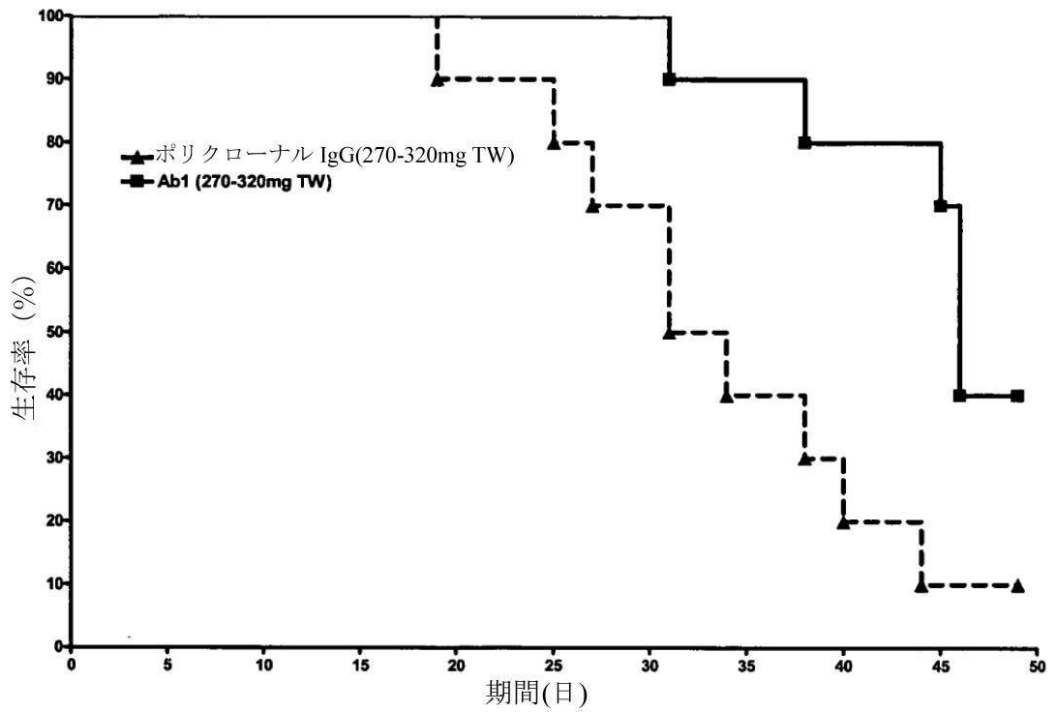
【図５】


100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
生存率（%）
ポリクローナル IgG (n=9)
PBS (n=10)
Ab1 (n=30)
0
5
10
15
20
25
30
期間(日)

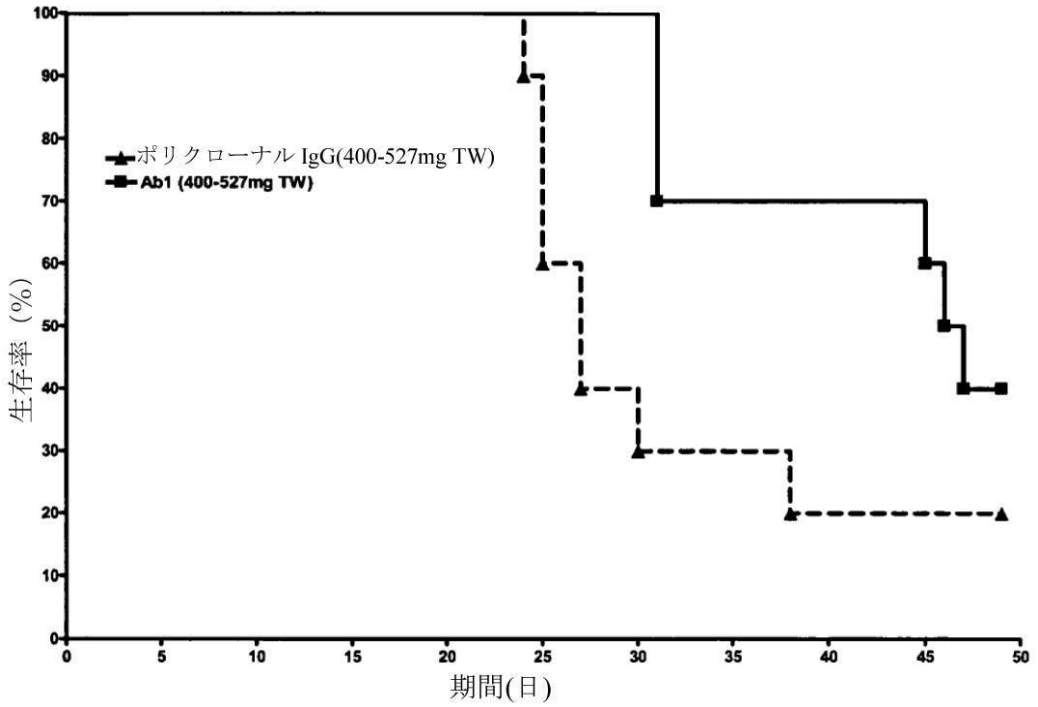
【図６】


ポリクローナル IgG (n=9)
PBS (n=10)
Ab1 (n=30)
生存率（%）
期間(日)

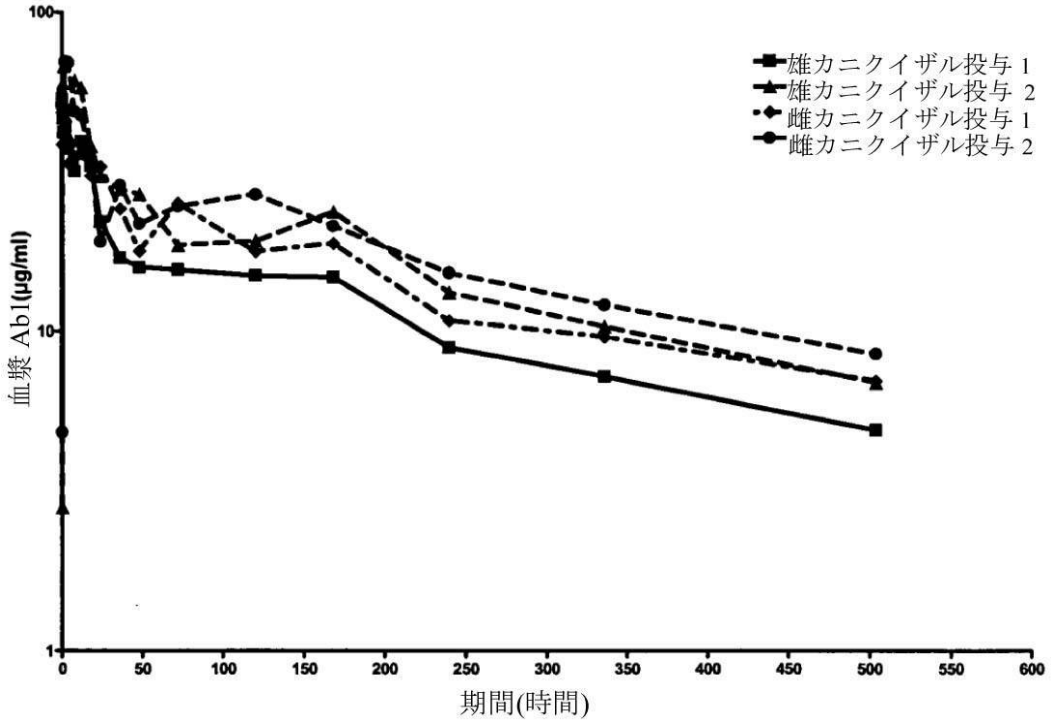
【図７】


ポリクローナル IgG(270-320mg TW)
Ab1 (270-320mg TW)
生存率（%）
期間(日)

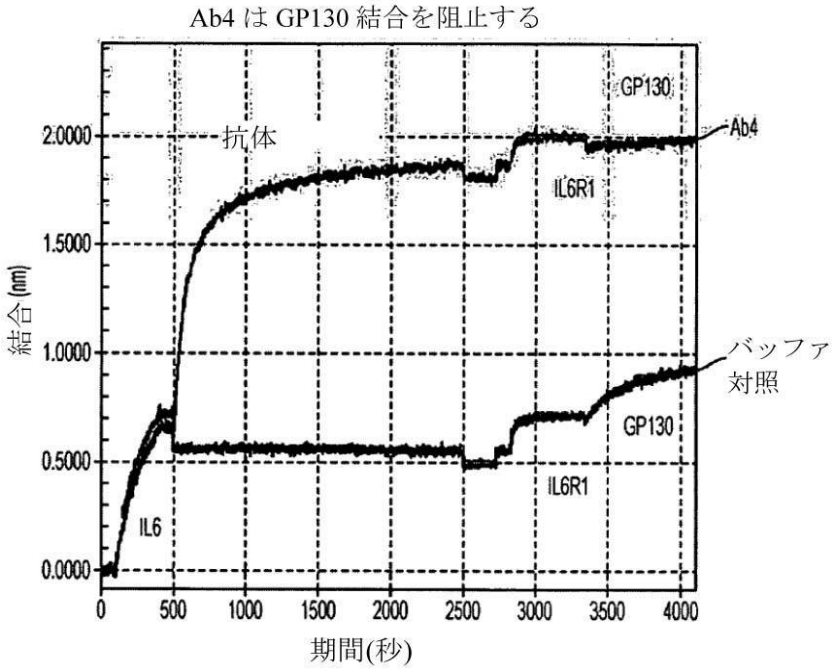
【図８】


ポリクローナル IgG(400-527mg TW)
Ab1 (400-527mg TW)
生存率（%）
期間(日)

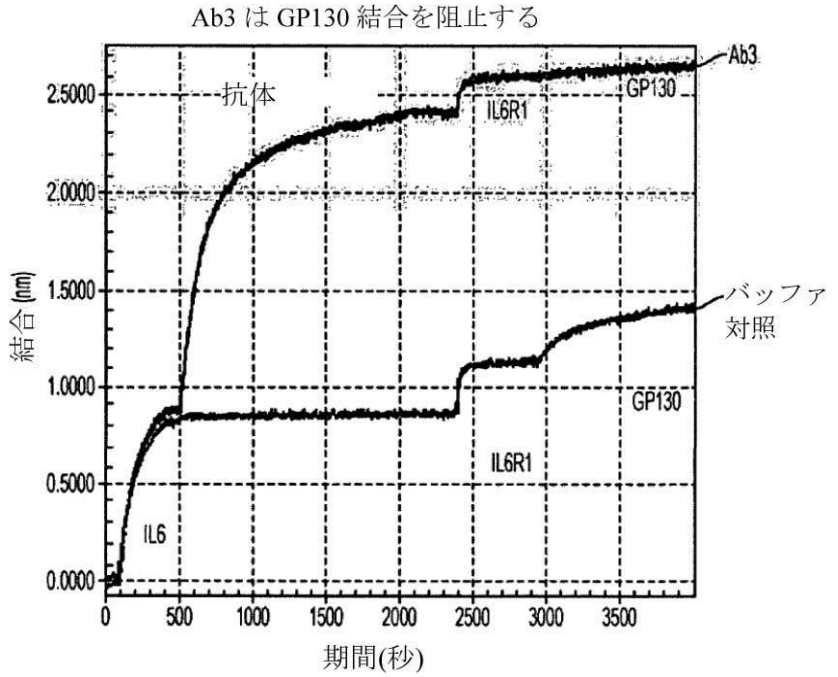
【図９】


雄カニクイザル投与 1
雄カニクイザル投与 2
雌カニクイザル投与 1
雌カニクイザル投与 2
血漿 Ab1(μg/ml)
期間(時間)

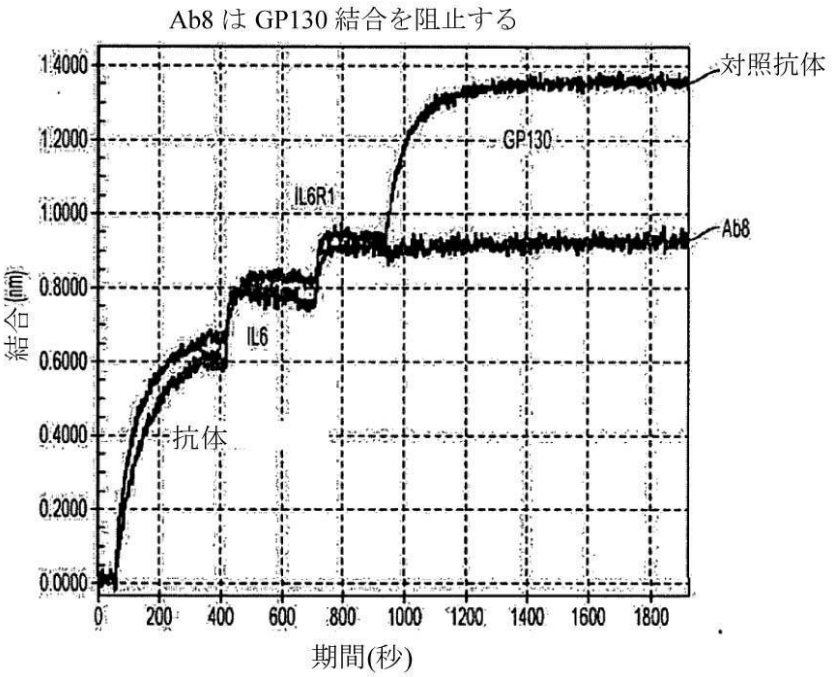
【図１０Ａ】


Ab4 は GP130 結合を阻止する
結合(nm)
2.0000
1.5000
1.0000
0.5000
0.0000
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
3500
4000
期間(秒)
抗体
GP130
Ab4
IL6R1
バッファ
対照
GP130
IL6R1
IL6

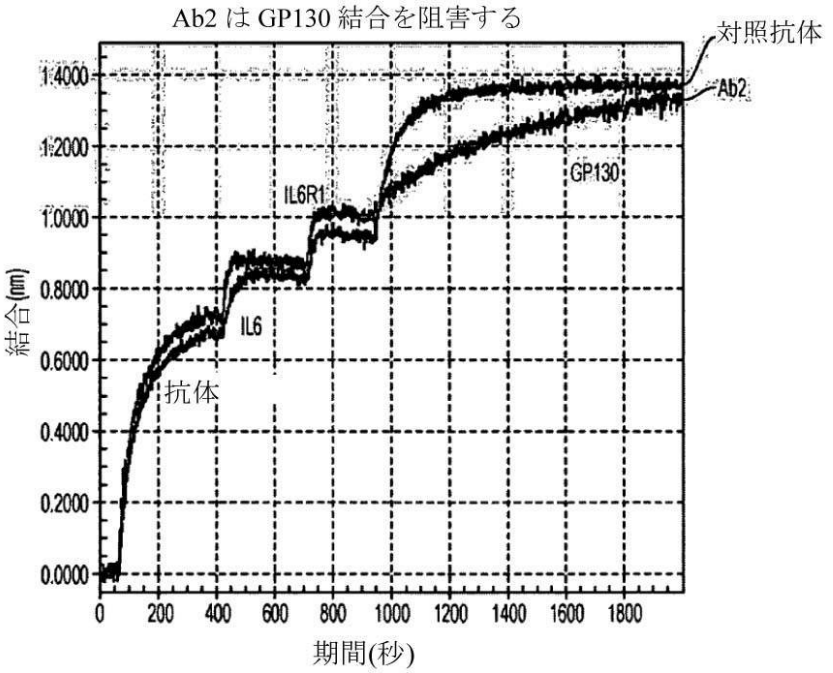
【図１０Ｂ】


Ab3 は GP130 結合を阻止する
結合(nm)
2.5000
2.0000
1.5000
1.0000
0.5000
0.0000
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
3500
期間(秒)
抗体
Ab3
GP130
IL6R1
バッファ
対照
GP130
IL6R1
IL6

【図１０Ｃ】

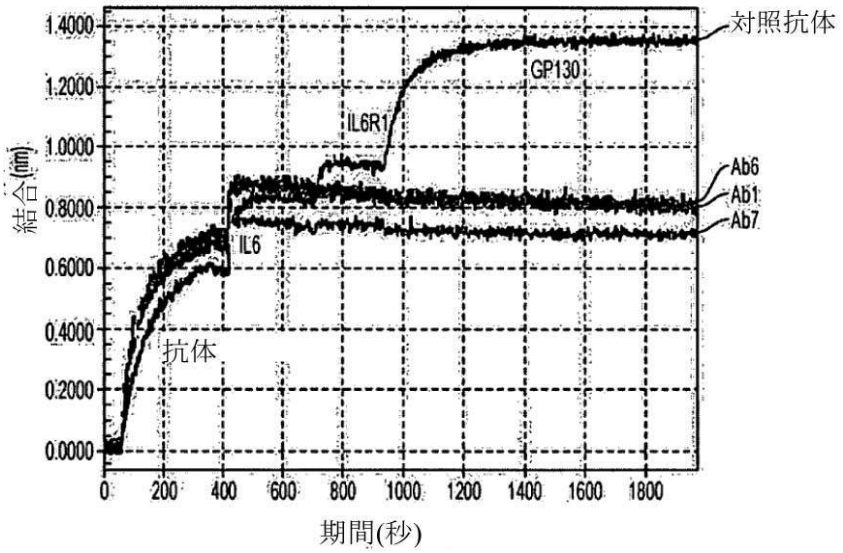

Ab8 は GP130 結合を阻止する
対照抗体
GP130
IL6R1
Ab8
IL6
抗体
結合(nm)
1.4000
1.2000
1.0000
0.8000
0.6000
0.4000
0.2000
0.0000
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
1800
期間(秒)

【図１０Ｄ】


Ab2 は GP130 結合を阻害する
対照抗体
Ab2
GP130
IL6R1
IL6
抗体
結合(nm)
1.4000
1.2000
1.0000
0.8000
0.6000
0.4000
0.2000
0.0000
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
1800
期間(秒)

【図１０Ｅ】

Ab1、Ab6、および Ab7 は、IL6R1 および GP130 結合を阻止する



【図１１】

抗体	R1 に結合する IL6 を阻止する	GP130 に結合する IL6 を阻止する	参照
Ab1	はい	はい	021051
Ab2	いいえ	一部	021050
Ab3	いいえ	はい	021030
Ab4	いいえ	はい	021050
Ab6	はい	はい	021051
Ab7	はい	はい	021051
Ab8	いいえ	はい	021051

【図１２】

1 VPPGEDSKDVAAPHR (配列番号 590)	20 ENNLNLPKMAEKDGC (配列番号 609)	39 QMSTKVLIQFLQKKA (配列番号 628)
2 GEDSKDVAAPHRQPL (配列番号 591)	21 LNLPKMAEKDGCFQS (配列番号 610)	40 TKVLIQFLQKKAKNL (配列番号 629)
3 SKDVAAPHRQPLTSS (配列番号 592)	22 PKMAEKDGCFQSGFN (配列番号 611)	41 LIQFLQKKAKNLDAI (配列番号 630)
4 VAAPHRQPLTSSERI (配列番号 593)	23 AEKDGCFQSGFNEET (配列番号 612)	42 FLQKKAKNLDAITTP (配列番号 631)
5 PHRQPLTSSERIDKQ (配列番号 594)	24 DGCFQSGFNEETCLV (配列番号 613)	43 KKAKNLDAITTPDPT (配列番号 632)
6 QPLTSSERIDKQIRY (配列番号 595)	25 FQSGFNEETCLVKII (配列番号 614)	44 KNLDAITTPDPTTNA (配列番号 633)
7 TSSERIDKQIRYILD (配列番号 596)	26 GFNEETCLVKIITGL (配列番号 615)	45 DAITTPDPTTNASLL (配列番号 634)
8 ERIDKQIRYILDGIS (配列番号 597)	27 EETCLVKIITGLLEP (配列番号 616)	46 TTPDPTTNASLLTKL (配列番号 635)
9 DKQIRYILDGISALR (配列番号 598)	28 CLVKIITGLLEFEVY (配列番号 617)	47 DPTTNASLLTKLQAQ (配列番号 636)
10 IRYILDGISALRKET (配列番号 599)	29 KIITGLLEFEVYLEY (配列番号 618)	48 TNASLLTKLQAQNQW (配列番号 637)
11 ILDGISALRKETCNK (配列番号 600)	30 TGLLEFEVYLEYLQN (配列番号 619)	49 SLLTKLQAQNQWLQD (配列番号 638)
12 GISALRKETCNKSNM (配列番号 601)	31 LEFEVYLEYLQNRFE (配列番号 620)	50 TKLQAQNQWLQDMTT (配列番号 639)
13 ALRKETCNKSNMCES (配列番号 602)	32 EVYLEYLQNRFESSE (配列番号 621)	51 QAQNQWLQDMTTHLI (配列番号 640)
14 KETCNKSNMCESSKE (配列番号 603)	33 LEYLQNRFESSEEQA (配列番号 622)	52 NQWLQDMTTHLILRS (配列番号 641)
15 CNKSNMCESSKEALA (配列番号 604)	34 LQNRFESSEEQARAV (配列番号 623)	53 LQDMTTHLILRSFKE (配列番号 642)
16 SNMCESSKEALAENN (配列番号 605)	35 RFESSEEQARAVQMS (配列番号 624)	54 MTTHLILRSFKEFLQ (配列番号 643)
17 CESSKEALAENNLNL (配列番号 606)	36 SSEEQARAVQMSTKV (配列番号 625)	55 HLILRSFKEFLQSSL (配列番号 644)
18 SKEALAENNLNLPKM (配列番号 607)	37 EQARAVQMSTKVLIQ (SEQ ID NO: 626)	56 LRSFKEFLQSSLRAL (配列番号 645)
19 ALAENNLNLPKMAEK (配列番号 608)	38 RAVQMSTKVLIQFLQ (配列番号 627)	57 FKEFLQSSLRALRQM (配列番号 646)

【図１５】

A. 表面プラズモン共鳴: AB1 の IL-6 にについて 25℃で決定された平均結合定数

種類(IL-6)	K_a ($M^{-1}s^{-1}$)	K_d (s^{-1})	K_D
ラット	$1.6e^{6}$	$2.2e^{-3}$	1.4 nM
マウス	$1.1e^{6}$	$4.0e^{-4}$	0.4 nM
イヌ	LOQ[a]を下回る	LOQ[a]を下回る	LOQ[a]を下回る
ヒト	$1.6e^{5}$	$5e^{-7}$	4 pM
カニクイザル	$9.6e^{4}$	$3e^{-6}$	31 pM

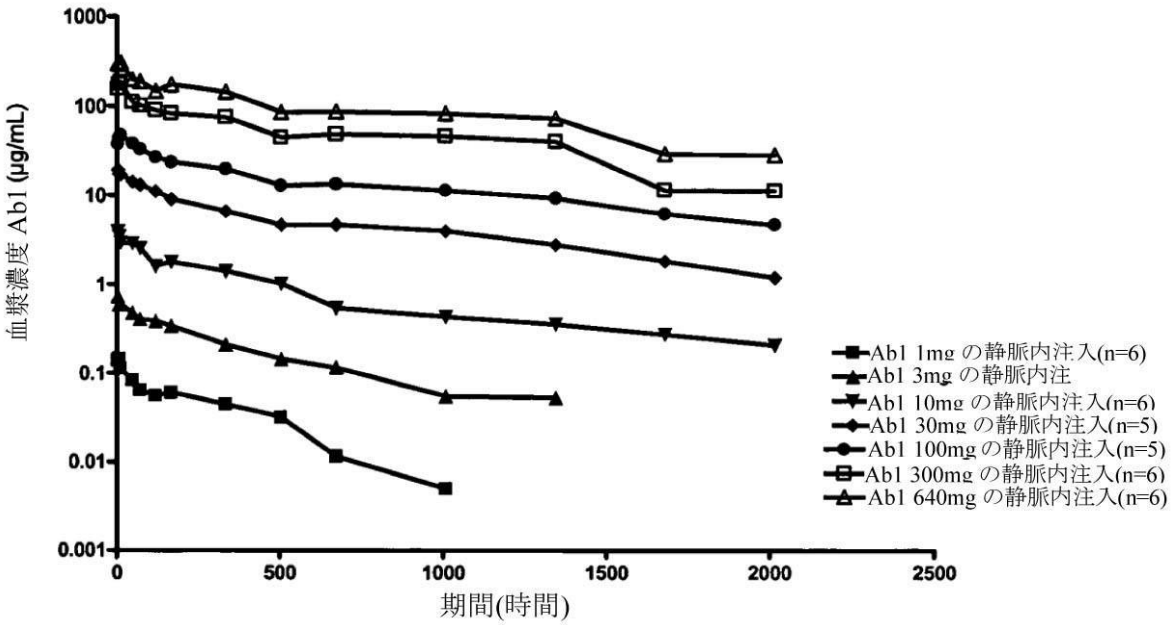
a.計量限度を下回る

B. T1165 アッセイ中のヒト、カニクイザル、マウス、ラット、およびイヌ IL-6 に対する Ab1 の IC50 値

IL-6 種	IC50 (pM)
ヒト	13
カニクイザル	12
マウス	1840
ラット	2060
イヌ	細胞増殖の阻害なし

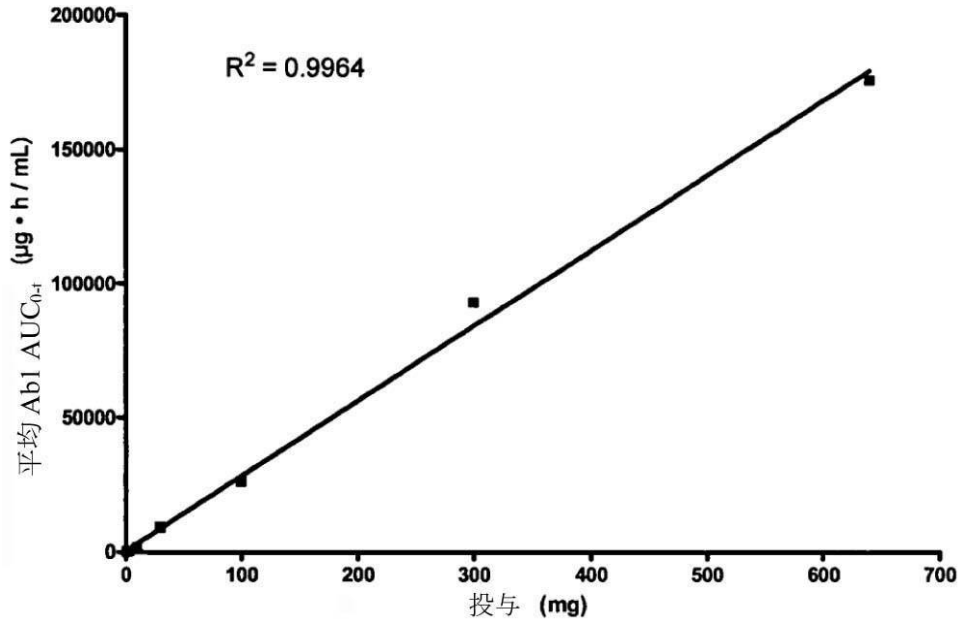
【図１６】

健常な男性被験者における Ab1 の平均血漿濃度



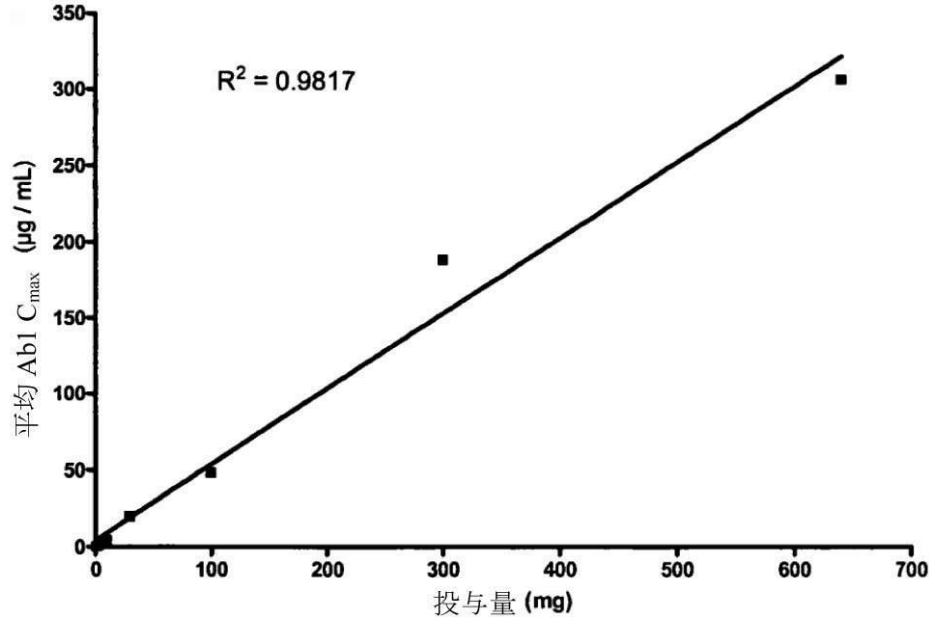
【図１７】

健常なヒト志願者における Ab1 薬物動態



【図１８】

健常なヒト志願者における Ab1 薬物動態



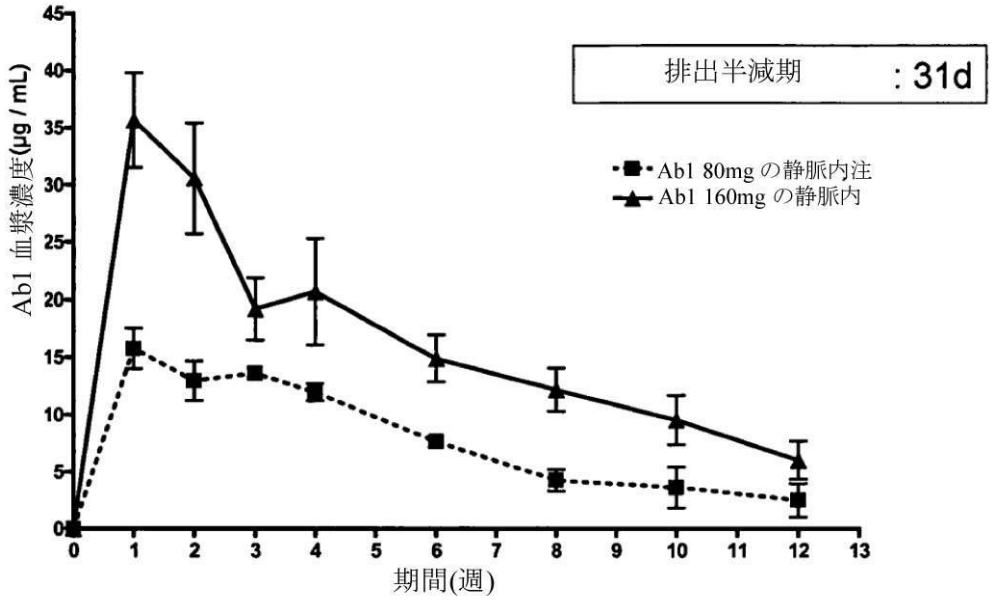
【図１９】

健常なヒト志願者における Ab1 薬物動態の概要

Ab1 の投与量	$T_{1/2}$(日)	AUC (μg·h/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max}
1mg	10.3	35	0.1	8
3mg	11.6	229	0.7	4
10mg	22.4	1473	4.0	4
30mg	25.1	9076	19.4	4
100mg	30.3	26128	48.0	12
300mg	26.2	92891	188.0	12
640mg	30.2	175684	306.0	12

【図２０】

進行癌を有する患者における Ab1 の薬物動態



単回静脈内注入で得られた Ab1 の平均血漿濃度

80mg(n=2)または 160mg(n=3)の注入(平均+/-標準誤差)

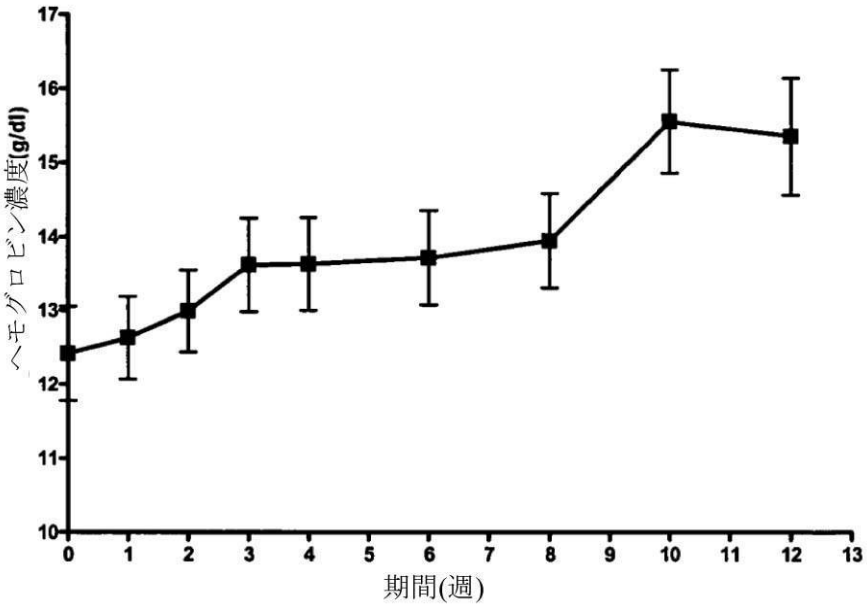
【図２１】

Ab1 の前例のない排出半減期

	カニクイザル (日)	ヒト (日)
Ab1	15-21	約 31
アクテムラ(トシリズマブ)	7	6
レミケード	5	8～9.5
シナジス	8.6	20
エルビタックス	3～7	5
ゼナパックス	7	20
アバスチン	10	20
ペルツズマブ	10	18～22

【図２２】

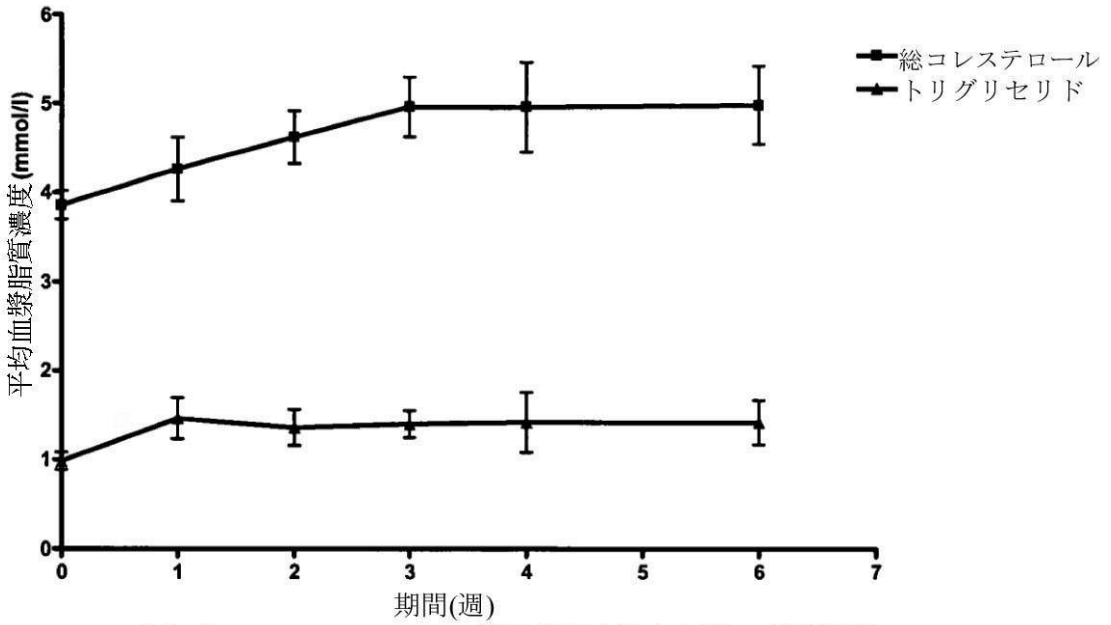
Ab1 は進行癌を有する患者におけるヘモグロビン濃度を増加する



80mg、160mg、または 320mg の Ab1(n=8)の単回静脈内注入(平均+/-標準誤差)

【図２３】

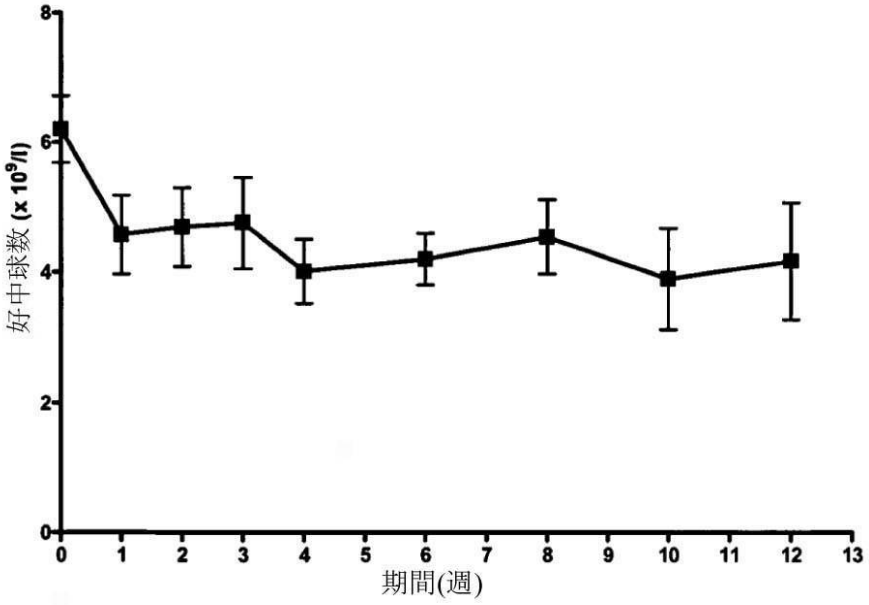
進行癌を有する患者における Ab1 注入後の平均血漿脂質濃度



80mg、160mg、または 320mg の Ab1(n=8)の単回静脈内注入(平均+/-標準誤差)

【図２４】

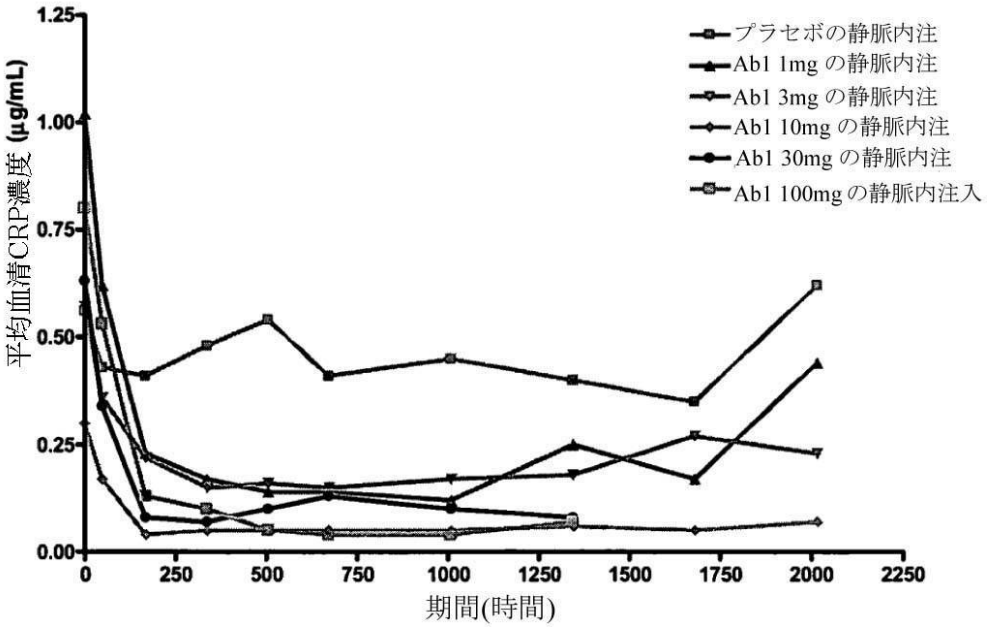
進行癌を有する患者における Ab1 注入後の平均好中球数



80mg、160mg、または 320mg の Ab1(n=8)の単回静脈内注入(平均+/-標準誤差)

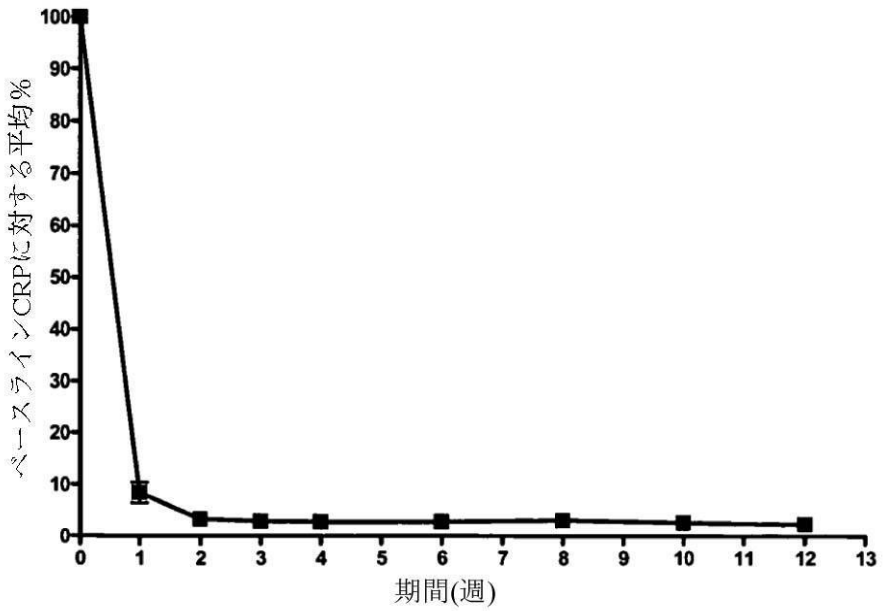
【図２５】

Ab1 は健常な志願者において血清 CRP を抑制する



【図２６Ａ】

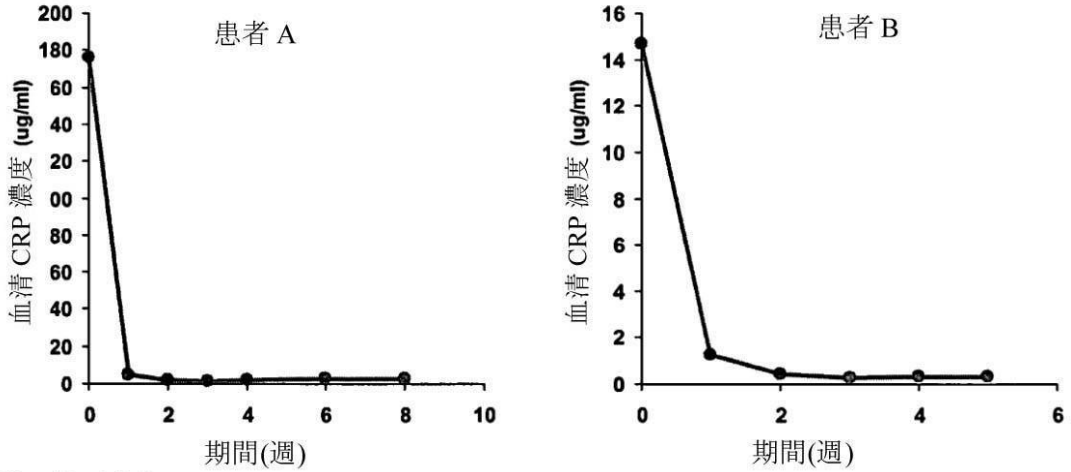
Ab1 は進行癌を有する患者において血清 CRP を抑制する



80mg、160mg、または 320mg の Ab1(n=5)の単回静脈内注入(平均+/-標準誤差)

【図２６Ｂ】

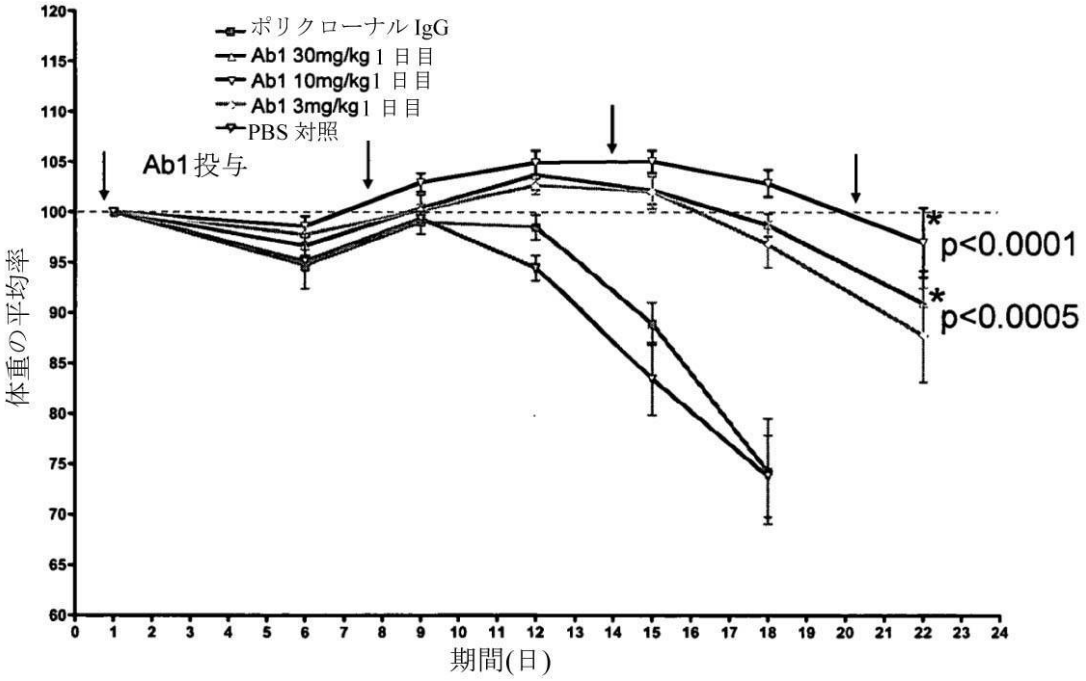
Ab1 は進行癌を有する患者において血清 CRP を抑制する



単回静脈内注入で 80mg

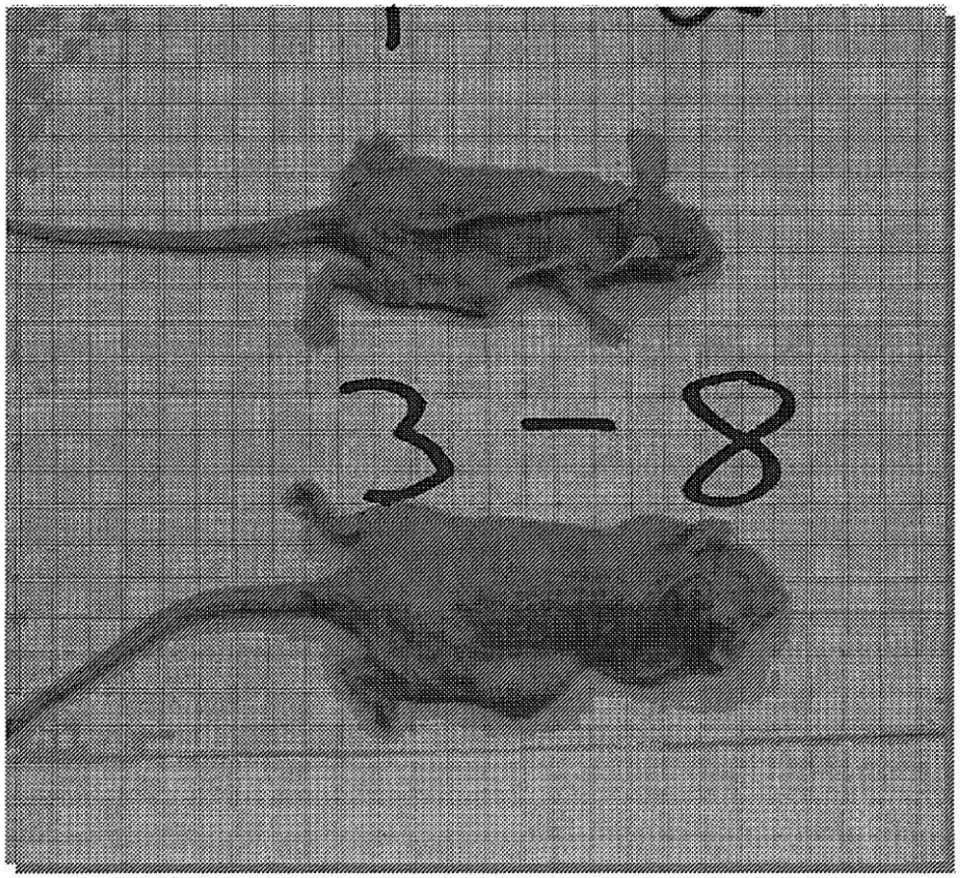
【図２７】

Ab1 はネズミ癌悪液質モデルにおいて体重減少を防ぐ



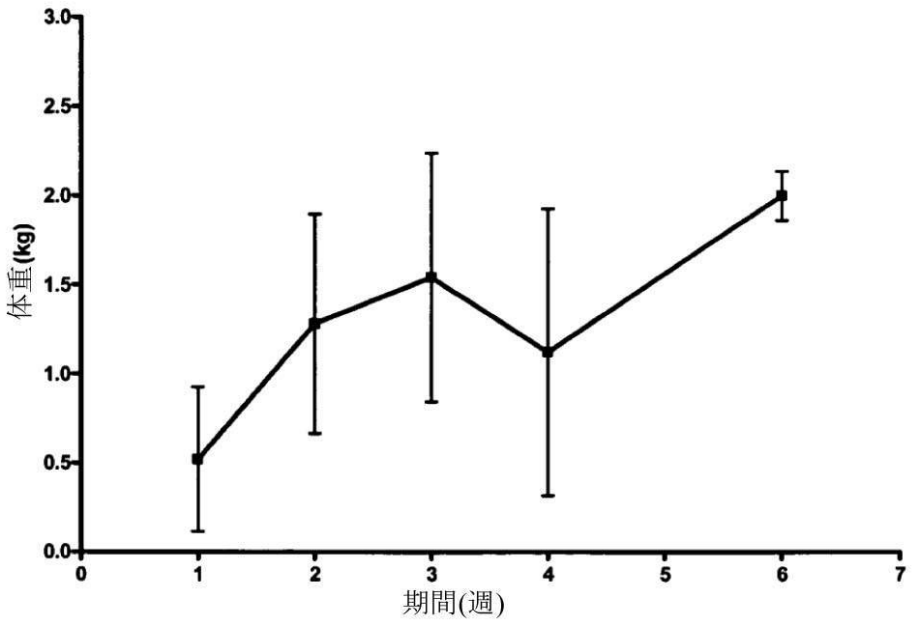
【図２８】

Ab1 はネズミ癌悪液質モデルにおいて体重減少を防ぐ



【図２９】

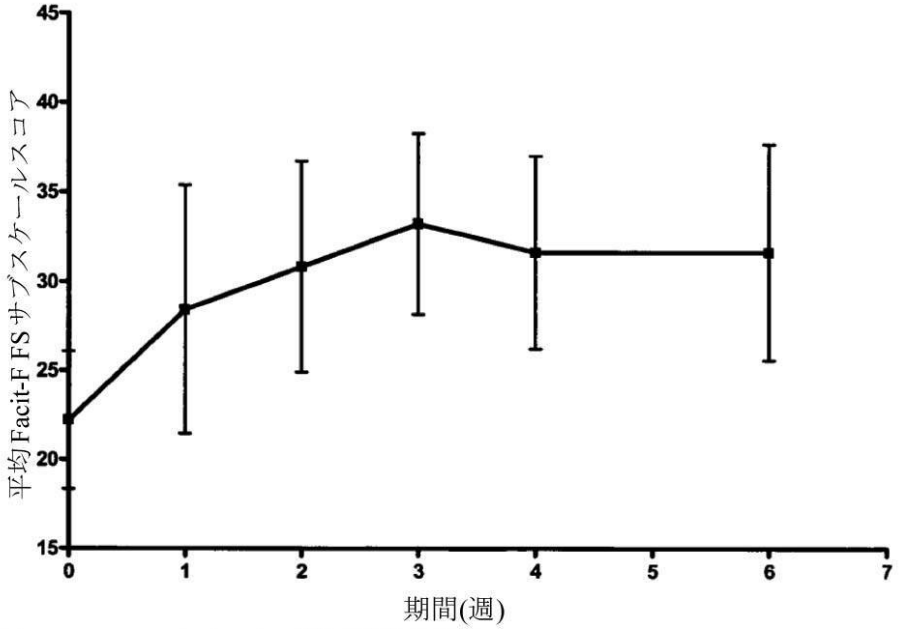
Ab1 は進行癌を有する患者における体重増加を促進する



80mg または 160mg の Ab1(n=5)の単回静脈内注入

【図３０】

Ab1 は進行癌を有する患者において疲労を軽減する

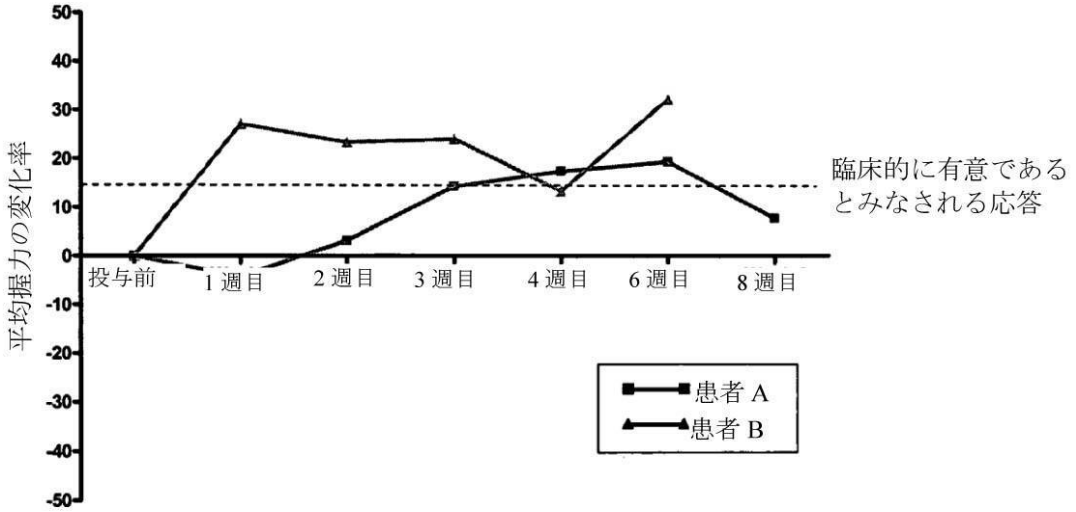


80mg または 160mg の Ab1(n=5)の単回静脈内注入

米国一般集団の平均スコア=40.1

【図３１】

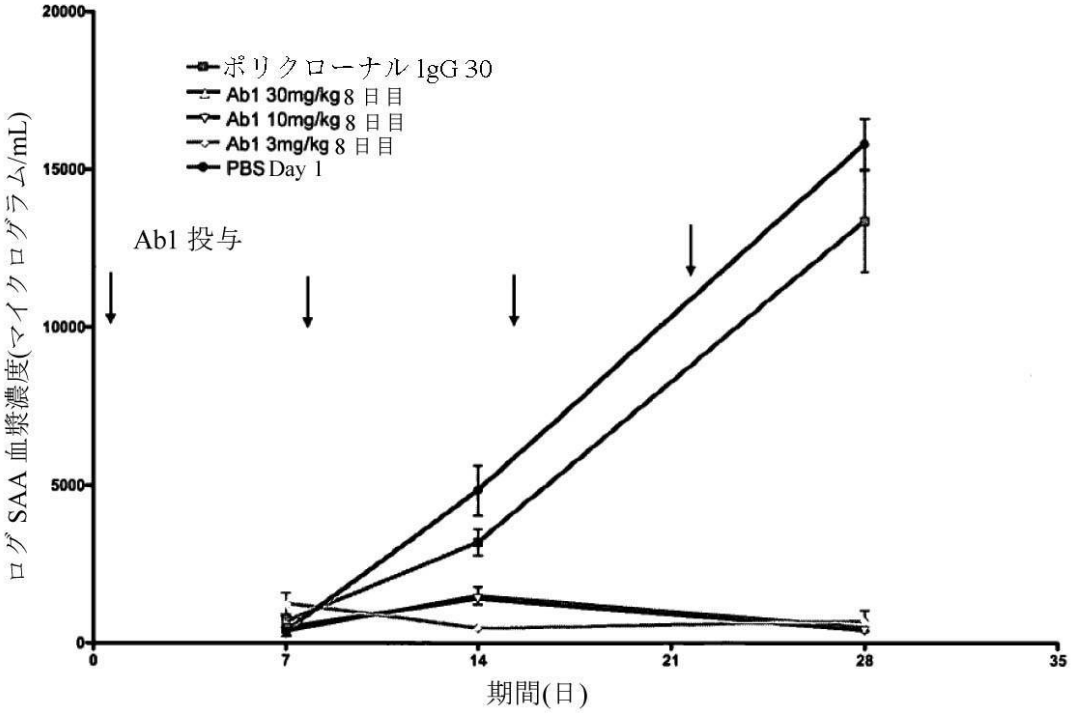
Ab1 は進行癌を有する患者において握力(L+R)を促進する



80mg または 160mg の Ab1 の単回静脈内注入

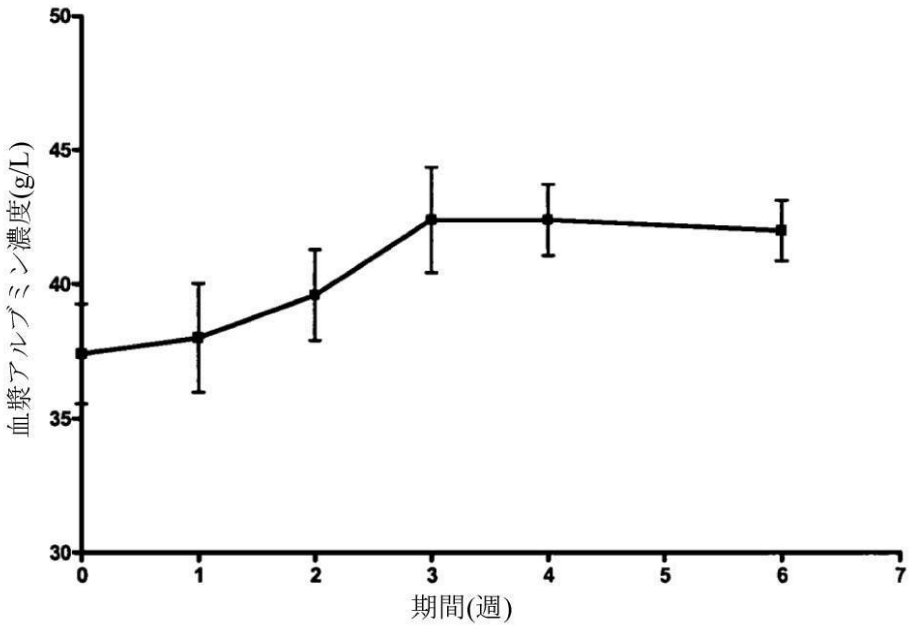
【図３２】

Ab1 は血清アミロイド A(急性期タンパク質)を抑制する



【図３３】

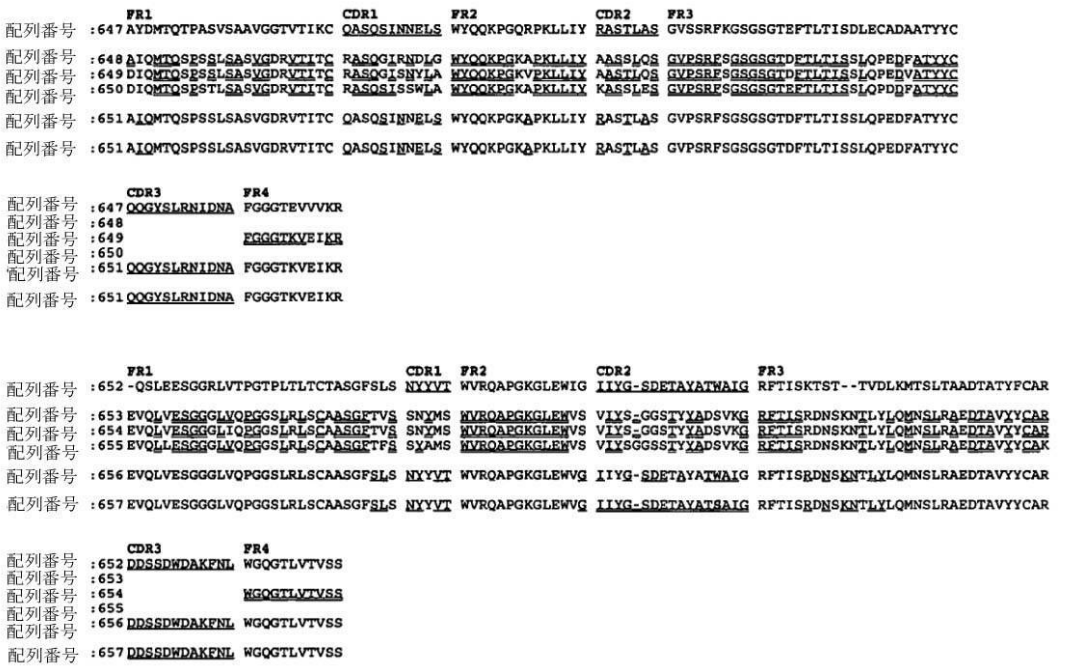
Ab1 は進行癌を有する患者において血漿アルブミン濃度を増加する



80mg または 160mg の Ab1(n=5)の単回静脈内注入

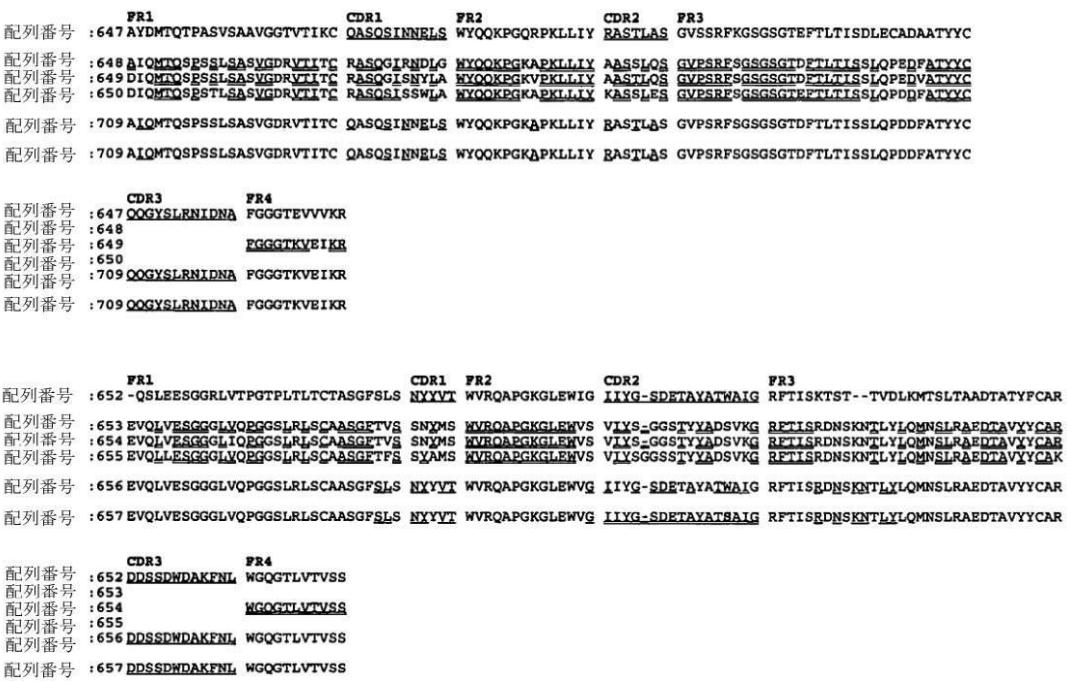
【図３４】

図 34–好ましい抗 **IL-6** 抗体ヒト化



【図３５】

図 35–好ましい抗 **IL-6** 抗体ヒト化



【図３６Ａ】

図 36A–**Ab1** 軽鎖の整列

```
                                                    FR1                CDR1          FR2
配列番号  :2   MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARC AYDMTQTPASVSAAVGGTVTIKC QASQSINNELS WYQQKPGQRPKLLIY
配列番号  :20                         IQMTQSPSSLSASVGDRVTITC QASQSINNELS WYQQKPGKAPKLLIY
配列番号  :647                       AYDMTQTPASVSAAVGGTVTIKC QASQSINNELS WYQQKPGQRPKLLIY
配列番号  :651                       AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC QASQSINNELS WYQQKPGKAPKLLIY
配列番号  :660 MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARC AYDMTQTPASVSAAVGGTVTIKC QASQSINNELS WYQQKPGQRPKLLIY
配列番号  :666                        IQMTQSPSSLSASVGDRVTITC QASQSINNELS WYQQKPGKAPKLLIY
配列番号  :699                       AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC QASQSINNELS WYQQKPGKAPKLLIY
配列番号  :702                       AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC QASQSINNELS WYQQKPGKAPKLLIY
配列番号  :706     MKWVTFISLLFLFSSAYS AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC QASQSINNELS WYQQKPGKAPKLLIY
配列番号  :709                       AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC QASQSINNELS WYQQKPGKAPKLLIY

              CDR2                FR3                CDR3
配列番号  :2   RASTLAS GVSSRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYC QQGYSLRNIDNA
配列番号  :20  RASTLAS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYC QQGYSLRNIDNA
配列番号  :647 RASTLAS GVSSRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYC QQGYSLRNIDNA
配列番号  :651 RASTLAS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGYSLRNIDNA
配列番号  :660 RASTLAS GVSSRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYC QQGYSLRNIDNA
配列番号  :666 RASTLAS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYC QQGYSLRNIDNA
配列番号  :699 RASTLAS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYC QQGYSLRNIDNA
配列番号  :702 RASTLAS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYC QQGYSLRNIDNA
配列番号  :706 RASTLAS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYC QQGYSLRNIDNA
配列番号  :709 RASTLAS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYC QQGYSLRNIDNA
```

【図３６Ｂ】

図 36B–**Ab1** 軽鎖の整列(続き)

```
                FR4                カッパ定常軽鎖
配列番号  :2    FGGGTEVVVKR T VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN
配列番号  :20
配列番号  :647  FGGGTEVVVKR
配列番号  :651  FGGGTKVEIKR
配列番号  :660
配列番号  :666  FGGGTKVEIKR T VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
配列番号  :699  FGGGTKVEIKR T
配列番号  :702  FGGGTKVEIKR T VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
配列番号  :706  FGGGTKVEIKR T VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
配列番号  :709  FGGGTKVEIKR
```

カッパ定常軽鎖(続き)

```
配列番号  :2
配列番号  :20
配列番号  :647
配列番号  :651
配列番号  :660
配列番号  :666  SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号  :699
配列番号  :702  SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号  :706  SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号  :709
```

【図３７Ａ】

図 37A–**Ab1** 重鎖の整列

```
                                FR1                                CDR1  FR2
配列番号  :3   METGLRWLLLVAVLKGVQC -QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLS NYYVT WVRQAPGKGLEWIG
配列番号  :18                      EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS NYYVT WVRQAPGKGLEWVG
配列番号  :19                      EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS NYYVT WVRQAPGKGLEWVG
配列番号  :652                     -QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLS NYYVT WVRQAPGKGLEWIG
配列番号  :656                     EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS NYYVT WVRQAPGKGLEWVG
配列番号  :657                     EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS NYYVT WVRQAPGKGLEWVG
配列番号  :658 METGLRWLLLVAVLKGVQC -QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLS NYYVT WVRQAPGKGLEWIG
配列番号  :661 METGLRWLLLVAVLKGVQC -QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLS NYYVT WVRQAPGKGLEWIG
配列番号  :664                     EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS NYYVT WVRQAPGKGLEWVG
配列番号  :665                     EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS NYYVT WVRQAPGKGLEWVG
配列番号  :704                     EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS NYYVT WVRQAPGKGLEWVG
配列番号  :708  MKWVTFISLLFLFSSAYS EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS NYYVT WVRQAPGKGLEWVG

          CDR2              FR3                                CDR3          FR4
配列番号  :3   IIYG-SDETAYATWAIG RFTISKTST--TVDLKMTSLTAADTATYFCAR DDSSDWDAKFNL WGQGTLVTVSS
配列番号  :18  IIYG-SDETAYATWAIG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR DDSSDWDAKFNL
配列番号  :19  IIYG-SDETAYATSAIG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR DDSSDWDAKFNL
配列番号  :652 IIYG-SDETAYATWAIG RFTISKTST--TVDLKMTSLTAADTATYFCAR DDSSDWDAKFNL WGQGTLVTVSS
配列番号  :656 IIYG-SDETAYATWAIG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR DDSSDWDAKFNL WGQGTLVTVSS
配列番号  :657 IIYG-SDETAYATSAIG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR DDSSDWDAKFNL WGQGTLVTVSS
配列番号  :658 IIYG-SDETAYATSAIG RFTISKTST--TVDLKMTSLTAADTATYFCAR DDSSDWDAKFNL WGQGTLVTVSS
配列番号  :661 IIYG-SDETAYATWAIG RFTISKTST--TVDLKMTSLTAADTATYFCAR DDSSDWDAKFNL
配列番号  :664 IIYG-SDETAYATWAIG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR DDSSDWDAKFNL WGQGTLVTVSS
配列番号  :665 IIYG-SDETAYATSAIG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR DDSSDWDAKFNL WGQGTLVTVSS
配列番号  :704 IIYG-SDETAYATSAIG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR DDSSDWDAKFNL WGQGTLVTVSS
配列番号  :708 IIYG-SDETAYATSAIG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR DDSSDWDAKFNL WGQGTLVTVSS
```

【図３７Ｂ】

図 37B–**Ab1 重鎖の整列、続き**

ガンマ-1 定常重鎖ポリペプチド

配列番号 :3 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK
配列番号 :658 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK

配列番号 :664 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS
配列番号 :665 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS
配列番号 :704 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS
配列番号 :708 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS

ガンマ-1 定常重鎖ポリペプチド、続き

配列番号 :664 LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
配列番号 :665 LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
配列番号 :704 LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
配列番号 :708 LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS

ガンマ-1 定常重鎖ポリペプチド、続き

配列番号 :664 HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
配列番号 :665 HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
配列番号 :704 HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
配列番号 :708 HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ

g ガンマ-1 定常重鎖ポリペプチド、続き

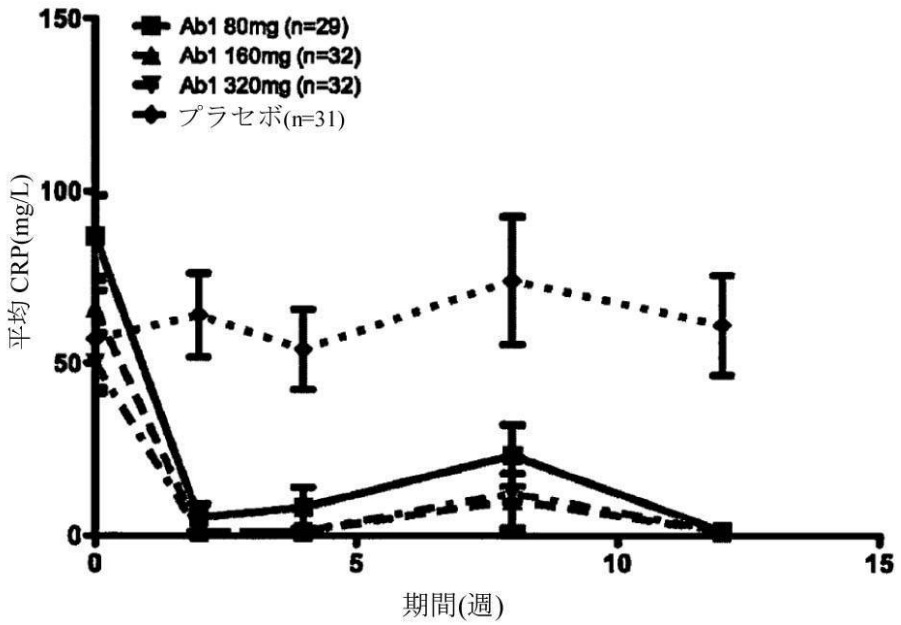
配列番号 :664 PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
配列番号 :665 PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
配列番号 :704 PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
配列番号 :708 PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW

ガンマ-1 定常重鎖ポリペプチド、続き

配列番号 :664 QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 :665 QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 :704 QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 :708 QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

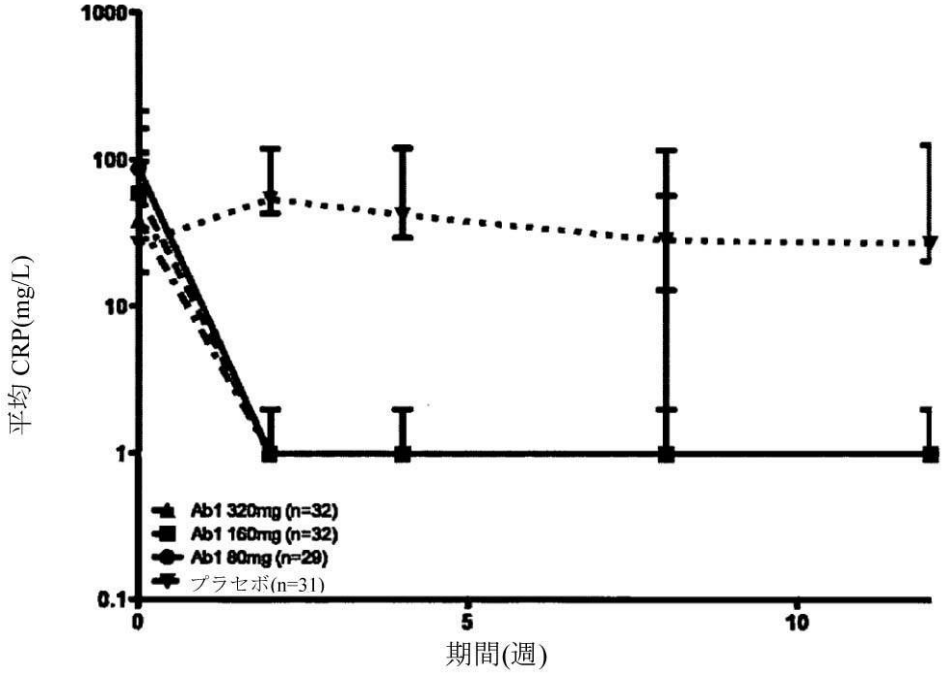
【図３８】

期間に対する平均(±標準誤差)C 反応性タンパク質濃度: NSCLC 患者におけるプラセボ対 Ab1



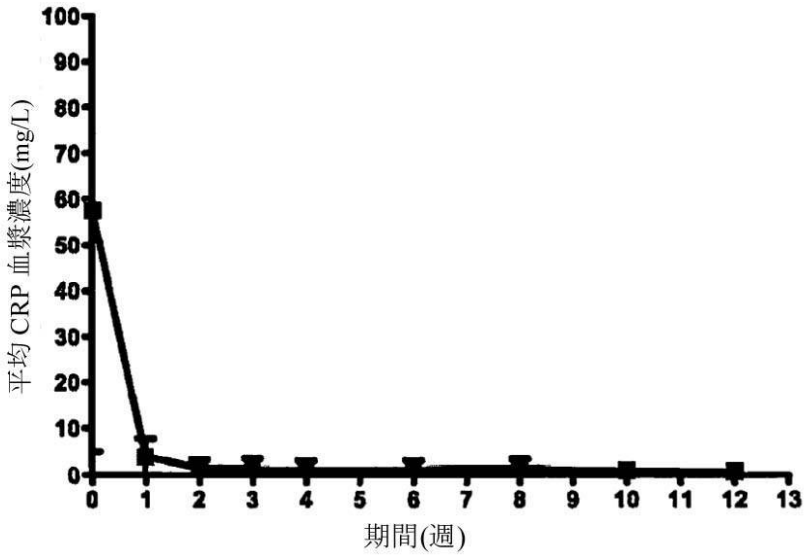
【図３９】

期間に対する平均(±IQR)C 反応性タンパク質濃度(mg/L): NSCLC 患者におけるプラセボ対 Ab1



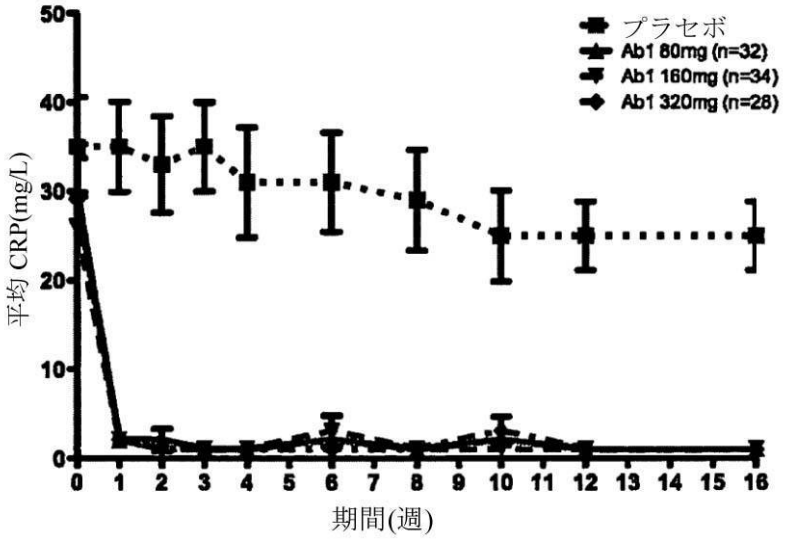
【図４０】

進行癌を有する患者(n=8)に ALD518 80mg、160mg、および 320mg を単回静脈内注入した平均(±標準偏差)血漿 C 反応性タンパク質濃度



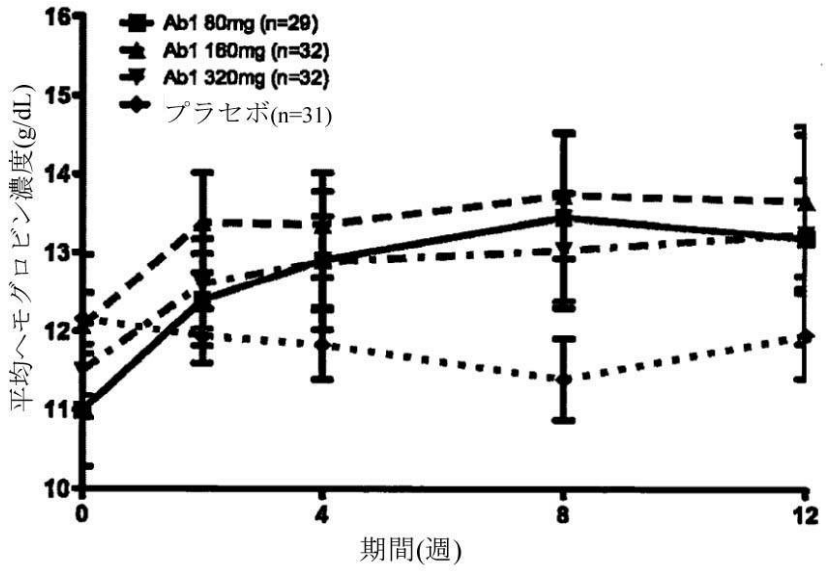
【図４１】

期間に対する平均(±標準偏差)C 反応性タンパク質濃度: メトトレキサートへの不十分な応答を有する関節リウマチ患者におけるプラセボ Ab1



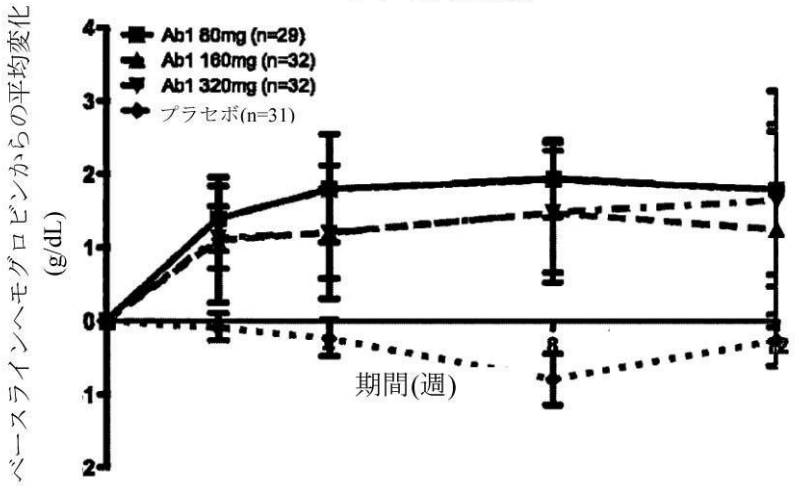
【図４２】

平均(±標準偏差)ヘモグロビン濃度(g/dL): NSCLC 患者におけるプラセボ対 Ab1



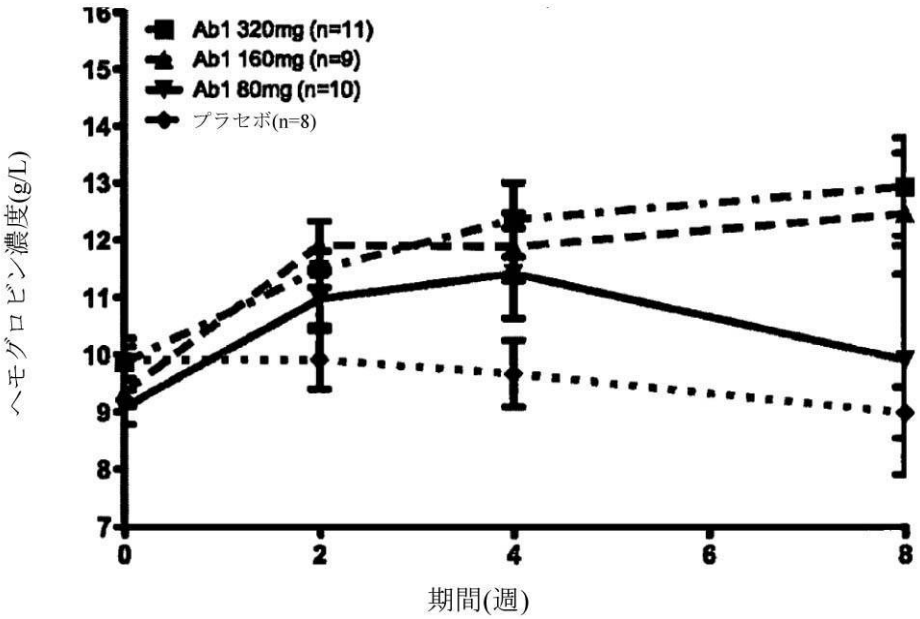
【図４３】

ヘモグロビン濃度(g/dL)のベースラインからの平均(±標準偏差)変化: NSCLC 患者における
プラセボ対 Ab1



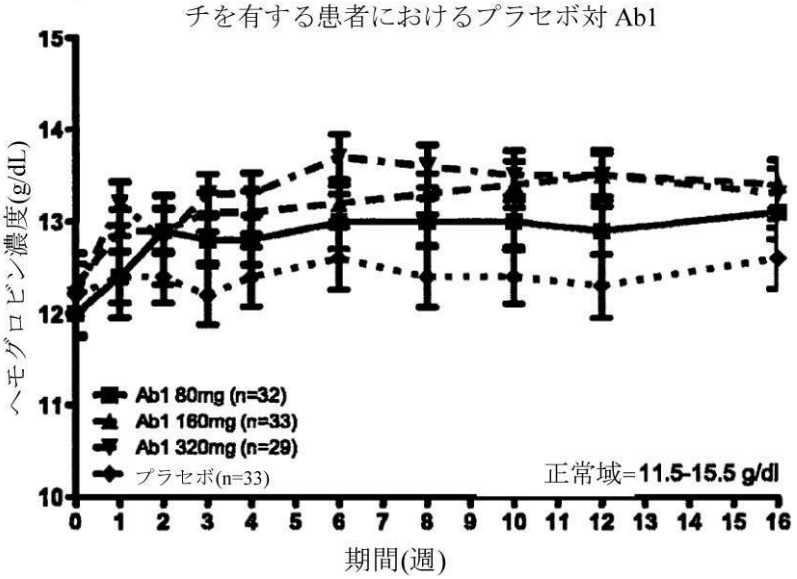
【図４４】

ベースライン対期間で、11g/L を下回るベースラインヘモグロビンを有する NSCLC 患者に
おける平均(±SEM)ヘモグロビン濃度(g/dl): プラセボ対 Ab1



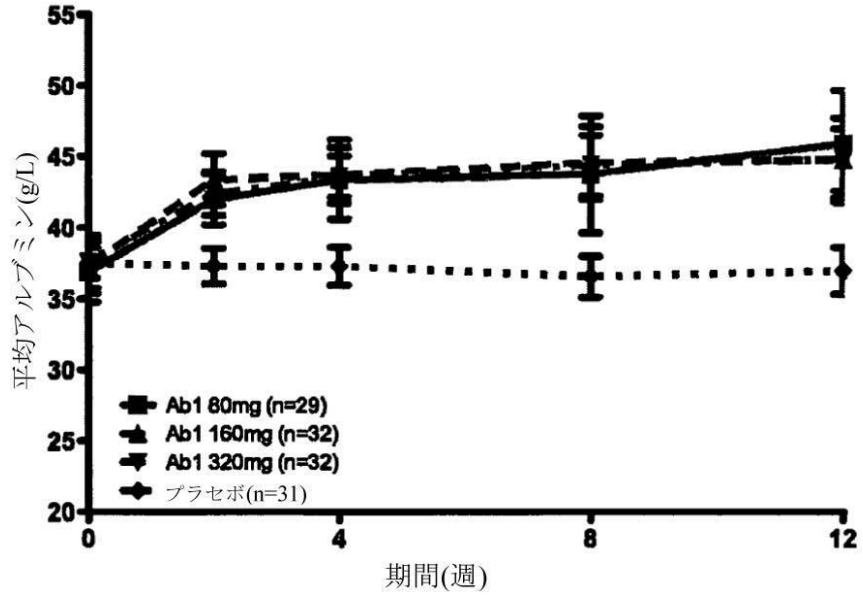
【図４５】

平均(±標準誤差)モグロビン濃度: メトトレキサートへの不十分な応答を有する関節リウマチを有する患者におけるプラセボ対 Ab1



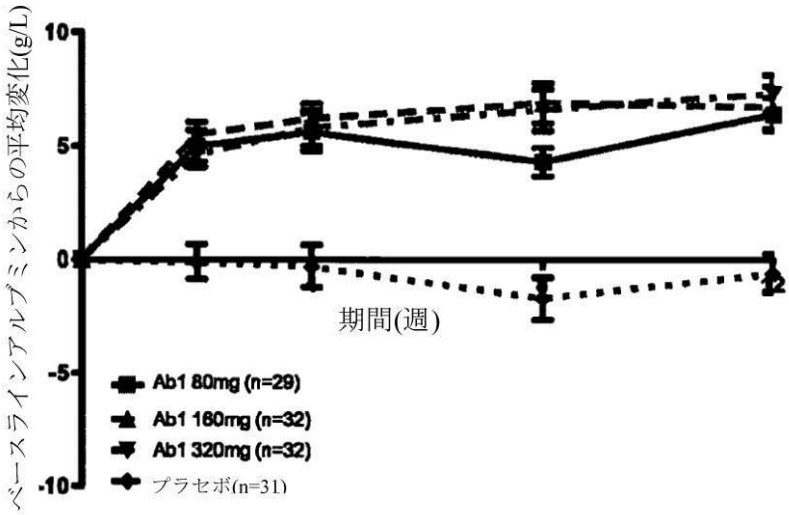
【図４６】

平均(±標準偏差)血漿アルブミン濃度(g/L)対期間: NSCLC 患者におけるプラセボ対 Ab1



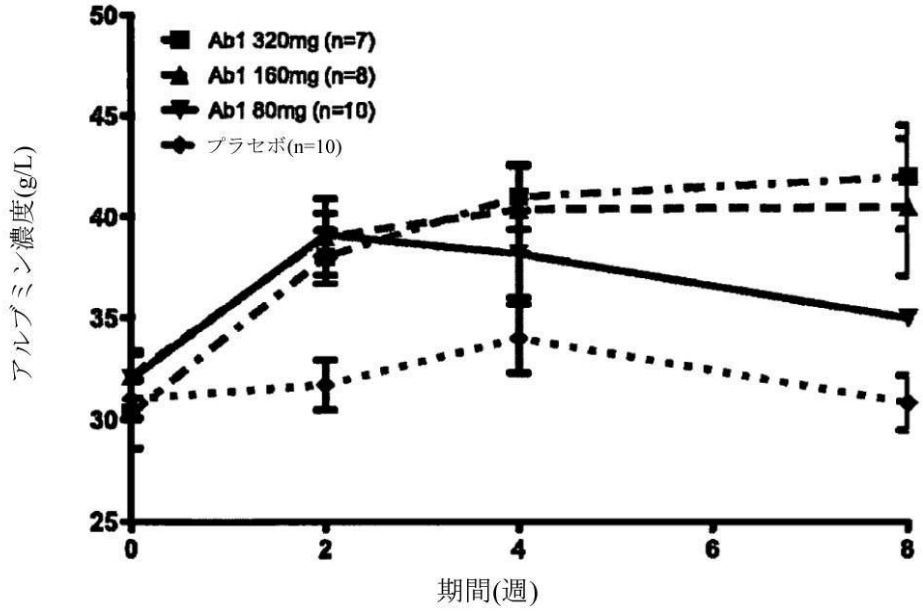
【図４７】

期間に対する血漿アルブミン濃度(g/L)のベースラインからの平均(±標準偏差)変化: NSCLC患者におけるプラセボ対 Ab1



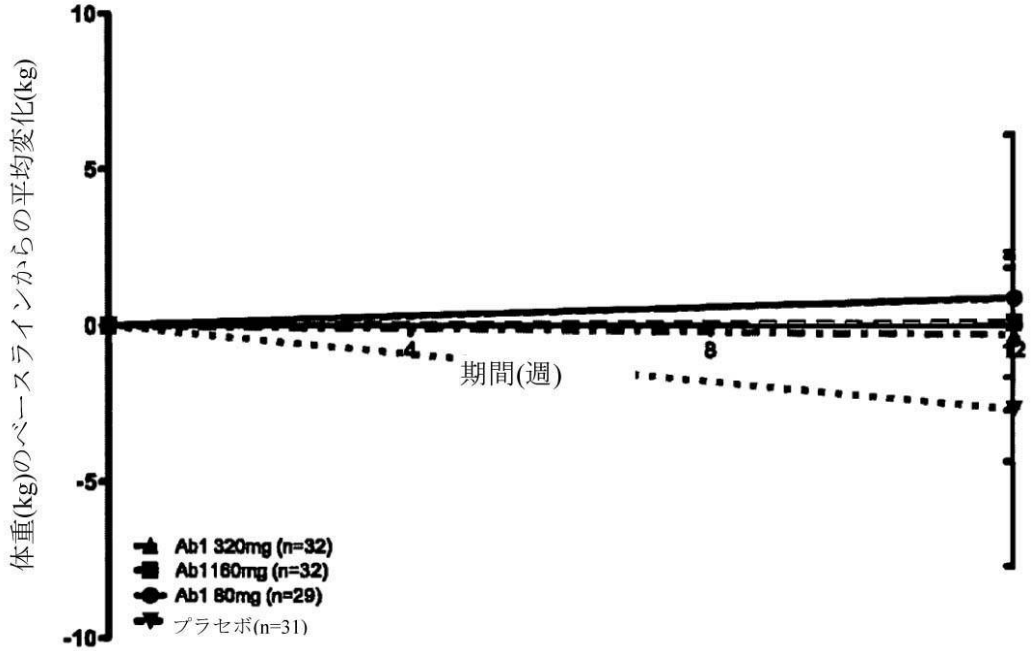
【図４８】

ベースライン対期間の、ベースラインアルブミン≤35g/L を有する NSCLC 患者における平均(±標準誤差)アルブミン濃度: プラセボ対 Ab1



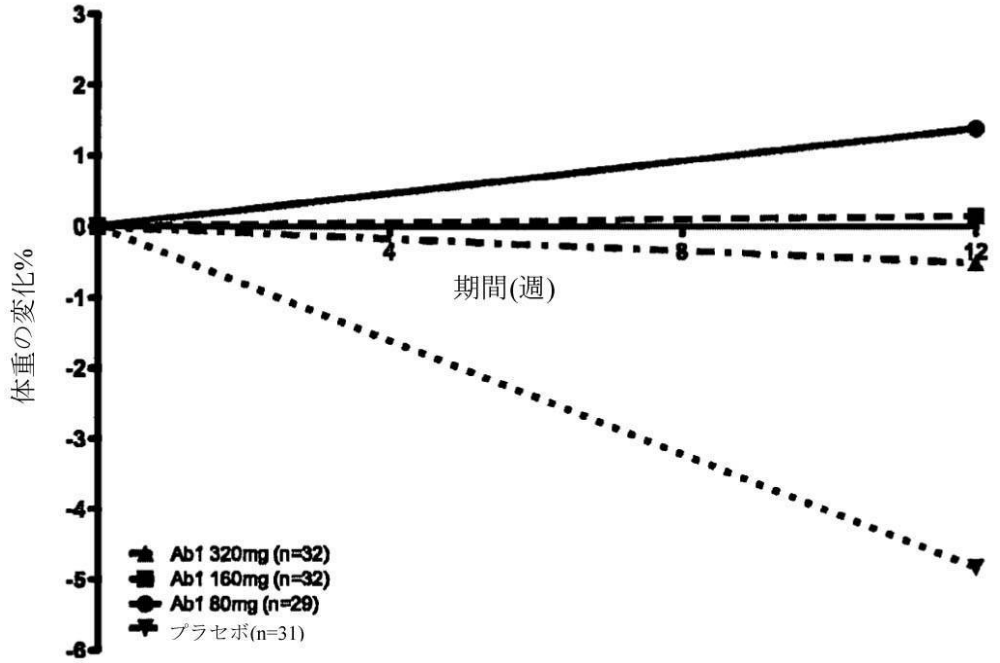
【図４９】

体重(kg)のベースラインからの期間に対する平均(±標準偏差)変化: NSCLC 患者におけるプラセボ対 Ab1



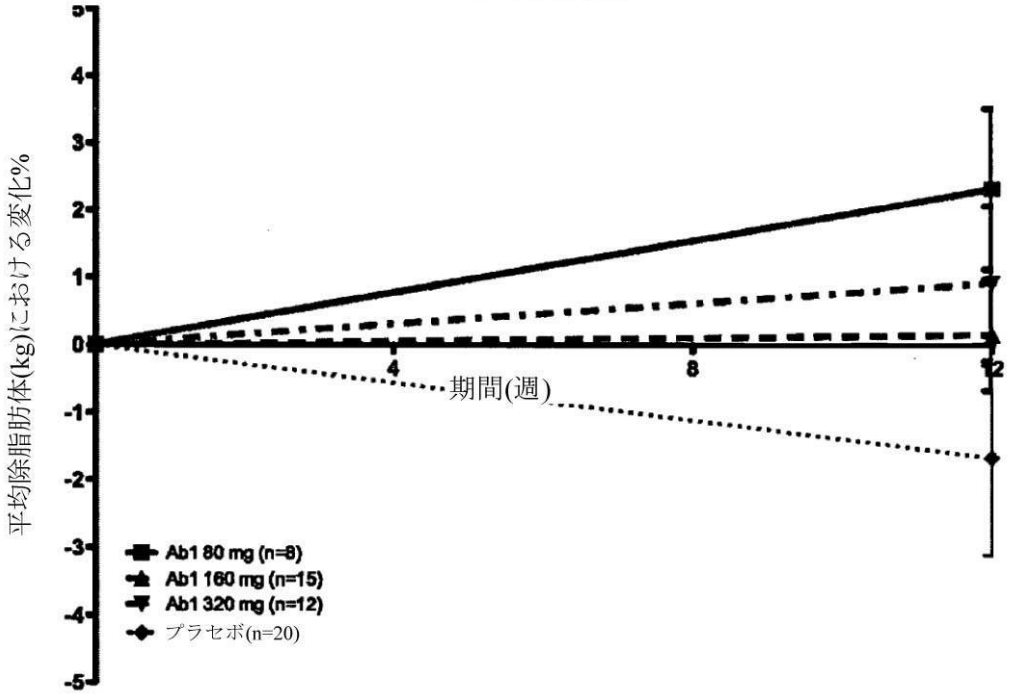
【図５０】

期間に対する体重の平均(±標準偏差)変化%: NSCLC 患者におけるプラセボ対 Ab1



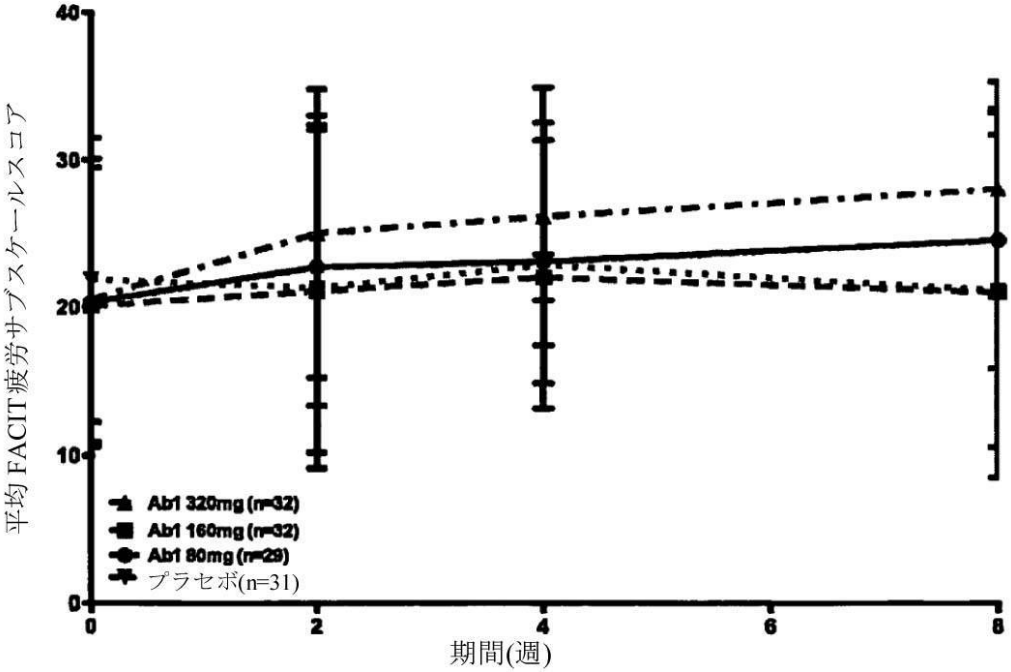
【図５１】

DEXA を使用しての平均(±標準誤差)除脂肪体(kg)における経時的変化率: 患者におけるプラセボ対 Ab1

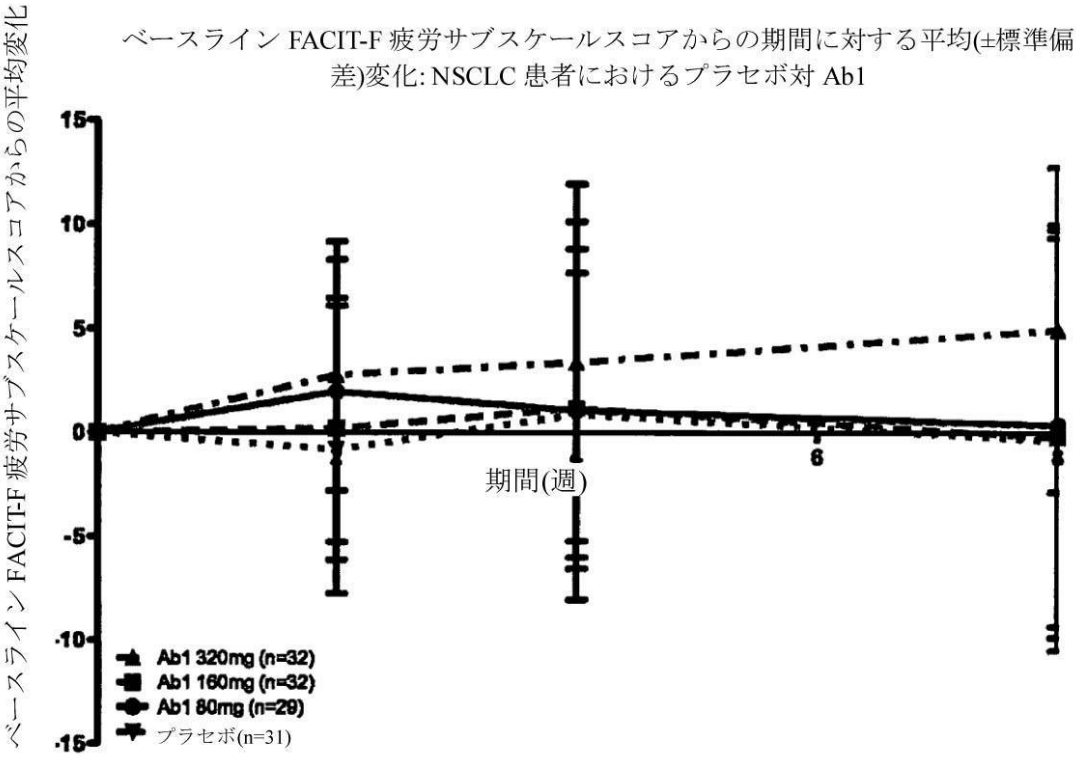


【図５２】

期間に対する平均(±標準偏差)FACIT 疲労サブスケールスコア: NSCLC 患者におけるプラセボに対する Ab1

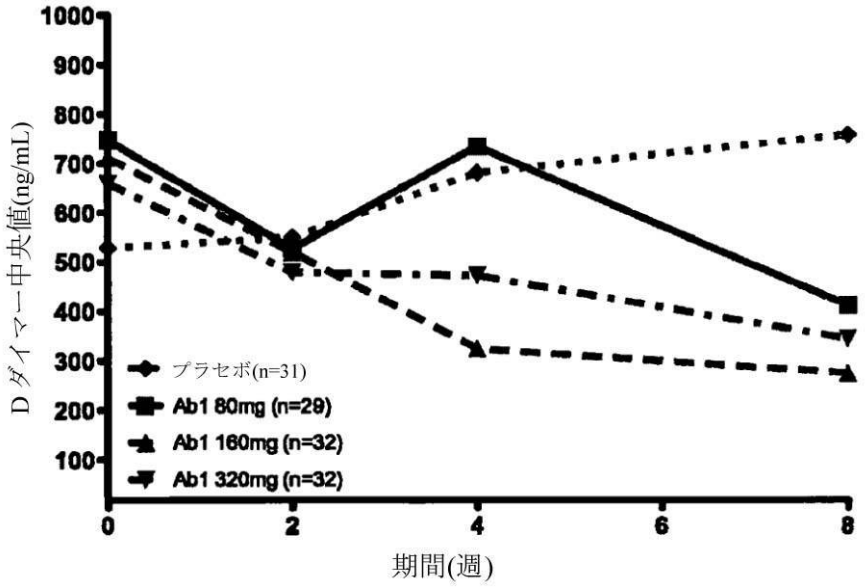


【図５３】



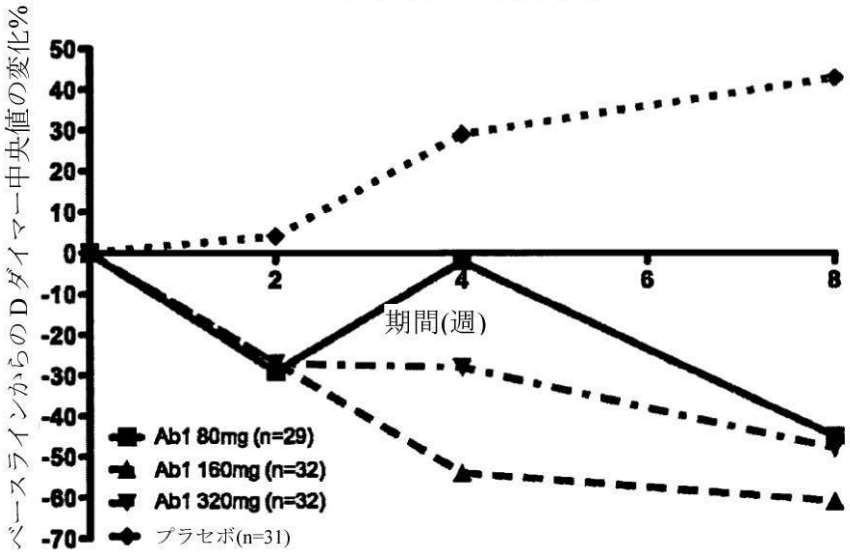
【図５４】

期間に対する D-ダイマー濃度中央値(ng/mL): NSCLC 患者におけるプラセボ対 Ab1



【図５５】

期間に対するＤダイマー濃度中央値(ng/mL)のベースラインからの変化%: NSCLC 患者におけるプラセボ対 Ab1



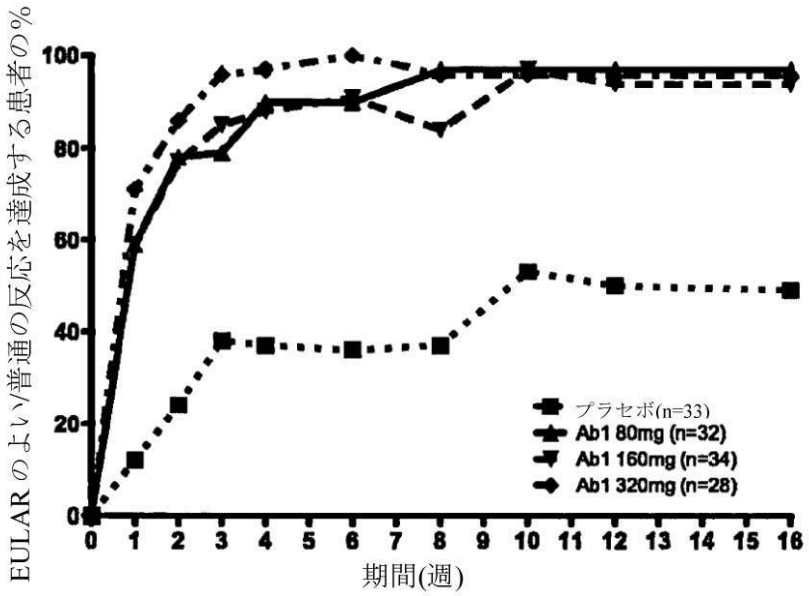
【図５６】

16 週目で ACR20/50/70 に到達した患者の率（%）–MITT 無反応インピュテーション

	プラセボ (n=33)	**Ab1 80mg (n=32)**	**Ab1 160mg (n=34)**	**Ab1 320mg (n=28)**	プールされた Ab1(=94)
ACR 20	**36%**	**75% (p=0.0026)**	**65% (p=0.0283)**	**82% (p=0.0005)**	**73% (p=0.0002)**
ACR 50	**15%**	**41% (p=0.0281)**	**41% (p=0.0291)**	**50% (p=0.0052)**	**44% (p=0.0032)**
ACR 70	**6%**	**22% (p=0.0824)**	**18% (p=0.2585)**	**43% (p=0.0015)**	**27% (p=0.0130)**

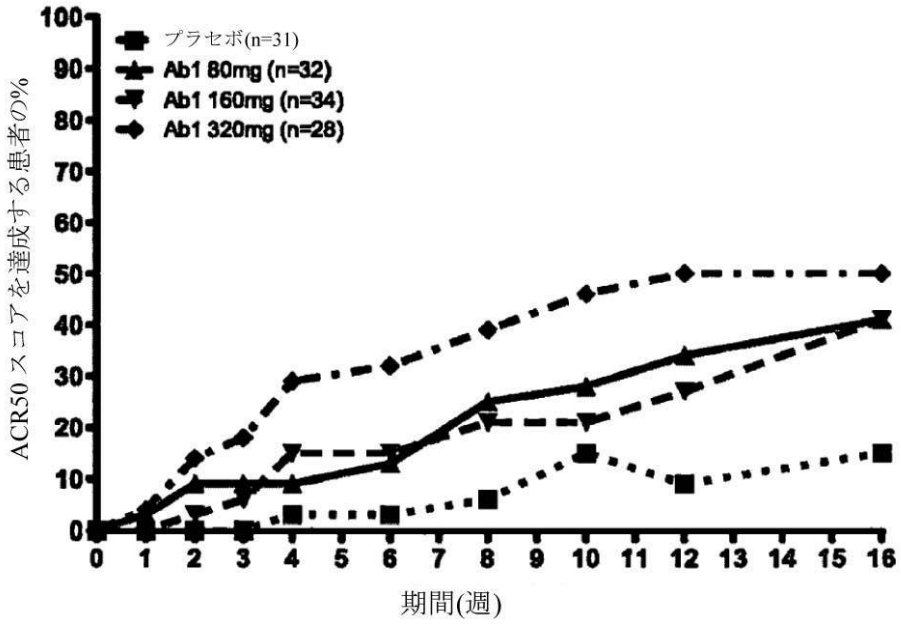
【図５７】

期間に対する、よい/普通の EULAR 反応を達成する患者の率（%）：メトトレキサートへの不十分な応答を有する関節リウマチ患者におけるプラセボ対 Ab1



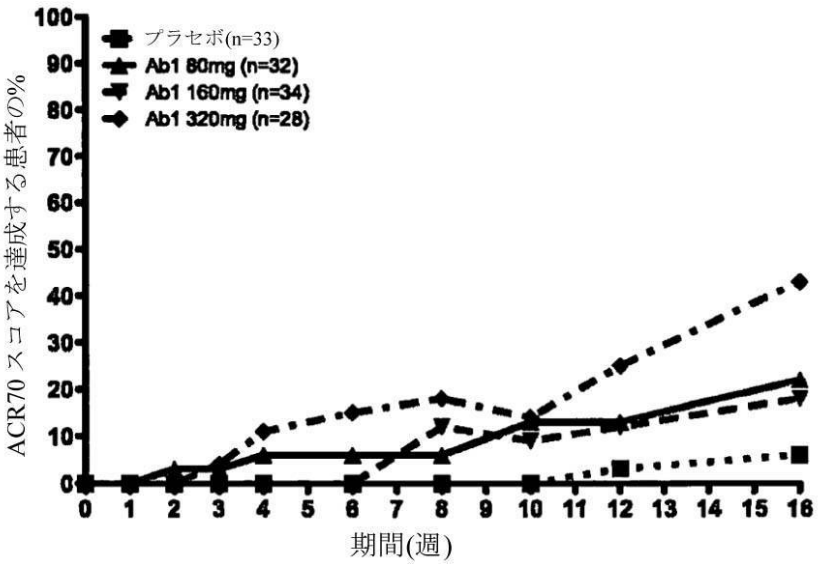
【図５８】

期間に対する、ACR50 スコアを達成する患者の率（%）:メトトレキサートへの不十分な応答を有する関節リウマチ患者におけるプラセボ対 Ab1

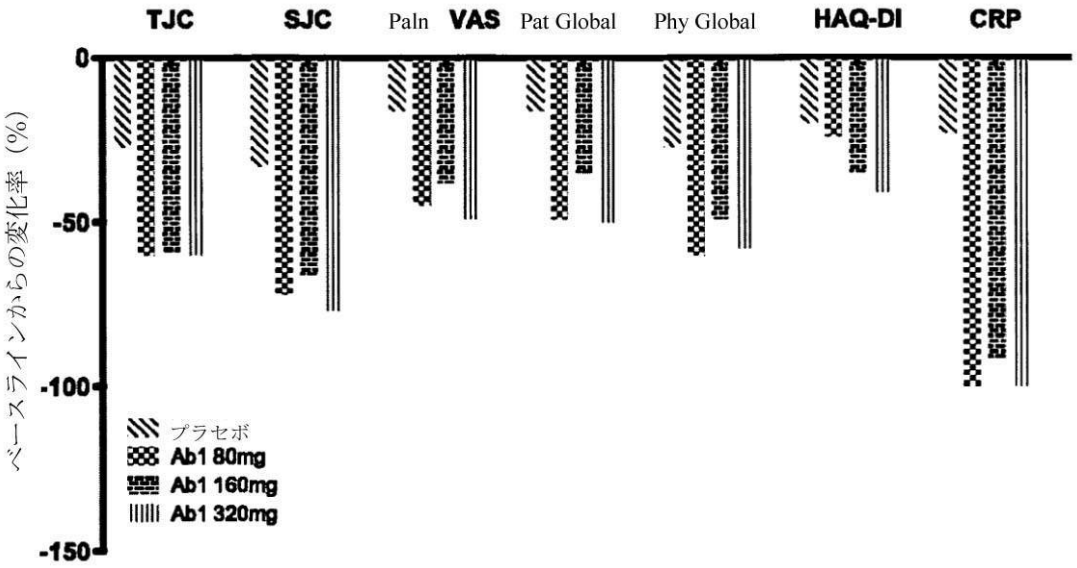


【図５９】

期間に対する、ACR70 スコアを達成する患者の率:メトトレキサートへの不十分な応答を有する関節リウマチ患者におけるプラセボ対 Ab1

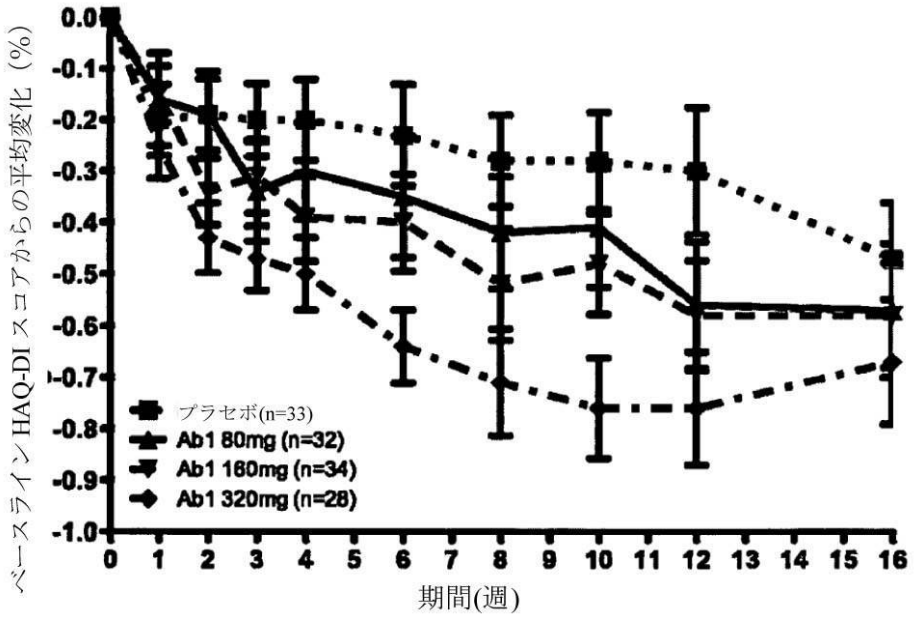


【図６０】



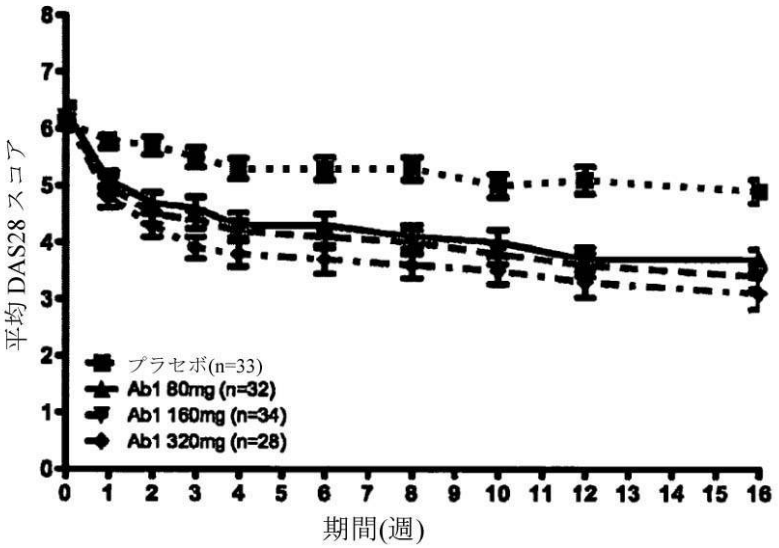
【図６１】

期間に対する HAQ-DI スコアのベースラインからの平均(±標準誤差)変化: メトトレキサートへの不十分な応答を有する関節リウマチの患者におけるプラセボ対 Ab1

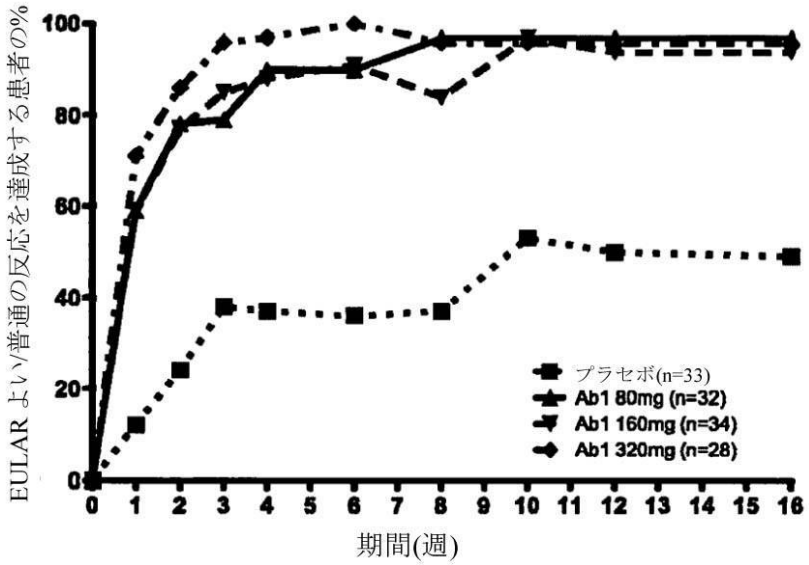


【図６２】

期間に対する平均(±標準偏差)DAS28-CRP スコア: メトトレキサートへの不十分な応答を有する関節リウマチ患者におけるプラセボ対 Ab1



【図６３】
期間に対する、よい/普通の EULAR 反応を達成する患者の率（%）
：メトトレキサートへの不十分な応答を有する関節リウマチ患者におけるプラセボ Ab1



【配列表】
2012509874000001.xml
【手続補正書】
【提出日】平成23年7月28日(2011.7.28)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】配列表
【補正方法】変更
【補正の内容】
【配列表】
2012509874000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 09/06274

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 39/395, C07H 21/04, C07K 16/24 (2010.01)
USPC - 424/133.1, 530/387.3, 536/23.53
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC(8): A61K 39/395, C07H 21/04, C07K 16/24 (2010.01)
USPC: 424/133.1, 530/387.3, 536/23.53

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
PubWEST (PGPB,USPT,EPAB,JPAB): IL-6, antibody, heavy, light, chain, CDR, disease, framework, alignment, rabbit, human, primate
esp@cenet: Alder, Garcia Martinez, Jensen, IL-6
Google Scholar: IL-6 antibodies framework sequence alignment disease

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y — A	US 2008/0075726 A1 (SMITH et al.) 27 March 2008 (27.03.2008), abstract; para [0013], [0015], [0023], [0076], [0084], [0091], [0106], [0107], [0124], [0161].	1-5, 140-144 — 6, 7, 9-12, 145, 146, 148-151
Y	US 2003/0219839 A1 (BOWDISH et al.) 27 November 2003 (27.11.2003), abstract; pg 36; SEQ ID NO: 43.	1-5, 140-144
Y	US 2007/0280941 A1 (CHUNG et al.) 6 December 2007 (06.12.2007), abstract; para [0022]; SEQ ID NO: 15.	1-5, 140-144
A	US 7,431,927 B2 (COUTO et al.) 7 October 2008 (07.10.2008), SEQ ID NO: 62; SEQ ID NO: 64.	6, 7, 9-12, 145, 146, 148-151
A	WO 2004/078938 A2 (BOWDISH et al.) 16 September 2004 (16.09.2004), Fig 9B, Example 2.	6, 7, 9-12, 145, 146, 148-151
A	US 2004/0014658 A1 (BOGIN et al.) 22 January 2004 (22.01.2004), SEQ ID NO: 44.	6, 7, 9-12, 145, 146, 148-151

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 April 2010 (21.04.2010)	02 JUN 2010
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
, PCT/US 09/06274

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 7,345,217 B2 (ZHANG et al.) 18 March 2008 (18.03.2008), SEQ ID NO: 916.	6, 7, 9-12, 145, 146, 148-151
A	US 6,709,660 B1 (SCARLATO et al.) 23 March 2004 (23.03.2004), SEQ ID NO: 191.	6, 7, 9-12, 145, 146, 148-151

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 09/06274

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 8, 13-139, 147 and 152-200
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P 35/00		4C087
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P 29/00		4H045
A61P 3/00	*(2006.01)*	A61P 3/00		
G01N 33/58	*(2006.01)*	G01N 33/58	Z	
A61P 7/00	*(2006.01)*	A61P 7/00		
A61P 31/12	*(2006.01)*	A61P 31/12		
A61P 3/02	*(2006.01)*	A61P 3/02		
A61P 37/02	*(2006.01)*	A61P 37/02		
A61P 37/06	*(2006.01)*	A61P 37/06		
C07K 16/24	*(2006.01)*	C07K 16/24		
C12N 15/09	*(2006.01)*	C12N 15/00	A	

(31)優先権主張番号 12/399,156
(32)優先日 平成21年3月6日(2009.3.6)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 12/366,567
(32)優先日 平成21年2月5日(2009.2.5)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 61/117,839
(32)優先日 平成20年11月25日(2008.11.25)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 12/502,581
(32)優先日 平成21年7月14日(2009.7.14)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 12/391,615
(32)優先日 平成21年2月24日(2009.2.24)
(33)優先権主張国 米国(US)

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

(74)代理人 100088926
弁理士 長沼 暉夫
(74)代理人 100102897
弁理士 池田 幸弘
(74)代理人 100097870
弁理士 梶原 斎子
(74)代理人 100140556
弁理士 新村 守男
(74)代理人 100143258
弁理士 長瀬 裕子
(74)代理人 100124969
弁理士 井上 洋一

(74)代理人 100132492
弁理士 弓削 麻理
(74)代理人 100163485
弁理士 渡邉 義敬
(74)代理人 100112243
弁理士 下村 克彦
(74)代理人 100162411
弁理士 井上 慎一
(72)発明者 ガルシア、マルティネス、レオン
アメリカ合衆国、ワシントン、ウッドインヴィル、トゥーハンドレッドフォーティンス ストリート エス．イー．４９２６
(72)発明者 ジェンセン、アン エリザベス カルヴァーリョ
アメリカ合衆国、ワシントン、ムキルテオ、ハーバー ポイント ブールバード １２３０３
(72)発明者 オルソン、ケイティ
アメリカ合衆国、ワシントン、ケンモア、エヌイー ワンハンドレッドエイティセカンド ストリート ６７００ ナンバーディー２０７
(72)発明者 デュツァー、ベン
アメリカ合衆国、ワシントン、シアトル、デクスター アベニュー エヌ．２４２２ ナンバー２０４
(72)発明者 レーサム、ジョン
アメリカ合衆国、ワシントン、シアトル、テンス アベニュー ２４０９
(72)発明者 コバチェビッチ、ブライアン
アメリカ合衆国、ワシントン、スノーホーミシュ、トゥーハンドレッドサーティサード ストリート エスイー １３９１６
(72)発明者 スミス、ジェフリー ティー．エル．
アメリカ合衆国、ワシントン、ベルビュー、エヌ．イー．トゥウェルフス ストリート １０２７０、アパートメント エフ３０７
(72)発明者 リットン、マーク
アメリカ合衆国、ワシントン、シアトル、ダブリュー レイエ ストリート ９１３
(72)発明者 シャッツマン、ランドール
アメリカ合衆国、ワシントン、レッドモンド、トゥーハンドレッドサーティエイス プレース エヌイー ５７３３

Ｆターム(参考) 2G045 FA11 FB01 FB07 FB11
4B024 AA01 AA11 BA56 CA04 DA02 DA05 DA12 EA02 EA04 FA02
GA11
4C084 AA13 NA14 ZB112 ZB262 ZC212
4C085 AA13 AA14 BB17 CC02 CC23 DD62 DD63 EE01 GG01
4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 NA14 ZB11 ZB26 ZC21
4C087 AA01 AA02 BC83 CA12 NA14 ZB11 ZB26 ZC21
4H045 AA11 AA30 DA76 EA20 FA74